

論文内容の要旨

Camostat mesilate, pancrelipase and rabeprazole combination therapy improves
epigastric pain in early chronic pancreatitis and functional dyspepsia
with pancreatic enzyme abnormalities

メシル酸カモスタット、パンクレリパーゼおよびラベプラゾール併用療法は
早期慢性膵炎患者および膵酵素異常を伴う機能性ディスペプシア患者の
心窩部痛を改善する

日本医科大学 消化器内科学
日本医科大学武蔵小杉病院 消化器内科 助教

研究生 山脇 博士

Digestion 第99巻 第4号(2019)掲載

【背景】機能性消化管障害の国際分類である Rome III 基準では、機能性ディスペプシア (FD) の主な症状は、食後膨満感、早期満腹感、心窩部痛および心窩部灼熱感とされている。その病態生理は内臓知覚過敏、適応弛緩障害および胃排出遅延が原因とされている。その FD の亜分類の一つである心窩部痛症候群 (EPS) の患者は他疾患と重複することが報告されている。そのため EPS の治療における酸分泌抑制薬の治療効果は限定的であるとされている。2015 年に日本で FD の診療ガイドラインが作成され、FD 患者の 24% が慢性膵炎に関与していることが指摘されている。我々も膵酵素異常を有する FD 患者の 41% に早期慢性膵炎患者が含まれていたと報告している。一方で、日本膵臓学会の慢性膵炎治療ガイドラインでは、慢性膵炎への進行を予防するために早期の段階から治療介入が提案されている。早期慢性膵炎 (ECP) の診断には①反復する上腹部痛発作、②血中・尿中膵酵素値の異常、③膵外分泌機能障害、④1 日 80g 以上の持続する飲酒歴のいずれか 2 項目以上を有し、超音波内視鏡 (EUS) の 2 つ以上の典型的な画像所見を有する症例とされている。

しかしながら、ECP 患者と膵酵素異常を有する FD 患者に対する治療戦略に関する詳細な報告はない。本研究で FD 患者、膵酵素異常を伴う FD 患者及び ECP 患者に対して臨床症状、胃運動能および心因的要因に相関があるかを調べ、FD 治療薬である acotiamide と rabeprazole の併用療法 (AR 療法) または膵炎治療として用いられる camostat mesilate (300mg/日)、pancrelipase (1200mg/日) および rabeprazole (10mg/日) の三剤併用療法 (CPR 療法) を二重盲検 cross-over 法にて治療を行い、臨床症状が改善するかどうかを明らかにすることを目的とした。

【方法】Rome III 基準に従い、酸分泌抑制薬に治療抵抗性を示した慢性的な心窩部痛を認める患者 88 名を対象とした。対象患者は腹部 CT、腹部エコー、上部消化管内視鏡検査を行い器質的異常を認めないことを確認した。血液検査上、amylase、trypsin、lipase、elastase-1、PLA2 の膵酵素のうち一項目以上の異常を認めた患者 42 名に対し EUS を施行した。EUS により早期慢性膵炎 (early chronic pancreatitis: ECP) の診断に至った患者 15 名と膵酵素異常を伴う FD 患者 (FD with pancreatic enzyme abnormalities: FD-P) 27 名に対し、AR 療法または CPR 療法による cross-over 法にて治療した。

治療前後で各臨床症状を質問表で、心因的背景は STAI-state/trait 及び SRQ-D による質問票にて評価し、胃運動能は 90 分法による ^{13}C -acetate 呼気検査にて最大胃排出能 (Tmax) を測定した。また得られた Tmax より早期胃排出能 (AUC₅ 値、AUC₁₅ 値) を算出した。消化管の炎症は十二指腸の病理組織を用いて評価した。

【結果】男女比は FD 群と比較して ECP 群 3:12、FD-P 群 6:21 と女性が多い傾向を示した。また、心因的背景は 3 群間で有意差は認めなかった。

AR 療法または CPR 療法の治療前後で症状改善を比較したが、CPR 療法は、AR 療法が ECP 患者の心窩部痛を増悪させたのに対し、ECP 患者の心窩部痛を有意に改善した ($p = 0.016$)。しかし、CPR 療法は、AR 療法と比較して FD-P 患者の腹部膨満感、早期満腹感

及び上腹部痛を有意には改善しなかった。

胃排出能 (Tmax) においては ECP 患者、FD-P 患者および FD 患者の 3 群間で有意差は認められなかった。しかし、興味深いことに ECP 患者および FD-P 患者における AUC₅ 値 (24.5±1.81、24.0±1.57) は、FD 患者における AUC₅ 値 (19.8±1.02) と比較して有意に高値であった (p=0.023、p=0.02)。さらに、ECP 患者における AUC₁₅ 値 (55.9±3.06) は FD 患者における AUC₁₅ 値 (47.0±2.00) と比較して有意に高値であった (p=0.03)。

また、早期胃排出能が、十二指腸の炎症や食後 GLP-1 産生の影響を受ける可能性があるため、ECP 患者と FD-P 患者との間で十二指腸の炎症細胞浸潤及び十二指腸 GLP-1 陽性細胞浸潤を比較した。しかし、両群間ともに有意差は認められなかった。

【結論】 治療抵抗性の EPS 患者に対しては、早期慢性膵炎を鑑別し慢性膵炎の治療を行うことで難渋する心窩部痛を改善させる可能性が示唆された。