

膵嚢胞線維症患者の栄養障害の実態と治療の現況

研究報告者 石黒 洋 名古屋大学総合保健体育科学センター 教授

共同研究者

成瀬 達（みよし市民病院）、山本明子（名古屋大学大学院健康栄養医学）
吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）、辻 一郎（東北大学大学院公衆衛生学）
栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学）、菊田和宏（東北大学大学院消化器病態学）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査で集計された2000～2009年の患者42症例のうち、個人調査票が回収された18症例の解析を行った。最終確認時の体格については、18歳以上の10症例のBMIは 15.7 ± 1.8 (mean \pm SD) で全例18.5未満であり、18歳未満の8症例のうち、1症例は体重が、4症例は身長が $-2SD$ 以下であった。膵外分泌機能については、13症例で機能低下が確認され、そのうち8症例に脂肪便が見られた。高力価の脂肪分解酵素製剤は2症例に用いられていた。全経過において栄養障害の改善が急務である。

A. 研究目的

膵嚢胞線維症（嚢胞性線維症）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。CFTR アニオンチャンネルは、膵、消化管、気道粘膜、輸精管、汗管など全身の上皮膜細胞に発現する。CFTR の両方のアレルに重度の変異があり、CFTR 機能が5%以下に低下すると、上皮膜/粘膜を介するイオンと水の輸送が障害されるため、管腔内の粘液/分泌液が過度に粘稠となり、管腔が閉塞したり感染し易くなり、嚢胞性線維症(cystic fibrosis; CF)を発症する。

膵液中の重炭酸イオン(HCO_3^-)と水は、膵導管の上皮細胞(膵導管細胞)から分泌され、管腔膜(apical membrane)上に存在するCFTRの活性に依存する。CFではCFTR機能が失われ、膵腺房細胞から分泌された消化酵素液をアルカリ化し希釈することができないため、膵管腔内は蛋白質に富む粘稠な膵液に満たされる。そのため、膵管が拡張し、小葉間および小葉内の線維化が起き(Cystic Fibrosis of the pancreas)、膵腺房細胞が減少するため膵酵素分泌不全により脂肪便が生じる。CFTRの機能がほぼ完全

が失われる場合には、膵外分泌不全(pancreatic insufficient: PI)を伴う重症のCFを発症する。CFTRの機能が少し保たれる場合には、膵外分泌不全を伴わない(pancreatic sufficient: PS)軽症のCFを発症する。

厚生労働省の難治性膵疾患に関する調査研究班は、第1回1994年¹⁾、第2回1999年²⁾、第3回2004年³⁾、第4回2009年⁴⁾と、5年毎に全国疫学調査を行ってきた。本研究では、第4回全国疫学調査の二次調査によって回収された18症例の調査個人票を用いて、膵外分泌機能、脂肪便の有無、栄養障害の実態および治療の現況を解析した。

B. 研究方法

事務局に届いた調査個人票は、個人情報管理者が、症例の重複をチェックした上で、症例の匿名化(連結可能)を行い、症例の対応表を保管した。膵外分泌機能、脂肪便の有無、栄養障害の実態、および治療の現況を解析した。汗中 Cl^- 濃度の測定方法と結果、呼吸器症状の経過、使用された抗菌薬、呼吸器治療薬、重症度の経過などのデータは、別項“第4回膵嚢胞線維症全国調査 二次調査の解析”にまとめる。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会(2008-312, 2008年11月17日承認), および名古屋大学医学部生命倫理審査委員会(728, 2009年2月27日承認)で承認されている。

C. 研究結果

各症例の概要と栄養状態(表1)

過去10年間中の生存が確認された42症例のうち18症例の調査個人票が回収された。生存例11症例の年齢の中央値は19歳であった。7症例が死亡しており、死亡年齢は10ヶ月, 2, 18, 19, 24, 28, 37歳, 死因は6症例が呼吸器感染, 1症例が肝不全であった。

栄養状態の指標として、出生時および最終確認時の身長と体重を調査した。出生時に低体重(平均-2SD(標準偏差)以下)の症例は2例あった。最終確認時の栄養状態を、18歳以上はBody Mass Index(BMI)で、18歳以下はSDスコアで表した⁵⁾。18歳以上の10症例のBMIは 15.7 ± 1.8 (mean \pm SD)で全例18.5未満であり、18歳未満の8症例のうち、1症例は体重が、4症例は身長が-2SD以下であった。ほとんどの症例が、全経過において明らかな栄養障害を示していた。

各症例の診断基準を満たす項目(表2)

各症例について、わが国の膵囊胞線維症診断基準^{6,7)}を満たす項目を示す。各項目の陽性率は、発汗試験は16/18(89%), 膵外分泌不全是13/16(81%), 但し2症例については、脂肪便有りと記載されているが脂肪の定量などはされていない, 呼吸器症状は17/18(94%), 胎便性イレウスは9/16(56%), 家族歴は2/17(12%)であった。遺伝子解析は14症例に施行されており、CFTR 遺伝子変異は20アレルに検出されていた。

膵外分泌機能検査(表3)

膵外分泌機能検査としては、便中脂肪検査が6例, BT-PABA 試験が6例, 便中キモトリプシン測定が5例, 血中トリプシン測定が5例に施行されていた。

離乳期より進行する大量、頻回の悪臭を伴う脂肪便は膵外分泌不全の良い指標であるが、他の先天性疾患でも生じうるため、膵外分泌の低下を併せて示す必要がある。便中キモトリプシンは測定キットが製造中止となっている。便中エラスターゼ濃度の低下は膵外分泌不全の最も信頼できる簡便な検査であり^{8,9)}、酵素補充療法を行っていても判定できるが、わが国ではまだ承認されていない。BT-PABA 試験は、現

表1 各症例の概要と栄養状態

症例	性別	現在の状況	調査時年齢	死亡年齢	死因	診断年齢	出生時体重(kg)	現在/最終確認時					
								身長(cm)	体重(kg)	BMI	年齢		
1	男	改善	2歳			11ヶ月	2.9	79.9	-2.5SD	9.8	-1.7SD	2歳	
2	女	改善	3歳			4ヶ月	2.5	86.4	-2.2SD	12.5	-0.6SD	3歳	
3	男	不変	6歳			6歳	3.0	112.8	-1.2SD	16.3	-1.6SD	6歳	
4	女	不変	14歳			6歳	2.8	157.7	0.1SD	49.9	-0.2SD	14歳	
5	男	不変	14歳			10歳	3.2	157.0	-1.6SD	52.1	-0.5SD	14歳	
6	女	悪化	19歳			1ヶ月	3.3	147.1		37.0		17.1	19歳
7	男	改善	20歳			0ヶ月	1.5	139.7		27.5		14.1	20歳
8	男	不変	20歳			15歳	3.0	161.0		43.0		16.6	20歳
9	男	悪化	22歳			5ヶ月	2.4	158.0		46.1		18.5	22歳
10	男	改善	26歳			15歳		161.0		35.0		13.5	26歳
11	女	改善	34歳			11歳	2.8	154.0		32.0		13.5	34歳
12	女	死亡		10ヶ月	肝不全	3ヶ月	1.6	44.0	-10.8SD	1.6	-7.4SD		0歳
13	女	死亡		2歳	呼吸器感染	1歳	2.4	82.0	-2.5SD	11.3	-0.9SD		2歳
14	男	死亡		18歳	呼吸器感染, 呼吸不全	17歳		160.7		37.0		14.3	18歳
15	男	死亡		19歳	肺出血疑い	8歳	3.2						
16	男	死亡		24歳	呼吸不全	1ヶ月	2.5	159.2		40.3		15.9	24歳
17	男	死亡		28歳	呼吸器感染	14歳		164.0		48.0		17.8	28歳
18	男	死亡		37歳	呼吸器感染	32歳		181.0		53.0		16.2	36歳

表 2 診断基準を満たす項目

症例	発汗試験	膵外分泌不全	呼吸器症状	胎便性イレウス	家族歴	遺伝子変異	(剖検)
1	○	○	○	○		dele 16-17b	
2	○	○	○	○		G85R (385G > A)	125C
3	○	(脂肪便)	○		○		
4		○				D924N	5T
5	○		○		不 明		
6	○	○	○	○		不 明	
7	○	○	○	○		不 明	
8	○	(脂肪便)	○			E217G	
9	○	○	○	○		R75X	dele 16-17b
10	○	○	○			Q98R	125C
11	○		○			E267V	T663P
12		○	○	○			
13	○		○	○		dele 16-17b	dele 16-17b
14	○	検査せず	○	不 明		dele 16-17b	dele 16-17b, V1318I
15	○	○	○	○		1742 delAC	1525-18 GtoA
16	○	○	○			不 明	
17	○	○	○	○		不 明	
18	○	検査せず	○	不 明	○	dele 16-17b	T1086I

表 3 膵外分泌機能

症例	便 中 脂 肪		BT-PABA 試験		便 中 膵 酵 素 キモトリプシン		血中トリプシン	
	結 果	施行時 年齢	結 果	施行時 年齢	結 果	施行時 年齢	結 果	施行時 年齢
1	(3+)脂肪染色	不明						
2								
3								
4			55%	不明				
5	不明		不明		不明		不明	
6					低値	0 ヶ月		
7			低値	6 ヶ月			低値	6 ヶ月
8								
9	2.79 g/日	4 ヶ月	36.0%	5 ヶ月	異常なし	10 ヶ月		
10			17.0%	15歳				
11	吸収99%	11歳			異常なし	11歳		
12	(3+)脂肪染色	不明			<0.1	不明	>272	不明
13	陰性	2歳					<50 ng/ml	2歳
14								
15							30 ng/ml	不明
16	20.8 g, 28.8 g/100 g 便	2 ヶ月	12.20%	2 ヶ月	0.4 u/g	2 ヶ月	668 ng/ml	2 ヶ月
17			25.3%	14歳				
18								

在，施行可能な唯一の膵外分泌機能検査法であるが，6時間の採尿が必要であり，吸収不良，肝疾患，腎疾患でも低値を示すため偽陽性率が高いという欠点がある．血中トリプシン(トリプシノーゲン)は，米国において，新生児のスクリーニング検査に用いられている¹⁰⁾．

消化器症状の有無，経過，発現時期(図 1)

胎便性イレウス，脂肪便，栄養不良，膵炎発作，便秘の有無，症状有りの場合はその経過と初発時期を表した．脂肪便と栄養不良は，乳児期に初発し，半数の症例は経過中に改善したと記載されていた．一般に，膵炎発作は，膵外分

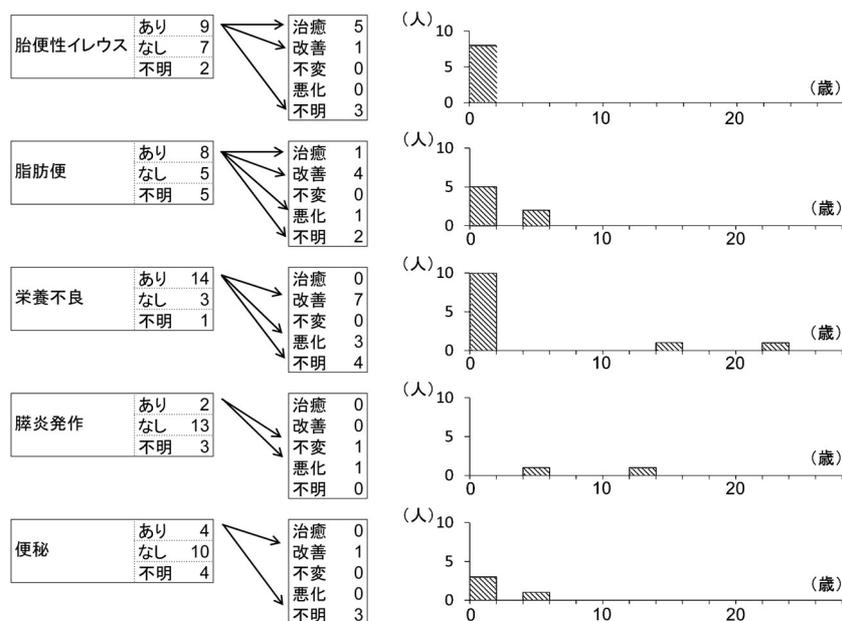


図1 消化器症状の有無，経過，初発時期

表4 使用された消化器治療薬(数字は症例数，重複あり)

消化酵素剤	10/18	利胆剤	2/18
パンクレアチン	3	ウルソデオキシコール酸	2
Creon®, SA-001	2		
ベリチーム®	4		
タフマック E®	1		
セブンイー・P	1		

泌が比較的保たれている軽症例に起こりやすいとされている。本調査では，2症例(症例4と症例11)に見られ，いずれも膵外分泌機能が比較的保たれた症例であった。症例4は，汗中Cl⁻濃度が正常値を示し，急性再発性膵炎で発症した呼吸器症状を伴わない症例であり¹¹⁾，非定型的/不全型のCFに相当する^{7,12)}。症例11は，典型的な呼吸器症状を伴った症例であり，生体肺移植を受けている。

使用された消化器治療薬(表4)

消化酵素剤は10症例に用いられていた。高力価のパンクレアチン製剤(欧米ではCreon®として用いられている。日本ではSA-001として治験が行われた)が2症例で服用されていた。また，経管栄養(EN)は3症例に施行されていた。

D. 考察

CFでは，膵からの消化酵素分泌の減少に加えて，膵HCO₃⁻分泌の減少によって小腸管腔

内のpHが低下するため，消化酵素(特にリパーゼ)の酵素活性が低下し消化不良となる(図2)。治療としては，高カロリー-高エネルギー食で十分な食事を摂るとともに，胃酸で失活されにくい腸溶剤の消化酵素製剤を十分に投与する。小児の場合，健常な子供よりも30~50%多いカロリーを摂る必要がある。体重の増加が充分でない場合には，経管栄養(EN)を積極的に併用する。また，食事の脂溶性ビタミンが吸収されにくいので，総合ビタミン剤を内服する必要がある。

欧米では，高力価のパンクレアチン製剤であるCreon®が標準的に用いられている¹³⁾。脂質を含んだ食事を摂る毎に(500~4,000 IU lipase/g 脂肪)内服する。カプセルを内服することができない乳児~幼児では，少量のミルクなどに混ぜて，噛み砕かないように内服させる。今まで日本国内で供給されていなかったため，本調査では2症例に使用されたのみであった。今後は，昨年8月に国内で発売になったパンクレリパーゼ腸溶剤(Pancrelipase delayed-release capsule, リパクレオン®)の使用が増えると思われる。治療にあたっては，膵外分泌機能を把握し，可能であれば消化酵素投与前後で便中脂肪の定量を行なう。消化酵素を過剰に投与すると，便秘が悪化したり，fibrosing colonopathyという重篤な合併症を引き起

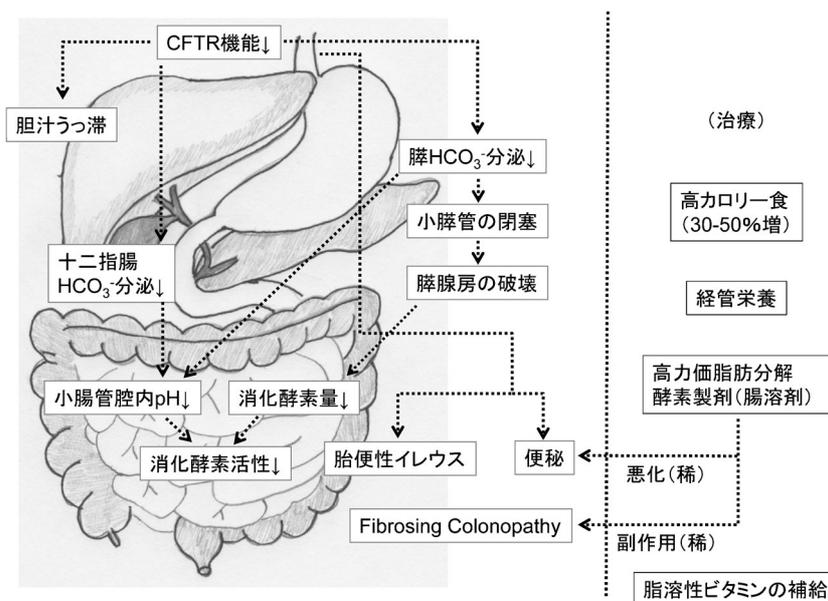


図2 Cystic Fibrosis における栄養障害の病態と治療

こすことがある。欧米のガイドラインでは、リパーゼ活性として10,000 IU/kg 体重/日以上の消化酵素剤を内服すべきでないとしている。現在、わが国で施行可能な膵外分泌機能検査法はBT-PABA 試験のみであり、より信頼性の高い便中エラスターゼ検査が行えるようになることが期待される。

CF では、膵外分泌不全による消化吸収障害に、気道の慢性感染症と咳そうによる消耗が加わって、栄養状態が悪化する。今回の二次調査では、脂肪の消化吸収障害は18症例中8症例に見られ、乳児期に初発した脂肪便と栄養不良は半数の症例は経過中に改善したと記載されていた。しかし、体格の検討(表1)では、多くの症例が「やせ」であり、栄養不良が存在すると考えられる。栄養状態の改善は、呼吸機能(FEV 1%)と生存率を改善させることがわかっており、体格(BMIあるいは肥満度)を50パーセントタイルに保つべきだと報告されている^{14,15)}。十分な量の消化酵素製剤を服用することにより、栄養状態を標準的な体格に近づけることが必要である。

E. 結論

第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査で集計された2000～2009年の患者42症例のうち、個人調査票が回収された18症例の解析を行った。

最終確認時の体格については、18歳以上の10症例のBMIは全例18.5未満であり、18歳未満の8症例のうち、1症例は体重が、4症例は身長が-2SD以下であった。ほとんどの症例に栄養不良が存在すると考えられ、昨年国内で発売になったパングレリパーゼ腸溶剤の使用を勧め、体格を50パーセントタイルに近づける必要がある。

F. 参考文献

1. 田代征記, 佐々木賢二 本邦における膵嚢胞線維症(Cystic fibrosis)の遺伝子診断, N1303Kの変異解析 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994: 20-23.
2. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎 膵嚢胞線維症全国疫学調査成績 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」平成12年度研究報告書 2001: 92-95.
3. 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成17年度～19年度総合研究報告書 2008: 205-215.
4. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 辻一郎, 栗山進一, 下瀬川徹, 菊田和宏 第4回

- 膵嚢胞性線維症全国疫学調査(一次調査の集計) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成22年度総括・分担研究報告書 2011: 297-304.
5. 伊藤善也, 加藤則子, 立花克彦, 藤枝憲二 小児慢性特定疾患治療研究事業において採用された身長基準に準拠した2000年度版「標準身長表」および「標準成長曲線」小児科診療 2005; 68: 1343-1351.
 6. 小川道雄, 玉腰暁子, 衛藤義勝, 山城雄一郎 嚢胞性線維症の全国調査 厚生省特定疾患対策研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」平成11年度研究報告書 2000; 66-68.
 7. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 大槻眞, 成瀬 達, 編 膵嚢胞性線維症の診療の手引き アークメディア(東京)2008.
 8. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, Futakuchi S, Goto H, Saito Y, Takahashi S. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. J Gastroenterol 2006; 41: 901-908.
 9. 長崎 裕, 水溜浩弥, 柏瀬由紀子, 久保野勝男, 下瀬川徹 便中エラスターゼ I による膵外分泌機能の検討 膵臓 2003; 18: 9-20.
 10. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr 2008; 153: S4-S14.
 11. Koyano S, Hirano Y, Nagamori T, Tanno S, Murono K, Fujieda K. A rare mutation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in a recurrent pancreatitis patient without respiratory symptoms. Pancreas 2010; 39: 686-7.
 12. 吉村邦彦 Cystic fibrosis 日本胸部臨床 2010; 69: 723-733.
 13. Kuhn RJ, Gelrud A, Munck A, Caras S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. Adv Ther 2010; 27: 895-916.
 14. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. Am J Clin Nutr 2008; 88: 161-6.
 15. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc 2008; 108: 832-9.
- G. 研究発表**
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表 該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし
- 謝辞
- 第4回膵嚢胞性線維症全国疫学調査にご協力頂きました患者様ならびに先生方に深謝致します。