

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861379

研究課題名(和文)術中アミノ酸投与の大手術における術後筋萎縮予防効果に関する検討

研究課題名(英文)Effect of amino acid administration on postoperative muscle atrophy

研究代表者

矢田部 智昭(YATABE, Tomoaki)

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号：60437720

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はアミノ酸投与と筋萎縮抑制の関係に注目した研究である。今回、術中の適切なアミノ酸投与量を推定するために、集中治療領域での研究を参考にしようとしたが、蛋白投与量が予後を改善するという報告は発見できなかった。このことについてsystematic reviewを発表した。また蛋白投与量がリハビリテーションの状態に影響を与える可能性を後方視研究で明らかにした。この知見は術中および集中治療室における栄養介入の基礎になることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：This study focused on relationship between amino acid intake and muscle atrophy. First, we conducted systematic review for effect of amino acid and protein on outcome in critical ill patients because we estimated optimal dose of amino acid in accordance with studies of intensive care units. However, there was no study. Second, we reported that protein and amino acid effected on rehabilitation status. This knowledge might contribute to further researches.

研究分野：周術期管理

キーワード：周術期栄養療法

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会の到来とともに、高齢者が大手術を受ける件数も飛躍的に増加してきている。術後の早期離床は高齢者が早期に社会復帰するために重要な因子となる。近年、広く実践されている周術期回復強化プログラム(Enhanced Recovery After Surgery, ERAS)でも、早期離床を強く推奨している(Clin Nutr 2005;24:466-77)。この早期離床を困難にする1つの理由に筋萎縮が挙げられる。筋萎縮は不良な栄養状態で手術を受けた場合、異化が亢進し、より悪化する。そのため欧米のガイドラインでは、大手術での術前栄養介入を推奨している(Clin Nutr 2006;25:224-44)。栄養介入が勧められる背景には、栄養不良が術後合併症の増加や、回復遅延とも強く関係しているからである。そして、入院患者の30%、消化器手術においては60%近くに栄養不良を認め、多くの術前患者が直面している。

このような現状を鑑み、これまでに術前栄養や術後栄養についての研究を行ってきた。術前栄養については術前炭水化物負荷がインスリン抵抗性を改善し(J Artif Organs. 2013;16:483-8, Asia Pac J Clin Nutr. 2013;22:48-53)、術中体温維持にも有用であることを明らかにした(J Anesth 2011;25:558-62)。術後栄養については、食道癌術後超早期経腸栄養が消化管粘膜構造の維持や術後血糖管理に与える影響について臨床研究を行った。

術前、術中、術後と一連の栄養管理を行うことが、患者予後改善に必要であると考えられる。その中で、現時点までエビデンスのない、術中栄養についても関心を持つに至った(図1)。現在、術中栄養については、少量のブドウ糖を投与した方がいいかもしれないという研究が散見される程度で、ほとんど明らかになっていない。術中は出血による喪失や、飢餓によるタンパクの崩壊により、筋肉が萎縮してしまう。本研究は、この術中栄養と筋肉の維持に焦点を当てた検討を行う(図1)。

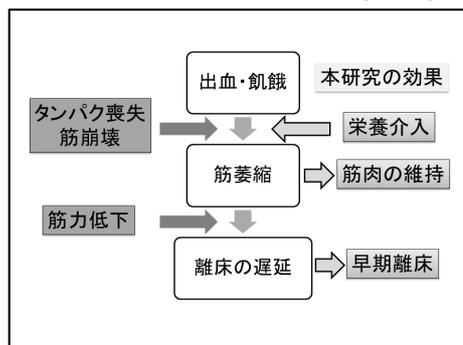


図1

2. 研究の目的

本研究は基礎研究と臨床研究の2つからなり、適切な術中の栄養介入はタンパク喪失と筋崩壊を抑制する術後の筋萎縮を予防するという仮説を検

証することを目的とする。筋萎縮は早期離床の大きな障害となる。適切な術中栄養が筋萎縮を抑えることができれば、早期離床の達成につながる。このことは、早期退院を患者にもたらし、社会問題となっている医療費の高騰を抑制することに寄与することが期待できる。

3. 研究の方法

(1)アミノ酸含有輸液が容量依存性に筋崩壊を抑制できるかに関する検討
高知大学医学部動物実験委員会の承認後に研究は実施する。

モデル：全身麻酔下開腹ラットモデル。

群分け：A-D群(各群8匹)とし、アミノ酸含有輸液を0,5,10,15ml/kgで投与する。

実験前夜より絶食とし、水のみ自由摂取。

セボフルランを用いて全身麻酔を導入。

導入後、直視下で頸静脈に輸液路を確保し、群分けのようにアミノ酸含有輸液を2時間で投与する。輸液量は15ml/kgとなるようにA-C群は生理食塩水で希釈する。

腹部正中切開を加え、体温を保持した状態で2時間待機する。

2時間後に採血を行い、大腿の筋を採取する。その後、安楽死する。

評価項目：血中3-メチルヒスチジン、HE染色による筋組織の密度

(2)アミノ酸・タンパク投与量が予後に影響を与えるかについての検討

対象：2013年4月17日にPubMedに登録されている論文

除外：英語、13歳以上、ヒトを対象としている研究以外

検索：(protein OR lipid) AND (parenteral OR enteral) AND (nutrition OR feeding OR feedings) AND (critically ill OR critically ill patient OR intensive care OR ICU)

手順：

該当した論文を3人のreviewerが独立してタイトル、抄録を精査

Primary Outcomeが合併症発生率、死亡率である前向き研究を抽出(脂肪のみは除外)

該当した論文を3人のreviewerが独立して読み、結果を議論

(3)アミノ酸・タンパク投与量が筋萎縮を予防してリハビリテーションの状態を改善するかについての検討

デザイン：単施設後方視研究

倫理：高知大学医学部倫理委員会承認後に研究を実施する

対象：2012.1-2013.12にICUに72時間以上入室し、24時間以上の人工呼吸管理を受けた連続する患者

データ：Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IIスコア、Sequential Organ Failure Assessment

(SOFA)スコア, ICU入室3,7,退室日の投与栄養などを電子カルテより抽出
 評価項目: 退室時運動強度(臥床, 坐位, 端座位, 車椅子, 歩行), ICU死亡, 病院死亡

4. 研究成果

(1)アミノ酸含有輸液が容量依存性に筋崩壊を抑制できるかに関する検討

全身麻酔下開腹ラットモデルを用いて仮説の検証を行うことを計画したが, 開腹の侵襲のみでは検査結果に差が出ないことが明らかになった。そのため, 実験モデルについての検証を行い, 腸管擦過を加えることで群間での差を検証できる可能性が分かった。

しかし, 腸管擦過を同一の強さで行えるかが重要であり, それを行うためのデバイスを検討する段階までしか至らなかった。今後, 腸管擦過デバイスを完成させ, 研究を継続して行っていきたい。

(2)アミノ酸・タンパク投与量が予後に影響を与えるかについての検討

当初の計画で予定していたアミノ酸含有輸液の筋崩壊抑制効果に関する臨床的検討を行う上で, アミノ酸投与量の妥当性を検証するために, 集中治療領域(ICU)での研究を調査した。PubMedで検索を行った結果, 1309の論文が検索語に合致した。436の論文が除外項目該当論文を除外した後に残った。抄録精査後87の論文が残り, さらに内容について吟味を行った, 前向き無作為割付け試験は3論文のみで, このうち死亡率をoutcomeにした研究は1論文のみであった。この研究は分枝鎖アミノ酸の比率と死亡率の関係について検証したものであり, 蛋白投与量と予後との研究は皆無であった。

(3)アミノ酸・タンパク投与量が筋萎縮を予防してリハビリテーションの状態を改善するかについての検討

先のsystematic reviewでこれまで予後を明らかにした研究が皆無であったため, 投与量の妥当性を検証するために後方視研究を行った。研究期間内に対象に合致した161名の患者で検討を行った。年齢は72 ± 13歳, 女性が38%, BMIが22.4 ± 4.6 kg/m², APACHEIIスコアが25 ± 9, SOFAスコアが6.9 ± 3.6だった。ICU滞在日数の中央値が6日, ICU死亡率が11%, 院内死亡率が22%であった(表1)。

項目		結果
性別(女:男)	%	38:62
年齢	歳	72 ± 13
身長	cm	157 ± 9
体重	kg	56 ± 13
BMI	kg/m ²	22.4 ± 4.6
APACHEII		25 ± 9
SOFA		6.9 ± 3.6
ICU滞在日数(中央値)	日	6
ICU死亡率	%	11
院内死亡率	%	22

表1

病院転帰で生存群と非生存群に分けて, 3日目, 7日目, 退室日の蛋白投与量を検討したところ有意差はなかった。生存群においても0.7g/kg/dayと現在, 各国の栄養ガイドラインで推奨されている蛋白投与量である1.2-2.0g/kg/dayの半分の量であることが分かった(表2)。

項目	生存群	死亡群	P値
3日目	0.43 ± 0.41	0.33 ± 0.33	0.19
7日目	0.73 ± 0.49	0.54 ± 0.34	0.11
退室日	0.66 ± 0.45	0.53 ± 0.38	0.15

表2

ICU退室時に端座位以上の運動強度(端座位, 車椅子, 歩行)を達成していた良好群と, 坐位以下の運動強度(坐位, 臥位)であった不良群に分けて蛋白投与量の検討を行った。園結果, 良好群において7日目が0.83 ± 0.39 vs 0.60 ± 0.47 g/kg/day, 退室日が0.74 ± 0.48 vs 0.58 ± 0.45 g/kg/dayと有意に蛋白投与量が多かった(表3)。

項目	良好群	不良群	P値
3日目	0.40 ± 0.39	0.41 ± 0.40	0.80
7日目	0.83 ± 0.39	0.60 ± 0.47	0.03
退室日	0.74 ± 0.48	0.58 ± 0.45	0.04

表3

この後方視研究の結果からは, 蛋白投与量とICU退室時の運動強度には関連がある可能性が示唆された。この機序としては, 本研究で当初推定していたように適切は蛋白投与に異化が抑制され, 筋肉の崩壊を予防して筋力が維持されたためと考えた。

(4)2年間の研究の総括

ここ数年, 周術期, 集中治療領域において栄養療法に関する関心が高まり, 世界中の多くの施設で栄養療法が実践されている。本研究はこの中で, アミノ酸投与量と筋萎縮に焦点を当てた研究を計画した。すでにヨーロッパ, 米国では集中治療領域における栄養ガイドラインが公表され, 1.2-2.0g/kg/dayの蛋白投与量が推奨されている。しかし, 今回, systematic reviewの結果からこれを支持する研究はないことが分かった。アミノ酸・蛋白投与量に関しては初めてのsystematic reviewであり, エビデンスがいかに不足しているかを明らかにできたことは, 今後, この領域の研究を促す上で重要な意味を持つと考える。

その一方で, 後方視研究の結果から, 当初の仮説の通り, アミノ酸・蛋白投与が筋萎縮を抑制して, リハビリテーションの状態を改善できる可能性が示唆された。手術室における栄養療法に関しては集中治療領域以上にエビデンスがないため, 今後の更なる検討が必要であるが, 手術室においても適切なアミノ酸・蛋白投与が術後の回復を促す可能性に

も期待できる結果と考える。

今後、基礎実験を完遂させることによって、機序と理論的背景の確立を目指していくとともに、本研究結果を臨床でも十分に検討するために前向きな観察研究を行っていきたい。実際に、集中治療領域における蛋白投与量の多施設観察研究が日本集中治療医学会 CTG 委員会の承認を経て、開始することができた。本研究を基盤とした更なる研究成果が手術患者、集中治療患者の生命予後のみならず生活の質の向上に寄与できることを期待する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Tamura T, Yatabe T, Yokoyama M, Nishimura M. Current status of studies about optimal composition of amino acid and protein for ICU patients: systematic review. *Anaesth Intensive Care*. (査読有) 2014;42:806-7.

〔学会発表〕(計4件)

T Yatabe, T Tamura, I Miyajima, K Yamashita, M Yokoyama. Retrospective analysis of the relationship between amino acid and protein intake and rehabilitation status in critically ill patients. 3rd SG-ANZICS Intensive Care Forum 2015 2015.4.24-26 Singapore

T Tamura, T Yatabe, M Yokoyama, M Nishimura. Current status of studies in the world about optimal composition of the amino acid and protein for ICU patients: systematic review. ESICM 27th annual congress 2014.9.27-10.1 Barcelona (Spain)

矢田部 智昭, 横山 正尚: 早期経腸栄養・経口摂取. 日本麻酔科学会第 61 回学術集会 2014.5.15-17, パシフィコ横浜 (横浜) (シンポジウム)

田村貴彦, 矢田部智昭, 田根なつ紀, 横山正尚, 西村匡司: ICU 患者におけるアミノ酸・タンパク質の至適投与組成に関する研究の現状 - 文献検索, 第 41 回日本集中治療医学会学術集会, 2014.2.27-3.1, 国立京都国際会館 (京都市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢田部 智昭 (YATABE Tomoaki)

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号: 60437720