日消外会誌　41（1）：1～11，2008年

原　著

メロペネムを用いた重症急性膵炎に対する膵局所動注療法の有効性
―イミペネムとの比較検討―無作為比較試験

岐阜大学医学部救急災害医学，日本大学医学部救急医学*，上戸町病院外科**
白井　邦博　　丹正　勝久*　　篠原　克浩**　小倉　真治

はじめに：重症急性膵炎に対する膵局所動注療法；continuous regional arterial infusion（以下，CRAI）において，meropenem 投与（以下，MP 群）と imipenem 投与（以下，IP 群）で前向き無作為比較試験を行い，meropenem の有効性について検討した．**対象と方法**：対象は 30 症例で，入院時に MP 群（n＝16）または IP 群（n＝14）に無作為に割り付けた．特殊治療は，持続血液ろ過透析，選択的消化管内殺菌法と経空腸的栄養療法を行った．検討項目として，CRAI 開始時期と施行期間，動注部位，特殊治療施行率，また厚労省重症度スコアと APACHE II スコア，SOFA スコア，CRP 値を入院時と 2 週間後で比較した．感染症と膵炎関連合併症や感染性膵壊死の発症率，手術施行率，死亡率，感染部位，起炎菌について検討した．**結果**：年齢，男女比，成因，CRAI 開始時期と施行期間，動注部位，特殊治療施行率は差がなかった．各スコアと CRP 値は，入院時と 2 週間後で差はなかった．感染症発症率は MP 群 37.5%，IP 群 42.9% と差はなく，膵炎関連合併症発症率，感染性膵壊死発症率，手術施行率，死亡率も有意差はなかった．感染部位は喀痰とカテーテルが多く，起炎菌に差はなかったが，耐性菌や複数菌感染を認めた．**まとめ**：重症急性膵炎の感染予防として，発症 72 時間以内の meropenem を用いた CRAI は，imipenem と同等の効果を認めた．

緒　言

重症急性膵炎は，良性疾患としては致死率が高く，治療に難渋することもしばしば認められる．近年，膵局所動注療法や持続血液ろ過透析などの集学的治療の進歩により，2003 年度の全国調査において，重症急性膵炎の致命率は 9% と救命率は向上してきている[1]．また，2003 年 7 月に「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」が発行されて，臨床の現場で普及してきている．このため，各施設で適切に重症度を把握して，対処する役割を担うことによる救命率向上が期待されている．

重症急性膵炎では，感染性合併症が予後を不良にする重要な要因である．予防的抗菌薬投与は，感染性合併症の頻度や感染性膵壊死発症率を低下させた，または死亡率を有意に改善させたと報告されており[2)~5)]，「急性膵炎の診療ガイドライン」でも推奨度 A で積極的に行う治療法とされている[6]．

一方で，近年 Takeda ら[7]によって，重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動脈注入療法（continuous regional arterial infusion；以下，CRAI）の有効性が報告されている．また，厚生労働省特定疾患調査研究班難治性膵疾患分科会の全国集計でも，同様の結果が得られており[8]，本邦では積極的に行われている特殊治療法である．

予防的投与に使用する抗菌薬として，本邦では imipenem が一般的に使用されており，CRAI でも抗菌薬として imipenem が使用されているが[7]，meropenem を始めとする他のカルバペネム系薬についての検討はなされていない．

そのため今回，我々は昨今，imipenem に替わり

＜2007 年 6 月 27 日受理＞別刷請求先：白井　邦博
〒501-1194　岐阜市柳戸 1―1　岐阜大学医学部救急災害医学

使用頻度の高い meropenem を用いて CRAI を施行し，imipenem による CRAI と差がなく有効性を示し，imipenem の代替薬となりえるか確認するため，パイロット的に比較検討を行った．

対　象

厚生労働省重症度判定基準で重症急性膵炎の診断基準（2 点以上）を満たし，発症後 72 時間以内に入院した例を CRAI の適応とした．2001 年 1 月～2004 年 6 月までに，日本大学医学部附属板橋病院救命救急センターに入院した重症急性膵炎患者 34 例のうち，CRAI の適応基準を満たした 30 症例を対象とした．研究期間のうちで，CRAI 対象症例が少なく，実施可能であった症例は 30 症例であった．また，来院時にすでに肺炎や感染性膵壊死など，感染症を発症している症例は除いた．全症例，転院，転科患者で，他院や他科での治療は，膵炎治療に要する蛋白分解酵素阻害薬の投与と，抗菌薬（第 3 世代セフェム系もしくはカルバペネム系）の投与，および輸液療法が行われていた．

方　法

発症 72 時間以内の入院で，厚生労働省重症度スコア（以下，重症度スコア）の stage 分類で，stage 2 に対しては CRAI を施行，stag e3，4 に対しては CRAI に加えて，以下に記載した施行基準で持続血液ろ過透析（continuous hemodiafiltration；以下，CHDF）を行った．全症例で，入院時に大腿動脈よりカニュレーションし，造影 CT で膵造影不良領域が，膵頭体部中心の場合は総肝動脈や胃十二指腸動脈，膵尾部中心の場合は脾動脈や背側膵動脈，腹腔動脈領域より上腸間膜動脈領域が膵臓への血流が豊富な場合は，上腸間膜動脈に動注カテーテルの先端を留置した．全症例でカテーテルに側孔を空けて，造影剤が膵全体に行き渡ることを確認した．カテーテルからの投与薬剤は，meropenem または imipenem を 1 回 0.5g，12 時間ごとに 1 時間かけて投与した．動注終了後は，meropenem または imipenem の静脈内投与を 1 週間行った．ただし，感染症を発症した場合は，塗抹と培養を行って，感受性テストで起炎菌に対する抗菌薬を選択した．蛋白分解酵素阻害薬はメシル酸ナファモスタッド 240mg/day を，カテーテルより 22 時間で持続投与した（抗菌薬投与時間を除く）．また，CRAI の施行期間は 5～7 日とし，1 週間以降は行わなかった．カテーテル留置後に，meropenem 投与群（以下，MP 群）と imipenem 投与群（以下，IP 群）を，封筒法により無作為に割付を行った．

CHDF の開始基準は，入院日の重症度スコアが stage3 以上（9 点以上）で，fluid resuscitation を行っても 1 日推定尿量が 1,000ml 未満の例とした．施行期間は 7 日間を基本として，腎不全例は継続した．設定は，血液流量を 80～100ml/min，透析液流量を 800ml/hr，ろ過流量を 0～300ml/hr とし，透析液，置換液は重炭酸補充液を使用した．ヘモフィルターは polyacrylonytrile（PAN 膜）を使用し，回路の抗凝固剤は，メシル酸ナファモスタッド 20mg/hr で投与した．

また，その他の特殊治療として，選択的消化管内殺菌法（selective decontamination of the digestive tract；以下，SDD）と経空腸的栄養療法（enteral nutrition；以下，EN）を行った．施行基準は，sequential organ failure assessment score（以下，SOFA スコア）[9]が 4 以上の症例で，発症 6 日以内に開始することとし，入院時に経空腸的に 12Fr の栄養チューブを挿入した．開始基準は，①ショックでない，②造影 CT で消化管の虚血や穿孔がない，③広範なイレウスを認めない，④上腸間膜動脈造影で spasm や狭窄がない，⑤腹腔内圧（膀胱内圧）が 20mmHg 未満，⑥造影剤が大腸まで流れている，とした．また，SDD の投与薬剤は，ファンギゾン 900mg，グルタミン 9～15g，クラビット 200mg，ビオフェルミン R3g，EN の投与方法は，成分栄養剤（エレンタール®）を 10～20mL/hr より開始し，投与速度が 25mL/hr 以上より半消化態栄養剤を併用した．

入院時，患者もしくは家族に本研究の説明を行い，同意を得た症例をエントリーした．

検討項目

1）年齢，成因，入院時感染症発症率，造影 CT による膵壊死の有無と炎症の膵外進展について検討した．発症から CRAI 開始までの期間，CRAI 施行期間および動注部位について，また CHDF

Table 1 Profiles of the patients with severe acute pancreatitis

(n)	MP groups (n = 16)	IP groups (n = 14)
Gender (male : female)	8 : 8	10 : 4
Age (years)	55 (31−79)	54 (24−70)
Etiology		
Alcohol	7	8
Cholelithiasis	4	4
Hyperlipidemia	1	0
Idiopathic	3	2
Post-ERCP	1	0
MHLW severity score (stage)		
stage 2	8	7
stage 3	6	6
stage 4	2	1
SOFA score (mean ± SD)	5.1 ± 4.3	5.8 ± 3.4
APACHE II score (mean ± SD)	12.3 ± 7.3	12.3 ± 5.2
Primary infection rates (%)	12.5	7.1
AOSC	1	1
pneumonia	1	0

N.S. : no significance

MHLW severity score : Ministry of Health, Labour and Welfare severity score
SOFA score : sequential organ failure assessment score APACHE II score : acute physiology and chronic health evaluation score AOSC : acute obstructive suppurative cholangitis

と SDD + EN の施行率や発症から開始までの期間，CHDF 施行期間について検討した．重症度の指標として，重症度スコアと acute physiology and chronic health evaluation II score（以下，APACHE II スコア）[10]を，臓器障害の指標として SOFA スコアを，炎症の指標として CRP 値をそれぞれ入院時と 2 週間後で比較した．また，入院後感染症発症率，膵炎関連合併症発症率，感染性膵壊死発症率，手術施行率，死亡率，感染部位，起炎菌についても検討した．感染症発症は，肺炎や尿路感染，カテーテル感染，菌血症，感染性膵壊死や膵後腹膜膿瘍など，治療経過中に細菌や真菌を起炎とした感染によるすべての炎症とし，画像診断や血液尿検査による感染部位の同定と，塗抹・培養による起炎菌の同定を判定基準とした．また，膵炎関連合併症は感染性膵壊死や膵後腹膜膿瘍，仮性膵嚢胞，膵液瘻など膵炎特有で，膵炎が直接原因で引き起こされた合併症とし，画像診断や血液尿検査によって判定した．感染性膵壊死の診断は，感染症を発症して，造影 CT で感染性膵壊死が疑われた場合に，CT もしくは超音波ガイド下で fine needle aspiration を行って，細菌の塗抹や培養で陽性例とした．統計学的検討には，パラメトリック解析については student't 検定等を用い，平均値 ± 標準偏差で示した．ノンパラメトリック解析には χ^2 検定，Mann-Whitney's U test などを用いて検定した．いずれも p-value < 0.05 を統計学的有意とした．

Table 2 Evaluation of severe acute pancreatitis by contrast enhanced computed tomography

Extent of pancreatic necrosis (n)	MP groups	IP groups
None	8	7
< 30%	3	2
30 ～ 50%	3	3
> 50%	2	2

N.S. : no significance

(n)	MP groups	IP groups
Extent of extrapancreatic inflammation	16	14

N.S. : no significance

Table 3　Start day and duration of the CRAI and the location of the tip of catheter

Periods from the onset to a start（days）		
MP groups：2（1−3）	IP groups：2（1−3）	
	N.S.：no significance	
Period（days）		
MP groups：7（5−7）	IP groups：6（5−7）	
	N.S.：no significance	
Location of tip of catheter（n）		
	MP groups（n = 16）	IP groups（n = 14）
Gastroduodenal artery	10	6
Common hepatic artery	3	3
Splenic artery	0	1
Superior mesenteric artery	3	4
		N.S.：no significance

CRAI：continuous regional arterial infusion

患者背景

30症例のうち，MP群は16例（stage2：8例，stage 3：6例，stage 4：2例），IP群は14例（stage 2：7例，stage 3：6例，stage4：1例）であった．平均年齢はMP群：55歳，IP群：54歳で，成因は両群ともアルコールが多かった．入院時の重症度スコア，SOFAスコアに差はなかった．また，入院時の感染症発症率に差はなかった（**Table 1**）．

結　果

造影CTでは，膵壊死症例はMP群で8例（50.0%），IP群では7例（50.0%）であった．炎症の膵外進展は，両群とも全例で認められた（**Table 2**）．発症からCRAI開始までの期間は，MP群2日，IP群2日，CRAI施行期間はMP群7日，IP群6日でいずれも有意差はなかった．動注部位は，両群とも胃十二指腸動脈に留置した例が多く，MP群10例（62.5%），IP群6例（42.9%）で，カテーテル留置部位の差はなかった（**Table 3**）．

CHDF施行率は，MP群37.5%，IP群：42.9%，発症から開始までの期間は，MP群2日，IP群2日，施行期間はMP群11日，IP群8日と有意差はなかった．SDDとEN施行率は，MP群62.5%，IP群：57.1%，発症から開始までの期間は，MP群5日，IP群4日と有意差はなかった（**Table 4**）．

Table 4　The enforcement rates and the starting days and duration days of CHDF, SDD + EN

CHDF		
	MP groups	IP groups
Enforcement rates（%）	37.5（n = 6）	42.9（n = 6）
Start（days）	2（1−3）	2（1−6）
Period（days）	11（7−14）	8（3−14）
		N.S.：no significance
SDD + EN		
	MP groups	IP groups
Enforcement rates（%）	62.5（n = 10）	57.1（n = 8）
Start（days）	5（2−11）	4（2−7）
		N.S.：no significance

CHDF：continuous hemodiafiltration　SDD + EN：selective decontamination of the digestive tract + enteral nutrition

胆石性膵炎は，MP群4例，IP群4例で，胆石に対する治療はいずれも入院時に行った．治療の内訳は，ERCP（endoscopic retrograde cholangiopancreatography）/ES（endoscopic sphincterotomy）/ENBD（endoscopic nasobiliary drainage）を施行したのは両群とも3例ずつで，PTCD（percutaneous transhepatic cholangio-drainage）を施行したのは両群とも1例ずつであった．

重症度スコアは，入院時ではMP群8.4±4.6，IP群8.5±3.9，2週間後はMP群2.5±2.9，IP群2.5±2.7と有意差を認めなかった（**Fig. 1A**）．APACHE IIスコアは，入院時ではMP群12.3±7.3，IP群12.3±5.2，2週間後はMP群5.0±5.8，IP群5.2±4.1と有意差を認めなかった(**Fig. 1B**)．SOFAスコアは，入院時ではMP群5.1±4.3，IP群5.8±3.4，2週間後はMP群1.3±3.0，IP群1.7±3.6と有意差を認めなかった（**Fig. 1C**）．

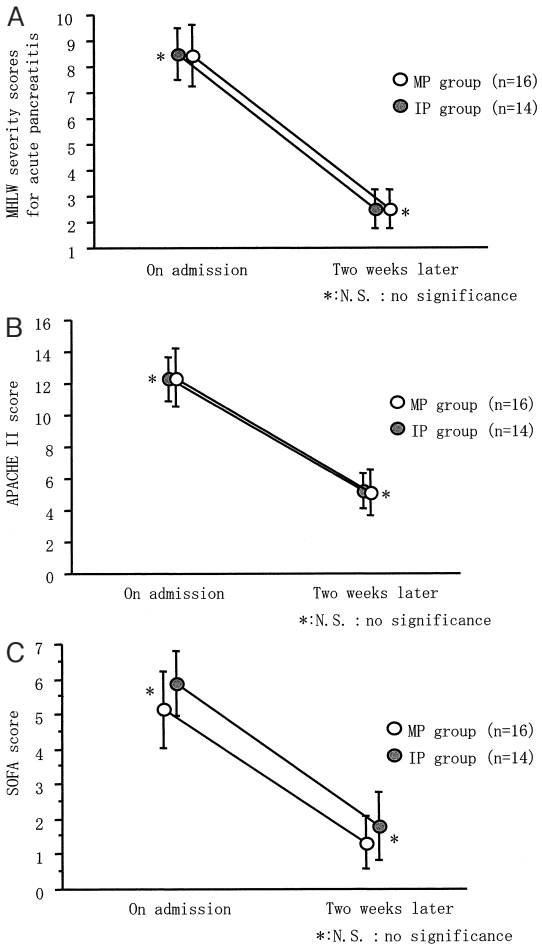
CRP値は，入院時ではMP群25.1±6.8mg/dl，IP群25.7±8.5mg/dl，2週間後はMP群5.0±5.3 mg/dl，IP群5.8±5.6mg/dlと有意差を認めなかった（**Fig. 2**）．

感染症発症率（感染性膵壊死を含む）はMP群37.5%，IP群42.9%と有意差は認めなかった．膵炎関連合併症発症率は，MP群では12.5%（2例）で，その内訳は，感染性膵壊死1例に対してnecrosectomyとopen drainageを施行，仮性膵嚢胞1例に対して経皮的ドレナージ術を行った．IP群は21.4%（3例)で，その内訳は，感染性膵壊死1例に対してnecrosectomyとcontinuous closed lavageを施行，後腹膜膿瘍・結腸小腸瘻症例1例に対して，経皮的ドレナージ術を行ったが改善せず，第127病日に開腹ドレナージ術および結腸小腸切除術を施行した．仮性膵嚢胞症例1例は，発症3か月後に自然消失した．感染性膵壊死発症率は，MP群では6.3%（1例）で，入院時重症度スコア18点のstage4症例であり，第37病日に診断して手術を行った．IP群では7.1%（1例)で，入院時重症度スコア10点のstage3症例であり，第14病日に診断して手術を行った．手術施行率は，MP群は感染性膵壊死症例で6.3%（1例)，IP群では感染性膵壊死症例1例と，後腹膜膿瘍・小腸結腸瘻症例1例の14.3%（2例)であった．死亡率はMP群6.3%（1例：感染性膵壊死例）とIP群0%であり，いずれも有意差を認めなかった(**Table 5**)．

感染部位は，喀痰がMP群3例，IP群5例で，カテーテルがMP群3例，IP群1例，血液がMP群1例，IP群2例，偽膜性腸炎がMP群0例，IP群2例，膵壊死部がMP群1例，IP群1例，後腹膜がMP群0例，IP群1例，手術創部がMP群1例，IP群1例，尿路はMP群1例，IP群0例と，それぞれ両群間で有意差はなかった(**Table 6**)．また，同一患者で複数か所の感染を認めた．

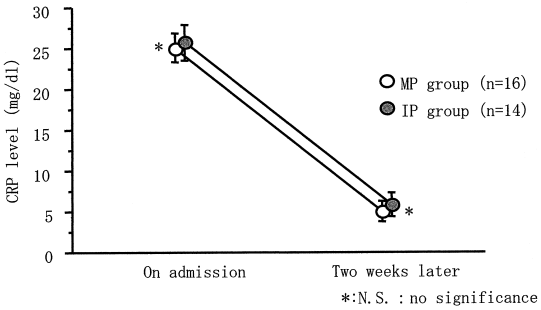
起炎菌は，*Methicillin-resistannt staphylococcus*

Fig. 1 A：Transitions in the MHLW severity scores for acute pancreatitis during intensive care in the MP and IP groups. MHLW severity score：Ministry of Health, Labour and Welfare severity score B：Transitions in the APACHE II scores for acute pancreatitis during intensive care in the MP and IP groups. APACHE II score：acute physiology and chronic health evaluation score C：Transitions in the SOFA scores for acute pancreatitis during intensive care in the MP and IP groups. SOFA score：sequential organ failure assessment score.



aureus（以下，*MRSA*）がMP群4例，IP群3例，*Enteroccocus facium* が MP 群 1 例, IP 群 2 例, *Pseudomonas aeruginosa* が MP 群 1 例，IP 群 1 例，*Enteroccocus faecalis* が MP 群 1 例，IP 群 1 例，*Clostridium difficile* が MP 群 0 例, IP 群 2 例で, それぞれカルバペネム耐性菌であり，感受性のある抗菌薬を選択した．起炎菌は両群間で有意差はなかったが，両群とも耐性菌が多く検出されて，複数菌による混合感染を認めた（Table 7）．

Fig. 2　Changes in the CRP levels during intensive care in the MP and IP groups. CRP：C reactive protein.



考　　察

本邦における重症急性膵炎に対する治療成績の向上は,「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」の発行に伴い，各医療機関で急性膵炎に対する適切な重症度の把握や，迅速な対処が行われるようになってきたことが挙げられる．また，専門施設で，CRAI や早期経腸栄養，選択的消化管内殺菌法，血液浄化療法などの特殊治療が効果をあげていることも要因である[7)11)～13)]．このうち，CRAI は本邦では特殊治療のなかで最も普及している．しかし,「急性膵炎の診療ガイドライン」では，推奨度 C として位置づけられている[6)]．多施設無作為比較臨床試験の結果が待たれる．筆者ら

Table 5　The incidence of the complication and surgical treatment rates, the mortality in the MP and IP groups

(n)	MP groups (n = 16)	IP groups (n = 14)	p-value
Infection	6 (37.5%)	6 (42.9%)	N.S.
Pancreatitis-related complication	2 (12.5%)	3 (21.4%)	N.S.
Infected pancreatic necrosis	1 (6.3%)	1 (7.1%)	N.S.
Surgical treatment	1 (6.3%)	2 (14.3%)	N.S.
Mortality	1 (6.3%)	0 (0%)	N.S.

N.S.：no significance

Table 6　Infection site in the MP and IP groups

(n)	MP groups (n = 16)	IP groups (n = 14)	p-value
Expectoration	3	5	N.S.
Catheter	3	1	N.S.
Blood	1	2	N.S.
Feces (Pseudomembranous enteritis)	0	2	N.S.
Pancreatic necrosis	1	1	N.S.
Retroperitoneum	0	1	N.S.
Surgical incision	1	1	N.S.
Urinary tract	1	0	N.S.

N.S.：no significance

Table 7　Causative pathogens isolated in the MP and IP groups

(n)	MP groups (n = 16)	IP groups (n = 14)	p-value
Methicillin-resistant staphylococcus aureus	4	3	N.S.
Enterococcus faecium	1	2	N.S.
Pseudomonas aeruginosa	1	1	N.S.
Enterococcus faecalis	1	1	N.S.
Clostridium difficile	0	2	N.S.
Enterobactor aerogenes	0	2	N.S.
Escherichia coli	1	0	N.S.
Bacteroides fragilis	1	0	N.S.
Bacillus species	1	0	N.S.
Proteus mirabilis	1	0	N.S.

N.S.：no significance

も2000年から2005年までに，52例の重症急性膵炎を経験しているが，CRAIを中心とした集学的治療を積極的に行うことにより，死亡率3.85%と治療成績は向上している．

CRAIは膵局所に対する治療法であり，静脈投与と比較して，高濃度のprotease inhibitorと抗菌薬を膵組織内に投与することができる[14)~16)]．このため，静脈投与でprotease inhibitorと抗菌薬を投与するより，膵組織内において多種のproteaseや炎症性物質，過凝固による微小血栓形成を抑制したり，膵臓または膵周囲組織への炎症の進展や，感染を軽減させる可能性が高いと考えられている[14)~16)]．これら薬剤を高濃度で投与することは，膵臓やその周囲組織の炎症の進展を抑制し，感染を予防するため，全身の炎症反応を制御するためには，非常に効率的な治療法であると考えられる．実際に臨床において，重症急性膵炎に対するprotease inhibitorとimipenem動注群は，静注群と比較して感染性膵壊死発症率，手術施行率，死亡率を有意に低下させたと報告されている[7)17)]． また，多施設共同研究では，予防的抗菌薬の投与において，動注群は静注群と比較して，全症例の比較では死亡率に差はなかったが，感染性膵壊死発症率は低値であり，発症48時間以内にCRAIを開始した例では，死亡率は有意に低下したと報告されている[18)]．これら報告により，CRAIの有効性は高いと考えられる．ただし，CRAI開始時期の検討では，72時間以内にCRAIを施行した場合に，感染性膵壊死発症率や死亡率が低下した[19)]とされており，早期より行わないとその効果が期待できないと考えられる．今回の我々の検討では，比較的発症早期に診断されて当施設に搬送されたため，CRAI開始時期は両群とも発症から平均2日と，早期より開始できたため効果があったと考えられる．

CRAIで用いられる抗菌薬としては，膵組織への移行性が良い抗菌薬であるimipenemやciprofloxacin[20)21)]が挙げられ，本邦ではimipenemが広く使用されている．一方で，本検討で用いたmeropenemも，膵組織への移行性が良いことが報告されており[22)]，Manesら[23)]による，予防的抗菌薬の静脈内投与の比較試験においても，meropenemとimipenemでは，感染性膵壊死発症率および膵臓以外の感染症発症率，転帰には差がなく同等の効果を示すことが報告されている．しかし一方で，CRAIに対してmeropenemが有用であるとする報告は少なく，またCRAIに対してimipenemと同等性を示すというデータも少ない．今回の我々が行った検討では，症例数は少ないながらも，meropenem動注群とimipenem動注群では，重症度や臓器障害度，感染症発症率，感染性膵壊死発症率，膵炎関連合併症発症率，手術施行率，死亡率でいずれも有意差はみられず，実臨床においても差がなく有効性を示す可能性が示唆された．

感染部位に関しては，肺やカテーテル，血液が多く，定期的な監視培養や早期の人工呼吸器からの離脱，経腸栄養への移行，カテーテル管理（早期抜去を含めた）に注意する必要性があると考えられた．膵・後腹膜感染は報告されているより発症頻度は少なく，CRAIが早期より適切に行われた結果を表していると考えられた．しかし，膵・後腹膜壊死部の感染を併発した症例は，肺炎や菌血症，カテーテル感染，術創部感染など膵以外の複数か所の感染症を発症し，長期間の抗菌薬の投与を余儀なくされた．

起炎菌は，*MRSA*や*Enteroccocus facium*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Enteroccocus faecalis*，*Clostridium difficile*など耐性菌が多く分離され，Luitenら[24)]が報告している起炎菌の分離状況と一致した．昨今，このような耐性菌や真菌による感染が増加傾向にあり[25)26)]注意が必要である．耐性菌は治療を長期化させ，時に致命的になることもあり，ICUでの院内感染などでは， 特に注意を要する．このような背景の中，急性膵炎に対して汎用されているimipenemは，起炎菌として分離頻度の高いグラム陰性菌，特に緑膿菌に対して耐性を示す傾向があるとの報告[27)28)]もあり，今後は注意が必要と考える．一方今回，我々が用いたmeropenemはimipenemと比べて，グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと，強い抗菌力を有し[28)]，原因菌として頻度の高い緑膿菌に対しても耐性を示

しがたいことが報告[27)~29)]されている．また，meropenemはimipenemを始めとする他カルバペネム系薬とも，緑膿菌に対して交差耐性を示さないことも報告[28)]されており，耐性菌による感染症が増加しつつある現状において，meropenemはimipenemの代替薬となりえる薬剤の一つと考えられる．抗菌薬予防投与により，重症度や臓器障害の改善，感染性膵壊死などの膵炎関連合併症を軽減させた一方で，抗菌薬の予防投与が，細菌群に対して無用な抗菌薬選択圧を掛けることに繋がり，耐性菌増加に拍車を掛けているとの見方もあるが，急性膵炎に対する抗菌薬の予防投与の意義について推奨する報告も多く，予防投与と耐性菌発現については議論の余地が多い．Zhouら[30)]は，急性壊死性膵炎に対する予防的抗菌薬投与は推奨されるが，否定的な意見もあるため，今後さらなる検討が必要であると報告している．また，最近Heinrichら[31)]は，Evidenceに基づく治療法として，壊死性膵炎に対しては，meropenemやimipenemの予防投与が必要であると報告しており，Manesら[32)]も，発症早期よりmeropenemを予防投与することで，敗血症性合併症が減少することを報告している．いずれにせよ，大切なことは，早期から適切な抗菌薬を用いて，短期間に治療を終了させることであり，抗菌薬による無用な選択圧を掛けず，耐性菌を発生させないようpharmacokinetics/pharmacodynamics（PK/PD）に基づいた抗菌薬の適正使用を推進する事である．また，今回の検討では1人の患者から複数か所より，複数菌感染が認められており，抗菌薬の適正使用だけではなく，院内感染対策を遵守することも重要であると考えられた．

現時点では重症急性膵炎のなかで，膵壊死を伴う場合は，予防的抗菌薬投与が積極的に推奨されるが，膵壊死を伴わない場合は，予防投与の有効性を示す根拠に乏しく，今後の検討課題として考えていく必要がある．今後は，膵壊死の有無を考慮したCRAIの適応基準や，施行期間，抗菌薬の投与量，投与期間（CRAI後の投与期間を含む）を再検討する必要がある．

急性膵炎の治療は公費負担で行われるため，医療費に対する認識が薄くなりがちであるが，昨今の医療費抑制の動きを鑑みると，より費用対効果に優れる治療・薬剤を選択することも重要と考える．今回，我々が用いたmeropenemは，急性膵炎に対しimipenemより少量で同等の効果を示すため，費用対効果に優れるという報告[23)]や，また，我々の検討のように同量で同等の効果が得られると仮定しても，imipenemより薬価が安いmeropenemでは[33)]，治療にかかる薬剤費が低額で済む可能性がある．また，meropenemはimipenemで見られる中枢神経系副作用の発現が少ないため[34)]，副作用に関連する治療費が高まらず，総治療費が少なく済むとの報告[35)]もある．今回の検討では，入院費などの総額での算出は行っていないが，今後，費用対効果にも焦点を当てたさらなる検討が必要であると考えられる．以上より，膵局所に対して高濃度の抗菌薬を投与して，短期間の間に感染を予防するmeropenemを用いた早期CARIは，imipenemの代替薬となりえる可能性が示唆された．

なお，以上の論文内で引用した文献は，PubMedにて検索し対象期間は1990～2006年までとした．検索に用いたkey wordは「acute pancreatitis」，「antibiotics」，「meropenem」，「imipenem」，「multicenter study」，「antimicrobial drugs」，「enteral nutrition」，「parenteral nutrition」，「randomized study」，「selective decontamination」，「randomized study」，「continuous arterial infusion」，「fungal infection」である．

文　献

1）大槻　眞，木原康之：急性膵炎全国疫学調査．厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　難治性膵疾患に関する調査研究班．平成14-16年度総合研究報告書．東京，2005，p31―39

2）Golub R, Siddiqi F, Pohl D：Role of antibiotics in acute pancreatitis：a meta-analysis. J Gastrointest Surg **2**：496―503, 1998

3）Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S et al：A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic acute necrotizing pancreatitis with imipenem. Surg Gynecol Obstet **176**：480―483, 1993

4）Bassi C, Mangiante G, Falconi M et al：Prophylaxis for septic complications in acute necrotizing

pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg **8**：211—215, 2001
5) Bassi C, Falconi M, Talamini G et al：Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. Gastroenterology **115**：1513—1517, 1998
6) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編：エビデンスに基づいた急性膵炎のガイドライン．第1版．金原出版，東京，2003，p71—80
7) Takeda K, Matsuno S, Sunamura M et al：Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. Am J Surg **117**：394—398, 1996
8) 小川道雄，広田昌彦，早川哲夫ほか：重症急性膵炎全国調査—不明例の追加調査を加えた最終報告．厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班　難治性膵疾患分科会　平成10年度研究報告書．厚生省，東京，2000，p23—35
9) Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F et al：Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction／failure in intensive care units：result of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med **26**：1793—1800, 1998
10) Wilson C, Heath DI, Imrie CW：Prediction of outcome in acute pancreatitis：a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. Br J Surg **77**：1260—1264, 1990
11) Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N et al：Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. Br J Surg **84**：1665—1669, 1997
12) Luiten EJ, Hop WC, Lange JF et al：Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. Ann Surg **222**：57—65, 1995
13) 平澤博之，北村伸哉，上野博一：重症急性膵炎における humoral mediator からみた持続的血液濾過透析（CHDF）の有効性に関する検討．小川道雄監．重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班平成11年度研究報告書．厚生省，東京，2000，p162—170
14) Satoh H, Harada M, Tashiro S et al：The effect of continuous arterial infusion of gabexate mesilate（FOY-007）on experimental acute pancreatitis. J Med Invest **51**：186—193, 2004
15) Kakugawa Y, Takeda K, Sunamura M et al：Effect of continuous arterial infusion of protease inhibitor on experimental acute pancreatitis induced by closed duodenal loop obstuction. Jpn Gastroenterol **87**：1440—1450, 1990
16) Hayashi J, Kawarada Y, Isaji S et al：Therapeutic effects of continuous intraarterial antibiotic infusion in preventing pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. Pancreas **13**：184—192, 1996
17) Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H et al：Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. Pancreas **28**：369—373, 2004
18) Takeda K, Matsuno S, Ogawa M et al：Continuous regional arterial infusion（CRAI）therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis：results of a cooperative survey in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg **8**：216—220, 2001
19) Takeda K, Sunamura M, Shibuya K et al：Role of early continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in nonsurgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. Digestion **60**：9—13, 1999
20) Buchler M, Malfertheiner P, Friess H et al：Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. Gastroenterology **103**：1902—1908, 1992
21) Bassi C, Pederzoli P, Vesentini S et al：Behaviour of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. Antimicrob Agents Chemother **4**：830—836, 1994
22) Saglamkaya U, Mas MR, Yasar M et al：Penetration of meropenem and cefepim into pancreatic tissue during the course of experimental acute pancreatitis. Pancreas **24**：264—268, 2002
23) Manes G, Rabitti PG, Menchise A et al：Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis：a randomized, controlled trial versus imipenem. Pancreas **27**：e79—e83, 2003
24) Luiten EJ, Hop WC, Endtz HP et al：Prognostic importance of gram-negative in testinal colonization preceding pancreatic infection in severe acute pancreatitis. Result of a controlled clinical trial of selective decontamination. Intensive Care Med **24**：438—445, 1998
25) Gloor B, Muller CA, Worni M et al：Pancreatic infection in severe pancreatitis：the role of fungus and multiresistant organism. Arch Surg **136**：592—596, 2001
26) Grewe M, Tsiotos CG, Luque de-Leon E et al：Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis. J Am Coll Surg **188**：408—414, 1999
27) Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T et al：An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at medical institutes nationwide in Japan. J Infect Chemother **11**：64—70, 2005
28) Yamaguchi K, Ishi Y, Iwata M et al：Meropenem

を含む各種注射用抗菌薬に対する2004年臨床分離株の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiotics **58**：655―689, 2005
29) Unal S, Masterton R, Goossens H：Bacteraemia in Europe-antimicrobial susceptibility data from MYSTIC surveillance programme. Int J Antimicrob Agents **23**：155―163, 2004
30) Zhou YM, Xue ZL, Li YM et al：Antibiotic prophylaxia in patients with severe acute pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int **4**：23―27, 2005
31) Heinrich S, Schafer M, Rousson V et al：Evidence-based treatment of acute pancreatitis：a look at established paradigms. Ann Surg **243**：154―168, 2006
32) Manes G, Uomo I, Menchise A et al：Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis：a controlled randomized study with meropenem. Am J Gastroenterol **101**：1348―1353, 2006
33) 武田正一郎：保険薬辞典. 平成18年4月版. じほう出版, 東京, 2006, p515
34) 砂川　洵, 森永正敏：カルバペネム系抗生物質と中枢神経系副作用―メロペネムの構造活性相関の研究より―. BIO Clinica **12**：1074―1077, 1997
35) Wendelin KN, Priscilla AR, Ralph Q et al：Empiric Carbapenem Monotherapy in Pediatric Bone Marrow Transplant Recipients. Ann Pharmacother **36**：1360―1365, 2002

The Effectiveness of Continuous Regional Arterial Infusion Therapy with Meropenem in Severe Acute Pancreatitis Compared with Imipenem：A Prospective, Randomized Study

Kunihiro Shirai, Katsuhisa Tanjou*, Katsuhiro Shinohara** and Shinji Ogura
Department of Emergency and Disaster Medicine Advanced Critical Care Center, Gifu University
Department of Emergency and Critical Care of Medicine, Nihon University*
Department of Surgery, Kamitomachi Hospital**

Introduction：We performed a prospective randomized controlled trial in patients with severe acute pancreatitis, comparing one group who were given meropenem（MP group）and another group who received imipenem（IP group）using continuous regional arterial infusion（CRAI）,and the effect of meropenem was reviewed. **Methods**：At admission, 30 subjects were randomly allocated to either the MP group（n＝16）or the IP group（n＝14）. We then conducted continuous hemodiafiltration, selective decontamination of the digestive tract, and enteral nutrition. We looked at the start time and duration of CRAI, the catheterization locus, and specific treatment enforcement rates. We also compared our findings to Ministry of Health, Labour and Welfare severity scores, the APACHE II score, the SOFA score, and the CRP level both at admission and two weeks after. We then reviewed the infection rate, pancreatitis-related complications frequency, infected pancreatic necrosis rate, surgical treatment rate, mortality, infection site, and presence of causative organisms. **Results**：The two groups had no significant differences in age, cause, CRAI start time and duration, catheterization locus, or specific treatment enforcement rates. No significant intragroup differences were seen in any scores or CRP levels either at admission or two weeks after. No significant differences in infection rates were seen between groups（MP group：37.5%, IP group：42.9%）. No significant intragroup differences were seen, either, in incidence of infection and pancreatitis-related complications, the rate of infected pancreatic necrosis, the surgical treatment rate, or mortality. The infection site had a great deal of expectoration requiring catheterization, and causative bacteria did not differ between the groups. We did, however, observe the presence of isolated antimicrobial resistance pathogens and polymicrobial infection. **Conclusions**：Meropenem was found to be effective in preventing of infection in severe acute pancreatitis when initiated within 72 hours after onset. Its effectiveness closely parallels that of imipenem.

Key words：severe acute pancreatitis, continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics（CRAI）, meropenem, imipenem

〔Jpn J Gastroenterol Surg 41：1—11, 2008〕

Reprint requests：Kunihiro Shirai Department of Emergency and Disaster Medicine Advanced Critical Care Center, Gifu University
1-1 Yanagido, Gifu, 501-1194 JAPAN

Accepted：June 27, 2007

©2008 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery Journal Web Site：http：//www.jsgs.or.jp/journal/