

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26500007

研究課題名(和文) エネルギー代謝からみた悪液質の病態解明と新たな栄養療法に関する臨床的研究

研究課題名(英文) Clinical study of the pathology of cachexia from the viewpoint of energy metabolism and new nutritional therapy

研究代表者

佐々木 雅也 (SASAKI, Masaya)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40242979

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：がん患者の栄養不良の要因について、エネルギー代謝の観点から検討した。その結果、肺がんや消化器がん患者では、がんの進行に伴いエネルギー代謝が増進し、StageIVの患者では健康人やStageI、IIの患者に比して、有意にエネルギー消費量が増加していた。このエネルギー代謝の変化には、炎症性サイトカインのIL-6が関与していることが明らかとなった。しかし、TNF- α との関連は確認できなかった。グレリンやレプチンの変化は食事摂取量に影響せず、血中IL-6レベルと食事摂取量との間に負の相関がみられた。がん患者では、エネルギー代謝の変化を考慮し、病期に応じた栄養量の設定が重要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate the energy metabolism of patients with cancer using indirect calorimetry. Energy expenditure was increased in patients with advanced stage disease, and there were positive correlations between measured resting energy expenditure/body weight and interleukin-6 levels. However, there are no significant relationships between energy expenditure and TNF- α levels. There were significant relationships between body mass index and plasma leptin or acylated ghrelin levels. However, the level of appetite controlling hormones did not affect dietary intake. In addition, there was a negative correlation between plasma interleukin-6 levels and dietary intake, suggesting that interleukin-6 plays a role in reducing dietary intake. These results indicate that energy expenditure changes significantly with cancer stage. Thus, nutritional management that considers the changes in energy metabolism is important in patients with cancer.

研究分野：臨床栄養

キーワード：エネルギー代謝 悪液質 肺がん 消化器がん 間接熱量測定 炎症性サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

(1) がんが進行すると栄養障害が進行し、protein-energy malnutrition (タンパク・エネルギー低栄養状態) を呈する。がん患者の栄養不良は QOL の低下を招くほか、抗癌剤治療や手術などの治療効果を低下させ、合併症のリスクも増大する大きな要因となる。したがって、がん患者の栄養障害への対策は重要である。

(2) 申請者らは、間接熱量測定を用いた臨床研究に従事し、食道がんや膵がん患者では、術前のエネルギー代謝は健常人とほぼ同等であるものの、術後には約 20% の代謝亢進をみとめるという知見を報告してきた。

(3) また、クローン病や潰瘍性大腸炎の活動期にはエネルギー代謝が亢進することや、この代謝変動には proinflammatory cytokine の IL-6 が関与することも明らかにしている。

(4) がん患者の栄養障害には、エネルギー代謝の亢進、経口摂取不足などによるエネルギー収支バランスの変化が関与すると考えられている。このエネルギー代謝が変化する機序として、がん組織と宿主間の相互作用による proinflammatory cytokine の活性化や proteolysis-inducing factor (PIF)、さらにはカルニチンやグレリンなどの液性因子の関与が示唆されているが、詳細は解明されていない。

2. 研究の目的

(1) がんの進行に伴い、栄養障害不良患者が増加することが明らかにされている。それには、がんの進行により、エネルギー代謝が変化することが要因の 1 つと考えられる。したがって、がんの Stage (病期) に応じたエネルギー消費量を算出し、個々に応じた栄養量の設定の基となるデータを集積することは、がん患者の栄養管理にとって極めて有用である。

(2) また、がん患者においてエネルギー代謝の変化をきたす要因が明らかとなれば、代

謝異常を是正する対策をとることが可能である。たとえば、proinflammatory cytokine が主に関与するのであれば、n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取などの栄養療法は代謝異常を是正する観点からも有用な対策となり得る。

(3) 本研究では、肺がんや消化器がん患者のエネルギー代謝を Stage 別に解析し、病期に応じたエネルギー必要量を明らかにすることを目的とする。

(4) また、がん患者のエネルギー収支バランスの異常に関わる要因として、proinflammatory cytokine の IL-6 や TNF- α 、グレリンやレプチンとの関連について解析する。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者

肺がん患者の研究では、滋賀医科大学附属病院呼吸器内科、呼吸器外科で入院した 28 名を対象とした。男性 22 名、女性 6 名で、年齢は 68 ± 10 歳であった。

消化器がん患者の研究では、滋賀医科大学消化器内科消化器外科に入院した 37 名を対象とした。内訳は、食道がん 11 名、胃癌 12 名、膵臓がん 5 名、大腸癌 9 名である。男性 31 名、女性 8 名で、年齢は 66 ± 9 歳であった。

健常人のコントロールとして、男性 9 名、女性 10 名、年齢 65 ± 9 歳の成績と比較検討した。

(2) 研究方法

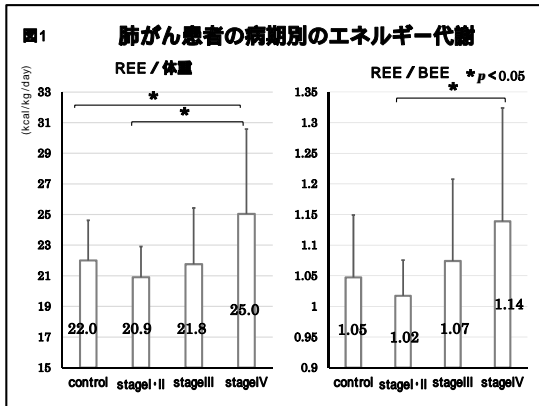
入院時に、身体計測をおこない、血液生化学検査により栄養パラメータを測定した。またミナト医科製の間接熱量計 AE300S を用いて安静時エネルギー消費量 (REE)、呼吸商 (RQ) を測定した。さらに、proinflammatory cytokine である IL-6 と TNF- α 、食欲調節因子であるグレリンとレプチンの血中レベルも ELISA にて測定した。基礎エネルギー消費量 (BEE) は Harris-Benedict 式 (健常人の REE の予測式) を用いて算出した。

4. 研究成果

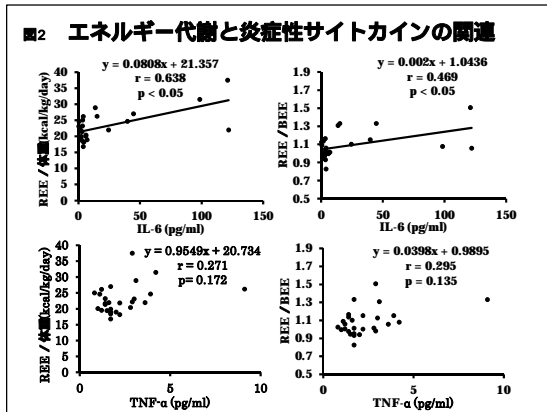
(1) 肺がん患者のエネルギー代謝について

肺がん患者の REE/体重は健常人とほぼ同等であった。しかしながら、健常人に比べて糖質の燃焼が有意に少なく、呼吸商が低い傾向にあった。

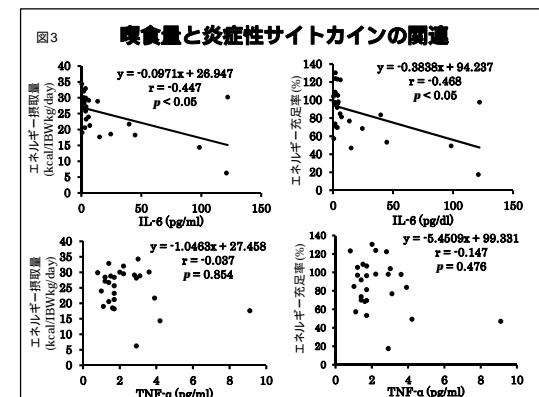
肺がんの病期が進行するにつれて REE/BEE は亢進する傾向にあり、とくに StageIV の患者では健常人や StageI、II の患者に比べて有意に高値であった (図 1)。



血中 IL-6 レベルと REE/BEE との間には有意な正の相関がみられたが、TNF- α との間には関連は認めなかった (図 2)。



血中 IL-6 レベルと喫食量との間には負の相関を認めしたが、TNF- α との間には関連は認めなかった (図 3)。



BMI や体脂肪率が低いほどレプチン値は有意に低く、活性型グレリン値は有意に高値であったが、喫食量との間に関連は認めなかった。

(2) 消化器がん患者のエネルギー代謝について

消化器がん患者の REE/体重、BEE/除脂肪体重は健常人とほぼ同等であった。

消化器がんの病期が進行するにつれて REE/体重、REE/除脂肪体重は亢進する傾向にあった。

血中 IL-6 と TNF- α レベルは StageI、StageII に比べて StageIII で有意に高値であり、REE/BEE との間には有意な正の相関がみられた。

レプチン値、活性型グレリン値と喫食量との間に有意な関連は認めなかった。

(3) 考察と結論

がん患者では、がんの進行とともにエネルギー代謝が亢進し、StageIII のがん患者では、StageI、II に比べて有意に REE が高値であった。がん患者にはエネルギー代謝の変化を考慮した栄養療法が必要であり、病期に応じた栄養量の設定が重要である。我々が間接熱量測定でエネルギー消費量を測定した結果からは、StageIII のがん患者では 1.1 程度のストレス係数を設定するのが妥当と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

1) Takemura Y, Sasaki M et al; Energy metabolism and nutritional status in hospitalized patients with lung cancer. J Clin Biochem Nutr 査読あり 59:122-129, 2016.

Doi: 10.3164/jcbs.16-1

〔学会発表〕(計5件)

- 1) 田畑直子、佐々木雅也ほか：消化器がん患者の栄養評価としての間接熱量測定の意義 第32回日本静脈経腸学会学術集会 2017年2月24日岡山
- 2) Takemura Y, Sasaki M, et al: Proinflammatory Cytokine IL-6, but not TNF- α , affects energy metabolism and nutritional status in patients with lung cancer. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition 2016 (Copenhagen, Denmark), 2016年9月19日
- 3) 竹村友美、佐々木雅也ほか：肺がん患者のエネルギー代謝に関する臨床研究 第31回日本静脈経腸栄養学会学術集会 2016年2月26日久留米
- 4) 田畑直子、佐々木雅也ほか：消化器がん患者のエネルギー代謝と栄養状態に関する臨床研究 第38回日本臨床栄養学会総会 2016年10月7日大阪
- 5) Takemura Y, Sasaki M, et al: Energy metabolism in Japanese patients with lung cancer. The 16th PENSA Congress (Nagoya), 2015年6月24日

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 雅也 (SASAKI Masaya)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40242979