

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：84420

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H03044

研究課題名(和文) 神経筋疾患や虚弱高齢者を対象とした安定同位体によるエネルギー消費量と筋量の評価

研究課題名(英文) Assessment of energy expenditure and muscle mass using stable isotope among patients with neuromuscular diseases and frail elderly

研究代表者

高田 和子 (Ishikawa-Takata, Kazuko)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・国立健康・栄養研究所 栄養・代謝研究部・室長

研究者番号：80202951

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：健康な人では、体脂肪以外の部分中の内臓と筋肉の量の比率はある程度一定している。疾患や加齢により、その比率が大きく異なる場合には、一般的な体組成計による体組成の評価は難しい。筋肉の量と活動の内容は1日のエネルギー消費量に大きく影響する要素である。この研究では、対象者の負担が少なく筋量を評価できる方法について、国内での分析の準備を行い、さらに測定条件を明確にした。また、入院中の患者や施設に入所している高齢者のエネルギー消費量を測定した。それらから、エネルギー消費量を推定する方法を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エネルギー消費量にみあったエネルギー摂取をすることが、疾病の管理や高齢者の自立度の維持において重要である。しかし、患者や施設入所中の高齢者では、筋量が大きく変化し、また活動内容も通常と大きく異なることから、エネルギー消費量を推定することは難しい。本研究で、患者や施設入所中の高齢者のエネルギー消費量の推定方法を明らかにすることは、今後の患者や高齢者が適切なエネルギーを摂取することに通じ、予後をよくすることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The proportion of internal organs and muscle mass is almost stable among healthy population. Assessment of energy expenditure and muscle mass using stable isotope among patients with neuromuscular diseases and frail elderly. However, assessing body composition by general scale is difficult for subjects whose ratio between internal organs and muscle mass changed by diseases or aging. Muscle mass and contents of physical activity are essential factors to determine total energy expenditure. This study prepared the analysis of a less burden method to assess muscle mass and clarified the condition of measurement. Besides, we measured total energy expenditure among hospitalized patients and institutionalized elderly. According to these results, we investigated the method to estimate total energy expenditure among these subjects.

研究分野：栄養生理学

キーワード：エネルギー必要量 エネルギー消費量 筋量 安定同位体 身体活動レベル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

疾病の予後管理や高齢者の自立度の維持において、適切なエネルギー量の投与が重要である。「日本人の食事摂取基準2015年版」は、エネルギーの必要量の指標として、長期的には適切なBMIの維持、短期的には体重変化を使用するとしているが、内臓量に比べて筋肉量が大きく変化する神経筋疾患患者や虚弱な高齢者においては、適切なBMIの設定や体重の変化の評価が難しい。また、エネルギー必要量を推定する方法としては、「日本人の食事摂取基準」や各種疾病の治療ガイドラインでは、安静時代謝量を推定し、そこに身体活動レベルを乗じる方法が示されているが、患者や虚弱高齢者における安静時代謝量や身体活動レベルを推定する方法は明らかにされていない。

安静時代謝量は体重よりも除脂肪量の影響が大きいことが指摘されている(Tataranni, 1995)。現在の2成分モデル(体重を体脂肪量と除脂肪量に分けるモデル)に基づいた身体組成評価による場合は、少なくとも除脂肪量を考慮することが、必要なエネルギー摂取量を検討するために重要であるが、これは除脂肪量中の各成分の割合が一定であることを前提としている。しかし、内臓量に比べて筋肉量が大きく変化する神経筋疾患患者や高齢者におけるサルコペニアやフレイルティあるいは疾患後のリハビリテーションの時期においては、除脂肪量でなく筋肉量を考慮することがより適切であると考えられる。しかしながら、現状では除脂肪量でなく筋肉量を正確に評価する方法はない。

## 2. 研究の目的

本研究では、自由生活下での総エネルギー消費量(total energy expenditure: TEE)を最も正確に測定できる方法である二重標識水(doubly labeled water: DLW)法を用いて、患者や虚弱高齢者の1日の総エネルギー消費量を明らかにする。また、入院中や高齢者施設入所中の身体活動量を評価する方法についても検討する。筋肉量の変化を評価することが、神経筋疾患患者や虚弱高齢者における総エネルギー消費量の推定において重要であると考えられることから、クレアチンの安定同位体を使用した筋肉量の評価方法について、検証する。

## 3. 研究の方法

### (1) 総エネルギー消費量の測定

各種疾患の患者及び施設入所高齢者を対象に、DLW法を用いてTEEを測定する。0.06g/kgの $99.9\text{atom}\% \text{H}_2\text{O}$ と0.7g/kgの $20\text{atom}\% \text{H}_2^{18}\text{O}$ を経口投与し、投与前及び投与後の2週間にわたり5~8回の採尿を行った。尿サンプルは分析まで $-30^\circ\text{C}$ で保管し、 $^2\text{H}$ 及び $^{18}\text{O}$ の安定同位体比を質量比分析計(Hydra20-20 Stable Isotope Mass Spectrometer, SerCon Ltd, Crewe, UK)を使用して分析した。尿中の安定同位体比と投与後の時間から $^2\text{H}$ 及び $^{18}\text{O}$ の回帰直線を作成し、投与後0時間の切片から希釈容積を、回帰直線の傾きから減衰率を求めた。二酸化炭素の排泄量はSchoellerらの式A6により求め、Weirの式を使用してTEEを求めた。

### (2) エネルギー消費量を推定するための指標の収集

施設高齢者については、施設の介護者が記録する身体活動量の質問紙を、改訂版「身体活動のメッツ(METs)表」を参考に作成した。また、対象者には、腰部に1種類1個、胸部と大腿部の2個の加速度計及び角度計を装着してもらい、活動の強度と姿勢の判別を試みた。

さらに、角度計による姿勢判別の精度を検証するために、虚弱高齢者が多く取る姿勢のなかから、横臥位、座位、立位の計30種類の行動を選び、成人及び健康な高齢者に実施してもらい、角度計による姿勢判別精度を検討した。

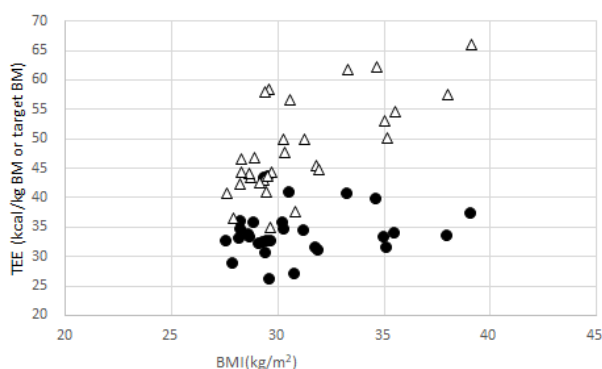
### (3) クレアチン安定同位体による筋肉量の評価

Clarkら(2014)が提案しているクレアチン安定同位体を使用した筋肉量評価方法について、国内で分析が行える準備をした。この論文では体格に関わらず30mgのクレアチン安定同位体が投与されており、投与前の食事管理、早朝空腹時の採尿及び採尿直後の冷凍が行われている。日本人を対象とした測定及び病院や施設等での測定を行うために、投与量、投与前の食事条件、採尿のタイミング、サンプル保管の条件等について検討を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 肥満糖尿病患者のエネルギー必要量に関する検討

健康、空腹時血糖異常・耐糖能異常のいずれかまたは両方(IGT/IFG)、2型糖尿病(T2DM)のいずれかの状態にある過体重または肥満者について、DLW法を使用して、総エネルギー消費量(TEE)を測定した。さらに測定したTEEと糖尿病治療ガイドラインで示されているエネルギー係数より求めた目標エネルギー摂取量と比較した。対象者は50~59歳で体格指数(BMI)が $25\text{ kg/m}^2$ 以上の血糖が正常な人(NGT)( $n=10$ )、IGT/IFG( $n=11$ )あるいはT2DM( $n=9$ )であった。体重あたりのTEEの中央値は、それぞれ32.6、33.3、34.4 kcal/kg、BMIが $22\text{ kg/m}^2$ の時の体重とした目標体重あたりのTEEの中央値はそれぞれ43.7、50.2、46.5 kcal/kgであり、群による有意な差は認められなかった。本研究で得られた肥満の日本人の糖尿病患者における体重あたりのTEEは、これまでの非肥満者の糖尿病患者を対象とした数値より小さかった。IGT/IFGまたはT2DMに対して、治療ガイドラインで示されている目標体重(target BMI:  $22\text{ kg/m}^2$ における体重)あたり30 kcal/kgのエネルギー係数による目標エネルギー摂取量とTEEの差は $-1,174 \pm 552\text{ kcal}$  ( $-38 \pm 11\%$ )であった。目標体重あたり35 kcal/kgをエネルギー係数として使用すると、TEEと目標エネルギー摂取量の差は $-877 \pm 542\text{ kcal}$  ( $-27 \pm 13\%$ )であった。以上より、肥満や過体重の糖尿病患者の生活習慣の改善において現在設定されているエネルギー係数は、食事療法の最初の段階としては低すぎると考えられた。(本報告については、J Nutr Sci Vitamology に accept された)



### (2) 施設入所高齢者に関する検討

介護保険施設3施設に入所している70歳以上の16名を対象とした。身体活動量の質問紙の記載を施設の介護者に依頼した。同時期に加速度計と角度計による身体活動量調査を4日間行い、臥位、座位、立位の姿勢別時間を求めた。その姿勢別活動時間に活動強度(臥位1.0、座位1.4、立位1.8 METs)を乗じて1日当たりの身体活動量を算出した。その結果、質問紙による1日の姿勢別活動時間の中央値は、臥位18.00時間、座位5.75時間、立位0.50時間で、身体活動量は26.50 METs・時/日であった。加速度計による身体活動量は28.04 METs・時/日、角度計では26.96 METs・時/日で、3つの評価法による測定値には有意な差は認められなかった。質問紙から得られた結果に対し客観的指標である加速度計と角度計の身体活動量の差は小さかった。このことから、介護者が質問紙を用いて高齢者施設入所者の睡眠、入浴を除く日常生活活動についての姿勢を把握することにより、加速度計や角度計による測定と同程度の精度で身体活動量を推定できる可能性が示唆された。(この内容は、栄養学雑誌2018;76:121-129に掲載された。)

施設入所高齢者のTEEを推定する方法を検討した。70歳以上の高齢者施設入所中の女性23名を対象に、TEE及び安静時代謝量(resting metabolic rate)の測定を行った。REEは $1,025 \pm 206\text{ kcal/日}$ であった。TEEの測定を行った14名のTEEは $1,135 \pm 213\text{ kcal/日}$ 、身体活動レベル(physical activity level:  $PAL=TEE/RMR$ )は $1.2 \pm 0.3$  ( $0.8 \sim 1.7$ )であった。食事摂取基準に記載されている5つの推定REEを実測REEと比較すると推定誤差が大きく、どの推定式も当てはまらなかった。REEの推定誤差には、身長と要介護度が影響していた。高齢者施設入所者の生活内容は、1日の96.4%を臥位と座位で過ごしており、1日の半分以上を臥位で過ごしていると施設入所高齢者の身体活動レベルの区分における臥床生活にあたる判断できた。一方で、食事摂取基準に準じたEERの算定式を用いる方法は、高齢者施設では適切ではないではない可能性が示唆された。(この内容は、日本システム栄養学会誌2018;18:41-51に掲載された)

平均32歳の成人15名及び平均77歳の健康な高齢者に、30種類の行動を実施してもらった。2種類の角度計を使用して、それぞれの動作時の姿勢の判別を検討した。その結果、1つの角度計は姿勢判別一致率はやや低く、臥位以外は信頼性が低かったが、もう1種は姿勢判別一致率はかなり高

く、臥位・座位・立位において信頼性が高かった。(この内容については、2017年の第64回日本栄養改善学会学術総会において発表し、現在、投稿準備中である。)

### (3) リハビリテーション中の患者に関する検討

45歳男性の両大腿切断者の TEE を測定した結果、TEE3,204kcal と BEE の 1.46 倍、REE の 1.35 倍となった。この値は、車椅子による移動をしている患者として推定した活動係数(1.3)より高値であった。また、肥満を伴う脳卒中回復期リハビリテーション患者(63歳女性)の TEE は、1,698kcal であり、その時点での投与エネルギー量 1,500kcal より多いことが明らかになった。これらは、まだ症例検討の段階であるが、今後、症例を収集することにより、リハビリテーション中の TEE の推定方法を検証していく。本報告は 2019 年の第 9 回リハビリテーション栄養学会学術大会において、奨励賞を受賞した。

### (4) エネルギーバランスと病態進行についての検討

病気に進行に伴うエネルギーバランスの乱れにより体重現象が生じた場合の影響について検討した。筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)患者において、診断後の BMI の変化と予後について検討した。1年に  $2\text{kg}/\text{m}^2$  以上の BMI の減少は、生命予後を悪くしていた。さらに、人工呼吸器装着後の BMI の変化とコミュニケーション能力及び移動能力について検討した。その結果、BMI が 1 年に  $1.7\text{kg}/\text{m}^2$  以上低下すると、眼筋麻痺、四肢麻痺、開口不全、排尿障害が早期に生じることが明らかになった。(これらの結果は、J Neurology 2019;266:1412-1420 および Scientific Reports 2019;9:12262 に掲載された)

また、脳卒中後のリハビリテーション時のエネルギーバランスとリハビリテーション効率(FIM 効率)について検討した。エネルギーバランスが改善あるいは維持された患者の FIM 効率が 0.230 に比べ、エネルギーバランスが維持できなかった患者の FIM 効率は 0.133 と有意に低かった。(この内容は、J Rehabil Med 2020;52:jrm00028 に掲載された)

### (5) クレアチン安定同位体による筋肉量評価方法についての検討

クレアチン安定同位体の分析が可能なように準備を整えた。そのうえで、クレアチンの多い食事あるいは制限した食事条件における比較、朝食前及び朝食摂取後・消化吸収後の採尿の比較、採尿後の冷凍までの時間の比較、採尿日(投与後日数)の比較を行い、入院中や施設入所中の測定条件を検討した。(本結果については、投稿準備中である。)

### 引用文献

Tataranni, PA., Ravussin, E. Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19:S102-S106.

Schoeller DA. et al., Am J Physiol 1995;250:R823-830.

Weir JB. J Physiol 1949;109:1-9.

Clark RV. et al., J Appl Physiol 2014;116:1605-1613.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 工藤美奈子、峯木真知子、和田涼子、高田和子	4. 巻 76
2. 論文標題 高齢者施設入所者の身体活動量の把握に適した質問紙の作成：3軸加速度計および角度計との比較検討による有用性の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 栄養学雑誌	6. 最初と最後の頁 121-129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.76.121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 工藤美奈子、峯木真知子、和田涼子、杉山みち子、高田和子	4. 巻 76
2. 論文標題 工藤美奈子、峯木真知子、和田涼子、杉山みち子、高田和子	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 栄養学雑誌	6. 最初と最後の頁 163-171
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.76.163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 工藤美奈子、峯木真知子、和田涼子、高田和子	4. 巻 18
2. 論文標題 高齢者施設入所者の安静時代謝量と身体活動レベルに関する検討 - 高齢者施設でのエネルギー必要量の推定方法について -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本健康・栄養システム学会	6. 最初と最後の頁 41-51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Toshio Shimizu, Yuki Nakayama, Chiharu Matsuda, Michiko Haraguchi, Kota Bokuda, Kazuko Ishikawa-Takata, Akihiro Kawata, Eiji Isozaki	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol	6. 最初と最後の頁 1412-1420
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00415-019-09276-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Yuki, Shimizu Toshio, Matsuda Chiharu, Haraguchi Michiko, Hayashi Kentaro, Bokuda Kota, Nagao Masahiro, Kawata Akihiro, Ishikawa-Takata Kazuko, Isozaki Eiji	4. 巻 9
2. 論文標題 Body weight variation predicts disease progression after invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1038/s41598-019-48831-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Luan F, Zhang J, Wang H	4. 巻 50
2. 論文標題 Epidemiological study of adolescent idiopathic scoliosis using low/non-radiation screening methodology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 765 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.2340/16501977-2355	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuko Ishikawa-Takata, Shigeho Tanaka, Jonghoon Park, Motohiko Miyachil, Akemi Morita, Naomi Aiba, Shaw Watanabe	4. 巻 -
2. 論文標題 Energy expenditure in free-living Japanese people with obesity and type 2 diabetes, measured using the doubly-labeled water method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminiol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 清水俊夫, 木田耕太, 中山優季, 松田千春, 原口道子, 川田明広, 磯崎英治
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症患者の診断後の体重減少は生命予後を予測するか？
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山優季, 清水俊夫, 松田千春, 原口道子, 川田明広
2. 発表標題 TIV (侵襲的人工呼吸) までのBMI減少率は, TIV後の進行予測因子となりうるか?
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水俊夫, 中山優季, 松田千春, 原口道子, 林健太郎, 木田耕太, 川田明広
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症患者の診断後の体重管理は生命予後を改善する
3. 学会等名 第14回日本神経筋疾患摂食・嚥下・栄養研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 工藤 美奈子, 和田 涼子, 峯木 眞知子, 高田 和子
2. 発表標題 高齢者施設におけるエネルギー必要量の設定方法に関する質問紙調査
3. 学会等名 日本栄養改善学会関東甲信越大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 工藤 美奈子, 和田 涼子, 峯木 眞知子, 高田 和子
2. 発表標題 高齢者施設入所者におけるエネルギー必要量の設定指標について
3. 学会等名 第65回日本栄養改善学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuaki Iwasaki, Kazuko Ishikawa-Takata, Jyunko Nakayama, Tomohiro Nakayama, Tomomi Maeda, Haruka Ohguro, Hiroko Ohwada
2. 発表標題 Energy requirement assessed by doubly-labeled water method in individuals with quadriplegic cerebral palsy
3. 学会等名 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 工藤 美奈子、高田 和子、峯木 真知子
2. 発表標題 3軸加速度計及び角度計による日本人高齢者特有の姿勢の判断精度の検討
3. 学会等名 第64回日本栄養改善学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岸本 浩、古関一則、高橋一史、高野華子、石橋清成、内田智子、根本結佳、金崎雅子、四津有人、高田和子
2. 発表標題 二重標識水法により総エネルギー消費量を検証した、肥満を伴う脳卒中回復期リハビリテーション患者の1例
3. 学会等名 第9回日本リハビリテーション栄養学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋一史、岸本浩、古関一則、石橋清成、高野華子、佐野歩、酒寄舞、松下明、四津有人、高田和子
2. 発表標題 二重標識水法により総エネルギー消費量を検証し得た両大腿切断の1例
3. 学会等名 第9回日本リハビリテーション栄養学会学術集会
4. 発表年 2019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	松浦 知和 (Matsuura Tomokazu)  (30199749)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授  (32651)	
研究分担者	清水 俊夫 (Shimizu Toshio)  (50466207)	公益財団法人東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・研究員  (82609)	
研究分担者	岩崎 信明 (Iwasaki Nobuaki)  (70251006)	茨城県立医療大学・保健医療学部・教授  (22101)	
研究協力者	岸本 浩 (Kishimoto Hiroshi)		