

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00870

研究課題名(和文) 頭髪成分を用いた高齢者の長期栄養状態の評価について

研究課題名(英文) Evaluation of long-term nutritional status of geriatric patients using scalp hair components.

研究代表者

木村 治 (KIMURA, Osamu)

北海道医療大学・薬学部・講師

研究者番号：10418882

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：経腸栄養療法と中心静脈栄養療法により長期栄養管理を受けている高齢者の頭髪中の炭素および窒素の安定同位体比( $^{13}\text{C}$ と $^{15}\text{N}$ )と微量元素を測定することで、高齢者の栄養状態の評価を試みた。その結果、経腸栄養剤で長期間栄養管理されている患者の頭髪中の $^{13}\text{C}$ 値と $^{15}\text{N}$ 値から、患者の低栄養状態を推定することができた。中心静脈栄養により長期間栄養管理を受けている高齢者の頭髪中の $^{13}\text{C}$ 値と $^{15}\text{N}$ 値から、中心静脈栄養剤による栄養管理期間を推定することができた。さらに頭髪中の微量元素を分析することで、患者の微量元素の欠乏や過剰を推定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床検査の多くは血液を用いているが、得られるデータのほとんどは採血時のものである。一方、頭髪は1ヶ月に約1cmずつ伸長するので、頭髪からは経時的かつ長期間の情報を得ることが可能である。頭髪は、経腸栄養や中心静脈栄養により長期間栄養管理を受けている患者、また糖尿病、高血圧、腎疾患などの慢性疾患をもつ患者の栄養評価に適した生体試料である。本研究では、高齢者の頭髪に含まれる炭素と窒素の安定同位体比および微量元素を測定することにより、高齢者の長期栄養状態の評価を試みた。

研究成果の概要(英文)：The stable isotope ratios ( $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$ ) and trace elements in the scalp hair of patients who received enteral or parenteral nutrition were analyzed to assess long-term nutritional status of geriatric patients. The values of  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  in the scalp hair of geriatric patients ingesting enteral nutrition for long period may be good indicators to estimate nutritional status of patients. The duration of parenteral nutrition can be estimated by the  $^{13}\text{C}$  and  $^{15}\text{N}$  levels in the scalp hair of geriatric patients who are nutritionally controlled by parenteral nutrition. Deficiency and excess of trace elements could be estimated by the concentration of trace elements in the patient's scalp hair.

研究分野：医療薬学

キーワード：頭髪 炭素安定同位体 窒素安定同位体 経腸栄養 中心静脈栄養 高齢者 微量元素

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我が国は高齢化が進行し、65歳以上人口が総人口の約2~3割を占めている。いかにして健康寿命を延伸させるか、平均寿命と健康寿命の年齢差を縮めることが重要な課題である。高齢者が要介護を必要となる原因の1つとして、低栄養が挙げられる。低栄養状態は自覚しにくく、わからないうちに進行していることが多いため、注意が必要である。特に医療現場における栄養管理は、患者の予後の改善や医療費の削減に繋がるので重要である。現在、経腸栄養剤や静脈栄養剤で栄養管理を受けている高齢者の栄養状態の評価にはBMI (Body Mass Index)、血清アルブミン値、総コレステロール値およびGNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) などが利用されているが、これらの情報はその時点のものであり、長期間にわたる過去の栄養状態などの情報を得ることは難しい。ヒト頭髮は1ヶ月に約1cmずつ伸長するので、頭髮からは経時的かつ長期間の情報を得ることが可能である。また、頭髮中の成分は安定であり、非侵襲的に採取可能であり、運搬や保存方法も容易であり、感染リスクもなく利用しやすいヒトの組織である。

頭髮中の微量元素や炭素と窒素安定同位体比 ( $\delta^{13}\text{C}$  と  $\delta^{15}\text{N}$ ) は、食性の推定研究に利用されている。トウモロコシなどのC4植物に由来する食品を多食しているヒト頭髮中の  $\delta^{13}\text{C}$  値は高値を示す (Nardoto *et al.* 2006, Endo *et al.* 2015)。高タンパク食、特に魚を多食するヒトの  $\delta^{15}\text{N}$  値は高く (Endo *et al.* 2015)、低タンパク食を摂取しているベジタリアンは  $\delta^{15}\text{N}$  値と  $\delta^{13}\text{C}$  値は共に低い (Nardoto *et al.* 2006, Bucharth *et al.* 2007, Thompson *et al.* 2010, Endo *et al.* 2015)。また、高カロリー食を摂るヒトの  $\delta^{13}\text{C}$  値は比較的高く、拒食症や飢餓などの窒素バランスが負の場合には  $\delta^{15}\text{N}$  値は高く、 $\delta^{13}\text{C}$  値は低い (Fuller *et al.* 2004, Metoka *et al.* 2009, Petzke *et al.* 2010)。著者らは、生活習慣病である糖尿病を発症した患者の頭髮中の  $\delta^{13}\text{C}$  値は低く、糖尿病の診療において血糖コントロール状態の指標となるHbA1cと  $\delta^{13}\text{C}$  値や  $\delta^{15}\text{N}$  値との間には有意な相関があることを報告した (堀田ら、日本糖尿病学会 2015)。また、糖尿病を発症した患者の頭髮中の亜鉛やクロム、マグネシウム濃度が健常人よりも低いことが報告されている (Wołowicz *et al.* 2013, Hotta *et al.* 2019)。静脈栄養剤で長期間栄養管理されている症例では、亜鉛、銅、セレンなどの微量元素の欠乏症が報告されており、頭髮中のこれら元素を測定した報告も散見する。このように、頭髮中の微量元素や炭素および窒素安定同位体比を測定することにより、栄養状態の推定や、疾病の予測と予防、診断が可能である。私は、高齢者の長期栄養状態を把握するための指標として、頭髮中の炭素と窒素安定同位体比および微量元素濃度の利用を考え、本研究に着手した。

### 2. 研究の目的

高齢健常者、経腸栄養剤および中心静脈栄養により長期間栄養管理を受けている患者 (高齢者) の頭髮を採取し、頭髮中に含まれる微量元素、炭素と窒素安定同位体比 ( $\delta^{13}\text{C}$  と  $\delta^{15}\text{N}$ ) を測定することで、高齢者の長期栄養状態の評価を試みた。

### 3. 研究の方法

経腸栄養剤のみ、または中心静脈栄養のみで長期間栄養管理を受けている高齢者の頭髮を採取した。その際カルテから栄養剤の種類と摂取量、体重と身長および血液・生化学検査値を得た。また、自立した生活を行い、経口で通常の食事をしている高齢者 (健常者) の頭髮を採取した。高齢者からの頭髮の採取時には、必要事項を書面と口頭で説明し、同意を得た。なお本研究は、北海道医療大学薬学部および札幌東徳洲会病院、札幌北成病院などの倫理審査委員会の承認を得て行なった。頭髮は、頭頂部の頭皮に近いところから採取した。採取した頭髮はchloroform/methanol = 2:1 (v/v) 混液で洗浄、脱脂した後、細断して測定試料とした。頭髮中の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値は、Isotope Ratio Mass Spectrometry (IRMS) により測定した。微量元素は、Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS) により測定した。高齢者の栄養評価に用いられるGNRIは、BMIと血清アルブミン値から算出した。

### 4. 研究成果

(1) 経腸栄養剤で栄養管理を受けた高齢者 (66~97歳) のBMIは、健常者の基準範囲よりも低い患者が多数含まれており、血清アルブミン値も健常者の基準範囲よりも低い患者が多数含まれていた。また、GNRIは約83であり、中等度から重度の栄養リスクがある患者が含まれていた。経腸栄養剤によるエネルギー摂取量の平均値は、21.1 kcal/kg/日であったが、摂取量にばらつきが認められた (12.2~35.2 kcal/kg/日)。経腸栄養剤で長期間栄養管理を受けた高齢者の頭髮中の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値との間には有意な負の相関が認められ、摂取カロリーが少ない高齢者 (20 kcal/kg/日未満) の頭髮中の  $\delta^{13}\text{C}$  値 (約-20.8 ‰) は、健常者 ( $\delta^{13}\text{C}$  値: -19.2‰、 $\delta^{15}\text{N}$  値: 9.2‰) と比べて有意に低く、 $\delta^{15}\text{N}$  値は有意に高かった (約10.7 ‰)。これらの結果から、経腸栄養剤で栄養管理を受けている高齢者の頭髮中の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値を測定することで、エネルギー摂取量 (低栄養状態) の推定が可能であった (Hayasaka *et al. Clin. Nutr.* 2017)。経腸栄養剤で栄養管理を受けた高齢者の頭髮中の  $\delta^{13}\text{C}$  値と、摂取エネルギー、炭水化物摂取量、脂質摂取量、およびタンパク質摂取量との間には有意な正の相関が認められ、 $\delta^{15}\text{N}$  値はこれらの値と有意な負の相関を示した。一方、BMIはエネルギー摂取量、炭水化物摂取量およびタンパク質摂取量との間に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とのみ有意な正の相関を示し、GNRIは各栄養素量と有意な相関を示さなかった。これらの結果から、頭髮中

の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値は、他の栄養指標よりも摂取した各栄養素量をよく反映していることが示された。即ち、経腸栄養剤で長期間栄養管理を受けた高齢者の栄養評価には、これまで用いられてきた評価指標よりも優れていた。現在、栄養管理が必要な患者の頭髪を採取し、加水分解して得られたアミノ酸の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値を測定し、栄養状態とアミノ酸代謝の変化について解析を行っている。

経腸栄養剤で長期間栄養管理を受けている高齢者の頭髪中の微量元素濃度は、健常者と比べほぼ等しい値だった。経腸栄養剤による栄養管理下でも、各種微量元素は充足していると考えられる。一方、カドミウム、水銀、鉛などの有害金属濃度は健常者と比べ有意に低かった。有害金属は経腸栄養剤に含まれていないことが原因と考えられる。

(2) 中心静脈栄養法 (Total Parenteral Nutrition : TPN) で長期間栄養管理を受けた高齢者と同年代の高齢者 (健常者) の頭髪を採取し、頭髪中の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値、微量元素を測定した。TPN で栄養管理を受けた高齢者の頭髪中の  $\delta^{13}\text{C}$  値 ( $-14.7\text{‰}$ ) は健常者と比べて有意に高く、 $\delta^{15}\text{N}$  値 ( $4.9\text{‰}$ ) は有意に低かった。患者が使用していた 4 種類の TPN 製剤中の  $\delta^{13}\text{C}$  値の平均値は約  $-12.2\text{‰}$ 、 $\delta^{15}\text{N}$  値は約  $3.4\text{‰}$  であった。これらの結果から、TPN 製剤は C4 植物を原料とした糖質やアミノ酸から製造され、TPN で長期間栄養管理を受けた高齢者の頭髪中の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値は、TPN 製剤の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値を反映されたものと考えられる。TPN で栄養管理を受けた高齢者の頭髪中の  $\delta^{13}\text{C}$  値は、TPN 投与期間の増加に従い増加し、一方  $\delta^{15}\text{N}$  値は減少して、両値ともほぼ 15 ヶ月で一定に達した ( $\delta^{13}\text{C}$  値 : 約  $-11.7\text{‰}$ 、 $\delta^{15}\text{N}$  値 : 約  $1.2\text{‰}$ )。TPN で栄養管理を受けている高齢者の頭髪中の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値から、TPN による管理期間を推定できることを明らかにした。

TPN で栄養管理を受けた高齢者の多くは、市販されている微量元素製剤 (鉄  $35\mu\text{mol}$ 、マンガ  $1\mu\text{mol}$ 、亜鉛  $60\mu\text{mol}$ 、銅  $5\mu\text{mol}$ 、ヨウ素  $1\mu\text{mol}$  含有する  $2\text{mL}$  製剤) を 1 週間に 1 回または 2 回の投与を受けていた。TPN で栄養管理を受けた高齢者の頭髪中のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム濃度および必須微量元素であるマンガ  $1\mu\text{mol}$ 、鉄、コバルト、ニッケル、銅および亜鉛濃度は、健常者と比べて有意な差は認められなかった。しかし、クロム、セレンおよびモリブデン濃度は、健常者と比べて有意に低く、TPN の投与期間の増加により減少した。臨床症状は不明だが、使用した TPN 製剤や微量元素製剤にはこれらの微量元素が含まれておらず、長期間の栄養管理により頭髪中のクロム、セレンおよびモリブデン濃度が有意に低下したと考えられる。TPN で栄養管理を受けた高齢者の頭髪中の有害金属濃度、アルミニウム、カドミウム、鉛、ヒ素および水銀濃度は、健常者と比べて有意に低く、TPN の投与期間の増加に従い減少した。頭髪中の微量元素を分析することで、患者 (高齢者) の微量元素の欠乏や過剰を把握することが可能と思われる。

腸閉塞により 2 年間在宅で TPN により栄養を補給し、原因不明の手指の痺れを訴える高齢者 (84 歳、女性) の頭髪を採取し、頭髪中の微量元素と安定同位体比を測定した。その結果、頭髪中のセレン濃度は、健常者と比べて顕著に低値であった。そのため血清中のセレン濃度を測定したところ定量限界以下であったことから、セレン欠乏症であることが判明した。一方、頭髪中の  $\delta^{13}\text{C}$  値は健常者と比べて顕著に高く、 $\delta^{15}\text{N}$  値は顕著に低かった。このことから TPN による長期間の栄養管理によるセレン欠乏が考えられた。この高齢者にセレン含有栄養補給飲料の飲用を推奨したところ、1 年後の頭髪中のセレン濃度は飲用前と比べて顕著に増加した。しかしながら、頭髪中の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値は、投与前とほぼ同じであった。頭髪中の  $\delta^{13}\text{C}$  値と  $\delta^{15}\text{N}$  値に変化が認められなかったことから、この患者は必要な栄養を TPN により補給していたと予想される。セレン含有栄養補給飲料の飲用による痺れの顕著な改善は認められなかったが、その進行を遅らせた可能性が考えられた (藤野ら、日本医療薬学会年会 2017)。現在も経過観察中である。

頭髪中の安定同位体と微量元素を測定することで、高齢者の栄養摂取やその状態を推定することが可能であり、患者に適した栄養管理ができると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hotta Yohei, Fujino Ryoji, Kimura Osamu, Fujii Yukiko, Haraguchi Koichi, Endo Tetsuya	4. 巻 15
2. 論文標題 Assessment of diabetics by the quantification of essential elements and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in scalp hair	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Obesity Medicine	6. 最初と最後の頁 100106 ~ 100106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.obmed.2019.100106	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hotta Yohei, Fujino Ryoji, Kimura Osamu, Endo Tetsuya	4. 巻 41
2. 論文標題 Essential and Non-essential Elements in Scalp Hair of Diabetics: Correlations with Glycated Hemoglobin (HbA1c)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1034 ~ 1039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ogasawara Hideki, Hayasaka Moriaki, Maemoto Atsuo, Furukawa Shigeru, Ito Takahiro, Kimura Osamu, Endo Tetsuya	4. 巻 33
2. 論文標題 Stable isotope ratios of carbon, nitrogen and selenium concentration in the scalp hair of Crohn's disease patients who ingested the elemental diet Elental	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Rapid Communications in Mass Spectrometry	6. 最初と最後の頁 41 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rcm.8296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hayasaka, M., Ogasawara, H., Hotta, Y., Tsukagoshi, K., Kimura, O., Kura, T., Tarumi, T., Muramatsu, H., Endo, T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Nutritional assessment using stable isotope ratios of carbon and nitrogen in the scalp hair of geriatric patients who received enteral and parenteral nutrition formulas	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 1661-1668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2016.10.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo, T., Ogasawara, H., Hayasaka, M., Hotta, Y., Kimura, O., Petzke, K, J.	4. 巻 31
2. 論文標題 Correlations between mercury concentration, and stable isotope ratios of carbon and nitrogen of amino acids in scalp hair from whale meat eaters and heavy fish eaters	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Rapid Communications in Mass Spectrometry	6. 最初と最後の頁 745-752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rcm.7841	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 木村 治、堀田洋平、垂水隆志、五十君篤哉、早坂敬明、浜上尚也、遠藤哲也
2. 発表標題 中心静脈栄養輸液管理を受けた高齢者の頭髪中炭素および窒素安定同位体比と微量元素濃度
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村 治、堀田洋平、垂水隆志、五十君篤哉、浅沼真介、早坂敬明、村松博士、浜上尚也、遠藤哲也
2. 発表標題 中心静脈栄養輸液製剤により長期間栄養管理を受けた高齢者の頭髪中炭素・窒素の安定同位体比の変化
3. 学会等名 第3回日本老年薬学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野陵二、村松博士、木村 治、佐藤英二、遠藤哲也
2. 発表標題 長期静脈栄養管理によるセレン欠乏の1例報告 患者頭髪中の微量元素と炭素および窒素安定同位体の分析について
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小笠原英樹、井上純孝、木村 治、遠藤哲也
2. 発表標題 成分栄養剤服用による頭髮中窒素・炭素の安定同位体比とセレンの変化について
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	遠藤 哲也  (ENDO Tetsuya)  (10133216)	北海道医療大学・薬学部・准教授    (30110)	