

膵外分泌不全例の膵酵素補充療法における

血糖コントロールの問題

東北女子短期大学 講師 柳町 悟司

【略歴】

| | |
|-----------------|--------------------------------|
| 2000年3月 | 東北大学理学部化学科卒業 |
| 2000年4月～2002年3月 | 東北大学大学院理学研究科化学専攻博士前期課程修了(理学修士) |
| 2002年4月～2004年3月 | 東北大学大学院理学研究科化学専攻博士後期課程中途退学 |
| 2003年4月～2004年3月 | 学校法人 尚絅学院 尚絅女子高等学校 非常勤講師 |
| 2004年4月～2005年3月 | 学校法人 北海学園 北海高等学校 常勤講師 |
| 2005年4月～2006年3月 | 茨城県立 大子清流高等学校 常勤講師 |
| 2006年4月～2007年3月 | 学校法人 水城高等学校 常勤講師 |
| 2007年4月～2008年3月 | 青森県立 田名部高等学校 常勤講師 |
| 2008年4月～2011年3月 | 学校法人 柴田学園 東北女子短期大学 助教 |
| 2009年4月～2012年3月 | 弘前大学大学院保健学研究科博士課程修了(保健学博士) |
| 2011年4月～ | 学校法人 柴田学園 東北女子短期大学 講師 |

1. 研究の目的と意義

膵外分泌不全は、非代償期の慢性膵炎患者や膵切除患者で多数確認される病態で、膵臓の外分泌機能が低下し、三大栄養素(炭水化物, タンパク質, 脂肪)の消化吸収不良を呈することである。膵外分泌不全例では、十分な(40g以上の)脂肪を含む食事を摂取しても、脂肪分解酵素(リパーゼ)の分泌不全があり、脂肪の消化が十分に進行しないため、脂肪は吸収されないまま排泄され、糞便に5g以上の脂肪が含まれる状態(脂肪便)になる。このような膵外分泌不全では、脂肪の消化吸収不良が顕著に現れるが、脂肪便を呈する患者の約60%には、炭水化物及びタンパク質の消化吸収不良も認められる。つまり、膵外分泌不全例は、エネルギー源である三大栄養素の消化吸収不良となった結果、栄養不良となる。従って、食事摂取量及び膵外分泌機能を正しく評価すると共に、適切な量の膵酵素薬を投与して食事に含まれる三大栄養素の消化吸収量を増加させ、栄養状態を改善する必要がある。

非代償期の慢性膵炎患者や膵切除患者は、膵外分泌機能が低下すると共に、膵内分泌機能も低下し、膵性糖尿病を発症した場合、インスリン治療が行われる。しかし、膵外分泌機能が低下し、炭水化物の吸収量が不十分な状態にも関わらずインスリン治療が行われると、血糖値が低下して、予期せぬ重篤な低血糖となることもある。

ところで、膵外分泌不全例に膵酵素補充療法を行うと、血糖値の上昇が確認される。これは膵酵素補充によって炭水化物の消化吸収量が増加したためと考えられる。従って、膵外分泌不全例が膵性糖尿病を合併した場合、血糖値を正常範囲内にコントロールして低血糖を防ぎ、栄養状態及びQOLを改善することは急務と考えられる。そのためには、膵酵素補充療法による炭水化物の消化吸収量の増加が血糖値に及ぼす影響と、インスリン療法が血糖値に及ぼす影響の相互関係を解明する必要がある。

そこで、我々は、膵外分泌不全を伴う膵性糖尿病患者に対し、起床時、就寝前、及び三食(朝昼夕食)前後に血糖値自己測定(Self Monitoring of Blood Glucose : SMBG)を行い、その結果から膵酵素補充療法及びインスリン治療が血糖コントロールに及ぼす影響を検討した。

2. 研究計画と研究方法

弘前大学医学部附属病院及び関連病院に入院または通院中の、膵切除または慢性膵炎非代償期を原因

とする膵外分泌不全を伴う膵性糖尿病患者を対象にした。被検者に3日間の蓄便及び食事調査を行い、糞便中脂肪排泄量及び脂肪摂取量を測定して脂肪便の有無を評価した(既に膵酵素補充療法を行っている被検者には、検査の3日前から膵酵素薬を中止してから蓄便及び食事調査を行った)。その他、糞便中窒素測定及び呼気中水素濃度測定もを行い、脂肪の他、タンパク質、炭水化物の吸収異常も評価した。更に、benzoyl-L-tyrosyl-[1-¹³C]alanine(¹³C-BTA)呼気試験によって膵外分泌機能を評価し、膵外分泌不全の有無を診断した。

¹³C-BTA呼気試験を実施するにあたり、各病院の倫理委員会に倫理審査申請を行い、被検者への十分な説明と同意のもと、臨床試験を行う許可を得た。膵外分泌不全と診断された全ての例に対し、膵酵素補充療法を行い、1~4カ月間、栄養状態の変化を、血清アルブミン濃度(Alb)、body mass index(BMI)、血清総コレステロール濃度、及びヘモグロビンA1c値の項目で追跡した。また、被検者に血糖自己測定(SMBG)をさせ、朝昼夕の食前及び食後の血糖値を、膵酵素補充の有無で比較した。

3. これまでの研究経過

現時点では、膵癌術後3例(膵全摘1例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除2例)、胆管癌術後1例(膵頭十二指腸切除術)及び慢性膵炎4例(幽門輪温存十二指腸切除2例、膵体尾部切除1例、手術なし1例)の膵外分泌不全、膵性糖尿病を有する8例で検討を行っている。膵酵素補充療法は、ベリチーム6例(9g/day 5例、6g/day 1例)、リパクレオン2例(1800mg/day 1例、900mg/day 1例)であった。全ての症例で、食事において40g/day以上の脂肪摂取が認められた。また、全ての症例で膵酵素補充療法後、2週間から2カ月後までの間にAlb、BMIの有意な上昇を認めた。糞便中脂肪排泄量は、3例で膵酵素補充前後に測定され、膵酵素補充後に糞便中脂肪排泄量の減少が認められた。

膵性糖尿病に関して、膵全摘1例では、既にインスリン強化療法及び膵酵素補充療法が行われていたが、評価のため膵酵素療法を一時中断する際、総インスリン投与量を指示量の50%程度に減量することで、膵酵素中止前と同等の血糖コントロールが得られた。

また、それ以外の7例では、インスリン投与量を変更せずに膵酵素補充療法を導入した。膵酵素補充療法導入後、食事前後の血糖値差に有意な上昇が認められたのは、朝食では7例中6例、昼食では7例中1例、夕食では7例中4例であった。7例とも、一時的に血糖コントロールの悪化を認めたが、膵酵素補充療法導入後に、投与するインスリンの種類の変更、投与回数の増量、総投与量の増量などで対応し、血糖コントロール、栄養状態ともに改善した。十分な食事摂取量と共に、膵酵素補充療法を行うことによって、脂肪だけではなく炭水化物の消化吸収も改善されたために、血糖値が上昇したと考えられる。

参考文献

- (1) Nakamura T, Takebe K, Yamada N, et al: Bile acid malabsorption as a cause of hypocholesterolemia seen in patients with chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 16:165-169, 1994
- (2) 柳町 幸, 丹藤 雄介, 中村 光男: 非代償期慢性膵炎患者に対する消化酵素補充療法. *消化と吸収* 25:45-49, 2003
- (3) Yanagimachi S, Tando Y, Yanagimachi M, et al: Development and clinical application of a ¹³C-Glycocholic acid breath test to diagnose bacterial overgrowth syndrome. *Jpn Soc Med Appl Stable Isotope Biogas* 4:18-30, 2012.
- (4) 柳町 悟司, 松本 敦史, 佐藤 史枝, 他: キモトリプシンによる N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid 加水分解反応の in vitro 観察. *消化と吸収* 37(3) 226-230 2014