

膵切除術後症例の栄養状態および糖尿病の合併状況についての検討

¹⁾ 弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科、²⁾ 弘前大学医学部附属病院栄養管理部、

³⁾ 弘前市立病院糖尿病・内分泌内科、⁴⁾ 東北女子短期大学、

⁵⁾ 弘前大学大学院保健学研究科医療生命科学領域、⁶⁾ 弘前市医師会健診センター

中山弘文¹⁾、柳町 幸¹⁾、山一真彦¹⁾、藤田朋之¹⁾、佐藤江里¹⁾、
横山麻実²⁾、藤田裕恵²⁾、嶋崎真樹子²⁾、三上恵理²⁾、中村遼馬¹⁾、
三橋研人¹⁾、松本敦史³⁾、柳町悟司⁴⁾、丹藤雄介⁵⁾、大門 眞¹⁾、中村光男⁶⁾

要 旨

膵切除術後は膵内分泌機能不全によるインスリン分泌低下によって1型糖尿病類似の糖尿病をきたしやすい。また、食事摂取量の減少、膵外分泌機能不全による消化吸収障害のため低栄養もきたしやすい。術後の膵内外分泌機能と食事摂取状況を評価し、その特徴について考察を行った。膵頭十二指腸切除術(pancreaticoduodenectomy:PD)32例、膵体尾部切除術(distal pancreatectomy:DP)17例を対象とし、術後の食事調査(摂取エネルギー、タンパク質量、脂質量の評価)、栄養指標(body mass index:BMI、アルブミン、総コレステロール)の調査、尿中Cペプチドの測定、血糖コントロール(血糖、HbA1c)、糖尿病治療の調査を行った。また、安定同位体 benzoyl-L-tyrosyl- [1-¹³C] alanine を用いた呼吸試験(BTA呼吸試験)によって膵外分泌機能不全の有無を評価し、消化酵素補充療法の有無を調査した。膵内外分泌機能不全ありは20/49例、膵内外分泌機能不全なしは10/49例、膵外分泌機能不全のみは14/49例、膵内分泌機能不全のみは5/49例であった。インスリン分泌低下は全術式の約50%に認め、

糖尿病治療に関しても全術式で50～80%がインスリン治療を要していた。血糖コントロール不良例はDP群に多い傾向を認めた。BTA呼吸試験で膵外分泌機能不全ありと診断された症例の割合・消化酵素補充が必要となった症例は、PD群に多い傾向だった。また、PD群は低体重や低アルブミン血症、低コレステロール血症が多く、低栄養の傾向を認め、食事調査では脂質摂取量が少ない傾向を認めた。したがって、術後低栄養が進行した症例ではまずは食事調査・指導により十分な脂質摂取を促した上で、膵外分泌機能評価ならびに適切な消化酵素補充療法が必要であると考えられた。

緒 言

膵切除術後は低栄養をきたしやすい。原因として、術後の食事摂取量の減少^{1, 2)}や膵外分泌機能不全による脂肪を主とした栄養素の消化吸収障害^{3, 4)}、膵内分泌機能不全による膵性糖尿病^{5, 6)}などがあげられる。

そこで、今回われわれは膵切除患者における食事摂取状況の調査、および膵内外分泌機能評価を行い、その特徴について検討したので報告

する。

対象・方法 (表 1)

当科外来および関連病院に通院中の膵切除術を施行した 49 例 (年齢 63.9 ± 14.3 歳、男性 33 例、女性 16 例) を対象とした。原因疾患は、膵臓癌 23 例、胆管癌 9 例、慢性膵炎 7 例、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN)・膵管内乳頭粘液性腺癌 (intraductal papillary mucinous carcinoma: IPMC) 5 例、十二指腸乳頭部癌 2 例、Solid-pseudopapillary neoplasm: SPN 1 例、胃癌膵転移 1 例、膵嚢胞性腫瘍 (adenoma) 1 例であった。

対象に対し、安定同位体 benzoyl-L-tyrosyl-[L- ^{13}C] alanine を用いた呼気試験 (BTA 呼気試験: $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値が 41.2‰ 未満を膵外分泌不全)⁷⁾ および尿中 C ペプチド測定 (尿中 C ペプチド $20 \mu\text{g}/\text{日}$ 未満を膵内分泌不全)⁸⁾ を施行した。

検査結果をもとに、対象症例を A 群 (膵外分泌機能不全のみあり: $n=14$)、B 群 (膵内分泌機能不全のみあり: $n=5$)、C 群 (膵内外分泌機能不全あり: $n=20$)、D 群 (膵内外分泌機能正常: $n=10$) の 4 群に分類し、下記 1) ~ 5) の調査・評価を行った。

1) 術式

2) 治療法

消化酵素投与量やインスリン投与量、経口血糖降下薬の内容について調査した。消化酵素補充療法に関しては、パンクレリパーゼ投与もしくは一般的な消化酵素薬使用では大量投与 (常用量の 3 倍以上を投与することで脂肪の消化吸収が改善することが報告されている)⁹⁾ を膵外分泌機能不全に対する治療ありと判定した。

3) 食事調査

術後 1 ヶ月以上経過した上で 3 日間の食事記録法による食事調査¹⁰⁾ を行い、摂取エネルギー量は $30\text{kcal}/\text{kg}$ 未満、摂取タンパク質量は $1.0\text{g}/\text{kg}$ 未満、摂取脂質量は 40g 未満を摂取不足と判定した¹¹⁾。

4) 栄養評価

食事調査を施行した時点での栄養指標 (BMI: body mass index、血清アルブミン、血清総コレステロール) の調査を行い、BMI は $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ 未満、血清アルブミンは $3.8\text{g}/\text{dL}$ 未満、血清総コレステロールは $140\text{mg}/\text{dL}$ 未満を低下と判定した¹²⁾。

5) 血糖コントロール、糖尿病歴

術後 HbA1c 6.5% 以上、または経口血糖降下薬を服用もしくは、インスリン治療が行われている症例を糖尿病ありと判定した。治療効果判定には、HbA1c を用い、HbA1c 8% 以上を血糖コントロール不良と判定した。

また、糖尿病の発症時期について調査し、術前 1 年以上前の発症を一次性糖尿病 + 膵切除合併症例、術前 1 年未満 ~ 術後発症の糖尿病を膵性糖尿病症例と判定した。

得られた結果を JMP[®] version 13.0 (SAS Institute Japan Ltd) を用いて、Pearson の χ^2 検定および Tukey の HSD 検定により各群間で比較検討し、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

本調査は弘前大学医学部附属病院倫理委員会承認を得て行った。

結 果

対象 4 群で膵外分泌機能不全と膵内分泌機能不全の有無に関して Pearson の χ^2 検定で評価したところ、 $p = 0.1000$ と有意差はなく、膵外分泌機能不全と膵内分泌機能不全の有無に関連は認められなかった (図 1)。

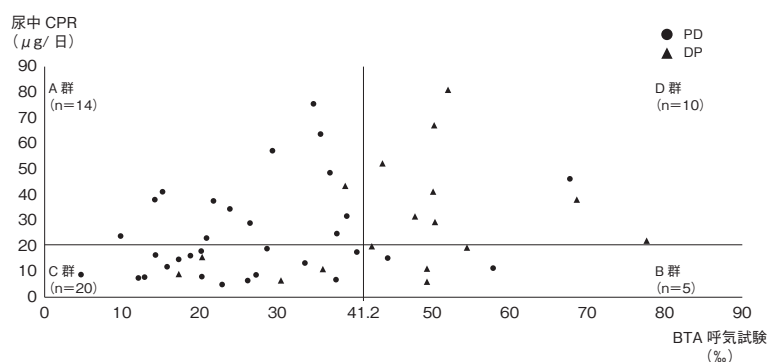


図1 術後の膵内外分泌機能

1) 術式

A 群は PD 13/32 例 (41%)・DP 1/17 例 (6%)、B 群は PD 2/32 例 (6%)・DP 3/17 例 (18%)、C 群は PD 16/32 例 (50%)・DP 4/17 例 (24%)、D 群は PD 1/32 例 (3%)・DP 9/17 例 (53%) で、A、C 群に PD が多い傾向であり ($p<0.05, 0.15$)、D 群は DP が有意に多かった ($p<0.01$) (表 1)。

2) 治療法

消化酵素補充療法施行症例は A 群 13/14 例 (93%)、B 群 4/5 例 (80%)、C 群 20/20 例 (100%)、D 群 2/10 例 (20%) で D 群が A・B・C 群に比べて有意に少なかった ($p<0.05$)。膵外分泌不全がある A 群、C 群で消化酵素が十分と判定されない症例は 7/34 例 (21%) あった。インスリン治療を要している症例は A 群 8/14 例 (57%)、B 群 4/5 例 (80%)、C 群 14/20 例 (70%)、D 群 6/10 例 (60%) だった。各群間では有意差はなかった (表 1)。

3) 食事調査

摂取エネルギー不足症例は A 群 4/14 例 (29%)、B 群 3/5 例 (60%)、C 群 11/20 例 (55%)、D 群 4/10 例 (40%) だった。摂取タンパク質不足症例は A 群 2/14 例 (14%)、B 群 0/5 例 (0%)、C 群 5/20 例 (25%)、D 群 0/10 例 (0%) だった。摂取脂質不足症例は A 群 4/14 例

(29%)、B 群 0/5 例 (0%)、C 群 11/20 例 (55%)、D 群 1/10 例 (10%) だった。各群間では有意差はなかった (表 2)。

4) 栄養評価

BMI 低下症例は、A 群 1/7 例 (14%)、B 群 1/3 例 (33%)、C 群 3/10 例 (30%)、D 群 1/6 例 (17%) だった。血清アルブミン低下症例は A 群 4/11 例 (36%)、B 群 1/4 例 (25%)、C 群 7/14 例 (50%)、D 群 0/6 例 (0%) だった。血清総コレステロール低下症例は A 群 4/8 例 (50%)、B 群 1/4 例 (25%)、C 群 5/15 例 (33%)、D 群 4/10 例 (40%) だった。各群間では有意差はなかった (表 2)。

5) 血糖コントロール、糖尿病歴

術後に糖尿病を有していた症例は A 群 11/14 例 (79%)、B 群 5/5 例 (100%)、C 群 15/20 例 (75%)、D 群 8/10 例 (80%) だった。インスリン治療が行われている症例は A 群 8/14 例 (57%)、B 群 4/5 例 (80%)、C 群 14/20 例 (70%)、D 群 6/10 例 (60%) だった。血糖コントロール不良症例は A 群 1/10 例 (10%)、B 群 1/4 例 (25%)、C 群 0/13 例 (0%)、D 群 0/6 例 (0%) だった。A 群は一次性糖尿病+膵切除合併 3/11 例 (27%)・膵性糖尿病 8/11 例 (73%)、B 群は一次性糖尿病+膵切除合併 4/5 例

表 1 年齢、術式、治療方法の比較

	A 群 (n=14)	B 群 (n=5)	C 群 (n=20)	D 群 (n=10)
年齢 (歳)	62.4±10.5	72.4±2.5	63.0±17.3	63.5±15.6
PD (n)	13 [*] . ****	2 ^{****}	16 ^{***}	1 [*] . ***
DP (n)	1 [*] . ****	3 ^{****}	4 ^{***}	9 [*] . ***
一次性糖尿病 + 膵切除合併 (n)	3	4	8	4
膵性糖尿病 (n)	8	1	10	5
消化酵素補充例	93% [*]	80% ^{**}	100% ^{***}	20% [*] . ***. ***
消化酵素の種類 (投与不足もしくは 投与不要)	リパクレオン [®] 1,800mg 3 例 リパクレオン [®] 1,800mg + タフ マック E [®] 3g 1 例 リパクレオン [®] 1,350mg 2 例 リパクレオン [®] 900mg 1 例 ペリチーム [®] 9g 1 例 (ペリチーム [®] 6g 3 例) (ペリチーム [®] 6g + パンクレア チン [®] 3g 1 例) (ペリチーム [®] 3g 1 例)	(リパクレオン [®] 1,800mg 1 例) (リパクレオン [®] 900mg 2 例) タフマック E [®] 3g 1 例	リパクレオン [®] 1,800mg 5 例 リパクレオン [®] 1,350mg 6 例 リパクレオン [®] 900mg 1 例 リパクレオン [®] 450mg 1 例 ペリチーム [®] 9g 5 例 (ペリチーム [®] 6g + タフマック E [®] 3g 1 例) (ペリチーム [®] 3g 1 例)	(リパクレオン [®] 1,800mg 1 例) (リパクレオン [®] 900mg 1 例)
術後糖尿病あり	79%	100%	75%	80%
経口血糖降下薬	21% (DPP4i, α -GI, グリニド)	20% (グリニド)	5% (DPP4i)	30% (DPP4i, α -GI)
インスリン治療	57%	80%	70%	60%
総インスリン量 / 体重	0.5±0.4 U/kg	0.5±0.3 U/kg	0.4±0.2 U/kg	0.3±0.2 U/kg

* : p<0.05 (A 群 vs D 群)、** : p<0.05 (B 群 vs D 群)、*** : p<0.05 (C 群 vs D 群)、**** : p<0.05 (A 群 vs B 群)

(80%)・膵性糖尿病 1/5 例 (20%)、C 群は一次性糖尿病 + 膵切除合併 8/18 例 (44%)・膵性糖尿病 10/18 例 (56%)、D 群は一次性糖尿病 + 膵切除合併 4/9 例 (44%)・膵性糖尿病 5/9 例 (56%) だった。各群間では有意差はなかった (表 1, 2)。

考 察

膵臓には、栄養素の消化吸収に必要なリパーゼ、タンパク分解酵素 (トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼ、カルボキシペプチダーゼなど)、アミラーゼなどの消化酵素を分泌する腺房細胞と、重炭酸塩を分泌する腺房中心細胞や導管細胞、数種類のホルモン (インスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、pancreatic polypeptide など) 分泌腺からなる内分泌組織の Langerhans 島 (膵島) が存在している¹³⁾。

慢性膵炎では、膵腺房細胞や膵島細胞の萎縮・

線維化の進行によって、膵酵素のうち代表的なアミラーゼとインスリンの分泌は並行して低下、すなわち、膵内外分泌機能は並行して低下することが報告されている⁸⁾。

一方、膵切除術後では、切除によって膵腺房細胞や膵島細胞の絶対数が減少し、膵内外分泌機能の低下がもたらされる。残存膵量が少なければ非代償期慢性膵炎と同様に、膵内外分泌機能不全をきたすことになる。

ただし、今回の検討において、膵切除術後症例では、膵内外分泌機能は慢性膵炎のような並行した低下は認められなかった。

したがって、膵切除術後症例では、膵内外分泌機能低下の程度がそれぞれの程度であるか評価した上で、不全と診断された機能に関しては十分な補充療法を行うことになる。

本邦では、膵酵素であるリパーゼの分泌が健常者の 15% 以下に低下し、脂質を 40 ~ 60g/

表2 食事調査、栄養指標および HbA1c の比較

		A 群	B 群	C 群	D 群
摂取エネルギー量 (術後1ヵ月以上)	(n) kcal/kg・体重 (30kcal/kg・体重未満)	(14) 32.0±6.9 (29%)	(5) 32.3±6.8 (60%)	(20) 31.0±10.7 (55%)	(10) 32.4±7.6 (40%)
摂取タンパク質 (術後1ヵ月以上)	(n) g/kg・体重 (1.0g/kg・体重未満)	(14) 1.3±0.3 (14%)	(5) 1.3±0.3 (0%)	(20) 1.3±0.5 (25%)	(10) 1.3±0.3 (0%)
摂取脂質量 (術後1ヵ月以上)	(n) g (40g 未満)	(14) 45.8±12.4 (29%)	(5) 50.2±8.4 (0%)	(20) 34.7±14.9 (55%)	(10) 47.1±4.7 (10%)
BMI (術後6ヵ月～1年)	(n) kg/m ² (18.5kg/m ² 未満)	(7) 21.1±2.8 (14%)	(3) 20.1±2.5 (33%)	(10) 20.1±2.6 (30%)	(6) 21.5±4.2 (17%)
血清アルブミン (術後6ヵ月～1年)	(n) g/dL (3.8g/dL 未満)	(11) 3.8±0.3 (36%)	(4) 4.0±0.4 (25%)	(14) 3.7±0.6 (50%)	(6) 4.2±0.3 (0%)
血清総コレステロール (術後6ヵ月～1年)	(n) mg/dL (140mg/dL 未満)	(8) 136.9±24.6 (50%)	(4) 160.0±31.3 (25%)	(15) 150.1±46.3 (33%)	(10) 143.1±29.4 (40%)
HbA1c (術後6ヵ月～1年)	(n) % (8% 以上)	(10) 6.4±0.7 (10%)	(4) 7.1±1.2 (25%)	(13) 6.5±0.8 (0%)	(6) 6.9±0.3 (0%)

日摂取している状態での糞便中脂肪排泄量が5g/日以上の場合を「膵外分泌機能不全」と定義している¹⁴⁾。この診断は、膵外分泌機能検査法であるBTA呼気試験のカットオフ値を $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ピーク値41.2‰未満とすることにより代用できる⁷⁾。

また、膵内分泌機能評価としては、インスリン依存性の目安として空腹時血中Cペプチド値0.6ng/mL未満や尿中Cペプチド排泄量20 μg /日以下などがあげられる¹⁵⁾。

1) 膵外分泌機能不全のみきたしている症例(A群)

A群は、DPよりもPD症例が有意に多かった。PD症例では膵癌などによる閉塞性膵炎が術前から存在するため残膵となる膵体尾部が萎縮した状態であることが多いのに対し、DP症例で

は主に正常膵が残膵となることが原因と考えられた¹⁶⁾。

膵外分泌機能不全と診断されたため、食事を十分摂取すること、十分な消化酵素補充療法が必要になる。しかし、今回の対象例において、食事摂取量が不十分な症例は約5割、消化酵素補充量が不足していると考えられた症例は約2割であった。そのうち、低栄養をきたしていた症例は約4割であった。低栄養の原因は、主に摂取脂質量不足と消化酵素補充量不足であった。

また、A群の約8割の症例が糖尿病を合併したが、約4割はインスリン治療を要さず、経口血糖降下薬のみでの治療や糖尿病治療薬を使用せずとも血糖コントロールは可能であった。特徴としては、糖尿病既往がなく、膵切除術後に発症した糖尿病症例が多く、血糖コントロー

ルは他の群に比べても良好であった。

したがって、A群に分類される症例では、十分な食事摂取（とくに脂肪摂取）のみならず、消化吸収障害を改善させることができる十分量の消化酵素補充を行うことが必須となる。また、合併する糖尿病治療では、インスリン治療は必須ではなく、経口血糖降下薬での治療や糖尿病治療薬を用いずとも血糖コントロールが可能であることが示された。

2) 膵内分泌機能不全のみきたしている糖尿病症例 (B群)

B群は症例数が少なかったが、2型糖尿病先行例が多く、術式としてはDPが多かった。

2型糖尿病は罹病期間が長期化するにつれて膵β細胞の機能低下や量的減少のためにインスリン分泌低下が進行する¹⁷⁾。膵切除により、さらに膵β細胞数が減少して膵内分泌機能不全状態に陥ったと考えられた。

B群では、血糖コントロール不良と判定される症例が25%とA群、C群（膵外分泌機能不全ありの群）よりも多かった。要因として、膵外分泌機能不全が存在しないため、①低栄養をきたす症例が少なかったこと、②炭水化物の吸収が障害されず食後血糖値が十分上昇したこと¹⁸⁾が考えられた。

B群のように膵外分泌機能不全を認めない症例の場合、消化酵素補充療法を行わなくても、食事摂取量が十分であれば栄養改善が得られる。ただし、十分な食事摂取に伴い、高血糖をきたしやすくなり、HbA1cが上昇すると考えられる。

したがって、B群に分類される症例では、HbA1cが上昇した場合、食事制限によって血糖低下を目指すのではなく、栄養改善の得られる食事摂取量を維持した上で、インスリン治療によって血糖コントロールを行うことが重要である。

3) 膵内外分泌機能不全をきたしている症例 (C群)

C群は、DPよりもPD症例が有意に多かった。また、A群に比べて2型糖尿病先行のPD症例の割合が多かった。2型糖尿病先行により、膵β細胞の機能低下や量的減少のためにインスリン分泌が低下しており¹⁷⁾、PD症例は閉塞性膵炎による残膵の萎縮により膵外分泌不全も合併することが多い¹⁶⁾ため、膵内外分泌機能不全を発症したと考えられる。

食事摂取量が不十分な症例は約7割、消化酵素補充量が不足していると考えられた症例は約1割であった。そのうち、低栄養をきたしていた症例は約8割であった。低栄養の原因は、主に摂取エネルギーおよび摂取脂質量不足であった。

C群は、インスリン分泌不全による1型糖尿病類似のインスリン依存性糖尿病をきたすが、今回対象とした症例のうち、約3割でインスリン治療が不要であった。この原因として、膵内分泌機能不全の判定方法に尿中Cペプチドのみを用いたことがあげられる。尿中Cペプチドは一日中のインスリン分泌量を評価するため、インスリン分泌能の評価には最適であるが、一方で、1日の蓄尿検査となるために蓄尿作業を適切に行うことができない症例においては低値を示す可能性がある。また、食事摂取量が極端に少ない症例の場合、インスリンの追加分泌が少なく、1日のインスリン分泌量が少ないと判定される可能性がある。したがって、本検査を行うにあたっては、蓄尿量が十分であるか、食事が摂取できているかを確認する必要がある。また、空腹時の血中Cペプチドやグルカゴン負荷試験も併せて行い、インスリン依存状態であるかを判定することも必要であると考えられた。

C群の膵内分泌不全を有する糖尿病症例の特徴としては、2型糖尿病先行例が多く、血糖コントロールは膵内分泌不全のあるB群と比べて良好であった。しかし、BMIや血清アルブミンは他の群と比較して低値であり低栄養の傾

向を認めた。

したがって、C群に分類される症例では、食事調査・指導により十分な食事摂取量を促した上で十分量の消化酵素製剤を投与し、栄養改善を図る必要がある。栄養改善に伴う血糖上昇を認めた際は、B群と同様に食事制限ではなくインスリン治療により血糖コントロールを行うことが重要である。

4) 膵内外分泌機能不全のない症例 (D群)

D群は、PDよりもDP症例が有意に多かった。また、B群に比べて2型糖尿病先行例の割合が低かった。

食事摂取量が不十分な症例は約4割、消化酵素が不要と考えられる症例が約2割あった。低栄養をきたしていた症例は約4割であった。低栄養の原因は、主に摂取エネルギー不十分および摂取脂質量不十分であった。

D群の約8割の症例が糖尿病を合併し、約6割がインスリン治療を要していた。また、B群に次いでHbA1cは高めであった。特徴としては、術後化学療法や感染のリスクなどを考えインスリン分泌が保たれていてもインスリン療法が選択され、経口血糖降下薬は使用していない症例が多いことが示された。

したがって、D群に分類される症例では、低栄養の症例は他の群と同様に食事調査・指導により十分な食事摂取量を促し、栄養改善を図る。

消化酵素製剤が漫然と継続になっている症例は一旦消化酵素製剤を中止し、脂肪便の有無や栄養状態の変化を追跡する必要があると考えられた。インスリン分泌が良好な場合は残存内分泌機能を補助するDPP4阻害薬や速効型インスリン分泌促進薬などの経口血糖降下薬は使用可能と考えられたが、尿中Cペプチドが $20\mu\text{g}/\text{日}$ を超えていても $20\mu\text{g}/\text{日}$ 前後で推移しているようであればインスリン療法を要している症例が多かったため、実際の血糖コントロール状

況を参考にしてインスリン導入も考える必要があると考えられた。

5) 低栄養症例について

今回の検討ではA群、C群で低栄養を認める症例が多い傾向だった。

原因のひとつとして、摂取タンパク質量、摂取脂質量が少ないことが示唆された。A群、C群は、PD症例が多く、PDは膵切除に消化管の再建を伴うため術後膵炎や胆管炎を起こしやすく¹⁸⁾、食事摂取量が減少する¹⁾ことが報告されている。食事が十分量摂取できなければ、消化酵素補充療法を行っても栄養状態の改善は得られない。したがって、術後の低栄養が遷延する症例では、食事調査(3日間の食事記録法など)で、食事摂取状況を評価する必要がある¹⁰⁾。

摂取エネルギー量は現体重 $\times 30\sim 35\text{kcal}/\text{日}$ 、摂取タンパク質量は $1.0\sim 1.2\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、摂取脂質量は $40\sim 60\text{g}/\text{日}$ を最低限摂取できるように食事指導を行い¹¹⁾、食事摂取量が少ない場合は、分割食や間食、成分栄養剤、半消化態栄養剤、栄養補助食品などで不足を補う¹⁰⁾必要があると考えられた。

A群、C群とも膵外分泌機能不全状態であることから、低栄養のもう一つの原因として、消化酵素製剤の補充量不足や投与タイミングの問題などが考えられた。

消化酵素製剤の補充量不足が疑われた場合、消化酵素製剤の増量や複数の消化酵素製剤の併用¹⁹⁾を検討する。

また、消化酵素製剤の投与タイミングについては、PD症例では、胃切除と小腸の再建を伴うため、食物が通過する経路で膵液と胆汁が合流するタイミングがずれ、pancreaticocibal asynchronyによる脂肪、タンパク質を主とした栄養素の消化吸収障害がもたらされることがある²⁰⁾。その際は消化酵素製剤を食中に内服することで消化酵素と食事との混和タイミングのずれを補

うことが可能である。それでも消化酵素製剤の効果が不十分な場合は食直前や食後1時間などに頻回服用することでさらに消化酵素と食事を混和させることができる。

また、膵外分泌機能不全による重炭酸塩分泌不全により上部小腸内のpHが低下すると、ミセル形成不全が起り、中性脂肪が消化されにくくなることが報告されている²¹⁾。その上、リパクレオン[®]やベリチーム[®]などのパンクレアチン単独製剤の至適pH域はアルカリ性であり、pH4以下の酸性では不可逆的に失活する²²⁾。したがって、消化酵素製剤とH₂受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬などの胃酸分泌抑制薬の併用により、上部小腸内のpHを上昇させることも消化酵素製剤の作用不足の改善や中性脂肪の消化吸収改善に有効である²³⁾。

結 語

膵切除術後症例において、膵内外分泌機能不全の有無別での臨床的特徴を比較検討した。膵外分泌機能不全ありと診断された症例はPD群に多い傾向であった。膵外分泌機能不全のPD症例では、脂質摂取量が少なく、低栄養を示す傾向であった。一方、DP群は、膵外分泌不全を有する症例は少なく、糖尿病合併例では血糖コントロール不良の症例が多い傾向を認めた。

膵切除術後症例に対する適切な治療を行うためには、食事調査、膵内外分泌機能評価は必須であると考えられた。

【参考文献】

- 1) 横山麻実, 三上恵理, 柳町 幸, 他: 膵頭十二指腸切除術後の食事摂取状況の現状. 消化と吸収 41: 120-126, 2019
- 2) Maskell, C., Daniels, P., Johnson, C.D.: Dietary intake after pancreatectomy. Br J Surg 86: 323-326, 1999
- 3) Tseng, D.S.J., Molenaar, I.Q., Besselink, M.G., et al: Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer: A Systematic

Review. Pancreas 45: 325-330, 2016

- 4) Iacono, C., Verlato, G., Ruzzenente, A., et al: Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. Br J Surg 100: 873-885, 2013
- 5) Kang, J.S., Jang, J.Y., Kang, M.J., et al: Endocrine function impairment after distal pancreatectomy: incidence and related factors. World J Surg 40: 440-446, 2016
- 6) 中郡聡夫, 矢澤直樹, 古川大輔, 他: 膵癌に対する膵頭十二指腸切除および膵体尾部切除後の膵内分泌機能の変化. 膵臓 27: 691-694, 2012
- 7) 松本敦史, 柳町 幸, 中村光男: Benzoyl-L-Tyrosyl-[1-¹³C] Alanine による膵性消化吸収不良診断呼吸検査法の臨床応用の可能性. 消化と吸収 30: 31-34, 2007
- 8) Nakamura, T., Imamura, K., Takebe, K., et al: Correlation between pancreatic endocrine and exocrine function and characteristics of pancreatic endocrine function in patients with diabetes mellitus owing to chronic pancreatitis. Int J Pancreatol 20: 169-175, 1996
- 9) Nakamura, T., Tandoh, Y., Terada, A., et al: Effects of high-lipase pancreatin on fecal fat, neutral sterol, bile acid, and short-chain fatty acid excretion in patients with pancreatic insufficiency resulting from chronic pancreatitis. Int J Pancreatol 23: 63-70, 1998
- 10) 三上恵理, 横山麻実, 石岡拓得, 他: 膵外分泌不全の食事療法①-食事調査表を用いた正確な食事評価. 監 竹内 正, 一瀬雅夫, 編 中村光男 膵外分泌不全診療マニュアル, 33-40, 診断と治療社, 東京, 2017.
- 11) 田中 光, 松本敦史, 三上恵理, 他: 膵外分泌機能不全の食事療法②-食事摂取量(指示量)の考え方. 監 竹内 正, 一瀬雅夫, 編 中村光男 膵外分泌不全診療マニュアル, 41-46, 診断と治療社, 東京, 2017.
- 12) 田中 光, 松本敦史, 三上恵理, 他: 膵酵素補充療法と栄養評価-栄養指標の考え方. 監 竹内 正, 一瀬雅夫, 編 中村光男 膵外分泌不全診療マニュアル, 89-94, 診断と治療社, 東京, 2017.
- 13) 坂井建雄, 河原克雅: 人体の正常構造と機能, 膵臓. 298-303, 日本医事新報社, 東京, 2008
- 14) Nakamura, T., Takebe, K., Kudoh, K., et al: Steatorrhea in Japanese patients with chronic pancreatitis. J Gastroenterol 30: 79-83, 1995
- 15) 日本糖尿病学会: 改訂第7版 糖尿病専門医研修ガイドブック, 第6章 臨床検査の意義と評価法-Cペプチド, 103-106, 診断と治療社, 東京, 2017
- 16) 村上義昭, 上村健一郎, 近藤 成, 他: 膵切除術における機能温存の考え方. 膵臓 32: 706-713, 2017
- 17) Rhodes, C.J.: Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? Science 307: 380-384, 2005
- 18) 今泉俊秀: 膵頭十二指腸切除術・術後合併症とその

- 対策. 日消外会誌 **29** : 127-131, 1996
- 19) 松本敦史, 中村光男, 今村憲市, 他 : 脂肪便を改善するために必要な膵酵素量. 監 竹内 正, 一瀬雅夫, 編 中村光男 膵外分泌不全診療マニュアル, 116-121, 診断と治療社, 東京, 2017
- 20) Armbrrecht, U., Lundell, L., Lindstedt, G., et al : Causes of malabsorption after total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction. *Acta Chir Scand* **154** : 37-41, 1988
- 21) Yamada-Kusumi, N., Nakamura, T. : Fat digestion and absorption, fat digestion in patients with pancreatic insufficiency. 325-340, AOCS Press, Champaign, 2000
- 22) 高橋晶子, 洪 繁 : 本邦で承認されている医療用消化酵素製剤の消化管モデルを使った消化力比較試験. 消化と吸収 **41** : 143-151, 2019
- 23) Nakamura, T., Arai, Y., Tando, Y., et al : Effects of omeprazole on changes in gastric and upper small intestine pH levels in patients with chronic pancreatitis. *Clin Ther* **17** : 448-459, 1995

Study on the nutritional status of pancreatic diabetes in patients with post-pancreatectomy

Hirofumi Nakayama¹⁾, Miyuki Yanagimachi¹⁾, Masato Yamaichi¹⁾, Tomoyuki Fujita¹⁾, Eri Sato¹⁾, Asami Yokoyama²⁾, Hiroe Fujita²⁾, Makiko Shimazaki²⁾, Eri Mikami²⁾, Ryoma Nakamura¹⁾, Kento Mitsuhashi¹⁾, Atsufumi Matsumoto³⁾, Satoshi Yanagimachi⁴⁾, Yusuke Tando⁵⁾, Makoto Daimon¹⁾, Teruo Nakamura⁶⁾

¹⁾ Department of Endocrinology and Metabolism, Hirosaki University Graduate School of Medicine

²⁾ Department of Nutrition, Hirosaki University School of Medicine and Hospital

³⁾ Department of Diabetes and Endocrinology, Hirosaki Municipal Hospital

⁴⁾ Tohoku Women's Junior College

⁵⁾ Division of Medical Life Science, Hirosaki University Graduate School of Health Sciences

⁶⁾ Health Care Center, Hirosaki Medical Association

Abstract

After pancreatectomy, pancreatic insufficiency is often seen. In addition, their food intake is easy to decrease. So patients with post-pancreatectomy are easy to fall into an undernutrition state easily. We evaluated pancreatic endocrine and exocrine function in 49 patients with post pancreatectomy. Proportion of patients diagnosed as having pancreatic exocrine insufficiency and requiring digestive enzyme replacement therapy tended to be higher in the PD group. Decreased insulin secretion was found in 50% patients. HbA1c of patients without pancreatic exocrine insufficiency was significantly higher than patients with pancreatic exocrine insufficiency. Therefore, it is necessary to evaluate pancreatic exocrine and endocrine function and dietary surveys in patients with post pancreatectomy. And based on the results of the evaluation, we should provide replacement therapy and diet increase to patients as needed.