

ω 3系脂肪乳剤の有効性と安全性

研究分担者 渡邊 稔彦 国立成育医療研究センター外科

【研究要旨】小腸機能不全肝機能障害（Intestinal failure associated liver disease : IFALD）に対する新たな治療選択肢として、魚油由来のω3系脂肪乳剤（Omegaven®）が登場し、欧米ではIFALDを呈する新生児・乳児において安全で有効であると報告されているが、本邦においてはOmegaven®は未だ承認されておらず、ω3系脂肪乳剤の使用経験とその効果についての報告は少ない。肝・小腸移植適応の可能性がある小腸機能不全の予後を調査することを目的とし、当センターで治療を行った外科的疾患による小腸機能不全14例を対象として、ω3系脂肪乳剤の効果とその治療成績を後方視的に検討した。従来の内科的治療に抵抗性の新生児外科疾患に合併したIFALD症例に対してOmegaven®を投与し、合併症なく安全に使用できた。早期に対応したできた症例では効果があったが、対応が遅れた症例では肝機能の改善は見られたものの救命し得なかったことから、不可逆的な肝障害や全身状態の悪化が起こる前に導入したい治療法と考えられる。今後、本邦でのomegaven®の薬事承認を目指した、治験・多施設共同研究が必要である。

A. 研究目的

小腸機能不全肝機能障害（Intestinal failure associated liver disease : IFALD）は、100,000出生に対して24.5人の頻度で発生し[1]、その30-60%で長期静脈栄養管理が必要とされる[2]。長期静脈栄養、新生児の未熟性、頻回におよぶ手術、経腸栄養の不足、敗血症が、黄疸・肝機能障害のリスクファクターとされ[3]、その致死率は37.5%に及ぶ重篤な疾患である[1]。近年、IFALDに対する新たな治療選択肢として、魚油由来のω3系脂肪乳剤（Omegaven®）が登場し、欧米ではIFALDを呈する新生児・乳児において安全で有効であると報告されている[4, 5]。本邦においてはOmegaven®は未だ承認されておらず、ω3系脂肪乳剤の使用経験とその効果についての報告は少ない。

B. 研究方法

肝・小腸移植適応の可能性がある小腸機能不全

の予後を調査することを目的とした。2011年9月から2015年12月まで当センターで治療を行った外科的疾患による小腸機能不全14例を対象として、特にω3系脂肪乳剤の効果と、その治療成績を後方視的に検討した。

内科治療に抵抗性のIFALD（直接ビリルビン2.0mg/dl以上が2週間以上継続）を治療の適応とした。緩徐に中心静脈栄養カテーテル、または末梢ラインから12時間かけて投与した。ω6系脂肪乳剤（Intralipid®）の併用は行わないこととした。経口摂取の制限は行わず、静脈栄養と併用した。ω3系脂肪酸の摂取を目的とした油脂・薬剤（シソ油、エゴマ油、エパデール、ロトリガ）との併用は避けた。

IFALDに対するω3系脂肪乳剤の治療は国立成育医療研究センター倫理委員会で承認され、家族には書面にて説明と同意が得られた。

C. 研究結果

原疾患は、腸閉鎖症3例、中腸軸捻転2例、ヒルシュスプルング病類縁疾患3例、限局性腸穿孔3例、ミルクアレルギーによる壊死性腸炎・腹壁破裂・広範囲ヒルシュスプルング病が1例ずつであった。在胎週数は中央値31週(22-39週)、出生時体重は中央値1130g(415-3380g)、と早期産、低出生体重の傾向があった。ω3系脂肪乳剤は、12例が小腸機能不全肝機能障害(IFALD:直接ビリルビン2.0mg/dl以上)を発症したため治療的に、2例は予防的に投与された。14例は生後5ヶ月(1.3-9.0ヶ月)、体重2560g(1646-3748g)、直接ビリルビン値4.7mg/dl(0.13-20.2mg/dL)でω3系脂肪乳剤の治療が開始された。(表1)

治療期間は70日(28-214日)であった。(表2) ω3系脂肪乳剤に伴う有害事象は認めなかった。黄疸が消失した11例は生存し、うち8例が中心静脈栄養を離脱した。(図1) 静脈栄養から離脱できなかった2例では、黄疸が消失した後、ω3系脂肪乳剤からω6系脂肪乳剤へと変更されたが、再び黄疸を呈することはなかった。3例は肝硬変が進行し肝不全で死亡した。(図2) 予防的に投与した1例では肝機能障害を認めず安定した静脈栄養が施行された。製剤は12回に渡り600本が輸入され、¥4,232,300-のコストを要した。

図1.

効果を認めた11例の直接ビリルビンの推移

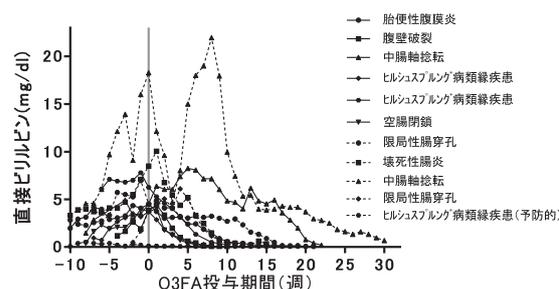


図2.

効果を認めなかった3例の直接ビリルビンの推移

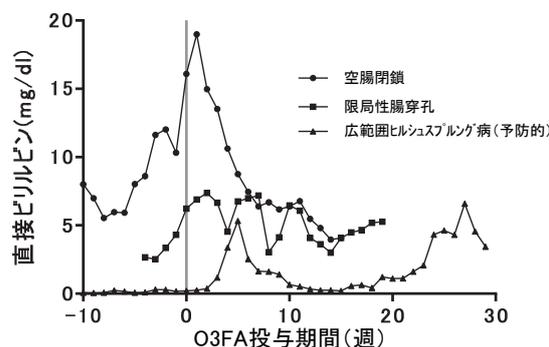


表1. 患者背景

	14例
在胎週数(週)	31.5 (22-39)
性別(男/女,%男)	6/8 (42.8%)
出生時体重(g)	1130 (415-3380)
診断	腸閉鎖症:3 ヒルシュスプルング病類縁疾患:3 限局性腸管穿孔:3 中腸軸捻転:2 腹壁破裂:1 壊死性腸炎:1 広範囲型ヒルシュスプルング病:1
ω3系脂肪乳剤の目的	IFALDの治療:12例、予防:2例
直接ビリルビン値(mg/dl)	4.7 (0.13-20.2)

表2. ω3系脂肪乳剤の効果

	14例
投与期間(日)	70 (28-214)
治療前 直接ビリルビン値 (mg/dl)	4.7 (0.13-20.2)
治療後 直接ビリルビン値 (mg/dl)	0.5 (0.10-5.2)
p	0.001
奏効率	11/14 (79%)
予後	死亡: 2例(肝不全)
静脈栄養の離脱	8/12 (67%)
ω3系脂肪乳剤に伴う有害事象	なし

D. 考察

IFALDは短腸症候群における致死的な合併症であるが、近年ω3系脂肪乳剤の有効性が報告されている。ボストンのグループは、IFALDの乳児に対して、魚油由来と大豆由来の脂肪乳剤を用いた比較試験を行い、魚油を用いた群では胆汁うっ滞が9.4週で改善し、大豆油を用いた群より4.8倍早く改善したと報告した[5]。また死亡例や肝移植例も魚油使用群で少なく、必須脂肪酸欠乏や高トリグリセリド血症、凝固能異常、感染症、発達遅滞を認めなかった。トロントのグループは、ω6系とω3系脂肪酸の比率を1:1~2:1と併用して使用し、同様の効果と安全性を報告している[4]。さまざまな油脂由来の5種類の脂肪乳剤の比較を行った動物実験でも、魚油は組織学的に脂肪肝を予防し、必須脂肪酸欠乏を起こさないことが報告された[6]。

しかしながら、Omeqaven®が黄疸を改善するメカニズムについては明らかとされていない。新生児では、EPAやDHAの生合成に必要な不飽和化や鎖長延長のための酵素活性が低下していること、未熟児では胎盤を介した母体からの供給が不十分で体内保留量が少ないこと[7]から容易にIFALDに陥りやすい。また未熟児ではカルニチンの貯蔵量が少なく、成熟新生児でも長期静脈栄養でカルニチン欠乏を呈するため[8, 9]、投与した脂質を効果

的に利用させることにも注意する必要がある。これまで黄疸・肝障害の発生には、細胞膜における脂肪酸組成の不均衡が細胞機能に悪影響を及ぼし胆汁うっ滞を来す[7]、脂肪乳剤投与に伴うリン脂質の蓄積や製剤に含まれる植物ステロール(フィトステロール)の胆汁うっ滞作用・肝毒性[5]、アラキドン酸代謝物である炎症惹起性エイコサノイドの産生、などが影響していると説明されてきた。最近、炎症を収束させる新たな抗炎症性脂質メディエーターが同定され、ω3系脂肪酸の多彩な作用を分子レベルで説明し、さらに炎症性疾患や感染症などに対する新しい創薬への応用が期待されている[10]。EPAからレゾルビンEシリーズが、DHAからレゾルビンDシリーズとプロテクチンが産生され、その強力な抗炎症作用と組織保護効果が、IFALDの慢性肝炎としての炎症を収束に導いていると説明できる可能性がある。ω3系脂肪酸は腸管粘膜免疫にも深く関わっていることが報告されている[11]。今回の分析からOmeqaven®投与によりシトルリン血中濃度の上昇が認められたが、直接腸管上皮細胞へ作用してシトルリン産生を促進するメカニズムが推測され、Omeqaven®の多臓器への影響がIFALDの治療に相乗効果をもたらしている可能性を考える。小児のIFALDに対するOmeqaven®の安全性と効果に関する報告が増えつつあるが、そのメカニズムとともに、至適投与量、中止時期、ω6系脂肪酸との理想的比率、IFALD以外の原発性胆汁うっ滞症に対する適応、などについては明確にされておらず、今後の課題といえる。

小児の小腸機能不全は高率にIFALDを発症するため、ω3系脂肪乳剤を中心とした静脈栄養管理が必須である。ω3系脂肪乳剤の本邦での薬事承認、本邦独自の製剤の開発が喫緊の課題である。

E. 結論

今回我々は、従来の内科的治療に抵抗性な新生

児外科疾患に合併した IFALD 症例に対して Omegaven®を投与し、合併症なく安全に使用できた。早期に対応したできた症例では効果があったが、対応が遅れた症例では肝機能の改善は見られなかったものの救命し得なかったことから、不可逆的な肝障害や全身状態の悪化が起こる前に導入したい治療法と考えられる。血中EPA値の上昇による抗炎症効果から、消化管機能を賦活化する、肝線維化を改善・予防する可能性が示唆された。IFALD に対してomegaven®は高い奏効率を認めたが、どのようなIFALDで効果が発揮できるのか、全国調査によりomegaven®使用例の現状把握と適応症例を調査する必要がある。本邦でのomegaven®の薬事承認を目指した、治験・多施設共同研究が必要である。また、新規脂肪乳剤 (SMOF) とomegaven®のIFALDにおける各々の役割、薬事承認の方向性についても見極めていく必要がある。

文 献

1. Wales, P.W., et al., Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg*, 2004. **39**(5): p. 690-5.
 2. Buchman, A., Total parenteral nutrition-associated liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2002. **26**(5 Suppl): p. S43-8.
 3. Beath, S.V., et al., Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg*, 1996. **31**(4): p. 604-6.
 4. Diamond, I.R., et al., Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009. **48**(2): p. 209-15.
 5. Gura, K.M., et al., Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*, 2008. **121**(3): p. e678-86.
 6. Meisel, J.A., et al., Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model. *J Pediatr Surg*, 2011. **46**(4): p. 666-73.
 7. 東海林宏道, 清水俊明, and 山城雄一郎, PUFA (高度不飽和脂肪酸), 栄養-評価と治療. 2004: p. 53-55.
 8. 長谷川史郎, et al., 小児の栄養管理 小児の栄養療法と代謝特性, 栄養-評価と治療. 2010: p. 320-325.
 9. Tibboel, D., et al., Carnitine deficiency in surgical neonates receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg*, 1990. **25**(4): p. 418-21.
 10. Lee, H.N. and Y.J. Surh, Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochem Pharmacol*, 2012. **84**(10): p. 1340-50.
 11. 穂苅量太, et al., 栄養と腸管免疫 PUFA(polyunsaturated fatty acid;多価不飽和脂肪酸)と腸管粘膜免疫, 栄養-評価と治療. 2008: p. 54-58.
- F. 研究発表
1. 論文発表
 1. 渡辺稔彦、高橋正貴、大野通暢、田原和典、瀧本康史、塚本桂子、伊藤裕司、工藤豊一郎、新井勝大、金森豊. 小腸機能不全

- 関連肝機能障害に対する ω 3系脂肪乳剤の効果と適応拡大の可能性. 日本静脈経腸栄養学会雑誌、2017 in press
2. Watanabe T, Amari S, Tsukamoto K, Ito Y, Tomizawa D, Yoshioka T, Kanamori Y. Resolution of liver disease in transient abnormal myelopoiesis with fish oil emulsion. *Pediatr Int*, 2017 in press
2. 学会発表
1. 渡辺稔彦、竹添豊志子、朝長高太郎、田原和典、大野通暢、瀧本康史、伊藤裕司、新井勝大、金森豊 (2016) 小児腸管不全の治療戦略における ω 3系脂肪乳剤の役割. 第15回日本外科学会、大阪
2. 渡辺稔彦、竹添豊志子、大野通暢、田原和典、瀧本康史、伊藤裕司、伊藤玲子、工藤豊一郎、新井勝大、金森豊 (2016) 当センターにおける小腸機能不全の治療成績. 第28回 日本小腸移植研究会
3. 渡辺稔彦、竹添豊志子、右田美里、朝長高太郎、田原和典、大野通暢、瀧本康史、伊藤裕司、伊藤玲子、工藤豊一郎、新井勝大、金森豊 (2016) 小腸機能不全関連肝機能障害における植物ステロールの蓄積と ω 3系脂肪乳剤の治療成績. 第31回日本静脈経腸栄養学会、福岡
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし