

長寿医療研究開発費 平成24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 独立行政法人国立長寿医療研究センター 消化機能診療部 部長

研究の概要

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。

本研究の目的は、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から検討して、高齢者の食欲不振、低栄養状態の一端を解明して、その対策（薬剤、生活習慣など）を立てることである。

研究者名および所属

主任研究者 松浦俊博（独立行政法人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 武藤修一（苫小牧市立病院消化器内科医長）
後藤秀美（名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学教授）

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関し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。

本研究では、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引き続き行なった。

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、研究結果の公表の際には、個人の特特定ができる情報は含まないように配慮した。

C. 研究の結果

加齢による食欲不振、低栄養状態との関連因子として、上部消化管の形態学的変化、消化管の運動機能変化、免疫環境の変化および摂食機能に関する消化管ホルモンの変化について検討した。

松浦は、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 スコアに関しての評価を開始した。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、上部消化管、小腸に異常を認めない被験者を対象に消化管運動能、栄養状態と加齢との関係を検討した。女性に比し、男性で小腸通過時間は加齢に伴い延長していた。一方胃通過時間に加齢変化は認めなかった。また、歩数計を用いた活動量と消化管通過時間との関係を調べたが、有意差が出なかったことから、小腸通過時間の延長する原因としては加齢に伴う蠕動運動低下や性差、全小腸長の違い等が考えられた。蠕動運動の低下は、加齢に伴う動脈硬化進行での小腸血流の低下や小腸ペースメーカー細胞の機能変化や数の減少によると推察された。

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、いずれも食欲不振群で有意に高かった。高感度 CRP はコントロール群 $340 \pm 262 \mu\text{g/L}$ 、食欲不振群 $9878 \pm 13810 \mu\text{g/L}$ と、やはり食欲不振群で有意に高かった。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。しかし、低栄養状態が、免疫機能の低下を通じて感染症の合併などによる慢性炎症状態をもたらしている可能性も考えられるため、個々の症例での詳細な評価も必要と考えられた。

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、摂食促進ホルモンであるグレリン分泌には性差を検討した。雄性マウスの 6 時間摂餌量は老齢群で低下していたものの、雌性マウスでは老齢群と若齢群との間に差は認められなかった。老齢雄性マウスでは、空腹時において若齢で見られる血漿アシルグレリンレベルの増大が観察されなかったが、老齢雌性マウスでは、空腹時・摂食時いずれも高い血漿アシルグレリンレベルを示した。雄性マウスは加齢により摂食量の低下を引き起こすが、老齢雌性マウスでは摂食量が維持されており、このことに血漿アシルグレリンの過剰な分泌が関与している可能性が示唆された。このことから、雄性マウスは加齢により摂食量の低下を引き起こすが、老齢雌性マウスでは摂食量が維持されてお

り、このことに血漿アシルグレリンの過剰な分泌が関与している可能性が示唆された。

D. 考察と結論

我々の研究から、高齢者の食欲不振、低栄養状態の原因として、胃内視鏡・CTにおける臍評価・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あり、丁寧な問診と検査の詳しい説明での安心感およびスルピリドなどの薬物介入で半分以上の患者が改善するものと考えられた。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、特に高齢女性において小腸通過時間の延長が認められ蠕動運動低下と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存在して、特に雄性マウスに顕著で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さらなる詳細な検討が必要であると考えられた。

E. 健康危険情報

2004年6月～2013年3月までにカプセル内視鏡検査を施行した706例中7例(1.0%)に滞留を認めた。3例は手術により回収、1例は自然排泄、残り3例は内視鏡的に回収した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 臍導管細胞機能からみた臍炎再発の原因とその対策 : 洪 繁、吉川俊之、山本明子、東祥子、松浦俊博、京兼和宏、山田理、石黒洋、胆と臍, 2012
- 2) Liu N, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis.* 2013 Mar 11;13:130.
- 3) Goto H, Nakamura M, Ohmiya N. Advanced network system for reading capsule endoscopy images. *Dig Endosc.* 2013 Jan;25(1):91
- 4) Kawashima H, Itoh A, Ohno E, Miyahara R, Ohmiya N, Tanaka T, Shimoyama Y, Nakamura S, Ebata T, Nagino M, Goto H, Hirooka Y. Diagnostic and prognostic value of immunohistochemical expression of S100P and IMP3 in transpapillary

- biliary forceps biopsy samples of extrahepatic bile duct carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Apr;20(4):441-7
- 5) Nakamura M, Ohmiya N, Hirooka Y, Miyahara R, Ando T, Watanabe O, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Kinoshita T, Goto H. Endoscopic diagnosis of follicular lymphoma with small-bowel involvement using video capsule endoscopy and double-balloon endoscopy: a case series. *Endoscopy.* 2013 Jan;45(1):67-70.
- 6) Nakamura M, Ohmiya N, Takenaka H, Morishima K, Ishihara M, Miyahara R, Ando T, Watanabe O, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Real-time viewing of video capsule endoscopy for on-going mid GI bleeding. *Hepatogastroenterology.* 2012 Nov-Dec;59(120):2533-35.
- 7) Takama H, Sugiura K, Ohmiya N, Goto H, Akiyama M. Angiokeratoma of the scrotum and sublingual varices in a patient with jejunal phlebectasia. *Eur J Dermatol.* 2012 Nov-Dec;22(6):818-9.
- 8) Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Itoh Y, Nakamura Y, Hiramatsu T, Sugimoto H, Sumi H, Hayashi D, Ohmiya N, Miyahara R, Nakamura M, Funasaka K, Ishigami M, Katano Y, Goto H. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in digestive diseases. *J Gastroenterol.* 2012 Oct;47(10):1063-72
- 9) Uehara K, Yoshioka Y, Ebata T, Yokoyama Y, Nakamura M, Ohmiya N, Goto H, Nagino M. Combination therapy with single incision laparoscopic surgery and double-balloon endoscopy for small intestinal bleeding: report of three cases. *Surg Today.* 2012 Aug 15.
- 1 0) Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Matsubara H, Itoh Y, Nakamura Y, Hiramatsu T, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H, Hirooka Y. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the differentiation of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 7;18(29):3883-8.
- 1 1) Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Itoh Y, Nakamura Y, Hiramatsu T, Miyahara R, Ohmiya N, Haruta J, Goto H, Hirooka Y. Peripancreatic vascular involvements of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Dec;27(12):1790-5.
- 1 2) Honda W, Ohmiya N, Hirooka Y, Nakamura M, Miyahara R, Ohno E, Kawashima H, Itoh A, Watanabe O, Ando T, Goto H. Enteroscopic and radiologic diagnoses,

- treatment, and prognoses of small-bowel tumors. *Gastrointest Endosc.* 2012 Aug;76(2):344-54.
- 1 3) Nakamura M, Ohmiya N, Miyahara R, Ando T, Watanabe O, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Goto H. Usefulness of flexible spectral imaging color enhancement (FICE) for the detection of angiodysplasia in the preview of capsule endoscopy. *Hepatogastroenterology.* 2012 Jul-Aug;59(117):1474-7.
- 1 4) Kakugawa Y, Saito Y, Saito S, Watanabe K, Ohmiya N, Murano M, Oka S, Arakawa T, Goto H, Higuchi K, Tanaka S, Ishikawa H, Tajiri H. New reduced volume preparation regimen in colon capsule endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2012 May 7;18(17):2092-8.
- 1 5) Kamiya T, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Hibi S, Mimura S, Ujihara M, Hirayama Y, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H. Intestinal cancers occurring in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;27 Suppl 3:103-7.
- 1 6) Ohno E, Itoh A, Kawashima H, Ishikawa T, Matsubara H, Itoh Y, Nakamura Y, Hiramatsu T, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Ishigami M, Katano Y, Goto H, Hirooka Y. Malignant transformation of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on contrast-enhanced endoscopic ultrasonography morphological changes: focus on malignant transformation of intraductal papillary mucinous neoplasm itself. *Pancreas.* 2012 Aug;41(6):855-62.
- 1 7) Takenaka H, Ohmiya N, Hirooka Y, Nakamura M, Ohno E, Miyahara R, Kawashima H, Itoh A, Watanabe O, Ando T, Goto H. Endoscopic and imaging findings in protein-losing enteropathy. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Aug;46(7):575-80.
- 1 8) Furukawa K, Miyahara R, Itoh A, Ohmiya N, Hirooka Y, Mori K, Goto H. Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Oct;197(4):867-75.
- 1 9) Hata T, Kato M, Kudo T, Nishida M, Nishida U, Imai A, Yoshida T, Hirota J, Kamada G, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Takeda H, Asaka M. (2013) Comparison of Gastric Relaxation and Sensory Functions between Functional Dyspepsia and Healthy Subjects Using Novel Drinking- Ultrasonography Test.

Digestion. 87: 34-39.

- 2 0) Nahata M, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Saegusa Y, Iizuka S, Hattori T, Asaka M, Takeda H. (2013) Serotonin 2C receptor antagonism ameliorates novelty-induced hypophagia in aged mice. Psychoneuroendocrinology. in press.
- 2 1) Nahata M, Saegusa Y, Harada Y, Tsuchiya N, Hattori T, Takeda H. (2013) Changes in ghrelin-related factors in gastroesophageal reflux disease in rats. Gastroenterology Research and Practice. in press.
Hattori T, Yakabi K, Takeda H. (2013) Cisplatin-induced anorexia and ghrelin. Vitam Horm, 92: 301-317.
- 2 2) Naka T, Ide S, Nakako T, Hirata M, Majima Y, Deyama S, Takeda H, Yoshioka M, Minami M. (2012) Activation of β -adrenoceptors in the bed nucleus of the stria terminalis induces food intake reduction and anxiety-like behaviors. Neuropharmacology. 67:326-330.
- 2 3) Imai A, Kato M, Ono S, Shimizu Y, Takeda H, Asaka M. (2012) Efficacy of carbon dioxide-insufflating colonoscopy in patients with irritable bowel syndrome (IBS): a randomized double-blind study. J Gastroenterol Hepatol. 27:1623-1628.
- 2 4) Nahata M, Muto S, Oridate N, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M, Takeda H. (2012) Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 303: G42-53.
- 2 5) Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Asaka M. (2012) Rikkunshito and ghrelin secretion. Curr Pharm Des. 18: 4827-4838.
- 2 6) Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. (2012) Rikkunshito as a ghrelin enhancer. Methods Enzymol. 514:333-351.

2. 学会発表

- 1) 慢性膵炎組織における幹細胞マーカーの発現；洪 繁、京兼和宏、山田 理、松浦俊博；シンポジウム4；慢性膵炎は治療介入により改善するか？
第43回日本膵臓学会大会 2012.6 山形
- 2) 遺伝子性膵疾患の病態と治療法；洪繁、松浦俊博、石黒洋；W17遺伝性肝胆膵

疾患の病態と治療、JDDW2012 Kobe 2012.10 神戸

- 3) 高齢がん患者が理解しやすい全身倦怠感に関する評価方法の検討；高木茜、伊藤豊美、佐藤はるか、洪繁、松浦俊博；第17回日本緩和医療学会学術大会；2012.6 神戸
- 4) 非がん患者の激しい疼痛緩和に対する看護介入の検討；鈴木未来、口之町あゆみ、渡邊絵美、大久保、山本都、松井むつみ、松浦俊博 第66回国立病院総合医学会；2012.11. 神戸
- 5) 高齢胃がん患者における治療法に関する検討；松浦俊博、西川満則、洪繁；第54回日本老年医学会学術集会；2012.6. 東京
- 6) ADLが著しく低下した高齢者に対する胆道結石治療についての検討；山田理、松浦俊博、京兼和宏、奥田真紀子；JDDW2012 Kobe 2012.10 神戸
- 7) 高齢者における内視鏡的止血術の現況および出血に伴う合併症について；京兼和宏、松浦俊博、山田理；JDDW2012 Kobe 2012.10 神戸
- 8) Ohmiya N, Hirooka Y, Honda W, Nakamura M, Ohara K, Ishihara M, Yamada K, Nagura A, Ohno E, Kawashima H, Miyahara R, Itoh A, Watanabe O, Ando T, Goto H. Enteroscopic and Radiologic Diagnoses, Treatment, and Prognosis of Small Bowel Tumors. Digestive Disease Week 2012
- 9) 大宮直木. カプセル内視鏡を用いた診断ストラテジー. 第9回日本消化管学会総会ランチョンセミナー12. 2013.1
- 10) 大宮直木. 小腸画像検査の進歩、普及によって小腸疾患の概念や認識はどう変わったか？ワークショップ6（座長）第9回日本消化管学会総会. 2013.1
- 11) 大宮直木、中村正直、後藤秀実. 原因不明消化管出血(OGIB)の診断におけるカプセル内視鏡、ダブルバルーン内視鏡の有用性. 内PD9-14. 第84回 日本消化器内視鏡学会総会. 2012.10
- 12) 大宮直木、中村正直、山村健史、水谷太郎、石原誠、山田弘志、名倉明日香、船坂好平、宮原良二、渡辺修、安藤貴文、渡辺憲治、荒川哲男、後藤秀実. シンポジウム PillCam Patency Capsule(PPC)の注意点および出血以外の小腸疾患におけるカプセル内視鏡(VCE)の有用性. 第5回 日本カプセル内視鏡学会学術集会. 2012.7.
- 13) Ohmiya N. “Inflammatory Bowel Disease (2). Poster Session VI(Moderator) International Ulcer Week 2012(2012.7)
- 14) 大宮直木. 小腸内視鏡による診断と治療. 第12回 日本消化器内視鏡学会東海支部ガイドライン研修会(2012.7)小腸内視鏡による診断と治療

- 1 5) 大宮直木、中村正直、後藤秀実. S5-2 ダブルバルーン小腸内視鏡(DBE)の偶発性とその対策. 第83回 日本消化器内視鏡学会総会. 2012. 5.
- 1 6) 大宮直木. Adalimumab・steroid併用によるCRP高値のクローン病患者に対する寛解導入の可能性について. 小腸 IBD・生物学的製剤(座長). 第98回 日本消化器病学会総会
- 1 7) Takeda H, Muto S, Ohnishi S, Nakagawa K, Nahata M, Saegusa Y, Sadakane C, Hattori T, Asaka M. The Ghrelin Enhancer Rikkunshito Improves Gastric Dysmotility in Restraint Stress Mice. DDW2012. 5. 19. 2012. ニューオーリンズ(米国ルイジアナ州)
- 1 8) Muto S, Takeda H, Ohnishi S, Nakagawa K, Saegusa Y, Nahata M, Sadakane C, Hattori T, Asaka M. Potential New Treatment to Alleviate Stress-Induced Anorexia. DDW2012. 5. 19. 2012. ニューオーリンズ(米国ルイジアナ州)
- 1 9) Ohnishi S, Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Sadakane C, Nahata M, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M. A Study on Gender Differences in Feeding Behavior and Plasma Acyl Ghrelin Levels in Aged Mice Following Exposure to a Novel Environmental Stress. DDW2012. 5. 20. 2012. ニューオーリンズ(米国ルイジアナ州)

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