

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K11098

研究課題名(和文) 二重標識水法を用いた筋萎縮性側索硬化症患者のエネルギー代謝に関する臨床研究

研究課題名(英文) A Study on Energy Metabolism in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Using the Double-Labeled Water Method

研究代表者

栗原 美香 (Kurihara, Mika)

滋賀医科大学・医学部・管理栄養士

研究者番号：90467374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：この研究は、入院中のALS患者のうち人工呼吸器未装着のもの20例を対象とした。安静時エネルギー消費量(REE)、体組成分析、呼吸機能検査を実施した。その結果、全症例および男性でREEが計算値基礎エネルギー消費量(BEE)よりも有意に高値であった。REEの予測式を算出するため、BEE、身長、体重、除脂肪量、SMI、および一回換気量(TV)のパラメーターを変数としてstepwise分析を行ったところ、BEEとTVが有意な因子となった。以上の検討により、人工呼吸器未装着のALS患者のREEの予測式が導き出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ALS患者のエネルギー代謝について、関連項目を明らかとした。また、REEの測定はどこの施設でも行えるわけではないため、予測式を作成した。死亡または気管切開に関連する要因は、%FVCおよびSMIであった。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate resting energy expenditure (REE), body composition, and respiratory function in 20 ALS patients who were not ventilated during hospitalization. The results revealed increased metabolic rate in all patients and males when compared to basal energy expenditure (BEE) calculated using the Harris-Benedict equation. Parameters including BEE, height, weight (BW), lean mass (FFM), skeletal muscle index (SMI), and tidal volume (TV) were used to develop a prediction equation for REE in a stepwise analysis. BEE and tidal volume were found to be significant factors. The formula for predicting REE in non-ventilated ALS patients was derived as follows: $REE \text{ (kcal/day)} = 1.000251 \times BEE \text{ (kcal/day)} + 313.3507 \times \text{tidal volume (L)} - 112.0360$.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：ALS REE エネルギー代謝 体組成 呼吸機能検査

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)患者においては、適切な栄養介入や呼吸機能低下に対するサポートにより予後改善が可能とされている (Hardiman O, J Neurol 2000)。しかしながら、ALSにおける適切なエネルギー投与量は明確にされていない。ALSでは嚥下障害により経口摂取が困難となり、胃瘻による経腸栄養管理が必要となることも多い。また進行すると、呼吸機能の低下から人工呼吸器管理を必要とする。ALS患者のエネルギー消費量に関する研究では、人工呼吸器装着前の症例対象としたものは、計算式(Harris-Benedict式)に比べ、1.4倍程度に亢進しているとの報告がある (Shimizu T, Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017)。一方、気管切開下陽圧換気症例を対象とした検討では、エネルギー消費量は低下するとも報告されている (Ichihara N, Amyotroph Lateral Scler. 2012)。このように、ALS患者におけるエネルギー必要量は病期や呼吸管理によって変化すると考えられるが、これらに関する詳細な検討はなされていないのが現状である。特に、非侵襲的陽圧人工呼吸療法 (NPPV) 導入予定の症例のエネルギー消費量は明らかとなっていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究は人工呼吸器装着前のALS患者のエネルギー消費量を明らかにし、至適投与量を明らかと食事指導や経腸栄養管理における指標となるエビデンスを得ることを目的とした。

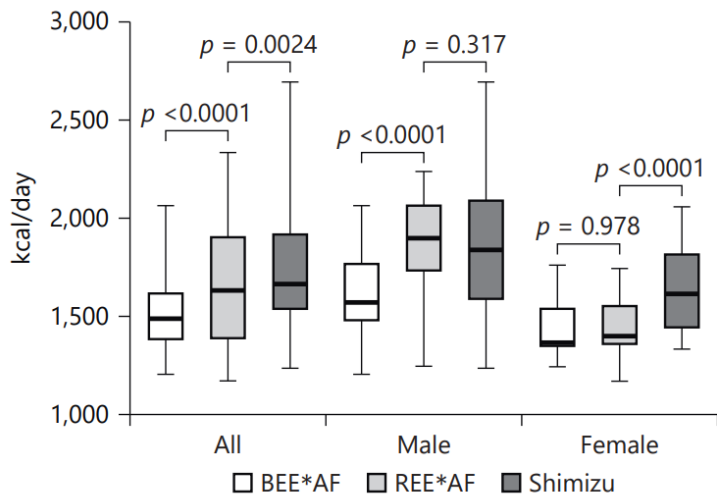
3. 研究の方法

2018年4月から2020年5月までに滋賀医科大学病院に入院し、人工呼吸器装着していないALS患者20例(男性36人、女性6人)を対象とした。間接熱量測定、体組成分析、呼吸機能検査を施行した。すべての臨床パラメータは、経皮的内視鏡的胃瘻造設術施行前に測定された。Harris-Benedict式を用いて算出した基礎エネルギー消費量 (BEE) 清水の式 (Shimizu T, Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18:37-45.) を用い、算出した総エネルギー消費量 (TEE) と間接熱量測定より算出した安静時エネルギー代謝量 (REE) に活動係数 (AF) を乗じて求めた TEE との比較を行った。感染症やALS以外のエネルギー代謝に影響を与える疾患はなかった。

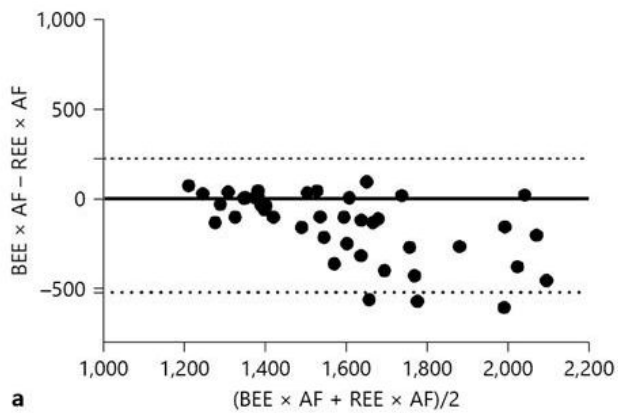
また、間接熱量測定ができないNPPV装着している20歳から79歳までのALS患者約10名を対象として、二重標識水法によりエネルギー消費量を測定し、酸素、水素の安定同位体の消失率の差から二酸化炭素排泄量を計算し、総エネルギー消費量 (TEE) を求め、TEEをBEEで除して代謝亢進率を算出した。

4. 研究成果

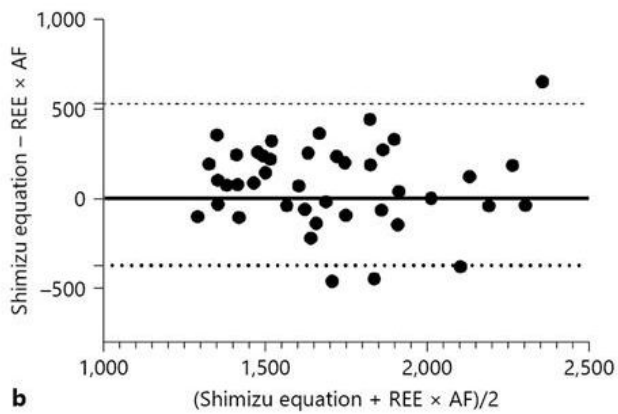
1) REEは、すべての患者($p < 0.0001$)および男性($p < 0.0001$)でBEEよりも有意に高かったが、女性($p = 0.956$)では有意差はなかった。TEEの比較結果は、同じ活動係数を用いたため同様の結果であった。清水の式を用いて得られた値は、すべての患者($p = 0.024$)および女性($p < 0.0001$)でREE × AFよりも有意に高かったが、男性では有意差は認められなかった($p = 0.317$)。



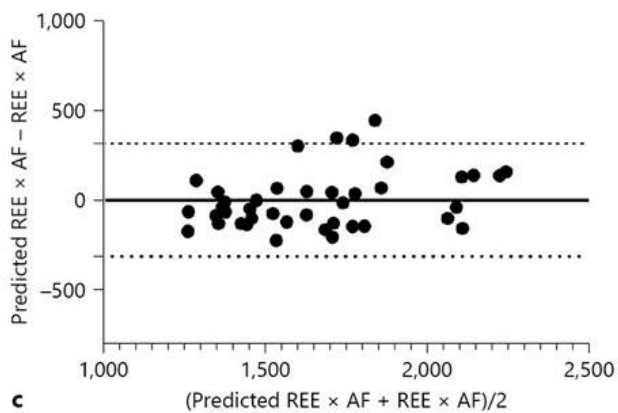
Bland-Altman プロットでは、BEE × AF はエネルギー消費量の増加に伴い REE × AF よりも低くなる傾向があり、BEE × AF と REE × AF の差は有意であった ($p < 0.0001$ 、図 2a)。清水の式を用いて得られた値と REE × AF の差も有意であったが、清水の式を用いて得られた値は BEE × AF よりも REE × AF に近かった ($p=0.036$ 、図 2b)。



a



b



c

2) REE または REE / FFM に影響を与える要因

間接熱量測定により測定した REE に影響を及ぼす因子を見出すために単回帰分析を行った。男性の性別、身長、BW、BMI、BEE、FFM、SMI、および一回換気量は、REE と有意に関連していた。また、多変量解析では BEE と TV が有意な因子となった。代謝亢進の指標である REE/FFM に影響を与える因子についても単変量解析を実施し、SMI と %FVC が有意な因子となった (下表)。

All patients (N = 42)	Univariate REE HR (95% CI), p value	Multivariate REE HR (95% CI), p value	Univariate REE/FFM HR (95% CI), p value
Age, years	3.805 (-14.19 to 1.188), 0.095	-	-0.065 (-0.226 to 0.096), 0.419
Male = 1, female = 2	178.0 (127.9 to 228.0), <0.0001	-	-0.818 (-2.384 to 0.747), 0.296
Height, cm	25.48 (19.90 to 31.06), <0.0001	-	-0.099 (-0.306 to 0.107), 0.336
Body weight, kg	20.23 (14.43 to 26.02), <0.0001	-	-0.129 (-0.303 to 0.044), 0.139
BMI, kg/m ²	23.72 (-0.799 to 48.24), 0.057	-	-0.302 (-0.835 to 0.230), 0.257
ALSFRS-R	5.047 (-5.392 to 15.48), 0.334	-	-0.135 (-0.370 to 0.100), 0.251
BEE, kcal/day	1.161 (0.878 to 1.444), <0.0001	1.002 (0.730 to 1.274), <0.0001	-0.0004 (-0.010 to 0.009), 0.922
FFM, kg	28.49 (22.41 to 34.57), <0.0001	-	-
%Body fat	1.255 (-13.72 to 16.23), 0.866	-	0.216 (-0.073 to 0.505), 0.138
SMI, kg/m ²	148.9 (98.08 to 199.7), <0.0001	-	-2.639 (-3.746 to -1.532), <0.0001
%FEV 1.0	-0.334 (-7.734 to 7.065), 0.927	-	0.112 (-0.033 to 0.258), 0.127
Tidal volume, L	566.8 (310.2 to 823.4), <0.0001	313.3 (133.8 to 492.8), 0.001	-4.567 (-10.59 to 1.460), 0.133
%FVC	1.946 (-1.926 to 5.819), 0.315	-	-0.097 (-0.172 to -0.021), 0.013

Bold text indicates statistically significant results. REE, resting energy expenditure; FFM, fat-free mass; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; ALSFRS-R, Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale; BEE, basal energy expenditure; SMI, skeletal muscle index; %FEV 1.0, percent forced expiratory volume in 1 s; %FVC, percent forced vital capacity.

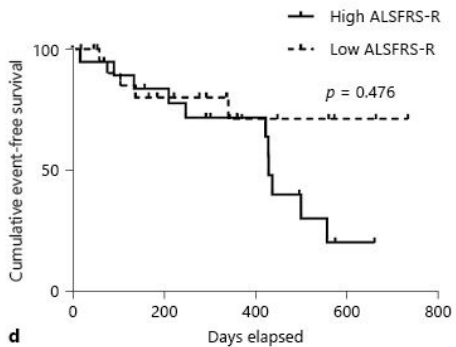
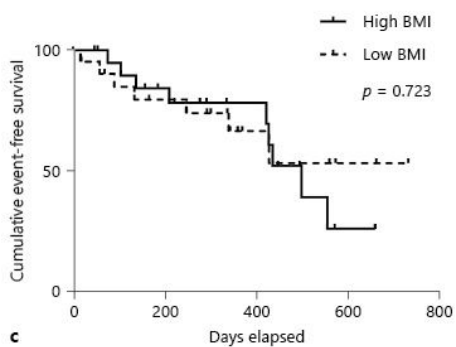
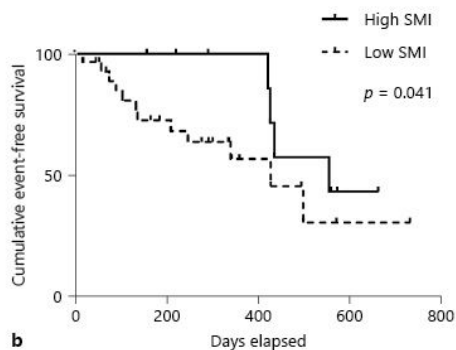
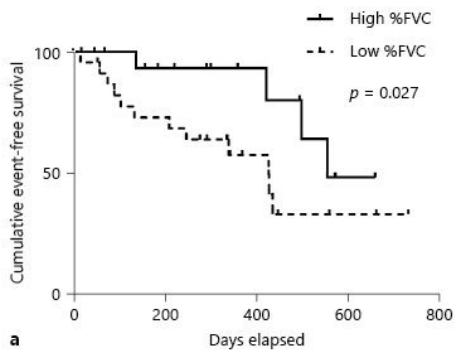
3) REE の予測式の開発

上記の結果をもとに呼吸器を使用していない ALS 患者の REE 予測の式を導き出したところ、下記のようになった。

$$REE(\text{kcal / 日}) = 1.000251 \times BEE(\text{kcal / 日}) + 313.3507 \times \text{一回換気量(L)} - 112.0360$$

4) イベント関連要因

死亡または気管切開のイベントに関連する要因は、低%FVC および低 SMI であった(下図 a、b)。統計的に有意はなかったが、低 BMI または低 ALSFRS-R は、死亡または気管切開のイベントと関連している傾向があった(下図 c、d)。



5) DLW の結果

COVID-19 による影響で、測定可能であった NPPV 症例は 4 名であった。4 例中 1 例は、測定後に癌 (stage) の併発が発覚し、代謝亢進に影響するため除外とした。代謝亢進率は、3 例の平均は 0.97 であった。Ichihara らの報告では気管切開下陽圧換気症例 (TPPV) で 0.85 であった。NPPV 症例は、TPPV 症例に比べると代謝亢進率はやや高いものの、著しい代謝亢進は認めないと推測される。今後さらに症例を集め、検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kurihara Mika, Bamba Shigeki, Yasuhara Shoko, Itoh Akihiko, Nagao Taishi, Nakanishi Naoko, Nakamura Ryutaro, Ogawa Nobuhiro, Kitamura Akihiro, Yamakawa Isamu, Kim Hyou, Sanada Mitsuru, Urushitani Makoto, Sasaki Masaya	4. 巻 77
2. 論文標題 Factors Affecting Energy Metabolism and Prognosis in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nutrition and Metabolism	6. 最初と最後の頁 236 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518908	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Ryutaro, Kurihara Mika, Ogawa Nobuhiro, Kitamura Akihiro, Yamakawa Isamu, Bamba Shigeki, Sanada Mitsuru, Sasaki Masaya, Urushitani Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Prognostic prediction by hypermetabolism varies depending on the nutritional status in early amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 オンラインのため頁不明
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-97196-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Ryutaro, Kurihara Mika, Ogawa Nobuhiro, Kitamura Akihiro, Yamakawa Isamu, Bamba Shigeki, Sanada Mitsuru, Sasaki Masaya, Urushitani Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Investigation of the prognostic predictive value of serum lipid profiles in amyotrophic lateral sclerosis: roles of sex and hypermetabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 オンラインのため頁不明
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05714-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 栗原美香
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症患者におけるエネルギー代謝
3. 学会等名 日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗原美香
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症におけるエネルギー代謝における検討
3. 学会等名 第35回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗原美香
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症におけるエネルギー代謝における検討
3. 学会等名 第35回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐々木 雅也 (Sasaki Masaya) (40242979)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	
研究分担者	海老根 直之 (Ebine Naoyuki) (30404370)	同志社大学・スポーツ健康科学部・准教授 (34310)	
研究分担者	檜垣 靖樹 (Higaki Yasuki) (10228702)	福岡大学・スポーツ科学部・教授 (37111)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安方 惇 (Yasukata Jyun) (20759253)	福岡大学・スポーツ科学部・助教 (37111)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関