

## 膵炎の治療

## アドバイス

小動物臨床における「膵炎」の位置づけは、犬および猫の PLI(膵特異性リパーゼ免疫反応活性)が商業的に検査可能になることで革命的に進化した<sup>4)</sup>。特に猫の膵炎は従来考えられていた発症率を遥かに上回ることが明らかになり、その多くは慢性膵炎で犬の膵炎と異なり、胆管肝炎および炎症性腸疾患との関連性(三臓器炎: Triaditis)を考慮した症候群としてとらえる必要がある(表2)。

一方犬の膵炎は急性膵炎が主体で、高脂血症、高脂肪食や無分別な食事管理および遺伝的素因が主な発症因子として考えられている。

このように、犬と猫では膵炎の病理発生が明らかに異なるため、治療に関してもこれらを十分考慮する必要がある(表1)。

## 病態と診断

## 急性膵炎と慢性膵炎

膵炎分類の基準(ゴールドスタンダード)は病理組織学的変化である。

急性膵炎の病理組織学的基準は膵腺房組織の壊死、浮腫および好中球の浸潤を特徴とし、臨床症状が激烈で致命率が高いため、適切な救急療法が救命の重要な鍵となる。一方、慢性膵炎の病理組織学的基準は、膵腺房組織へのリンパ球浸潤および線維化で、臨床症状が非特異的で曖昧な事が多く、致命率は高くないが、慢性経過をたどり膵内分泌腺(糖尿病)および外分泌腺(膵外分泌機能不全)の機能不全に発展する可能性がある

る(表3)。

猫の膵炎のおよそ90%は慢性膵炎で、従来はその多くが臨床上見逃されていたと考えられ、fPLI(猫膵特異性リパーゼ免疫反応活性)検査の確立によって臨床例が劇的に増加している(表4)。犬の急性壊死性膵炎の診断もまた、cPLI(犬膵特異性リパーゼ免疫反応活性)のような簡便な膵炎の診断法が確立されるまでは、試験開腹や膵生検、探査的腹腔洗浄法、超音波検査、X線検査、血清リパーゼ・血清アミラーゼなど幾つかの所見を組み合わせて総合的に診断する必要があるが、一般臨床医にとっては他の急性腹症との鑑別の必要性も含めてかなり頭を悩ませる病気であった<sup>12)</sup>。

表1 犬と猫の膵炎の相違点<sup>\*)</sup>。

犬と猫の膵炎の相違点	
[ 犬 ]	[ 猫 ]
膵炎のタイプ	
急性膵炎が多い	慢性膵炎が多い
原因	
高脂肪食、高脂血症、遺伝的素因	三臓器炎(IBD、胆管肝炎)と関連
開腹手術による膵臓の損傷、高Ca血症	多くの場合原因不明 ハイライズシンドローム、交通事故、 有機リンなど
臨床症状	
上腹部痛、嘔吐、食欲不振	不明確
DIC、SIRSに発展する可能性あり	食欲不振、嘔吐、黄疸など非特異的症状

表2 猫の三臓器炎の概要<sup>\*2</sup>。

Feline Triaditis : 猫三臓器炎	
定義：以下の3疾患の併発(①~③)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>胆管肝炎の猫                             <ul style="list-style-type: none"> <li>①83%がIBDを併発</li> <li>②50%が膵炎を併発</li> <li>③39%がIBDと膵炎を併発                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>腎炎を併発する場合あり</li> <li>実験的には証明されていない(推論の域)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>品種好発性なし</li> <li>性差なし</li> <li>年齢                             <ul style="list-style-type: none"> <li>胆管肝炎：中齢から高齢に多い</li> <li>IBDと膵炎は年齢傾向なし</li> </ul> </li> </ul>	

表4 fPLIの感度および特異性<sup>\*3</sup>。

膵炎に対するfPLIの感度と特異性		
感度	膵炎を検出する能力	
中等度~重度	100%	全体で
軽度	54%	67%
特異性	膵炎を否定する能力	
健康猫	100%	全体で
非膵炎有病猫	67%	92%

## 最新の治療

### 急性膵炎の治療

膵炎に特異的な治療は無く、以下(表5)のような様々な支持療法を組み合わせる必要がある。

#### (1) 原因の除去

急性膵炎は生命にかかわる病態であるため、集中治療が必要になる。膵炎の原因の多くは特定できないが、原因が除外できる場合にはその原因を取り除く必要がある。

#### (2) N.P.O.(絶食療法)

食物摂取による膵酵素の活性化刺激を抑制する目的で、歴史的に絶食療法が推奨されてきたが、現在は激しい嘔吐を伴わない限り絶食療法は推奨されない。絶食療法は嘔吐が認められる場合も最長で12~24時間程度とし、水、スープ、流動食(低脂肪)などによる経口的な栄養補給を開始することが治療率の改善や絨毛

表3 急性膵炎と慢性膵炎の比較。

	急性膵炎	慢性膵炎
病理組織学的	腺房壊死。浮腫と炎症(好中球浸潤)と膵周囲脂肪組織の壊死。慢性に移行しない・完全治癒(構造と機能)が期待可能。	リンパ球性炎症と線維化および永久的構造破壊。同時に好中球性炎症が認められる場合は、慢性膵炎の急性期。
臨床症状	重度から致命的(壊死性膵炎)。軽度または不顕性(希)。	軽度。軽い間欠的な胃腸症状(最も多い)。慢性の急性期は急性膵炎と鑑別不能。
診断	膵酵素値および超音波検査は高い感度(慢性に比べ)。	膵酵素、超音波は感度が低い(急性に比べ)。診断が難しい。
致命率と長期予後	高い致死率、しかし長期の続発症は少ない。	最終的に膵内分泌、外分泌の機能不全に発展(DM, EPI)。

表5 急性膵炎に対する治療手順。

1. 原因物質の除去
2. N.P.O.⇒重度の嘔吐を伴う場合にのみ短期間行う
3. 静脈内輸液
4. 補助療法—血漿 10mg/kg
5. 疼痛緩和—フェンタニル、ブトルファノール
6. 制吐剤—α2又は5HT <sub>3</sub> 拮抗剤
7. グルコン酸Caの補充
8. H1, H2ブロッカー
9. 低用量ドパミンの点滴—5 μg/kg/min
10. 広範囲スペクトル抗生物質

萎縮の防止につながる事が証明されている。さらに絶食療法は消化管内細菌の体組織内への侵入(トランスロケーション)を増長させ敗血症を招く<sup>8)</sup>。

#### (3) 静脈内輸液療法

人の医療と同様に、高カロリー輸液は推奨されていない。急性膵炎の治療においては経口・経腸栄養療法を可能な限り行う必要がある。急性膵炎によって炎症性カスケードが活性化すると最終的にDICや全身性炎症反応症候群(SIRS)に発展する可能性があるため、輸液療法とともにDICの予防や新鮮凍結血漿の投与なども考慮する必要がある。副腎皮質機能亢進症の併発はAT III活性を抑制するため、特にDICへの発展に注意が必要である<sup>7)</sup>。

#### (4) 疼痛緩和

膵炎に特異的な治療は無いが、「疼痛緩和」療法はもっとも重要な治療要素のひとつと考えられる。犬の急性膵炎では犬座姿勢、上腹部圧痛、嘔吐、食欲不振などの臨床症状が比較的明確であるが、猫は「痛みを隠す天才」であり、疼痛の有無を注意深く観察する必要がある。このようなことから、急性膵炎と診断した場合はほぼ全症例に対して「痛み」が存在することを前提に疼痛管理を徹底する必要がある。

疼痛管理に当たって、NSAID'sの使用も中等度までの痛みに対しては効果的であるが、脱水がある場合には腎血流量の減少が加速される恐れがあるため注意が必要である。

したがって、膵炎の疼痛管理はオピオイド(麻薬性鎮痛剤)が主流になる。フェンタニルの持続点滴、フェンタニルパッチを筆者は好んで使用している。ブトルファンールも利用しやすい鎮痛剤である。消化酵素剤(膵臓酵素製剤:Pancreazimeなど)の併用が腹痛の緩和効果を示すとして推奨している研究者もいる。

#### (5) 制吐剤

意外にも「下痢」は膵炎の臨床症状として必発の症状ではない。しかし、腹部痛を原因とする「嘔吐」の発現頻度は高く、積極的な制吐療法が治療成功の鍵になる。制吐剤投与に際しては消化管の閉塞、捻転、重積などの有無を常に留意する必要がある。

膵炎に対する制吐剤としては5-HT<sub>3</sub>受容体阻害剤(オンダンセトロン・ドラセトロン)が効果的である。ドパミンD2受容体遮断薬のメトクロプラミドは最近では使用しないようになっている。猫はドパミン受容体への依存度が人や犬に比べて低いため、メトクロプラミドの効果自体が疑問視されている。

5-HT<sub>3</sub>受容体阻害剤は非常に高価であるため、日常臨床で気軽に応用しにくい面がある。まだ日本では発売されていないが(2010年8月現在)NK1受容体阻害剤のクエン酸マロピタント(Cerenia:fizer)は非常に効果的な制吐剤として注目されている<sup>1,3)</sup>(表6)。

#### (6) 低カルシウム血症

膵炎によって膵液が腹腔内に漏出すると、腹腔内の脂肪が膵液の作用を受けてトリグリセリドに変化する。このトリグリセリドが血中のイオン化カルシウムと結合すると低カルシウム血症に発展するため、膵炎に伴う低カルシウム血症は予後不良因子として重要な意義(腹腔内への膵液の漏出)を持っている。治療は、グルコン酸カルシウムを持続点滴で緩徐に静脈内投与する(表7)。

#### (7) 広範囲スペクトラム抗生物質

一般的に急性膵炎は無菌的に発症するが、壊死および炎症は細菌の移動増殖を引き起こしやすい。主な原因菌は*E.Coli*などの大腸菌で、これまでに考えられていたより細菌の増殖が起こりやすい。一般的にエンロフロキサシン、アンピシリンなどは膵臓への移行性が高い。セフトキシム(50mg/kg IM q8hr:Widdison 1994)も推奨されている。

#### (8) 空腸造瘻術(Jejunostomy tube)

人の膵炎患者では、早期に経腸栄養療法を適用した方が良好な治療経過を示すことが証明され、小動物の膵炎の治療においても、経腸栄養療法は高カロリー輸液療法などの非経口的栄養療法に比べて優れていると考えられる<sup>6, 11, 13)</sup>。この場合、十二指腸をバイパスして空腸へ栄養チューブを留置する「空腸チューブ造瘻術」を行うことで、膵臓への刺激を最小限に抑えながら栄養補給が可能になる<sup>5)</sup>(図1~5)。ただし、設置可能なカテーテルの直径に制限があるため、流動性の高い栄養食に限定される。

#### (9) 食事療法(表8)

##### ● 食事投与の是非と食事による膵臓刺激のジレンマ

健康犬における膵液の分泌は、十二指腸に流入した食物(特に脂肪とアミノ酸)による刺激によって誘発される。絶食療法や高カロリー輸液療法(TPN)を行えば膵液分泌の刺激は起こらない。このことが獣医領域での膵炎治療に対する絶食療法を正当化していたが、最近の人医療では、経腸栄養療法が高カロリー輸液など

表6 犬および猫の膵炎に一般的に使用される薬剤。

薬剤・区分	用量	投与経路	投与間隔
<b>制吐剤</b>			
オンダンセトロン*	0.1mg/kg	IV(ゆっくり)	6~12hr
Ondansetron	0.1~1 mg/kg	PO(犬)	12~24hr
マロピタント**	1 mg/kg	SC	24hr
Maropitant	2 mg/kg	PO	24hr
<b>鎮痛剤</b>			
ブプレノルフィン***	0.005~0.015mg/kg	PO, SC, IM, IV	6~12hr
Buprenorphine			
ブトルファノール	0.2~0.4mg/kg	SC	6 hr
Butorphanol			
フェンタニル	0.004~0.01 mg/kg	IV, IM, SC	2 hr
Fentanyl			
	0.001~0.004 mg/kg/hr	CRI	
	パッチ	経皮パッチ貼付	3~4日間
モルヒネ Morphine	0.5~2.0mg/kg	SC, IM(犬)	3~4 hr
	0.1~0.4mg/kg	SC, IM(猫)	3~6 hr

\*オンダンセトロン  
 ・ゾフラン注：グラクソ・スミスクライン 2 mg/mL/A  
 ・ゾフラン錠：グラクソ・ウエルカム 2 mg/tab  
 \*\*マロピタント：Maropitant Citrate  
 ・CERENIA™：Pfizer Animal Health US  
 \*\*\*ブプレノルフィン  
 ・レベタン注：大塚 0.2, 0.3, 1.5mg/mL/A,

表7 低カルシウム血症に使用される薬剤。

薬剤	製剤名	カルシウム含有量	用量	備考
グルコン酸カルシウム(カルチコール注射液)	8.5%：5 mL, 10mL	7.85mg/mL	A) 効果が出るまでゆっくり IV(0.55mL~1.75mL/kg IV)	徐脈またはQTの延長が認められたら中止。
			B) 5~15mg/kg/hr IV	Ca濃度を正常に維持するための持続点滴。
			C) 希釈して皮下投与	Ca塩は重度の皮膚壊死を引き起こす。現在推奨されていない。
塩化カルシウム(塩化Ca補正液)	1 mEq/mL：20m	1.11g/20mL(0.5mol/L)：55.5mg/mL	5~15mg/kg/hr IV	皮膚および血管刺激性が強いため、必ず静脈投与。

の非経口的栄養補給療法より、治療効果が高いことが証明されている。

空腸チューブ(十二指腸より遠位のため膵臓に食物刺激を与えない)による経腸栄養療法は急性膵炎を悪化させることなく栄養補給が可能で、高い治療効果および救命率を示すとともに、治療期間の短縮効果も認められ急性膵炎の治療における栄養補助療法として非

常に適している(図5)。さらに、経腸栄養療法は膵臓刺激の軽減だけでなく全身性炎症反応や腸内細菌の移動(体組織への侵入)を減少させる効果も高い。

●回復期の膵炎の動物に適した栄養補給は？

嘔吐や腹痛が無くなり食欲が発現した場合には、通常の自由摂食(低脂肪・高消化性のフード)を開始する。



図1 空腸造瘻チューブ設置術の写真。チューブを皮下、腹筋に事前に通しておく。空腸に小切開を施す(1～1.5 cm)<sup>\*5</sup>。

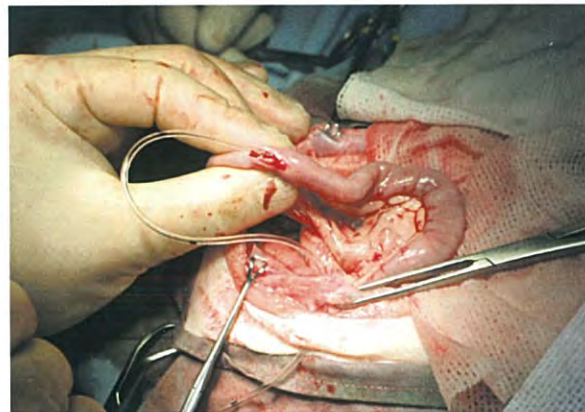


図2 空腸にチューブを刺入したところ<sup>\*6</sup>。

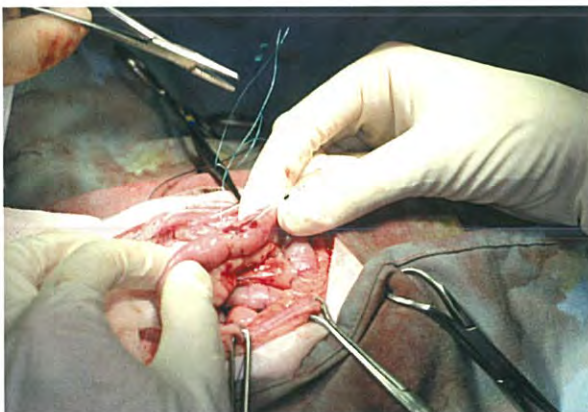


図3 シェーマで示すように、吸収性縫合糸を用いてマツトレス縫合でチューブを腸管に固定<sup>\*7</sup>。



図4 チューブ固定直後に生食を注入して通過を確認する<sup>\*8</sup>。

脂肪含有量(乾物量)は<15%が理想的である。犬の場合、肥満は膵炎のリスクファクターであるため、体重コントロールも再発予防の観点から重要である。

猫の膵炎では、IBDを併発していることが多く、消

化不良とともに食物抗原に対する反応性(食物アレルギー)を考慮して「加水分解蛋白食」が推奨されている。加水分解蛋白食は、消化吸収が容易で、膵炎およびIBDの両方に対して効果的な療法食となりうる。

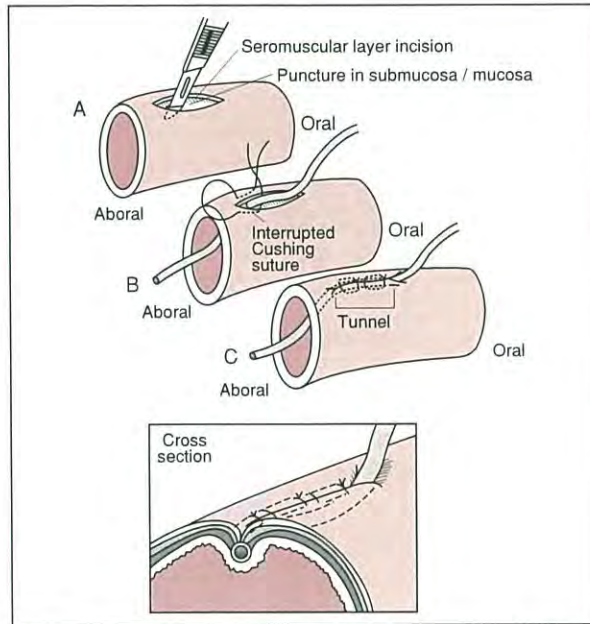


図5 空腸造瘻チューブ設置術(Small Animal Surgery 3rd EDを参考に作成)。

表8 食事療法のポイント\*4。

栄養, 食事管理
絶食療法
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 嘔吐症状のある場合のみ</li> <li>• 長期 → 消化管繊毛萎縮, 脂肪肝!</li> <li>• 12~24時間絶食                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 少量の水(氷)から開始 → 低脂肪食</li> <li>・ 猫はアミノ酸が膵液分泌の引き金 蛋白含有量(30~45%)</li> </ul> </li> </ul>
経腸栄養補給療法
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 経十二指腸(経食道, 胃瘻)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 膵臓への細菌流入抑制</li> <li>・ 全身性炎症反応の抑制効果</li> <li>・ 2~4日以上絶食, 絶水が必要な場合</li> </ul> </li> </ul>

### (10) その他の治療

猫の慢性膵炎とIBDおよび胆管炎の併発は「猫の三臓器炎: Feline Triaditis」と呼ばれ、非常に重要な課題である。膵炎に併発する炎症性疾患(IBDおよび胆管炎の一部)は、グルココルチコイドの投与を正当化することができる。膵炎との合併症に対するグルココルチコイド療法が膵炎を悪化させるという証拠は現在のところ認められていないため、炎症性疾患の併発がある場合には積極的な使用を考慮すべきである<sup>3)</sup>。

猫の膵炎および膵炎に伴う低コバラミン血症(回腸終末部吸収不良の指標のひとつ)に対して、コバラミ

ン(ビタミンB12)療法は推奨できる補助療法となる<sup>14)</sup>。

新鮮凍結血漿の輸液療法(自然の蛋白分解酵素阻害物質として)は重度の急性膵炎発作に対して有効な治療手段と考えられるがその有効性に関してはまだ証明されていない<sup>5)</sup>。

膵炎が、膵膿瘍、大型偽嚢胞または完全胆管閉塞などを併発している場合には外科療法の適用が必要になる可能性がある。その他の多くの治療薬(例; ドパミン, ソマトスタチン, グルカゴン, H1およびH2受容体阻害薬など)が急性膵炎(および一部の慢性膵炎)の治療に用いられ、ある程度の効果が認められているが、

犬および猫の慢性膵炎に対しては臨床的な効果は証明されていない<sup>3,5)</sup>。



## column

## PPNとTPN

完全非経口栄養療法(total parenteral nutrition : TPN)は生体に必要な栄養を100%静脈から投与する方法で、高浸透圧になるため中心静脈(犬は頸静脈)などの太い静脈からしか行えない。

部分的非経口栄養療法(partial parenteral nutrition : PPN)は、末梢の静脈等を利用して、生体に必要な栄養の

一部を補給する方法で、他の方法で必要量は補充する必要がある。

TPN = 完全静脈栄養 = 高カロリー輸液は非経口栄養療法として経静脈的に生体に栄養補給を完全に満たす事を目的の方法でIVH(intervenous hyperalimentation)と同義。現在は高カロリー輸液よりTPNの用語を使うことが一般的。

to

VT

## VTに指導するときのポイント

- ・入院治療中は嘔吐、下痢、食欲の有無が重要な治療要素になるため、VTはこの点を十分注意して動物の看護に当たり、これらに関する問題点が発見された場合には、早急に担当獣医師に伝えること。
- ・猫は、食欲廃絶が長期間持続すると「脂肪肝」症候群に発展することを十分認識させる。
- ・VTは、強制給仕法、チューブフィーディングなどのテクニックを適正に身につける必要があることを認識させる。
- ・膵炎の臨床症状は嘔吐、食欲不振など非常に非特異的であるため、注意深い観察・看護が必要であることを伝える。

to

family

## 動物の家族に伝えるポイント

- ・犬および猫の急性壊死性膵炎は生命にかかわる重大な疾患であり、集中治療が必要であることを認識してもらうこと。
- ・犬の膵炎は多くの場合高脂肪食、肥満、無分別な食事管理などが原因となるため、治癒後もこの点を十分指導すること。特に高脂肪食や高脂肪のおやつなどは絶対に避けるよう指導。
- ・猫の膵炎は、多くの場合単独疾患ではなくIBD(炎症性腸疾患)、胆管肝炎、脂肪肝、腎炎などの合併症を伴うため、膵炎以外の病気にも注意を払う必要があることを説明。
- ・膵炎の確定診断は、本来病理組織検査で行うことが基本であるが、最近PLI(血清膵特異性リパーゼ免疫反応活性)の測定により、かなり高い精度で診断が可能となったことを説明する。

※1～※8：「勤務獣医師のための臨床テクニック・3」(チクサン出版社)、12章／「猫の膵炎とその随伴症の治療(自著)」より転載または一部改変して転載。

## ■参考文献

- 1) D S Ramsey, K Kincaid, J A Watkins, J F Boucher, G A Conder, G A Conder, J S Eagleson, R G Clemence : Safety and efficacy of injectable and oral maropitant, a selective neurokinin 1 receptor antagonist, in a randomized clinical trial for treatment of vomiting in dogs. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics Volume 31 | Issue 6(December 2008)
- 2) Daniëlle Gunn-Moore :Feline Triaditis, British Small Animal Veterinary Congress 2009
- 3) De la Puente-Redondo VA, Tilt N, Rowan TG et al. Efficacy of maropitant for treatment and prevention of emesis caused by intravenous infusion of cisplatin in dogs. Amer J Vet Res 2007; 68: 48-56.
- 4) Forman MA, Marks SL, De Cock HEV, et al. Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. J Vet Intern Med 2004;18:807-815.
- 5) Freeman LM, Labato MA, Rush JE et al. Nutritional support in pancreatitis: a retrospective study. J Vet Emergency and Critical Care 1995; 5: 32-40.

- 6) Heinrich S, Schafer M, Rousson V et al. Evidence-based treatment of acute pancreatitis – A look at established paradigms. *Ann Surg* 2006; 243: 154-168
- 7) Jennings M, Center SA, Barr SC, Brande D : Successful treatment of feline pancreatitis using an endoscopically placed gastrojejunostomy tube. *JAAHA* 37(2): 145-172, 2001
- 8) Kathryn E. Michel : Clinical nutrition : Nuturition for patients with acute pancreatitis, *Veterinary Tecnician* Jan 2005 Vol26, No1
- 9) Kenneth W.S. : Current Concepts of the Pathogenesis and Pathophysiology of Acute Pancreatitis in the Dog and Cat, *Compend Contin Educ Pract Vet*. February 1993;15(2):247-254.67Refs
- 10) Kenneth W. Simpson, Pancreatitis in the Dog ,*Western Veterinary Conference* proceeding 2009
- 11) Kingsnorth A O'Reilly D. Acute pancreatitis. *Br Med J* 2006; 332: 1072-1076.
- 12) Margie Scherk : Feline Pancreatitis, *Atlantic Coast Veterinary Conference* proceeding 2007.
- 13) Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 2524-2536.
- 14) Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypocobalaminemia. *J Vet Intern Med* 2005;19:155-160.
- 15) Steiner JM, Williams DA. Feline exocrine pancreatic disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999;29:551-575.
- 16) Williams DA. The pancreas. In: Strombeck DR, Guilford WG, Center SA, et al, eds. *Small Animal Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996:381-410.

竹内和義(たけうち動物病院)