



65 歳以上の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：65 歳以上の膵外分泌機能不全（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に検討した。

方法：本剤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、65 歳以上で初回投与量 900 mg/ 日もしくは 1800 mg/ 日を服用していた症例を、初回投与量別に本剤の安全性および有効性の検討を実施した。PEI 関連臨床症状（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 900 mg/ 日群で 6/83 例（7.23%）9 件、1800 mg/ 日群で 16/206 例（7.77%）24 件認められ、主な副作用は胃腸障害であった。PEI 関連臨床症状は、900 mg/ 日群において「脂肪便」はすべての評価時点で有意な改善が認められず、「排便頻度」は 4 週後を除く時点、「便の悪臭」は 4 週後を除く時点、「腹部膨満」は 4 および 8 週後を除く時点で改善が認められた。1800 mg/ 日群では「便の悪臭」の 8 および 24 週後、「腹部膨満」の 8 週後を除くすべての項目、すべての評価時点で改善が認められた。QOL は、900 mg/ 日群では総じて改善が認められたが、52 週後の「体の痛み」には改善が認められなかった。一方、1800 mg/ 日群ではすべての項目、すべての評価時点で改善が認められた。また、栄養指標については、900 mg/ 日群では血清総蛋白がすべての評価時点で、アルブミンは 4 および 24 週後で改善が認められたが、1800 mg/ 日群では血清総蛋白の 8、24 および 52 週後、アルブミンの 8、24 および 52 週後、総コレステロールの 4、24 および 52 週後で改善が認められた。

結論：65 歳以上の高齢 PEI 患者において本剤初回投与量 900 mg/ 日および 1800 mg/ 日の安全性および有効性が認められた。長期で栄養状態を管理する場合は本剤 1800 mg/ 日にて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、高齢者、パンクレリパーゼ、膵酵素補充療法、投与量

緒 言

膵外分泌機能不全（Pancreatic Exocrine Insufficiency：以下、PEI）は、膵実質の減少および膵酵素分泌の減少により、栄養の吸収消化が障害

されて生じる臨床症状や生化学的変化を特徴とする病態である¹⁾²⁾。PEI では、正常な消化機能を維持するために必要な酵素量の 10% 未満と定義づけられる場合もある²⁾。

本邦の 65 歳以上の人口は 1950 年には総人口の 5

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）

％に満たない比率であったが、年々増加し、2018年には28.1％に達し、世界で最も高い高齢化率であり今後も高水準を維持していくことが見込まれている³⁾。体内の器官は加齢に伴って形態的、機能的变化が生じることが知られている⁴⁾。膵臓では、加齢に伴って内分泌機能および外分泌機能を含む膵実質量が減少し⁵⁾、その結果、血流の減少や線維化、萎縮が生じる。また、選択的IRパルス併用 cine dynamic MRCP (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography) 検査から、主膵管の膵液量が加齢に伴って減少することが明らかにされている⁶⁾。このような変化で、消化器系の基礎疾患のない健康な高齢者においても膵外分泌機能の低下を引き起こすことがある⁴⁾。また、糖尿病などの長期にわたる慢性疾患を有することも多く、PEI 発症リスクが高まる要因となる。Rothenbacher らによると、50～75歳の11.5％がPEIの徴候を示したとの報告があり⁷⁾、また、高齢化の進展や糖尿病発症率の増加により、将来PEIの発症頻度が上がるものと考えられる⁸⁾。

PEIの症状として、脂肪便、腹部不快感、下痢、消化不良、栄養障害、体重減少などが認められている¹⁾⁸⁾。栄養障害は、高齢PEI患者における主症状の1つであり、PEIによる栄養障害は心血管イベントに関連していることが報告されている⁹⁾。栄養状態を改善させることは予後の悪化を防ぐ上でも重要で、PEIの治療は、主に膵酵素補充療法 (Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: 以下、PERT) である。PERTは、活性化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ことである¹⁰⁾。本邦では2011年にパンクレリパーゼ製剤 (リパクレオン[®]; 以下、本剤) が非代償期の慢性膵炎、膵切除、膵嚢胞線維症等を原疾患とするPEIに対する膵消化酵素補充剤として承認を受けた¹¹⁾。

本邦において、高齢PEI患者における本剤の安全性および有効性を検討した報告はなく、今回、65歳以上の高齢PEI患者を対象に本剤900 mg/日または1800 mg/日を投与したときの安全性および有効性を初回投与量別に評価したので報告する。

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およ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¹²⁾。

2. 評価方法

特定使用成績調査の登録された65歳以上のうち、初回投与量が900 mg/日または1800 mg/日の患者を、初回投与量900 mg/日を服用した群 (900 mg/日群) および初回投与量1800 mg/日を服用した群 (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 (脂肪便、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、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-8TMスタンダード版を用いて測定した¹³⁾。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、65歳以上で本剤初回投与量900 mg/日もしくは1800 mg/日を服用していた安全性解析対象症例は289例であり、本評価における解析対象とした。900 mg/日群は83例、1800 mg/日群は

表1 患者背景

		安全性解析対象症例	65歳以上	
			初回投与量：900 mg/日	初回投与量：1800 mg/日
症例数		553	83	206
性別	男	343 (62.0)	50 (60.2)	126 (61.2)
	女	210 (38.0)	33 (39.8)	80 (38.8)
年齢	平均±SD	65.2±12.7	74.9±6.8	73.9±5.6
BMI	18.5未満	121 (21.9)	19 (22.9)	40 (19.4)
	18.5以上25未満	256 (46.3)	31 (37.3)	111 (53.9)
	25以上	33 (6.0)	8 (9.6)	12 (5.8)
	不明・未記載	143	25	43
既往歴の有無	無	313 (56.6)	49 (59.0)	94 (45.6)
	有	234 (42.3)	32 (38.6)	111 (53.9)
	不明・未記載	6	2	1
合併症の有無	無	138 (25.0)	25 (30.1)	38 (18.4)
	有	414 (74.9)	58 (69.9)	168 (81.6)
	不明・未記載	1	0	0
合併症肝障害の有無	無	497 (89.9)	74 (89.2)	192 (93.2)
	有	55 (9.9)	9 (10.8)	14 (6.8)
	不明・未記載	1	0	0
合併症腎障害の有無	無	535 (96.7)	80 (96.4)	196 (95.1)
	有	17 (3.1)	3 (3.6)	10 (4.9)
	不明・未記載	1	0	0
合併症悪性腫瘍の有無	無	462 (83.5)	68 (81.9)	160 (77.7)
	有	90 (16.3)	15 (18.1)	46 (22.3)
	不明・未記載	1	0	0

() は各群の項目ごとの患者割合を示す。

206例であった。性別は900 mg/日群で男性50例(60.2%)、女性33例(39.8%)、1800 mg/日群で男性126例(61.2%)、女性80例(38.1%)であった。年齢〔平均±標準偏差(SD)〕は900 mg/日群で74.9±6.8歳、1800 mg/日群で73.9±5.6歳であった(表1)。

2. 安全性評価

本評価において、900 mg/日群では有害事象は22/83例(26.51%) 32件、副作用は6/83例(7.23%) 9件、重篤な副作用は2/83例(2.41%) 3件に認められ、1800 mg/日群では有害事象は65/206例(31.55%) 144件、副作用は16/206例(7.77%) 24件、重篤な副作用は1/206例(0.49%) 1件に認められた。主な副作用は胃腸障害であった(表2)。また、重篤な副作用の内訳は、900 mg/日群では高血糖、末梢性浮腫、体重増加がそれぞれ1件、1800 mg/日群では虚血性大腸炎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、高血糖が未回復であった。

3. 有効性評価

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

900 mg/日群では有訴者数の有意な減少は認められず、8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。1800 mg/日群ではすべての評価時点で投与開始前から有意な減少が認められた($p < 0.001$)。

b) 排便回数

900mg/日群では8、24および52週後で、1800 mg/日群ではすべての評価時点で投与開始前から排便回数の有意な減少が認められた(900 mg/日群； $p = 0.002 \sim 0.033$ 、1800 mg/日群； $p < 0.001 \sim 0.003$)。

表2 副作用発現状況

	65歳以上	
	初回投与量：900 mg/日	初回投与量：1800 mg/日
調査症例数	83	206
有害事象発現症例数 (%)	22 (26.51)	65 (31.55)
副作用の発現症例数 (%)	6 (7.23)	16 (7.77)
副作用の発現件数	9	24
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	1 (0.49)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.49)
代謝および栄養障害	1 (1.20)	3 (1.46)
糖尿病	0	2 (0.97)
高血糖	1 (1.20)	0
食欲減退	0	0
高アマラーゼ血症	0	1 (0.49)
高リパーゼ血症	0	1 (0.49)
神経系障害	0	0
味覚異常	0	0
眼障害	0	0
視力障害	0	0
心臓障害	0	0
うっ血性心不全	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0
呼吸困難	0	0
胃腸障害	4 (4.82)	9 (4.37)
腹部不快感	0	0
腹部膨満	1 (1.20)	0
異常便	0	1 (0.49)
虚血性大腸炎	0	1 (0.49)
便秘	0	1 (0.49)
下痢	2 (2.41)	0
口唇腫脹	0	2 (0.97)
悪心	1 (1.20)	1 (0.49)
口内炎	0	1 (0.49)
嘔吐	1 (1.20)	0
胃腸音異常	0	1 (0.49)
軟便	0	2 (0.97)
舌紅斑	0	2 (0.97)
肝胆道系障害	0	0
肝機能異常	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	3 (1.46)
発疹	0	2 (0.97)
色素沈着障害	0	1 (0.49)
筋骨格系および結合組織障害	0	0
背部痛	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.20)	0
倦怠感	0	0
末梢性浮腫	1 (1.20)	0
臨床検査	2 (2.41)	3 (1.46)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.49)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.49)
血中コレステロール増加	0	1 (0.49)
血中トリグリセリド増加	1 (1.20)	0
ヘモグロビン増加	0	0
総蛋白減少	0	0
体重減少	0	0
体重増加	1 (1.20)	1 (0.49)

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	初回投与量 900 mg/ 日	例数	73	52	53	55	44
		有訴者数 (%)	8 (11.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (2.3)
	McNemar 検定			p = 0.414	p = - [†]	p = 0.059	p = 0.102
	初回投与量 1800 mg/ 日	例数	167	139	135	128	98
有訴者数 (%)		26 (15.6)	8 (5.8)	6 (4.4)	5 (3.9)	3 (3.1)	
McNemar 検定			p < 0.001**	p < 0.001**	p = 0.001**	p < 0.001**	
排便頻度 (回 / 日)	初回投与量 900 mg/ 日	例数	69	48	48	50	36
		Mean ± SD	1.92 ± 1.46	1.56 ± 1.27	1.30 ± 0.83	1.49 ± 1.39	1.43 ± 1.04
	対応のある t 検定			p = 0.220	p = 0.003**	p = 0.033*	p = 0.002**
	初回投与量 1800 mg/ 日	例数	158	131	126	121	89
Mean ± SD		2.25 ± 1.75	1.81 ± 1.26	1.82 ± 1.45	1.43 ± 0.79	1.29 ± 0.63	
対応のある t 検定			p < 0.001**	p = 0.003**	p < 0.001**	p < 0.001**	
下痢	初回投与量 900 mg/ 日	例数	75	55	53	56	45
		有訴者数 (%)	24 (32.0)	7 (12.7)	7 (13.2)	4 (7.1)	3 (6.7)
	McNemar 検定			p = 0.012*	p = 0.013*	p < 0.001**	p = 0.001**
	初回投与量 1800 mg/ 日	例数	176	146	142	138	104
有訴者数 (%)		67 (38.1)	30 (20.5)	32 (22.5)	22 (15.9)	9 (8.7)	
McNemar 検定			p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	
便の悪臭	初回投与量 900 mg/ 日	例数	73	54	52	55	44
		有訴者数 (%)	11 (15.1)	2 (3.7)	1 (1.9)	2 (3.6)	2 (4.5)
	McNemar 検定			p = 0.102	p = 0.014*	p = 0.014*	p = 0.046*
	初回投与量 1800 mg/ 日	例数	164	138	135	129	98
有訴者数 (%)		25 (15.2)	13 (9.4)	16 (11.9)	10 (7.8)	6 (6.1)	
McNemar 検定			p = 0.005**	p = 0.109	p = 0.071	p = 0.011*	
食欲不振	初回投与量 900 mg/ 日	例数	75	55	53	56	45
		有訴者数 (%)	25 (33.3)	8 (14.5)	4 (7.5)	6 (10.7)	2 (4.4)
	McNemar 検定			p = 0.004**	p < 0.001**	p < 0.001**	p = 0.002**
	初回投与量 1800 mg/ 日	例数	178	148	140	136	103
有訴者数 (%)		55 (30.9)	23 (15.5)	21 (15.0)	13 (9.6)	6 (5.8)	
McNemar 検定			p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	p < 0.001**	
腹部膨満	初回投与量 900 mg/ 日	例数	75	55	54	56	45
		有訴者数 (%)	20 (26.7)	8 (14.5)	4 (7.4)	4 (7.1)	1 (2.2)
	McNemar 検定			p = 0.083	p = 0.052	p = 0.005**	p < 0.001**
	初回投与量 1800 mg/ 日	例数	172	145	137	133	100
有訴者数 (%)		27 (15.7)	11 (7.6)	14 (10.2)	10 (7.5)	2 (2.0)	
McNemar 検定			p = 0.002**	p = 0.059	p = 0.018*	p = 0.001**	

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

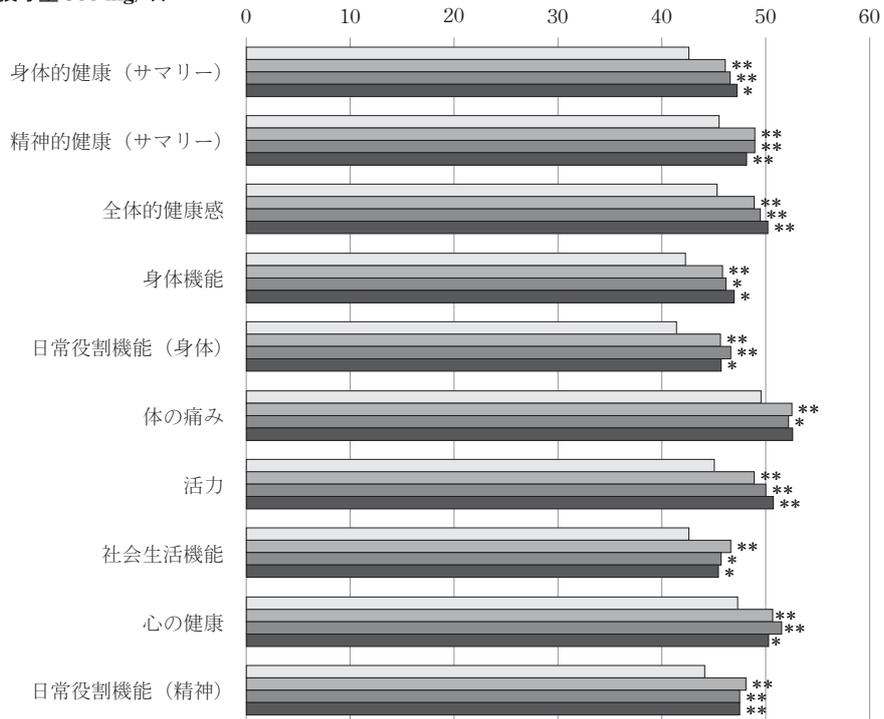
c) 下痢

投与量の有無にかかわらず、すべての群で下痢を呈する患者の有意な減少が認められた (900 mg/ 日群; p ≤ 0.001 ~ 0.013, 1800 mg/ 日群; p < 0.001)。

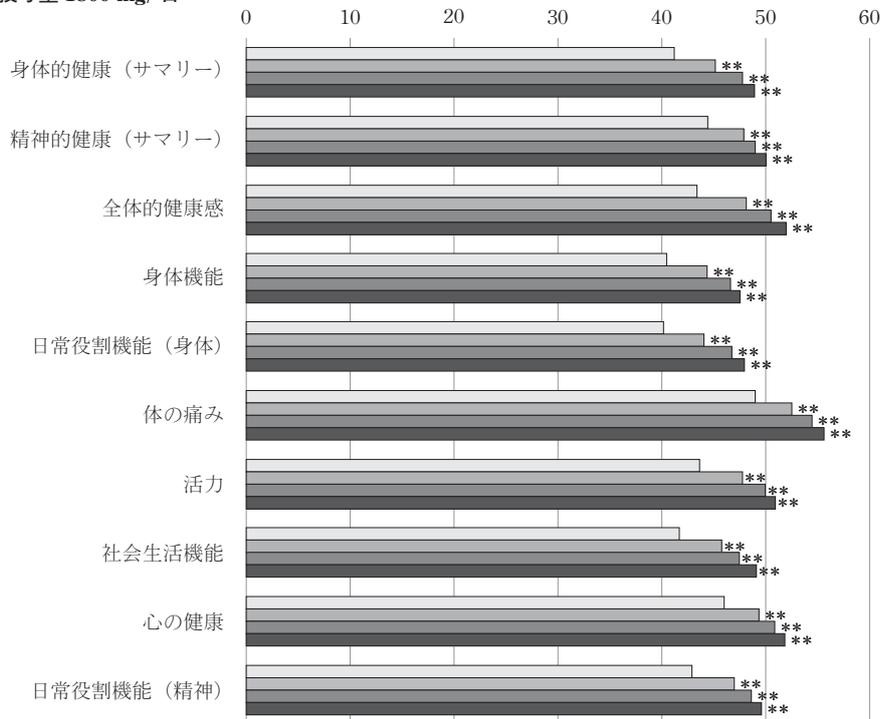
d) 便の悪臭

900 mg/ 日群では 8, 24 および 52 週後で、1800 mg/ 日群では 4 および 52 週後で、有訴者数の有意な減少が認められた (900 mg/ 日群; p = 0.014 ~

初回投与量 900 mg/日



初回投与量 1800 mg/日



□ 投与開始前 ■ 8週後 ■ 24週後 ■ 52週後

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

図1 QOL 評価項目の変化

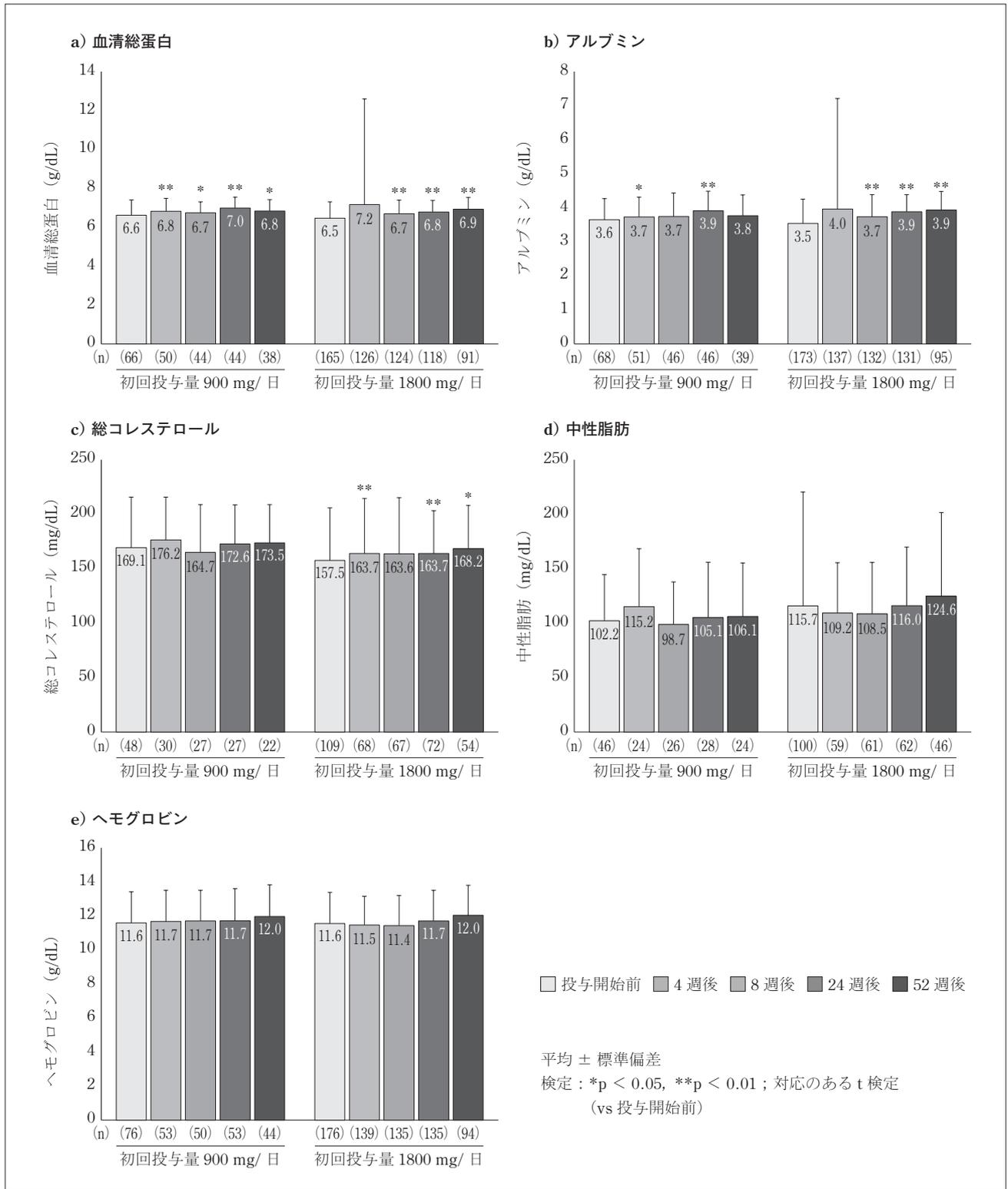


図2 栄養指標の変化

0.046, 1800 mg/日群; $p = 0.005 \sim 0.011$).

e) 食欲不振

投与量の有無にかかわらず、すべての群で食欲不振を呈する患者の有意な減少が認められた (900 mg/日群; $p < 0.001 \sim 0.004$, 1800 mg/日群; p

< 0.001).

f) 腹部膨満

900 mg/日群では24および52週後で、1800 mg/日群では4, 24および52週後で、有訴者数の有意な減少が認められた (900 mg/日群; $p < 0.001 \sim$

0.005, 1800 mg/日群; $p=0.001 \sim 0.018$ 。

3.2 QOL 評価

本剤投与中のQOL評価項目の変化を図1に示す。900 mg/日群では52週後の体の痛み以外で有意な改善が認められた ($p \leq 0.001 \sim 0.044$)。1800 mg/日群ではすべての評価時点で投与開始前から有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。

3.3 栄養指標

本剤投与中の各栄養指標の変化を図2に示す。

a) 血清総蛋白

血清総蛋白値の変化を図2-aに示す。900 mg/日群ではすべての評価時点で投与開始前から有意な改善が認められた ($p < 0.001 \sim 0.037$)。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

アルブミン値の変化を図2-bに示す。900 mg/日群では4および24週後に有意な改善が認められた ($p=0.003 \sim 0.012$)。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

総コレステロール値の変化を図2-cに示す。900 mg/日群では有意な変化は認められず、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が、すべての評価時点において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)¹⁴。

d) 中性脂肪

中性脂肪値の変化を図2-dに示す。いずれの群においても有意な変化は認められなかったが、すべての評価時点において中性脂肪値は基準範囲内であった (基準範囲: 33 mg/dL 以上 172 mg/dL 以下)¹⁴。

e) ヘモグロビン

ヘモグロビン値の変化を図2-eに示す。いずれの群においても有意な変化は認められなかった。

III. 考 察

現在、本邦では総人口の28.1%が高齢者であり、2030年には31.2%に増加すると推定されている³。セクレチン試験を用いた加齢による膵外分泌機能の変化を検討したところ、65歳以上の患者では65歳未満の患者に比べ膵外分泌機能の有意な低下が認められ、加齢に伴って膵外分泌機能が低下す

ることが報告されていることから¹⁵、高齢PEI患者における本剤の安全性および有効性の検討は重要であると考えられる。しかし、高齢者のPEIの治療に必要な本剤の用量を検討した研究は報告されていない。以上のことから、今回、65歳以上のPEI患者において本剤初回投与量別に安全性および有効性を評価した。

本剤の安全性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¹¹、主な副作用は胃腸障害が認められた。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。

有効性は900 mg/日群において、PEI関連臨床症状はすべての評価時点での脂肪便、4週後の排便頻度、4週後の便の悪臭、4および8週後の腹部膨満以外の項目で改善が認められた。QOLは総じて改善が認められたものの、52週後の体の痛みでは改善が認められなかった。また、栄養指標はすべての評価時点での血清総蛋白、4および24週後のアルブミンで改善が認められた。

1800 mg/日群では、PEI関連臨床症状は8および24週後の便の悪臭、8週後の腹部膨満以外の項目で改善が認められた。QOLはすべての評価時点におけるすべての項目で改善が認められた。また、栄養指標は8, 24および52週後の血清総蛋白、8, 24および52週後のアルブミン、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。以上のことから900 mg/日群および1800 mg/日群いずれにおいてもPEI関連臨床症状、QOLおよび栄養指標において一定の改善が認められた。

一般的に高齢者は栄養障害が認められやすく、食事量の低下から、三大栄養素やその他の栄養素の摂取量が低下していることが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。栄養障害は体重減少を引き起こし、予後に悪影響を及ぼすと考えられている¹⁸⁾¹⁹⁾。またPEIによる栄養障害と心血管疾患との関連性も報告されており²⁰⁾、特に高齢者では合併症等の有無にかかわらず、長期にわたって栄養評価を行うことが重要であると考えられる。この点において、52週後である長期服用時点では、1800 mg/日において血清総蛋白、アルブミン、総コレステロールで有意差が認められたことから、長期で栄養状態を管理する場合は本剤1800 mg/日で投与を開始し、同用量で治療を継続するこ

とが望ましいと考える。

高齢者の多くは糖尿病や高血圧などの合併症を有することから、高齢者では膵外分泌機能を定期的に評価し、膵外分泌機能の低下により病態がさらに悪化することを防ぐことが重要である⁴⁾。また、膵外分泌機能の低下により脂溶性ビタミンの吸収量が低下して欠乏状態になる恐れがあるため²¹⁾、骨粗鬆症の発症リスクを予防する上でも、PERTは重要であると考えられる。

適切なPERTとしての用量について、高齢者におけるパンクレリパーゼの最大用量は10,000リパーゼ単位/kg/日まで、または脂肪1g当たりでは4000リパーゼ単位/日未満とされ²²⁾、本剤に換算すると93.75～150mg/kg(体重)/日または37.5～60mg/g(脂肪)/日である¹¹⁾。本剤は食事に含まれる脂肪、蛋白質、脂溶性ビタミンなどの各種栄養素の消化吸收を改善する消化酵素製剤であるので、栄養状態を考慮した適切な食事を摂取した上で、本剤を服用することが望ましい。「慢性膵炎診療ガイドライン2015」では、適切なエネルギー量は標準体重(kg)×30～35kcalや標準体重(kg)×30kcal以上を原則とし、脂肪摂取量は1日40～60gや全カロリーの30～40%が推奨されている²³⁾。しかしながら、この適切なエネルギー量を投与することにより糖尿病の増悪をきたす恐れがある。まずは適切なエネルギー量を投与し、その後には糖尿病のコントロールを行うことが望ましいとされている²³⁾。そのため、栄養状態に考慮した食事および薬物治療の管理が重要である。

食事内容が栄養状態に大きな影響を及ぼすと考えられるが、今回、食事記録は取得しておらず、検討に至っていない。高齢PEI患者において本剤の適切な投与量を検討するには、食事内容を鑑み、更なる検討が必要である。

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 と め

65歳以上の高齢PEI患者において本剤初回投与量900mg/日および1800mg/日の安全性および有効性が認められた。長期で栄養状態を管理する場合は本剤1800mg/日にて治療を開始することが望ましいと考える。

参 考 文 献

- 1) Capurso G, Traini M, Piciocchi M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *CEG*. 2019; **12**: 129-139. doi:10.2147/CEG.S168266
- 2) Singh VK, Haupt ME, Geller DE, et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *WJG*. 2017; **23**: 7059-7076. doi:10.3748/wjg.v23.i39.7059
- 3) June 2019 Cabinet Office of Japan. Annual report on the Ageing society [Summary] FY 2019. Available at: <https://www8.cao.go.jp/kourei/english/annualreport/2019/pdf/2019.pdf>. Accessed on 03 July 2020.
- 4) Löhr J-M, Panic N, Vujasinovic M, et al. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. *J Intern Med*. 2018; **283**: 446-460. doi:10.1111/joim.12745
- 5) Matsuda Y. Age-related morphological changes in the pancreas and their association with pancreatic carcinogenesis. *Pathol Int*. 2019; **69**: 450-462.
- 6) Torigoe T, Ito K, Yamamoto A, et al. Age-Related Change of the Secretory Flow of Pancreatic Juice in the Main Pancreatic Duct: Evaluation With Cine-Dynamic MRCP Using Spatially Selective Inversion Recovery Pulse. *American Journal of Roentgenology*. 2014; **202**: 1022-1026. doi:10.2214/AJR.13.10852
- 7) Rothenbacher D, Löw M, Hardt PD, et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: Results of a population-based study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005; **40**: 697-704. doi:10.1080/00365520510023116
- 8) 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
- 9) de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Senra N, Iglesias-Garcia J, et al. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis: *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2018; **52**: e63-e72. doi:10.1097/MCG.0000000000000917
- 10) Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future.

- CEG. Published online May 2011:55. doi:10.2147/CEG.S17634
- 11) 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.
 - 12) 岡 卓志, 浅野陽子, 三木崇生, 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.
 - 13) 福原俊一, 鈴鴨よしみ. 健康関連 QOL 尺度 - SF-8 と SF-36. 医学のあゆみ 2005 ; **213** : 133-6.
 - 14) 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.
 - 15) Ishibashi T, Matsumoto S, Harada H, et al. Aging and Exocrine Pancreatic Function Evaluated by the Recently Standardized Secretin Test. *Jpn j geriat*. 1991; **28**: 599-605. doi:10.3143/geriatrics.28.599
 - 16) Viñas BR, Barba LR, Ngo J, et al. Projected Prevalence of Inadequate Nutrient Intakes in Europe. *Ann Nutr Metab*. 2011; **59**: 84-95. doi:10.1159/000332762
 - 17) de Groot C. Energy intake and micronutrient intake in elderly Europeans: seeking the minimum requirement in the SENECA study. *Age and Ageing*. 1999; **28**(5): 469-474. doi:10.1093/ageing/28.5.469
 - 18) Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *WJG*. 2019; **25**: 2430-2441. doi:10.3748/wjg.v25.i20.2430
 - 19) Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: Current Opinion in Gastroenterology. 2018; **34**: 349-354. doi:10.1097/MOG.0000000000000459
 - 20) Gullo L, Tassoni U, Mazzoni G, et al. . Increased prevalence of aortic calcification in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1996; **91**: 759-61.
 - 21) Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, et al. Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol*. 2018; **9**: 197.
 - 22) Venkatesh P, Kasi A. Pancrelipase Therapy. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed June 30, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534816/>
 - 23) 日本消化器学会. 慢性膵炎診療ガイドライン 2015 (改定第2版). 南江堂, 東京, 2015.