様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２６ 年　 ６ 月 １８ 日現在

機関番号：２３９０１
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2010～2013
課題番号：２２５９０５９５

研究課題名（和文）筋萎縮性側索硬化症の栄養療法指針作成を目的とした基礎的疫学研究

研究課題名（英文）Basic epidemiological research for the purpose of nutrition therapy guidelines creation of amyotrophic lateral sclerosis

研究代表者
岡本　和士（OKAMOTO, KAZUSHI）

愛知県立大学・看護学部・教授

研究者番号：６０１４８３１９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　3,200,000円、（間接経費）　960,000円

研究成果の概要（和文）：ALS患者を対象とした栄養摂取状況に関する調査、特に進行した者とそうでない者の比較結果と症例対照研究結果から、ALS患者は対照に比べエネルギー摂取量が低く、栄養素でも糖質摂取割合は高く、脂肪およびタンパク質摂取割合は有意に低かった。食品摂取状況では大豆、乳製品、魚など蛋白質を含む食品及び緑黄色野菜など抗酸化ビタミンを含む食品を高頻度（週1回以上）に摂取する者の割合が有意に低かった。これらの結果からALS患者の栄養療法の指針を1）できるだけ食事量を増やすこと2）糖質摂取割合を減らして脂肪や蛋白質の摂取割合を増やすこと3）緑黄色野菜など抗酸化ビタミンを含む食品を増やすことと定めた。

研究成果の概要（英文）：In both the nutritional survey for ALS patients and case-control study to clarify nutritional factors associated with an increased risk of ALS, ALS patients had a higher intake of carbohydrate, and a lower intake of total energy, and fat and protein than controls. Proportion of subjects with less frequent intake (less than once a week) of protein-rich foods such as beans, dairy products, egg, and antioxidants-rich foods such as green-yellow vegetables and fruits were higher in deterioration in clinical status than in no deterioration in clinical status. Taking these findings into account, we created nutrition therapy guidelines of amyotrophic lateral sclerosis as follows; 1) Increase of intake of total food, 2) Decrease in carbohydrate intake and increase in fat and protein intake, 3) Increase in antioxidants-rich foods such as green-yellow vegetables and fruits.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学　公衆衛生学・健康科学

キーワード：筋萎縮性側索硬化症　栄養調査　症例対照研究　神経難病　栄養療法　疫学研究

１．研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症（以下ＡＬＳ）は、運動をつかさどる神経を侵し、筋肉を萎縮させる随意運動だけが進行性に出来なくなっていく神経疾患で、その多くは 60 歳以降に発症し、その生存期間は平均的には３から５年、患者の５年後の生存率が２０％とされている。ＡＬＳには、症例の９０％以上をしめる孤発性（遺伝ではなく誰にでも起こりうる）と、細胞損傷物質を中和する機能を有する蛋白質の合成を指令する Cu/Zn Superoxide Dismutase (SOD1)遺伝子の変異による遺伝性（一族に起こる）の２つのタイプがある。

本症の発症関連要因としては、動物実験から低カルシウム摂取および低マグネシウム摂取といった食事要因が示唆されてきた。食事要因と ALS との関連に関する疫学的研究において、高グルタミン酸摂取がリスクの上昇に、高ビタミン E 摂取がその低下に寄与することが報告されてきた。症例群・対照群ともに９８例ずつと例数が少ないため、その妥当性は十分とはいえないが、申請者が平成１６年に行った症例対照研究にて、症例群は対照群に比べ糖質摂取量が有意に高く、マグネシウム、亜鉛及び食物繊維の各摂取量は有意に低いとする結果を認めた。これらは食事要因が ALS の発症に寄与する可能性を示唆する知見である。したがって、これらの知見から ALS の予後進展にも食事要因が少なからず影響を及ぼしていることが推測され、最適な栄養成分による栄養管理は ALS の病状の進展の防止に十分寄与できうると考える。Desport らは 55 例の ALS の生存についての予後因子として栄養状態を検討し、栄養障害は神経学的スコアや臨床状態とは結びついてはいないものの、栄養障害は死亡の危険因子と有意な関連性を有しており、ALS の栄養状態の監視は重要であることを指摘している。しかし、ALS の第３次予防としての栄養の管理方法は未だ確立されていないため、第３次予防への寄与のためにも最適な栄養の管理方法は最重要でかつ緊急に解決すべき課題と考える。しかしながら、本邦･欧米を通じて、私の知る限り、個々の栄養成分との関連を検討した報告は散見されるも、三大栄養素を含めた栄養および食品成分全般さらには食事全体の傾向として食事摂取パターンを含む日常の全般的な栄養摂取状況に着目した retrospective あるいは prospective な大規模疫学研究は見当たらない。そのため、現在予後進展防止を目的とした栄養管理・栄養指導方法の確立に至っていない。

２．研究の目的

本研究の目的は、ALS の予後進展防止のための最適な栄養管理・栄養指導の確立に資するために、症例対照研究やコホート内症例対照研究の疫学的手法を用いて、ALS の発症予防・予後進展予防に寄与しうる栄養および食品成分の解明を行い、さらにこれらのエビデンスから栄養療法指針の作成を行うことにある。

３．研究の方法

（１）ALS 患者の栄養摂取状況に関する調査

愛知県内に居住する ALS 患者 39 名を対象に、郵送による栄養摂取状況に関する自記式質問票による調査を行った。調査項目として日常生活状況、発病当時と現在の食事の摂取方法､最近１年間の食品の摂取頻度を用いた。病状の進行程度については「進行した」と「変わらない」に、食品の摂取頻度については週１回以上を「高頻度摂取」、それ未満を「低頻度摂取」に分類した。

さらに、自記式質問票に回答した者のうち同意を得て、連続 3 日間の写真記録法による食事調査を実施した。具体的には，ALS 患者の介助者が，患者が食事をする前に料理の写真を撮影（キャノン KK 製 Power Shot A 495）し，同時に，摂取した食品名，目安量などを調査表に記入させた。

食事調査と同日にエネルギー消費量の調査を 3 日間実施した。具体的にはライフコーダー（スズケン製）を衣服に装着させ，車椅子で常時生活している患者には車椅子に装着し，機器を回収後，消費エネルギー量を解析した。

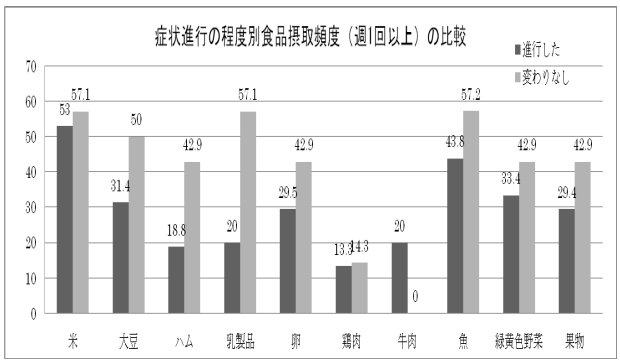
（２）ALS の発症関連要因解明を目的とした症例対照研究

症例は中部地方に在住する発病 3 年以内のＡＬＳ患者のうち、郵送による自記式調査票に回答の得られた 183 名、対照は症例と同じ居住地の選挙人名簿から症例１例に対し無作為に調査票を郵送にて配布し、回答の得られた 407 名を用いた。

４．研究成果

（１）ALS 患者の栄養摂取状況に関する調査

①「進行した」と「変わらない」の両群で食品別に「高頻度摂取」者の割合を比較した結果、大豆、ハム、乳製品及び卵において後者は前者に比べ有意に高かった(図１)。

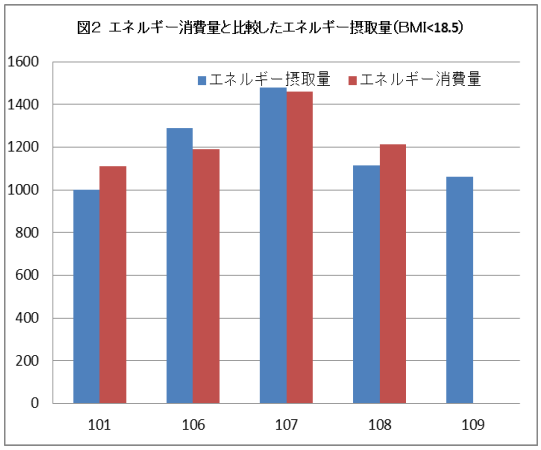


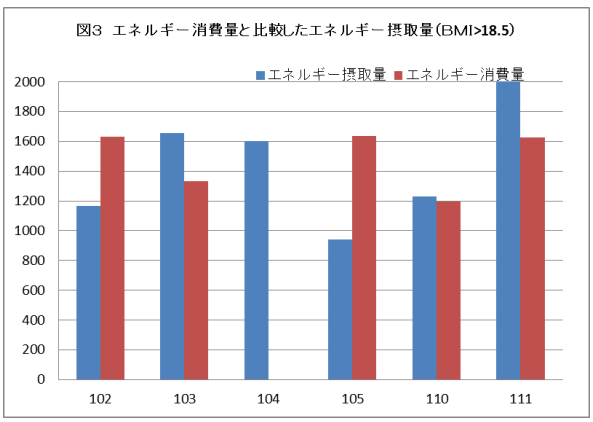
②寝たきりであるが，座位が可能な者 4 名のエネルギー摂取量は 1055±137kcal，歩行可能で，近所外出可能者 7 名のエネルギー摂取量は 1505±206kcal であった。

③体格指数である BMI の視点からやせの者を

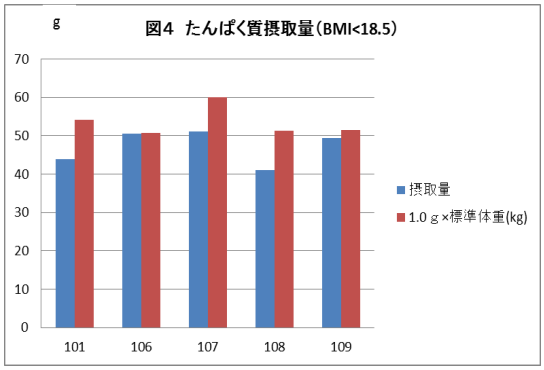
分類すると，BMI18.5 未満のやせの者は 5 人（BMI：16.2±1.58）で，エネルギー摂取量は 1189±195kcal であった。BMI18.5～25.0 未満の普通体重者は 6 人（BMI：20.0±0.94）で，エネルギー摂取量は 1434±393kcal であった。

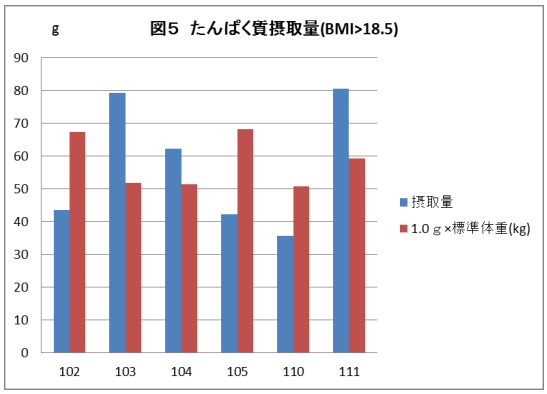
④やせの者と普通体重者に分けて，エネルギー消費量とエネルギー摂取量を比較した表を図 2，3 に示す。消費エネルギーが未測定の者を除き，やせの者では，2/4 人の 50%の者で摂取エネルギーが少なく、一方普通体重者は 2/5 人の 40%の者で摂取エネルギーが少なかった。





⑤たんぱく質摂取量はやせの者は 47.2±4.44g, 普通体重者は 57.3±19.69g であった。たんぱく質の必要量として，ALS 患者は個々の病気の進行状態やストレス，活動状況などに差が大きいので，たんぱく質摂取量を評価する手段として，たんぱく質 1.0g×標準体重（kg）を評価の基準として，たんぱく質摂取量を比較した。エネルギー同様，やせの者と普通体重者に分類したものを図４，５に示す。やせの者は 5 名全員摂取量は目安量に比べ少なく、普通体重者は 3/6 人の 50%の者が摂取たんぱく質が少なかった。





⑥病状や体への意識については，やせの者は普通体重者と比較すると，「病状に対する訴えが増えた」「精神が不安定になった」という回答した者の割合が高かった。このことは，BMI が低い者ほど病状の進展と関係する可能性が示唆された。

（２）ALS の発症関連要因解明を目的とした症例対照研究

栄養摂取量において、糖質摂取量の高摂取群では低摂取群に比べオッズ比は有意に高く、一方脂肪摂取量では，高摂取群のオッズ比は有意に低かった。栄養摂取割合においても、摂取量と同様、糖質の高摂取割合群は低摂取割合に比べ、オッズ比は有意に高く、脂肪摂取割合では有意に低かった。脂肪酸との関連において、飽和脂肪酸、一価及び多価不飽和脂肪酸ではいずれも高摂取群ほどオッズ比は有意に低かった。食品摂取量において野菜及び果物全体および果物摂取量および緑黄色野菜摂取量での高摂取群は低オッズ比は有意に低かった。抗酸化ビタミンにおいて、β-carotene のみ高摂取群では低摂取群に比べオッズ比は有意に低かった。しかし、有意な関連は認められなかったがﾋﾞﾀﾐﾝ C およびﾋﾞﾀﾐﾝ E の高摂取群のオッズ比は低摂取群に比べ低かった。

さらに、食品摂取の特徴を明らかにするために主成分分析を行った結果、「伝統的和食（米飯、味噌汁、漬け物）」「洋食型（パン、卵、肉料理、バター）」「野菜優位型」「乳製品優位型（大豆製品、魚）」および「高脂肪/砂糖スナック」の５つの食事パターンが抽出された。各パターンの 3 分位による比較

では、3分位の上昇ともに「伝統的和食」のみ有意なリスク上昇を、「洋食」、「乳製品優位型」、「野菜優位型」で有意なリスクの低下を認めた。

（１）と（２）の研究結果から、高糖質摂取による神経に対する攻撃因子（酸化ストレス）と脂肪およびタンパク質の低摂取・緑黄色野菜の低頻度摂取など防御因子（抗酸化力）のバランスの崩れた状態、すなわち防御因子よりも攻撃因子が優位な状態がＡＬＳの発症と関連する可能性が示唆された。

これまで、本邦において、栄養摂取状況特に，三大栄養素，各種脂肪酸及び抗酸化ビタミンの摂取状況との関連に関する報告は皆無である。したがって、本報告は ALS と栄養摂取状況の関連を明らかにした最初の研究結果である。

（３）ALS 患者の栄養療法指針の策定

これまで、ALS 患者の栄養摂取に関しては注目されてこなかったが、本報告にて BMI の低い者ではエネルギー摂取量とともに蛋白質摂取量が少なく、さらに不定愁訴も多かった。加えて、早期に病状が進行した者ほど植物性及び動物性蛋白質を多く含む食品の摂取頻度が低いことを認めた。そこで、上記の研究結果に基づいて、下記のような栄養療法に関する指針を策定した。

1）できるだけ食事量を増やすこと
2）糖質摂取割合を減らして脂肪や蛋白質の摂取割合を増やすこと
3）緑黄色野菜など抗酸化ビタミンを含む食品を増やすこと

以上に定めた栄養指針に基づいて、強力粉の他におからやチーズ、人参などを配合し、たんぱく質やカルシウム、カロテン、食物繊維などを多く含んだ食パンの開発を行い、これを「元気やる気本気パン」と命名した。

	開発したパン	市販の食パン
エネルギー(kcal)	310	264
たんぱく質(g)	15.9	9.3
脂質(g)	10.1	4.4
食物繊維(g)	3.6	2.3
ナトリウム(mg)	228	500
カルシウム(mg)	88	29
レチノール当量(μg)	171	Tr
β-カロテン当量(μg)	1497	2

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計０件）

〔学会発表〕（計４件）
① Kazushi Okamoto, Predictors of increase in severity among Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients by discriminant analysis 23thALS/MND International Symposium 2012. 12.5-12.7 Chicago
② Kazushi Okamoto, Gender differences in the relationship between lifestyle factors and risk of amyotrophic lateral sclerosis. 22thALS/MND International Symposium 2011. 11.30-12.2 Sydney.
③ 江上いすず、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）患者の食事状況とＢＭＩとの関連、日本栄養改善学会、2011.9.8-9.11. 広島
④ 岡本和士、筋萎縮性側索硬化症発症関連要因に関する症例対照研究. 第 52 回日本神経学会 2011.5.18-5.20 名古屋

〔図書〕（計０件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計０件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計１件）

名称：元気やる気本気パン
発明者：岡本和士
権利者：同上
種類：商標登録
番号：第 5471963 号
取得年月日：24 年 2 月 17 日
国内外の別： 国内

〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織
(1)研究代表者
岡本 和士（OKAMOTO, Kazushi）
愛知県立大学・看護学部・教授
研究者番号：60148319

(2)研究分担者

江上　いすず（EGAMI, Isuzu）
名古屋文理大学・健康科学部・教授
研究者番号： 00367848

藤原　奈佳子（FUJIWARA, Nakako）
愛知県立大学・看護学部・教授
研究者番号：30178032

紀平　為子（KIHIRA, Tameko）
関西医療大学・保健医療学部・教授
研究者番号：30225015

石井　英子（ISHII, Eiko）
椙山女学園大学・看護学部・教授
研究者番号：50367695

(3)連携研究者

(　　)

研究者番号：