

長寿医療研究開発費 平成23年度 総括研究報告

高齢者の食欲不振、低栄養状態の原因の解明に関する研究（23-25）

主任研究者 松浦俊博 国立長寿医療研究センター 消化機能診療部（部長）

全体研究期間：平成23年4月1日～平成27年3月31日（3年計画の1年目）

研究要旨

高齢者、特にパーキンソン病などの神経疾患を有する患者では、悪性疾患などの基礎疾患の合併がないにもかかわらず、食欲不振となり、その結果として体重減少、さらには低栄養状態に至る場合が少なくない。また、これらの患者においては、低栄養状態がなかなか改善しないことが原因で、しばしば低免疫状態となり、容易に肺炎などの感染症を併発したり、低栄養状態によるサルコペニアに進行していくと考えられる。

この食欲不振に至る要因としては、加齢による消化管の運動機能の低下、消化管における吸収能の低下、食欲をつかさどる消化管ホルモンおよび免疫環境の変化などの関与が報告されてきた。しかしながら、いずれの要因が、高齢者の食欲不振、低栄養状態に関与しているかについては未だ完全に解明されてはおらず、改善策も乏しいのが現状である。

本研究では、消化管運動機能、消化管ホルモンや免疫機能、ピロリ菌感染の有無の面を中心に、高齢者の食欲不振、低栄養状態への影響について検討した。

研究者名および所属

主任研究者 松浦俊博（国立長寿医療研究センター消化機能診療部長）
分担研究者 大宮直木（名古屋大学医学部消化器内科講師）
武田宏司（北海道大学大学院薬学研究院教授）
石川哲也（名古屋大学医学部保健学科教授）
研究協力者 後藤秀実（名古屋大学大学院医学系研究科教授）
武藤修一（苫小牧市立病院消化器内科医長）

A. 研究目的

高齢者の食欲不振、低栄養状態をきたす原因としては様々な要因が考えられている。加齢とともに消化管の運動機能が低下することにより物理的に摂取した食事を処理できない可能性が示唆されている。また、小腸の絨毛の退化により消化管における栄養吸収能の低下している可能性、食欲をつかさどる消化管ホルモンのバランスの崩れと、加齢とともに慢性炎症を合併することにより免疫環境が変化して食欲不振が引き起こされるなどの報告

がある。しかしながら、いずれの要因が、高齢者の食欲不振、低栄養状態に関与しているかについては未だ完全に解明されてはおらず、このためその改善策はほとんどないのが現状である。

本研究の目的は、食欲不振のため、低栄養状態となっている群と健常の高齢者群において、これらの要因につき比較検討することにより、高齢者の原因不明の食欲不振の要因を検証することである。この研究により、高齢者の食欲不振、低栄養状態に対する対策（薬剤、生活習慣など）をたてることができると考えられる。

B. 研究方法

長寿医療研究センター・もの忘れセンター外来に、高齢者低栄養外来を平成23年10月より開始して、患者の身体状態、心理状態、栄養状態に関して、胃カメラ/CT 検査、採血などからの栄養状態評価、Mini Nutritional Assessment や HADS スコア、免疫環境の変化に関する評価を開始した。

臨床的な必要性（小腸出血疑い等）によりカプセル内視鏡を施行した患者の中で、小腸内視鏡所見正常者に限定して加齢変化を解析した。

消化管ホルモンの変化（グレリンとレプチン、その他のホルモンバランスに関する研究）に関して、75 週齢（高齢）および6 週齢（若年）の C57BL/6J マウスを用い、24 時間当たりの摂食量の比較と血漿アシルグレリン、レプチンを ELISA にて定量した。

（倫理面への配慮）

臨床研究の実施に当たって、各研究機関の倫理委員会等の承認を得たのち、調査研究への説明を十分に行い、書面による同意を得た。人権、プライバシーの保護を行い、研究成果の公表の際には、個人の特定ができる情報は含まないように配慮した。

C. 研究結果

長寿医療研究センター・もの忘れセンター外来に、高齢者低栄養外来を平成23年10月より開始して、患者の身体状態、心理状態、栄養状態に関して、胃カメラ/CT 検査、採血などからの栄養状態評価、Mini Nutritional Assessment や HADS スコア、免疫環境の変化に関する評価を開始した。

松浦は、低栄養群とコントロール群を、GIF による胃粘膜萎縮度、CT による膵萎縮 HP 抗体価、MNA と HADS スコアから検討したが、胃粘膜萎縮度、CT による膵萎縮、HP 抗体価に現状では明らかな差異は認められなかった。MNA スコアでは、当然ながら食欲不振群が低栄養状態である傾向が認められた。一方、HADS スコアからは食欲不振群は高いスコアを示している。消化器不定愁訴やうつ病の患者とほぼ同程度であったことから、高齢者の食欲不振が主訴の患者の中には、腹痛などの訴えがないため、病気の診断基準には完全には合致しないが、機能的ディスぺプシアの症例が含まれている可能性があると考えられた。

大宮と後藤は臨床的な必要性（小腸出血疑い等）によりカプセル内視鏡を施行した患者の中で、小腸内視鏡所見正常者に限定して加齢変化を解析したところ、小腸通過時間は加齢に伴、延長し、特に40歳を境に小腸通過時間は有意に長かった。一方胃通過時間に加齢変化は認めなかった。小腸通過時間の延長する原因としては蠕動運動低下や全小腸長の違い等が考えられ、今後検査施行中の活動性の指標として、万歩計を利用し歩数、消費カロリー量との関係を検討したい。また、加齢による小腸の形態変化として白色絨毛やリンパ管腫を検討したが、有意差はないように思われた。今後は内視鏡下生検による絨毛萎縮、パイエル板・リンパ濾胞の数、形態変化を検討する方向である。

石川は、高齢者における免疫環境の変化（血清中サイトカイン・ケモカイン濃度の変化）と、食欲を司るホルモン、実際の栄養状態との関連の解析を施行した。TNF- α 、MCP-1などの炎症性サイトカイン・ケモカインは、栄養状態が悪化するほど高値となる傾向がみられた。担癌患者で食欲不振と関連し高値となることが報告されている GDF-15/MIC-1（表中表記は MIC-1）も栄養状態の悪化に伴い高値となることが示唆された。このことから、高齢者における食欲不振、低栄養状態は慢性炎症を基盤として顕在化することが示唆された。

武田と武藤は、消化管ホルモンの変化（グレリンとレプチン、その他のホルモンバランスに関する研究）に関して、75週齢（高齢）および6週齢（若年）の C57BL/6J マウスを用い、24時間当たりの摂食量の比較と血漿アシルグレリン、レプチンを ELISA にて定量した。24時間当たりの摂食量および胃排出能は、若年マウスに比べ高齢マウスにおいて有意に低下していた。高齢マウスでは、血漿レプチンは高値を示したが、空腹時の血漿アシルグレリンは低値であり、摂食後は若年マウスとは逆に増加した。これらの結果より、高齢マウスでは、高レプチン血症によりグレリンの摂食シグナルを阻害している可能性が示唆された。また、PI3 キナーゼ阻害薬、phosphodiesterase 3 (PDE3) 阻害薬は老齢マウスの食欲を有意に増加させた。老齢マウスでは、高レプチン血症により視床下部の PI3 キナーゼ および PDE3 が活性化されることにより、グレリンの細胞内シグナルである cyclic AMP 増加が阻害され、食欲不振が引き起こされると考えられ、高齢者における食欲低下に対してはこれらの受容体を治療標的とできると考えられた。

D. 考察と結論

我々の今年度の研究から、高齢者の食欲不振、低栄養状態の原因として、胃内視鏡・CTにおける腓評価・HADS スコアの検討からは、機能的ディスペプシアの患者が含まれている可能性が考えられた。カプセル内視鏡よりの検討からは加齢による小腸の形態変化は顕著でないが小腸通過時間の延長が認められ運動機能の低下が食欲不振との関連が考察された。また、サイトカインの検討からは慢性炎症状態にあること、動物実験よりは消化管ホルモンのバランスの崩れが高齢者には存在してこれらが低栄養状態に結びついている可能性が明らかとなった。心因性、消化管運動機能、慢性炎症、ホルモンバランスなどのさまざまな要因が重なり合って高齢者の低栄養状態がもたらされていると考えられさらに今後、検

討していく予定である。

E. 健康危険情報

2004年6月～2012年1月までにカプセル内視鏡検査を施行した600例中13例(2.2%)に滞留を認めた。2例は手術により回収、1例は自然排泄、残り10例は内視鏡的に回収した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiroshi Takeda Shuichi Muto, Koji Nakagawa, Shunsuke Ohnishi, Chiharu Sadakane, Yayoi Saegusa, Miwa Nahata, Tomohisa Hattori, and Masahiro Asaka: Anxiolytic effect of rikkunshito in the novelty-induced hypophagia in aged mice via serotonin receptor 2C antagonism. (submitted)
- 2) Venous varicosities in the jejunum.
Ohmiya N, Nakamura M, Goto H. :Gastroenterology. 2011 Feb;140(2):406, 738.
- 3) Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. Takata K, Okada H, Ohmiya N, Nakamura S, Kitadai Y, Tari A, Akamatsu T, Kawai H, Tanaka S, Araki H, Yoshida T, Okumura H, Nishisaki H, Sagawa T, Watanabe N, Arima N, Takatsu N, Nakamura M, Yanai S, Kaya H, Morito T, Sato Y, Moriwaki H, Sakamoto C, Niwa Y, Goto H, Chiba T, Matsumoto T, Ennishi D, Kinoshita T, Yoshino T. ;Cancer Sci. 2011 Aug;102(8):1532-6
- 4) Are symptomatic changes in irritable bowel syndrome correlated with the capsule endoscopy transit time? A pilot study using the 5-HT4 receptor agonist mosapride. Nakamura M, Ohmiya N, Miyahara R, Ando T, Watanabe O, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Goto H. :Hepatogastroenterology. 2011 Mar-Apr;58(106):453-8.
- 5) Endoscopic and Imaging Findings in Protein-losing Enteropathy.
Takenaka H, Ohmiya N, Hirooka Y, Nakamura M, Ohno E, Miyahara R, Kawashima H, Itoh A, Watanabe O, Ando T, Goto H. :J Clin Gastroenterol (in press).
- 6) Evaluation of newly modified bowel preparation method as a less invasive procedure in conducting colon capsule endoscopy
Yasuo Kakugawa,^{1,2} Yutaka Saito,² Shoich Saito,³ Kenji Watanabe,⁴ Naoki Omiya,⁵ Jitsuyuki Murano,⁶ Shiro Oka,⁷ Tetsuo Arakawa,⁴ Hidemi Goto,⁵ Kazuhide Higuchi,⁶ Shinji Tanaka,⁷ Hideki Ishikawa,⁸ Hisao Tajiri³ : World J Gastroenterol (in press).

- 7) Saegusa Y, Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Decreased plasma ghrelin contributes to anorexia following novelty stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 301: E685-696.
- 8) Sadakane C, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M, Takeda H. 10-Gingerol, a component of rikkunshito, improves cisplatin-induced anorexia by inhibiting acylated ghrelin degradation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 412: 506-511.
- 9) Nahata M, Muto S, Oridate N, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Impaired Ghrelin Signaling is Associated with Gastrointestinal Dysmotility in Rats with Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* (in press)
- 10) Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane S, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Anxiolytic effect of rikkunshito in the novelty-induced hypophagia in aged mice via serotonin receptor 2C antagonism. (submitted)
- 11) 機能性消化器疾患の診断及び治療効果判定におけるHospital Anxiety Depression Scale (HADS)の有用性；洪繁、木村宏之、松浦俊博、京兼和宏、山田 理、後藤秀実；*消化器内科*, 53 (5) ; 503-509, 2011
- 12) 高齢がん患者に対する治療選択に影響する因子～内科医の立場より～；*日本老年泌尿器科学会誌* 24 (2011) 松浦 俊博
- 13) 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の意義：膵組織再生と機能回復；洪繁、松浦俊博、京兼和宏、山田 理、；*胆と膵*Vol. 32 (11) ; 1249-1253, 2011

2. 学会発表

- 1) 高齢者が理解しやすい全身倦怠感に関する評価スケール表の作成；佐藤はるか、伊藤豊美、高木茜、松浦俊博；第16回日本緩和医療学会学術大会；2011. 07. 29-30；札幌
- 2) 幹/前駆細胞マーカーLGR5のヒト膵における局在と膵再生；洪繁・松浦俊博、後藤秀美；*消化器病学会 DDW2011 ワークショップ 10 膵の再生と繊維化*；2011. 10. 21；福岡
- 3) 機能性胃疾患診療におけるHospital Anxiety Depression Scale (HADS)の有用性；洪繁・松浦俊博；*DDW2011 シンポジウム9プライマリーケアにおける機能性食道・胃疾患*；2011. 10. 21；福岡
- 4) The Purpose of steroids therapy or autoimmune pancreatitis；Shigeru B.H.Ko・Toshihiro Matsuura・Kazuhiro Kyogane・Satoshi Yamada；*Tentative Program of International Pancreas Research Forum (IPRF) 2011*
- 5) 高齢者施設における外来化学療法室の現状；奥村直哉、久保川直美、榊原早苗、松下智美、勝見章、松浦俊博、野呂岳志；第9回日本臨床腫瘍学会；2011. 7. 21-23；横浜
- 6) 高齢がん患者に対する外来化学療法への移行時の問題点に関する検討；山本都、口之町まゆみ、松浦俊博；第65回国立病院総合医学会；2011. 10. 7-8；岡山
- 7) 高齢がん患者に対する治療選択に影響する因子；松浦俊博；シンポ；第26回日本老年泌尿器科学会；2011. 5. 28；名古屋

- 8) 在宅緩和ケアにおける苦痛緩和と意思決定支援～在宅医療を支援する病院が薬剤師に期待すること～；西川満則、中島一光、奥村直哉、久保川直美、洪英在、松浦俊博、横江由理子、武田淳、芝崎正崇、千田一嘉、三浦久幸；第5回日本緩和医療薬学会年会；2011.9.24-25；千葉
- 9) 在宅緩和ケアにおける意思決定支援と技術支援～医療依存度の高い在宅医療にどう向き合うべきか～；西川満則、中島一光、奥村直哉、久保川直美、洪英在、松浦俊博、横江由理子、尾崎充世、武田淳、芝崎正崇、千田一嘉、三浦久幸；第21回日本医療薬学会年会；2011.10.1-2；神戸
- 10) DDW 2011Chicago
 Protein-losing enteropathy: differential diagnosis, treatment, and prognosis
¹Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine,
²Department of Endoscopy, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan.
 Naoki Ohmiya^{1*}, Hiroyuki Takenaka¹, Masanao Nakamura¹, Kenji Morishima¹, Makoto Ishihara¹, Ryoji Miyahara², Hiroki Kawashima¹, Akihiro Itoh¹, Yoshiki Hirooka², Osamu Watanabe¹, Takafumi Ando¹, and Hidemi Goto¹ (2011.5.10 Chicago)
- 11) 第4回日本カプセル内視鏡研究会；主題演題：今や常識、カプセル内視鏡：さらなる普及に向けて；小腸カプセル内視鏡(VCE)の適応拡大に向けて:Agile Patency Capsuleの臨床試験成績；名古屋大大学院・消化器内科学；大宮直木、中村正直、竹中宏之、石原 誠、宮原良二、川嶋啓揮、伊藤彰浩、廣岡芳樹、渡辺 修、安藤貴文、後藤秀実 (2011.7.24 東京)
- 12) 第81回日本消化器内視鏡病学会総会；シンポジウム1-4：新規診断技術の有効性評価：得られたエビデンスと今後の展望；4) 小腸内視鏡；ダブルバルーン内視鏡 (DBE) を用いた小腸疾患の診断と治療の有効性；名古屋大学大学院 消化器内科学；大宮直木、中村正直、後藤秀実(2011.8.17.名古屋)
- 13) 第81回日本消化器内視鏡病学会総会；シンポジウム3 カプセル内視鏡；小腸カプセル内視鏡(VCE)の原因不明消化管出血以外への適応拡大およびFICE診断の有用性；名古屋大大学院・消化器内科学；大宮直木、中村正直、後藤秀実(2011.8.17.名古屋)
- 14) 第81回日本消化器内視鏡学会総会；附置研究会 第6回カプセル内視鏡の臨床応用に関する研究会「カプセル内視鏡関連用語の統一を目指して」；Angiectasia と Angiodysplasia をめぐって；名古屋大大学院・消化器内科学；大宮直木、中村正直、後藤秀実(2011.8.19 名古屋)
- 15) APDW 2011 Singapore
 Clinical characteristics and detection rates of small-bowel tumors
¹Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine,
²Department of Endoscopy, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan.
 Naoki Ohmiya^{1*}, Yoshiki Hirooka², Eizaburo Ohno², Ryoji Miyahara², Hiroki Kawashima¹, Akihiro Itoh¹, Osamu Watanabe¹, Takafumi Ando¹, and Hidemi Goto¹ (2011.10.3 Singapore)

- 16) JDDW 2011 ; ワークショップ 17 小腸疾患の診断と治療 ; 小腸腫瘍・腫瘍性疾患 (SBT) の臨床的特徴、病変検出能、治療・予後の検討 ; 大宮直木、小原 圭、後藤秀実 ; 名古屋大学大学院消化器内科学 (20111022 福岡)
- 17) JDDW 2011 ; シンポジウム 17 カプセル内視鏡の進歩 ; 小腸カプセル内視鏡 (VCE) の適応拡大に向けて : Agile-J patency capsule (AJP) の有用性と安全性 ; 名古屋大大学院・消化器内科学 ; 大宮直木、中村正直、後藤秀実 (20111022 福岡)
- 18) Muto S, Takeda H, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane S, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Novelty stress-induced anorexia is due to the decrease in the plasma ghrelin level via 5-HT1B/2C-melanocortin4 system activation. DDW2011 2011 年 5 月 10 日、シカゴ (米国イリノイ州)
- 19) 進行癌に対する CD3-LAK 療法の治療効果関連因子に関する検討 ; 岩城諒士、藤中沙奈恵、山田登美子、石川哲也、吉田松年 ; 第 24 回 日本バイオセラピー学会学術集会総会、平成 23 年 12 月
- 20) CD3-LAK 療法が進行癌患者の QOL に与える影響についての検討 ; 岩城諒士、藤中沙奈恵、山田登美子、石川哲也、吉田松年 ; 第 24 回 日本バイオセラピー学会学術集会総会、平成 23 年 12 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし