

令和元年6月19日現在

機関番号：84427

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00903

研究課題名(和文) 積極的栄養治療による軽度栄養不良HIV陽性者の病態改善効果の検討

研究課題名(英文) The effect of nutrition intervention for CD4 count improvement among mildly malnourished HIV positive men

研究代表者

白野 倫徳 (Shirano, Michinori)

地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター(臨床研究センター)・臨床研究センター・医長

研究者番号：00727638

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：栄養状態の改善による免疫能の向上効果を明らかにすることを目的として、1)CD4カウントが500/mm<sup>3</sup>未満、かつCONUTにより軽度栄養不良と判定されるHIV陽性者がエンシュア・リキッド(明治)250kcal/缶を3か月間摂取した場合、CD4カウントが30%以上上昇の有無、2)CD4カウントの上昇による体脂肪量増加と血清レプチン濃度の上昇の有無について検討した。

栄養付加の効果を検討するため、クロスオーバーのあるランダム化比較介入試験を実施した。栄養付加は体重の有意な増加と、血清レプチンレベルの上昇傾向を示したが、CD4カウントに変化は見られず、免疫能を向上させる効果を認めることはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で栄養評価に用いたCONUTは、入院患者のスクリーニングや軽度の栄養障害を抽出するのに適しているとされるが、HIV陽性者の栄養評価に用いたのは本研究が初めてであり、今後、コホート研究により、CONUT栄養不良者の免疫能の変化やその他HIVに関連したアウトカムとの関連を検討することが必要であり、本研究はそのための基礎データとなると考える。

研究成果の概要(英文)：To clarify the improvement effect of the immune response by the improvement of nutritional status, we conducted nutrition intervention for the low CD4 counts HIV-positive patients (CD4<500/ $\mu$ L) who are diagnosed as the mild malnutrition by CONUT. 1) Whether ingesting Ensure Liquid (250kcal) for three months will improve the CD4 counts (whether the CD4 count increase by 30% or more), 2) Whether the body fat mass and serum leptin concentration increase. We conducted a randomized controlled trial with crossover to investigate the effects of nutrition. Although nutritional addition showed a significant increase in body weight and a tendency to increase serum leptin levels, no change was observed in CD4 counts.

This is the first study to use the CONUT for nutrition evaluation of HIV-positive patients. It is necessary to examine the association of CONUT malnutrition with the change in immune response and other HIV related outcomes by a cohort study. This study will be the basic data for that.

研究分野：臨床感染症学

キーワード：HIV AIDS 低栄養 CD4陽性リンパ球数 CD4カウント レプチン CONUT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

わが国のHIV 陽性者数は増加の一途をたどっており、現在までに報告されているだけで陽性者は3 万人近くに達する。1996 年に多剤を併用する抗レトロウイルス療法(Anti-Retroviral Therapy: ART)が確立されて以来、その生命予後は大幅に改善し、合併症がなければHIV 陰性者と同等となった。HIV治療の指標であるHIV ウイルス量のコントロールは、ARTにより大きく前進したが、HIV陽性者の免疫学的指標であるCD4 陽性リンパ球数(CD4 カウント)のマネージメントは、ARTだけでなく生活習慣に寄与するところが大きい。そのCD4カウントに影響する要因として、体重、ストレス、疲労、感染症、抗がん剤治療などが挙げられるが、その中でも体重との関連の研究は多い。欧米の先行研究によると、HIV 陽性者にとって18.5 BMI(Body Mass Index) < 25 の普通体重よりも、25 BMI < 30 の肥満I度の方がHIV 陽性のCD4 カウントは高く、望ましいと近年報告されている(Koethe JR, et al. *Clin Infect Dis*, 2011; 53(9): 952-960)。また、体重とCD4カウントとの関連においては、アディポサイトカインであるレプチンがCD4陽性リンパ球の分化・増殖に関連しているという報告がある。よって体重・体脂肪の増加によるレプチン濃度の上昇がCD4カウントの上昇と関連することが示唆されている。

一方、ART の確立と共にHIV 陽性者の低栄養の問題は解決すると期待されたが、ART 導入後も10~20%と、導入前と同等の割合で起きていることが報告されている。その原因として、HIV 感染によるエネルギー代謝の亢進、または消化器症状に代表される身体的要因、また社会的要因によるエネルギー摂取不足が関連していると考えられる。体重減少・低栄養は、HIV 陽性者にとって未だ世界的に重要な課題であると言えるが、HIV の進行に伴う顕著な栄養状態の悪化がART により改善される近年、潜在的な低栄養の存在の可能性が見見過されていると考える。

### 2. 研究の目的

申請者の研究グループは、アルブミン( Alb )、総リンパ球数( TLC )、総コレステロール( T-chol )の3 つの血液生化学検査値を組み合わせた栄養スクリーニング指標であるControlling Nutritional Status (CONUT)を用いHIV陽性者の栄養評価を行った。その際、CD4カウント < 500/mm<sup>3</sup> 群において軽度栄養不良者の割合が高く、体格、Alb に差はないものの、TLC、T-chol、体脂肪率は、正常者と比較して有意に低く、一方でCD4% ( T 細胞中のCD4 分画の割合 ) は有意に高いことが示された。そこで、CD4カウント < 500/mm<sup>3</sup> 群のHIV 陽性者の中には、栄養不良によりTLC が低下することでCD4カウントが低値を示す一群がいる、つまりは、疾患の重症化によるCD4 カウントの低下よりも、栄養状態の低下によるCD4 カウントの低下への影響が大きいのではないかと考えた。そこで、下記の2つを目的として研究を実施した。

CD4カウント < 500/mm<sup>3</sup> かつ軽度栄養不良のHIV 陽性者が、250kcal/日の経口栄養剤の摂取を3か月間続けた場合、CD4 カウントが30%以上増加するかどうか

CD4 カウントの増加が、体脂肪量の増加によりレプチン分泌が増加することによるCD4 陽性T 細胞の分化促進によるものかどうか

### 3. 研究の方法

エイズ治療拠点病院である大阪市立総合医療センター感染症内科の外来患者を対象とし、クロスオーバーを含むランダム化比較介入試験とした。介入群はエンシュア・リキッド®を1日1本、3か月間摂取する介入期間の後、3か月間のフォローアップ期間、コントロール群は、3か月間のコントロール期間の後、上記と同様の介入期間3か月の計6か月とした。身長、体重、血圧、InBody230による体組成、ウエスト周囲長は外来診療時に測定、血液生化学検査値(白血球数〔WBC〕、TLC、CD4%、CD4 カウント、CD8%、CD8 カウント、総コレステロール〔T-chol〕、LDL コレステロール〔LDL-chol〕、HDL コレステロール〔HDL-chol〕、中性脂肪〔TG〕、空腹時血糖、ヘモグロビン A1c〔HbA1c〕、Alb)、HIV 関連情報(HIV-RNA 量、Nadir CD4 カウント、AIDS 発症歴、HIV 陽性期間、服薬種類・期間)は患者のカルテより抽出した。血清中のレプチンとTNF- $\alpha$ は、外来診療時の採血の残余血清を-80℃で保管の後、株式会社エスアールエルに測定を依頼した。食事摂取量は佐々木らにより開発された、簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)を用い、ライフスタイルについては以下の項目について、自記式質問票にて回答を得た。現在の喫煙習慣、定期的運動、身体活動レベル、1日の食事回数、食事の量、睡眠時間、眠れるかどうか、睡眠薬の服用、強いストレスの有無。

#### 4. 研究成果

CD4 カウント<500/mm<sup>3</sup> かつ CONUT スコア 2 であり、研究参加の同意が得られた者は 62 名であった。そのうち、同意後の参加辞退、データ欠損、研究期間中のドロップアウト、また CONUT スコアが研究開始時点で 2 未満だったものを除外、また 3 か月の介入期間中、エンシュア・リキッド®を 8 割以上摂取できなかった者も除外したところ、介入群とコントロール群の比較において、解析対象者は介入群で 11 名、コントロール群で 16 名であった。また、クロスオーバーの後、介入期間を完了した者の介入前後の比較における解析対象者は 20 名となった。

**介入群とコントロール群の比較**：両群とも 0 カ月時点で BMI は 21kg/m<sup>2</sup> 前後、CD4 カウントは 300/mm<sup>3</sup> 前後の集団であった。また Nadir CD4 カウント、服薬期間、キードラッグの種類など HIV 疾患に関連する指標に両群に統計的有意差は見られず、その他の血液・生化学検査データ、BDHQ による栄養素摂取量、ライフスタイルについても統計的有意差の見られる項目はなく、対象者がランダムに介入群、コントロール群に振り分けられたことが分かる。

0 カ月から 3 カ月の変化量を両群で比較したところ、BMI は有意に介入群で上昇し (+0.4 vs -0.4 kg/m<sup>2</sup>, p=0.020)、体脂肪量が介入群で増加の傾向にあった (+0.6 vs -0.4kg, p=0.089)。一方、CD4 カウントは介入群で有意に変化量が少なかった (-15 vs +49/mm<sup>3</sup>, p=0.038)。またレプチンは有意に介入群の変化量が大きかった (+1.4 vs 0.0ng/mL, p=0.007)。

食事摂取量は、介入群、コントロール群それぞれにおいて 0 カ月と 3 カ月の経時比較を行ったところ、介入群は、エンシュア・リキッド®に含まれる栄養素(カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、ビタミン D、トコフェロール、ビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>2</sub>、ナイアシン、ビタミン B<sub>6</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>) の摂取量が有意な増加を示した。コントロール群においては、ナイアシンが有意な低下を示した以外、摂取量に変化はなかった。

ライフスタイルも、介入群、コントロール群それぞれにおいて 0 カ月と 3 カ月の経時比較を行ったところ、統計的に有意差を示す項目は見られなかった。

**介入前後の比較**：  
BMI が有意に増加し ( 21.1 vs 21.8, p=0.004 ) 腹囲( 78.3 vs 81.0 cm, p=0.039 ) 体脂肪率 ( 19.8 vs 21.5%, p=0.006 ) 内臓脂肪面積 ( 84.5 vs 90.5 cm<sup>2</sup>, p=0.020 ) も有意に上昇した。WBC は有意ではないものの減少傾向 ( 5075 vs 4810/μL, p=0.053 ) にある一方で、Lymp%は上昇傾向が見られた ( 28.3 vs 32.1%, p=0.093 ) 。

	介入前		介入後		P*
	median	(25th, 75th)	median	(25th, 75th)	
体重 (kg)	61.2	(54.7, 66.2)	61.9	(57.9, 72.3)	0.004
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.0	(20.3, 23.2)	21.8	(20.6, 24.9)	0.004
腹囲 (cm)	78.3	(73.4, 88.3)	81.0	(75.9, 88.7)	0.039
体脂肪量 (kg)	12.1	(9.4, 18.2)	13.0	(9.9, 19.7)	0.003
体脂肪率 (%)	19.8	(17.5, 24.8)	21.5	(18.1, 25.7)	0.006
内臓脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	84.5	(58.8, 101.5)	90.5	(66.8, 105.0)	0.020
WBC (μL)	5075	(4335, 5795)	4810	(4185, 5273)	0.053
Lymp (%)	28.3	(22.5, 34.2)	32.1	(24.4, 34.9)	0.093
TLC (μL)	1419	(1133, 1521)	1397	(1124, 1750)	0.654
CD4 (%)	25.3	(21.9, 33.5)	25.2	(20.6, 29.1)	0.279
CD4 count (/mm <sup>3</sup> )	386	(252, 487)	322	(254, 480)	0.881
CD8 (%)	48.8	(41.9, 54.2)	52.0	(43.3, 55.2)	0.204
CD8 count (/mm <sup>3</sup> )	636	(525, 777)	677	(554, 829)	0.550
Leptin (ng/mL)	4.9	(3.7, 9.0)	5.6	(4.8, 8.9)	0.076
TNF-α (pg/mL)	0.9	(0.65, 1.50)	1.0	(0.76, 1.25)	0.378

p\*: 介入群 vs コントロール群, Wilcoxon 順位検定

CD4%, CD4 カウントには有意な変化は見られなかった。生化学指標の中では、LDL が有意に上昇し ( 76 vs 90 mg/dL, p=0.042 ) TG も上昇傾向にあった ( 85 vs 106 mg/dL, p=0.065 )。またレプチンも上昇傾向が見られた ( 4.9 vs 5.6ng/dL, p=0.076 )。

**考察**：本研究では、CD4<500/mm<sup>3</sup> かつ CONUT により栄養不良と判定される者に 1 日 250kcal のサプリメントを付加した結果、体重、体脂肪率、レプチンの上昇傾向は見られたものの、CD4 カウントをはじめとする免疫指標への影響は見られなかった。

本研究で栄養評価に用いた CONUT は、入院患者のスクリーニングや軽度の栄養障害を抽出するのに適しているとされるが、HIV 陽性者の栄養評価に用いたのは本研究が初めてであり、今後、コホート研究により、CONUT 栄養不良者の免疫能の変化やその他 HIV に関連したアウトカムとの関連を検討する必要があると考える。また今回は、身体活動レベルについて対象者自身の主観的申告データを用いた。活動量計などから、より客観的なエネルギー消費量を求め、CONUT の軽度栄養不良者の中でも、エネルギー摂取量と消費量に格差のある者を特に対

象者とすることで、より経腸栄養剤付加の効果を検証できたかもしれない。

また今回は解析に用いることの出来るサンプル数が十分に集まらなかったことは結果の解釈を困難にしていると考ええる。62名が研究参加に同意したが、追跡の継続困難者や、ドロップアウトが比較的多かったことが一つの原因として挙げられる。HIV陽性者はアルコール、タバコ、危険薬物使用者の割合が多い集団である。また危険薬物の使用は服薬アドヒアランスの低下に影響することから、より確実なフォローアップ体制を準備することがHIV陽性者の追跡には必要であると考ええる。

以上より、エンシュア・リキッド®による1日250kcalの栄養付加は、体重の有意な増加と、血清レプチンレベルの上昇傾向を示した。しかしながら、CD4カウントに変化は見られず、 $CD4 < 500/mm^3$ かつCONUTにより軽度栄養不良と判定される者への栄養付加が免疫能を向上させる効果を認めることはできなかった。栄養介入の方法は今後のさらなる研究課題であると考ええる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔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：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：庄司(加藤)久美子

ローマ字氏名：Shoji Kumiko

所属研究機関名：女子栄養大学

部局名：基礎栄養学研究室

職名：助教

研究者番号(8桁): 50721825

研究分担者氏名：羽生 大記

ローマ字氏名：Habu Daiki  
所属研究機関名：大阪市立大学  
部局名：大学院生活科学研究科  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：40301428

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。