

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23617008

研究課題名(和文)炎症性腸疾患患者のエネルギー代謝に関する臨床的研究

研究課題名(英文)Clinical study of energy metabolism in inflammatory bowel disease

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) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：クローン病(CD)や潰瘍性大腸炎(UC)は高率に栄養障害を呈する難治性の炎症性腸疾患である。本研究では、両疾患のエネルギー代謝について、間接熱量測定にて検討した。UCでは、疾患活動性とエネルギー消費量は相関し、治療後に消費エネルギーは低下した。一方、CDでは、疾患の活動性とエネルギー消費量とに相関はなかったが、治療後に呼吸商が上昇し、燃焼基質が脂質優位から糖質有意へと変化した。両疾患とも、エネルギー代謝の変化には炎症性サイトカインIL-6との関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic inflammatory bowel disease, and patients often suffer from malnutrition. In this study, we examined the energy metabolism of CD and UC patients using indirect calorimetry. There are significant positive correlation between disease activity and resting energy expenditure (REE) in UC patients, and REE significantly decreased after treatment. On the other hand, there are no significant relations between disease activities and REE in CD patients. However, respiratory quotient increased after TNF- $\alpha$  treatment in CD patients. The results of this study suggest that energy metabolism in UC and CD patients could be changed by inflammatory cytokine IL-6.

研究分野：時限

科研費の分科・細目：統合栄養科学

キーワード：炎症性腸疾患 クローン病 潰瘍性大腸炎 エネルギー代謝

## 1. 研究開始当初の背景

(1)潰瘍性大腸炎やクローン病は若年者に好発する難治性の炎症性腸疾患であり、近年、患者数が著しく増加している。病因は特定されておらず、根本的な治療も確立されていないが、高率に栄養障害を呈し、栄養療法・栄養管理が重要な疾患である。

(2)申請者らは、間接熱量測定を用いた臨床的研究に従事し、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大きく変動するという知見を報告している (Sasaki Met al, J Clin Biochem Nutr 46:68-72, 2010, Sasaki Met al, Clin Biochem Nutr 47:32-36, 2010)。これらの成績は、本邦初の知見としてクローン病の治療指針の改定にも参照された。

(3)これまでに、炎症性腸疾患においてエネルギー代謝が変動する機序に関しては報告がされていない。また、さらに寛解導入療法に伴うエネルギー代謝の変動についても詳細は不明である。

## 2. 研究の目的

(1)炎症性腸疾患患者のエネルギー代謝の変化を、活動期から寛解導入に至るまで経時的に測定し、総エネルギー消費量、炭水化物の消費量、脂質の消費量、炭水化物と脂質の燃焼比を算出し、炎症性腸疾患患者の寛解導入療法に伴うエネルギー代謝の変動について検討する。

(2)活動期から寛解期まで、炎症性腸疾患の病態に応じた必要エネルギー量を求める。

(3)クローン病、潰瘍性大腸炎、それぞれにおいて疾患活動性とエネルギー代謝との関連について検討し、特に proinflammatory

cytokine である IL-6 や TNF- $\alpha$  との関連について解析する。

## 3. 研究の方法

### (1)研究対象者

滋賀医科大学附属病院にて入院治療されたクローン病患者 12 名、潰瘍性大腸炎患者 11 名を対象とした。このうち、クローン病の研究では、抗 TNF- $\alpha$  製剤により寛解導入療法をおこなった 12 名について解析した。男性 9 例女性 3 例、年齢は  $33.2 \pm 14.4$  歳。小腸型 3 例、小腸大腸型 9 例、5 例にインフリキシマブ、7 例にアダリムマブの寛解導入療法が選択された。中心静脈栄養は 9 例、成分栄養療法が 3 例に併用された。

潰瘍性大腸炎の研究の対象となった 11 例は男性 8 例女性 3 例で、年齢は  $39.4 \pm 16.0$  歳であった。全大腸炎型 6 例、左側結腸炎型 5 例で、2 例が中等症、9 例が重症と判定された。5-アミノサリチル酸製剤とステロイド剤は全例に使用されており、その他、3 例にタクロリムス、1 例にシクロスポリンによる治療が、1 例に抗 TNF- $\alpha$  製剤による治療、そして 7 例に血球成分除去療法が導入された (重複あり)。

### (2)研究方法

#### クローン病の研究

入院直後の活動期に間接熱量測定を施行し、安静時エネルギー消費量、炭水化物のエネルギー消費量、脂質のエネルギー消費量、炭水化物と脂質の燃焼比を算出した。器機はミナト医科製の間接熱量計 AE300S を使用した。寛解導入後にも、同様に間接熱量測定をおこない、活動期と比較検討した。総エネルギー消費量、炭水化物と脂質のエネルギー消

費量について、Crohn's disease activity index(CDAI)や血清 CRP による疾患活動性、血清中の proinflammatory cytokine (IL-1、TNF-、IL-6)濃度との関連を解析した。

#### 潰瘍性大腸炎患者の研究

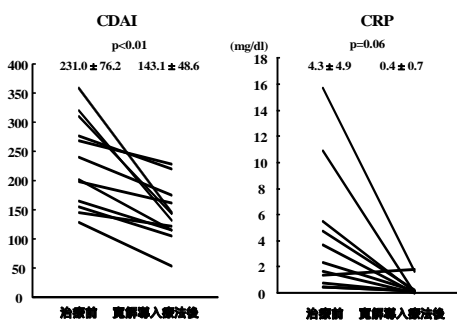
入院直後の活動期に間接熱量測定を施行し、安静時エネルギー消費量、炭水化物のエネルギー消費量、脂質のエネルギー消費量、炭水化物と脂質の燃焼比を算出した。器機はミナト医科製の間接熱量計 AE300S を使用した。寛解導入後にも、同様に間接熱量測定をおこない、活動期と比較検討した。総エネルギー消費量、炭水化物と脂質のエネルギー消費量について、Lichtiger's CAI や Seo's activity index や血清 CRP による疾患活動性、血清中の proinflammatory cytokine (IL-1、TNF-、IL-6)濃度との関連を解析した。

### 4. 研究成果

#### (1)クローン病について

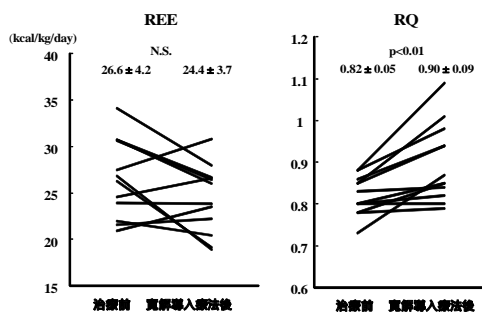
12 例の活動期クローン病患者は、全て抗 TNF- 製剤の治療を受け、活動性を示す CDAI や CRP は著しく低下した(図 1)。

図1 寛解導入療法前後のCDAI, CRPの変化



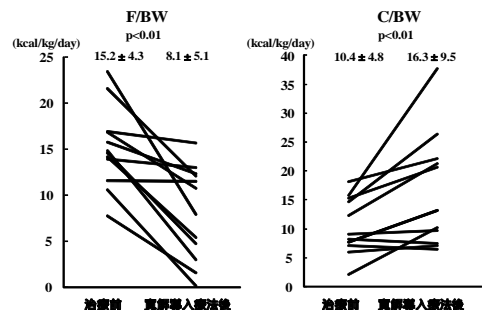
しかし、入院時と退院時の安静時エネルギー消費量(REE)や Harris-Benedict 式で求めた基礎エネルギー消費量(BEE)との比に有意な変動はなかった。一方、呼吸商(RQ)は抗 TNF- 製剤による寛解導入療法後に有意に上昇した(図 2)。

図2 寛解導入療法前後のエネルギー代謝の変化



糖質と脂質の燃焼量を算出すると、活動期は脂質優位な燃焼であるのに対して、寛解導入療法後は燃焼される其質が糖質優位に変化していることが明らかとなった(図 3)。

図3 寛解導入療法前後の脂質・糖質酸化量の変化



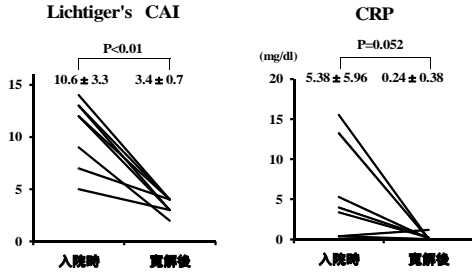
REE や RQ と pro-inflammatory cytokine との関連を検討した。REE、RQ とともに、IL-1、抗 TNF- 製剤とは相関がみられず、RQ と IL-6 にのみ有意な負の相関が確認された。

間接熱量測定の結果からは、活動期クローン病患者の必要エネルギー量は体重あたり約 30kcal/日と算出された。また活動期に静脈栄養や成分栄養法にて栄養管理される際に脂肪乳剤を併用することは有用と考えられた。

#### (2)潰瘍性大腸炎について

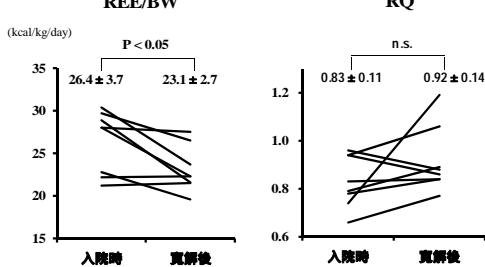
11 例の潰瘍性大腸炎患者は、タクロリムスなどの免疫抑制剤、抗 TNF- 製剤、血球成分除去療法の治療を受け、活動性を示す Lichtiger's CAI や CRP は著しく低下した(図 4)。

図4 潰瘍性大腸炎寛解導入療法前後のCAI, CRPの変化



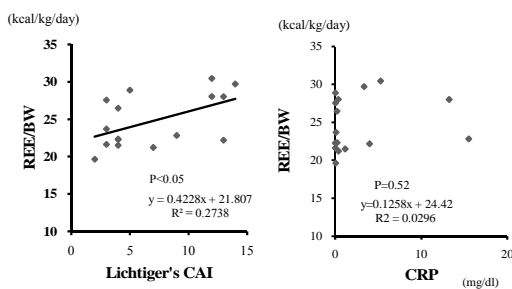
体重あたりの REE、REE/BEE 比は、入院時の活動期に比べて寛解導入療法後に有意に低下した(図5)。

図5 潰瘍性大腸炎寛解導入療法前後のRQ, REEの変化



一方、呼吸商(RQ)は治療後に上昇傾向にあったが、有意な変化ではなかった。REE、RQと疾患活動性について検討したところ、REEはLichtiger's CAIとの間に有意な正の相関が認められた(図6)。

図6 REEとCAI, CRPとの相関 -潰瘍性大腸炎-



同様に、Seo's activity index との関連も検討したが、同様の結果であった。

REEやRQとpro-inflammatory cytokineとの関連を検討したところ、IL-1とTNF-との間には関連はみられず、REEとIL-6との間に有意な正の相関が確認された。

間接熱量測定の結果からは、活動期潰瘍性大腸炎患者の必要エネルギー量は体重あた

り 34 ~ 35kcal/日、寛解導入療法後は約 30kcal/日と算出された。

## 5. 主な発表論文等

### (1) 雑誌論文 (計 1 件)

Nishida N, Sasaki M, Kurihara M, Ichimaru S, Wakita M, Bamba S, Andoh A, Fujiyama Y, Amagai T: Changes of energy metabolism, nutritional status and serum cytokine levels in patients with Crohn's disease after anti-tumor necrosis factor-therapy. J Clin Biochem Nutr 53:122-127, 2013. 査読あり

Doi: 10.3164/jcbn.13-18

### (2) 学会発表 (計 2 件)

井上真衣、佐々木雅也ほか：間接熱量測定を用いた潰瘍性大腸炎の栄養管理 第 29 回日本静脈経腸栄養学会 ワークショップ 炎症性腸疾患の栄養管理 平成 26 年 2 月 27 日 28 日 横浜

佐々木雅也ほか：エネルギー代謝からみたクローン病患者の栄養管理 第 28 回日本静脈経腸栄養学会 シンポジウム クローン病の栄養療法 平成 25 年 2 月 21 日 22 日 金沢

### (3) 図書 (計 1 件)

佐々木雅也、栗原美香、井上真衣、高岡あずさ：医歯薬出版 炎症性腸疾患治療指針・ガイドラインとその活用 臨床栄養 2013、123:838-848,

## 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