

平成30年6月25日現在

機関番号：33939

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01694

研究課題名(和文) 難治性疾患膵嚢胞線維症患者の栄養管理法の確立

研究課題名(英文) Nutrition Care for Japanese patients with Cystic fibrosis

研究代表者

藤木 理代 (Fujiki, Kotoyo)

名古屋学芸大学・管理栄養学部・教授

研究者番号：50454450

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：嚢胞性線維症(CF: cystic fibrosis)は、CFTR遺伝子の変異を起因とする常染色体劣性疾患である。白人では多く見られる遺伝性疾患だが、アジア人種では非常に稀な疾患である。患者の多くは膵外分泌不全を呈している。そのため、栄養サポートは患者ケアの重要な要素となる。本研究では、日本のCF患者の栄養ケアガイドラインを作成した。このガイドラインでは、患者のカロリー摂取法、膵消化酵素補充剤療法、成長モニタリング法、体重コントロール法を示した。

研究成果の概要(英文)：Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease caused by mutations in CFTR. Although CF is the most common hereditary disease in Caucasians, it is rare in Asian populations. Pancreatic insufficiency remains a significant issue for the majority of individuals with cystic fibrosis. Nutritional support is a vital component of care for patients. We established the Nutrition Care Guidelines for Japanese patients with CF. This Guidelines cover caloric intake, dosing for pancreatic enzyme replacement therapy, monitoring growth, and weight control in patients.

研究分野：複合領域

キーワード：栄養指導 栄養管理

1. 研究開始当初の背景

腭嚢胞線維症 (CF, cystic fibrosis) は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子変異を原因とする劣性遺伝性疾患である。CFTR は全身の上皮膜細胞の主要な Cl-チャネルで、遺伝子変異によりチャネル機能が障害されると、気道、腸管、膵管、胆管、汗管、輸精管の上皮膜 / 粘膜を介するイオンと水の輸送が障害される。ほとんどが乳児期に発症するため、わが国では小児慢性特定疾患に登録され、難病に指定されている。患者の平均寿命はかつて 7 ~ 8 歳であったが、適切な輸液と栄養管理、呼吸器感染症の対策と治療法の進歩により平均生存期間は改善してきている。

CF 患者の多くは、膵酵素の分泌不全により、脂質やタンパク質の消化吸収不良を呈している。また、汗への塩分損出が高く、呼吸器不全によるエネルギーの消耗も著しい。そのため、栄養管理には特別な配慮が必要であり、それは患者の予後にかかわる。欧米では CF は多くみられる疾患で (出生約 3000 人に 1 人) アメリカにおいては US cystic fibrosis foundation が、ヨーロッパにおいては European Cystic Fibrosis Society が患者の栄養管理法についてのガイドラインを示し、インターネット上で情報を公開している。一方、日本を含むアジア人種で CF は非常に稀な疾患で、全国疫学調査によると、2009 年中に医療機関で受療した CF 患者は 15 名、0 ~ 19 歳の人口の CF 受療頻度は約 150 万人に 1 人である。このため症例報告が少なく、各医療機関において、CF の診断や治療に関する情報の共有が難しい状況であった。また、食事療法も十分に確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では、1) 日本における CF 患者の栄養状態を把握し、遺伝子変異との関連を調べる。2) 日本における CF 患者の栄養管理の実施状況を把握する。3) 欧米における CF

患者の栄養管理法および日本における CF 患者の栄養管理状況を踏まえ、日本における CF 患者の栄養管理法を作成する。4) 日本における CF 患者の栄養管理法に関する情報を公開することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子診断: 患者の白血球から、QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) を用いて DNA を抽出し、CFTR 遺伝子の全翻訳領域を polymerase chain reaction (PCR) 法で増幅、直接シーケンス法で変異の有無を解析した。

(2) CF 患者の栄養状態調査: CF 登録制度の事務局と連携し、主治医から集められる症例登録票を基に、患者 22 名 (8 ヶ月 ~ 39 歳、男性 10 人、女性 12 人) の身長、体重、膵外分泌機能、血中アルブミン値、ヘモグロビン値、総コレステロール値、中性脂肪値のデータを集め、栄養状態および栄養管理法を検討した。

(3) CF 患者の食事摂取状況調査: 嚢胞性線維症情報交換会 (名古屋大学東山キャンパス、野依記念学術交流館、平成 28 年 11 月 5 日、平成 29 年 9 月 2 日) にて、主治医、担当管理栄養士、患者のご家族から、患者の病状や生活状況、食事摂取状況についての情報を得た。CF 登録制度に登録された施設を訪問し、主治医、担当管理栄養士、看護師から患者の病状や生活状況、食事摂取状況についての情報を得た。

4. 研究成果

(1) CF 患者の CFTR 遺伝子解析: CF 患者の病態と CFTR 遺伝子変異の関係を表 1 に示す。膵外分泌不全を呈する患者 13 人中 (遺伝子未解析者 2 人を除く) 9 人は、両遺伝子に変異を持っていた。一方、膵外分泌不全を持たない患者 6 人中、両遺伝子に変異を持つ者は 2 人であった。

(2) CF 患者の栄養状態および遺伝子変異との関連: 18 歳以上の患者 9 名のうち、BMI

(Body Mass Index) が 18.5 未満の者は 8 名 (89%) であった。アルブミン値は BMI と有意な正の相関 ($p < 0.05$) を示し、特に BMI が 16 未満の者で顕著に低値であった。膵外分泌不全を有する者でも、膵消化酵素補充剤を使用している者のアルブミン値は正常であった。ヘモグロビン値においても同様の結果であった。総コレステロール値および中性脂肪値は BMI との相関が認められなかった。

成長期 (18 歳未満) の患者 13 名では、BMI が 50 パーセンタイル未満の者は 10 名 (77%) であった。BMI が 10 パーセンタイル未満の者において、アルブミン値およびヘモグロビン値が顕著に低値であった。

膵外分泌不全を呈する 15 名の内 10 名 (67%) が CFTR 遺伝子変異を複合ヘテロ接合体で、4 名 (27%) がヘテロ接合体で持っていた (1 名未解析)。一方、膵外分泌不全を持たない 7 名については、2 名 (29%) が複合ヘテロ接合体変異、2 名 (29%) がヘテロ接合体変異、3 名 (43%) が変異なしで、遺伝子変異と疾患に関連が確認された。

(3) CF 患者の食事摂取状況と栄養ケア: 患者の病態は様々であり、個々に問題を抱えていた。「脂肪を摂ると脂肪便が出る。膵消化酵素補充剤を服用しても改善しない」。この症例には、膵消化酵素補充剤の服用を食後のみならず、食中の服用を勧めた。また、消化が膵酵素に依らない、中鎖脂肪酸の利用を勧めた。

「好き嫌いが多く、栄養が偏る。量もあまり食べられない」。この症例には、患者の食の好みを把握し、食べられるものの中で栄養のバランスをとることを試みた。また、間食も食事の一部とし、栄養の摂れるものを勧め、脂肪分のある間食を取る時には膵消化酵素補充剤の服用を勧めた。

「便の匂いが強く気になる」。この症例には、乳酸菌含有食品を勧め、腸内環境を整えることを勧めた。

膵外分泌不全を呈さない患者でも、呼吸器症状が重度の症例では低栄養が見られた。この症例の基礎代謝は 1094kcal であったが、ストレス係数分を 219kcal ~ 328kcal とした食事を提案した。肺の移植手術の後は、「食欲が亢進し急激に体重が増加した。これまでは沢山食べることを努力してきたが、今はむしろ制限しなければならず戸惑っている」という状況であった。この症例には、術後の回復を待ち、徐々に活動量を増大させ、消費エネルギー量を増大させることを提案した。

(4) CF 患者の栄養管理法の作成と情報の公開: 日本の CF 患者の栄養状態の実態および栄養ケアの状況、欧米における CF 患者の栄養指針を踏まえ、日本の CF 患者の栄養アセスメント法および栄養ケア法を確立し、嚢胞性線維症情報交換会 (平成 29 年 9 月 2 日、名古屋) にて内容を審議した。これらの成果を「嚢胞性線維症患者の栄養ケア」にまとめた。管理栄養士が病態に応じた栄養ケアを行うことができるよう、疾病の成り立ち、診断基準、病態、栄養アセスメント法 (表 1)、栄養障害と重症度判定 (表 2)、栄養管理法 (表 3) を示した。また、栄養ケアの実践例や、米国における栄養指針も掲載した。CF 患者の主治医および主な医療機関に配布した。また、これらの情報を Web 上に公開した。

表 1 CF 患者の栄養アセスメント項目

必須	身長、体重、血液検査(アルブミン、ヘモグロビン)食事調査
推奨 (膵外分泌不全の場合)	骨量、血中脂溶性ビタミン濃度: ビタミンA(レチノール)、ビタミンD(25-OH-D)、ビタミンE(αトコフェロール)

表 2 CF 患者の重症度判定と栄養障害

	18歳未満 パーセンタイル BMI	18歳以上 BMI	膵外分泌不全	肝障害
正常	50以上	22以上	—	—
軽度	25以上50未満	18.5以上22未満	—	—
中等度	10以上25未満	16以上18.5未満	—	胆汁うっ滞型 肝機能障害
重度	10未満	16未満	有り	肝硬変

表 3 CF 患者の栄養管理

膵消化酵素補充剤* (リバクレオン等)	毎食後(間食を含む)服用する。食事が長時間におよぶ場合は食中も服用する。
エネルギー量	基準値の1.3~1.5倍摂取する。
脂質	補充には中鎖脂肪酸(MCTオイル)や成分栄養剤(エレンタール)などを活用する。必須脂肪酸が不足しないように留意する。
脂溶性ビタミン	ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKを基準値の1.3~1.5倍摂取する。

*膵外分泌不全がない場合、BMIおよび血液検査値をモニターしながら栄養量を付加する

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (1 件)

石黒洋、藤木理代、他、Cystic fibrosis に
おける膵機能の評価と治療、膵臓、査読無し、
32 巻、2017 年、699-705

DOI:

<https://doi.org/10.2958/suizo.32.699>

[学会発表] (計 4 件)

藤木理代、嚢胞性線維症患者の栄養評価、
嚢胞性線維症情報交換会 (名古屋、2016 年
11 月 5 日)

藤木理代、嚢胞性線維症患者の栄養評価、
嚢胞性線維症情報交換会 (名古屋、2017 年
9 月 2 日)

成瀬達、近藤志保、藤木理代、他、便中膵
エラスターゼ迅速試験による嚢胞性線維症
の膵外分泌不全の診断、第 48 回日本膵臓学
会大会 (京都、2017 年 7 月 14~15 日)

藤木理代、嚢胞性線維症患者の病態と栄養、
第 37 回 食事療法学会 (沖縄、2018 年 3 月
3~ 4 日)

[図書] (計 2 件)

藤木理代、石黒洋、名古屋大学消費生活協
同組合印刷部、嚢胞性線維症患者の栄養ケ
ア、2018、48

竹山宜典、仁尾正記、成瀬達、石黒洋、
藤木理代、他、名古屋大学消費生活協同組
合印刷部、嚢胞性線維症の診療の手引き[改
訂 2 版]、2018、125

[産業財産権] なし

[その他]

ホームページ

[http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro
/lhn/eiyou2018.pdf](http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/eiyou2018.pdf)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

藤木 理代 (FUJIKI, Kotoyo)

名古屋学芸大学・管理栄養学部・教授

研究者番号 : 50454450

(2) 研究協力者

石黒 洋 (ISHIGURO, Hiroshi)

名古屋大学・総合保健体育科学センター・
教授

研究者番号 : 90303651