

## NSTにおける微量元素の動態や栄養評価指標としての有用性

三浦吉範<sup>1</sup>、遠藤龍人<sup>2</sup>、世良耕一郎<sup>3</sup>、諏訪部 章<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学医学部臨床検査医学

020-8505 盛岡市内丸 19-1

<sup>2</sup>岩手医科大学医学部消化器肝臓内科学

020-8505 盛岡市内丸 19-1

<sup>3</sup>岩手医科大学サイクロトンセンター

020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

### 1 はじめに

栄養サポートチーム (NST) の普及に伴い、消化管機能の維持や感染症の減少および入院日数の短縮などの効果があげられている経腸栄養法 (EN) を中心とした栄養療法が頻繁に使用されるようになった。経腸栄養剤には基本栄養素や電解質に加えてビタミンや必須微量元素類も含まれているため、ENによる栄養管理下ではこのような微量栄養素に関しても十分な投与がなされていると考えてよい。しかし、ENにおいて下痢やイレウスなどの合併から消化管吸収が不良になれば、静脈栄養法 (PN) でこれらの栄養素を補う必要がある。特に中心静脈栄養法 (TPN) で投与される高カロリー輸液中には、糖・アミノ酸・ビタミン・電解質などは含まれているものの、微量元素については少量のZnが含まれるのみとなっている。よって、特に長期にわたってPNのみで栄養管理されている症例では、微量元素製剤による補充がなければ欠乏状態になることもあり得る。現在市販されている微量元素製剤には、Fe、Mn、Zn、Cu、Iの5元素が含有されていて、成人には1日1アンプル (2ml) を高カロリー輸液に添加して投与する。PN中の欠乏症で報告が多い元素は、ZnとCuである。Zn欠乏症を診断するには、前述の欠乏症状の所見に加えて、血清Zn濃度や活性中心にZnを有する血清アルカリホスファターゼ濃度の低下をモニタリングする必要がある。PNによる欠乏の他に、手術・火傷及び低栄養時での骨格筋における異化作用によって尿中の排泄量が著明に増加しZnの需要が増加する状態や、炎症性腸疾患で下痢による喪失が生じる症例、長期消化管吸収障害のある症例などでもZn欠乏症を生じやすいので注意が必要である。同様にCuについてもPNによる欠乏の他に、炎症性腸疾患症例や消化吸收障害のある症例でもCu欠乏症を生じやすい。成人では、PN管理下で2週間以上の微量元素製剤非投与期間があれば、Znの欠乏状態が生じる危険性があると考えられている。よって、成人で1週間以上のPNを施行する場合は、微量元素製剤を投与することが望ましいと考えられている。また、小児ではその体内蓄積量から、少なくともPN開始直後より本剤の投与が必要とされている。一方で、微量元素製剤に含まれる元素のうち、過剰に摂取されたCuとMnは胆汁を介して排泄される。よって、これらの排泄が障害される閉塞性黄疸をきたすような病態では、

体内に過剰蓄積することがある。さらにCuとZnは拮抗するので、Cuが体内で過剰になるとZnの吸収が低下することも認められている。

次に、PN管理で微量元素製剤を投与していても、本剤に含まれていない微量元素の欠乏症が生じることも報告されている。中でも問題にされているのがSeである。PN期間が2~3ヶ月を超えるような症例や、元々栄養状態が悪い症例ではSe欠乏になりやすく、前述のような臨床症状を示し心筋症などで死に至ることもある。我々も、急性心筋梗塞 (AMI) 患者の血清中の微量元素濃度を測定した結果、AMI患者では健常コントロール群に比べてSeとZnが有意に低下していることを認めたり。現在、本邦では静脈内投与用のSe製剤は販売されておらず、各施設で院内調整するしかない。

一般的な食物には微量元素が含まれているため、普通に食事をしている限りは微量元素の欠乏や過剰になることはない。また、経口摂取が不可能でENによる栄養管理がされている患者でも、あまり問題にはならない。さらに、PNでの栄養管理をせざるを得ない患者でも、ビタミン製剤や微量元素製剤を高カロリー輸液に加えることで十分な栄養管理を維持することができるようになった。しかし、このような微量元素製剤が投与されていても、症例によっては微量元素の過不足が生じる可能性があるため、その投与量を評価する上でも定期的な血清微量元素濃度のモニタリングは不可欠である。NSTで栄養管理計画を考える際には、常に患者の微量元素の状態を把握しておく必要がある。本稿では、これまでに我々がNSTを通じて検討してきた研究を総括するとともに、加えて最新のデータも紹介する。

## 2方法

### [PIXE・試料調製]

①血清、尿：内部標準として銀 (AgNO<sub>3</sub>) を血清試料 1ml に対し 100μg の割合になるように加えてよく混和し、うちそれぞれ 10μl を分取してバックリングフィルムに滴下し、室温で乾燥した後 PIXE のターゲットとした。②糞、栄養剤：採取後十分に乾燥した試料を均一にすりつぶし、NMCC において PIXE 分析のため試料前処理法として一般的に行なわれている硝酸灰化を行なった。すなわち試料をテフロン製灰化容器に入れ、精密分析用硝酸 1ml と内部標準として原子吸光用試薬 In を 1000ppm になるように加え、電子レンジを用いて灰化(2分/200W×2回)を行なった。得られた硝酸灰化溶液の 5μl を分取してバックリングフィルムに滴下し、室温で乾燥した後 PIXE のターゲットとした。

### [PIXE・測定操作]

PIXE 測定は、真空中のターゲットに 2.9MeV のプロトンビームを照射し、ターゲットから放出される特性 X 線を半導体検出器で検出しマルチチャンネルアナライザーで分析した。NMCC の装置では、ナトリウムからウランまでの全元素を同時に検出できるように 2つの検出器を用いている。これら検出器のうち一つは、カルシウムよりも重い元素類を検出するために 3-5mm の薄いマイラー膜のアブソーバーを装着させている。もう一つの検出器には低元素類の測定のために、前部分にグラファイトの小さな窓があって X 線のカウントを減衰させるような工夫が施されてある。検出されたスペクトラムデータは、パーソナルコンピュータに移行し、" SAPIX " プログラムを使用して各元素量を計算した<sup>2,3)</sup>。

## 3結果

### 3.1 褥瘡、低栄養、貧血による NST 症例

患者は 86 歳男性。(病名) 褥瘡。(既往歴) 1937 年戦場で右下肢切断。1982 年より 23 年間自宅で寝たきり状態で介護を受けている。1989 年脊椎損傷。2001 年~2004 年麻痺性イレウス。(現病歴) 仙骨部褥瘡の治療目的で 2005 年 6 月 10 日に本院入院。6 月 14 日低栄養状態と貧血のため NST 対象となる。

(主な栄養アセスメントデータ) 身長 147cm、体重 30.2kg、BMI 14.0、標準体重 47.5kg、TP 4.2g/dl、Alb 2.0g/dl、Hb 8.2g/dl、TLC 690/μl。

褥瘡は、体の接触面から受ける圧迫のために組織の末梢血管が閉塞し壊死を起こす病気と定義されている。褥瘡の発生要因のひとつに栄養不良がある。栄養不良は皮下脂肪を減少させ、さらに骨突出をき

たして皮膚や皮下組織は進展し障害を受けやすくなる。微量元素では Cu や Zn の低下は皮膚の弾力性低下につながり、褥瘡を生じさせやすくとされている。また貧血による組織への酸素運搬能力が低下すると、皮膚組織の耐久性が低下することから造血材料であるビタミンや Fe や Cu も重要である。本症例では経口から食事が摂れる状態だったので、NST では通常の高齢者用の全粥きざみ食に加えてミネラル (Na、K、Cl、Ca、P、Mg、S、Fe、Cu、Zn、Mn、Se、Cr、I、Mo) やビタミン (レチノール、βカロテン、ビタミン D、E、B1、B2、B6、B12、C、葉酸、ナイアシン、パントテン酸)、脂肪酸などをバランス良く配合した栄養調整食 (ライフロン 6、日研化学) の摂取を施行した。

Fig.1は本症例のNST介入前と介入後の血清中の微量元素 (Fe、Cu、Zn) と、臨床検査データ (TP、Alb、CRP) の経時変化をグラフに示したものである。2005年6月16日より栄養調整食を1日1パック (200ml、200kcal) を摂取するようにし、さらに6月25日から7月3日までは1日2パックへ増量した。その結果、栄養状態の指標となるTPとAlbは共にわずかながら増加が認められた。これらのタンパクは半減期の長さから静的栄養指標と呼ばれ、短期間での栄養状態は反映しないことからこの程度の変化になったと考えられる。CRPは体内で炎症があると上昇する急性期タンパクで、介入後は低下がみられた。微量元素では褥瘡と関係のあるFe、Cu、Znは、いずれもNST介入前は各々正常範囲より低値だったが、NST介入後は増加が認められた。褥瘡部位の大きさも、介入後は縮小し状態も改善された<sup>4)</sup>。

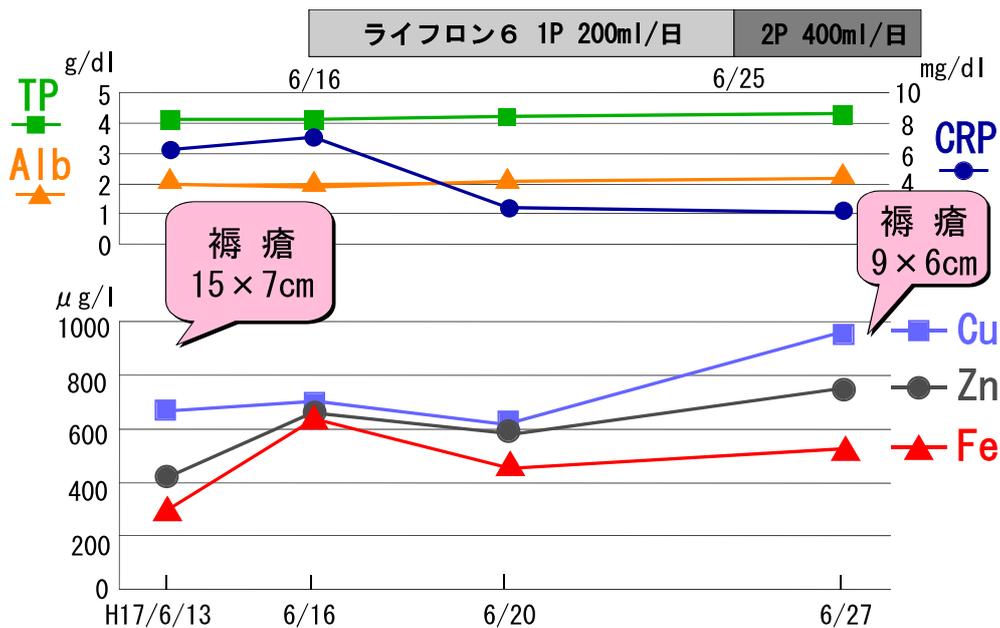


Fig.1 褥瘡治療のための栄養療法施行例

### 3.2 クロウン病症例での栄養療法施行例

患者は53歳女性。(病名)クロウン病。(主訴)浮腫。(既往歴)1988年36歳でクロウン病と診断される。1997年10月大腸亜全摘および回腸・S状結腸吻合術施行。(現病歴)2005年9月頃より下肢の浮腫出現、12月6日外来受診で著名な低栄養を認め入院となる。(主な栄養アセスメントデータ)身長162cm、体重42.2kg、BMI16.0、標準体重57.7kg、TP3.9g/dl、Alb1.4g/dl、TTR4.98mg/dl、CRP1.5mg/dl、Hb9.9g/dl、TLC1,250/ $\mu$ l。

クロウン病は口腔から肛門までのあらゆる消化管に潰瘍やびらんなどが認められる原因不明の慢性炎症性疾患で、現在のところ根本的な治療法はまだ見つかっていない。よって栄養療法と薬剤療法などを組み合わせて、栄養状態を維持しながら症状を抑えて再燃・再発を可能なかぎり防止し、患者のQOLを維持するという治療が行われている。クロウン病の栄養療法に使用する栄養剤には、患者の消化吸収障害が重度である方から成分栄養剤・消化態栄養剤・半消化態栄養剤がある。本症例ではクロウン食と合わせて成分栄養剤のエレンタール(味の素)の経口摂取を勧めた。エレンタールにはミネラルとしてNa、Cl、K、Mg、Ca、P、Fe、I、Mn、Cu、Znが含まれているが、必須微量元素のひとつであるSeが含まれていない。よって本症例ではSeの欠乏に注意を払った。Fig.2は本症例にNSTが介入してから退院するまでの約4ヶ月間の栄養療法の内容と栄養アセスメントタンパクデータの変化を示したグラフである。NSTでは、患者の臨床状態の変化に応じてその都度きめ細かな栄養管理で対応した。それらが栄養アセスメント蛋白のデータにも適確に示されていることが認められた。Fig.3は、同症例の血清中の微量元素の変化を示したグラフである。FeはFig.2のトランスサイレチンとほぼ同様な経時変化をとり、退院時にはNST開始時のほぼ2倍(746 $\mu$ g/l)となりこれは正常範囲内であった。Zn、Cuについては途中の増減パターンが多少異なったが、NST開始時と退院終了時での数値はほぼ同じであった。退院時のZnは566 $\mu$ g/lで正常域の下限値660 $\mu$ g/lよりわずかに低値だった。また退院時のCuは470 $\mu$ g/lで、女性における正常域の下限値800 $\mu$ g/lに比べて低値だった。このようにCu値がZn値に比べても低かったのは、使用した成分栄養剤や微量元素製剤に含有されるCuがZnのほぼ1/10と少ないこと、また高カロリー輸液中には全く含まれていないことによると考えられる。Seは、NST介入前より正常値を示していたので、欠乏にならないように注意した<sup>4)</sup>。

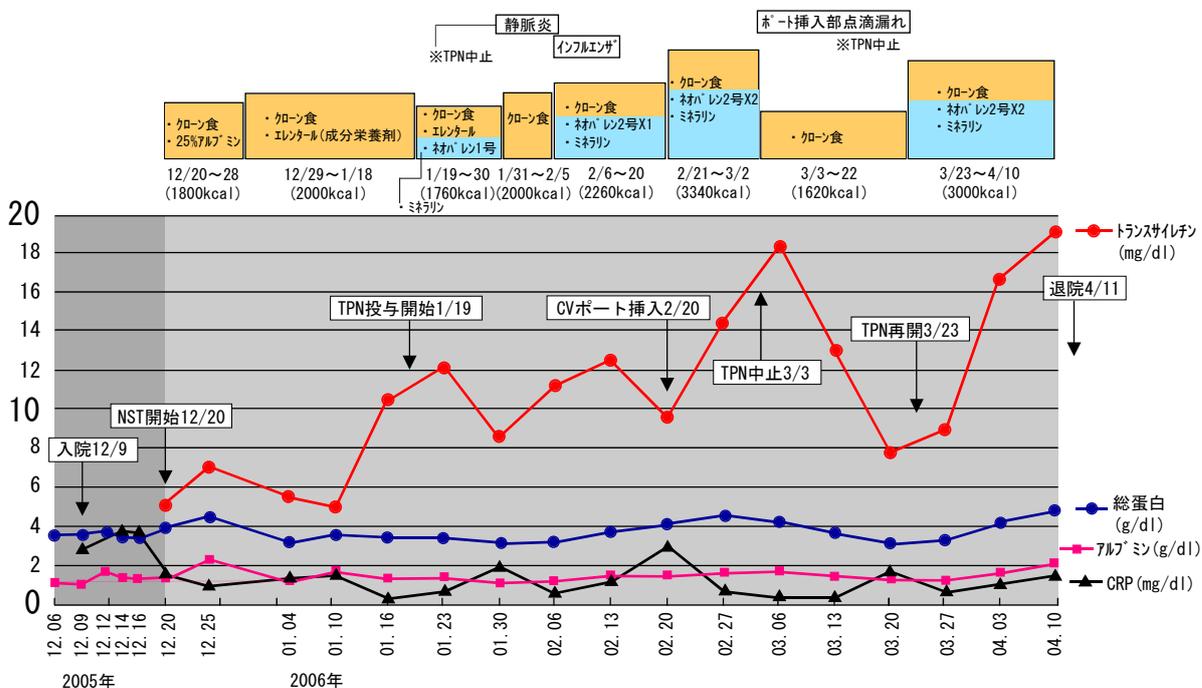


Fig.2 クロウン病症例での栄養アセスメントデータの推移

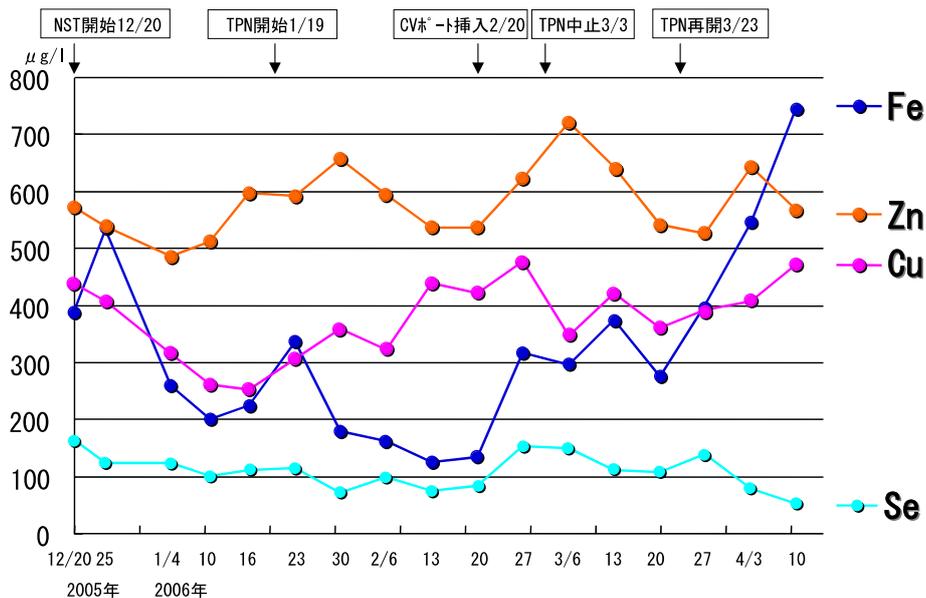


Fig.3 クローン病症例での微量元素値の推移

### 3.3 微量元素データを含めた NST 臨床検査情報におけるデータマイニングの検討

栄養療法施行患者における血清微量元素値を含めた臨床検査データに NST 栄養管理情報や診療記録データなどを加え、それらのデータを用いてデータマイニングのひとつの手法である決定木解析を実施した。そこから栄養管理における微量元素データの特徴および規則性などを探り、さらに栄養療法のアウトカム評価への指標としての可能性などについて検討した<sup>5)</sup>。対象は平成 17 年の 1 月から平成 18 年 10 月の間に岩手医科大学附属病院に入院した患者で、NST が介入した 29 名の血清 (NST 介入時) を用いた。解析には医療データマイニングシステム ICONS Miner (高電工業) を用いた<sup>6)</sup>。決定木、If-then ルールを行なった。Fig.4 は、目的変数を栄養状態の改善の有無とし、説明変数を血清微量元素データ (Fe、Cu、Zn、Se、Mn) とトランスサイレチン (TTR) としてその関連性を解析した結果である。その結果、Zn が最も回復に関係が強く、以下 Fe、Cu、Se の順に検出された。

### 3.4 ラットによる半固形栄養剤投与時の微量元素の出納バランスに関する検討

経腸栄養法の胃瘻では、主に液体の流動食 (栄養剤) が使用されている。しかし、栄養剤が液体であることに起因する難治性の下痢や、胃-食道逆流による嘔吐、誤嚥性肺炎といった合併症が深刻な問題となっている。この解決法として、増粘剤で粘度を増した半固形化栄養剤が注目されているが、このような形状の違いによる栄養素の吸収能についてはまだ検討されていない。そこで、半固形化による微量元素の吸収能に与える影響をラットを用いて検討した。ラットを、液体栄養剤を投与した群、同一のミネラル組成の半固形栄養剤を投与した群、通常の固形飼料 (AIN-93G) を与えたコントロール群の 3 群に分け (コントロール群 : 3 匹、栄養剤投与群 : 各 6 匹) それぞれ 2 週間経口投与した。Fig.5 は、微量元素摂取量 (Zn、Cu、Fe、Mn) を「IN」とし、尿および糞中への排泄量を「OUT」として測定し、「IN」から「OUT」を差し引いたものを「出納バランス」とし比較した結果である。「出納バランス」は、半固形栄養剤投与群は液体栄養剤投与群に比べていずれも有意に低値となった<sup>7)</sup>。

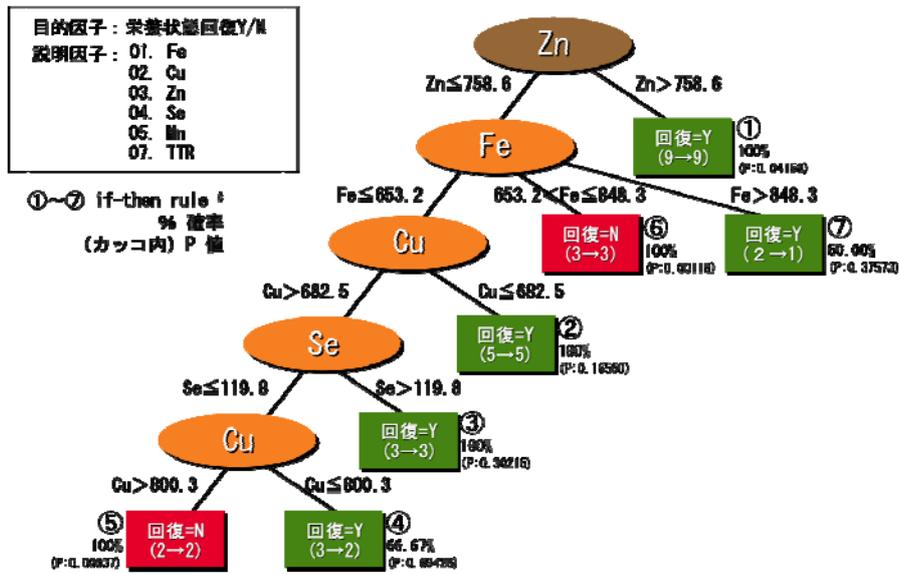


Fig.4 説明変数を微量元素と TTR にしたときの決定木解析

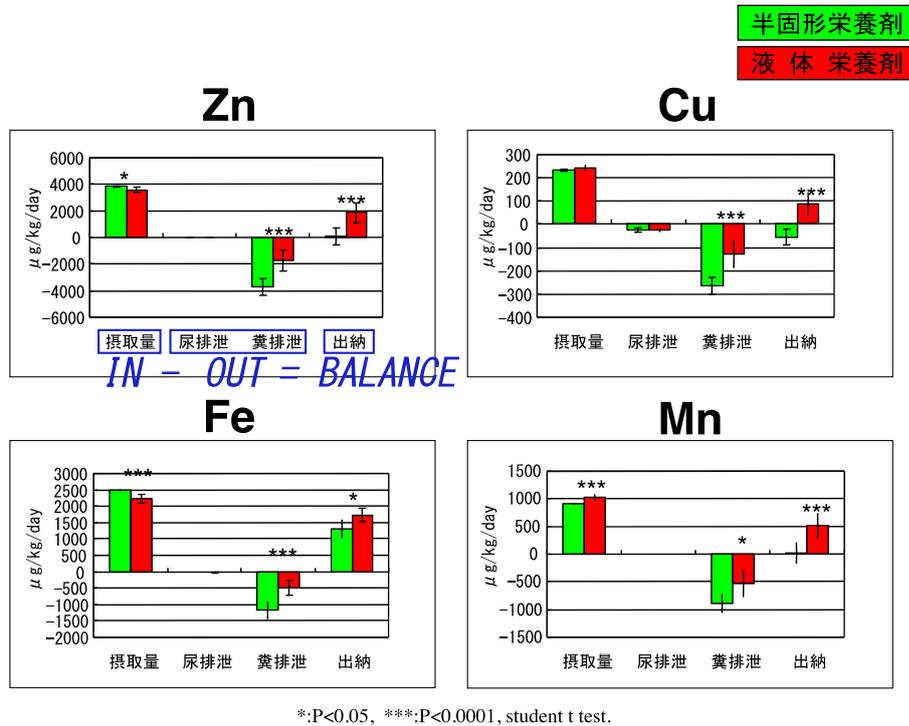


Fig.5 液体および半固形栄養剤をそれぞれ投与したラットにおける微量元素の出納バランス

### 3.5 栄養剤の形状が各種ミネラルの吸収に与える影響の検討

次に我々は、胃瘻（PEG）を造設した患者を対象とした検討を行いました。本研究は、日本栄養材形状機能研究会の研究ワーキンググループが行う「栄養材の形状が臨床症状に与える影響の検討：多施設共同比較試験」の一環として実施された<sup>8)</sup>。

対象症例を、①液体栄養剤投与群（液体群）、②2,000mPa・s低粘度半固形栄養剤投与群（低粘度群）③20,000mPa・s高粘度半固形栄養剤投与群（高粘度群）の3群に分けて、PEG施行日、施行1週間後、施行2週間後にそれぞれ採血し検体試料とした。最終的な対象症例数は、2008年1月から2009年12月までに登録された69例である。その内訳は、①液体群：23例、②低粘度群：23例、③高粘度群：23例である。採取した血清試料中のFe、Cu、Zn、Se、Ca、Mn、MgをNMCCにてPIXE法（内部標準法）で測定し、これらミネラルの経時的推移を反復測定分散分析にて解析検討した。Fig.6は、そのうちFeとCuの測定結果である。それぞれ、左のグラフはPEG施行前、1週間後、2週間後のFeの実測値を、右のグラフは同様にPEG施行前を100%とした相対値をプロットした。その結果、Feでは、液体群でPEG施行1週間以後に血中濃度の上昇を認めたのに対し、半固形の2群では逆に低下傾向を示し、栄養材の形状における有意差が認められた。Cuは、時間経過と共に血中濃度の有意な低下が認められたが、栄養材の形状による3群の間に差は認められなかった。また、Zn、Se、Caについては、栄養材の形状、時間的推移ともに有意差は認められなかった。

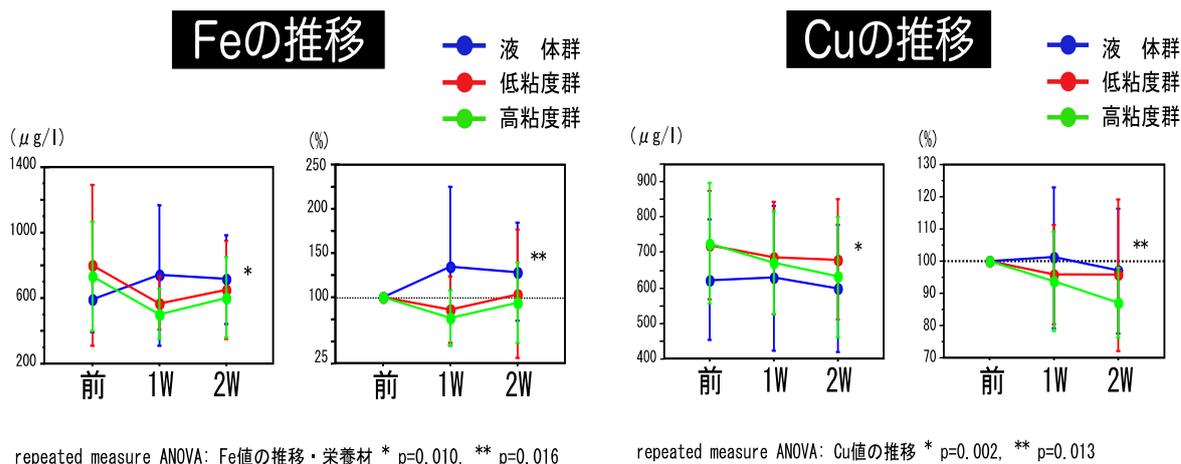


Fig.6 液体および半固形栄養剤をそれぞれ投与した PEG 施行患者における血清 Fe, Cu の推移

### 4 考察

ラットによる半固形栄養剤投与時の微量元素の出納バランスに関する検討での結果の一因としては、使用されている半固形化剤にこれら元素が吸着されることが考えられた。そこで、使用している半固形化剤のそれぞれ異なる3社の半固形栄養剤を同様にラットに投与してみたところ、これらの栄養剤の間で微量元素の吸収に関する差は見られなかった<sup>9)</sup>。よって、半固形栄養剤では使用されている半固形化剤の種類にかかわらず、液体栄養剤に比べてこれら微量元素の吸収が低下することが懸念された。すなわち半固形栄養剤の使用においては含まれる微量元素の吸収能についても十分考慮することが重要であり、特に長期的な栄養管理では欠乏状態に陥らないためにもこれらのモニタリングは必要不可欠である

と考えられる。

また、同様にPEGを造設した患者による研究においては、対象となった症例はPEG施行前のある程度の期間固形および半固形の栄養物は摂取していないという状況があった。そのため、PEGから入った半固形物の消化吸収をうまく順応できずに一部の微量元素の吸収が低下したということが考えられる。よって、さらに時間が経過すれば、順応できてこれらの吸収が上昇してくることが予想される。

男女を合わせた平均寿命が80歳を越え、日本は世界最高の長寿国になった。その理由の1つが、欧米とは異なり積極的な延命治療が行われていることである。中でもPEGは急激に普及し、現在およそ40万人に施されている。もともとPEGは、摂食障害のある子どもたちのために開発された技術だったが、患者への負担が少なく生存率が画期的に伸びるため、高齢者にも応用されるようになった。現在の日本では、嚥下の能力が衰えてものを食べられなくなると、ほぼ自動的にPEGが施されるまでになっている。しかし、こういった医療が真に患者のための医療なのか疑問視する動きが起きている。

近年、医療はEBM (Evidence-based Medicine 根拠に基づいた医療) という新しい診療理念が重視されるようになった。これは、最新の臨床研究に基づいて統計学的に有効性が証明された治療を選択することにより、より効果的な質の高い医療を提供することを目的としている。実際、EBMの考え方に基づいて、疾患ごとに診断や治療について作成された診療指針(ガイドライン)は有効であることが実証されている。しかし、EBMは全ての患者に有効ではなく、その有効率は60~90%と言われている。また、根拠になるデータが十分そろっていない疾患・治療が困難な疾患・高齢者のケアなどEBMを適用できない場合もある。そのために、EBMで有効とされる医療技術を患者に応用するか否かは、患者の病状や副作用を考慮し患者の価値観や意向を取り入れ、医師の経験を活かして決めることになる。

こうした考え方から、EBMを実践してきた英国の開業医から提唱されたのがNBM (Narrative-based Medicine 物語に基づいた医療) である。「Narrative」は「物語」と訳され、患者が対話を通じて語る病気になった理由や経緯、病気についていまどのように考えているかなどの「物語」から、医師は病気の背景や人間関係を理解し、患者の抱えている問題に対して全人的(身体的、精神・心理的、社会的)にアプローチしていこうとする臨床手法である。NBMは患者との対話と信頼関係を重視し、サイエンスとしての医学と人間同士の触れあいのギャップを埋めることが期待されている。サイエンスとしての医学を支えるのは客観的なデータであり、医師も患者も新しい医療機械や検査に頼るあまり、対話やスキンシップともなる診察が軽視されがちである。その結果、患者はいきなり検査を希望し医師も検査に異常がなければ病気と考えず、患者の悩みや苦しみは癒されないことになる。NBMでは、従来の問診と身体診察の重要性を再認識すべきと考える。EBMとNBMは対立するものではなく、むしろ互いに補完するものであり真に患者の満足度が高い「患者中心の医療」には不可欠のものといえるのではないだろうか。

## 謝 辞

長年本研究の遂行にあたり、日本アイソトープ協会・仁科記念サイクロトロンセンターのスタッフの方々にお世話になり感謝いたします。

## 文 献

- 1) Y.Miura, C.Itoh, T.Miyakawa, K.Nakai, K.Sera and S.Futatsugawa.: Simultaneous determinations of trace elements in sera of patients with acute myocardial infarction by PIXE -2-. Int. J. PIXE Vol.5, No.1, 33-38, 1995.
- 2) K.Sera, T. Yanagisawa, H.Tsunoda, S.Futatsugawa, S.Hatakeyama, S.Suzuki and H.Orihara. : The Takizawa PIXE Facility Combined with a Baby Cyclotron for Positron Nuclear Medicine. Int. J. PIXE Vol.2, No.1, 47-55, 1992

- 3) K.Sera and T.Yanagisawa, et al. : Bio-PIXE at the Takizawa facility. Int. J. PIXE Vol.2, No.3, 325-330, 1992
- 4) 三浦吉範, 加藤章信, 池田健一郎, 世良耕一郎, 諏訪部章 : 栄養療法時における血清微量元素の検討. NMCC 共同利用研究成果報文集. 13 : 62-70、2005
- 5) 三浦吉範, 富澤勇貴, 遠藤龍人, 池田健一郎, 世良耕一郎, 横山茂樹, 諏訪部章 : 微量元素データを含めた NST 臨床検査情報におけるデータマイニングの検討. NMCC 共同利用研究成果報文集. 14 : 200-212、2006
- 6) S.Yokoyama : Data Mining Software “ICONS Miner” for Medical Data analysis. Pro CME2005, 335-340, 2005
- 7) 三浦吉範, 遠藤龍人, 池田健一郎, 世良耕一郎, 諏訪部章 : 栄養剤の形状が微量元素の吸収に与える影響の検討 -ラットによる半固形栄養剤投与時の微量元素の出納バランスに関する検討-. NMCC 共同利用研究成果報文集. 15 : 128-134、2008
- 8) 三浦吉範, 遠藤龍人, 池田健一郎, 清水敦也, 世良耕一郎, 諏訪部章 : 栄養剤の形状が各種ミネラルの吸収に与える影響の検討. NMCC 共同利用研究成果報文集. 16 : 103-110、2009
- 9) 三浦吉範, 世良耕一郎, 諏訪部章 : 半固形栄養のゲル化剤の違いによる消化管からの微量元素の吸収に関する検討. NMCC 共同利用研究成果報文集. 17 : 132-138、2010

## Usefulness as a change and the nourishment evaluation index of the trace element in NST (nutrition support team)

Yoshinori Miura<sup>1</sup>, Ryujin Endo<sup>2</sup>, Koichiro Sera<sup>3</sup> and Akira Suwabe<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

<sup>3</sup> Cyclotron Research Center, Iwate Medical University  
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

### **Abstract**

Because a trace element is included in general food, there cannot be the lack of the trace element and the thing becoming superabundant as far as we eat commonly. In addition, it is not in many problems in the patients whom nourishment management by enteral nutrition (EN) is made because ingestion is impossible either. Furthermore, in the patient who couldn't but do nourishment management in parenteral nutrition (PN), enough nourishment management came to be able to be maintained by adding vitamins preparation and trace element preparation to caloric infusion. However, the overs and shorts of the trace element may occur even if such trace element preparation is given depending on a case. Therefore the monitoring of the serum trace element density that is periodical in evaluating those doses is indispensable. When we think about a nourishment management plan in NST, there is always the need grasping the state of the trace element of the patient. In this report, I generalize the study that we examined so far through NST and introduce the latest data.