

栄養学研究と医療技術

Research in Clinical Nutrition Contributes to Developments in Medical Technology

小野章史^{*1}

Akifumi ONO

要約

人のからだは栄養素の代謝によって営まれており、傷害を受けたり臓器組織の生理的・機械的な機能低下や代謝に異常が生じると、からだの一部あるいは全身の営みに支障をきたす。そうした傷病を排除あるいは軽減、抑制するために必要な医療が施される。

しかし栄養素の摂取が完全に不可能となれば死に至り、医療行為は不要となる。ひとりの人間が生涯にわたって無傷、無病を完遂する可能性は極めて低く、傷病に対して的確かつ高度な医療が常に要求される。

人の体が栄養素の代謝によって営まれる以上、栄養素の摂取が完全でなければならない。しかし咀嚼・嚥下に障害があれば、咽頭以降の消化管にパイパスチューブで栄養素を含む食品あるいは栄養剤を投与しなければならない。そこに栄養素の選択、量の決定という基本的な栄養学の研究が必要となり、チューブを用いた投与行為そのものが医療行為であるためチューブの素材、形状および挿入法の開発・研究が医療技術発達に関する研究が必要である。

さらには胃腸機能障害があり、まったく消化管からの栄養素摂取が不可能な場合には血流に栄養素を直接流入させなければならず、消化管投与以上に厳しい栄養素の選択および量の決定に関する栄養学的研究が必要となる。そして非生理的投与かつ血液への投与のため、チューブ挿入に関する医療技術および衛生管理に関する研究が必要となる。

人の体が約60種の元素できている以上、消化管あるいは静脈に投与される栄養素は、その60種すべての投与が望まれるが、現行の栄養剤では1日摂取量の多い炭水化物、脂肪、たんぱく質、ビタミンおよび一部のミネラルだけであり、生理反応が未解明な元素は量が定まらず栄養剤に加えられることはない。しかも、自然な形で食する食材には色素などのように人の体では造られないが生理作用のある物質の投与も必要量が定まらず、投与できない。つまりこうした極微量な元素や色素等の化学物質の生理作用に関する栄養学研究がまだ不十分といえる。

医療において栄養学研究に対する特段の評価が得られたのは外科領域で、術前・術後の栄養管理が治療成績に与える影響が大きいことで判明した。しかし多くの疾患に対し、治療薬剤の効果を十分に発揮させるには個々の疾患に関して更なる栄養学の研究が必要である。しかもかつてに比べ日本人が罹患する疾病構造に違いが出てきており単に糖尿病、腎臓病等の疾患に限らず重複する疾患に関する栄養学の研究が要求される。

また、これからの新薬を含めた治療薬剤との相互作用に関する栄養学的研究が必要であり治療成績の良否に強く関わると考えられる。

栄養学の研究が発展してきた結果、栄養素の長期投与による延命が可能になった。しかし、少子高

*1 川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科
(連絡先) 小野章史 〒701-0193 倉敷市松島288 川崎医療福祉大学
E-Mail: akifumi@mw.kawasaki-m.ac.jp

年齢社会となった今，高度医療下における寿命の伸びは医療費の増大に繋がっていることは否めない．そのため，命の在り方，医療行為の在り方に関する法的な整備が栄養学研究と医療技術の発展に不可分となってきている．

はじめに

医療技術に係る栄養学の研究は，栄養素の生理的摂取と非生理的摂取に係る研究に大別される．生理的摂取とは，より自然なかたちでの栄養素の摂取方法で，経口あるいは経胃・経腸による摂取法をさし，非生理的摂取とは消化管を直接介さないチューブなどを用いた栄養素の投与方法で経静脈栄養法をさす(図1)．

成人は1日に約2000kcalのエネルギーを消費する．健常者はそのエネルギーを経口摂取にて得るが，傷病によっては必ずしも経口で摂取できるとは限らない．重度の消化器の生理的・機能的障害がある場合や摂取を拒む認知的障害があれば，その時点で考えられる最善の半生理的あるいは非生理的な栄養素の摂取法を選択し適用する．したがって口にはじまり肛門に終わる栄養素の摂取は，その通過過程あるいは代謝過程に重度の障害があり，1日に必要な栄養素を経消化管栄養法で賄いきれない場合には補助的あるいは完全に非生理的な医療技術を用いて投与されることになる．

しかしヒトを構成している元素や栄養素の貯留，保存および代謝は，本来経口という生理的摂取法において成されるものであり，それぞれの吸収量や代

謝量は一律ではなく各人がもつ吸収能，代謝能に大きく左右される．つまり，今日までの栄養学研究においてエビデンスが明らかな栄養素については非経口摂取に適応の個別投与量を決めることができるが，生理作用の研究が不十分な元素や栄養素の投与量はエビデンスが解明されない限り非生理的，つまり静脈栄養に適応することができない．したがって非生理的栄養素摂取法を長期に継続する場合は，未だ判明していない微量金属や微量栄養素の欠乏症を来す恐れがある．一方，非生理的であるということはすなわち食物の消化管通過に係る胃，小腸，大腸の内腔刺激を失い消化管に存在する神経，ホルモンの応答を欠くことが予想される．そのため関係する臓器，組織あるいは全身への影響が危惧される．

さらにライフステージを加味した妊娠，授乳，成長，加齢，運動，睡眠などあらゆるファクターに応じた非生理的栄養素等投与量および投与方法の決定も未だ不十分にしか解明されておらず，長月に亘る栄養学研究の成果が待たれる．

経消化管栄養法と経静脈栄養法の技術

1．栄養素投与方法の大別

栄養療法における投与技術には食事の生理的通過を基本とした消化管経由の栄養素摂取法(以下 消

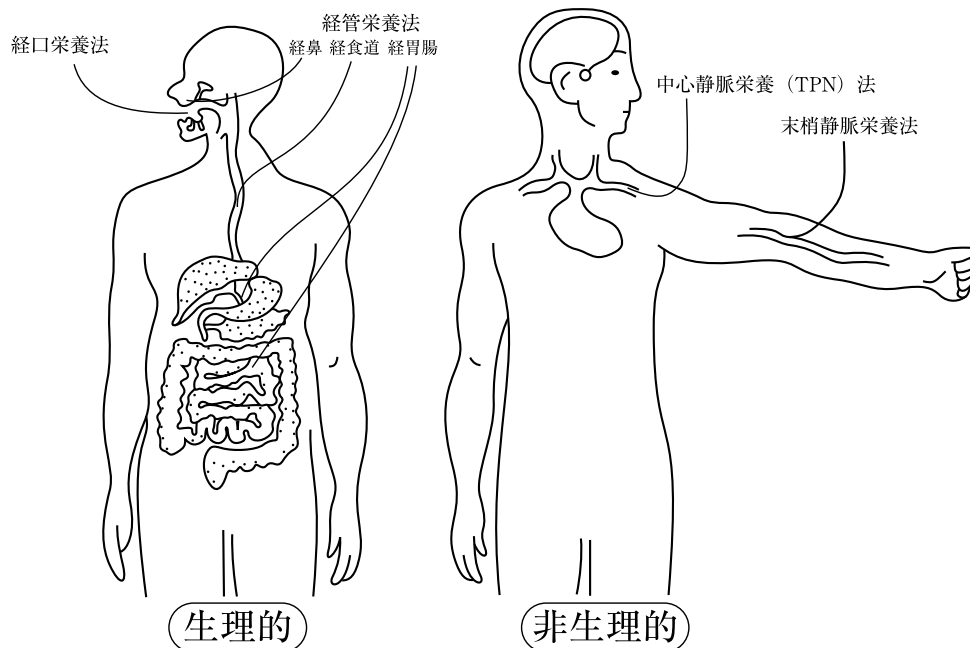


図1 生理的，非生理的栄養法概念図

化管栄養法)と末梢あるいは中心静脈を経る経静脈栄養法(以下 静脈栄養法:IVH)に大別される。

2. 経消化管栄養法の技術

2.1. 咀嚼, 嚥下にかかる技術

経消化管栄養の最も基本的なものは咀嚼し嚥下する通常の食事摂取法である。この咀嚼および嚥下という機能に異常がみられると様々な方法を試み経口栄養を継続させようとする。普通の食事が不可能であれば主食の米食を軟飯に替えるか、全、七分、五分、三分の粥食へ移行する。それも不可能であれば重湯にする。一方、主菜も普通の食事にはじまり一口大、刻み食、ミキサー食へと形状を細かくした方向で経口摂取させようとする。しかし多くの場合、味覚機能は維持されているためそうした形態での栄養素摂取法は物足りなさを感じ、かえって食欲の低下を招く。食欲の低下は必要とされる栄養素を満たすことができなくなるため、経腸栄養食品や経腸栄養剤の併用もしくは単独使用が行われる。

嚥下機能に障害が生じてくるとその嚥下機能に対応した食事を考案しなければならない。不用意に大きな食事内容では嚥下を拒み、流動性や水溶性の高い食事は気管へ流入を導き、激しいむせや咳を伴うことになり、肺炎をきたしかねない。そのような生理反射は食事への恐怖心を植え付け、咀嚼、嚥下に促った栄養素摂取法の継続を困難にする。そうした経緯から従来行われてきた刻み食、ミキサー食に対し嚥下時のトラブルを回避する食事法が2000年代に開発され始めた。

このトラブル回避の食事法は5段階で構成されており、レベル5の普通食からレベル0の嚥下訓練開始食までが設定されている(図2)。レベル5の普通食では栄養素の摂取不足は生じない。しかし、レベル4は長期化すると摂取不足を生じる可能性がある。レベル3からレベル0に至る方向に進むとさらに栄養素の不足を生じるようになる。つまり低栄

養状態をきたすことになり、チューブを用いた経消化管栄養剤の投与を併用しなければならなくなる。

消化管経由の栄養素摂取法には経口、経鼻、経食道、経胃、経小腸といった方法に細分化される(図3)が、経口摂取以外は、いずれも装着したチューブの先端留置以後の消化管の機能を生理的に維持・活用しようとする試みが含まれた栄養素摂取法である。ヒトは本来口から食べものを摂取するようになっており、一度嚥下した食塊は咽頭を刺激し食道を通過した後、胃に送られ、胃でしばらくの間、消化を受け、その後、十二指腸腔を経由し、空腸、回腸で本格的に消化・吸収作用を受け残渣が大腸に運ばれ最終的に糞便となり体外へ排泄される。この基本的な生理現象を可能な限り残し、必要な栄養素を吸収させようとしたのが経消化管栄養法である。

チューブの先端が胃内に留置されていれば、口腔、咽頭、食道にある神経刺激およびホルモン刺激の応答を失い、十二指腸に留置すれば胃の生理機能の中心であるガストリン、胃酸、粘液、キャスルの内因子等の分泌低下を招き、飢餓・満腹に係る胃・脳神経反射リズムを乱すことになる。また、空腸あるいは回腸に留置すれば胃及び十二指腸における刺激応答の欠落を招く。胃以外では上部小腸に存在するCCK・PZ、セクレチン、vasoactive intestinal polypeptide(VIP)やgastric inhibitory polypeptide(GIP)などの消化管ホルモンの応答が著しく低下し、こうしたホルモンの応答臓器、組織に対して不用意に吸収された栄養素が到達することになる。たとえば、CCK・PZの刺激を欠くと胆嚢及び膵臓の外分泌刺激を欠くことになり、胆汁酸や膵消化酵素の分泌が低下する。またVIPの応答を失えば血管拡張作用が低下し、GIPの応答を欠けば膵インスリン分泌が低下することが考えられる。したがって、残存している消化管機能は最大限活用する栄養法が求められる。

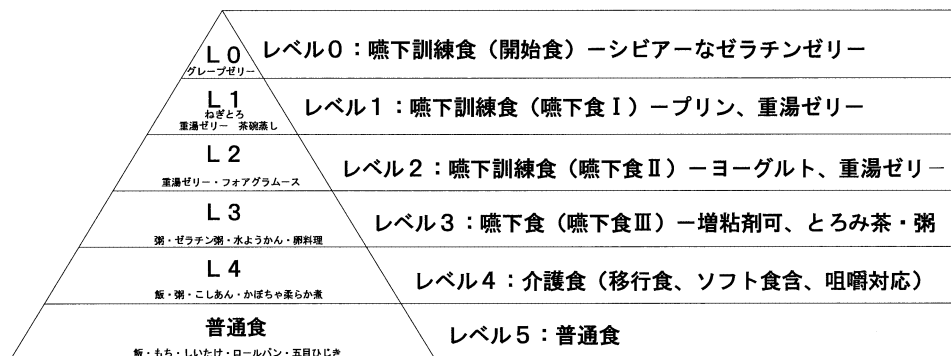


図2 嚥下食ピラミッド
参考: 聖隷三方原病院

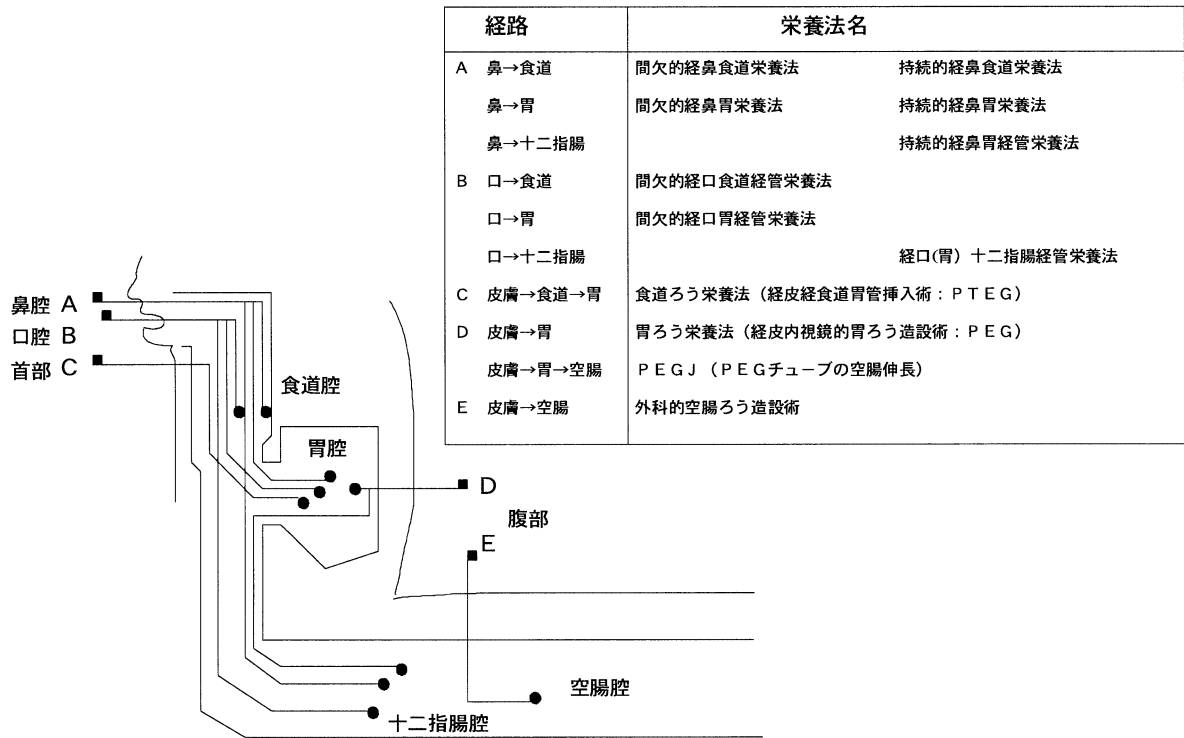


図3 消化管を経由する栄養食品・栄養剤の投与方法

表1 経腸栄養食品・剤の仕様

1	天然濃厚流動食	(食品)	
2	半消化態栄養剤	(食品)	液状 1.0~1.5kcal/mL
3	半消化態栄養剤	(食品)	液状 1.5~2.0kcal/mL
4	半消化態栄養剤	(食品)	液状 2.0kcal/mL
5	半消化態栄養剤	(食品)	クリーミータイプ
6	半消化態栄養剤	(食品)	粉末
7	半消化態栄養剤	(食品)	特殊組成
8	半消化態栄養剤	(医薬品)	液状 1.0kcal/mL
9	半消化態栄養剤	(医薬品)	液状 1.5kcal/mL
10	半消化態栄養剤	(医薬品)	粉末
11	消化態栄養剤	(医薬品)	液状 1.0kcal/mL
12	消化態栄養剤	(医薬品)	粉末 1.0kcal/mL
13	成分栄養剤	(医薬品)	粉末 1.0kcal/mL
14	肝疾患用消化態栄養剤	(医薬品)	粉末
15	肝疾患用成分栄養剤	(医薬品)	粉末

2.2 .経腸栄養剤の組成開発

2008年現在経腸栄養に係る経腸栄養食品および経腸栄養剤は120を超える。大別すると天然濃厚流動食, 半消化態栄養食品・剤, 消化態栄養剤, 成分栄養剤および疾患別栄養剤に分かれる(表1)。

天然濃厚食品は素材に米, 牛乳, 鶏卵, にんじん, 大豆, コーン油等を素材にして製造され, 半消化態栄養食品・剤にはデキストリン, オリゴ糖, 乳たんぱく質, 大豆たんぱく質, 中鎖脂肪酸からなる脂肪等から成り, 消化態栄養剤はマルトデキストリン,

たんぱく質加水分解物, グリセリン脂肪酸エステル等からなる。

経腸栄養食品は1972年に発売された天然濃厚流動食がはじめてであった。その10年後の1981年になるとデキストリン, 結晶アミノ酸, 大豆油からなる成分栄養剤とデキストリン, 脱脂粉乳, カゼイン Na, 植物油等からなる半消化態栄養剤が発売された。今日の医療に用いられている大半は半消化態栄養剤であり, 消化態栄養剤, 成分栄養剤に比べてより自然であり生理的であるところがその理由となっている。

2000年代に入ると機能成分を強化した半消化態栄養剤が発売された。免疫能の強化が謳われた栄養剤や肺機能負荷軽減を謳った栄養剤などである。そのほか肝硬変等肝機能が極度に低下すると血中分岐鎖アミノ酸が低下するためそれを補う目的で開発された栄養剤がある。これらの栄養剤は疾患治療技術の発展に著しく貢献している。

3. 経静脈栄養法の技術

3.1. 栄養剤の静脈投与に係る技術開発

ヒトは本来経口にて栄養素を摂取し消化管を経て吸収し体内で代謝して、快活な生命活動を確保できる。しかし、経口摂取もできず消化管への栄養素投与もできない場合には、静脈へ直接栄養素を注入する他は消化管を経由する栄養投与方法に対し栄養素を直接静脈に投与するには極めて厳格に無菌投与されなければならない。極めて衛生的な静脈投与方法の研究は近代になってであり、1628年の Harvey の血液循環の研究が始まりとされている(表2)。しかし、実際に医療に貢献できる栄養素投与の開始は1832年の塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウムを用いた電解質輸液の開始による。それから50年の歳月を経て今日日常的に用いられているリンゲル液が1883年に開発された。その後も電解質輸液の研究は進み、1932年に Hartmann が乳酸リンゲルを、そして1946年に Howe がアミノ酸輸液、1964年に Wretlind の脂肪乳剤の開発へと進展し、主に四肢静脈を用いた末梢静脈栄養法が確立した。しかしこの栄養法は末梢からの点滴によるものであり、電解質の必要量は賄えたがエネルギーは必要量の30%しか賄えず末梢静脈栄養のみを継続すれば患者は次第にやせ細り、避けられない栄養失調が更に病気を悪化させ、重篤な状態となることが少なくなかった。

問題となったのは、1日の必要量を末梢から投与しようと試みると、高濃度(10%)のグルコースでは血管痛と血管炎、静脈閉塞が起こり、逆に濃度を下げると点滴量が増し、腎臓が濾過しきれない、心臓に負担がかかる、血液が薄くなるなど障壁がでる、といったことである。こうしたことから1967年 Dudrick が末梢血管の障害を避けるために心臓近く

の上大静脈(中心静脈)にカテーテルの先端を留置し、これを通じてグルコース、アミノ酸、電解質、ビタミンの混合液を高濃度に投与した中心静脈栄養(TPN: total parenteral nutrition)法の開発が大きな医療技術発展の礎たる偉業となった。

3.2. 経静脈栄養法の名称と意義

現在、中心静脈栄養のことを TPN と呼ぶのが一般的になってきたが、その他の呼び名にも意義があり投与方法や投与内容により呼び名があり医療従事者が必ずしも1つの呼び名で統一しているとは限らない。

IVH (intravenous hyperalimentation): Dudrick がはじめて“上大静脈にカテーテルを留置して末梢に比べはるかに高濃度の栄養輸液を投与した”ことからつけられた名称で“静脈へ大量の栄養を投与できる方法”という意味が込められている。

TPN: Wretlind が脂肪乳剤を開発したことで当時知られていた“必要とされる栄養素をすべて含む静脈投与方法”という意味が込められている。

高カロリー輸液: “末梢点滴投与に比べ高いカロリー(エネルギー)を投与できた”という意味が込められている。

完全静脈栄養: “静脈栄養投与のみで完全な栄養補給ができる”という意味が込められている。

栄養剤封入バッグには、グルコース・電解質とアミノ酸あるいはグルコース・脂肪とアミノ酸・電解質とを別々に充填したダブルパック製剤や更にビタミン剤を充填したトリプルパック製剤があり、これらをキット製剤とよび医療現場での作業が簡便となるだけではなく細菌汚染、異物混入の防止、投薬調整時の誤飲の防止、救急時使用など医療の質を高めることに甚大な貢献をしている。

しかし TPN のみの適応から TPN+ 経腸栄養への適応、TPN+ 経口栄養への適応など患者の状況を判断して実施されているのが実情である。

なんらかの理由で消化管が使用できないと診断が下されれば、腕や脚の末梢静脈あるいは心臓付近の中心静脈に頸静脈を経由したチューブを挿入し、一定基準の栄養剤を点滴で注入する方法がとられる

表2 中心静脈栄養法開発までの歴史

1628	Harvey	血液循環の原理を発見
1832	Latta	0.5%塩化ナトリウム、0.2%炭酸水素ナトリウム混合輸液開発
1883	Ringer	リンゲル液開発
1932	Hartmann	乳酸リンゲル開発
1946	Howe	Vuj-N処方アミノ酸輸液開発
1946	Wretlind	脂肪輸液乳剤開発
1967	Dudrick	中心静脈栄養(TPN)法開発

が、ヒトは1日3回の食事を行うのであって、その1回1回において多量の栄養素を含む食事を口から摂っても消化と吸収に時間を要するため、血流への吸収は穏やかである。ところが消化管が使えない事態が生じれば最低限生命維持するだけの栄養素を静脈内に投与しなければならない。しかしその量は生命維持のためにあって医療技術貢献のための栄養素の投与となると3度の食事で摂取するだけの栄養素量は必要であり、手術を伴う場合には更に多くの栄養素が必要になる。しかし3回の食事で摂取される栄養素全量を末梢より点滴で1日3回に分けて投与したとなれば患者に多大な苦痛を与える。血管、臓器および組織へ高濃度の栄養素が流入し、食事摂取という生理的な吸収時以上に負荷がかかるなどむしろ生命への危険が生じかねない。したがって、それぞれの栄養素の生理的な吸収濃度と吸収スピードを考慮して注入しなければならない。ところが末梢投与による血管痛を避けながら1日量の栄養素を投与するとなれば24時間では投与できない。つまり末梢投与による栄養法では1日の栄養素必要量を1日かけた点滴では投与できないということになり患者は必然的にやせてくる。それに対しTPNは、高濃度で、しかも短時間に投与が可能であるという特徴がある。ただし、肝臓など臓器や組織には一瞬にして多量、高濃度という負荷がかかるという問題を除いてのことである。

また、完全にTPNに依存した場合、本来食事を摂取した場合に誘発される消化管由来の神経信号やホルモン分泌による信号が途絶えることになる。ここ数十年の間に消化管が第2の脳などと呼ばれるようになったのも消化管にリズムカルな食事が通過することでその消化管管腔内壁面細胞が刺激を受け、消化管の壁内細胞がその刺激に応じて神経の反射信号を送ったり消化管ホルモンを血中に分泌して、消化管ホルモンが脳はもとより全身に運ばれるとみられている。たとえば成人の血管を流れる血液量は6リットル程度であるが、そこに500~1000mlの清涼飲料水やビールが吸収されたとするならば液量が10%増した血管は流入してきた水の影響を受け圧力が上がることになる。しかし実際にはそうしたことが起こらないのはVIPが消化管から血中に分泌され血管を拡張しているからだとみられている。また、グルコースは飲んで注射で投与してもインスリンの分泌を促すが、静脈内に長期に亘ってグルコースを投与し続けていると次第にインスリンの分泌能が低下してくるという。これは小腸壁細胞に存在するGIPの分泌が極度に低下したためと考えられている。つまり小腸からグルコースが吸収される際、

同時にGIPが血中に分泌され、このホルモンとグルコースが互いに膵臓に対しインスリン分泌を刺激しているのであって、小腸の食事通過が無くなればGIPの刺激を失い、インスリンの分泌能が低下すると考えられる。したがって静脈栄養を長期間継続していると、高血糖状態が続くことになりやすいといえ、このようなことは動物を使った実験では、すでに推測できていたが実際に医療に導入された今、確認されつつある。このように栄養素を消化管を経由させず単に体内に入ればよいということにはならないということである。

静脈栄養法をいち早く取り入れることに努力し、栄養素の組み合わせを考え出したのは世界中の外科医達である。かれらの目の前にいる患者を手術で救おうにも患者の体力がないことを憂いたからである。体力がつけば手術に臨めるため、手術成績向上のための研究がされてきたといってもよい。今日、体力がない、意識がない、消化管が使えないなどの患者に対し中心静脈栄養法を導入せず手術をしたとなれば法的な責任を免れまい。かといって手術が成功すれば患者の多くが内科病棟へ移されたり在宅での栄養補給に移行されることが多い。しかし、上述のように静脈栄養が長期化してくるとあらたな問題が生じることになる。したがって可能な限り消化管を刺激するような食事形態に移行すべきという考えが外科領域以外からも指摘されてきている。

一方、手術適応に限らず代謝適応という面から、内科領域からの静脈栄養の適応も加えなければならない。著しい嘔吐、下痢、食欲低下及び重篤な低栄養の者に対しては高カロリー輸液用の基本液があり、さらには肝不全用のアミノ酸輸液製剤、腎不全用のアミノ酸輸液製剤や免疫能を上げるための特殊な病態時に用いる輸液が開発されるなど、今後も開発される輸液療法はさらなる医療技術の発展に貢献するに違いない。

3.3. 長期静脈栄養によって起こりうる事象

a 微量栄養素の過不足

栄養学の研究が食事の領域を離れるとき、それは医療を意識した成分栄養としての研究に繋がる。ヒトが空腹を他の動物同様、自然界にあるものだけで満たそうとするとき、ある程度の栄養素の過不足を伴う。しかし、それが精製した経静脈栄養剤のみによって生命を維持しようとするならば、かなりのリスクを伴うことになる。つまり野草、穀物、芋、魚、肉等を摂取する限りにおいて甚大な栄養素の過不足は起こりにくく、摂取基準を細かく設定した「日本人の食事摂取基準」の設定の意義は薄い。しかし、特定の栄養素を抽出してそれを長期かつ多量

に摂取すれば、すでに分かっている栄養素以外の未知なる栄養素の摂取や作用を阻害しないと断言できない。つまり食物連鎖ののりつた食物の摂取から乖離した栄養素摂取には常に細心の注意が欠かせない。特に微量栄養素の摂取過不足は治療成績に深く関係する。

地球上には120種以上の元素（周期表による）があるというが、ヒトはそのうちのおよそ60種でできているといわれている。しかし、単に60種を有するといったところで、多くの微量栄養素が生体にどのような経路で入ってくるのか、どの程度の量がどれだけの時間をかけ体内にとどまっているのかはほとんど分かっていない。つまり、その生理作用が分からなければ経静脈栄養剤にどの微量元素をどれだけ含ませればいいのか決まらない。現状の経静脈栄養剤はまだ不十分な EBM および EBN でしか成り立っていないといえる。したがって経静脈栄養という強制投与をどの程度継続したらよいのかは、多くが未知であり、かといって微量元素を長期間含めないでいると死を含めた思わぬ結果を招きかねない。したがって医療技術の発展には基礎研究を活用した臨床応用の効く栄養学の研究が発展する必要があるということに他ならない。

現行の食事摂取基準に示されている微量元素は8種類しかなく、そのうちの2種（クロム、モリブデン）は基準に記載されているにも関わらず食品成分表には掲載されていない。その他の微量栄養素も含めて日常の食事から摂取量を把握することが困難であるものは、経腸、経静脈栄養に適應させようとすると投与量の根拠が不十分と言わざるを得ない。

b 微量栄養素過不足に関する栄養学研究から更なる医療技術発展へ

以下に示す微量栄養素の生理的役割についての研究の多くが動物実験および諸外国の報告によって明らかにされているが日本人の体質を考慮した研究成果は乏しい。したがって今後の研究成果によっては手術や代謝が関与する多くの疾患への対応で好影響をもたらすと考えられる。

クロム（Cr）：通常の食事を行っている限りは欠乏症は起こらないが、クロムをまったく含まない完全静脈栄養を実施するとインスリンの感受性が低下し、塩化クロムを補給すると耐糖能が改善する¹⁾ことが分かっている。

モリブデン（Mo）：モリブデンはキサンチンオキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼ、亜硫酸オキシダーゼなどの補酵素として働く。しかし、この補酵素を先天的に合成できない人では亜硫酸蓄積による重度の脳障害や水晶体の異常、キサンチン代謝異常

による血清尿酸濃度の異常が生じることが分かっており、実際にモリブデンを含まない中心静脈栄養の長期投与の患者で亜硫酸オキシダーゼ活性の低下による神経過敏、昏睡頻脈、頻呼吸などの神経症状が報告されている²⁾。

マンガン（Mn）：マンガンはアルギニン分解酵素、乳酸脱炭酸酵素などの構成成分であり、多くの酵素の反応に関与し不足すると骨代謝、糖代謝、脂質代謝、運動機能に影響することや発育不良や繁殖能が低下することが動物実験レベル³⁾では認められているがヒト、特に日本人を対象とした過不足研究はまだ不十分である。

鉄（Fe）：鉄はヘモグロビンや各種酵素の構成成分であって欠乏により貧血や運動機能、認知機能の低下を招き、長期的過剰症では鉄沈着症⁴⁾を招く。

銅（Cu）：銅の主な給源は貝類、肉類、穀物、種実類であり日常食において欠乏は起こりにくい。しかし、銅非添加中心静脈栄養法などで貧血、白血球減少、好中球減少、骨形成異常などの欠乏症が明らかになっている⁵⁾。過剰症も明らかで、先天的なWilson病以外に急性中毒が報告⁶⁾されている。

亜鉛（Zn）：亜鉛は亜鉛酵素と呼ばれるDNAポリメラーゼ、アルコール脱水素酵素、カルボニックヒドラーゼなどの代謝作用に関与し欠乏症は皮膚炎、味覚障害がよく知られた事実で、亜鉛非添加完全静脈栄養時に同様の欠乏症が報告⁷⁾されている。一方、亜鉛の過剰症では銅の吸収障害が起こることが報告⁸⁾されている。

セレン（Se）：セレン酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼは過酸化水素やヒドロペルオキシドを分解し抗酸化作用を示すが、完全静脈栄養で血中セレン濃度が低下した患者の下肢筋肉痛、皮膚の乾燥、薄片状が生じることが報告⁹⁾されている。

ヨウ素（I）：人体にあるヨウ素のほとんどが甲状腺にあり、チロキシン、トリヨードチロニンという甲状腺ホルモンを構成している成分である。海藻を多食する日本人では欠乏症は起こりにくい完全静脈栄養でヨウ素が不足すれば甲状腺ホルモンの生成不足が起こり得る。しかし、日本で欠乏症の報告はない。

このような微量栄養素の過不足は生体に与える影響が大きく、術前術後の治療成績に与える影響が大きい。このほか比較的量の多いミネラルとしてのマグネシウム、カリウム、リン及び電解質と呼ばれるナトリウム、カリウムの管理も治療成績に甚大な影響を及ぼすことはいうまでもない。しかし現在、各社から発売されているTPN輸液の基本液には、クロム、モリブデン、マンガン、鉄、銅、ヨウ素は含ま

れておらず、別に微量元素製剤を用いることになっている。それでも、鉄、マンガン、亜鉛、銅、ヨウ素しか含まれておらず、その他の極微量と思われる金属は投与されないままである。つまり、ヒトを構成しているものの残る約40種ほどの金属等の物質が経静脈栄養剤に含まれていないことに関する成績については不明である。早期に静脈栄養から経腸栄養そして経口栄養に移行が進む場合はこのような金属の欠乏状態を心配する必要はない。問題となるのは、その逆のベクトルで進む医療である。その他多くの医療技術の進歩と重なり延命が可能となるだけに今まで判明してこなかった金属や自然界の食物に含まれる極微量の栄養素の欠乏症が明らかになると思われる。

4. 栄養摂取による疾病構造の変化がもたらす栄養学研究と医療技術

我が国の疾病構造から判断して食生活との関係を除くことができるのは事故、自殺程度であって、あらゆる疾患が栄養素の過不足、偏食、食事回数、増減、食事時間の不定などが複雑に関与している。こうしたことがもたらす代表的な疾患が糖尿病、高血圧、脂質異常症である。特に糖尿病および糖尿病予備状態にある者は1000万人とも2000万人とも言われ実際にはもっと多いものと思われる。軽度の糖尿病および糖尿病予備状態の者に対しての医療技術の開発や発展という意義は大きくはないが、重度の糖尿病患者となると神経症状の悪化、失明、透析、四肢切断などに至り、あらゆる医療技術の発展による支援なしに生活することは困難をきたす。したがって炭水化物代謝に係る栄養学研究およびたんぱく質代謝に係る研究と透析技術等の医療技術の発展は不可分である。糖尿病の末期の患者の多くが腎症を患う。現在わが国には慢性透析患者の総数が26万人(2006年統計：厚生労働省)であり、その予備軍ともいわれる慢性腎臓病患者(Chronic Kidney Disease: CKD)は推定400万人と言われている。糖尿病患者数に比べれば少ないが医療費の負担は莫大である。透析患者の多くが糖尿病から至っているとういことを考えれば炭水化物の異常な摂取やたんぱく質の長期過剰摂取が腎機能を破綻させ¹⁰⁾透析導入数の増加が更なる医療費増大を導き、国民への負担も増加させることから、慢性腎臓病に至らない栄養学の確立と透析導入への時間を遅らせるための栄養学の研究が求められる。当然、より軽費となる透析技術の開発が期待されている。

このほか高血圧症、脂質異常症、痛風、および低栄養、さらにはガン、難治性疾患に栄養が深く関係するため、原因解明、治療に係る栄養学の研究が必

要であり、疾患の1つひとつに係る分析技術、治療技術の進展が医療技術全体の発展につながっていくことになる。

5. 認知機能の変化がもたらす栄養学研究と医療技術

高齢者がもつ疾患と長年の食習慣との相関を明らかにすることはやがては医療技術の発達につながる。高齢社会となった日本ではアルツハイマー病を代表とする認知症が増加の一途を辿り、認知症の専門医不足が社会問題となっている。世界的な栄養学研究では長期に亘るビタミンE¹¹⁾、ビタミンC¹²⁾摂取不足、肉の摂取過剰と魚の摂取不足¹³⁾、脂肪の摂取過剰¹⁴⁾こうした欧米型の食生活が認知症増加と関係しているという。しかもビタミンにおいてはサプリメントや果物による供給ではその発症を抑制できず^{11,12)}野菜でなければ効果が認められない¹⁵⁾という。また2型糖尿病、高インスリン血症では認知症の罹患率が高い¹⁶⁾ことが分かっており、これは糖尿病による糖代謝異常や高血糖が脳などの最小血管を傷つけるためだといわれている。糖尿病発症につながりやすい食欲増進の食生活やかつてに比べ圧倒的に少なくなった野菜摂取、そしてそれとは逆に添加物摂取の増加、揚げ油の多用によるトランス脂肪酸¹⁷⁾を含む加工食品の摂取増加や肉食の増加はがやがては認知症の更なる増加を招くと思われる。現在は若くても将来の高齢者となる若壮年層の食生活はやがて欧米型の疾病構造を招来すると思われる。今日、日本における認知症専門医が少ないということはこれまで日本では認知症患者が少なかったことを意味するが、多くの患者を抱える欧米に認知症と食生活の関係を学ぶことは今後日本で予想される認知症増加を抑制するためにも不可欠である。早急に日本の認知症に係る栄養学研究と医療技術の確立が急がれる。

6. 褥瘡に係る栄養学研究と医療技術

栄養が不十分であれば全身状態を悪化させるとともに、体表面への影響をもたらす。低栄養の長期化は筋層の低下につながり、褥瘡悪化の強い要因になる。したがって、体表面の創傷治癒を妨げない、つまり細胞成長因子に係る栄養学の研究が不可欠である。

7. 薬理・生理作用からの栄養学研究と医療技術

a 静脈栄養における栄養素

生体に必要な成分に鉄、カルシウムといった金属のように生体内ではまったく合成できないものやアミラーゼ、インスリンのように生体内で合成される酵素やホルモンなどがある。しかし金属のような元素に限らず外界の他の動植物から得なければ健常な

生命活動が維持できない物質が少なくない。ビタミンや必須脂肪酸がそれに該当する。これまでビタミン、必須脂肪酸ともに欠乏によって臨床的にどのような欠乏症が起こるかの検討と投与が医療技術の1つとして活用されてきた。単に食事にそうしたものが含まれないというだけでなく、経静脈栄養においてのビタミン B₁ の欠乏症が実際に問題となったことで長年の栄養学の基礎的研究成果が裏付けされた形となった。こうした事例を積み上げていくことで栄養素の適切な投与が外科での術前・術後の治療成績に大きく寄与していることが確認されるに至った。

特に DHA (docosahexaenoic acid) はヒトでの合成はほとんどなく生体膜機能を維持するにはサプリメントのほかは魚介類からの摂取に依存するほかはない。このことが今日の食の多様化でクローズアップされてくる要因となった。つまり、かつての日本人は魚を多食していたものの、ここ数十年のうちに魚を食べる習慣が激減してきている。しかも成長期、若い世代にそれが強くみられ、魚の摂取不足を長期に続けているとこうした必須な栄養素が減り、それに呼応していくつかの臨床症状を呈してきていると疑われている。精神的なものとして記憶力、学習能の改善または向上¹⁸⁾、炎症抑制作用¹⁹⁾、抗アレルギー作用²⁰⁾があるといわれ、クローン病の緩和に寄与しているとして臨床応用^{21,22)}されているといったことが新たに分かってきた。こうした栄養学に係る研究が治療成績を含めた医療技術の発展に貢献することは意義深いことである。

b 栄養素と薬の相互関係

医療に薬は不可欠であり、食・栄養補給の営みも不可欠である。ところが食品に含まれる特定の物質が体内に吸収され薬と出会うと不測の事態が生じることがある。有害作用、相乗作用、薬効無効など様々な事態が起こりうる。特に近年ブーム化しているサプリメントの中にはビタミン剤やミネラル剤のような薬効が明確化したサプリメントもあれば、天然の植物などから抽出したエキスを高濃度に濃縮したサプリメントもあり、類似の薬剤以上の薬理作用を示すものも少なくない。市販薬と栄養摂取との間でトラブルを生じさせないのはもちろんだが医療で用いられる強い薬理作用を示す薬剤と食・栄養補給に用いられるあらゆる摂取物質との間で起こりうる有害反応を回避するための栄養学上の研究が不可欠であり、食・栄養補給形態が変化する限り、この研究をゆるめることができない。それには、薬と食・栄養補給との相互作用について典型的な症例や事例を収集し作用のメカニズムを解明させ、更なるエビデンスをもとにしてトラブルを回避するための科学的

な研究が要求される。

c 食・栄養補給に係るアレルギー

時代の流れに伴い衣食住すべてにおいて著しい変化がある。中でも数十年前の日本人にはあまり見られなかった食・栄養補給に係るアレルギーが増加し米、小麦、大豆、卵、肉、魚あらゆる食品及びその食品に含まれる特定の物質に激しくアレルギー症状が認められるケースが増加してきた。しかも食・栄養補給に限ったアレルギー反応だけではなく金属、塗料などさまざまな物質と相乗して発症することがある。また、アレルギーではないが経腸食品の高濃度、多量投与などによって浸透圧が高まり激しい下痢が誘発されることもある。こうしたアレルギーや下痢・嘔吐といった生体防御反応が強まると体力が減退し医療行為に支障をきたすことになる。しかし現状はアレルギー物質の除去を目的とした食・栄養補給で対応しているだけであって長期化では本来必要とする栄養素等を生体は確保できなくなり生命保持にも関わってくる。医療行為の的確適正化においても食・栄養補給に係る生理的、食品機能的な栄養学研究が急がれる。

8. チーム医療における栄養サポート

医療技術の発展を大きく促しているのが総合診療的な医療に比べより専門性の高い診療行為の要求にあると考える。つまり診療科目の細分化、専門科に特化すればするほど求められる医療行為が高度化することになる。そして医療行為を高度化させようとすればするほど医療技術の高度化が必然的に要求される。しかし、ひとりの医療人が高度な専門性に専従すればするほど専門以外に対する医療行為に対して希薄になりかねない。したがって患者を中心にしたより高度な医療を実践するには、今やそれぞれの医療専門職がチームを形成しそれぞれがもつ能力を最大限に引き出すシステムの構築と運用が欠かせないと考えられる。患者という対象がヒトである以上、生命保持のための栄養学上の研究が存在し、医療行為がスムーズに行うことができるための更なる栄養学の研究が不可欠である。

9. 今後の課題

生命の保持、傷病の回避には栄養学の基礎および応用研究に支えられた医療技術の発展が望まれる。しかし、一方で避けがたい問題が生じている。医療費、介護費用の増大である。先に述べたように病態には2つのタイプがある。1つは回復に向かう病態、そしてもう一つは死の方向に向かう病態である。医療技術の進歩はこの二つに関与しているということである。仮に回復に向かう病態か、回復に向かうための医療技術であれば、それに係る医療費、介護費

については社会的に理解されよう。しかし現実の日本で大きなうねりとなって行われていることが何かと問えば、回復の可能性が極めて低いと見なされ、患者本人も望まない、あるいは意識無く意思表示のない、ただ単に高度な医療技術によって延命にだけに使われる医療費、介護費等に莫大な経費が掛かっている事実があるということである。回復が望めな

いという、方向が逆で矛盾ともいえる病態の中にも栄養学の研究が位置している。検査技術、診断技術にしても同じことが言えよう。過去に類のない少子高齢長寿社会にあつて、よりよい医療技術の発展と経済効果をもたらす栄養学の研究とは何かを問う必要がある。

文 献

- 1) Jeejeebhoy KN ,Chu RC ,Marliss EB ,Greenberg GR and Bruce-Robertson A : Chromium deficiency ,glucose intolerance , and neuropathy reversed by chromium supplementation , in a patient receiving long-term total parenteral nutrition . *The American Journal of Clinical Nutrition* , **30**(4) , 531-538 , 1977 .
- 2) Abumrad NN ,Schneider AJ ,Steel D and Rogers LS . Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy . *The American Journal of Clinical Nutrition* , **34**(11) , 2551-2559 , 1981 .
- 3) Keen CL and Zidenberg-Cherv S . In Ziegler EE and Filer LJ Jr : Present knowledge in nutrition . ILSI Press , Washington , DC , 334-343 , 1996 .
- 4) Fairbanks VF : - Iron in medicine and nutrition . In Shils ME , Olson JA , Shine M and Ross AC (eds/) . Modern Nutrition in Health and Disease , 9th ed . Williams & Wilkins , Baltimore , MD , 193-221 , 1999 .
- 5) Fujita M ,Itakura T ,Takagi Y and Okada A : Copper deficiency during total parenteral nutrition : clinical analysis of three cases . *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* , **13**(4) , 421-425 , 1989 .
- 6) Food and Nutrition Board , Institute of Medicine . In Dietary Reference Intakes for vitamin A , vitamin K , arsenic , boron , chromium , copper , iodine , iron , manganese , molybdenum , nickel , silicon , vanadium and zinc . National Academy Press , Washington , DC , 224-257 , 2001 .
- 7) Okada A ,Takagi Y ,Itakura T ,Satani M and Manabe H : Skin lesions during intravenous hyperalimentation : zinc deficiency . *Surgery* , **80**(5) , 629-635 , 1976 .
- 8) Prasad AS ,Brewer GJ ,Schoemaker EB and Rabbani P : Hypocupremia induced by zinc therapy in adults . *Journal of The American Medical Association* , **240**(20) , 2166-2168 , 1978 .
- 9) Van Rij AM ,Thomson CD ,Mckenzie JM and Robinson MF : Selenium deficiency in total parenteral nutrition . *The American Journal of Clinical Nutrition* , **32**(10) , 2076-2085 , 1979 .
- 10) Iseki K ,Ikemiya Y ,Iseki C and Takishita S : Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease . *Kidney International* , **63**(4) , 1468-1474 , 2003 .
- 11) Morris MC ,Evans DA ,Bienias JL ,Tangney CC ,Bennett DA ,Aggarwal N ,Wilson RS and Scherr PA : Dietary intake of antioxidant nutrients and risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study . *Journal of The American Medical Association* , **287**(24) : 3230-3237 , 2002 .
- 12) Engelhart MJ ,Geerlings MI ,Ruitenberg A ,Van Swieten JC ,Hofman A ,Witteveen JC and Breteler MM : Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease . *Journal of The American Medical Association* , **287**(24) , 3223-3229 , 2002 .
- 13) Barberger-Gateau P ,Letenneur L ,Deschamps V ,Peres K ,Artigues JF and Renaud S : Fish , meat , and risk of dementia : cohort study . *British Medical Journal* , **325**(7370) , 932-9333 , 2002 .
- 14) Grant WB : Obesity and Alzheimer disease : roles of diet and genetics . *Archives of Internal Medicine* , **164**(1) , 109-110 , 2004 .
- 15) Morris MC ,Evans DA ,Tangney CC ,Bienias JL and Wilson RS : Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change . *Neurology* , **67**(8) , 1370-6 , 2006 .
- 16) Luchsinger JA ,Tang MX ,Shea S and Mayeux R : Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease . *Neurology* , **63**(7) , 1187-1192 , 2004 .
- 17) Bray GA ,Lovejoy JC ,Smith SR ,DeLany JP ,Lefevre M ,Hwang D ,Ryan DH and York DA : The influence

- of different fats and fatty acids on obesity , insulin resistance and inflammation . *The Journal of Nutrition* , **132** (9) , 2488–2491 , 2002 .
- 18) Innis SM : Dietary (n-3) fatty acids and brain development . *The Journal of Nutrition* , **137** (4) , 855–9 , 2007 .
- 19) Simopoulos AP : Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases . *Journal of The American College of Nutrition* , **21** (6) , 495–505 , 2002 .
- 20) Morizawa K , Tomobe Y , Tsuchida M , Nakano Y , Hibino H and Tanaka Y : Dietary oils and phospholipids containing n-3 highly unsaturated fatty acids suppress 2,4-dinitro-1-fluorobenzene-induced contact dermatitis in mice . *Journal of Japan Oil Chemist's Society* , **49** , 59–65 , 2000 .
- 21) Romano C , Cucchiara S , Barabino A , Annese V and Sferlazzas C : Usefulness of omega-3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease : a double-blind , randomized , placebo-controlled study . *World Journal of Gastroenterology* , **11** (45) , 7118–7121 , 2005 .