

# クローン病患者における食事摂取の検討

## Considerations for Dietary Intake in Patients with Crohn's Disease

(2018年3月31日受理)

緒 方 蓮

Ren Ogata

**Key words :** クローン病, TNF- $\alpha$ , プレバイオティクス, プロバイオティクス, シンバイオティクス, 食事摂取

### 【要 約】

本研究では、腸内環境の改善に着目し、クローン病患者にシンバイオティクスを摂取させ、その効果について検討した。クローン病患者25名を対象とし、シンバイオティクスをレミケードの投与期間に合わせて8週間摂取させた。シンバイオティクスの摂取前と8週間摂取後のレミケード投与前に採血を行い血漿TNF- $\alpha$ 濃度を測定し比較検討した。血漿TNF- $\alpha$ 値が介入前と比べ介入後では、有意( $P < 0.05$ )に減少しており、24名中21名(87.5%)が減少した。また、食事アンケートの結果から、乳製品は40%、肉類は32%の対象者が悪化すると回答しており、低脂質の乳製品で20%、低脂質の肉類で16%の者が悪化すると回答していた。脂質の含有量が少ない場合でも体調の悪化が見られることから食品の選択にも留意することが必要である。介入前後の栄養素摂取量を健常者と比較すると脂質摂取量、水溶性・不溶性食物繊維摂取量、 $\alpha$ -リノレン酸摂取量は有意に低値を示し、ビタミンC、E、鉄および一価不飽和脂肪酸、n-6系多価不飽和脂肪酸、n-3系多価不飽和脂肪酸は、健常人と比較して減少傾向が認められた。

### 【1. は じ め に】

クローン病は、口から肛門までの消化管全域にわたって炎症を引き起こす疾患で、とりわけ小腸・大腸を好発部位とする。消化管からの出血とそれに伴う低栄養、体重減少、腹痛、発熱、下痢などの症状が認められ<sup>1)</sup>、潰瘍性大腸炎と比較しクローン病ではPEM(Protein energy malnutrition)を合併する割合が多い<sup>2)</sup>。クローン病の患者数は年々増加しており、その原因や完治に至る治療法は不明であり、今後の課題となっている<sup>3)</sup>。治療は、内科的治療を基本とし、脂質や肉類などを制限した栄養・食事療法を行う<sup>3)</sup>。中等症以上においては炎症を引き起こすサイトカイン(TNF- $\alpha$ )を抑制する抗TNF- $\alpha$ 製剤(レミケードまたはヒュミラ)を使用し、高い寛解導入・維持効果が認められている<sup>4)</sup>。しかし、レミケードを5

mg/kgを8週間隔の維持療法中に効果が減弱する二次無効が問題となっている<sup>5)</sup>。こうしたことから、栄養療法・食事療法の必要性が見直されてきている。

遺伝的な素因やライフスタイルの変化に伴い、食生活が欧米化し、動物性たんぱく質や牛乳および脂質摂取量増加とクローン病発症率が正に相関しており、危険因子として牛肉やチーズなどの西洋食、予防因子はみかんや山菜、日本茶などの日本的な食事である事が報告されている<sup>6)</sup>。こうした西洋食の摂取機会の増加による食生活の変化や生活環境が変化し衛生状態が変化したことがクローン病の増加と関連しているといわれており<sup>6)7)8)</sup>、千葉らは、クローン病を食事の西洋化にともなう腸内細菌叢の変化によって発症する生活習慣病として捉え、動物性食品を可能な限り除外することにより、寛解導入の際に有効だとする報告している<sup>7)</sup>。

諸外国においては、クローン病では、腸内細菌などの複数の要因が関わり、過剰な免疫反応を引き起こし、何らかの要因で免疫寛容が破綻していると考えられているが、はっきりとした原因は不明である<sup>9)</sup>。腸管上皮細胞は、構造的機能的バリアーとして外来抗原を防ぐ機能を有し、腸管免疫の恒常性維持にも重要であることが解明され、その破綻がクローン病発症に関与している可能性が報告されている<sup>8)</sup>。活動期、寛解期のクローン病におけるプロバイオティクスの有効性を確認した成績が報告されているが、効果がないとの報告もみられ、依然として不明な点は多い<sup>10)11)</sup>。

本研究では、クローン病患者におけるシンバイオティクス（プロバイオティクスとプレバイオティクスを同時に摂取）による病態の改善と栄養素摂取状況ならびに摂取すると体調の悪化する食品についての検討を行なった。

## 【2.対象および方法】

対象者は、岡山県内の医療機関に通院し、抗TNF- $\alpha$ 製剤（レミケード）による治療を実施しているクローン病患者25名（男性16名、女性9名、平均年齢38.1 $\pm$ 9.9歳）である。シンバイオティクスとして8週間ヤクルト400 1本（80ml L.カゼイ YIT9029（シロタ株）400億個）とオリゴワン2包（1包あたりラクトスクロース3.2g）を摂取させ、記録用紙を用いて摂取状況を把握した。

対象者に、シンバイオティクス介入前および介入期間中（介入後）それぞれ3日間分の食事記録用紙を配布し、摂取した食事内容とその量を把握し、七訂日本食品成分表を用いて介入前と介入後の栄養素等摂取量を算出した。また、調査によって得られたクローン病患者の栄養素等摂取量を年齢性別を考慮した健常者と比較し、検討を行なった。併せて体調が悪化すると感じる食品について27項目およびその他自由記入欄からなるアンケートを実施し、悪化する、やや悪化する、悪化しない、わからないの4段階での聞き取り調査を行なった。摂取した経験がない場合、わからないと回答した。

血漿TNF- $\alpha$ の測定は、血漿を用いて、TNF- $\alpha$ の測定キットenzyme immunoassay kit（R&D SYSTEMS社 a bio techno brand Quantikine® ELISA Human TNF- $\alpha$ ）に

て測定を行った。

統計学的処理にはSPSSソフトを用いた。結果は平均値 $\pm$ SDで表した。有意差検定にはUnpaired Student's t-testとMann-Whitney Utestを用いた。p<0.05を有意とした。

## 【3. 結 果】

介入期間におけるヤクルトの摂取率は93.0 $\pm$ 11.1%，オリゴ糖の摂取率は、84.3 $\pm$ 24.1%と全ての対象者が概ね摂取出来ていた。

95%信頼区間に基づく24名の血漿TNF- $\alpha$ 値は、介入前43.42 $\pm$ 18.36pg/ $\mu$ L，介入後38.56 $\pm$ 15.26pg/ $\mu$ Lと有意（P<0.05）な減少が認められた。8週間と短期間の投与であったが24名中21名（87.5%）が低下していた（表1）。

表1 血漿TNF- $\alpha$  値

(n=24)	基準値 0.75～1.66pg/ $\mu$ L	
	介入前	介入後
No.1	64.93	23.29
No.2	49.36	43.36
No.3	113.79	99.86
No.5	42.79	40.57
No.7	28.71	24.86
No.9	33.00	30.71
No.10	33.57	31.86
No.11	32.71	32.43
NO.15	30.36	28.71
NO.17	26.86	24.50
NO.21	66.14	53.86
NO.22	39.57	36.14
NO.23	49.86	49.71
NO.24	37.00	32.57
NO.25	30.14	29.43
NO.26	44.86	39.14
NO.27	38.14	35.43
NO.28	46.00	38.43
NO.29	41.43	37.00
NO.30	42.43	36.14
NO.31	40.57	33.14
No.6	21.71	31.71
No.8	42.00	44.93
NO.18	46.07	48.21
Mean $\pm$ SD	43.42 $\pm$ 18.36	38.58 $\pm$ 15.26 *
*P<0.05		

食事アンケートの結果から、体調が悪化すると感じる食品の存在を認めた被験者は25名中19名(76%)であった。乳製品、肉類については重複した回答が得られた。乳製品については、普通牛乳で体調が悪化すると感じる対象者が10名(40%)であり、その内低脂肪牛乳でも体調が悪化する対象者が5名(20%)で、更に無脂肪牛乳においても体調が悪化する対象者が4名(16%)であった。チーズで体調の悪化を訴える対象者は5名(20%)みられ、脂質の少ないチーズにおいても3名(12%)悪化すると回答していた。しかし、ヨーグルトを摂取して体調が悪化すると回答した対象者は得られなかった。肉類で体調が悪化すると回答した対象者が脂身付牛肉で8名(32%)、脂身付豚肉で7名(28%)であり、その内脂身無牛肉と脂身無豚肉で悪化すると、回答した対象者は各4名(16%)であった。また、鶏肉は皮付で1名(4%)の対象者が体調が悪化すると、回答したが、皮なしでは体調が悪化すると回答はなかった。魚介類では、加熱した青魚で2名(8%)、加熱した白身魚、生魚、鯛の刺身、焼きサバ、イクラで各1名(4%)から体調が悪化すると回答が得られた。海藻で5名(20%)、きのこ、根菜で4名(16%)、葉物野菜で2名(8%)、果物で1名(4%)が悪化すると

の回答が得られた。自由記入欄からは、香辛料、ラーメン、コーヒーで各2名(8%)から回答が得られた。乳製品や肉類では脂質の含有量が少なくても体調が悪化すると約半数が回答しているため脂質量が少なくても悪化する場合がある。きのこや海藻など不溶性食物繊維の多い食品で体調が悪化すると回答した対象者はいずれも狭窄を持っていた(図1)。

介入前後の栄養素摂取量を健常者と比較すると脂質摂取量、水溶性・不溶性食物繊維摂取量、 $\alpha$ -リノレン酸は有意に低値を示し、ビタミンC、E、鉄および一価不飽和脂肪酸、n-6系多価不飽和脂肪酸、n-3系多価不飽和脂肪酸は、健常人と比較して減少傾向が認められた(表2)。

表2 クローン病患者および健常人の栄養素摂取量

	栄養素摂取量		健常人 (n=14)
	介入前 (n=25)	介入後 (n=25)	
エネルギー(kcal/kgIBW)	27.2±4.9	28.7±5.8	29.6±8.7
たんぱく質(g/kgIBW)	1.0±0.2	1.1±0.2	1.0±0.3
脂質(g/kgIBW)	0.6±0.3*	0.6±0.3*	0.9±0.5
脂質エネルギー比率	19.5±8.2**	19.5±7.2**	26.7±7.0
炭水化物(g/kgIBW)	4.3±0.9	4.5±1.0	4.1±1.0
レチノール( $\mu$ g)	277±335	270±135	487±1155
ビタミンC(mg)	61±50	47±20*	93±65
ビタミンE(mg)	6.2±2.5	5.9±2.8*	8.3±3.6
カルシウム(mg)	354±175	366±186	403±159
鉄(mg)	5.9±1.7*	6.2±1.7	7.8±2.4
マグネシウム(mg)	200±65	207±63	225±66
亜鉛(mg)	7.1±1.5	8.0±2.9	7.2±2.8
銅(mg)	0.9±0.2	1.0±0.3	1.0±0.3
水溶性食物繊維(g)	1.8±0.9*	1.6±0.7**	3.3±1.3
不溶性食物繊維(g)	6.1±3.0*	5.9±2.4**	8.9±3.3
コレステロール(mg)	240±142	263±120	242±154
飽和脂肪酸(g)	10.66±5.52	11.30±5.94	14.13±7.24
一価不飽和脂肪酸(g)	13.11±6.49	13.98±6.95*	18.91±10.71
多価不飽和脂肪酸(g)	7.92±3.81	7.52±3.30	11.26±5.31
リノール酸(mg)	6269±2978	6001±2682*	9020±4544
アラキドン酸(mg)	117±62	123±46	100±57
$\alpha$ -リノレン酸(mg)	799±459*	742±399**	1497±850
エイコサペンタエン酸(mg)	172±173	148±156	229±328
ドコサヘキサエン酸(mg)	322±271	275±255	410±507
n-6系脂肪酸合計(g)	6.49±3.09	6.25±2.82*	9.16±4.6
n-3系脂肪酸合計(g)	1.41±0.87	1.27±1.79*	2.28±1.62
n-6/n-3比	5.2±2.5	5.6±2.4	4.8±1.7
P/S比	0.8±0.4	0.8±0.3	0.9±0.4

Mean ± SD

\* P<0.05 \*\* P<0.01: 健常人との比較

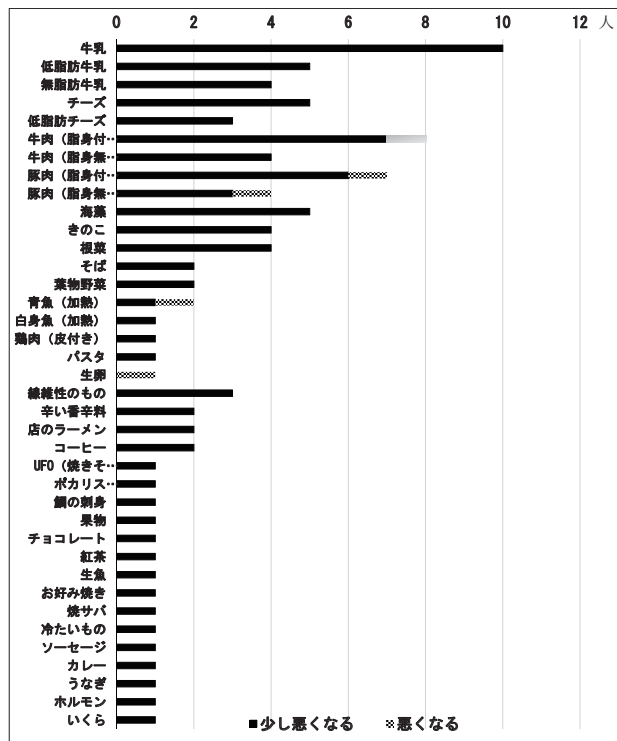


図1 体調が悪くなる食品

## 【4. 考察】

クローン病では西洋食や動物性たんぱく質、動物性脂肪、牛乳たんぱく質が危険因子であることが報告されている<sup>6)</sup>。本研究においても、体調が悪化する食品は、脂質の多い乳製品や肉類で多くみられ、脂質含有量が減少するにつれ悪化すると感じる対象者は減少している。しかし、無脂肪牛乳でも体調が悪化すると回答が得られており、たんぱく質に反応していると考えられる<sup>7)9)</sup>。

牛・豚肉においても同様の傾向が認められた。青魚、

白身魚と魚介類においても体調が悪化するとの回答がみられたことから、個人差があると考えられる。そのため、体調が悪くなる食品については、該当食品を詳しく聞き取り、食品の選択に留意することが必要である。狭窄の有無については主治医から情報を得て栄養指導の際には食品選択の指導を行うことが特に重要と考えられる。

栄養素摂取量では、脂質量、脂質エネルギー比、水溶性・不溶性食物繊維が健常人と比較して、有意に少ないことは、食事療法を行なっているためと考えられる。しかし、狭窄のない患者では、適量の食物繊維を摂取することは有用と考えられる。食物繊維量の多いSemi-Vegetarian Dietによる治療効果もみられ、炎症性腸疾患で推奨されている低残渣食と異なり高度の狭窄がないクローン病を含む炎症性腸疾患の寛解維持・導入を目的とした食事として有用であると報告されている<sup>7)</sup>。前述の食品選択と併せて、患者の病態に応じた栄養・食事摂取を行うことは、寛解を維持するうえで重要な要素になりうると考える。また、不足しがちな栄養素を補うため、成分栄養剤(エレンタール) やオリゴ糖を摂取することは有用である。

血漿TNF- $\alpha$  値が介入後に有意に低下したことから、シンバイオティクスにより、TNF- $\alpha$  の産生を抑制する可能性が考えられた。

dietの寛解維持効果を確認したクローン病患者の1例. Digestion & Absorption. (2005) 28, 35-38.

- 8) 金井隆典, 久松理一, 渡辺守ら: 腸管免疫機構の破綻による炎症性腸疾患の発症. 日本内科学会雑誌(2009) 98, 12-16.
- 9) 小村智美, 西川吉禎一: プロバイオティクスの免疫調節作用. 日本食品微生物学会雑誌(2013) 30, 1-6
- 10) 佐々木雅也, 安藤郎, 辻川知之ら: 炎症性腸疾患に対するprobioticsの効果. 日本大腸肛門病会(2003) 56, 849-854.
- 11) 大草敏文: 腸内細菌・プロバイオティクスによる炎症性腸疾患の制御. 腸内細菌学雑誌(2009) 23, 193-201.

## 【引 用 文 献】

- 1) 難病情報センタ [www.nanbyou.or.jp/entry/81](http://www.nanbyou.or.jp/entry/81). 平成30年1月23日
- 2) 佐々木雅也, 栗原美香, 井上真衣ら: 「炎症性腸疾患治療指針・ガイドラインとその活用-栄養療法の改正を含めて」. 臨床栄養. (2013) pp. 838-848.
- 3) 鈴木康夫ら: 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班). (2017) pp. 20-22.
- 4) 金井隆典, 渡辺守, 日比紀文ら: 小腸の自己免疫機構 クローン病の病態とサイトカイン. 日本薬理誌(2002) 120, 39-45.
- 5) 中澤敦, 日比紀文: クローン病における抗TNF- $\alpha$  療法. Drug Delivery System(2002) 17, 42-49.
- 6) 千葉満郎: 「診断と治療別冊」, 診断と治療社(2004) pp. 398-402.
- 7) 千葉満郎, 津田栄彦, 津田聡子ら: Semi-Vegetarian