

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

経腸栄養療法の免疫学的栄養管理、成分調整

佐藤格夫^{1, 2)}・苛原隆之^{1, 2)}・榎本健太郎^{1, 2)}・久野将宗^{1, 2)}・稲垣栄次^{1, 2)}・諸江雄太^{1, 2)}
小柳正雄^{1, 2)}・石之神小織^{1, 2)}・鈴木健介^{1, 2)}・二宮宣文^{1, 2)}・横田裕行¹⁾

キーワード：Immunonutrition, Pharmaconutrition, プレ/プロ/シンバイオティクス

はじめに

集中治療を要する重症病態であるほど、腸が使用できる状態であれば早期の経腸栄養投与を行うことが望ましいと考えられている。経腸栄養剤を選択し投与する際に、栄養剤により含有されている成分や量などの特徴が異なっているため、病態に応じて必要とする熱量の投与と同時に必要とされる栄養素の投与を考慮する必要がある。いろいろな栄養素が生体に与える影響いわば薬理学的様作用を追究しながら基礎研究や臨床研究を行ってきており、その結果により論議が繰り返されている。しかしながら、栄養に関するエビデンスの確立は難しいのが現状なようである。その要因として病態が変化することで栄養素が異なる代謝経路をたどること、また同じ代謝産物であっても病態によっては必要であったり、時に不要もしくは生体にとって望ましくない代謝産物であったりすることが挙げられる。病態が変化しやすい重症病態であるほど臨床的な結果に一貫性を持つことが難しいのかもしれない。

栄養管理ガイドラインでは、ガイドライン作成時点での臨床的なRCT (Randomized Controlled Trial) を中心に世界情勢に基づいた意見がまとめられている。本稿ではガイドラインに補足して経腸栄養療法の免疫学的栄養管理と成分調整に関して概説する。

I. 免疫学的栄養管理

1936年にStudleyにより胃潰瘍手術前の体重減少が術後の死亡率と関連すると発表され¹⁾、侵襲と栄養の関連が重要視された。1970年代には栄養と免疫能の関係が論じられ^{2, 3)}、1980年代になるとアルギニン、グルタミン、n-3系脂肪酸、核酸などの栄養素による免疫能増強、生態防御機能向上に関する基礎的な研究が進んだ。これらの免疫栄養素 (immunonutrients) を含有した経腸栄養剤は免疫賦活栄養剤、免疫増強栄養剤 (immune enhancing diets : IED) もしくは免疫栄養剤 (immunonutrition) と総称され免疫栄養療法として扱われた。これらは1990年ごろから欧米で市販され、多くの臨床研究が行われた。ところが市販の栄養剤は含有されている栄養素の量がそれぞれ異なり、臨床研究の結果は一貫性を欠いた状態となった。そのためそれぞれ特定の栄養素、微量元素などに着目して考える必要があり薬理学的栄養管理 (pharmaconutrition / pharmacological nutrition) という視点からのアプローチが重要となってきた。また、免疫能の賦活や増強だけではなく、免疫能を調整するという考えから immune modulating nutrition というより包括的に使用できる表現も出てきた。2009年のSCCM/A.S.P.E.Nの合同ガイドラインでは外科的ICUにおいて大きな定時外科手術の患者にはアルギニン、グルタミン、 ω -3系脂肪酸、抗酸化物質のような栄養素が含有されている immune-modulating enteral formulations を使用するべきという表現がされている。

1) 日本医科大学救急医学教室

2) 日本医科大学多摩永山病院救命救急センター

本邦での免疫栄養療法にかかわる経腸栄養製剤は現在数種類存在しており、それぞれに含まれている栄養素の種類、含有量が製品毎に異なるため確認しておく必要がある。また、補助食品、サプリメントとしても多くの種類があるので、経腸栄養剤と補助食品の総和として栄養素のバランスを考える必要がある。病院内NSTと協力しつつ経腸栄養剤、補助食品、サプリメント含めて含有量など一覧をまとめておくとう便利である。院内採用の栄養剤の組成、特徴、写真を添付した小冊子の作成や、ベッドサイドに持ち運びやすいような小型の一覧表を作成しておくとも実践的にも教育的にも役立つ。

II. アルギニン

アルギニンは多岐にわたる生理作用がある。アルギニンは体内で主にNOS（一酸化窒素合成酵素）とアルギナーゼの2つの経路により代謝される。NOSによりNO（一酸化窒素）とシトルリンへと代謝される。アルギニンのNO産生による強い効果から1995年にはpharmconutritionという言葉が用いられた⁴⁾。アルギナーゼによりオルニチンと尿素へと代謝される。アルギナーゼIは主に肝臓にあり、オルニチンがさらにポリアミン、プロリンへと代謝されコラーゲン合成、創傷治癒を改善させ、アルギナーゼIIは主に肝臓外にあり、小腸粘膜内でクレアチンを産生し筋肉でのエネルギー蓄積を行う働きがある。さらにアルギニンには成長ホルモン、グルカゴン、プロラクチン、ソマトスタチンなどのホルモン分泌を高め、侵襲時に免疫機能を高めることが知られている⁵⁾。

ガイドラインでは、アルギニンの投与に関しては今までのRCTから、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ていない。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よい。

アルギニンの侵襲下での動態は臨床的に予測が困難であるが、過剰なNO産生は重症度の高い症例では悪影響を及ぼす可能性があるため、われわれは使用を控えるようにしている。逆に中等度以下の状態に落ち着いてきた場合には、アルギニンが高容量含まれている栄養剤の投与やアルギニン含有量の多い補助食品を追加することが重要だと考える。特に創傷治癒の促進を図りたい場合には、積極的に高容量アルギニン（10～20g/日）の使用を考慮している。

III. グルタミン

グルタミンは侵襲時に体内での需要が高まり体内の合成が間に合わず、筋蛋白の崩壊によって必要部分へと供給される。グルタミンには多岐にわたる代謝があり、アンモニア、核酸、グルタチオン、グルコサミンなどの代謝動態に大きく関与する⁶⁾。また、リンパ球、マクロファージ、好中球などのエネルギー基質や腸管上皮細胞のエネルギー基質として働き、特に侵襲時に腸管のIntegrityを維持するのに重要な働きをする⁷⁾。グルタミンによるheat shock proteinの発現や転写因子などへの影響を含め、侵襲における抗炎症作用の働きが注目されている。

ガイドラインでは、グルタミンの投与に関しては熱傷や外傷患者に対しては考慮するべきであるとしている。その他の集中治療に対しては、グルタミン強化栄養の投与を推奨する十分なデータがないのが現状である。しかしながらグルタミンの経静脈投与に関しては集中治療患者に添加することが強く推奨されている。

グルタミン注射製剤がない日本の現状を考えると、グルタミンの経腸栄養投与に関しては集中治療患者にルチンに投与するのではなく、症例ごとに検討してよいのではとわれわれは考えている。重症度が高く腸管粘膜でのエネルギーが必要な病態、すなわち粘膜傷害を受けやすい時、粘膜再生を必要としている病態の時ほど、グルタミン粉末（0.3～0.5g/kg/日）を積極的に使用するように考えている。

IV. アルギニンとグルタミンの補足

アルギニンとグルタミンは別々に考えられているが、どちらも代謝動態によってはアルギニンがグルタミンに、グルタミンがアルギニンになり得る。グルタミンとアルギニンを同時に投与すると単独投与の代謝経路と生体反応のみならず、相互に関与しながらの代謝動態を示し、生体反応も変化することが示唆されている⁸⁾。さらに、両アミノ酸の代謝動態の一つであるシトルリンの動態がその蛋白合成能などの点で注目を集めている⁹⁾。ひとつのアミノ酸に対して一貫性のある臨床研究結果が得られない原因の一つに他の栄養素に対する相互関与があり得る。現在のアルギニン含有量の多い栄養剤にさらにグルタミン粉末を加える、逆にグルタミン含有量の多い栄養剤にアルギニン含有の多

い栄養補助食品を加えることで、患者の生体反応がより望ましい方向にいく可能性もあり得る。アルギニン、グルタミン両アミノ酸の組み合わせ投与というのが今後、臨床効果として注目を集めるかもしれない。

V. n-3 系脂肪酸

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 PGE₂、TXA₂、LTB₄ などの炎症性メディエーターが産生され、n-3 系脂肪酸からは PGE₃、TXA₃、LTB₅ などの抗炎症性メディエーターが競合的に産生される。近年、n-3 系脂肪酸は炎症の収束を促す Resolvins、Protectins、Maresins などの酸化脂肪酸へと代謝され、さらに注目されている^{10, 11)}。

ガイドラインでは ARDS と ALI 患者に関しては n-3 系脂肪酸 (EPA)、γ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。この栄養剤に関して 3 つの大規模な RCT が肯定的な結果を示しており、欧米ともにガイドラインにおける推奨度が高くなっている。Severe Sepsis/Septic Shock の患者に関しては n-3 系脂肪酸 (EPA)、γ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。その後、学会発表などで n-3 系脂肪酸の話題が出ている。Sepsis 患者への n-3 系脂肪酸 (EPA)、γリノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤の有効性を検証したブラジルでの RCT (Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment: INTERSEPT) が報告されている¹²⁾。学会の抄録によれば、これらの栄養剤使用群がコントロール群と比較して、死亡率に差は無いものの初期の Sepsis 患者の重症化が有意に少なかった。心血管系と呼吸器系に対する臓器不全への発生頻度が有意に少なく、人工呼吸を必要とする患者も有意に減少しており、早期の Sepsis 患者への使用の有用性が報告されている。また、一方で ARDSNet グループが行っている EDEN-Omega Study: Early versus Delayed Enteral Feeding and Omega-3 Fatty Acid/Antioxidant Supplementation for Treating People With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome では、この栄養剤を使用したほうの死亡率が高いことが理由で中断になっている。早期経腸栄養の有効性の方の検討を行っており、まだ論文に

はなっていないため詳細は不明である。しかしながら、日本国内での多施設共同研究においては、この栄養剤を使用した群とコントロール群との間に死亡率に差は無かったと報告されている。実際にわれわれが集中治療室で使用する場合においても大きく死亡率上昇を招いている印象は無い。いずれにしても EDEN-Omega Study が論文となった時点で大きな議論が予想される。

現時点では ALI/ARDS の患者や Sepsis の患者に対して n-3 系脂肪酸 (EPA)、γリノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤は選択の一つであるとわれわれは考えている。

また、「n-3 系脂肪酸、アルギニン、核酸を強化した栄養剤」、「n-3 系脂肪酸、グルタミン、アルギニン、抗酸化物質、核酸を強化した栄養剤」、「n-3 系脂肪酸、Whey peptide、MCT を強化した栄養剤」などがあるが、RCT による結果から推奨するには至っていないか、RCT がまだ無い。それぞれの n-3 系脂肪酸の量やそれ以外の栄養素とのバランスを考慮した栄養剤の選択が重要である。

VI. 核 酸

核酸とはリボースを含むリボ核酸 (RNA) とデオキシリボースを含むデオキシリボ核酸 (DNA) の 2 群に分けられ、ヌクレオチドのエステル結合による高分子複合物である。プリン塩基 (アデニン、グアニン、ヒポキサンチン) もしくはピリミジン塩基 (シトシン、チミン、ウラシル) に五炭糖が結合したものがヌクレオチドでありプリン (アデノシン、グアノシン、イノシン)、ピリミジン (シチジン、チミジン、ウリジン) となる。ヌクレオチドのリン酸エステルがヌクレオチドでありプリン (アデニル酸、グアニル酸、イノシン酸)、ピリミジン (シチジル酸、チミジル酸、ウリジル酸) である。核酸に関しては 1980 年代から 1990 年代の基礎研究の報告により有効性が示唆され、臨床的に応用されている。侵襲期には生体が代謝亢進の状態であり、核酸代謝も亢進している。特に組織修復過程において細胞分化する際の核酸需要は高い。日本の経腸栄養剤では n-3 系脂肪酸、アルギニン、核酸を強化した栄養剤や n-3 系脂肪酸、グルタミン、アルギニン、抗酸化物質、核酸を強化した栄養剤がある。サプリメントとしての核酸は多く販売されている。

Ⅶ. ペプチド型栄養剤（消化態栄養剤）

経腸栄養の窒素源としてアミノ酸（成分栄養剤）、ペプチド（消化態栄養剤）、蛋白（半消化態栄養剤）に大きく分類される。ガイドラインでは、集中治療領域で消化態栄養剤を用いることについて、臨床研究での明らかな有用性が認められていないとしている。ただし炎症性腸疾患、慢性膵炎に対して、成分栄養剤や消化態栄養剤の有効性が示唆されている。われわれは炎症性腸疾患や慢性膵炎の急性増悪時、急性膵炎、また難治性下痢や脂肪負荷を避けたい患者の場合には成分栄養剤、消化態栄養剤の使用を考慮している。

Ⅷ. 高脂肪 / 低炭水化物

高脂肪 / 低炭水化物の経腸栄養剤は通常の経腸栄養剤と比較すると、①カロリー消費に伴うCO₂産生の低下、②血糖値上昇やインスリン使用量を抑制し得ると考えられている。ガイドラインによると重症患者に対して適切な栄養量が投与されている場合にはCO₂産生にそれほど影響しなかったとの報告があるが、もともと高CO₂血症を伴うCOPDの急性増悪の患者に対する人工呼吸からの離脱には有用性がある。また、高血糖を伴う重症患者に対してこれらの栄養剤を用いることで、血糖値が下がりインスリン使用量が減少する報告がある。

ALI/ARDS患者で高炭酸血症を伴うような重症例に対して、n-3系脂肪酸（EPA）、γリノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤が何かしらの理由で使用できない場合、n-3系脂肪酸（EPA）、γリノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤から他の栄養剤へ移行する場合などは、これらの栄養剤の使用を選択肢のひとつとわれわれは考える。また、高血糖を伴う重症患者や高血糖を避けたい頭部外傷患者に対してこれらの栄養剤の持続投与は、血糖値上昇の抑制と血糖変動の抑制の点で効果が期待される。

Ⅸ. その他の成分調整

重症患者に前述のようなアミノ酸を多く投与すると、窒素負荷によるBUNの上昇やアンモニア値の上昇などが時に見られる。さらに重症患者は急性腎障害（acute kidney injury : AKI）を呈する場合があります、蛋白の投与量は時に難渋する。ATS（American Thoracic

Society）、ERS（European Respiratory Society）、ESICM（European Society of Intensive Care Medicine）、SCCM（Society of Critical Care Medicine）、SRLF（Societe de reanimation de langue Francaise）が合同で集中治療における急性腎障害の予防と管理に対する声明を出している¹³⁾。

重症患者でAKIを伴っている場合、通常は異化亢進している状態が多い。またAKIに対して間歇的な透析をする場合、蛋白質、アミノ酸は1日に6～8g喪失し、持続透析をする場合、蛋白質、アミノ酸は10～15g喪失すると言われている。適切な蛋白投与量を確認することは難しいが、透析を行う場合の蛋白喪失は考慮すべきだと述べている。持続透析の場合は1.1～2.5g/kg/day、間歇的な透析の場合は1.1～1.2g/kg/day、透析をしていない場合は0.6～1.0g/kg/dayを推奨している。ただし、個人差が大きいので、個々の患者に対して栄養投与量を考慮する必要があるとしている。AKIの患者に対して腎疾患用の経腸栄養剤だけではなく、通常の経腸栄養剤との併用や蛋白量を確認しての蛋白補充などの配慮が必要だとわれわれは考えている。

X. プレ / プロ / シンバイオティクス

腸内細菌叢が感染症の発生や免疫機能の維持に関与しており、重症患者では腸内細菌叢が変化することが知られている。プレ / プロ / シンバイオティクス製剤は消化管内の細菌叢を改善することを目的とし、宿主に有益な作用をもたらしうる有用な微生物（乳酸菌やビフィズス菌など）を投与することをプロバイオティクス、それらの増殖促進物質（オリゴ糖や食物繊維）を摂取、投与することをプレバイオティクス、その両方投与することをシンバイオティクスという。

ガイドラインに記載されているように、プレ / プロ / シンバイオティクス製剤は、各種製剤およ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。

Barraudらにより最近行われたRCTによると、ICUで用いられたプロバイオティクスでは28日、90日での死亡率はプロバイオティクス使用群と非使用群に差は認められなかった。カテーテル感染においてはプロバイオティクス群が少なかった。サブ解析によるとプロバイオティクスはSevere Sepsisの患者では28日死亡率の減少に寄与したが、逆にnon-Severe Sepsisの

患者では死亡率を上昇させたとのことである¹⁴⁾。病態の重症度によりプロバイオティクスの腸管内細菌叢に与える影響が異なる可能性が示唆される。これからの緻密なRCTと大規模なRCTによる臨床研究がさらに望まれる分野であり、特に本邦からのさらなる研究結果が期待される分野である。

XI. 食物繊維

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。水溶性食物繊維 (soluble dietary fiber : SDF) と不溶性食物繊維 (insoluble dietary fiber : IDF) に大きく分類される。ガイドラインでは、水溶性食物繊維は下痢に難渋する症例には使用を考慮し、逆に不溶性食物繊維は重症患者には使用を避けることを考慮するとしている。食物繊維単独での効果や食物繊維とプロバイオティクス併用でのシンバイオティクスとしての効果を含め、今後の研究結果が期待される分野である。

おわりに

経腸栄養療法の免疫学的栄養管理と成分調整について述べた。いずれの項目も今後のさらなる臨床研究、基礎研究が必要である。現在あるガイドラインはガイドライン作成時点でのRCTから成り立っているものであり、一つの考え方としてとらえて頂きたい。ガイドラインは永久不変ではなく、改変されるものである。今後の改変に本邦からのPRCT、また病態と代謝の解明に本邦からの基礎研究がどんどん出てくるようになればと期待している。

参考文献

- 1) Studley HO : Percentage of weight loss : a basic indicator of surgical risk patients with chronic peptic ulcer. JAMA. 1936 ; 106 : 458-460.
- 2) Jose DG, Stutman O, Good RA : Long term effects on immune function of early nutritional deprivation. Nature. 1974 ; 241 : 647-664.
- 3) Good RA, Fernandes G, Yunis EJ, et al : Nutritional deficiency, immunologic function and disease. Am J Pathology. 1976 ; 84 : 599-614.
- 4) Faintuch J, Faintuch JJ : Cardiovascular effects of arginine and nitric oxide. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 1995 ; 50 : 334-338.
- 5) Barbul A, Lazarou SA, Efron DT : Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune response in human. Surgery. 1990 ; 108 : 331-336.
- 6) Griffiths RD : Glutamine : establishing clinical indications. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1999 ; 2 : 177-182.
- 7) Ziegler TR, Bazargan N, Galloway JR : Glutamine supplemented nutrition support : saving nitrogen and saving money? Clin Nutr. 2000 ; 19 : 375-377.
- 8) Coeffier M, Dechelotte P : Combined infusion of glutamine and arginine : does it make sense? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010 ; 13 : 70-74.
- 9) Cynober L, Moinard C, De Bandt JP : Citrulline : A new major signaling molecule or just another player in the pharmaconutrition game? Clin Nutr. 2010 ; 29 : 545-551.
- 10) Serhan CN, Yang R, Martinod K, et al : Maresins : novel macrophage mediators with potent anti-inflammatory and proresolving actions. J Exp Med. 2009 ; 206 : 15-23.
- 11) Serhan CN : Systems approach to inflammation resolution : identification of novel anti-inflammatory and proresolving actions. J Thromb Haemost. 2009 ; 7 : 44-48.
- 12) Pontes-Aruda A, Martins L, Lima S, et al : Enteral Feeding with EPA, GLA and antioxidants in patients with early sepsis without organ dysfunctions : A prospective randomized double-blinded multicenter trial (INTERSEPT Study). Clin Nutr. 2010 ; 5 (S2) : 27-28.
- 13) Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al : An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement : Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient. Am J Respir Crit Care Med. 2010 ; 181 : 1128-1155.
- 14) Barraud D, Blard C, Hein F, et al : Probiotics in the critically ill patient : a double blind, randomized, placebo-controlled trial. Intensive Care Med. 2010 ; 36 : 1540-1547.