

平成 30 年 5 月 29 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K16278

研究課題名(和文) 周術期患者に対するホエーペプチドの有用性

研究課題名(英文) Benefits of whey peptides for perioperative patients.

研究代表者

久米 克佳 (KUME, Katsuyoshi)

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号：00723628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ホエーペプチドは、これまでの栄養剤のタンパク質の主成分と比較して、消化吸収能に優れているだけでなく、分岐鎖アミノ酸が多いこと、インクレチン分泌作用がありインスリン抵抗性の改善に有用であるなどの特徴が知られている。そこで本研究では、ホエーペプチドをベースとした栄養剤を使用し、周術期の筋肉量、タンパク異化状態、インスリン抵抗性、及び治療アウトカムを評価した。その結果、タンパク異化抑制に効果が期待されるホエーペプチドを栄養管理に使用することで、術後患者においてタンパク異化を抑制する目的で積極的な栄養介入し、術後のアウトカムの改善につながる可能性が示唆された。

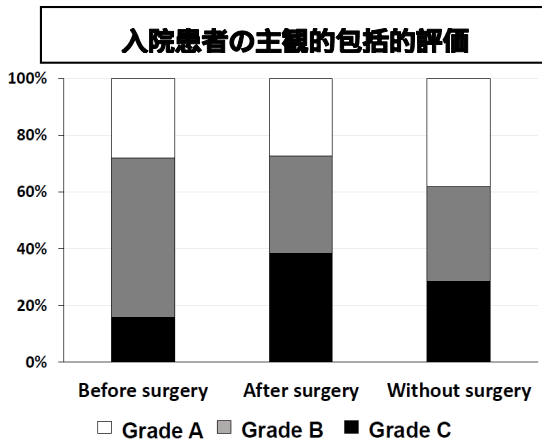
研究成果の概要(英文)：Nutrition support is generally considered an essential component in the management of critically ill patients. In this study, we have focused on the effect of a whey-based formula. Whey protein is derived from milk or the watery by-product of cheese production and is rapidly digested and absorbed. In addition to vitamin-binding proteins and several enzymes, whey protein contains a number of bioactive components including beta-lactoglobulin, alpha-lactalbumin, serum albumin, immunoglobulin, and lactoferrin. Further, our data shows that whey protein is a great source of branched chain amino acids, which are particularly useful for athletes and sarcopenic conditions. These data suggest a clinical role for whey peptide-based diets in promoting healing and recovery in critically ill patients.

研究分野：麻酔科学

キーワード：周術期 ホエーペプチド カゼインペプチド

1. 研究開始当初の背景

栄養管理は患者の予後・生活の質を保つ上で重要な因子となっている。申請者が調べた周術期栄養状態の実態によると、主観的包括的評価を用い重度の栄養不良 (Grade C に該当) と評価された患者が、術前では 14% であるのに対し、術後には 38% と増加していることが明らかとなった (申請者『臨床麻酔』38:745-50, 2014、下図)。低栄養は、創傷治

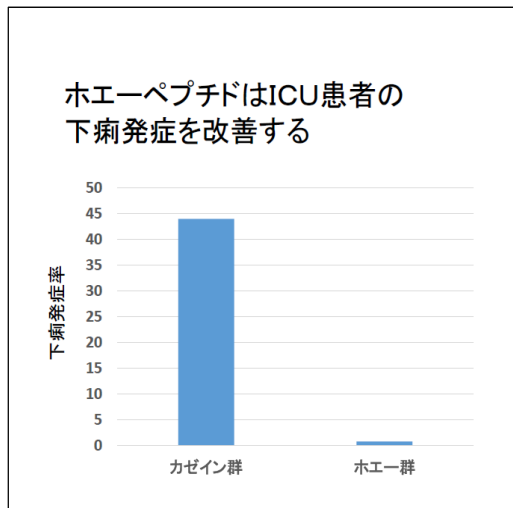


GradeC が重度の栄養不良を表している

申請者『臨床麻酔』38:745-750,2014

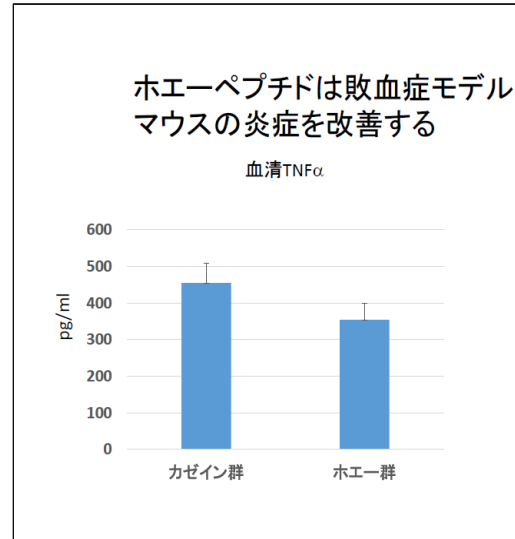
癒の遅れ、褥瘡の発生、術後合併症の増加や免疫能の低下、在院日数の増加などを引き起こすことが知られており、周術期の栄養管理は特に重要なものとなりつつある。

また申請者は、ICU における (被手術患者ではない) 重症患者の栄養管理に取り組み、ホエーペプチドをタンパク源にした栄養剤の臨床的効果を報告している (申請者『臨床栄養』121:113-7,2012、下図)。消化吸収



性に優れるホエーペプチドをタンパク源とすることで、下痢を抑制し、筋量減少抑制効果が認められた。さらに、重症感染症モデルマウスにおいても、ホエーペプチドはタンパク異化の抑制、インスリン抵抗性の改善、腸内細菌叢の改善による感染症重症化の抑制、

などの効果が認められる可能性が示唆された (申請者『JPEN 39:552-61,2015 下図)。



アミノ酸組成について、ホエーペプチドと通常タンパク質であるカゼインを比較すると、ホエーでは筋肉で主に作用する分岐鎖アミノ酸 (BCAA) や抗酸化作用のあるシステインが多く含まれている。このことからホエーペプチドが効率よく筋肉減少、栄養状態の悪化を抑制できると期待される。そのため、消化吸収の良さなどの観点から近年ホエーペプチド配合栄養剤が多く使われ始めた。

申請者はこれまで、ホエーペプチドをタンパク源にした栄養剤を用いて、術後患者でない ICU 入室重症症例で検討を重ねてきたが、被手術患者の術後における検討は報告がない。そこで周術期患者では特にタンパク異化が深刻で予後にも影響していることに着目し、本研究では、術後ホエーペプチドをタンパク源とする栄養管理の有効性を、従来型のカゼインベースの栄養剤と比較検討することとした。

2. 研究の目的

申請者は、ホエーペプチドをタンパク源とする周術期栄養管理の有効性を検討するため、以下の仮説を立てた。

- ・術後にホエーペプチドをタンパク源とした栄養管理を行うことで、消化吸収能を高め、筋肉量減少抑制効果を発揮すると共に、侵襲によるインスリン抵抗性を改善することで術後回復を促進する。

そこで本研究では徳島大学病院において全身麻酔下に手術を受ける患者を対象とし、ホエーペプチドあるいはカゼインペプチドを術後に投与して、上記の仮説を検証するため以下の研究を行う。

研究 (1) 周術期患者における栄養状態の検証: 侵襲の大きい手術患者を対象に、手術前、術後、術後 1 日目、3 日目、7 日目の筋肉量、タンパク異化状態、インスリン抵抗性、及び

治療アウトカムを評価する。

研究(2)術後にホエーペプチドをタンパク源とする栄養管理の有効性の検証：研究(1)を実施することで、術後に栄養状態の悪化が著しい手術患者を絞り込み、研究(2)の対象患者とする。術後1日目より1週間、ホエーペプチドあるいはカゼインペプチドをベースとした栄養剤を使用し、手術前、術後、術後1日目、3日目、7日目、14日目、(退院時)の筋肉量、タンパク異化状態、インスリン抵抗性、及び治療アウトカムを評価する。

これらの研究により、研究期間終了時には、ホエーペプチドをベースとする栄養管理が周術期患者において有効であることを明らかにできる。

3. 研究の方法

研究(1)周術期患者における栄養状態の検証：

侵襲の大きい手術患者を対象に、手術前、術後、術後1日目、3日目、7日目の筋肉量、タンパク異化状態、インスリン抵抗性、及び治療アウトカムを評価する。

本研究では、侵襲の大きい手術患者として、心臓血管外科手術、脳外科手術、呼吸器外科手術、の患者を主に選択し術後の栄養状態を術前と比較検討することで、栄養状態の悪化が著しい手術患者を絞り込む。

患者の栄養評価、血液・生化学検査、尿検査など基礎的データ、筋力及び筋量の測定は栄養剤を開始する手術前日、術後、術後1日目、3日目、7日目に評価する。筋力は握力計を用い、筋量は筋量計を用いて各部位ごとに正確に測定する。血糖、インスリン、3-メチルヒスチジン、遊離脂肪酸、ケトン体、クレアチニンを測定。また、患者の基礎的情報：身長、体重、診断名、血液・生化学検査、術後入院日数、術後感染症合併率、入院中死亡率を記録し、各群のデータを比較解析する。なお、腎障害患者、糖尿病患者、肝障害患者等使用が適切でないと判断される患者は除外する。栄養状態の評価のため消化管手術患者は除外する。

研究(2)術後にホエーペプチドをタンパク源とする栄養管理の有効性の検証：術後1日目より1週間、ホエーペプチドあるいはカゼインペプチドをベースとした栄養剤を使用し、手術前、術後、術後1日目、3日目、7日目、14日目、(退院時)の筋肉量、タンパク異化状態、インスリン抵抗性、及び治療アウトカムを評価する。

本研究では、経腸栄養管理患者においては、手術当日または翌日の飲食許可後よりホエーペプチドベース栄養剤群とカゼインベース栄養剤群にランダムに分け、個々の患者に適切な投与量を算出して投与を開始する。また、通常食を摂取できる患者に対しては、経

口摂取可能な栄養補助食品としての栄養剤をホエーペプチドベース栄養剤摂取群、カゼインベース栄養剤摂取群にランダムに分けて一日400kcal食事に追加して摂取してもらう。

患者の栄養評価、血液・生化学検査、尿検査など基礎的データ、筋力及び筋量の測定は、術後1日目より1週間、ホエーペプチドあるいはカゼインペプチドをベースとした栄養剤を使用し、手術前、術後、術後1日目、3日目、7日目、14日目、(退院時)の筋肉量、タンパク異化状態、インスリン抵抗性、及び治療アウトカムを評価する。その他検査項目、除外項目などは研究(1)に準じる。

4. 研究成果

本研究では、経腸栄養管理患者においては、手術当日または翌日の飲食許可後よりホエーペプチドベース栄養剤群とカゼインベース栄養剤群にランダムに分け、個々の患者に適切な投与量を算出して投与を開始。また、通常食を摂取できる患者に対しては、経口摂取可能な栄養補助食品としての栄養剤をホエーペプチドベース栄養剤摂取群、カゼインベース栄養剤摂取群にランダムに分けて一日400kcal食事に追加して摂取した。

患者の栄養評価、血液・生化学検査、尿検査など基礎的データ、筋力及び筋量の測定は、術後1日目より1週間、ホエーペプチドあるいはカゼインペプチドをベースとした栄養剤を使用し、筋肉量、タンパク異化状態、インスリン抵抗性、及び治療アウトカムを評価した。その結果、タンパク異化抑制に効果が期待されるホエーペプチドを栄養管理に使用することで、術後患者においてタンパク異化を抑制する目的で積極的な栄養介入し、術後のアウトカムの改善につながる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

Nami Kakuta, Yasuo M. Tsutsumi, Chiaki Murakami, Yoko Sakai, Takuro Oyama, Asuka Kasai, Katsuyoshi Kume, and Katsuya Tanaka.

Effectiveness of using non-invasive continuous arterial pressure monitoring with ClearSight in hemodynamic monitoring during living renal transplantation in a recipient: a case report. 査読有

Journal of Medical Investigation 65:139-141, 2018.

DOI: 10.2152/jmi.65.139.

Yasuo M. Tsutsumi, Takuro Oyama, Nami Kakuta, Yousuke T. Horikawa, Katsuyoshi Kume, Yoko Sakai, Rie Tsutsumi, and Katsuya Tanaka.

Effect of oral carbohydrate with amino acid solution on serum oxidative/anti-oxidative status in healthy volunteers. 査読有

Journal of Anesthesia 31:472-475, 2017.

DOI: 10.1007/s00540-017-2355-x

Chiaki Murakami, Nami Kakuta, Katsuyoshi Kume, Yoko Sakai, Asuka Kasai, Takuro Oyama, Katsuya Tanaka, and Yasuo M. Tsutsumi.

A comparison of fosaprepitant and ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting in moderate to high risk patients: a retrospective database analysis. 査読有

Biomed Research International 2017:5703528, 2017.

DOI: 10.1155/2017/5703528

Eisuke Hamaguchi, Yasuo M. Tsutsumi, Katsuyoshi Kume, Yoko Sakai, Nami Kakuta, Yuta Uemura, Shinji Kawahito, and Katsuya Tanaka.

General anesthesia of a Japanese infant with Barber-Say syndrome: a case report. 査読有

JA Clinical Report 2:11, 2016.

DOI: 10.1186/s40981-016-0033-x.

Rie Tsutsumi, Nami Kakuta, Takako Kadota, Takuro Oyama, Katsuyoshi Kume, Eisuke Hamaguchi, Noriko Niki, Katsuya Tanaka, and Yasuo M. Tsutsumi.

Effects of oral carbohydrate with amino acid solution on the metabolic status of patients in the preoperative

period: a randomized, prospective clinical trial. 査読有

Journal of Anesthesia 30:842-849, 2016.

DOI: 10.1007/s00540-016-2217-y.

[学会発表](計 1 件)

濱口英佑、福田浩平、久米克佳、堤保夫、田中克哉
腹部の局所混合血酸素飽和度モニタリング下に周術期管理を行った一例
第 53 回日本麻酔科学会中国・四国支部
学術集会
2016 年 9 月 10 日 岡山コンベンション
センター (岡山県・岡山市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久米 克佳 (KUME, Katsuyoshi)

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号: 00723628