

経腸栄養高齢者の銅欠乏に対する ココアの改善作用

齊藤 昇 (宮崎愛和病院)

銅の欠乏では白血球と好中球の減少、それから貧血もよくみられる。2価の鉄から3価の鉄に関係するフェロオキシダーゼ活性、すなわち銅を含むたんぱく質のセルロプラスミンが低下することで、3価の鉄への移行がうまくいかない、つまり鉄の利用がうまくいかないことが、貧血の原因と言われる。他には免疫能の低下、コラーゲン代謝異常——これは血管壁のエラスチンの形成不全、中枢神経細胞や樹状突起の変性と減少や、骨粗しょう症がみられたり、あるいは毛髪の変異、皮膚開口部の水泡と発疹（これは腸性肢端皮膚炎が有名）である。それから銅を補酵素とする大切な酵素活性の低下——すなわちチトクロームCオキシダーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、ドーパミンβヒドロキシラーゼなどの活性低下がみられる。

経管（あるいは経腸）栄養の患者を長期にわたってみると銅が非常に低い。0-10 μg/dlの間、平均7.5 μg/dlである（正常値は70-132 μg/dl）。また血清セルロプラスミンも2.7mg/dl（正常は21-37mg/dl）と非常に低く、白血球数も2867/μlと下がっている。この時、好中球は、これはおもに分葉核球だが、16%と非常に下がってしまう。この例ではヘモグロビンも下がっていて、貧血がみられる。血清銅11-20 μg/dlの範囲では平均15.8 μg/dl、しかし白血球数は下がっていないが、分葉核球はすこし下がっている。

表1 血清Cu低値と白血球

	0-10	11-20	70-132
血清Cu (μg/dl)	7.5 ± 1.6	15.8 ± 2.4	106.8 ± 15.3
症例数	6	6	22
血清セルロプラスミン (mg/dl)	2.7 ± 0.5	5.1 ± 1.4	25.4 ± 3.3
白血球数 (/μl)	2867 ± 1531	6983 ± 32	5100 ± 1664
桿状核球 (%)	6.2 ± 6.5	4.2 ± 5.5	5.8 ± 5.3
分葉核球 (%)	16 ± 4.7	38.3 ± 14.4	47.2 ± 14.4
ヘモグロビン (g/dl)	8.7 ± 2.6	11.7 ± 2.7	11.2 ± 1.6
M ± SD *p<0.005			
血清Cuの正常範囲	70-132 μg/dl	桿状核球の正常範囲	4.3-14%
血清セルロプラスミンの正常範囲	21-37 mg/dl	分葉核球の正常範囲	42.6-58.9%
白血球数の正常範囲	4000-8600/μl	好中球の正常範囲	40-60%

血清銅が正常範囲にある患者では血清銅の平均が106.8 μg/dl、セルロプラスミン、白血球、好中球比率も正常である。またヘモグロビンに有意差はないが、極度の低銅血症では貧血傾向がみられる。

脳血管障害の高齢者では嚥下障害となり、経腸高栄養流動食を受ける機会は多くなる。通常よく使われている高栄養流動食を半年以上の長期間続けていると、血清銅が低下してくる。この低銅血症をミルクココアあるいは銅含量の多い流動食を使うことで改善させることを目的とした。

方法は療養型病院の入院高齢者を対象とした。ココアの使用22例（男性5例、女性17例）、平均年齢75.6歳を対象とした。すべてこれまで経腸栄養を受けて低銅血症となっている症例である。嚥下障害を伴う寝たきり状態の人が9割以上である。頭部CTで全例に脳梗塞がみられ、5例に脳出血があった。右片麻痺が4例、左片麻痺が3例、痴呆が8例、高血圧が7例、虚血性心疾患が5例であった。服用薬剤としては利尿剤のフロセミドと胃酸分泌抑制作用のあるファモチジンがそれぞれ6例ずつ使われていた。マグネシウムや亜鉛を含む薬を服用している例は省いた。早朝空腹時に採血し、生

化学検査が行われた。高栄養流動食としてMA-8、PNHi、アイソカルプラス、ISO-CZ、L-6PM、エンシュア・リキッドが使われた。胃ろうからの1例以外、経鼻胃チューブであった。ココアミルク砂糖ゼロは温湯に溶かされ流動食投与のはじめに側管から注入した。

高栄養流動食の成分をみると（100kcalあたり）、銅に注目するとMA-8が10 μ g、PNHiが12 μ g、アイソカルプラスが5.3 μ gと非常に低い。L-6PMは140 μ g、エンシュア・リキッドが100 μ gである。

純ココアは溶かすのにやや時間がかかり、使いにくい。そこでミルクココア砂糖ゼロという製品に、砂糖が使われていないことに着目した。この成分はエネルギー56kcal、たんぱく質1.7g、脂質2.7g、糖質6.2g、銅0.199mg、マグネシウム20.9mg、亜鉛0.365mg（すべて1袋11gあたり）で、純ココアの1/2程度の銅濃度になる。

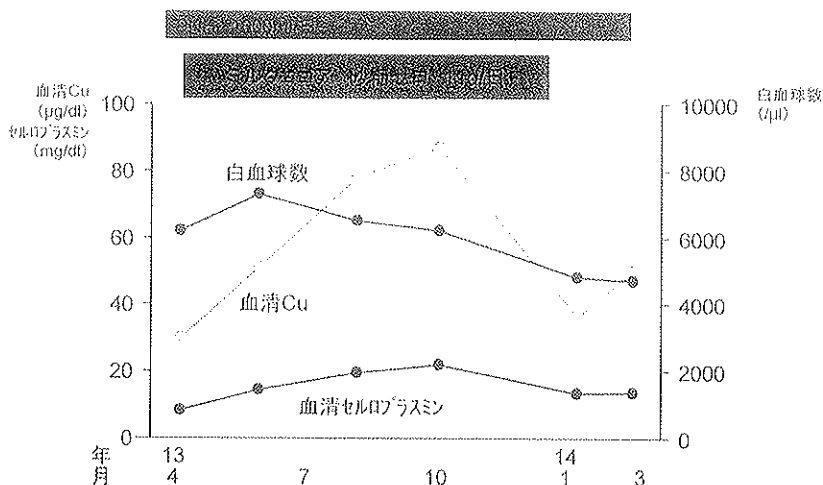
表2 経腸高栄養流動食の成分（100kcal当り）

成分	単位	食品扱いのもの					
		MA-8	PNHi	アイソカル プラス	ISO-CZ	L-6PM	エンシュア・ リキッド
量	(mg)	100	100	66.7	100	100	100
エネルギー	(kcal)	100	100	100	100	100	100
たんぱく質	(g)	4.0	5.0	3.8	4.4	5.3	3.52
脂質	(g)	3.0	2.0	4.6	2.9	2.5	3.52
糖質	(g)	14.3	15.5	11.5	14.7	14.4	13.72
Na	(mg)	75	160	58.7	190	173	80
K	(mg)	95	155	100	90	200	148
Ca	(mg)	60	60	53.3	50	75	52
Mg	(mg)	20	30	21.3	13	25	20
P	(mg)	60	60	53.3	56	80	52
Zn	(mg)	0.1	0.2	0.2	0.7	0.85	1.5
Fe	(mg)	0.8	1	0.96	0.8	1.55	0.9
Se	(μ g)	1	1	—	—	4	—
Mn	(μ g)	5	6	4.7	—	5	0.2
Cr	(μ g)	—	—	—	—	5	—

ビタミンなどは省略

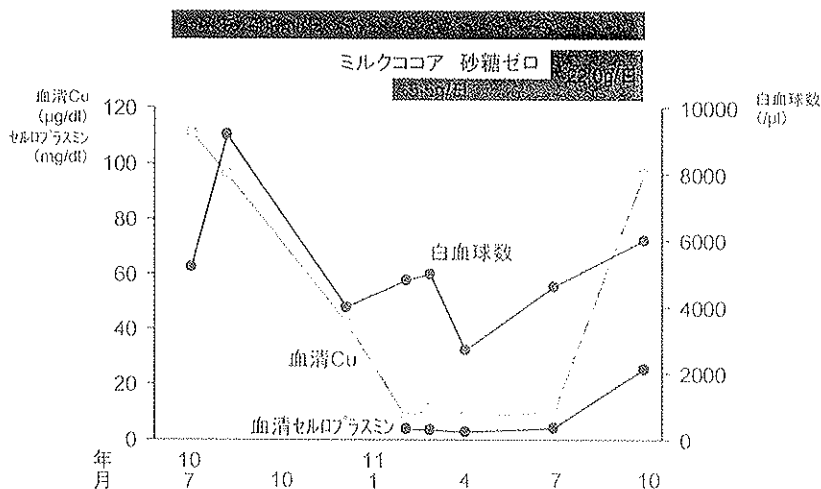
症例。76歳、男性。脳梗塞で長い間PNHiの1000ml/日の投与を続けていた。血清銅は30 μ g/dlと正常下限の半分以下である。白血球はそれほど低くないが、セルロプラスミンは非常に低い。そこでミルクココア砂糖ゼロ11gを毎日投与し、7カ月続けたところ血清銅が上がってきた。白血球は正常だが、セルロプラスミンも上がってきた。やめるとまた下がる。ミルクココアを1日1袋、朝夕1/2ずつ与えるだけでこのような効果が得られた。

図1 Y.K. 76歳 男性 脳梗塞



次の症例、89歳、女性ではMA-8、1000ml/日（1000kcal）をずっと使っていたら血清銅が下がり、 $10\mu\text{g/dl}$ を切るくらいの低下である。セルロプラスミンも非常に低い。1日に1/2袋を使ったが、6カ月たっても上がらないので、1日2袋にしたところ、銅が上がり正常値になった。白血球数も $4000/\mu\text{l}$ を切っていたのが上がり、セルロプラスミンも上がってきた。

図2 H.Y. 89歳 女性 脳梗塞、心房細動



全体で22例（男性5、女性17）、ミルクココア砂糖ゼロを1/2袋（5.5g）ずつ10例、1袋（11g）12例、平均3.7カ月投与で血清銅は有意に増加した。血清銅が正常値に達しなかった10例と、正常値となった12例を比較すると、血清銅が正常値に達しなかった群ではミルクココア使用量5.5gが6例、11gが4例で、2.9カ月で有意に上がっている。一方、血清銅が正常値となった群ではミルクココア使用量5.5gは4例、11gが8例と、4.3カ月でみな有意に正常値になった。そのときの亜鉛の変化をみるとほとんど有意の変化でなく、平均的にはむしろ少なくなると思われる。ミルクココアの用量については5.5g/日と11g/日に分けると、多いほうがより上がってくるが、用量依存的というほどではない。このときの亜鉛の変化をみるとむしろ少し下がる。有意差はなく不変と言ってよいかもしれない。

このときの12症例の前後についてみると、1袋、1/2袋それぞれの場合があるの

図3 経腸栄養患者におけるミルクココア補給による血清Cuの変化

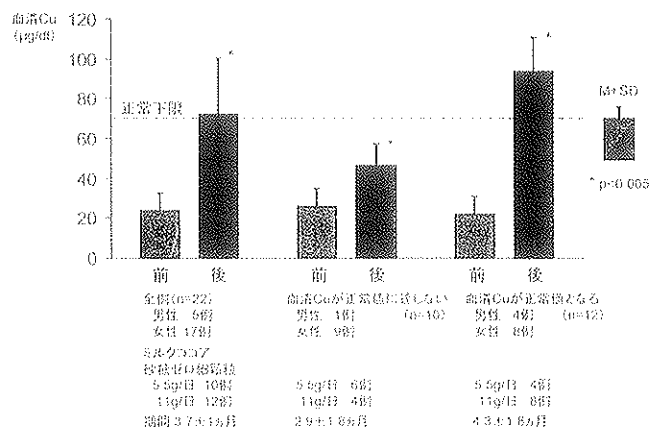
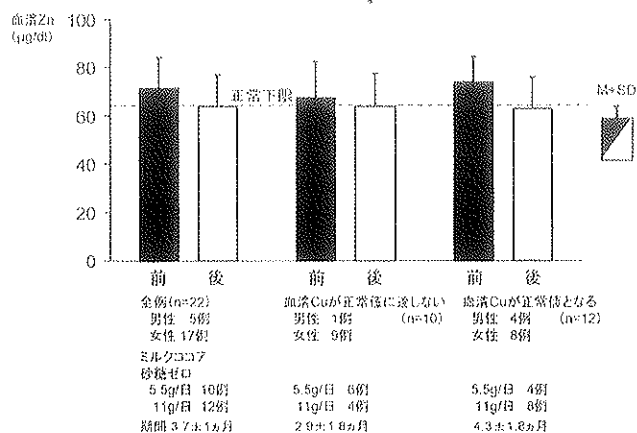


図4 経腸栄養患者におけるミルクココア補給による血清Znの変化



で、結果的には平均9.2g投与となる。亜鉛は74.3 μ g/dlから63.7 μ g/dlであるが有意差はない。また鉄は70.7 μ g/dlから60.6 μ g/dl、マグネシウムは2.38mg/dlから2.33mg/dlとともにほぼ不変に近い。総たんぱくとアルブミン、そしてヘモグロビン、また血清コレステロール、BMIもほとんど差はない。全例正常値になった場合の12例は年齢73.3歳、期間4.3カ月、高栄養流動食からの銅が0.097mg、これに補給物による銅が0.166mg、そこで全銅の摂取量が0.266mgと非常に低いが、血清銅が22 μ g/dlから94 μ g/dlと上がっている。1日5パックの流動食のひとつをエンシュア・リキッド (250ml入り) に切り替えたところ、血清銅増加の効果がみられた。たとえば84.2歳の例で5.5カ月、高栄養流動食からの銅含量は0.086mgしかなかったのに、エンシュア・リキッドを加えると、0.250mgプラスされ0.336mgとなる。このときに血清銅が33.4 μ g/dlから89.8 μ g/dlと有意に増加する。このときのエネルギー摂取量は1070kcalである。

表3 経腸栄養患者におけるミルクココア砂糖ゼロ 細顆粒補給 (9.2 \pm 2.7g) の効果

	例数	前	後(4.3 \pm 1.8カ月)	正常範囲
		12(男4、女8)	12(男4、女8)	
Cu (μ g/dl)		22 \pm 8.8	94 \pm 16.9 *	70-132
セルロプラスミン (mg/dl)		6.9 \pm 1.8 (8)	24.5 \pm 4.0 (8) *	21-37
Zn (μ g/dl)		74.3 \pm 10.4	63.7 \pm 13.1	64-111
Fe (μ g/dl)		70.7 \pm 17.8 (10)	60.6 \pm 21.8 (10)	男 50-200、女 40-180
Mg (mg/dl)		2.38 \pm 0.21	2.33 \pm 0.35	1.9-2.5
総蛋白 (g/dl)		6.7 \pm 0.5	6.6 \pm 0.4	6.7-8.3
アルブミン (g/dl)		3.54 \pm 0.26	3.45 \pm 0.36	3.8-5.3
ヘモグロビン (g/dl)		12.7 \pm 1.0	12.8 \pm 1.2	男 13.5-17.5、女 11.5-15.0
総コレステロール (mg/dl)		185 \pm 42	170 \pm 33	120-219
HDL コレステロール (mg/dl)		42.9 \pm 10.0	44.8 \pm 15.7	男 40-70、女 45-75
中性脂肪 (mg/dl)		128 \pm 39	118 \pm 41	30-149
LDL コレステロール (mg/dl)		116 \pm 40	99 \pm 25	70-130
FBS (mg/dl)		87 \pm 15	89 \pm 6	70-109
Body mass index (kg/m ²)		17.1 \pm 2.5	17.2 \pm 2.8	19-25

M \pm SD 73.3 \pm 12.7歳 () :例数 *p<0.005

表4 Cu補給により血清Cuが低値から正常値に改善された症例

補給物	ミルクココア砂糖ゼロ	エンシュア・リキッド
症例	12	5
年齢 (歳)	73.3 \pm 12.7	84.2 \pm 7.5
期間 (月)	4.3 \pm 1.8	5.5 \pm 2.2
高栄養流動食の Cu(mg/日)	0.097 \pm 0.021 ¹⁾	0.086 \pm 0.027 ²⁾
補給物による Cu(mg/日)	0.166 \pm 0.049	0.250 \pm 0
全 Cu 摂取量	0.266 \pm 0.046	0.336 \pm 0.027
血清 Cu 前 (μ g/dl)	22 \pm 8.8	33.4 \pm 20.6
後 (μ g/dl)	94 \pm 16.9	89.8 \pm 9.1
エネルギー摂取量 (kcal/日)	1005 \pm 114	1070 \pm 148

M \pm SD *p<0.005 血清Cuの正常範囲 70-132 μ g/dl

1) MA-B 8例、PNI-E 3例、アイソカルプラス 1例

2) PNI-H 4例、アイソカルプラス 1例

L-6PMという銅が多い流動食を用いて3カ月後の経過をみると、血清銅は有意に正常値になる。セルロプラスミンも有意に増加している。男性2例、女性4例、計6名、平均84.2歳の経過である。しかし、この場合でも亜鉛が63.8 μ g/dlから63.3 μ g/dlと、鉄も60.8 μ g/dlから59.2 μ g/dlといずれも不変である。これも今後の問題と言える。またセレンも低い。5.8 μ g/dlだが正常値は10.6-17.4 μ g/dlである。いちおう3カ月後には9.6 μ g/dlと上がってきて、6カ月後には正常値になった (データ

図5-1 経腸栄養患者における
L-6PMによる血清Cuの変化

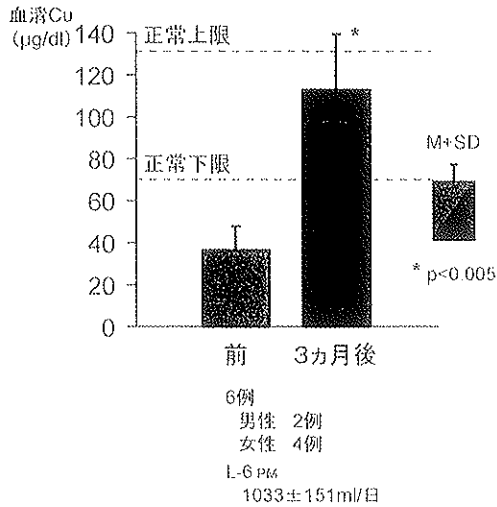


図5-2 L-6PMによる
血清セルロプラスミンの変化

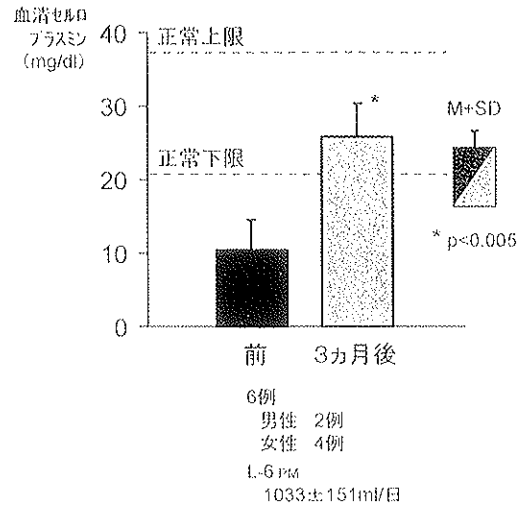


図6-1 経腸栄養患者における
L-6PMによる血清Feの変化

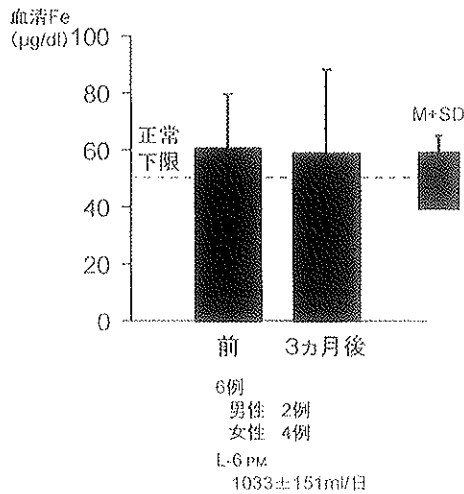


図6-2 L-6PMによる
血清トランスフェリンの変化

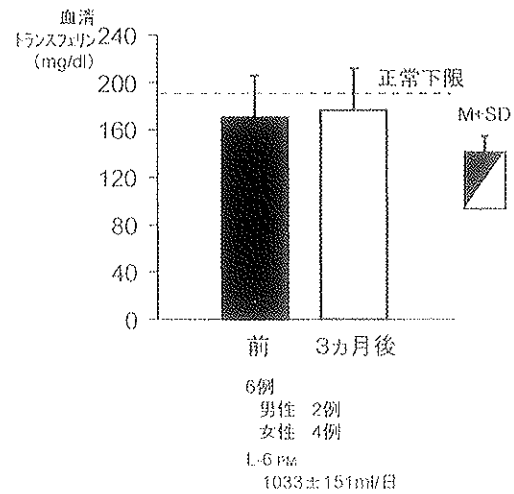


図7-1 経腸栄養患者における
L-6PMによる血清Znの変化

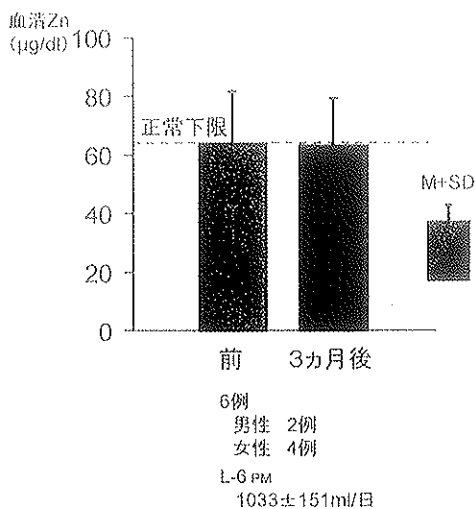
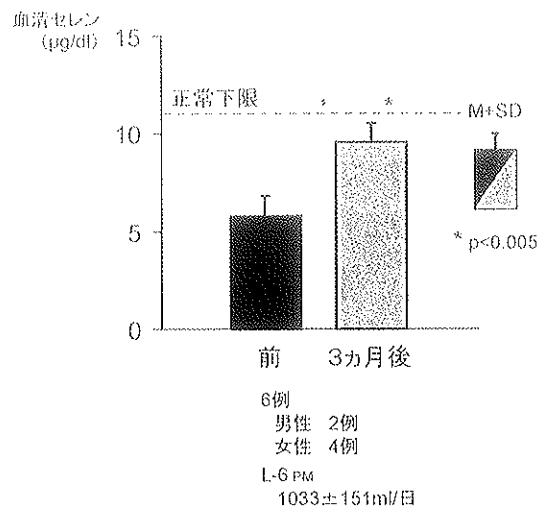


図7-2 L-6PMによる
血清セレンの変化



未発表)。ISO-CZは銅含量0.36mgだが、3カ月经過でも血清銅、セルロプラスミンともほとんど変わらなかった。また血清亜鉛も変わらない。したがって銅含量0.36mgは少ないと考えている。

表5 経腸栄養患者におけるL-6PM補給(平均1033ml)の効果

	例数	前	3カ月後	正常範囲
		6(男2、女4)	6(男2、女4)	
Cu (μg/dl)		36.3 ± 17.4	112.8 ± 26.5 *	70~132
セルロプラスミン (mg/dl)		10.4 ± 4.2	25.8 ± 4.6 *	21~37
Zn (μg/dl)		63.8 ± 17.9	63.3 ± 15.9	64~111
Fe (μg/dl)		60.8 ± 18.8	59.2 ± 29.3	男 50~200、女 40~180
トランスフェリン (mg/dl)		171 ± 35	176 ± 36	190~320
フェリチン (ng/ml)		360 ± 205	252 ± 119	4~64.2
Se (μg/dl)		5.8 ± 1.04	9.6 ± 0.94 *	10.6~17.4
Mn (μg/dl)		0.34 ± 0.57	0.1 ± 0	0.7以下
Mg (mg/dl)		2.25 ± 0.4	2.22 ± 0.25	1.9~2.5
総蛋白 (g/dl)		6.7 ± 0.4	6.6 ± 0.5	6.7~8.3
アルブミン (g/dl)		3.47 ± 0.61	3.43 ± 0.49	3.8~5.3
ヘモグロビン (g/dl)		12.6 ± 1.6	13.1 ± 2.0	男 13.5~17.5、女 11.5~13.0
総コレステロール (mg/dl)		144 ± 22	130 ± 20	120~219
HDLコレステロール (mg/dl)		47.5 ± 10.3	47.2 ± 3.8	男 40~70、女 45~75
中性脂肪 (mg/dl)		89 ± 38	94 ± 41	30~149
LDLコレステロール (mg/dl)		78.7 ± 13.8	64.1 ± 15.3	70~130
FBS (mg/dl)		104 ± 48	102 ± 31	70~109
Body mass index (kg/m ²)		18.8 ± 3	18.3 ± 2.4	19~25

M±SD 75.2±10歳 * p<0.005

図8-1 経腸栄養患者におけるISO-CZによる血清Cuとセルロプラスミンの変化

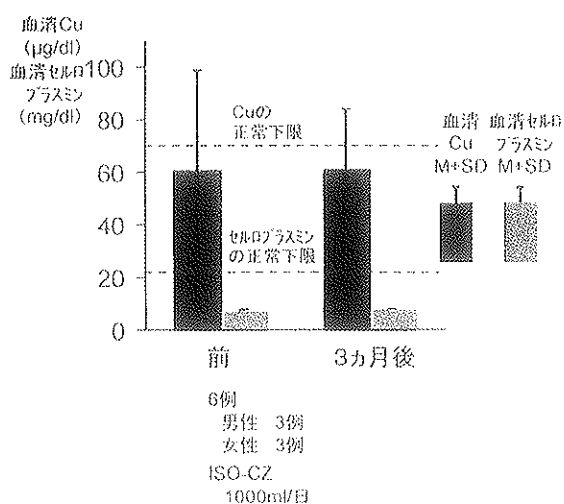
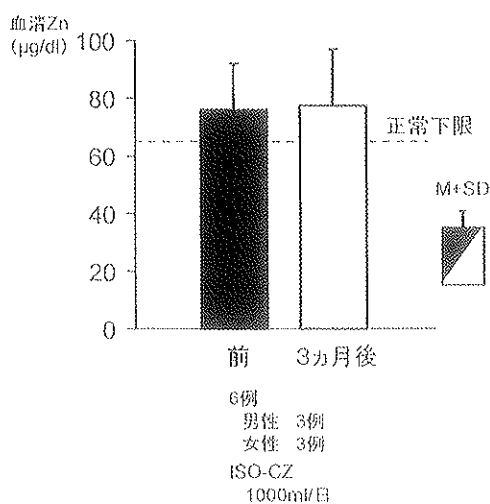


図8-2 ISO-CZによる血清Znの変化



銅の摂取基準として所要量、すなわち推奨栄養所要量が出ているが、70歳以上の男性で1.6mg、女性で1.4mgである。所要量を決めるときに血清銅の値だけで決めるのは問題があるかと思うが、血清銅が正常値になる場合をみると、銅の1日必要量はミルクココア砂糖ゼロでは0.266mg、エンシュア・リキッドでは0.336mg、その平均は全例17例で

表6-1 Cu摂取基準(所要量、mg/日)

	男性	女性
12~49歳	1.8	1.6
50~69歳	1.8	1.6
70歳以上	1.6	1.4

表6-2 経腸高栄養流動食患者における平均必要量と所要量

	全症例 (n=17)	ミルクココア砂糖ゼロ (n=12)	エンシュア・リキッド (n=5)
平均必要量(mg/日)	0.284	0.266	0.336
所要量(mg/日)	0.392	0.358	0.39

* 推定平均必要量(EAR): 必要量の平均からの推定(中央値)
 推奨栄養所要量(RDA): 97~98%の人が1日の必要量を満たすもので、
 RDA = EAR + 2標準偏差で表わされる。

は0.284mgとなった。推奨栄養所要量として平均必要量に2標準偏差値を加えて計算すれば銅所要量は0.392mgとなる。したがって0.4mgあれば所要量に近いと思われる。

(まとめ)

MA-8、PNHi、アイソカルプラスなどの経腸高栄養流動食を長期投与すると、血清銅が低下し、 $10\mu\text{g/dl}$ 以下くらいに低下すると、白血球や好中球の減少が明確となる。

低銅血症の高齢患者にミルクココア砂糖ゼロを1日1包(11g)を2回に分けて、あるいは1日1/2包を2回に分けて投与した。この時、血清銅が正常値に増加した12例と、軽度の増加の10例がみられた。

投与流動食の一部をエンシュア・リキッド250mlに代えて投与すると、血清銅が正常値に増加した。

銅含量が高いL-6PMを3カ月投与すると、血清銅とセレンが増加し、血清銅は正常値となった。

銅含量が軽度に多いISO-CZの投与では血清銅と亜鉛はほぼ不変であった。

以上の成績から、寝たきりの入院高齢患者では、銅は0.392mg/日が所要量と推定され、銅摂取基準の1.4-1.6mg/日に比較すると少ない。今後の検討課題である。