



小腸機能不全関連肝障害に対して ω 3系脂肪酸の経口投与が有効であった正期産児の1例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2024-03-15 キーワード (Ja): 小腸機能不全関連肝障害, ω 3系脂肪酸製剤, 経口投与 キーワード (En): 作成者: 馬場, 徹, 竹林, 寛史, 近藤, 実由樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000093

症例報告

小腸機能不全関連肝障害に対して ω 3系脂肪酸の経口投与が有効であった正期産児の1例

An effectiveness of oral ω 3 fatty acid containing supplement for intestinal failure-associated liver disease in term neonate

浜松医科大学地域周産期医療学講座¹⁾, 浜松医療センター新生児科²⁾

馬場 徹¹⁾, 竹林 寛史²⁾, 近藤実由樹²⁾

Department of Regional Neonatal-Perinatal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine¹⁾

Department of Neonatology, Hamamatsu Medical Center²⁾

Toru BABA¹⁾, Hiroshi TAKEBAYASHI²⁾, Miyuki KONDO²⁾

概 要

症例は日齢 11 の男児. 胆汁性嘔吐, 血便の精査を行ったところ腸管壊死が疑われ, 緊急手術を施行した. 広範囲の小腸切除により残存小腸は空腸 50 cm, 回腸 10 cm (回盲弁あり) となり, 短腸症候群を来した. 長期にわたる中心静脈栄養と経腸栄養の不足により, 徐々に直接ビリルビン, AST・ALT の上昇を認め, 小腸機能不全関連肝障害と診断した. 本疾患の治療には静注用 ω 3 系脂肪酸製剤の投与が有効であることが報告されているが, その代表薬である Omegaven[®]は我が国では承認されていない薬剤である.

本症例では経口にて ω 3 系油脂高含有製剤である EPA1100 の投与を行い, 肝機能障害の改善を認めた. それに加え不足していた脂肪酸も EPA1100 の摂取により上昇した. ω 3 系脂肪酸の経口投与により短腸症候群の児の肝機能が改善するだけでなく, 栄養状態の改善にも効果がある可能性が示唆された.

キーワード: 小腸機能不全関連肝障害, ω 3系脂肪酸製剤, 経口投与

〈緒言〉

小腸機能不全関連肝障害 (intestinal failure-associated liver disease: IFALD) は短腸症候群や腸管蠕動障害を呈する疾患に合併し, しばしば致死的になり得る. 患児の肝酵素合成能の未熟性, 長期にわたる経静脈栄養, bacterial translocation, 繰り返される敗血症, 経腸栄養の不足による消化管ホルモンの分泌低下などが IFALD の原因とされる¹⁾. IFALD に対する治療として ω 3 系脂肪酸製剤投与の有効性が国内外で報告されているが²⁾⁻⁴⁾, ω 3 系脂肪酸製剤の代表薬である Omegaven[®]は我が国では未承認薬である. そのため Omegaven[®]を使用する際は輸入業者から購入し, その購入資金については病院や患者負担などで賄っているのが現状である⁵⁾.

今回我々は, 広範囲の小腸切除術後に IFALD を

来した正期産児に対して経口 ω 3 系脂肪酸製剤を投与し, 胆汁うっ滞の改善を認めた 1 例を経験したので報告する.

〈症例〉日齢 10 男児

主訴: 嘔吐, 血便

周産期歴: 在胎 40 週 1 日, 出生体重 2995 g, 正常分娩にて出生.

既往歴: 日齢 4 に新生児黄疸のため光線療法を施行し軽快.

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 日齢 10 に嘔吐, 血便を主訴に前医を受診し, 新生児消化管アレルギー疑いのため入院加療となった. 補液を行いながら経過観察していたが, 日齢 11 に胆汁性嘔吐が出現した. 精査のため腹部造影 CT 検査を行ったところ腸管壊死が疑われ, 当院へ転院搬送となった.

【転院搬送時の身体所見】

身長 50.6 cm (+0.63 SD), 体重 2995 g (-0.33 SD), 頭囲 35.4 cm (+1.55 SD). 体温 37.6°C, 脈拍 200 回

2023 年 11 月 30 日 受付, 2024 年 1 月 19 日 受理
Corresponding Author: 馬場 徹
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL: 053-435-2312 FAX: 053-435-2311
E-mail: tbaba0727@gmail.com



図1 入院時の腹部所見

腸蠕動音は減弱しており、腹部の著明な膨満、筋性防御を認めた。

/分、血圧 74/40 mmHg、呼吸数 80 回/分、SpO₂ 98% (room air)。皮膚黄染あり、大泉門平坦、胸部聴診では呼吸音清、心音整、腹部膨満著明、筋性防御あり、腸蠕動音減弱、筋緊張やや低下あり (図 1)。

【検査結果】

〔血算〕

白血球数 6070/μL、Hb 11.0 g/dL、血小板数 40.7 万/μL。

〔生化学〕

Na 140 mEq/L、K 4.1 mEq/L、Cl 106 mEq/L、Ca 9.2 mg/dL、P 5.2 mg/dL、総タンパク 4.6 g/dL、アルブミン 2.9 g/dL、総ビリルビン 14.3 mg/dL、直接ビリルビン 0.3 mg/dL、AST 35 U/L、ALT 5 U/L、LDH 436 U/L、CPK 71 U/L、BUN 10.1 mg/dL、Cre 0.22 mg/dL、CRP 11.17 mg/dL。

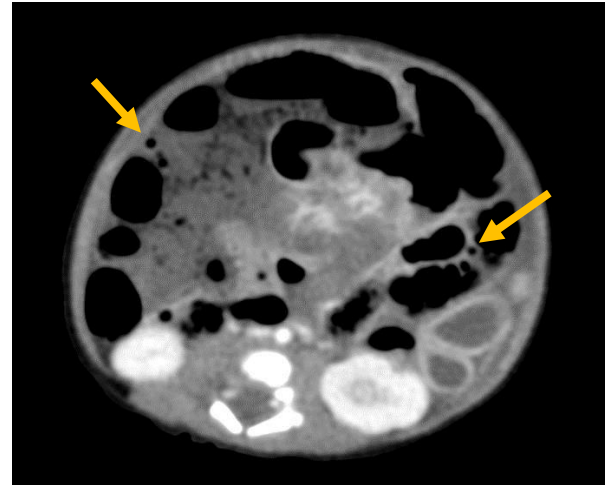


図2 腹部造影CT

広範囲に腸管拡張および腸管壁内ガスを認める (矢印)。

〔凝固機能検査〕

PT 49 %, aPTT 55.7 %, フィブリノーゲン 537 mg/dL、D ダイマー 3.4 μg/mL。

〔動脈血液ガス分析〕

pH 7.448、pCO₂ 36.2 mmHg、pO₂ 76.3 mmHg、HCO₃⁻ 25.4 mEq/L、BE 2.1 mEq/L、lactate 1.2 mmol/L、glucose 134 mg/dL。

〔胸腹部 X 線写真〕

胸部：肺野の透過性良好、心拡大なし。

腹部：胃泡の著明な拡大あり、腸管のガス分布異常なし。

〔腹部造影 CT (図 2, 前医にて撮影)〕

広範囲にわたり腸管拡張があり、腸管壁の浮腫および壁内ガスを認める。

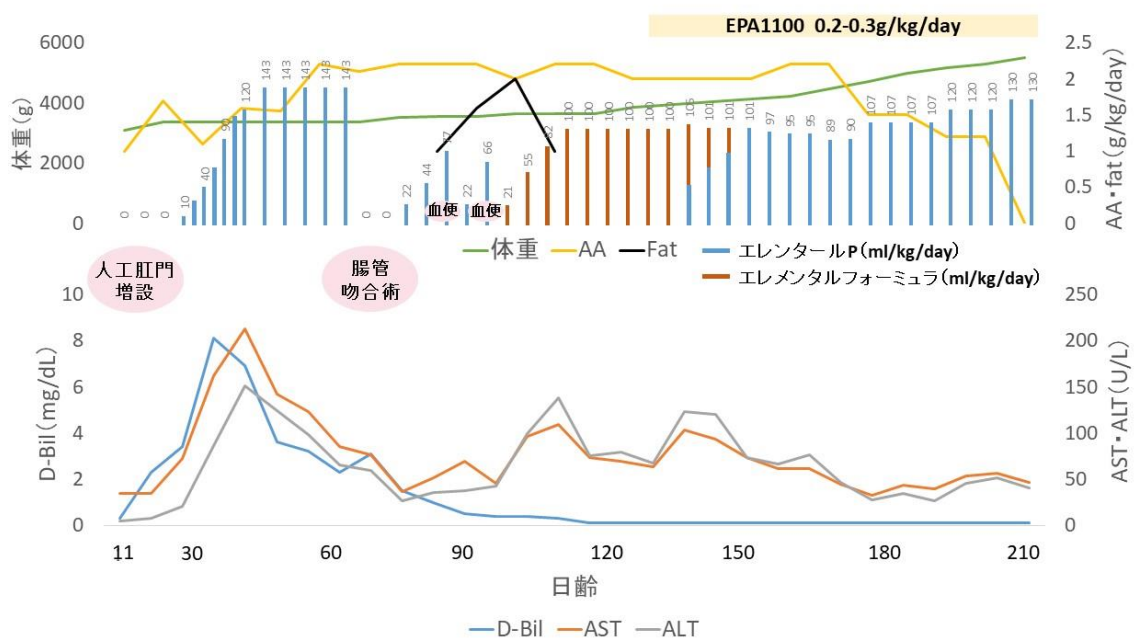


図3 症例の治療および検査データの経過



図4 術中所見

暗黒色に変色した小腸壊死を広範囲に認めた。

【入院後経過 (図 3)】

前医での腹部造影 CT 検査にて腸管壊死を認め、絞扼性イレウスが疑われたため同日に緊急開腹手術を施行した。開腹してみると暗黒色に変色した小腸を広範囲に認めたが (図 4)、腸回転異常はみられず、肉眼的には明らかな絞扼の原因を見つけることはできなかった。壊死した腸管を約 100 cm 切除し、二連銃式人工肛門を増設し手術を終了した。残存小腸は空腸が 50 cm、回腸は 10 cm (回盲弁あり) であった。切除した腸管の組織学的検査を行ったが、腸管壊死の原因は不明なままであった。術後はプレアミン P® およびブドウ糖液を主とした中心静脈栄養 (total parenteral nutrition : TPN) を開始した。炎症反応が高値であり、感染が疑われたため脂肪製剤は使用しなかった。炎症反応の正常化と人工肛門からの出血が消失したことを確認し、日齢 25 (術後 2 週間) から母乳およびエレンタール P® による経腸栄養を開始した。術後から直接ビリルビン (direct bilirubin : D-Bil) や AST, ALT, γ GTP など肝胆道系酵素の上昇を認めた。D-Bil ≥ 2.0 mg/dL が 2 週間続いたため、日齢 32 に IFALD と診断した。経腸栄養が増量できるにつれ D-Bil は正常化し、エレンタール P® を full feeding まで増量・維持できたため、日齢 68 に人工肛門閉鎖・小腸吻合術を行った。

術後経過は順調であり、日齢 75 (術後 1 週間) からエレンタール P® での経腸栄養を再開した。嘔吐や腹部膨満などの腹部症状は見られず、消化も良好であったためエレンタール P® の哺乳量を増量していった。エレンタール P® では不足する脂肪を補うため一時的にイントラリポス® の投与を行ったが、投与後から肝機能障害が進行したため中止した。術後に経腸栄養を開始して 1 週間ほど経過した後、エ



図5 血便の所見

吻合術後にエレンタール P® を増量した際にみられた粘血便。

レンタール P® 量を 60–70 ml/kg/day まで増量すると血便 (図 5) が出現し、エレンタール P® を中止すると血便が消失するというエピソードを繰り返した。そのため新生児消化管アレルギーの可能性を考え、経腸栄養をエレンタール P® からエレメンタルフォーミュラ® に変更した。エレメンタルフォーミュラ® に変更後も時々血便を認めるものの軽度であり、その他の消化器症状はみられず、体重増加も良好であったことからエレメンタルフォーミュラ® による経腸栄養を継続していく方針とした。エレメンタルフォーミュラ® の哺乳量が full feeding に到達後も血便を含めた消化器症状の出現はみられなかった。家族の経済的負担を考え、経腸栄養の一部をエレンタール P® へ置き換え、日齢 150 には全量エレンタール P® への置換が可能となった。

経腸栄養量が full feeding に達しても AST および ALT が 3 週間以上 100 U/L 前後を推移し、肝機能異常は続いていた。そのため IFALD の治療かつアミノ酸乳・成分栄養剤により不足する脂肪補充目的に EPA1100 の経口投与を日齢 122 から開始した。EPA1100 投与中は有害事象を認めず、投与開始からおよそ 2 か月で AST・ALT は 30~40 U/L 台とほぼ正常化した。

〈考案〉

過去の報告では、長期にわたり静脈栄養を行った短腸症候群の児において、40–60% に IFALD が合併するとされ⁹⁾、経腸栄養に移行できなければ 1 年以内に死亡するとされてきた⁸⁾。さらに、平成 23 年度厚生労働省科学研究「小腸機能不全の治療指針作成に関する研究」によれば、短腸症候群に罹患した児の死亡率は 28.3% であり、その死亡原因のほとんどが IFALD であった⁹⁾。以上より IFALD の合併が

短腸症候群の患児の生命予後を左右するため、短腸症候群の児の診療を行うにあたって、IFALD の発症を見逃さず、いかに適切で効果的な治療を早期に行えるかが、患児を救命するためのカギとなる。

IFALD の治療として $\omega 3$ 系脂肪酸製剤の投与が重要な地位を占めている。 $\omega 3$ 系脂肪酸製剤の代表薬である Omegaven[®] を投与された IFALD 患者のおよそ 70% で改善を認めたと報告されている^{4) 5)}。IFALD に対する Omegaven[®] の治療効果として①植物性ステロールの摂取低下による肝障害の回避、② $\omega 3$ 系脂肪酸の増加による胆汁分泌の改善、肝内炎症・線維化の減少、の 2 つの機序が推察されている¹⁰⁾。

Omegaven[®] は 1990 年代から欧州を中心に使用され、現在では 40 か国以上で承認されているが¹⁾、国内では未承認薬である。Omegaven[®] の入手は輸入業者から購入し、輸送費込みで 1 バイアル当たりおよそ 1 万円を病院または患者が負担している。Omegaven[®] の投与は連日行われることが多く、投与期間は症例によって幅はあるものの 22~112 日間と長期にわたる^{3) 4)}。そのため本製剤は分注して使用されることもあるが、分注後に細菌は検出されなかったという報告はあるものの¹¹⁾、脂肪乳剤であり細菌汚染のリスクをはらんでいる。また本製剤の使用にあたっては、それぞれの施設の倫理委員会等への申請・承認や患者の親権者の同意などが必要であり、患者へ投与できるまでに時間がかかってしまうという問題点も残されている。

本症例では、IFALD を発症したものの経腸栄養の増量および経静脈栄養の減量により D-Bil が正常化し、胆汁うっ滞の改善を認めた。しかしながら、経腸栄養が full feeding に到達後も長期にわたり AST・ALT の高値が続き、IFALD に起因する肝機能障害の治療として $\omega 3$ 系脂肪酸製剤の投与を行った。当院では Omegaven[®] の使用経験がなく、製剤の購入から患者への投与までにかかる期間を考え、使用を断念した。その代替薬として経口 $\omega 3$ 系脂肪酸製剤の投与を検討し、患者への投与を行った。投与に際しては千葉らの報告を参考にし¹²⁾、 $\omega 3$ 系油脂高含有製剤である EPA1100 を 0.2~0.3 g/kg/day で経口投与を行った。本剤の投与からおよそ 2 か月で肝機能はほぼ正常化し効果的であったことに加え、患者家族への金銭的負担も軽くすることができた。

胆汁うっ滞や肝機能異常に対する経口 $\omega 3$ 系脂肪酸製剤の効果はこれまでも報告されている。位田らは、ヒルシュスプルング病類縁疾患を原因とする IFALD の 5 歳、6 か月齢の児に対してシソ油・なたね油の投与を行い、胆汁うっ滞および肝機能異常の改善を認めたと報告している⁸⁾。その報告の中で著者らは、 $\omega 3$ 系脂肪酸を摂取することで抗炎症作用を有する α -リノレン酸やエイコサペンタエン酸の

表 1 EPA1100 投与前後の脂肪酸分析の比較

	投与前	投与開始40日後
AA (85.1-207.8 $\mu\text{g/mL}$)	155.7	83.3
EPA (11.6-107.2 $\mu\text{g/mL}$)	5.0	90.5
DHA (48.6-152.4 $\mu\text{g/mL}$)	62.1	82.1
EPA/AA比 (0.08-0.66)	0.03	1.09

AA:arachidonic acid EPA:eicosapentaenoic acid
DHA:docosahexaenoic acid () 内は正常値

血中濃度が増加し、炎症惹起作用が強い代謝産物を産生するアラキドン酸が減少するというデータを示した。また、学会でもいくつかの症例報告がされており、医薬品であるロトリガ[®]や $\omega 3$ 系脂肪酸を含む食品である植物油（エゴマ、アマニ油等）が投与されている^{13) -16)}。いずれの症例においても明らかな有害事象は認めず、最終的には胆汁うっ滞の改善がみられている。

本症例で使用した EPA1100 は親水性を高めた脂肪乳化剤であり、胆汁の分泌が少ない場合でも腸管から吸収されやすい。本剤の投与により血清脂肪酸分析の改善を認めた報告もあり¹²⁾、栄養管理面でも優れている。本症例では新生児消化管アレルギーを疑いアミノ酸乳および成分栄養剤を使用していたため、児に対する脂肪の負荷量が少ない状態であった。 $\omega 6$ 系脂肪酸製剤であるイントラリポス[®] を投与した際には肝機能障害の増悪がみられ、イントラリポス[®] の使用は躊躇される状況であった。そのため EPA1100 を脂肪補充のために選択し、児へ投与した。 EPA1100 投与前後の脂肪酸分析結果を示す（表 1）。 EPA1100 の投与により血中エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸が上昇し、アラキドン酸の低下がみられており、不足する必須脂肪酸の補充に効果的であると考えられる。エレメンタルフォーミュラ[®] には $\omega 3$ 系脂肪酸である α -リノレン酸が含まれているが微量であり、EPA1100 の貢献は大きかったと思われる。

〈結論〉

短腸症候群に IFALD を合併した正期産児の 1 例を経験した。 IFALD の治療に $\omega 3$ 系脂肪酸の経口投与が有用である可能性が示唆された。 また $\omega 3$ 系脂肪酸の投与により不足する脂肪酸が補充され、栄養管理の面においても有用であると考ええる。

〈引用文献〉

1) 渡辺 稔彦, 藤野 明浩, 金森 豊. 病態による

- 栄養管理の実際 短腸症候群と IFALD. 小児内科. 2021; 53: 1899–1906.
- 2) Gura KM, Lee S, Valim C, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008; 121: e678–e686.
- 3) 横田 直樹, 窪田 正幸, 小林 隆, 他. わが国未承認薬である ω 3 系脂肪酸製剤の臨床使用上の注意点と課題 当院での経験をふまえて. 小児外科. 2016; 48: 81–85.
- 4) Lee S, Sung SI, Park HJ, et al. Fish Oil Monotherapy for Intestinal Failure-Associated Liver Disease on SMOFlipid in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 2020; 9: 3393.
- 5) 天江 新太郎, 渡辺 稔彦, 和田 基, 他. わが国における ω 3 系脂肪酸製剤使用の現状. 小児外科. 2016; 48: 21–25.
- 6) Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition--epidemiology. *Nutrition*. 1998; 14: 153–157.
- 7) Tazuke Y, Udagawa E, Mizushima T, et al. Real-world etiologies and treatments of pediatric short bowel syndrome in Japan. *Pediatr Int*. 2022; 64: e15258.
- 8) 位田 忍, 恵谷 ゆり, 西本 裕紀子, 他. 新生児科 PNAC に対する経口的 ω 3 系脂肪酸製剤投与. 小児外科. 2016; 48: 100–106.
- 9) 杉田 光士郎, 武藤 充, 家入 里志. 小児科編 Q&A ハイリスク (Question 61) IFALD について教えてください. 周産期医. 2022; 52: 469–471.
- 10) 天江 新太郎. 短腸症候群と ω 3 系脂肪乳剤. 外科と代謝・栄. 2015; 49: 5–15.
- 11) 渡邊 蘭, 今井 季布子, 岩下 智子, 他. Omegaven 分注後の細菌汚染リスクと肝機能改善効果. 日小児臨薬理会誌. 2020; 33: 27–31.
- 12) 千葉 正博, 土岐 彰, 杉山 彰英, 他. 短小腸患児への経口用 ω 3 系油脂高含有製剤の有用性. 日静脈経腸栄会誌. 2017; 32: 1207–1210.
- 13) 三木 洋子, 池上 等, 南 宏尚, 他. 新生児の胆汁うっ滞性肝障害に対する経口 ω -3 系脂肪酸製剤の試み. 日新生児成育医会誌. 2015; 27: 588.
- 14) 高村 恭子, 大森 さゆ, 山田 恵, 他. 静脈栄養関連胆汁うっ滞の改善にしそ油の内服が有効であったと考えられる 1 例. 日新生児成育医会誌. 2015; 27: 588.
- 15) 内藤 由紀, 呉 東佑, 黒川 大輔, 他. 早産児の経静脈栄養関連胆汁うっ滞性肝障害に対して, 経口 ω -3 系脂肪酸製剤を使用した 2 症例の検討. 日新生児成育医会誌. 2018; 30: 612.
- 16) 西村 力, 若松 宏昌, 森 未奈子, 他. 胆汁うっ滞に対する経口 ω 3 系脂肪酸の使用経験. 日新生児成育医会誌. 2022; 34: 424.

Case Report

An effectiveness of oral ω 3 fatty acid containing supplement for intestinal failure-associated liver disease in term neonate

Department of Regional Neonatal-Perinatal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine¹⁾

Department of Neonatology, Hamamatsu Medical Center²⁾

Toru BABA¹⁾, Hiroshi TAKEBAYASHI²⁾, Miyuki KONDO²⁾

Intestinal failure-associated liver dysfunction (IFALD) is seen in patient with short bowel syndrome (SBS), and often become cause of death. Fish oil containing lipid emulsions such as Omegaven[®] is used to treat IFALD and good prognosis is reported in past studies. But in our country, Omegaven[®] is an unapproved drug and requires ethics committee approve for use. Here, we report a case of male neonate who underwent on resection of small intestine at 11th day of life because of small intestine necrosis. His small intestine was only 60 cm long after surgery, resulting in SBS. He developed IFALD at day 32. Blood checkup showed increases in direct bilirubin, AST, and ALT. Since we cannot use Omegaven[®] in our hospital, EPA1100, omega-3 fatty acid containing supplement, was administered orally to this patient. Liver dysfunction improved in two months after EPA1100 administration. In addition, blood concentration of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increased, and arachidonic acid, fatty acid causing inflammation, decreased by fatty acid examination. There was no adverse effect seen in this patient. Oral administration of ω 3 fatty acid containing supplement may improve liver function in patient with short bowel syndrome, and may be an alternative drug to intravenous fish oil emulsions.