

総説

神経難病における栄養障害とその対策

－ ALS と PD を中心に－

Metabolic disturbance and nutritional management in ALS and Parkinson's disease

清水 俊夫

Toshio Shimizu, MD, PhD

「抄録」筋萎縮性側索硬化症（ALS）を始めとし、パーキンソン病（PD）、多系統萎縮症、遺伝性脊髄小脳変性症、ハンチントン病など、多くの変性疾患において体重減少を来することが知られている。その原因として、嚥下障害によるエネルギー摂取不足、運動症状（筋萎縮、筋強剛、不随意運動等）によるエネルギー消費量の変化のほかに、それぞれの疾患に特異的な原因があることが想定される。ALSにおいては古くから体重減少が独立した生命予後予測因子であることが確立されているが、近年になりそのメカニズムや治療戦略について多くの研究成果が報告されるようになってきた。とくに、疾患特異的とされる基礎代謝の亢進、脂質代謝への fuel switch、体重減少と視床下部への TDP-43 蛋白の蓄積との関連、食思不振のメカニズムなどの報告が相次いでなされ、また高エネルギー食治療や診断後の体重維持が生命予後を改善させるという報告も散見されるようになってきた。しかも高エネルギー食治療が、神経変性のバイオマーカーであるリン酸化ニューロフィラメントの増加を抑制することも報告された。現時点において ALS の薬物治療の効果は非常に限定的であるが、栄養療法は薬物療法と同等の生命予後改善効果をもたらす可能性があり、安価で副作用のほとんどない栄養療法が新たな疾患修飾治療として脚光を浴びはじめている。また本総説では PD における栄養障害と課題についても概説する。

Key Words 筋萎縮性側索硬化症, パーキンソン病, 栄養障害, 生命予後, 代謝亢進

神経難病における栄養障害

高齢化社会を迎えたいま、さまざまな疾病を抱えながらいかに「生活の質（quality of life ; QOL）」を維持しながら生きていくかは、社会全体の問題となっている。その中でも、食べること、栄養状態を維持することは、生きるためにどうしても欠かすことのできない条件であり、神経難病の領域においても栄養障害に対する対策は極めて重要である。一般病院に栄養サポートチーム

(nutritional support team ; NST) が導入され、栄養加算が取れるようになって久しいが、神経難病領域では栄養支援の意義や効果がまだまだ確立されておらず、その認知度も低いのが現状である。

神経難病の中でも根治療法のない神経変性疾患や筋疾患においては、経過中に体重減少を来す疾患が少なくない。筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis ; ALS) やパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) はもちろんの

<所属>

東京都立神経病院 脳神経内科

Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

<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

清水 俊夫

TEL: 042-323-5110 FAX: 042-322-6219

E メールアドレス : toshio_shimizu@tmhp.jp

こと、筋ジストロフィー、ハンチントン病、脊髄小脳変性症（とくに SCA3）、多系統萎縮症、遺伝性ジストニアなどでは、ときに疾患の進行とともに著しい体重減少を呈することが知られている。しかしながら、体重減少の病態生理や疾患特異性が明らかにされつつあるのは ALS と PD 以外にはほとんどなく、栄養療法の意義や方法、胃瘻造設の適応などが論じられているのも ALS のみというのが現状である。

神経変性疾患においては、あらゆる治療は QOL 向上と生命予後改善を主眼として行われるが、栄養療法もその一環として捉えられるべきである。栄養障害は、疾患ごとに特殊性があり、栄養療法を開始すべき時期やその目的は疾患ごとに異なる。また栄養障害は摂食・嚥下障害と密接に関わっており、胃瘻からの経管栄養は、QOL 向上と生命予後改善のための有力な手段である可能性がある。

近年、経皮内視鏡的胃瘻造設術（percutaneous endoscopic gastrostomy ; PEG）の著しい普及と、経腸栄養剤の改良により、PEG による栄養療法は格段に進歩した。しかし、その普及はあまりにも急速で、また多くの疾患に適用されたため、この 10 年間、その適応が狭められてきた。とくに超高齢者や認知症疾患においては、PEG 造設後の QOL の向上が認められないという理由から PEG は適応外であるとされてきている。しかしながら、神経変性疾患における PEG は、長い療養生活において QOL 維持のために欠かせない医療措置であることが多く、疾患ごと、症例ごとに PEG の意義と適応を見極めていく必要がある。ただ、PEG がどのように QOL や生命予後に影響を与えるのかについてのエビデンスは未だに不足しており、今後エビデンスの構築が必要である。

本稿では、ALS と PD を中心に、栄養障害の特徴と対策について概説したい。

筋萎縮性側索硬化症

1. 体重減少とエネルギー代謝亢進

ALS は、上位・下位運動ニューロンが選択的

に変性することにより、進行性の骨格筋萎縮を呈するが、病初期もしくは病前から筋萎縮や嚥下障害では説明ができない体重減少を呈することが知られている¹⁾。体重減少の要因は多要因であると考えられており、骨格筋量の減少、摂食嚥下障害や食思不振によるエネルギー摂取量の低下、進行期における呼吸障害による呼吸筋エネルギー消費の増大のほか、疾患特異的なエネルギー代謝の亢進状態（hypermetabolism）が存在すると言われている²⁻⁷⁾。

ALS の体重減少が、他の神経疾患と異なるのは、病初期の体重減少が独立した生命予後予測因子であることである。1999 年に初診時の肥満度指数（body mass index ; BMI）が 18.5kg/m² 未満の患者では生命予後が極めて悪いことが報告された後⁸⁾、同様の報告が現在まで数多く発表されている。本邦でも、発症から診断時までの BMI 減少率が 2 ~ 2.5kg/m²/年以上の患者は生命予後が不良であると報告された^{9,10)}。また興味深いことに診断時から気管切開時までの BMI の減少が、気管切開・侵襲的人工呼吸療法（tracheostomy-invasive ventilation ; TIV）後の機能予後を予測する因子であることも報告されている¹¹⁾。これらのことは、病初期の体重減少が、病初期・進行期のいずれにおいても疾患の進行過程と関連していることを示している。

一方、ALS においてはエネルギー代謝が亢進しているという報告が近年多数報告されるようになった。間接カロリーメーターによる安静時エネルギー消費量（resting energy expenditure ; REE）を評価した報告と^{3,5-7,12)}、二重標識水法による総エネルギー消費量（total energy expenditure ; TEE）を評価した報告がある^{13,14)}。とくに REE については、基礎代謝が亢進している例（ALS の約 40%）では生命予後が悪く、逆に基礎代謝が低下している例（ALS の約 10%）では生命予後が良好であると報告された。この基礎代謝の亢進が体重減少と深く関連していると考えられており、疾患特異的であると示唆されている。二重標識水法による研究では、体重あたりの消費エネルギー量は 25 ~ 40kcal/kg と

非常に高い値が示されているが、この値は健康人にも匹敵するものである¹⁴⁾。

2. 視床下部病変

ALSの体重減少と代謝亢進がどのような病態生理で説明されるのかがまだ不明であるが、近年ALSでは病初期から視床下部病変が存在するとの報告が散見されるようになってきた^{15,16)}。ALSに特徴的なTAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) 封入体が、運動ニューロン以外の神経細胞にも広く認められることは知られており、ALSは多系統変性疾患であることが確立されているが¹⁷⁾、その中には大脳辺縁系、視床下部などの自律神経系ニューロンも含まれている¹⁸⁾。ALSにおける体重と視床下部病変の関係の検討では、MRI上の視床下部の容積低下が体重減少と相関する^{19,20)}、視床下部に作用するpioglitazoneの体重増加作用が認められない²¹⁾、視床下部のTDP-43沈着が摂食異常と関連している¹⁶⁾、等の報告がなされ、視床下部病変が体重減少と関連していると考えられるようになってきた^{22,23)}。ただ、視床下部病変が代謝亢進の原因となるというエビデンスは今のところ報告されておらず、今後の検討課題となっている。

3. 脂質代謝とALS

コレステロールや中性脂肪とALSの生命予後との関連はここ10数年間のトピックスの一つである。2008年に低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein ; LDL) がALSの進行に対して保護的に作用することが報告されて以来²⁴⁾、それを支持・否定する論文が多数報告されている²⁵⁻²⁷⁾。コレステロールはミエリンなど種々の生体膜の脂質成分として重要な役割を担っており、また中性脂肪は生体における主要な貯蔵エネルギー源である。一方、ALSでは、細胞内のグルコースの代謝経路に様々な異常を来し、神経細胞内の飢餓状態に傾いていることが報告されている²⁸⁾。脂質 (グリセロールや脂肪酸) はこの細胞内飢餓状態においてケトン体として脳内でエネルギー源になる。また、LDLや中性脂肪

が、ALSの脳内でグルコース代謝に代わるエネルギー供給源として関与している可能性がある (fuel shift)^{29,30)}。ALS患者においてスタチンを使わないほうがいいのかどうかはまだ未解明であるが、スタチン使用患者ではALSの進行が速く、クランプの回数も多いという報告がある一方³¹⁾、ALSの進行には影響を与えなかったとの報告もある³²⁾。

4. 栄養療法

以上のような背景から、ALSでは体重減少を防ぐような栄養療法や薬物療法が生命予後改善につながるのではないかとこの予想から様々な試験が行われてきた。2004年に、superoxide dismutase 1 (SOD1) 遺伝子変異マウスにおいて高脂肪食が体重維持と生命予後改善に有効だったと報告された³³⁾。その後、胃瘻造設ALS患者において、高エネルギー療法が生命予後の改善を来したという第2相試験の結果が報告された³⁴⁾。また、2020年に400kcal/日の高脂肪食のアドオン治療が、急速進行群で生命予後の改善を来したという画期的な論文が発表された³⁵⁾。さらに高エネルギー療法により血清リン酸化ニューロフィラメントの低下を認め、栄養療法が神経変性に保護的な影響を与えたことが示唆された³⁶⁾。体重との関連では、診断後に体重減少のスピードが緩やかになった群や体重増加に転じた群では生命予後が良かったと報告され、診断時の栄養介入の重要性が示唆された¹⁰⁾。エビデンスはまだ十分ではないが、栄養療法が生命予後を改善する可能性があり、今後リルゾールと同様の疾患修飾治療として位置づけられる可能性が高い。

個々の患者において栄養療法を行うに際して重要なのは、患者のエネルギー消費量を推定することである。ALS患者のすべてが代謝亢進状態にあるわけではなく、またすべての患者が体重減少を来すわけではない。各患者の消費量を推定するのに一般的に使われているのがHarris-Benedict式であり、身長、体重、年齢から基礎代謝量を推定し、活動係数とストレス係数をか

けて TEE を推定する³⁷⁾。ALS 患者ではこの式で求められたエネルギー量は少なすぎると予想されるため、ALS に特化した推定式が米国、欧州、日本から報告されている^{13, 14, 38, 39)}。日本人患者での推定式は以下の2つが報告されている^{14, 39)}。

- (1) $TEE \text{ (kcal/day)} = 1.67 \times BEE + 11.8 \times \text{ALSFRS-R} - 680$
 TEE ; 総消費エネルギー量 (total energy expenditure)
 BEE ; Harris-Benedict 式から求めた基礎代謝量 (basal energy expenditure)
 ALSFRS-R ; 改定 ALS 重症度スケール (revised ALS functional rating scale) 総点
- (2) $REE \text{ (kcal/day)} = 1.000251 \times BEE \text{ (kcal/day)} + 313.3507 \times TV \text{ (L)} - 112.036$
 REE ; 安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure)
 BEE ; Harris-Benedict 式から求めた基礎代謝量 (basal energy expenditure)
 TV ; 一回換気量 (tidal volume)

これらの式は非侵襲的人工呼吸換気 (non-invasive ventilation ; NIV) を行う前までの時期に適応される。NIV 下にある ALS 患者もおそらく代謝亢進状態が続いていると想像されるが、エビデンスは不足している⁴⁰⁾。また後述するように TIV 下の患者はむしろ低代謝状態になるので^{41, 42)}、これらの式を用いてはいけな。これらの式から求められるエネルギー量は、あくまで一つの目安であり、患者の体重の推移や QOL に配慮しながら摂取量を決めていくことが肝要である。

高エネルギー療法以外の栄養療法として今後期待されるものとして、グレリン作動薬による治療とケトン食療法がある。前者はがん患者の終末期において食欲増進と体重維持の目的に保険適応が認められており、ALS でも今後試される可能性がある⁴³⁾。ケトン食療法についてはイタリアで治験が開始されている⁴⁴⁾。

5. 胃瘻造設

体重減少が止まらず、また嚥下障害が進行した場合は、胃瘻からの経管栄養が必要となる。日本では長い間、胃瘻造設は嚥下障害に対する代替治療であるという考え方が支配的であったが、ALS に関しては栄養障害に対する代替治療として捉えることが推奨されている。2009 年の米国神経学会の ALS ガイドラインによると、胃瘻造設は「持続的な体重減少」に対して行われ、その目的も「体重の安定化」および「可能性として生存期間を延長させるため」と記載されている⁴⁵⁾。胃瘻造設はそれ自体が目的ではなく、胃瘻造設をしたことにより生命予後が改善するという報告はない。胃瘻を介して適切な栄養療法を行うことにより、患者の QOL 向上と生命予後の改善を目指すことが目標であることを理解したい。

胃瘻造設の方法は、日本では PEG が一般的である。呼吸機能の低下がある場合は、造設時の鎮静は呼吸抑制につながるため無鎮静によるダイレクト法で行ったほうがよい⁴⁶⁾。ダイレクト法では、内視鏡挿入は経鼻で可能で、しかも挿入は1回のみであるため、プル法に比べて患者への負担が少ない。また努力肺活量が低下すると造設後の生命予後が悪くなるため^{46, 47)}、できれば50%を切る前に造設したい。また動脈血二酸化炭素分圧が上昇する前に PEG を行うべきである⁴⁷⁾。呼吸機能が低下した状態で PEG を行う場合は、NIV 用のマスクに内視鏡用の孔を空け、造設中に呼吸補助をしながら造設することが推奨される^{48, 49)}。

胃瘻造設のタイミングについては確立されたものはないが、概ね以下の基準を用いるのが一般的である⁵⁰⁻⁵²⁾。

- (1) 嚥下障害の自覚症状：食事量の減少，食事時間の延長，むせ。
- (2) 持続的な体重減少：病前体重の10%以上の減少。
- (3) 嚥下造影・嚥下内視鏡による異常所見：送り込み不良，梨状窩への貯留など。

誤嚥が明らかになってからでは造設のタイミ

ングとしては遅すぎると思われる。

6. 進行期の代謝異常と栄養療法

ALS では TIV 導入後に病状が安定すると、エネルギー代謝は一変する。骨格筋が廃絶し、筋が消費するエネルギー量が著しく減少するとともに、呼吸仕事量が低下するため低代謝状態 (hypometabolism) へと転換し、体重も増加へと転じる^{41, 42, 53)}。また前頭側頭葉の萎縮が進行すると、脳自体の消費エネルギー量も減少する。一般に、健常人の基礎代謝量のうち、骨格筋の消費量は 25%、脳・脊髄の消費量が 18% と言われており⁴²⁾、TIV 下にある ALS 患者ではこの 2 つが大幅に減少する。TIV 導入後に、漫然とエネルギー投与を行っていくと、内臓脂肪の著しい蓄積をきたすことも多い⁵³⁾。間接カロリーメーターや二重標識水法による TIV 下 ALS 患者の消費エネルギー量は 1000 kcal/日以下と少なく、とくに TLS 例では 700 ~ 800 kcal/日と著しく低い^{41, 42)}。また TLS ではエネルギー消費の日内変動も消失することが報告されており、中枢性エネルギー代謝調節機構に障害があることが推定される⁴²⁾。TLS 例では、脳・脊髄の著しい萎縮を呈し、視床下部や脳幹も萎縮するが¹⁷⁾、低代謝の原因が視床下部を始めとした辺縁系の異常にあることは間違いないであろう。前述したように、気管切開前の体重減少と、TIV 導入後の運動機能の予後には関連があり¹¹⁾、病初期の代謝亢進と、進行期の低代謝は関連していると考えられ⁵⁴⁾、視床下部や辺縁系などの自律神経中枢の変性が共通した原因かもしれない。

低代謝にある進行期 ALS 患者においては、感染などを契機に高浸透圧性高血糖発作を起こすことがある⁵⁵⁾。特に TLS の場合、口渇を訴えず、突然の多尿や高熱で気づかれる。血糖値は 700 ~ 1500 mg/dL と高値を示し、通常はインスリン静注と補液、感染治療で改善する。耐糖能試験ではインスリン抵抗性の増大を示し⁵⁵⁾、おそらくは骨格筋廃絶による糖の利用障害が主たる原因であると考察されている。

TIV 下の進行期には、高血糖発作以外にも非

運動症状として様々な症状が出現するが⁵⁶⁾、代謝に関連あるものとしては、舌肥大、内臓肥満の増加、低体温、高血圧発作、排尿障害などがある^{53, 56-59)}。舌肥大は口腔衛生を悪化させ、高血圧発作は突然死の原因となることがあるので、注意が必要である^{57, 59)}。また進行期 ALS おいて低カロリー療法を続けると、血清アルブミン値やコレステロール値は低下し、慢性的な低栄養状態を引き起こす。肥満を防ぎつつ、かつ栄養状態を維持し、感染予防や褥瘡予防に留意することが求められるが、これは臨床家にとっての大きなジレンマになっている。

パーキンソン病

1. PD の体重減少

ALS と同様、PD においても体重が減少することはよく知られている⁶⁰⁻⁶⁵⁾。報告によってまちまちであるが、15 ~ 50% の患者が栄養不良状態にあり、20 ~ 60% が栄養不良のリスクがあると報告されている^{63, 66)}。PD においては、病前、病初期からゆるやかな体重減少を認め、重症化とともに体重が低下していく^{67, 68)}。実際肥満状態にある PD 患者はまれで、PD では内臓・皮下脂肪組織の減少が体重減少の主体であるとも報告されている⁶⁹⁾。PD では疾患の重症度と体重減少が関連しているため、なんらかの PD 特有のメカニズムにより体重減少や脂肪組織の減少が起きていると考えるべきであろう。ただ、ALS と異なる点は、PD における体重減少が薬物療法や脳深部刺激療法などにより改善することであり、栄養療法以外の治療によりその後の経過や生命予後が変化するという点である。PD における初期の体重減少と長期予後との関連は少数報告されているが、今後のさらなる検証が待たれる^{70, 71)}。

体重減少の原因は、ALS と同様、エネルギー摂取量の低下とエネルギー消費量の増大が考えられる。エネルギー摂取量の低下の要因は、消化管機能障害やうつなどの精神症状による食思不振、上肢の運動障害 (動作緩慢、無動、巧緻運動障害、ジスキネジアなど) による摂食障害、

食事時間延長にともなう易疲労性、嚥下障害、消化管運動障害・胃排泄時間の延長・便秘などによる消化管吸収障害などが考えられる。とくに食事時間中にオフ期になる場合は、食事量の減少につながる⁷²⁾。

逆にエネルギー消費が増大しているという知見も報告されている。PDの基本的運動症状は、振戦、筋強剛、寡動・無動・動作緩慢、姿勢保持障害であるが、このうち、振戦・筋強剛は骨格筋の定常的過活動を意味し、エネルギー消費の増大の原因となる。Chenらは、PD診断の2～4年前頃から体重減少が出現しており、それを補うかのようにエネルギー摂取量も増大すると報告した⁶⁷⁾。病初期、または発症前からエネルギー消費量の増大によると思われる体重減少を認めることは、筋活動の亢進のみで説明するのは困難であり、疾患特有のメカニズムが働いている可能性がある。最近の研究では、体重減少は髄液のamyloid-beta 1-42の低下および認知機能、右線条体のpresynaptic dopamineの欠乏と相関していると報告され、運動症状のみならず、非運動症状や認知機能との関連が示唆されている⁷³⁾。

PD患者におけるエネルギー消費量の測定については、間接カロリメトリーを用いた測定により、安静時エネルギー消費量は増大し、PDの薬物治療により筋強剛が改善するとエネルギー消費も減少すると報告された^{74,75)}。体組成との関連では、axial type PDでは、tremor type PDに比較して、脂肪量が少なく、安静時エネルギー消費が増大していると報告された⁷⁶⁾。一方、二重標識水法による報告では、健常人に比べ消費量は15%ほど低く、無動・寡動など活動量の低下によるものと推定された⁷⁷⁾。PDでは筋強剛・不随意運動はエネルギー消費の増大の原因となるが、無動・寡動や交感神経機能低下、消化管運動機能障害、認知症はエネルギー消費の低下の原因となり、どちらの要素が強いかで、体重減少の程度が決まると考えられる。

2. 嚥下障害

PDでは、進行期には高頻度に嚥下障害が出

現する。その多くは無症候性誤嚥の原因となり、誤嚥性肺炎を誘発する可能性がある。野崎らは様々なステージにある105例のPD患者で嚥下・栄養調査を行い、嚥下障害と体重減少の関係を検討した⁷⁸⁾。PDでは31%に嚥下障害が認められ、嚥下障害のある群はない群よりもBMIが有意に低値で、炭水化物の摂取量も低いことを示した。筆者の臨床経験からも、嚥下障害により胃瘻造設・経管栄養が必要になる患者はBMIが著しく低いことがほとんどであり、低栄養と嚥下障害は密接に関連しているものと思われる。ただ、PDの場合、薬物治療により嚥下機能もよくなることも多い。

3. 栄養不良の関連因子・予測因子

PD患者における体重減少や栄養不良が他のどのような因子と関連しているか、またはどのような因子が栄養不良の予測因子であるかについて、ここ数年の間に報告が散見されるようになった⁷⁹⁻⁸¹⁾。発症時の年齢（高齢）、発症時のBMI、発症後の体重減少の程度、体重あたりのレボドパの服用量、精神症状（うつ・不安）のスコア、疲労度、UPDRS-IIIスコア、Hoehn-Yahrステージ、血清総蛋白や尿酸値などが栄養不良と関連した因子であると報告されている^{82,83)}。またCaasaniらは血清HDLが高値であるほど罹病期間は長くなることを報告したが、これはALSとは逆の結果である⁸⁴⁾。PD患者では、女性で血清レプチン濃度が低下していると報告されたが、これは脂肪量の減少による二次的なものだろうと考察されている⁸⁵⁾。

4. 治療による体重の増減

PD患者の体重減少は、治療により改善することが知られている。レボドパ投与量とBMI、1日のジスキネジアの時間とBMIの間には有意な相関関係が認められ、治療による運動症状の改善（固縮・振戦の軽減、ジスキネジアの軽減）が体重を増加させる^{86,87)}。

また、脳深部刺激療法などの定位脳手術後に体重が増加するという報告も散見される⁸⁸⁻⁹⁰⁾。

多くは、薬物治療と同様に術後の運動症状の軽減によるものと想定されるが、一方ドパミン作動薬の減量などによる薬剤性体重減少の軽減効果も推察されている。最近の研究では、脳深部刺激療法による体重増加は、視床下核を介した辺縁系領域の賦活によって引き起こされている可能性が示唆されており、ALS 同様辺縁系の関与が体重減少に関連しているものと思われる⁹¹⁾。

5. 胃瘻造設

進行期 PD における胃瘻造設の有効性に関する文献やガイドラインは現在のところほとんどない。日本神経学会のパーキンソン病治療ガイドラインや海外のレビューでも、栄養療法や胃瘻造設のタイミングなどについては記載されていない。本邦から 8 例の PD 患者における胃瘻造設後の体重の推移の報告があり、胃瘻造設後通常の経腸栄養療法では体重が回復しないとされた⁹²⁾。ただ、その論文での胃瘻造設の適応は体重減少としか記載されておらず、栄養療法の詳細についても記述がない。胃瘻造設後の予後に関しては英国からの報告があるのみであるが、それによると胃瘻造設 (PEG) 後の 30 日死亡率は 6.7%、生存率中央値は 532 日、1 年以内の再入院率 54% とのことであった⁹³⁾。また PEG 後施設入所するよりも在宅ケアをするほうが生命予後がよいと報告された⁹³⁾。

PD における胃瘻造設の適応は何か、経腸栄養療法は QOL・生命予後を改善させるか、また誤嚥性肺炎や褥瘡感染などを有意に予防するかなど、今後エビデンスの構築が必要である。とくに PD の進行期では認知症は必発であるが、その時期に胃瘻を作るべきか否か、倫理的な課題も含んでおり、今後の議論が必要である。

6. 進行期における栄養サポート

進行期、とくに Hoehn-Yahr のステージ V にある PD 患者は例外なく痩せている。多くの場合、経管栄養が導入されるが、実際にどの程度のエネルギー投与を行ったらよいのかは、これまで

にエビデンスがない。体重の増加が QOL の向上に繋がるかどうかは今後の検討課題だが、感染症や褥瘡などの予防のためには、可能な限り体重を増やし、血清アルブミン値やコレステロール値を増加させたいところである。そこで東京都立神経病院では、個々の症例において、筋強剛および不随意運動 (振戦・ジスキネジア) の程度を半定量的に評価し、Harris-Benedict 式により必要エネルギー量を算出する際に用いる活動係数と同様に、パーキンソン係数 (仮) を設定し、エネルギー投与量の補正を行っている⁹⁴⁾。具体的には、筋強剛と不随意運動の程度を以下のように 4 段階に設定した。

R0: 筋強剛なし。

R1: 軽度もしくは誘発される程度の筋強剛で、ADL に支障をきたさない。

R2: 中等度の筋強剛。時間帯によっては軽減することもある。

R3: 著明な筋強剛で常時筋緊張の亢進状態が 2 肢以上で続いている。

T0: 不随意運動なし。

T1: 軽度の振戦・ジスキネジアで、ADL に支障をきたさない。

T2: 中等度の振戦・ジスキネジアで、ADL に支障をきたしているが、時間帯によっては消失している。

T3: 常時 2 肢以上で持続的な振戦・ジスキネジアを認める。

筋強剛のグレード (R) もしくは不随意運動のグレード (T) のうちどちらか高いほうを選択し、R0・T0 をパーキンソン係数 1.0, R1・T1 を 1.1, R2・T2 を 1.2, R3・T3 を 1.3 とし、Harris-Benedict 式の基礎代謝量×活動係数×ストレス係数×パーキンソン係数を必要エネルギー量として算出する。このグレーディングの方法とエネルギー量算出法は試案の段階であるが、臨床における印象ではこの係数ではまだ不十分であるとの結果を得ている (未発表)。とくに投与エネルギー量を増やすと、血清アルブミン値は有意に改善するが、BMI は有意な改善を示さなかった。進行期 PD の体重減少は著しく難治性であ

ることが示唆され、その原因と栄養療法の意義の解明、有効な栄養療法の確立が今後の検討課題である⁹⁴⁾。

今後の課題

冒頭でも述べたが、神経難病における栄養障害の実態やその対策についてはエビデンスが極めて乏しいのが現状である。本稿で述べたALS、PD以外にも多系統萎縮症、脊髄小脳変性症、ジストニア疾患等はまったく手つかずの状態である。神経変性疾患では呼吸障害には関心が集まるが、栄養障害は緊急性がないためか臨床研究の対象になりづらい傾向にある。しかしながら、食と栄養は日本人のとくに関心の高い領域であり、診断告知の際に「食べられなくなったら生きていてもしょうがない」と考える患者は少なくない。医療者が栄養療法に関して説得力のある説明をし、患者の治療のオプションに対する選択の自律性を守るためにも、栄養療法に関するエビデンスのさらなる構築が必要である。

【利益相反】

申告すべき利益相反はありません。

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. Cattaneo M, Jesus P, Lizio A, et al: The hypometabolic state: a good predictor of a better prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 93: 41-47, 2022
4. Fayemendy P, Marin B, Labrunie A, et al: Hypermetabolism is a reality in amyotrophic lateral sclerosis compared to healthy subjects. *J Neurol Sci* 420: 117257, 2021
5. He J, Fu J, Zhao W, et al: Hypermetabolism associated with worse prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 269: 1447-1455, 2022
6. 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
7. 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
8. Desport JC, Preux PM, Truong TC, et al: Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 53: 1059-1063, 1999
9. 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
10. 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
11. 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
12. Nakamura R, Kurihara M, Ogawa N, et al: Prognostic prediction by hypermetabolism varies depending on the nutritional status in early amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep* 11: 17943, 2021
13. 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
14. 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

15. 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
16. Gabery S, Ahmed RM, Caga J, et al: Loss of the metabolism and sleep regulating neuronal populations expressing orexin and oxytocin in the hypothalamus in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 47: 979-989, 2021
17. Hayashi K, Mochizuki Y, Takeuchi R, et al: Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V) . *Acta Neuropathol Commun* 4: 107, 2016
18. Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, et al: Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 65: 636-641, 2008
19. 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
20. Liu S, Ren Q, Gong G, et al: Hypothalamic subregion abnormalities are related to body mass index in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 269: 2980-2988, 2022
21. Vercruyssen P, Sinniger J, El Oussini H, et al: Alterations in the hypothalamic melanocortin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 139: 1106-1122, 2016
22. 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
23. Vandoorne T, De Bock K, Van Den Bosch L: Energy metabolism in ALS: an underappreciated opportunity? *Acta Neuropathol* 135: 489-509, 2018
24. Dupuis L, Corcia P, Fergani A, et al: Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 70: 1004-1009, 2008
25. Chelstowska B, Baranczyk-Kuzma A, Kuzma-Kozakiewicz M: Dyslipidemia in patients with amyotrophic lateral sclerosis - a case control retrospective study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 22: 195-205, 2021
26. Chio A, Calvo A, Ilardi A, et al: Lower serum lipid levels are related to respiratory impairment in patients with ALS. *Neurology* 73: 1681-1685, 2009
27. Ingre C, Chen L, Zhan Y, et al: Lipids, apolipoproteins, and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 94: e1835-e1844, 2020
28. Tefera TW, Steyn FJ, Ngo ST, et al: CNS glucose metabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a therapeutic target? *Cell Biosci* 11: 14, 2021
29. Ferri A, Coccorello R: What is "Hyper" in the ALS Hypermetabolism? *Mediators Inflamm* 2017: 7821672, 2017
30. Tefera TW, Tan KN, McDonald TS, et al: Alternative Fuels in Epilepsy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurochem Res* 42: 1610-1620, 2017
31. Zinman L, Sadeghi R, Gawel M, et al: Are statin medications safe in patients with ALS? *Amyotroph Lateral Scler* 9: 223-228, 2008
32. Schumacher J, Peter RS, Nagel G, et al: Statins, diabetes mellitus and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: data from 501 patients of a population-based registry in southwest Germany. *Eur J Neurol* 27: 1405-1414, 2020
33. Dupuis L, Oudart H, Rene F, et al: Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 11159-11164, 2004
34. Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, et al: Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised,

- double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet* 383: 2065-2072, 2014
35. 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
36. 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: 1007-1009, 2020
37. Harris JA, Benedict FG: A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 4: 370-373, 1918
38. 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
39. Kurihara M, Bamba S, Yasuhara S, et al: Factors Affecting Energy Metabolism and Prognosis in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Nutr Metab* 77: 236-243, 2021
40. Georges M, Morelot-Panzini C, Similowski T, et al: Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm Med* 14: 17, 2014
41. Ichihara N, Namba K, Ishikawa-Takata K, et al: Energy requirement assessed by doubly-labeled water method in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis managed by tracheotomy positive pressure ventilation. *Amyotroph Lateral Scler* 13: 544-549, 2012
42. 清水俊夫, 林 秀明, 田邊 等: 呼吸筋補助・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* 31 : 255-259, 1991
43. Ngo ST., Wang H, Henderson RD, et al: Ghrelin as a treatment for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroendocrinol* 33: e12938, 2021
44. De Marchi F, Collo A, Scognamiglio A, et al: Study protocol on the safety and feasibility of a normocaloric ketogenic diet in people with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition* 94: 111525, 2022
45. 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: 1218-1226, 2009
46. McDonnell E, Schoenfeld D, Paganoni S, et al: Causal inference methods to study gastric tube use in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 89: 1483-1489, 2017
47. Bokuda K, Shimizu T, Imamura K, et al: Predictive factors for prognosis following unsedated percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients. *Muscle Nerve* 54: 277-283, 2016
48. Amano H, Imamura K, Hatao F, et al: A Newly Developed Mask Facilitates Management During Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Introduction in Patients with Respiratory Compromise. *Am Surg* 82: 298-300, 2016
49. Banfi P, Volpato E, Valota C, et al: Use of Noninvasive Ventilation During Feeding Tube Placement. *Respir Care* 62: 1474-1484, 2017
50. Castanheira A, Swash M, De Carvalho M: Percutaneous gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 23: 176-189, 2022
51. Stavroulakis T, Walsh T, Shaw PJ, et al: Gastrostomy use in motor neurone disease (MND) : a review, meta-analysis and survey of current practice. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 14: 96-104, 2013
52. 清水俊夫: NPPV と摂食・嚥下および栄養管理. 筋萎縮性側索硬化症の包括的呼吸ケア指針-呼吸理学療法と非侵襲陽圧換気療法 (NPPV), <http://www.nanbyou.or.jp/pdf/2008als.pdf>, 2008
53. Nishiyama Y, Abe K, Tokunaga J, et al: Metabolic

- syndrome in advanced amyotrophic lateral sclerosis patients with tracheostomy-invasive ventilation. *Neurol Clin Neurosci* 7: 174-179, 2019
54. Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, et al: Body Weight Gain Is Associated with the Disease Stage in Advanced Amyotrophic Lateral Sclerosis with Invasive Ventilation. *Metabolites* 12, 2022
 55. Shimizu T, Honda M, Ohashi T, et al: Hyperosmolar hyperglycemic state in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 12: 379-381, 2011
 56. Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C, et al: Non-motor manifestations in ALS patients with tracheostomy and invasive ventilation. *Muscle Nerve* 57: 735-741, 2018
 57. Matsuda C, Shimizu T, Nakayama Y, et al: Macroglossia in advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 54: 386-390, 2016
 58. McKee HR, Escott E, Damm D, et al: Macroglossia in amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 70: 1432-1435, 2013
 59. Shimizu T, Hayashi H, Kato S, et al: Circulatory collapse and sudden death in respirator-dependent amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 124: 45-55, 1994
 60. Abbott RA., Cox M, Markus H, et al: Diet, body size and micronutrient status in Parkinson's disease. *Eur J Clin Nutr* 46: 879-884, 1992
 61. Bachmann CG, Trenkwalder C: Body weight in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21: 1824-1830, 2006
 62. Sheard JM, Ash S, Mellick GD, et al: Malnutrition in a sample of community-dwelling people with Parkinson's disease. *PLoS One* 8: e53290, 2013
 63. Sheard JM, Ash S, Silburn PA, et al: Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Rev* 69: 520-532, 2011
 64. Sheard JM, Ash S, Silburn PA, et al: Nutritional status in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation surgery: a pilot study. *J Nutr Health Aging* 17: 148-151, 2013
 65. van der Marck MA, Dicke HC, Uc EY, et al: Body mass index in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 18: 263-267, 2012
 66. Jaafar AF, Gray WK, Porter B, et al: A cross-sectional study of the nutritional status of community-dwelling people with idiopathic Parkinson's disease. *BMC Neurol* 10: 124, 2010
 67. Chen H, Zhang SM, Hernan MA, et al: Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53: 676-679, 2003
 68. Durrieu G, ME L Lau, Rascol O, et al: Parkinson's disease and weight loss: a study with anthropometric and nutritional assessment. *Clin Auton Res* 2: 153-157, 1992
 69. Yong VW, Tan YJ, Ng Y-D, et al: Progressive and accelerated weight and body fat loss in Parkinson's disease: A three-year prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 77: 28-35, 2020
 70. Cumming K, Macleod AD, Myint PK, et al: Early weight loss in parkinsonism predicts poor outcomes: Evidence from an incident cohort study. *Neurology* 89: 2254-2261, 2017
 71. Yoon SY, Heo S-J, Lee HJ, et al: Initial BMI and weight loss over time predict mortality in Parkinson disease. *J Am Med Dir Assoc* 2022, online ahead of print.
 72. Barichella M, Cereda E, Pezzoli G: Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 1881-1892, 2009
 73. Urso D, van Wamelen DJ, Batzu L, et al: Clinical trajectories and biomarkers for weight variability in early Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Dis* 8:95, 2022
 74. Levi S, Cox M, Lugon M, et al: Increased energy expenditure in Parkinson's disease. *BMJ* 301: 1256-1257, 1990
 75. Markus HS., Cox M, Tomkins AM: Raised resting

- energy expenditure in Parkinson's disease and its relationship to muscle rigidity. *Clin Sci (Lond)* 83: 199-204, 1992
76. Femat-Roldan G, Gaitan Palau MA, Castilla-Cortazar I, et al: Altered Body Composition and Increased Resting Metabolic Rate Associated with the Postural Instability/Gait Difficulty Parkinson's Disease Subtype. *Parkinsons Dis* 2020: 8060259, 2020
77. Toth MJ, Fishman PS, Poehlman ET: Free-living daily energy expenditure in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 48: 88-91, 1997
78. 野崎園子, 斉藤利雄, 松村 剛, ほか: パーキンソン病患者の痩せと嚥下障害の関連. *臨床神経* 39: 1010-1014, 1999
79. Fereshtehnejad SM, Ghazi L, Shafieesabet M, et al: Motor, psychiatric and fatigue features associated with nutritional status and its effects on quality of life in Parkinson's disease patients. *PLoS One* 9: e91153, 2014
80. Kim SR, Chung SJ, Yoo SH: Factors contributing to malnutrition in patients with Parkinson's disease. *Int J Nurs Pract* 22: 129-137, 2016
81. Sheard JM, Ash S, Mellick GD, et al: Markers of disease severity are associated with malnutrition in Parkinson's disease. *PLoS One* 8: e57986, 2013
82. Nagano T, Kakuma T, Umezu Y, et al: Nutritional status and activities of daily living in patients with Parkinson's disease. *PLoS One* 16: e0246329, 2021
83. Yang T, Zhan Z, Zhang L, et al: Prevalence and Risk Factors for Malnutrition in Patients With Parkinson's Disease. *Front Neurol* 11: 533731, 2020
84. Cassani E, Cereda E, Barichella M, et al: Cardiometabolic factors and disease duration in patients with Parkinson's disease. *Nutrition* 29: 1331-1335, 2013
85. Lorefalt B, Toss G, Granerus AK: Weight loss, body fat mass, and leptin in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24: 885-890, 2009
86. Bachmann CG, Zapf A, Brunner E, et al: Dopaminergic treatment is associated with decreased body weight in patients with Parkinson's disease and dyskinesias. *Eur J Neurol* 16: 895-901, 2009
87. Laudisio A, Vetrano DL, Meloni E, et al: Dopaminergic agents and nutritional status in Parkinson's disease. *Mov Disord* 29: 1543-1547, 2014
88. Batisse-Lignier M, Rieu I, Guillet C, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus regulates postabsorptive glucose metabolism in patients with Parkinson's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 98: E1050-1054, 2013
89. Guimaraes J, Matos E, Rosas MJ, et al: Modulation of nutritional state in Parkinsonian patients with bilateral subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol* 256: 2072-2078, 2009
90. Montaurier C, Morio B, Bannier S, et al: Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain* 130: 1808-1818, 2007
91. Steinhardt J, Hanssen H, Heldmann M, et al: Sweets for my sweet: modulation of the limbic system drives salience for sweet foods after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 93:324-331, 2022
92. Yamazaki Y, Kobatake K, Hara M, et al: Nutritional support by "conventional" percutaneous endoscopic gastrostomy feeding may not result in weight gain in Parkinson's disease. *J Neurol* 258: 1561-1563, 2011
93. Brown L, Oswal M, Samra AD, et al: Mortality and Institutionalization After Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Parkinson's Disease and Related Conditions. *Mov Disord Clin Pract* 7: 509-515, 2020
94. 松倉時子: パーキンソン病の栄養障害とその対策. *臨床栄養* 119: 274-278, 2011

Metabolic disturbance and nutritional management in ALS and Parkinson's disease

Toshio Shimizu, MD, PhD

Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

Abstract

Weight loss is frequently observed in neurodegenerative diseases including amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson's disease (PD), multiple system atrophy, and Huntington's disease. Weight loss is associated with multifactorial etiology in many cases, including low energy intake due to dysphagia or anorexia, reduction of muscle volume, and hyperkinetic movement or muscle rigidity.

In ALS, recent studies have implicated disease-specific hypermetabolism in weight loss, fuel shift to lipid consumption, and hypothalamus involvement in metabolic dysregulation. The hypothalamus might be one of the targets of TDP-43 protein deposition in ALS, leading to anorexia and weight loss in the early stage. Nutritional intervention to maintain body weight is expected as a disease-modifying therapeutic approach, and recent studies have reported that slowing of weight reduction rate after diagnosis may be associated with better survival and that a high-calorie diet improves survival in patients with rapidly progressive ALS. Nutritional education regarding a high-calorie diet, weight control, and early gastric tube placement are important from the time of diagnosis. Researchers from the USA, Europe, and Japan have established formulas to estimate the recommended daily energy intake for patients with ALS.

In Parkinson's disease (PD), weight loss is associated with motor functional deterioration. A few papers reported that weight loss in the early stage predicted short survival, but evidence has been limited. Anti-parkinsonian drugs and deep brain stimulation can increase body weight, but intractable severe weight loss usually develops in the advanced stage of Hoehn-Yahr V. Effective nutritional intervention and appropriate timing of gastric tube placement at the advanced stage of PD has not been established. Evidence for nutritional therapy for patients with other neurodegenerative diseases is lacking.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, nutrition, survival, hypermetabolism