

原著論文

筋萎縮性側索硬化症における 必要カロリー量の指標について

Required calorie intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis

中村 竜太郎, 北村 彰浩, 塚本 剛士, 小橋 修平, 小川 暢弘, 山川 勇, 真田 充, 漆谷 真

Ryutaro Nakamura, Akihiro Kitamura, Takahito Tsukamoto, Shuhei Kobashi, Nobuhiro Ogawa,
Isamu Yamakawa, Sanada Mitsuru, Makoto Urushitani

【要旨】【目的】筋萎縮性側索硬化症（ALS）においては体重維持が重要で、特に急速進行群においては高カロリー療法疾患修飾効果が報告されているが、実際の食事摂取量と生存期間の関係については明らかになっていない。入院期間の食事摂取量を通常の食事摂取量と同等と仮定し、経口摂取量と生存期間の関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】2016年3月から2021年12月の間に診断目的に当院に入院し、改訂 El Escorial criteria で probable 以上を満たした ALS 患者 84 例を対象に後方視的研究をおこなった。1日の経口摂取量には入院後7日間の平均値を用いて、標準体重（IBW）あたりのカロリー摂取量や、経口摂取量と清水式で算出した総エネルギー消費量（TEE）の差と発症からの生存期間の関係について評価した。

【結果】標準体重あたりの経口摂取量が 25kcal/kgIBW 未満の患者の生存期間中央値は 19 か月で、25-30kcal/kgIBW の群の 43 か月、30kcal/kgIBW 以上の群の 57 か月に比して有意に短かった ($p < 0.001$)。一方、経口摂取量と TEE の差を -300kcal, 0kcal をカットオフに 3 群に分類した場合、それぞれの群の生存期間に有意差はなかった ($p = 0.22$)。TEE 未満の経口摂取量の患者において、経口摂取量が 25kcal/kg IBW 未満の患者の生存期間中央値は 19 か月で、25kcal/kgIBW 以上の群の 47 か月に比して有意に短かった ($p = 0.001$)。

【結論】ALS 患者において、標準体重あたりの経口摂取量 25kcal/kgIBW 未満の患者は予後不良である一方、TEE に満たない食事摂取量の患者においても、同値以上の経口摂取が可能であれば生存期間は保たれる可能性がある。

Key Words 筋萎縮性側索硬化症, 栄養治療, 経口摂取量, 総エネルギー消費量, 清水式

<所属>

滋賀医科大学附属病院 脳神経内科

Department of Neurology, Shiga University of Medical
Science

<連絡先>

住所：〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学附属病院 脳神経内科

中村 竜太郎

TEL: 077-548-2160

E メールアドレス: ryutaro@belle.shiga-med.ac.jp

緒言

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis ; 以下, ALS と略) は, 上位・下位運動ニューロンの障害により四肢や呼吸筋の筋力低下をきたし, 人工呼吸器を使用しなければ発症から 2-4 年で死に至る神経変性疾患である¹⁾. ALS 患者では嚥下障害や食欲不振などに起因する体重減少を認め²⁾, 診断時の Body mass index (以下, BMI と略) 低値は予後不良因子³⁾であり, 診断後の体重増加は生存期間の延長と関連すると報告されている⁴⁾. 早期からの胃瘻造設は体重の維持に寄与し⁵⁾, 高カロリー療法は特に急速進行群において進行を遅らせるなど⁶⁾, 栄養治療の重要性についての知見が蓄積されつつある.

体重の維持においては総エネルギー摂取量が総エネルギー消費量 (Total energy expenditure; 以下, TEE と略) を上回る必要があり, TEE の評価が重要である. 通常は Harris-Benedict 式が用いられるが⁷⁾, ALS 患者では安静時エネルギー消費量が亢進しており^{8,9)}, それを加味した TEE の予測式を用いることが望ましい. Kasarskis らは二重標識水を用いて ALS 患者における TEE を評価し¹⁰⁾, 清水らは日本人 ALS 患者を対象において同様の検討をおこない, TEE の予測式 (以下, 清水式と略) を算出した¹¹⁾. 実測の TEE は Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (以下, ALSFRS-R と略), BMI と正の相関関係を認め, 初期にはエネルギー消費量が高値であるが, 体重減少・症状進行に伴い低下する¹¹⁾. そのため, 発症早期の患者においては清水式では TEE が高く見積もられ, TEE 以上に経口摂取することが難しい場合があるが, そういった場合に栄養状態が悪化して予後不良となるかどうかは, まだ明らかになっていない.

他の栄養治療における提供カロリーの指標として, 糖尿病などの疾患においては標準体重 (Ideal body weight; 以下, IBW) あたりのエネルギー量が用いられており, 活動量に応じて 25-35kcal/kgIBW 程度の摂取が推奨されている¹²⁾. 身長さえ分かれば算出できるという簡便さが特

徴で, 他疾患でコンセンサスを得ている投与カロリーの指標であるため, 多職種で共有しやすいという長所があるが, ALS 患者の栄養治療における有用性はこれまで検討されていない.

今回我々は, 標準体重あたりのエネルギー摂取量や, TEE と経口摂取量との差と生存期間との関係について後ろ向きに評価し, これらが ALS 患者の栄養治療における投与カロリーの指標となりうるかどうかについて検討した.

対象と方法

本研究は, 2016 年 3 月から 2021 年 9 月までの間に滋賀医科大学附属病院を受診し, El Escorial criteria¹³⁾ で probable または definite を満たし ALS と診断された患者を対象とした, 単施設後ろ向き研究であり, 滋賀医科大学附属病院倫理委員会に承認されている (承認番号: R2020-171).

対象となった患者の基礎エネルギー代謝量 (resting metabolic rate; 以下, RMR と略) を Harris-Benedict 式により計算し⁷⁾, TEE を清水式¹¹⁾ で算出した.

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

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

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

また, 入院時の身長を用いて次のように IBW を算出した; $\text{IBW} = 22 \times \text{身長 (m)} \times \text{身長 (m)}$. 入院中の食事について, まず ALSFRS-R を評価し, 清水式で算出される TEE を目標摂取カロリーとして提供した. また, 病棟スタッフが何割摂取できたかを目分量で評価し記録した. 1 日の経口カロリー摂取量は, 入院後 7 日の経口摂取量の平均値と定義し, IBW で割ることで標準体重あたりのエネルギー量を算出した. なお, 入院後 1 週間以内に胃瘻造設をおこなった患者では, 胃瘻造設前日までの平均値を算出した. また,

経口摂取量から TEE を除いたものを、経口摂取量と TEE の差とした。

また、栄養状態評価のため、High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL) (以下, HDL と略), Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL) (以下, LDL と略), 中性脂肪 (mg/dL) (Triglycerides; 以下 TG と略), アルブミン (mg/dL) 値のデータを収集した。ALS 患者において, HDL や LDL は経時的に低下する傾向が示されており¹⁴⁾, 上記すべては外来での非空腹時採血を含めた, 初回の血液検査結果を用いた。体重減少速度は下記の BMI の変化率を用いて評価した;

$$\Delta \text{BMI (年)} = (\text{病前 BMI} - \text{初診時 BMI}) / \text{発症からの月数} \times 12$$

進行速度の評価は下記の ALSFRS-R 低下速度を用いた;

$$\Delta \text{ALSFRS-R} = (48 - \text{診断時 ALSFRS-R}) / \text{発症からの月数}$$

その他, 入院時の年齢, 発症領域, 性別, %肺活量 (vital capacity; 以下 VC と略), 診断時の Kings stage¹⁵⁾ について評価した。

統計解析には EZR version 1.53 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Tochigi, Japan)

を用いた¹⁶⁾。連続変数は中央値と四分位数で表記し, 二群間の比較には Mann-Whitney U 検定, Fisher の正確確率検定をおこなった。相関関係は Spearman 相関係数で評価した。エンドポイントを死亡または気管切開とし, 発症からの月数を生存期間として, Kaplan-Meier 曲線を用いて評価した。標準体重あたりの経口摂取量について, 軽労作をおこなう 2 型糖尿病患者における推奨量を参考に¹⁷⁾, 25kcal/IBW, 30kcal/IBW をカットオフに 3 群に分けて生存期間との関係を検討した。さらに, 25kcal/IBW 未満のリスクや, 清水式以上のカロリー摂取のベネフィットの独立性を評価するため, 先行研究¹⁴⁾を踏まえて年齢, Δ ALSFRS-R, Δ BMI, Bulbar type, % VC を変数に含めた Cox 多変量解析をおこなった。すべての検定において, $p \leq 0.05$ を有意な結果と判定した。

結果

対象となった 84 例の患者背景は Table 1 の通りである。26 例 (31%) が Bulbar type で, Kings' stage 4 の患者が 30 例 (38%) であった。入院後 1 週間以内に胃瘻造設がおこなわれたのは 5 例

Table 1 患者背景

| | n | |
|----------------------------|----|-------------------|
| 年齢 (歳) | 84 | 71 [63, 75] |
| 性別 (男) | | 43/84 (51%) |
| 標準体重あたりの経口摂取量 (kcal/kgIBW) | 84 | 28.2 [23.7, 30.7] |
| 経口摂取量と TEE との差 (kcal) | 75 | -175 [-389, 20] |
| 発症から入院日まで (月) | 84 | 12 [8, 20] |
| ALSFRS-R | 75 | 41 [37, 44] |
| Δ ALSFRS-R | 75 | 0.50 [0.27, 0.96] |
| Δ BMI | 80 | 2.1 [0.1, 4.0] |
| BMI | 80 | 21.7 [18.9, 23.4] |
| Bulbar type | | 26/84 (31%) |
| Kings' stage 4 (yes) | | 30/78 (38%) |
| %VC | 76 | 87.7 [80.2, 95.3] |
| エンドポイント発生 | | 46/84 (55%) |

データは中央値[四分位数]で表記されている。欠損値があるため, それぞれの因子における n 数は必ずしも総数 84 とはならない。ALSFRS-R, Revised Amyotrophic Lateral Functional Rating Scale; BMI, body mass index; VC, vital capacity

であった。標準体重あたりの経口摂取量の中央値は 28.2kcal/kgIBW で、25kcal/kgIBW 未満の患者が 23 例、25-30kcal/kgIBW の患者が 34 例、30kcal/kgIBW 以上の患者が 27 例であった。性差については男性で 29.3kcal/kgIBW、女性で 27.9kcal/kgIBW と有意な差は認めなかった ($p = 0.24$)。清水式を用いて必要カロリーを算出した 75 例において、経口摂取量と TEE の差の中央値は -175 kcal であった。TEE 以上に摂取できている患者は 75 例中 21 例 (28%) で、標準体重あたりの経口摂取量が 25kcal/kgIBW 未満の患者 19 例中 1 例 (5%)、25kcal/kgIBW 以上の患者 56 例中 20 例 (36%) と、有意な差を認めた ($p = 0.016$)。標準体重あたりの経口摂取量は、TEE と経口摂取量の差と正の相関関係を認めた ($rs = 0.63, p < 0.001$)。

次に、標準体重あたりの経口摂取量や、TEE と経口摂取量の差と、血中アルブミン・脂質プロファイルといった栄養学的指標との関係について検討した (Table 2)。84 例中空腹時採血が 11 例、非空腹時採血が 67 例、データの欠損が 6 例であった。標準体重あたりの経口摂取量は、アルブミンとは有意な相関関係は認めなかったが ($rs = 0.09, p = 0.49$)、LDL ($rs = 0.24, p = 0.032$)、TG ($rs = 0.25, p = 0.022$) といった脂質

プロファイルと正の相関関係を認めた。一方、有意ではないものの、標準体重あたりの経口摂取量の増加に伴い HDL が低下するという傾向を認めた ($rs = -0.20, p = 0.072$)。さらに、体重減少速度や進行速度との関係について検討したところ、 Δ ALSFRS-R ($rs = -0.40, p < 0.001$) や Δ BMI ($rs = -0.40, p < 0.001$) と負の相関関係を認めた。TEE と経口摂取量の差は、いずれとも有意な相関関係を認めなかった。

次に、標準体重あたりの経口摂取量や TEE と経口摂取量の差と、発症からの生存期間との関係について検討した。25kcal/kgIBW 未満の患者群の生存期間中央値は 19 か月、25-30kcal/kgIBW の群では 43 か月、30kcal/kgIBW 以上の群で 57 か月と、有意な差を認めた (Fig. 1a, $p < 0.001$)。標準体重あたりの経口摂取量が 20kcal/kgIBW 未満の、食事摂取量が極めて少ない患者を除いたのちも、25kcal/kgIBW 未満の群 8 例の生存期間中央値は 17 か月と、その他の群に比して有意に短かった ($p = 0.002$)。TEE と経口摂取量の差と生存期間の関係について、TEE 以上に摂取できている群の生存期間中央値は 44 か月、TEE との差が -300kcal 以上 0kcal 未満の群では 43 か月、-300kcal 未満の群では 25 か月で、これらに有意な差は認めなかった (Fig. 1b, $p = 0.22$)

Table 2 標準体重あたりの経口摂取量や、TEE と経口摂取量と、栄養学的指標・進行速度との関係

| | 標準体重あたりの経口摂取量 (kcal/kgIBW) | | TEEとの差 (kcal) | |
|-------------------|----------------------------|-------------------|---------------|-------|
| | rs | p | rs | p |
| アルブミン | 0.09 | 0.49 | -0.02 | 0.88 |
| HDL | -0.20 | 0.072 | -0.09 | 0.46 |
| LDL | 0.24 | 0.032 | 0.10 | 0.38 |
| TG | 0.25 | 0.022 | 0.03 | 0.82 |
| ALSFRS-R | 0.14 | 0.23 | -0.15 | 0.188 |
| Δ ALSFRS-R | -0.40 | < 0.001 | -0.13 | 0.27 |
| Δ BMI | -0.40 | < 0.001 | -0.10 | 0.39 |

P値はSpearman検定に基づく。ALSFRS-R, Revised Amyotrophic Lateral Functional Rating Scale; BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; IBW, ideal body weight; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; TEE, total energy expenditure; TG, Triglycerides; VC, vital capacity

Cox 多変量解析では、経口摂取量が 25kcal/kg IBW 未満であることは、年齢、 Δ ALSFRS-R、 Δ BMI、Bulbar type、% VC に独立した予後不良因子であることが示された (Table 3)。TEE 以上の食事摂取については、独立した予後良好な因子ではなかった。

標準体重あたりの経口摂取量が 25kcal/kg IBW 未満の群で有意に生存期間が短いという結果を受け、発症からカロリー評価までの期間、発症領域や進行速度の差が結果に影響した可能性を考慮して、サブグループ解析をおこなった (Fig. 2, 3)。発症からの期間は、先行研究に準じて 1 年をカットオフに層別化し¹⁸⁾、進行速度については先行研究に準じて Δ ALSFRS-R ≥ 0.62 を急速進行群、それ未満を緩徐進行群と定義して層別化した⁶⁾。発症からの期間が 1 年未満の群

($p = 0.012$)、1 年以上の群 ($p < 0.001$)、Bulbar type ($p = 0.009$)、Non-Bulbar type ($p < 0.001$) いずれにおいても、標準体重あたりの経口摂取量が 25kcal/kg IBW 未満の群は、25kcal/kg IBW 以上の群に比して有意に生存期間が短かった。また、急速進行群においても、有意ではないものの 25kcal/kg IBW 以上の群に比して生存期間が短い傾向があり ($p = 0.076$)、緩徐進行群では有意に短かった ($p = 0.002$)。最後に、TEE 未満の経口摂取量の患者 54 例において、標準体重あたりの経口摂取量が生存期間に影響するかどうかを検討したところ、生存期間の中央値は経口摂取量が 25kcal/kg IBW 未満の群で 19 か月、それ以上の群で 47 か月と有意な差を認めた ($p = 0.001$)。

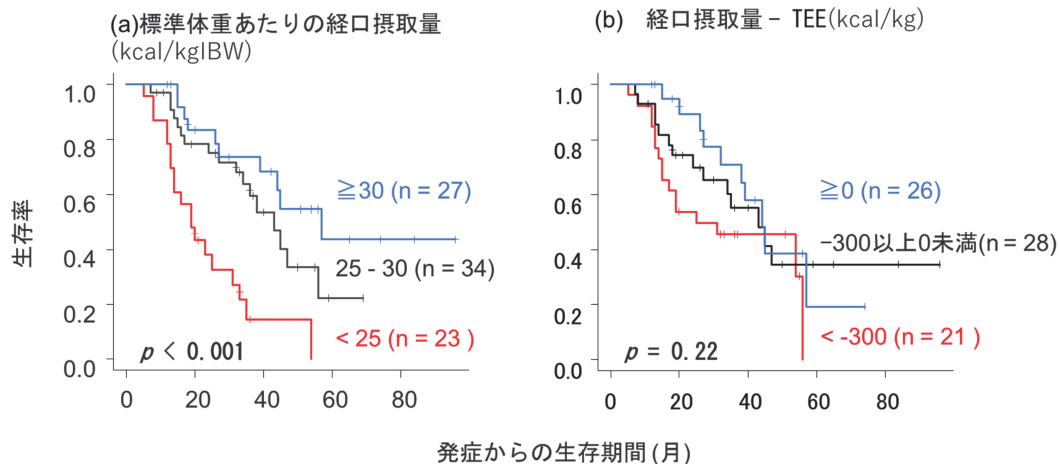


Fig. 1

標準体重あたりの経口摂取量や経口摂取量と TEE の差と、生存期間の関係について検討した。標準体重あたりの経口摂取量が 25kcal/kg IBW 未満の患者では有意に生存期間が短かった (a)。経口摂取量と TEE の差で分類した場合は、生存期間に有意な差は認めなかった (b)。

Table 3 標準体重あたりの経口摂取量、TEE と経口摂取量に対する Cox 回帰分析

| | adjusted HR | p^* |
|--|--------------------|-------|
| 標準体重あたりの経口摂取量 <math>< 25</math>kcal/kg IBW | 3.50 (1.33 - 9.22) | 0.011 |
| TEE以上の経口摂取量 | 0.65 (0.28 - 1.50) | 0.30 |

P値はそれぞれに対しておこなったCox回帰分析に基づく。変数には年齢、 Δ ALSFRS-R、 Δ BMI、Bulbar type、%VCを含む。HR, hazard ratio (95% confidence interval)

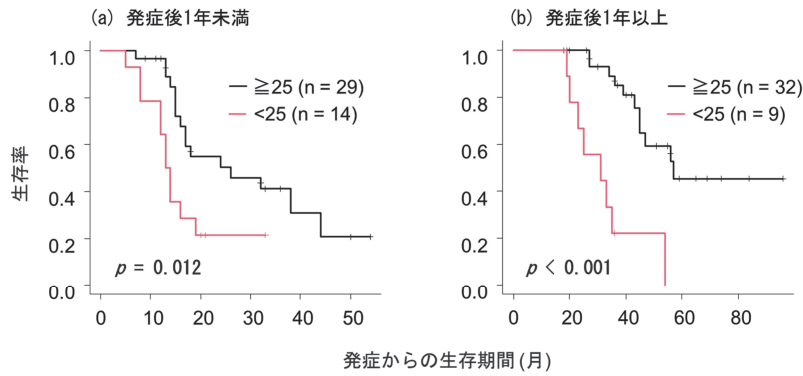


Fig. 2
 標準体重あたりの経口摂取量と生存期間の関係が、発症からカロリー一評価までの期間によって異なるかどうかを検討した。経口摂取量が 25kcal/kgIBW 未満(赤線)の患者は、25kcal/kgIBW 以上の患者(黒線)に比して、発症からの期間が1年未満の群でも (a), 1年以上の群でも (b), 有意に生存期間が短かった。

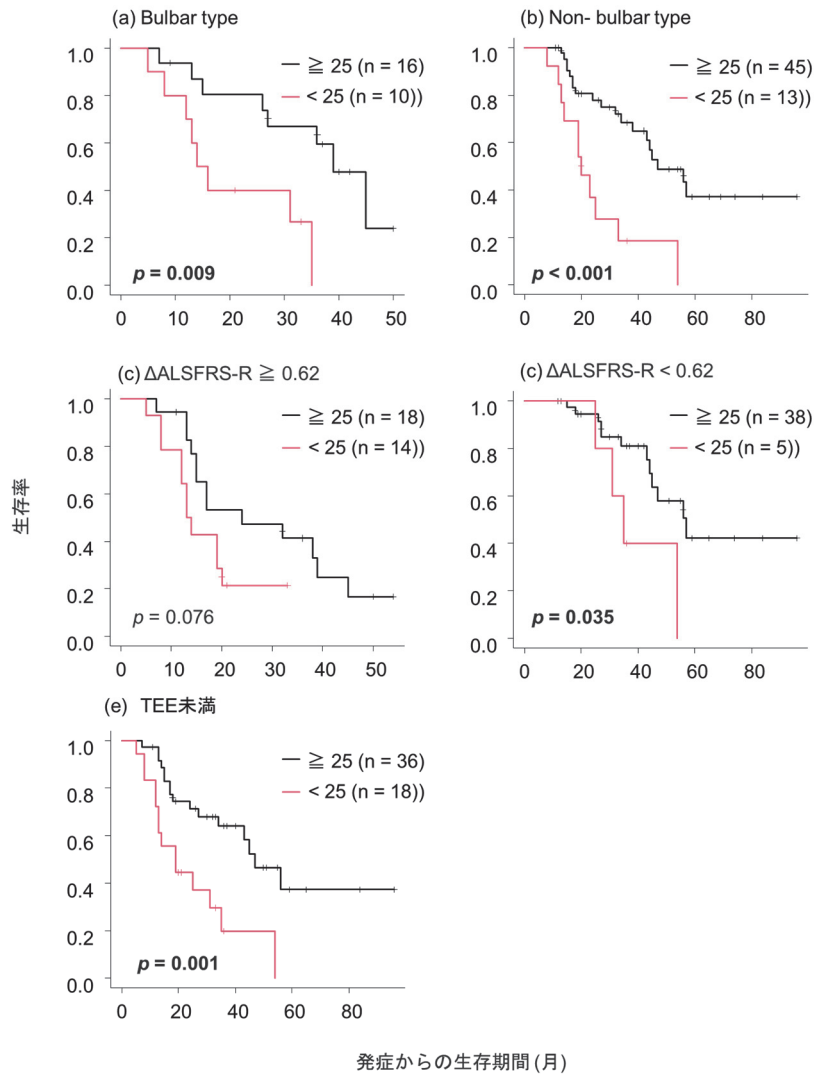


Fig. 3
 標準体重あたりの経口摂取量と生存期間の関係についてサブグループ解析をおこなった。標準体重あたりの経口摂取量が 25kcal/kgIBW 未満(赤線)の患者は、25kcal/kgIBW 以上の患者(黒線)に比して、Bulbar type (a), Non-bulbar type (b), Δ ALSFRS-R が 0.62 未満の群 (d), 経口摂取量が清水式で算出した Total energy expenditure (TEE) に満たない群 (e) において有意に生存期間が短かった。 Δ ALSFRS-R が 0.62 以上の群においては、有意な差はないものの同様の傾向を認めた (d)。

考 察

標準体重あたりの経口摂取量が少ない ALS 患者、特に 25kcal/kgIBW 未満の患者では有意に生存期間が短く、発症からの期間が 1 年未満の患者でも、1 年以上の患者でも同様の結果を認めた。また、清水式で算出した TEE 以下の食事摂取量の患者とは、TEE 以上に摂取している患者の間に有意な生存期間の差は認めなかった。TEE 以下の食事摂取量の患者群においては、標準体重あたりの経口摂取量が 25kcal/kgIBW kg 以上の患者の発症からの生存期間中央値は 47 か月と、それ以下の患者と比べて 2 倍近く延長していた。

標準体重あたりの経口摂取量が 25kcal/kgIBW 未満の患者で極めて予後不良となる理由について、診断時すでに食事摂取量が低下している群には、それだけ進行が早いタイプや、予後不良とされる Bulbar type¹⁾ の患者が多く含まれやすいということもあげられるだろう。実際、本研究においても標準体重あたりの経口摂取量は Δ ALSFRS-R、 Δ BMI と有意な相関関係を認めた。しかし、進行の速さ、発症領域でそれぞれサブグループ解析を行った結果、それらによらず標準体重あたりの経口摂取量が低値の患者は予後不良であり、さらに Cox 多変量解析においても、経口摂取量が 25kcal/kgIBW 未満であることは、年齢・進行速度・体重減少速度・Bulbar type・%VC に独立した予後不良因子であった。このことから、ALS 患者においては、標準体重あたりの経口摂取量が低値であること自体が、病勢に関わる重要な問題であるといえる。その理由としては、標準体重あたりの経口摂取量が栄養状態に直結しているということが考えられる。今回の研究で、標準体重あたりの経口摂取量は TG・LDL との有意な正の相関を認めた。脂質は ALS において保護的な役割を担い、LDL や TG の高値は ALS における予後良好な因子で¹⁹⁾、HDL 高値は予後不良な因子として報告されている¹⁴⁾。標準体重あたりの経口摂取量低下が低下している患者では脂質の摂取量が不足し、予後不良につながっている可能性がある。

一方、TEE と経口摂取量との差は、生存期間との有意な関係はなく、脂質プロファイルや進行速度、体重減少速度とも相関関係を認めなかった。今回のコホートでは TEE 以上の経口摂取を目指して食事を提供していたにも関わらず、TEE 以上の経口摂取が可能であったのは全体の 28% で、多くの患者で到達できていなかった。清水式の項に ALSFRS-R が含まれており、発症早期の ALS 患者では TEE が高く設定されるため¹¹⁾、TEE 以上の食事摂取が難しいという可能性がある。そして、そういった患者でさらに食事摂取を励行し、場合によっては胃瘻造設をおこなってまで TEE 以上のカロリー摂取を目指すかどうか、実臨床では問題となる。本研究において、TEE との差が -300kcal 以上 0kcal 未満の群と、TEE 以上に摂取できている群の生存期間中央値がほぼ同じであったこと、TEE に充足していない患者であっても、標準体重あたりの経口摂取量が 25kcal/kgIBW 以上であれば、生存期間は平均的な ALS 患者と遜色なかったということをもふまえると、清水式に充足していない場合でも、25kcal/kgIBW 以上の経口摂取量が保たれていれば許容できるといえるかもしれない。もっとも、日本人 ALS 患者のエネルギー消費量を、ゴールドスタンダードである二重標識法で測定して算出した清水式の有用性についてはいうまでもない。高カロリー療法の有用性を踏まえても^{6,20)}、あくまで清水式で算出した TEE を充足することを目指し、25kcal/kgIBW 以上の経口摂取は、最低限の目標値としてとらえるべきである。

標準体重あたりの経口摂取量が 25kcal/kgIBW 未満の ALS 患者では、栄養が不足し予後不良となるのであれば、それが胃瘻造設の指標となる可能性がある。複数の観察研究において、胃瘻造設は ALS 患者の体重維持に寄与し²¹⁾、生存期間を延長させるということが報告されており²²⁻²⁴⁾、米国神経学会は ALS 患者の胃瘻造設を推奨している⁵⁾。特に、嚥下障害のある患者では胃瘻造設群で生存期間が長く²⁵⁻²⁸⁾、10%以上の体重減少を認める患者²⁹⁾ や BMI18.5 未満の患

者²⁾でも、胃瘻の造設が勧められる。しかし、嚥下障害がある時点で即、胃瘻造設をおこなうのは現実的ではなく、BMIが低値になってしまった後では胃瘻造設による治療効果が減少してしまう可能性があり、いずれにおいても「いつ造設するのか」というタイミングの問題については、明らかになっていない。標準体重あたりの経口摂取量 25kcal/kgIBW を指標として胃瘻造設をおこなうことで、生存期間を延長できるかどうか、さらなる多施設前向き研究が待たれる。

本研究にはいくつかの Limitation がある。1つ目は、単施設後ろ向き研究である点である。2つ目に、当院では嚥下障害や著しい上肢機能の障害により食事摂取量が低下している患者に対して、早期から積極的に胃瘻造設の情報提供をおこなってはいるものの、実際の胃瘻造設介入のタイミングについては明確な指針はない。発症早期に同意を得て造設した患者や、経口摂取が全くできなくなってから造設した患者が混在しており、胃瘻造設の予後への影響が検討できなかった。3つ目に、診断目的の入院後7日間の食事摂取量を用いて評価しており、実際ほとんどの時間を過ごす自宅での食事量とは異なる可能性は否定できない。4つ目に、脂質プロファイルのデータは非空腹時のものも混在しており、結果に影響した可能性がある。しかし、脂質プロファイルは空腹時でも非空腹時でも有意な変化はないという報告から絶食は不要との声明も出されており³⁰⁾、今回の結果に大きな影響はなかったと考えている。

結 語

ALS 患者において、標準体重あたりの経口摂取量低下は栄養不良につながり、特に 25kcal/kg IBW 未満の患者では生存期間が短い。また、清水式で算出した TEE に満たない患者においても、同値以上の経口摂取量が保たれていれば、比較的予後は良好である。同値を指標とした胃瘻造設は、ALS 患者の予後改善に寄与する可能性がある。

文 献

1. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 10(5-6):310-323, 2009 (in eng).
2. Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 10(1):75-82, 2011 (in eng).
3. 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(4):363-366, 2012 (in eng).
4. 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(6):1412-1420, 2019 (in eng).
5. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73(15):1218-1226, 2009 (in eng).
6. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, et al. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol* 87(2):206-216, 2020 (in eng).
7. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 4(12):370-373, 1918 (in eng).
8. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 256(8):1236-1242, 2009 (in eng).
9. 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(10):1016-1023, 2018 (in eng).
10. Kasarskis EJ, Mendiondo MS, Matthews DE, et al. Estimating daily energy expenditure in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 99(4):792-803, 2014 (in eng).
 11. 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(1-2):37-45, 2017 (in eng).
 12. Nakajima Y, Sato K, Sudo M, et al. Practical dietary calorie management, body weight control and energy expenditure of diabetic patients in short-term hospitalization. *J Atheroscler Thromb* 17(6):558-567, 2010 (in eng).
 13. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, Diseases WFO NRGoMN. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1(5):293-299, 2000 (in eng).
 14. Nakamura R, Kurihara M, Ogawa N, et al. Investigation of the prognostic predictive value of serum lipid profiles in amyotrophic lateral sclerosis: roles of sex and hypermetabolism. *Sci Rep* 12(1):1826, 2022 (in eng).
 15. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 135(Pt 3):847-852, 2012 (in eng).
 16. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48(3):452-458, 2013 (in eng).
 17. Haneda M, Noda M, Origasa H, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. *Diabetol Int* 9(1):1-45, 2018 (in eng).
 18. Oki R, Izumi Y, Fujita K, et al. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 79(6):575-583, 2022 (in eng).
 19. Ingre C, Chen L, Zhan Y, Termorshuizen J, Yin L, Fang F. Lipids, apolipoproteins, and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 94(17):e1835-e1844, 2020 (in eng).
 20. Dorst J, Schuster J, Dreyhaupt J, et al. Effect of high-caloric nutrition on serum neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91(9):1007-1009, 2020 (in eng).
 21. López-Gómez JJ, Ballesteros-Pomar MD, Torres-Torres B, et al. Impact of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) on the Evolution of Disease in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Nutrients* 13(8), 2021 (in eng).
 22. Mazzini L, Corrà T, Zaccala M, Mora G, Del Piano M, Galante M. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 242(10):695-698, 1995 (in eng).
 23. Chiò A, Mora G, Leone M, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology* 59(1):99-103, 2002 (in eng).
 24. Shaw AS, Ampong MA, Rio A, et al. Survival of patients with ALS following institution of enteral feeding is related to pre-procedure oximetry: a retrospective review of 98 patients in a single centre. *Amyotroph Lateral Scler* 7(1):16-21, 2006 (in eng).
 25. Spataro R, Ficano L, Piccoli F, La Bella V. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J Neurol Sci* 304(1-2):44-48, 2011 (in eng).
 26. Bokuda K, Shimizu T, Imamura K, et al. Predictive factors for prognosis following unsedated percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients. *Muscle Nerve* 54(2):277-283, 2016 (in eng).
 27. Gorrie GH, Chandran S, Colville S, et al.

Improved survival and 30-day mortality after gastrostomy in Scottish motor neurone disease patients: evidence from a national retrospective cohort study using STROBE criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 20(3-4):165-171, 2019 (in eng).

28. Van Eenennaam RM, Kruithof WJ, Kruitwagen-Van Reenen ET, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, Beelen A. Current practices and barriers in gastrostomy indication in amyotrophic lateral sclerosis: a survey of ALS care teams in The Netherlands. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*:1-10, 2021 (in eng).
29. Jackson-Tarlton CS, Benstead TJ, Doucette S, NETWORK CI. Correlating factors in the recommendation of feeding tubes in the nutritional management of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 17(7-8):515-521, 2016 (in eng).
30. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 37(25):1944-1958, 2016 (in eng).

Required calorie intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis

Ryutaro Nakamura, Akihiro Kitamura, Takahito Tsukamoto, Shuhei Kobashi, Nobuhiro Ogawa, Isamu Yamakawa, Sanada Mitsuru, Makoto Urushitani

Department of Neurology, Shiga University of Medical Science

Abstract

Objective: Weight maintenance is pivotal for improving survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Previous reports showed the disease-modifying effect of a high-calorie diet, especially in rapidly progressive patients. However, it is unclear how many calories are required for patients to acquire longer survival. We investigated the optimal daily calorie burden of ALS patients to determine survival.

Methods: This retrospective study included 84 patients with ALS who admitted to our hospital for diagnosis between March 2016 and December 2021. They fulfilled the Revised El Escorial criteria of probable or definite. We averaged the percentages from the daily total calories of the hospital diet for the first seven days after admission. We assumed that intake during hospitalization is equivalent to that at home. We assessed the relationship between survival since onset and calorie intake per ideal body weight (IBW) or the difference from total energy expenditure (TEE), calculated by the Shimizu equation.

Results: Kaplan–Meier curves showed that the median survival of patients with an oral intake of less than 25kcal/kgIBW was 19 months, which was significantly shorter than 43 months in the group of 25–30kcal/kgIBW and 57 months in the group ≥ 30 kcal/kgIBW ($p < 0.001$). We subtracted the calorie intake from TEE and classified the values into three groups with a cutoff of -300kcal and 0kcal. There was no significant difference in the survival of each group ($p = 0.22$). However, among patients with calorie intake below TEE, the median survival of those taking < 25 kcal/kgIBW was 19 months, whereas 47 months in the group ≥ 25 kcal/kgIBW ($p = 0.001$).

Conclusions: ALS patients require calorie intake more than 25kcal/kgIBW for the better prognosis, especially those taking lower calorie than TEE. We propose this indicator is useful to monitor appropriate condition and determine nutritional intervention such as gastrostomy, and may contribute to improving the prognosis of ALS patients.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, nutritional therapy, calorie intake, total energy expenditure, Shimizu formula