

●解 説●

## 重症患者になぜ栄養が必要なのか？

宮田 剛

キーワード：同化反応，異化反応，蛋白節約効果

### はじめに

「重症患者になぜ栄養が必要なのか？」というお題をいただいた。

重症患者ならずとも栄養は必要であり、健常人であっても常に新陳代謝をしているため、生きるためには外界から生命維持に必要な物質を取り込み、それを同化する必要がある。

「物質を取り入れて同化し、それにより組織をつくりエネルギーを産生すること (= trophism)」が栄養の定義とされていることから (ステッドマン医学大辞典改訂第5版)、外界からの物質を材料として体組織を構築する「個体の維持」には同化が必要であり、外界から得た物質、あるいは内因性の貯蔵物質を分解してそのなかに含まれるエネルギーを抽出し活動の燃料を作り出す異化は「機能の維持」に必要であることを再認識できる。

この同化と異化は、どちらも同時に生命活動維持には必要な生化学反応であるが、重症患者においてこの反応はどのような状況になっているのかという観点で論を進める。

ここで「重症患者」とはさまざまな疾患により集中治療室 (ICU) などで人工呼吸をはじめとした様々なライフサポート手段を用いて厳密な呼吸、循環あるいは体液管理などを要する状態の患者とする。

### I. 重症患者の病態

重症患者が健常人と違う点は、体内に引き起こされ

ている侵襲反応である。重症感染症で生体内に侵入した細菌等病原体の除去を図っている状態、あるいは大侵襲手術後患者など重大な組織損傷を受け、その損傷を修復する反応が生体内で引き起こされている状況など体内で引き起こされているその反応は炎症反応を含むいわゆる侵襲反応であり、そのメディエーターとしての各種炎症性サイトカイン、あるいはカテコールアミン、コルチコステロイドなどの各種ストレスホルモンが体内、血液中に渦巻いている状況である。健常人の生活も、小さなストレス反応の連続ではあるが、それは修復可能な範囲内での反応であり、重症患者の場合は外部からの治療的関与なしでは修復不可能な大きな振幅の反応となっている。

これらの組織損傷や細菌感染は、免疫系の創傷治癒や異物排除の生体反応として TNF  $\alpha$  や IL-1  $\beta$  などを上流のサイトカイン起点とした種々の経路のサイトカインを連続的に分泌し免疫系を活性化 (cytokine cascade)。TNF  $\alpha$  が視床下部に作用して発熱を来し、また肝臓では IL-6 が C 反応性蛋白合成を促進するなど個体全体としての反応を形成している。この高サイトカイン血症は免疫系担当細胞の活性化を促すばかりでなく、神経内分泌系をも刺激し個体全体の反応表現形を形成する。神経内分泌系にはカテコールアミンの分泌などにつながる視床下部—交感神経—副腎髄質系と、同じ視床下部からの起点ではあるが、Corticotropin releasing factor (CRF) をメディエーターとして下垂体に作用し、下垂体からの Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 分泌を促すことで副腎皮質からのコルチゾー

ル分泌に至る、いわゆる HPA 軸 (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis) の 2 系統がある。水分電解質代謝や循環動態の安定のために動く系である。

## II. 呼吸と栄養

ストレス環境下の重症患者では多くの場合、生体反応として呼吸数、分時換気量の増加が認められる。これは酸素の供給が需要を満たしていないための生体反応と解釈できるが、なんのために酸素を要求するのか？酸素は何に使われるのかを考えると、細胞内でのいわゆる内呼吸のなかで、グルコースを主とする炭水化物を酸化 (異化) し、その結合部位に蓄えられている結合エネルギーをアデノシン 3 リン酸 (ATP) のリン酸結合のエネルギーという生体内での共通エネルギー通貨の形で取り出し、筋肉その他の臓器組織におけるエネルギー需要増加に応えようとしていることが分かる。

ストレス反応系の中で交感神経系の興奮は心拍数増加、筋への血流増加など hyperdynamic state を形成する。そしてこれらの反応が末梢でのエネルギー需要をさらに増加させるために、呼吸器系からのより多くの酸素を要求する。酸素が必要ということは、酸素だけでなく ATP というエネルギー通貨を捻出するための酸化反応基質となる炭水化物もまたより多く必要となるということである。

グルコースは酸素がなくてもエネルギーを算出する嫌氣的解糖によってまず 2 分子のピルビン酸まで分解され、この間グルコース 2 分子当たり 2 個の ATP を産生するが、酸素の存在下では 2 分子のピルビン酸がクエン酸回路により 30 個の ATP を産生することができる。

この ATP のエネルギーを使って、神経は活動電位を伝達し、筋肉は収縮を、また分泌細胞では分泌活動を行うなど生物の機能を発揮する。またこのエネルギーを使って蛋白合成をおこなうことで生体構成成分の自己複製を行っており、ATP はまさに生命活動の根源を支えている。

## III. 栄養不足の危険性

生体は組織損傷修復のため、あるいは異物除去のために多大なエネルギーを消費することになる。多くの細胞が動員される炎症反応、創傷治癒反応などの反応

では、その細胞構成成分である蛋白質、また細胞膜の主成分である脂質の需要が急増し、このための合成エネルギーとしての熱量が増すことは理にかなっている。

侵襲反応のメディエーターとしてストレスホルモンが増加するが、カテコールアミンによる貯蔵グリコーゲンの分解、リポプロテインリパーゼの活性化による脂肪分解、またコルチゾールによるプロテアーゼ活性化による筋蛋白分解が起こる。この筋蛋白分解により患者の筋肉は衰えて減少し、このための筋力低下は、さらに病状を悪化させる。現実の具体例を挙げるならば、鎮静下にある人工呼吸管理下の患者は、その大腿部の触診にて当初は大腿四頭筋に触れるが、一週間も臥床の状況で自発的筋収縮のないままでいると、大腿四頭筋の萎縮から大腿骨を直に感じ、驚くことがある。これはまさに廃用性萎縮と、代謝亢進による筋蛋白崩壊のなせる業である。

侵襲期ではエネルギー需要は増加するが、エネルギー供給行動の原動力となる「食欲」は低下する。TNF  $\alpha$  や IL-1  $\beta$  など炎症性サイトカインの視床下部への作用とされる<sup>1)</sup>。このため機能的には仮に経口摂取が可能な状態であったとしてもエネルギー需給バランスはマイナスとなり、ますます脂肪、蛋白異化から生体構成成分が消費され備蓄量の減少傾向に傾くのである。エネルギーの消費が増え、供給が減り、貯蔵も減るのが侵襲期のエネルギー代謝の特徴である。

可逆的な範囲での減少であるうちは、疾患の回復とともにまた備蓄量増加に向かうが、筋蛋白異化によって筋力低下が極限状態となり、呼吸筋疲労によって喀痰も咯出できないほどの呼吸筋力になってしまうと、二次的に肺炎を来して病状をさらに悪化させ、多臓器不全へと陥る端緒となってしまう。

また筋蛋白だけでなく、内臓蛋白としてのアルブミンはじめ、肝臓で作られる各種蛋白質も材料の供給不足と肝臓における蛋白合成優先順位の変更によって産生が低下する。

種々の内臓蛋白が減少し、また免疫能としての免疫細胞活性の低下、胸腺の萎縮、免疫グロブリンの産生低下などにより細菌感染に対する免疫能の低下は易感染性状態に陥り、これがまた疾患の経過を長引かせ、あるいは重症化する要因となる。低栄養は外科領域の重症患者において合併症発生率や死亡率を増加させることは多くの論文で認められ、栄養投与による改善効

果も示されている<sup>2, 3)</sup>。

#### IV. 栄養投与の有用性 (protein-sparing effect)

吹雪の山小屋で薪ストーブを燃やさなければなければ凍えてしまう状況に例えた重症患者のエネルギー代謝に関する例え話がある。

凍えないためには燃料の薪が大量に必要となるが、その調達に間に合わなくなると小屋の壁材を切り崩して燃料代わりに燃やすようになる。そうして段々山小屋の壁は薄く弱くなって小屋自体の体裁を保てなくなり破綻する。侵襲期、体蛋白異化亢進による状態の悪化である。壁材を使わなくても良いように十分に燃料である薪を供給することが侵襲期栄養療法の目的である。壁である筋蛋白質を使わなくても済むように節約するため、ブドウ糖などの熱量（薪）を十分に投与することによって得られるこの効果は protein-sparing effect（蛋白節約効果）と呼ばれる。

侵襲反応が生体内で引き起こされているのであれば、コルチゾールやカテコールアミンを完全に抑制することは難しく、多少なりとも脂肪異化、蛋白異化は避けられない。熱量不足からくる蛋白異化による糖新生を防ぐ意味で栄養療法は熱量を十分に投与する意味があることと、抑えきれない蛋白異化によって失われた筋、あるいは内臓蛋白が同化に回る際の十分な材料を提供するという意味において重要である。

#### V. 栄養投与の限界

侵襲期には血清アルブミン濃度は低下し、それは消費、漏出などが主因とされるが、これを改善する目的で相当量の熱量、蛋白を投与しても、アルブミンはなかなか回復してこない。これはアルブミン自体のターンオーバーが3週間前後で、投与したものの効果が表れるまでに時間がかかるだけでなく、蛋白合成順位の優先順位がリセットされているという解釈がなされるようになってきている<sup>4, 5)</sup>。サイトカインのシグナルの存在下では、肝細胞はC反応性蛋白などの創傷治療へむけての蛋白合成を優先させ、内臓蛋白質であるアルブミンなどは二の次になるという解釈で、priority（優先順位）が reset する reprioritization と呼ばれる<sup>4, 5)</sup>。

生体内での筋蛋白崩壊から創傷治療反応の中で活躍する免疫系細胞へのエネルギー、アミノ酸供給へのシフトという方向性は、ストレスホルモンやサイトカイ

ンが作り出す変えることのできない生体反応の方向性である。いかに適切な栄養療法を行ったとしてもこれを逆流させることはできない。栄養療法にできることは、この潮目を読みながら流れに沿った材料を供給することである。

#### VI. 薬剤的関与による生体反応の修飾の可能性

もしこの生体反応自体の流れを変えることの可能な手段があるとすれば、それは栄養基質の供給ではなく、ホルモン環境を修飾するような薬理学的手法であろう。

現に、手術に用いられる硬膜外麻酔によって<sup>6, 7)</sup>、あるいは鎮痛薬のフェンタニルによって<sup>8)</sup>、引き起こされるストレスホルモン分泌が抑えられ、蛋白異化、脂肪異化などが抑制される。またコルチコステロイド少量投与によって生体の侵襲反応が抑えられること<sup>9)</sup>、蛋白同化ステロイド<sup>10)</sup>、Insulin like growth factor-1 (IGF-1) 投与による蛋白代謝の早期に改善することが報告されている。但し同様の発想で行われた成長ホルモンはむしろ死亡率を悪化させる結果も示され<sup>11)</sup>、現在では使用には慎重を要する結果となった。

#### VII. 適切な栄養投与方法とは？

侵襲期の重症患者に対する栄養投与の必要性を述べたが、では、いつ、何を、どのくらい投与すべきなのだろうか？

1979年にLongらは間接熱量計の測定結果をもとに、Harris-Benedictの式で得られた基礎消費エネルギー (Basal Energy Expenditure : BEE) にストレス係数と活動係数を乗じて投与熱量を計算することとして提唱し<sup>12)</sup>、現在でも多くの栄養学の教科書では必要熱量計算にこの方法が用いられている。

高度侵襲下で、例えばストレス係数1.5、活動係数1.2とするとBEEの1.8倍の熱量投与が必要という計算である。この係数から投与必要量が一義的に算出されるが、これはたとえば大侵襲手術後の栄養管理においては、術前、術中、手術直後、3日後、1週間後などいつの時期における投与量なのかに関して、その投与時期、期間まで示された教科書は少なく、ダイナミックに変動する病態の中でいまひとつ明らかに提示しきれていない部分でもある。

炎症所見の強い集中治療患者においては血液中C反応性蛋白濃度 (CRP) が、間接熱量計にて実測した

患者の消費エネルギーと正の相関を示していたとされる<sup>13)</sup>。たとえば大侵襲手術後は第2病日ごろにCRPのピークがあり、合併症のない場合は以後徐々に低下していくことから、投与量のピークも第2病日ごろと考えて調節していくことができ、CRPはその投与熱量設定のよいナビゲーターになるかもしれない。いずれ侵襲直後の高熱量投与はむしろ害が多いと考えた方が良さそう。

燃料としての糖質が過剰に投与された際に、血糖上昇が予後を悪化させるため、インシュリンの使用を強化して血糖を正常化しつつ管理する必要性を示したのがインシュリン強化療法 (intensive insulin therapy) である<sup>14)</sup>。インシュリンを大量に使用して血糖を80～110mg/dLに厳格に管理することで、従来の250mg/dL程度までの上昇を許容していた管理法に比べると感染性合併症が減少し、ICU在室日数の短縮だけでなく、生存率に関しても有意差を持って改善すると報告された<sup>15)</sup>。その有効性の理由として、一種の同化ホルモンであるインシュリンの有用性というよりは、血糖自体の正常化された環境が免疫能に与える好影響を理由としている。このことからインシュリン投与量を増加させるだけでなく、過剰なブドウ糖投与自体を控えて正常化した血糖環境を整えることも重要であることが分かる。

また、必要量を上回る熱量を投与すると生体はその栄養基質を代謝する必要が生じる。この反応は呼吸と密接な関係を持ち、大量の糖質が代謝されることによって二酸化炭素も大量に排泄することになるため、もし人工呼吸器からの離脱を図っているような場合には、むしろ呼吸負荷を増大させてしまい、離脱を難しくしてしまう。

過剰熱量は回避すべきであるが、呼吸商の観点から燃料となる栄養素の組成に関しての工夫も近年では考慮され、呼吸商1.0の炭水化物よりも理論的に呼吸商0.7の脂質を投与するほうが排出する二酸化炭素量を減ずることができることから投与熱量の脂質割合を増やして呼吸負荷を軽減する発想もなされるようになってきている。これらは血液中の二酸化炭素分圧や呼吸回数などをモニタリングしながら調整していくことが必要であろう。

重症患者の場合、消費性に血液中のアルブミンをはじめとする蛋白質濃度が低下するため、また創傷治癒

反応の促進を期待して多くの蛋白質を投与したくなる主治医の気持ちは理解可能だが、体構成成分の構築に用いられるためにはその蛋白再合成にエネルギーが必要であり、投与した蛋白質量に応じた熱量が必要となる。この必要熱量と蛋白質の投与割合には一定の法則があることが分かっている<sup>16)</sup>。静脈栄養におけるこの比率を表すのが非蛋白熱量・窒素比 (non-protein calorie nitrogen balance : NPC/N) であり、平常時では150～200kcal/gが理想とされるが、蛋白異化亢進時は80kcal/g程度になると言い、また腎不全などで蛋白投与に制限を考慮しなければならない場合には500kcal/g以上となるような比率が提唱されている<sup>17)</sup>。実際に投与熱量に比して蛋白投与量が多い場合、つまり蛋白再合成に用いられるべきアミノ酸がその合成に必要な熱量を得られない場合には蛋白合成に用いられずにアミノ基が外れて炭素骨格が糖新生に用いられ、外れたアミノ基は肝臓にてアンモニアから尿素に合成されるので、臨床検査値としてはBUNの上昇が認められることになる。肝臓での尿素合成にもエネルギーは用いられるため、この適正比率を超えたアミノ酸あるいは蛋白質投与はエネルギーの無駄使いとなっている。また無駄だけでなく血液中の尿素 (BUN) 増加は血清の浸透圧を上昇させ腎臓に過剰な尿素排泄の負荷をかけることから避けるべきことであろう。

Longによって算出されたストレス係数は、30年前 (1979年) の医療事情の中での係数であり、疼痛対策や麻酔、鎮静方法など周術期管理、重症管理方法の発達した現代日本の重症管理環境の中で必ずしも適合しているとは言えない場合も多いが、栄養の過剰投与によって引き起こされる高血糖、高BUN血症、高炭酸ガス血症など具体的に知ること、その患者のその時点での代謝状況をモニタリングすることができ、Longの方法を再検討しながら適正必要量を探求していくことができるはずである。現時点での必要熱量に関してのコンセンサスは織田によってレビューされており、重症管理領域でも急性期で20～25kcal/kg/day、回復期で25～30kcal/kg/dayを目標とするとおり、従来の推奨量<sup>17)</sup>よりも少ない値となっている事は印象的である<sup>18, 19)</sup>。

## VIII. 栄養投与ルート

投与する栄養はどのようなルートで投与するのが良

いのか、欧米また我が国の静脈経腸栄養ガイドラインでは可能な限り経静脈よりも経腸栄養を用いることを提唱している<sup>20-22)</sup>。中心静脈栄養に比較して致命的な合併症がないことと腸管粘膜の萎縮を防いで、バクテリアルトランスロケーションを予防し、感染性合併症が少ないことなどがその経腸栄養のメリットとして挙げられる<sup>23, 24)</sup>。但し現実にはICU領域で意識障害を伴う重症管理中の患者に対して経鼻チューブによる経腸栄養を試みる際には、胃食道逆流による誤嚥性肺炎や、下痢による脱水の助長など経腸栄養にまつわる合併症はしばしば認められるため十分な観察と対策は必要である。

### ま と め

侵襲反応を引き起こしている重症患者においては、代謝亢進、体蛋白異化が起こっており。これを最小限度に食いとどめる栄養投与が必要である。しかし、過剰投与の弊害もあることから、日々の代謝変動をモニタリングし、適切な量と質の探索を心がけることが、重症化を防ぎ、臨床的なアウトカムを得ることにつながるものと考ええる。

### 参 考 文 献

- 1) Guijarro A, Laviano A, Meguid MM : Hypothalamic integration of immune function and metabolism. *Prog Brain Res* 153 : 367-405, 2006
- 2) Dempsey DT, Mullen JL, Buzby GP : The link between nutritional status and clinical outcome : can nutritional intervention modify it ? *Am J Clin Nutr* 47 : 352-356, 1988
- 3) Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, et al : Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest physicians. *Chest* 111 : 769-778, 1997
- 4) O'Riordain MG, Ross JA, Fearon KC, et al : Insulin and counterregulatory hormones influence acute-phase protein production in human hepatocytes. *Am J Physiol* 269 : E323-330, 1995
- 5) Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, et al : Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. *Am J Physiol* 273 : E720-E726, 1997
- 6) Lattermann R, Schrickler T, Wachter U, et al : Intraoperative epidural blockade prevents the increase in protein breakdown after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 45 : 1140-1146, 2001
- 7) Lattermann R, Wykes L, Eberhart L, et al : A randomized trial of the anticatabolic effect of epidural analgesia and hypocaloric glucose. *Reg Anesth Pain Med* 32 : 227-232, 2007
- 8) Yoshida S, Noake T, Tanaka Y, et al : Effect of fentanyl citrate anesthesia on protein turnover in patients with esophagectomy. *J Surg Res* 64 : 120-127, 1996
- 9) 佐山淳造、標葉隆三郎、横田憲一ほか：術前ステロイド剤投与による食道癌手術後生体反応の制御。 *日消外会誌* 27 : 841-848, 1994
- 10) Ferrando AA, Wolfe RR : Restoration of hormonal action and muscle protein. *Crit Care Med* 35 : S630-634, 2007
- 11) Taylor BE, Buchman TG : Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? *Curr Opin Crit Care* 14 : 438-444, 2008
- 12) Long CL, Schaffel N, Geiger JW, et al : Metabolic response to injury and illness : Estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN* 3 : 452-456, 1979
- 13) Gariballa S, Forster S : Energy expenditure of acutely ill hospitalized patients. *Nutr J* 29 : 5-9, 2006
- 14) Derde S, Vanhorebeek I, Berghe GV : Insulin treatment in intensive care patients. *Horm Res* 71 : 2-11, 2009
- 15) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al : Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345 : 1359-1367, 2001
- 16) Calloway DH, Spector H : Nitrogen balance as related to caloric and protein intake in active young men. *Am J Clin Nutr* 2 : 405-412, 1954
- 17) 標葉隆三郎：栄養素摂取量—必要熱量の算定方法—糖、アミノ酸、脂肪の適正投与量. *静脈・経腸栄養*. 武藤輝一編. *日本臨床* 59 : 136-140, 2001
- 18) 織田成人：重症病態下における適切なエネルギー投与とアウトカム. *外科と代謝・栄養* 43 : 1-7, 2009
- 19) Stapleton RD, Jones N, Heyland DK : Feeding critically ill patients : what is the optimal amount of energy ? *Crit Care Med* 35 : S535-S540, 2007
- 20) ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force : Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 26 : 1SA-1385A, 2002
- 21) Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al : ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Intensive care. *Clin Nutr* 25 : 210-223, 2006
- 22) 日本静脈経腸栄養学会：静脈経腸栄養ガイドライン—静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン第2版. 日本静脈経腸栄養学会編集、南江堂、東京、2006
- 23) Moore FA, Moore EE, Jones TN, et al : TEN versus TPN following major abdominal trauma-reduced septic morbidity. *J Trauma* 29 : 916-922, 1989
- 24) Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al : Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating trauma. *Ann Surg* 215 : 503-511, 1992