

図 1

慢性膵炎はそれ自体が膵癌の危険因子であり2~27倍膵癌のリスクが高いとされている(図1参照)。遺伝性膵炎はとくに膵癌の危険度が高く相対危険度は50倍以上とされている⁸⁾とともに、遺伝性膵炎の喫煙者には非喫煙者に発生するより20年早く膵癌が発症したことが報告されている⁹⁾。慢性膵炎患者では悪性腫瘍の合併が多く、とくに肺癌、食道癌など喫煙がリスクファクターと考えられている悪性腫瘍合併の頻度が高いが、喫煙を止めると癌のリスクが低くなる。膵癌を含む悪性腫瘍は慢性膵炎患者の生命予後を規定する主要な因子であり、慢性膵炎患者には禁煙について留意するよう生活指導を行う必要がある。

文献

- 1) Otsuki M, et al. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, Lifestyle-related diseases. Int Med 2007 ; 46 : 109-13.
- 2) Lin Y, et al. Cigarette smoking as a risk fac-

tor for chronic pancreatitis : a case-control study in Japan. Pancreas 2000 ; 21 : 109-14.

- 3) Lin Y, et al. Japan Collaborative Cohort : A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. Cancer Causes Control 2002 ; 13 : 249-54.
- 4) Imoto M, et al. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not in early-onset idiopathic chronic pancreatitis. Pancreas 2000 ; 21 : 115-9.
- 5) Maissoneuve P, et al. Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis. Pancreas 2006 ; 33 : 163-8.
- 6) Malats N, et al. K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer : association with clinico-pathological characteristics and with tobacco and alcohol consumption. Int J Cancer 1997 ; 70 : 661-7.
- 7) Berger DH, et al. Mutational activation of K-ras in nonneoplastic exocrine pancreatic lesions in relation to cigarette smoking status. Cancer 1999 ; 85 : 326-2.
- 8) 林 櫻松, 他. 疫学的視点からみる慢性膵炎と膵癌との関連. 胆と膵 2008 ; 29 : 185-9.
- 9) Lowenfels AB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. JAMA 2001 ; 286 : 169-70.

14. 慢性膵炎における禁煙療法 (禁煙補助療法)

佐藤 晃彦

栗原市立栗原中央病院内科

ポイント

喫煙は慢性膵炎の進行を促進する。

禁煙治療には、喫煙状況や喫煙ステージ、ニコチン依存状態の評価が必要である。

ニコチン依存症の程度や喫煙ステージに応じて適切な治療法を選択する。

●ニコチン依存症としての禁煙治療

喫煙は慢性膵炎の進行を促進する因子であるが、現状では慢性膵炎患者に対する禁煙指導は徹底されていない。喫煙習慣の本質はニコチン依存症である。ニコチンには精神依存性だけでなく身体依存性があり、自力での禁煙はしばしば困難である。すなわち、喫煙は医療従事者が治療を行うべき疾患であるとの認識をもつ必要がある。

【ニコチン依存度診断】

ニコチン依存症のスクリーニングテストとして TDS (Tobacco Dependence Screener) が用いられている¹⁾ (表)。このテストは 10 項目の質問形式で構成され、5 項目以上の該当によりニコチン依存症と診断される。ニコチン依存症に対する禁煙治療は、外来患者を対象として保険が適用となる。その他、1 日の喫煙本数×喫煙年数が 200 以上の患者や直ちに禁煙することを希望し「禁煙治療のための標準手順書」に沿った禁煙治療プログラム

の説明を受け当該プログラムへの参加について文書により同意した患者についても、ニコチン依存症管理料の対象となる。

【喫煙状況と喫煙ステージの評価】

喫煙から禁煙の行動変容プロセスは、無関心期 (禁煙に対して関心が無い)、関心期 (関心があるが、今後 1 ヶ月以内に禁煙しようとは考えていない)、準備期 (関心があり今後 1 ヶ月以内に禁煙しようと考えている)、実行期 (禁煙を開始して 6 ヶ月以内)、維持期 (禁煙を 6 ヶ月以上続けている) の 5 つのステージに分類される²⁾。喫煙者のステージに応じたサポートを行い、ステージを高めていくことにより禁煙達成が期待できる。

無関心期の患者に対していきなり禁煙をすすめることは抵抗を強めるばかりで有効ではない。カウンセリングを通して喫煙に対する患者の考えに耳を傾け、受容しつつも喫煙の不利益に気づくよう促すことがポイントとなる。関心期の患者に対しては禁煙の動機づけ支援により禁煙意志決定を

表 タバコ依存症スクリーニングテスト (TDS)

1. 自分が吸うつもりよりも、ずっと多くタバコを吸ってしまうことがありましたか。
2. 禁煙や本数を減らそうと試みてできなかったことがありましたか。
3. 禁煙したり本数を減らそうとしたときに、タバコがほしくてほしくてたまらなくなることがありましたか。
4. 禁煙したり本数を減らそうとしたときに、次のどれかがありましたか。(イライラ、神経質、落ちつかない、集中しにくい、ゆううつ、頭痛、眠気、胃のむかつき、脈が遅い、手のふるえ、食欲または体重増加)
5. 上の症状を消すために、またタバコを吸い始めることがありましたか。
6. 重い病気にかかって、タバコはよくないとわかっているのに吸うことがありましたか。
7. タバコのために健康問題が起きているとわかっているのに吸うことがありましたか。
8. タバコのために精神的問題が起きているとわかっているのに吸うことがありましたか。
9. 自分はタバコに依存していると感じることがありましたか。
10. タバコが吸えないような仕事やつきあいを避けることが何度かありましたか。

促すことが重要である。慢性肺炎患者では、禁煙によって肺炎の進行や肺癌の発症が抑制される可能性があることを情報提供することが禁煙動機支援として有効であろう。準備期の患者には以下に示すような具体的治療手段（禁煙補助療法）の情報提供や目標設定のサポートなどを通して禁煙実行を促していく。患者に合った補助療法を選択させ禁煙開始日を決定させる。実行期には禁煙補助療法によってニコチン依存状態からの脱却を計るとともに、禁煙環境の整備や喫煙欲求時の対処法などのアドバイスも重要となる。維持期には定期的なフォローと評価（称賛）により患者に達成感を持続させることが禁煙継続に役立つ。

●禁煙補助療法

【ニコチン代替療法】

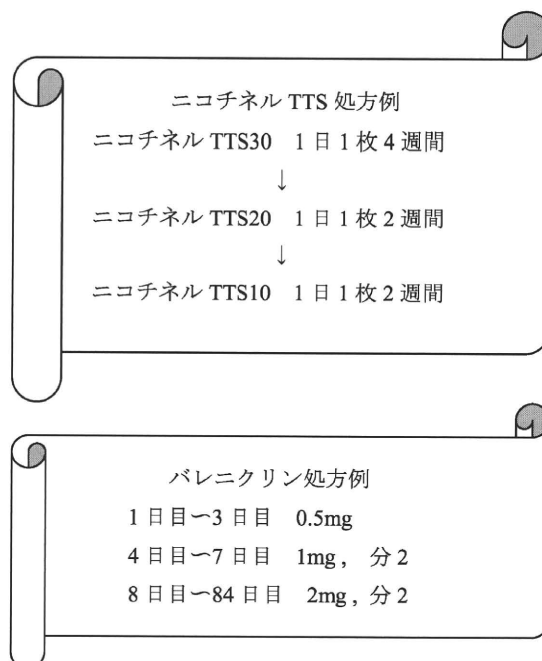
ニコチン製剤は禁煙に対する有効性が確立されている薬剤であり、禁煙率を約2倍高める。わが国においては現在、ニコチンパッチ（商品名ニコチネル TTS）とニコチンガム（商品名ニコレット）が利用可能である。ニコチンパッチではニコチンが経皮的に吸収され1日1回の張り替えにより安定した血中濃度の維持が可能である。ニコチンガムは血中濃度の上昇が早く短時間で効果が期待できる。

標準的な使用法として、ニコチンパッチではニコチネル TTS30 を原則として朝起床後に1日1枚4週間使用した後、ニコチネル TTS20 に減量し2週間、さらにニコチネル TTS10 に減量し2週間使用する。ニコチンガムは喫煙の衝動に駆られたときに使用するが、使用数の目安は喫煙本数1日20本以下では4～6個、21～30本で6～9個、31本以上の場合9～12個であり、最高でも24個までとする。また使用期間の目安は3ヶ月であり最大でも6ヶ月を越えないようにする。効果を上げるために、患者にニコチンガムの正しい噛み方“ゆっくりと15回噛んだ後、噛まずに頬と歯頰の間にガムを約1分間はさむ動作を30～60分繰り

返す”を指導することも重要である。

【バレニクリン】

2008年4月より禁煙治療薬として使用できるようになった初めての内服薬である。脳内報酬回路においてニコチンが結合して依存症を引き起こす $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体に対してニコチンの部分作動薬かつ部分拮抗薬として作用する。禁煙に伴う離脱症状を緩和するとともに、喫煙による満足感を抑制する効果が期待される。禁煙開始の1週間前から1日0.5mgを内服開始し、4日から7日目は1mg、禁煙開始とともに2mgに増量する。投与期間は12週間である。



文献

- 1) Kawakami N, et al. Development of a screening questionnaire for tobacco/nicotine dependence according to ICD-10, DSM-III-R, DSM-IV. *Addict Behav* 1999 ; 24 : 155-66.
- 2) Prochaska JO, et al. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot* 1997 ; 12 : 38-48.

15. 膵性糖尿病患者への対応 (ア) 診断

中村 光男¹⁾, 丹藤 雄介²⁾.

¹⁾弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学

²⁾弘前大学内分泌代謝内科

ポイント

糖尿病の診断は、日本糖尿病学会：糖尿病診断基準検討委員会報告 2010（別記）による。糖尿病先行例では膵性糖尿病を疑う臨床徴候に注意し、画像診断で確定する。

●膵性糖尿病の定義

膵性糖尿病 (Pancreatic Diabetes) は、1 型および 2 型糖尿病以外の膵臓疾患に伴い生じる糖尿病の総称である。①膵炎、②外傷/膵手術後、③新生物、④嚢胞線維症、⑤ヘモクロマトーシス、⑥Fibrocalculous pancreatopathy、⑦その他、が原疾患として想起される。慢性膵炎と膵手術後、さらに膵の新生物(とくに化学療法中の切除不能がん)に伴い生じる糖尿病がよく経験される。

●糖尿病の診断

糖尿病の診断は、日本糖尿病学会による診断基準に基づいて行われる。

●(慢性膵炎に伴い生じる)膵性糖尿病の特徴

膵性糖尿病では、原疾患となる膵臓疾患の種類によって病態が異なる。慢性膵炎に伴い生じる膵性糖尿病は、膵臓の線維化によって膵腺房細胞だけではなく膵内分泌細胞も脱落することによって生じる。従って膵外分泌障害による消化吸収障害と膵内分泌障害による糖尿病の併存が特徴的である。膵内分泌障害は β 細胞のみではなく、 α 細胞や δ 細胞、PP 細胞もともに障害される。このうち α 細胞障害によって生じる低グルカゴン血症(グルカゴン低反応)は、慢性膵炎に伴い生じる膵性糖尿病のもうひとつの特徴である¹⁾。また、糖尿病

が先に診断されている症例で、臨床徴候(表 1)から慢性膵炎に伴い生じる膵性糖尿病を疑うことがあるが、あくまで画像を含めた慢性膵炎の診断を確実にすることが重要である。

【糖尿病の診断】

①早朝空腹時血糖値 126mg/dl 以上、②随時血糖値 200mg/dl 以上、③HbA1c 6.1% 以上、④75g 糖負荷試験の 2 時間値 200mg/dl 以上のいずれかであれば糖尿病型とする。別の日に再検査し(最初に③を満たした場合は③以外を再検査する)、①~④のいずれかが再確認できれば糖尿病と診断する。

ただし、次の 1) ~4) のいずれかの場合は、1 回の検査が糖尿病型であれば糖尿病と診断してよい。

- 1) 口渇、多飲、多尿、体重減少など、糖尿病典型的な症状がある場合。
- 2) ①②④と同時に測定した HbA1c 値が 6.5% 以

表 1 膵性糖尿病を疑う臨床徴候

- | |
|------------------------------|
| 1. アルコール多飲歴 (アルコール 80g/ 日以上) |
| 2. 過去の腹痛、急性膵炎発作 |
| 3. やせ型の糖尿病 |
| 4. 経口血糖降下薬の無効例 |
| 5. インスリン治療による低血糖発作既往 |
| 6. インスリン治療中の血糖変動が著しい |
| 7. 膵アミラーゼやリパーゼなど血中膵酵素低値 |
| 8. 尿中 C ペプチド低値、グルカゴン低値 |
| 9. 糞便量、排便回数の増加、脂肪便 |
| 10. 低栄養 (低アルブミン、低コレステロール) |

上の場合

3) 確実な糖尿病網膜症が認められる場合

4) 過去に糖尿病型を示した資料(検査データ)がある場合.

【耐糖能障害】

早朝空腹時血糖値110mg/dl未満および75gOGTTで2時間値140mg/dl未満の場合は、正常型と判断する。糖尿病型と正常型のいずれにも属さない場合は境界型(耐糖能障害)と判定する。境界型では、経過中に糖尿病型に進行するものが

あるため、定期的採血検査による耐糖能障害の経過観察が必要である。また、正常型であっても1時間値が180mg/dl以上の場合は、180mg/dl未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険が高いため、境界型に準じた取り扱いが必要である。

文献

- 1) 中村光男, 他. 慢性膵炎の長期経過—膵内分泌機能の変動. 胆と膵 1990; 11: 153-9.

16. 膵性糖尿病患者への対応 (イ) 食事指導

中村 光男¹⁾, 丹藤 雄介²⁾

¹⁾弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学

²⁾弘前大学内分泌代謝内科

ポイント

断酒は継続的に指導する。

現在の栄養状態の把握と食事摂取状況（食事回数と内容の聞き取り調査）が重要である。

血糖値に注目する前に、①経口摂取の安定と②消化吸収の安定が必要である。

●アルコールの禁止

第一に、アルコールの禁止が必要である。飲酒行為は、①夕食摂取の不安定（炭水化物不摂取など）、②夜間低血糖の誘発、③翌日の朝食不摂取、④アルコールによるインスリン抵抗性惹起、などにより血糖を不安定化する。繰り返しの断酒指導やアルコール専門外来への紹介など、根気よく断酒への働きかけを続ける。家族の協力も必要である。

●食事療法の目標

良好な血糖コントロールによる糖尿病性合併症出現や進展の防止が目標である一次性糖尿病（1型糖尿病や2型糖尿病）の食事療法と異なり、膵性糖尿病の食事療法のゴールは、良好な栄養状態を保ちながら血糖変動を安定化することである¹⁾。血糖変動の安定化とは、膵性糖尿病ではグルカゴン分泌不全によって低血糖が重症化しやすいため、低血糖を予防することが重要であると同時に、一次性糖尿病と同様に糖尿病性合併症出現や進展を防止することである。膵性糖尿病では、糖尿病性合併症が少ないという報告もあるが、消化酵素補充療法の確立による栄養状態の改善が得られるようになった現在は、糖尿病性合併症の出現は増加している傾向にある。

●食事指導のポイント

食事指導で重要なことは、①現在の栄養状態の把握、②食事摂取状況（食事回数と内容の聞き取り調査）である。これらを施行後に身体活動量を加味した摂取エネルギー量の設定と栄養素配分を決定していく。アルコール以外の禁止食品は無く、菓子や清涼飲料水の大量摂取など、明らかに血糖コントロールを悪化させるものでなければ許可して差し支え無い。

●食事指導の実際

【現在の栄養状態の把握】

身長と体重からBMI[体重(kg)/{身長(m)}²]を求める。上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕周囲長、上腕筋囲、上腕筋面積を測定し、日本人の新身体計測基準値(JARD2001)を用いて評価する。診断前の体重やここ3ヶ月の体重変動などを動的判断項目として把握する。排便回数や便性状についても聞き取る。血中栄養指標として、血清総蛋白濃度や血清アルブミン、さらに最近の状態を把握するためレチノール結合蛋白やプレアルブミンを採血する。Hb濃度やリンパ球数なども有用である²⁾。以上から現時点での栄養補充がどの程度必要であるかを判定する。皮膚障害や味覚障害からビタミンや微量元素欠乏の有無を判断する。BMI $\leq 18\text{kg}/\text{m}^2$ や施設標準値-2SD以下の極端な栄

養障害の存在は、完全消化態流動食や補充消化酵素量の増加を必要とする場合がある。

【食事摂取状況】

まず食事回数と時間の聞き取りが重要である。(1日2食の場合などでは、内服薬やインスリンの使用状況も把握する必要がある)

食事内容の把握は、3日間の食事調査票を記入してきてもらい、それを元に面談法で種類と量を把握し、管理栄養士の協力で摂取総エネルギー量と栄養素別摂取量を算出してもらう。複数回施行することが推奨されるが、患者さんにとっても面倒なことなので、あらかじめ医師から経時的に複数回必要であることを説明しておくとうい。

【摂取エネルギー量の設定と栄養素配分】

膵性糖尿病に対する食事療法の基本は、脂肪制限はせず、糖尿病食に準じたエネルギー投与と栄養素配分することである。すなわち、摂取総エネルギー量は標準体重(kg)×30~35kcal、可能であれば間接カロリーメーターにより実測した安静時エネルギー消費量×1.2×1.2kcalとする³⁾。この45~50%を炭水化物で摂取させ、蛋白質は標準体重(kg)あたり1.0~1.2g、残りを脂肪とする。脂肪摂取量は40~60gとするが、脂肪便が生じてくる場合、消化酵素増量で対処する。摂取総エネルギーは固定されたものでなく、体重推移や日常活動量の変化に応じて変化させてかまわない。摂取

総カロリー量を指示しても、実際に食べているかどうか、きちんと消化吸収されているかを、前述した栄養指標を元に判定する。

●血糖コントロールの評価

血糖値の安定化を判断する指標としては、HbA1cが世界標準であるが、貧血がある場合低い結果となることと、膵性糖尿病のように血糖値の上下変動が激しいことは結果に反映されない。グリコアルブミンは体外に蛋白質が喪失(ネフローゼ症候群、蛋白便など)している場合、アルブミンの半減期が短縮して低めとなる。

1.5アンヒドログルシトールは糖代謝状況の急激な変化を示す。他の指標とは違い、尿糖の排泄量と相関して低下するため有用と考えられるが、膵性糖尿病で測定した報告は少ない。

文献

- 1) 中村光男, 他. 膵内外分泌不全に対する膵消化酵素およびインスリン補充療法. 膵臓 2007; 22: 454-61.
- 2) 丹藤雄介, 他. 慢性膵炎患者の栄養アセスメント. 消化と吸収 1997; 20: 136-9.
- 3) 柳町 幸, 他. 慢性膵炎の安静時代謝. 栄養-評価と治療 2003; 20: 395-8.

17. 膵性糖尿病患者への対応 (ウ) インスリン療法の留意点

五十嵐久人

九州大学病院肝臓膵臓胆道内科

ポイント

慢性膵炎の進展に伴い、インスリンの分泌機能低下のみならず、グルカゴン分泌も低下してくる。

膵外分泌機能障害のため、血糖の日内変動が大きくなりブリットル型糖尿病の臨床像を呈することがある。

十分量の消化酵素薬を投与後、インスリンの必要量を決定する。

アルコールは血糖コントロールを悪化させるため断酒とする。

●はじめに

膵性糖尿病は、膵疾患および膵全摘術を含む膵切除による膵内外分泌不全を伴う二次性糖尿病である¹⁾。一次性糖尿病とは異なる複雑な病態が存在し、治療上でも留意すべき点は多い。この項では慢性膵炎、とくに非代償期慢性膵炎に伴う膵性糖尿病を例に挙げ、そのインスリン治療の留意点について述べる。

●膵性糖尿病の病態上の留意点^{1~3)}

- ①膵疾患が原因でランゲルハンス島が破壊あるいは荒廃すると、 β 細胞からのインスリン分泌低下のみならず α 細胞からのグルカゴン分泌も低下する。慢性膵炎の進展に伴い、インスリン感受性も改善してくることから、低血糖を惹起しやすい。
- ②グルカゴン分泌不全のみならず、アドレナリン反応の低下も関与し、低血糖からの回復が遅れる。
- ③膵外分泌機能障害により、低栄養状態に陥り「痩せ型糖尿病」となる。炭水化物消化吸収不良は、インスリン治療中患者での食後低血糖の原因となりうる。
- ④低血糖、高血糖など血糖値の日内変動が大きい、

「ブリットル型糖尿病」の臨床像を呈することがある。

以上の点を考慮した上で治療を行っていく必要がある。

●膵性糖尿病におけるインスリン治療の留意点^{1~3)}

膵性糖尿病患者の治療においては、治療前に膵内外分泌機能（インスリン分泌機能、グルカゴン分泌機能、膵外分泌機能）を評価しておくことが何より重要である（注：平成22年10月現在グルカゴンの測定ができず、アルギニン負荷試験は当科でも行っていない。）インスリン分泌機能低下例ではインスリン治療を導入する。非代償期慢性膵炎患者においては、十分な栄養状態を保持しながら血糖コントロールを行うことが、一次性糖尿病治療との根本的に異なる点である。「ブリットル型糖尿病」に陥らないよう、1日血糖プロファイルの平坦化を目標とする。

●十分量の消化酵素薬を補充した上でインスリン治療を行う

消化吸収障害が改善されると、それまでの血糖コントロールが一旦悪化することも経験される。

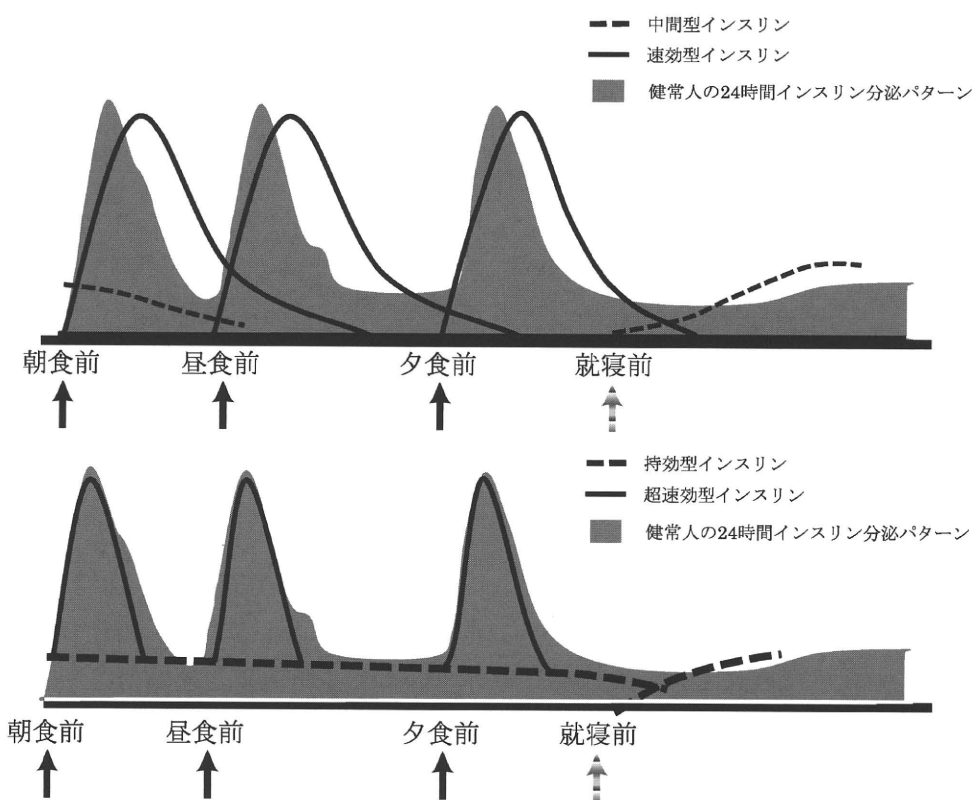


図 インスリン投与法
 上段：各食前速効型インスリン3回投与+眠前中間型インスリン投与法

「やせ型」の膵性糖尿病患者では栄養状態を改善することが重要であるため、高血糖を回避するためのエネルギー制限は行うべきではない。インスリン必要量は消化吸收障害の改善後決定する¹²⁾。

●生理的なインスリン分泌に従ったインスリン投与法を行う

以前は中間型インスリンの1日2回投与や各食前速効型インスリン3回投与+眠前中間型インスリン投与法などが行われて来たが、食間や夜間低血糖を起こすことが指摘されていた。さらに低血糖の遷延例、重症低血糖による死亡例も経験された。最近では、超速効型インスリンと持効型インスリンを用いることで、より生理的なインスリン分泌を模倣することが可能となった(図)⁴⁾。膵性糖尿病に対するインスリン治療を従来法より、超速効型インスリンを食直前3回投与+持効型インスリン1日1回投与(図)に変更した試みが報告

されて来ている。結果血糖コントロールの改善に加えて、低血糖頻度の低下が認められた⁵⁾。血糖コントロールの指標となるHbA1cは、最初から5~6%台を目標とすると、低血糖頻度が多くなることが危惧される。最初、コントロール目標を7%台前半とし、低血糖頻度は月1~2回以下を目指す。

●インスリン量の変更は少量ずつ行う

慢性膵炎が進行すると、インスリン感受性が改善して来る。グルカゴン分泌も低下するため、少量のインスリン増量でも低血糖を惹起しやすくなる。上記の超速効型インスリンを食直前3回投与+持効型インスリン1日1回投与法を導入した場合でも、インスリン量の変更は少量ずつ行う。スライディングスケールのように、血糖値測定後に毎回インスリン投与量の変更を行うと益々血糖が動揺する例が経験される²⁾。

またシックデイの際は、とくに血糖が動揺しや

すい。腹痛で食事が全く摂れない場合は医師に判断を仰ぐことも必要である。

●断酒の徹底を行う

血糖コントロールの悪化や低血糖遷延、低栄養の原因となるアルコール摂取は禁止とする¹⁾。

●終わりに

膵内外分泌機能が保たれている例では、一次性糖尿病に準じた治療も有効であるが、膵機能荒廃例では様々な治療上の留意点がある。良好な血糖コントロールを目標とするが、良好な栄養状態を保ち、低血糖頻度を減らすことが最も重要である。

文献

- 1) 新しい診断と治療の ABC. 膵炎・膵癌. 下瀬川徹編. 東京: 最新医学社, 2008.
- 2) 伊藤鉄英, 他. 慢性膵炎の栄養療法. 日消誌 2007; 104: 1722-7.
- 3) 中村光男, 他. 膵内外分泌不全に対する膵消化酵素及びインスリン補充療法. 膵臓 2007; 22: 454-61.
- 4) 木原康之, 他. 膵性糖尿病の病態に基づいた最適治療—超速攻型インスリン治療の有用性—. 胆と膵 2009; 30: 161-5.
- 5) Kawabe K, et al. The current managements of pancreatic diabetes in Japan. Clin J Gastroenterol 2009; 2: 1-8.

18. 膵性糖尿病患者への対応 (エ) 低血糖の対策

五十嵐久人

九州大学病院肝臓膵臓胆道内科

ポイント

膵性糖尿病患者は低血糖を起こしやすいため、①低血糖の症状、②低血糖の対処方法についての教育および、③ブドウ糖や砂糖の携帯を指導することが重要である。

1日血糖プロフィールを自己血糖測定にて知っておくと、低血糖の起こりやすい時間を予測することができる。自宅での低血糖の治療についても十分に教育を行う。断酒を徹底する。

●はじめに

膵性糖尿病は前述のように、低血糖の遷延や重症低血糖を起こしやすい病態である。患者の低血糖に対する不安を緩和するためにも、低血糖の症状や対処方法に対する指導・教育が必要である。

糖尿病教育入院患者に対し、低血糖に関する理解度の聞き取りを行った調査では、低血糖対策として最小限必要と考えられる低血糖症状、対処方法の知識、ブドウ糖や砂糖の携帯の3つを満たしていた患者は5割以下であったと報告している¹⁾。このことは何より低血糖についての教育が重要であることを示している。この項では教育・指導上のポイントも含め、低血糖対策について述べる。

●低血糖の症状 (表1)

低血糖症状には、強い空腹感、脱力感、冷や汗、動悸、手足のふるえ、頭痛、ぼんやりする、ふらつき等様々な症状があることを教育しておくことがまず重要である。低血糖症状は急激な血糖の下降の場合は出現しやすいが、緩徐に血糖が低下した場合には出にくい。また糖尿病性自律神経障害の合併や、頻回に低血糖が起こると低血糖に対するセンサーが鈍り、無自覚低血糖を起こすことがあることも教育しておく¹⁾。

●インスリンの種類・注射部位について

患者自身が現在注射しているインスリンの種類や作用時間・低血糖の起こりやすい時間帯について理解しておくことが低血糖の予防には必要である。またインスリンの注射部位については、腹部・上腕部・臀部・大腿部の順に吸収速度が速い²⁾。

●インスリンの調節

運動量の増加が予測される場合、補食やあらかじめインスリン量を減量することなども指導しておく。高血糖や低血糖が頻回に起こる場合のインスリンの調節においても具体的に示しておく。た

表1 低血糖の症状

中枢神経症状	頭痛 めまい 傾眠傾向 視力障害 異常行動 意識障害 痙攣
自律神経症状	空腹感 発汗 動悸 脱力 振戦 悪心

表 2 自宅での低血糖の治療

意識障害が無く、経口摂取可能な場合
a) 砂糖 10g ~ 20g をコップ半分以上の水と摂取。またはジュースの摂取 ・果汁 100% ジュースではなく、できるだけブドウ糖を多く含むものが望ましい。 ・ α -グルコシダーゼ阻害薬を服用している場合はブドウ糖を摂取。
b) 食事直前の低血糖の場合 ・上記の処置後、症状が改善したら食事をとる。
c) 食事まで時間がある場合：上記の処置後 ・食事まで 1 時間以内：ビスケットなどを 1 単位補食する。 ・1 時間以上：2 単位の糖質の補食をとる。
意識障害があり、食べられない場合
病院にてブドウ糖静脈内投与などの処置が必要。自宅での対策としては
d) 必要なときにグルカゴンの注射ができるように家族が指導を受けておく。
f) グルカゴン 1mg の筋肉注射を行い、5 ~ 10 分以内に意識が戻れば、砂糖と補食の経口摂取を行う。意識が戻らなければ病院へ

だし血糖は動揺しやすいため、1 回の調節は 1~2 単位と少量ずつとする。

●断酒の徹底

食前の飲酒は低血糖をきたしやすくなり、とくに臍性糖尿病患者では重症低血糖を誘発することもあるため、断酒を徹底させる。食後の飲酒は高血糖をきたしやすくし、さらに血糖は不安定となる²⁾。

●血糖自己測定 (SMBG)

1 日の血糖プロフィールについて知っておくと、低血糖の起こりやすい時間帯を予測することができる。また早朝空腹時の血糖が高い場合、① 暁現象 (インスリン不足で早朝血糖上昇) か、② ソモジー効果 (夜間に低血糖が一度起こり、インスリン拮抗ホルモンが動員され早朝空腹時血糖が上昇) のどちらかで対応が異なる。眠前インスリン量を調節する上で、夜間血糖のチェックも必要である³⁾。

●自宅での低血糖の治療

低血糖症状がある場合や、症状が無くても血糖値が 70~80mg/dl 台を下回る場合は処置が必要である (表 2)³⁾。

●砂糖やブドウ糖の携帯の徹底¹⁾

低血糖症状や対策についてよく理解していても、砂糖・ブドウ糖の携帯が無ければ、イザというときに迅速に対応できない。砂糖・ブドウ糖・アメ類の携帯については、繰り返し指導し徹底させておく。少量 (125ml) のジュース、炭酸飲料を携帯するのもよい。

●おわりに

臍性糖尿病患者においては低血糖対策が一次性糖尿病よりも重要と考える。グルカゴン分泌低下による重症低血糖・低血糖の遷延が起ることで死因となるからである。低血糖はいち早くその状態から脱することが、何より重要である。そのため、上記について患者に繰り返し指導し、実践させることが望ましい。

文献

- 1) 木村好伸, 他. 糖尿病患者における低血糖の理解度調査と指導方法の検討. 日病薬誌 2009; 45: 213-6.
- 2) 桶田俊光. インスリン注射と低血糖対策は? 肥満と糖尿病 2003; 2: 78-9.
- 3) 桶田俊光. 低血糖予防と管理, 糖尿病の療養指導 '97. 日本糖尿病学会編. 東京: 診断と治療社, 1997: 129-36.

19. 慢性膵炎における薬物療法 (ア) 消化酵素薬

片岡 慶正¹⁾, 保田 宏明²⁾

¹⁾大津市民病院

²⁾京都府立医科大学大学院消化器内科学

ポイント

代償期における，疼痛緩和に対する有効性は示されていない。

非代償期における，脂肪便および便回数の減少に有効。

●消化酵素薬

消化酵素薬はブタやウシなどの異種動物由来の製剤がほとんどである。慢性膵炎では膵重碳酸塩分泌量の低下によりしばしば十二指腸内 pH が低下し消化酵素の失活を起こすので，制酸薬である H₂-受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬の併用により消化酵素の至適 pH の条件を整えることが必要である（胃酸分泌抑制薬の項参照）。

●疼痛の緩和（代償期）

消化酵素薬が，慢性膵炎代償期における疼痛を緩和する効果があるという考えは，ヒトにも膵外分泌のネガティブフィードバック機構，すなわち膵から十二指腸内に分泌された膵酵素が自らその分泌を抑制する機構が存在するという理論に基づくものである。つまり，消化酵素薬投与により，食事摂取によるコレシストキニン（CCK）の遊離が抑制され，膵外分泌刺激を低下させ，膵管内圧の上昇を防ぐことで鎮痛効果を狙うことを目的と

する。これまで，その効果について相反する結論を示すいくつかの報告がなされているが，1997年に発表されたメタアナリシス¹⁾では有効性は示されず，今後の検討課題と考えられる。

●消化酵素の補充（非代償期）

消化酵素薬の投与は，慢性膵炎非代償期の膵外分泌機能の低下からくる消化吸収不全を改善し，脂肪便および便回数の減少効果が認められている²⁾。投与量は機能低下の程度に応じて十分量を補充する必要があるが，一般的には常用量の2～3倍を投与する。大量投与の場合には1日3回投与の1回分を食前・食後や食前・食中・食後と分割して投与すると，より効果的である。効果の判定には体重の維持あるいは増加，下痢の改善，便中脂肪量の減少などで行う。

文献

- 1) Brown A, et al. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis : a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 2032-5.
- 2) Safdi M, et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea : a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. Pancreas 2006 ; 33 : 156-62.

処方例

ベリチーム®	3.0~6.0g	分3
パンクレアチン®	3.0g	分3

20. 慢性膵炎における薬物療法 (イ) 蛋白分解酵素阻害薬

木原 康之

産業医科大学第三内科学

ポイント

メシル酸カモスタットは強力なトリプシン阻害作用を有する低分子量の経口蛋白分解酵素阻害薬であり、異所性に活性化されたトリプシン活性を阻害することで、膵炎の腹痛を軽減することが期待されている。

●薬理作用

膵腺房細胞内で非活性型のトリプシノーゲンが異所性に活性化されトリプシンになると膵炎が惹起される。膵分泌性トリプシンインヒビター (pancreatic secretory trypsin inhibitor ; PSTI) は異所性に活性化されたトリプシン活性を阻害し、膵の総トリプシン活性の 20% を阻害することができる。PSTI 遺伝子に変異が起こり、トリプシン活性阻害作用が低下すると、トリプシン活性が持続することになり、特発性膵炎の素因のひとつと考えられている。カモスタットメシル酸塩 (以下、カモスタット) は強力なトリプシン阻害作用を有する低分子量の経口蛋白分解酵素阻害薬であり、異所性に活性化されたトリプシン活性を阻害することで、膵炎の急性増悪を抑えることが期待されている。腹部症状を有する慢性膵炎患者にカモスタット 600mg/日を投与すると、投与 2 週後から自覚症状が改善し、膵酵素が改善することが報告されている¹⁾。

さらに、カモスタットは膵組織中の monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の発現を抑制し、膵内への単球の浸潤や tumor necrosis factor- α の産生を抑えることで、膵線維化の進展を抑制することが報告されている²⁾。慢性膵炎患者においても膵内へ単球が浸潤し³⁾、MCP-1 mRNA が膵内の線維芽細胞に発現することから⁴⁾、カモスタットは慢性膵炎の線維化を抑制する可能性があるが、慢性膵炎患者に対する効果に

ついては、今後の検討が必要である。

●使用方法

慢性膵炎の急性増悪に伴う腹痛に対して外来で治療を行う場合、あるいは慢性膵炎の急性増悪により入院し、静注の蛋白分解酵素阻害薬から移行する場合に、1 日 600mg、3 回に分服する。症状が改善するのに伴い、1 日 300mg、3 回に減量するか中止する。

●副作用

副作用の報告は少ないが、血小板減少症、肝機能障害、高カリウム血症が報告されている。内服中は定期的に採血し、末梢血、生化学検査を行う必要がある。

文献

- 1) 伊藤敏文, 他. 蛋白分解酵素阻害薬—予後への影響. 肝胆膵 2006 ; 53 ; 539-46.
- 2) Gibo J, et al. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. Lab Invest 2005 ; 85 : 75-89.
- 3) Emmrich J, et al. Immunohistochemical characterization of the pancreatic cellular infiltrate in normal pancreas, chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. Digestion

- 1998 ; 59 : 192-8.
- 4) Saurer L, et al. Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 356-67.

21. 慢性膵炎における薬物療法 (ウ) 胃酸分泌抑制薬

清水 京子

東京女子医科大学消化器内科

ポイント

消化酵素は小腸内の pH が 4.0 以下になると効果が失われる。

消化吸収障害を伴う慢性膵炎には、消化酵素薬とともに胃酸分泌抑制薬を投与する。

代償期で腹痛などの症状がある場合や急性増悪期には蛋白分解酵素阻害薬とともに胃酸分泌抑制薬を投与する。

胃酸分泌抑制薬は慢性膵炎では保険適応は無い。

●小腸管腔内の pH と消化酵素活性

膵液の成分は主に膵腺房細胞で合成される消化酵素と、細い膵管の上皮細胞（導管細胞）から分泌される水と重炭酸イオンである。慢性膵炎では腺房細胞と導管細胞の機能がともに障害され、膵液量、重炭酸塩分泌、膵酵素分泌が低下する。慢性膵炎の時期や程度によって膵外分泌機能低下は様々であるが、セクレチンを用いた膵外分泌機能検査の結果では、重炭酸塩濃度の低下が最も早期に出現するので、慢性膵炎患者の小腸管腔内では胃酸を中和する十分量のアルカリが無く、健常人より小腸内の pH が酸性に傾いていることが多い。消化酵素は pH の影響を受けやすく、pH が低い状態では消化酵素としての作用が失われてしまう。非代償期の慢性膵炎における消化吸収不良のうち、最も起こりやすいのは脂肪の消化吸収障害である。これは、リパーゼ分泌量が低下することに加えて、小腸管腔内の pH の低下がリパーゼ活性と胆汁酸ミセル形成に大きく関与しているからである。小腸管腔内が pH4.0 以下の環境下ではリパーゼ活性が不可逆的に失活する。また、胆汁酸が析出することによって脂肪の乳化や胆汁酸ミセルの形成を阻害するので、脂肪の消化吸収能が低下して脂肪便となる。従って、消化酵素を有効に作用させるためには小腸管腔内 pH を 4.0 以上に保つことが必要となる。

●慢性膵炎における胃酸分泌

慢性膵炎における胃酸分泌能は飲酒や糖尿病、潰瘍の有無、ピロリ菌感染など慢性膵炎以外の因子によって異なり、胃酸分泌能は一定ではない。代償期の慢性膵炎で腹痛などの症状や急性増悪期の場合には、胃酸による膵液分泌刺激を抑制する目的で蛋白分解酵素阻害薬とともに胃酸分泌抑制薬を用いることがある。一方、小腸の管腔内 pH は慢性膵炎患者では重炭酸塩分泌量が低下するために健常人に比べて pH4.0 以下の時間が長い。また、食事摂取により胃酸分泌が刺激されるので、慢性膵炎患者では食後の小腸内 pH が低下する時

胃酸分泌抑制薬の処方具体例（それぞれ単独で使用）

プロトンポンプ阻害薬	
タケプロン® (15mg)	1T 分1
パリエット® (10mg)	1T 分1
オメプラール® (10mg)	1T 分1
ヒスタミン H ₂ 受容体拮抗薬	
ガスター® (20mg)	2T 分2
ザンタック® (150mg)	2T 分2
アシノン® (150mg)	2T 分2

間が長く、食物の消化吸収能に悪影響を及ぼしている。胃酸分泌の状態が無酸症あるいは低酸症の場合には消化酵素薬単独投与であっても小腸内でリパーゼは失活せず有効に作用するが、正酸症あるいは高酸症では小腸でのリパーゼの失活を阻止するために、消化酵素薬とともに胃酸分泌抑制薬の併用が必要となる。

●胃酸分泌抑制薬と消化酵素薬の併用療法

消化吸収障害のある慢性膵炎では腸溶性の消化酵素薬とともに胃酸分泌抑制薬を併用することで、消化酵素薬の失活を阻止し、消化吸収機能の改善が期待できる。食事摂取により胃酸分泌が刺激されるので、食後の胃酸分泌が十分抑制できる用量のプロトンポンプ阻害薬あるいはヒスタミンH₂受容体拮抗薬を投与する。体重変化や便の性状などの臨床症状、栄養状態、便中ズダンIII染色などを指標としながら消化酵素薬補充療法が不十分であれば消化酵素薬を増量する。それとともにヒ

スタミンH₂受容体拮抗薬をプロトンポンプ阻害薬に変更あるいは投与量を増量することで消化酵素薬の活性が保たれ有効に作用するようになる¹⁾。脂肪便を伴う慢性膵炎の場合でもプロトンポンプ阻害薬を併用することで消化酵素薬を増量しなくても便中脂肪量が改善する場合は報告されている²⁾ので、進行した膵外分泌機能不全のある慢性膵炎患者の消化酵素薬補充療法に対しては胃酸分泌抑制薬を併用することが必要である。

文献

- 1) Bruno MJ, et al. Comparative effects of adjunctive cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis Sci* 1994 ; 39 : 988-92.
- 2) Vecht J, et al. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J Clin Gastroenterol* 2006 ; 40 : 721-5.

22. 慢性膵炎における薬物療法 (エ) 脂溶性ビタミン薬

片岡 慶正
大津市民病院

ポイント

経口剤は消化酵素薬と併用する。

●脂溶性ビタミンの吸収

脂溶性ビタミンは A, D, E, K の 4 種類で、水に溶けず、脂肪に溶けやすいビタミンであり、その性質上、それらの吸収は、脂肪の消化・吸収に強く依存している。つまり、食事から摂取した脂肪は、小腸で脂肪分解酵素の膵リパーゼによって消化、主に 2-モノアシルグリセロールと脂肪酸に分解され、胆汁酸と複合ミセルを形成するが、脂溶性ビタミンはその複合ミセルに取り込まれて、小腸で細胞内に取り込まれる。その後、カイロミクロンに取り込まれ、リンパ管を介して全身血液循環に入る。そのため、膵外分泌機能不全および慢性胆汁うっ滞症で、脂溶性ビタミンの欠乏症となりうる。

●脂溶性ビタミン欠乏の症状もしくは疾病

脂溶性ビタミンの欠乏による症状は、下表のようにその種類により異なるが、年齢により所要量が異なるため、成長期と成人とでは症状も異なる。慢性膵炎患者はほとんどが成人であることから、脂溶性ビタミンの欠乏はあっても、無症候性のものがほとんどである¹⁾。中でもビタミン A と E が欠乏しやすいと報告されている²⁾。脂肪便など明らかな膵外分泌機能不全による吸収不良症候群を示す例では、消化酵素薬とともに脂溶性ビタミンの投与を考慮する。

●欠乏症の治療法

脂溶性ビタミン経口剤と消化酵素薬の併用が一般的で、多くは経口投与により欠乏症は改善する。

ビタミン	1日所要量	欠乏症	処方例
A	2,000IU	夜盲症、眼球乾燥症、 皮膚乾燥・角化症	チョコラ A [®] (10,000IU) 1~2錠 分1
D	100IU	くる病・骨軟化症、筋力低下、 低 Ca 血症	アルファロール [®] (0.5μg) 1~4C 分1
E	10mg	腱反射消失、後索症状、不妊症、 流産	ユベラ [®] (50mg) 2~4錠 分1~2
K	0.1mg	出血傾向	ケーワン [®] (5mg) 1~3錠 分1

また、経口摂取が不可能な場合には、経静脈栄養に総合ビタミン剤を添加する。

文献

- 1) Nakamura T, et al. Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). *Acta Gastroenterol Belg* 1996 ; 59 : 10-4.
- 2) Ball W S, Jr, et al. Colonic strictures in infants following intestinal ischemia. Treatment by balloon catheter dilatation. *Radiology* 1983 ; 149 : 469-71.

23. 慢性膵炎における薬物療法 (オ) 蛋白栓溶解療法

大原 弘隆

名古屋市立大学大学院消化器代謝内科学

ポイント

塩酸プロムヘキシシが有効であるという報告がある。
慢性膵炎の進展予防が期待されるが、確立されたエビデンスは無い。

CT検査, 内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (ERCP), 膵組織診断などが用いられる。ERCPでは, 膵管分枝の不規則な拡張や主膵管内に膵石, 非陽性結石, 蛋白栓などを認めることがある。この蛋白栓の構成成分には尿管結石を形成する uromodulin 類似蛋白である GP2 や pancreatic stone protein が挙げられ, このうち GP2 が蛋白栓形成の主要な役割をすることが報告されている¹⁾。アルコール性慢性膵炎の発症機序については未だ不明な点が多いが, Sarles らは長期の大量アルコール摂取により膵液中の蛋白濃度が増加し膵液は過粘稠となり, その結果, 腺房に近い膵管内で蛋白栓が形成され, 小膵管内での膵液の流出障害やうっ滞により上流域の膵実質脱落を引きおこすという Ductalplug hypothesis を提唱している²⁾。また膵石形成機序として, 膵液のうっ滞により膵液中の蛋白が析出あるいは凝集が起こり, 微細な膵管の閉塞が生じて蛋白栓が形成される。さらにカルシウムイオンの上昇と沈着により炭酸カルシウム主成分の結石が生じる。このように蛋白栓の形成は, 慢性膵炎の進展や膵石形成に深く関与している。

慢性膵炎では, 膵液中の蛋白栓や膵管内の膵石により膵管内圧が上昇し, 疼痛を発症することがある。そのような膵管内圧上昇による疼痛に対して, 内視鏡的な膵液吸引や膵管バルーンによる蛋白栓除去, プラスチックステントによる膵管ドレナージが行われている (表 1)。薬物治療としては, 慢性膵炎における蛋白栓の溶解には塩酸プロムヘキシシの内服が試みられている。

気道粘液溶解剤である塩酸プロムヘキシシは腺房に親和性を有し, 膵液の粘稠度を低下させる作用を持つことが知られている³⁾。辻本らの報告によると飲酒を中止できないアルコール性慢性膵炎 12 例に 6 ヶ月間塩酸プロムヘキシシ, 12mg/日を内服させたところ, 8 例 (67%) に症状の改善がみられ, 全例において血清膵酵素値の改善が認められている⁴⁾。また, 治療前に蛋白栓が膵管内に充満していた症例では, 治療後には膵管内の蛋白栓は消失し, 臨床症状, 血清膵酵素値および膵外分泌機能の改善が得られている⁵⁾。他にも蛋白栓を伴う慢性膵炎 4 例中 3 例に, 塩酸プロムヘキシシの有効性を認めた報告がみられる⁶⁾。現時点では保険適応になっていないが, 慢性膵炎において蛋白栓による疼痛を訴える症例や急性増悪を繰り返す症例に試みる価値はあると考えられる。石灰化した膵石に対しては, 塩酸プロムヘキシシは無効であり, 体外衝撃波結石破碎 (ESWL) や内視鏡的膵石除去術が試みられている。蛋白栓の治療には,

表 1 タンパク栓に対する治療

- | |
|---|
| 1. 生活習慣の改善
禁酒, 禁煙 |
| 2. 薬物療法
塩酸プロムヘキシシ内服 |
| 3. 内視鏡的治療
膵液吸引による蛋白栓除去
膵管バルーンによる蛋白栓除去
膵管ステントによる膵液流出の改善 |