

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

ビタミンと微量元素

長野 修

キーワード：重症患者，酸化ストレス，抗酸化ビタミン，微量元素，炎症反応，免疫能

はじめに

「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」¹⁾における「抗酸化ビタミン、微量元素の補充療法」の項目は、重症患者で酸化ストレスが果たす役割を背景に抗酸化療法としてのビタミン・微量元素の補充 (pharmacological nutrition) に関し具体的な推奨をしている。本稿はガイドラインを補強するために、抗酸化療法の必要性を示す臨床的 evidence とビタミンC・E (VC、VE)、亜鉛 (Zn)、セレン (Se) の補充に関する動物実験を含めた evidence を提示して解説する。

I. 重症患者における酸化ストレスの増加と SIRS

重症患者では酸化ストレスの増加が示されている。酸化ストレスは、SIRS の引き金となる中心的病態を担い、MOF の発生や予後に関与する²⁾。2000 年頃までに重症患者における抗酸化療法の必要性を示す十分な臨床的 evidence が得られている。

1. 各種病態での臨床的 evidence

1) SIRS/sepsis

Septic shock 12 例の報告では、①脂質過酸化亢進と血漿 VE・Se 濃度低下を認め、②死亡群で脂質過酸化と Se 濃度低下が高度であった³⁾。Septic shock 16 例の報

告でも、①脂質過酸化亢進と血漿 VA・VE・ β -carotene・lycopine 濃度低下を認め、②脂質過酸化と VA・VE 濃度が逆相関し、③ MOF では脂質過酸化が高度であった⁴⁾。Severe sepsis 15 例の報告では、死亡群は血漿抗酸化能の低下が著しく回復も悪かった⁵⁾。SIRS 症例は脂質過酸化が高度とした報告⁶⁾もあるが、ICU 患者 214 例の報告では脂質過酸化の程度は① SIRS の有無で差はなく、② septic SIRS 群は non-septic SIRS 群より高度で、③ TNF- α や IL-6 と相関し、④ SIRS with MOF 群は SIRS without MOF 群よりも高度で、⑤死亡群は生存群よりも高度であった⁷⁾。

2) ALI/ARDS

ARDS 12 例の報告では、脂質過酸化亢進と血漿 VE 濃度低下を認め、両者が逆相関した⁸⁾。ARDS 8 例では、脂質過酸化亢進と血漿 VC・VE・ β -carotene・Se 濃度低下を認めた⁹⁾。さらに、ALI 29 例の肺水腫液で VC などの水溶性抗酸化物質濃度低下を認めるなど¹⁰⁾、ALI/ARDS 発症において酸化と抗酸化のバランス崩壊が重要である¹¹⁾。

3) 様々な重症患者

重症患者 16 例の報告では、MOF 発症群 10 例で血漿 VC 濃度が低かったが、VE や Zn 濃度に差はなかった¹²⁾。重症患者 62 例では、血漿 VC 濃度の高度低下 (特に敗血症死亡例) と CRP との逆相関を認めた¹³⁾。ICU 患者 73 例では、血漿抗酸化能 / 過酸化脂質比が APACHE III score と逆相関した¹⁴⁾。

4) 広範囲熱傷

広範囲熱傷 35 例の報告で過酸化脂質増加と血清 VE

濃度低下を認め¹⁵⁾、20例の報告では脂質過酸化亢進と血漿 β -carotene・lycopine・lutein・VC・VE・Se・Zn濃度の低下を認めた¹⁶⁾。また、25例の報告では死亡群で脂質過酸化がより高度であった¹⁷⁾。

5) 急性肺炎

急性肺炎の病態にも酸化ストレスが関与し、酸化ストレスは重症度と比例し¹⁸⁾、血漿VC濃度は低下する¹⁹⁾。VC投与のRCTでも、血漿VC・VE・ β -carotene濃度は低下し過酸化脂質が高い²⁰⁾。最近の報告では、血漿過酸化脂質濃度がAPACHE II scoreと相関し、血漿VE・ β -carotene濃度やglutathione peroxidase (GPx)活性と逆相関した²¹⁾。

6) 脳梗塞など

再還流障害では酸化ストレスが大きな役割を果たし、脳梗塞も同様である²²⁾。Ischemic stroke 22例の報告では抗酸化能低下を認め、血漿VC・VE濃度が神経学的予後に関連した²³⁾。頭蓋内出血・頭部外傷28例でも、血漿VC濃度は予後に関連した²⁴⁾。

2. 抗酸化ビタミン・微量元素の相対的欠乏

以上、重症患者では酸化ストレスが増加し抗酸化ビタミンや微量元素が相対的に欠乏する。その結果、多価不飽和脂肪酸や核が傷害され、①転写因子であるNF- κ Bの活性化による炎症性サイトカインの産生増加、②免疫機能の障害による感染性合併症の増加、が起こる²⁵⁾。活性酸素種はNF- κ B活性化のmediatorであり、抗酸化物質はこれを抑制して炎症反応を軽減する²⁶⁾。また、多くのビタミン、微量元素が免疫機能に影響する^{27, 28)}。そのため、抗酸化療法は重症患者の予後改善に必須の治療戦略である。

II. VC 補充の有効性

1. 広範囲熱傷でのVC大量投与

ガイドラインは唯一の臨床的evidenceに基づいて推奨したが¹⁾、自験例12例の検討でも輸液量の軽減が示唆された(VC群6例: 初期24時間の平均投与量は17.6mg/kg/hr)²⁹⁾。羊の実験では、VC 250mg/kg bolus + 15mg/kg/hr投与は血漿抗酸化能を増し、初期48時間の輸液量を半減した³⁰⁾。熱傷ratの血漿輸注モデルでは、VC 66mg/kg bolus + 33mg/kg/hrは血管透過性亢進を抑制した(半量は無効)³¹⁾。至適投与量は今後の検討課題である。ガイドラインはVC

と腎障害に関して注意を促したが¹⁾、我々もVCの関与が伺われた腎障害例を経験した(第38回日本救急医学会総会、2010年10月、東京)。

2. Sepsis model でのVC大量投与

Rat sepsis model (cecal ligation and puncture: CLP) では、CLP直後のVC 76mg/kg bolusが血漿VC濃度低下を防ぎ(対照群は半減)、血圧低下や微小循環を改善した³²⁾。CLP 6~24時間後の投与でも同様であった³³⁾。Mouse sepsis modelでは、CLP直前のVC 200mg/kg bolusが24時間生存率を改善した(65% vs 9%)³⁴⁾。同様のsepsis modelでも、6時間後のVC 10mg/kg bolusが血漿VC濃度を正常化し、微小循環や24時間生存率(50% vs 19%)を改善した³⁵⁾。そのため、septic shockに対するVC大量投与はSIRSを制御し微小循環や予後を改善する可能性がある³⁶⁾。

3. 急性肺炎に対するVC大量投与のRCT

急性肺炎84例でのRCT(VC 10g/day vs 1g/day、PN、5日間)で、10g群は①血漿VC濃度の回復が早く、②発熱や嘔吐症状の軽快が早く、③治癒率が高く(75% vs 41%)、④入院期間も短かった³⁷⁾。そのため、急性肺炎でもVC大量投与は有用であろう。

4. Ischemic stroke でのVC投与

Ischemic stroke 60例でVC投与を検討した最近の報告では、VC 500mg/day投与(PN、10日間)は機能予後を改善しなかった³⁸⁾。今後、量的な検討が必要である。

III. VE の作用と補充の意義

1. VE と免疫能

VEは正常な免疫機能の維持に必要で、VE欠乏動物の好中球は膜の脂質過酸化により遊走能や貪食能が低下する³⁹⁾。VE濃度の低い未熟児でも同様で、VE補充で回復する³⁹⁾。高齢者へのVE 200mg/day補充(EN)は遅延型過敏反応を改善し⁴⁰⁾、VE 200 IU/day補充(EN)は上気道感染や感冒の頻度を減少させた⁴¹⁾。

2. VE の評価

脂溶性のVEの評価に血漿濃度は不適切で、脂質濃

度での補正が一般的である。前出の ARDS の報告でも、血漿脂質で補正すると低下していない⁸⁾。SIRS 82 例での最近の報告は脂質補正を不確実とし、赤血球中 VE 濃度の低下を認めなかった⁴²⁾。

3. SIRS/sepsis と VE

VE は細胞膜に存在し、膜の脂質過酸化と NF- κ B 活性化を抑制して抗炎症作用を発揮するほか、アラキドン酸代謝や protein kinase C 活性を抑制する³⁹⁾。Sepsis model では血漿・組織中 VE 濃度が急速に低下し、VE 投与で生存率が改善する³⁹⁾。Pig sepsis model でも、VE 前投与 (600mg/day、3 日間筋注) は IL-6 や cortisol の上昇を抑制した⁴³⁾。VE 補充 rat は全血および腹腔 macrophage の TNF 産生能が低下し⁴⁴⁾、健康成人での VE 補充 (EN、1,200 IU/day、8 週間) は monocyte の活性酸素種産生や IL-1 β 産生、血管内皮への接着を抑制した⁴⁵⁾。そのため、SIRS/sepsis での VE 補充は有用と考えられる。ガイドラインは重症患者全般で VC+VE 補充を推奨している¹⁾。

4. ARDS と VE

ARDS の予後改善が報告された経管栄養剤 OxepaTM は、VC・E などが強化されている。RCT では血漿 VE 濃度を改善したが脂質過酸化を抑制せず (投与量は VC 1 g/day、VE 400 IU/day、 β -carotene 7 mg/day 程度)⁴⁶⁾、有効性への関与は否定的である⁴⁷⁾。一方、ARDS 20 例の報告では VE 600mg/day (3 日間筋注) 投与が APACHE II score を低下させた⁴⁸⁾。そのため、ARDS でも VE 補充が望ましい可能性がある。

5. 熱傷と VE

羊の広範囲熱傷+気道熱傷モデルでは、血漿 VE/脂質比の一過性低下と肺・肝組織中 VE の低下を認めた⁴⁹⁾。そのため、広範囲熱傷でも VE 補充が有用と考えられる。

IV. 重症患者における Zn 欠乏と補充の可能性

1. Zn の作用

300 以上の酵素が Zn 酵素であり、Zn は免疫細胞の増殖を介して感染防御に重要な役割を果たす。さらに、活性酸素を消去する Cu/Zn-superoxide dismutase (SOD) を介して抗酸化システムに関与するほか、insulin の

産生と作用を介して血糖値調節に関与し、創傷治癒にも重要である⁵⁰⁾。したがって、Zn 欠乏の症状には耐糖能異常や凝固異常、下痢、筋力低下、呼吸器感染増加、肝機能障害などが含まれる。

2. 健康者に対する Zn 補充

健康成人での Zn 補充 (EN、45mg/day、8 週間) は酸化ストレスを軽減し、monocyte における TNF- α ・IL-1 β の mRNA 誘導や TNF- α による NF- κ B 産生を抑制した⁵¹⁾。高齢者での Zn 補充 (EN、45mg/day、1 年間) は TNF- α 産生能や酸化ストレスを軽減し、感染症を減少させた (29% vs 88%)⁵²⁾。Zn と Cu は消化管での吸収を競合するが、この報告では Cu 濃度に影響はなかった⁵²⁾。また、発展途上地域の小児では Zn 補充で肺炎や下痢の頻度が減少する^{53, 54)}。

3. Zn 欠乏と感染

低 Zn 食短期間摂取による急性の軽～中等度 Zn 欠乏 mouse の実験では、streptococcus pneumoniae 感染に対する死亡率が増加し⁵⁵⁾、CLP 後の臓器障害や炎症反応、酸化ストレス、死亡率が増加する⁵⁶⁾。後者の報告では、Zn を補充して血漿 Zn 濃度や臓器 SOD 活性を是正すると臓器障害が軽減した⁵⁶⁾。

4. 重症患者における相対的 Zn 欠乏と補充の可能性

Zn は急性相反応蛋白の産生に必須で、炎症や感染に際し主に肝臓に再分布する。また、侵襲時には尿中排泄が増し、結果的に血漿 Zn 濃度は低下する⁵⁰⁾。重症患者では相対的 Zn 欠乏の頻度は高く、重症度や予後と関連する。重症患者 36 例の報告では、ICU 入室時の血清 Zn 濃度低下を 32 例 (89%) で認め (Cu 濃度低下は 2 例)、Zn 濃度は SOFA score と逆相関した⁵⁷⁾。小児の septic shock 42 例では、死亡群は ICU 入室時の血漿 Zn 濃度が低かった⁵⁸⁾。PICU 患者 20 例では、①血漿 Zn 濃度低下を認め、②Zn 濃度が CRP や IL-6 と逆相関し、③不全臓器数 ≥ 2 で Zn 濃度がより低かった⁵⁹⁾。Zn 補充に関連したガイドラインの推奨は広範囲熱傷に対する Zn+Cu+Se 補充のみであるが¹⁾、重症頭部外傷 68 例で Zn 12mg/day 15 日間投与 (PN、対照群 2.5mg/day) に続く 22mg/day EN 投与を検討した報告がある⁶⁰⁾。対照群で開頭術が多いが、1 ヶ月死亡率 (12% vs 26% p=0.09) や神経学的予後を改

善した。今後重症患者において Zn のモニタリングと補充は重要になる可能性が高い。

V. SIRS/sepsis における Se の動態と補充

1. 侵襲時の Se 動態とその意義

Hawker らは、ICU 患者 175 例で急性期の血漿 Se 濃度低下をはじめて報告した⁶¹⁾。ICU 患者 134 例の報告では、血漿 Se 濃度と APACHE II・SAPS II score が逆相関し、SIRS 群の Se 濃度は有意に低く、入室時の血漿 Se 濃度 $\leq 0.7 \mu\text{mol/L}$ で死亡率や臓器障害・VAP 発生率が約 3 倍高かった⁶²⁾。ICU 患者 60 例での最近の報告も同様である⁶³⁾。

Se は、細胞内で抗酸化作用を発揮する Se 酵素 (GPx) を介して酸化ストレス防御に関わる。ICU 患者 36 例の報告では、①血漿 Se 濃度と GPx-3 活性は相関し、②ともに SIRS 群で低く、③重症度と逆相関し、④ Se 濃度低下は予後と関連した⁶⁴⁾。血漿 Se の約 50% が selenoprotein-P (Sel-P)、20 ~ 40% が GPx であるが、SIRS/sepsis での Se 濃度低下は Sel-P が血管内皮に結合して保護的に作用するためとも考えられている⁶⁵⁾。

2. Sepsis での Se 補充の有効性と投与量

英国での大規模 RCT (SIGNET) は終了し、死亡率に差はないが Se $500 \mu\text{g/day}$ (PN) を 5 日以上投与した群で感染症合併頻度が低下した (OR=0.61, 95% CI =0.37 ~ 0.99)⁶⁶⁾。カナダの大規模 RCT (REDOXS) は 2011 年に終了予定である。

Se 補充の一義的な意味は GPx 活性の是正である。SIRS 患者 21 例で Se $2,000 \mu\text{g}/2 \text{ hr} + 1,600 \mu\text{g/day}$ と $1,200 \mu\text{g}/2 \text{ hr} + 800 \mu\text{g/day}$ (PN, 10 日間) を比べた報告では、高容量群で GPx-3 活性が正常化した⁶⁷⁾。Se の至適投与量はさらに検討が必要である。

3. 高濃度 Se の pro-oxidant 効果の有用性？

高濃度の Se は pro-oxidant 効果を持ち、NF- κ B を一過性に抑制して抗炎症作用を発揮する。そのため、高容量の bolus 投与が有用との考えがある。Sheep sepsis model で Se 2 mg bolus + $0.6 \mu\text{g/kg/h}$ (bolus 群) と $4 \mu\text{g/kg/hr}$ (CIV 群) を検討した報告では、bolus 群で低血圧発生が遅く心機能や微小循環が良好で生存時間が改善した (CIV 群は生存時間を改善せず)⁶⁸⁾。高容量の Se 投与は、今後更に検討が必要である。

VI. 抗酸化ビタミン、微量元素の併用療法

1. VC+VE

抗酸化療法では併用が一般的である。VC は還元型 VE の再生に係るため VC と VE の併用は意味があり⁶⁹⁾、ガイドラインは重症患者全般で併用投与を推奨した¹⁾。Acute ischemic stroke では、VC $500 \text{mg/day} + \text{VE } 800 \text{ IU/day}$ 投与 (EN) で血漿抗酸化能が増し脂質過酸化や CRP が低下したが、感染症合併頻度や再梗塞率は改善しなかった⁷⁰⁾。

2. VC+Zn+Se

ICU 患者 200 例の報告では、VC $1.6 \text{g} + \text{Se } 270 \mu\text{g} + \text{Zn } 30 \text{mg}$ 投与群 (PN, 対照群は VC 0.5g/day) で血漿 Zn・Se・GPx 濃度の正常化や CRP の早期低下を認め、外傷例では在室日数が短縮した⁷¹⁾。

3. Glutamine+抗酸化ビタミン+微量元素

敗血症 55 例の報告では、glutamine $30 \text{g} + \beta\text{-carotene } 10 \text{mg} + \text{VC } 1,500 \text{mg} + \text{VE } 500 \text{mg} + \text{Se } 300 \mu\text{g} + \text{Zn } 20 \text{mg}$ を含有する経管栄養剤 (IntestaminTM) の併用が SOFA score の回復を早めた⁷²⁾。IntestaminTM の併用で血漿 $\beta\text{-carotene} \cdot \text{VC} \cdot \text{VE}$ 濃度は改善したが、血漿 Se・Zn 濃度に投与効果がなく⁷²⁾、至適投与量を考える上で参考になる。

4. 抗酸化物質強化食

Polyphenol (catechin, proanthocyanidin)、VC、VE、Zn、Se などの抗酸化物質を強化した餌を 7 日間与えた mouse は、LPS 投与後の予後が改善した (8-day mortality : 26.1% vs 66.7%)⁷³⁾。この結果は、重症患者での抗酸化療法の重要性を支持する。

参考文献

- 1) 日本呼吸療法医学会栄養管理ガイドライン作成委員会：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。
- 2) Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, et al : The role of oxidative stress in adult critical care. Free Rad Biol Med. 2006；40：398-406。
- 3) Ogilvie AC, Groeneveld ABJ, Straub JP, et al : Plasma lipid peroxides and antioxidants in human septic shock. Intensive Care Med. 1991；17：40-44。
- 4) Goode HF, Cooley 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.
- 5) Cowley HC, Bacon PJ, Goode HF, et al : Plasma antioxidant potential in severe sepsis : A comparison of survivors and nonsurvivors. *Crit Care Med.* 1996 ; 24 : 1179-1183.
 - 6) Alonso de Vega JM, Díaz J, Serrano E, et al : Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2002 ; 30 : 1782-1786.
 - 7) Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, et al : Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2003 ; 31 : 1048-1052.
 - 8) Richard C, Lemmonier F, Thibault M, et al : Vitamin E deficiency and lipoperoxidation during adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1990 ; 18 : 4-9.
 - 9) Metnitz PGH, Bartens C, Fischer M, et al : Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1999 ; 25 : 180-185.
 - 10) Bowler RP, Velsor LW, Duda B, et al : Pulmonary edema fluid antioxidants are depressed in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003 ; 31 : 2309-2315.
 - 11) Lang JD, McArdle PJ, O'Reilly PJ, et al : Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest.* 2002 ; 122 : 314S-320S.
 - 12) Borrelli E, Roux-Lombard P, Georges G, et al : Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med.* 1996 ; 24 : 392-397.
 - 13) Schorach CJ, Downing C, Piripitsi A, et al : Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasam of critically ill patients. *Am J Clin Nutr.* 1996 ; 63 : 760-765.
 - 14) Alonso de Vega JM, Díaz J, Serrano E, et al : Plasma redox status relates to severity in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2000 ; 28 : 1812-1814.
 - 15) Mingjian Z, Qifang W, Lanxing Gao, et al : Comparative observation of the changes in seum lipid peroxides influenced by the supplementation of vitamin E in burn patients and healthy controls. *Burns.* 1992 ; 18 : 19-21.
 - 16) Bertin-Maghit M, Goudable J, Dalmás E, et al : Time course of oxidative stress after major burns. *Intensive Care Med.* 2000 ; 26 : 800-803.
 - 17) Ritter C, Andrades M, Guerreiro M, et al : Plasma oxidative parameters and mortality in patients with severe burn injury. *Intensive Care Med.* 2003 ; 29 : 1380-1383.
 - 18) Abu-Zidan FM, Bonham MJD, Windsor JA : Severity of acute pancreatitis : a multivariate analysis of oxidative stress markers and modified Glasgow criteria. *Br J Surg.* 2000 ; 87 : 1019-1023.
 - 19) Bonham MJD, Abu-Zidan FM, Simovic MO, et al : Early ascorbic acid depletion is related to the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1999 ; 6 : 1296-1301.
 - 20) Du WD, Yuan ZR, Sun J, et al : Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2003 ; 9 : 2565-2569.
 - 21) Que RS, Cao LP, Ding GP, et al : Correlation of nitric oxide and other free radicals with the severity of acute pancreatitis and complicated systemic inflammatory response syndrome. *Pancreas.* 2010 ; 39 : 536-540.
 - 22) Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC : Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol.* 1991 ; 71 : 1185-1195.
 - 23) Leinonen J, Ahonen JP, Lönnrot K, et al : Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *Stroke.* 2000 ; 31 : 33-39.
 - 24) Polidori MC, Mecocci P, Frei B : Plasma vitamin C levels are decreased and correlated with brain damage in patients with intracranial hemorrhage or head trauma. *Stroke.* 2001 ; 32 : 898-902.
 - 25) Shenkin A : Micronutrients in the severely-injured patient. *Proc Nutr Soc.* 2000 ; 59 : 451-456.
 - 26) Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS : Nuclear factor κ B : a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med.* 1998 ; 24 : 1131-1138.
 - 27) Chandra RK : Nutrition and the immune system : an introduction. *Am J Clin Nutr.* 1997 ; 66 : 460S-463S.
 - 28) 長野 修, 時岡宏明, 平川方久 : Vitamin, trace mineral と免疫. *ICU と CCU.* 1994 ; 18 : 243-250.
 - 29) 多田圭太郎, 長野 修, 氏家良人ほか : 岡山大学病院救急科において入院加療した熱傷症例の検討—特に初期輸液療法について—. *熱傷.* 2010 ; 36 : 31-37.
 - 30) Dubick MA, Williams C, Elgjo GI, et al : High-dose vitamin C infusion reduces fluid requirements in the resuscitation of burn-injured sheep. *Shock.* 2005 ; 24 : 139-144.
 - 31) Kremer T, Harenberg P, Hernekamp F, et al : High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats. *J Burn Care Res.* 2010 ; 31 : 470-479.
 - 32) Armour J, Tyml K, Lidington D, et al : Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat. *J Appl Physiol.* 2001 ; 90 : 795-803.
 - 33) Tyml K, Li F, Wilson JX : Delayed ascorbate bolus protects against maldistribution of microvascular blood flow in septic rat skeletal muscle. *Crit Care Med.* 2005 ; 33 : 1823-1828.
 - 34) Wu F, Wilson JX, Tyml K : Ascorbate protects against impaired arteriolar constriction in sepsis by inhibiting inducible nitric oxide synthase expression. *Free Radic*

- Biol Med. 2004 ; 37 : 1282-1289.
- 35) Tymk K, Li F, Wilson JX : Septic impairment of capillary blood flow requires nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase but not nitric oxide synthase and is rapidly reversed by ascorbate through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. Crit Care Med. 2008 ; 36 : 2355-2362.
- 36) Biesalski HK, MacGregor GP : Antioxidant therapy in critical care - Is the microcirculation the primary target? Crit Care Med. 2007 ; 35 : S577-S583.
- 37) Du W-D, Yuan Z-R, Sun J, et al : Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms. World J Gastroenterol. 2003 ; 9 : 2565-2569.
- 38) Lagowska-Lenard M, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H : Influence of vitamin C on markers of oxidative stress in the earliest period of ischemic stroke. Pharmacol Rep. 2010 ; 62 : 751-756.
- 39) Bulger EM, Mainer RV : An argument for vitamin E supplementation in the management of systemic inflammatory response syndrome. Shock. 2003 ; 19 : 99-103.
- 40) Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, et al : Vitamin E supplementation and in vivo immune responsiveness of healthy elderly subjects : a randomized controlled trial. JAMA. 1997 ; 277 : 1380-1386.
- 41) Meydani SN, Leka LS, Fine BC, et al : Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents. JAMA. 2004 ; 292 : 828-836.
- 42) Vasilaki AT, Leivaditi D, Talwar D, et al : Assessment of vitamin E status in patients with systemic inflammatory response syndrome : Plasma, plasma corrected for lipids or red blood cell measurements? Clinica Chimica Acta. 2009 ; 409 : 41-45.
- 43) Webel DM, Mahan DC, Johnson RW, et al : Pretreatment of young pigs with vitamin E attenuates the elevation in plasma interleukin-6 and cortisol caused by a challenge dose of lipopolysaccharide. J Nutr. 1998 ; 128 : 1657-1660.
- 44) Bulger EM, Helton WS, Clinton CM, et al : Enteral vitamin E supplementation inhibits the cytokine response to endotoxin. Arch Surg. 1997 ; 132 : 1337-1341.
- 45) Devaraj S, Li D, Jialal I : The effects of alpha-tocopherol supplementation on monocyte function. J Clin Invest. 1996 ; 98 : 756-763.
- 46) 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. 2003 ; 27 : 98-104.
- 47) 長野 修, 片山 浩, 時岡宏明ほか : ARDS に対する新しい経管栄養剤 OxepaTM の予後改善効果. 人工呼吸. 2007 ; 24 : 119-125.
- 48) Hajimahmoodi M, Mojtahedzadeh M, GhaffarNatanzi N, et al : Effects of vitamin E administration on APACHE II score in ARDS patients. DARU. 2009 ; 17 : 24-28.
- 49) Shimoda K, Nakazawa H, Traber MG, et al : Plasma and tissue vitamin E depletion in sheep with burn and smoke inhalation injury. Burns. 2008 ; 34 : 1137-1141.
- 50) Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, et al : Zinc supplementation in critically ill patients : a key pharmacconutrient? JPEN. 2008 ; 32 : 509-519.
- 51) Prasad AS, Bao B, Beck FWJ, et al : Antioxidant effect of zinc in humans. Free Radic Biol Med. 2004 ; 37 : 1182-1190.
- 52) Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, et al : Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly : effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. Am J Clin Nutr. 2007 ; 85 : 837-844.
- 53) Roth DE, Richard SA, Black RE : Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries : meta-analysis and meta-regression of randomized trials. Int J Epidemiol. 2010 ; 39 : 795-808.
- 54) Aggarwal R, Sentz J, Miller MA : Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses : a meta-analysis. Pediatrics 2007 ; 119 : 1120-1130.
- 55) Strand TA, Briles DE, Gjessing HK, et al : Pneumococcal pulmonary infection, septicemia and survival in young zinc-depleted mice. Br J Nutr. 2001 ; 86 : 301-306.
- 56) Knoch DL, Julian MW, Bao S, et al : Zinc deficiency increases organ damage and mortality in a murine model of polymicrobial sepsis. Crit Care Med. 2009 ; 37 : 1380-1388.
- 57) Cander B, Dundar ZD, Gul M, et al : Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients. J Crit Care. 2010 ; Jul 22. [Epub ahead of print]
- 58) Wong HR, Shanley TP, Sakthivel B, et al : Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. Physiol Genomics. 2007 ; 30 : 146-155.
- 59) Cvijanovich NZ, King JC, Flori HR, et al : Zinc homeostasis in pediatric critical illness. Pediatr Crit Care Med. 2009 ; 10 : 29-34.
- 60) Young B, Ott L, Kasarskis E, et al : Zinc supplementation is associated with improved neurologic recovery rate and visceral protein levels of patients with severe closed head injury. J Neurotrauma 1996 ; 13 : 25-34
- 61) Hawker FH, Stewart PM, Snitch PJ : Effects of acute illness on selenium homeostasis. Crit Care Med 1990 ; 18 : 442-446.
- 62) 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.
- 63) Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, et al : Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan

- failure. *Br J Anaesth*. 2007 ; 98 : 775-784.
- 64) Manzanares W, Biestro A, Galusso F, et al : Serum selenium and glutathione peroxidase-3 activity : biomarkers of systemic inflammation in the critically ill? *Intensive Care Med*. 2009 ; 35 : 882-889.
- 65) Forceville X, Mostert V, Pierantoni A, et al : Selenoprotein P, rather than glutathione peroxidase, as a potential marker of septic shock and related syndrome. *Eur Surg Res*. 2009 ; 43 : 338-347.
- 66) Andrews PJ, Avenell A and The Signet Trial Group : Results of the SIGNET trial - a randomized controlled trial of glutamine and/or selenium supplemented parenteral nutrition in critical illness. *Proc Nutr Soc*. 2010 ; 69 : E170.
- 67) Manzanares W, Biestro A, Galusso F, et al : High-dose selenium for critically ill patients with systemic inflammation : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of selenious acid : A pilot study. *Nutrition*. 2010 ; 26 : 634-640.
- 68) Wang Z, Forceville X, Pierre Van Anwerpen, et al : A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock*. 2009 ; 32 : 140-146.
- 69) Hamilton IMJ, Gilmore WS, Benzie IFF, et al : Interaction of vitamins C and E in human subjects. *Br J Nutr*. 2000 ; 84 : 261-278.
- 70) Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE : Antioxidant supplementation with or without B-group vitamins after acute ischemic stroke : A randomized controlled trial. *JPEN*. 2006 ; 30 : 108-114.
- 71) Berger MM, Soguel L, Shenkin A, et al : Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care*. 2008 ; 12 : R101.
- 72) 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.
- 73) Abe S, Tanaka Y, Fujise N, et al : An antioxidant nutrient-rich enteral diet attenuates lethal activity and oxidative stress induced by lipopolysaccharide in mice. *JPEN*. 2007 ; 31 : 181-187.