

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11636

研究課題名(和文) 13C乳糖を用いた乳糖不耐症における乳糖消化吸收動態の解明と効果的な治療法の検討

研究課題名(英文) Elucidation of lactose digestion and absorption kinetics in lactose intolerance using 13C lactose and effective treatment

研究代表者

柳町 幸 (Yanagimachi, Miyuki)

弘前大学・医学研究科・准教授

研究者番号：70372282

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：13C乳糖を含有した乳糖負荷試験にて、加水分解されない13C乳糖は大腸に流入し、腸内細菌によって発酵反応を受け吸収されていることを示す結果が得られた。食事評価の結果より、「乳糖不耐症」の症状が無いにも関わらず日常的に乳糖を含む食品の摂取を控えている場合、「潜在性乳糖不耐症」例である可能性を念頭に、乳糖負荷試験を用いた検査を施行し、要すれば、ラクターゼ製剤や乳糖分解製品などの利用を考慮する必要があると考えられた。13C乳糖を用いた乳糖負荷試験では乳糖不耐症診断や乳糖の動態を評価することは難しいと考えられ、乳糖負荷試験中の症状の有無を用いた従来通りの評価が现阶段では有用であると結論づけられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

13C乳糖を含有した乳糖負荷試験は、大腸に流入した未消化乳糖が、腸内細菌によって発酵反応を受けることで水素が生成されていることを明らかにする結果が得られ有意義であった。しかし、乳糖の消化吸收動態を明らかにできなかった。

並行して施行した食事調査から、日常的に乳糖を含む食品摂取を控える症例は、「潜在性乳糖不耐症」である可能性を考慮する必要性が示唆された。十分なたんぱく質摂取が必要な低栄養リスク者では、乳糖負荷試験にて「潜在性乳糖不耐症」の有無評価を行うことで、ラクターゼ製剤や乳糖分解製品などの利用の要否を客観的に判定でき、栄養療法分野において意義のあることであると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In a lactose tolerance test with 13C lactose, the results showed that 13C lactose, which is not hydrolyzed, enters the colon, undergoes fermentation reaction by intestinal bacteria, and is absorbed.

In the cases with no symptoms of lactose intolerance who refrains from daily intake of lactose-containing foods, it is necessary to consider the possibility of lactose intolerance, and if necessary, the use of lactase products or lactose decomposition products should be considered.

It was concluded that it is difficult to diagnose lactose intolerance or evaluate lactose dynamics using a lactose tolerance test with 13C lactose, and that conventional evaluation using the presence or absence of symptoms during the lactose tolerance test is useful at this stage.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：顕性乳糖不耐症 潜在性乳糖不耐症 13C乳糖

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国は、高齢化社会を迎え、高齢者の低栄養やサルコペニアやフレイルの予防が重要視されている。食事療法として、必要十分なエネルギー量とタンパク質の摂取が重要になる。

牛乳を含む乳製品はタンパク質とカルシウムの吸収率が良好な食品であり、摂取が勧められる食品である。しかし、乳製品摂取により腹部症状をきたす「乳糖不耐症」は、これらの摂取を妨げる一因になり得る。「乳糖不耐症」は、牛乳などに含まれる乳糖(ラクトース)を加水分解するラクターゼ活性が低下または欠損しているため、乳糖が消化吸収されず大腸に流入し、腹部膨満や腹鳴、腹痛、下痢などの症状を来す病態である。「乳糖不耐症」の診断には、乳糖負荷試験が施行される。乳糖負荷後の血糖変動を確認する方法と呼気中水素排泄量を測定する方法がある。本検査結果と検査時の症状の聴取によって、「乳糖不耐症」と診断されるものの腹部症状を認めない「潜在性乳糖不耐症」と、腹部症状を認める「顕性乳糖不耐症」が存在することが明らかになっている。

2. 研究の目的

本研究では、¹³C乳糖を用いて「乳糖不耐症なし」、「潜在性乳糖不耐症」、「顕性乳糖不耐症」それぞれの、乳糖の消化吸収動態に相違があるのか否かについて検討することを目的とした。

また、乳糖負荷試験を施行した症例において、食事摂取状況の評価を施行することができた対象者において、「乳糖不耐症なし」、「潜在性乳糖不耐症」、「顕性乳糖不耐症」の日常的な乳糖を含む食品の摂取状況を評価した。

3. 研究の方法

乳糖負荷試験の施行に際し、¹²C乳糖と¹³C乳糖を混合したものを使用した。乳糖服用前に呼気を採取。その後乳糖を摂取し、60分、120分、180分、240分、300分後の呼気を採取した。採取した呼気検体は、遠赤外分光装置 POcone[®](大塚製薬株式会社、日本)を用いて測定。二酸化炭素の同位体比(¹³C02/¹²C02)の変化量(¹³C02)を求めた。「乳糖不耐症なし」、「潜在性乳糖不耐症」、「顕性乳糖不耐症」症例それぞれにおいて、¹³C02の頂値および頂値に達するまでの時間を比較した。

また、乳糖負荷試験を施行した症例に対し施行した食事調査(記載法)を行い、乳糖を含む食品の摂取状況を評価した。乳糖換算で9g以上(牛乳200ml相当)摂取する日がある症例を日常的な乳製品摂取有りとして定義した。

4. 研究成果

対象は、¹²C乳糖(一般的に使用する乳糖)20gを用いた通常の乳糖負荷試験により、「乳糖不耐症なし」と診断された症例1例、負荷試験中に腹部症状を来した「顕性乳糖不耐症」と診断された症例2例、腹部症状のない「潜在性乳糖不耐症」と診断された1例である。まず、計画当初の投与量として設定した「¹²C乳糖 19.9g+¹³C乳糖 0.1g」とした乳糖試薬を用いて乳糖負荷試験を施行した。¹³C02頂値が「乳糖不耐症なし」例では、開始180分の10.1%であった。「顕性乳糖不耐症」例ではそれぞれ、240分の11%、300分の16.8%、「潜在性乳糖不耐症」例では300分の20.8%であった。乳糖不耐症症例で正常例より頂値に達する時間が遅く、頂値がわずかに高値を示した。¹³C乳糖 0.1gでは、「乳糖不耐症なし」例と「乳糖不耐症」例での差がほとんど得られなかったため、「乳糖不耐症なし」1例、「顕性乳糖不耐症」1例において、「¹²C乳糖 19.5g+¹³C乳糖 0.5g」と¹³C乳糖の投与量を増量したうえで、呼気検査を再検した。その結果、¹³C02頂値は「乳糖不耐症なし」例では、開始300分59%、「顕性乳糖不耐症」例も開始300分の117.7%が頂値であった。

¹³C02が頂値に達する時間は両者とも300分と差は認めなかったが、¹³C02の頂値は、後者において約2倍に上昇した。

¹³C乳糖を0.1gおよび0.5g含有した乳糖負荷試験を施行したところ、¹³C02の頂値に達するまでの時間は、呼気検査開始180分から300分であった。これは、呼気中水素上昇の要因が、大腸内に流入した未消化乳糖の発酵反応が関与していることを示す結果であると考えられた。しかし、¹³C乳糖を用いた検査は、従来から行われている乳糖負荷後の呼気中水素濃度を測定する乳糖負荷試験をこえる情報を得ることはできないと判断された。また、研究当初の目的である¹³C乳糖を用いた乳糖負荷試験は、「乳糖不耐症なし」と「顕性乳糖不耐症」と「潜在性乳糖不耐症」との鑑別にも用いることは困難であると考えられた。つづいて、乳糖を含む食品の摂取状況を評価する食事調査は、骨粗鬆症や低栄養のリスクがある糖尿病患者(DM群)19例(2型糖尿病11例、膵性糖尿病6例、膵切除術後2型糖尿病2例)に施行した。「乳糖不耐症なし」は2例、「顕性乳糖不耐症」は6例、「潜在性乳糖不耐症」は11例であり、それぞれの日常的な乳製品摂取の有無を評価した。「乳糖不耐症なし」2例および、「潜在性乳糖不耐症」11例中4例(36%)は、日常的な乳糖摂取ありと判定された。一方、「潜在性乳糖不耐症」11例中7例(64%)および、「顕性乳糖不耐症」6例すべては、日常的に乳糖を含む食品を摂取していなかった。「顕性乳糖不耐症」全例および「潜在性乳糖不耐症」の多くは、日常的な乳糖を含む食品の摂取を控える可能性が示唆さ

れた。したがって、低栄養のリスクがある症例の栄養療法においては、「乳糖不耐症」の症状が無いにも関わらず日常的に乳糖を含む食品の摂取を控えている場合、「潜在性乳糖不耐症」例である可能性を念頭に、乳糖負荷試験を用いた検査を施行し、要すれば、ラクターゼ製剤や乳糖分解製品などの利用を考慮する必要があると考えられた。

本研究を通し、「乳糖不耐症」の診断に関しては、従来の呼気中水素濃度測定を行う乳糖負荷試験、最も有用で簡便かつ安価な検査であると判断された。また、「乳糖不耐症なし」と「顕性乳糖不耐症」と「潜在性乳糖不耐症」との乳糖消化吸收動態の相違に関し、¹³C 乳糖を用いた乳糖負荷試験にて評価することは難しいと考えられた。乳糖負荷試験中の症状の有無を用いた従来通りの評価が現段階では有用であると結論づけられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 柳町悟司 柳町幸 松本敦史 中村光男	4. 巻 13
2. 論文標題 乳糖不耐症に関する研究の歴史と現状－特に呼吸検査を用いた乳糖不耐症診断の長所・短所について－	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 安定同位体と生体ガス医学応用	6. 最初と最後の頁 53-74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柳町幸 山一真彦 中村遼馬 他
2. 発表標題 糖尿病患者の乳糖不耐症保有率に関する検討
3. 学会等名 第12回日本安定同位体生体ガス医学応用学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳町悟司
2. 発表標題 ラクターゼ製剤による乳糖加水分解のin vitro観察
3. 学会等名 日本消化吸収学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	柳町 悟司 (YANAGIMACHI Satoshi) (10535727)	柴田学園大学短期大学部・その他部局等・教授 (41104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------