

慢性胰臟炎的內科治療

洪宏緒¹ 蘇正熙² 李壽東¹

振興醫療財團法人振興醫院 ¹胃腸科 ²一般外科

摘要

在傳統的定義上慢性胰臟炎是指永久性不可逆轉的胰臟傷害。這些傷害同時造成結構以及功能的異常，包括：慢性發炎、纖維化、脂肪瀉、以及糖尿病。慢性胰臟炎的治療主要在於症狀的緩解。腹痛是最常見的臨床症狀，也是最常見減少生活品質的因素。腹痛的治療包括：止痛藥、抗氧化劑、胰臟酵素治療、以及內視鏡治療。內視鏡治療的目的是藉由減少胰管的阻塞增加胰液的引流。然而，內視鏡的治療常受限於胰管的解剖構造。近年來，內視鏡的治療配合體外震波碎石術 (extracorporeal shock-wave lithotripsy, ESWL) 可以增加胰管結石的移除率以及疼痛的控制。消化不良 (maldigestion) 發生在胰脂肪酶分泌量小於正常量 10% 的時候。胰臟酵素治療是主要治療脂肪瀉的方式。胰臟酵素治療失敗通常是多重因素的，包括：劑量不足、病人順從性不佳、藥物劑型不佳、或是伴隨有其他疾病。糖尿病在慢性胰臟炎的病人所使用的胰島素劑量，通常比一般胰島素阻抗的第二型糖尿病來的少。在慢性胰臟炎的糖尿病人低血糖的風險較高，需要小心照看。雖然慢性胰臟炎有許多的治療的方式，但是成功的治療需要病人良好的順從性配合。

關鍵詞：慢性胰臟炎 (Chronic pancreatitis)

腹痛 (Abdominal pain)

消化不良 (Maldigestion)

糖尿病 (Diabetes)

內視鏡治療 (Endoscopic therapy)

體外震波碎石術 (Extracorporeal shock-wave lithotripsy, ESWL)

引言

慢性胰臟炎的病理生理學仍未完全明瞭，主要有以下幾個假說。第一：胰管阻塞 (ductal obstruction) 假說，由於狹窄或是結石阻塞造成慢性胰臟炎。¹ 第二：毒性代謝產物假說，由於酒精及其代謝產物 (toxic-metabolic) 造成胰臟破壞，進而造成慢性胰臟炎。第三：壞死纖維化

(necrosis fibrosis) 假說，由於反覆急性胰臟炎造成細胞凋亡，因而造成慢性胰臟炎。¹

流行病學

慢性胰臟炎在解剖的大體中發現的比率大約 5%。² 綜合多個研究顯示，盛行率大約是每十萬人中有 50 人，發生率是每十萬人中有 5 至 10 人。³ 在西方國家酒精佔了慢性胰臟炎 70%

的成因。⁴酒精使用量跟慢性胰臟炎增加呈線性關係，然而並沒有一個明確的飲酒量的閾值會造成慢性胰臟炎。大部分的病人需要至少五年（大部分是十年）的飲酒，而且超過每天 150 公克的酒精，才會造成慢性胰臟炎。⁴

然而，只有 3 至 15% 的重度飲酒者會產生慢性胰臟炎，因此必定有其他伴隨的因素。可能的伴隨因素包括：基因的多型性及突變、高脂肪及高蛋白質飲食、酒精的種類及飲酒方式、抗氧化物質及微量元素的缺乏，以及抽菸。在這些伴隨因素中，抽菸是最重要的因素，因為 90% 慢性胰臟炎都有抽菸，而且抽菸也會造成較快速的胰臟鈣化，較常見胰臟癌，以及死亡率的增加。⁵

臨床表徵

慢性胰臟炎常見的臨床表徵包括：腹痛、脂肪瀉 (steatorrhea) 及糖尿病。⁶

腹痛是慢性胰臟炎最常見的臨床問題。造成慢性胰臟炎的疼痛主要有兩的機制：一、胰管壓力增加及胰臟缺血；二、周邊及中樞受器神經 (nociceptive nerves) 改變。

脂肪瀉發生在胰脂酶分泌小於 10%，在嚴重的慢性胰臟炎，脂肪蛋白質以及碳水化合物消化都會發生問題。慢性胰臟炎造成的腹瀉，比較少有水瀉、脹氣及絞痛的症狀。蛋白瀉 (azotorrhea) 發生在胰蛋白酶分泌小於 10%，病人通常會有腹瀉以及體重減輕，糞便通常有惡臭。脂肪的消化異常通常比蛋白質及碳水化合物消化異常要嚴重且較早發生。原因包括以下幾點：一、脂肪的消化主要 (80%) 是靠胰臟分泌脂肪酶；二、在慢性胰臟炎脂肪酶較早產生缺乏的現象；三、脂肪酶對酸的敏感度較高，當慢性胰臟炎時，胰臟分泌的碳酸減少，十二指腸變成較酸性的環境，進而造成脂肪酶不活化；四、十二指腸變成較酸性的環境，也會造成膽鹽的沉積，使得脂肪乳化不完全，進而影響脂肪的消化及吸收；五、脂肪酶比其他酵素較易被蛋白酶分解。

在慢性胰臟炎的病人糖尿病發生的機率與脂肪瀉差不多，尤其常發生在胰臟部分切除

後，早期胰臟鈣化，或熱帶性胰臟炎 (tropical pancreatitis)。大約一半的病人需要胰島素，由於慢性胰臟炎病人的 alpha 細胞 (產生昇糖素) 及 beta 細胞 (產生胰島素) 同時受損，因此過度嚴謹的胰島素治療，可能增加嚴重且持續低血糖的風險。

慢性胰臟炎的治療

一、腹痛

治療主要是針對慢性胰臟炎的症狀，常見的有腹痛、消化不良 (maldigestion)、脂肪瀉、糖尿病。腹痛是最常見也是最需要藥物治療的症狀。⁷大部分慢性胰臟炎的病人需要某種程度的止痛藥物治療，因此有一定程度的止痛藥物成癮的風險，雖然成癮不容易定義，但是一般而言成癮的風險約在 10 至 30%。即便如此止痛藥物仍然是需要的給予的，為了減少藥物成癮的機會，最好由固定單一醫師為其診治及追蹤評估。戒酒及戒菸是必須的，雖然戒酒不一定能改善腹痛，但是持續喝酒抽菸會增加死亡率，研究顯示，戒酒可將腹痛比率由 53% 下降至 26%，而且可以減少腹痛發作的次數。⁸

由於 CCK 可以刺激胰臟分泌，增加胰管壓力，甚至胰管阻塞時胰液分泌，反而造成酵素進入胰臟組織，因此造成疼痛。胰臟酵素補充治療是把蛋白酶送至十二指腸或是近端空腸，可以抑制胰臟分泌，這是因為蛋白酶在這段小腸可以破壞 CCK 釋放因子 (CCK releasing factor)，因而減少 CCK 分泌，進而抑制胰臟分泌，減少疼痛。然而，胰臟酵素補充治療是否真能減少疼痛目前仍有所爭議。⁹

(一) 腹痛的內視鏡治療

內視鏡治療在慢性胰臟炎的疼痛，主要是藉由解決胰管阻塞促進引流而減少疼痛，然而，由於胰管的解剖構造內視鏡治療並非每個病人都適合，因為慢性胰臟炎的胰管常伴隨著擴大以及狹窄，胰管的擴大本身不見得會造成疼痛，因為擴大的胰管不見得壓力就會高，而且狹窄及結石如果發生在胰臟中段或尾端，內視鏡治療本身是有困難的。¹⁰

內視鏡治療包括胰管括約肌切開術、胰管

支架置入、胰管結石移除、體外震波碎石合併內視鏡治療等。¹¹ 胰管括約肌切開術通常在胰管支架置入或胰管結石移除前做。胰管支架置入成功率約 90%，而置入後約有一半至三分之二的病患疼痛改善，但是選擇胰管支架置入術的病人的前提是，這些病人的疼痛是由於胰管壓力過大所造成的，因此不是每個病患都適合。而支架移除的時機是根據病患的臨床症狀而定，而非影像學是否有改善。即便胰管支架置入有改善的病患，最終仍有三分之一到一半的病人腹痛復發。胰管結石移除相對而言較為困難，因此只適用在部分病患。困難移除的情況包括：太多結石、石頭發生在胰臟體部或尾部、石頭產生在側枝胰管裡面、或石頭前方有狹窄等，因此胰管結石的移除有可能需要先做體外震波碎石。

(二) 腹痛的內視鏡結合體外震波碎石治療

體外震波碎石最早用在胰管結石是 1987 年的 Dr. Sauerbruch T.¹² 體外震波碎石可將石頭打碎至可以移除的大小，或是可以通過狹窄的大小，因而減少阻塞。體外震波碎石主要的適應症主要有兩類病人：(1) 較大的胰管結石在一個擴大的胰管中間 (2) 多顆胰管結石合併胰管狹窄。禁忌症包括：凝血功能異常、懷孕、心律調節器、有動脈瘤在震波碎石路徑上。相對禁忌症為有門脈高壓及側枝循環。¹³ 整體而言，體外震波碎石的併發症小於 10%。平均胰管結石移除率約 60%，約有 75 至 90% 的病患胰管結石移除後疼痛症狀有改善。^{14,15}

(三) 手術治療

手術治療一般是保留到藥物治療失敗後，仍然無法忍受的腹部疼痛

其他的適應症包括：產生鄰近器官的併發症 (十二指腸、脾靜脈、膽道)、無法以內視鏡或是放射科方式治療的偽囊腫、胰臟痛管、懷疑胰臟癌症。¹⁶⁻¹⁸

手術治療包括：胰管引流、切除部分胰臟、或是同時引流併切除部分胰臟。另外還有一較少用的方式，神經節阻斷術 (nerve block) 可以減少腹部疼痛。由於胰臟的痛覺是經由 celiac plexus 傳遞，因此可以藉由電腦斷層導引，或是

內視鏡超音波導引破壞 celiac plexus，進行神經節阻斷術進而減少疼痛。¹⁹

二、消化不良

消化不良包括脂肪、蛋白質、以及碳水化合物的消化不良，但是脂肪的消化不良是較主要的問題。每餐平均需要 30000IU(90000USP units) 的脂肪酶到小腸，才能解決脂肪瀉。²⁰ 這個量的脂肪酶大約是正常胰脂酶分泌量的 10%，然而服用的酵素是否能在腸道有足夠的活化態，是解決的關鍵。因此，可以考慮使用胃藥提高胃的酸鹼值，減少服用的酵素被胃酸破壞。酵素治療有沒有效果可以就臨床表現來觀察，包括：腹瀉是否改善？糞便中是否看不到油滴？以及體重是否增加？

另外，可以定期評估脂溶性維他命是否足夠，尤其是維他命 D，以及因為維他命 D 缺乏所產生的骨質缺乏或骨質疏鬆症。因此適當的酵素治療可以改善病人的營養狀態體重以及生活品質。²⁰ 酵素治療失敗的因素可能有以下幾種，最常見的是劑量不足，由於病人藥物順從性不佳服藥劑量不夠導致；第二種是可以使用胃藥提升胃酸鹼性減少酵素在胃中被破壞；第三種是酵素在整個用餐過程中最好是均勻分配，為達到此目的，少量多餐可使酵素與食物混合較為均勻；第四可嘗試改變藥物劑型。如果以上的嘗試都失敗的話則必須考慮其他腹瀉的因素。

三、糖尿病

糖尿病是慢性胰臟炎病患的一個獨立的死亡預測因子。致死因素可能由於糖尿病造成的小血管病變所導致，甚至是因為藥物治療所導致的低血糖。酮酸中毒 (ketoacidosis) 較不常見，由於酒精濫用慢性胰臟炎病患血糖控制較為困難，因此盡量避免過度嚴格的血糖控制，以免因為低血糖而造成嚴重的併發症。慢性胰臟炎病患所需要的胰島素劑量，通常比第一型糖尿病患所需的胰島素劑量要低。只有因為高脂血症所造成的慢性胰臟炎病患需要嚴格的血糖控制，因為這類病患的血糖控制能促進血中脂肪的控制。

併發症治療

另外一大類的治療則是慢性胰臟炎的併發症治療，包括：偽囊腫 (pseudocyst)、腸胃道出血、膽道阻塞、十二指腸阻塞、胰臟痛管、惡性腫瘤、蠕動異常 (dysmotility)。⁵ 由於篇幅限制本文僅就偽囊腫的治療加以詳述。

偽囊腫發生比率大約 25% 最常見在酒精性慢性胰臟炎。^{21,22} 最常見的症狀是腹痛，其他症狀包括，腹部腫塊、噁心、嘔吐、黃疸、出血等，至少有一半的病患血中的脂肪酶及澱粉酶會上升，因此持續的血中的脂肪酶及澱粉酶會上升時，須注意是否有偽囊腫發生。偽囊腫產生併發症的比例大約 20 至 40%，小於 6 公分，沒有症狀，沒有併發症的偽囊腫可以保守治療，偽囊腫治療包括手術，經皮引流，或是經內視鏡引流。經皮引流偽囊腫較不建議，因為偽囊腫可能伴隨著胰管阻塞，因此經皮引流可能造成經皮瘻管。

內視鏡引流偽囊腫可以經由胰管開口，或是穿過胃壁、十二指腸壁引流。

所選擇的位置則根據偽囊腫所在的位置，如果偽囊腫與總胰管有相通且位在胰臟頭部，則可以考慮經由胰管開口引流，其他則藉由內視鏡造瘻術經胃壁或十二指腸壁引流，成功率約在 70 至 90%。目前內視鏡引流術已經是第一線考慮的治療方式，內視鏡引流併發症約 10%，大部分併發症與引流支架的置放有關，

包括出血、穿孔、感染等，如果術前可以用內視鏡超音波檢查避開胃壁上的血管，減少穿刺所造成的出血，可以減少併發症的產生。在診斷偽囊腫時，內視鏡逆行性膽胰管攝影術 (ERCP) 通常不需要，但是有些情況可以考慮 ERCP 包括診斷胰管狹窄，胰管破洞，以及胰管支架治療。

手術引流通常包括偽囊腫引流以及胰管引流，長期成功率約 90%，死亡率小於 3%。雖然偽囊腫術後再發生率只有 10%，但是長期追蹤腹痛發生率可能高達一半的病人，因為慢性胰臟炎的腹痛原因複雜，沒有偽囊腫的病人也可能會有腹痛的情況。

結 論

慢性胰臟炎由於致病機轉不完全明瞭，因此治療主要是以症狀為主，對於胰管結石，內視鏡結合體外震波碎石是可以考慮的一個治療選擇，然而慢性胰臟炎的治療最好由固定醫師長期追蹤，以增加病患醫囑的順從性及治療的效果。

參考文獻

1. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-73.
2. Olsen TS. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica. Section A, Pathology* 1978; 86A: 361-5.
3. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *The American journal of gastroenterology* 2011; 106: 2192-9.
4. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
5. Levy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert AM, Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2006; 30: 838-44.
6. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993; 54: 148-55.
7. Anaparthi R, Pasricha PJ. Pain and chronic pancreatitis: is it the plumbing or the wiring? *Current gastroenterology reports* 2008; 10: 101-6.
8. Strum WB. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis. Effect on pain and outcome. *Journal of clinical gastroenterology*. 1995; 20: 37-41.
9. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 1997; 92: 2032-5.
10. Tringali A, Boskoski I, Costamagna G. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 2008; 22: 145-65.
11. Adler DG, Lichtenstein D, Baron TH, et al. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2006; 63: 933-7.
12. Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, Werner R, Wotzka R, Paumgartner G. Disintegration of a pancreatic duct stone with extracorporeal shock waves in a patient with chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1987; 19: 207-8.
13. Tandan M, Reddy DN, Santosh D, et al. Extracorporeal shock

- wave lithotripsy and endotherapy for pancreatic calculi—a large single center experience. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2010; 29: 143-48.
14. Tandan M, Reddy DN. Extracorporeal shock wave lithotripsy for pancreatic and large common bile duct stones. *World journal of gastroenterology* 2011; 17: 4365-71.
 15. Tandan M, Reddy DN, Talukdar R, et al. Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2013; 78: 726-33.
 16. Blondet JJ, Carlson AM, Kobayashi T, et al. The role of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *The Surgical clinics of North America* 2007; 87: 1477-501, x.
 17. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 676-84.
 18. Mihaljevic AL, Kleeff J, Friess H, Buchler MW, Beger HG. Surgical approaches to chronic pancreatitis. *Best practice & research. Clinical Gastroenterology* 2008; 22:167-81.
 19. Michaels AJ, Draganov PV. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13: 3575-80.
 20. Forsmark CE. Chronic pancreatitis and malabsorption. *The American Journal of Gastroenterology* 2004; 99: 1355-7.
 21. Baillie J. Pancreatic pseudocysts (Part I). *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 59: 873-9.
 22. Baillie J. Pancreatic pseudocysts (Part II). *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 60: 105-13.

The Treatment of Chronic Pancreatitis

Hung-Hsu Hung¹, Cheng-Hsi Su², and Shou-Dong Lee¹

¹*Division of Gastroenterology, ²Division of General Surgery, Cheng Hsin General Hospital*

The traditional definition of chronic pancreatitis (CP) has been permanent and irreversible damage to the pancreas. The damages resulted in both structure and functional abnormalities, including chronic inflammation, fibrosis, steatorrhea and diabetes. The treatment of CP is mainly focused on the symptoms. Abdominal pain is the most common clinical problem and decreased the quality of life. The treatments for pain control included analgesics, antioxidants, pancreatic enzyme therapy, octreotide and endoscopic treatment. The general goal of endoscopic therapy is to improve drainage of the pancreatic duct by relieving ductal obstruction. However, endoscopic treatment is limited due to the pancreatic ductal anatomy. In recent years, the combination of endoscopic treatment and extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) improved the success rate of pancreatic duct stone removal and pain control. Maldigestion occurred when approximately 10% of the normal pancreatic output of lipase. Pancreatic enzyme therapy is mainly the solution for steatorrhea. The failure of enzyme replacement therapy is multi-factorial, including inadequate dose, noncompliance, inadequate formulation, and associated with other underlying disease. Diabetes mellitus is an independent risk factor of mortality in chronic pancreatitis. The dose of insulin in chronic pancreatitis is usually lower than insulin-resistant type 2 diabetes mellitus, and the risk of treatment-induced hypoglycemia should be carefully monitored. Although multiple treatment modalities are used in the treatment of chronic pancreatitis, the successful management of chronic pancreatitis relied on the good compliance of patient. (*J Intern Med Taiwan* 2016; 27: 190-194)