

# 急性呼吸不全による人工呼吸患者の栄養管理ガイドライン

日本呼吸療法医学会 栄養管理ガイドライン作成委員会

委員長

氏家 良人 (岡山大学 救急医学講座)

委員 (アイウエオ順)

海塚 安郎 (新日鐵八幡記念病院救急・集中治療部)

佐藤 格夫 (日本医科大学高度救命救急センター)

清水 孝宏 (那覇市立病院集中治療室)

妙中 信之 (宝塚市民病院病院長)

巽 博臣 (札幌医科大学救急・集中治療医学講座)

田中 弥生 (駒沢女子大学人間健康学部健康栄養学科/南大和病院栄養科)

長野 修 (岡山大学救急医学講座)

はじめに

第1章 作成の基本方針、文献のエビデンスレベルと推奨度

A. 作成の基本方針

B. 文献検索の方法と推奨度

B-1 文献検索方法、範囲

B-2 推奨度と根拠になった臨床研究論文のランク付け

B-3 推奨度

C. ガイドラインの記述表現と推奨度

D. その他

第2章 栄養管理の実際

A. 栄養療法の開始と栄養法の選択

A-1 栄養療法の開始

A-2 栄養療法の選択

B. 経腸栄養

B-1 経腸栄養の開始時期

B-2 経腸栄養開始時の腸管機能の評価

B-3 経腸栄養開始時の循環状態の評価

B-4 経胃内栄養と小腸内(幽門後)栄養

B-5 経管栄養と誤嚥の危険性

B-6 経腸栄養実施時の投与エネルギー設定

B-7 投与エネルギー増量計画の実際

B-8 目標設定エネルギー量に到達できない場合

B-9 タンパク質投与量の設定

C. 経腸栄養療法の成分調整、免疫学的栄養管理

C-1 アルギニン強化栄養剤

C-2 グルタミン強化経腸栄養

C-3 魚油 (Fish oil) (n-3系脂肪酸)

C-4 核酸

C-5 ペプチド型栄養剤 (消化態栄養剤)

C-6 高脂肪/低炭水化物 (High fat & low CHO) 経腸栄養

C-7 プレ/プロ/シンバイオティックス製剤

C-8 食物繊維

D. 静脈栄養

D-1 静脈栄養の適応

D-2 静脈栄養時の投与エネルギー量

E. 静脈栄養における成分調整 (成分栄養)、免疫学的栄養管理

E-1 グルタミン

E-2 分岐鎖アミノ酸 (BCAA)

E-3 脂肪乳剤

E-3-a 大豆由来の脂肪乳剤

E-3-b 長鎖脂肪酸 (LCT) と中鎖脂肪酸 (MCT)

E-3-c 魚油 (Fish oil) を含有した脂肪乳剤

E-3-d オリーブ油 (Olive oil) を含有した脂肪乳剤

E-4 核酸

F. 抗酸化ビタミン、微量元素などの補充療法、リンの補充

F-1 重症患者におけるビタミンC+ビタミンE 補充療法

F-2 広範囲熱傷患者の初期輸液におけるビタミンC大量療法

F-3 敗血症/敗血症性ショックに対するセレンの補充療法

F-4 広範囲熱傷患者に対するセレン・亜鉛・銅の補充療法

F-5 低リン血症の回避

G. 血糖値管理

G-1 Intensive insulin therapy

H. 経腸栄養療法中の患者管理

H-1 挿入された胃管の位置確認

H-2 胃残量の評価のためのサンプルチューブ挿入

H-3 胃残量の評価

H-4 経腸栄養投与中の体位

H-5 経腸栄養の間欠投与と持続投与の選択

H-6 経腸栄養投与の開放式システムと閉鎖式システムの選択

H-7 経腸栄養ポンプの使用

I. 静脈栄養療法中の患者管理

I-1 中心静脈カテーテル穿刺部位の選択

I-2 中心静脈カテーテル挿入時の感染防御

I-3 静脈カテーテルの交換時期

## はじめに

人工呼吸は呼吸不全の病態改善には有用であり、患者に安楽を与えるが基礎疾患を治すわけではない。栄養管理は薬物療法とともに重症患者の治癒に大きな影響を与える。しかしながら、急性呼吸不全で人工呼吸を施行されている患者では、栄養管理の実施に困難と困惑を生じることが多い。

栄養管理の重要性は2つの面から捉える必要がある。ひとつは、生体が生きていくために必要なカロリーやエネルギー基質の摂取、生体内で必要とされるアミノ酸や脂肪酸、ビタミン、微量元素の摂取など、生理的な必要性の面である。これは、栄養管理の原点とも言える。もうひとつは、栄養管理に免疫能の調整、ガス交換の改善、感染防御能の向上、炎症の軽減など薬理的効果を期待する面である。とくに、特定のアミノ酸や魚油などの強化された栄養剤を使用したいわゆる免疫栄養療法（Immunonutrition；Immune enhancing nutrition、Immune modulating nutrition）、薬理的栄養管理（pharmacological nutrition）などと呼ばれる栄養管理が話題となっている。また、積極的なインスリン投与による血糖の厳密な管理（IIT；Intensive insulin therapy）の有効性もトピックスのひとつである。

ARDS（acute respiratory distress syndrome）で代表される急性呼吸不全や慢性呼吸不全増悪患者に対する管理では、人工呼吸で換気とガス交換を維持し、疾患に対する根本的な治療を行い、患者が回復するまでの間、適切な栄養管理を施行することが重要である。また、人工呼吸管理チームは医師、看護師、臨床工学技士、理学療法士、管理栄養士など多職種により構成されることが望ましく、チーム内で栄養管理に対する共通認識を持つことも必要である。ここに日本呼吸療法医学会が栄養管理ガイドラインを作成する大きな理由がある。

人工呼吸中の栄養管理に存在する困難や困惑には、以下のようなことがあげられる。

- 1) 栄養管理の開始時期；早期開始が良いのか、危険性はないのか。
- 2) 栄養の投与経路；経腸栄養が良いとされているが、基礎疾患による炎症や鎮静などのために消化管運動の抑制がある場合には静脈栄養をせざるを得ない。また、経腸栄養にしても経胃栄養でよいのか、VAP（ventilator associated pneumonia）予防などのために経小腸栄養のほうが良いのか。
- 3) 必要カロリーやエネルギー基質の評価；炎症による代謝や異化の亢進のため、必要投与カロリーやエネルギー基質の評価が難しい。至適投与熱量の推定、エネルギー基質の決定はいかにすべきか。
- 4) 脂質豊富な栄養剤；PaCO<sub>2</sub>が高い患者に対する脂肪を多く含んだ栄養剤が、CO<sub>2</sub>蓄積に対する意義は意味があるのか。また、魚油を用いた栄養剤がARDSに有効とされるがどうなのか。
- 5) 免疫調整栄養療法；アルギニンやグルタミンなどのアミノ酸、核酸などの強化療法に対する最近の評価はどうか。
- 6) Intensive insulin therapy；インスリン強化による厳密な血糖コントロールは意味があるのか、危険性は無いのか。
- 7) 静脈栄養PNの適応、危険性；PNが必要となるときはどのようなときか、カテーテルの交換はどの程度で行うべきなのか。
- 8) ビタミン、微量元素、食物繊維などの投与の必要性、意義；必要なビタミン、微量元素にはどのようなものがあるのか、投与量はどのくらい必要か。これらの強化は意味があるのか危険性はないのか。

本ガイドラインは、栄養管理における現在の標準的な指標を述べたもので、個々の患者において本ガイドラインに従って栄養管理を実施しなければならないというものではない。患者は、それぞれ、基礎疾患、既往歴、発症機転などに異なるバックグラウンドを持っている。本ガイドラインは医療者が個々の患者に栄養管理を実施するための助けとなることを目的に作成するものである。

なお、本ガイドライン作成に大きな影響を与えた文献として、

- 1) Heyland D, Dhaliwal R, Drover JW, et al：Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in

Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult Patients. J Parenter Enteral Nutr. 2003 ; 27 : 355-373.

および

Canadian Clinical Practice Guidelines 2009 Summary of Topics and Recommendations.

<http://www.criticalcarenutrition.com/>

- 2) Kreymanna KG, Bergerb MM, Deutz NEP, et al : ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Intensive care. Clinical Nutrition. 2006 ; 25 : 210-223.
- 3) McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al : Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient : Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). J Parenter Enteral Nutr. 2009 ; 33 : 277-315.

および

Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al : Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient : Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition : Executive Summary. Crit Care Med. 2009 ; 37 : 1757-1761.

があったことを最初に触れたい。これらを作成された各国の栄養管理に携わる医療者に大きな敬意を表したい。

## 第1章 作成の基本方針、文献のエビデンスレベルと推奨度

### A. 作成の基本方針

人工呼吸患者には新生児から成人までが含まれ、また、集中治療室に収容されるものから在宅人工呼吸が行われるものまであり、最近では気管挿管を行わない非侵襲的人工呼吸（NPPV：Non-invasive positive pressure ventilation）も利用されるようになってきている。ひとくちに人工呼吸といっても対象により栄養管理の目的や必要性、方法などは異なる点が多いので、今回作成するガイドラインの対象は、急性呼吸不全、あるいは慢性呼吸不全の急性増悪で人工呼吸を受けている成人患者とし、人工呼吸にはNPPVも含めることとした。また、代謝栄養管理を行う上で問題となるほど重篤な腎不全、肝不全、糖尿病などの合併症はないものとして作成した。ただし、血糖コントロールは栄養管理において必須であり、きわめて日常的な業務であるため、詳しく記載した。

ここに記載する以外の呼吸不全患者のための栄養管理ガイドラインは、本ガイドラインを参考に別途に作成すればよい。

具体的な作成方針をあげると次のごとくとなる。

- 1) 急性呼吸不全または慢性呼吸不全の急性増悪で人工呼吸を受けている成人患者を対象とする。
- 2) 気管挿管または気管切開下に人工呼吸を行うもののほかNPPVも対象とする。
- 3) 腎不全、肝不全、糖尿病など代謝栄養管理上の重篤な合併症をもつものは除外する。
- 4) 血糖コントロール法は記載する。
- 5) 薬剤・食品のほか検査用医療機器などは、原則として、国内で販売されているものを対象に記載する。

### B. 文献検索の方法と推奨度

基本的にはいわゆる Evidence based approach を重視しつつ、臨床研究論文のランク付けや推奨のランク付けなどは下記に記載するようになった。しかし、最終的ガイドラインは、論文の科学的根拠に委員会の専門家の意見を加味して作成した。

**B-1 文献検索方法、範囲**

1980年1月～2009年7月の間に発表された論文を対象に、表1に示した項目を選択基準とし、MEDLINE、CINAHL、The Cochrane Libraryをデータベースとして検索した。英語、仏語など言語に制限は設けなかった。キーワードは表2に記載したとおりとした。また、アメリカ集中治療医学会（SCCM：Society of Critical Care Medicine）のガイドラインやESPENのEN（Enteral Nutrition）に関するガイドラインなど、海外で発表されている栄養管理ガイドラインも参考とした。

**表1 論文の選択基準**

①研究デザイン：RCTまたはRCTのメタアナリシスおよびRCTが不十分なものはそれ以外の論文も参考とした。
②対象：人工呼吸患者、ICU患者、成人（予定手術患者は除く）
③栄養方法：ENまたはPN（Parenteral Nutrition）
④Outcome：死亡率（ICU, hospital, long-term）、length of stay、quality of life、complications and cost.

**表2 論文検索のキーワード**

nutrition support, dietary supplementation, enteral nutrition, parenteral nutrition, peripheral parenteral nutrition, total parenteral nutrition (TPN), nutrition support team, nutritional requirements, nutrition assessment, parenteral nutrition solutions, critical care or critical illness or ICUs.
--

**B-2 推奨度と根拠となった臨床研究論文のランク付け**

SCCMの栄養管理ガイドラインを参考に、論文のランク付けを表3のごとくとした。

**表3 論文のランク付け**

<p><b>【Level I】</b>                  十分な症例数 (&gt; 100) を対象としたRCTで結果が明確なもの                  Large, randomized trials with clear cut results : low risk of false positive (alpha) error or false negative (beta) error</p>
<p><b>【Level II】</b>                  RCTであるが症例数が十分でないもの (&lt; 100)、結果に不確定要素があるもの                  Small, randomized trials with uncertain results : moderate to high risk of false positive (alpha) and/or false negative (beta) error</p>
<p><b>【Level III】</b>                  無作為化されていない、同時代の対照群が設定された比較臨床試験                  Non randomized, contemporaneous controls, randomized, controls</p>
<p><b>【Level IV】</b>                  無作為化されていない、過去の症例や専門家の意見を対照とした比較臨床試験                  Non randomized, historical controls and expert opinion</p>
<p><b>【Level V】</b>                  症例集積、対照群のない臨床報告、単なる専門家の意見、教科書、ガイドラインなど                  Case series, uncontrolled studies, and expert opinion</p>

RCT：Randomized Controlled Trial：無作為化比較対照試験

### B-3 推奨度

推奨度も SCCM のガイドラインを参考に表 4 のごとくとした。

推奨度は、最終的に推奨する事項の質の高さを示すもので、推奨する強さを示すものではない。

表 4 推奨度（推奨する事項の質の高さ）

【Grade A】 2つ以上の Level I 論文により実証されたもの Supported by at least two level I investigations
【Grade B】 1つの Level I 論文により実証されたもの Supported by one level I investigation
【Grade C】 根拠として Level II 論文しかないもの Supported by level II investigations only
【Grade D】 2つ以上の Level III 論文があるもの Supported by at least two level III investigations
【Grade E】 根拠として Level IV または Level V 論文しかないもの Supported by level IV or level V evidence

### C. ガイドラインの記述表現と推奨度

ガイドラインの記述表現は、前項に記載した推奨度に対応して概ね表 5 のごとく 5 段階とした。しかし、推奨度が Grade A でも、根拠が証明されてからあまり年数が経過しておらず、今後、否定的な論文が出る可能性がある、あるいは、製品が市販されて間もないので臨床経験が少ないなどから、“強く推奨する”にするにはためられる場合があった。また、推奨度は Grade E でも、現場で広く行われており委員会の意見として“強く推奨する”のがよいと考えた項目などがあった。したがって、委員会の最終報告であるガイドラインの記述表現は推奨度に必ずしも整合していない箇所もある。

表 5 記述表現

- |               |
|---------------|
| 1. 強く推奨する     |
| 2. 推奨する       |
| 3. 考慮すべきである   |
| 4. 考慮してもよい    |
| 5. 結論を出すには不十分 |

#### 〈解説〉

推奨度（Grade A～E）は論文のランク（Level I～V）で自動的に決まる。しかし、推奨度と記述表現は原則として一致するが、必ずしもそうでない場合がある。たとえば、

「経腸栄養は循環状態の安定が得られるまで開始を留保することを推奨する（Grade E）」  
 について、ショック時に経腸栄養を中断すべきかどうかに関する論文は専門家の意見以外には存在しないので「Grade E」となるが、委員会で議論した結果「投与しない方がよい」と考えられたので、記述表現としては「留保することを推奨する」とした。また、

「ARDS や ALI では魚油を豊富に含んだ脂質製剤を推奨する（grade A）」  
 について、Level I の 3 つの論文が死亡率の改善、P/F 比の改善、合併症の軽減などから魚油の有効性を示してい

るうえ、現在、否定的な論文は見当たらないので「Grade A」としたが、死亡率を改善するとした報告は1論文しかなく製品が市販されて3年未満であるので、委員会としては「今後の研究の推移を見た方がよい」と考えられたため「強く推奨する」ではなく「推奨する」にとどめることとした。

以上のように、論文のランク付けと推奨度は厳格に整合性を持たせたが、推奨度とそれに対応する記述表現については、evidenceと臨床現場における受け入れや実施状況などを比較、考慮し、必ずしも一致しない表現をとったところもある。

## D. その他

本文に記載しきれないことや、説明を加えたり追加したりするほうが理解しやすいと考えられたことには、(解説)や(参考)を付加して補足を行った。また、引用文献はそれぞれの章ごとに記載することとした。

### 第1章 参考文献

- 1) Heyland D, Dhaliwal R, Drover JW, et al : Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult Patients. J Parenter Enteral Nutr. 2003 ; 27 : 355-373.
- 2) Kreyman KG, Berger MM, Deutz NEP, et al : ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Intensive care. Clinical Nutrition. 2006 ; 25 : 210-223.
- 3) Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al : Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient : Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. www.sccm.org

## 第2章 栄養管理の実際

### A. 栄養療法の開始と栄養法の選択

#### A-1 栄養療法の開始

“治療開始前に、体重減少、栄養歴、病態の重症度、理学的所見、腸管機能などから栄養評価を行うべきである (Grade E)”

栄養療法を開始する前には栄養評価を行うべきである。栄養評価は、病歴、栄養歴、投薬歴、理学的所見、身体計測、臨床データを利用して栄養状態を総合的に判断する方法である。更に栄養評価は情報を体系化し評価する意味において、専門家の判断を示すものである<sup>1)</sup>。栄養評価の目標は、栄養障害あるいはそのリスクを有する患者を特定すること、栄養管理計画作成に必要な情報収集をすること、栄養療法の適切なモニターを行うことである。通常は、血清蛋白質濃度(血清アルブミン、トランスフェリン、プレアルブミン)や身体計測が用いられ、特に血清アルブミン濃度の低下は、予後を左右する独立した危険因子であることが証明されている<sup>1, 2)</sup>。しかし、重症患者では、このような栄養評価の信頼性は確認されず、血清アルブミン値などは、血管透過性亢進や急性相蛋白合成の影響を受け、栄養状態を正確には反映しない。また、身体計測法を栄養状態や栄養療法の評価に用いるには信頼性が低く適切ではない<sup>2, 3)</sup>。それゆえ、evidenceは見当たらないが、栄養療法を開始する前の評価として、体重の減少量、入院前の栄養摂取状況、病態の重症度や合併症の有無、消化管の使用の可否などで評価しなければならない。

#### A-1 参考文献

- 1) ADAs definition for nutrition screening and assessment. J Am Diet Assoc. 1994 ; 94 : 838-839.
- 2) Martindale RG, Maerz LL : Management of perioperative nutrition support. Curr Opin Crit Care. 2006 ; 12 : 290-294.

- 3) Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C : The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003 ; 6 : 211-216.

## A-2 栄養療法の選択

“栄養療法を必要とする患者には、静脈栄養（PN）よりも経腸栄養（EN）を推奨する（Grade B）。”

Level I の1つ<sup>13)</sup> と Level II の12<sup>1~12)</sup> の無作為化試験、それらも対象に含まれる6つ<sup>14~19)</sup> のメタ分析で経腸栄養と静脈栄養を比較検討している。結果、死亡率に関しては無作為化試験12<sup>1~2), 4~13)</sup> で検討され、それらの中で1983年のRappらの頭部外傷患者に対し早期からのTPN（total parenteral nutrition）と従来法による経腸栄養を比較した論文<sup>1)</sup> でのみ経腸栄養で有意の死亡率の増加が報告（ $p < 0.001$ ）されている。ただし、両群間で投与熱量、窒素（=タンパク質）に有意の差がある（いずれもPN > ENであり、その差は、統計学的には熱量で $p = 0.001$ 、窒素で $p = 0.002$ である、ちなみに血糖値に関する記載はない）。同様にメタ分析の1つの論文で<sup>19)</sup> 経腸栄養が死亡率を有意に増加すると報告している。これは、ITT解析（intention to treat analysis）の手法を用いたメタ分析で、EN群の死亡率増加の要因をサブグループで検討すると、遅れて開始された（入室後72時間以降）経腸栄養群の死亡率によるとしている。この論文では、感染性合併症の増加の可能性はあるにせよ、ICU入室、もしくは受傷24時間以内にENを開始できない場合には、PNを実施すべきとしている。それ以外の無作為化試験とメタ分析では、両投与ルートによる死亡率の差はなかった。感染症発症率は、11の無作為化試験<sup>2~10), 12~13)</sup>、すべてのメタ分析で検討された。結果はいくつかの無作為化試験で経腸栄養で感染性合併症の減少が有意<sup>8, 12)</sup>、もしくはその傾向<sup>4, 5, 7, 13)</sup> が確認され、メタ分析では6つすべてで<sup>14~19)</sup> 有意の減少を示した。それ以外の項目では、経腸栄養を用いることで、感染症以外の合併症発生率減少<sup>18)</sup>、医療コスト軽減効果<sup>2, 6, 10, 12)</sup> が報告されている。在院日数短縮効果<sup>1, 2, 5, 8, 10, 12, 13, 16, 17, 18)</sup> では、1つの論文<sup>18)</sup> で有意の短縮が報告されている。人工呼吸器装着期間の検討<sup>1, 2, 8, 12, 16, 17)</sup> での有意差はない。

### 〈解説〉

重症患者管理において、経腸栄養を優先することは本邦においても十分認識され当然と考えられ、多くの施設で実施されている。しかし、その根拠となる論文では、死亡率に差は無いが、感染性合併症が有意に改善する点についてのみ合意が得られている、と言ったところである。この点には意外な感じを受けるかも知れない。この要因には、重症患者の疾患背景の多様性は当然として、本項の検討論文は1980年代からであるが、2001年には、van den Bergheらのintensive insulin therapy（IIT：G-Iで詳述）が報告され、重症病態で初期からの血糖値は死亡率に影響し、積極的に管理すべき項目と考えられるが、本項の無作為化試験のすべてがそれ以前の研究であり、各論文の血糖値の記載、血糖値管理の実施の有無、実際の血糖値範囲に統一が無い点が1点、また血糖値に関連する投与熱量設定の多寡に関する検討、および特にENでは各施設の栄養管理プロトコールに差異が存在していることなどが、死亡率に関する検討で差が認められない一因と考える。

## A-2 参考文献

- 1) Rapp RP, Young DB, Twyman D : The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients. *J Neurosurgery*. 1983 ; 58 : 906-912.
- 2) Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ : Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma : A randomized prospective trial. *J Trauma*. 1986 ; 26 : 882-891.
- 3) Hadley MN, Grahm TW, Harrington T : Nutritional support and neurotrauma : A critical review of early nutrition in forty-five acute head injury patients. *Neurosurgery*. 1986 ; 19 : 367-373.
- 4) Young B, Ott L, Twyman D, et al : The effect of nutritional support on outcome from severe head injury. *J Neurosurg*. 1987 ; 67 : 668-676.

- 5) Peterson VM, Moore EE, Jones TN, et al : Total enteral nutrition versus total parenteral nutrition after major torso injury : attenuation of hepatic protein reprioritization. *Surgery*. 1988 Aug ; 104 : 199-207.
- 6) Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, et al : Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery*. 1988 ; 104 : 727-733.
- 7) Moore FA, Moore EE, Jones TN, et al : TEN versus TPN following major abdominal trauma - Reduced septic morbidity. *J Trauma*. 1989 ; 29 : 916-923.
- 8) Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al : Enteral versus parenteral feeding : Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg*. 1992 ; 215 : 503-513.
- 9) Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, et al : Gut failure-predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients? *J Trauma*. 1994 ; 37 : 30-34.
- 10) Borzotta AP, Pennings J, Papasadero B, et al : Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma*. 1994 ; 37 : 459-468.
- 11) Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, et al : Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respi Crit Care Med*. 1995 ; 152 : 1545-1548.
- 12) Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al : Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis : Results of a randomized prospective trial. *British J Surg*. 1997 ; 84 : 1665-1669.
- 13) Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, et al : Enteral versus parenteral nutrition : A pragmatic study. *Nutrition*. 2001 ; 17 : 1-12.
- 14) Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al : Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications : The results of a meta-analysis. *Ann Surg*. 1992 ; 216 : 172-183.
- 15) Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al : Enteral compared with parenteral nutrition : A meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2001 ; 74 : 534-542.
- 16) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al : Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee : Canadian clinical practice guidelines for nutrition support. *Nutr*. 2003 ; 27 : 355-373.
- 17) Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al : Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*. 2004 ; 20 : 843-848.
- 18) Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J : A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2005 ; 33 : 213-220.
- 19) Simpson F, Doig GS : Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient : a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med*. 2005 ; 31 : 12-23.

## B. 経腸栄養

### B-1 経腸栄養の開始時期

“適切な呼吸管理が実施され循環状態が安定している症例では、入室時もしくは侵襲後 24 ～ 48 時間以内の早期に経腸栄養を少量から開始することを考慮すべきである (Grade C)。”

Level II の 10 の無作為化試験<sup>1～10)</sup>、2つのメタ解析<sup>11、12)</sup>で、早期経腸栄養とは入室時もしくは侵襲後 24 ～ 48 時間以内に開始するものとし、72 時間以降の栄養開始群 (経腸栄養、静脈栄養もしくは経口摂取) と比較している。結果、死亡率は、いずれの無作為化試験、メタ解析でも差は無かった。メタ分析では、Heyland ら<sup>11)</sup>の論文で感染性合併症の罹患率の減少傾向が示唆された。在院日数、人工呼吸器装着期間には差はなかった。もう一方の Marik PE, Zaloga GP<sup>12)</sup>のメタ分析では、感染性合併症の有意な減少と在院日数の短縮傾向が示された。これは 24 ～ 48 時間以内の早期経腸栄養実施は、72 時間以降の開始に比べ、腸管透過性の減少、炎症性サイトカインの活性化・放出の減弱が関連するため<sup>11、13)</sup>とされている。

## 〈解説〉

早期経腸栄養は勧められる栄養管理法である。ただし、早期に開始することのように投与量を増加し目標値まで到達するかは別の問題である。その点に関しては、B-7を参照されたい。例えば、やみくもに（開始当初に設定エネルギー全量を投与する等）行うことは有害であるとの可能性を示唆する<sup>13, 14, 15</sup>論文がある。特に投与栄養剤の逆流が多い場合には、投与量の調整、後述する消化管運動賦活調整剤の使用、もしくは経管栄養のチューブ先端を胃内から幽門後留置への変更等を考慮すべきである。経腸栄養の至適投与法の工夫が施設毎にスタッフが周知する必要がある。

引用したHeylandらのメタ分析<sup>11</sup>は、結果をガイドライン（Canadian Clinical Practice Guidelines）として提言しているが、2003年以降も新たな論文を検討し、ガイドラインの内容を改変更新し、インターネット上で閲覧可能なCritical Care Nutrition (<http://www.criticalcarenutrition.com/>)のClinical Practice Guidelines updateに掲載している。最新の2009.1.31版においても、新たに発表された論文を加えた、早期と72時間以降の経腸栄養開始の比較では、2003年版<sup>11</sup>同様、有意に感染性合併症が減少している（RR 0.77, 95% CI 0.43, 0.98,  $p=0.04$ ）。さらに72時間以降の開始群を静脈栄養+/経腸栄養なしと、経腸栄養のみのサブグループに分け解析している。静脈栄養+/経腸栄養なしとの比較では感染性合併症の減少傾向（RR 0.70, 95% CI 0.48, 1.02,  $p=0.06$ ）があり、72時間以降に開始した経腸栄養群との比較では、意外なことに感染性合併症減少効果はなかった（RR 0.79, 95% CI 0.51, 1.25,  $p=0.31$ ）。

## B-1 参考文献

- 1) Moore EE, Jones TN : Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—a prospective, randomized study. *J Trauma*. 1986 ; 26 : 874-881.
- 2) Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al : Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr*. 1990 ; 51 : 1035-1039.
- 3) Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al : Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma*. 1993 ; 34 : 639-643.
- 4) Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, et al : Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai*. 1996 ; 79 : 21-26.
- 5) Singh G, Ram RP, Khanna SK : Early post-operative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg*. 1998 ; 187 : 142-146.
- 6) Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al : Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *J Parenter Enteral Nutr*. 2000 ; 24 : 145-149.
- 7) Dvorak MF, Noonan VK, Belanger L, et al : Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury : a pilot study. *Spine*. 2004 ; 29 : E175-180.
- 8) Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al : Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin Nutr*. 2004 ; 23 : 527-732.
- 9) Malhotra A, Mathur AK, Gupta S : Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations : a prospective randomised study. *J Postgrad Med*. 2004 ; 50 : 102-106.
- 10) Peck MD, Kessler M, Cairns BA, et al : Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *J Trauma*. 2004 ; 57 : 1143-1149.
- 11) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al : Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee : Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2003 ; 27 : 355-373.
- 12) Marik PE, Zaloga GP : Early enteral nutrition in acutely ill patients : a systematic review. *Crit Care Med*. 2001 ; 29 : 2264-2270.
- 13) Kompan L, Kremzar B, Gadzijeve E, et al : Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med*. 1999 ; 25 : 157-161.
- 14) Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al : Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients : frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med*. 2001 ; 29 : 1955-1961.
- 15) Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al : Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients : results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr*. 2002 ; 26 : 174-181.
- 16) Artinian V, Krayem H, DiGiovine B : Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated

medical patients. Chest. 2006 ; 129 : 960-967.

## B-2 経腸栄養開始時の腸管機能の評価

“腸蠕動音、排便排ガスの確認が取れなくても経腸栄養を開始することを考慮すべきである (Grade B)。”

B-1で参照したLevel IIの10の無作為化試験<sup>1-10)</sup>では、腸蠕動音、排便排ガスの確認が取れなくても経腸栄養が開始され、ICU入室48時間以内に早期経腸栄養を安全に開始することが可能であると報告されている。ただし対象は大多数が外科術後患者である点は、考慮する必要がある。

ICU入室症例の30～70%の症例で消化管機能異常が発生し、それは疾病、発症前の患者状態、使用される呼吸器のモード、使用薬剤、代謝状態などが要因となる<sup>11)</sup>。ICU症例や術後消化管機能低下時には、腸管インテグリティ (integrity) 破綻が、次の3つの段階で進展する。まず粘膜バリア層の破綻、次に蠕動低下と粘膜層の萎縮、その後腸管関連リンパ組織 (GALT) 容量の減少である。一般に経腸栄養開始の基準となる腸管蠕動音は、確かに腸管運動を知る唯一のサインであるが、腸管インテグリティつまり、腸管のバリア機能、栄養吸収能を示唆するサインではない。

Kozarらは<sup>12)</sup>、循環状態が安定した後、まだ腸管蠕動音が聴取できる以前に経腸栄養を開始した場合、72時間以内に目標設定値に達する割合は30～80%とばらついているが、各施設の実情に合った経腸栄養プロトコルを用いれば、経腸栄養の達成度は目標値の70～85%に達すると報告している。

## B-2 参考文献

- 1) Moore EE, Jones TN : Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma-a prospective, randomized study. J Trauma. 1986 ; 26 : 874-881.
- 2) Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al : Very early nutrition supplementation in burned patients. Am J Clin Nutr. 1990 ; 51 : 1035-1039.
- 3) Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al : Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. J Trauma. 1993 ; 34 : 639-643.
- 4) Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V : Early nutritional support in severe traumatic patients. J Med Assoc Thai. 1996 ; 79 : 21-26.
- 5) Singh G, Ram RP, Khanna SK : Early post-operative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. J Am Coll Surg. 1998 ; 187 : 142-146.
- 6) Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al : Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. J Parenter Enteral Nutr. 2000 ; 24 : 145-149.
- 7) Dvorak MF, Noonan VK, Belanger L, et al : Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury : a pilot study. Spine. 2004 ; 29 : E175-180.
- 8) Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al : Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? Clin Nutr. 2004 ; 23 : 527-532.
- 9) Malhotra A, Mathur AK, Gupta S : Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations : a prospective randomised study. J Postgrad Med. 2004 ; 50 : 102-106.
- 10) Peck MD, Kessler M, Cairns BA, et al : Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. J Trauma. 2004 ; 57 : 1143-1149.
- 11) Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P : Prevention and treatment of gastrointestinal complications in patients on mechanical ventilation. Am J Respir Med. 2003 ; 2 : 395-411.
- 12) Kozar RA, McQuiggan MM, Moore EE, et al : Postinjury enteral tolerance is reliably achieved by a standardized protocol. J Surg Res. 2002 ; 104 : 70-75.

### B-3 経腸栄養開始時の循環状態の評価

“循環状態が不安定な症例（ショック状態、高容量カテコラミン投与時や、輸液・輸血にて循環補助を必要としている）では、経腸栄養は循環状態の安定が得られるまで開始を留保することを推奨する（Grade E）。”

該当する無作為化試験は、検索し得なかった。循環状態の安定を栄養療法の前提とし各種比較検討が行われているため、循環状態が不安定時を対象とした無作為化試験は行われていない。これは心肺蘇生時のアドレナリン投与と背景を同じにする。

重症病態の患者では、消化管機能の低下、敗血症、低血圧などがあり、経腸栄養を行うことで、腸管の微小循環障害に由来する非顕性の虚血再灌流障害のリスクの増加が懸念される。しかし腸管虚血は、経腸栄養に伴う合併症の中ではまれなもので、その頻度は1%以下である<sup>1, 2)</sup>。この合併症は、経鼻空腸チューブ留置例で報告されている<sup>3)</sup>。故に小腸経由で経腸栄養が実施されている症例で低血圧（平均動脈圧< 60mmHg）が出現した場合には注入を留保すべきであり、なかんずく当該患者が循環状態安定維持のためのカテコラミンを使用開始すべき状況、もしくは昇圧薬の増量を余儀なくされる状況では注入を留保すべきである。

ただし昇圧薬使用中でもそれが低容量である、もしくは循環状態が安定している場合には、胃内ないし小腸内投与は、十分な注意の元で可能である<sup>4)</sup>。しかし、その場合でも腹満、腹痛、鼓腸、胃内逆流もしくは残量の増加、排便量の減少、腸蠕動音の減弱、他に説明のつかない代謝性アシドーシスの進行が認められる場合には、腸管機能不全、腸管虚血の早期兆候の可能性を念頭に精査すべきである。経腸栄養時の看護スタッフの十分な観察が重要であり、限界を認識する必要がある。

#### B-3 参考文献

- 1) McClave SA, Chang WK : Feeding the hypotensive patient : Does enteral feeding precipitate or protect against ischemic bowel? *Nutr Clin Pract.* 2003 ; 18 : 279-284.
- 2) Melis M, Fichera A, Ferguson MK : Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding : A complication of postoperative enteral nutrition. *Arch Surg.* 2006 ; 141 : 701-704.
- 3) Zaloga GP, Roberts PR, Marik P : Feeding the hemodynamically unstable patient : A critical evaluation of the evidence. *Nutr Clin Pract.* 2003 ; 18 : 285-293.
- 4) Kozar RA, McQuiggan MM, Moore EE, et al : Postinjury enteral tolerance is reliably achieved by a standardized protocol. *J Surg Res.* 2002 ; 104 : 70-75.

### B-4 経胃内栄養と小腸内（幽門後）栄養

“両投与方法とも選択可能な投与経路である。誤嚥の危険が高い、または胃内投与が実施できない場合には、小腸にチューブを留置して経腸栄養を行うことを考慮すべきである（Grade C）。”

Level I の 11 の無作為化試験<sup>1~11)</sup>、3つのメタ解析<sup>12~14)</sup>で、急性期の経管栄養投与方法としての胃内投与と小腸内投与について比較検討している。死亡率は、すべての論文で差を認めなかった。懸念される肺炎発生率は、無作為化試験、メタ解析の各々1論文<sup>3, 12)</sup>でのみ、小腸内投与で有意の低下を報告している。そのメタ分析<sup>12)</sup>では、Taylorらの無作為化試験の論文<sup>3)</sup>を含まなければ、有意差はないとサブ解析している。ICU在室日数は、無作為化試験の2つの論文<sup>5, 9)</sup>で胃内投与群で有意に短縮したと報告されている。

挿入の簡便さ、早期の開始が可能である点では胃内投与が優れている。逆に術後症例で術中にチューブを小腸内留置している症例、胃内投与で各種工夫をしても胃内排出遅延により胃内に残留、胃管からの逆流があり、栄養剤投与が実施不能の場合には、小腸内留置による栄養法への切り替えを考慮すべきである。どの程度の胃内残量が問題となるかは、各施設で用いているプロトコル（胃内残量の確認間隔、容量）により論文ごとに異なるが、1回の胃内残量としておおよそ200～250mL以上とされている（詳細はH-3参照）。

#### B-4 参考文献

- 1) Montecalvo MA, Steger KA, Farber HW, et al : Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. The Critical Care Research Team. Crit Care Med. 1992 ; 20 : 1377-1387.
- 2) Kortbeek JB, Haigh PI, Doig C : Duodenal versus gastric feeding in ventilated blunt trauma patients : a randomized controlled trial. J Trauma. 1999 ; 46 : 992-996.
- 3) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al : Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. Crit Care Med. 1999 ; 27 : 2525-2531.
- 4) Kearns LJ, Chin D, Mueller L, et al : The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding : A randomized clinical trial. Crit Care Med. 2000 ; 28 : 1742-1746.
- 5) Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al : Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. J Parenter Enteral Nutr. 2000 ; 24 : 145-149.
- 6) Boivin MA, Levy H : Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill. Crit Care Med. 2001 ; 29 : 1916-1919.
- 7) Day L, Stotts NA, Frankfurt A, et al : Gastric versus duodenal feeding in patients with neurological disease : a pilot study. J Neurosci Nurs. 2001 ; 33 : 148-149, 155-159.
- 8) Esparza J, Boivin MA, Hartshorne MF, et al : Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients. Intensive Care Med. 2001 ; 27 : 660-664.
- 9) Davies AR, Froome PR, French CJ, et al : Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. Crit Care Med. 2002 ; 30 : 586-590.
- 10) Montejo JC, Grau T, Acosta J, et al : Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. Crit Care Med. 2002 ; 30 : 796-800.
- 11) Neumann DA, DeLegge MH : Gastric versus small-bowel tube feeding in the intensive care unit : a prospective comparison of efficacy. Crit Care Med. 2002 ; 30 : 1436-1438.
- 12) Heyland DK, Drover JW, Dhaliwal R, et al : Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically ill : Role of small bowel feeding. J Parenter Enteral Nutr. 2002 ; 26 (Suppl) : S51-S55.
- 13) Marik PE, Zaloga GP : Gastric versus post-pyloric feeding : a systematic review. Crit Care. 2003 ; 7 : R46-51.
- 14) Ho KM, Dobb GJ, Webb SA : A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients : a meta-analysis. Intensive Care Med. 2006 ; 32 : 639-649.

#### B-5 経管栄養と誤嚥の危険性

“経腸栄養実施中には、常に誤嚥の危険度の評価し、胃内停滞により逆流のリスクが疑われる症例では、リスクを減じる手段を考慮すべきである (Grade E).”

その手段には、以下の項目が挙げられる。

“a. ベッドの頭部 (上半身) を 30 ~ 45° 挙上することを考慮すべきである (Grade C).”

“b. 消化管蠕動促進薬を考慮すべきである (Grade C).”

“c. 誤嚥の高リスク症例や胃内投与不耐症 (intolerance) では、持続注入に切り替えることを考慮すべきである (Grade C).”

“d. チューブ先端を幽門後へ進めて留置することを考慮すべきである (Grade C).”

##### B-5-a. ベッドの頭部 (上半身) を 30 ~ 45° 挙上することを考慮すべきである (Grade C)

Level I の 1 つ<sup>1)</sup>、Level II の 1 つ<sup>2)</sup> の無作為化試験で挿管下呼吸管理症例での経管栄養時の体位 (上半身挙上位と仰臥位) による肺炎発症率の比較をしている。肺炎発症率は、Drakulovic らの報告<sup>2)</sup> では、上半身挙上群で有意に肺炎発症率が低く、van Nieuwenhoven らの報告<sup>1)</sup> では、上半身挙上目標を 45° としたが、実際には平均 28° であり、コントロール群は 10° に挙上していたが、その角度の比較では肺炎発症率に差が無かった。詳細は H-4 参照。

#### B-5-b. 消化管蠕動促進薬を考慮すべきである (Grade C)

Level I の1つ<sup>1)</sup>、Level II の8つ<sup>2~9)</sup> の無作為化試験と、1つのメタ分析<sup>10)</sup> が消化管蠕動促進薬の使用の効果を検討している。比較対象毎に各論文を見てみると、まず薬剤とプラセボの比較では、エリスロマイシン (IV : 静注投与)、メトクロプラミド (IV, NG : 経胃投与)、ナロキソン (NG) の3薬剤が検討対象となっている。

エリスロマイシン (IV) の効果を3つの論文が報告している<sup>2~4)</sup>。3論文とも胃管逆流の多い症例 (> 250ml) や持続注入、嘔吐症例での中断が投与により有意に少なくなる、栄養投与遂行率が有意に改善すると報告している、Berne ら<sup>3)</sup> は死亡率、肺炎発症率も比較しているが投与の有無による差はなかった。

メトクロプラミドでは、1つの論文でNG投与<sup>1)</sup> (Level I の論文)、もう一方ではIV<sup>6)</sup> で比較している。Yavagal らの報告<sup>1)</sup>、Nursal らの報告<sup>6)</sup> とも、死亡率、肺炎発症率に差がなかった。

麻薬拮抗薬ナロキシソンのNGでは、オピオイドによる鎮痛症例での検討で、肺炎発症率の改善 ( $p=0.04$ )、胃管からの逆流の減少 ( $p=0.03$ ) が認められたが、死亡率、人工呼吸器装着期間、ICU 滞在日数に差がなかった<sup>5)</sup>。

次にエリスロマイシンとメトクロプラミドの比較<sup>7)</sup> では、やはり死亡率、肺炎発症率に差がなかったが、両薬剤とも有意に胃内逆流が減り、栄養剤の注入効率が上がったと報告している。また、エリスロマイシンとメトクロプラミド併用とエリスロマイシン単独投与 (両薬剤とも静注投与) での比較<sup>8)</sup> では、やはり死亡率、肺炎発症率に差がなかったが、併用群で、栄養投与カロリーの7日目の目標値に対する達成率、胃内逆流量の減少が有意であった。胃内留置+エリスロマイシン投与と幽門後留置の比較では死亡率、肺炎発症率、栄養投与指標のすべてに差がなかった。

#### B-5-c. 誤嚥の高リスク症例や胃内投与不耐症 (intolerance) では、持続注入に切り替えることを考慮すべきである (Grade C)

Level II の5つ<sup>1~5)</sup> の無作為化試験が持続注入と間歇注入での死亡率、感染性発生率、在院日数については有意差なく、投与量の差異、下痢の発生率では、Hiebert ら<sup>3)</sup> は持続投与で目標熱量への到達、下痢の発生頻度減少が有意であると報告している。詳細は H-5 参照

#### B-5-d. チューブ先端を幽門後へ進めて留置することを考慮すべきである (Grade C)

B-4 を参照。

#### 〈解説〉

経管栄養を開始しても、思い通りに実施できないことは重症例であるほどよく経験する。それに対して本項で述べた対策は、各施設で工夫し実施され、それにより経腸栄養の成功率が上がり、合併症が低減する<sup>1)</sup> ことが期待できる。薬剤に関しては、ここで述べられているものに加え、本邦では消化管運動改善を目的に胃内排泄促進では、クエン酸モサプリド、六君子湯<sup>2)</sup>、大腸蠕動、排便促進目的にジノプロスト (プロスタグランディン F2a)、大建中湯等がその薬理効果、使用経験に基づき用いられている。上半身挙上 (セミファウラー位) に関しては、指示角度と実際の患者挙上角度の乖離 (概して指示角度より挙上されていない) を無くすることが存外重要であること、血圧低下等により挙上できない場合があることなどを医師、スタッフ間で認識し、その場合、経管栄養法をどのようにして実施するかに対応マニュアルを作成しておくことが大切である。

#### B-5 参考文献

##### B-5-a

- 1) van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al : Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia : a randomized study. Crit Care Med. 2006 ; 34 : 396-402.
- 2) Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al : Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients : a randomised trial. Lancet. 1999 ; 354 : 1851-1858.

##### B-5-b

- 1) Yavagal DR, Karnad DR, Oak JL : Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube

- feeding : A randomized controlled trial. Crit Care Med. 2000 ; 28 : 1408-1411.
- 2) Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT, et al : Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. Crit Care Med. 2000 ; 28 : 2334-2337. Comment in : Crit Care Med. 2000 ; 28 : 2657-2659.
  - 3) Berne JD, Norwood SH, McAuley CE, et al : Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients : a randomized, controlled trial. J Trauma. 2002 ; 53 : 422-425.
  - 4) Reignier J, Bensaid S, Perrin-Gachadoat D, et al : Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. Crit Care Med. 2002 ; 30 : 1237-1241.
  - 5) Meissner W, Dohrn B, Reinhart K : Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. Crit Care Med 2003 ; 31 : 776-780.
  - 6) Nursal TZ, Erdogan B, Noyan T, et al : The effect of metoclopramide on gastric emptying in traumatic brain injury. J Clin Neurosurg. 2007 ; 14 : 344-348.
  - 7) MacLaren R, Kiser TH, Fish DN, et al : Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients. J Parenter Enteral Nutr. 2008 ; 32 : 412-419.
  - 8) Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ, et al : Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness : One drug or two? Crit Care Med. 2007 ; 35 : 2561-2567.
  - 9) Boivin MA, Levy H : Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill. Crit Care Med. 2001 ; 29 : 1916-1919.
  - 10) Booth CM, Heyland DK, Paterson WG : Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting : A systematic review of the evidence. Crit Care Med. 2002 ; 30 : 1429-1435.

#### B-5-c

- 1) Bonten MJ, Gaillard CA, van der Hulst R, et al : Intermittent enteral feeding : The influence on respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive-care-unit patients. Am J Respir Crit Care Med. 1996 ; 154 : 394-399.
- 2) Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, et al : Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in trauma patients : Perceptions and practice. Nutr Clin Pract. 2002 ; 17 : 118-122.
- 3) Hiebert JM, Brown A, Anderson RG, et al : Comparison of continuous vs intermittent tube feedings in adult burn patients. J Parenter Enteral Nutr. 1981 ; 5 : 73-75.
- 4) Kocan MJ, Hickisch SM : A comparison of continuous and intermittent enteral nutrition in NICU patients. J Neurosci Nurs. 1986 ; 18 : 333-337.
- 5) MacLeod JB, Lefton J, Houghton D, et al : Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. J Trauma. 2007 ; 63 : 57-61.

#### B-5 (解説)

- 1) McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, et al : North American summit on aspiration in the critically ill patient : Consensus statement. J Parenter Enteral Nutr. 2002 ; 26 : S80-S85.
- 2) 巽博臣, 升田好樹, 今泉均ほか : 胃内容の停滞した ICU 患者に対して六君子湯が有効であった 3 症例. 日本集中治療医学会誌. 2009 ; 16 : 187-190.

#### B-6 経腸栄養実施時の投与エネルギー設定

“ 栄養療法開始に際し、推算式による計算値もしくは間接熱量計による測定結果を用いて目標投与エネルギーを設定することを推奨する (Grade E)。”

推算式と間接熱量測定結果からの投与熱量設定法の比較は、Level I の無作為化試験が1つ<sup>1)</sup>あるのみである。熱傷患者を対象とし、推算式 (Currei の式) と間接熱量測定による栄養所要量に基づき経腸栄養を行ったが、両群間で死亡率、在院日数に差がなかった。

侵襲下生体の消費エネルギーは、神経内分泌系、免疫系の賦活化が起こり生体恒常性の維持目的で合目的的に増加する。その消費エネルギーは、生体からの内因性エネルギーと、生体外から投与される外因性エネルギー (= 栄養投与) により賄われる。特に高度侵襲下急性期 (侵襲後数日) では神経-内分泌反応の変化により、外因性エネルギーの利用はもっぱら制限され内因性エネルギーが使用される。更に変化する病態、治療薬としてのカテコラミ

ン、ステロイド等の影響を考慮したうえで、生体反応に応じた投与エネルギー量設定を行うことは容易ではない。現状では重症病態での個々の患者への至適エネルギー投与量は分かっていない<sup>2)</sup>。そのような中では、各種推算式、間接熱量測定といった方法を用い、個々の症例のエネルギー消費量/必要量を考慮して決定するのがよい、投与目標値（ゴール）を明確に設定してから栄養療法を開始することが重要である。それは、栄養管理に関わるスタッフにも周知される必要がある。エネルギー必要量の決定の推算式は数多く<sup>3)</sup>報告されている。本邦では主に簡易式(25kcal/kg/day)、Harris-Benedict式からの算出、もしくは間接熱量計による測定結果のいずれかが用いられている。推算式を用いる場合には、個々の症例を間接熱量計で測定した結果を用いる場合に比べ、正確さを欠く可能性が高く十分に注意が必要である<sup>4)</sup>。特に肥満症例で間接熱量計を用いないでエネルギー必要量を推算式から算出した場合には、得られた必要量は非常に正確さを欠いたものとなる<sup>5, 6, 7)</sup>。

肥満症例への投与<sup>8, 9, 10, 11)</sup>では、一定の制限が必要であり、BMI > 30の肥満症例では、実際の経腸栄養目標値は、設定エネルギー必要量の60～70%、あるいは実体重の11～14kcal/kg（実体重）/day（もしくは理想体重に換算して22～25kcal/kg/day）を超えるべきではない。タンパク質投与量は、BMI 30～40の範囲の肥満症例では $\geq 2.0\text{g/kg}$ （IBW）/day、BMI  $\geq 40$ では $\geq 2.5\text{g/kg}$ （IBW）/dayが供給されるべきである。必要エネルギー量の決定は、上述のごとく間接熱量測定結果から求めることが奨められる。

#### B-6 参考文献

- 1) Saffle JR, Larson CM, Sullivan J : A randomized trial of indirect calorimetry-based feedings in thermal injury. *J Trauma*. 1990 ; 30 : 776-82.
- 2) Stapleton RD, Jones N, Heyland DK : Feeding critically ill patients : what is the optimal amount of energy? *Crit Care Med*. 2007 ; 35 : S535-540.
- 3) Foster GD, Knox LS, Dempsey DT, et al : Caloric requirements in total parenteral nutrition. *J Am Coll Nutr*. 1987 ; 6 : 231-253.
- 4) Walker RN, Heuberger RA : Predictive equations for energy needs for the critically ill. *Respir Care*. 2009 ; 54 : 509-521.
- 5) Ireton-Jones CS : Considerations in feeding obese patients : a review of a classic article. *Nutr Clin Pract*. 2002 ; 17 : 190-191.
- 6) Ireton-Jones CS, Francis C : Obesity : nutrition support practice and application to critical care. *Nutr Clin Pract*. 1995 ; 10 : 144-149.
- 7) Amato P, Keating KP, Quercia RA, Karbonic J : Formulaic methods of estimating calorie requirements in mechanically ventilated obese patients : a reappraisal. *Nutr Clin Pract*. 1995 ; 10 : 229-232.
- 8) Dickerson RN, Rosato EF, Mullen JL : Net protein anabolism with hypocaloric parenteral nutrition in obese stressed patients. *Am J Clin Nutr*. 1986 ; 44 : 747-755.
- 9) Pasulka PS, Kohl D : Nutrition support of the stressed obese patient. *Nutr Clin Pract*. 1989 ; 4 : 130-132.
- 10) Burge JC, Goon A, Chohan PS, et al : Efficacy of hypocaloric total parenteral nutrition in hospitalized obese patients : a prospective, double-blind randomized trial. *J Parenter Enteral Nutr*. 1994 ; 18 : 203-207.
- 11) Shirora SA : Nutrition support of the obese patient. *Nutr Clin Care*. 1999 ; 2 : 1999.

#### B-7 投与エネルギー増量計画の実際

“開始後は1週間を目処に目標量の少なくとも50%以上を目指し増量することを推奨する。積極的に投与量増加をはかる場合（少なくとも目標量の80%以上）には、施設の実情にあったプロトコルの作成が望ましい（grade E）。”

Level Iの2つの無作為化試験<sup>1, 3)</sup>、クラスター（グループ）無作為化試験の2論文<sup>2, 4)</sup>で投与エネルギー量の検討が行われている。この2つの検討はその方向が少し異なっている。前者の無作為化試験の2つの論文<sup>1, 3)</sup>では比較対象は、経腸栄養開始後通常行われている漸増法と最初から積極的に設定目標熱量を投与する方法を比較している。一方後者<sup>2, 4)</sup>では、従来法（胃内逆流量で増減する）とエビデンスに基づき作成したプロトコルに従い実施する経腸栄養法を比較している。死亡率に関しては4つの報告すべてに記載があり、後者のMartinらの論文<sup>2)</sup>ではプロトコルの使用群で死亡率の低下傾向（ $p=0.058$ ）を示しているが、他の3つでは差がなかった。感染症発症率は、前者のTaylorら<sup>1)</sup>のみが報告しており有意な肺炎の低下（ $p=0.02$ ）を示している。在院（室）日数は、

3つの論文で<sup>2, 3, 4)</sup>検討されており、その中でMartinら<sup>2)</sup>だけが在院日数に限って有意の低下 ( $p=0.003$ ) を示している。また、投与エネルギーに関しては、前者の2つの論文で3つの論文が積極的介入群で有意に多いとしている。

早期に経腸栄養を開始することは大切であるが、設定した投与エネルギーをどう計画して増量投与するかは検討課題である。この結果からは、徐々にしかし確実に設定投与エネルギーを投与できる（各施設の実情にあった）プロトコルの作成が重要であることがわかる。逆に開始当初からのやみくもな量の投与（ex. 開始当日に設定目標量を投与する）が有害であることは無作為化試験でない2つの論文<sup>5, 6)</sup>（Level III）で示されている。また、経腸栄養開始後の「総消費エネルギー量－総実投与エネルギー」がどの程度の不足で問題となるか、それが予後にどのような影響を与えるかは重要な検討課題であるが、それを検討した2つのコホート研究<sup>7, 8)</sup>では、2つの論文の間で統一した結果は得られていない。スタッフによる詳細な観察により、無理せず安全を確保しながら確実に投与する、各施設の実情に合った経腸栄養法の確立が重要といえる。

#### B-7 参考文献

- 1) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al : Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med.* 1999 ; 27 : 2525-2531.
- 2) Martin CM, Doig GS, Heyland DK, et al : Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ.* 2004 ; 170 : 197-204.
- 3) Desachy A, Clavel M, Vuagnat A, et al : Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients. *Intensive Care Med.* 2008 ; 34 : 1054-1059.
- 4) Doig GS, Simpson F, Finfer S, et al : Nutrition Guidelines Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults : a cluster randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 ; 300 : 2731-2741.
- 5) Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al : Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients : frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med.* 2001 ; 29 : 1955-1961.
- 6) Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al : Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients : results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2002 ; 26 : 174-181.
- 7) Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, et al : Caloric intake in medical ICU patients : consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest.* 2003 ; 124 : 297-305.
- 8) Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, et al : Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 2005 ; 24 : 502-509.

#### B-8 目標設定エネルギー量に到達できない場合

“経腸栄養開始7～10日に至ってもその時点で目指すエネルギーに到達することができない場合は、静脈栄養の併用を考慮すべきである（Grade E）。”

Level IIの5つの無作為化試験<sup>1～5)</sup>と、2つのメタ分析で経腸栄養単独と経腸経静脈栄養併用を比較している。死亡率は、そのすべてで有意差がなかった。感染症発症率は2つの無作為化試験<sup>4, 5)</sup>と2つのメタ分析で検討しているが、やはり差がなかった。在院日数、人工呼吸器装着期間も同様であった。コストは2つの無作為化試験<sup>4, 5)</sup>で調べているが、併用群で高額であった。

経腸栄養開始時に静脈栄養を併用することは、効果のメリットがなくコストが掛かり勧められない。すでに経腸栄養を開始している症例で、7～10日が経過する以前に静脈栄養を併用することは、避けるべきである。経腸栄養開始後に栄養投与量の増量ができない場合には、その原因を検索して、経腸栄養の適応であれば、各種投与上の工夫を試みる（B-5）のが常套手段といえる。経腸栄養開始後7～10日経っても、目標設定エネルギーに経腸栄養単独で到達することができない場合に初めて、静脈栄養の併用を考慮する。重症患者管理目的で中心静脈カテーテルを挿入している症例でも、安易に早期から経腸栄養と併用することは勧められない。

**B-8 参考文献**

- 1) Herndon DN, Stein MD, Rutan TC, et al : Failure of TPN supplementation to improve liver function, immunity, and mortality in thermally injured patients. J Trauma. 1987 ; 27 : 195-204.
- 2) Herndon DN, Barrow RE, Stein M, et al : Increased mortality with intravenous supplemental feeding in severely burned patients. J Burn Care Rehabil. 1989 ; 10 : 309-313.
- 3) Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, et al : Gut failure- predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients? J Trauma. 1994 ; 37 : 30-34.
- 4) Chiarelli AG, Ferrarello S, Piccioli A, et al : Total enteral nutrition versus mixed enteral and parenteral nutrition in patients in an intensive care unit. Minerva Anestesiol. 1996 ; 62 : 1-7.
- 5) Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, et al : Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. Intensive Care Med. 2000 ; 26 : 893-900.
- 6) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al : Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee : Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. J Parenter Enteral Nutr. 2003 ; 27 : 355-373.
- 7) Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, et al : Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients : harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. Intensive Care Med. 2004 Aug ; 30 : 1666-1671.

**B-9 タンパク質投与量の設定**

“経腸栄養開始後タンパク質投与量を 1.2 ～ 2.0g/kg/day に調整することを考慮すべきである (Grade E).”

タンパク質投与量が生命予後、感染症発症率に関与することを検討した無作為化試験は検索し得なかった。重症患者での至適タンパク質投与量は Level III の 4 つの論文<sup>1~4)</sup> で検討されている。窒素投与量として 0.24gN/kg/day、タンパク質に換算して 1.5g/kg/day であると考えられる。

栄養管理介入中のタンパク質供給量については、その妥当性を常にアセスメントする。一般症例に投与する標準的な経腸栄養剤では非タンパク質カロリー-窒素比 (NPC/N) が 150 以上と高く、重症病態の症例に使用時には、表記の投与量を目指しタンパク質追加による補正を行う<sup>5)</sup>。特別な肥満のない BMI < 30 の患者では、1.2 ～ 2.0g/kg/day (実測体重あたり) の範囲内でタンパク質を供給すべきである。低栄養状態にある患者や熱傷症例では、前者では治療開始時のタンパク質貯蔵量の減少があるため、また後者では過大侵襲による尿中への窒素喪失や創面からのタンパク質の逸失により、設定投与量を 1.2 ～ 2.0g/kg/day より増量した方が良い可能性がある。ただし、いずれの場合でもタンパク質投与により腎臓への負荷が増し、高齢者、腎機能低下症例ではそれにより BUN 値上昇、腎機能悪化の可能性あることを念頭に常に検査値の推移に留意すべきである。

**B-9 参考文献**

- 1) Wolfe RR, Goodenough RD, Burke JF, et al : Response of protein and urea kinetics in burn patients to different levels of protein intake. Ann Surg. 1983 ; 197 : 163-171.
- 2) Shaw J, Wildbore M, Wolfe R : Whole body proteinkinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. Ann Surg. 1987 ; 205 : 288-294.
- 3) Larsson J, Lennmarken C, Martensson J, et al : Nitrogen requirements in severely injured patients. Br J Surg. 1990 ; 77 : 413-416.
- 4) Ishibashi N, Plank L, Sando K, et al : Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. Crit Care Med. 1998 ; 26 : 1529-1535.
- 5) Stroud M : Protein and the critically ill : Do we know what to give? Proc Nutr Soc. 2007 ; 66 : 378-383.

## C. 経腸栄養療法の成分調整、免疫学的栄養管理

### C-1 アルギニン強化栄養剤

“アルギニンを強化した免疫調整栄養剤を重症度の高い集中治療患者に対して使用することは推奨されない(Grade B)。比較的重症度の低い集中治療患者に対する使用は考慮してもよい(Grade C)。”

アルギニンは免疫機能を改善するとされており、特に術前投与の有効性などが報告されている。しかし、敗血症などの集中治療患者ではアルギニン強化により一酸化窒素(NO)が過剰に産生され、微小循環に悪影響をおよぼす可能性が問題視されている。

Galbanら<sup>1)</sup>は、敗血症患者に対してアルギニンを強化した栄養剤を使用した群の死亡率が19%で、対照群(32%)に比べて有意に低下したと報告した( $p < 0.05$ )。逆に、Dentら<sup>2)</sup>は、アルギニンを強化した免疫調整栄養剤を投与した敗血症患者の死亡率が通常の栄養剤投与群に比べて有意に高かったと報告している(20% vs 10%,  $p < 0.05$ )。これら2つの文献を含む22文献(Level Iの5文献<sup>1~5)</sup>、Level IIの17文献<sup>6~22)</sup>をメタ解析すると、集中治療患者に対するアルギニン強化栄養剤の使用は死亡率に影響しなかった<sup>23)</sup>。サブグループ解析では、重症度の高い症例で死亡率がやや上昇し、重症度が低い症例では低下する傾向がみられた。SCCM/ASPENのガイドライン<sup>24)</sup>でも、アルギニン強化免疫調整栄養剤は軽度・中等度の敗血症では安全であるが、高度の敗血症患者に使用された場合は危険となりうると記載されている。

感染性合併症に関して、Brownら<sup>6)</sup>やConejeroら<sup>7)</sup>は、アルギニン強化栄養剤の投与によって発生率が有意に低下したと報告した。しかし、感染症について記載されている14文献<sup>1~14)</sup>のメタ解析<sup>23)</sup>では、アルギニン強化栄養剤投与の有無によって感染性合併症の発生に差はみられず、この結果は重症度別や外傷/非外傷に分けたサブグループ解析でも同様であった。一方、このメタ解析では、アルギニン強化栄養剤の投与でICU在室日数は有意に短縮し( $p = 0.02$ )、在院日数、人工呼吸期間は短縮する傾向が示されている<sup>23)</sup>。

以上より、集中治療患者に対するアルギニン強化栄養剤の使用は、比較的重症度の低い症例に対しては考慮してもよいが、重症度の高い症例では悪影響をおよぼす可能性があるため推奨されない。なお、これらの報告はアルギニン単独の効果を比較したのではなく、市販の免疫調整栄養剤を用いているものが多いため、他の栄養素の影響を考慮する必要がある。

#### C-1 参考文献

- Galbán C, Montejo JC, Mesejo A, et al : An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2000 ; 28 : 643-648.
- Dent DL, Heyland DK, Levy H : Immunonutrition may increase mortality in critically ill patients with pneumonia : results of a randomized trial. *Crit Care Med.* 2003 ; 30 : 17-20.
- Bower RH, Cerra FB, Bershady B, et al : Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients : results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med.* 1995 ; 23 : 436-449.
- Caparrós T, Lopez J, Grau T : Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *J Parenter Enteral Nutr.* 2001 ; 25 : 299-308.
- Kieft H, Roos A, Bindels A, et al : Clinical Outcome of an Immune Enhancing Diet in a Heterogenous Intensive Care population. *Intensive Care Med.* 2005 ; 31 : 524-532.
- Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larssen CA, et al : Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy.* 1994 ; 14 : 314-320.
- Conejero R, Bonet A, Grau T, et al : Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome : a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition.* 2002 ; 18 : 716-721.

- 8) Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, et al : Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma*. 1994 ; 37 : 607-615.
- 9) Kudsk KA, Minard G, Croce MA, et al : A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg*. 1996 ; 224 : 531-540.
- 10) Engel JM, Menges T, Neuhäuser C, et al : Effects of various feeding regimens in multiple trauma patients on septic complications and immune parameters. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1997 ; 32 : 234-239.
- 11) Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, et al : Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma*. 1997 ; 42 : 933-940.
- 12) Rodrigo Casanova MP, García Peña JM : The effect of the composition of the enteral nutrition on infection in the critical patient. *Nutr Hosp*. 1997 ; 12 : 80-84.
- 13) Tsuei BJ, Bernard AC, Barksdale AR, et al : Supplemental enteral arginine is metabolized to ornithine in injured patients. *J Surg Res*. 2005 ; 123 : 17-24.
- 14) Wibbenmeyer LA, Mitchell MA, Newel IM, et al : Effect of a fish oil and arginine-fortified diet in thermally injured patients. *J Burn Care Res*. 2006 ; 27 : 694-702.
- 15) Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N, et al : Effect of enteral nutrient on in vitro tests of immune function in ICU patients : a preliminary report. *Nutrition*. 1990 ; 6 : 84-87.
- 16) Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al : Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1990 ; 14 : 225-236.
- 17) Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, et al : Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *J Trauma*. 1997 ; 42 : 793-802.
- 18) Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, et al : Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition*. 1998 ; 14 : 165-172.
- 19) Atkinson S, Sieffert E, Bihari D : A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med*. 1998 ; 26 : 1164-1172.
- 20) Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al : Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis : results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med*. 2003 ; 29 : 834-840.
- 21) Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S, et al : Comparison of a immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *J Med Assoc Thai*. 2003 ; 86 : 552-561.
- 22) Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al : Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis : outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med*. 2008 ; 36 : 131-144.
- 23) January 31st 2009 Canadian Clinical Practice Guidelines update. <http://www.criticalcarenutrition.com>
- 24) Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al : Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient : Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Crit Care Med*. 2009 ; 37 : 1757-1761.

## C-2 グルタミン強化経腸栄養

“グルタミンを強化した経腸栄養の投与は熱傷や外傷患者で考慮すべきである (Grade C)。その他の集中治療患者に対するグルタミン強化経腸栄養の投与を推奨する十分なデータはない (Grade D)。”

グルタミンは抗酸化反応、免疫機能、heat shock protein 産生などに関与し、様々な有効性を発揮する条件付き必須アミノ酸である。消化管においては腸上皮細胞の栄養となり、腸管の integrity を維持する。

集中治療患者に対するグルタミン強化経腸栄養の有効性について、Garrel ら<sup>1)</sup>は、グルタミン強化により有意に死亡率が低下した (10% vs 50%、 $p < 0.05$ ) と報告しているが、この報告は熱傷患者を対象としたものであった。しかし、その他の報告ではグルタミン強化栄養の死亡率に関する有効性は認められておらず、集中治療患者を対象とした9論文 (Level I の1論文<sup>2)</sup>、Level II の8論文<sup>1, 3~9)</sup>のメタ解析の結果では、グルタミン強化栄養剤投与の有無によって死亡率に差はみられなかった<sup>10)</sup>。

感染性合併症に関しては3論文の報告がある。Houdijkら<sup>3)</sup>は、外傷患者においてグルタミン強化栄養投与により肺炎、菌血症、敗血症の発生が有意に低下した( $p < 0.02$ )と報告し、また、Zhouら<sup>4)</sup>は、熱傷患者において創感染の発生率が有意に低下した( $p < 0.05$ )と報告している。しかし、混合型ICU患者を対象としたHallら<sup>2)</sup>の報告では、グルタミン強化栄養の感染症発生に対する有効性は示されなかった。在院日数に関する記載のあった5論文(Level II)のメタ解析では、グルタミン強化栄養の投与により有意に在院日数が短縮した( $p = 0.002$ )が、これらは外傷<sup>3, 5, 6)</sup>と熱傷<sup>4, 7)</sup>を対象とした検討であった<sup>10)</sup>。

したがって、グルタミンを強化した経腸栄養剤の投与は、熱傷や外傷患者では死亡率の改善、感染性合併症発生率の低下、在院日数短縮などの点から考慮すべきといえる。しかし、その他の集中治療患者に対してグルタミン強化栄養剤をルチンに投与することは、有効性が確認されていないため推奨されない。グルタミンを経腸的に用いる際、これまでの報告から推奨投与量は0.3～0.5g/kg/dayと考えられる。

### C-2 参考文献

- 1) Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al : Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements : a prospective, controlled, randomized clinical trial. Crit Care Med. 2003 ; 31 : 2444-2449.
- 2) Hall JC, Dobb G, Hall J, et al : A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. Intensive Care Med. 2003 ; 29 : 1710-1716.
- 3) Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al : Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. Lancet. 1998 ; 352 : 772-776.
- 4) Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, et al : The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns : a randomized, double-blind, controlled clinical trial. J Parenter Enteral Nutr. 2003 ; 27 : 241-245.
- 5) Brantley S, Pierce J : Effects of enteral glutamine on trauma patients. Nutr Clin Pract. 2000 ; 15 : S13.
- 6) McQuiggan M, Kozar R, Sailors RM, et al : Enteral glutamine during active shock resuscitation is safe and enhances tolerance of enteral feeding. J Parenter Enteral Nutr. 2008 ; 32 : 28-35.
- 7) Peng X, Yan H, You Z, et al : Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. Burns. 2004 ; 30 : 135-139.
- 8) Jones C, Palmer TE, Griffiths RD : Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. Nutrition. 1999 ; 15 : 108-115.
- 9) Luo M, Bazargan N, Griffith DP, et al : Metabolic effects of enteral versus parenteral alanyl-glutamine dipeptide administration in critically ill patients receiving enteral feeding : a pilot study. Clin Nutr. 2008 ; 27 : 297-306.
- 10) January 31st 2009 Canadian Clinical Practice Guidelines update. <http://www.criticalcarenutrition.com>

### C-3 魚油 (Fish oil) (n-3系脂肪酸)

“ARDSとALI患者に関してはn-3系脂肪酸(EPA)、 $\gamma$ リノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤使用が推奨される(Grade A)。”

n-3系脂肪酸とn-6系脂肪酸はシクロオキシゲナーゼと5-リポキシゲナーゼの酵素によって代謝されるが、最終的代謝産物がそれぞれ異なる。n-6系脂肪酸からPGE<sub>2</sub>、TXA<sub>2</sub>、LTB<sub>4</sub>などの炎症性メディエーターが過剰に産生されると、好中球の活性化を起しSIRS(systemic inflammatory response syndrome)さらにはMODS(multiple organ dysfunction syndrome)となる大きな要因の一つとなりうる。n-3系脂肪酸からPGE<sub>3</sub>、TXA<sub>3</sub>、LTB<sub>5</sub>などが産生され、これらはn-6系脂肪酸の代謝と競合的に働くことが知られている。また、最近n-3系脂肪酸が炎症の収束を促す代謝物(Resolvins、Protectins)へと変化することが明らかとなっていて、注目されている。

ARDS/ALI患者に関しては海外からの3つのLevel IのRCT<sup>1, 2, 3)</sup>が報告されている。いずれも脂質成分が55%前後含まれている栄養剤との比較で、n-3系脂肪酸(EPA, eicosapentaenoic acid)、 $\gamma$ リノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤が推奨される。Gadekらの報告<sup>1)</sup>によると、人工呼吸管理日数(9.6日 vs 13.2日、 $p < 0.05$ )

およびICU在室日数(11.0日 vs 14.8日、 $p < 0.05$ )が有意に減少した。また、酸素化能においても4日目、7日目に有意な改善を認め( $p < 0.05$ )、新たな臓器不全の発生も有意に減少した(10% vs 25%、 $p < 0.05$ )。また、Singerらの報告<sup>2)</sup>によると、ICU在室日数、人工呼吸管理日数においては両群間で有意差を認めなかったが、酸素化能においては4日目、7日目に有意な改善を認めた( $p = 0.05$ )。生存率に関しては28日目では(72% vs 43%、 $p < 0.05$ )と有意差があったが、90日間での追跡では差がなかった。Pontes-Arrudaらの報告<sup>3)</sup>によると、人工呼吸管理日数(14.6日 vs 22.2日、 $p < 0.001$ )およびICU在室日数(17.2日 vs 23.4日、 $p < 0.001$ )が有意に減少した。また、酸素化能においても4日目、7日目に有意な改善を認め( $p < 0.001$ )、新たな臓器不全の発生も有意に減少した(38% vs 81%、 $p < 0.001$ )。生存率に関する28日間の調査でも有意な生存が得られた(67.3% vs 47.9%、 $p < 0.05$ )。

これらの脂質成分が55%含まれておりn-3系脂肪酸(EPA)、 $\gamma$ リノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤は、米国では1997年より発売、本邦では2007年より発売された。これらEPAや抗酸化物質に対して大規模なRCT(Official Title: Early Versus Delayed Enteral Feeding and Omega-3 Fatty Acid/Antioxidant Supplementation for Treating People With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome-The EDEN-Omega Study)が現在行われており、その結果がARDS/ALIの患者に対する有効性をさらに評価すると思われる。この検討が有効であった時、「強く推奨する」とし、現段階では「推奨する」ととどめることとする。

“Severe Sepsis/Septic shockの患者に関してはn-3系脂肪酸(EPA)、 $\gamma$ リノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤の使用を推奨する(Grade B)。”

Severe Sepsis/Septic shockの患者に対しては1つのLevel IのRCTが報告されている。

上記ARDSとALI患者におけるPontes-Arrudaらの報告<sup>3)</sup>はSevere Sepsis/Septic shockの患者群であり、Fish oil、 $\gamma$ リノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤使用群が、コントロール群と比較して、人工呼吸管理日数およびICU在室日数が有意に減少した。また、肺酸素化能においても4日目、7日目に有意な改善を認めた。さらに有意に臓器障害の発生は有意な改善、生存率においても28日目に有意に良好な生存率が得られた。

また参考として、Sepsisの患者に対してはMoranらの報告<sup>4)</sup>によると、Fish oil、 $\gamma$ リノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤使用群が、コントロール群と比較して、臓器障害の指数SOFAスコアは軽減し( $p < 0.01$ )、また新たな肺炎の発症(22% vs 36%、 $p < 0.05$ )も有意に少なかったとされる。しかしながら最終的な死亡率の差は認められなかった(これは学会報告されたものである)。

### C-3 参考文献

- 1) Gadek JE, DeMichele SL, Karlstad MD, et al: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 1999; 27: 1409-1420.
- 2) Singer P, Theilla M, Fisher H, et al: Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. Crit Care Med. 2006; 34: 1033-1038.
- 3) Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD, et al: Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2006; 34: 2325-2333.
- 4) Moran V, Grau T, de Lorenzo AC, et al: Effect of an enteral feeding with eicosapentaenoic and gamma-linoleic acids on the outcome of mechanically ventilated critically ill septic patients. Crit Care Med. 2006; 34 (12 Abstract supplement): A70.

#### C-4 核 酸

“核酸の経腸投与は効果が期待できるが、単独のRCTは存在しないため結論を出すには不十分である（Grade E）。”

核酸の投与については、主に1980年代から1990年代の基礎研究の報告<sup>1, 2)</sup>により有効性が示唆され、臨床的<sup>3)</sup>にも応用されている。核酸（RNAやDNA）は全ての生物の細胞に含まれており、遺伝形質を伝え、蛋白合成を行うという生命維持に必要な重要な役割を担う。特に侵襲時には、生体が代謝亢進状態にあり、核酸代謝も亢進している。また、組織修復過程において細胞分化する際の核酸の需要は高く、一つのDNAを複製するのに少なくとも $10^9$ 個の核酸物質が必要とされている<sup>4)</sup>。侵襲期における核酸の投与は重要であると考えられる。また、グルタミンの代謝経路の一つとして、核酸へ変化すること<sup>5)</sup>が知られている。日本には、アルギニン、n-3系脂肪酸、核酸を強化した栄養剤や、グルタミン、アルギニン、n-3系脂肪酸、抗酸化物質、核酸を含んだ栄養剤がある。

#### C-4 参考文献

- 1) Kulkarni AD, Fanslow WC, Drath DB, et al : Influence of dietary nucleotide restriction on bacterial sepsis and phagocytic cell function in mice. Arch Surg. 1986 ; 121 : 169-172.
- 2) Fanslow WC, Kulkarni AD, Van Buren CT, et al : Effect of nucleotide restriction and supplementation on resistance to experimental murine candidiasis. J Parenter Enteral Nutr. 1988 ; 12 : 49-52.
- 3) Van Buren CT, Kulkarni AD, Rudolph FB : The role of nucleotides in adult nutrition. J Nutr. 1994 ; 124 : 160-164.
- 4) Roux JM : Nucleotide supply of the developing animal : role of the so-called salvage pathways. Enzyme. 1973 ; 15 : 361-377.
- 5) Yamauchi K, Komatsu T, Kulkarni AD, et al : Glutamine and arginine affect Caco-2 cell proliferation by promotion of nucleotide synthesis. Nutrition. 2002 ; 18 : 329-333.

#### C-5 ペプチド型栄養剤（消化態栄養剤）

“集中治療患者に対して経腸栄養を行う場合は、開始時から半消化態栄養剤の使用が推奨される（Grade C）。”

経腸栄養剤の窒素源の形態はアミノ酸、ペプチド、蛋白に大きく分けられ、栄養剤はそれぞれ成分栄養剤、消化態栄養剤、半消化態栄養剤と呼ばれる。Meredithら<sup>1)</sup>はRCT（Level II）で、集中治療患者に対する消化態栄養剤と半消化態栄養剤とを比較し、両群とも死亡率は11%で差がないと報告した。他の3つの報告（Level IIの2論文<sup>2, 3)</sup>とLevel IIIの1論文<sup>4)</sup>）とあわせてみても、消化態栄養剤の使用による、死亡率や感染症の発生率に対する効果はみられなかった。在院日数は、消化態栄養剤の使用で短くなる傾向がみられているが有意の差はなかった（32日 vs 48日、 $p=0.17$ ）<sup>1)</sup>。副作用については、消化態栄養剤投与で下痢の発生率が増加する（39% vs 17%）<sup>3)</sup>、減少する（0% vs 44%）<sup>1)</sup>、変わらない<sup>2)</sup>と報告によって異なるが、メタ解析では消化態栄養剤と半消化態栄養剤の間に差はなかった<sup>5)</sup>。

消化態栄養剤は通常の半消化態栄養剤に比べて高価であるが、集中治療患者においてはその使用による明らかな有用性が認められていない。したがって、集中治療患者では、経腸栄養の開始時には、窒素源が蛋白である半消化態栄養剤の使用が推奨される。本邦で使用可能な栄養剤の多くは蛋白タイプである。

#### C-5 参考文献

- 1) Meredith JW, Ditesheim JA, Zaloga GP : Visceral protein levels in trauma patients are greater with peptide diet than with intact protein diet. J Trauma. 1990 ; 30 : 825-829.
- 2) Mowatt-Larssen CA, Brown RO, Wojtysiak SL, et al : Comparison of tolerance and nutritional outcome between a peptide and a standard enteral formula in critically ill, hypoalbuminemic patients. J Parenter Enteral Nutr. 1992 ; 16 : 20-24.
- 3) Heimburger DC, Geels VJ, Bilbrey J, et al : Effects of small-peptide and whole-protein enteral feedings on serum proteins and diarrhea in critically ill patients : a randomized trial. J Parenter Enteral Nutr. 1997 ; 21 : 162-167.
- 4) Brinson RR, Kolts BE : Diarrhea associated with severe hypoalbuminemia : a comparison of a peptide-based chemically defined diet and standard enteral alimentation. Crit Care Med. 1988 ; 16 : 130-136.

5) January 31st 2009 Canadian Clinical Practice Guidelines update. <http://www.criticalcarenutrition.com>

### C-6 高脂肪 / 低炭水化物 (High fat & low CHO) 経腸栄養

“高血糖や COPD の急性増悪に対する高脂肪 / 低炭水化物とした組成の経腸栄養の有効性が報告されており、考慮すべきである (Grade C)。”

高脂肪 / 低炭水化物とすることによって CO<sub>2</sub> 産生が低下すると考えられているが、Radrzzani ら<sup>1)</sup> は、ICU 患者で CO<sub>2</sub> 産生が有意に低下したのは過剰栄養となっていた症例のみであり、必要エネルギーを適切に設定されていた場合は CO<sub>2</sub> 産生にそれほど影響しなかったと報告している。

Level II の 3 つの報告<sup>2~4)</sup> では、集中治療患者に対する高脂肪 / 低炭水化物とした組成の経腸栄養は、通常の組成の栄養との比較で、死亡率<sup>3, 4)</sup>、感染性合併症発生率<sup>4)</sup>、在院日数<sup>4)</sup>に影響しなかった。その一方で、al-Saady ら<sup>3)</sup> は、高脂肪 / 低炭水化物の経腸栄養によって、急性呼吸不全 (COPD の急性増悪) 患者の人工呼吸期間が有意に短縮したと報告している (3.6 日 vs 6.2 日、 $p < 0.001$ )。また、Mesejo ら<sup>4)</sup> は、高血糖患者の血糖値が有意に低く (177mg/dL vs 223mg/dL、 $p = 0.001$ )、インスリン使用量が減少したと報告している。しかし、高脂肪 / 低炭水化物の有効性を示した報告はこれらの 2 文献のみであるため、高脂肪 / 低炭水化物の栄養剤使用を推奨する十分なデータとはいえない。

したがって、集中治療患者に対する高脂肪 / 低炭水化物とした経腸栄養を推奨する十分なデータはない。しかし、COPD の急性増悪による呼吸不全患者における人工呼吸期間の短縮や、高血糖を伴う集中治療患者の血糖コントロールに関しては有効となる可能性もあり、考慮すべきと考えられる。なお、この項で述べた脂肪は、ARDS/ALI に対して推奨される魚油やボラージ油とは異なり、一般的な脂肪組成であるため注意が必要である。

#### C-6 参考文献

- 1) Radrizzani D, Iapichino G : Nutrition and lung function in the critically ill patient. Clin Nutr. 1998 ; 17 : 7-10.
- 2) van den Berg B, Bogaard JM, Hop WC : High fat, low carbohydrate, enteral feeding in patients weaning from the ventilator. Intensive Care Med. 1994 ; 20 : 470-475.
- 3) al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED : High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO<sub>2</sub> and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. Intensive Care Med. 1989 ; 15 : 290-295.
- 4) Mesejo A, Acosta JA, Ortega C, et al : Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. Clin Nutr. 2003 ; 22 : 295-305.

### C-7 プレ / プロ / シンバイオティックス製剤

“プレ / プロ / シンバイオティックス製剤は、各種製剤及びその組み合わせがあり、現状で確定的なものではなく、下痢の症例ではその使用を考慮してもよい (Grade C)。”

〈注釈〉

プレ / プロ / シンバイオティックス製剤は、消化管内の細菌叢を改善し、宿主に有益な作用をもたらす有用な微生物と、それらの増殖促進物質を摂取、もしくは投与することで、それが消化管内の細菌叢に作用し、細菌叢の健常化をはかりながら、疾病の予防、改善を行うというものである。その中で、プレバイオティックスは、消化できない食物成分であり、選択的に結腸内の単一または限られた数の細菌の成長あるいは活動を刺激することによって宿主に有益な効果を与える物質を指し、非消化性オリゴ糖 (フルクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、ラクトスクロース) が代表である。後述 (C-8) の食物繊維も同様の効果がある。プロバイオティック

スは、生体に有益な微生物（乳酸菌属、ビフィズス菌属等）を指す。その両者を併用することで一定の効果を期待するのがシンバイオティックスである。

Level Iの1つ<sup>1)</sup>とLevel IIの10<sup>2~11)</sup>の無作為化試験、1つのメタ分析<sup>12)</sup>で、各種のプロバイオティック、プロ+プレバイオティックス投与の効果を検討している。死亡率は、メタ分析では差がなかった。ただし Besselink らの報告<sup>1)</sup>では、使用群で死亡率の有意 ( $p=0010$ ) な上昇が報告されている。感染症発症率は、メタ分析では有意差はなかった。ICU 在室日数および呼吸器装着日数は、Kotzampasi らの論文<sup>7)</sup>で有意の短縮を報告している。下痢の発症率をメタ分析で検討している<sup>12)</sup>が、低下傾向が示されている。

プレ/プロ/シンバイオティックス製剤を有効に使用し、侵襲下腸管内細菌叢環境を整え、ダメージを受けた腸管粘膜へ短鎖脂肪酸を供給し、適正な宿主免疫応答を維持し、ひいては感染性合併症、死亡率の改善を図るという仮説<sup>13~17)</sup>は、臨床家にとっては魅力的に映る。しかし、現状では各種の検討がなされているものの、プレバイオティックス製剤の種類、プロバイオティックに使用する菌種、その組み合わせが検討論文毎に異なっているため、まだ確立したものはない。限定的には、移植後<sup>18, 19)</sup>、腹部大手術<sup>20)</sup>、重症外傷<sup>7, 21)</sup>で感染性合併症を減らすことが報告され、予後を改善することが示唆されているが、現状での推薦度は限定的である。プロバイオティック使用による有害事象として、*Saccharomyces boulardii* の投与を受けていた ICU 症例7名が、同真菌による真菌血症を発症したとの報告<sup>22)</sup>がある。

#### C-7 参考文献

- 1) Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al : Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008 ; 152 : 685-696.
- 2) Tempe JD, Steidel AL, Blehaut H, et al : Prevention of diarrhea administering *Saccharomyces boulardii* during continuous enteral feeding. *Sem Hop.* 1983 ; 59 : 1409-1412.
- 3) Bleichner G, Blehaut H, Mentec H, et al : *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 1997 ; 23 : 517-523.
- 4) Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, et al : Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients : a randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2004 ; 23 : 467-475.
- 5) McNaught CE, Woodcock NP, Anderson AD, et al : A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2005 ; 24 : 211-219.
- 6) Klarin B, Johansson ML, Molin G, et al : Adhesion of the probiotic bacterium *Lactobacillus plantarum* 299v onto the gut mucosa in critically ill patients : a randomised open trial. *Crit Care.* 2005 ; 9 : R285-293.
- 7) Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, et al : Benefits of a symbiotic formula (*Synbiotic 2000Forte*) in critically ill trauma patients : early results of a randomized controlled trial. *World J Surg.* 2006 ; 30 : 1848-1855.
- 8) Alberda C, Gramlich L, Meddings J, et al : Effects of probiotic therapy in critically ill patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2007 ; 85 : 816-823.
- 9) Karakan T, Ergun M, Dogan I, et al : Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution : a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol.* 2007 ; 13 : 2733-2737.
- 10) Forestier C, Guelon D, Cluytens V, et al : Oral probiotic and prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infections : a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study in intensive care unit patients. *Crit Care.* 2008 ; 12 : R69.
- 11) Olah A, Belagyi T, Poto L, et al : Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis : a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology.* 2007 ; 54 : 590-594.
- 12) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al : Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee : Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2003 ; 27 : 355-373.
- 13) Alverdy J, Zaborina O, Wu L : The impact of stress and nutrition on bacterial-host interactions at the intestinal epithelial surface. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 ; 8 : 205-209.
- 14) Arvans DL, Vavricka SR, Ren H, et al : Luminal bacterial flora determines physiological expression of intestinal epithelial cytoprotective heat shock proteins 25 and 72. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005 ; 288 : G696-G704.

- 15) Sartor RB : Microbial and dietary factors in the pathogenesis of chronic, immunemediated intestinal inflammation. *Adv Exp Med Biol.* 2006 ; 579 : 35-54.
- 16) Yan F, Cao H, Cover TL, et al : Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology.* 2007 ; 132 : 562-575.
- 17) Bengmark S : Bioecologic control of inflammation and infection in critical illness. *Anesthesiol Clin.* 2006 ; 24 : 299-323.
- 18) Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al : Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation— A randomized, double-blind trial. *Am J Transplant.* 2005 ; 5 : 125-130.
- 19) Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al : Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination : A controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2002 ; 74 : 123-127.
- 20) Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al : Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pyloruspreserving pancreatoduodenectomy : A randomized, double-blind trial. *Ann Surg.* 2007 ; 246 : 36-41.
- 21) Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, et al : Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition : A randomized study in trauma patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007 ; 31 : 119-126.
- 22) Lherm T, Monet C, Nougere B, et al : Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002 ; 28 : 797-801.

## C-8 食物繊維

“食物繊維には可溶性と不溶性繊維があり、可溶性繊維は下痢で難渋する症例には使用を考慮し、逆に不溶性繊維は重症患者全般に使用を避けることを考慮すべきである (grade C)。”

### 〈注釈〉

食物繊維とは、人の消化酵素によって消化されない、食物に含まれている難消化性成分の総称である。大きく水溶性食物繊維 (SDF : soluble dietary fiber) と不溶性食物繊維 (IDF : insoluble dietary fiber) に分けられる。SDF には、ペクチン、グアーガム加水添加物、ポリデキストロース、グルコマンナンなどがあり、IDF にはセルロース、ヘミセルロース、リグニン、キチン、グルカンがある。

Level II の3つの無作為化試験<sup>1~3)</sup> と、1つのメタ分析<sup>4)</sup> で、食物繊維添加の効果を添加していない栄養剤と比較している。1つの無作為化試験で死亡率、感染症発症率を検討しているがその効果を認めなかった。下痢に関しては、2つの論文<sup>2, 3)</sup> で有意の低下 (可溶性食物繊維を使用) を示し、1つ (大豆ポリサッカライド ; 大部分不溶性繊維) で差が無い<sup>1)</sup> としている。メタ分析では検討対象に術後患者も含まれるが、下痢、感染症で差が無く、在院日数の有意な短縮を報告している。

可溶性繊維は、循環状態が安定した経腸栄養が行われている患者が、下痢で難渋している場合には、使用してみる価値があるかもしれない。一方、不溶性繊維は、術後患者と熱傷患者で、不溶性食物繊維を含有した栄養剤の投与により腸閉塞を起こしたことが報告されている<sup>5, 6)</sup> ため、重症患者全般にわたり奨められない。いずれにせよ可溶性、不溶性どちらの食物繊維も、腸管虚血や腸管蠕動の極端な低下があるようなハイリスク症例では、その使用を避けるべきである。

## C-8 参考文献

- 1) Dobb GJ, Towler SC : Diarrhoea during enteral feeding in the critically ill : a comparison of feeds with and without fibre. *Intensive Care Med.* 1990 ; 16 : 252-255.
- 2) Spapen H, Diltoer M, Van Malderen C, et al : Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition : a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr.* 2001 ; 20 : 301-305.
- 3) Rushdi TA, Pichard C, Khater YH : Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition : a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2004 ; 23 : 1344-1352.
- 4) Yang G, Wu XT, Zhou Y, et al : Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition : A meta-analysis of randomized controlled trials. *J World J Gastroenterol.* 2005 ; 11 : 3935-3938.

- 5) Scaife CL, Saffle JR, Morris SE : Intestinal obstruction secondary to enteral feedings in burn trauma patients. J Trauma. 1999 ; 47 : 859-863.
- 6) McIvor AC, Meguid MM, Curtas S, et al : Intestinal obstruction from cecal bezoar : A complication of fiber-containing tube feedings. Nutrition. 1990 ; 6 : 115-117.

## D. 静脈栄養

### D-1 静脈栄養の適応

“経腸栄養が不可能な場合は、静脈栄養を考慮すべきである (Grade C).”

ICUの重症患者の特別な状況の場合には、静脈栄養が必要となる。それは、①入院前に栄養状態は良かったが入院7日間経腸栄養が実施不可能な場合、またはエネルギー量が経腸栄養単独では目標設定量まで到達しない場合、②入院時栄養不良で経腸栄養法が実施不可能な場合、などに限られる。静脈栄養の場合には、高血糖、免疫抑制、カテーテル感染症などに注意が必要である<sup>1, 2)</sup>。

静脈栄養に伴う合併症を回避するためには、経腸栄養を増量させる一方、静脈栄養のエネルギー量は適切に減量する。1日の経腸栄養投与量が目標エネルギー量の60%を超えたら静脈栄養を終了する。

### D-1 参考文献

- 1) Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al : Enteral compared with parenteral nutrition : A meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2001 ; 74 : 534-542.
- 2) Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, et al : Total parenteral nutrition in the critically ill patient : A meta-analysis. JAMA. 1998 ; 280 : 2013 : 2019-2093.

### D-2 静脈栄養時の投与エネルギー量

“急性期には設定エネルギー投与量の80%をゴールとし、過剰なエネルギー投与にならないよう考慮すべきである (Grade C).”

Level IIの4つの無作為化試験<sup>1~4)</sup>と、1つのメタ分析<sup>5)</sup>で、投与エネルギー量を制限した群と標準的投与をした群で比較検討している。タンパク質(アミノ酸)投与量は、いずれの研究でも両群で等量になるように設定されている。ただし、4つの無作為化試験では、対象、介入法が異なっている。まず、Chobanらは<sup>2)</sup>対象を肥満症例としている。脂肪乳剤(E-3参照)は重症患者に急性期に投与すべきかどうか問題となっているが、Battistellaら<sup>1)</sup>とMcCowenら<sup>3)</sup>の検討では、コントロール群(=標準的エネルギー投与)でのみ脂肪乳剤を投与している。一方、Ahrensら<sup>4)</sup>は脂肪乳剤を両群に等量投与しており、Chobanらは<sup>2)</sup>投与エネルギー量に応じた投与量となっている。死亡率は、これら4論文を対象としたメタ分析<sup>5)</sup>で有意差がみられなかった。感染症発症率は、3つの無作為化試験で検討されており、Battistellaら<sup>1)</sup>は制限群で有意な減少を、McCowenら<sup>3)</sup>は制限群で減少傾向を報告しているが、Ahrensら<sup>4)</sup>は差がないとしている。この3つを対象にしたメタ分析では有意差はみられなかった。このほか、Battistellaら<sup>1)</sup>は在院在室日数、人工呼吸器装着期間の有意の短縮を報告しているが、在院在室日数では残り3論文では差がないとされ、人工呼吸器装着期間でもAhrensら<sup>4)</sup>は差がないと報告している。当然であるが、制限群では高血糖の発症率は少ない<sup>3, 4)</sup>。

腸管の機能を介した経腸栄養と異なり、静脈栄養では医師の指示(意志)により初期から思い通りのエネルギー投与が可能である。そのことで過大な初期エネルギー設定、それに基づく過剰投与に陥る危険がある。静脈栄養を

受ける重症患者急性期には、少なくとも開始当初は、一定の投与エネルギー制限を行うべきである。制限をどの程度とするかであるが、各種方法で決定したエネルギー投与量（B-6 参照）の80%を最終的なゴールとするのが妥当と考えられる（Permissive underfeeding）<sup>6, 7)</sup>。患者の病態が安定し、それでも経腸栄養が開始できない場合、日数では概ね10日を超える場合に、静脈栄養をエネルギー必要量まで増やすべきであると考えられる。ただし、入院時極端な栄養不良にある症例での投与方法には、十分なデータはない。

当然のことながら、静脈栄養で管理されている症例の病態が安定した場合には、機会ある毎に経管栄養を試みるべきである。腸管耐用性の改善、もしくは経腸栄養の増量が可能になれば、経静脈栄養の投与エネルギーを絞っていき、経腸からの栄養投与開始後、それが設定エネルギーの60%を超えれば速やかに静脈栄養を終了する。BMI > 30の肥満症例では、投与エネルギーおよびタンパク質投与量設定は、経腸栄養時と同一である<sup>8)</sup>。

## D-2 参考文献

- 1) Bastistella FD, Widergren JT, Anderson JT, et al : A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. J Trauma. 1997 ; 43 : 52-8 ; discussion 58-60.
- 2) Choban PS, Burge JC, Scales D et al : Hypoenergetic nutrition support in hospitalized obese patients : a simplified method for clinical application. Am J Clin Nutr. 1997 ; 66 : 546-550.
- 3) McCowen KC, Friel C, Sternberg J, et al : Hypocaloric total parenteral nutrition : Effectiveness in prevention of hyperglycemia and infectious complications. A randomized clinical trial. Crit Care Med. 2000 ; 28 : 3606-3611.
- 4) Ahrens CL, Barletta JF, Kanji S, et al : Effect of low-calorie parenteral nutrition on the incidence and severity of hyperglycemia in surgical patients : A randomized, controlled trial. Crit Care Med 2005 ; 33 : 2507-2512.
- 5) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al : Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee : Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. J Parenter Enteral Nutr. 2003 ; 27 : 355-373.
- 6) Zaloga GP, Roberts P : Permissive underfeeding. New Horiz. 1994 ; 2 : 257-263.
- 7) Jeejeebhoy KN : Permissive underfeeding of the critically ill patient. Nutr Clin Pract. 2004 ; 19 : 477-480.
- 8) Burge JC, Goon A, Choban PS, et al : Efficacy of hypocaloric total parenteral nutrition in hospitalized obese patients : a prospective, double-blind randomized trial. J Parenter Enteral Nutr. 1994 ; 18 : 203-207.

## E. 静脈栄養における成分調整（成分栄養）、免疫学的栄養管理

### E-1 グルタミン

“集中治療患者に静脈栄養を投与する時にはグルタミンを添加することが強く推奨される（Grade A）。栄養を主に経腸栄養から投与されている場合、グルタミンの経静脈投与を推奨する十分なデータはない（Grade D）。”

グルタミンは抗酸化反応、腸管の integrity の維持、heat shock protein の産生に関連している。集中治療患者に対するグルタミンの経静脈投与に関する18論文（Level I の3論文<sup>1~3)</sup>、Level II の15論文<sup>4~18)</sup>）を検討すると、それぞれ単独で死亡率の改善を報告したものはないが、メタ解析では、グルタミンを添加した静脈栄養投与群で、全死亡率（ $p=0.008$ ）と院内死亡率（ $p=0.01$ ）が有意に低下した<sup>19)</sup>。また、グルタミンの添加により有意に感染性合併症が減少し（ $p=0.008$ ）、在院日数が短縮した（ $p=0.03$ ）。ICU 在室日数には影響しなかった。

一方、経腸栄養と静脈栄養を併用され、栄養を主として経腸栄養から投与されている症例の検討では、静脈栄養にグルタミンを添加しても死亡率に対する効果は認められなかった<sup>19)</sup>。

以上より、静脈栄養で栄養を投与する場合は、グルタミンを経静脈的に添加することが強く推奨される。これまでの報告から、グルタミンの必要投与量は0.2～0.57g/kg/dayと考えられる。しかし、本邦では静注用のグルタミン製剤は販売されていないため、今後、承認・発売されることが期待される。

## E-1 参考文献

- 1) Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE, et al : A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut*. 1999 ; 45 : 82-88.
- 2) Déchelotte P, Hasselman M, Cynober L, et al : L-Alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented totalparenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients : The French controlled, randomized, double-blind, multicentre study. *Crit Care Med*. 2006 ; 34 : 598-604.
- 3) Cai G, Yan J, Zhang Z, et al : Immunomodulatory effects of glutamine-enriched nutritional support in elderly patients with severe sepsis : a prospective, randomized, controlled study. *J Organ Dysfunction*. 2008 ; 4 : 31-37.
- 4) Griffiths RD, Jones C, Palmer TE : Six-month outcome of critically ill patients given glutamine- supplemented parenteral nutrition. *Nutrition Apr*. 1997 ; 13 : 295-302.
- 5) Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, et al : Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients : a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med*. 2001 ; 29 : 2075-2080.
- 6) Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, et al : Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit : influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition*. 2002 ; 18 : 546-552.
- 7) Goeters C, Wenn A, Mertes N, et al : Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002 ; 30 : 2032-2037.
- 8) Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González -Ojeda A, et al : L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr*. 2004 ; 23 : 13-21.
- 9) Xian-Li H, Qing-Jui M, Kian-Guo L, et al : Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clin Nutr Suppl*. 2004 ; 1 : 43-47.
- 10) Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, et al : The effects of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcomes after major escharectomy in severe burns : a randomized, double blind, controlled clinical trial. *Clin Nutr Suppl*. 2004 ; 1 : 55.
- 11) Palmese S, Odierna I, Scarano D, et al : Early enteral nutrition enriched with FOS and intravenous glutamine supplementation in intensive care unit patients. *Nutritional Therapy & Metabolism*. 2006 ; 24 : 140-146.
- 12) Sahin H, Mercanligil SM, Inanc N, et al : Effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr*. 2007 ; 61 : 1429-1434.
- 13) Yang DL, Xu JF : Effect of dipeptide of glutamine and alanine on severe traumatic brain injury. *Chin J Traumatology*. 2007 ; 10 : 145-149.
- 14) Luo M, Barzargan N, Griffith DP, et al : Metabolic effects of enteral versus parenteral alanyl-glutamine dipeptide administration in critically ill patients receiving enteral feeding : A pilot study. *Clin Nutr*. 2008 ; 27 : 297-306.
- 15) Duska F, Fric M, Waldauf P, et al : Frequent intravenous pulses of growth hormone together with glutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma : Effects on nitrogen balance, insulin resistance, and substrate oxidation. *Crit Care Med*. 2008 ; 36 : 1707-1713.
- 16) Estivariz CF, Griffith DP, Luo M, et al : Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2008 ; 32 : 389-402.
- 17) Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Muciño-Hernández I, et al : L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr*. 2008 ; 32 : 403-411.
- 18) Pérez-Bárcena J, Regueiro V, Marsé P, et al : Glutamine as a modulator of the immune system of critical care patients : Effects on toll-like receptor expression. A preliminary study. *Nutrition*. 2008 ; 24 : 522-527.
- 19) January 31st 2009 Canadian Clinical Practice Guidelines update. <http://www.criticalcarenutrition.com>

## E-2 分岐鎖アミノ酸 (BCAA)

“ 静脈栄養を受けている集中治療患者に対して BCAA の強化を推奨する十分なデータはない (Grade D)。”

Garcia de Lorenzo ら<sup>1)</sup> は BCAA の割合が 45% の群と通常群を比較し、有意に死亡率が低下した (17% vs 46%、 $p < 0.03$ ) と報告したが、それ以外の 3 つの報告<sup>2~4)</sup> では BCAA の投与量による死亡率の有意な差はみられなかった。これら 4 つの報告のメタ解析を行うと、高容量の BCAA 投与群で死亡率が低下する傾向が示された ( $p = 0.18$ )。また、BCAA 使用による感染症発生率や在院日数の改善はみられなかった<sup>5)</sup>。

したがって、集中治療患者に対して静脈栄養を投与する際、BCAA の強化を推奨する十分なデータはない。なお、

これらの報告では、高容量群のBCAAの割合は45～50%とされている。本邦で使用可能なアミノ酸輸液製剤の多くはBCAAの含有率は30～46%となっており、BCAA単独の輸液製剤は市販されていない。

#### E-2 参考文献

- 1) García-de-Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Planas M, et al : Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients : clinical and metabolic aspects. Crit Care Med. 1997 ; 25 : 418-424.
- 2) Van Way CW 3rd, Moore EE, Allo M, et al : Comparison of total parenteral nutrition with 25 per cent and 45 per cent branched chain amino acids in stressed patients. Am Surg. 1985 ; 51 : 609-616.
- 3) Kuhl DA, Brown RO, Vehe KL, et al : Use of selected visceral protein measurements in the comparison of branched-chain amino acids with standard amino acids in parenteral nutrition support of injured patients. Surgery. 1990 ; 107 : 503-510.
- 4) von Meyenfeldt MF, Soeters PB, Vente JP, et al : Effect of branched chain amino acid enrichment of total parenteral nutrition on nitrogen sparing and clinical outcome of sepsis and trauma : a prospective randomized double blind trial. Br J Surg. 1990 ; 77 : 924-929.
- 5) January 31st 2009 Canadian Clinical Practice Guidelines update. <http://www.criticalcarenutrition.com>

#### E-3 脂肪乳剤

脂肪酸は、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸（二重結合を一つもつ単価不飽和脂肪酸、二重結合を2つ以上持つ多価不飽和脂肪酸）に分類される。また炭素原子の数により短鎖（8未満下）、中鎖（8から14）、長鎖（15以上）脂肪酸と呼ばれる。また二重結合の位置が端の炭素から数えて最初に何番目かに存在するかで、典型的なものは $\omega$ 3(n-3)、 $\omega$ 6(n-6)、 $\omega$ 9(n-9)と区別される。脂肪酸の役割は多岐にわたるが、①エネルギー源、②細胞膜の構成要素、③生物活性を持つ脂質代謝物への変換（プロスタグランジン類など）とそれによる遺伝子発現などを含む細胞反応が重要である。身体の中で色々な脂肪酸が合成可能であるが、リノール酸（18-carbon n-6 fatty acid）と $\alpha$ -リノレン酸（18-carbon n-3 fatty acid）は必須脂肪酸であり体内で合成不能である。

脂肪乳剤の投与量に関して、オーストラリアでは2g/kg/dayまでは通常使用可能とされている。またMajor Surgery術後の検討ではWichmannらが1.5g/kg/dayまでは安全であると報告している。投与速度に関しては0.1g～0.2g triglycerides/kg/hrまでは安全であるとCarpentierらは報告している。0.1g/kg/hrの速度は10%大豆油200mlを使用する際、50kgの患者に対して4時間の投与時間となる。

また、欧州、中国などでは大豆油のみならず、魚油（n-3系不飽和脂肪酸）含有の脂肪乳剤、オリーブオイル含有の脂肪乳剤、MCT含有の脂肪乳剤などが臨床使用されており、重症患者に対する有効性が臨床検討されている。現在、日本では鎮静剤として2,6-ジイソプロピルフェノール（プロポフォル、ディプリバン）があり、集中治療室でも使用されている。溶媒として脂肪乳剤が使用されており、大豆油（LCT）だけのものと、大豆油（LCT）+中鎖脂肪酸MCTのものがある。

#### E-3 参考文献

- 1) Wachtler P, König W, Snekal M, et al : Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. J Trauma. 1997 ; 42 : 191-198.
- 2) Carpentier Y, Hacquebard M. Intravenous lipid emulsions to deliver omega 3 fatty acids. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2006 ; 75 : 554-560.

#### E-3-a 大豆由来の脂肪乳剤

“少量の経腸栄養が施行出来ている重症患者、10日間以内の静脈栄養のみを行っている重症患者に関しては大豆由来の脂肪乳剤の投与は控えるべきである（Grade C）。”

2つのLevel IIのRCT<sup>1,2)</sup>からすると、大豆由来の脂肪乳剤は投与を控えることを考慮すべきである。Battistellaら

の報告によると、外傷患者に関しては、脂肪乳剤を使用した群が使用しなかった群と比較して肺炎（73% vs 48%、 $p=0.05$ ）や敗血症（43% vs 19%、 $p<0.05$ ）が有意に多かった。McCowenらの報告では、低カロリー群（炭水化物 1000kcal/day、蛋白質 70g/day）と、脂肪乳剤を添加した通常のカロリー群（炭水化物 25kcal/kg/day、蛋白質 1.5g/kg/day、脂肪乳剤の使用）を比較している。脂肪乳剤を使用した通常のカロリー群の方が、低カロリー群と比較し感染率が上昇する傾向にあった（53% vs 29%、 $p=0.2$ ）。これら2つの報告によると、死亡率に関しては脂肪乳剤の使用群、非使用群間に差は認められなかった。1990年代後半から2000年のRCTであり、使用されている脂肪乳剤は大豆由来（n-6系脂肪乳剤を多く含有）であった。現在、ヨーロッパを中心にn-3系脂肪酸やオリーブ油など含有した脂肪乳剤投与の臨床研究が活発に行われており、その利点が注目されている。

本邦では大豆由来の脂肪乳剤しか販売されていない現状を考えると、大豆由来の脂肪乳剤の使用に関して、静脈栄養のみで栄養投与されている重症患者に対してRCTを行う必要があると考えられる。また、一方でn-3系脂肪酸などが含有されている脂肪乳剤の開発販売にも期待が高まる。

“栄養不良が基にある重症患者、10日間以上の静脈栄養のみを行っている重症患者への大豆からの脂肪乳剤を投与すべきか、控えるべきか結論を出すには不十分である（Grade E）。”

RCTが存在しないため、言及が困難であるが、個々の症例に応じて必須脂肪酸欠乏に陥ることなく投与を開始することは必要である。海外で大豆油以外の脂肪乳剤の有効性が期待され臨床研究されている。

#### E-3-a 参考文献

- 1) Battistella FD, Widgren JT, Anderson JT, et al : A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. J Trauma. 1997 ; 43 : 52-58.
- 2) McCowen KC, Triel C, Sternberg J, et al : Hypocaloric total parenteral nutrition : Effectiveness in prevention of hyperglycemia and infectious complications. A randomized clinical trial. Crit Care Med. 2000 ; 28 : 3606-3611.

#### E-3-b 長鎖脂肪酸（LCT）と中鎖脂肪酸（MCT）

“静脈栄養を使用している重症患者に対する脂肪乳剤の組成の効果については、結論を出すには不十分である（Grade E）。”

長鎖脂肪酸（LCT）+中鎖脂肪酸（MCT）と、LCTを比較した4つのlevel IIのRCTがあり、Garnacho-Monteroらの2002年の報告<sup>1)</sup>では、敗血症患者72人に対するICUでの死亡率に関して、LCT+MCTで23%、LCTのみで30%と、前者で若干のICU死亡率減少傾向があったが有意差はみとめなかった。他3つのRCT<sup>2, 3, 4)</sup>と合わせると、死亡率減少効果は明確では無い（RR 0.84, CI 0.43, 1.61,  $p=0.59$ ）。Lovinelliらは、COPDの患者14人に対して、人工呼吸からのWeaningに関して比較したところ、LCT+MCT（52±36hr）は、LCTのみ（127±73hr）と比較して有意に短かった（ $p<0.05$ ）が、全体的な人工呼吸器からの離脱日数には差がなかった。感染症発生率に関しては、Lindgrenらの報告では、LCT+MCT（27%）とLCT（40%）との報告があるが、Lovinelliらの報告では、動脈血培養陽性率には差がないと報告している。ICU滞在率に関しては、NijveldtらとGarnacho-Montero Jらの報告でLCT+MCTとLCTでは差がなかった（ $p=0.51$ ）。

#### E-3-b 参考文献

- 1) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al : Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. Nutrition. 2002 ; 18 : 134-138.
- 2) Lindgren BF, Ruokonen E, Magnusson-Brog K, et al : Nitrogen sparing effect of structured triglycerides containing both medium-and long-chain fatty acids in critically ill patients ; a double blind randomized controlled trial. Clin Nutr. 2001 ; 20 : 43-48.

- 3) Nijveldt RJ, Tan AM, Prins HA, et al : Use of a mixture of medium-chain triglycerides and longchain triglycerides versus long-chain triglycerides in critically ill surgical patients : a randomized prospective double-blind study. Clin Nutr. 1998 ; 17 : 23-29.
- 4) Lovinelli G, Marinangeli F, Ciccone A, et al : Parenteral nutrition in ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease : long chain vs medium chain triglycerides. Minerva Anesthesiol. 2007 ; 73 : 65-76.

### E-3-c 魚油 (Fish oil) を含有した脂肪乳剤

#### 〈解説〉

Fish oil (n-3 fatty acid) が含有された脂肪乳剤と LCT もしくは LCT+MCT を比較した1つの level I と2つの level II の RCT もある。

Level I の RCT である Friesecke らの報告<sup>1)</sup> では、ICU 患者 165 名に対して n-3 系脂肪酸が含有された脂肪乳剤と LCT+MCT を比較したところ、死亡率に関して有意差を認めなかった (18% vs 22%,  $p=0.44$ )。他2つの Level II の RCT<sup>2, 3)</sup> と合わせた死亡率でも有意差を認めなかった ( $p=0.29$ )。Friesecke らは、n-3 系脂肪酸が含有された脂肪乳剤と LCT+MCT を比較したところ、ICU 滞在日数に関して有意差は認めなかった (28 日 vs 23 日、 $p=0.35$ ) が、Wang らの急性膵炎患者に対する検討では、有意差を認めないが n-3 系脂肪酸の方が ICU 滞在日数は短い傾向にあった (18 日 vs 26 日、 $p > 0.05$ )。3つの論文のメタ分析をすると n-3 系脂肪酸の効果は認められなかった ( $p=0.61$ )。感染率についても3つの RCT をあわせても有意差は得られなかった ( $p=0.21$ )。また、人工呼吸からの離脱に関して有意差は得られなかった ( $p=0.58$ )。

一方、Wang らは急性膵炎患者では Oxygenation Index の改善、CRP の減少、持続透析の必要日数に関して n-3 系脂肪酸を使用した群が有意に改善、短縮が認められると報告している。Grecu らの報告によると急性腹症の患者 54 名に対して、n-3 系脂肪酸を使用した群が LCT を使用した群と比較して有意に再手術が少なかった ( $p=0.01$ )。

#### E-3-c 参考文献

- 1) Friesecke S, Lotze C, Kohler J, et al : Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients : a randomized control trial. Intensive Care Med. 2008 ; 34 : 1411-1420.
- 2) Wang X, Li W, Li N, et al : Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis : a randomized and controlled study. J Parenter Enteral Nutr. 2008 ; 32 : 236-241.
- 3) Grecu I, Mirea L, Grintescu I : Parenteral fish oil supplementation in patients with abdominal sepsis. Clinical Nutrition : 2003 (abstract).

### E-3-d オリーブ油 (Olive oil) を含有した脂肪乳剤

#### 〈解説〉

Olive oil が含有された脂肪乳剤と LCT+MCT を比較した2つの level II の RCT では、Garcia-de-Lorenzo ら<sup>1)</sup> は、重症熱傷患者 22 人、また Huschak ら<sup>2)</sup> は外傷患者 33 人に対して olive oil が含有された脂肪乳剤と LCT+MCT を比較したところ、死亡率に関して有意差を認めなかった ( $p=0.59$ )。ICU 滞在日数に関しては有意差を持って Olive oil を使用した群が短縮した ( $p < 0.001$ )。また、Huschak らの報告では人工呼吸からの離脱に関して olive oil を使用した群が有意に短縮を認めた (13.0 日 vs 20.4 日、 $p=0.01$ )。一方で Garcia-de-Lorenzo らの報告では感染率に関しては olive-oil が含有された脂肪乳剤と LCT+MCT では両群に差が認められなかった。Huschak らの報告では感染率に関しては少し減少するとの報告があるが具体的なデータは記載されていない。

#### E-3-d 参考文献

- 1) Garcia-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, et al : Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients : a randomized double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion. Br J Nutr. 2008 ; 32 : 236-241.
- 2) Huschak G, Zur Nieden K, Hoell T, et al : Olive oil based nutrition in multiple trauma patients : a pilot study. Intensive Care

#### E-4 核酸

“核酸の静脈投与は効果が期待できるが、単独の RCT は存在しないため結論を出すには不十分である (Grade E)。”

経腸栄養の成分調整 (C-4) 参照。核酸輸液として臨床で使用できる製剤は、現在市販されていない。侵襲期には、経腸栄養の項でも述べたように (C-4)、核酸の需要が高くなっている。経静脈的投与に関しても、基礎的実験での検討が継続して行われている。

#### E-4 参考文献

- 1) Ogoshi S, Iwasa M, Yonezawa T, et al : Effect of nucleotide and nucleoside mixture on rats given total parenteral nutrition after 70% hepatectomy. J Parenter Enteral Nutr. 1985 ; 9 : 339-342.
- 2) Iwasa Y, Iwasa M, Omori Y, et al : The well-balanced nucleoside-nucleotide mixture "OG-VI" for special medical purposes. Nutrition. 1997 ; 13 : 361-364. Review.
- 3) Ono K, Mawatari K, Harada N, et al : The nucleoside and nucleotide mixture (OG-VI) rescues intestinal-like epithelial cells from the cytotoxicity of chemotherapeutic agents. J Med Invest. 2007 ; 54 : 235-242.

## F. 抗酸化ビタミン、微量元素などの補充療法、リンの補充

重症患者におけるビタミン、微量元素の必要量は不明の部分が多い。一般的に長期人工栄養管理では各種欠乏症に注意が必要である。

敗血症性ショック<sup>1)</sup>や MOF<sup>2)</sup>、ARDS<sup>3~4)</sup>では酸化ストレスの増加が示されており、酸化ストレスは重症患者の病態に深く関与する。また、広範囲熱傷や重症外傷でも、抗酸化ビタミンやセレンなどの微量元素が低下する<sup>5)</sup>。そのため、これらの重症患者で、抗酸化ビタミンや微量元素の補充が pharmaconutrition として試みられている。2009年に発表された米国集中治療学会 (SCCM) と静脈経腸栄養学会 (ASPEN) のガイドラインでは、抗酸化ビタミンや、特にセレンを含む微量元素はすべての重症患者に投与すべきである (Grade B)、とその投与を推奨している<sup>6)</sup>。

#### F 参考文献

- 1) Goode HF, Cowley HC, Walker BE, et al : Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. Crit Care Med. 1995 ; 23 : 646-651.
- 2) Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al : Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. Crit Care Med. 1996 ; 24 : 392-397.
- 3) Richard C, Lemonnier F, Thibault M, et al : Vitamin E deficiency and lipid peroxidation during adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 1990 ; 18 : 4-9.
- 4) Metniz PGH, Bartens C, Fischer M : Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 1999 ; 25 : 180-185.
- 5) Bertin-Maghit M, Goudable J, Dalmas E, et al : Time course of oxidative stress after major burns. Intensive Care Med. 2000 ; 26 : 800-803.
- 6) Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al : Guidelines for provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patients : Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Crit Care Med. 2009 ; 37 : 1-30.

## F-1 重症患者におけるビタミンC+ビタミンE 補充療法

“重症患者においてビタミンC+ビタミンEの補充を推奨する (Grade B).”

重症患者におけるビタミンC (VC) + ビタミンE ( $\dot{V}_E$ ) 補充の有用性が、2つの Level I 論文で示されている<sup>1, 2)</sup>。外傷主体の595例を対象としたRCTで、VC 3 g/day (PN) +  $\dot{V}_E$  3000 IU (2000mg) /day (EN) の投与 (最大28日間) は、MOFの発生頻度を有意に減少させ (2.7% vs 6.1%,  $p=0.04$ , OR=0.43)、人工呼吸日数とICU滞在日数を有意に短縮した<sup>1)</sup>。また、ICU/CCUの重症患者224例を対象としたRCTで、VC 500mg/day (EN) +  $\dot{V}_E$  400 IU (267mg) /day (EN) の追加投与 (10日間) が、28日後の死亡率を低下させ (43.7% vs 67.8%,  $p<0.05$ )、人工呼吸日数を短縮させた ( $p<0.05$ )<sup>2)</sup>。そのほか、RCTではないが、外傷を対象にVC 3 g/day (PN/EN) +  $\dot{V}_E$  3000 IU/day (EN) + セレン (Se) 200 $\mu$ g/day (PN/EN) を最大7日間投与した大規模な観察研究 (n=4294) でも死亡率が有意に低下した (6.1% vs 8.5%, OR=0.70, 95% CI=0.56 ~ 0.88,  $p<0.001$ ) が、層別解析するとTRISSによる予測生存率が50%以下の患者群でのみ有意な死亡率低下を認めた (OR=0.24, 95% CI=0.15 ~ 0.37,  $p<0.001$ )<sup>3)</sup>。そのため、外傷でのVC +  $\dot{V}_E$  の補充は重症例で推奨される。

重症患者におけるVCや $\dot{V}_E$ の必要量は確立しておらず、2つのRCTにおいても投与量が異なるため、推奨投与量の決定は難しい。Crimiらのstudyでは、10日後の血中 $\dot{V}_E$ 濃度は有意に増加している (VCは測定せず)<sup>2)</sup>。また、Bealeらは敗血症患者を対象に、グルタミン (30g)、抗酸化ビタミン ( $\beta$ -carotene 10mg, VC 1500mg,  $\dot{V}_E$  500mg)、微量元素 (セレン 300 $\mu$ g、亜鉛 20mg) の投与 (EN、最大10日間) を行い、抗酸化ビタミンの血中濃度の推移に有意な違いを認めている<sup>4)</sup>。日本人の食事摂取基準 (厚生労働省: 2005年版) ではVCの上限量は規定されておらず、 $\dot{V}_E$  ( $\alpha$ -tocopherol) の上限量は成人男性 800mg (1200 IU) /day、成人女性 600mg (900 IU) /dayとされている。2005年のReviewでは、成人における1日の許容上限量 (EN) をVC 2g、 $\dot{V}_E$  1600 IU ( $\alpha$ -tocopherol 1073mg) とされている<sup>5)</sup>。また、本邦における一般医薬品としての上限はVC 3g/day (PN/EN)、 $\dot{V}_E$  300 ~ 600mg/day (EN) である。

一方、長期過量のVC補充は高尿酸血症を招き、尿酸Caが腎臓に蓄積して腎障害を来たす危険性がある。VC 2 ~ 2.5g/dayを長期間服用し、尿酸Ca蓄積により急性腎不全を来した症例や<sup>6)</sup>、Ⅲ度熱傷受傷後早期に急性腎不全に陥り、VC 1g/day (PN) の補充中止 (0.2g/dayへ減量) と頻回の血液浄化で回復した症例が報告されている<sup>7)</sup>。そのため、BergerらはVC補充を無害と考えるべきではないと述べている<sup>8)</sup>。また、腎は尿酸の唯一の排泄経路であるため、腎機能障害時には高尿酸血症は避けがたい<sup>9)</sup>。NathensらのRCTでも、血清クレアチニン 2.5mg/dL以上は対象から除外している<sup>1)</sup>。

以上より、投与量の目安は、VC 1 ~ 2g/day (PN/EN)、 $\dot{V}_E$  300 ~ 600mg/day (EN) で、投与期間は重症度に応じて1 ~ 4週間が推奨されよう。また、腎機能障害患者ではVC補充は行うべきでなく、VC補充中は腎機能の悪化に留意する必要がある。

### F-1 参考文献

- 1) Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al : Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 2002 ; 236 : 814-822.
- 2) Crimi E, Liguori A, Condorelli M, et al : The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding incritically ill patients : a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2004 ; 99 : 857-863.
- 3) Collier BR, Giladi A, Dossett LA, et al : Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008 ; 32 : 384-388.
- 4) Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al : Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis : outcome of randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med.* 2008 ; 36 : 131-144.
- 5) Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, et al : Vitamin E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr.* 2005 ; 81 : 736-745.
- 6) Mashour S, Turner JF, Merrell R : Acute renal failure, oxalosis, and vitamin C supplementation. A case report and review of

the literature. Chest. 2000 ; 118 : 561-563.

- 7) Alkhunaizi AM, Chan L : Secondary oxalosis : a cause of delayed recovery of renal function in the setting of acute renal failure. J Am Soc Nephrol. 1996 ; 7 : 2320-2326.
- 8) Berger MM, Chioléro RL : Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med. 2007 ; 35 : S584-S590.
- 9) Dyelewski DF, Froman DM : Vitamin C supplementation in the patient with burns and renal failure. J Burn Care Rehabil. 1992 ; 13 : 378-380.

## F-2 広範囲熱傷患者の初期輸液におけるビタミンC大量療法

“広範囲熱傷患者の初期輸液では、ビタミンC大量療法を考慮してもよい (Grade D)。”

比較的小規模 (n=37) で不完全な RCT ではあるが、広範囲熱傷急性期におけるビタミンC (VC) 大量投与 (66mg/kg/hr、初期 24 時間投与) が初期輸液量を約 45% 減少させ、浮腫を有意に軽減し人工呼吸日数を有意に短縮したと報告されている<sup>1)</sup>。そのため、日本熱傷学会の熱傷診療ガイドライン (2009年4月) では「考慮してもよい」と推奨しており、米国で臨床試験が行われていることが記されている<sup>2)</sup>。しかし、現段階では至適投与量の検討は不十分である。

Tanaka らの RCT では、VC 大量投与に伴う副作用を認めなかった。VC 大量投与 (IV) は癌化学療法の補助療法 (例 : 50 ~ 75g IV × 2 ~ 3 回 / 週) として行われる場合があり<sup>3)</sup>、米国での臨床治験 (Phase I) でも、腎機能に問題がない場合には大きな副作用はないとしている<sup>4)</sup>。しかし、中等度腎機能障害を伴う患者に 60g 投与 (IV) 後に、急性腎不全を来した報告がある<sup>5)</sup>。そのため、腎機能障害患者では行なうべきでないと考えられ、腎機能が悪化する場合は中止を考慮する。

## F-2 参考文献

- 1) Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, et al : Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration : A randomized, prospective study. Arch Surg. 2000 ; 135 : 326-331.
- 2) 日本熱傷学会学術委員会 : 熱傷診療ガイドライン. 2009, pp 29-32.
- 3) Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ : The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. J Am Coll Nutr. 2003 ; 22 : 114-123.
- 4) Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al : Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. Ann Oncol. 2008 ; 19 : 1969-1974.
- 5) Wong K, Thomson C, Bailey RR, et al : Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. Aust NZ J Med. 1994 ; 24 : 410-411.

## F-3 敗血症 / 敗血症性ショックに対するセレンの補充療法

“敗血症や敗血症性ショック患者に対するセレンの補充 (PN) は考慮してもよい (Grade B)。しかし、至適投与量は未確定である (Grade E)。”

セレン (Se) 酵素である glutathion peroxidase は、生体内で抗酸化機能を担っている。ICU の重症患者では血中 Se 濃度が低下しており、感染や臓器障害を伴うとその低下が著しく、血中 Se 濃度が低いと死亡率が高い<sup>1, 2)</sup>。

敗血症や敗血症性ショック患者で、Se 単独投与 (PN) の有用性を検討した 4 つの RCT (1 Level I、3 Level II)<sup>3~6)</sup> が報告されているが、投与量や結果が異なる。Angstwurm らは、249 例を対象とした RCT で、Se 1000µg/day を 14 日間投与して有効性を検討した<sup>3)</sup>。プロトコールを遵守した 189 例での検討では、28 日後の死亡率は有意に低かった (42.4% vs 56.7%,  $p=0.049$ , OR=0.56, 95% CI=0.32 ~ 1.00)。さらに、重症の 54 例 (APACHE III >

102) では OR=0.28 (95% CI=0.08 ~ 0.97、死亡率: 55.6% vs 81.5%、 $p=0.04$ )、4臓器以上の臓器不全を伴う83例では OR=0.40 (95% CI=0.16 ~ 0.96、死亡率: 42.5% vs 65.1%、 $p=0.039$ )、DICを伴う敗血症性ショック82例では OR=0.34 (95% CI=0.14 ~ 0.84、死亡率: 40.5% vs 66.7%、 $p=0.018$ )であった。より少ない量(ほぼ、500 $\mu\text{g}/\text{day}$  for 3 days  $\rightarrow$  300 $\mu\text{g}/\text{day}$  for 3 days  $\rightarrow$  150 $\mu\text{g}/\text{day}$  for 3 days)を用いた2つの小規模なRCTでは、明確な予後改善は示されなかった<sup>4,5)</sup>。一方、高容量のSeは予後を悪化させる可能性が示されている。敗血症性ショック60例を対象としたRCTでは、初日に4000 $\mu\text{g}$ 投与した後1000 $\mu\text{g}/\text{day}$ を9日間投与した群は、MOFの頻度が高い傾向があった(32% vs 14%、 $p=0.091$ )<sup>6)</sup>。

Seは投与量によって2相性の反応を示すと考えられており、至適投与量が議論されている<sup>7, 8)</sup>。Heylandらは、ショック患者でdose-response study(最大量800 $\mu\text{g}/\text{day}$ )を実施し、800 $\mu\text{g}/\text{day}$ (500 $\mu\text{g}$  PN+300 $\mu\text{g}$  EN)を至適投与量とした<sup>9)</sup>。2009年にはICU患者500例を対象とした英国のRCT(SIGNET、Se 500 $\mu\text{g}$  PN/day)<sup>10)</sup>が公表され、2010年には1,200例を対象としたカナダのRCT(REDOXS、500 $\mu\text{g}$  PN+300 $\mu\text{g}$  EN/day)<sup>11)</sup>が公表される予定であり、その結果に留意する必要がある。国内で市販されている静注用のSe製剤はなく、あらかじめ各施設で調剤し(亜セレン酸ナトリウム)、IRBの認可を得た上で使用する必要がある。Seは十二指腸で吸収され、吸収率は50%以上である。日本人の平均摂取量は100 $\mu\text{g}/\text{day}$ 程度とされ、日本人の食事摂取基準(2005年版)では上限量は成人男性400~450 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、成人女性350 $\mu\text{g}/\text{day}$ としており、一般的中毒量は800 $\mu\text{g}/\text{day}$ 以上と考えられている。以上より、投与量や投与期間は未確定であるが、現時点では500~800 $\mu\text{g}/\text{day}$ (PN+EN)、1~2週間程度と考えられる。

Seは主に尿と便に排泄され、尿中排泄は50~70%とされる。2つの小規模なRCT<sup>4, 5)</sup>では慢性腎不全を対象から除外し、SIGNETではクレアチンクリアランス $< 10\text{mL}/\text{min}$ 、かつ、血液浄化非施行例を除外対象としている<sup>10)</sup>。一方、Level I study<sup>3)</sup>では腎障害を除外項目とせず、REDOXS<sup>11)</sup>でも腎機能に関する記載は見当たらない。AngstwurmらのLevel I study<sup>3)</sup>では、Se補充終了時に血中Se濃度が最高値に達しているが(血清濃度=2.05 $\mu\text{mol}/\text{L}$ : median、正常値: 0.72~1.33)、急性腎不全を発症した症例も同程度の血中濃度であった(血清濃度=1.80 $\mu\text{mol}/\text{L}$ : median)。以上より、血液浄化を要する腎不全を除外する必要はなさそうであるが、注意すべきかもしれない。

### F-3 参考文献

- 1) Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, et al: Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1998; 26: 1536-1544.
- 2) Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, et al: Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiple failure. *Br J Anaesth.* 2007; 98: 775-784.
- 3) Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T, et al: Selenium in intensive care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multi-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med.* 2007; 35: 118-126.
- 4) Angstwurm MWA, Schottdorf J, Schopohl J, et al: Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1807-1813.
- 5) Mishra V, Baines M, Elizabeth P, et al: Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2007; 26: 41-50.
- 6) Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al: Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care.* 2007; 11: R73.
- 7) Berger MM, Shenkin A: Selenium in intensive care: Probably not a magic bullet but an important adjuvant therapy. *Crit Care Med.* 2007; 35: 306-307.
- 8) Heyland DK: Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of good thing be a bad thing? *Crit Care.* 2007; 11: 153.
- 9) Heyland DK, Dhaliwalm R, Day A, et al: Optimizing the dose of glutamine dipeptides and antioxidants in critically ill patients: a phase I dose-finding study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31: 109-118.
- 10) Andrews PJD, Avenell A, Noble DW, et al: Randomised trial of glutamine and selenium supplemented parenteral nutrition for critically ill patients. Protocol version 9, 19 February 2007 known as SIGNET (Scottish Intensive care Glutamine or selenium

Evaluative Trial. *Trials*. 2007 ; 8 : 25.

- 11) Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, et al : Reducing Deaths due to Oxidative Stress (The REDOXS study) : rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Pro Nutr Soc*. 2006 ; 65 : 250-263.

#### F-4 広範囲熱傷患者に対するセレン・亜鉛・銅の補充療法

“広範囲熱傷患者に対するセレン+亜鉛+銅の補充 (PN) は、感染、特に肺炎の頻度を低下させる可能性が大きく、考慮してもよい (Grade C)。”

SIRSにおいては鉄 (Fe)、亜鉛 (Zn)、セレン (Se) の血中 Level は低下し銅 (Cu) は上昇するが、広範囲熱傷では浸出液として大量に喪失する結果すべて低下する<sup>1)</sup>。Zn、Cu はともに創傷治癒に深く関与する微量元素である<sup>2, 3)</sup>。動物実験を経て Berger らは、広範囲熱傷に対して Se+Zn+Cu の補充 (PN) の有効性を検討した (3つの Level III study)<sup>4~6)</sup>。投与量は Se 230 ~ 375 $\mu$ g/day、Zn 26 ~ 37.5mg/day、Cu 2.6 ~ 3.75mg/day で、投与期間は8日から21日間である。2つの報告が死亡率に言及しているが有意差はない<sup>4, 5)</sup>。人工呼吸日数はいずれの報告でも有意差はなかったが短い傾向があった<sup>4~6)</sup>。熱傷面積当たりのICU滞在日数は、2つのRCTで有意に短かった<sup>5, 6)</sup>。感染性合併症の頻度はいずれの報告でも有意に減少しており、肺炎の頻度減少も共通して認められている<sup>4~6)</sup>。1つのRCTでは、植皮を要した熱傷面積に対する植皮実施面積の比率が有意に低かった (94% vs 144%,  $p=0.02$ )<sup>4)</sup>。

Berger らの review では、投与量は Se 375 $\mu$ g/day、Zn 37.5mg/day、Cu 3.75mg/day、投与期間は熱傷面積10 ~ 20% : 5日間、21 ~ 40% : 14日間、41%以上 : 21日間を勧めている<sup>1)</sup>。本邦では、Seと同様に静脈内投与可能なZnやCuの単剤は市販されておらず、TPN用の製剤はZn (60 $\mu$ mol=3.9mg)、Cu (5 $\mu$ mol=0.32mg)のほか鉄 (35 $\mu$ mol=2mg)、ヨウ素 (1 $\mu$ mol=127 $\mu$ g)、マンガン (1 or 0 $\mu$ mol) が配合されている。日本人の食事摂取基準 (2005年版) では、成人の摂取上限量はZn 30mg/day、Cu 10mg/dayである。Znは小腸から、Cuは胃および近位十二指腸からともに約1/3が吸収される。Znの摂取 (EN) によって銅の吸収は阻害されるため、ZnとCuの摂取比率は8:1程度が推奨されている。Zn補充 (EN) には、亜鉛含有胃潰瘍治療剤 (プロマックTM : 150mg中Zn 34mg) や硫酸亜鉛を用いることができる。Cu補充 (EN) には、塩化銅や硫酸銅 (院内製剤) のほかピュアココアを用いることができる。補充に際しては、血中濃度モニタリングの実施が望ましい。

#### F-4 参考文献

- 1) Berger MM, Shenkin A : Trace element requirements in critically ill burned patients. *J Trace Elem Med Biol*. 2007 ; 21 (S1) : 44-48.
- 2) Lansdown ABG, Mirastschijiski U, Syubbs N, et al : Zinc in wound healing : theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Rep Reg*. 2007 ; 15 : 2-16.
- 3) Liusuwan RA, Palmieri T, Warden N, et al : Impaired healing because of copper deficiency in a pediatric burn patient : a case report. *J Trauma*. 2008 ; 65 : 464-466.
- 4) Berger MM, Baines M, Raffoul W, et al : Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2007 ; 85 : 1293-1300.
- 5) Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, et al : Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation : aggregation of two randomised trials. *Crit Care*. 2006 ; 10 : R153.
- 6) Berger MM, Spertini F, Shenkin A, et al : Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns : a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 1998 ; 68 : 365-371.

## F-5 低リン血症の回避

“重症患者においては血中無機リン濃度を継続的にモニターし、低リン血症を来たさないよう適切に補正することを推奨する (Grade E)。”

飢餓状態にある患者に栄養投与を再開すると低リン血症を来し、放置すると多臓器不全から死に至る (refeeding syndrome)<sup>1)</sup>。ICUの重症患者においても、低リン血症はしばしば遭遇する<sup>2)</sup>。無機リンはATPならびに2,3-DPGの産生に必須であるため、低リン血症は全身の酸素代謝を障害し、呼吸筋機能を低下させ人工呼吸からの離脱を妨げる<sup>3)</sup>。そのため、継続的なモニタリングと適切な補正が重要である<sup>4)</sup>。また、持続血液浄化 (CHDF) の補充液はリンを含まないため、CHDF施行中は低リン血症を来たさないための工夫が必要である。

## F-5 参考文献

- 1) Gariballa S : Refeeding syndrome : a potentially fatal condition but remains underdiagnosed and undertreated. *Nutrition*. 2004 ; 24 : 604-606.
- 2) Bugg ANaNC, Jones JA : Hypophosphatemia. Pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1998 ; 53 : 895-902.
- 3) Aubier M, Murciano D, Lecocquic Y, et al : Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1985 ; 313 : 420-424.
- 4) Chrron T, Bernard F, Skrobik Y, et al : Intravenous phosphate in the intensive care unit : More aggressive repletion regimens for moderate and severe hypophosphatemia. *Intensive Care Med*. 2003 ; 29 : 1273-1278.

## G. 血糖値管理

### G-1 Intensive insulin therapy

“栄養管理中には血糖値管理プロトコルを作成し積極的な血糖値管理を行う。その場合の血糖管理目標値は120～160mg/dLとし、180mg/dLを超えることなく、かつ低血糖の回避に細心の注意を払うことを推奨する (Grade B)。”

Level Iの4つとLevel IIの1つの無作為化試験<sup>1～5)</sup>と、2つのメタ分析<sup>6, 7)</sup>で、厳密な血糖値管理と従来法を比較している。厳格な血糖値管理では、目標血糖値は80～110mg/dLとし、従来法は1)～3)の論文では180～200mg/dL、4)では140～180mg/dL、5)では<180mg/dLとしている。死亡率は、外科系(術後)ICU患者を対象にしたvan den Bergheら<sup>1)</sup>の論文やGreyら<sup>2)</sup>の論文では、有意の改善があった。同じvan den Bergheらが内科系ICU患者を対象にした論文<sup>3)</sup>では、全患者では差が無く、ICU滞在3日以上 of 症例では死亡率の有意の改善があった。混合型のICUを対象にしたDevosらの論文<sup>4)</sup>では差がなかったが、低血糖を起こした症例では死亡率が有意に高かった。いわゆるNICE-SUGAR Study<sup>5)</sup> (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation Study)では、3日以上ICU管理が必要とされる症例各3,000名で比較検討され、厳密な血糖値管理群で有意に死亡率が高かった。外科系と内科系入室患者では、治療効果に差がなかった。ただし対象患者を外傷もしくはステロイド投与症例に限れば、厳密な血糖値管理は死亡率の改善傾向を示した。低血糖は、すべての報告<sup>1～5)</sup>で厳密な血糖値管理群で有意に高かった。感染症発生率は、van den Bergheら<sup>1)</sup>とGreyら<sup>2)</sup>の論文では、厳密管理群で有意に低下するとしている。NICE-SUGAR Study<sup>5)</sup>では、両群でICU在室および在院日数の中央値、人工呼吸器装着期間、腎補助療法日数に有意差はみられなかった。次にWeinerらのメタ解析<sup>6)</sup>ではNICE-SUGAR Study<sup>5)</sup>を含まない29の無作為化試験で、厳密管理(80～110mg/dL)と従来法(180～200mg/dL)で検討し、院内死亡率に差がなかった。両群で有意差があったのは、厳密管理群での敗血症の減少と重度の低血糖(BS < 40mg/dL)の増加であった。

もう一つのGriesdaleらのメタ分析<sup>7)</sup>は、NICE-SUGAR Study<sup>5)</sup>を含む26の無作為化試験を対象に、血糖管理値を厳格管理群と従来群の2群で死亡率、重度の低血糖(BS < 40mg/dL)の発生率を比較している。全患者を対象にしたICU死亡率では差がなく、ICUを混合型、内科系、外科系の3群に分けて検討すると、外科系ICUの厳密管理群で有意の死亡率低下がみられた。低血糖は、やはり厳密管理群で有意に高率であった。

2001年のvan den Bergheらの報告<sup>1)</sup>は、重症患者管理におけるエポックメイキングなものであり、従来の急性期患者に対して、「ICUは厳密な血糖管理の場ではない」といった考えは払拭され、血糖値を入室早期から積極的にコントロールするのは、当然の管理法となった。現状での論点は、BS < 200mg/dLは当然として、どの程度の血糖値Levelで管理するかであり、かつそれは忌むべき合併症である低血糖をどの程度回避し得るかである。また血糖値管理の実施上の問題点として、目標値と測定値が重症患者であるほど乖離する点である。このような背景の中、待たれていたのが多国籍多施設研究で無作為化試験が行われた(n=6104)いわゆるNICE-SUGAR study<sup>5)</sup>の結果である。この結果から現状ではBS < 180mg/dLでの管理が妥当な数字と考える。ここで興味深いのは、厳密管理群(目標血糖値: 80~110mg/dL)の時間加重平均血糖値が115±18mg/dLであるのは当然として、従来法(管理目標値: < 180mg/dL)でも、144±23mg/dLであり、従来法でも十分管理された血糖値である点は十分理解しておく必要がある。血糖値管理開始後も、日内変動を少なく安定した管理法が望まれる<sup>8)</sup>。低血糖を回避し目標血糖値に収まるように管理するためには、施設でスタッフが周知し、使いこなせるプロトコルの作成が重要になる。

糖尿病併存症例における至適管理値は、おそらく高めであろうとは考えられる<sup>9)</sup>が、未だ明確な設定値を設ける研究はない。

#### G-1 参考文献

- 1) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al : Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001 ; 345 : 1359-1367.
- 2) Grey NJ, Perdrizet GA : Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. Endocr Pract. 2004 ; 10 Suppl 2 : 46-52.
- 3) Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al : Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med. 2006 ; 354 : 449-461.
- 4) Devos P, Preiser JC : Current controversies around tight glucose control in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007 ; 10 : 206-209.
- 5) NICE-SUGAR Study Investigators : Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009 ; 360 : 1283-1297.
- 6) Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ : Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults : A meta-analysis. JAMA. 2008 ; 300 : 933-944.
- 7) Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al : Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients : a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ. 2009 ; 180 : 799-800.
- 8) Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al : Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. Anesthesiology. 2006 ; 105 : 244-252.
- 9) Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al : Blood glucose concentration and outcome of critical illness : the impact of diabetes. Crit Care Med. 2008 ; 36 : 2249-2255.

## H. 経腸栄養療法中の患者管理

### H-1 挿入された胃管の位置確認

“胃管を盲目的に挿入あるいは交換した場合、レントゲンによる確認を推奨する (Grade E).”

5つの Level IVの文献から、最も信頼できる胃管の位置の確認はレントゲンによる確認とされている。

胃管先端の位置確認方法として、気泡音の聴診、胃液の pH、呼気二酸化炭素の検出による位置確認などがある。これらは日常における胃管先端の位置確認方法として用いられるが、胃管挿入時と交換時の確認方法としては不確実な方法である。胃管挿入時、先端が誤って気道に入り、栄養剤を注入したことで患者が死亡した症例が報告されている<sup>1)</sup>。同様のインシデントやアクシデントは、国内外<sup>2, 3)</sup>で数多く報告されている。日本看護協会<sup>4)</sup>と米国クリティカルケア看護協会<sup>5)</sup>は、胃管挿入と入れ替え時の胃管先端位置は、レントゲンによる確認を推奨している。胃管の誤挿入による気道への栄養剤注入は、特に急性呼吸不全患者において、呼吸不全の悪化や重篤な合併症を引き起こす可能性が高い。そのため、レントゲンによる胃管の先端位置確認を推奨することとした。

#### H-1 参考文献

- 1) 経鼻栄養チューブ誤挿入による死亡事故について. 日本看護協会医療看護安全情報 2005.
- 2) 医療事故情報収集等事業第6回報告書. 財団法人日本医療機能評価機構医療事故防止センター 2006.
- 3) Norma A. Metheny : Preventing respiratory complications of tube feedings : Evidence-Based Practice. Am J Crit Care 2006 ; 15 : 360-369.
- 4) 経鼻栄養チューブの誤挿入・誤注入事故を防ぐ. 日本看護協会ニュース医療・看護安全管理情報 2002 ; 422.
- 5) AACN PRACTICE ALERT VERIFICATION OF FEEDING TUBE PLACEMENT. issued5/2005.

### H-2 胃残量の評価のためのサンプルチューブ挿入

“胃液の多い症例にはサンプルチューブを用い胃液量を評価することを考慮する (Grade D).”

1つの Level IIIの論文と、2つの Level Vの論文から、胃内残量の測定は栄養チューブよりもサンプルチューブが適していると考えられる。

Metheny<sup>1)</sup>は、経腸栄養を開始したはじめの数日は、胃内残量が多いかどうかを見極めるためにサンプルチューブで評価することを奨めている。その理由として、サンプルチューブと栄養チューブは、その目的の違いから、前者は先端に多数のポート（孔）があり胃内容物の排液を目的としているのに対し、後者は栄養剤の注入が目的であり、ポート（孔）の数は少ない<sup>2)</sup>。特に胃内残量の多い症例に対しては、サンプルチューブが胃内残量の評価に適している<sup>1)</sup>。

サンプルチューブは、胃からの排液量が減少した後に漫然と挿入しておかず、速やかに栄養チューブに入れ替える。胃内残量を評価する場合、排液量は体位に影響することが考えられる。しかし、仰臥位と右側臥位で胃内残量を比較した研究<sup>3)</sup>ではいずれも差はないと報告されている。

#### H-2 参考文献

- 1) Metheny NA, Stewart J, Nuetzel et al : Effect of feeding-tube properties on residual volume measurements in tube-fed patients. J Parenter Enteral Nutr. 2005 ; 29 : 192-197.
- 2) AACN PRACTICE ALERT VERIFICATION OF FEEDING TUBE PLACEMENT issued5/2005.
- 3) van der Voort PH, Zandstra DF : Enteral feeding in the critically ill : comparison between the supine and prone positions : a prospective crossover study in mechanically ventilated patients. Crit Care. 2001 ; 5 : 216-220.

### H-3 胃残量の評価

“経腸栄養開始前と投与中の胃内残量を評価し、胃内残量の多い症例には適切な対処を行うことを推奨する(Grade B).”

Level I と Level II の1つずつの論文から、胃内残量の多い症例には消化管蠕動促進薬の使用、空腸チューブ留置を考慮することで、院内死亡率減少と在院日数の短縮、誤嚥、目標設定カロリーへの到達期間短縮の傾向が示されている。

人工呼吸器装着中の重症患者を対象としたカナディアンガイドライン<sup>1)</sup>では、胃内残量 250mL 以上で消化管蠕動促進薬の使用と空腸チューブの留置をプロトコールにした群と、プロトコールを用いない群とを比較している<sup>2~4)</sup>。その結果、プロトコールの使用の有無で院内死亡率と在院日数の減少傾向、誤嚥の減少、早期に目標カロリーに到達する傾向があること示している。一方、ひとつの Level I<sup>5)</sup>、4つの Level II の論文<sup>2, 6, 7)</sup>では、50~150mL を胃内残量が少ないグループ、250~500mL を胃内残量の多いグループとし、両者間の胃からの逆流や、誤嚥または肺炎のリスクに差がないことを示している。

以上のことから、200~250mL 以上の胃内残量が確認されるケースには、消化管蠕動促進薬を積極的に用いることと、空腸チューブの留置を検討する。また、消化管機能の評価や鎮静剤の使用状況、血糖コントロールの状況を確認することも重要である。

なお、本項における胃内残量とは、経腸栄養開始前に胃管から吸引または自然排液する量を示し、持続または間欠投与中は胃の中に停留している胃内残量を示す。

### H-3 参考文献

- 1) Sections titled “FINAL DRAFT” will be finalized in February 2009 after approval from Canadian Clinical Practice Guidelines Committee. Topics (Date of current version January 2009) Strategies to optimize delivery and minimize risks of EN Use of feeding protocols. [http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/5.1protocols\\_FINAL.pdf](http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/5.1protocols_FINAL.pdf)
- 2) Pinilla JC, Samphire J, Arnold C, et al : Comparison of gastrointestinal tolerance to two enteral feeding protocols in critically ill patients a prospective randomized controlled trial. J Parenter Enteral Nutr. 2001 ; 25 : 81-86.
- 3) Martin CM, Doig GS, Heyland DK, et al : Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster randomized clinical trial of algorithms for critical care enteral and parenteral therapy. CMAJ. 2004 ; 170 : 197-204.
- 4) Doig GS, Simpson F, Finfer S, et al : Nutrition Guidelines Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group. Effect of evidence based feeding guidelines on mortality of critically ill adults : a cluster randomized controlled trial. JAMA. 2008 ; 300 : 2731-2741.
- 5) Montejo JC, Minambres E, Bordeje L, et al : Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients. The REGANE study. Preliminary results. Intensive Care Med. 2008 ; Abstr0455.
- 6) McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, et al : Poor validity of residual volume as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. Crit Care Med. 2005 ; 33 : 324-330.
- 7) Taylor SJ, Fettes SB, et al : Prospective randomized controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. Crit Care Med. 1999 ; 27 : 2525-2531.

### H-4 経腸栄養投与中の体位

“経腸栄養投与中は 30~45 度以上のセミファーラー位を維持することを推奨する (Grade C).”

経腸栄養管理中の体位管理については、Level I と Level II の論文がそれぞれひとつずつある<sup>1, 2)</sup>。このうち Level II の報告<sup>1)</sup>のみ、肺炎発生率に有意差 ( $p < 0.05$ ) があるが、死亡率、ICU 滞在期間、人工呼吸器装着日数について有意差はなかった。

Torres<sup>3)</sup> は、放射性同位元素と細菌の検出率を仰臥位とファーラー位で比較している。その結果、仰臥位では気管支からの放射性同位元素の検出が多く ( $p = 0.036$ )、細菌の検出率も仰臥位 68% に対しセミファーラー位では 32% と、仰臥位で高い検出率を報告している。Metheny<sup>4)</sup> は、ヘッドアップ平均 30 度と 30 度以上の 2 つのグルー

ブを比較した結果、30度以上ヘッドアップを行なったグループでは誤嚥の発生率が低いことを報告している ( $p < 0.001$ )。しかし、両グループの誤嚥を確認した患者のうち、肺炎を発症した件数は4件と、誤嚥が必ずしも肺炎に至るとは限らないとしている。

Grap<sup>5)</sup>らは、66名の経腸栄養がおこなわれているICU患者のヘッドアップ角度を調査したところ、72%の患者が30度以下のヘッドアップしか行なわれておらず、ヘッドアップ10度以下で管理されていた患者が39%に昇ることを報告している。

看護師は、ヘッドアップによる循環動態への影響や、仙骨部への加重による褥創の発生を懸念する傾向にある。Helman<sup>6)</sup>は、医師が明確なヘッドアップについての指示を書き示したことで、30度以上のヘッドアップの患者が26%から88%に増えたことを報告している。

アウトカムを肺炎の発症に置くと、ヘッドアップが肺炎予防に対し強く推奨する根拠は乏しい。しかし、ヘッドアップはコストを必要としない、誤嚥を予防する可能性が高い重要なケアである。適切なヘッドアップの角度を維持するために、経腸栄養管理中のヘッドアップ角度について、医師が明確な指示をおこなう必要がある。

#### H-4 参考文献

- 1) Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, et al : Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients : a randomised trial. *Lancet*. 1999 ; 27 : 354 : 1854-1858.
- 2) Van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke Grauls C, Van Tiel Fh, et al : Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator associated pneumonia : A randomized study. *Crit Care Med*. 2006 ; 34 : 396-402.
- 3) Torres A, Serra Batlle J, Ros E, et al : Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation : the effect of body position. *Ann Intern Med*. 1992 ; 116 : 540-543.
- 4) Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al : Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube fed patients frequency outcomes and risk factors. *Crit Care Med*. 2006 ; 34 : 1-9.
- 5) Grap MJ, Munro CL, Hummel RS, et al : Effect of backrest elevation on the development of ventilator associated pneumonia. *Am J Crit Care*. 2005 ; 14 : 325-332.
- 6) Helman DL, Sherner JH, Fitzpatrick TM, et al : Effect of standardized orders and provider education on head of bed positioning in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2003 ; 31 : 2285-2290.

#### H-5 経腸栄養の間欠投与と持続投与の選択

“経腸栄養投与を重症患者に行う場合、持続投与を考慮すべきである (Grade C).”

5つのLevel IIの論文から、経腸栄養の持続投与は下痢の発生が低く ( $p < 0.05$ )、誤嚥に関しても少ない傾向を示している。

経腸栄養の間欠投与と持続投与では、死亡率、在院日数について有意差はなく、人工呼吸器装着期間についてのレポートはなかった<sup>1~5)</sup>。その他の合併症として、誤嚥に関して、Ciocan<sup>4)</sup>は持続投与群で17%、間欠投与群で34%、Steevens<sup>2)</sup>は持続投与群で0%、間欠投与群で11%と、誤嚥の合併が低い傾向を報告している。Hiebert<sup>3)</sup>は、下痢の発生について持続的投与が少なく ( $p < 0.05$ )、間欠的投与のほうが目標設定カロリーへの到達が早いとしている ( $p < 0.05$ )。

以上を総括すると、死亡率と在院日数、人工呼吸器装着期間にゴールを置けば、間欠的投与と持続的投与のどちらが管理上優れているかについて、十分に証明できる根拠はない。しかし、クリティカルケア領域での誤嚥の発生は、肺炎という深刻な問題に発展する可能性や、下痢の発生もその後の経腸栄養継続への支障となることを考えると、持続的投与が望ましいといえる。

#### H-5 参考文献

- 1) Bonten MJ, Gaillard CA, Van der Hulst, et al : Intermittent enteral feeding. The influence on respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 ; 154 : 394-399.
- 2) Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, et al : Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in trauma patients : Perceptions and practice. *Nutr Clin Pract.* 2002 ; 17 : 118-122.
- 3) Hiebert JM, Brown A, Anderson RG, et al : Comparison of continuous vs intermittent tube feedings in adult burn patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1981 ; 5 : 73-75.
- 4) Ciocon JO, Galindo-Ciocon DJ, Tiessen C, et al : Continuous compared with intermittent tube feeding in the elderly. *J Parenter Enteral Nutr.* 1992 ; 16 : 525-528.
- 5) Bonten MJ, Gaillard CA, van der Hulst R, et al : Intermittent enteral feeding : the influence on respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 ; 154 : 394-399.
- 6) Skiest DJ, Khan N, Feld R, et al : The role of enteral feeding in gastric colonization : a randomized controlled trial comparing continuous to intermittent enteral feeding in mechanically ventilated patients. *Clinical Intensive Care.* 1996 ; 7 : 138-143.
- 7) MacLeod JB, Lefton J, Houghton D, et al : Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2007 ; 63 : 57-61.

#### H-6 経腸栄養投与の開放式システムと閉鎖式システムの選択

“経腸栄養投与時のボトルについて開放式と閉鎖式システムいずれかの選択は、結論を出すには不十分である (Grade C)。”

Level IIの1つの論文があるが、死亡率、ICU滞在期間、感染症発生率、人工呼吸器装着期間についてはレポートされていない。

経腸栄養投与における開放式システム (Open system) と閉鎖式システム (Closed system) について、下痢の発生と栄養剤への細菌の混入については開放式システムが多い傾向を示しているが、閉鎖式システムと比較した場合<sup>1)</sup>の有意差はない ( $p=0.06$ )。そのため開放式、閉鎖式システムのいずれかを推奨する十分な根拠はない。しかし経腸栄養投与を管理する場合には、各種製剤により開放式、閉鎖式システムのいずれかを選択することになる。ASPENの2009年の経腸栄養に関する勧告<sup>2)</sup>では、開放式システムのセット交換を24時間毎、閉鎖式システムの場合、24～48時間としているが、製剤の取り扱いについては、原則として製剤発売元の添付文書にある管理方法を遵守すべきとしている。また、製剤の取り扱いを行なう場合、未滅菌のディスポーザブル手袋を使用することを推奨している。特に開放式システムでは、素手による製剤の汚染も懸念されるため、未滅菌のディスポーザブル手袋の使用を推奨する。

#### H-6 参考文献

- 1) Mickschi DB, Davidson LJ, et al : Contamination of enteral feedings and diarrhea in patients in intensive care units. *Heart Lung.* 1990 ; 19 : 4 : 362-370.
- 2) Robin B, Joseph B, Susan B, et al : A.S.P.E.N. Enteral Nutrition Practice Recommendations. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009 ; 33 : 122-167.

#### H-7 経腸栄養ポンプの使用

“正確な時間投与量で経腸栄養管理を行なう場合、経腸栄養ポンプの使用を考慮すべきである (Grade E)。”

Level IVの1つの論文から、経腸栄養投与時にポンプを使用することで、成人患者の場合、投与量の時間誤差は10%未満とされる<sup>1)</sup>。

経腸栄養投与時の手動による調整は、腹圧や体位、製剤の粘性による影響から一定の投与時間を維持することは

困難である<sup>2)</sup>。特に持続投与の場合、10%以上の誤差による投与量への影響は大きい。そのため、経腸栄養の正確な投与にはポンプの使用を考慮すべきである<sup>3)</sup>。しかし、本邦における経腸栄養ポンプは在宅診療加算としては認められているが、入院加算としては認められていない。

#### H-7 参考文献

- 1) Robin B, Joseph B, Susan B, et al : A.S.P.E.N. Enteral Nutrition Practice Recommendations. J Parenter Enteral Nutr. 2009 ; 33 : 122-167.
- 2) Shang E, Geiger N, Sturm JW, et al : Pump assisted enteral nutrition can prevent aspiration in bedridden percutaneous endoscopic gastrostomy patients. J Parenter Enteral Nutr. 2003 ; 28 : 180-183.
- 3) Spronk PE, Rommes JH, Kuiper MA : Structural underfeeding due to inaccurate feeding pumps. J Parenter Enteral Nutr. 2006 ; 31 : 154-155.

## I. 静脈栄養療法中の患者管理

### I-1 中心静脈カテーテル穿刺部位の選択

“中心静脈カテーテル穿刺部位は、感染のリスクが最も高いのは内頸静脈で、続いて大腿静脈、鎖骨下静脈の順に感染のリスクが下がるが、どの穿刺部位を選択するか結論を出すには不十分である (Grade E)。”

中心静脈カテーテルの穿刺部位について、十分な根拠を示す論文はない。穿刺部位として、鎖骨下、大腿部、頸部に留置したカテーテルの感染率と比較し、明らかに感染率を低下させる挿入部位の示唆は得られていない。しかし、内頸静脈への穿刺は、鎖骨下や大腿に比較し感染率は高いとされる<sup>1, 2, 3)</sup>。成人の大腿部では、細菌の定着率が比較的高く<sup>4)</sup>血栓形成のリスクが高いことが知られている<sup>5, 6)</sup>。しかし、感染率の上昇にはつながらない。以上をまとめると、カテーテルを穿刺する術者の技術や合併症などを考慮しながら、可能であれば鎖骨下静脈への中心静脈カテーテルの留置が安全である。末梢静脈カテーテルについても、どの部位に穿刺すべきか十分なデータは存在しない。

#### I-1 参考文献

- 1) Richet H, Hubert B, Nitemberg G, et al : Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. J Clin Microbiol. 1990 ; 28 : 2520-2525.
- 2) Heard SO, Wagle M, Vijayakumar E, et al : Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia. Arch Intern Med. 1998 ; 158 : 81-87.
- 3) Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, et al : The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters : a prospective study utilizing molecular subtyping. Am J Med. 1991 ; 91 : 197-205.
- 4) Goetz AM, Wagener MM, Miller JM, et al : Risk of infection due to central venous catheters : effect of site of placement and catheter type. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998 ; 19 : 842-845.
- 5) Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al : Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients : a randomized controlled trial. JAMA. 2001 ; 286 : 700-707.
- 6) Joynt GM, Kew J, Gomersall CD, et al : Deep venous thrombosis caused by femoral venous catheters in critically ill adult patients. Chest. 2000 ; 117 : 178-183.

## 1-2 中心静脈カテーテル挿入時の感染防御

“中心静脈カテーテル挿入時は、マキシマムバリアプレコーションの実施を強く推奨する（Grade A）。”

カテーテルの挿入時には、帽子・マスク・滅菌ガウン・滅菌手袋・大型滅菌ドレープを使用したマキシマムバリアプレコーションを徹底する。

マキシマムバリアプレコーションは、標準的な無菌グローブと小型無菌ドレープの使用に比べて、カテーテル関連血流感染 catheter related blood stream infection（CRBSI）の発生を低減できる<sup>1)</sup>。皮膚の消毒は、10%ポビドンヨード、70%アルコール、2%クロールヘキシジンのうち、2%クロールヘキシジンがCRBSIを低減できるとの報告<sup>2)</sup>があるが、10%ポビドンヨードと大差がないとの報告<sup>3)</sup>もある。本邦ではクロールヘキシジンの使用は認可されておらず、10%ポビドンヨードの使用が一般的である。

ドレッシングについて、透明フィルムドレッシングかガーゼを使用するかについて、メタ解析を含む Level I の2つの研究が報告されている。それによると、両者の刺入部位の細菌定着率、静脈炎発生率、CRBSIには有意差がない<sup>4)</sup>。しかし、静脈炎の早期発見には、透明フィルムドレッシングが、血液が染み出すような場合はガーゼの使用が適していると考えられる。

### 1-2 参考文献

- 1) Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, et al : The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters : a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med.* 1991 ; 91 : 197-205.
- 2) Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ : Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet.* 1991 ; 338 : 339-343.
- 3) Humar A, Ostromecki A, Drenfeld J, et al : Prospective randomized trial of 10% povidone-iodine versus 0.5% tincture of chlorhexidine for prevention of central venous catheter infection. *Clin Infect Dis.* 2000 ; 31 : 1001-1007.
- 4) Maki DG, Ringer M : Evaluation of dressing regimens for prevention of infection with peripheral intravenous catheters : gauze, a transparent polyurethane dressing, and an iodophor-transparent dressing. *JAMA.* 1987 ; 258 : 2396-2403.

## 1-3 静脈カテーテルの交換時期

“中心静脈カテーテルは、CRBSIが疑われる場合のみ、末梢静脈カテーテルは72～96時間毎に交換することを考慮する（Grade E）。”

中心静脈カテーテルの交換時期について、定期的に交換した群と必要時に交換した群を比較した2つの論文では、CRBSIの発生率に差はないとされる<sup>1)</sup>。また、末梢静脈カテーテルについては、72時間以上の留置にて静脈炎の発生が増加するとされるが<sup>2)</sup>、96時間と比較した場合の静脈炎発生率に差はないとされる<sup>3)</sup>。

### 1-3 参考文献

- 1) Eyer S, Brummitt C, Crossley K, Siegel R, et al : Catheter-related sepsis : prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med.* 1990 ; 18 : 1073-1079.
- 2) Maki DG, Ringer M : Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters : a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1991 ; 114 : 845-854.
- 3) Lai KK : Safety of prolonging peripheral cannula and i.v. tubing use from 72 hours to 96 hours. *Am J Infect Control.* 1998 ; 26 : 66-70.
- 4) Naomi PO, Mary AE, Patchen D : Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 ; 23 : 759-769.