

4 外分泌不全の治療

【栄 養】

クリニカルクエスチョン

CQ3-20 慢性膵炎治療における適正カロリーと食事内容をどのように決定するか？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ3-20 慢性膵炎治療における適正カロリーと食事内容をどのように決定するか？				
慢性膵炎においては、個々の病期・病態、栄養状態に応じて適正カロリー、食事内容を決定する必要がある。	C1	VI	IVb	

解 説

慢性膵炎における適正カロリー量と食事内容に関するコンセンサスはない。個々の病期・病態、栄養状態に応じて食事療法を決定する必要があるというのが諸家の一致した意見である¹⁻⁵⁾。慢性膵炎の栄養療法においては下記に述べるように代償期と非代償期に分けた観点から考慮しなければならない¹⁻³⁾。

慢性膵炎代償期においては急性再燃の防止が最大の課題となる¹⁾。したがって、再燃の誘引となる1回の過剰な食事摂取は制限し、頻回に食事を摂取することが推奨される(レベル

ルVI)^{4,5)}。また、脂肪投与量 10g 以下ではほとんど血中 CCK 濃度の上昇がないことから 1 回の食事摂取脂肪量を 10g 以下にすることを推奨する報告 (レベルVI)²⁾ や、1 日脂肪摂取量 30～35g 程度に設定することを推奨する (レベルVI)¹⁾ 報告がある (CQ3-04 参照)。食事摂取にあたり消化酵素薬 (通常量～3 倍量) や胃酸分泌抑制薬を投与することが重要とする意見が多い (レベルVI)¹⁻⁵⁾。また、胃酸分泌を刺激する食品 (香辛料、炭酸、など) は避けることが重要とする報告もある (レベルVI)²⁾。

一方、慢性膵炎非代償期では、消化吸収障害や膵性糖尿病 (CQ2-06 参照) が顕在化し低栄養状態が進行するため、個々の栄養評価と膵内外分泌機能を正確に評価し、長期的展望に立った栄養管理が重要となる (レベルVI)¹⁾。適切なエネルギー投与量としては、標準体重 (kg) × 30～35 kcal とする報告 (レベルVI)³⁾ や標準体重 (kg) × 30 kcal 以上を原則とするという報告 (レベルVI)²⁾ がある。ただし、適切なエネルギーを摂取する際の前提として、消化吸収障害による便中へのエネルギー喪失および膵性糖尿病による尿中へのエネルギー喪失を防ぐ目的で消化酵素薬、胃酸分泌抑制薬の投与や膵性糖尿病のコントロールを行うことが重要と報告されている (レベルVI)¹⁻⁵⁾。脂肪摂取量に関しては、1 日 40～60g の摂取を推奨する意見 (レベルVI)^{2,3)} や全カロリーの 30～40% の摂取を推奨する意見 (レベルVI)⁴⁾ がある。また、中鎖脂肪酸はリパーゼやコリパーゼ、胆汁酸の影響を受けずに吸収されるため、体重の回復が十分でない症例での摂取を推奨する報告もみられる (レベルVI)^{4,5)}。非代償期においては、ビタミンの欠乏 (特に脂溶性ビタミン)、微量元素の欠乏を呈することもあり、食事摂取が長期にわたり困難な場合などは補充を要すると報告されている (レベルIV b)^{7,8)} (レベルVI)¹⁻⁶⁾ (CQ3-23 参照)。

文 献

- 1) 片岡慶正, 阪上順一, 十亀義生, ほか. 消化器病と栄養学—膵疾患の栄養管理. G.I.Res 2002 ; 10 : 619-628 (レベルVI)
- 2) 中村光男, 武部和夫. 慢性膵炎と食事療法. 栄評治 1996 ; 13 : 47-53 (レベルVI)
- 3) 柳町 幸, 丹藤雄介, 松橋有紀, ほか. 膵疾患と栄養—慢性膵炎非代償期の栄養評価からみた栄養法. 栄評治 2005 ; 22 : 537-540 (レベルVI)
- 4) Meier RF, Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006 ; 20 : 507-529 (レベルVI)
- 5) Pfutzer RH, Schneider A. Treatment of alcoholic pancreatitis. Dig Dis 2005 ; 23 : 241-246 (レベルVI)
- 6) Nakamura T, Takeuchi T, Tando Y. Pancreatic dysfunction and treatment options. Pancreas 1998 ; 16 : 329-336 (レベルVI)
- 7) 丹藤雄介, 渡辺 拓, 葛西伸彦. 慢性膵炎患者の栄養アセスメント. 消化と吸収 1997 ; 20 : 136-139 (レベルIV b)
- 8) Nakamura T, Arai Y, Terada A. Dietary analysis of Japanese patients with chronic pancreatitis in stable conditions. J Gastroenterol 1994 ; 29 : 756-762 (レベルIV b)

【検索方法・検索日】

検索年限：1983年（出版分）～2007年（2007年12月31日までにデータベースに登録された，2007年出版分）

検索日：2008年1月から2月にかけて実施

【PubMed】（検索結果：170件）

#1：chronic pancreatitis Limits：English, Japanese, Humans

#2：diet OR food OR calor*

#3：#1 AND #2

【医中誌】（検索結果：95件）

#1：（慢性疾患/TH OR 慢性疾患/AL） AND （膵炎/TH OR 膵炎/AL） OR 慢性膵炎/AL AND（PT = 会議録除く）

#2：（食事/TH OR 食事/AL） AND （食物/TH OR 食物/AL） AND （カロリー/TH OR カロリー/AL） AND（PT = 会議録除く）

#3：#1 AND #2

【薬物治療（1）】

クリニカルクエスチョン

CQ3-21 消化酵素薬は慢性膵炎治療に有効か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ3-21 消化酵素薬は慢性膵炎治療に有効か？				
脂肪便と体重減少を伴う慢性膵炎には消化酵素薬は有効である。	A	Ⅱ	V	可
消化酵素薬は腹痛，腹部不快感，便通障害などの慢性膵炎症状の改善に有効な場合もある。	C1	Ⅲ	なし	可

解 説

消化酵素薬の有効性が明らかな病態は膵外分泌機能不全による脂肪便であり，消化酵素薬としてはリパーゼ力価の高い腸溶性パンクレアチン製剤が推奨される（**レベルV**）^{1,4)}。消化酵素薬により便中脂肪排泄量の有意な減少を認めた二重盲検クロスオーバー試験の結果（**レベルⅢ**）^{5,6)}の他に，慢性膵炎手術後症例におけるパンクレアチン製剤による脂肪便減少効果とともに蛋白代謝改善や体重増加の長期的有効性の報告がある（**レベルⅣ a**）⁷⁾。

最近，脂肪便を含めた慢性膵炎患者のQOL評価から検討した多施設の前向き調査において，消化酵素薬の有効性が認められている（**レベルⅡ**）⁸⁾。この試験では新規の慢性膵炎診断症例と数年前から診断され治療中の慢性膵炎症例の2群に分けて，消化酵素薬の量を個々の膵外分泌障害程度に応じて決定した消化酵素薬治療が行われた。European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

(EORTC QLQ-C30)を主体としたQOL評価が行われた結果、両群ともに明らかな体重増加と便通の改善効果が認められた。脂肪便と腹痛の軽減とともに、作業能力、経済負担を含めたQOL全体の改善効果が消化酵素薬によりもたらされたと報告されている(レベルII)⁸⁾。

腹痛の軽減傾向と鎮痛薬使用量の減少が消化酵素薬内服で認められたという報告(レベルIII)⁶⁾やプロテアーゼ活性の高い消化酵素薬で腹痛が軽減する報告(レベルIV b)⁹⁾もあり、慢性膵炎の腹痛コントロール対策のひとつとして消化酵素薬の有用性を示唆する報告¹⁰⁾もみられる(レベルV)(CQ3-06参照)。しかし、最近の無作為比較試験の結果では、高力価プロテアーゼ膵酵素薬を8ヵ月内服した腹痛を有する再発性慢性膵炎症例の疼痛スコアと鎮痛薬使用量の評価から、その長期的有用性は明らかでないとして報告されている(レベルII)¹¹⁾。

慢性膵炎は病期・病態、合併症などにより多彩な自覚症状を示し、症状発現の様式も個人差が大きく、治療目標のエンドポイントの相違により消化酵素薬の有効性の評価が異なり、さらには個体の膵外分泌障害程度、胃酸分泌能、胃運動や用いる消化酵素薬の内容、剤形、力価、内服量などによりその効果発現が左右される点に注意が必要である。日本で使用可能な消化酵素薬(表12)で脂肪便をはじめとする消化器症状の改善を期待するには常用量の3倍量(～ときには12倍量)が必要とされる(レベルVI)。

表12 日本で使用される代表的な消化酵素配合薬

薬剤名	剤形	胃溶成分	腸溶成分	線維素分解酵素	1回量	用法
エクセラージェ	顆・錠・カ	サナクターゼ, プロクターゼ, オリパーゼ, メイセラージェ	膵臓性消化酵素 TA		0.4g 1錠(カ)	1日3回 食直後
セブンイー・P	カ	モルシン, ニューラーゼ, ピオジアスターゼ2000, オリパーゼ4S	プロナーゼ, 膵臓性消化酵素 TA	セルラーゼ AP3	1カ	1日3回 食直後
タカブックス	散・錠	タカジアスターゼN, リパーゼMY			0.9g 3錠	1日3回
タフマックE	顆・カ	ジアズメン, ジアスターゼ, オノテース, モルシン, ボンラーゼ	パンクレアチン, ポリパーゼ, オノプロローゼA	セルロシン AP	0.5～1g 1～2カ	1日2～3回
ベリチーム	カ・顆	細菌性脂肪分解酵素, アスペルギルス産生消化酵素	濃厚膵臓性消化酵素	線維素分解酵素	1～2カ 0.4～1g	1日3回 食直後
ポリトージェ	顆・カ	ヒロダーゼ, マミターゼ, リパーゼA	濃厚パンクレアチン	セルラーゼ AP3	0.4g 1カ	1日3回 食直後

顆：顆粒，錠：錠剤，カ：カプセル，散：散剤
膵臓性消化酵素はパンクレアチンを指す。

付記：日本と欧米での消化酵素薬の差違

ブタ膵から精製されたパンクレアチン原末は各種膵酵素を含有するが、胃酸により容易に失活することから、多くの製剤は酸抵抗性で腸溶性の顆粒、カプセルあるいは錠剤として工夫されている。欧米で用いられるパンクレアチン製剤でリパーゼ力価の非常に高い薬剤が脂肪便をはじめとする膵性吸収不良の治療薬として用いられている。解説文で示した消化酵素薬は、その意味から膵消化酵素薬というべき薬剤であり、慢性膵炎により生じた膵外分泌障害すなわち腸管内の膵酵素活性低下を補充する意味から海外では一般的に pancreatic enzyme replacement therapy (膵消化酵素補充療法)といわれている。日本ではこれら高力価の膵消化酵素薬の使用はまだ認可されておらず使用できない。日本で使用可能な消化酵素薬は、一般に総合消化酵素薬としての配合薬が主体であるが、パンクレアチンを含有する製剤もある(表12)。

文 献

- 1) Nakamura T, Takeuchi T, Tando Y. Pancreatic dysfunction and treatment options. *Pancreas* 1998 ; **16** : 329-336 (レベルV) (検索式外文献)
- 2) Marotta F, O'Keefe SJ, Marks IN, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy : importance of gastric acid secretion, H₂-antagonists, and enteric coating. *Dig Dis Sci* 1989 ; **34** : 456-461 (レベルV) (検索式外文献)
- 3) Lankisch PG. Enzyme treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Digestion* 1989 ; **54** (Suppl 2) : 21-29 (レベルV) (検索式外文献)
- 4) Layer P, Keller J, Lankisch PG. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2001 ; **3** : 101-108 (レベルV) (検索式外文献)
- 5) Armbrecht U, Svanvik J, Stockbrugger. Enzyme substitution in chronic pancreatitis : effects on clinical and functional parameters and on the hydrogen (H₂) breath test. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986 ; **126** : 55-59 (レベルIII)
- 6) Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1986 ; **21** : 104-108 (レベルIII)
- 7) Van Hoozen CM, Peeke PG, Taubeneck M, et al. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997 ; **14** : 174-180 (レベルIV a)
- 8) Czako L, Takacs T, Hegyi P, et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003 ; **17** : 597-603 (レベルII)
- 9) Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983 ; **28** : 97-102 (レベルIV b) (検索式外文献)
- 10) Andren-Sandberg A. Enzyme substitution in pancreatic disease. *Digestion* 1987 ; **37** (Suppl 1) : 35-46 (レベルV)
- 11) Malesci A, Gaia E, Fioretta A, et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995 ; **30** : 392-398 (レベルII) (検索式外文献)

【検索方法・検索日】

検索年限：1983年（出版分）～2007年（2007年12月31日までにデータベースに登録された，2007年出版分）

検索日：2008年1月から2月にかけて実施

【PubMed】（検索結果：40件）

#1：chronic pancreatitis Limits：English, Japanese, Humans

#2：substitution therapy OR adjuvant

#3：#1 AND #2

【医中誌】（検索結果：13件）

#1：（（慢性疾患/TH OR 慢性疾患/AL） AND （膵炎/TH OR 膵炎/AL）） OR 慢性膵炎/AL AND （PT =会議録除く）

#2：（消化酵素/TH OR 消化酵素/AL） AND 補充療法/AL AND （PT =会議録除く）

#3：#1 AND #2

【薬物治療 (2)】

クリニカルクエスチョン

CQ3-22 消化酵素薬に胃酸分泌抑制薬の併用は有効か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ3-22 消化酵素薬に胃酸分泌抑制薬の併用は有効か？				
膵外分泌機能障害による明らかな脂肪便を伴う症例では、消化酵素薬に胃酸分泌抑制薬の併用が有効である。	C1	IVb	IVb	不可

解説

膵液中への重炭酸塩分泌が低下している慢性膵炎患者では十二指腸内 pH が低下するために、消化酵素は容易に失活し腸管内で十分な効果を発揮しない。理論的には胃酸分泌抑制薬の同時内服により胃十二指腸内 pH を上昇させることで消化酵素薬の効果発現を高めることが可能で、消化酵素薬治療に胃酸分泌抑制薬を併用すると有効である (レベルV)^{1,2)}。消化酵素薬単独 (CQ3-31 参照) で難治性脂肪便が改善しない症例では、H₂ 受容体拮抗薬 (H₂RA) やプロトンポンプ阻害薬 (PPI) を消化酵素薬に併用すると効果がある (レベルIV b)³⁾, レベルV⁴⁾。高度な脂肪便を伴う症例への消化酵素薬治療に H₂RA (ラニチジン) を併用した臨床研究では、胃酸分泌能が正常か亢進している場合、H₂RA 併用の有効性が報告されている (レベルIV b)⁵⁾。PPI を用いた検討では、慢性膵炎症例の胃内および上部小腸内 24 時間 pH モニタリングにおいて、食後 pH レベルが PPI (オメプラゾール) の内服により上昇することと、便中脂肪排泄が軽減することによる明らかな治療効果を示す報告がある (レベルIV b)⁶⁾。

脂肪便以外の病態に関しては、消化酵素薬に胃酸抑制薬を併用することの効果について科学的根拠の高い報告はない。

文 献

- 1) Lankisch PG. Acute and chronic pancreatitis : an update on management. *Drugs* 1984 ; **28** : 554-564 (レベルV)
- 2) Hosoda S. Diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1991 ; **80** : 419-423 (レベルV)
- 3) Scolapio JS, Malhi-Chowla N, Ukleja A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999 ; **28** : 695-707 (レベルIV b)
- 4) Perry RS, Gallagher J. Management of maldigestion associated with pancreatic insufficiency. *Clin Pharm* 1985 ; **4** : 161-169 (レベルV)
- 5) Marotta F, O'Keefe SJ, Marks IN, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy. Importance of gastric acid secretion, H2-antagonists, and enteric coating. *Dig Dis Sci* 1989 ; **34** : 456-461 (レベルIV b)
- 6) Nakamura T, Arai Y, Tando Y, et al. Effect of omeprazole on changes in gastric and upper small intestine pH levels in patients with chronic pancreatitis. *Clin Ther* 1995 ; **17** : 448-459 (レベルIV b)

【検索方法・検索日】

検索年限：1983年（出版分）～2007年（2007年12月31日までにデータベースに登録された、2007年出版分）

検索日：2008年1月から2月にかけて実施

【PubMed】（検索結果：12件）

#1 : chronic pancreatitis Limits : English, Japanese, Humans

#2 : Histamine H2 Antagonists OR proton pumps/antagonists AND inhibitors

#3 : anti-acid* OR antiacid*

#4 : #1 AND (#2 OR #3)

【医中誌】（検索結果：2件）

#1 : ((慢性疾患/TH OR 慢性疾患/AL) AND (膵炎/TH OR 膵炎/AL)) OR 慢性膵炎/AL AND (PT =会議録除く)

#2 : (消化酵素/TH OR 消化酵素/AL) AND 補充療法/AL AND (制酸剤/TH OR 制酸薬/AL) AND (PT =会議録除く)

#3 : #1 AND #2

【薬物治療 (3)】

クリニカルクエスチョン

CQ3-23 脂溶性ビタミン薬は慢性膵炎治療に有効か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ3-23 脂溶性ビタミン薬は慢性膵炎治療に有効か？				
慢性膵炎の病期・病態、消化吸収障害の程度、栄養状態に応じて、脂溶性ビタミン薬の投与を考慮する必要がある。	C1	IVb	IVb	
消化吸収障害を伴う慢性膵炎治療に際しては、脂溶性ビタミン薬投与の前に十分な消化酵素薬治療を行う。	C1	IVb	IVb	

解説

脂肪便を伴う高度に進行した慢性膵炎では、明らかに脂溶性ビタミン A, D, E, K の低下を生じるという報告 (レベルIV b)¹⁾ とともに亜鉛, セレンといった微量元素 (レベルIV b)²⁾, さらには水溶性ビタミン B₁, B₂, B₁₂ が欠乏する報告 (レベルIV b)³⁾ がある。進行した慢性膵炎ではビタミン D₃ の低下がみられることから長期経過での QOL を考慮して骨粗鬆症の進展阻止を目的にビタミン D の投与を推奨する報告 (レベルIV b)⁴⁾ もある。膵内外分泌機能障害を伴う慢性膵炎における各種脂溶性ビタミン欠乏は消化酵素薬, もしくは H₂ 受容体拮抗薬 (H₂RA) あるいはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) を併用した消化酵素薬治療によりその多くは改善する (レベルV)⁵⁾。また, この時期の慢性膵炎では消化酵素薬投与中の血中ビタミン D は維持されており, 骨密度は対照とした一次性糖尿病症例と明らかな差はな

いと報告されている(レベルⅣb)⁶⁾。

食事摂取が長期にわたり困難でない限り、脂溶性ビタミン欠乏例に対してはまず適切な食事指導と栄養評価のもとに、十分量の消化酵素薬治療(通常は常用量の3倍を基本に)を行い(CQ3-21 参照)、その効果発現が期待できない場合に、脂溶性ビタミン薬の補充を考慮する必要がある*(レベルⅤ)。

*：慢性膵炎における脂溶性ビタミン投与に際しては、その欠乏症の適切な評価のもとに、吸収不良症候群あるいはビタミン欠乏症の適切な保険病名が必要である。

文 献

- 1) Nakamura T, Takebe K, Imamura K, et al. Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). Acta Gastroenterol Belg 1996; **59**: 10-14 (レベルⅣb)
- 2) Twersky Y, Bank S. Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1989; **18**: 543-565 (レベルⅣb)
- 3) 渡辺 拓, 中村光男, 丹藤雄介. 慢性膵炎患者の血中水溶性ビタミンの検討. 消化と吸収 1998; **20**: 35-37 (レベルⅣb)
- 4) Payer J, Killinger Z, Aleryany S, et al. Vitamin D deficiency as one of the causes of bone changes in chronic pancreatitis. Vnitr Lek 1999; **45**: 281-283 (レベルⅣb) (検索式外文献)
- 5) Nakamura T, Takeuchi T, Tando Y. Pancreatic dysfunction and treatment options. Pancreas 1998; **16**: 329-336 (レベルⅤ)
- 6) 楠美尚子, 中村光男, 丹藤雄介, ほか. 消化吸収不良を伴った慢性膵炎症例における脂溶性ビタミンと骨密度. 消化と吸収 2000; **22**: 104-107 (レベルⅣb)

【検索方法・検索日】

検索年限：1983年(出版分)～2007年(2007年12月31日までにデータベースに登録された、2007年出版分)

検索日：2008年1月から2月にかけて実施

【PubMed】(検索結果：4件)

#1：chronic pancreatitis Limits：English, Japanese, Humans

#2：fat-soluble vitamin OR fat-soluble vitamins

#3：#1 AND #2

【医中誌】(検索結果：4件)

#1：(慢性疾患/TH OR 慢性疾患/AL) AND (膵炎/TH OR 膵炎/AL) OR 慢性膵炎/AL AND (PT=会議録除く)

#2：(ビタミン剤/AL OR ビタミン薬/AL OR (Vitamins/TH OR Vitamins/AL)) AND (脂溶性/TH OR 脂溶性/AL) AND (PT=会議録除く)

#3：#1 AND #2