



糖尿病を有する 膵外分泌機能不全患者における パンクレリパーゼ製剤（リパクレオン®） 投与量別の安全性および有効性

長谷部裕子¹⁾／神蔵 巧¹⁾／春名成則¹⁾

● 要旨

目的：膵外分泌機能不全（Pancreatic Exocrine Insufficiency ; PEI）を有する患者を対象として、パンクレリパーゼ製剤（リパクレオン®：以下、本剤）の安全性および有効性を、本剤の投与量別および糖尿病合併の有無別に検討した。

方法：リパクレオンの特定使用成績調査（長期投与）において本剤を投与された PEI 患者のうち、初回投与量 900 mg/日もしくは 1800 mg/日を服用していた症例を、それぞれの初回投与量別および糖尿病合併の有無別に分類し、各群における本剤の安全性および有効性の検討を実施した。PEI 関連の臨床症状（脂肪便、排便回数、下痢、便の悪臭、食欲不振、腹部膨満）、QOL および栄養指標（血清総蛋白、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビン）を有効性評価項目として、投与開始前と投与開始後の各項目を評価した。

結果：副作用は安全性解析対象症例 514 例中、糖尿病あり 900 mg/日群で 3/33 例（9.09%）4 件、糖尿病あり 1800 mg/日群で 3/111 例（2.70%）3 件、糖尿病なし 900 mg/日群で 6/120 例（5.00%）9 件、糖尿病なし 1800 mg/日群 24/250 例（9.60%）38 件で認められ、主な副作用は下痢などの胃腸障害であった。糖尿病あり 900 mg/日群では、PEI 関連臨床症状は 8、24 および 52 週後の脂肪便、24 週後の下痢、4 週後の便の悪臭、全ての評価時点の食欲不振および、24 および 52 週後の腹部膨満で有訴者数が減少もしくは 0 例になり、改善が認められた。総じて QOL の改善は認められたものの、8 週後の身体的健康（サマリー）、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛みの改善は認められなかった。また、栄養指標では 4 および 24 週後の血清総蛋白、アルブミンおよびヘモグロビンの改善が認められた。糖尿病あり 1800 mg/日群では、PEI 関連臨床症状は 8 週後の脂肪便および腹部膨満を除く全ての評価時点および全ての項目で有訴者数が減少もしくは 0 例になり、改善が認められた。QOL は全ての評価時点および全ての項目で改善が認められた。栄養指標は、全ての評価時点での血清総蛋白およびアルブミン、投与 4、24 および 52 週後の総コレステロールで改善が認められた。

結論：糖尿病を有する PEI 患者において本剤の安全性および有効性が認められた。PEI 関連臨床症状、QOL および栄養指標における早期からの持続的な改善を目的として、本剤 1800 mg/日 で治療を開始することが望ましいと考える。

キーワード：膵外分泌機能不全、糖尿病、パンクレリパーゼ、膵酵素補充療法、投与量

1) マイラン EPD 合同会社 メディカルアフェアーズ本部

【連絡先（責任著者）】 マイラン EPD 合同会社 長谷部裕子（電話：03-5656-0600、E-Mail：yuko.hasebe@mylan.com）

緒 言

膵臓は、小腸に膵消化酵素を分泌する外分泌機能と、数種類のホルモンを合成する内分泌機能を有しており、栄養素の消化、吸収、恒常性の維持において組織化された器官として働く¹⁾。通常、栄養素の消化は、膵酵素であるリパーゼ、アミラーゼ、トリプシンおよびキモトリプシンによる加水分解を介して行われる²⁾。

膵外分泌機能不全(Pancreatic Exocrine Insufficiency: 以下、PEI)は栄養素の消化吸収不良を特徴とし、膵実質の損失、二次的な膵外分泌機能の障害および膵酵素活性が不十分であることが原因となる³⁾。一般にも広く知られているとおり、糖尿病はインスリン作用の不足により高血糖を生じる慢性の代謝疾患であり、膵β細胞破壊によるインスリンの欠乏(1型)、インスリン分泌低下もしくはインスリンに対する抵抗性(2型)を主な特徴とする⁴⁾。また、糖尿病のその他の成因分類として慢性膵炎などの膵外分泌疾患を有する患者(3c型)で認められ、膵外分泌疾患の進行に伴い内分泌機能が低下する傾向がみられている⁵⁾。2型糖尿病肥満モデルマウスでの観察研究では、細胞の構造変化により膵内分泌と膵外分泌間の伝達および機能が低下することが認められた⁶⁾。PEIと糖尿病の関係は、膵内分泌および膵外分泌の解剖学的、生理学的関係が密接しているため複雑であり³⁾、インスリン依存型糖尿病患者の約50%およびインスリン非依存型糖尿病患者の30~50%にPEIが認められると報告されている⁷⁾。また、慢性膵炎患者における3c型糖尿病の罹患率は25~80%に及び⁴⁾、1868例の患者を対象とした最大規模のコホート試験では、膵疾患を有する患者における3c型糖尿病の罹患率は9.2%と報告されている⁸⁾。Mohapatraらによるレビュー論文では、1型および2型糖尿病患者においても半数以上が中等度から重度の膵線維症を有し、約30~40%が軽度の膵外分泌機能障害を有していたと報告されている⁸⁾。また、膵臓に関する組織病理学的研究では、インスリン依存型糖尿病患者において、腺および腺房の萎縮、リンパ球浸潤、中等度から重度の線維症、膵外分泌腺の脂肪変化が認められた⁹⁾。

糖尿病とPEIは、膵島から分泌されるホルモン

のバランスの乱れ、膵臓の萎縮、自律神経障害、自己免疫など、様々な関連性が挙げられ³⁾、2型糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して膵炎のリスクが2.83倍高く、胆道疾患のリスクは1.91倍高いと報告されている¹⁰⁾。以上のことから、PEIと糖尿病の関連は強く、1型および2型糖尿病患者においてPEI関連臨床症状を示唆する症状がある場合には、PEIの検査を受けることが推奨される。PEIに関連して頻繁にみられる症状には、脂肪便、腹部不快感、下痢、消化不良、栄養障害、体重減少などがある¹¹⁾¹²⁾。

糖尿病を有するPEIの治療は、主に膵酵素補充療法(PERT)である。PERTは、活性した膵酵素が十二指腸内で働くことで正常な生理現象を取り戻し、栄養素の吸収不良を軽減する¹³⁾。海外のガイドラインでは、PEIに関連した症状があり便中エラスターゼ-1が100 μg/g未満の糖尿病患者においては適切なPERTによる治療を開始することが推奨されている¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、本邦において糖尿病を合併する患者を対象としてPERTの安全性および有効性を報告した研究は少ない。

そこで、市販後の使用実態下においてパンクレリパーゼ製剤(リパクレオン®: 以下、本剤)900 mg/日または1800 mg/日を服用したPEI患者を対象に、本剤の安全性および有効性を、糖尿病の有無別および本剤の投与量別に評価することとした。

I. 方 法

1. 調査の実施

本剤承認後の臨床使用実態下での長期使用に関する特定使用成績調査を「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する症例(Good Postmarketing Study Practice: GPSP)」に基づき企画、実施した。また、Clinical Trials. govに登録(NCT1427725)し、本剤の特定使用成績調査として報告した¹⁶⁾。

2. 評価方法

特定使用成績調査の安全性解析対象症例のうち、初回投与量が900 mg/日または1800 mg/日の患者を、糖尿病の合併症があり初回投与量900 mg/日を服用した群(糖尿病あり900 mg/日群)、糖尿病の合併症があり初回投与量1800 mg/日を服用した群(糖尿病あり1800 mg/日群)、糖尿病の合併症

表1 患者背景

項目		安全性解析対象症例	糖尿病あり		糖尿病なし	
			初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日	初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日
症例数		553	33	111	120	250
性別	男	343 (62.0)	23 (69.7)	72 (64.9)	67 (55.8)	161 (64.4)
	女	210 (38.0)	10 (30.3)	39 (35.1)	53 (44.2)	89 (35.6)
年齢 (歳)	平均 ± SD	65.2 ± 12.7	65.2 ± 8.3	66.1 ± 10.3	65.9 ± 13.7	64.5 ± 13.5
既往歴の有無	無	313 (56.6)	14 (42.4)	58 (52.3)	79 (65.8)	140 (56.0)
	有	234 (42.3)	18 (54.5)	52 (46.8)	38 (31.7)	110 (44.0)
	不明・未記載	6	1	1	3	0
合併症 肝障害の有無	無	497 (89.9)	20 (60.6)	101 (91.0)	112 (93.3)	232 (92.8)
	有	55 (9.9)	13 (39.4)	10 (9.0)	8 (6.7)	18 (7.2)
	不明・未記載	1	0	0	0	0
合併症 腎障害の有無	無	535 (96.7)	29 (87.9)	105 (94.6)	120 (100.0)	244 (97.6)
	有	17 (3.1)	4 (12.1)	6 (5.4)	0 (0.0)	6 (2.4)
	不明・未記載	1	0	0	0	0
合併症 悪性腫瘍の有無	無	462 (83.5)	26 (78.8)	88 (79.3)	103 (85.8)	214 (85.6)
	有	90 (16.3)	7 (21.2)	23 (20.7)	17 (14.2)	36 (14.4)
	不明・未記載	1	0	0	0	0

() は各群の項目ごとの患者割合を示す。

がなく初回投与量 900 mg/日を服用した群 (糖尿病なし 900 mg/日群), 糖尿病の合併症がなく初回投与量 1800 mg/日を服用した群 (糖尿病なし 1800 mg/日群) に分類し, 本剤長期投与時の安全性および有効性を評価した。

投与開始前, ならびに投与開始後 4, 8, 24 および 52 週時に, PEI 関連臨床症状 (脂便, 下痢, 便の悪臭, 排便回数, 食欲不振, 腹部膨満), QOL [身体的健康サマリー, 精神的健康サマリー, 全体的健康感, 身体機能, 日常役割機能 (身体), 体の痛み, 活力, 社会生活機能, 心の健康, および日常役割機能 (精神)] および栄養指標 (血清総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, 中性脂肪, ヘモグロビン) を測定した。なお, QOL は SF-8™ スタンド版を用いて測定した¹⁷⁾。有害事象は MedDRA/J (Medical Dictionary for Regulatory Activities/ Japanese) version 21.1 により評価した。

3. データ解析

排便回数の変化, QOL および栄養指標は投与開始前と投与開始後のデータを対応のある t 検定により検定した。他の PEI 関連臨床症状の変化は McNemar 検定により検定した。また, 両側 $p <$

0.05 を有意とみなした。

II. 結 果

1. 患者背景

特定使用成績調査において本剤を投与された 553 例のうち, 本剤初回投与量が 900 mg/日もしくは 1800 mg/日であり, 糖尿病合併の有無が確認された安全性解析対象症例 514 例を本評価における解析対象とした。

糖尿病を合併している患者は 144 例, 糖尿病を合併していない患者は 370 例であり, それぞれ糖尿病あり 900 mg/日群 33 例, 糖尿病あり 1800 mg/日群 111 例, 糖尿病なし 900 mg/日群 120 例, 糖尿病なし 1800 mg/日群 250 例であった。性別は, 糖尿病あり 900 mg/日群で男性 23 例 (69.7%), 女性 10 例 (30.3%), 糖尿病あり 1800 mg/日群で男性 72 例 (64.9%), 女性 39 例 (35.1%), 糖尿病なし 900 mg/日群で男性 67 例 (55.8%), 女性 53 例 (44.2%), 糖尿病なし 1800 mg/日群で男性 161 例 (64.4%), 女性 89 例 (35.6%) であった。平均年齢 (± SD; 標準偏差) は糖尿病あり 900 mg/日群が 65.2 ± 8.3 歳, 糖尿病あり 1800 mg/日群が 66.1

±10.3歳, 糖尿病なし900 mg/日群が65.9±13.7, 糖尿病なし1800 mg/日群が64.5±13.5であった(表1)。

2. 安全性評価

本評価における有害事象は, 安全性解析対象症例514例中, 糖尿病あり900 mg/日群で10/33例(30.30%)17件, 糖尿病あり1800 mg/日群で32/111例(28.83%)68件, 糖尿病なし900 mg/日群で26/120例(21.67%)42件, 糖尿病なし1800 mg/日群で67/250例(26.80%)134件で認められた。重篤な有害事象は, 糖尿病あり900 mg/日群で5/33例(15.15%)6件, 糖尿病あり1800 mg/日群で21/111例(18.92%)40件, 糖尿病なし900 mg/日群で13/120例(10.83%)20件, 糖尿病なし1800 mg/日群38/250例(15.20%)68件で認められた。副作用は糖尿病あり900 mg/日群で3/33例(9.09%)4件, 糖尿病あり1800 mg/日群で3/111例(2.70%)3件, 糖尿病なし900 mg/日群で6/120例(5.00%)9件, 糖尿病なし1800 mg/日群24/250例(9.60%)38件で認められ, 主な副作用は下痢などの胃腸障害であった(表2)。また重篤な副作用は, 糖尿病あり900 mg/日群で1/33例(3.03%)1件, 糖尿病なし900 mg/日群で1/120例(0.83%)2件, 糖尿病なし1800 mg/日群2/250例(0.80%)2件で認められた。内訳は, 糖尿病あり900 mg/日群では高血糖が1件, 糖尿病なし900 mg/日群では末梢性浮腫, 体重増加がそれぞれ1件, 糖尿病なし1800 mg/日群ではうっ血性心不全, 虚血性大腸炎がそれぞれ1件であった。転帰は末梢性浮腫, 体重増加および虚血性大腸炎が回復, うっ血性心不全が軽快, 高血糖が未回復であった。

3. 有効性評価

本剤初回投与量が900 mg/日もしくは1800 mg/日であり, 糖尿病合併の有無が確認された有効性解析対象症例508例を本評価における解析対象とした。

3.1. PEI 関連臨床症状

PEI 関連臨床症状の変化を表3に示す。

a) 脂肪便

糖尿病あり900 mg/日群では8および24週後で有訴者数の有意な減少が認められ($p=0.008\sim0.014$), 52週後では有訴者が0例になり McNemar 検定が算出不能であった。

糖尿病あり1800 mg/日群では4および24週後で有訴者数の有意な減少が認められ($p=0.005\sim0.007$), 52週後では有訴者が0例になり McNemar 検定が算出不能であった。糖尿病なし900 mg/日群では8, 24および52週後で有訴者数の有意な減少が認められ($p\leq0.001\sim0.007$), 糖尿病なし1800 mg/日群では全ての評価時点で有訴者数の有意な減少が認められた($p<0.001$)。

b) 排便回数

糖尿病あり900 mg/日群では有意な変化は認められず, 糖尿病あり1800 mg/日群では全ての評価時点で有意な減少が認められた($p<0.001\sim0.043$)。糖尿病なし群においても全ての評価時点で有意な減少が認められた(糖尿病なし900 mg/日群; $p<0.001\sim0.008$, 糖尿病なし1800 mg/日群; $p<0.001$)。

c) 下痢

糖尿病あり900 mg/日群では24週後で有訴者数の有意な減少が認められ($p=0.046$), 糖尿病あり1800 mg/日群では全ての評価時点で有意な減少が認められた($p<0.001\sim0.013$)。糖尿病なし群においても全ての評価時点で有意な減少が認められた(糖尿病なし900 mg/日群; $p<0.001$, 糖尿病なし1800 mg/日群; $p<0.001$)。

d) 便の悪臭

糖尿病あり900 mg/日群では4週後で有訴者が0例になり McNemar 検定が算出不能であり, その他の評価時点では有訴者数の有意な減少が認められなかった。糖尿病あり1800 mg/日群では全ての評価時点で有意な減少が認められた($p=0.008\sim0.034$)。糖尿病なし900 mg/日群では8, 24および52週後で有訴者数の有意な減少が認められ($p<0.001\sim0.011$), 糖尿病なし1800 mg/日群では全ての評価時点で有訴者数の有意な減少が認められた($p=0.003\sim0.039$)。

e) 食欲不振

糖尿病あり900 mg/日群では4, 8および24週後で有訴者数の有意な減少が認められ($p=0.014\sim0.025$), 52週後では有訴者が0例になり McNemar 検定が算出不能であった。糖尿病あり1800 mg/日群では全ての評価時点で有意な減少が認められた($p\leq0.001\sim0.033$)。糖尿病なし群に

表2 副作用発現状況

	糖尿病あり		糖尿病なし	
	初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日	初回投与量 900 mg/日	初回投与量 1800 mg/日
調査症例数	33	111	120	250
有害事象発現症例数 (%)	10 (30.30)	32 (28.83)	26 (21.67)	67 (26.80)
副作用発現症例数 (%)	3 (9.09)	3 (2.70)	6 (5.00)	24 (9.60)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
内分泌障害	0	0	0	1 (0.40)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (0.40)
代謝および栄養障害	1 (3.03)	0	0	4 (1.60)
糖尿病	0	0	0	2 (0.80)
高血糖	1 (3.03)	0	0	0
食欲減退	0	0	0	1 (0.40)
高アマラーゼ血症	0	0	0	1 (0.40)
高リパーゼ血症	0	0	0	1 (0.40)
神経系障害	0	0	0	1 (0.40)
味覚異常	0	0	0	1 (0.40)
眼障害	0	0	0	1 (0.40)
視力障害	0	0	0	1 (0.40)
心臓障害	0	0	0	1 (0.40)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.40)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.83)	0
呼吸困難	0	0	1 (0.83)	0
胃腸障害	2 (6.06)	2 (1.80)	4 (3.33)	13 (5.20)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.40)
腹部膨満	0	0	3 (2.50)	0
異常便	0	0	0	1 (0.40)
虚血性大腸炎	0	0	0	1 (0.40)
便秘	0	0	0	1 (0.40)
下痢	1 (3.03)	1 (0.90)	1 (0.83)	3 (1.20)
口唇腫脹	0	0	0	2 (0.80)
悪心	1 (3.03)	0	0	2 (0.80)
口内炎	0	0	0	1 (0.40)
嘔吐	1 (3.03)	0	0	0
胃腸音異常	0	0	0	1 (0.40)
軟便	0	1 (0.90)	0	1 (0.40)
舌紅斑	0	0	0	2 (0.80)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (0.80)
肝機能異常	0	0	0	2 (0.80)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	4 (1.60)
発疹	0	0	0	3 (1.20)
色素沈着障害	0	0	0	1 (0.40)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.40)
背部痛	0	0	0	1 (0.40)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.83)	1 (0.40)
倦怠感	0	0	0	1 (0.40)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.83)	0
臨床検査	0	1 (0.90)	3 (2.50)	4 (1.60)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.40)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.40)
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (0.40)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (0.83)	0
ヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.40)
総蛋白減少	0	0	0	1 (0.40)
体重減少	0	0	1 (0.83)	0
体重増加	0	1 (0.90)	1 (0.83)	0

表3 PEI 関連臨床症状の変化

				投与開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後	
脂肪便	糖尿病あり	初回投与量 900 mg/日	例数	29	22	21	20	15	
			有訴者数	9 (31.0%)	2 (9.1%)	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	
		McNemar 検定				p = 0.083	p = 0.014*	p = 0.008**	p = -†
		初回投与量 1800 mg/日	例数	90	81	71	72	59	
	有訴者数		14 (15.6%)	5 (6.2%)	6 (8.5%)	2 (2.8%)	0 (0.0%)		
	McNemar 検定				p = 0.007**	p = 0.058	p = 0.005**	p = -†	
	糖尿病なし	初回投与量 900 mg/日	例数	104	68	81	85	65	
			有訴者数	15 (14.4%)	4 (5.9%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	1 (1.5%)	
McNemar 検定				p = 0.096	p < 0.001**	p = 0.001**	p = 0.007**		
初回投与量 1800 mg/日		例数	215	168	159	151	117		
	有訴者数	39 (18.1%)	19 (11.3%)	13 (8.2%)	10 (6.6%)	5 (4.3%)			
McNemar 検定				p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**		
排便回数 (回/日)	糖尿病あり	初回投与量 900 mg/日	例数	29	22	18	18	14	
			Mean ± SD	1.78 ± 1.51	1.77 ± 1.54	1.25 ± 0.49	1.17 ± 0.38	1.07 ± 0.27	
		対応のある t 検定				p = 0.699	p = 0.108	p = 0.083	p = 0.148
		初回投与量 1800 mg/日	例数	84	72	64	65	53	
	Mean ± SD		2.10 ± 1.75	1.63 ± 1.16	1.67 ± 1.45	1.36 ± 0.72	1.31 ± 0.68		
	対応のある t 検定				p < 0.001**	p = 0.043*	p < 0.001**	p < 0.001**	
	糖尿病なし	初回投与量 900 mg/日	例数	95	61	73	77	57	
			Mean ± SD	2.33 ± 1.90	1.54 ± 1.07	1.55 ± 1.18	1.64 ± 1.30	1.60 ± 1.06	
		対応のある t 検定				p = 0.008**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**
		初回投与量 1800 mg/日	例数	199	157	147	140	107	
	Mean ± SD		2.56 ± 1.90	1.99 ± 1.44	2.00 ± 1.56	1.57 ± 0.89	1.52 ± 0.79		
	対応のある t 検定				p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	
下痢	糖尿病あり	初回投与量 900 mg/日	例数	31	24	21	21	16	
			有訴者数	8 (25.8%)	5 (20.8%)	4 (19.0%)	2 (9.5%)	1 (6.3%)	
		McNemar 検定				p = 0.564	p = 0.564	p = 0.046*	p = 0.157
		初回投与量 1800 mg/日	例数	96	84	76	80	64	
	有訴者数		31 (32.3%)	15 (17.9%)	18 (23.7%)	14 (17.5%)	8 (12.5%)		
	McNemar 検定				p < 0.001**	p = 0.013*	p < 0.001**	p < 0.001**	
	糖尿病なし	初回投与量 900 mg/日	例数	104	69	81	85	65	
			有訴者数	45 (43.3%)	8 (11.6%)	11 (13.6%)	5 (5.9%)	4 (6.2%)	
McNemar 検定				p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**		
初回投与量 1800 mg/日		例数	219	174	162	153	120		
	有訴者数	89 (40.6%)	44 (25.3%)	35 (21.6%)	22 (14.4%)	15 (12.5%)			
McNemar 検定				p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**		

* p < 0.05, ** p < 0.01 (vs 投与開始前), † 算出不能

においても全ての評価時点で有意な減少が認められた (糖尿病なし 900 mg/日群; p < 0.001 ~ 0.002, 糖尿病なし 1800 mg/日群; p < 0.001)。

f) 腹部膨満

糖尿病あり 900 mg/日群では4および8週後で有訴者数の有意な減少が認められず, 24および52週後で有訴者が0例になり McNemar 検定が算出不能

表3 PEI 関連臨床症状の変化 (つづき)

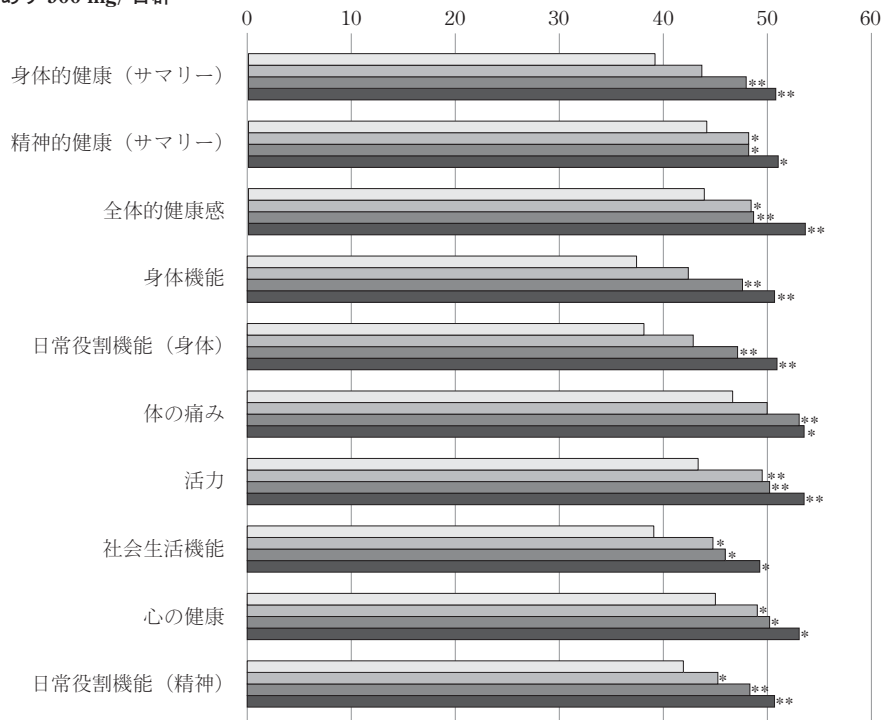
				投与開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後	
便の悪臭	糖尿病あり	初回投与量 900 mg/ 日	例数	30	23	21	21	16	
			有訴者数	5 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (6.3%)	
		McNemar 検定				p = - [†]	p = 0.317	p = 0.180	p = 0.083
		初回投与量 1800 mg/ 日	例数	88	81	70	73	59	
	有訴者数		15 (17.0%)	8 (9.9%)	7 (10.0%)	4 (5.5%)	5 (8.5%)		
	McNemar 検定				p = 0.020 *	p = 0.034 *	p = 0.008 **	p = 0.020 *	
	糖尿病なし	初回投与量 900 mg/ 日	例数	103	69	80	84	64	
			有訴者数	19 (18.4%)	3 (4.3%)	4 (5.0%)	2 (2.4%)	2 (3.1%)	
McNemar 検定				p = 0.180	p = 0.011 *	p < 0.001 **	p < 0.001 **		
初回投与量 1800 mg/ 日		例数	208	164	156	147	115		
	有訴者数	37 (17.8%)	22 (13.4%)	18 (11.5%)	14 (9.5%)	10 (8.7%)			
McNemar 検定				p = 0.020 *	p = 0.039 *	p = 0.011 *	p = 0.003 **		
食欲不振	糖尿病あり	初回投与量 900 mg/ 日	例数	31	24	22	21	16	
			有訴者数	12 (38.7%)	5 (20.8%)	4 (18.2%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	
		McNemar 検定				p = 0.025 *	p = 0.014 *	p = 0.014 *	p = - [†]
		初回投与量 1800 mg/ 日	例数	97	87	73	78	63	
	有訴者数		25 (25.8%)	11 (12.6%)	12 (16.4%)	9 (11.5%)	3 (4.8%)		
	McNemar 検定				p = 0.001 **	p = 0.033 *	p = 0.007 **	p < 0.001 **	
	糖尿病なし	初回投与量 900 mg/ 日	例数	104	69	81	85	65	
			有訴者数	41 (39.4%)	9 (13.0%)	12 (14.8%)	8 (9.4%)	3 (4.6%)	
McNemar 検定				p = 0.002 **	p < 0.001 **	p < 0.001 **	p < 0.001 **		
初回投与量 1800 mg/ 日		例数	218	172	162	152	119		
	有訴者数	77 (35.3%)	40 (23.3%)	26 (16.0%)	17 (11.2%)	10 (8.4%)			
McNemar 検定				p < 0.001 **	p < 0.001 **	p < 0.001 **	p < 0.001 **		
腹部膨満	糖尿病あり	初回投与量 900 mg/ 日	例数	31	24	23	21	16	
			有訴者数	8 (25.8%)	3 (12.5%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
		McNemar 検定				p = 0.102	p = 0.157	p = - [†]	p = - [†]
		初回投与量 1800 mg/ 日	例数	93	84	71	75	61	
	有訴者数		19 (20.4%)	6 (7.1%)	7 (9.9%)	5 (6.7%)	0 (0.0%)		
	McNemar 検定				p = 0.001 **	p = 0.058	p = 0.004 **	p = - [†]	
	糖尿病なし	初回投与量 900 mg/ 日	例数	104	69	81	85	65	
			有訴者数	42 (40.4%)	11 (15.9%)	10 (12.3%)	9 (10.6%)	6 (9.2%)	
McNemar 検定				p = 0.008 **	p < 0.001 **	p < 0.001 **	p < 0.001 **		
初回投与量 1800 mg/ 日		例数	215	171	160	151	118		
	有訴者数	50 (23.3%)	18 (10.5%)	17 (10.6%)	10 (6.6%)	4 (3.4%)			
McNemar 検定				p < 0.001 **	p < 0.001 **	p < 0.001 **	p < 0.001 **		

* p < 0.05, ** p < 0.01 (vs 投与開始前), [†] 算出不能

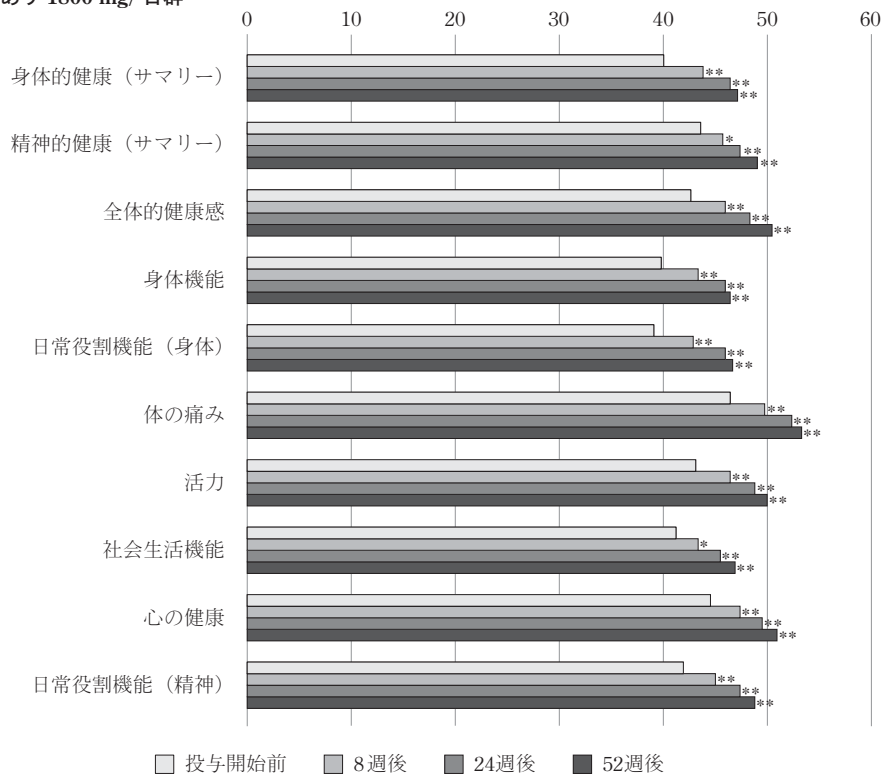
能であった。糖尿病あり 1800 mg/ 日群では 4 および 24 週後で有訴者数の有意な減少が認められ (p = 0.001 ~ 0.004), 52 週後で有訴者が 0 例になり McNemar 検定が算出不能であった。糖尿病なし群

では全ての評価時点で有意な減少が認められた (糖尿病なし 900 mg/ 日群 ; p < 0.001 ~ 0.008, 糖尿病なし 1800 mg/ 日群 ; p < 0.001)。

糖尿病あり 900 mg/日群



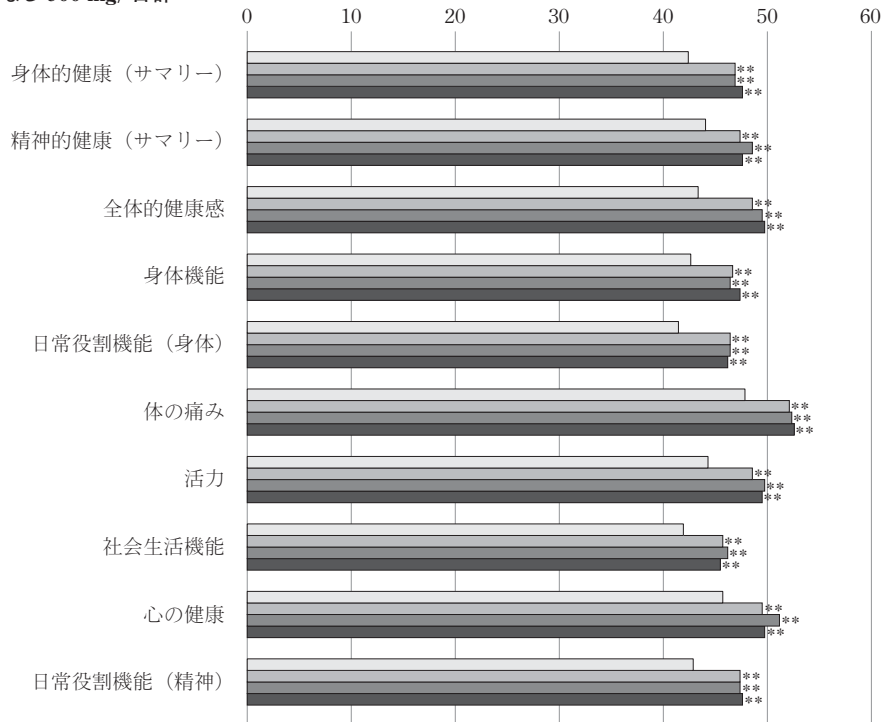
糖尿病あり 1800 mg/日群



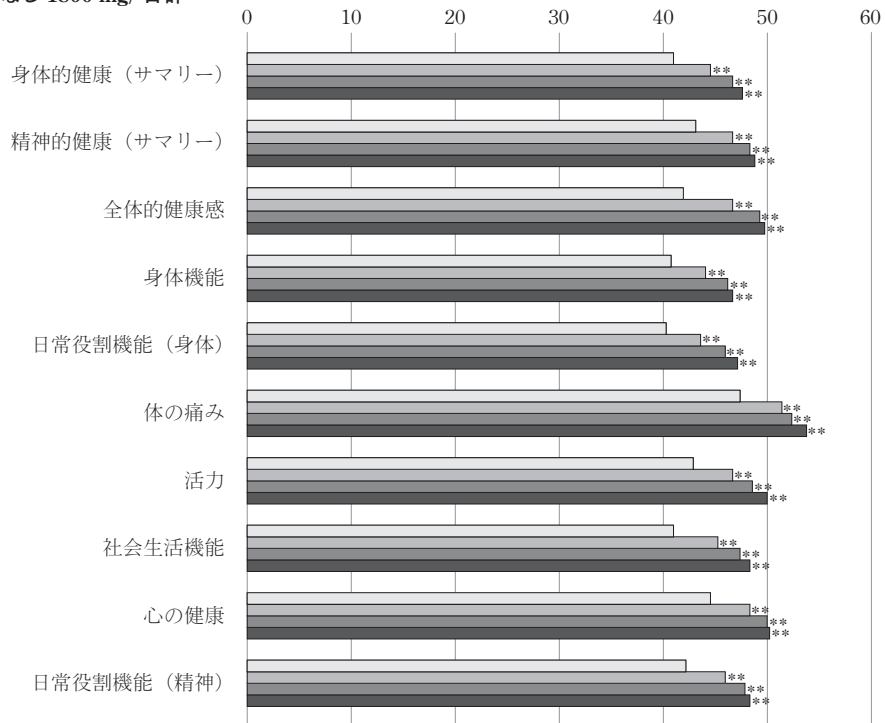
検定: *p < 0.05, **p < 0.01; 対応のある t 検定 (vs 投与開始前)

図 1-1 QOL 評価項目の変化 (糖尿病あり)

糖尿病なし 900 mg/日群



糖尿病なし 1800 mg/日群



□ 投与開始前 ■ 8週後 ■ 24週後 ■ 52週後

検定: **p < 0.01; 対応のあるt検定 (vs 投与開始前)

図 1-2 QOL 評価項目の変化 (糖尿病なし)

表4 栄養指標の変化

				投与開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後	
血清総蛋白 (g/dL)	糖尿病 あり	初回投与量 900 mg/日	例数	31	25	23	21	17	
			平均 ± SD	6.581 ± 1.024	6.978 ± 0.665	6.785 ± 0.657	7.166 ± 0.481	6.994 ± 0.539	
		対応のある t 検定				p = 0.019*	p = 0.216	p = 0.013*	p = 0.069
		初回投与量 1800 mg/日	例数	94	78	69	67	52	
	平均 ± SD		6.554 ± 0.772	6.782 ± 0.654	6.804 ± 0.750	7.010 ± 0.538	6.979 ± 0.569		
	対応のある t 検定				p < 0.001**	p = 0.010**	p < 0.001**	p < 0.001**	
	糖尿病 なし	初回投与量 900 mg/日	例数	89	59	60	64	50	
			平均 ± SD	6.590 ± 0.788	6.702 ± 0.670	6.772 ± 0.580	6.878 ± 0.568	6.786 ± 0.632	
対応のある t 検定				p = 0.005**	p = 0.003**	p < 0.001**	p = 0.002**		
初回投与量 1800 mg/日		例数	191	134	138	127	101		
	平均 ± SD	6.571 ± 0.770	7.198 ± 5.253	6.719 ± 0.642	6.837 ± 0.627	6.939 ± 0.660			
対応のある t 検定				p = 0.110	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**		
アルブミン (g/dL)	糖尿病 あり	初回投与量 900 mg/日	例数	30	24	22	19	15	
			平均 ± SD	3.521 ± 0.656	3.725 ± 0.564	3.685 ± 0.632	4.068 ± 0.269	4.030 ± 0.227	
		対応のある t 検定				p = 0.011*	p = 0.220	p = 0.003**	p = 0.055
		初回投与量 1800 mg/日	例数	95	80	72	72	55	
	平均 ± SD		3.653 ± 0.653	3.830 ± 0.618	3.806 ± 0.639	4.021 ± 0.430	3.973 ± 0.528		
	対応のある t 検定				p < 0.001**	p = 0.039*	p < 0.001**	p < 0.001**	
	糖尿病 なし	初回投与量 900 mg/日	例数	92	61	64	68	52	
			平均 ± SD	3.757 ± 0.607	3.784 ± 0.600	3.896 ± 0.649	3.960 ± 0.543	3.797 ± 0.701	
対応のある t 検定				p = 0.013*	p = 0.002**	p < 0.001**	p = 0.211		
初回投与量 1800 mg/日		例数	193	143	143	139	102		
	平均 ± SD	3.698 ± 0.702	4.057 ± 3.165	3.862 ± 0.634	3.985 ± 0.550	4.044 ± 0.545			
対応のある t 検定				p = 0.086	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**		
総コレステ ロール (mg/dL)	糖尿病 あり	初回投与量 900 mg/日	例数	22	16	16	12	9	
			平均 ± SD	148.14 ± 45.15	167.00 ± 32.86	150.75 ± 31.28	155.92 ± 31.57	159.33 ± 46.50	
		対応のある t 検定				p = 0.384	p = 0.522	p = 0.204	p = 0.135
		初回投与量 1800 mg/日	例数	66	51	42	46	36	
	平均 ± SD		160.47 ± 46.36	169.61 ± 51.08	175.02 ± 54.24	169.89 ± 40.99	166.28 ± 40.03		
	対応のある t 検定				p = 0.049*	p = 0.073	p = 0.008**	p = 0.003**	
	糖尿病 なし	初回投与量 900 mg/日	例数	69	36	39	44	37	
			平均 ± SD	173.96 ± 49.16	183.94 ± 48.23	177.37 ± 50.47	173.50 ± 42.18	166.38 ± 36.77	
対応のある t 検定				p = 0.653	p = 0.501	p = 0.129	p = 0.217		
初回投与量 1800 mg/日		例数	136	72	81	84	63		
	平均 ± SD	162.29 ± 48.89	163.47 ± 42.95	164.73 ± 40.83	167.90 ± 40.12	173.46 ± 37.66			
対応のある t 検定				p = 0.390	p = 0.724	p = 0.021*	p = 0.017*		

*p < 0.05, **p < 0.01 (vs 投与開始前)

3.2. QOL 評価

本剤投与中の QOL の変化を図 1 に示す。糖尿病あり 900 mg/日群では 8 週後の身体的健康 (サマリー), 身体機能, 日常役割機能 (身体), 体の痛み以外の項目, 24 および 52 週後の全ての項目で投与開始前から有意な改善が認められた (p < 0.001 ~ 0.047)。糖尿病あり 1800 mg/日群では全ての評価

時点で有意な減少が認められた (p < 0.001 ~ 0.020)。糖尿病なし群では全ての評価時点で有意な減少が認められた (糖尿病なし 900 mg/日群; p < 0.001, 糖尿病なし 1800 mg/日群; p < 0.001)。

3.3. 栄養指標

本剤投与中の各栄養指標の変化を表 4 に示す。

表4 栄養指標の変化 (つづき)

				投与開始前	4 週後	8 週後	24 週後	52 週後	
中性脂肪 (mg/dL)	糖尿病 あり	初回投与量 900 mg/ 日	例数	20	10	14	13	8	
			平均 ± SD	114.9 ± 36.9	130.8 ± 40.7	109.4 ± 43.5	102.2 ± 41.2	149.5 ± 91.1	
		対応のある t 検定				p = 0.432	p = 0.949	p = 0.634	p = 0.406
		初回投与量 1800 mg/ 日	例数	59	44	37	40	32	
	平均 ± SD		141.7 ± 138.9	126.4 ± 69.8	129.4 ± 87.0	125.9 ± 78.0	129.5 ± 95.5		
	対応のある t 検定				p = 0.268	p = 0.239	p = 0.530	p = 0.658	
	糖尿病 なし	初回投与量 900 mg/ 日	例数	70	35	38	48	39	
			平均 ± SD	114.2 ± 105.1	139.2 ± 124.0	111.5 ± 95.1	115.9 ± 73.8	97.7 ± 65.6	
対応のある t 検定				p = 0.609	p = 0.538	p = 0.091	p = 0.271		
初回投与量 1800 mg/ 日		例数	131	66	77	79	58		
	平均 ± SD	125.3 ± 122.0	128.9 ± 104.3	120.7 ± 101.4	120.6 ± 71.5	141.9 ± 126.6			
対応のある t 検定				p = 0.875	p = 0.340	p = 0.365	p = 0.666		
ヘモグ ロビン (g/dL)	糖尿病 あり	初回投与量 900 mg/ 日	例数	32	26	23	21	15	
			平均 ± SD	11.80 ± 1.94	12.15 ± 2.10	12.22 ± 2.13	12.88 ± 1.95	13.47 ± 1.40	
		対応のある t 検定				p = 0.036*	p = 0.475	p = 0.004**	p = 0.053
		初回投与量 1800 mg/ 日	例数	95	80	72	73	55	
	平均 ± SD		12.20 ± 1.92	12.12 ± 1.89	12.19 ± 2.05	12.40 ± 2.01	12.48 ± 1.98		
	対応のある t 検定				p = 0.823	p = 0.577	p = 0.103	p = 0.088	
	糖尿病 なし	初回投与量 900 mg/ 日	例数	101	63	69	77	60	
			平均 ± SD	12.08 ± 1.97	12.03 ± 1.65	12.27 ± 1.82	12.24 ± 1.87	11.99 ± 1.77	
対応のある t 検定				p = 0.289	p = 0.273	p = 0.095	p = 0.232		
初回投与量 1800 mg/ 日		例数	208	147	150	143	104		
	平均 ± SD	12.18 ± 2.07	11.91 ± 1.88	11.95 ± 1.98	12.40 ± 2.03	12.81 ± 1.84			
対応のある t 検定				p = 0.899	p = 0.971	p = 0.048*	p = 0.003**		

*p < 0.05, **p < 0.01 (vs 投与開始前)

a) 血清総蛋白

糖尿病あり 900 mg/ 日群では 4 および 24 週後で有意な改善が認められ (p = 0.013 ~ 0.019), 糖尿病あり 1800 mg/ 日群では全ての評価時点で有意な改善が認められた (p < 0.001 ~ 0.010)。また, 糖尿病なし 900 mg/ 日群では全ての評価時点で有意な改善が認められ (p < 0.001 ~ 0.005), 糖尿病なし 1800 mg/ 日群では 8, 24 および 52 週後で有意な改善が認められた (p < 0.001)。

b) アルブミン

糖尿病あり 900 mg/ 日群では 4 および 24 週後で有意な改善が認められ (p = 0.003 ~ 0.011), 糖尿病あり 1800 mg/ 日群では全ての評価時点で有意な改善が認められた (p < 0.001 ~ 0.039)。また, 糖尿病なし 900 mg/ 日群では 4, 8 および 24 週後で有意な改善が認められ (p < 0.001 ~ 0.013), 糖尿病なし 1800 mg/ 日群では 8, 24 および 52 週後で有意な改善が認められた (p < 0.001)。

c) 総コレステロール

糖尿病あり 900 mg/ 日群では有意な変化が認められなかったが, 糖尿病あり 1800 mg/ 日群では 4, 24 および 52 週後で有意な増加が認められた (p = 0.003 ~ 0.049)。糖尿病なし群においても糖尿病なし 900 mg/ 日群では有意な変化が認められなかったが, 糖尿病なし 1800 mg/ 日群では 24 および 52 週後で有意な増加が認められた (p = 0.017 ~ 0.021)。また, 全ての群において, 全ての評価時点で総コレステロール値は基準範囲内であった (基準範囲: 142 mg/dL 以上 248 mg/dL 以下)¹⁸⁾。

d) 中性脂肪

いずれの群においても, 全ての評価時点で有意な変化は認められなかったが, 中性脂肪値は全て基準範囲内であった (基準範囲: 33 mg/dL 以上 172 mg/dL 以下)¹⁸⁾。

e) ヘモグロビン

糖尿病あり 900 mg/ 日群では 4 および 24 週後で

有意な改善が認められ ($p=0.036\sim 0.004$), 糖尿病あり 1800 mg/日群では有意な変化は認められなかった。また, 糖尿病なし 900 mg/日群では有意な変化は認められなかったが, 糖尿病なし 1800 mg/日群において 24 および 52 週後で有意な改善が認められた ($p=0.003\sim 0.048$)。

Ⅲ. 考 察

糖尿病を有する PEI 患者に対する PERT のエビデンスは少なく, 今回, 本解析にて PEI 患者における本剤の安全性および有効性を糖尿病合併の有無別, 本剤の初回投与量別に評価した。

安全性については, 本邦における非代償期の慢性膵炎または膵切除による PEI 患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験と同様に¹⁹⁾, 主な副作用は胃腸障害である下痢, 悪心等が認められた。また, 本評価で新たに特記すべき懸念点は認められなかったことから, 糖尿病合併の有無および本剤の初回投与量に関係なく, 本剤を安全に使用できることが確認された。

有効性は, 糖尿病あり 900 mg/日群において, PEI 関連臨床症状は 8, 24 および 52 週後の脂肪便, 24 週後の下痢, 4 週後の便の悪臭, 全ての評価時点の食欲不振ならびに, 24 および 52 週後の腹部膨満で有訴者数が減少もしくは 0 例になり, 改善が認められた。QOL は総じて改善が認められたものの, 8 週後の身体的健康 (サマリー), 身体機能, 日常役割機能 (身体), 体の痛みでは改善は認められなかった。また, 栄養指標は 4 および 24 週後の血清総蛋白, アルブミンおよびヘモグロビンの改善が認められた。

一方, 糖尿病なし 900 mg/日群においては, PEI 関連臨床症状は 4 週後の脂肪便および便の悪臭を除く全ての評価時点および全ての項目で改善が認められた。QOL は全ての評価時点および全ての項目で改善が認められた。栄養指標は全ての評価時点の血清総蛋白および 4, 8 および 24 週後のアルブミンで改善が認められたが, その他の栄養指標では改善が認められなかった。

糖尿病あり 900 mg/日群と糖尿病なし 900 mg/日群の 2 群は糖尿病合併の有無で区別をしており, 糖尿病以外の合併症は, 糖尿病あり 900 mg/日群では肝障害 13/33 例 (39.3%), 腎障害 4/33 例

(12.1%), 悪性腫瘍 7/33 例 (21.2%) を有しており, 糖尿病なし 900 mg/日群では肝障害 8/120 例 (6.6%), 腎障害 0/120 例 (0.0%), 悪性腫瘍 17/120 例 (14.2%) を有していた。糖尿病あり 900 mg/日群では糖尿病なし 900 mg/日群と比し, 複数の合併症を有している患者の割合が高く, 様々な合併症の治療を行っていたことが推察される。

糖尿病や腎障害の治療には食事療法を導入していることが一般的であり, 特に腎障害では蛋白質の摂取制限により通常の食事とは異なる栄養素摂取比率である可能性が高く, 栄養指標に影響を及ぼす可能性が大きい。また, PEI 関連臨床症状に含まれる排便回数, 下痢, 腹部膨満などの消化器症状は, 糖尿病で併発する症状としても知られている²⁰⁾。

このことから, 様々な合併症を有する糖尿病あり群で, 1800 mg/日群のみならずより低用量で治療されていた 900 mg/日群で一定の有効性が認められたことは, 今後の糖尿病を有する患者における PERT 治療において, 有用な結果が示されたと考える。しかしながら, PEI 関連の臨床症状を有している場合もしくは栄養指標が低値の場合には, 1800 mg/日から投与を開始することが望ましいと考える。

糖尿病あり 1800 mg/日群では, PEI 関連臨床症状は 8 週後の脂肪便および腹部膨満を除く全ての評価時点および全ての項目で有訴者数が減少もしくは 0 例になり, 改善が認められた。QOL は全ての評価時点および全ての項目で改善が認められた。栄養指標は全ての評価時点での血清総蛋白およびアルブミン, 4, 24 および 52 週後の総コレステロールで改善が認められた。

このことから, 糖尿病を有する患者において初回投与量 1800 mg/日で投与を開始することにより, 早期から PEI 関連臨床症状および QOL の改善が期待でき, 栄養指標の改善を長期にわたり維持できる可能性が示唆された。

糖尿病を合併している患者に PERT を実施した臨床研究では高血糖性ケトアシドーシスの発症や, PERT 製剤の服用を中止すると低血糖を引き起こしたとの報告がある²¹⁾。これは消化酵素製剤が消化吸収を改善することで血糖値が上昇することに起因すると考えられており, 個々の栄養状態に応じた PERT を実施し, そのうえで経口血糖降下薬やイン

スリン療法を行う必要がある²²⁾。

Limitation

今回の検討結果は、市販後における臨床使用実態下での調査によるものであり、無作為化した比較試験で得られた結果ではない。PERTとしての投与用量、頻度、およびタイミングは患者ごとに診断されるものと考えられるが、本調査ではこれらの項目およびPEI治療に必要な食事に関する情報を完全に把握することはできていない。また、糖尿病の成因、血糖値の推移、経口血糖降下薬の種類および服用量、インスリン療法などについての検討は行っていない。

ま と め

糖尿病を有するPEI患者において本剤の安全性および有効性が認められた。PEI関連臨床症状、QOLおよび栄養指標における早期からの持続的な改善を目的として、本剤1800 mg/日で治療を開始することが望ましいと考える。

参 考 文 献

- Pieler T, Chen Y. Forgotten and novel aspects in pancreas development. *Biol Cell* 2006; **98**: 79-88. doi: 10.1042/BC20050069.
- J Keller, P Layer. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; **54** Suppl 6 (Suppl 6):vi1-28. doi: 10.1136
- Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Diez PMQ. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *WJG* 2017; **23**: 7059-7076. doi:10.3748/wjg.v23.i39.7059
- 清野 裕, 他. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版). *糖尿病* 2012; **55**: 485-504.
- Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016; **1**: 226-237. doi:10.1016/S2468-1253(16)30106-6
- Hayden MR, Patel K, Habibi J, et al. Attenuation of Endocrine-Exocrine Pancreatic Communication in Type 2 Diabetes: Pancreatic Extracellular Matrix Ultrastructural Abnormalities. *Journal of the CardioMetabolic Syndrome* 2008; **3**: 234-243. doi:10.1111/j.1559-4572.2008.00024.x
- Hardt PD, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in

diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp Diabetes Res*. 2011; **2011**: 761950. doi:10.1155/2011/761950

- Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions From a Review of Literature. *Pancreas* 2016; **45**: 1104-1110. doi: 10.1097/MPA.0000000000000609
- Waguri M, Hanafusa T, Itoh N, et al. Histopathologic Study of the Pancreas Shows a Characteristic Lymphocytic Infiltration in Japanese Patients with IDDM. *Endocr J* 1997; **44**: 23-33. doi:10.1507/endocrj.44.23
- Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased Risk of Acute Pancreatitis and Biliary Disease Observed in Patients With Type 2 Diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; **32**: 834-838. doi:10.2337/dc08-1755
- Capurso G, Traini M, Picicucci M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *CEG*. 2019; **12**: 129-139. doi:10.2147/CEG.S168266
- Shandro BM, Nagarajah R, Poullis A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. *WJGPT*. 2018; **9**: 39-46. doi:10.4292/wjgpt.v9.i5.39
- Armand, Fieker AP, Philpott J. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *CEG*. Published online May 2011: 55. doi:10.2147/CEG.S17634
- Pezzilli R. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *WJG*. 2013; **19**: 7930. doi:10.3748/wjg.v19.i44.7930
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017; **5**: 153-199. doi:10.1177/2050640616684695
- 岡 卓志, 他. パンクレリパーゼ製剤 (リパクレオン[®]) の特定使用成績調査 [慢性膵炎および膵切除等による膵外分泌機能不全患者における長期使用に関する調査]. *診療と新薬*. 2016; **53**: 1002-1012.
- 福原俊一, 他. 健康関連 QOL 尺度 - SF-8 と SF-36. *医学のあゆみ* 2005; **213**: 133-6.
- 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会. 臨床検査のガイドライン JSLM2018. 一般社団法人日本臨床検査医学会, 2018.
- 医薬品インタビューフォーム: リパクレオン[®]顆粒 300 mg 分包・リパクレオン[®]カプセル 150 mg (第9版) 2019年10月改訂. マイラン EPD 合同会社.
- Fujishiro M, Kushiyama A, Yamazaki H, et al.

Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 6694-6704.

- 21) O' Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The Exacerbation of Pancreatic Endocrine Dysfunction by Potent Pancreatic

Exocrine Supplements in Patients with Chronic Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2001; **32**: 319-323. doi:10.1097/00004836-200104000-00008

- 22) 藤森 尚, 他. 膵炎大全II ~膵炎・Up to date ~膵性糖尿病の診断と治療. *胆と膵* 2019 ; **40** : 1179-1183
-