

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17879

研究課題名(和文) 侵襲時の栄養代謝動態の変化と治療的介入の可能性

研究課題名(英文) Alterations in energy substrate metabolism during stress condition and potential therapeutic intervention

研究代表者

苛原 隆之 (Irahara, Takayuki)

愛知医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50515989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：以下の3つの研究を並行して行いました。「重症ICU患者に対する急性期栄養療法における間接熱量測定の有効な活用法」は症例数が33例に達し、データを解析し各種学会にて発表しました。「急性エンドトキシンショックに対する神経筋電気刺激(NMES)が生体反応や栄養代謝動態に与える効果」はブタを用いて他大学との共同研究で実施する方針としていましたが、諸事情により本研究期間での実施は断念しました。「急性エンドトキシンショックに対する栄養療法における有効な栄養成分の探索」はマウスを用いて茶カテキン(EGCG)の投与が脂質代謝指向型の治療的介入として有効である可能性を見出し、各種学会にて発表しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高度な侵襲を受けた重症患者に対しては適切な初期診療とそれに続くICUにおける集中治療が必要となりますが、経過中に合併症を併発して栄養状態が悪化し転帰不良となる症例をしばしば経験します。したがって、それらに対応し克服する適切な栄養管理が患者治療の屋台骨として重要です。本研究成果は、重症患者の急性期栄養療法における間接熱量測定の活用と治療的介入についての研究を行っており、脂質代謝指向型の治療的介入に蘇生的、いわば“metabolic resuscitation”としての効果が期待され、学術的かつ社会的意義が大きいと考えられます。

研究成果の概要(英文)：The following three studies were conducted in parallel. 1)"Effective use of indirect calorimetry in acute nutritional therapy for critically ill ICU patients" involved 33 cases, and the data were analyzed and presented at various academic conferences. 2)"Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) on Biological Reactions and Energy Metabolism in Acute Endotoxic Shock" was planned to be conducted in collaboration with other universities using pigs, but due to various reasons, we decided not to conduct it during this research period. 3)"Search for Effective Nutritional Components in Nutritional Therapy for Acute Endotoxic Shock" was conducted in mice and found that administration of tea catechins (EGCG) may be effective as a therapeutic intervention oriented toward lipid metabolism, and was presented at various academic conferences.

研究分野：救急・集中治療、外傷外科、災害医療、栄養代謝学

キーワード：侵襲 栄養代謝 栄養療法 間接熱量測定 神経筋電気刺激(NMES) 茶カテキン(EGCG) 脂質代謝

1. 研究開始当初の背景

重症患者に対する適切な栄養管理は患者治療の「屋台骨」として重要であり、種々のガイドラインが作成され臨床で実践されているが、その詳細は不明瞭な部分が多い。特に根本的な投与エネルギー量の決定に関しても、間接熱量測定の使用が推奨されているものの、その有効性や使用法に関しての知見が乏しく、未だ一般的には使用されていない。

このような背景から、申請者らは「侵襲時の栄養代謝動態の変化と治療的介入の可能性」というテーマで研究を行い、敗血症時の栄養代謝動態の変化を間接熱量測定を用いて調べ、急性期には糖質から脂質優位に代謝動態が変化することを示した(PMID:29804861 業績)。また、敗血症急性期の低強度の運動により、脂質代謝に重要な役割を持つ因子である PGC-1 の発現が活性化され、脂質代謝が改善することが生存率改善にも寄与していることを示した(PMID:26953756 業績)。しかし重症敗血症患者を運動させるのは現実的でないため、代替手段として同様の効果が期待される他の介入方法を検討し、神経筋電気刺激(NMES)に着目した。そして NMES がその条件に応じて代謝動態を変化させ、特に糖質から脂質優位に緩やかに変化させる条件で生存率改善効果を発揮し、運動介入と同様に PGC-1 発現と炎症反応抑制が関与していることを示した(PMID:31935202 業績)。

上記業績から、侵襲時の栄養代謝動態の変化を考慮した栄養管理が重要と思われ、間接熱量測定の有効な活用法に関するさらなる知見が必要であると考えられた。また、業績から、敗血症急性期における運動もしくは NMES により “使える筋肉を使う(If muscle works, use it!)” ことが代謝改善だけでなく生存率改善などの治療的効果を発揮する可能性が示唆され、特に NMES は実臨床において循環動態不安定な重症患者にも早期筋刺激 early muscle stimulation として適応出来る可能性があるが、ヒトにおける適切な条件設定は不明であり、引き続き臨床的視点からの基礎研究が必要と思われた。

2. 研究の目的

本研究では上記知見の臨床応用を目指し学術的「問い」に応えるため、以下の3つの研究を並行して行った。

- ・「重症 ICU 患者に対する急性期栄養療法における間接熱量測定の有効な活法」(研究)
- ・「急性エンドトキシンショックに対する神経筋電気刺激(NMES)が生体反応や栄養代謝動態に与える効果」(研究)
- ・「急性エンドトキシンショックに対する栄養療法における有効な栄養成分の探索」(研究)。

本研究は申請者自身の研究成果をもとに、ヒト臨床への応用を目指して発展的に行うものであり、内容・方法ともに独自性と創造性を有している。研究は同様の先行研究は存在するが、業績の知見をもとに代謝動態の変化と重症度の関係を調べる点で独創的であり、間接熱量測定の有効な活用法を見出すことにつながると考えられる。研究は業績の知見をもとに重症患者に対する“早期筋刺激”の効果調べる点で、他に行っている者のいない極めて独創的なものであり、臨床的にも意義の高いものと考えられる。研究は業績と同様の効果を発揮するとされるが未だ臨床応用されていない栄養成分を探索する点で独創的であり、重症患者の急性期栄養療法において有効な栄養成分を見出せる可能性がある。

3. 研究の方法

研究 「重症 ICU 患者に対する急性期栄養療法における間接熱量測定の有効な活用法」

本研究では、愛知医科大学病院 EICU に外傷、敗血症、熱傷のいずれかの診断で入室し3日間以上の人工呼吸管理と間接熱量計(E-COVX)を用いた間接熱量測定を行った患者を対象に、得られた測定値(消費エネルギー、呼吸商、糖質酸化量、脂質酸化量など)と生理学的指標、栄養指標、炎症指標等の関係を相関分析を用いて解析した。

研究 「急性エンドトキシンショックに対する神経筋電気刺激(NMES)が生体反応や栄養代謝動態に与える効果」

本研究では、よりヒト臨床に近いモデルとしてブタ急性エンドトキシンショックモデルを作成し、ヒトに用いられる NMES 装置(G-TES)と間接熱量計(E-COVX)、循環動態モニター(EV1000)等を用いた実践的な実験を行うことを予定した。ブタを全身麻酔、人工呼吸管理とし、LPS を投与して急性エンドトキシンショックモデルを作成する。G-TES を装着して一定時間の NMES をかけ、間接熱量測定にて脂質酸化量を算出するとともに循環動態モニターによる測定を行う。さらに血液や肝臓・腓腹筋等の検体を採取し、血液ガスや炎症マーカーの測定、PGC-1 の発現測定も

行う。予定使用動物数は、対照群と LPS 群それぞれ n=3 ~ 5 とした。総使用数は約 10 頭の見込みであった。

研究 「急性エンドトキシンショックに対する栄養療法における有効な栄養成分の探索」

本研究では、運動や NMES と同様に PGC-1 を活性化すると報告されている EGCG などの栄養成分に同様の効果があるかどうか調べた。C57BL/6 マウスに候補となる栄養成分を食餌として 2 ~ 4 週間与えた。その後 LPS を腹腔内投与し、急性エンドトキシンショックモデルを作成した。呼吸ガス分析 (ARC02000) による間接熱量測定を 72 時間連続で行い、脂質酸化量を算出した。さらに血漿や肝臓・腓腹筋等の検体を採取し、脂質濃度や炎症マーカーの測定、PGC-1 の発現測定を行った。使用動物数は対照群と栄養投与群それぞれ n=8 ~ 16 とした。さらにそれぞれ間接熱量測定に供するものと検体採取に供するものが必要となるため、総使用数は 32 ~ 64 匹となる見込みであった。

4. 研究成果

研究 「重症 ICU 患者に対する急性期栄養療法における間接熱量測定の有効な活用法」

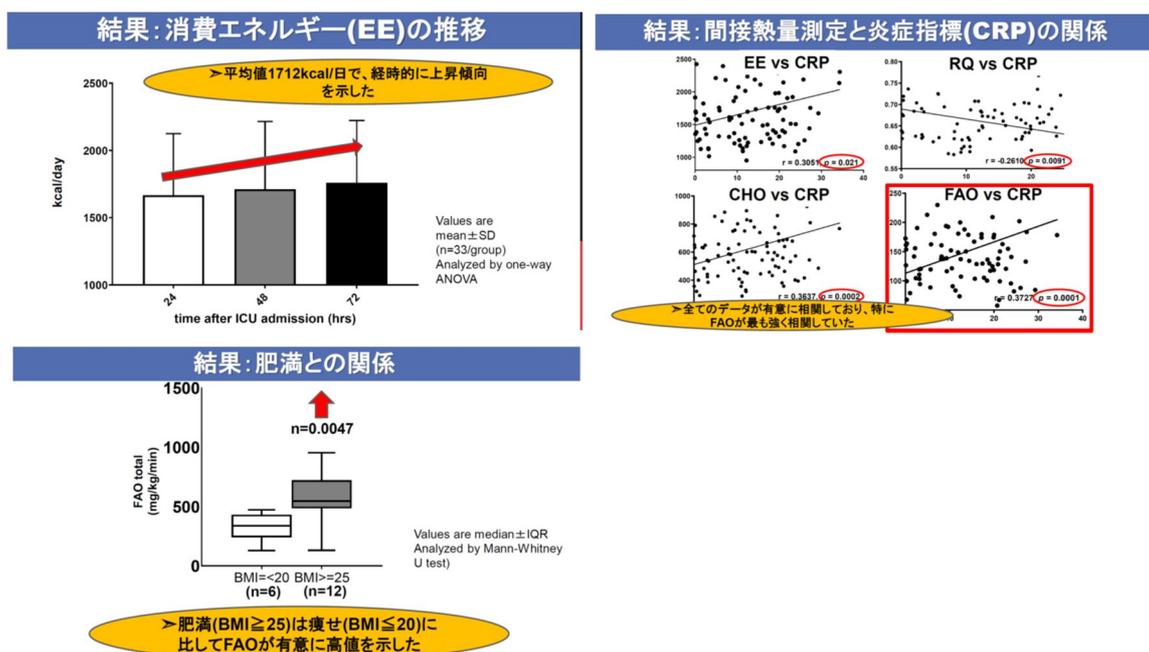
症例数が 33 例に達し、蓄積したデータを解析し日本集中治療医学会や日本臨床栄養代謝学会にて発表した。

【概要】

対象は当院救急 ICU に入室した成人患者 33 名 (敗血症 15 名、外傷 16 名、熱傷 2 名) で、入室後 72 時間の間接熱量測定を行い、消費エネルギー (EE), 呼吸商 (RQ), 糖質酸化量 (CHO), 脂質酸化量 (FAO) を測定した。また、それらの値と炎症指標 (PCT, CRP) や栄養指標 (PA) および種々の診療情報等の関係を解析した。

【結果】 EE の平均値は 1712kcal/日で経時的に上昇傾向を示した。基質別では CHO, FAO は入室後 48 時間で最大値を示し、RQ は最小値 (0.64) を示した。CRP は経時的に上昇し、PCT は 48 時間で最大値 (21.8ng/mL) を示した。PA は経時的に低下を示した。間接熱量測定と炎症の関係では全データが CRP と有意に相関しており、特に FAO が最も強く相関していた (p=0.0001)。PA とは有意な相関をみとめなかった。また、肥満 (BMI ≥ 25) は痩せ (BMI < 20) に比して FAO が有意に高値を示した (p=0.0047)。

【結論】重症 ICU 患者では急性期に重症度に応じてエネルギー代謝が亢進しており、特に内因性の脂質代謝が亢進している可能性がさらに強くなった。急性期栄養療法においては間接熱量測定を活用した栄養代謝動態の把握が有用であり、内因性脂質代謝に着目した介入に治療的効果があると考えられた。



症例数はさらに増加しており、今後論文を検討している。

研究 「急性エンドトキシンショックに対する神経筋電気刺激(NMES)が生体反応や栄養代謝動態に与える効果」

ブタを用いて他大学 (自治医科大学) との共同研究で実施する方針としていたが、手続きや費用の面で困難な点があったこと、またヒトを対象とした実験に方針変更したこともあり本研究期間での実施は断念した。

研究 「急性エンドトキシンショックに対する栄養療法における有効な栄養成分の探索」

マウスを用いて茶カテキン(EGCG)の投与が脂質代謝指向型の治療的介入として有効である可能性を見出し、日本集中治療医学会や日本臨床栄養代謝学会にて発表した。

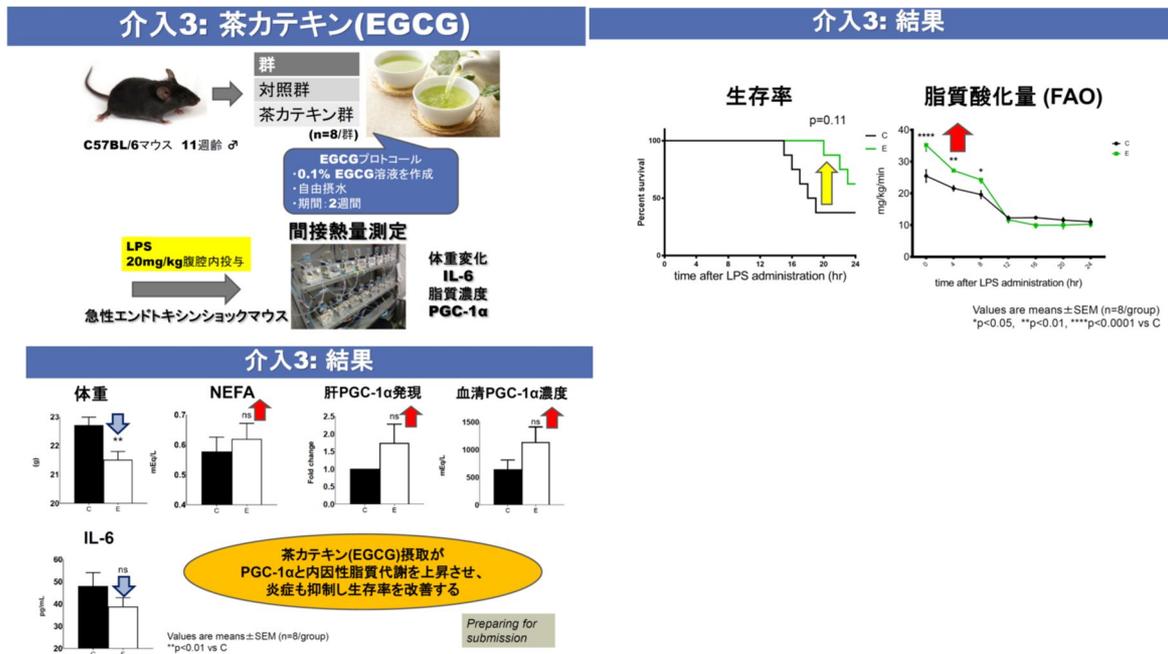
【概要】

11週齢雄性 C57BL/6 マウスを対照群と茶カテキン(EGCG)群に分け(各群 n=8)、EGCG 群には 0.1%EGCG 水溶液を 2 週間自由摂水させた。その後致死量の LPS(20mg/kg)を腹腔内投与して急性エンドトキシンショックマウスを作成し、投与後 24 時間の栄養代謝動態を間接熱量測定にて測定した。併せて体重、生存率の変化も測定した。また、血清脂質(NEFA)濃度と IL-6 濃度を測定した。さらに脂質代謝に重要な役割を持つ因子である PGC-1 の肝臓における発現を定量 PCR にて測定するとともに、血清濃度も測定した。

【結果】EGCG 群は対照群に比して、間接熱量測定における脂質酸化量(FAO)が有意に上昇しており(p<0.0001)、体重は有意に減少し(p<0.01)、生存率は改善する傾向がみられた。また血清脂質(NEFA)濃度が高く、IL-6 濃度は低い傾向がみられた。さらに肝臓における PGC-1 発現は上昇し、血清濃度も高い傾向がみられた。

【考察】演者らは先行研究により侵襲時の栄養代謝動態が糖質から脂質優位に変化すること、また脂質代謝指向型の治療的介入の有効性を示したが、茶カテキン(EGCG)の摂取によっても同様に PGC-1 の活性化を介して内因性脂質代謝が上昇し、炎症反応も抑制することで生存率を改善する可能性が示唆された。

【結論】重症患者に対する急性期栄養療法において茶カテキン(EGCG)は有効な栄養成分になりうる。



今後英文論文化するとともに、ヒトへの投与実験を検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takayuki Irahara ^{1*} , Norio Sato ² , Kosuke Otake ³ , Satoru Murata ² , Kazuo Inoue ⁴ , Kaoru Koike ⁵ , Hiroyuki Yokota ³ and Naoshi Takeyama ¹	4. 巻 5
2. 論文標題 If Muscle Works, Use It! Potential Therapeutic Effects of Early Muscle Stimulation Through Exercise or Neuromuscular Electrical Stimulation in The Acute Phase of Endotoxic Shock	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical & Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.36648/2472-5056.05.01.02	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11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 苛原隆之、津田雅庸、梶田裕加、寺島嗣明、田邊すばる、加藤浩介、久下祐史、山口嘉大、川谷陽子、渡邊栄三
2. 発表標題 重症ICU患者に対する急性期栄養療法におけるエネルギー投与のあり方～間接熱量測定を活用(第2報)～
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 2022年～2023年

1. 発表者名 苛原隆之、津田雅庸、梶田裕加、寺島嗣明、田邊すばる、大石大、加藤浩介、久下祐史、石津啓介、山口嘉大、渡邊栄三
2. 発表標題 重症患者の急性期栄養療法における間接熱量測定を活用と治療的介入についての検討
3. 学会等名 第38回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 苛原隆之、尾崎将之、梶田裕加、寺島嗣明、田邊すばる、平山祐司、大石大、加藤浩介、久下祐史、石津啓介、山口嘉大、太田梨江、三浦祐揮、津田雅庸、渡邊栄三
2. 発表標題 重症外傷患者の急性期栄養管理における当施設の取り組みと成果
3. 学会等名 第37回日本外傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 苛原隆之、尾崎将之、梶田裕加、櫻井圭祐、寺島嗣明、田邊すばる、平山祐司、大石大、加藤浩介、久下祐史、山口嘉大、水野愛、三浦祐揮、津田雅庸、渡邊栄三
2. 発表標題 重症患者の急性期栄養療法～各ガイドラインの概説と最新の知見、当院における取り組み～
3. 学会等名 第17 回日本臨床栄養代謝学会中部支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 苛原隆之、尾崎将之、梶田裕加、寺島嗣明、田邊すばる、平山祐司、大石大、加藤浩介、久下祐史、渡邊栄三
2. 発表標題 茶カテキン(EGCG)摂取がPGC-1 活性化を介し急性エンドトキシンショックマウスの脂質代謝と生存率を改善する
3. 学会等名 第37回日本Shock学会学術集会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 苛原隆之、尾崎将之、梶田裕加、寺島嗣明、田邊すばる、平山祐司、大石大、加藤浩介、久下祐史、渡邊栄三
2. 発表標題 侵襲時の栄養代謝動態変化と脂質代謝指向型の治療的介入～Metabolic Resuscitationとしての効果～
3. 学会等名 第37回日本Shock学会学術集会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 苛原隆之、佐藤格夫、井上和生、梶田裕加、森久剛、寺島嗣明、大石大、松村成暢、津田雅庸、武山直志
2. 発表標題 脂質代謝指向型の治療的介入が重症患者の転帰を改善しうる
3. 学会等名 第35回日本Shock学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 苛原隆之、津田雅庸、青木瑠里、梶田裕加、森久剛、寺島嗣明、大石大、加藤浩介、松村成暢、井上和生、佐藤格夫、武山直志
2. 発表標題 重症患者に対する栄養療法のこれから-間接熱量測定の活用と脂質代謝指向型の治療的介入-
3. 学会等名 日本臨床栄養代謝学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 苛原隆之1)、津田雅庸1)、青木瑠里1)、梶田裕加1)、森久剛1)、寺島嗣明1)、大石大1)、加藤浩介1)、武山直志1)
2. 発表標題 重症ICU患者に対する急性期栄養療法における間接熱量測定の有効な活用法(第1報)
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 苛原隆之1)、佐藤格夫2)、井上和生3)、梶田裕加1)、森久剛1)、寺島嗣明1)、大石大1)、松村成暢3)、津田雅庸1)、武山直志1)
2. 発表標題 脂質代謝指向型の治療的介入が重症患者の転帰を改善しうる
3. 学会等名 第35回日本Shock学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 苛原隆之1)、津田雅庸1)、青木瑠里1)、梶田裕加1)、森久剛1)、寺島嗣明1)、大石大1)、加藤浩介1)、松村成暢3)、井上和生3)、佐藤格夫2)、武山直志1)
2. 発表標題 重症患者に対する栄養療法のこれから-間接熱量測定の活用と脂質代謝指向型の治療的介入-
3. 学会等名 第36回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 近藤 豊	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 334
3. 書名 敗血症controversy	

〔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
---------	---------