

〔特集〕急性膵炎診療ガイドライン 2021

急性膵炎の初期治療

—早期経腸栄養，予防的抗菌薬投与，局所動注療法—

土谷 飛鳥*

要旨：急性膵炎の初期治療法は，この10～15年間でパラダイムシフトを迎えた。経腸栄養に関して，長い絶食期間が推奨されていたが，近年，世界のガイドラインは早期経腸栄養開始を推奨するようになった。早期に腸管を使用することが予後改善に貢献するというエビデンスが蓄積されてきたためである。また，予防的抗菌薬投与に関して，重症膵炎においては長年投与が推奨されてきたが，世界および日本の最新版ガイドラインでも投与は非推奨となった。さらに蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法に関しても，ガイドラインでは臨床研究の位置づけであり推奨していない。このように世界・日本においても大きく潮流が変化している。従って，急性膵炎の初期治療に臨むすべての職種には，まずは日本のガイドライン推奨を遵守することが求められ，その上で，ガイドラインや関係学会に求められることは，推奨内容の啓蒙と疫学的横断研究調査を繰り返すことである。

索引用語：早期経腸栄養 予防的抗菌薬 局所動注療法 ガイドライン

はじめに

急性膵炎管理の向上に伴い，わが国における急性膵炎の死亡割合は年々低下し，2016年の全国調査では，急性膵炎全体の死亡割合は1.8%，重症膵炎の死亡割合は6.1%と報告されている¹⁾。本稿では，急性膵炎の初期治療である，栄養および予防的抗菌薬投与に関して，2021年12月に改定された『急性膵炎診療ガイドライン2021 第5版』と世界のガイドラインの推奨内容を紹介するとともに，ガイドライン遵守に関する世界の現状と日本の現状（疫学調査）を取り上げ，ガイドラインが遵守されない理由（経腸栄養が進まない理由，予防的抗菌薬投与が継続されている理由），経腸栄養（経口摂取）開始指標に関して，複数の文献から考察し，最後に蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法の適応について述べる。

早期経腸栄養

急性膵炎の栄養管理方法は，経腸栄養が禁止され，絶食状態での管理が長年続けられてきた。その理論的根拠は，炎症を起こしている膵臓を刺激すると，膵液が分泌され，膵炎が増悪することが理由であった。この管理方法は，近年劇的に変化した。早期経腸栄養が急性膵炎においては有益であることを示唆するエビデンスが多く蓄積されてきたからである。経腸栄養で腸が刺激されることが，腸の粘膜保護に繋がり，細菌の過繁殖を抑え，細菌の移行 (bacterial translocation) および敗血症を予防するという理論である²⁾。従って，早期経腸栄養は，感染性膵壊死の発症リスクを低減³⁾，栄養摂取の遅れは，感染性膵壊死，多臓器不全，壊死性膵炎の発生率の上昇と関連しており^{4,5)}，それが現在の世界のガイドラインに反映されている。

1. 世界のガイドラインにおける推奨

急性膵炎の栄養管理に関する世界のガイドラインの推奨を Table 1 に示す⁶⁻¹⁴⁾。また，キーとなる推奨項目を一覧にしたものが Table 2⁶⁻¹⁴⁾である。

*東海大学医学部医学科総合診療学系救命救急医学

Table 1 Comparison of recommendations for nutritional management in the main guidelines for acute pancreatitis published worldwide (文献6)~14)をもとに作成)

Guidelines (quality indicators)	year of issue	country	recommendation	evidence level	statement
JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis	2021	Japan	weak -strong	low-high	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enteral feeding should be started within 48 h of admission, even in small doses, because early initiation of enteral feeding reduces the complication rate and improves survival in severe acute pancreatitis. 2. The route of enteral nutrition is not limited to the jejunum but can also be administered into the duodenum or stomach. 3. Enteral nutrition can be selected from digestive, semi-digestive, and component nutrients, taking into account viscosity and osmotic pressure, depending on the patient's condition, such as the presence or absence of diarrhea. 4. In mild acute pancreatitis, oral intake can be resumed once intestinal peristalsis is restored.
2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis	2019	international	strong	high	<p>Enteral nutrition is recommended to prevent gut failure and infectious complications. Total parenteral nutrition (TPN) should be avoided but partial parenteral nutrition integration should be considered to reach caloric and protein requirements if enteral route is not completely tolerated. Both gastric and jejunal feeding can be delivered safely.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In mild AP, oral feedings can be started immediately if there is no nausea and vomiting, and abdominal pain has resolved. 2. In mild AP, initiation of feeding with a low-fat solid diet appears as safe as a clear liquid diet. 3. In severe AP, enteral nutrition is recommended to prevent infectious complications. Parenteral nutrition should be avoided unless the enteral route is not available, not tolerated, or not meeting caloric requirements. 4. Nasogastric delivery and nasojejunal delivery of enteral feeding appear comparable in efficacy and safety.
Acute Pancreatitis Task Force on Quality Improvement of Quality Indicators for Acute Pancreatitis Management (American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis)	2019 (2013)	USA	conditional -strong	moderate -high	<ol style="list-style-type: none"> 1. In mild AP, oral feedings can be started immediately if there is no nausea and vomiting, and abdominal pain has resolved. 2. In mild AP, initiation of feeding with a low-fat solid diet appears as safe as a clear liquid diet. 3. In severe AP, enteral nutrition is recommended to prevent infectious complications. Parenteral nutrition should be avoided unless the enteral route is not available, not tolerated, or not meeting caloric requirements. 4. Nasogastric delivery and nasojejunal delivery of enteral feeding appear comparable in efficacy and safety.
American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis	2018	USA	strong	moderate	<p>In patients with AP and inability to feed orally, the AGA recommends enteral rather than parenteral nutrition.</p>
National Institute for Health and Care Excellence Guideline, Pancreatitis, NG104	2018	United Kingdom	—	very low -high	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ensure that people with acute pancreatitis are not made 'nil-by-mouth' and do not have food withheld unless there is a clear reason for this (for example, vomiting). 2. Offer enteral nutrition to anyone with severe or moderately severe acute pancreatitis. Start within 72 hours of presentation and aim to meet their nutritional requirements as soon as possible. 3. Offer anyone with severe or moderately severe acute pancreatitis paren.

Table 1 Comparison of recommendations for nutritional management in the main guidelines for acute pancreatitis published worldwide (continued)

Guidelines (quality indicators)	year of issue	country	recommen- dation	evidence level	statement
IAP/APA evidence-based guideline for the management of acute pancreatitis	2013	international	weak -strong	low-high	<ol style="list-style-type: none"> 1. Oral feeding in predicted mild pancreatitis can be restarted once abdominal pain is decreasing and inflammatory markers are improving. 2. Enteral tube feeding should be the primary therapy in patients with predicted severe acute pancreatitis who require nutritional support. 3. Either elemental or polymeric enteral nutrition formulations can be used in acute pancreatitis. 4. Enteral nutrition in acute pancreatitis can be administered via either the nasojejunal or nasogastric route. 5. Parenteral nutrition can be administered in acute pancreatitis as second-line therapy if nasojejunal tube feeding is not tolerated and nutritional support is required.
SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis	2012	Spain	weak -strong	low-high	<ol style="list-style-type: none"> 1. Specialized nutritional support in potentially severe acute pancreatitis, in its SAP and CAP forms, should be started early, within the first 48 hours after initial resuscitation. 2. Enteral jejunal nutrition is preferable to parenteral nutrition. 3. Parenteral nutrition is indicated if enteral nutrition cannot be administered, if there is intolerance to this nutrition or if it results in an exacerbation of pancreatitis. 4. Enteral or parenteral nutritional intake shall be achieved on the basis of recommendations for specialized metabolic and nutritional support of critically ill patients. SEMICYUC-SENPE (2011) Consensus: caloric intake of 25-30 Kcal/kg/d, without exceeding an intake of >4 g/kg/d of glucose, lipid intake of 0.7-1.5 g/kg/d and protein intake of 1-1.8 g/kg/d. 5. Polymeric and elemental diets are equally recommendable. 6. Assessing the possibility of maintaining a minimum supply of jejunal nutrients, even in patients with impaired jejunal nutrition who are being treated with parenteral nutrition, is suggested. 7. The use of glutamine in patients with severe acute pancreatitis who receive parenteral nutrition is recommended. 8. The use of prebiotics or probiotics in patients with potentially serious acute pancreatitis is not recommended.

Table 2 Comparison of key recommendations for nutritional management in the main guidelines for acute pancreatitis published worldwide (文献6~14)をもとに作成)

Guidelines (quality indicators)	year of issue	country	enteral or intravenous administration	timing of administration	route of administration	enteral nutrition formulation	oral intake
JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis	2021	Japan	enteral	within 48 H	stomach and jejunum	—	mild; after recovery of intestinal peristalsis severe; no comment
2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis	2019	international	enteral	—	stomach and jejunum	—	—
Acute Pancreatitis Task Force on Quality: Development of Quality Indicators for Acute Pancreatitis Management (American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis)	2019 (2013)	USA	enteral	—	stomach and jejunum	mild; low-fat solid diet severe; no comment	mild; nausea (–) + vomiting (–) + abdominal pain (–) severe; no comment
American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis	2018	USA	enteral	—	—	—	—
National Institute for Health and Care Excellence Guideline, Pancreatitis, NG104	2018	United Kingdom	enteral	within 72 H	—	—	—
IAP/APA evidence-based guideline for the management of acute pancreatitis	2013	international	enteral	—	stomach and jejunum	ingredient or semi-digestible nutritional supplements	mild; abdominal pain (–) + improvement in inflammatory markers severe; no comment
SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis	2012	Spain	enteral	within 48 H	—	ingredient or semi-digestible nutritional supplements	—

栄養投与方法に関しては, 全ガイドラインが腸管経由の栄養投与方法を推奨している。また投与ルートに関しては, 4つのガイドラインで胃および空腸ルートを推奨しており, 胃および空腸ルートはいずれでも安全に投与できる。投与タイミングであるが, 48時間以内投与(2ガイドライン), 72時間以内投与(1ガイドライン)を推奨しているが, 残りの4ガイドラインでは具体的な数値がない。投与製剤は3ガイドラインが, 成分栄養剤, 半消化態栄養剤, 低脂肪固形食を推奨しており, ガイドラインにより異なることがわかる。3ガイドラインで経口摂取の開始時期が述べられているが, 重症膵炎に対してはコメントがない。軽症膵炎においては, 腸蠕動・症状・炎症反応の回復・改善後が目安として推奨されている。

つまり, ガイドライン間で一致している推奨は腸管経由の栄養投与方法のみであり, その他の推奨項目はガイドライン間で異なり, 推奨内容もばらついている。従って, 急性膵炎の栄養管理において, 従うガイドラインにより, 実臨床上也プラクティスパターンが異なってくる。しかしながら, 日本においてはやはり日本のガイドラインを最重要視するべきであり, その推奨内容を遵守するべきである。

2. 世界の現状と日本の現状(疫学調査)

近年の2つの研究と日本の現状から, 臨床医がどの程度ガイドラインを遵守しているかを考察する。

1) 世界30カ国の大学病院・市中病院で行われた多施設国際共同研究(対象: 内科・外科・消化器内科・一般内科・一般外科・小児科医)¹⁵⁾

急性膵炎の初期治療のプラクティスパターンと診療ガイドラインへの遵守率が, 異なる診療科と地域において評価された。654人の医師に, 構造化された質問票〔入院時および初期72時間以内の診断方法, 鎮痛薬の使用有無, 初期輸液療法, 経口(経腸)栄養管理方法, 抗菌薬使用有無に関する詳細など, 急性膵炎の初期管理に関する項目〕が電子メールで送付された。302人(回答率46.2%)の回答が分析された。結果, 診療ガイドライン遵守率は60.9%であった。うち32.6%が複数の診療ガイドラインを遵守していた。栄養管理方法に関す

るガイドラインの遵守率は半数以下(41.9%)であった。

2) 急性膵炎の栄養管理における, 重症度ごとのプラクティスパターンを調査した質的研究¹⁶⁾

国際膵臓学会・米国膵臓学会の会員医師を対象に, Webアンケート調査が実施された(ヨーロッパおよび北米の内科系膵臓専門医・外科医の合計178人)。軽症膵炎: 24時間以内の経口栄養開始は26.7%, 48時間以降が40.9%であった。中等症および重症膵炎: 48時間以降の経管栄養開始が60%であった。地域や医師の専門性により大きな違いが認められた。

これに対して日本全国の現状であるが, 定期的(2007, 2011, 2016)に行われている疫学的横断研究調査の結果からは, 投与タイミングに関しての記載がないものの, 年々経腸栄養使用割合は増加していることがわかる。2007年には急性膵炎全体で4.7%(重症急性膵炎14.6%), 2011年には急性膵炎全体で6.2%(重症急性膵炎22.4%)に増加している¹⁷⁾。2016年の調査では, 急性膵炎全体で14日以内の腸管栄養開始は93.2%(重症急性膵炎94.0%)であった。しかしながら, ガイドラインで推奨されている48時間以内の開始に限定すると, 重症で18.6%, 軽症であっても21.6%しか経腸栄養が開始されていないのが現状である¹⁸⁾。

まとめると, 世界的にもガイドラインの遵守率は比較的低く, 栄養管理のガイドライン推奨に対する遵守率はさらに低く, 中でも日本はさらに低い, ということになる。

3. ガイドラインが遵守されない理由(経腸栄養が進まない理由)

ガイドライン遵守(経腸栄養開始)が進まない理由として, いくつかの研究で共通して述べられていることは, ①質の高いエビデンスの欠如, ②エビデンスの解釈の違いによるガイドラインごとの推奨の違い, ③初期診療に様々な診療科が携わることによる実際の診療方法のばらつき, である^{15,16)}。

①質の高いエビデンスの欠如

②エビデンスの解釈の違いによるガイドラインごとの推奨の違い

推奨根拠となっているエビデンスレベルは非常

に低いものから高いものまで様々である (Table 1). 従って, すべてのガイドラインのエビデンスベース (出典) が同じであったとしても, 特に強力なデータに裏付けられていない場合, 各専門家によって解釈が異なる可能性がある. その結果, 異なるガイドライン間でグレードや推奨度に相違や推奨事項の曖昧性が生じる可能性が高くなる. このことは, 推奨度の異なる複数のガイドラインを発生させる原因となり, 診療の不一致やガイドライン遵守率低下の要因の一つと考えられる.

③初期診療に様々な診療科が携わることによる実際の診療方法のばらつき

診療初期には, 様々な診療科 (内科, 外科, 小児科, 消化器内科, 救急科, 集中治療科など) がこの疾患の診療に携わるため, 専門性の違いから過剰診療や過小診療を引き起こす可能性がある. また, 「膵臓を休ませる (pancreas rest)」期間に関する個人的な考え, 症状の悪化をどの程度警戒するか, 現在のエビデンスの認識不足, などが実臨床上のばらつきの説明として考えられる. その他の要因としては, 病院内でのプロトコルの多様性, エビデンスの医療への反映の遅れ, ガイドラインを遵守することに対する医師の消極性などにより診療方法がばらつくと考えられる.

4. 安心して経腸栄養 (経口摂取) を開始する指標

安心して経腸栄養 (経口摂取) を開始するための指標を提示したシステマティックレビュー・メタアナリシスが存在する. この研究は, 簡便な経腸栄養 (経口摂取) 不耐性の予測因子を同定することを目的として行われた¹⁹⁾. 17 件 (1,550 人の患者) の研究に対してメタ分析が行われた. 経腸 (経口) 栄養不耐性の発生率は 16.3% であり, 地域, 年齢, 性別, 発症から入院までの期間, 急性膵炎の病因による影響は認められなかった. また, 22 件の研究のうち 9 件が, 合計 62 個の経腸 (経口) 栄養不耐性の予測因子について調査しており, 経腸栄養 (経口摂取) 開始前の血清リパーゼ値 (正常上限の 2.5 倍以上), 胸水, 膵周囲の液体貯留, Ranson スコア, Balthazar スコアが, 統計的に有意であった.

この研究からわかることは, 経腸 (経口) 栄養

不耐性は, 急性膵炎患者の 6 人中 5 人には発生しない, ということである. 従って多くの患者は経腸栄養の開始を躊躇する必要はないと考えられる.

5. 残された課題とその解決に向けて

『急性膵炎診療ガイドライン 2021 第 5 版』では,

(1) 重症例における栄養は, 全身性炎症反応により必要量が増加したエネルギーを補給する意味に加えて, 経腸栄養は感染予防策として重要であり, 重篤な腸管合併症のない重症例には経腸栄養を行う.

(2) 経腸栄養は発症早期に開始すれば, 合併症発生率を低下させ生存率の向上に寄与するので, 入院後 48 時間以内に少量からでも開始する.

(3) 経腸栄養の経路としては, 空腸に限らず十二指腸や胃に栄養剤を投与してもよい.

(4) 軽症膵炎では腸蠕動が回復すれば, 経口摂取を再開することができる.

と推奨されている. 従って臨床医としては, まずはその栄養に関する推奨を遵守することが重要である. その上で, ガイドラインや関係学会に求められることは, 推奨内容の啓蒙と疫学的横断研究調査を繰り返すことである.

予防的抗菌薬投与

1. 世界のガイドラインにおける推奨

予防的抗菌薬投与は, 歴史的には感染性膵壊死を防ぐ目的から長年使用されてきた. 急性膵炎そのものは膵臓に起きた炎症であり, 「無菌」であるが, その後 「bacterial translocation を起こし, 腸管から菌が入り込み感染性膵壊死になる」²⁾ という理論を背景に使用されるようになった.

しかしながら, いくつかの RCT で, 予防的抗菌薬使用による膵壊死の感染率低下は証明されておらず, メタアナリシスでも裏付けられてきている²⁰⁻²⁵⁾. そのため, 近年の国際的ガイドラインでは, ほぼ一致して予防的抗菌薬使用は推奨されていない (Table 3)⁶⁻¹⁴⁾. 日本のガイドライン『急性膵炎診療ガイドライン 2021 第 5 版』⁶⁷⁾においても, 「重症急性膵炎または壊死性膵炎に対する予防的抗菌薬投与の, 生命予後や感染性膵合併症発生

Table 3 Comparison of prophylactic antimicrobial recommendations in the main guidelines for acute pancreatitis published worldwide (文献6)～14)をもとに作成)

Guidelines (quality Indicators)	year of issue	country	recommendation	evidence level	statement
JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis	2021	Japan	mild: strong severe: no recommendation	mild: high severe: moderate	The prophylactic administration of antibiotics is not recommended for mild acute pancreatitis. The prophylactic administration of antibiotics for severe acute pancreatitis or necrotizing pancreatitis has not proven to be effective in improving the life prognosis or the occurrence of infectious pancreatic complications.
2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis	2019	international	strong	high	Recent evidences have shown that prophylactic antibiotics in patients with acute pancreatitis are not associated with a significant decrease in mortality or morbidity. Thus, routine prophylactic antibiotics are no longer recommended for all patients with acute pancreatitis.
Acute Pancreatitis Task Force on Quality: Development of Quality Indicators for Acute Pancreatitis Management (American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis)	2019 (2013)	USA	strong	moderate	IF a patient is diagnosed with AP, THEN prophylactic antibiotics should not be prescribed.
American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis	2018	USA	conditional	low	In patients with predicted severe acute pancreatitis and necrotizing pancreatitis, the American Gastroenterological Association suggests against the use of prophylactic antibiotics.
National Institute for Health and Care Excellence Guideline, Pancreatitis, NG104	2018	United Kingdom	—	very low-high	Do not offer prophylactic antimicrobials to people with acute pancreatitis.
IAP/APA evidence-based guideline for the management of acute pancreatitis	2013	international	strong	moderate	Intravenous antibiotic prophylaxis is not recommended for the prevention of infectious complications in acute pancreatitis.
SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis	2012	Spain	strong	moderate	The use of prophylactic antibiotics in PSAP patients with or without pancreatic necrosis is not recommended.

に対する明らかな改善効果は証明されていない」ことを根拠に、予防的抗菌薬投与を推奨(提案)“する”方針から“しない”方針に方向転換されている (Table 3)。

2. 世界の現状と日本の現状 (疫学調査)

このような世界的潮流にもかかわらず、現実の臨床では、予防的抗菌薬投与は依然として広く行われている。1997~2012年に発表された世界各国におけるそれぞれのガイドラインへの遵守率を評価した研究のレビューでは、急性膵炎に対する予防的抗菌薬使用率は41~88%と高い数値である²⁶⁾。日本でも同様の傾向が見られ、2016年の全国調査では、抗菌薬は軽症の2,151/2,275例(94.5%)と重症の695/704例(98.7%)に投与され、軽症・重症例ともにカルバペネム系が最も多く使用されていた¹⁾。第49回日本救急医学会総会・学術集会における、『急性膵炎診療における抗菌薬投与に関する Pros & Cons セッション』報告からも、軽症膵炎に関しては、予防的抗菌薬は使用しないと回答した聴講者も、重症急性膵炎においては大多数が予防的抗菌薬を使用すると回答しており、日本においては現時点でも重症急性膵炎に対する予防的抗菌薬投与がスタンダードな治療であることが考察されている²⁷⁾。

これに対し、フランスとベルギーの17のICUを含む多施設共同観察研究(研究期間2009~2014年)では、ICU入室時に41.7%(359/860例)は抗菌薬投与を受けていたが、予防的な抗菌薬投与を受けた患者はいなかったと報告されており、2001年のフランスコンセンサス勧告が影響しているであろう、と考察されている²⁸⁾。

つまり、ガイドライン内容が一般臨床医に広く認識されれば、その遵守率も上昇していく可能性があり、その指標としての疫学的な横断研究を繰り返していく必要がある。

3. ガイドラインが遵守されない理由

多くの研究において、抗菌薬の「予防的投与」と「治療的投与」の区別は不明確である。抗菌薬処方 の妥当性を検討したイギリスの研究では、臨床医による抗菌薬処方の動機は曖昧であり、「膵炎」というキーワード、非特異的な徴候(体温上昇や白血球数上昇)、理由不明などが処方動機と報告され

ている。約20%の症例では抗菌薬処方の妥当性は見出せず、適応外の使用、つまり「予防的投与である」と判断された²⁹⁾。この最大の原因は、無菌性急性膵炎の病態と敗血症の病態を区別することが困難であるためと考えられる。敗血症診療国際ガイドライン2021(Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021)では、アウトカムを改善するために敗血症の早期発見と早期抗菌薬治療が重要であることが強調されているため、これと同様の考えから予防的抗菌薬を投与するのであろう。従って、急性膵炎を管理する臨床医は、抗菌薬適正使用の原則に従い、無菌性の化学炎症によって引き起こされる疾患と敗血症予後改善のための早期抗菌薬投与との板挟みの中、厳格な判断が要求される。

4. 残された課題とその解決に向けて

感染が否定できないがために予防的抗菌薬が投与されている現状が、徐々に判明してきた。世界の急性膵炎診療ガイドラインでも、日本の最新のガイドライン(第5版)でも重症急性膵炎に対する予防的抗菌薬の投与は推奨されなくなった。まずは、重症急性膵炎に対する予防的抗菌薬投与に関して「改善効果は証明されていない」とする日本の最新のガイドラインを理解し遵守に努めるべきである。その上で、今後の研究・ガイドラインに望まれることは、来院時の感染の有無を明確に判別する方法の確立であり、ガイドラインはその提言も含めて、臨床医に方向を示すことが求められる。

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬脾局所動注療法(動注療法)

最後に、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬脾局所動注療法(動注療法)であるが、ガイドラインでは、「急性壊死性膵炎に対し、動注療法を実施することによる有用性は証明されていない。保険収載されていないため通常の診療として実施する適応はない。行う場合は臨床研究として実施する」とされており、推奨なし、エビデンスの確実性：低、となっている⁶⁾。

動注療法は、急性膵炎発症初期に脾虚血を呈する重症例を対象として行われる補助治療である。効果として膵壊死形成の阻止、手術施行率低下、

救命率改善が期待されていた。しかしながら近年、動注療法の有用性は複数の RCT, 観察研究で否定されつつある^{30,31)}。また、蛋白分解酵素阻害薬の使用に関しても、「急性膵炎において蛋白分解酵素阻害薬の生命予後や合併症発生に対する明らかな改善効果は証明されていない」推奨なし、エビデンスの確実性：中、とガイドラインで記載がなされている^{6,7)}。つまり、これまで見てきたように、蛋白分解酵素阻害薬においても、抗菌薬においても、急性膵炎の初期治療として推奨はされていないので、動注療法を施行する意味もないのかもしれない。さらに、動注療法の合併症として、脾梗塞やカテーテル刺入部からの出血が多く報告されており、注意を要する治療法である。保険収載に関しても、日本国内においては認可されておらず、通常の診療では実施が不可能ということになる。従って、動注療法を実施する場合には、十分な説明と同意のもと、臨床研究として行うことになる。

認定審査委員会などによる承認の必要性：個人情報が必要としない 2 次研究であり、審査は必要ない。

文 献

- Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Clinical practice of acute pancreatitis in Japan: An analysis of nationwide epidemiological survey in 2016. *Pancreatol* 2020; 20: 629-36.
- Ammori BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26: 122-9.
- Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-5.
- Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1983-93.
- Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition* 2015; 31: 171-5.
- Takada T, Isaji S, Mayumi T, et al. JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022. Online ahead of print.
- 急性膵炎診療ガイドライン 2021 改訂出版委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン 2021 第 5 版. 東京：金原出版, 2021.
- Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14: 27.
- Vivian E, Cler L, Conwell D, et al. Acute Pancreatitis Task Force on Quality: Development of Quality Indicators for Acute Pancreatitis Management. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1322-42.
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-15; 1416.
- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-101.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline Pancreatitis. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104> (Accessed Jan 12, 2022).
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: e1-15.
- Poma EM, Olascoaga FZ, Petrov MS, et al. SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis. *Med Intensiva* 2013; 37: 163-79.
- Talukdar R, Tsuji Y, Jagtap N, Pradeep R, Rao GV, Reddy DN. Non-compliance to practice guidelines still exist in the early management of acute pancreatitis: Time for reappraisal? *Pancreatol* 2021; S1424-3903 (21)00471-3. Online ahead of print.
- Machicado JD, Wani S, Quingalhua E, et al. Practice patterns and adherence to nutrition guidelines in acute pancreatitis: An international physician survey. *Pancreatol* 2021; 21: 642-8.
- Hamada S, Masamune A, Shimosegawa T. Transition of early-phase treatment for acute pancreatitis: An analysis of nationwide epidemiological survey. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2826-31.
- Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Clinical practice of acute pancreatitis in Japan: An analysis of nationwide epidemiological survey in 2016. *Pancreatol* 2020; 20: 629-36.
- Bevan MG, Asrani VM, Bharmal S, Wu LM, Windsor JA, Petrov MS. Incidence and predictors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Nutr* 2017; 36: 722-9.
- Isenmann R, Rünzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
- Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibi-

- otic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; 245: 674-83.
- 22) Yao L, Huang X, Li Y, Shi R, Zhang G. Prophylactic antibiotics reduce pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Dig Surg* 2010; 27: 442-9.
- 23) Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010: CD002941.
- 24) Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 705-7.
- 25) Ukai T, Shikata S, Inoue M, et al. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 316-21.
- 26) Baltatzis M, Jegatheeswaran S, O'Reilly DA, Siriwardena AK. Antibiotic use in acute pancreatitis: Global overview of compliance with international guidelines. *Pancreatology* 2016; 16: 189-93.
- 27) 土谷飛鳥, 平下禎二郎, 堀部昌靖, 他. 重症急性膵炎に対する予防的抗菌薬使用の現況. 第49回日本救急医学会総会・学術集会より. *日救急医学会誌*. in press.
- 28) Montravers P, Kantor E, Constantin JM, et al. Epidemiology and prognosis of anti-infective therapy in the ICU setting during acute pancreatitis: a cohort study. *Crit Care* 2019; 23: 393.
- 29) Barrie J, Jamdar S, Smith N, McPherson SJ, Siriwardena AK, O'Reilly DA. Mis-use of antibiotics in acute pancreatitis: Insights from the United Kingdom's National Confidential Enquiry into patient outcome and death (NCEPOD) survey of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2018; 18: 721-6.
- 30) Horibe M, Sasaki M, Sanui M, et al. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Pancreas* 2017; 46: 510-7.
- 31) Hirota M, Shimosegawa T, Kitamura K, et al. Continuous regional arterial infusion versus intravenous administration of the protease inhibitor nafamostat mesilate for predicted severe acute pancreatitis: a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial. *J Gastroenterol* 2020; 55: 342-52.

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Initial treatment of acute pancreatitis

-Early enteral nutrition, prophylactic antimicrobials, and regional arterial infusion-

Asuka TSUCHIYA*

Key words: Early enteral nutrition, Prophylactic antibiotics, Regional arterial infusion, Guideline

The initial treatment of patients with acute pancreatitis has undergone a paradigm shift in the last 10-15 years. Regarding enteral nutrition, long periods of fasting were recommended, but in recent years, guidelines in the world and Japan recommend early initiation of enteral nutrition. Evidence has accumulated that early enteral nutrition contributes to an improved prognosis. In addition, prophylactic administration of antibiotics has long been recommended for patients with severe pancreatitis, but the latest editions of guidelines for acute pancreatitis have deprecated the use of such agents. Furthermore, the guidelines do not recommend regional arterial infusion of protease inhibitors and antibiotics in the pancreas. As described above, the trend is changing drastically in Japan and the rest of the world. Therefore, all professionals involved in the initial treatment of acute pancreatitis must comply with the recommendations of the Japanese guidelines. In addition, the guidelines and their sponsoring academic societies must educate the public about the recommendations and repeat cross-sectional epidemiological studies.

*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokai University School of Medicine (Kana-gawa)