

原著論文

新たな総消費エネルギー量予測式に基づく ALS 患者への栄養療法の検討

Nutritional management for amyotrophic lateral sclerosis:
effectiveness of the intervention based on a novel disease-specific prediction formula for
daily energy expenditure

木田 耕太^{1,4}, 清水 俊夫^{1,4}, 青山 有紀^{2,4}, 能勢 彰子^{2,4}, 林 健太郎^{1,4}, 村上 未来^{3,4}, 石井 尚美^{3,4},
高橋 一司¹

Kota Bokuda^{1,4}, Toshio Shimizu^{1,4}, Yuki Aoyama^{2,4}, Akiko Nose^{2,4}, Kentaro Hayashi^{1,4}, Miki Murakami^{3,4},
Naomi Ishii^{3,4}, Kazushi Takahashi¹

【要旨】【目的】筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis；以下、ALS と略）においては病初期の体重減少は生命予後予測因子であり、体重を維持すべく診断時から栄養療法を行う必要があるが、従来の Harris-Benedict の式による消費エネルギー量の予測では不十分であると言われており、本邦において ALS 患者に特化した総消費エネルギー量の予測式が報告された（Shimizu T, et al., Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2017;18:37-45）。この予測式（Shimizu の式）により算出されたエネルギー量に基づいた介入前後のエネルギー摂取量の変化を検討した。

【方法】2018 年度に東京都立神経病院にて栄養サポートチームが介入し、Shimizu の式を用いて栄養介入を行った ALS 患者 19 名を対象とした。対象を介入時の実際の摂取エネルギー量が Shimizu の式による予測エネルギー量より低かった群（低エネルギー群）と高かった群（高エネルギー群）の 2 群に分け、介入時および退院時の摂取エネルギー量、体重と血清アルブミン値、退院時と介入時のエネルギー摂取量の差を比較した。

【結果】低エネルギー群において、介入時摂取エネルギー量 ($p < 0.0001$)、退院時摂取エネルギー量 ($p=0.0016$) は高エネルギー群よりも有意に低値であったが、退院時と介入時の摂取エネルギー量の差は、低エネルギー群において有意に増加していた ($p=0.0398$)。介入前後体重、血清アルブミン値には両群間では差がなかった。

【結論】ALS 患者の実際のエネルギー代謝に基づいて求められた Shimizu の式は、栄養摂取が不良な ALS 患者の摂取エネルギー量を改善させる上で有用な可能性がある。

Key Words 筋萎縮性側索硬化症, 総エネルギー消費量, 予測式, 摂取エネルギー量

<所属>

- 1) 東京都立神経病院 脳神経内科
- 2) 東京都立神経病院 栄養科
- 3) 東京都立神経病院 看護科
- 4) 東京都立神経病院 栄養サポートチーム

- 1) Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan
- 2) Division of Nutrition, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan
- 3) Nursing Department, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan

- 4) Nutritional Support Team, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan

<連絡先>

住所：〒183-0042 東京都府中市武蔵台 2-6-1
東京都立神経病院 脳神経内科
木田 耕太
TEL: 042-323-5110 FAX: 042-322-6219
E メールアドレス: kouta_bokuda@tmhp.jp

緒言

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis ; 以下 ALS と略) において, その病初期に体重減少を呈することが知られている¹⁾. その多くは, 嚥下障害によるエネルギー摂取量の減少や骨格筋に萎縮などが無い時期から出現しており, ALS 特有の病的なエネルギー代謝亢進があると考えられている²⁻⁴⁾. また ALS における体重減少は, 独立した生命予後の予測因子として確立されている⁵⁻⁸⁾. とくに, 診断時の体格指数 (body mass index ; 以下 BMI と略) が 18.5 kg/m^2 未満である場合^{5,6)}, 診断時の体重が病前体重と比較して 10% 以上減少している場合⁷⁾, また発症時から診断時までの BMI 減少が年間 2.5 kg/m^2 以上である場合は⁸⁾, 生命予後が不良であると報告されている.

一方, ALS 診断後に体重減少の速度が緩徐になった症例や体重増加に転じた症例は, そうでない群よりも有意に生命予後が良好であることが報告されている⁹⁾. また診断後から気管切開・人工呼吸器装着までの体重の推移は, 気管切開後の四肢運動機能や意思伝達機能といった機能予後をも予測することが報告されている¹⁰⁾. これらのことから, ALS の診断時や病初期に適切に栄養介入を行い, 体重を維持・増加させることが ALS 治療として重要な戦略であると考えられるようになってきた.

ALS 患者の栄養療法については, 従前の Harris-Benedict の式¹¹⁾ によって算出される総消費エネルギー量だけでは, 体重減少を食い止めることはできないと言われてきた. その原因はおそらく疾患特有のエネルギー代謝亢進状態があるためと思われ, ALS に特化した総消費エネルギー量の推定式が欧米や本邦から報告されてきた¹²⁻¹⁴⁾. まず 2014 年に米国にて二重標識水法を用いて ALS 患者のエネルギー消費量の研究がなされ, その結果に基づく予測式が発表されたが¹²⁾, 人種差・体格差・患者背景など日本の患者とは大きく異なるため, 日本の ALS 患者には応用が困難であった. 本邦では 2017 年に Shimizu らにより日本の ALS 患者を対象とした

予測式 (Shimizu の式) が報告され, 今後の臨床応用が期待されている¹³⁾.

東京都立神経病院では, 2018 年よりこの Shimizu の式を用いて ALS 患者への栄養介入を行っているが, 本研究では Shimizu の式を用いた介入が患者のエネルギー摂取量, 体重, 血清アルブミン値にどのような影響を及ぼしたかを後方視的に検討した.

対象と方法

2018 年度に東京都立神経病院の栄養サポートチーム (nutrition support team ; 以下 NST と略) に依頼があり, NST 回診において, 算出された必要エネルギー量に基づき, 食形態の変更や, 経腸栄養剤の選択, 補食や分割食の提案, 呼吸療法の提案など, 患者個々の状況に応じた, 摂取量改善に向けた助言を行った ALS 患者 26 例を対象とした. このうち, すでに気管切開・侵襲的呼吸補助を受けている患者 4 例, 終日非侵襲的呼吸補助を受けている患者 1 例, およびすでに終末期にあり終末期緩和ケアへと移行している患者 2 例を除外した 19 例を対象とした (図 1). 19 例の内訳を表に示す. 経口摂取のみにて栄養摂取している患者は 6 名, 胃瘻からの経管栄養のみにて栄養摂取している患者は 6 名, その他は経口と経管栄養を併用していた.

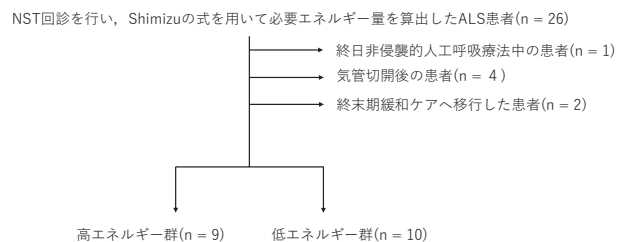


図 1

NST 初回回診 (介入時) および退院時の摂取エネルギー量を栄養科において提供エネルギー量および栄養士が確認した実際の摂取状況に基づいて算出した. 介入時のエネルギー摂取量が, Shimizu の式を用いて算出された総消費エネルギー量 (total energy expenditure ; 以下 TEE-S と略)

より低かった群を低エネルギー群 (n=10), 高かった群を高エネルギー群 (n=9) と分類した. なお Shimizu 式は以下のとおりである¹³⁾.

$$\text{TEE-S (kcal)} = (1.67 \times \text{RMR-HB}) + (11.8 \times \text{ALSFRS-R}) - 680$$

(RMR-HB ; Harris-Benedict の式による基礎代謝量, ALSFRS-R ; revised ALS Functional Rating Scale の総スコア数¹⁵⁾)

なお Harris-Benedict の式による基礎代謝量 (resting metabolic rate ; RMR-HB) は以下の式から算出される¹¹⁾.

$$\text{男性 : RMR-HB} = 66.47 + [13.75 \times \text{体重 (kg)}] + [5.00 \times \text{身長 (cm)}] - (6.76 \times \text{年齢})$$

$$\text{女性 : RMR-HB} = 655.1 + [9.56 \times \text{体重 (kg)}] + [1.85 \times \text{身長 (cm)}] - (4.68 \times \text{年齢})$$

低エネルギー群と高エネルギー群の2群間において, 介入時および退院時の体重 (kg), 体重あたりの摂取エネルギー量 (kcal/kg/day), 血清アルブミン値 (g/dL) を比較検討した. 2群間の比較には Welch's t-test を用い, それぞれの群の介入前後の比較には, paired t-test を用いた. 統計はすべて両側検定とし, $p < 0.05$ を有意とした. 統計解析のためのソフトウェアは JMP 13.0 for Macintosh (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina, USA) を使用した.

本研究は東京都立神経病院倫理委員会の承認を得て行われた (承認番号 TS-R02-017).

結果

高エネルギー群と低エネルギー群の群間比較では, 発症年齢, 介入時年齢, 罹病期間, 介入時体重, 介入時血清アルブミン値, ALSFRS-R, 介入から退院までの期間に有意な差はなかった. また, 経口摂取のみの患者の割合についても, 2群間で同様の傾向であった (表).

表 対象 ALS 患者のプロフィール

	全患者	高エネルギー群	低エネルギー群	p値
患者数	19	9	10	
男性:女性	6:13	3:6	3:7	1.000*
発症年齢	62.9 ± 8.7	66.2 ± 6.0	59.9 ± 10.0	0.056
発症部位 (球:四肢)	7:12	2:7	5:5	0.350*
経口摂取のみ:経腸栄養あり	6:13	3:6	3:7	1.000*
介入時年齢	65.5 ± 8.8	68.8 ± 6.4	62.5 ± 9.9	0.059
罹病期間 (月)	27.9 ± 13.4	24.9 ± 14.6	30.7 ± 12.3	0.182
介入時体重 (kg)	49.4 ± 9.8	45.7 ± 8.5	52.7 ± 10.1	0.061
介入時血清アルブミン値 (g/dL)	3.6 ± 0.7	3.7 ± 0.5	3.4 ± 0.8	0.224
介入から退院までの期間 (日)	26.6 ± 18.4	34.0 ± 21.3	19.9 ± 13.0	0.055
ALSFRS-R	21.7 ± 10.5	24.6 ± 11.1	19.2 ± 9.7	0.141
介入時摂取エネルギー量 (kcal/day)	1506 ± 496	1894 ± 407	1165 ± 268	0.0005

高エネルギー群:介入時の実際の摂取エネルギー量がShimizuの式による予測エネルギー量より高かった群. 低エネルギー群:介入時の実際の摂取エネルギー量がShimizuの式による予測エネルギー量より低かった群

ALS; amyotrophic lateral sclerosis, ALSFRS-R; revised ALS Functional Rating Scale. p値は高エネルギー群・低エネルギー群の群間比較による (Welch's t-test, Fisher's exact test*). Mean ± SD.

NST 介入時の体重あたりの摂取エネルギー量は低エネルギー群で有意に低値であり ($p < 0.0001$, 図 2A), 退院時摂取エネルギー量も低エネルギー群では高エネルギー群と比較して依然として低値であった ($p=0.0016$, 図 2B).

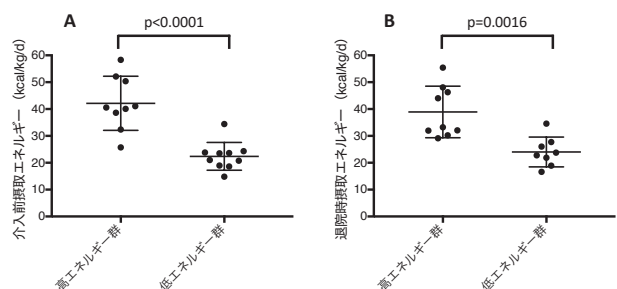


図 2

しかしながら, 介入前と退院時の体重あたりの摂取エネルギー量の比較では (paired t-test), 高エネルギー群では有意差がなかった ($p=0.2060$, 図 3A), 低エネルギー群では有意に増加していた ($p=0.0398$, 図 3B).

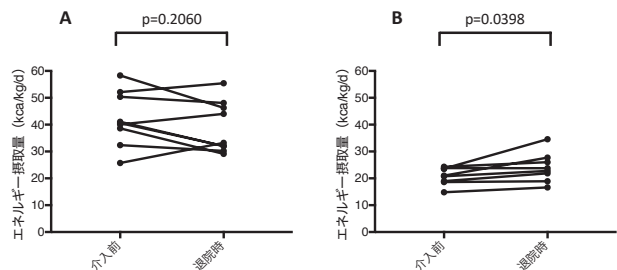


図 3

体重 (図 4A) および血清アルブミン値 (図 4B) では、両群との介入前後で有意な変化は認められなかった。

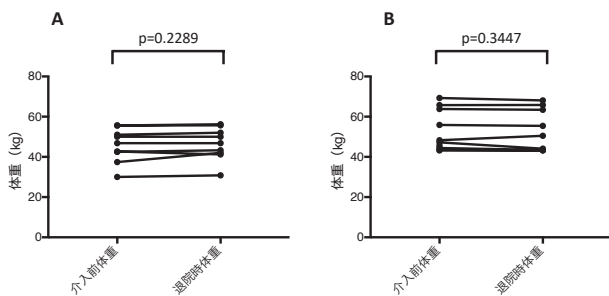


図 4

考 察

本研究の結果から、病初期 ALS 患者においては、約半数の患者が必要エネルギー量より少ないエネルギーしか摂取しておらず、それらの患者においては Shimizu の式による栄養介入はエネルギー摂取量の増加に寄与することが判明した。

上述したとおり、病初期の体重減少は ALS 患者の生命予後を予測する独立した因子であることが確立されている⁵⁻⁸⁾。体重減少の原因は、嚥下障害や上肢運動機能障害による摂取エネルギー量の低下、骨格筋量の減少などのほか、疾患特有の代謝亢進状態が存在すると言われており、近年はその責任病巣として視床下部病変の存在が報告されている¹⁶⁾。視床下部という非運動ニューロン系の神経細胞が ALS の初期から障害されるのかどうかはさらなるエビデンスが必要だが、放射線学的¹⁷⁾ や生化学的¹⁸⁾、病理学的¹⁹⁾ な裏付けがあり、ALS における多系統変性を示している可能性がある。また ALS では病初期より食思不振、食欲低下を呈することも報告されており^{20,21)}、視床下部を含めた辺縁系の障害が原因だろうとも考察されている¹⁶⁾。本研究では食欲の評価は行っていないが、低エネルギー群では食思不振が摂取エネルギー量低下の要因となっていた可能性がある。

ALS における栄養療法の効果については少しずつではあるがエビデンスが構築されつつある。2014 年に Wills らは第 2 相治験として胃瘻

からの高エネルギー食の投与が生命予後を改善したと報告した²²⁾。経口摂取可能な患者の場合には投与エネルギーのコントロールが困難であり、治験が進まなかったが、近年通常の食事に 400 kcal/日の栄養食品を追加することにより生命予後が改善したとのコホート研究が発表された²³⁾。臨床における栄養療法の有効性を示した注目すべき論文であるが、栄養療法は薬剤よりも安価で安全であり、今後の研究の発展が期待される。Shimizu の式で算出されるエネルギー量は消費エネルギー量の推定量であり、体重維持のための最低限必要なエネルギー量を求めるものであるが、さらに体重を増加させ、生命予後を改善するためのエネルギー量は Shimizu の式で求められる量よりも多い可能性がある。Shimizu の式の量で十分であるかは今後の研究課題である。

本研究の限界としては、後方視的研究であること、対象患者数が少ないこと、また介入効果を判断するまでの期間が短いことがあげられる。とくに有意差はないものの、介入期間は高エネルギー群で 34.0 ± 21.3 日と、低エネルギー群の 19.9 ± 13.0 日に比して長い傾向があり、介入期間の差が結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。しかしながら、摂取量の増加は低エネルギー群で認められたので、短期間で摂取量増加の効果を示したとも言える。今後は、退院後自宅での栄養療法をいかに継続し、長期的効果を厳密に判定する必要がある。また機能予後や生命予後、QOL への効果などは今後の検討課題である。

ALS における様々な医療は、多専門職種連携によるチーム医療が基本である²⁴⁾。多専門職種がかかわることにより生命予後が改善することも報告されている²⁵⁾。その中でも栄養療法はとくに多職種連携が必要な領域であり、院内 NST のみならず、退院後も継続的にチームとして患者を支える仕組みが必要である。また、ALS における栄養療法の意義と根拠、目標設定の共有が必要であり、そのために Shimizu の式は有用な可能性がある。

結 論

ALS 患者の栄養療法の最初のステップとして、ALS に特化した総消費エネルギー量の推定式 (Shimizu の式) を用いて栄養介入を行った結果、摂取エネルギー量が少ない患者群では摂取エネルギー量が有意に増加した。至適摂取エネルギー量に基づいた栄養指導は、ALS 患者の栄養状態の改善をもたらす可能性がある。

謝 辞

本研究にあたり、ご協力いただいた東京都立神経病院栄養サポートチームの皆様、および栄養サポートチームの活動に係る東京都立神経病院スタッフの皆様に深謝いたします。

文 献

1. Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, et al: Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 10:75-82, 2011.
2. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, et al: Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 256:1236-1242, 2009.
3. Steyn FJ, Ioannides ZA, van Eijk RPA, et al: Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:1016-1023, 2018.
4. Jesus P, Fayemendy P, Nicol M, et al: Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 25:97-104, 2018.
5. Desport JC, Preux PM, Truong TC, et al: Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 53:1059-1063, 1999.
6. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, et al: Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 44:20-24, 2011.
7. Marin B, Desport JC, Kajeu P, et al: Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:628-634, 2011.
8. Shimizu T, Nagaoka U, Nakayama Y, et al: Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study in Japan. *Amyotroph Lateral Scler* 13:363-366, 2012.
9. Shimizu T, Nakayama Y, Matsuda C, et al: Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study. *J Neurol* 266:1412-1420, 2019.
10. Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, et al: Body weight variation predicts disease progression after invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep* 9:12262, 2019.
11. Harris JA, Benedict FG: A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 4:370-373, 1918.
12. Kasarskis EJ, Mendiondo MS, Matthews DE, et al: Estimating daily energy expenditure in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 99:792-803, 2014.
13. Shimizu T, Ishikawa-Takata K, Sakata A, et al: The measurement and estimation of total energy expenditure in Japanese patients with ALS: a doubly labelled water method study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 18:37-45, 2017.
14. Jesus P, Marin B, Fayemendy P, et al: Resting energy expenditure equations in amyotrophic lateral sclerosis, creation of an ALS-specific equation. *Clin Nutr* 38: 1657-1665, 2019.
15. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al: The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 169:13-21, 1999.
16. Ahmed RM, Irish M, Piguet O, et al: Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: distinct and overlapping changes in eating behaviour and metabolism. *Lancet Neurol* 15:332-

- 342, 2016.
17. Gorges M, Vercruyssen P, Muller HP, et al: Hypothalamic atrophy is related to body mass index and age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:1033-1041, 2017.
 18. Vercruyssen P, Sinniger J, El Oussini H, et al: Alterations in the hypothalamic melanocortin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 139:1106-1122, 2016.
 19. Cykowski MD, Takei H, Schulz PE, et al: TDP-43 pathology in the basal forebrain and hypothalamus of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun* 2:171, 2014.
 20. Mezoian T, Belt E, Garry J, et al: Loss of appetite in amyotrophic lateral sclerosis is associated with weight loss and decreased calorie consumption independent of dysphagia. *Muscle Nerve* 61:230-234, 2020.
 21. Ngo ST, van Eijk RPA, Chachay V, et al: Loss of appetite is associated with a loss of weight and fat mass in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 20:497-505, 2019.
 22. Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, et al: Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet* 383:2065-2072, 2014.
 23. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, et al: Effect of high-caloric nutrition on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 87:206-216, 2020.
 24. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al: Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73:1227-1233, 2009.
 25. Rooney J, Byrne S, Heverin M, et al: A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:496-501, 2015.

Nutritional management for amyotrophic lateral sclerosis: effectiveness of the intervention based on a novel disease-specific prediction formula for daily energy expenditure

Kota Bokuda^{1,4}, Toshio Shimizu^{1,4}, Yuki Aoyama^{2,4}, Akiko Nose^{2,4}, Kentaro Hayashi^{1,4}, Miki Murakami^{3,4}, Naomi Ishii^{3,4}, Kazushi Takahashi¹

- 1) Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan
- 2) Division of Nutrition, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan
- 3) Nursing Department, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan
- 4) Nutritional Support Team, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the of nutritional intervention using a novel disease-specific formula (Shimizu T, et al. 2017) to estimate daily energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients.

Methods: The subjects were 19 ALS patients who were referred to the nutrition support team of Tokyo Metropolitan Neurological Hospital in 2018. We first evaluated the amount of actual energy intake and then estimated the daily energy expenditure using Shimizu's formula, which was proposed from actual energy metabolism in ALS patients. The patients were classified into two subgroups according to the difference between the energy intake and the estimated energy expenditure: low and high energy intake groups. Nutritional intervention was conducted using the Shimizu's formula for individual patients to enable sufficient energy intake. The variation in energy intake, body weight, and serum albumin level between the time of first nutritional intervention and the time of hospital discharge were analyzed.

Results: Patients in the low energy intake group showed a larger difference (increase) in energy intake during the hospitalization period than those in the high energy-intake group ($p=0.0398$, paired t-test). No significant differences were observed in the changes of body weight and serum albumin levels between the two groups.

Conclusion: Nutritional intervention using Shimizu's formula may be effective in increasing energy intake in patients with ALS who are taking a low amount of energy.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, total daily energy expenditure, prediction formula, energy intake