

特 集

「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」をふまえて

栄養の組成と投与量、血糖管理

異 博臣・今泉 均・升田好樹・後藤京子・吉田真一郎・蕨 玲子・浅井康文

キーワード：急性呼吸不全，経腸栄養，静脈栄養，血糖管理

はじめに

重症症例に対する適切な栄養管理がICU在室日数短縮、合併症や予後の改善に関与することは周知の事実となっている。侵襲に伴う全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome：SIRS)を基礎とする急性呼吸不全(acute respiratory distress syndrome / acute lung injury：ARDS/ALI)に対しても、適切な栄養管理が病態や予後の改善に影響すると考えられる。一方で、SIRSを背景とする集中治療領域の多くの疾患では、異化亢進や耐糖能障害が惹起されており、これらは栄養管理を行う上で大きな問題となる。

本稿では急性呼吸不全患者に対する栄養管理に関して、栄養組成とその投与量、血糖管理について概説する。

I. 投与エネルギー量

1. 投与エネルギー量の設定

侵襲下では、生体防御や恒常性維持のために神経内分泌系、免疫系が賦活化され、それに伴って生体の消費エネルギーは増加する。消費エネルギー(=必要エネルギー)は、生体内で産生される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によって賄われる。通常は、必要エネルギーは内因性エネルギーと外因性エネルギーの総和と均衡がとれていると考えられるが、高度侵襲下では、生体反応により異化が亢進す

るため内因性エネルギー産生が増加する一方、外因性エネルギーは利用が制限される。したがって、侵襲期に平常時と同量の外因性エネルギーを投与すると容易に過剰栄養(overfeeding)となり、肝・腎機能の悪化や高血糖を引き起こす。逆に、栄養不足(underfeeding)は蛋白合成能の低下から創傷治癒遅延や免疫機能低下を招く。さらに、代謝に影響を及ぼす薬剤の投与(カテコラミン、ステロイドなど)、全身状態の改善・悪化に伴う代謝や耐糖能の変化、持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration：CHDF)など血液浄化療法による栄養成分の喪失など、様々な病態や治療の影響を考慮して至適エネルギー投与量の調節が必要であるが、これは容易ではない。

個々の重症患者・重症病態における至適投与量については十分解明されていないため、各種推算式や間接熱量計による測定などから設定せざるを得ないのが現状である。本邦では主に簡易式(25kcal/kg/day)やHarris-Benedictの式が推算式として用いられている¹⁾。間接熱量計の測定結果に比べて、推算式を用いた場合は正確性を欠く可能性があるので注意が必要である²⁾。特に、肥満症例に対する栄養投与は一定の制限が必要であり、間接熱量計での設定が望ましい。BMI>30の肥満症例では設定エネルギー量の60~70%、あるいは実体重を用いる場合は11~14kcal/kg/day、理想体重を用いる場合は22~25kcal/kg/dayを越えるべきではないとされている^{3~5)}。

2. 経腸栄養：開始から1週間後まで

早期経腸栄養が重要であるが、どのように増量して、いつ設定した必要栄養量に到達するかが課題となる。この点に関して、従来の漸増法と積極的に目標熱量を投与する方法などを比較したいくつかの報告があるが、一定の見解は出ていない⁶⁻⁷⁾。しかし、開始当初から無理に設定量を投与したり、急速に増量したりすることを避け、徐々にかつ確実に設定投与量に到達できるプロトコルを作成することが重要と考えられる。「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」(以下、ガイドライン)⁸⁾では「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」としているが、現実的には、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できる、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。われわれの施設では、開始後5~7日に目標栄養量に到達するように、比較的早めに増量しているが、投与経路や胃管排液量、腹部所見や症状、検査データなどを総合的に判断して適宜調節している。

3. 経腸栄養：開始から7~10日以降

経腸栄養単独群と経腸栄養+経静脈栄養併用群とを比較した検討結果から、経腸栄養開始早期に静脈栄養(末梢点滴程度の輸液製剤は除く)を併用することは臨床的な効果がなく、コストがかかるため避けるべきである⁹⁻¹⁰⁾。経腸栄養の増量ができない場合は投与時間の変更や薬剤投与など様々な工夫を試みるが、経腸栄養を開始し7~10日が経過しても目標栄養投与量まで増量できない場合には、静脈栄養の併用を考慮する。また、重症患者管理目的で中心静脈カテーテルを留置している症例でも、安易に早期から静脈栄養(高カロリー輸液)を経腸栄養に併用することは勧められない。われわれの施設でもICU入室症例のほぼ全例に中心静脈カテーテルを留置しているが、経腸栄養を順調に増量可能な症例では高カロリー輸液製剤を使用していない。

4. 静脈栄養

経腸栄養はその吸収が腸管の耐用性に依存するため、過剰に投与された場合、嘔吐や下痢などである程度吸収が抑制される。しかし、静脈栄養では初期から制限なく

栄養量を投与することが可能であるため、overfeedingに陥る危険性がある侵襲期、少なくともその初期には、投与エネルギー量の制限を行う必要がある⁸⁾。投与エネルギー量の制限に関して、制限群で感染症発生率の有意な減少や、在院在室日数・人工呼吸器装着期間の有意な短縮が報告されている¹¹⁾が、差がないとする報告もある¹²⁾。各種方法で決定した目標エネルギー量の80%を最終的なゴールにするのが妥当と考えられている(permissive underfeeding)^{11,13)}。Harris-Benedictの式を用いて基礎代謝量を算出し、これに活動係数・ストレス係数を乗じて目標エネルギー量を設定するが、両係数で仮に1.3とし、その80%を投与エネルギー量とすると、投与エネルギー量は基礎代謝量にほぼ等しくなる($1.3 \times 0.8 \div 1$)。この結果は、重症患者において、係数を乗じないHarris-Benedictの式の基礎代謝量が間接熱量計での測定熱量と有意に相関したとする報告¹⁴⁾からも裏付けられる。

静脈栄養で管理されている症例であっても、適宜、経腸栄養が可能かどうか試みるべきである。腸管蠕動など腸管耐用性が改善し、経腸栄養の増量が可能となれば静脈栄養の投与エネルギー量を減量し、目標エネルギー量の60%以上を経腸栄養から投与できれば静脈栄養を速やかに終了する。病態が安定しても経腸栄養が開始・増量できない場合、かつ栄養投与から10日を超える場合に静脈栄養を目標エネルギー量まで増やすべきと考えられる⁸⁾。

II. 蛋白投与量

これまでに蛋白投与量が生命予後、感染症発生率に関与することを検討した文献はないが、急性呼吸不全などの重症病態では、異化亢進のために骨格筋など体蛋白の喪失が生じるため、蛋白質を多めに投与する必要があり、その至適投与量は窒素投与量として0.24gN/kg/day、蛋白質に換算して1.5g/kg/dayであると考えられる。肥満のない患者(BMI<30)では実測体重あたり1.2~2.0g/kg/dayの蛋白質を投与する必要がある¹⁵⁾。重症患者では水分が貯留する傾向があるため、健常時体重や理想体重を用いることも多い。

蛋白貯蔵量が少ない低栄養状態の患者や、創部などからの蛋白喪失が多い熱傷患者、また、持続的血液濾過透析などを施行している患者では血液浄化法からの喪失分を考慮し、投与量をさらに増量した方がよいと

考えられる¹⁶⁾。肥満症例ではBMI 30~40では $\geq 2.0\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、BMI ≥ 40 では $2.5\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を供給すべきである(体重は理想体重で計算する)。

いずれの場合でも、蛋白負荷に伴うBUNの上昇や腎機能の悪化に注意し、適宜投与量の調節を行う。特に、高度侵襲期や栄養不良期には、前者では異化亢進による、後者では飢餓状態に伴う体蛋白崩壊によるBUN上昇との鑑別が必要である。

静脈栄養では蛋白(窒素源)の供給はアミノ酸製剤によって賄われるが、重症患者では前述したような様々な要因で蛋白必要量が常に変化するため、われわれはワンバッグ製剤ではなく単独のアミノ酸製剤を用いて細かく調節するようにしている。同様に、経腸栄養では蛋白質含有量の異なる様々な製品を選択・変更することで調節が可能である。

Ⅲ. 脂質投与量

1. 脂肪酸の種類

脂肪酸は、二重結合の有無により飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸に、また、炭素数により短鎖・中鎖・長鎖脂肪酸に分類される。さらに、不飽和脂肪酸は二重結合の位置により ω -3、-6、-9 (n-3、-6、-9)などと区別される。脂肪酸は生体内で合成できるものと、リノール酸(ω -6)、 α -リノレン酸(ω -3)などのように合成できないもの(必須脂肪酸)があり、後者は外的な栄養としての投与が必要となる。脂肪酸は、①エネルギー源、②細胞膜の構成成分、③プロスタグランジン類など生物活性のある脂質代謝物への変換、④それによる遺伝子発現などの細胞反応など、様々な役割を発揮する。すなわち、脂肪酸は生体恒常性の維持に不可欠となる⁸⁾。

近年、免疫栄養 Immunonutrition の成分として、 ω -3系のEPAやDHA(魚油)投与による抗炎症効果、EPAと γ -リノレン酸(GLA;ボラジ油など)を含有する栄養剤のARDS/ALIに対する有効性などが注目されているが、これらについては本誌「経腸栄養療法の成分調整、免疫学的栄養管理」の項を参照していただきたい。

2. 脂質投与の必要性と注意点

一部の製剤を除き、高カロリー輸液製剤には脂肪成分は含まれていないため、脂肪乳剤を追加しない静脈

栄養の継続により必須脂肪酸不足を生じる恐れがある。逆に、経腸栄養では多くの製品に脂肪が含まれているため、必要エネルギー量の投与が可能で消化吸収能に問題がなければ脂肪酸不足に陥ることは少ないと考えられる。

脂肪負荷、特に過剰投与で懸念すべき項目として、中性脂肪の上昇、肝機能障害、特に重症患者ではDICの進展・悪化があげられる。われわれは、患者の全身状態の変化や検査データの推移を注意深く観察することを前提に脂肪を投与すれば、重症患者であっても安全に使用でき、栄養状態の改善に寄与できると考えて、積極的に投与している。

3. 静脈栄養における脂質投与

本邦では大豆由来の脂肪乳剤しか市販されていないのに対し、欧州や中国では魚油、オリーブ油、中鎖脂肪酸(MCT)などを含有した脂肪乳剤が臨床で使用され、重症患者に対する有効性が検討されている。今後、本邦でも様々な脂肪乳剤の発売・臨床検討が期待されるが、本稿では現在使用可能な大豆由来の脂肪乳剤について述べる。

重症患者における脂肪乳剤の静脈投与に関する報告は少ないが、2つのRCTは脂肪乳剤の投与により感染性合併症が増加することを報告している(死亡率には差がなかった)^{11, 17)}。したがって、少量の経腸栄養が施行できている(すなわち、少量の脂質が供給されている)重症患者や、静脈栄養のみの期間が10日間以内の重症患者に対しては脂肪乳剤の投与は控えるべきである。

一方、栄養不良が基にある重症患者や、静脈栄養のみの期間が10日以上となる重症患者に対する脂肪乳剤の投与に関してはRCTが存在しない。しかし、長期間の脂肪投与休止は必須脂肪酸欠乏を招き、創傷治癒や生体恒常性の維持に支障をきたすと考えられるため、症例に応じて投与が必要である⁸⁾。

脂肪乳剤の投与量は $1.5\sim 2.0\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、投与速度は $0.1\sim 0.2\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ が安全域と報告されている¹⁷⁾。なお、速度 $0.1\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で投与するには10%脂肪乳剤200mLを50kgの患者に対して4時間かけて緩徐に投与する必要がある。

脂肪乳剤が溶媒となっている鎮静薬(プロポフォール[®]、ディプリバン[®])を長期間の人工呼吸管理中などに使

用する場合は、含まれる脂肪のエネルギーを投与栄養量に加える必要がある。

4. 経腸栄養における脂質投与

本邦で使用可能な経腸栄養剤を脂質の含有量で大別すると、①脂質を含まないもの、②20～25%前後のもの、③50%以上のもの（高脂肪/低炭水化物、後述）がある。

脂質を含有しない栄養剤は成分栄養剤、消化態栄養剤などであるが、クローン病などの炎症性腸疾患や重症急性膵炎、残渣を少なくする必要がある特殊な病態（腸管皮膚瘻など）に用いられるが、長期間の継続により必須脂肪酸の不足に注意する必要がある。近年、脂質を含有しない栄養剤はERAS（enhanced recovery after surgery）の分野での使用も注目されている。

脂質を20～25%含有している一般的な経腸栄養剤は少量から開始し、緩徐に増量することにより、重症患者においても重篤な合併症なく投与可能であるため、われわれは経腸栄養の絶対禁忌がなければICU入室48時間以内に投与を開始している。通常の経腸栄養剤を十分量が投与できれば食事摂取と同程度の炭水化物・蛋白質・脂質のエネルギーバランスで摂取可能となる。また、高カロリー輸液に比べて経腸栄養剤は脂質含有量が多いため、経腸栄養へ移行するだけで血糖コントロールが改善する症例が多いこともわれわれが積極的に経腸栄養を行う理由の一つである。

5. 高脂肪/低炭水化物の栄養剤

COPDなどの慢性呼吸不全では高脂肪/低炭水化物の栄養によりCO₂産生が抑制され、有効とされている。急性呼吸不全でも高脂肪/低炭水化物の経腸栄養投与についての検討がなされたが、死亡率、感染性合併症発生率、在院日数に影響せず^{18～19}、急性呼吸不全の予後改善について言及した報告はない。

重症患者では、糖質が多い経腸栄養や静脈栄養の投与によりCO₂貯留と高血糖を生じやすい。高血糖もインスリン投与でコントロール可能であり、急性呼吸不全に対する人工呼吸管理中は高CO₂血症がある程度許容できるとはいえ、重症患者管理ではしばしば問題となりうる。高脂肪/低炭水化物の経腸栄養剤の使用により急性呼吸不全（COPDの急性増悪）患者の人工呼吸期間が有意に短縮した¹⁸、あるいは、高血

糖患者の血糖値が有意に低下し、インスリン使用量が減少した¹⁹という報告があることから、人工呼吸期間の短縮と耐糖能の改善に関しては高脂肪/低炭水化物の栄養剤は有効となる可能性がある。われわれは、血糖コントロールにインスリンの持続投与を必要とする症例には積極的に高脂肪/低炭水化物の栄養剤を選択し、インスリンを減量・中止するようにしている。

IV. 血糖管理

侵襲期には生体反応として、ホルモン（グルカゴン、成長ホルモン、カテコラミン、糖質コルチコイドなど）やサイトカイン（IL-1、IL-6、TNF- α など）の過剰産生が生じ、これらは血糖上昇を引き起こす。また、栄養（特に静脈栄養）投与や、治療薬としてのカテコラミンやステロイドの投与なども高血糖に関与する。2001年以前、侵襲後や重症患者における血糖値は180～200mg/dL以上が許容されていた。しかし、近年、高血糖は酸化ストレス、炎症反応、過凝固、免疫機能障害などを介して様々な障害を引き起こすと考えられている。

2001年、van den Bergheら²⁰が厳格血糖管理（intensive insulin therapy：IIT）について発表したいわゆるLeuven I studyは、血糖値を80～110mg/dLに設定したIIT群では通常管理群に比べて死亡率や感染性合併症発生率が有意に改善したと報告し、一世を風靡した。これ以降、重症患者であっても血糖値をICU入室早期から積極的にコントロールすることが当然となった。しかし、追隨して行われた試験では、IITの優位性は証明されず、いわゆるNICE-SUGAR Study（normoglycaemia in intensive care evaluation and survival using glucose algorithm regulation study）ではむしろIIT群で有意に死亡率が高いと報告された²¹。その後発表されたWeinerらのメタ解析²²では、IITによって敗血症は有意に減少したものの、院内死亡率の改善はみられなかった。もう一つのGriesdaleらのメタ分析²³でも、全患者を対象にしたICU死亡率では差がなかった。さらに、これらの報告ではIIT群で重度の低血糖（<40mg/dL）が有意に高率に発生していることを看過できない。これまでの報告では、IITは対象症例の限定により死亡率や感染症発生率を改善させるという可能性は残されているが、現段階では血糖コントロールは従来のIITよりは

高めを目標にするのが妥当であろうと判断し、ガイドライン⁸⁾では120~160mg/dLと記載されている。また、RCTのみを対象とした2010年のメタ解析では、IITの有効性を報告したLeuben studyでは静脈栄養の割合が高く、有効性がなかったそれ以外の報告では経腸栄養が中心であったことが異なる結果を招いた可能性を指摘している²⁴⁾。少なくとも、経腸栄養を中心に栄養管理が行われている患者では80~110mg/dLのIITを推奨するデータはない。

そのほか、重症患者の血糖管理で注目されていることとして、血糖値の日内変動を少なく安定させる管理法が望まれている²⁵⁾。さらに最近、低血糖の重症度が高くなるにつれて死亡率は上昇し、最低血糖値が72~81mg/dLの軽度低血糖の症例であっても死亡リスク増加に関連すると報告された²⁶⁾。軽度の低血糖をも回避するためには、血糖コントロールの目標をガイドラインよりさらに高めの160mg/dL前後(140~180mg/dL)に設定するなど、今後も血糖管理については検討が必要と考えられる。持続的血糖モニターや人工膵臓などが開発されているが、一般的な普及には時間を要するのが現状である。われわれは血糖値管理として、特別な機器を必要としない様々な工夫を行い、比較的安定した血糖コントロールを実現している。

糖尿病併存症例における至適血糖値は、おそらく高めであろうと考えられ²⁷⁾、われわれは200mg/dLを目標に管理しているが、未だ明確な設定値を示す研究はない。

おわりに

急性呼吸不全に対する栄養管理に関して、適切な投与エネルギー量、蛋白・脂質投与量、血糖管理について述べた。いずれの項目についても、未だ議論の余地が残されており、今後、さらに検討が必要とされる分野である。合併症を生じることなく栄養管理を行うには、過去の報告やガイドラインに準ずるだけでなく、医療スタッフの経験や技量を加味し、個々の症例の病態やその推移に応じて柔軟に設定・変更することを忘れてはならない。

参考文献

1) Foster GD, Knox LS, Dempsey DT, et al : Caloric requirements in total parenteral nutrition. *J Am Coll*

Nutr. 1987 ; 6 : 231-253.

- 2) Walker RN, Heuberger RA : Predictive equations for energy needs for the critically ill. *Respir Care.* 2009 ; 54 : 509-521.
- 3) 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.
- 4) Pasulka PS, Kohl D : Nutrition support of the stressed obese patient. *Nutr Clin Pract.* 1989 ; 4 : 130-132.
- 5) Burge JC, Goon A, Choban PS, et al : Efficacy of hypocaloric total parenteral nutrition in hospitalized obese patients : a prospective, double-blind randomized trial. *JPEN.* 1994 ; 18 : 203-207.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 氏家良人, 海塚安郎, 佐藤格夫ほか : 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. *人工呼吸.* 2010 ; 27 : 75-118.
- 9) 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 Anesthesiol.* 1996 ; 62 : 1-7.
- 10) 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. *JPEN.* 2003 ; 27 : 355-373.
- 11) 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 : 52-58 ; discussion 58-60.
- 12) 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.
- 13) Zaloga GP, Roberts P : Permissive underfeeding. *New Horiz.* 1994 ; 2 : 257-263.
- 14) Pirat A, Tucker AM, Taylor KA, et al : Comparison of measured versus predicted energy requirements in critically ill cancer patients. *Respir Care.* 2009 ; 54 : 487-494.
- 15) Stroud M : Protein and the critically ill : Do we know what to give? *Proc Nutr Soc.* 2007 ; 66 : 378-383.
- 16) Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, et al : Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous

- renal replacement therapy. *Nutrition*. 2003 ; 19 : 909-916.
- 17) Carpentier YA, Hacquebard M : Intravenous lipid emulsions to deliver omega 3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 ; 75 : 145-148.
 - 18) 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*. 1989 ; 15 : 290-295.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) NICE-SUGAR Study Investigators : Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 ; 360 : 1283-1297.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) Marik PE, Preiser JC : Toward understanding tight glycemic control in the ICU : a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2010 ; 137 : 544-551.
 - 25) 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.
 - 26) Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al : Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2010 ; 85 : 217-224.
 - 27) 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.