

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09390

研究課題名（和文）Metabolome解析による高度侵襲下のエネルギー代謝動態評価

研究課題名（英文）Evaluation of endogenous and exogenous energy utilization by metabolomics in the early phase energy metabolism of critically ill patients

研究代表者

大島 拓 (Oshima, Taku)

千葉大学・災害治療学研究所・准教授

研究者番号：50375789

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的はこれまで明確ではなかった重症患者に対する栄養投与を開始すべきタイミングを、代謝産物の解析（metabolomics）から明らかにすることである。10例の重症患者でICU入室から7日間連続で血清検体を採取し、網羅的metabolomicsを行い、同時に関節熱量測定による消費エネルギー量の測定、臨床検査結果やバイタルサインを記録した。検出された栄養代謝の変化や重症病態の経過に関連するmetabolomeは経時的に上昇するものと減少するものがあること、敗血症と非敗血症ではそのパターンに違いが見られることが判明した。消費エネルギー量や臨床指標との関連については解析を継続して行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では重症患者の早期の代謝動態変化を、網羅的metabolomicsによりICU入室から7日間連続採取した検体を用いて、症例数は10例と少ないものの詳細に解析することができた。Metabolomeの経時的な変化に加え、敗血症と非敗血症では検出されるmetabolomeのパターンが変わることが判明した、これは、栄養投与を開始する際、病態についても考慮が必要となることを示唆している。Metabolomicsの結果と臨床兆候との関連性については解析中だが、バイタルサインや臨床法検査の結果などとの関連が見出せれば、より簡便な指標で栄養投与のタイミングを測ることができるようになる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to show that metabolomics can help determine the optimal timing to start administering nutrition in critically ill patients, which has not been clearly defined to date. Untargeted metabolomics was performed using serum samples of ten critically ill patients, collected for 7 consecutive days had after admission to the ICU. The energy expenditures of the patients were measured by indirect calorimetry, and laboratory findings and vital signs were also recorded. We demonstrated that metabolomes associated with changes in nutritional metabolism according to the evolution of the critical illness increased or decreased over time, and that the patterns differed between septic and non-septic patients. The relationship between the metabolomic change and energy consumption and other clinical characteristics are currently under further investigation.

研究分野：救急集中治療医学

キーワード：Metabolomics 重症患者 エネルギー代謝 同化反応 異化反応

1. 研究開始当初の背景

集中治療を要する重症患者では早期からの適切な栄養投与が重要であり、栄養投与量が過剰でも過少でも合併症のリスクが増大する(1,2)。間接熱量測計により測定された消費エネルギー量に基づいた栄養投与が推奨されているが(3-5)、重症病態の侵襲後早期には主に内因性のエネルギーが利用されるため、投与した栄養は利用されずに過剰栄養となる危険性がある(6)。内因性のエネルギー利用の減少に合わせて栄養投与量を増やすことが望ましいが、それを確認する方法はない(7)。一方で、近年の metabolomics 研究の成果として、侵襲初期の異化亢進期やその後の同化が優位になる時期の代謝産物の発現パターンが報告されている(8)。この研究では、これまで予測不可能とされて来た内因性エネルギーの利用状況を metabolomics から明らかにすることを目的とする。また、代謝産物の測定は高額かつ煩雑であるため、より一般的な生理学的徴候や生化学的検査で代用できる可能性についても調査する。

2. 研究の目的

本研究の目的はこれまで明確ではなかった栄養投与を開始すべきタイミングを、代謝産物の解析 (metabolomics) より判断できることを示すことである。更に、高額で時間もかかる代謝産物の測定に代わり、日常的に用いられる生理学的モニタリングや生化学的検査で同様の評価が可能な方法を合わせて検討する。

学術的独自性と創造性

- (1) 重症患者の栄養療法における栄養投与開始時期についての検討はICU入室してからの日数で開始時期を検討する方法が取られているが、ICU患者の代謝解析を試みた研究はなく、学術的な意義は大きい。
- (2) Metabolomicsは先進的な解析技術であるが、重症患者の栄養動態評価に用いられたことはない。これまで判断が不可能と考えられていた内因性のエネルギー利用の状況を把握する事ができれば、重症患者栄養のあり方を大きく変える成果となり得る。
- (3) 実臨床においてmetabolomicsは高額な手法であり、全ての患者に応用するのは現実的ではない。そこで、metabolomicsの解析と合わせて、より一般的な生理学的徴候や生化学的指標も合わせて検討し、実用的な評価基準の構築も目指す。

3. 研究の方法

- 重症病態でICU入室し、人工呼吸管理を7日以上要した患者を対象に、当ICUの栄養療法プロトコルに従い栄養を投与した。ICU入室後48時間以内の早期に経腸栄養による栄養投与を目標投与量の50%未満から開始し、開始後72時間以内に目標投与量の80%以上の投与量充足を目指した。経腸栄養投与が困難な症例や充足が困難な症例では静脈栄養を開始・併用し、ICU入室後7日目までに90-110%の投与量充足を目指した。目標投与量の設定には高精度間接熱量計 (Q-NRG, COSMED, イタリア) を用いて測定した安静時消費エネルギー量 (resting energy expenditure; REE) を用いた。REEの測定は、day1(観察開始日)からday7まで連日行い、以後は7日毎に測定することとし、day14までを必須として最長day28まで継続することとした。
- Metabolome解析の検体は血清とし、ICU入室中は毎日血液検査を行うためその残血清を用

いることとした．実際に1回の測定で必要な検体量は10 μ L程度であることから，間接熱量測定を行うday1-7および以後の7日毎にday28までの残血清を各0.5mL採取し，-80 で凍結保存した．

- 栄養療法の結果としての体組成（主に筋肉量）への影響を評価するため，バイオインピーダンス法および大腿四頭筋径の測定による体組成測定をday 1 から7日毎に行う．体幹部のCTが撮影されている症例では，腰椎L3レベルでの画像解析による体組成評価も行い，総合的に体蘇生の変遷を評価した．体組成評価はday1, 7, 14までの3回を必須とし，最大でday28までの5回の解析を行うこととした．
- 当初は研究期間中に対象となった症例の中から，条件を満たして間接熱量測定が予定通り施行され栄養療法の目標を達成できた症例のうち，day14までの体組成評価に有意な変化が見られた症例と見られなかった症例各々10例を目安に，網羅的metabolome解析を行うこととしていた．しかし，研究開始後間もなく新型コロナウイルス感染の蔓延のため症例登録が進まず，予定を変更して10症例を集積した段階で全例に対してday1からday7日までの連続検体を用いて網羅的metabolome 分析を実施した．多変量解析にはwebサービスであるMetaboAnalyst 5.0を用いた．まず主成分分析でmetabolomeの発現パターンを評価し，さらにmetabolomeの日毎の経時的変化を部分的最小二乗判別分析(PLS-DA)と変数の寄与度を表すvariable importance of projection(VIP)を用いて評価した．また，病態による変化も評価するため，敗血症群と非敗血症群の2群間でも同様に検討した．
- 同時に収集するバイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数，体温，SpO₂）などの生理学的徴候，炎症反応（IL-6血中濃度，白血球数，CRP）などの生化学的指標，間接熱量測定結果（REE，酸素消費量（VO₂），二酸化炭素排泄量（VCO₂），呼吸商(RQ)），栄養に関連する理学所見（腸蠕動音，胃管逆流量）などとの関連についても評価した．

4．研究成果

- 2021年7月から2022年9月までに19例が登録され，7日間分の血清が収集可能であった10例（男性8例）で検討した．いずれも中央値で年齢74.5歳，ICU入室時APACHE IIスコア24.5，人工呼吸管理期間8.5日であった．アノテーションされたmetabolomeは123種類であった．
- 主成分分析では各症例で共通する時系列的関係は認めなかった．経時的変化に関するPLS-DAでは明確には判別されなかったが，galactonic acidやornithineの寄与が大きかった．一方，敗血症群と非敗血症群は明確に区別され，creatine phosphateやuric acidの寄与が大きかった．
- 重症患者の急性期における内因性エネルギーの代謝動態について網羅的metabolomicsを行い，経時的変化や病態による変化について寄与が大きいmetaboliteを評価することができた．一方で，他の臨床的指標との関連は明確ではなかった．
- 以上より，本研究で目的とした重症患者の栄養療法の開始すべき時期について詳細な解析には至っていないが，今後の解析ではmetabolome解析の基づいて時期と影響を与えうる病態の両方の要素に着眼する必要がある．新たに発展的な研究計画を立案する場合もこれらを考慮する必要があると考えられる．

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山本晃之、大島 拓、大網 毅彦、石田 茂誠、江口 哲史、櫻井 健一、中田 孝明
2. 発表標題 Metabolomics による重症患者の急性期内的因性エネルギー代謝動態の解析
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 A Yamamoto, T Oshima, T Oami, S Ishida, A Eguchi, K Sakurai, TA Nakada.
2. 発表標題 Untargeted metabolomics analysis of acute-phase energy metabolism in critically ill patients.
3. 学会等名 43rd International Symposium on Intensive Care and Critical Care (国際学会)
4. 発表年 2024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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------