

□ 総 説 □

ARDS に対する新しい経管栄養剤 OxepaTM の予後改善効果長野 修¹⁾、片山 浩²⁾、時岡 宏明³⁾、氏家 良人¹⁾

1. はじめに

ARDS の予後を改善する数少ない治療戦略のひとつに、特殊な脂質組成を持つ経管栄養剤 (OxepaTM、Abbot 社) を用いた栄養管理が加わる可能性がある。この経管栄養剤は必須脂肪酸組成を工夫して ARDS における肺や全身性の炎症反応を制御することを目的に開発され、ARDS 患者に早期から投与することで酸素化改善などの臨床的有効性及び予後改善効果が示された¹⁻³⁾。このような手法は ARDS の薬物療法に匹敵するとも考えられ、重症患者における免疫栄養療法 (immunonutrition) の有効性が確立していない従来の状況⁴⁾からは画期的である。本年 8 月、本邦でも発売が開始され臨床使用が可能となった。本総説では ARDS に対する新しい経管栄養剤 OxepaTM の有効性を中心に解説し、今後の臨床使用の一助としたい。

2. ARDS の栄養管理と炎症を制御する経管栄養剤の開発

1) 呼吸不全と high fat low carbohydrate feeding

呼吸不全患者の栄養管理において、①エネルギー基質を炭水化物から呼吸商 (RQ) の低い脂肪 (炭水化物: RQ=1.0、脂肪: RQ=0.7) にシフトさせて炭酸ガス産生量 ($\dot{V}CO_2$) を減らすこと⁵⁾、②脂肪合成に伴う不要な炭酸ガス産生 (脂肪合成の RQ=2.75) を避けるために熱量の過剰投与を避けること⁶⁾、はともに換気需要を減らす上で重要である。 $\dot{V}CO_2$ の抑制は二酸化炭素血症を呈する COPD 患者では特に重要であり、①の目的で high fat low carbohydrate diet である経管栄養剤 (PulmocareTM、Abbott 社: 表 1) が用いられている。一方、ARDS 急性期における肺保護換気戦略においても $\dot{V}CO_2$ の抑制は必要かつ重要であるが、肺や全身性の

強い炎症反応を特徴とする ARDS においては炎症反応の制御が最優先されるべきであり、投与脂質の組成が問題となる。

2) 必須脂肪酸による炎症反応の制御⁷⁾ (図 1)

アラキドン酸 (arachidonic acid: AA) 代謝における脂質メディエーター (eicosanoid) の産生は、摂取した必須脂肪酸による調節を受ける。

炎症の過程においては、細胞膜リン脂質の脂肪酸組成に応じて phospholipase A₂ が切り出した AA、エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid: EPA)、ジホモ γ リノレン酸 (dihomo- γ -linolenic acid: DGLA) に cyclooxygenase (COX) や lipoxygenase (LOX) が作用して eicosanoid を産生する。AA から産生される eicosanoid は、2-series の prostaglandin (PG)、thromboxane (TX) ならびに 4-series の leukotriene (LT) であり向炎症性が強い。一方、EPA から産生される 3-series の PG、TX や 5-series の LT は著しく作用が弱い。また、DGLA には COX が作用して 1-series の PG、たとえば、肺血管拡張作用の強い PGE₁ を産生する。さらに、COX や LOX は基質による競合拮抗を受けるため、細胞膜リン脂質中の EPA、DGLA の構成比率が高ければ AA からの eicosanoid 産生が抑制される。したがって、EPA、DGLA の構成比率を高めることで炎症反応の制御が可能となる。EPA/AA 比や (EPA+DGLA)/AA 比 (eicosanoid precursor ratio) はその指標となる。

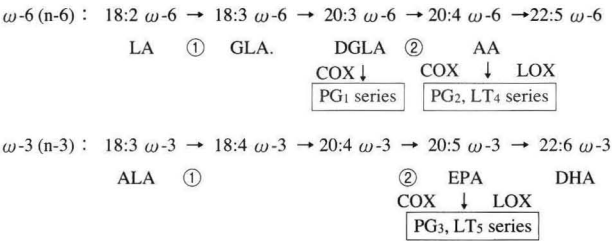
必須脂肪酸にはリノール酸 (linoleic acid: LA) などの ω -6 系列と α -リノレン酸 (α -linolenic acid: ALA) などの ω -3 系列が存在し、通常 LA は AA の前駆物質として機能する。そのため、一般的に LA 摂取量増加は炎症性疾患の病態悪化に関与するが、重症外傷や敗血症では Δ -6desaturase、 Δ -5desaturase 活性が低下し LA から AA への転換は抑制される。また、人では ALA から

岡山大学附属病院救急部¹⁾岡山大学附属病院集中治療部²⁾岡山赤十字病院麻酔科³⁾

表 1 OxepaTM と PulmocareTM の組成

	Oxepa TM	Pulmocare TM
糖質	28.1%	28.1%
蛋白質	16.7%	16.7%
脂質	55.2%	55.2%
kcal/ml	1.5	1.5
脂質供給源	・ canola oil=31.8 % ・ MCT=25 % ・ borage oil=20 % ・ fish oil=20 %	・ canola oil=57.6 % ・ MCT=20.6 % ・ corn oil=20.6 % ・ high oleic safflower oil=7.2 %
必須脂肪酸含有量 (g/L)		
LA (18:2 ω -6)	14.4	18.8
GLA (18:3 ω -6)	4.4	0
ALA (18:3 ω -3)	3.1	4.1
EPA (20:5 ω -3)	5.2	0
DHA (22:6 ω -3)	2.2	0
ω -6 : ω -3	1.6 : 1	5 : 1

cannola oil : 菜種油、MCT : 中鎖脂肪酸、borage oil : ルリジサ油、corn oil : とうもろこし油、fish oil : 魚油、safflower oil : 紅花油、LA : リノール酸 (linoleic acid)、GLA : γ -リノレン酸 (γ -linolenic acid)、ALA : α -リノレン酸 (α -linolenic acid)、EPA : エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid)、DHA : ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid)



①: Δ -6 desaturase、②: Δ -5 desaturase、COX : cyclooxygenase、LOX : 5-lipoxygenase
LA : リノール酸 (linoleic acid)、GLA : γ -リノレン酸 (γ -linolenic acid)、
DGLA : ジホモ γ -リノレン酸 (dihomo- γ -linolenic acid)、AA : アラキドン酸 (arachidonic acid)、
ALA : α -リノレン酸 (α -linolenic acid)、EPA : エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid)、
DHA : ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid)

図 1 必須脂肪酸代謝と資質メディエーター

EPA へはほとんど変換されない。一方、 γ -リノレン酸 (γ -linolenic acid ; GLA) は速やかに DGLA に変換されて細胞膜のリン脂質に取り込まれる。

以上より、EPA、GLA の投与量を増すことで細胞膜リン脂質中の EPA、DGLA の構成比率が高まり、抗炎症作用と肺血管拡張作用が期待できる。EPA はサイトカインや接着分子の産生抑制などの作用も持っているが⁸⁾、ここでは割愛する。

3)ARDS の炎症を制御する経管栄養剤の開発

ARDS の強い炎症反応を制御することを目的として、

PulmocareTM の脂質組成を変更し魚油 (fish oil : EPA rich) とルリジサ油 (borage oil : GLA rich) を加えた新しい high fat low carbohydrate diet (OxepaTM、Abbott 社 : 表 1) が開発された。表 1 に示すように EPA、GLA の含有量は高く、500 ml/day 投与で EPA 投与量 (2.6 g/day) は EPA 製剤 (エパデールTM) の保険適応上限量 (2.7 g/day) に相当する。また、 ω -3 系列のドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) の含有量も多い。さらに、ARDS では酸化ストレスの増加と抗酸化ビタミンの血中濃度低下が知られているため⁹⁾、vitamin E、C や β -carotene などの抗酸化ビタミンも強化されて

いる (表 1)。

Oxepa™ は数々の動物実験¹⁰⁻¹²⁾を経て開発されたが、EPA rich diet よりも EPA+GLA rich diet でより有効性が高いことも確認されている¹⁰⁾。なお、臨床試験で用いられた Oxepa™ は表 1 の組成と細部では多少異なっている。

3.ARDS に対する Oxepa™ の臨床試験

1999 年 Gadek ら¹⁾は ARDS における Oxepa™ の臨床的有効性を初めて報告した。さらに 2006 年には Singer ら²⁾が同様の報告を行い、Pontes-Arruda ら³⁾は敗血症由来の ARDS 患者の生存率改善を報告した。Gadek らの報告¹⁾以後、ARDS の管理ガイドライン等で比較的強い推奨度を得ている¹³⁻¹⁵⁾。ここでは Gadek らの報告と Pontes-Arruda らの報告を中心に検討する。

1)ARDS に対する Oxepa™ の臨床試験結果

Gadek らは、PaO₂/FiO₂ ratio (P/F ratio) が 100 ～ 250 の ARDS 146 例を 2 群に分けて検討した¹⁾。entry criteria を満たしてから 24 時間以内に経管栄養 (EN) を持続投与で開始し、EN 開始から 24 時間以内に基礎代謝量 (BEE : Harris-Benedict の式) ×1.3 の 50 % まで 1 日投与量を増量、72 時間以内 (実際は平均 37 ～ 38 時間) に 75 % まで増量した。1 日投与量が BEE×1.3 の 75 % に達

した日を study day 1 とし、4 日以上継続投与 (1 日投与量は BEE×1.3 の 75 % ～ 100 %) できた 98 例で検討 (study day 4、7) した。その結果、Oxepa™ 群で①酸素化 (P/F ratio) の改善 (study day 4、7)、②人工呼吸日数の短縮、③ ICU 滞在日数の短縮、④新たな臓器障害発生の減少、などの有効性を認めた (表 2)。

Pontes-Arruda らは、severe sepsis または septic shock の ARDS 患者 (P/F ratio<200) 165 例で検討を行った³⁾。EN のプロトコールは、entry criteria を満たしてから 6 時間以内に開始した (実際は両群とも平均 3 時間余り) 以外は Gadek らと同様である。1 日投与量が BEE×1.3 の 75 % 量に達した時間は両群とも平均約 26 時間であった。また、Gadek らと同様に、1 日投与量が BEE×1.3 の 75 % に達した日を study day 1 として、BEE×1.3 の 75 % ～ 100 % の 1 日量を 4 日間以上投与できた 103 例で検討を行った (study day 4、7)。その結果、Oxepa™ 群で①酸素化の改善 (study day 4、7)、②人工呼吸期間の短縮、③ ICU 滞在日数の短縮、④新たな臓器障害発生患者数の減少、⑤死亡率低下 (28 日後) を認めた (表 3)。

これ以外に、Singer らは ALI/ARDS 患者 95 例で同様の検討を行い Oxepa™ 群で①酸素化の改善、②人工呼吸日数の短縮、③静肺コンプライアンスや気道抵抗の改善、などを示した²⁾。

表 2 ARDS に対する Oxepa™ の臨床試験結果 (1):Gadek らの報告¹⁾

	対照群 (n=47)	Oxepa™ 群 (n=51)	
投与熱量 (kcal/day)	1692±60	1728 ± 74	n.s.
蛋白 (g/day)	73±3	74 ± 3	n.s.
脂質 (g/day)	107±4	112 ± 5	n.s.
EPA (g/day)	0	6.9 ± 0.3	
DHA (g/day)	0	2.9 ± 0.1	
GLA(g/day)	0	5.8 ± 0.3	
Vitamin E (IU/day)	69 ± 2	413 ± 18	
Vitamin C (mg/day)	595 ± 21	1127 ± 49	
β-carotene (mg/day)	0	6.6 ± 2.9	
人工呼吸日数 (日)	16.3 ± 1.9	11.0 ± 1.1	p=0.011
ICU 滞在期間 (日)	17.5 ± 1.7	12.8 ± 1.1	p=0.016
院内死亡率	19 % (9/47)	12 % (6/51)	p=0.31
新たな臓器不全 発生患者	28 % (13/47)	8 % (4/51)	p=0.015
			mean±SE

表 3 ARDS に対する Oxepa™ の臨床試験結果 (2) : Pontes-Arruda らの報告³⁾

P/F ratio (mmHg)	対照群 (n=48)	Oxepa™ 群 (n=55)	
at entry	158.4 ± 2.7	156.1 ± 2.5	
study day 4 (n)	156.6 (48)	226.8 (54)	p<0.0001
study day 7 (n)	150.5 (27)	224.4 (34)	p<0.0001
ventilator-free days(日)*	5.8 ± 1.9	13.4 ± 1.2	p<0.001
ICU-free days(日)*	4.6 ± 0.9	10.8 ± 1.1	p<0.001
28 日後の死亡率	52 % (25/48)	33 % (18/55)	p=0.037
新たな臓器不全 発生患者	81 % (39/48)	38 % (21/55)	p<0.001
* : 28 日間のうち		mean ± SE	

2) 臨床的有効性の機序 (1) : EPA、GLA の抗炎症作用

Gadek らの検討では気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、Oxepa™ 群において BAL 液中の総細胞数や好中球数の低下 (study day 4、7) を認めた¹⁾。また、Pachet ら¹⁶⁾は Gadek らの一部の患者 (n=67) で追加検討を行い、BAL 液中の好中球数と BAL 液中の IL-8、LTB₄ や肺血管透過性指標の間に相関を認めた。このため、Oxepa™ 群では肺の炎症反応が制御されて有効性がもたらされたと考えられる。

さらに、Gadek らは血漿リン脂質の脂肪酸分析を行っている¹⁾。その結果は、① baseline の EPA/AA 比は 0.1 以下であった、② Oxepa™ 群で EPA は著しく増加し (baseline : 約 0.5%、study day 4 : 約 7%、study day 7 : 約 8.5%) EPA/AA 比は study day 4 : 約 0.75、study day 7 : 約 0.9 に急上昇した。一方、③対照群の EPA/AA 比は 0.1 以下に留まった。また、④ Oxepa™ 群で DGLA は有意に増加した (baseline : 約 3%、study day 4 : 約 4.5%、study day 7 : 約 5%) が、⑤対照群の DGLA は 3 ~ 3.5% で変化しなかった。Oxepa™ 群における EPA、GLA の 1 日平均投与量は、Gadek ら¹⁾ : 6.9g、5.8g (表 2)、Pontes-Arruda ら³⁾ : 4.9g、4.6g である。EPA、GLA 投与量の多さと EPA/AA 比の劇的な変化は、これらの臨床試験の大きな特徴である。対照群の経管栄養剤 (control diet) は、どちらも Oxepa™ と同じ (Pulmocare™ と同じ) 3 大栄養素の比率であるが、EPA、GLA は含有していない。

以上より、EPA、GLA が早期から大量に投与された Oxepa™ 群の ARDS 症例は、組織や免疫担当細胞のリン脂質における構成比率が増し AA 代謝に関与して eicosanoid 産生を修飾した結果、炎症性の障害を軽減したと推察できる。

3) 臨床的有効性の機序 (2) : 抗酸化ビタミン強化の影響

抗酸化ビタミン投与が ARDS の予後を改善するとした報告はないが、外傷主体の症例群 (n=549) で vitamin C、E を比較的大量に投与した群 (C : 1000 mg 8 時間ごと静脈内投与、E : 1000 IU 8 時間ごと経管投与) は、多臓器不全の発生が少なく (6.1% vs 2.7%、RR=0.43、p=0.04)、人工呼吸日数 (平均 4.6 日 vs 3.7 日) や ICU 滞在日数 (平均 6.4 日 vs 5.3 日) が短いと報告されている¹⁷⁾。

Gadek らの臨床試験における抗酸化ビタミンの投与量は表 2 に示すとおりである。また、Pontes-Arruda らの Oxepa™ 群では、vitamin C 907 mg、vitamin E 346 IU (対照群 : 348 mg、71 IU) である (β-carotene には差がない)。Nelson ら¹⁸⁾は、Gadek らの患者群で抗酸化ビタミン強化の影響を検討した。その結果、entry 時の vitamin E や β-carotene の血中濃度は健康成人に比べて著しく低く、過酸化脂質は高かった。また、Oxepa™ 群では vitamin E や β-carotene の血中濃度は増加したが (study day 4、7)、過酸化脂質に差はなかった。したがって、抗酸化ビタミンの強化が ARDS に対する Oxepa™ の有効性に大きく貢献したとは考えられない。

4) Gadek らの臨床試験における control diet の問題

Oxepa™ は high fat diet であるが、LA=8.9 Cal% と比較的小さい。この量は日本人の標準的摂取量を上回るが¹⁹⁾、米国人の標準的摂取量とはほぼ同等である²⁰⁾。一方、Gadek らの control diet は、脂質の 96.8% が corn oil (ω-6 : ω-3=54 : 1) であるため LA 量が多い (corn oil の LA 量を 50% とすると LA=27 Cal%)¹⁾。LA は AA の前駆物質であるため、LA rich な control diet が ARDS の

炎症反応を悪化させた可能性が指摘された⁷⁾。しかしながら、Gadek らの報告において血漿リン脂質中の AA 比率は記載されていないものの、図示された EPA 比率と EPA/AA 比から見る限り対照群の AA 比率はほとんど変化していない。さらに、Pontes-Arruda ら³⁾の control diet は PulmocareTM (表 1) とほぼ同一の脂質組成で LA=11Cal%と比較的少ない。したがって、Gadek らの臨床試験において control diet が対照群の予後に悪影響を及ぼした可能性は否定的である。

4.ARDS に対する OxepaTM 使用上の注意点

1) 至適投与量や投与時期

ARDS に対する OxepaTM の臨床試験¹⁻³⁾では、早期に EN を開始し急速に増量している。このことは EPA、GLA を炎症反応の強い早期から十分量投与する上で役立っている。しかし、至適投与量や目標とすべき EPA/AA 比などは不明であり、今後の検討課題であろう。ARDS に対する EN の報告ではないが、敗血症などに対して魚油脂肪乳剤 (EPA rich) 投与が試みられており^{21,22)}、投与量に関して参考になるかもしれない。また、臨床試験の報告¹⁻³⁾では投与期間に関する明確な記載がない。ARDS に対する投与期間は炎症反応の強い SIRS の時期が適応と考えられるが、投与量との兼ね合いも含めた検討が必要である。少なくとも、full dose で漫然と長期投与すべきではない。

2) 日本人と欧米人の違い

日本人の食生活は欧米人と異なり、LA 摂取量は少なく ω -3 系必須脂肪酸摂取量が多い。たとえば、岡山県の非都市部の女性で LA 摂取量 =9.9 g/day (約 5 Cal%)、

EPA=0.41 g/day、DHA=0.7 g/day と報告されている¹⁹⁾。また、EPA/AA 比や (EPA+DGLA)/AA 比も日本人と欧米人では大きく異なる (表 4)。

そのため、日本人では OxepaTM 投与に伴う EPA/AA 比や (EPA+DGLA)/AA 比の変化が欧米人と異なる可能性がある。たとえば、日本人健康男子に EPA 1.8g/day 投与したデータでは投与 1 週間後に EPA/AA 比は 1.0 を越える程度に増加している (医薬品インタビューフォーム、エパデールTM)。日本人の ARDS 症例に対する至適投与量や安全性を確立する上で血漿リン脂質の脂肪酸組成の変化を検討する必要がある。

われわれが以前食道癌術後患者で術後 3 日目から 2 週間 EN (ファイブレン YHTM) に加えて EPA 製剤 6Cap (1.8 g) /day 投与した経験 (内容液を抜いて投与、実投与量は 1g/day 余りと推定) では、EPA/AA 比の平均値は術前 =0.44 (0.41)、術後 3 日目 =0.39 (0.37)、1 週間投与後 =0.52 (0.23)、2 週間投与後 =0.53 (0.24) であった (n=7、括弧内は対照群で n=9、体液代謝管理研究会 2000.1.22)。OxepaTM 250ml には EPA=1.3g、DHA=0.55g が含まれており、上記の結果から 250ml/day 程度の投与量は日本人の食生活の範囲内と考えられる。

3)EPA 製剤との類似性

ARDS 症例で EN が十分施行できない場合などでは、EPA 製剤の補助的な使用も可能と思われる。一方、EPA は抗血小板作用を持つため、EPA 製剤は出血している患者には禁忌とされる。OxepaTM 使用時にも同様の注意が必要と考えられ、凝固系に及ぼす影響も検討すべきであろう。

表 4 血漿リン脂質中の EPA/AA 比など：日本人と欧米人の違い

報告者 (報告年)	EPA/AA	(EPA+DGLA)/AA
Iso ら ²¹⁾ (1989)		
日本人：非都市部住民 (秋田県)	≒0.77	≒0.92
都市部住民 (大阪府)	≒0.45	≒0.62
米国人：ミネアポリス在住	≒0.045	≒0.27
Okita ら ²⁰⁾ (1995)		
日本人：非都市部住民 (岡山県)	0.46	0.79
都市部住民 (岡山県)	0.43	0.70
Mayer ら ²⁰⁾ (2003)		
ドイツ人：健康人	≒0.12	≒0.7
敗血症患者	≒0.05	≒0.3

≒：EPA、DGLA、AA の平均値 (報告された値) から算出した値を示す

5. 最後に

ARDS に対する新しい経管栄養剤 OxepaTM の有効性と使用上の注意点に関して概説した。OxepaTM は食品ではあるが強力な抗炎症作用を持っており、ARDS に対する適切な使用法に関してさらに検討する余地がある。

文 献

- 1) Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al : Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid and, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 27: 1409-1420, 1999
- 2) Singer P, Theilla M, Fisher H, et al : Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and, gamma-linolenic acid in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 34: 1033-1038, 2006
- 3) Pontes-Arruda, Aragão AMA, Albuquerque JD : Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 34: 2325-2333, 2006
- 4) Bertolini G, Luciani D, Biolo G : Immunonutrition in septic patients: A philosophical view of the current situation. *Clin Nutr* 26: 25-29, 2007
- 5) al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED : High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO₂ and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med* 15: 290-295, 1989
- 6) Talpers SS, Romberger DJ, Bunce SB, et al: Nutritionally associated increased carbon dioxide production, Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. *Chest* 102: 551-555, 1992
- 7) DeMichele SJ, Wood SM, Wennberg AK : A nutritional strategy to improve oxygenation and decrease morbidity in patients who have acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin* 12: 547-566, 2006
- 8) Calder PC : N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory disease. *Am J Clin Nutr* 83: 1505S-1519S, 2006
- 9) Metnitz PGH, Bartens C, Fischer M, et al : Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999
- 10) Murray MJ, Kumar M, Gregory TJ, et al : Select dietary fatty acids attenuate cardiopulmonary dysfunction during acute lung injury in pigs. *Am J Physiol* 269: H2090-H2099, 1995
- 11) Mancuso P, Whelan J, DeMichele SJ, et al : Effects of eicosapentaenoic and γ -linolenic acid on lung permeability and alveolar macrophage eicosanoid synthesis in endotoxemic rats. *Crit Care Med* 25: 523-532, 1997
- 12) Palombo JD, Stephen DSC, DeMichele J, et al : Effect of short-term enteral feeding with eicosapentaenoic and γ -linolenic acid on alveolar macrophage eicosanoid synthesis and bactericidal function in rats. *Crit Care Med* 27: 1908-1915, 1999
- 13) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al : Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN* 27: 355-373, 2003
- 14) Kallet RH : Evidence-based management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 49: 793-809, 2004
- 15) Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, et al : ESPEN guidelines on enteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 25: 210-223, 2006
- 16) Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, et al : Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 31:491-500, 2003
- 17) Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al : Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 236: 814-822, 2002
- 18) Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht ER, et al : Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN* 27: 98-104, 2003
- 19) Okita M, Yoshida S, Yamamoto J, et al : n-3 and n-6 fatty acid intake and serum phospholipids fatty

- acid composition in middle-aged women living in rural and urban areas in okayama prefecture. J Nutr Sci Vitaminol 41: 313-323, 1995
- 20) Hibbeln JR, Nieminen LRG, Blasbalg TL, et al : Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. Am J Clin Nutr 83: 1483S-1493S, 2006
- 21) Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, et al : ω -3 vs. ω -6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. Intensive Care Med 29: 1472-1481, 2003
- 22) Heller AR, Rössler S, Litz RJ, et al : Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. Crit Care Med 34: 972-979, 2006
- 23) Iso H, Sato S, Folsom AR, et al : Serum fatty acids intake and fish intake in rural Japanese and, urban Japanese, Japanese American and Caucasian American men. Inter J Epidemiol 18: 374-381, 1989
-