

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350671

研究課題名(和文) 介護・治療へのフィードバックを目指した半固形化栄養剤の調製とその物性評価

研究課題名(英文) Preparation and property evaluation of semi-solidified enteral nutrient for medical care and treatment.

研究代表者

浅香 隆 (ASAKA, Takashi)

東海大学・工学部・教授

研究者番号：50266376

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：胃ろう(PEG)等による経腸栄養補給において、下痢や胃食道逆流、誤嚥性肺炎などの合併症を低減するために濃厚栄養剤へ凝固剤を添加した半固形化栄養法が利用される。

本研究では、半固形化栄養剤調製時の粘度急増や離水のような問題発生要因を探求するために、化学反応を脱水により停止して復水後の物性変化や離水状況を調査した。結果、半固形化栄養剤を脱水後に等量の水を加えて復水しても粘度は脱水前の状態にまで復元しなかった。この結果より凝固剤と栄養剤が化学反応して3次元網目ネットワーク構造を形成し、脱水した後に水を加えて復水しても元の網目内に水は戻りきらず、半固形体と水が共存する「離水」が生じたと結論づけた。

研究成果の概要(英文)：In enteral nutrition with gastrostomy (PEG), semi-solidified nutrition with coagulant added to enteral nutrients is used to reduce complications such as diarrhea, gastroesophageal reflux, aspiration pneumonitis.

In this study, to investigate the factors such as drastically viscosity increase and syneresis at the preparation of semi-solidified nutrient. The chemical reaction between enteral nutrient and coagulant was stopped by dehydration. After dehydration, hydration was performed to dehydrated semi-solidified nutrient, change in properties and syneresis were investigated.

As a result, adding an equal amount of water to after dehydrating semi-solidified nutrient, the viscosity did not recover to the before dehydration. Although the nutrient and coagulant chemically react with each other to form a three-dimensional mesh network structure, water impossible return to the inside of original mesh. In conclusion, "water separation" occurred by coexisting semi-solid region and water.

研究分野：応用化学工学

キーワード：半固形化栄養剤 濃厚栄養剤 凝固剤 化学反応 脱水 復水 離水 物性評価

1. 研究開始当初の背景

わが国をはじめとする先進国では医療の充実とその技術向上、さらに栄養状態の改善により国民の寿命が延びた。一方では少子化により高齢者比率はますます増加し、超高齢社会を迎えるに至った。

このような状況下、経口からの栄養摂取ができない患者に対して、いわゆる「胃ろう(経皮内視鏡的胃瘻増設術;PEG)」の導入患者・症例数と共に、濃厚栄養剤の消費量も増加している。

しかし、PEGをはじめとする経管栄養補給に関連して濃厚栄養剤投与による下痢や、胃食道逆流とそれに伴う誤嚥(誤嚥性肺炎)のような合併症が否めなくなった。

そこで、これら合併症の防止を目的に、医療現場ではタンパクやミネラル等の特定成分や摂取エネルギーが担保された濃厚栄養剤へ増粘・凝固剤を添加して粘度を増すことが、また、在宅では調製の手間を解消する目的から、あらかじめ半固形化された市販の半固形態栄養剤を用いる等、「半固形化栄養法」は臨床の現場へ急速に浸透している。

なお、研究代表者がいくつかの病院を訪問した際、病棟で実際に患者と接している看護師やNSTメンバーより、

- (1)濃厚栄養剤へトロミ剤を添加しても、すぐにトロミがつかない場合がある。そこでトロミ剤を適宜添加していくと、急激にトロミ(粘度)が付きすぎてしまう。
- (2)食材や喫食温度によってもトロミの付き方が変わる。例えば、温かい食品のほうが短時間でトロミが付いたり、冷たい食品では時間経過と共に徐々にトロミが付いたりする。
- (3)濃厚栄養剤を凝固剤で固める際、加熱温度や時間、調理手技の違いにより冷却・固化後、硬くなりすぎて離水が生じることがある。この場合、栄養剤をカテーテルを用いて注入中に急激に水分が消化管に入ってしまうことがある。

という問題点を共通して得た。

これら(1)~(3)のような濃厚栄養剤の半固形化調製に伴う現象は、臨床において医療従事者が、また在宅において介護者(家族)が直面している問題であると研究代表者は捉えた。

そこで、これまで科研費の交付を受けて進めてきた研究成果ならびに研究体制をもとに、これら濃厚栄養剤の半固形化に関する諸問題を解決するためのアプローチとして、濃厚栄養剤の半固形化は増粘多糖類とミネラルやタンパクとの「化学反応」が主体であること、これら化学反応には「水」が介在していることに着目した。

濃厚栄養剤の半固形化において、「化学反応を停止する」ためには「脱水すればよい」こと、さらに化学反応を停止(半固形化が終了)するために要する時間を調査・制御することにより、上記問題の解決に寄与できるのではないかと考えた。これが本研究の着想に至った背景である。

2. 研究の目的

本研究では、半固形化栄養剤調製時の粘度急変や離水のような不具合の発生要因を探求することを目的に、「脱水加工により化学反応を停止」するために自己調製した半固形化栄養剤を(1)予備凍結した後に真空凍結乾燥器を利用して脱水する方法と、(2)噴霧乾燥器(スプレードライヤー)を利用して脱水する二種類の脱水(乾燥)方法を採用し、脱水後に脱水量(半固形化栄養剤に含まれていた水分量)に等しい量の水を加えて復水した後、粘度やテクスチャーなどの物性変化や離水状況を解析して、より良い調製情報を患者とその家族、医療関係者へ提供することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)平成26年度は、「市販の濃厚栄養剤と増粘・凝固剤を組み合わせて調製した半固形化栄養剤の物性評価」を実施した。

まず、市販の凝固剤として多用される寒天(伊那食品工業製介護食用寒天)と増粘多糖類原料の凝固剤二種類(ニュートリー製ソフトィアGとソフトィアENS)を採用した。さらに三種類の濃厚栄養剤(ネスレヘルスサイエンス製アイソカルRTU、クリニコ製CZ-Hi、明治製メイバランス1.0)と凝固剤を組み合わせ、半固形化栄養剤を自己調製し、物性評価・解析を行った。

(2)平成27年度は、前年度採用した凝固剤が全て加熱を必要とし、自己調製した半固形化栄養剤の物性にバラツキが生じることが判明した。これは臨床・在宅においても不具合の原因となることが懸念された。

そこで、「市販の濃厚栄養剤と非加熱型凝固剤を組み合わせて調製した半固形化栄養剤の物性評価」を実施した。

用いた濃厚栄養剤は前述(1)と同じ三製品である。凝固剤には非加熱型で液状のリフラノンならびに水に溶解して使用する粉末のリフラノンパウダーPG(いずれもヘルシーフード製)を採用した。これらを組み合わせ、半固形化栄養剤を自己調製し、調製後の保存温度やリフラノンパウダーPGの場合は濃度が物性に与える影響を評価・解析した。

さらに、脱水加工による化学反応の停止を目的に、リフラノンにて半固形化した三種類の栄養剤を-80℃で24時間予備凍結後、24時間真空凍結乾燥を行い、得られた凍結乾燥体の水分残存率を求めると共に、脱水量に相当する水を加えて復水し、脱水前と復水後の半固形化栄養剤の物性を比較・評価した。

(3)平成28年度は、(2)にて前述した濃厚栄養剤三種類と液状の非加熱型凝固剤(リフラノン)を組み合わせ、半固形化栄養剤を調製し、前年度末に科研費にて導入した「スプレード

「ライヤー（噴霧乾燥）システム」を用い、栄養剤が凝固（ゲル化）する途中で噴霧乾燥により脱水して化学反応を停止した。その後、乾燥体中に残存する水分残存率を水分計により求めると共に、脱水量に相当する水を加えて復水し、脱水前と復水後の半固形化栄養剤の物性を比較・評価した。

4. 研究成果

表1には各凝固剤の推奨濃度で自己調製した半固形化栄養材の粘度をB型粘度計（Brookfield製DV2+Programmable）により測定した結果を示す。

表1 自己調製した半固形化栄養材の粘度

凝固剤	4rpm, 20℃における粘度(mPa・s)			
	アイソカルRTU	CZ-Hi	メイバランス1.0	水道水
寒天	17936	15803	13776	6179
G	12674	7818	7198	8795
ENS	22061	27788	22338	19965

凡例；寒天：0.5%寒天、G：1%ソフティアG、ENS：2.15%ソフティアENS

この結果、凝固剤のみならず濃厚栄養剤の種類によって粘度は幅広く変化することが判明した。一般に「食品を凝固剤で固める」際には「水」を用いるため、栄養材の比較として水道水の粘度測定結果を共に示す。水道水を基準とすると、寒天とソフティアENSでは水道水<栄養剤となり、一方、ソフティアGでは水道水<アイソカルRTU, 水道水>CZ-Hi&メイバランス1.0となった。

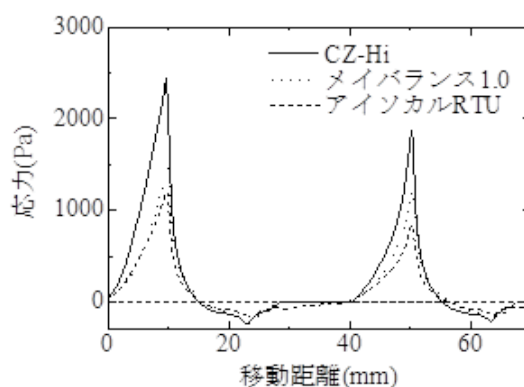
千里リハビリテーション病院（前香川大学医学部）の合田によれば、「半固形化栄養法ではB型粘度計でスピンドル回転数4rpmの際に粘度20000mPa・sを満足していればPEGの合併症に有効である」と公表しているが、本結果によれば濃厚栄養剤と凝固剤（場合によっては水）との組み合わせにより粘度20000mPa・sを満足するためには凝固剤の濃度（添加量）を詳細に検討しなければならないことが判明した。

一例として、水道水の粘度が20000mPa・sとなる凝固剤の濃度は、寒天では0.75%、ソフティアGでは1.5%であった。また、市販の半固形態栄養剤（ニュートリー製 Calmsolid 400）の粘度は20000mPa・sであるのに対し、本研究における実測値は24122mPa・sと高かったが、これはメーカーの粘度測定条件（スピンドル回転数）が6rpmであるためであり、本測定結果は妥当と考えた。

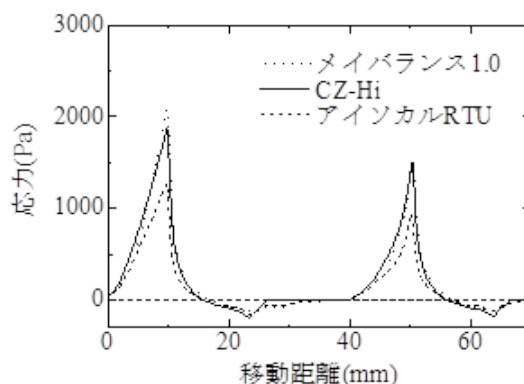
なお、今回用いた凝固剤は全て加熱が必要であり、加熱により濃厚栄養剤に含まれる成分が変質したり水分が蒸発したりすることにより、得られる半固形化栄養剤の物性にバラツキが生じること、さらに凝固剤に寒天を用いた場合は保存温度や時間経過により離水が生じることも判明した。

以上の結果は、均質な半固形化栄養剤を家庭で調製・提供することの困難さを示唆するものとなった。

図1には非加熱型凝固剤である液状の(a)リフラノン（添加濃度20%）と、水に溶解して利用する粉末の(b)リフラノンパウダーPGで半固形化した濃厚栄養剤三種類（アイソカルRTU, CZ-Hi, メイバランス1.0）の代表的なテクスチャプロファイルを示す。このテクスチャプロファイルを解析することにより、半固形化栄養剤のかたさ（壊れ・崩れにくさ）、付着性（べたつき 粘度に相当）、そして凝集性（液体～固体の性質の判定）という指標が得られる。



(a) 凝固剤：リフラノン

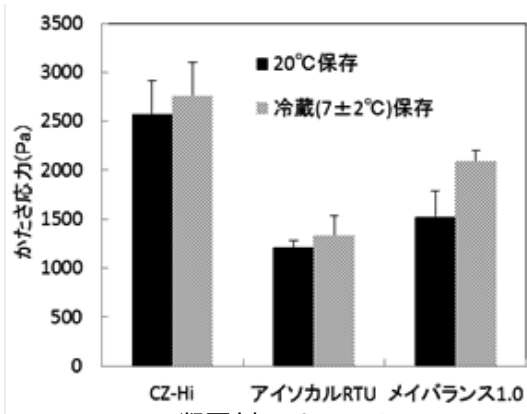


(b) 凝固剤：1.67%リフラノンパウダーPG

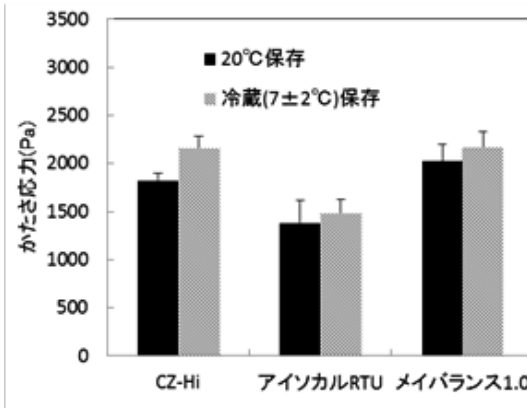
図1 各非加熱型凝固剤で半固形化した濃厚栄養剤のテクスチャプロファイル（20℃）

この結果、かたさ応力（プロファイル1山目のピーク高さ）は凝固剤の差によりリフラノンパウダーPG<リフラノンとなった。

非加熱型凝固剤を用いて半固形化栄養剤を調製する場合、調製後低温で保存すると短時間でかたさ応力や粘度を高めることができることとされている。そこで、20℃と冷蔵庫内で保存（7±2℃）した半固形化栄養剤のかたさ応力を図2に、またE型粘度計（Brookfield製R/S-CPS）により測定したずり速度50s⁻¹における粘度を図3にそれぞれ示す。

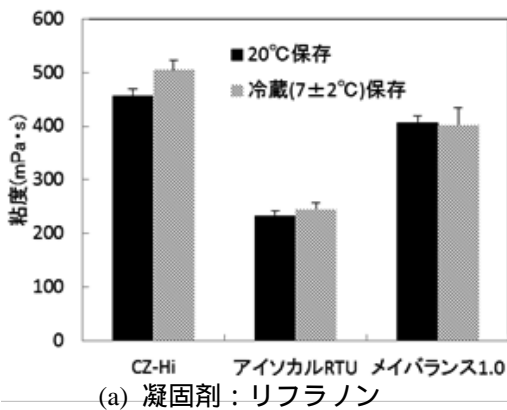


(a) 凝固剤：リフラノン

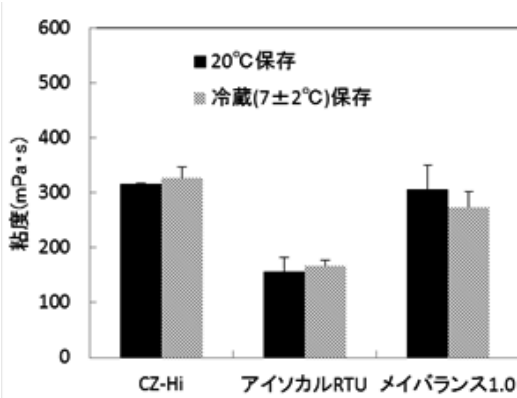


(b) 凝固剤：1.67%リフラノンパウダーPG

図2 各非加熱型凝固剤で半固形成した濃厚栄養剤の保存温度とかたさ応力



(a) 凝固剤：リフラノン



(b) 凝固剤：1.67%リフラノンパウダーPG

図3 各非加熱型凝固剤で半固形成した濃厚栄養剤の保存温度と粘度

図2ならびに図3に示した結果より、非加熱型凝固剤を用いて半固形成した濃厚栄養剤のかたさ応力や粘度は凝固剤の種類によらず濃厚栄養剤アイソカル RTU < メイバランス 1.0 < CZ-Hi の順に高くなった。また、凝固剤の種類とかたさ応力や粘度の関係は全般にリフラノンパウダーPG リフラノンとなった。

保存温度の差違に関して検討を行うと、かたさ応力については凝固剤の種類によらず20 よりも冷蔵において顕著な増加が認められた。一方、粘度についてはリフラノンとCZ-Hiとの組み合わせのみ20 よりも冷蔵においてかたさ応力は有意に増加した。しかし、リフラノンとアイソカル RTU およびメイバランス 1.0、リフラノンパウダーPG とCZ-Hi およびアイソカル RTU の組み合わせでは有意差はみられず、さらにリフラノンパウダーPG とメイバランス 1.0 の組み合わせでは20 よりも冷蔵においてかたさ応力は有意に減少した。この原因は現状では明らかとなっていない。

自己調製後の粘度の時間推移を調べると凝固剤の特徴が現れ、リフラノンでは調製後1時間、リフラノンパウダーPGでは調製後2時間で粘度は最高値を示し、いずれの粘度もその後は徐々に低下した。一方、かたさ応力は栄養剤基準・凝固剤基準共に粘度測定と同様な結果が得られたが、調製後より時間と共にかたさ応力は単調に微増した。

これまで示した非加熱型凝固剤は濃厚栄養剤の存在下で凝固するものであり、凝固剤と栄養剤との間で「化学反応」により凝固(ゲル化)が進行すると考えた。この化学反応の機序は濃厚栄養剤に含まれるミネラルと凝固剤に含まれる増粘多糖類との間で生じる会合(分子間力)よりも、むしろ濃厚栄養剤に含まれるCa²⁺ような多価のミネラルイオンが凝固剤に含まれる増粘多糖類との間でイオン架橋を生じ、結果として3次元網目ネットワークを形成して凝固が進むと推測した。

その理由は、イオン架橋により形成された3次元網目ネットワーク内に水分子が捕捉されており、さらに化学反応(イオン架橋)が進行すると三次元網目ネットワークが強固となることは粘度増加やゲル化(凝固)の進行より明らかであり、凝固の進行につれ網目のサイズも小さくなるため、これまで網目内に捕捉されていた水は網目外へ排出される。これがすなわち粘度急増と離水の原因であると考えた。(このような半固形状のゲル形成は豆腐の製造(大豆タンパクとにがり)に繋がるものである。)

そこで、(1)イオンの移動の阻止を企図してまさに「凍結」する、(2)短時間で脱水することにより「化学反応」の進行を停止・阻止することを考案した。これらの方法により前述の推測が正しいものか、以下、検証を行った。

表2は濃厚栄養剤三種類(アイソカルRTU, CZ-Hi, メイバランス 1.0)へ規定量の非加熱型凝固剤(リフラノン)を加えて自己調製した半固形化栄養剤を調製後1または2時間経過後に-80 で24時間予備凍結を行った後、真空凍結乾燥機(東京理科器械製 FDU-2200)を利用して24時間真空凍結乾燥を行った結果を示す

表2 真空凍結乾燥後の脱水率および水分率

栄養剤	理論含水率 (%)	反応時間 (h)	実測脱水率 (%)	残留水分率 (%)
C	80.08	1	80.65	1.06
		2	80.57	0.97
I	82.64	1	81.33	2.76
		2	82.26	1.86
M	81.13	1	81.36	1.96
		2	81.36	2.02

凡例; C: CZ-Hi, I: アイソカル RTU, M: メイバランス 1.0

表2より、実測脱水率が理論含水率を上回る結果が散見されるが、これは真空凍結乾燥時に真空チャンバー内で試料中の氷が昇華する際に試料が破壊してわずかに一部が容器外へ飛散したためであり、損失を考慮するとほぼ脱水は完了していると考えた。なお、真空凍結乾燥法によれば、仕込み量に対する回収率はほぼ100%となった。さらに、得られた乾燥体の残留水分率を加熱式水分計(エー・アンド・デイ製 MS-50)で調査したところ残留水分率は1~3%となったが、これは真空チャンバーより取り出した段階で図4に示すような多孔質の乾燥体の表面へ瞬時に水が吸着したためであると結論づけた。

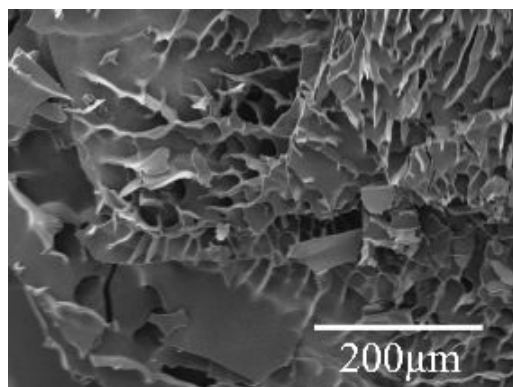


図4 真空凍結乾燥試料断面の走査型電子顕微鏡写真

表3には一例として、濃厚栄養剤(メイバランス 1.0)と非加熱型凝固剤(リフラノン)の組み合わせで調製・真空凍結乾燥したものに脱水量に相当する水を加えて復水し、E型粘度計により粘度(測定温度 20、ずり速度 $50s^{-1}$)を測定した結果を示す。

この結果より、自己調製後の(反応)経過時間の差により復水前(調製時)・後の粘

度が一致しなかった。さらに実験結果より短時間では十分に復水(吸水)されないこと、あるいは復水24時間経過後に粘度が増加していることから、化学反応が進行していることが示唆された。

表3 真空凍結乾燥前・後(復水)の粘度(メイバランス 1.0+リフラノン)

反応時間 (h)	ずり速度 $50s^{-1}$ 時の粘度(mPa·s)		
	凍結乾燥前	乾燥後同時間復水	乾燥後24h復水
1	367	427	431
2	365	303	508
4	354	524	494

真空凍結乾燥法によれば、化学反応が停止できることがほぼ判明したが、予備凍結や真空凍結乾燥に二日オーダーの長時間を要するため、続く物性評価や解析に要する時間を確保するためにも短時間で脱水が可能なプロセスが必要となった。そこで、本研究課題の設備費によりスプレードライヤー(噴霧乾燥)システム(ヤマト科学製 ADL311-A)を導入し、研究に供した。

表4には一例として噴霧乾燥後の各粉体回収位置の回収率と残留水分率を示す。前述と同様、三種類(アイソカル RTU, CZ-Hi, メイバランス 1.0)の濃厚栄養剤へ規定量の非加熱型凝固剤(リフラノン)を加えて自己調製した半固形化栄養剤を調製後1時間経過後にスプレードライヤーへ導入し、250mLの試料を約1時間かけて乾燥した。なお、乾燥空気温度は約150、体積流量 $0.5m^3$ 、ノズル部温度は約70とした。

表4 噴霧乾燥後の回収率および水分率

栄養剤	粉体回収位置	回収率 (%)	残留水分率 (%)
C	キャッチポット	17.1	6.33
	サイクロン	20.2	5.66
	乾燥チャンバー	37.6	6.21
I	キャッチポット	14.3	5.25
	サイクロン	28.4	4.48
	乾燥チャンバー	29.5	5.06
M	キャッチポット	15.3	4.67
	サイクロン	29.4	4.32
	乾燥チャンバー	24.5	4.83

凡例; C: CZ-Hi, I: アイソカル RTU, M: メイバランス 1.0

表4より、乾燥した粉体のほとんどが乾燥チャンバーとサイクロンで回収された。目視による観察結果より、粉体回収位置が乾燥チャンバー サイクロン キャッチポットの順に微細な粉体が得られることが判明したが、微細な粉体の回収率は仕込み量の20%未満であり、総回収量は約69~75%であった。

噴霧乾燥後の残留水分率は、栄養剤と凝固剤との組み合わせや粉体の回収位置にもよ

るが約 4~6%であり、本結果は真空凍結乾燥法と比べて試料損失（主に噴霧乾燥器への付着による）が多く、残留水分率も高いことが判明した。

つづいて噴霧乾燥後の粉体（回収位置：キャッチポット）を用いて半固形化栄養剤の復水状況を調査した。

表 5 には一例として、濃厚栄養剤（CZ-Hi）と非加熱型凝固剤（リフラン）の組み合わせで調製・噴霧乾燥したものへ脱水量に相当する水を加えて復水し、E 型粘度計により粘度（測定温度 20℃、ずり速度 50s⁻¹）を測定した結果を示す。

表 53 噴霧乾燥前・後（復水）の粘度（CZ-Hi + リフラン）

復水時間 (h)	ずり速度 50s ⁻¹ の粘度 (mPa・s)	
	復水後	復水前
1	203	573
2	234	
24	251	

この結果、脱水して復水 1 時間後は 203mPa・s、復水 2 時間後は 234mPa・s となり、自己調製後の（反応）経過時間の差により復水前（脱水無し、調製 2 時間後 = 噴霧乾燥完了時）の粘度 573mPa・s までは復元しなかった。本結果より、短時間では十分に復水（吸水）されないこと、あるいは復水 24 時間経過後に粘度が増していることから、吸水あるいは化学反応がわずかに進行していることが判明した。

この理由は前述したとおり、凝固剤添加時点から栄養剤との化学反応の進行に伴う 3 次元網目ネットワーク（イオン架橋）の形成が始まり、粘度も増加する。この時点で網目内に捕捉された水を物理的・強制的に（真空凍結乾燥や噴霧乾燥により）脱水したすると、再び水を加えても元の 3 次元網目内に水は戻りきらず半固形体と液体が共存、すなわち「離水」が生じ、粘度測定結果も液体の性質を強く捉え、その結果「低粘度」となったと考えた。さらに、時間経過と共に試料の膨潤と粘度増加によりわずかな化学反応の進行も確認できた。

以上の結果、離水が生じる原因は凝固剤と栄養剤との反応により 3 次元網目ネットワークの形成が進行するためであると結論づけた。

凝固反応の進行は 3 次元網目ネットワークの強固につながり、網目サイズも収縮し小さくなるため、これまで網目内に捕捉されていた水は網目外へ排出される。これがすなわち粘度急増と離水の原因であると考えた。さらに凝固剤と濃厚栄養剤を組み合わせた半固形化栄養剤の物性は、濃厚栄養剤と凝固剤の成分、凝固剤の濃度、そして反応温度と時間により幅広く変化するため、医療機関や家庭（在宅）ではこれらの点を踏まえて調製する必要がある。

今後、本研究成果を広く社会に公開すべく、データベース化を検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

浅香 隆、菊川 久夫、樋口 昌史、佐藤 正志、秋山 泰伸、イオン化コントロール法を利用した水酸アパタイト - アルギン酸複合ゲルの合成、Journal of the Society of Inorganic Materials, Japan、査読有、23 巻、2016、225-230 .

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅香 隆 (ASAKA, Takashi)

東海大学・工学部・教授

研究者番号：50266376