

特別講演Ⅱ 「膵機能不全患者の栄養と糖尿病」

弘前大学医学部保健学科 病因学病態検査学 教授 中村 光男 先生

和田

進行を今村会長にお願いいたしますので、会長よろしくお願ひいたします。

今村

それでは最後の講演に入らせていただきます。中村先生のご略歴は皆様方に配布された資料に書いてありますけれども、中村先生は第3内科助教授から保健学科のほうに出られましたけれども、現在までに9つの全国レベルの研究会、学会の会長をされています。その中でも特出されるのは、昨年7月に日本膵臓学会の会長をやられたということではないかと思ひます。現在、膵臓病研究財団の理事とか、日本消化吸収学会の副理事長、日本高齢消化器病学会の常任理事等々の役職についておられまして、大活躍されている先生です。今日は先生の一番お得意な分野の「膵機能不全患者の栄養と糖尿病」ということで、大変有益なお話が伺えるのではないかと思ひます。先生、よろしくお願ひいたします。(拍手)

中村

どうも今村先生、過分なご紹介をありがとうございました。また、青森県臨床内科医会の先生方の前で、このような機会を与えてくだひまして、本当に深謝申し上げます。今日のお話のタイトルは、「膵機能不全患者の栄養と糖尿病」ということで、糖尿病の方は軽くしかふれませんが、順序として1)膵機能の特徴と破綻ということ、2)糞便の物質の測定からということ、3)生体ガス、或はカーボン13化合物による膵機能検査法ですね。それから4)膵機能不全とバクテリアル・オーバークロス症候群についてです。5)栄養の改善というのはどういうことかということと、最後に6)膵消化酵素補充療法とインスリン補充療法。何でこんなことはやるかということ、結局膵臓というのは、内分泌機能と外分泌機能がありますけれども、ほとんどの人が例えば内分泌機能ならさっきみたいな糖尿病の血糖の話になります。もう一方では、外分泌やっている人は、あまり血糖は関係なくて、消化吸収のほうが中心になりますが、両機能即ち膵内分泌、外分泌機能を一緒に考える、また連関するということが、臨床上重要だろうというふうに思っています。

では、膵機能の特徴とその破綻ですね。膵機能不全の内容をまとめますと、1つには栄養障害、これが一番大きい問題です。それで体重が少なくなるとか、簡単なマーカーならアルブミンが下がる。それからビタミンE(トコフェロール)が低下するということですね。その結果として、主に易感染性です。ニューモニア(肺炎)をおこし易くなったり、一度発症したら治りづらいということ。3番目に糖尿病ということで、慢性だと糖尿病性の腎症を含めた命にかかる合併症、或は低血糖を引き起こすこともある、と。それで著しくQOLが低下するということが考えられます。まず、今日のデータは全て私共のところではやったデータなので、引用したものはありません。まず非代償期の慢性膵炎です。膵臓病は膵炎だと代償期と非代償期に分かれます。代償期というのはお腹が痛いとか、膵酵素の上昇、膵臓が腫れる、重症ならいろんな問題が起きてきます。一方、慢性だと痛みがほとんど消失して、糖尿病いわゆる顕性糖尿病が出現します。即ち、糖尿病と消化吸収不良の2つで栄養障害が発生します。これは非代償期の慢性膵炎患者の血中の脂肪酸のプロフィールをみたデータですけども、非代償期膵炎だとリノール酸が著明に低下します。血清脂肪酸ですね。逆に、魚の脂ですとEPA(エイコサペンタエン)、DHA(ドコサヘキサエン)が代わりに上がってくる。それから16の1(C16:1)ですね。パルミトレイン酸、こんなのが上がってきて、脂肪酸プロフィールは、消化吸収不良でみな共通していますけれども、リノール酸の低下ということが、やはり認められる。血中の脂溶性のビタミンを測定しますと、みんな下がっていますけれども、著明に下がるのはビタミンE(トコフェロール)でございます。それから微量元素でもですね、みんな低空飛行状態です。健常者はこの辺ですが、患者だと銅、亜鉛も低い。ただ、鉄も低いですけども、顕性化すること即ち、はっきり臨床症状の認めるものは、今まではありませんでした。亜鉛欠乏で皮膚病変があるとかですね、銅の欠乏でロイコペニー(白血球減少症)がくるものはなかったということです。今の栄養指標を簡単にまとめれば必須脂肪酸が減るということ、それからビタミン、今日は水溶性ビタミンをだしませんでしたが、水性ビタミンも低くなります。脂溶性のビタミンが特に下がる。それから微量元素も下がるけれども、症状は出ない。潜在性です。それからマクロエレメントとミクロエレメントなどを、みんなチェックしないとだめだということですね。

次にどの位悪くなると膵機能不全になるかということ、予備能のなくなった状態というふうに表現しますが、現象としては食事摂取下で便に脂肪の出るものというふうに定義できます。それで糞便の脂肪排泄量を縦軸にとって、横軸に膵酵素の分泌量をとっています。最初1973年、DiMagnoがリパーゼと便の脂肪の測定を同じ症例で比較しています。それからランキュッシュ(Lankisch)も同じような事をやっていますし、僕の所ではリパーゼではなくてアミラーゼを測っています。アミラーゼもリパーゼもトリプシンも不全の場合はパラレルにおちますから、どれを測ってもそんなに大差はない。データをみますと、あるところから急速に便の脂肪が増えているということですね。欧米では、またあとで出てきますけれども、100グラム脂肪摂取で糞便中脂肪排泄量が7グラム以上を異常と考えます。日本人は100グラム脂肪摂取は常時できません。それから欧米のこの様な負荷試験は僕はあまり意味がないと思っています。日本では通常食ですね。ですから脂肪が40~60g位の範囲内で摂取すると便の脂肪が5グラム以上検出される。これを脂肪便というふうに日本では定義しています。こういう、みんな同じようなカーブですから、ここまでは予備能があるということですね、膵機能が悪くてもここまでは大丈夫。あるところからぐっと悪くなるということが重要だと思います。そうすると膵酵素のどの位が下がれば膵外分泌不全かと言うと、大体健常者の2割以下です。ですから8割位は予備能があるというふうに考えて、脂肪便イコール膵外分泌不全というふうにしています。膵は冒頭で申しましたように同化器官であるということで、三大栄養素の加水分解ですね。三大栄養素以外にもDNAを分解したり、コレステロールエステルなども分解します。それからもう1つが内分泌ですね。これはグルコースの同化器官というふうに理解すればよいと思います。余力があればグルコースは脂肪、或はグリコーゲンとして貯蔵されるということですね。臨床的に簡単に考えると健常者というのは、尿糖はゼロですね。それから便の脂肪はいくら出ても5グラム以下で、普通は1グラムとか2グラムです。便の窒素は大体1グラム以下です。蛋白にして6.25かけますから、6グラム前後糞便へ出ても10グラム以下です。そして便に糖はもちろんでません。さきほど上原先生がお話しましたがけれども、一次性糖尿病のうち、日本人は2型が多いです。尿糖として仮に200グラムで尿中に喪失するとカロリー喪失は800カロリーになります。それから便の脂肪はというと、糖尿病は別に消化吸収はありませんから、出ない。窒素も関係ないですね。だから、尿だけでカロリーが失われる。そして次に膵臓ですけれども、膵性糖尿病と書いています。これは膵機能不全を内分泌の側面から見ると、膵臓の悪い糖尿病と、こういう意味です。やはり尿糖が同じ位、200グラム便中に出れば、カロリーのロス800カロリー、4掛けるんですね。それから便の脂肪が仮に50グラムとすれば脂肪はグラム当たり9カロリーですから、50×9で450カロリーがロスされる。更に糖もロスされるんですけれども、糖質は糞便に直接出ないで、ほとんどが腸内細菌群によって発酵反応をうけますので、水素ガスになる、或は短鎖脂肪酸が3倍位増える。カロリーのロスとしては糖質は少ないようです。例えば糖尿病食1200カロリーで食事指導行っても、そのカロリー以上に糞便中、尿中へカロリーが失われる病態ですね。ですから、出納が非常に負、同化に働かないAPS異化しているということに注意してください。それで、またしつこいようですけども、脂肪便の定義をこの間整理したので、ここでお見せしますけれども、欧米と日本は違うということですね。それから摂取脂肪量も違うし、それから糞便に出てくる基準も違うということです。日本人だと大体食事の脂肪が40~60グラムの範囲です。学生に自由に食べてもらっても、最初勢いがよくて、脂肪は100グラム超えたりするんですが、だんだんおちてきて、80gとか、それ以下に落ち着きます。それから病院食でも大体この辺になりますね。ですから、やっぱり妥当なので、私達も時々わーと食べますけれども、継続性はないと思います。それでこの辺。そうすると、この時に便の脂肪が5グラム以下は正常と。これが日本人の基準だろうと思う。そして、日本人の異常だというのは、5グラム以上だと先ほど言いました。ところが、日本で臨床治験をやった時にはですね、きれいな結果を出すために糞便中脂肪排泄量を7.5グラムで切った方がいいということで、7.5グラム以上を異常と。だからすごい悪い症例がいっぱい入ってくるということですね。一方、欧米の考え方は、食事摂取の量ではなくて負荷試験をやるわけです。100グラム脂肪を負荷してやって、7グラム以上、93%は消化吸収される。残りの7%が出てくるのを膵外分泌不全と定義している。いずれにせよ、食事摂取をしていて、便に脂肪が多く出たのを、これを脂肪便と、こんなふうに定義します。それからもう一つ、ここで気づくことは食事の脂肪量を増やしていくと、健常者でも脂肪が多く出てくるんですね。だから、大体100グラムぐらいまでは5グラム以下になるんですけれども、200gとか、300g、稀に食べる人がいるかもしれませんが、だと、脂肪便にもなることもあると。実際、僕もフォンデュを、一つの鍋の量を食べたら、やっぱり脂肪便になりました。もちろん腹痛はありません。ですから、脂肪と食事の摂取脂肪と便の脂肪ということをご理解いただけたらと思います。便の脂肪測定はややこしいので、まず、肉眼で診断するということは大事です。しかし、脂肪便、脂肪便と、よくみんな言葉でいいますが、膵臓に起因する脂肪便、それから胆道系ですね、黄疸が強い例で、食事摂取できる場合の脂肪便はみんなほとんどが有形便、形があります。それに反して、小腸性の脂肪便とい

うのは、本当の下痢ですね。そして量も圧倒的に多いということがわかります。ですから脂肪便という時には、膵臓に関していうのなら、有形便、太くてですね、淡黄色、色が少し薄くなりますけどね、白い色が。これが正常になった例ですね。これも脂肪便、太い便で淡黄色で量が多い。糞便量って、どれくらいかという、量は大体健常者で200グラム、日本人だと正常200グラム以下です。それで健常者だと大体100~150g位がまあまあというところですね。ですから200g以上あれば、脂肪便の可能性も考えなければいけないということです。そして太い淡黄色、キラキラした便とかですね。それから、こういう便もあって、白い塊がところどころにあって、これは脂肪の塊です。一番最後のところに脂肪の量を書いていますけれども、日本人のは40gとか30gとか便に脂肪がでます。しかし小腸性は水様便で、いわゆるこれが **steatorrhea** という言葉に該当するもので、何とか **-rrhea** とありますから、下痢を想像するんですね。ですから、膵臓の悪い人に下痢はありますかと言っても、ほとんどノーです。ですから、見逃すということですね。まず肉眼、それから色、臭いがする、発酵臭、酸性臭、すごく強い臭いがしますので、慣れた患者さん、或は家族の人だと分かります。

脂肪便の確認のためにどんな検査をやったらいいかということですが、脂肪便は、こうやって脂肪染色ズダンⅢ、或はズダンブラックで染めても、本当らしく見えるんですけども、現実には科学的定量性はほとんどありません。ですから私は、一切これを使っていません。それから簡単な方法としては近赤外分光法ですね。分子の振動を見る方法です。一方、**van de Kamer** といって、ゴールドスタンダードの便の滴定法です。近赤外分光法と **van de Kamer** 法とは比較的ピッタリ合いますけれども、このソフトも作ったんですけども、器械売れないのでやめました。それからガスクロマトグラフィー。今、私達が通常使っているのはガスクロマトグラフィー法で脂肪を測定しております。更に、中性ステロール、これはコレステロール、或は腸内細菌の還元体、コプロスタノールですね。それから植物ステロールのβ-シトステロール、こんなのがいっぺんに出て、そのあと、胆汁酸が全部出てくるので、大きい分子サイズのものは、これで全部見れますので、糞便脂質一斉分析と称してこれで便の脂質を定量しております。外来患者でも普通にやっています。糞便中の物質を測定すると何が分かるかということなんですけれども、いろんなものが分かります。健常者の値をここに書いています。膵臓病だと、必ずしも慢性膵炎でなくて膵切除もはいつていますけれど、どういう特徴があるかというのを書いています。そうすると、便の脂肪が増える。これはいいですね。それから、さっき言った中性ステロールが約2倍から3倍増えます。それから胆汁酸の吸収不良もおきます。測る度にちょっと違いますけれども、健常者よりは2~3倍増える。それから糖の発酵産物の短鎖脂肪酸、これも約3倍です。それから窒素も測ってしまして、窒素はニンヒドリン法で測っていますけれども、これもやっぱり3倍ぐらいですね。それから後で出てきますけれども、水酸化脂肪酸、水酸基を腸内細菌がオレイン酸にいれるわけです。これは後で話します。こんなふうにですね、測ればいろんなものがありますけれども、膵臓病ではやっぱり特に注意すべきことは、便の脂肪ということで、それから後は付録的にコレステロールを含めたステロール、それから胆汁酸も出てくるというふうに考えられます。便の窒素を測ったのが、このスライドで、これが慢性膵炎の非代償期と膵切除後脂肪便を認めた患者です。縦軸が窒素です。脂肪便のある人がみんな窒素が出てくるのではなくて、一部は正常な人がいるわけです。便の脂肪が少ない例では、例えば脂中脂肪排泄が、5グラムから10グラムの境界線にあるような場合、窒素便にならない。ですから、何がいえるかということ、消化吸収障害不良の時には、脂肪が一番便に出やすいと。窒素（蛋白）はあまり出てこない。その頻度はというと、やく6割です。脂肪便患者の6割しか窒素便にならないということですね。**azotorrhea** にならない。従って、脂肪便を診断することが一番消化吸収濃度を検出し易いことになります。

次に生体ガス及びカーボン13 (C-13) による膵機能検査法です。今の時代、便を測れといってもなかなか大変なんですね。それで簡単に測定しないとダメなんで、安直な方法をいくつか考えてやってきました。1つはさっきの下山先生のヘリコの診断のところでウレアーゼ活性をみていますけれども、その時にカーボン13ラベルしたウレアを使って  $^{13}\text{C} \text{O}_2$ 、産生される  $^{13}\text{C} \text{O}_2$  を呼気で分析するという方法です。 $^{13}\text{C}$  をいろいろな物質にいれば、様々の誘導体ができますので、それが、要は肝臓で燃えれば呼気に  $^{13}\text{C} \text{O}_2$  として出てきます。それで、安定同位体、ふざけて安全同位体とか言っています。自然界にある炭素は12がほとんどで、 $^{13}\text{C}$  は非常に少なくこの辺の空気の中にも大体1%前後あるといっています。ですから我々の体の構成している炭素でも、その1%内外はカーボン13だということになります。それで、どこが違うかということ、12と13の核の構造を書いていますけれども、 $^{13}\text{C}$  には中性子が1個多いということです。2個多いのはカーボン14で、これは不安定ですから、ベータ線、ガンマ線出します。使っている物質は **benzoyl-tyrosyl-alanin (PT-A)** です。ベンゼン環とチロシンとアラニンが結合し、アラニンのCを13でラベルし使っています。ほとんど構造が似ているのが、**BT-PABA** です。先生方がお使いになっている **PFD** 試験ですね。**ancreatic function diagnostant**、これはベンゾイル-L-チロシルが同じです。**praaminobenzoicacid** です。いずれにしろ切れる所は、ここのアミド結合ですね。CO

NHが切れるわけです。切る酵素がちよっと違ひまして、こっち（PT-A）を切るのがカルボキシペプチダーゼですね。カルボン酸のほうから切るペプチダーゼ、それからこっちのほうは（PT-PABA）カイモトリプシン、キモトリプシンで、こっちの生成物はPABAですね。パラアミノ安息香酸です。こちらは膵臓の酵素で切れてBC-アラニンができ、そして13Cアラニンが小腸から吸収されて、門脈へいって、肝に入ってから燃えて、 $^{13}\text{CO}_2$ になります。

ところでPT-PABA検査については今回健常者は2SDできてせいぜい尿中回収率が65%ですから、7割前後、この辺が健常者になります。そうすると、高齢者で膵機能が悪くないのにPFD検査で悪く評価される人が多くなっています。従って診断に全く使えません。さっき高齢者を65才と長内先生が言っていたんですけども、僕らも65才とか、70才とか適宜に使い分けておりますけれども、70才以上できれば、半分以上がもうPFDの尿中回収率は低下します。膵臓の消化機能は悪いというふうに考えがちですけども、全然関係ありません。それから、慢性膵炎で脂肪便のある患者、これはみんな下がってますね。それから、膵切除で脂肪便ないものや脂肪便のない慢性膵炎でもPFDが低くてしています。これがみんな、膵臓がうんと悪いと評価されますよね。ですから、PFD試験は膵外分泌機能のスクリーニングにはいいかもしれないけれど、特異度は悪いということになります。70歳以上では、PFD尿中回収率が低いのがいっぱい出てくる。全例超音波を行って、膀胱の残尿をみると、残尿がない患者でもPFDが低いことがあり、結局eGFR (estimated GFR) が悪いと低くなる。相関きれいいに出てきます。

以前ですね、今村先生と *american journal of gastroenterology* 投稿したときは大体血中クレアチンが $2\text{mg/dl}$ 以上だと、尿中排泄PABAが減るということをいっていました。しかし現在はそうではなくて、 $1\text{mg/dl}$ 以下でもですね、高齢になるとこういう事があるので、やっぱりPFD試験というのは、ある程度年齢がいった人だと、ちょっと脂肪便検出には難しいというふうに考えています。これもPABA試験と呼気試験を比較していますがあいしません。呼気の方が精度が明らかにいいということがわかります。

それで、呼気試験ですね。カーボン13での呼気試験で、ベンゾイル-L-チロシルカーボン13ラベルアラニン試験と便の脂肪を同一患者で測定し、便の脂肪が5グラムというところに線を引きますと、呼気が30~40%。この間位ですね。それ以下になるとみんな脂肪便になります。ですから、非常に精度よく、呼気 $^{13}\text{CO}_2$ が低くなれば、膵機能不全、脂肪便を間接的に間違いなく診断できるということがわかりました。そこでですね、脂肪便とか膵機能不全と言っていますけれども、言葉が日常の診療上、或は使う人によって随分混乱があるので、少し整理しておかなければなりません。今のこの脂肪便のあるところ、ここに線を引きますね。それより低いものは全部障害とか低下というふうにするのが妥当だろうと思います。低下或は障害ですね。それからもっと低いやつ、それは不全ですね。脂肪便がなければ不全とはいいません。ですから、この間、遊びあるわけです。ここがいわゆるわけのわからない例というふうになります。こういうふうには膵機能低下（障害）と膵機能不全という、言葉を使い分ける必要がある。これは膵以外の疾患でも例えば、肝障害と肝不全と使い分けると同じです。次に膵臓からアミラーゼが出なくなれば、炭水化物の分解、グルコースまで分解していくところが駄目になり炭水化物の吸収不良が発生します。それで試験食に炭水化物の入っているものを負荷して経時的に、呼気の水素ガスを測定しました。水素ガスは炭水化物の発酵反応の結果出るものですけども、健常者でも食事摂取4-5-5時間で少し出てきます。しかし、膵機能不全では著明に上昇します。従って炭水化物の吸収不良も膵機能不全であることになります。蛋白吸収不良と炭水化物吸収不良は脂肪便のある症例のうち6割位です。だから4割はないということですね。そこが大事だということになります。即ち、脂肪便が最も感度がよいことになり、脂肪便があれば必ずしも蛋白や炭水化物の消化吸收障害があるわけではないことがあきらかになりました。

そして現在使用している生体ガスカーボン13の内訳書いてみました。これらを全部試しています。トリグリセリド、ベンゾイル-L-チロシルアラニン、更に、バクテリオーバーグロスのところで出てきますけれども、コリルグリシン（グリココール酸）を負荷してオーバーグロスもチェックしている。膵切除後だと、特にこういう問題が出てきますので、今その辺についてお話しします。膵機能不全とバクテリアオーバーグロスですね。現在ですね、バクテリオーバーグロスというのは、診断法がない。従って、治療的診断 (diagnosis ex juvantibus) が唯一の診断法で抗生剤を使ってよくなるかどうかということですね。古典的には糞便に出てくる脂肪を、加水分解し脂肪酸にして、これをメチルエステルにし、ガスクロマトグラフィーで測る。これで脂肪酸を定量することが出来る。更に、これをTMSでトリメチルシリルエーテル誘導体にして、脂肪酸の水酸基のところをマスクしてやってみると、新しいピークが出てきて、これを水酸化脂肪酸として同定します。この水酸化脂肪酸は腸内細菌の酵素によって作られているという事が、良く知られています。膵機能不全とバクテリオーバーグロスですね。健常者というのは、便に脂肪はほとんど出てこない。1-2グラム位ですね。そして水酸化脂肪酸も全脂肪酸の5パーセント以下しか

出ていない。慢性膵炎で膵酵素を補充しようが、しまい、水酸化脂肪酸百分率は変わらない。でも、脂肪膵酵素治療を行うと便の脂肪は減少する。ところが、膵切除を行いますと、便の脂肪は大量に出てきます。水酸化脂肪酸は約半数の症例で増えています。従って、腸管を再建すると、細菌が本来ないところに増えてくるといことがわかります。比較的小腸切除とか、胃全摘でブラインドループありそうな症例の糞便を測りますと脂肪便であり、水酸化脂肪酸も増加します。従って腸内細菌過剰があるということになります。一方、糖尿病性下痢症では、膵臓は悪くありませんから脂肪便にならないけれども、水酸化脂肪酸は増えます。だから腸内細菌過剰がありそうだと考えられます。これを昔測ったのですが、さっぱり注目されないで測定をやめてました。しかし、実際に膵切除で脂肪便ある例で水酸化脂肪酸が増えているということがわかります。水酸化脂肪酸の由来は食事中の大多数を占めるオレイン酸です。中性脂肪の構成脂肪酸のオレイン酸の炭素9と10の間の二重結合で、ここが細菌によって、10位に水酸基がはいります。これが水酸化脂肪酸です。これは私達、治療にあまり頻回には使いませんが、ひまし油 (*ricinus communis*) の成分もほぼ同じですから、大腸から水を引っ張る作用があるということですね。だから催下痢性の因子になります。

それから次にグリココール酸、これがコール酸で、グリシンで、抱合されています。グリシンのところの炭素を13Cでラベルします。これを合成しました。これを使って何がわかるかということ、これを経口摂取されると、腸内細菌で、このアミド結合がきれて、グリシンとコール酸になって、グリシンはさきほど述べたアラニンと同じで、小腸から吸収されて、肝で13CO<sub>2</sub>になって呼気に出てくる。この13CO<sub>2</sub>が早く出てくれば、異常だということです。それで健常者にこの検査を施行するとこの位の幅で上昇し時間が経つほどほどわずかに上昇します。試験後5-6時間以降に13CO<sub>2</sub>が軽度上昇する理由とは恐らく大腸に達して、少しアミドが加水分解されて、大腸粘膜からわずかにアミノ酸が吸収されます。腸内細菌過剰者では検査後2時間ぐらいで呼気中13CO<sub>2</sub>が急速に上昇します。一方後半に急速に上昇する例もあります。通常細菌が余り存在しない場所に細菌が大量に増殖している所見だろうというふうに考えております。

次に栄養の改善です。これも以前、臨床例慢性膵炎を基礎にして亡くなった症例と、生きている症例を詳細に調べました。結果ですけれども、死ぬ症例と生きている症例と、どこが違うかということは大事です。これを英文で投稿した時、レフリーから来た返事は人間はいつかは死ぬものだという返事がきました。それはそうですけれども、少しでも長く、より良く生存しているか、云々ゆるQOLを含めて重要なことだろうと思います。死亡例は酒を中止せず膵性疼痛がなく、神経障害例です。それから、インスリンの治療をやっている例で低血糖を頻回に起こして、意識のなくなるような人。それから体重が少ない人。こういった患者が亡くなっているとわかりました。ですから、この辺に焦点を絞ればよりよい予後が改善できると考えました。更に、栄養が悪い。

この病態に対しまず始めたのが、摂取している食事を調べました。そうするとですね、健常者が脂肪や蛋白もこれくらい摂っていて、健常者の値は日本人の平均摂取量に大体あいます。非代償期、膵炎即ち、膵外分泌不全プラス膵性糖尿病のある人はどうかと言いますと、脂肪摂取量やカロリー摂取量が少ない。まるで腹病を有する膵炎患者と大体同じような結果になりました。これはまずい結果であると思いました。この状況で膵酵素治療するわけですけれども、以前、先生方もそうでしょうけれども、局法パンクレアチン位しかなかったの、パンクレアチン2gとか3gとか、非常に少ない量しか処方しませんでした。少なすぎて100%効きません。また臨床効果も判定もしないまま使用してきた。だから胃薬の気休め程度の薬としてパンクレアチンを使っていたわけです。でも、それはいけないことでありました。補充療法という考え方は内分泌疾患はみんな補充療法ですね。例えば甲状腺ホルモンなくなると不足した分の甲状腺ホルモンを服用させる、副腎皮質ホルモンなければステロイドホルモンを飲ませる。内分泌補充療法と同様に、膵外分泌も補充しなければなりません。口を経由に補充するには不自然さがあります。また、糖尿病でインスリンが出なくなれば、インスリンを今度は皮下投与という、不自然な非生理的経路で補充が行われていました。脂肪便があつたら、膵酵素補充で脂肪便がなくなります。さきほど述べたカロリーロスは少なくなり、その結果体重が増えます。それから、窒素(蛋白)が便に出なくなる。蛋白を消化吸収できるようになりますから、血清アルブミンが上がるはずですが、だから、免疫機能も良くなるはずですが、それから炭水化物、これも脂肪便を有する6割が異常ですが、膵酵素が効くと血糖が上がるはずですが、だから、一見糖尿病が悪化したように見える。それから胆汁酸とか、コレステロールの吸収不良もありますから、低コレステロール血症の一つの原因にもなります。しかし、糞便脂肪排泄は5g以下が正常ですから、膵消化酵素をいかに上手に用いても完全に良くすることは出来ません。しかし、体重、BMI(ボディマスインデックス)などは改善します。わずか、1ヶ月で改善します。それからアルブミンも改善する、ヘモグロビンもよくなる、コレステロールもよくなる。また、血糖のM値も膵機能悪くない例では、変らないが、膵外分泌不全がある人に膵酵素を使用すると血糖が上がってくるわけです。ですから、炭水化物の

消化吸收が改善するというふうに考えます。次に朝の食前後の血糖の差をここに表示しています。膵機能不全患者の膵酵素投与前と投与後ですね。酵素投与前は、食後の方が血糖より低いということです。ですから、食後に低血糖が起きる可能性があるということです。それが、酵素を使用すると低血糖は全部なくなります。普通血糖は食事をすると上がりますから、当たり前現象です。

膵炎患者さんで、膵内分泌と膵外分泌機能の相関取りました。外分泌機能はパンクレオザイミン・セクレチン試験で、管を飲んでもらって、アミラーゼを測りました。アミラーゼアウトプットですね。それから内分泌機能は蓄尿して、インスリンの前駆体、プロインスリンですけども、それがインスリンとC-ペプチドに分かれますけれど、C-ペプチドが腎から出てきますので、アウトプットをみて相関とりますと両者はぴったり合います。例えばこれは石灰化膵炎群、これは健常者で、この辺が非石灰化群できれいに分かりますね。そうすると石灰化膵炎というのは、大体尿中のCPR（C-ペプチド）排泄量が20マイクログラム以下です。ですから、形としてはさきほど日本人が圧倒的に多いのが2型糖尿病といいましたけれども、1型糖尿病に非常にインスリン分泌では似てきます。だから1型糖尿病と膵性糖尿病とを間違える時があるということです。

膵性糖尿病患者の消化酵素補充と低血糖の関連を書いたのがこれです。これも随分前のデーターなんですけれども、最初、まさかと思ったんですけども、本当だったので、今出していますけれども、膵酵素を飲ませたんです。酵素療法中断って書いていますそうするとですね、何がおきたかということ、低血糖が頻発してきたんです。これは僕は、患者が悪いと思って、最初怒ったりしていたんです。インスリンではそのままですね。ところが、よくみますと、体重が減って、アルブミンが下がってきているんです。低血糖がおきますから、HbA1Cが下がってきますね。体重もここで8キロ減って、血清アルブミンが3.8から1.9g/dlに減少している。それから低血糖も頻発してましたので、インスリン投与量を減らしたけれど、間に合わないんです。それで、今度いろんなものの欠乏症が起きてきて、腹水と胸水も溜まったんです。それから舌炎を起こして、ビタミンB2欠乏です。治療にIVHを行って、急性期をクリアし、酵素補充を行ったらこれら機能が改善して、この後、10年以上生きています、確か。インスリンも前とそんなに変わらないですね。ですからインスリン治療をしている膵性糖尿病患者で、低血糖が起きた時には、酵素を飲んでるかどうとか、そういう事も考えなければだめだし、或は食事が不十分であるか否かなども検討しなくてははいけません。それからもう1例です。膵全摘を施行した人です。長い経過を書いています。ステージⅢの膵癌です。ずーっと生きています。膵全摘後17年生きて、最後に大腸がんになって亡くなっています。術後しょっちゅう入退院をくり返しています。何で入院していたかということですね、低血糖昏睡で救急車で毎回運ばれてきました。そして、入院すると、スライディングスケールでインスリン療法を行います。びっくりしたのがここなんです。カルテの記載をみたら、やっぱり膵全摘だから、脂肪便ということが頭にあったのでしょけれども、脂肪便なしと書いてある。不思議だと。何も便もみていないからですよ。この人は、僕がみて話を聞いて、すぐ脂肪便があるとおもいました。実際便量が600gです。普通100g〜150g位ですが。脂肪排泄量は46gでした。しかし食欲はあるんですね。便には物凄い臭いがあります。局法パンクラチオンをそれまで9g。1日使用していましたがこれは効いていないと考えられます。高力価パンクレアチンの治験を行ったところ、体重が、ここが最低ですけど、すぐ増えます。43kgから50kgとか、53kgと10kg増加しました。それからアルブミン、これも低い時には2.4g/dlだったのが、すぐ正常に戻ります。低コレステロール血症があります。コレステロールが仲々改善しない場合もあります。糖の話をしてしまったけれど、炭水化物の加水分解は能は酵素療法で増加するのでHbA1Cは7.3%から13%と悪くなる。直ぐに悪くなります。これほど膵消化酵素は糖の消化吸收にも、血糖の制御にも大きく関与している。当時の膵消化酵素薬でハイパーチーム30錠を使用しています。1回の食事に10錠、エクセラゼやベチームをあわせたら、本当に消化吸收能はよくなった。そうすると血糖上がりますから、インスリンをどんどん増やさなければなりません。10単位、これで低血糖があったりしたが、酵素を使用することで40単位ぐらいに増加した。大体40単位で妥当な値だと思うんです。あとはずっと維持しているわけですね。ベリーチームだと12gぐらいで十分だと思います。酵素療法の時に、たまに便中脂肪排泄量も測っておこうと思い測定したところ便の脂肪は5g以上はありますけれども10g以下位になっており、ボーダーのところまでふらふらしていました。ですから、こういうふうに酵素療法をちゃんとやればですね、膵全摘があろうとも、膵酵素とインスリンを上手に使えば、生命予後は大きく改善し、QOLも大きく改善します。私たちのところで、全摘をやった症例はみんな元気に生活しています。普通亡くなっているはずなのが生きている。

そこでインスリン療法になります。これは患者さんに血糖自己測定、自分で血糖を測定してもらって、そのデータをインスリンの種類と量の関係をプロットしてあります。まず、中間型のインスリンを使っているのがこれですね。そうすると、お分かりのように、食後、このように夕食後とかバーッと血糖が上がるんです。それから、よく見ると昼食前と夕食前に血糖がうんと下がります。いわゆる低血糖を起こし得

る可能性がある、或は起こしているということがあります。そこで、超速効型とって非常に速く効いて、早くきれのインスリンですね。ノボラビットと書いていますけれども、これを3回打ち行います。朝、昼、晩、食事の前に打ちます。そうすると、このデータです。そうすると、何が分かるかという、少し食後も、血糖の上昇が少なくなりました。それから、昼食前とか、夕食前の血糖が低かったのが改善します。でも、やっぱり夜が長いので、朝の血糖が上がります。このデータはインスリンの性質をそのまま表しています。そこで、就寝前に長く効くインスリンを僅か2単位追加します。この図の黄色になります。食前後、前後、前後でも、血糖はほぼ平らになります。だから食前、食後が大きく揺れない。それから血糖が低くなるのがほとんどなくなる。ですから非常にコントロールしやすい。酵素療法をやっている人ですから。ですから、膵酵素療法をやって、血糖が上がってもいいですから、上げちゃって、インスリンをきちんと、今はいいインスリンがいっぱいありますから。超早効と持効性インスリンを上手に併用する。あとは患者教育が大事ですから、血糖自己測定をさせて、更に食事はきちんととらせる。カロリーや脂肪などの制限食を余り行わないことにしています。例えば、連続して血糖を測る器械がありますけれども、それで測っても酵素をですね、例えばベリチームなら9gやっていて、6g、3gと減らしてみたいんです。これは患者さんに対し酵素療法の意味を知る上での教育になるし、我々が学ぶのにもいいのです。それで、現在どうしているかと言うと、先ほどカロリー制限、脂肪制限、これが慢性膵炎の非代償期、或は手術例も同じですけども、食事を制限しちゃうとやっぱりダメなので、普通にしています。あまり構わないで。糖尿病よりはカロリーを上げています。そうすると予後はみないいいわけですね。食事中脂肪は1日50g。膵臓病だから制限なんてする筋合いがないので、食べれない人は別です。それから腹痛のある人、これは制限です。腹痛がなくて、糖尿病と消化吸収不良を伴っている場合には普通にやっていいというふうに思っています。ところがですね、膵外分泌機能が評価されないで、膵酵素が投与されていた患者もおります。こういう例は結構いるんです。膵に関する手術やったらみんな膵外分泌不全だというふうに考えたわけですが。しかし膵酵素を投与しても血清アルブミンは上昇せず、逆に下がって来るんです。体重も減るし、これは異常です。この症例は食事の制限のし過ぎなわけですね。脂肪便はないんですね。PFDで診断は確実につけることが出来ません。本例には半消化能を加えたらすみやかに血清蛋白は上昇しました。ですから、ここで考えなければならないのは、食事制限し過ぎると駄目だということで、食事をいつも調査する必要も出てくる。こっちの症例も同じです。

そこで、次にパンクレリパーゼといういい薬がありますが、私が調整治験調整医師をやっていたんですけども、使い方がみんなめっちゃめっちゃなんですね。それで、ちょっと気づいたので、パンクレリパーゼを使用している患者8例を集計したところ本薬使用前に、1例も膵外分泌の検査をしていません。それで、全部検査しなおして、何が間違っているかをちょっとさぐってみました。全くの適応外として1つはシェーグレン症候群で腹痛があって、何か下痢らしいというので使ったと。それから胃全摘やって下痢がくるとか、それからPPPDをやって、術後の低栄養、手術なしの膵がんですね。進行がんで下痢がちょっとあって、低栄養のために使ったとか、それから手術、これも胃のオペですね。低栄養で使う。それから糖尿病と急性膵炎でパンクレアチンを使って、普通の局法パンクレアチンから変更したとか、それからアルコール性慢性膵炎でパンクレアチンから変更、とこんなような理由で8例。そして13C化合物による呼吸試験をやったら、異常がこれとこれですね。ですから膵頭部癌の低栄養と、アルコール性慢性膵炎の非代償期と思われるものが脂肪便の可能性がでてきました。便の脂肪の測れるものは測りましたら、これが脂肪便です。胃全摘で脂肪便がありました。食事の脂肪は大体40g近くとっていますね。だから、まあまあ、40gではないけれど、評価は十分できるだろう。これは脂肪便もあるんだろうと思います。セーグレン例の食事については脂肪摂取量1gです。こんな症例に膵消化酵素を使用するのは論外ですね。膵機能はもちろん正常で、ただ食べれないというだけで、膵機能不全とは全然関係ないです。それから胃全摘をやっていて、脂肪便があります。ですから、これは薬の適応症としては現在の所は保険診療上はないですけども、効く可能性は十分あります。これは、それで三角にしています。だから実際の医療上はこれはしょうがないと思います。それから、膵頭部癌でPPPDの後です。これは脂肪便があるし、食事也十分摂取しているので丸にしました。一方、膵頭部癌で手術不能例で、食事はほとんど食べれない、この様に食事摂取のない例は膵酵素療法の適応に絶対なりません。脂肪便がないわけですから。膵機能不全があっても脂肪便がない。これは食事をしないということです。こっちも同じです。膵酵素療法を行っても栄養指標をみても何も改善しない、膵機能も異常ない。なんでも異常ないものはバツですね。急性膵炎後、体重が増えているんですよ。食事調査を施行すると、摂取脂肪は5gとか10gになっているわけです。家庭訪問したら、酒瓶が部屋中にいっぱい転がっていて食事調査とは全く関係ない生活をしていたわけです。体重は増えているから、急性膵炎後ですけども、膵外分泌は正常です。だから適応外。こういうふうに、ほとんどの例が非適応でパンクレリパーゼが使われていることが多いことが明らかになりました。非適応で使われていますと、臨床効果は全く上がりません。むしろ悪くなるくらいです。ですから、こう

いうことも注意してやっていく必要があると思います。

僕は1974年（S49年）卒業で、今村憲市先生に膵臓疾患について教育をうけたのですが、この時点の分析では慢性膵炎患者は50代ぐらいでみんな亡くなっていたんです。脂肪便に対しては局法パンクレアチンを10gとか20gで、なんだか効くんだか効かないんだか分からない量をやっていたわけです。突然死があるということは今村先生に教わりました。インスリンを使っている人に突然死が多いわけですから、そこで今村先生が消化器病学会や、膵臓病研究会といった所でそのことについて発表したら、弘前の地方の病気ですね、エンデミックいわゆる風土病だと馬鹿にされて、非常にお怒りになっていたのを僕、今もおぼえています。僕も非常に腹が立って、田舎だと思って馬鹿にされたなと思ったんですね。それで、その後から便の脂肪を測るようにして、食事を調査して、膵酵素製剤を大量投与することを行ってきました。そして低血糖がやっぱり危険だということで、血糖を250mg/dl以上とかちょっと高い値にしていたんです。そうやっていけば、突然死はありません。それで、今度インスリン製剤がいいのが出たので、ここで少し血糖をきつくコントロールするという、こんなような流れです。

それで、以前、分析したんですけども、膵性糖尿病、2次性糖尿病、肝臓の悪い肝性糖尿病の死因の差を検討しました。1次性糖尿病（2型糖尿病）というのは、腎症による腎不全で亡くなるか、或は癌年令なので癌で亡くなる、それから大血管障害、脳卒中、心筋梗塞などが典型的な死因ですね。それに反して膵性糖尿病というのは突然死、10例もいたのでびっくりしました。それから感染症、それから酒飲んで血を吐いて、それから癌死などです。大血管障害、糖尿病の昏睡、腎不全などは余り多くありませんでした。肝臓の悪い肝性糖尿病はガンでなくなるか、典型的な肝不全や吐血でなくなることが多かった。これら糖尿病は成因・病態によって全然死因が異なることが明らかになりました。この辺を制覇すればいいということですね。そこで1970年代と、2000年では30年違いますけれども、比較したら、現在、低血糖死ゼロです。それから肺炎もちょっと減って、吐血がなくなって癌は同じですね。そして血管障害が多いんですね。心筋梗塞、それから、脳血管障害、それからもう1つがこれが一番ですが、糖尿病性の腎症による腎不全が増加してきています。結局、小さい血管か大きい血管の血管合併症が増加している。それから癌は避けられません。膵性糖尿病患者の、亡くなる年が70代になり約20才延びたということですね。こういうことがわかる。

膵酵素補充療法の特徴を述べてみると、脂肪消化吸収が改善し体重が増加し、炭水化物吸収不良があれば血糖が上がる。それから蛋白の消化吸収不良が存在すると低アルブミン血症、或は免疫機能の改善ということが望まれる。それから、胆汁酸やステロール（主にコレステロール）の吸収不良が改善し血清コレステロール値は改善する。こんなふうになります。今の現状では糖尿病の合併症で慢性膵炎患者は亡くなる事が多いという結果になります。

まとめですが、膵機能不全は、定義の問題ですけれども、低下、障害とちょっと区別してください。それから、やっぱり食事の事をきちんと調べてください。それから便の脂肪を測るのが原則ですが、これがなかなかできないので、簡単な検査法で何とかやる。これがこれからの問題です。膵酵素を補充すると血糖が上がると言いましたが、インスリンの投与法、投与量、種類をくみ合せて今の時代に即した考えでいけば、低血糖はあまり起きない。それから最後に膵の酵素の補充療法の適正使用に努めてもらいたい。適正使用でないと臨床効果はゼロですから。

これは最近作ったスライドですが、三位一体という考え方が妥当だろうと思います。即ち、食事調査、食べていないものは膵酵素補充療法の概念に入ってきません。ですから、食べる量と質がちゃんとしているかどうか。それからその後、消化吸収能ですね。その力がどれだけあるか。これが反映するのが、栄養であると。こういうふうを考えればいいと思います。それで栄養調査は厳密に言えば、いろんな方法がありますけれども、外来で診るには体重、アルブミン、コレステロール、これで十分です。場合によっては、ヘモグロビンも低下していきますので、それも測る。それから糖尿病のコントロールですね。血糖だけの測定ではいけなく栄養指標ということも考えてもらいたい。また、血糖が高いからと言って、食事制限のしすぎはダメです。膵外分泌機能不全があるからといって脂肪制限はバツです。これでは栄養障害がおきますから、消化吸収を考慮しない考え方は捨てるべきだろうというふうに思っています。さっきも岩木山の写真を撮ってましたけれども、これは前日撮った少し紅葉がある岩木山で、傘雲があるので雨がこれから降るだろうというのと、ワンちゃんに興味をもっているのが、可愛いリンちゃんのスライドで終わりたいと思います。どうもご清聴ありがとうございました。（拍手）

今村

どうも、中村先生、格調の高いお話でどうもありがとうございました。先生方、お聞きの通り、中村先生は便の事を話させたら、日本ではナンバー1と、そしていろんなカーボン13化合物を用いて、ベンゾイル・チロシルアラニンとか、グリココール酸とか、そういう診断薬を作って、診断的な活用、研究するとか、日本ではナンバーワンだと思います。それと第3内科の特徴としてはやっぱり膵臓の内分泌と外分



泌を同時にみている。消化器をやっている先生は消化器だけを診ているし、糖尿病をやっている先生は消化器機能なんて全然診ていない。第三内科は、こういったことを同時に診ているというところが特出される事じゃないかと思います。それと、私は今聞いていて、私も昭和46年から膵臓病を第3内科で始めたんですけれども、最初は膵石症を一生懸命集めていたんですね。そうしたら結構、突然死が4例ぐらいいて、さきほど中村先生が言ってくれましたけれども、昭和51年頃に日本膵臓病研究会のパネルで、4例突然死がいる、恐らく低血糖でないかなというような雰囲気の記事をしたら、青森県の風土病だろうと、そんなものはないんだということだったんです。今、中村先生のお話で酵素の補充療法を十分やって、インスリンの使い方を上手にやれば、今は突然死はゼロだということで、それともう1つは昭和46年頃膵石病に共う膵性糖尿病、細小血管障害というのは合併しないんだといわれていたんですよ。後藤先生がですね、膵石症の患者さんで糖尿病がある人に腎生検やったら絶対に合併症が起きているはずだということで、2内で腎生検やってもらいましたら、基底膜ががっちり肥厚していて、いわゆる腎症が膵石症に合併したのがありました。そういうことが、昭和50年前後というのは、そういったことが演題になっていたんですけれども、全部中村先生がいろんな事を研究されて、そこら辺の答えもですね、やっぱり膵性糖尿病というのは、最終的には合併症の管理というのは極めて重要だというような事を話されました。時間も大分おしていますけれども、どなたかご質問ございますでしょうか。先生、B T-P A B A試験は大分あてにならないということのご評価を今いただいたんですが、症例によっては活用あると思うんですが、B T-P A B Aを使えない時はカーボン13アラニンによる呼気試験ですね。あれが一番いいんでしょうけれども、保険とっていないですよ。それやる場合にはどのくらいの患者負担あるのですか？

中村

言っていただければ、いっぱい試薬を持っていますから。普通に倫理委員会をとおしていますから、承諾書さえあれば、いいと思いますので。言ってくれば、電話一本で、誰かが行きますので。

今村

それと、先生1つだけ。消化酵素パンクレアチン製剤、たとえばパンクレリパーゼなども市販されるようになりましたけれども、実際先生、膵機能不全の程度によって、使う量とかいろいろ違うと思いますが、先生が一番いいと思っている消化酵素剤と便量が200g位超えていたら脂肪便なんかもあるだろうということで、便量の指標で200gをちょっと超えているような人の場合、どういう消化酵素剤をどの位の量使うのが妥当なのか、ちょっと教えてください。

中村

保険適用の話だと、今、リパクレオンですよ。書いてある通り使えば、効くことは効きます。ただ膵切除の場合、ちょっと問題が今いくつか出て、言えないんですけれども、いくつか引っかけたので、今、チェックしています。一般的には僕はベリチーム使っています。初回投与量が、大体、これは保険適用外ですね。大体1.5gでが常用量ですから、それを6~9g、効かない時は少しあげて12gとかにしています。それでだめな場合には、胃が健在な場合には酸分泌が多くて、膵臓から重炭酸が少ない場合がありますから、プロトンポンプインヒビターやH2-b l i c k e rを場合によっては併用する。それから bacterial overgrowth のある切除膵例には diagnosis ex juvantibus (治療的診断) でちょっと抗生剤を使ってみて、どうなのかとか、それから食事摂取量に大きく依存しますから、多く食べている人は食事の時と、食後1時間、2時間後に膵酵素を加えるとかの工夫が必要と思います。先生の今の質問が一番多く、いろんなところに行っても、便に脂肪が何gでれば膵酵素をどの位投与すればよいかという質問が多いようです。それで患者教育が大事ですから、便に臭いする、便の量が多い場合には患者さんは分かりますから、それを教えれば、意外とちゃんとやってくれることが多いです。

今村

ありがとうございました。それでは情報交換会でまたいろいろとお話がある方は、先生にご質問ある方はさせていただきますと思います。先生、今日はどうもありがとうございました。(拍手)

和田

中村先生、今村先生どうもありがとうございました。長時間にわたりまして、講演会、お疲れ様でした。