日消外会誌　25（9）：2259～2268，1992年

会長講演

# 膵炎の病態と治療

神戸大学医学部第1外科
斎　藤　洋　一

教室で経験した251例の急性膵炎例を通じて問題と思われた点を抽出し，それらを解決すべくこれまでに行ってきた基礎的検討を中心にその成績を述べた．まず，膵炎の初期病態を明らかにし，特に微小管の障害が関与している可能性を指摘した．胆石膵炎では，発症に胆汁酸の膵外分泌促進作用が関与する可能性と重症化における膵管内圧上昇の重要性を，他臓器障害に関しては，腹水中の肝細胞障害因子，肺障害でのマクロファージの関与，腎障害，膵循環障害におけるミトコンドリア障害とフルオロカーボンによる治療の可能性を見いだした．重症化機構に免疫能低下が関与すること，その予防に経腸栄養が有利であることも指摘した．重症度と予後判定に trypsin protein esterase 活性の測定が有用であることも判明した．治療に関しては，腹膜灌流と血漿交換の意義を明らかにし，外科治療と組み合わせた積極的な治療が本疾患の治療成績向上に結びつくものと考えられた．

**Key words**: cell biology of cuute pancreatitis, organ failure in acute pancreatitis, peritoneal lavage, plasma exchange, surgical treatment of acute pancreatitis

## I. はじめに

急性膵炎は，1889年 Fitz[1]による報告を嚆矢としてその病態の極めて多彩であることで知られており，数日の安静で完全に治癒するものから，わずか1日の経過で死に至る，いわゆる「腹卒中」，「膵卒中」といわれるものまで幅広い重症度を持つ疾患である．

厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班の全国調査[2]によると，わが国では1年間に重症1,500（1,000～2,000）症例，中等症3,000（2,000～4,000）症例，軽症10,000（6,500～13,500）症例の患者発生が想定され，しかも1991年より特定疾患医療給付対象疾患となり関心が高まっているものである．

今回，第39回日本消化器外科学会では主題として「消化器外科における新しい展開―基礎の再認識」を掲げているので会長講演として「膵炎の病態と治療」を選択し，教室でこれまで行われた病態と治療の結びつきに関する基礎的実験的検討を中心に述べた．

## II. 教室症例の概要

教室における急性膵炎症例は251例である．成因別にみるとアルコール性58例，23.1%，胆石45例，17.9%，特発性96例，38.2%，その他52例，20.7%である．これらを厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班の重症度判定基準でみると重症75例，29.9%，中等症54例，21.5%，軽症122例，48.6%である．これらの症例中外科的治療が行われたものは73例，24.3%であるが，保存的治療例での死亡例は5例，2.8%である．死亡例を重症別でみると重症75例中15例20.0%，中等症54例中2例，3.7%，軽症122例中1例，0.8%となっている．

## III. 軽症膵炎の発症機構とその治療法

急性膵炎の初期病態としては，膵内での消化酵素の活性化現象が不可欠である．しかも，いわゆる原因不明なものや胆石性，薬剤性のものの発症機構には酵素原顆粒の細胞内輸送障害が関与しているものと考えられる．

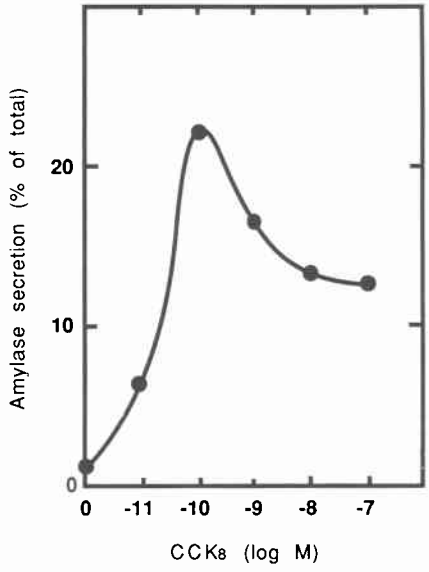
すなわち，この型の実験モデルとしてのセルレイン膵炎では，何らかの原因で正常の酵素原顆粒の分泌機構が障害されるために，酵素原顆粒とライソゾームの融合が起こり，large vacuole を形成し膵酵素がライソゾーム酵素によって活性化され浮腫性膵炎が引き起こされるものと想定されている[3]．これら一連の現象が発生する機序として次のような実験成績がその基盤となる．

ラットの単離膵腺房に対して，コレシストキニン

＊第39回日消外会総会

＜1992年5月13日受理＞別刷請求先：斎藤　洋一
〒650　神戸市中央区楠町7―5―1　神戸大学医学部第1外科

**Fig. 1** Dose response curve of $CCK_8$ on amylase secretion from isolated rat pancreatic acini. The acini were incubated with indicated concentrations of $CCK_8$ for 20min. The results shown are representative of three independent experiments.




(CCK) を投与すると二相性の反応を示す．すなわち，**Fig. 1** に示すように$1\times10^{-10}$M $CCK_8$刺激下では，アミラーゼ分泌は最大反応を示すが，それより高濃度ではかえって分泌が抑制された．

一方，CCK 刺激後の膵腺房を形態学的に観察すると，$1\times10^{-10}$M $CCK_8$による最大刺激後の腺房は，細胞内の酵素原顆粒がほぼ消失した．これに対して，$1\times10^{-8}$M $CCK_8$による過剰刺激後ではエオジン好性の酵素原顆粒の停滞とともに，腺房細胞内にセルレイン膵炎において特徴的な空胞形成が認められ，膵炎の発症が腺房細胞レベルでの酵素原顆粒分泌障害によることが明瞭に示された[4]．

CCK は，膵腺房細胞の細胞膜に存在するその特異的受容体に結合し，これを活性化して膵酵素分泌を引き起こすことが知られている[5]．CCK 受容体が活性化されると腺房細胞内では，蛋白質リン酸化酵素である C-キナーゼの活性化と，細胞質内へのカルシウム動員が起こることが確認されている[6]．これらの現象は CCK 受容体を介さず，直接に，フォルボールエステルである TPA とカルシウムイオノフォアである A23187の投与によっても引き起こすことが可能であった．さらに，その両者を同時投与すると相乗的に酵素分泌を引き起こすことができた．しかし，このようにして引き起こした酵素分泌も，高濃度の CCK 投与により抑制されることを確認し報告している[7]．

すなわち，CCK 受容体には，低濃度の CCK によって活性化される高親和性受容体と高濃度 CCK によって初めて活性化される低親和性受容体の 2 種類が存在することが明らかになっており，低濃度 CCK により CCK の高親和性受容体が活性化され，ひきつづいて C キナーゼ活性化カルシウム動員が起こり，その一方で高濃度 CCK による低親和性受容体を介した抑制機構が作動し，酵素分泌機構が抑制されるのであろうと考えられる．したがって，ある濃度以上の CCK による刺激が付加された場合には膵外分泌抑制がみられるであろうとの成績が得られた．

一方，最近各種の分泌細胞における分泌現象に，細胞骨格の構成成分である微小管が重要な機能を果たしていることが明らかになった．実際，微小管の形成阻害剤であるコルヒチンを投与すると膵外分泌は停止することが知られており，微小管は膵腺房細胞内における酵素原顆粒の輸送機構においてレールのような機能を果たしているものと考えられている．

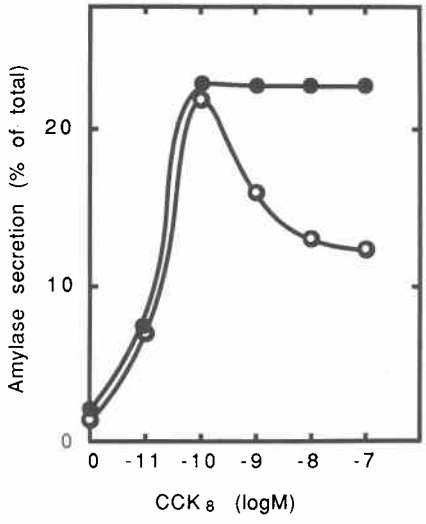
タキソールは西洋イチイからの植物抽出物質であり，抗腫瘍，抗核分裂活性から，抗癌剤としての有用性が検討されているものであるが，この物質はコルヒチンと異なり，チュブリンの重合を促進し微小管を案定化させる作用を持っているので，この物質に注目して次の様な実験を行った．

すなわち，ラット単離膵腺房の CCK によるアミラーゼ分泌に対するタキソールの効果を示すと **Fig. 2** のごとくとなる．勿論，タキソール単独ではアミラーゼ分泌は引き起こされないが，CCK 過剰刺激時にみられる分泌抑制をタキソール添加により解除することが可能であった．

これらの実験をふまえて，薬理量のタキソールを前投与したラッドにセルレイン膵炎を作成して，タキソールの効果を検討したところ，タキソール前投与群では，セルレイン膵炎に見られる腺房細胞内の空胞形成が消失し，血清アミラーゼ値も正常化し，膵の浮腫も軽減し，タキソール投与によってセルレイン膵炎の発生が完全に阻止された．

さらに，抗トリプシン抗体を用いて，トリプシンの細胞内での局在を検討したところ，セルレイン膵炎では，トリプシンは大部分が腺房細胞内に留まっており，セルレインの過剰刺激による膵酵素分泌障害が観察さ

**Fig. 2** Effect of taxol on in vitro CCK-induced amylase secretion. Isolated rat pancreatic acini were incubated with indicated concentrations of $CCK_8$ in the presence (●) or absence (○) of 50 $\mu$M taxol for 20min. The results shown are representative of three independent experiments.




れた．これに対して，タキソール投与群では，トリプシンの局在が腺腔内に確認され分泌抑制が解除されていることが判明した[8]．これら一連の実験結果から，微小管障害による膵酵素分泌障害が，いわゆる原因不明の膵炎の成因として存在する可能性があり，微小管障害の解除が治療手段に結びつくのではないかと考えている．

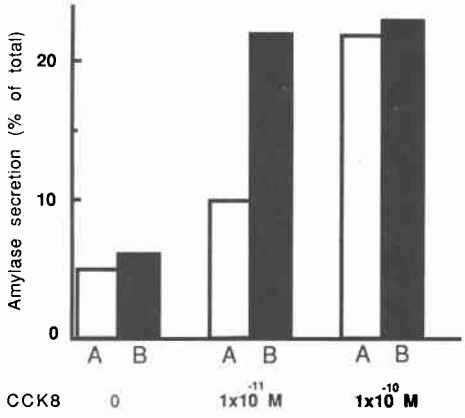
## IV．胆石膵炎の発症機構とその重症化因子

胆石による膵炎の存在も良く知られているが，Opie[9]の Common Channel Theory や White[10]の 相関説などが有名である．一般に胆石性膵炎は軽症といわれているが必ずしもそうではなく，教室例でも45例中15例，33%の重症例を認めた．

このような胆石性膵炎においては，その発症の機構，重症化機序の解明が治療方法の開発に重要な鍵となってる．

ラット単離膵腺房を用いて CCK によるアミラーゼ分泌に対する 2 次胆汁酸であるデオキシコール酸(DCA)の効果を検討した．**Fig. 3** のごとく，DCA は 250$\mu$M 程度の濃度では膵腺房を破壊することなく，またそれ自身ではアミラーゼ分泌を引き起こすことはない．また CCK の最大刺激時においては DCA 添加による上乗せ効果はみられない．しかし，$1\times10^{-11}$M $CCK_8$

**Fig. 3** Effect of DCA on amylase secretion from isolated rat pancreatic acini. The acini were incubated with indicated concentration of $CCK_8$ in the absence (A) or presence (B) of 250$\mu$M DCA for 20min. The results shown are representative of three independent experiments.




の中程度の刺激によるアミラーゼ分泌をほぼ最大レベルまで促進した．他の胆汁酸においても同様の結果が得られ，胆汁酸には CCK に対する膵外分泌の感受性を亢進させる作用のあることが判明した[11]．

すなわち，これら一連の実験成績から胆石性膵炎の発症に関する新しい考え方として，膵腺房周囲の胆汁酸濃度が上昇し CCK 刺激に対する感受性が亢進したところへ，内因性 CCK 分泌亢進により前述した低親和性受容体が活性化され，酵素分泌が細胞レベルで障害される．そのために酵素が細胞内で活性化され，浮腫性膵炎が発症してくるものと考えている．

次に，胆石性膵炎の重症化における膵管閉塞の影響を実験的に検討してみた．ラットの胆膵管を十二指腸流入部で結紮し，1 時間後に過宮剰刺激量のセルレインを投与することにより，セルレイン膵炎を作成した．通常，セルレイン膵炎は浮腫性膵炎にとどまり膵に出血性変化はみられないが，この実験のようにあらかじめ胆膵管結紮を行うと，膵に著明な出血像を観察できた．

一方，イヌの膵管に30%（DCA）を低圧注入して出血性膵炎を作成し，そのモデルにおける膵管胆管内圧を測定したところ，減衰時間，膵管残圧ともに著明に上昇し，特に膵管残圧は高値を持続していた[12]．

すなわち，胆石性膵炎においては，何らかの原因で膵管内圧が上昇し，それが遷延すると浮腫性膵炎から出血性膵炎に移行し，さらに膵管内圧上昇が増悪する

という悪循環が存在する可能性が示唆され，早期の確実な膵胆管系のドレナージにより重症化を防ぎうる可能性が示唆された．

## V．他臓器障害の発生機構とその対策

intensive care system が確立した最近2年間の自験例について臓器障害の頻度と死亡率を検討したところ，肝障害はアルコール性膵炎の占める割合が高いため，29.0%に認められたが，これに対して腎障害は19.4%，肺障害は6.5%，循環障害は12.9%に発現した．その発現した場合の死亡率は後者3障害については，おのおの66.7%，66.7%，75.0%であり，肝障害と比べると高いことが示された．

ラット DCA 膵炎の腹水を健常ラットの静脈内および腹腔内に投与して2日後の血清 GOT，GPT を測定したところ，**Fig. 4** のごとく対照群に比べて明らかに GOT, GPT 値が高値を示し，膵炎腹水中には肝障害を引き起こす物質が含まれていることが推測された．この膵炎ラットの腹水を健常ラットから調整した初代培養肝細胞に添加して，MTT 法によりその viability におよぼす影響を検討したところ，膵炎腹水は初代培養肝細胞に対して障害活性を示し，この障害作用には **Fig. 5** のごとく用量依存性，時間依存性が明らかであった．このように，膵炎腹水中には肝細胞を直接障害しうる因子が含まれていると考えられ，膵炎時における腹水排除の治療的意義を示唆する成績と考えられ

**Fig. 4**　Effects on serum transaminase activities in rats of the administration of ascitic fluid from rats with DCA-induced acute pancreatitis. Ten and three ml of ascitic fluid was adminstrated to rats intraperitonelly (A) and intravenously (B), respectively. Same doses of saline were administered intraperitoneally for controls (C). Serum transaminase activities were assayed 2 days after the administration. Mean±S.D..

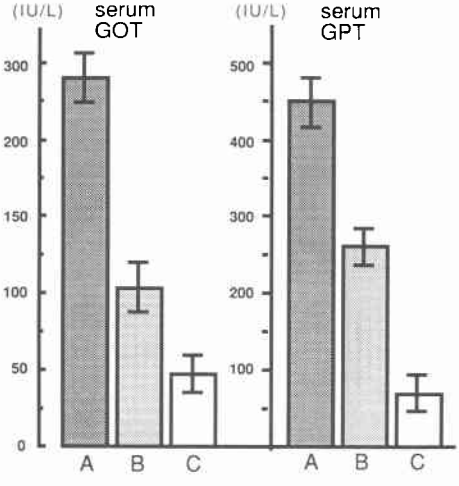



**Fig. 5**　Effect of ascitic fluid from rats with DCA-induced acute pancreatitis on viability of hepatocytes in primary cultures. A : dose effect was evaluated by incubating the hepatocytes with indicated concentrations of the asctic fluid for 5 hours. B : time effect was evaluated by incubating the hepatocytes with 5%ascitec fluid for indicated periods of time. Results shown are representative of three independent experiments.

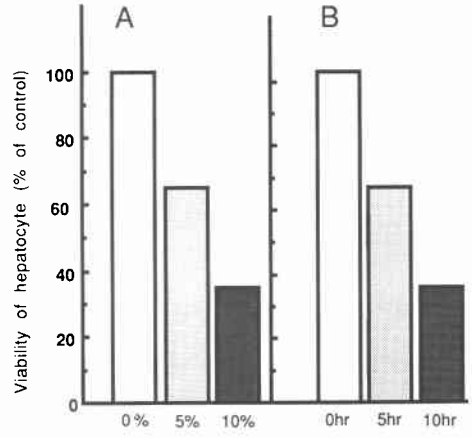



**Fig. 6**　A typical clinical case with pulmonary impairment associated with acute pancreatitis. $PaO_2$ : 59.5mmHg, $PaCO_2$ : 37.2mmHg, pH : 7.323, B.E. : −4.8meq/$l$, $SatO_2$ : 92.3%, WBC : 13,000/mm³, Hct : 51.4%

た．

本疾患における肺障害は，早期における換気障害と後期合併症の際の他臓器不全の1つとしての肺障害の2つの病態が考えられる．

**Fig. 6** は，発症早期における肺障害の典型例を提示したものである．アルコール性慢性膵炎の急性増悪2日目に軽度の呼吸困難を訴えた．この時点での胸部写真は，ほぼ正常であるが，血液ガス像は低酸素血症を示している．急性膵炎の発症早期には輸液過剰による肺水腫以外に，換気障害を起こす特異な病変が存在することを示している．

本症における早期肺合併症の発生には，フォスホリパーゼ $A_2$ や好中球エラスターゼの関与が考えられているが，それ以外に肺の網内系の関与を想定し，ラットDCA膵炎の肺におけるマクロファージの活性化をNBT法を用いて検討した．**Fig. 7** のごとく，DCA膵炎の肺においては正常肺と比べて，明らかにマクロファージにおいて活性酸素により還元されたフォルムアザンの沈着が亢進し，肺においてもマクロファージの活性化が確認された．すなわち，肺障害においても，マクロファージ活性化による障害機構が存在することが示唆された．

急性膵炎時の腎障害については，ラットの膵管にトリプシンを逆行性に注入して作成した急性膵炎モデルでは，発症早期から血清クレアチニン，BUNが著明に上昇し，腎障害が出現することを確認している[13]．しかも，同モデルでの腎のミトコンドリアにおける電子伝達系の酵素活性をみると，膵炎群では腎における電子伝達系の障害が示された．このことは，急性膵炎の腎障害の発生機序において腎局所における循環・呼吸障害の存在を示していると考えられた．

次に，急性膵炎における循環動態を検討した．イヌの30%DCA膵管内注入による出血性壊死性膵炎において，麻酔下では循環動態，局所還流，分泌能などが異なるため，無麻酔の意識下での循環動態などを検討しうるモデルを作成し検討した[14]．発症後3時間目より心拍出量，中心静脈圧ともに50%程度に低下した．しかし，十分量の輸液を行うと両者ともに低下が消失し，これら初期の循環障害が血管の透過性亢進による

**Fig. 7** Activation of pulmonary macrophages in rat with DCA-induced pancreatitis. The activation of the macrophages was evaluated by in situ MTT method 5 hours after retrograde intrapancreatico-injection of DCA. A, normal control; B, DCA-induced pancreatitis. Arrowhead indicates one of the typically-activated macrophages.

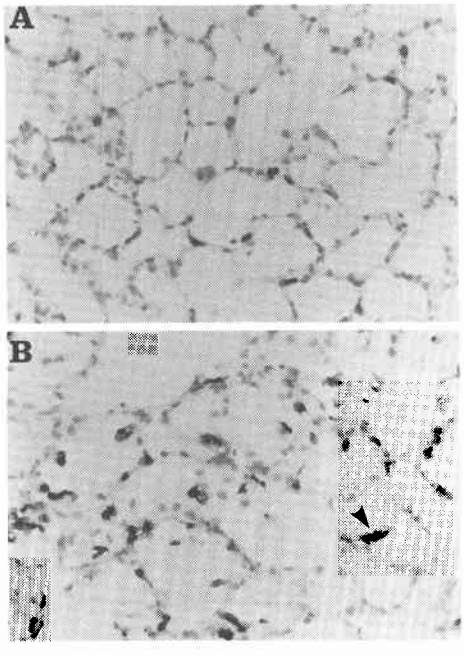



**Fig. 8** Effect of PFC administration on tissue oxygen pressure of the canine pancreas with DCA-induced hemorrhagic pancreatitis. The intravenous administration of PFC (●) or lactate Ringer solution (○) was begun 3 hours after retrograde intrapancreatico-injection of DCA.

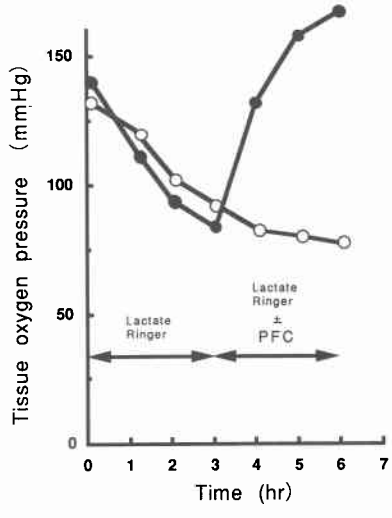
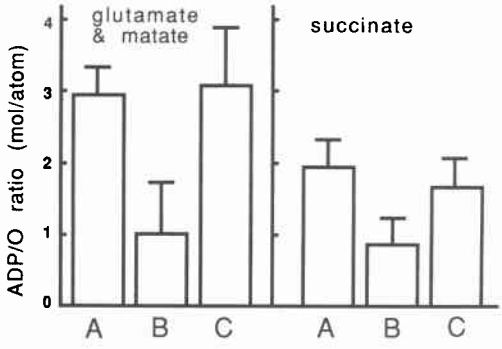


**Fig. 9** Effect of intravenous administration of PFC on mitochondrial respiratory function in canine pancreas with DCA-induced pancreatitis. A, normal controls ; B, pancreatitis without PFC administration ; C, pancreatitis with PFC administration.




hypovolemia によることが極めて明瞭に示され，臨床例での早期輸液の必要性を裏付ける成績が得られた[14]．

一方，同一モデルで，膵の組織内酸素分圧を検討した．膵炎作成後，経時的に膵組織酸素分圧は低下したが，この低下は乳酸加リンゲルの輸液によっても防止できなかった．そこで，全身の循環動態の改善にもかかわらず膵の微小循環に障害が存在するものと考え，低分子で酸素を運搬し組織を酸素化しうる人工血液 perfluorochemical（PFC）のひとつである perfluorodecarin を投与したところ，PFC 投与直後より酸素分圧の回復が認められ，前値以上の値となった（**Fig. 8**）．また，この際には膵のミトコンドリアにおける電子伝達系にも障害が起こるが，**Fig. 9** のごとく PFC 投与はこのミトコンドリアの障害にも改善効果があることを確認している[14]．

## VI. 膵炎の重症化と感染，その対策

急性膵炎の後期合併症を教室の重症例についてみると，その発生頻度は24％で死亡率は71％であるが，数回の手術にもかかわらず感染症に起因する後期合併症が続発し，最終的には敗血症によって死の転帰を取るものが多く，その病態の解明が急務となっている．

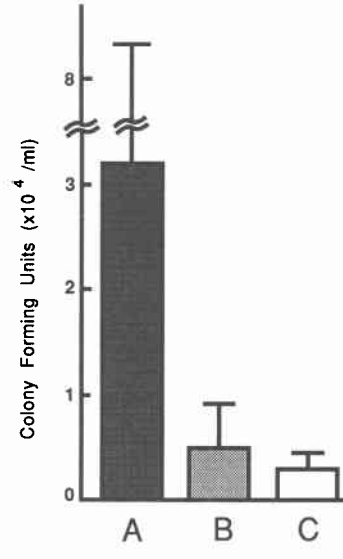
膵壊死と膵膿瘍からの重症化機序を検討する目的で，ウサギ膵を10％オレイン酸によって部分還流することにより部分膵壊死を作成した．このモデルではオレイン酸によって還流された部分は出血性壊死に陥り正常部分と明らかに境されている．このモデルでは，一過性に血中膵酵素，CRP 値などが上昇するが，致死的な膵炎とはならない．

このモデルを用いて，膵壊死から敗血症に至る後期合併症の発生機序を検討した．膵壊死に加えて，その部位への細菌接種を行った群では膵膿瘍は作成しうるものの，死亡例は認められなかった．そこで，敗血症の発生過程において重要な鍵であると考えられるエンドトキシンの影響を検討した．エンドトキシン10$\mu$g を単独で静注してもウサギは死亡することはないが，膵膿瘍作成と同時に同量のエンドトキシンを投与すると，全例24時間以内に死亡した．この結果から膵壊死から敗血症に至る進展過程にエンドトキシンに代表される免疫障害の関与が示唆された．

急性膵炎における膵膿瘍や後腹膜膿瘍の発生機序に，腸内細菌の腸管内からの移行現象，いわゆる bacterial translocation が指摘されている．一方で，腸内細菌巣の変化や内因性エンドトキシンの移行現象に完全静脈栄養（TPN）が不利に働く可能性が考えられ，TPN に替わる経腸栄養（ED）との比較を行った．

1％DCA をラットの膵管に注入し膵炎を作成し，7日後に腸間膜リンパ節を培養し，bacterial translocation を検討した．**Fig. 10** のように TPN 群では著明な細菌移行を認めたが，ED 群では，明らかにその抑制傾向が認められた．さらに，このモデルでの小腸の絨毛の高さを検討比較したところ，TPN 群では絨毛の

**Fig. 10** Advantage of ED in control of bacterial translocation associated with DCA-induced pancreatitis in rats. A, TPN group ; B, ED group ; C. normal controls.



高さが有意に低下するのに対して，ED群では対照群との差を認めなかった．

これらのモデルで，リンパ球系の免疫能の指標として脾臓と末梢血中でのリンパ球サブセットCD4/8比を検討した．TPN群では対照群と比べ低下傾向が見られるのに対し，ED群では対照群との差が見られていない．

すなわちこれらの結果は，膵炎に対してTPNを施行すると腸内細菌の移行を助長し易い環境が形成され全身の免疫能の低下をきたすこと，ED施行によりこれらが防止できる可能性があることを示唆するものと考えている．したがって，教室では重症急性膵炎の臨床症例の栄養管理としては，できるかぎり腸瘻を作成してEDによることを基本方針としている．

## VII. 重症度の判定

プロテアーゼと結合していない$\alpha_2$マクログロブリン（$\alpha_2$MG）量を反映するとされるtrypsin protein esterase(TPE)活性測定の有用性を検討した．イヌに30%DCA膵管内注入による壊死性膵炎を作成すると，**Fig. 11**のごとく経時的に血清TPE活性は低下した．生存群では3日目より回復傾向が見られたのに対し，死亡群ではそのまま低下を続け，血清TPE活性が予後を反映することが示された．一方，死亡群において，血清$\alpha_2$MG量の動きと比較すると，$\alpha_2$MG値は死亡群においても4日目より回復傾向を示し，TPE活性の方がより有用な指標となることがうかがえた[15]．

これらの基礎データをふまえて，臨床症例の重症度判定と発症早期の血清TPE活性値の相関について正常血清も含めて検討すると，正常群，厚生省重症度判定基準による軽症•中等症群と，重症群の3群間では，各群の間に有意のTPE活性値の差が認められた．

## VIII. 腹膜灌流・血漿交換法の意義

腹水中のTPE活性の動きは$\alpha_2$MGと異なり，経時的にみても大きな動きが見られる．**Fig. 12**は，イヌの30%DCA膵炎モデルで，経時的に腹水を採取してそのTPE活性を測定したものである．TPE活性は，発症3時間目より低下し，以後も引き続いて低下傾向を示した．これに比べ，RIA法にて測定した$\alpha_2$MG濃度はほとんど変動せず，腹水中へ逸脱した膵酵素が$\alpha_2$MGと結合し$\alpha_2$MGを消費していることが考えられた[16]．

また，急性膵炎における膵酵素逸脱現象をホスフォリパーゼ$A_2$を指標として，重症度別，部位別に検討したところ，血清中では，重症モデルの方が酵素逸脱が早期に認められるが，6時間後ではほぼその差が見られなくたるのに対し，腹水中では重症例と軽症例の差が著しく，その値も血清中に比べて著明に高いことが明らかになった[17]．

組織破壊力の強いホスフォリパーゼ$A_2$の測定においてこのような動きが見られることは，臨床例におけるこれらの膵酵素の血清と腹水での診断的価値の相違を裏づける成績と評価される．

ラット摘出膵還流モデルを用いて膵酵素の逸脱経路を検討した．摘出還流膵の膵管に1%DCAを低圧注入して膵炎モデルを作成し，門脈および浸漬液中に逸脱しているトリプシン量を測定した．このモデルでは，浸漬液が腹水に相当する．門脈中への酵素逸脱は対照

**Fig. 11** Serum TPE activity in dogs with DCA-induced pancreatits. A, serum TPE activities in survived (○) and died (●) groups; B, serum TPE activity (●) and $\alpha_2$ macroglobulin concentration (○) in the died group.

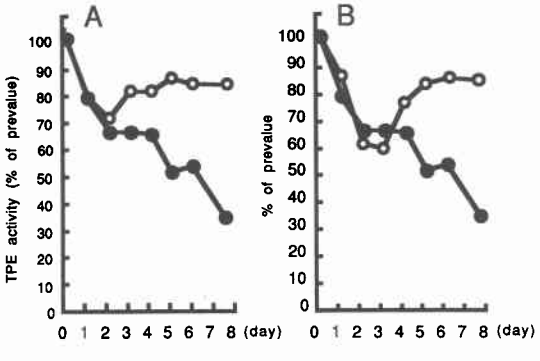



**Fig. 12** Changes in TPE activity (●) and $\alpha_2$ macroglobulin concentration (○) in ascitic fluid assciated with canine DCA-induced pancreatitis.

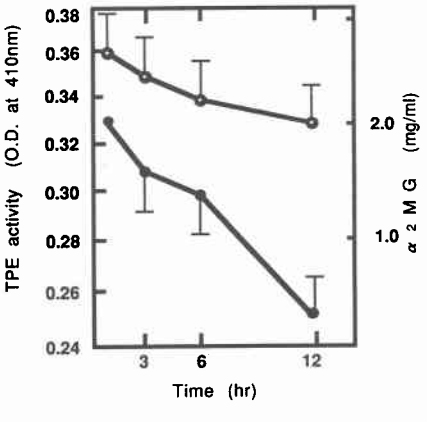
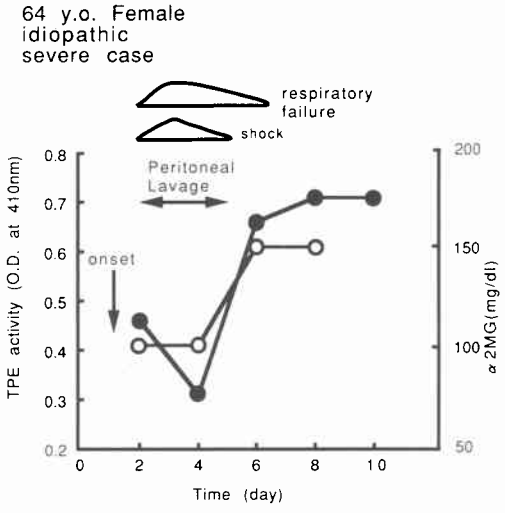


**Fig. 13** Changes in serum TPE adtivity (●) and $\alpha_2$ macroglobulin concentration (○) in a patient with severe acute pancreatitis.

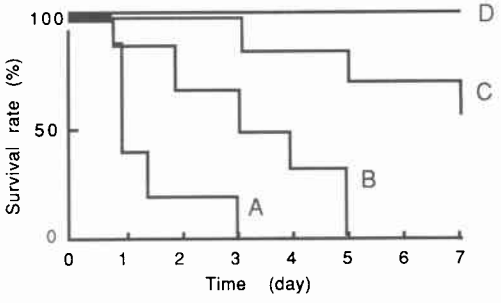



と比べて軽度でその頂値も低いのに比べ，浸漬液中へは膵炎作成直後より大量の酵素逸脱を認められた．この結果は，膵炎における酵素逸脱経路として，直接門脈に流入する経路よりは腹腔内にいったん出て腹膜から再吸収されてくる経路を取るものが多いことを示している[18]．

**Fig. 13** は，臨床例において腹膜灌流を施行した症例の経過を，TPE 活性と $\alpha_2$MG の推移とともに示したものである．症例は成因不明の重症急性膵炎であるが，発症後48時間以内に開始した腹膜灌流によって，ショックと呼吸不全より離脱し回復している．この経過を TPE 活性の動きが忠実に反映しており，腹膜灌流によって腹腔内に逸脱した膵酵素とその関連物質が除去されたため，生体防御機構が保持されたものと考えられた．

また，イヌ30%DCA 膵炎モデルにおいて血漿交換の治療効果を検討するために，出血性壊死性膵炎作成3時間後に100ml/kg のイヌ新鮮凍結血漿による血漿交換を施行した．早期に行った血漿交換により血清 PSTI 値には著効が得られている[19]．さらに，同一モデルで，血漿交換をその施行時期，回数，量などについて生存率から検討した．**Fig. 14** のごとく血漿交換を行わなかった対照群は36時間後にはほとんどが死亡した．これに対して，初期に3回，血漿交換を行った群では生存例を得ている．これを臨床例での適応として換算すると，約60ml/kg/day の血漿交換が有効という

**Fig. 14** Effect of plasma exchange on survival rate in the dogs with DCA-induced necrotizing pancreatitis.
A, without plasma exchange ; B, treated with one session of plasma exchange ; C, treated with two sessions of plasma exchange ; D, treated with three sessions of plasma exchange.




ことになる．

## IX．外科療法導入の意義

イヌの膵管に30%DCA を脾臓側にのみ選択的に注入し作成した部分的壊死性膵炎において作成3時間後に膵の壊死部分の切除を行うと，血清 PSTI の値は急速に低下し，PSTI の値からみると極めて効果ありと判定できた．しかし，膵壊死部切除のみでは24時間以内にすべて死亡した．またこのシリーズでは，酵素阻害剤単独投与群でも生存率で見ると効果が認められなかった．しかし，両者を合わせて施行した群では，生存例が得られている．このことは重症急性膵炎の多彩な病態に対しては，単一の治療では不十分であり，病態に応じた複数の治療法を時期を失わず施行することが必要であること示唆してくれる実験成績と考えた．

〔研究協力者〕

大柳治正，関田幹雄，奥村修一，戸嶋和彦，杉原順一，山本正博，黒田嘉和，長田　裕，佐藤哲夫，柏木亮一，中山伸一，高　弘一，竹山宜典，芦田卓也，小野山裕彦，中西宏之，松尾雅司，馬場隆一，藤原英利，塚本好彦，上田　隆，金田邦彦，大森俊彦，豊川晃弘，足立雅尚，藤川雄三，堀　裕一，廣吉基己，原之村博，笠原　宏，野村秀明，小谷譲治

## 文　献

1) Fitz RH : Acute pancreatitis—A consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagi, supprative, and gangrenous and of disseminated fatnecrosis. Boston Med Surg J 120 : 181—187, 1989
2) 山本正博：日本における重症急性膵ご診断と治療の手びき．国際医書出版，東京，1991, p11—26

3) Steer ML, Meldolesi J: The cell biology of experimental pancreatitis. New Engl J Med 316: 144—150, 1987
4) 竹山宜典, 斎藤洋一：膵炎治療薬としてのセクレチン—膵外分泌促進による膵炎治療の可能性. 胆と膵 12: 287—292, 1991
5) Jensen RT, Lemp GF, Gardner JD: Interaction of cholecystokinin with specific membrane receptors on pancreatic acinar cells. Proc Natl Acad Sci USA 77: 2079—2083, 1980
6) Takai Y, Kikkawa U, Kaibuchi K et al: Membrane phospholipid metabolism and signal transduction for protein phosphorylation. Adv Cyclic Nucleotide protein phosphorylation Res vol 18. Raven Press, New York, 1984
7) Nakanishi H, Ohyanagi H, Takeyma Y et al: Mode of inhibiotry action of cholecystokinin in amylase release from isolated rat pancreatic acini-inhibition of secretory process post to protein kinase C-calcium ion system. Biochem Biophys Res Commun 154: 1314—1322, 1988
8) Ueda T, Takeyama Y, Kaneda K et al: Protective effect of a microtuble stabilizer taxol on caerulein-induced acute pancreatitis in rat. J Clin Invest 89: 234—243, 1992
9) Opie EL: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull Johns Hopkins Hosp 12: 182—185, 1902
10) White TT, McAlexander RA, Magee DF: The effect of gastric distention on duodenal aspirates in man. Gastroenterol 44: 48—51, 1963
11) Takeyama Y, Nakanishi H, Ohyanagi H et al: Enhancement of secretagogue-induced phosphoinositide turnover and amylase secretion by bile acids in isolated rat pancreatic acini. J Clin Invest 78: 1604—1611, 1986
12) Fujiwara H: Pressure measurement in pancreatic duct and biliary duct system in dogs with acute pancreatitis. Kobe J Med Sci 37: 47—55, 1991
13) 長田 裕：急性膵炎時の腎エネルギー代謝に関する実験的研究. 神戸大医紀 45: 31—41, 1984
14) 中山伸一, 山本正博, 大柳治正ほか：急性膵炎の循環動態と人工血液（Perfluoro chemical 乳剤）投与の意義に関する実験的研究. 膵 蔵: 38—50, 1989
15) 松尾雅司, 山本正博, 馬場隆一ほか：重症急性膵炎における血中 protease inhibitor—とくに $\alpha_2$ macroglobulin の動態に関する研究. 膵臓 4: 7—14, 191989
16) 馬場隆一, 竹山宜典, 金田邦彦ほか：重症急性膵炎における腹水中のプロテアーゼ, アンチプロテアーゼの動態について. 消化器科 13: 337—339, 1990
17) 小野山裕彦, 山本正博, 斎藤洋一：ラット急性膵炎モデルにおける血清中, 腹水中, 膵組織中の phospholipase $A_2$の動態に関する実験的研究. 日消病会誌 86: 60—69, 1989
18) 柏木亮一, 山本正博, 大柳治正ほか：急性膵炎の重症化因子に関する実験的研究—ラット摘出膵灌流法による carbachol と trypsin の膵酵素逸脱に及ぼす影響. 膵臓 2: 472—483, 1987
19) 大橋 修：重症急性膵炎に対する血漿交換療法の意義についての実験的検討. 神戸大医紀 48: 105—111, 1987

## Basic and Clinical Approach for Acute Pancreatitis

Yoichi Saitoh
First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

In our past experience with 251 cases of acute pancreatits, several problems have emerged. We have conducted basic analysis in hope of solving them. The results of our investigation are presented in this paper. First, the pathogenesis in initial stages of the disease is illustrated whereas disarray of pancreatic acinar microtubules is suggested to be involved in this process. In case of biliary pancreatitis, the promoting effect on pancreatic secretion by bile acids may trigger the disorder. In addition, intraductal hypertension within the pancreas in suggested to play an important role in its exacerbation. We have also studied possible pathogenesis involved in organ failures, and found the presence of hepatotoxic factor(s) in ascitic fluid as well as the involvement of macrophages in pulmonary dysfunction. In circulatory failure in both kidney and pancreas, there is an impairment of cytochrome oxydase system due to mitochondrail damage, for which perfluorocarbons may offer a useful treatment. Our results further indicate that immunosupression may play a role in excerbating the condition, which may effectively be prevented by transintestinal nourishment. It is also found that the serum level of trypsin protein eaterase activity

is a useful indicator for both prognosis and severity of the disease. For the treatmnet of acute pancreatitis, significance of peritoneal lavage as well as of plasma excahnge is revealed. Hence, it is conducted that only aggressive approaches combining surgical resection of necrotic tissue with open drainage and the above modalities would be linked to better results, especially in severe cases.

**Reprint requests:** Yoichi Saitoh First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine
7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650 JAPAN