

膵消化酵素薬の適正使用に関する研究

弘前大学医学部 内分泌代謝内科、弘前市立病院 内分泌代謝科

松本 敦史

【略歴】

平成 13 年 3 月：東海大学医学部医学科 卒業

平成 14 年 6 月～平成 15 年 3 月：弘前大学医学部附属病院 研修医

平成 15 年 4 月～平成 16 年 3 月：八戸市立市民病院 研修医

平成 16 年 4 月～平成 17 年 3 月：弘前大学医学部附属病院第三内科 医員

平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月：青森県立中央病院 内分泌内科 医師

平成 18 年 4 月～平成 19 年 3 月：弘前大学医学部附属病院内分泌・代謝・感染症内科 医員

平成 19 年 4 月～平成 21 年 3 月：青森市民病院第一内科 医師

平成 21 年 4 月～平成 22 年 10 月：弘前大学医学部附属病院内分泌・代謝・感染症内科 医員

平成 22 年 11 月～平成 23 年 3 月：弘前大学大学院医学研究科 助手

平成 23 年 4 月～平成 25 年 3 月：八戸市立市民病院 内分泌糖尿病科・内科 医師

平成 25 年 4 月～平成 25 年 9 月：弘前大学医学部附属病院 高度救命救急センター 助教

平成 25 年 10 月～現在：弘前市立病院 内分泌代謝科 医長

研究の目的と意義

本邦では膵疾患(慢性膵炎例、膵切除例など)において、40g/day 以上の脂肪摂取量で糞便中脂肪排泄量 5g/day 以上(膵性脂肪便)となる場合を膵外分泌不全と定義している。膵外分泌不全(殆どは膵内分泌不全、即ち膵性糖尿病を合併)を放置すると、十分な食事摂取量であっても、本来体内に吸収されるべき栄養素が、消化吸収されずに糞便中に排出されるため、栄養不良をきたす。十分量の膵消化酵素薬の補充を行うことで栄養不良は改善されるため、膵外分泌機能の評価は非常に重要である。

一方、近年、膵外分泌不全に適応のある膵消化酵素薬、高力価パンクレアチンが本邦で使用可能となった。そこで我々は、従来の消化酵素薬の大量療法(conventional therapy)或いは高力価パンクレアチン療法が行われている例を対象に、食事調査、糞便中脂肪排泄量測定および Benzoyl-L-tyrosyl-[1-¹³C]alanine (¹³C-BTA)呼気試験(膵外分泌不全診断法)を行い、消化吸収、栄養指標、糖尿病など膵内外分泌機能の両面から、膵消化酵素薬の適正使用に関して検討した。

対象と方法

対象は過去 2 年間で、新たに conventional therapy 或いは高力価パンクレアチン療法がなされた 11 例である。Conventional therapy [A 群]: 4 例[膵癌 3 例(膵全摘術後 1 例、膵癌膵頭十二指腸切除術後 1 例、化学療法のみ 1 例)、慢性膵炎、膵体尾部切除後 1 例、4 例中 3 例に糖尿病を合併]と、高力価パンクレアチン療法 [B 群]: 7 例[膵癌 3 例(膵全摘術後 1 例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術後 1 例、化学療法のみ 1 例)、胆管癌膵頭十二指腸切除術後 1 例、胃全摘術後 1 例、糖尿病急性膵炎後 1 例、低栄養のシェーグレン症候群 1 例、7 例中 4 例に糖尿病を合併]に、以下の方法で検討を行った。

食事調査に関して、外来患者では 3 日間の食事内容を食事調査表に記載させ、また入院患者では食事内容・摂取状況をもとに、食事摂取量、脂肪摂取量を算出した。糞便中脂肪排泄量に関しては、食事調査と同じ時期の 3 日間の蓄便検体をもとにガスクロマトグラフィー法で測定した。¹³C-BTA 呼気試験で $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値の低下(31.2%未満)、または膵性脂肪便のいずれかを満たす場合を膵外分泌不全と診断した(食事が 40g/day に満たない場合も、糞便中脂肪排泄量 5g/day 以上であれば、便宜上、膵外分泌不全とした)。膵消化酵素薬導入前に膵外分泌機能の評価できなかった 5 例(いずれも B 群)に対しては、一時的に、少なくとも 3 日前から膵消化酵素薬の服用を中止して膵外分泌機能の評価を行った。

また膵消化酵素薬の導入前後で栄養状態(BMI、血清アルブミン、血清総コレステロールなど)の変化、血糖コントロールの変化(HbA1c、インスリン投与量)を調査した(観察期間:8.1±5.5ヶ月)。

成績および考察

食事に関して、A群の4例中1例、B群の7例中3例では、膵消化酵素薬の補充前の時点で、十分な食事摂取(脂肪摂取40g/day以上)ができていなかった。

A群では、膵消化酵素薬として、ベリチーム6~9g/day(毎食直後に2-3gずつ)が投与されていた。呼吸試験ではA群の4例中3例に $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値の低下を認め、また全例で膵性脂肪便を認めたため、全例で膵外分泌不全と診断した。膵消化酵素薬の開始後、4例中3例では、短くて1ヶ月、長くても半年の間に栄養状態が改善された。膵消化酵素薬の導入後に栄養状態が悪化した1例は膵癌の患者で、十分な食事摂取量であったが、観察期間中に画像検査で癌の増大、転移を認めていた。

B群では、膵消化酵素薬として、高力価パンクレアチン1800mg/day(毎食直後に600mg)が投与されていた。呼吸試験ではB群の7例中4例が膵外分泌不全と診断されたが、膵性脂肪便を認めていたのは膵外分泌不全の4例中3例であった。その3例では膵消化酵素薬の補充後に栄養状態が改善した。他1例は膵癌(化学療法のみ)の患者で、食事摂取が少なく(脂肪摂取10g/day未満)、中心静脈栄養を併用しており、膵消化酵素薬の適応で無いと考えられた。呼吸試験で膵外分泌不全の無かった3例中2例は、脂肪便も無く、膵消化酵素薬の補充後も明らかな栄養状態の変化が無かった。残りの1例は胃全摘術後の患者で、脂肪便を認めていたが、呼吸試験では正常であった。このため膵外分泌不全では無く、胃全摘に伴う消化吸収不良と考えられた。膵外分泌不全で無いため、高力価パンクレアチンの適応で無かったが、膵消化酵素薬の補充後に栄養状態の改善を認めていた。

A群・B群とも、糖尿病合併例では、膵消化酵素薬が適切に使用されていた場合、糖質の消化吸収改善を反映し、血糖値の上昇(HbA1c上昇、insulin治療導入或いはinsulin増量)が認められた。

結果として、A群は、膵消化酵素薬導入の時点では全例が膵消化酵素薬の適応と考えられたが、B群の7例中4例では、膵消化酵素薬の適応では無いと考えられた。その理由として①膵消化酵素薬補充前に膵外分泌機能(呼吸試験、糞便中脂肪排泄量)が評価されていない、②食事摂取が評価されていない、③薬剤の適応と異なる病態である、などが挙げられた。

膵消化酵素療法によって栄養状態を改善させるためには、病名でなく病態を考慮し、膵外分泌機能評価および栄養状態の評価、糖尿病の評価を行うとともに、食事摂取量が重要である。

参考文献

- 1) Nakamura T, Takebe K, Kudoh K, et al: Steatorrhea in Japanese patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*, 30: 79-83, 1995.
- 2) Nakamura T, Takeuchi T: Pancreatic steatorrhea, malabsorption, and nutrition biochemistry: a comparison of Japanese, European, and American patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*, 14: 323-333, 1997.
- 3) Nakamura T, Tando Y, Yamada N, et al: Study on pancreatic insufficiency (chronic pancreatitis) and steatorrhea in Japanese patients with low fat intake. *Digestion*, 60: 93-96, 1999.
- 4) Kohno T, Ito A, Hosoi I, et al: Synthetic ^{13}C -dipeptide breath test for the rapid assessment of pancreatic exocrine insufficiency in rats. *Scand J Gastroenterol*, 42: 992-999, 2007.
- 5) 竹内正, 中村光男: 薬の知識 パンクレリパーゼ(リパクレオン). *臨床消化器内科*, 27: 383-386, 2012.
- 6) Matsumoto A, Tando Y, Yanagimachi M, et al: Study of the reserve capacity of pancreatectomy patients based on fecal fat excretion and the Benzoyl-L-tyrosyl-[^{13}C]alanine breath test. *J Soc Med Applic Stable Isotope Biogas*, 4: 4-17, 2012.