

# 乳糖不耐症の診断法およびラクターゼ製剤の検討

弘前大学医学部 内分泌代謝内科

佐藤 江里

## 【略歴】

平成 14 年 6 月～弘前大学医学部附属病院 医院(研修医)

平成 15 年 4 月～青森県立中央病院 研修医

平成 15 年 10 月～むつ総合病院 研修医

平成 16 年 4 月～弘前大学医学部附属病院 内分泌代謝内科

平成 20 年 2 月～北秋田中央病院内科

平成 20 年 4 月～青森県立中央病院 内分泌内科

平成 22 年 4 月～弘前大学医学部附属病院 内分泌代謝内科

平成 24 年 7 月～弘前大学医学部附属病院 内分泌代謝内科 助教

平成 29 年 7 月～板柳中央病院 内科

平成 30 年 4 月～弘前大学医学部附属病院 内分泌代謝内科 助教

## 研究の目的と意義

乳糖不耐症例では、牛乳に含まれる乳糖を加水分解する酵素(ラクターゼ)の分泌低下のため、経口摂取した牛乳に含まれる乳糖を腸管内で十分に加水分解できない。加水分解されない乳糖は、腸内細菌によって発酵され、水素、二酸化炭素、短鎖脂肪酸を生成する。牛乳を摂取した場合には下痢・腹痛・腹満感・放屁などの腹部症状を引き起こす。本研究では、健常者、2型糖尿病患者、臍性糖尿病患者(慢性臍炎、臍切除)を対象として、乳糖不耐症の診断と治療に関して検討した。

従来の報告では乳糖摂取後の血糖上昇(乳糖 20g 負荷後の血糖上昇が 10mg/dl 未満)<sup>1)</sup>によって乳糖不耐症診断が行われていたが、2型糖尿病や臍性糖尿病では、インスリン作用不足によって高血糖となるため、血糖値による診断は困難である<sup>2)</sup>。そこで、乳糖不耐症例が乳糖を摂取した際に、腸内細菌の発酵反応によって生じる水素に着目し、呼気中水素濃度による乳糖不耐症の診断を試みた。

2型糖尿病と異なり臍性糖尿病患者では、臍内分泌不全(インスリン分泌不全)だけでなく、臍外分泌不全(臍消化酵素の分泌不全)を伴う場合が多く、低栄養を来しやすい<sup>3)</sup>。臍性糖尿病患者で良好な栄養状態を保つためには、十分な食事摂取、適切なインスリン療法、臍酵素補充療法を行う事が重要である<sup>4)</sup>が、食事による蛋白摂取が十分にできない場合に、良質の蛋白質を摂取するための手段として、牛乳の飲用に注目した。牛乳飲用で栄養状態が改善するかを検討するうえで、本研究による乳糖不耐症の評価を行う事は、医療への応用の観点からも有意義である。

## 対象と方法

健常 23 例(消化器疾患や糖尿病などの代謝疾患が無い例)及び、弘前大学医学部附属病院または関連病院に入院・通院中の 2 型糖尿病 3 例、臍性糖尿病 6 例(慢性臍炎 2 例、臍切除 4 例)を対象とした。被験者には、①3 日間の食事調査・蓄便を行い脂肪便(食事による脂肪摂取 40-60g/日で糞便中脂肪排泄量 5g/日以上、または肉眼的脂肪便)の有無、②<sup>13</sup>C-BTA(benzoyl-L-tyrosyl-[1-<sup>13</sup>C]alanine)呼気試験<sup>5)</sup>の何れかを用いて、臍外分泌不全の有無を評価した。

乳糖不耐症の診断は、乳糖 20g を水 200mL に溶解した検査食を被験者に摂取させ(乳糖負荷試験)、血糖測定(検査食摂取 120 分後までに計 7 回)、呼気中水素ガス分析(検査食摂取 5 時間後まで 1 時間毎に計 6 回)によって行った。血糖測定には、簡易血糖測定器のグルコカード G ブラック(アークレイ製)を用いた。呼気中水素ガス分析は、被験者の終末呼気を呼気採取バッグ(大塚製薬製)に採取し、BGA-1000D(呼気生化学栄養代謝研究所製)を用いて、ガスクロマトグラフィーによって行った。これまでの報告をもとに、呼気中水素濃度上昇が 20ppm 以上の場合を乳糖不耐症と診断<sup>6)</sup>し、血糖値による診断について検討した。また乳糖不耐症例が牛乳(乳糖)を摂取する場合、ラクターゼ製剤(ミルラクト®、ガランターゼ®)が有用であるかについても健常 10 例で検討した。

## 成績および考察

膵性糖尿病 6 例中 3 例で膵外分泌不全と診断された。健常 23 例および 2 型糖尿病 3 例では、全例で膵外分泌不全を認めなかった。

健常 23 例の検討では、乳糖負荷試験後に呼気中水素濃度が 20ppm 以上上昇、即ち乳糖不耐症と診断されたのは 23 例中 18 例(78%)であった。従来の基準、即ち乳糖 20g 負荷後の血糖上昇 10mg/dl 未満を乳糖不耐症と診断<sup>1)</sup>する場合、感度 39%(7/18 例)・特異度 80%(4/5 例)と感度が低かった。そこで乳糖不耐症診断を血糖上昇 20mg/dl 未満とすると、感度 78%(14/18 例)・特異度 60%(3/5 例)と感度が上昇し、血糖上昇 20mg/dl をカットオフ値とした方が、診断の精度が高かった。一方、呼気中水素濃度で乳糖不耐症と診断された健常 18 例のうち腹部症状が認められたのは 2 例のみで、18 例中 16 例では、明らかな腹部症状が認められなかった。

そこで、呼気中水素濃度から乳糖不耐症と診断されたものの、腹部症状を認めなかった 16 例のうち 1 例に対し、乳糖を 40g に増量して再び乳糖負荷試験を施行した。乳糖 20g, 40g 負荷で、呼気中水素濃度上昇は 74ppm, 161ppm、血糖上昇は 2mg/dl, 5mg/dl であり、何れも乳糖不耐症と診断される検査所見であった。一方、腹部症状は、乳糖 20g 負荷では認められなかったが、乳糖 40g 負荷では 1 時間後から腹部膨満・下痢などの症状が現れた。今回の検討を通して、少量の乳糖摂取では自覚症状を認めないものの、乳糖摂取量が増えると腹部症状が現れる、いわゆる潜在性(サブクリニカル)乳糖不耐症例が存在する事が明らかとなった。

乳糖負荷試験を行った健常 13 例(呼気中水素濃度で診断された乳糖不耐症 10 例を含む)に対し、乳糖 20g とラクターゼ製剤(ミルラクト®1g またはガラクターゼ®1g)を同時に摂取させて乳糖負荷試験を再度行った。両者を比較したところ、ラクターゼ製剤を摂取させることで、呼気中水素濃度上昇は  $44.4 \pm 28.3$ ppm から  $10.8 \pm 13.9$ ppm に減少、血糖上昇は  $15.6 \pm 11.7$ mg/dl から  $33.2 \pm 13.0$ mg/dl に増加し、乳糖不耐症例に対してのラクターゼ製剤投与は、臨床的に有用であると考えられた。

2 型糖尿病 3 例では、呼気中水素濃度上昇 20ppm 以上(即ち乳糖不耐症)は 3 例中 2 例であったが、2 例とも血糖上昇 20mg/dl 以上であり、血糖上昇からは乳糖不耐症の診断ができなかった。

膵性糖尿病 6 例(膵切除 4 例, 慢性膵炎 2 例)でも、全例で呼気中水素濃度上昇 20ppm 以上であり、乳糖不耐症と診断された。しかし血糖上昇 20mg/dl 未満は 6 例中 1 例のみであり、やはり血糖上昇から乳糖不耐症の診断が困難であった。

(1)ラクターゼ製剤の種類や投与量による影響、(2)2 型糖尿病や膵性糖尿病でもラクターゼ製剤の効果が健常者と同等であるか、(3)膵酵素補充療法中の膵性糖尿病例で、膵酵素による影響があるか、などに関しても今後検討を行う。

## 参考文献

- 1) 佐々木義楼: 日本人(成人)の乳糖不耐症. 日消誌 68, 37-49, 1971.
- 2) 寺田明功, 中村光男: 糖尿病における呼気中水素濃度測定 of 臨床的意義. 消化と吸収 24(2), 13-19, 2001.
- 3) 志津野(佐藤)江里, 丹藤雄介, 柳町幸, 他: 膵全摘後、長期生存症例における栄養管理についての検討, 消化と吸収 29, 20-23, 2006.
- 4) 中村光男, 丹藤雄介, 柳町幸, 他: 膵内外分泌不全に対する膵消化酵素及びインスリン補充療. 膵臓 22, 454-461, 2007.
- 5) 松本敦史, 中村光男: 呼気試験② 13C-BTA 呼気試験. 膵外分泌不全診療マニュアル, 診断と治療社, pp25-28, 2017.
- 6) 寺田明功, 中村光男, 山田尚子, 他: 糖尿病症例の乳糖不耐症診断における呼気中水素ガス測定の有用性. 消化と吸収 20(2), 153-155, 1997.