

筋萎縮性側索硬化症における 長期経腸栄養の合併症に関する検討 —パーキンソン症候群との比較—

市原典子[†] 鎌田裕子* 藤井正吾

IRYO Vol. 65 No. 10 (524-528) 2011

要旨

対象は、気管切開下人工呼吸管理中の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 24名で、対照は寝たきりのパーキンソン症候群9名である。対象者は全員、現在推奨されている方法で流動食による栄養治療を受けていた。方法は対象者全員の身体測定および血液データにつき統計学的分析を行った。脂質異常症と肝機能異常を合併した患者では腹部超音波検査により脂肪肝の有無を確認した。

両群において貧血、リンパ球数減少、低アルブミン血症などの低栄養状態がみられ、それと同時に、両群に高血糖、脂質異常症など過剰栄養の状態もみられた。これらのことより、蛋白質の欠乏と過剰な摂取熱量が示唆された。ALS群でパーキンソン症候群に比してALT, ALP, T-cho, LDL-cが高値でBMI, Creが少なかったが、判別分析の結果から両疾患の主な相違は筋肉量および脂質代謝であることが示唆された。両疾患群ともにRBCまたはHbとAST, ALTは正の相関を示した。ALSではCreとBMI, γ -GTP, TG, 空腹時血糖 (fasting blood sugar : FBS) は負の相関を示し、筋肉量の減少が長期経腸栄養の合併症のリスクファクターの1つであることが示唆された。肝機能異常と脂質異常症を同時にきたしている患者に腹部超音波検査を行い8名中6名に脂肪肝を認めた。

われわれの研究から、現在の経腸栄養方法では、ALS, パーキンソン症候群において栄養上の合併症を避けられないことが示唆された。

キーワード 筋萎縮性側索硬化症, パーキンソン症候群, 長期経腸栄養, 合併症

はじめに

近年では病態栄養が重視されるようになり、糖尿病、肝不全、腎不全、呼吸不全など、各病態に合わせた栄養方法の基準が示されており、各病態に合わ

せた濃厚流動食も種々作られている。筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) においては、気管切開下人工呼吸管理 (tracheostomy positive pressure ventilation : TPPV) を行っている ALS 患者の必要カロリーは筋萎縮および筋力低

国立病院機構高松医療センター 神経内科 *国立病院機構徳島病院 栄養管理室 †医師
別刷請求先：市原典子 国立病院機構高松医療センター 神経内科 〒761-0193 高松市新田町乙8番地
(平成23年2月7日受付, 平成23年10月14日受理)

Examination of the Complications of Long-term Enteral Nutrition in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Comparison with the Parkinsonism

Noriko Ichihara, Yuko Kamada* and Seigo Fujii, NHO Takamatsu Medical Center, NHO Tokushima hospital

Key Words : amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinsonism, long-term enteral nutrition, complication

下や随意運動の減少から必ずしも標準カロリー摂取を必要としないとされている¹⁾。国内の研究では、清水らの報告によれば²⁾TPPVを行っているALS患者の消費熱量はHarris-Benedictの式で算出した基礎代謝の-26.8%から-11.3%であったとされ、厚生労働省研究班「政策医療ネットワークを基盤とした神経疾患の総合的研究」による「気管切開下の人工呼吸管理を行うALS患者における経腸栄養管理指針³⁾では、必要エネルギー量としてHarris-Benedictの式から算出した基礎代謝率(basal metabolic rate: BMR)に活動係数として0.9をかけたものが推奨されているが、明確な必要熱量や成分組成の基準を示したものはない。

われわれも、神経難病の長期経管栄養において、体重の推移や血清のALB, Hb その他の栄養指標を参考にしつつ、各主治医が明確な根拠にもとづかなくまま栄養管理を行ってきたのが現状である。

目 的

進行期のALS患者では、長期経管栄養において他の神経難病や一般高齢者に比して、貧血や低アルブミン血症などを認める一方で肥満や脂質異常症などの合併症をおこす患者が多い印象を受ける。このことからわれわれは、進行期のALSの病態において、従来の濃厚流動食の投与量および成分に何らかの問題があるのではないかと考え、その問題点を明らかにする目的で、入院中の患者の栄養状態に関する状況調査を行った。

対象および方法

対象は、高松医療センター神経難病病棟に入院中の、四肢全廃で全身状態が安定し、3カ月以上一定量の同一濃厚流動食(E-6 II クリニコ社製)で栄養されているTPPV下ALS患者とし、年齢・性・身体活動・栄養方法を揃えた対照群にはパーキンソン症候群を選択した。この時期のALSの身体的特徴は著明な筋萎縮と呼吸筋を含む全身の筋活動の減少であると考えられ、その影響をより明確にするために、寝たきりであっても筋肉がある程度残存し、振戦・筋固縮・ジストニアなどにより安静時の筋活動がむしろ増大していると考えられるパーキンソン症候群を対照とした。E-6 II (表1)はターゲットカロリー-1,200kcalで日本人の食事摂取基準

表1 経腸栄養剤(E-6-II クリニコ社製)の成分組成

		100ml当たり	
熱	量	(kcal)	100
蛋	白	(g)	4.5 (18%)
脂	質	(g)	2.3 (21%)
糖	質	(g)	15.1 (61%)
食	物	(g)	1.0
	纖	(g)	1.0
	維	(mg)	1.0
	鉄	(mg)	1.0
	亜	(μg)	70
	鉛	(μg)	150
	銅	(μg)	3
マ	ン	(mg)	3
セ	レ	(mg)	3
ク	ロ	(mg)	85
ナ	ト	(mg)	170
カ	リ	(mg)	130
ク	ロ	(mg)	
	ール		

ターゲットカロリー-1,200kcalで日本人の食事摂取基準(2005年版)に準拠

(2005年版)⁴⁾に準拠したもので、2007年の調査時点で消費熱量の少ない寝たきりの患者にとって最も理想的な流動食の一つであった。ALS群は24名(男性12名, 女性12名)で、年齢は67±11歳、全例でTPPVを行っていた。対照群はパーキンソン症候群9名(男性5名, 女性4名)で、年齢71±10歳、9名中8名で気管切開を行っていたが、人工呼吸器装着患者はいなかった。

方法は、まず現在の栄養状況として濃厚流動食の投与量を確認した。次に身体測定として身長、体重、BMI (body mass index) を測定し、同一日の血液データとして末梢血液一般、リンパ球数、血清のTP, ALB, AST, ALT, ALP, γ -GTP, BUN, Cre, T-cho, TG, HDL-c, LDL-c, Fe, 空腹時血糖(fasting blood sugar: FBS)を測定する。これらのデータを分析することにより流動食の使用状況・栄養合併症の頻度・各項目における対照群との差異・各項目間の相関について検討した。また、脂質異常症と肝機能異常を合併している患者については、1週間以内に腹部超音波を行い脂肪肝の有無を確認した。

統計解析については、ALS群と対照群、群間差の解析にはWilcoxon検定を使用し、さらにWilcoxon検定で有意または有意な傾向を示した項目について、判別分析(ステップワイズ法)を行った。各指標間の相関についてはSpearmanの順位相関係数を用いて検討した。解析ソフトはJMP version 8.0.1 (SAS Institute Inc.)を使用した。

本研究の実施に際しては、独立行政法人国立病院

表2 合併症の頻度

	低アルブミン血症	貧血	リンパ球減少	肝・胆道機能異常	脂質代謝異常	耐糖能異常
ALS群	15名 (62.5%)	9名 (37.5%)	11名 (45.8%)	11名 (45.8%)	13名 (54.2%)	5名 (20.8%)
対照群	7名 (77.8%)	4名 (44.4%)	3名 (33.3%)	2名 (22.2%)	6名 (66.7%)	3名 (33.3%)

(ALS群n=24 対照群n=9)

表3 判別分析

	F値	P値	ステップワイズ法最終モデル	
			F値	P値
Cre	17.261	0.0002	17.144	0.0003
BMI	7.296	0.0113	11.145	0.0024
T-cho	3.228	0.0825	2.885	0.1005
ALP	4.884	0.0349	判別結果	
LDL-c	2.997	0.0937	病名	ALS群
ALT	2.671	0.1127	ALS群	23
			対照群	1
			対照群	1
			対照群	8

Wilcoxon検定の結果有意な差を示したCre, BMI, T-cho, ALP, LDL-c, ALTで判別分析をおこない、Cre, BMI, T-choの3項目が選択され、誤判別数2, 誤判別率6%であった。

表4 ALS群・対照群における各指標間の相関係数

ALS群

正の相関	±0.4 - ±0.7	RBC×AST・ALT, Hb× γ -GTP Hb×TG
負の相関	±0.4 - ±0.7	HDL-c×AST・ γ -GTP・Hb Cre×BMI・ γ -GTP・TG・FBS

対照群

正の相関	±0.7 - ±1.0	RBC×AST・ALT, Hb×ALT
負の相関	±0.4 - ±0.7	HDL-c×AST
	±0.7 - ±1.0	HDL-c×ALT・RBC

機構高松医療センター倫理委員会で審議の上、承認を得た。

結 果

ALS群の濃厚流動食投与量は1,015±130kcal、対照群の濃厚流動食投与量は1,000±100kcalであった。各群における流動食の投与量と消費エネルギー量（現体重からHarris-Benedictの式で導き出したBMRを用いてLongの方法⁵⁾で算出）の比はALS群で0.93±0.17と推奨値の0.9とほぼ一致しており、対照群についても0.88±0.13と有意な差は認められなかった。

ALS群、対照群における栄養に関する合併症の

割合は、低アルブミン血症 (Alb<3.8g/dl) が62.5%, 77.8%, 貧血 (男性でRBC<427万/ μ lまたはHb<13.5g/dl, 女性でRBC<376万/ μ lまたはHb<11.3g/dl) が37.5%, 44.4%, リンパ球減少 (リンパ球数<1,500/ μ l) が45.8%, 33.3%, 肝・胆道機能障害 (AST>38IU/lまたはALT>43IU/lまたはALP>354IU/lまたは男性 γ -GTP>86IU/l・女性 γ -GTP>48IU/l) が45.8%, 22.2%, 脂質代謝異常 (T-cho \geq 220mg/dlまたはTG \geq 150mg/dlまたはHDL-c<40またはLDL-c \geq 140) が54.2%, 66.7%, 耐糖能異常 (FBS \geq 110) が20.8%, 33.3%と多かったが、両疾患群の間に有意差は認められなかった (表2)。

各項目における群間差については、身体測定においてはBMIがALSで有意に低値であり、血液データにおいてはALT, LDL-cがALS群において有意に高値で、ALP, T-choも高値の傾向を示した。また、Creは両群ともに高値の患者を認めなかったが、ALS群では全例、正常範囲より著明に低値で対照群より有意に低かった。判別分析の結果では、Cre, BMI, T-choの3項目が選択され、誤判別は33例中2例 (6%) であった。

各項目間のSpearmanの順位相関係数を表4に示した。両疾患群ともに、RBCおよびHbが肝・胆道系酵素と正の相関を示し、HDL-cが肝・胆道

考 察

今回の対象患者の投与熱量は Harris-Benedict の式を用いて算出した消費エネルギー量との比が0.9前後で、さらに、投与されていた濃厚流動食も日本人の食事摂取基準に準拠した低摂取熱量患者用のもので、ほぼ進行期の ALS で推奨されているとおりの栄養方法であった。それにもかかわらず、栄養上の合併症を多く認め、蛋白質の欠乏と過剰な摂取量が示唆された。

群間比較では、ALS 群では対照群に比して外見上痩せていない（むしろ肥満が目立つ）のにも関わらず有意に BMI が低かった。血清 Cre が異常低値であることや疾患の病態を考えあわせると、対照群より筋肉量が少なく体脂肪の多いことが示唆されるが、それらを明らかにするためには、今後、尿中 Cre の測定などによる筋肉量の評価やインピーダンス法などによる体組成の検討が必要と思われる。血液栄養指標では ALS 群で対照群に比して肝・胆道系酵素やコレステロールが高値という結果であったが、判別分析では血清 Cre、BMI、血清 Cho の3項目が選択され、この結果から、筋肉量および脂質代謝が対照群との本質的相違であり、肝・胆酵素における有意差はそれらの相違の結果であることが示唆された。脂質代謝については、今後アディポサイトカインなどの測定も含めたさらなる検討が必要と思われる。

疾患群毎にみた各指標間の相関では、両疾患群ともに貧血の指標が高値になるにつれて肝酵素の上昇や HDL-c の低下を認め、貧血を改善するために十分な栄養を入れると脂肪肝や脂質異常症などの合併症がおりやすくなることが示唆された。この原因の一つとして、既存の濃厚流動食が1,200kcal前後をターゲットとして調整されているのに対して実際の日総消費熱量はそれより低いということが考えられる。すなわち、必要な蛋白、ビタミン、ミネラルを充足させようとするかカロリー過剰になり、逆にカロリーを制限すれば各種栄養素の不足がおこると考えられる。今後、800-1,000kcalをターゲットとした流動食が必要と考えられる。また、ALS 群では血清 Cre が低値の患者ほど肥満、肝・胆道系酵素上昇、脂質代謝異常、耐糖能異常を認め、このような傾向は対照群では認められなかったことから、ALS に特徴的である著明な筋萎縮が長期経管栄養の合併症に大きく関与している可能性が示唆された。

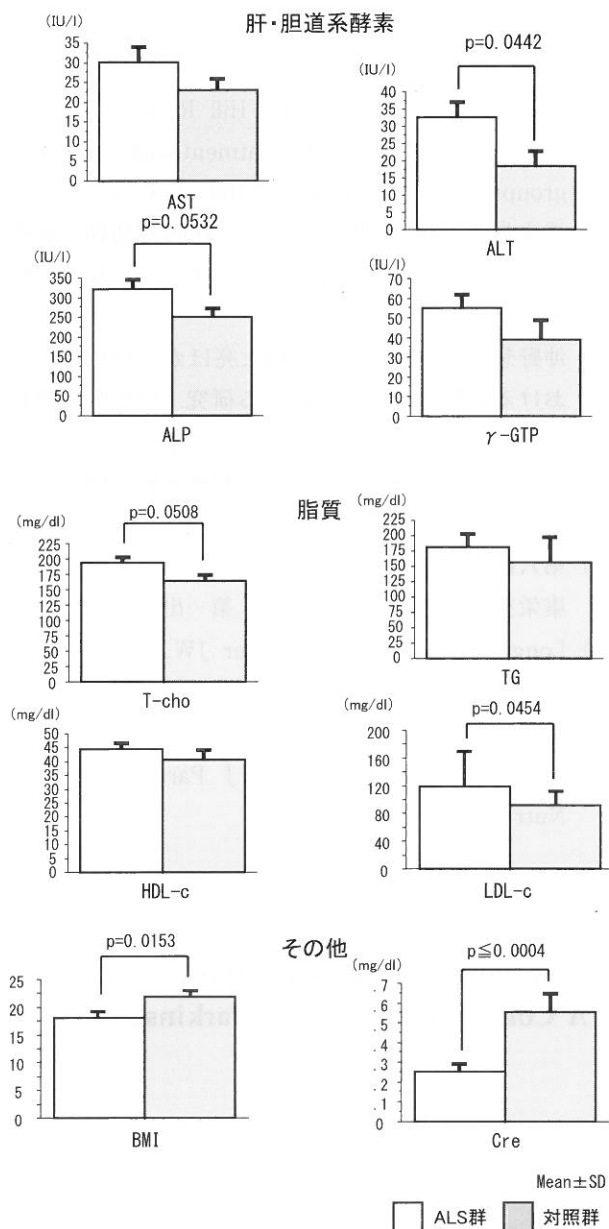


図1 Wilcoxon 検定における各栄養指標の差位

肝・胆道系酵素では ALS 群で対照群と比較して AST が有意に高値を示し、ALP についても高値の傾向を認めた。脂質検査では ALS 群で対照群と比較して LDL-c が有意に高値を示し、T-cho も高値の傾向を認めた。

また、BMI、Cre は ALS 群で有意に低値であった。

系酵素および RBC または Hb と負の相関を示した。ALS ではさらに、Hb と TG が正の相関を示し、筋肉量の指標と考えられる Cre と BMI、γ-GTP、TG、FBS が負の相関を示した。

肝機能異常と脂質異常症が合併した患者は ALS 群中 7 名、対照群中 1 名で、それらの患者に腹部超音波検査を行ったところ、ALS 群で 5 名、対照群で 1 名に脂肪肝を認めた。

肝機能異常と脂質異常症を同時にきたしている患者のみに腹部超音波検査を行い75%に脂肪肝を認めたと、実際には検査を行っていない患者にも脂肪肝が存在している可能性がある。また、今後同様な栄養管理を継続すれば、さらに頻度が増えることが予想される。

結 語

ALSやパーキンソン症候群において、現在推奨されている栄養方法では合併症をおこすことなく栄養管理をおこなうことは困難であり、特にALSにおいては、疾患の特徴である著明な筋肉量の減少がさらに合併症リスクを上げる要因となっていることが考えられる。今後、ALSの病態に合った濃厚流動食の投与量や成分についての基準を明らかにするために、間接熱量測定による消費熱量の測定や適切な成分の検討などを行う必要があると思われる。

[文献]

- 1) Kasarskis EJ, Scarlata D, Hill R, et al. BDNF phase III and ALSCTNF treatment study (ACTS) groups. *J Neurol Sci* 1999; 169: 118-25.
- 2) 清水俊夫, 林 秀明, 田邊 等. 呼吸器補助・経管栄養下のALS患者の必要エネルギー量の検討. *臨床神経* 1991; 31: 255-9.
- 3) 沖野惣一, 小竹泰子, 柳瀬大亮ほか. 神経難病における長期栄養管理に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費. 政策医療ネットワークを基盤にした神経疾患の総合的研究総括研究報告書 2006; p60-3.
- 4) 第六次改訂日本人の栄養所要量食事摂取基準 (健康栄養情報研究会編). 東京: 第一出版; 1999.
- 5) Long CL, Schaffel N, Geiger JW, et al. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *J Parenter Enteral Nutr* 1979; 3: 452-6.

Examination of the Complications of Long-term Enteral Nutrition in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Comparison with the Parkinsonism

Noriko Ichihara, Yuko Kamada* and Seigo Fujii

Abstract

The subjects were 24 patients with ALS who were undergoing tracheostomy positive pressure ventilation. The control group are 9 patients with Parkinsonism who were confined to bed. All of the subjects received their nutrition with a liquid diet, in accordance with the current guidelines. Physical measurement and findings from blood tests were analyzed statistically. Patients with hyperlipemia and liver dysfunction underwent abdominal ultrasonography (US) to assess the degree of fatty liver. Signs of malnutrition, such as anemia, lymphopenia and hypoalbuminemia, were present in both groups. Moreover, indices of overnutrition, such as hyperglycemia and hyperlipemia, were also present in both groups. These suggest a lack of protein intake and excessive applied energy. Patients in the ALS group had significantly higher levels of ALT, ALP and T-cho than patients in the control group. Patients in the ALS group had significantly lower levels of BMI and Cre than patients in the control group. Discriminant analysis showed that the main difference between the two groups was muscle volume and the metabolism of lipid. In both groups, RBC or Hb correlated positively with hepatic enzymes. In the ALS group, Cre correlated negatively with BMI, γ -GTP, TG, and FBS. These findings suggest that decrease of muscle is one of the risk factors for complication of long-term enteral nutrition. Abdominal US showed that fatty liver had developed in 6 of 8 patients with hyperlipemia and liver dysfunction.

Our study suggests that current enteral nutrition techniques do not eliminate nutritional complications in patients with ALS and Parkinsonism.