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^{*1}, 木村 治², 倉 敏郎³, 遠藤哲也²

札幌東徳洲会病院薬剤部¹, 北海道医療大学薬学部², 町立長沼病院内科³

Nutritional Assessment Using Stable Isotope Ratios of Nitrogen and Carbon in Scalp Hair of Patients Who Received Enteral Nutrients

Moriaki Hayasaka^{*1}, Osamu Kimura², Toshiro Kura³ and Tetsuya Endo²

Department of Pharmacy, Sapporo Higashi Tokushukai Hospital¹,

School of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido²,

Department of Internal Medicine, Naganuma Municipal Hospital³

〔 Received July 20, 2015
Accepted December 17, 2015 〕

Stable isotope ratios of nitrogen ($\delta^{15}\text{N}$) and carbon ($\delta^{13}\text{C}$) in scalp hair of elderly patients who received enteral nutrition for long periods were analyzed to assess nutritional status: the $\delta^{15}\text{N}$ and $\delta^{13}\text{C}$ in the hair of patients who received enteral nutrition were compared with those of healthy persons, respectively. The average values of the $\delta^{15}\text{N}$ and $\delta^{13}\text{C}$ in the hair of patients who received enteral nutrition ($n = 19$) were higher and lower than those of healthy persons ($n = 17$), respectively. A negative correlation was observed between the $\delta^{15}\text{N}$ in the hair of patients and the dose of energy ($r = -0.490$, $P < 0.05$), whereas positive correlation was found between the $\delta^{13}\text{C}$ and the dose of energy ($r = 0.563$, $P < 0.05$). The $\delta^{15}\text{N}$ and $\delta^{13}\text{C}$ in scalp hair may be good indicators for assessing the nutritional status of the elderly patients who received enteral nutrition for long period.

Key words — stable isotope ratio of nitrogen, stable isotope ratio of carbon, scalp hair, enteral nutrition, nutritional assessment

緒 言

ヒトを中心にした食物連鎖と窒素と炭素の安定同位体比（それぞれ $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ として表示され、その単位は‰）との関係を図1に示す。生産者である植物の $\delta^{15}\text{N}$ が最も低く、栄養段階の増加に伴い $\delta^{15}\text{N}$ は増加する。牛などの家畜は一次消費者であり、その栄養段階は植物より一段階高い。野生動物の筋肉中の $\delta^{15}\text{N}$ は摂食した食物の $\delta^{15}\text{N}$ から約3～4‰増加することから、この値は栄養段階が1つ上がるのに必要な $\delta^{15}\text{N}$ の値とされ、食物連鎖の研究に用いられている。^{1,2)} 一方、 $\delta^{13}\text{C}$ は光合成の違いにより、生産者は $\delta^{13}\text{C}$ が低いC3植物と $\delta^{13}\text{C}$ が高いC4植物に分類される。^{2,3)} 野生動物の場

合、 $\delta^{13}\text{C}$ は栄養段階の増加によりほとんど変化しないことから、食物源の推定に利用される。^{1,2)}

ヒトの頭髪中の成分は安定しており、また非侵襲的に採取できることから、最も採取しやすいヒト試料の1つであり、覚せい剤⁴⁾や微量元素の分析⁵⁾などに利用される。最近、拒食症、飢餓および妊娠時（窒素バランスが負）には頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ が増加し、 $\delta^{13}\text{C}$ が低下することが報告されている^{1,6,7,8)}（図1）。一方、魚の栄養段階は高いので、これを多く摂食するヒトの $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ は高くなり、^{1,9)} 海生哺乳類を摂食しているイヌイットの $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ はさらに高値を示す。¹⁰⁾ ベジタリアンは $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ がともに低く、^{9,12)} 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の $\delta^{13}\text{C}$ は高い。^{9,12)} Petzke

*〒065-0033 北海道札幌市東区北33条東14丁目3-1

図1 ヒトを中心にした食物連鎖と食性によるヒト頭髪の安定同位体比の変化

ら¹⁾は、健常人の頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ は食事成分の $\delta^{15}\text{N}$ の平均値より4~5‰増加すると報告し、Tokuiら³⁾も4.5‰増加すると報告しており、これらの増加値は野生動物の増加値(約3~4‰)とは少し異なる。一方、Petzkeら¹⁾は頭髪中の $\delta^{13}\text{C}$ は食事成分の平均値より1~2‰増加すると報告しているが、Tokuiら³⁾は2.4‰増加すると報告している。ヒトは多種多様な食物を摂食しているので、これらの $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の増加値の違いは摂食した食物成分や摂取量の推定方法の違いによると考えられる。頭髪は1カ月に1 cm 程度伸長するので、⁴⁾その伸長に沿って測定した $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ から経時的な栄養素の摂取状況や栄養状態の推定にも利用される。^{1,6)}

経腸栄養剤の投与を受けている患者の栄養状態の推定には体格指数 (body mass index: BMI) や血清アルブミン値などが利用されている。しかし、寝たきりの高齢者のBMIの測定は容易ではなく、浮腫や脱水の影響を受けること、¹³⁾またマラスムス型の低栄養状態では血清アルブミン値が比較的高く保たれていること¹⁴⁾から、BMIと血清アルブミン値が経腸栄養剤投与患者の栄養状態を常に正確に反映しているとは限らない。これらの欠点を補い、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 $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の有用性を検討した。

そこで本研究は、

- (1) 投与量と成分が既知である経腸栄養剤の投与を長期間受けていた患者の頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ を、通常の食事をしている健常人の頭髪の場合と比較した。

- (2) 栄養状態の指標として利用されているBMIおよび血清アルブミン値と、頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ との関係、さらに投与した栄養素と頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ との関係を比較検討し、頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ を用いた経腸栄養剤投与患者の栄養状態の評価方法について検討した。
- (3) 経腸栄養剤投与患者の頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の測定値と経腸栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の測定値から、栄養剤から頭髪への $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の増加を検討した。市販されている多くの経腸栄養剤、アミノ酸を主成分とする製剤および各種アミノ酸の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ を分析し、その組成と $\delta^{15}\text{N}$ および $\delta^{13}\text{C}$ との関係を考察した。

方 法

1. 対象

3カ月以上経腸栄養剤のみで必要なエネルギーを摂取している患者を対象とし、平成25年8月~平成25年11月の期間に頭髪を採取した。また、日常、自立した生活を行い、経口で通常の食事から必要なエネルギーを摂取し、特に疾患がないと申告した健常者を対照者とした。経腸栄養剤投与患者は、年齢、性別、身長、体重、BMIおよび血清アルブミン値と使用している栄養剤とその投与量(服用量)について調査した。なお対照者は年齢と性別のみを調査した。

2. 頭髪、栄養剤、アミノ酸の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の分析

経腸栄養剤投与患者と対照者の頭髪は、頭頂部のできるだけ頭皮に近いところから採取した。頭髪は、脂質および付着物の除去のため、クロロホルム/メタノール混液(2:1 v/v)で洗浄・脱脂し、ハサミで細断して分析試料とした。液体の栄養剤は、60℃で蒸発・乾固し分析試料とした。粉末の栄養剤とアミノ酸は直接分析試料とした。51種類の栄養剤は、表1の脚注に記載した10社より提供を受けた。表2に示したシステイン塩酸塩は和光純薬工業(株)(大阪)より購入し、18種類のアミノ酸(表2参照)は(株)大塚製薬工場(徳島)より提供を受けた。 $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の測定は、京都大学の生態学研究センターに設置された共同利用の

表1 経腸栄養剤と中心静脈栄養輸液の窒素および炭素安定同位体比

栄養剤	$\delta^{15}\text{N}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	分類	主な窒素源
経腸栄養剤				
MA-8 プラス ¹⁾	7.8	-18.4	半消化態栄養剤	乳タンパク質
CZ1.5 ¹⁾	7.8	-26.4	半消化態栄養剤	乳タンパク質
DIMS ¹⁾	7.7	-17.8	半消化態栄養剤	乳タンパク質
E-7II ¹⁾	7.6	-17.3	半消化態栄養剤	乳タンパク質
MA-R 2.0 ¹⁾	6.7	-26.4	半消化態栄養剤	乳タンパク質
リキッドダイエット K-4S ²⁾	6.6	-24.0	半消化態栄養剤	乳タンパク質
PRONA ¹⁾	6.5	-18.2	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質
テルミール 2.0 α ³⁾	6.4	-18.3	半消化態栄養剤	乳タンパク質
K-LEC ²⁾	6.2	-24.9	半消化態栄養剤	乳タンパク質
ツインライン NF 配合経腸用液 ^{a), 4)}	6.1	-17.9	消化態栄養剤	ペプチド (乳タンパク質由来)
K-5S ²⁾	6.1	-25.6	半消化態栄養剤	乳タンパク質
アイソカルサポート ⁵⁾	6.1	-26.0	半消化態栄養剤	乳タンパク質
ハイネ ⁴⁾	6.1	-26.0	半消化態栄養剤	乳タンパク質
アクトエール アクア ¹⁾	6.0	-25.3	半消化態栄養剤	乳タンパク質
レナジーU ¹⁾	5.9	-24.7	半消化態栄養剤	乳タンパク質
メディエフ ⁶⁾	5.8	-22.4	半消化態栄養剤	乳タンパク質
リキッドダイエット K-3S α ²⁾	5.7	-23.4	半消化態栄養剤	乳タンパク質
アクトスルー ¹⁾	5.7	-24.8	半消化態栄養剤	乳タンパク質
メイバランス R YELLOW ⁷⁾	5.6	-16.2	半消化態栄養剤	乳タンパク質
エンシュア・リキッド ⁸⁾	5.6	-24.2	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質
メイバランス RHP ムラサキ ⁷⁾	5.5	-19.2	半消化態栄養剤	乳タンパク質
ハイネゼリー ⁴⁾	5.5	-26.4	半消化態栄養剤	乳タンパク質
ハイネバッグ QL タイプ ⁴⁾	5.5	-27.4	半消化態栄養剤	乳タンパク質
プロシュア ⁸⁾	5.4	-16.0	半消化態栄養剤	乳タンパク質
メイバランス R GREEN ⁷⁾	5.4	-17.6	半消化態栄養剤	乳タンパク質
メイバランス RHP オレンジ ⁷⁾	5.4	-19.2	半消化態栄養剤	乳タンパク質
F2 α ³⁾	5.4	-19.6	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質
メイバランス 1.0 ⁷⁾	5.3	-18.0	半消化態栄養剤	乳タンパク質
メイバランス RHP ピンク ⁷⁾	5.3	-18.7	半消化態栄養剤	乳タンパク質
メイバランス R BLUE ⁷⁾	5.3	-18.9	半消化態栄養剤	乳タンパク質
ペプタメン AF ⁵⁾	5.2	-24.4	消化態栄養剤	ペプチド (乳タンパク質由来)
ペプタメン スタンダード ⁵⁾	5.1	-25.9	消化態栄養剤	ペプチド (乳タンパク質由来)
CZ-Hi ¹⁾	5.1	-26.1	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質
CZ-Hi 1.5 ¹⁾	5.0	-16.4	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質
ブルモケア-EX ⁸⁾	4.8	-22.5	半消化態栄養剤	乳タンパク質
グルセルナ-EX ⁸⁾	4.8	-23.0	半消化態栄養剤	乳タンパク質
オキシパー ⁸⁾	4.8	-24.4	半消化態栄養剤	乳タンパク質
アイソカルプラス EX ⁵⁾	4.8	-27.1	半消化態栄養剤	乳タンパク質, アミノ酸
アイソカル 2K Neo ⁵⁾	4.7	-24.4	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質, コラーゲンペプチド
E-3 ¹⁾	4.5	-16.0	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質
アノム ⁴⁾	4.5	-20.6	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質, 小麦ペプチド
ラコール NF 配合経腸用液 ⁴⁾	4.5	-21.3	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質
アイソカルプラス ⁵⁾	4.4	-20.0	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質
アイソカル 1K ⁵⁾	4.1	-25.9	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質
メディエフ プッシュケア 2.5 ⁶⁾	3.2	-22.7	半消化態栄養剤	乳タンパク質, 大豆タンパク質
メディエフ ソイバッグ ⁶⁾	1.6	-20.3	半消化態栄養剤	大豆タンパク質
アミノレバン EN 配合散 ⁹⁾	1.6	-15.9	その他の栄養剤	アミノ酸
エレンタール配合内用剤 ¹⁰⁾	-2.9	-12.7	成分栄養剤	アミノ酸
アバンド ⁸⁾	-4.7	-12.4	その他の栄養剤	アミノ酸
中心静脈栄養輸液				
フルカリック 1 号輸液 ^{b), 3)}	-3.0	-11.8	中心静脈栄養輸液	アミノ酸
フルカリック 2 号輸液 ^{b), 3)}	-3.4	-12.1	中心静脈栄養輸液	アミノ酸

a) A 液と B 液の混合液を測定, b) 大室液, 中室液および小室液の混合液を測定.

1) (株)クリニコ (東京), 2) キューピー (株) (東京), 3) テルモ (株) (東京), 4) (株)大塚製薬工場 (徳島), 5) ネスレ日本 (株) (神戸), 6) 味の素ニュートリション (株) (東京), 7) (株)明治 (東京), 8) アボットジャパン (株) (東京), 9) 大塚製薬 (株) (東京), 10) 味の素製薬 (株) (東京).

表2 アミノ酸の窒素および炭素安定同位体比

	アミノ酸	$\delta^{15}\text{N}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)
1	システイン塩酸塩	8.9	-16.4
2	チロシン	6.6	-25.4
3	アスパラギン酸	5.8	-20.6
4	アラニン	2.0	-17.7
5	バリン	0.0	-11.9
6	イソロイシン	-2.3	-13.3
7	スレオニン	-2.6	-9.5
8	アルギニン	-2.9	-12.8
9	トリプトファン	-3.6	-11.5
10	グルタミン酸	-4.4	-13.6
11	ロイシン	-6.0	-11.2
12	ヒスチジン	-6.3	-9.6
13	プロリン	-6.5	-12.1
14	セリン	0.2	-31.9
15	リジン	-0.2	-31.0
16	グリシン	-0.5	-33.0
17	メチオニン	-0.9	-31.4
18	フェニルアラニン	-5.9	-25.3
19	N-アセチルシステイン	-6.3	-31.6

isotope ratio mass spectrometer (IRMS) (Delta S, フェニガンマット社, ドイツ) により行った。¹⁵⁾

3. 統計解析

測定値は、平均 $\pm$ 標準偏差で表した。2群間の検定は Student の *t* 検定により行った。経腸栄養剤投与患者の $\delta^{15}\text{N}$, $\delta^{13}\text{C}$, BMI, 血清アルブミン値, 投与エネルギー量, 投与タンパク質量, 投与炭水化物量および投与脂質量との2群間の相関は、Pearson の相関係数の検定により行った。有意差検定は、いずれも5%未満の危険率をもって、統計学的に有意であると判定した。

4. 倫理的配慮

患者および対照者の頭髪の採取時には、必要事項を書面と口頭で説明し、同意を得た。本研究は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、札幌東徳洲会病院（承認番号 TGE00337-012）と北海道医療大学薬学部（承認番号 13P002）の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

結 果

経腸栄養剤と中心静脈栄養輸液の投与を受けていた20名の患者情報と頭髪中の安定同位体比（ $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ ）の測定結果を表3に示す。なお、

患者番号は投与エネルギー量（kcal/kg/day）の順に付記した。経腸栄養剤投与患者のうち男性が6名、女性が13名であり、平均年齢は 85.2 ± 7.5 歳だった（72～97歳, $n = 19$ ）。中心静脈栄養輸液の投与を受けていた患者は1名（患者番号20, 81歳）で、この患者は頭髪採取時にはリキッドダイエット K-4S の投与を受けていたが、それ以前に中心静脈栄養輸液であるフルカリック®1号と2号輸液の投与を長期間受けていた。

表4に17名の健常者（対照者）の年齢と頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ を示し、経腸栄養剤投与患者群と比較した。なお対照者は男性3名と女性14名で、平均年齢は経腸栄養剤投与患者群とほぼ同じ 81.1 ± 3.6 歳（77～88歳, $n = 17$ ）であった。経腸栄養剤投与患者群の $\delta^{15}\text{N}$ の平均は $10.3 \pm 0.8\%$ で、対照群の $9.4 \pm 0.6\%$ と比べ有意に高値だった（ $P < 0.01$ ）。また、経腸栄養剤投与患者群の $\delta^{13}\text{C}$ の平均は $-20.3 \pm 1.0\%$ で、対照群の $-19.6 \pm 0.8\%$ に比べて有意に低値であった（ $P < 0.05$ ）。一方、経腸栄養剤投与患者群の BMI の平均値は $18.7 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ （ $n = 19$ ）で、健常者の基準値である $18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ ^{2) 16)} より低い患者が含まれていた（表3参照）。また、血清アルブミン値も経腸栄養剤投与患者群の平均値は $3.2 \pm 0.4 \text{ g/dL}$ （ $n = 18$ ）で、健常者の基準値である $3.9 \sim 4.9 \text{ g/dL}$ ¹⁷⁾ より低い患者が含まれていた（表3参照）。

17名の対照者の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ を図にプロットし、その分布域をグレーで示した（図2）。19名の経腸栄養剤投与患者のうち8名の患者（患者番号3, 5, 13, 15～19）は対照群の分布域内に分布し、残りの11名の患者（患者番号1, 2, 4, 6～12, 14）は、対照群の分布域外（左上）に分布した。一方、中心静脈栄養輸液投与患者の $\delta^{15}\text{N}$ は 4.7% で、 $\delta^{13}\text{C}$ は -15.4% であり、健常者および経腸栄養剤投与患者とは明らかに異なる場所に分布した。

対照群の分布域の内と外に分布した経腸栄養剤投与患者を表5にまとめたが、分布域内の患者の投与エネルギー量は $23.6 \pm 5.3 \text{ kcal/kg/day}$ （ $n = 8$ ）で、分布域外の患者は $17.3 \pm 2.5 \text{ kcal/kg/day}$ （ $n = 11$ ）であり、両群間に有意差が認められた（ $P < 0.01$ ）。投与タンパク質量と投与炭水化物量（ $P < 0.05$ ）および投与脂質量（ $P < 0.01$ ）についても分布域

表3 患者情報と安定同位体比

患者 番号	疾患	年齢	性別	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	血清アル ブミン値 (g/dL)	栄養剤	経路 投与	投与期間 (月)	投与 エネルギー量 (kcal/day) (kcal/kg/day)	$\delta^{15}\text{N}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)
1	クモ膜下出血	80	女性	36.9	16.0	3.1	リキッドダイエット K-4S	経鼻	91	450 12.2	11.4	-20.7
2	認知症	80	女性	55.0	21.5	—	エンシユア・リキッド	胃瘻	3 ≤	750 13.6	10.8	-22.7
3	認知症, 糖尿病, 高血圧症	83	男性	55.9	19.8	3.8	CZ1.5	胃瘻	3 ≤	900 16.1	9.6	-19.6
4	脳出血	95	女性	45.9	19.1	3.6	E-7II	胃瘻	3 ≤	750 16.3	11.6	-20.8
5	認知症	85	男性	53.5	20.1	3.0	CZ1.5	胃瘻	3 ≤	900 16.8	9.2	-19.7
6	脳梗塞, 高血圧症	87	女性	47.2	21.3	2.4	E-7II	胃瘻	3 ≤	800 16.9	11.0	-20.7
7	脳梗塞	96	女性	39.7	21.8	3.5	CZ1.5	胃瘻	24	675 17.0	10.3	-20.5
8	パーキンソン病	88	女性	41.6	20.3	3.2	リキッドダイエット K-4S	胃瘻	35	750 18.0	10.7	-19.7
9	脳出血	87	女性	33.0	14.7	2.7	リキッドダイエット K-4S	経鼻	55	600 18.2	10.1	-20.3
10	脳梗塞, 高血圧症	72	男性	49.2	18.7	3.1	CZ1.5	経鼻	3 ≤	900 18.3	10.3	-20.4
11	認知症, 高血圧症	84	男性	46.6	20.2	2.9	E-7II	胃瘻	3 ≤	900 19.3	10.9	-21.2
12	クモ膜下出血	79	女性	57.9	21.3	2.5	CZ1.5	経鼻	91	1125 19.4	10.3	-22.1
13	脳出血, 高血圧症	91	女性	44.0	21.8	3.1	E-7II	胃瘻	3 ≤	900 20.5	9.1	-19.1
14	脳梗塞, 糖尿病	72	男性	52.6	19.8	3.4	リキッドダイエット K-4S	胃瘻	53	1100 20.9	11.2	-21.1
15	パーキンソン病	76	女性	37.2	14.7	3.6	リキッドダイエット K-4S	経鼻	91	900 24.2	10.0	-18.9
16	認知症	97	女性	35.0	13.7	3.6	アイソカルプラス	胃瘻	3 ≤	900 25.7	9.4	-19.3
17	認知症	93	男性	57.0	22.0	3.6	アイソカル 2K Neo	胃瘻	3 ≤	1500 26.3	9.3	-19.6
18	パーキンソン病	84	女性	32.0	15.2	3.5	リキッドダイエット K-4S	胃瘻	16	900 28.1	10.3	-19.2
19	糖尿病	89	女性	29.3	13.9	2.6	CZ1.5	胃瘻	8	900 30.7	9.6	-19.5
20	脳梗塞	81	女性	42.9	18.6	3.4	フルカリック 1号輸液	中心 静脈	7	560 13.1	4.7	-15.4
							フルカリック 2号輸液	中心 静脈	10	820 19.1		
							リキッドダイエット K-4S	経鼻	6	900 21.0		

body mass index: BMI.

表4 対照群と経腸栄養剤投与患者群との年齢、窒素および炭素安定同位体比の比較

	対照群	経腸栄養剤投与患者群	P 値
年齢	81.1 ± 3.6 ^{a)}	85.2 ± 7.5 ^{b)}	> 0.05
$\delta^{15}\text{N}$ (‰)	9.4 ± 0.6 ^{a)}	10.3 ± 0.8 ^{b)}	< 0.01
$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	-19.6 ± 0.8 ^{a)}	-20.3 ± 1.0 ^{b)}	< 0.05
BMI (kg/m ²)	—	18.7 ± 3.0 ^{b)}	—
血清アルブミン値 (g/dL)	—	3.2 ± 0.4 ^{c)}	—

平均 ± 標準偏差。a) 男性 3 名, 女性 14 名, b) 男性 6 名, 女性 13 名, c) 男性 6 名, 女性 12 名。

body mass index: BMI.

内の患者群が有意に高い値であった。しかし、BMI と血清アルブミン値には両群間に有意差が認められなかった。

表6に経腸栄養剤投与患者の $\delta^{15}\text{N}$, $\delta^{13}\text{C}$, BMI, 血清アルブミン値, 投与エネルギー量および各栄養素（投与タンパク質量, 投与炭水化物量および投与脂質量）間の相関を示した。 $\delta^{15}\text{N}$ と投与エネルギー量および投与脂質量との間に有意な負の相関 ($P < 0.05$) が認められた。 $\delta^{15}\text{N}$ と投与タンパク質量 ($P = 0.34$) および投与炭水化物量 ($P = 0.21$)

との間にも負の相関が認められた。しかし、 $\delta^{15}\text{N}$ と BMI および血清アルブミン値との間には相関は認められなかった。一方、 $\delta^{13}\text{C}$ と投与エネルギー量, 投与タンパク質量および投与炭水化物量との間には有意な正の相関 ($P < 0.05$) が認められた。 $\delta^{13}\text{C}$ と血清アルブミン値 ($P = 0.06$) および投与脂質量 ($P = 0.07$) にも正の相関が認められたが、 $\delta^{13}\text{C}$ と BMI との間には負の相関が見られた ($P = 0.06$)。

表1に我が国で販売されている 51 種類の経腸栄養剤と中心静脈栄養輸液の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の測定

結果を $\delta^{15}\text{N}$ 値の順に示す。ほとんどの経腸栄養剤は窒素源として、乳タンパク質あるいは乳タンパク質と大豆タンパク質の両方を含んでいる。大豆タンパク質を含む栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値は乳タンパク質のみの栄養剤に比べて低いものが多く、大豆

図2 対照者、経腸栄養剤投与患者および中心静脈栄養液投与患者の頭髪中の窒素と炭素の安定同位体比

○対照者 (n = 17), ◆経腸栄養剤投与患者 (n = 19), ▲中心静脈栄養液投与患者 (n = 1). 図中の番号は表3の患者番号.

タンパク質のみを含むメディエフ® ソイバッグの $\delta^{15}\text{N}$ 値は、タンパク質を含む栄養剤のなかで最も低い値を示した。一方、中心静脈栄養液と一部の経腸栄養剤は窒素源としてアミノ酸を含んでおり、その $\delta^{15}\text{N}$ 値はタンパク質を含む経腸栄養剤に比べて低い値であった。

図3は、表1に示した各種経腸栄養剤と中心静脈栄養液と表2に示した19種のアミノ酸の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の値をプロットした結果である。なお図3の破線内に、先に示した図2を挿入した。アミノ酸は、 $\delta^{15}\text{N}$ が高いグループ (5%以上, システイン塩酸塩, チロシン, アスパラギン酸など), $\delta^{15}\text{N}$ が低く $\delta^{13}\text{C}$ が高いグループ (それぞれ5%以下と-18%以上, アラニン, バリン, イソロイシンなど) および $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ がともに低いグループ (それぞれ5%以下と-20%以下, セリン, リジン, グリシンなど) に分かれた。

経腸栄養剤の投与を受けた各患者の頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ ($10.3 \pm 0.8\%$) は、投与を受けた栄養剤 (E-7 II, リキッドダイエット K-4S, CZ1.5, エンシュア・リキッド®, アイソカル® プラスおよびアイソカル®

表5 対照群の分布域内と分布域外の経腸栄養剤投与患者の栄養状態の比較

	対照群の分布域内 ^{a)}	対照群の分布域外 ^{b)}	P 値
BMI (kg/m ²)	17.7 ± 3.6	19.5 ± 2.3	0.19
血清アルブミン値 (g/dL)	3.4 ± 0.4	3.0 ± 0.4	0.13
投与エネルギー量 / 体重 (kcal/kg/day)	23.6 ± 5.3	17.3 ± 2.5	< 0.01
投与タンパク質量 / 体重 (g/kg/day)	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1	< 0.05
投与炭水化物量 / 体重 (g/kg/day)	3.4 ± 0.8	2.7 ± 0.4	< 0.05
投与脂質量 / 体重 (g/kg/day)	0.8 ± 0.3	0.5 ± 0.1	< 0.01

平均 ± 標準偏差. a) 対照群の分布域内 (図2参照) に分布した8名の経腸栄養剤投与患者 (患者番号3, 5, 13, 15~19), b) 対照群の左上 (図2参照) に分布した11名の経腸栄養剤投与患者 (患者番号1, 2, 4, 6~12, 14).
body mass index: BMI.

表6 経腸栄養剤投与患者の窒素および炭素安定同位体比, BMI, 血清アルブミン値, 投与エネルギー量および各栄養素間の相関係数

	n	$\delta^{15}\text{N}$ (‰)	$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	BMI (kg/m ²)	血清アルブミン値 (g/dL)
$\delta^{15}\text{N}$ (‰)	19	—	-0.618 **	0.094	-0.109
$\delta^{13}\text{C}$ (‰)	19	-0.618 **	—	-0.437	0.447
BMI (kg/m ²)	19	0.094	-0.437	—	-0.055
血清アルブミン値 (g/dL)	18	-0.109	0.447	-0.055	—
投与エネルギー量 / 体重 (kcal/kg/day)	19	-0.490 *	0.563 *	-0.469 *	0.102
投与タンパク質量 / 体重 (g/kg/day)	19	-0.233	0.536 *	-0.520 *	-0.016
投与炭水化物量 / 体重 (g/kg/day)	19	-0.300	0.542 *	-0.441	-0.018
投与脂質量 / 体重 (g/kg/day)	19	-0.568 *	0.419	-0.402	0.303

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. body mass index: BMI.

図3 経腸栄養剤，中心静脈栄養輸液およびアミノ酸の窒素と炭素の安定同位体比

□ 経腸栄養剤 (n = 49), △ 中心静脈栄養輸液 (n = 2), □ アミノ酸 (n = 19, 図中の番号は表2のアミノ酸の番号). 破線内に図2を挿入 (○ 対照者, ◆ 経腸栄養剤投与患者, ▲ 中心静脈栄養輸液投与患者).

2K Neo) の $\delta^{15}\text{N}$ より $3.3 \pm 1.2\text{‰}$ ($1.4 \sim 5.2\text{‰}$, n = 19) 増加した. 一方, 頭髪中の $\delta^{13}\text{C}$ は, E-7 II の場合には減少したが ($-3.2 \pm 0.9\text{‰}$, n = 4), その他の5種類の経腸栄養剤では増加した ($4.5 \pm 1.9\text{‰}$, n = 15). 1例の中心静脈栄養輸液投与患者の場合ではフルカリック®1号と2号輸液に比べて, 頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ は約7.9‰増加し, $\delta^{13}\text{C}$ は約3.5‰減少した.

考 察

19名の経腸栄養剤投与患者のデータを図2にプロットしたが, 11名の患者は対照群の分布域を外れ, その左上に分布した. この分布は長期間の飢餓状態や絶食などで認められる現象であり, 11名の経腸栄養剤投与患者の窒素バランスが負であることを示唆している.^{1, 6-8)} この現象の原因として, タンパク異化などの代謝が起こる際に¹⁴Nと¹⁵Nの間で, また¹²Cと¹³Cの間で同位体効果による分別が起こっていることが考えられる.¹⁸⁾ 一方, 中心静脈栄養輸液投与患者の場合, 健常者に比べて, $\delta^{15}\text{N}$ が極めて低く $\delta^{13}\text{C}$ が極めて高い値を示した. ヒト頭髪の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ についてはこれまでに数多くの報告があるが,^{1, 6-12, 19-21)} 中心静脈栄養輸液投与患者の $\delta^{15}\text{N}$ はこれまで報告された頭髪のうちで最も低い値であり, $\delta^{13}\text{C}$ は極めて高

い値であった. これはアミノ酸を含む製剤であるフルカリック®輸液の長期投与の影響と考えられる. 現在, 中心静脈栄養輸液投与患者の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の分析数を増やし, この結果を確認中である.

経腸栄養剤投与患者の頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ と投与エネルギー量, 投与タンパク質量, 投与炭水化物量および投与脂質量との間には負の相関が認められ, 頭髪中の $\delta^{13}\text{C}$ と投与エネルギー量, 投与タンパク質量, 投与炭水化物量および投与脂質量との間には正の相関が認められた (表6). これは投与した栄養剤の量が多いほど $\delta^{15}\text{N}$ が減少し, $\delta^{13}\text{C}$ が増加することを示している. 即ち, 経腸栄養剤の投与量が多い患者ほど, その $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ は図2に示した対照群の中心方向へ移動している. 実際に対照群の分布域から外れた11名の患者の投与エネルギー量は $17.3 \pm 2.5 \text{ kcal/kg/day}$ で, 対照群の分布域内に分布した8名の場合は $23.6 \pm 5.3 \text{ kcal/kg/day}$ であり, 分布域内の患者の投与エネルギー量が有意に高い (表5). $17.3 \pm 2.5 \text{ kcal/kg/day}$ は, 経腸栄養剤投与患者の基礎エネルギー消費量を満たしていない.²²⁾ なお, 分析数が少ないため, 投与した栄養剤の種類による分布の違いは認められなかった.

$\delta^{15}\text{N}$ と BMI および血清アルブミン値との間には相関が認められなかった. 一方, $\delta^{13}\text{C}$ と BMI との間には負の相関 ($P = 0.06$) が認められた (表6). BMI と投与エネルギー量, 投与タンパク質量, 投与炭水化物量および投与脂質量の間にも負の相関が認められたが, 血清アルブミン値の間には相関が認められなかった (表6). これらの原因として, 高齢者は脱水, 浮腫¹³⁾ など BMI に影響を与える要因を有することが多いこと, また, マラスマス型の低栄養の場合は血清アルブミン値が比較的高く保たれていること¹⁴⁾ が挙げられる. 本研究をさらに進めるために, BMI とアルブミン値の情報が得られる健常な高齢者の頭髪を収集中である. 海外の健常者を対象とした Petzke らの研究¹⁹⁾ では, 本研究の結果とは異なり, $\delta^{13}\text{C}$ と BMI との間に正の相関が報告されている. この研究の対象者は20~68歳で, 本研究と比べて高齢者が少ない. また, 男性対象者の BMI は 25.0 ± 3.4 ($19 \sim 35.6$) kg/m^2 で, 女性対象者の BMI は

22.6 ± 3.9 (17.4~38.2) kg/m²であり、本研究と比べてBMIが高い対象者が多い。このように調査対象者の違いや、さらに食生活の違いが、本研究の結果と海外研究の結果が異なった原因と考えられる。

アミノ酸は大きく3つのグループに分類された(図3)。図1に示した $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の関係から、 $\delta^{15}\text{N}$ が低く $\delta^{13}\text{C}$ が高いアミノ酸はC4植物を原料として製造されたアミノ酸であり、 $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の両方が低いアミノ酸はC3植物や化石燃料(石油・石炭など)を原料として製造されたアミノ酸と考えられる。²³⁾ また、 $\delta^{15}\text{N}$ が高いアミノ酸は天然のタンパク質を加水分解して得られたものと考えられる。即ち、アミノ酸の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の測定結果により、そのアミノ酸の製造方法を推測できる。同じシステインであっても、システイン塩酸塩とN-アセチルシステインの $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値の大きな相違(表2)は、その製造方法の違いによると考えられる。フルカリック®1号輸液と2号輸液、エレンタール®配合内用剤およびアミノレバン®EN配合散は窒素源としてアミノ酸を含む栄養剤であり、窒素源として乳タンパク質や大豆タンパク質を含む経腸栄養剤と比べて $\delta^{15}\text{N}$ は極めて低く、 $\delta^{13}\text{C}$ は高い。これは配合されているアミノ酸の多くがC4植物を原料として製造されているためと考えられる。アルギニンとグルタミンを主成分とするアバンド®の $\delta^{15}\text{N}$ も低く $\delta^{13}\text{C}$ が高いことから、アバンド®が含有するアミノ酸もC4植物由来のアミノ酸と推測される。

乳タンパク質を窒素源とする経腸栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ は、乳タンパク質と大豆タンパク質の両方を窒素源とする経腸栄養剤より高い値を示すものが多かった。これは乳タンパク質の $\delta^{15}\text{N}$ が大豆タンパク質より高いことが原因と考えられる。

本研究で得られた経腸栄養剤からヒト頭髮への $\delta^{15}\text{N}$ の増加の程度(約3.3‰)はこれまで報告されたヒトの推定値とほぼ同じである。^{6-12, 19-21)} 一方、E-7 IIの場合では $\delta^{13}\text{C}$ の減少(約3.2‰)が認められ、その他の経腸栄養剤の場合では増加し(約4.5‰)、これまで報告されていた推定値(1~2‰¹⁾と2.4‰³⁾)と異なった。最近著者らは、食事および環境がヒト頭髮の $\delta^{13}\text{C}$ に大きく影響を与えることを報告している。⁹⁾ 栄養剤の成分と投与量が

明らかな経腸栄養剤投与患者の頭髮中の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ 、さらにBMIや血清アルブミン値などの栄養情報を詳細に比較検討することにより、新たな栄養剤の開発に繋がると考えられる。

結 論

- (1) 本研究で分析した高齢者の経腸栄養剤投与患者は対照者に比べて $\delta^{15}\text{N}$ は高く、 $\delta^{13}\text{C}$ は低かった。これは栄養状態が悪い時に見られる $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ の変化で、窒素バランスが負であることを示している。
- (2) 経腸栄養剤投与患者の $\delta^{15}\text{N}$ と投与エネルギー量、投与タンパク質量、投与炭水化物量および投与脂質量との間には、負の相関が認められ、 $\delta^{13}\text{C}$ との間には正の相関が認められた。即ち、それぞれの栄養素の投与量が多いほど、 $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ は対照者の平均値に近づいた。

以上の結果から、頭髮中の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ は、投与したエネルギーなどの栄養素量と相関し、栄養状態を反映していた。ただし $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ は投与されている栄養剤中の窒素源の種類や組成による影響を受けることから、特にアミノ酸製剤の場合には注意が必要である。栄養状態を示す指標として汎用されているBMIや血清アルブミン値などと組み合わせることで、より精度が高い長期間の栄養状態の評価が可能になると考えられる。分析数を増やし、様々な栄養指標と比較しながら本研究・調査を継続している。

謝 辞

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究C, No24614012, 木村 治)と浦上食品・食文化振興財団(平成25年, 遠藤哲也)に負うものである。本研究は、味の素製薬(株)、味の素ニュートリション(株)、アボットジャパン(株)、大塚製薬(株)、(株)大塚製薬工場、キューピー(株)、(株)クリニコ、テルモ(株)、ネスレ日本(株)、(株)明治から各種栄養剤およびアミノ酸原末の提供を受けました。ここに記して謝意を表します。本研究にご協力いただきました北成病院の垂水隆

志博士および堀田洋平氏に深謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Petzke KJ, Fuller BT, Metges CC, Advances in natural stable isotope ratio analysis of human hair to determine nutritional and metabolic status, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, **13**, 532-540.
- 2) Kelly JF, Stable isotopes of carbon and nitrogen in the study of avian and mammalian trophic ecology, *Can J Zool*, 2000, **78**, 1-27.
- 3) Tokui N, Minari Y, Kusunoki K, Yoshimura T, Yamamoto T, Minagawa M, Evaluation of dietary intake using carbon and nitrogen isotope analysis of human hair of Chinese living in southern part of China, *J UOEH*, 2000, **22**, 219-228.
- 4) 中島憲一郎, 乱用薬物の毛髪分析, 分析化学, 2008, **57**, 783-799.
- 5) Li Y, Yang L, Wang W, Li H, Lv J, Zou X, Trace element concentrations in hair of healthy Chinese centenarians, *Sci Total Environ*, 2011, **409**, 1385-1390.
- 6) Mekota AM, Grupe G, Ufer S, Cuntz U, Identifying starvation episodes using stable isotopes in hair, *Rechtsmedizin*, 2009, **19**, 431-440.
- 7) Fuller BT, Fuller JL, Sage NE, Harris DA, O'Connell TC, Hedges REM, Nitrogen balance and $\delta^{15}\text{N}$: why you're not what you eat during pregnancy, *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2004, **18**, 2889-2896.
- 8) Fuller BT, Fuller JL, Sage NE, Harris DA, O'Connell TC, Hedges REM, Nitrogen balance and $\delta^{15}\text{N}$: why you're not what you eat during nutritional stress, *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, **19**, 2497-2506.
- 9) Endo T, Hayasaka M, Ogasawara H, Kimura O, Kotaki Y, Haraguchi K, Relationships among mercury concentration, and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in the scalp hair of residents from seven countries : Effects of Marine Fish and C4 Plants consumption, *PLOS ONE*, 2015, **10**, e0128149.
- 10) Buchardt B, Bunch V, Helin P, Fingernails and diet: Stable isotope signatures of a marine hunting community from modern Uummannaq, North Greenland, *Chem Geol*, 2007, **244**, 316-329.
- 11) Thompson AH, Chesson LA, Podlesak DW, Bowen GJ, Cerling TE, Ehleringer JR, Stable isotope analysis of modern human hair collected from Asia (China, India, Mongolia, and Pakistan), *Am J Phys Anthropol*, 2010, **141**, 440-451.
- 12) Nardoto GB, Silva S, Kendall C, Enleringer JR, Chesson LA, Ferraz ESB, Moreira MZ, Ometto JPHB, Martinelli LA, Geographical patterns of human diet derived from stable-isotope analysis of fingernails, *Am J Phys Anthropol*, 2006, **131**, 137-146.
- 13) 日本静脈経腸栄養学会編, “静脈経腸栄養ガイドライン”, 第3版, 照林社, 東京, 2013, pp385-392.
- 14) 大荷満生, 高齢者の栄養評価, 静脈経腸栄養, 2007, **22**, 439-445.
- 15) Endo T, Hayasaka M, Hisamichi Y, Kimura O, Haraguchi K, Carbon and nitrogen stable isotope ratios and mercury concentration in the scalp hair of residents from Taiji, a whaling town, *Mar Pollut Bull*, 2013, **69**, 116-121.
- 16) 大熊利忠, 金谷節子編, “キーワードでわかる臨床栄養 改訂版 栄養で治す! 基礎から実践まで”, 第2版, 羊土社, 東京, 2011, pp49-55.
- 17) 日本静脈経腸栄養学会編, “日本静脈経腸栄養学会 静脈経腸栄養ハンドブック”, 南江堂, 東京, 2011, pp121-129.
- 18) 杉崎宏哉, 児玉真史, 市川忠史, 山田圭子, 和田英太郎, 渡邊朝生, 安定同位体による新食物網解析法 —数値の解釈と基礎生産者の同位体比推定記述モデルの検討—, 水産技術, 2013, **6**, 57-68.
- 19) Petzke KJ, Boeing H, Klaus S, Metges CC, Carbon and nitrogen stable isotopic composition of hair protein and amino acids can be used as biomarkers for animal-derived dietary protein intake in humans, *J Nut*, 2005, **135**, 1515-1520.
- 20) Mekota AM, Grupe G, Ufer S, Cuntz U, Serial analysis of stable nitrogen and carbon isotopes in hair: monitoring starvation and recovery phases of patients suffering from anorexia nervosa, *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2006, **20**, 1604-1610.
- 21) Huelsemann F, Flenker U, Koehler K, Schaenzer W, Effect of a controlled dietary change on carbon and nitrogen stable isotope ratios of human hair, *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, **23**, 2448-2454.
- 22) 日本静脈経腸栄養学会編, “静脈経腸栄養ガイドライン”, 第3版, 照林社, 東京, 2013, pp140-148.
- 23) 味の素株式会社編, “アミノ酸ハンドブック”, 工業調査会, 東京, 2003, pp98-113.