

頭髪中の安定同位体比を用いた栄養状態の評価と医療への応用研究－経腸静脈栄養剤により栄養管理を受けた患者と健常者との比較－

著者	早坂 敬明
学位名	博士（薬学）
学位授与機関	北海道医療大学
学位授与年度	平成30年度
学位授与番号	30110乙第117号
URL	http://id.nii.ac.jp/1145/00064651/

論文要旨

頭髪中の安定同位体比を用いた栄養状態の評価と医療への応用研究

—経腸静脈栄養剤により栄養管理を受けた患者と健常者との比較—

平成 30 年度

早坂 敬明

【目的】 窒素と炭素の安定同位体比 ($\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$) は、生態学や考古学などの研究および食物連鎖の解析などに汎用されている。また、近年は、拒食症や飢餓（窒素バランスが負の状態）および妊娠時に頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値が増加し、 $\delta^{13}\text{C}$ 値の減少が報告されるなど、ヒトを対象とした研究にも利用されている。日本は高齢化が進み、通常の食事に必要な栄養を摂取できない高齢者が増加し、経腸栄養剤や中心静脈栄養輸液製剤による栄養補給を必要とする高齢者が増えている。現在、患者の栄養状態を評価する指標として、BMI (body mass index) と血清アルブミン値がよく利用されているが、BMI は浮腫や脱水の影響を受けやすく、血清アルブミン値はマラスムス型の低栄養状態の場合では比較的高く保たれていることから、これらの指標が患者の栄養状態とその変化を常に正確に反映しているとは限らない。そこで、BMI と血清アルブミン値を用いた栄養状態の評価の欠点を補い、さらに長期間の栄養状態を把握できる指標として、頭髪中の $\delta^{13}\text{C}$ 値と $\delta^{15}\text{N}$ 値の利用を考えた。本研究は、日本で販売されている経腸栄養剤および静脈栄養剤の $\delta^{13}\text{C}$ 値および $\delta^{15}\text{N}$ 値を測定し、これらの測定値と栄養剤に含まれる成分との関係を考察した。¹⁾ また、経腸栄養剤および中心静脈栄養輸液製剤の長期投与を受けた患者頭髪中の $\delta^{13}\text{C}$ 値と $\delta^{15}\text{N}$ 値を測定し、これらの測定値と投与したエネルギー量や各栄養素量（炭水化物、タンパク質および脂質）、さらに、栄養指標である BMI、血清アルブミン値、総コレステロール値 (total cholesterol: T-CHO) および GNRI (geriatric nutritional risk index: 高齢者栄養リスク指標) との関係を詳細に検討した。²⁾ さらに、アミノ酸を窒素源とする静脈栄養剤の投与による頭髪中の $\delta^{13}\text{C}$ 値と $\delta^{15}\text{N}$ 値の変化とその投与期間との関係を検討した。

【方法】 経腸栄養剤、または、中心静脈栄養輸液製剤で必要エネルギーを摂取している患者と、経口で通常の食事から必要なすべてのエネルギーを摂取している健常者（対照者）の頭髪を採取した。頭髪はクロロホルム/メタノール混液 (2:1 v/v) で洗浄・脱脂した。 $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値の測定は IR-MS を使用した。本研究は、北海道医療大学薬学部（承認番号 13P002 と 15P004）の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【結果・考察】

1. 我が国で販売されている 53 種類の経腸栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値を測定した。これらの栄養剤の主な窒素源は乳タンパク質と大豆タンパク質で、一部の栄養剤にはアミノ酸などが含まれている。経腸栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値は含有する窒素源の $\delta^{15}\text{N}$ 値を反映し、乳タンパク質のみを含む栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値は大豆タンパク質のみを含む栄養剤より高く、アミノ酸を含む栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値は大豆タンパク質のみ

を含む栄養剤より低かった。経腸栄養剤の $\delta^{13}\text{C}$ 値から、これらの製剤に含有する炭水化物（主にブドウ糖）やタンパク質などは主に C3 植物を原料に製造されたと思われる。

2. 我が国で販売されている 8 種類の静脈栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値を測定した。これらの栄養剤の窒素源はアミノ酸であった。静脈栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値および $\delta^{13}\text{C}$ 値は、アミノ酸の $\delta^{15}\text{N}$ 値および $\delta^{13}\text{C}$ 値を反映し、乳タンパク質および大豆タンパク質を含有する経腸栄養剤に比べ、 $\delta^{13}\text{C}$ 値は高く、 $\delta^{15}\text{N}$ 値は低かった。静脈栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値から、静脈栄養剤に含まれているアミノ酸は C3 植物と C4 植物の両方を原料にして製造されたと思われる。一方、静脈栄養剤に含まれるブドウ糖などの有機物の多くは C4 植物を原料にして製造されたと思われる。

3. 経腸栄養剤で長期間栄養管理を受けた患者頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値を測定した。必要なエネルギーを摂取していた患者（20 kcal/kg/day 以上）の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値は対照者と同じ値であった。一方、20 kcal/kg/day 未満の低いエネルギーを摂取していた患者の $\delta^{15}\text{N}$ 値は対照者と比べて高く、 $\delta^{13}\text{C}$ 値は低かった。即ち、患者頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値から、低栄養状態を判別することが可能だった。しかし、後述のごとく、経腸栄養剤で栄養管理を受ける前に静脈栄養剤で栄養管理を受けた患者の場合には、静脈栄養剤の影響を受けるため、注意が必要である。

4. 経腸栄養剤で長期間栄養管理を受けた患者頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値と摂取したエネルギー量および各栄養素量との相関を検討した。 $\delta^{15}\text{N}$ 値は、エネルギー摂取量および各栄養素の摂取量（炭水化物摂取量、タンパク質摂取量および脂質摂取量）と有意な負の相関を示し、T-CHO とも負の相関を示したが、BMI および GNRI とは有意な相関が認められなかった。 $\delta^{13}\text{C}$ 値はエネルギー摂取量、各栄養素の摂取量および T-CHO と有意な正の相関を示したが、BMI とは負の相関を示し、GNRI との相関は認められなかった。一方、BMI は GNRI と有意な正の相関を示したが、エネルギー摂取量、炭水化物摂取量およびタンパク質摂取量とは、予想に反して、有意な負の相関を示した。血清アルブミン値は脂質摂取量および GNRI のみと有意な正の相関を示した。これらの結果から、患者頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値を用いた栄養評価は、BMI と血清アルブミン値を用いた従来の栄養評価、および GNRI による栄養評価より優れていると思われる。

5. 経腸栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値から患者頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値の増加は、栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値が低いほど大きく、エネルギー摂取量が少ないほど大きかった。 $\delta^{13}\text{C}$ 値の増加も $\delta^{13}\text{C}$ 値が低い栄養剤の場合ほど大きかった。これらはヒトを対象とした初めての詳細で精度の高い研究成果である。

6. 中心静脈栄養輸液製剤で長期間栄養管理を受けていた患者頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値は極めて低く、 $\delta^{13}\text{C}$ 値は高かった。これは窒素源として含まれているアミノ酸の多くが、C4 植物を原料に製造されたことが理由として挙げられる。また、 $\delta^{15}\text{N}$ 値は中心静脈栄養輸液製剤で栄養管理を受けていた期間と有意な負の相関を示し、 $\delta^{13}\text{C}$ 値は栄養管理期間と有意な正の相関を示した。

【結語】 経腸栄養剤で栄養管理を受けた患者頭髪中の $\delta^{13}\text{C}$ 値および $\delta^{15}\text{N}$ 値は、患者の長期的な栄養状態を評価するための有効な指標と考えられる。経腸栄養剤から頭髪への $\delta^{13}\text{C}$ 値と $\delta^{15}\text{N}$ 値の増加は、経腸栄養剤の $\delta^{13}\text{C}$ 値および $\delta^{15}\text{N}$ 値と負の相関が認められ、エネルギーの摂取量により異なった。また、中心静脈栄養輸液製剤で長期間栄養管理を受けていた患者において、中心静脈栄養輸液製剤の投与期間の増加に伴い、頭髪中の $\delta^{13}\text{C}$ 値は増加し、 $\delta^{15}\text{N}$ 値は減少した。この $\delta^{13}\text{C}$ 値と $\delta^{15}\text{N}$ 値の変化から、中心静脈栄養輸液製剤による栄養管理期間を推定することができる。

- 1) 経腸栄養剤投与患者の頭髪中窒素および炭素安定同位体比を用いた栄養状態の評価, 早坂敬明, 木村治, 倉敏郎, 遠藤哲也, 医療薬学, 42, 151-159, 2016.
- 2) Nutritional assessment using stable isotope ratios of carbon and nitrogen in the scalp hair of geriatric patients who received enteral and parenteral nutrition formulas. Hayasaka M, Ogasawara H, Hotta Y, Tsukagoshi K, Kimura O, Kura T, Tarumi T, Muramatsu H, Endo T, *Clin. Nutr*, 36, 1661-1668, 2017.