

急性膵炎 Seminar : Acute pancreatitis,

the Lancet, Jan.12-18, 2008

西伊豆早朝カンファランス H20.1

急性膵炎は急性腹痛が最も多い症状でこれに Amylase と lipase の高値で診断が確定する。8割は膵臓の障害は軽度で合併症もなく治癒するが2割は重症となる。総胆管の胆石迷入とアルコール多飲が最も多い原因である。軽症例は対症的に治療するが重症例は包括的対応 (multidisciplinary) が必要である。

1. Introduction

1856年に Claude Bernard が主膵管への胆汁逆流が膵炎を引き起こすと推論し、1901年に Opie が剖検例から胆石の総胆管迷入が主因であると結論した。

2. 疫学

急性膵炎は過去20年間増加している。カリフォルニアでは膵炎の初発は1994年から2001年までに成人10万人あたり33人から44人に増加し、現在毎年米国内で20万人が膵炎で入院している。80%は軽症で合併症もなく治癒するが20%は重症化し、その率は年月が経っても変化していない。カリフォルニアでは1994年から2001年までに入院から92日までに4%が死亡しその内半数は14日以内に死亡している。晩期の死亡の多くは膵臓壊死に感染を起こしMOF(多臓器不全)となったものである。胆石迷入が一番多い。アルコール多飲は女性では男性ほど多くない。

3. 病態生理

まだ議論はあるが膵炎は膵臓の腺房細胞 (acinar cell) の中で trypsin 活性化が制御できなくなることによる。これにより膵臓の自己消化 (autodigestion) と局所の炎症が始まる。

膵炎を引き起こす原因は膵臓の過刺激、胆石、アルコール多飲である。

細胞内で trypsinogen 活性化抑制の破綻あるいは trypsin 活性化抑制の破綻が起こる。

腺房細胞内で trypsinogen が trypsin に活性化されると elastase、phospholipase A2、補体や kinin 経路が活性化される。また局所で interleukin 1、6、8、TNF が産生される。虚血により oxygen-derived free radical も傷害に加担する。

最初の誘因が何であるかに関わらず膵炎の重症度は腺房細胞の傷害と炎症細胞、内皮細胞

の活性化に比例する。

4 . 診断

膵炎の症状は急性の上腹部痛あるいは右季肋部痛が特徴である。数日間に亘り続くこともあり背部へ放散し嘔気、嘔吐を伴うこともある。軽症例では上腹部圧痛の見られることもある。壊死した膵臓から浸出液が鎌状靭帯や後腹膜を通過して臍部周辺に達し臍周辺 (Cullen's sign) や側腹部の皮下出血(Grey-Turner's sign)が見られることがある。

横隔膜へ波及すると浅い呼吸になる。

腺房細胞から amylase と lipase が放出され診断が確定される。Amylase が正常値の 3 倍を越えたら急性膵炎の可能性が高い。Amylase は発症数時間で上昇し 3 日から 5 日で正常に戻る。ただし膵炎患者の 19% で amylase 値は正常である。

膵炎以外に amylase 高値が見られるのは macroamylasemia(amylase と免疫グロブリンの complex)、GFR 低下した患者、唾液腺疾患、虫垂炎、胆嚢炎、腸管閉塞、腸管虚血、消化性潰瘍、婦人科疾患などである。鑑別には CT や amylase 再検が役立つ。

Lipase は amylase よりも遅くまで高値のことが多く、発症して時間が経った患者では役立つ。過去 15 年間、その他の酵素も調べられたが amylase と lipase ほど診断価値の高いものはない。

腹部 X 線では重症膵炎で局在イレウスが見られることがある。1/3 で胸部 X 線で片側横隔膜の上昇、胸水、肺浸潤影が見られる。腹部エコーは腸管ガスで膵臓の低エコー域がよく分からないことも多い。確定診断の為に入院後、造影 CT (感度 87 から 90%、特異度 90 から 92%) が行われる。4 日後に腹水や壊死確認の為に造影 CT が行われることもある。

5 . 経過と重症度

急性膵炎のほとんどは軽症で self limiting であるが 20% は重症化し特に hypovolemia (血管透過性亢進により間質に水分が移動する) や MOF (多臓器不全) を起こすので十分な注意が必要である。

腎不全も輸液不足や敗血症により起こる。肺合併症は 15 から 55% で起こり ARDS にまで至る。肺合併症には 2 つのピークがある。即ち、入院時 (15%) と第 5 病日まで (71%) である。肺や腎障害に比し肝障害は普通軽度である。

膵臓壊死は最も重篤な局所合併症であり腸管由来の細菌により膵臓感染をよく併発する。

Sterile necrosis の死亡率は 10%、infected necrosis の死亡率は 25% である。

膵管の漏れにより膵液を肉芽組織の壁が囲む pseudocyst ができる。壊死部から abscess もできる。

単純 CT により急性膵炎を 5 つ (0 から 4) の grade に分類し、膵壊死の程度は造影 CT で計測するが、この 2 つのスコアを併せたものが CT severity index であり 10 点満点で 7 点以上は死亡率が高い。

単純 CT : 0 (正常膵臓) 1 (膵臓腫大) 2 (膵臓と周囲の変化) 3 (1 箇所液貯留) 4 (2 箇所以上の液貯留)

造影 CT : 0 (壊死 0%) 2 (壊死 30% 未満) 4 (壊死 30 から 50%) 6 (50% 以上)

死者の半数は 14 日以内に死亡する。晩期の死亡は 3 ヶ月以内であり、その原因は全身の炎症反応か膵臓壊死に伴う感染である。重症膵炎を早期に診断することは aggressive treatment の開始に重要である。Scoring system がいろいろあり、呼吸 (PaO₂/FiO₂)、血小板数、ビリルビン値、GCS、クレアチニン値や尿量などの変数から計算する。

入院時 hemoconcentration がなければ大抵の患者で膵臓壊死発生は除外できる。肥満は膵炎重症化の重要な因子である。

6 . 膵炎の原因

先進国では胆石による総胆管閉塞 (38%) とアルコール多飲 (36%) が膵炎の最も多い原因である。胆石による膵炎は胆管あるいは膵管または両者の閉塞による。膵炎を起こすような迷入胆石の大きさは 5mm までで、8mm 以上のものは胆嚢に留まる。

胆石による仙痛の既往があれば胆石による膵炎が疑われる。入院時 GPT (ALT) が正常値の 3 倍以上なら膵炎が胆石由来と推測できる。しかし胆石由来の膵炎の 15 から 20% は肝酵素が正常である。

胆石性膵炎が疑われるにも関わらず腹部エコーや CT で胆石が見当たらない場合は極力内視鏡的エコーを行うべきである。胆管はこれにより最も描出されやすい。

アルコール多飲は膵炎の 2 番目の原因であるがその関係は完全には分かっていない。

エタノールは直接、腺房細胞を感作して cholecystokinin を刺激すると SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal type1) を抑制して trypsinogen が trypsin に変わる。アルコール中毒者 (80g/日) の 10% で膵炎が見られる。

Pancreas divisum は膵管の奇形で剖検例の 7%に見られ、腹側と背側の膵管が癒合せず独立したもので膵管の狭窄、閉塞を起こしやすい。Oddi 括約筋の不全が膵炎を起こすかどうかは議論が多い。胆泥 (biliary sludge : コレステロール結晶と calcium bilirubinate を含む) はたいてい無症状だが、原因不明に膵炎を繰り返す患者でよく見られ胆摘で膵炎発作を抑えられるかもしれない。 管内の papillary mucinous tumor も膵炎の原因になる。

ERCP を行った 2347 名の患者の 5.4%で ERCP 後に膵炎を起こした。 また ERCP 後に 35 から 70%で無症状の高アミラーゼ血症が起こった。膵炎を起こす確率は胆管内胆石摘出よりも Oddi 括約筋不全の治療をした時の方が多い。ハイリスク患者で ERCP 後の膵炎を防ぐには一時的な pancreatic stent を置く方法がある。

中性脂肪が 11mmol/L 以上だと膵炎を起こしやすいが稀であり主に小児の遺伝疾患 (type 、 、 hyperlipidemia) で見られる。成人の高中性脂肪血症で膵炎が見られるときは type か の軽症例に糖尿病や肥満、低甲状腺機能、妊娠などが合併していることが多い。アルコール多飲や ブロッカー使用で中性脂肪が上昇することもある。

高カルシウム血症も膵炎の稀な原因である。

稀に薬剤により急性膵炎が起こることがある (1.4 から 2%)、80 ほどの薬剤が知られており症例報告数により 3 つのクラスに分類されている。

Class1 drug は 20 例以上の報告がある薬剤で asparaginase, pentamidine(ペナンボックス), azathioprine (イムラン), steroids, cytarabine (キロサイド), sulfamethoxazole-trimethoprim (バクタ), Didanosine (ジダノシン), furosemide (ラシックス), sulfasalazine (サラゾピリン), Mesalazine (メサラジン), sulindac (クリノリル), mercaptopurine (ロイケリン), tetracycline, opiates, valproic acid, pentavalent antimonials, estrogen などである。

Class2 drug は 10 例から 20 例未満の報告があるもので、paracetamol, hydrochlorothiazide(ダイクロトライド), carbamazepine(テグレトール)、interferon, cisplatin, lamivudine, cyclopentizide, octreotide(サンドスタチン)、enalapril(レニベース)、phenformin, erythromycin, rifampicin などである。

感染症で膵炎を起こすこともあり HIV で多い (939 例中 4.7%)

心臓移植時の心肺バイパスでも膵炎が起こりクランプ時間が長いほど起こりやすい。

遺伝子変異により膵臓内酵素 (PRSS1, SPINK1, CFTR) の異常が起こり膵炎を起こすこ

ともある。

SPINK1 は trypsin inhibitor であり、CFTR は Cl と HCO₃ を制御する酵素である。

自己免疫性膵炎がシェーグレン、primary sclerosing cholangitis、primary biliary cirrhosis と合併することもある。膵炎の 15% から 25% は原因が不明である。

胆石由来の膵炎を除けば膵炎の初期治療は原因が何であろうと同じである。

7 . 治療

軽症例では胆石由来の膵炎を除けば治療は対症療法であり輸液、鎮痛剤、酸素投与、制吐剤、経口摂取の中止などである。20%の重症例では多くの専門家の対応が必要である。

重症例の死亡率は過去 20 年間あまり変化していない。

急性膵炎の初期治療は hypovolemia に対する輸液である。即ち third space への体液移行を補正し血管内容積を維持する。経口摂取を中止し鎮痛剤、制吐剤、酸素を投与する。膵炎のほとんどは軽症であり入院は短期間ですむ。

膵臓からの外分泌 (exocrine) を抑制し腸管を休ませる為に非経口的栄養摂取 (parenteral nutrition) が推奨されてきた。しかしこれは腸管粘膜の萎縮と腸管の細菌叢変化により感染症を起こしやすい。TPN (total parenteral nutrition) であろうと腸管栄養であろうと死亡率は余り変わらないが、感染、手術やその他の合併症は腸管栄養の方が少ない。

チューブを空腸に置くと感染が少ないという study があるが、nasogastric tube と nasojejunal tube で差がないという study もある。早期に腸管栄養を開始すべきであるがそのカロリーや組成ははっきりしない。

壊死膵臓の感染は重大な問題である。40 から 70% で第 2 週から第 3 週に起こる。膵臓感染は膵炎による死亡の主因である。早期の予防が必要であるが、抗生物質の予防投与に効果があるかどうかには議論が多い。感染が疑われ針生検が行われたら imipenam(チエナム)か meropenem(メロペン)を 14 日間経静脈投与する。感染が確認できなければ即座に中止する。

膵臓壊死が感染を伴った場合経皮的 (CT ガイド下或いはエコー下に) 経内視鏡的あるいは腹腔鏡視下で pseudocyst や abscess をドレナージする。感染がない場合、ドレナージで却って感染を起こすから保存的に治療する。重症膵炎が持続する場合には abdominal compartment syndrome に対し手術 (midline laparotomy) が必要なこともある。膵臓と後腹膜に炎症があり大量の輸液を行うと腹腔内圧が上昇し腹腔臓器の灌流が減少する。

膵臓の蛋白分解酵素阻害剤である aprotinin や gabexate mesilate (エフォーワイ) の使用が提唱されてきたが効果は期待外れで、使用は勧められない。

胆石による膵炎の場合、胆管閉塞、biliary sepsis、臓器機能不全が継続する場合は内視鏡下に sphincterotomy を行う。胆嚢に胆石がある場合は、ついでにこの時に腹腔鏡視下に胆嚢摘出を行うが、膵炎の炎症がひどい時は遅らせてもよい。

まとめ

- 1 . 膵炎の 2 割は重症化し hypovolemia や MOF を起こす。
- 2 . 膵炎の原因は総胆管の胆石迷入とアルコール多飲が一番多い。
- 3 . 膵炎は腺房細胞の trypsinogen が trypsin への活性化の抑制不能状態。
- 4 . 膵の浸出液が臍周囲 (Cullen's sign) や側腹部で皮下出血起すことも。
- 5 . Amylase(正常値の 3 倍)と Lipase 高値で診断確定。

- 6 . Lipase は amylase より遅くまで高値である。
- 7 . 造影 CT で確定診断し病期診断する。
- 8 . 死亡は全身の炎症反応か膵臓壊死に伴う感染による。
- 9 . 入院時、血液濃縮がなければ膵臓壊死は起こりにくい。
- 10 . 肥満は膵炎重症化の重大な因子。

- 11 . 膵炎を起こす胆石は 5mm 以下。8mm 以上は胆嚢に留まる。
- 12 . GPT が正常値の 3 倍以上なら膵炎の原因は胆石を疑う。
- 13 . 胆泥は膵炎患者でよく見られる。
- 14 . ERCP 後に amylase 高値や、5%で膵炎を起こす。
- 15 . バクタ、ラシックス、クリノリル、サラゾピリン、テグレトール、レニベースなどで稀に膵炎を起こす。

- 16 . 治療は輸液、鎮痛剤、制吐剤、酸素。FOY などは推奨しない。
- 17 . 腸管を長期休ませると粘膜萎縮、感染を起こすので早期に腸管栄養始めよ。
- 18 . 膵壊死の感染起こったらチエナムかメロペンを 14 日間。