

京都大学	博士 (医学)	氏名	邑田 悟
論文題目	Dynamic metabolic changes observed in an LPS-induced systemic inflammation rat model using continuous long-term indirect calorimetry experiments (長時間連続間接熱量測定による LPS 全身炎症ラットモデルを用いた代謝研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>背景 敗血症のメカニズムは複雑で現在でも死亡率の高い疾患である。敗血症をはじめとする重症患者にとって栄養管理は極めて重要であり、そのために急性期の敗血症患者には栄養状態を正確に推定するために代謝の測定が必要であると考えられ、ガイドラインにも記載されている。臨床において患者の代謝を測定するために用いられている間接熱量測定 (IDC) は急性期の集中治療管理の際に有用であるとされるが、全身性炎症患者における長期かつ持続的な IDC 測定に関する研究はほとんどない。今回、全身性炎症モデルラットを用い、IDC 測定によって急性期における代謝変化の観察を行った。</p> <p>方法 リポポリサッカライド (LPS) を 7 週齢の SD ラットに持続的に静脈投与することで全身炎症を起こす敗血症の疑似モデルを用いて実験を行った。</p> <p>実験 1: LPS 投与群とコントロール群に分け LPS 投与後の代謝の変化を呼気ガスによる IDC で持続的に測定しコントロール群と比較した。</p> <p>実験 2: LPS 投与群を低栄養 (UF) 群、適切栄養 (AF) 群、過栄養 (OF) 群の 3 群に分け、LPS 投与後の代謝の変化を呼気ガスによる IDC で持続的に測定しそれぞれの群を比較した。</p> <p>どちらの実験も呼気ガス IDC 測定は LPS 投与開始時から 72 時間または 144 時間後まで継続して測定した。体組成測定は LPS 投与時の 24 時間前、72 時間または 144 時間後に測定し、組織重量は 72 時間または 144 時間後に測定した。</p> <p>結果 実験 1: LPS 群では、コントロール群と比較して LPS 投与開始後 72 時間までは安静時エネルギー消費量 (REE) の日内変動の消失が観察されたが、72 時間以降では日内変動の回復を認めた。LPS 投与群はコントロール群と比べて、筋組織重量の減少が起こっていたが、脂肪組織の減少は起きていなかった。</p> <p>実験 2: LPS 投与開始後 24 時間までは全群で低いエネルギー消費量が観察された。24 時間以降は OF 群の REE は観察期間を通して、UF 群および AF 群よりも高かった。72 時間以降には、全群で日内変動の回復を認めた。糖代謝は投与栄養量が増えると高くなることが観察期間を通じて認められた。脂質代謝は投与栄養量が増えると低くなることが観察期間を通じて認められた。呼吸商は糖代謝と脂質代謝を反映して、投与栄養量が増えると高くなることが観察期間を通じて認められた。投与栄養量が増えることにより、一部の筋肉では重量減少を減らすことが観察された。OF 群は 144 時間時点の脂肪組織の増加を認めた。</p> <p>結論 IDC を持続的に用いた観察により、LPS による全身炎症時の代謝の変化を経時的に観察することができた。LPS による全身性炎症の急性期において、摂取カロリーの違いによる代謝の違いを観察することができた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

敗血症のメカニズムは複雑で死亡率の高い疾患であり、急性期の敗血症患者には栄養状態の正確な把握のために代謝測定が必要であると考えられているが、間接熱量測定機 (IDC) を用いて直接有用性を示した報告は少ない。本研究では、リポ多糖 (LPS) を持続的に投与するラットの敗血症モデルを構築し、IDC による代謝測定を行った。LPS 投与群では、LPS 投与開始後 72 時間までは安静時エネルギー消費量 (REE) の日内変動が消失し、72 時間以降で回復を認めた。この結果、IDC 測定によりラットにおける炎症の有無と炎症のタイミングを判別できる可能性が示唆された。次に、LPS 投与群を低栄養 (UF) 群、適切栄養 (AF) 群、過栄養 (OF) 群の 3 群に分けたところ、OF 群の REE は他の 2 群よりも高かった。UF 群では他の 2 群よりも炭水化物酸化が低く、脂質酸化が高くなった。筋肉重量と脂質の重量測定結果は、IDC の結果と矛盾しない結果であった。したがって、IDC 測定により、過栄養と低栄養状態の判別が行える可能性が示唆された。以上の結果から、敗血症ラットモデルの敗血症ラットモデルの急性炎症期における代謝を連続的に観察することにより、至適栄養量を把握する評価指標として IDC による長時間連続測定の有用性が示唆された。

以上の研究は敗血症の急性期における経時的な代謝変化の解明に貢献し、適切な栄養療法の確立に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 9 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。