

免疫栄養の輸液への展開

深柄 和彦 (ふかつ かずひこ)

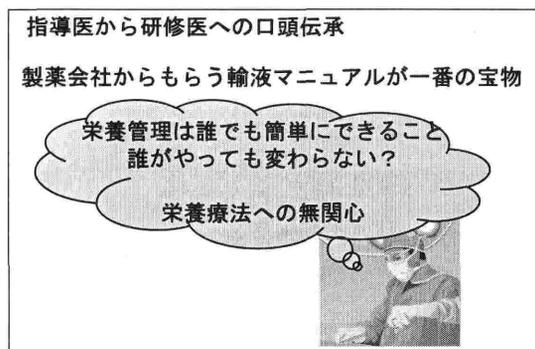
安原 洋 (やすはら ひろし)

東京大学医学部附属病院 手術部

I. 外科領域における栄養管理の流れ

今から二十数年前、著者が研修医のころは外科患者の栄養管理法の基本は、「重症患者・外科手術患者に対してはまず禁食、そして静脈栄養」であると教わった。なかなか手術で術者や第一助手をやらせてもらえない若手医師の腕の振るいどころのひとつに、中心静脈カテーテル挿入があり、大手術を前にした患者に素早く安全かつ正確にカテーテルを病棟で入れることで、患者からの信頼は高まり、指導医の先生方からの評価も高まるのでは？と自分でも期待していたような気がする。病棟での栄養管理も上級医師からのいわゆる口頭伝承を主とし、若手医師に任されていた。すなわち、静脈栄養を主とした栄養管理が行われ、その担い手は若手医師であり、「栄養管理は若手医師に任せても大丈夫＝誰がやっても同じという雰囲気があった（図1）。

図1 以前の外科における栄養管理



確かに外科、特に消化器外科の領域では、腸管に異常をきたした患者を治療の対象とすることがほとんどで、また、消化管吻合をおこなった患者の術後に吻合部の安静を保つことが縫合不全の危険性を低下させる、と信じることはごく自然な流れだったと言える。重

症患者・消化器外科術後の患者の多くは、食欲が低下しており、また腸蠕動音も低下している。このような状況で、無理に早期経口摂取や経腸栄養をおこなうことは非常に危険な行為と考えられる向きがあった。

ところが、この二十年の間に栄養管理に対する見方はすっかり様変わりしてしまった（表1）。単なる消化吸収の場であり侵襲時に

表1 注目されている栄養管理

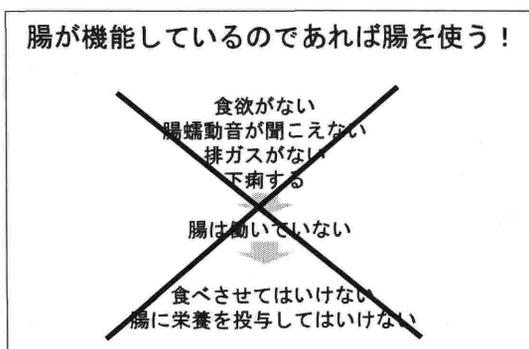
<p>各病院にNST NSTのテキスト売れまくり JSPENは大盛況 栄養管理加算 さらに中医協総会で栄養サポートチーム加算 数え切れないほどの栄養食品・特殊栄養剤</p>
--

は役に立たなくなる臓器と考えられていた腸管が、侵襲時の生体反応のカギを握る重要な臓器と認識されるようになったからである。もちろん、経口摂取がままならない患者に経腸栄養を施行するためのツールが進歩してきたことも重要な因子である。以前は、数種類しか使用できなかった経腸栄養剤が、今や食品扱いの製剤も加えると一冊の本ができるほどの種類まで増え、各種病態に応じた栄養剤のラインアップも充実している。周術期栄養管理研究会が平成21年におこなった全国アンケートの結果によると、外科部長のほとんどすべてが栄養投与ルートとして経腸栄養が静脈栄養よりも感染防御や生体反応改善の上で優れていると認識しており、食道や膵臓などの大手術後の栄養管理法として経腸栄養を導入している施設が多い（図2）。

したがって、重症患者・外科患者に対しては、可能であればまず経口摂取、口から栄養

が入らないが腸管が使用可能であればまず経腸栄養，腸管が使用できない状況が長く続くようなら進行性の栄養不良を防止するために静脈栄養を施行するというのがわが国でもコンセンサスになりつつある。

図2 今日の栄養療法の基本



II. 経腸栄養への関心の高まり

経腸栄養製剤は食品扱いでも開発・販売ができるという利点を生かして、多くの製剤がさまざまな会社から売り出されている。栄養成分がどのレベルまで消化された形で含有されているかによって、成分栄養剤・消化態栄養剤・半消化態栄養剤などのカテゴリーがあり、医師は患者の消化管機能を勘案して栄養剤を選択してきた。さらに、今から8年ほど前に日本でも販売が開始されたインパクト[®]（味の素）は、免疫増強効果が注目され今や数多くの施設に導入されている。このカテゴリーの栄養製剤はその後、他社からも発売されイムン[®]やサンエットGP[®]などが利用されている。また、最近では、高度炎症の存在下に炎症反応を増悪させる可能性がある栄養素を強化した栄養製剤は投与しないほうがいいのではないかというコンセプトのもと、免疫調整作用、すなわち過剰な炎症反応を抑制し炎症反応により生じる組織傷害や臓器障害を軽減する作用を前面に打ち出した栄養製剤も販売されるに至っている。具体的には、抗酸化物質、 ω -3脂肪酸、 γ リノレン酸を大量に強化したオキシバ[®]やグルタミン、抗酸化物質、 ω -3脂肪酸を強化したアノム[®]（免疫増強効果も注目されている）といった製剤な

どがある（表2）。

このように、経腸栄養製剤の選択によって患者の免疫能・炎症反応を調整できることは、栄養療法に新しい可能性を与えるものであり、今日の栄養療法への臨床家の関心を高めている大きな要因の一つであろう。ただ、ひとつ頭を悩ませるのは、これら特殊栄養製剤はいずれも食品扱いで健康保険の対象とならず、価格も高価なものが多いということである。

表2 新しい経腸栄養剤・食品の誕生の理由

- 生体反応を調節・改善する特殊栄養素の添加・強化
- 病態別に栄養剤を使い分け

III. 静脈栄養の限界

静脈栄養を第一選択としないこと、中心静脈カテーテル留置には思いもよらぬ重篤な合併症が発生する場合もあること、などから完全静脈栄養の施行数は大きく減少した。これには、中心静脈カテーテルを留置しなくても末梢ルートからかなりの量のアミノ酸を投与できるアミノ酸添加静脈栄養製剤が普及したこと、かなりのカロリーを投与できる脂肪乳剤の利用が栄養サポートチームによって推奨されるようになったことも関与していると推察される。

しかし、依然として、最重症患者の多くは腸管不全をも合併していることが多いこと、消化管の完全麻痺や穿孔によって腸に栄養を投与できない患者が相当数存在することも事実である。このような経口摂取・経腸栄養の適応にならない患者には、静脈栄養を施行せざるを得ない。「静脈栄養はよくない」・「経腸栄養を第一選択とするように」ということが訴えられてきたため、「経腸栄養が不可能な患者に静脈栄養をおこなってはいけない」・「静脈栄養は施行しないのがベストである」と誤解する医師もいるのは残念なことである。代謝が亢進し、蛋白異化が進んでいる

患者に栄養を外部から投与しない状態が続くと、栄養投与ルート云々というレベルを乗り越えた低栄養状態が惹起され、筋力低下からADLのさらなる低下・呼吸機能低下を招くと同時に、創傷治癒が進まなくなってしまう。何より、静脈栄養施行時よりさらに重篤な感染防御能低下・炎症反応に対する臓器保護作用低下が起こってしまい予後が極端に悪くなってしまう^(1,2)。

このような静脈栄養に頼らざるを得ない患者にどのような栄養製剤を投与すればいいか？ 担当医が最も頭を悩ますところである。腎機能が低下していればアミノ酸制限がまず検討され、腎不全用のアミノ酸が高濃度の糖液と共に投与される。肝性脳症でも併発すれば通常のアミノ酸製剤投与は控えられBCAA製剤のみが長期間投与されることも多い。しかし、重症感染症や創傷を伴う患者にアミノ酸投与制限を長期間続けていると、骨格筋の蛋白プールが急速に減少枯渇し、ついには重要臓器の蛋白も動員されるような状況になり臓器不全がさらに悪化するの火を見るより明らかである。病態によっては早期の透析導入もやむないことであり、肝性脳症に至っては脳症改善後に肝機能を正常化するために適切な量の標準アミノ酸投与が推奨されている。

腎機能や肝機能に問題がない場合でも、高度な炎症反応を呈している、あるいは重篤な感染症を合併している患者に静脈栄養を施行していくら栄養を投与しても病態が改善しないのは、臨床家がたびたび経験することである。それは、そもそも、腸管への栄養投与の欠如が表3に示したような生体反応の異常をきたすことによる。これら生体反応の正常化

表3 腸管に栄養が投与されないことによる生体反応の異常

1. 腸管の萎縮による物理的バリアの低下
2. 腸管リンパ装置の萎縮と機能低下による免疫学的な腸管バリア機能低下、およびそれに関連した腸管外粘膜バリア機能の低下
3. 創傷治癒の遅延
4. 呼吸器マクロファージの機能低下
5. 肝単核球数の減少と機能低下
6. 肝機能障害
7. 腹腔内感染防御能低下
8. 血管内皮の過剰活性化による炎症反応の増悪など

に有利な経腸栄養製剤の場合は、さらに前述したような免疫増強あるいは免疫調整作用をうたった製剤が存在する。しかし、静脈栄養製剤にはここ二十年の間に革新的な動きは見られず、このような効果が期待される製剤はわが国において利用できない(表4)。

表4 新しい経静脈栄養製剤は？

ほとんど新しい動きなし

**1バック製剤
多数のチェンバー存在
ビタミン製剤
微量元素製剤
腎不全用、肝不全用**

IV. 免疫調整成分添加による静脈栄養の新展開

このように新規静脈栄養製剤の臨床利用がわが国では不可能な状況ではあるが、免疫栄養素を添加・強化した静脈栄養製剤に関して数多くの基礎研究・海外での臨床研究が進行中である。米国静脈経腸栄養学会(ASPEN)、欧州臨床栄養代謝学会(ESPEN)の静脈栄養に関するガイドラインでは、静脈栄養製剤へのグルタミン添加(アミノ酸としては不安定なためdipeptideとして投与)や ω -3脂肪酸添加が、外科重症患者・集中治療患者の感染性合併症予防・在院日数短縮に期待できると示されている⁽³⁻⁵⁾(表5, 6)。

グルタミンは図3に示した効果が注目さ

表5 ASPEN(米国静脈経腸栄養学会)の静脈栄養に関するガイドライン

Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient

静脈栄養製剤へのグルタミン添加は、感染性合併症を減らしICU在室日数を短縮、重症患者の死亡率を低下させる→経静脈的なグルタミン投与を考慮すべき

しかし、北米ではその使用はseverely limited!

JPEN 2009

表6 ESPEN（欧州臨床栄養代謝学会）の
静脈栄養に関するガイドライン

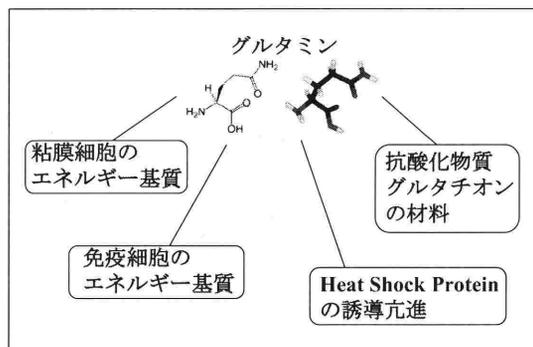
外科：重症外科患者には ω -3脂肪酸添加静脈 栄養が有用だろう 集中治療：LCT+MCTが有用だろう オリーブオイルベースの静脈栄養 製剤も投与できる EPA, DHA添加が有用だろう 在院日数短縮に有用だろう グルタミン添加製剤を投与すべき Clin Nutr 2009
--

れ、感染防御能の増強とともに過剰な炎症反応によっておこる組織傷害の軽減効果が期待されている。特に、腸管免疫の改善効果について述べると、1) 腸管リンパ装置リンパ球数の静脈栄養時の減少の軽減、2) 腸管組織のサイトカイン環境の静脈栄養時の乱れ(Th1>Th2)の是正、3) 腸管・呼吸器粘膜免疫の主体である免疫グロブリンA (IgA)の静脈栄養時の低下の軽減、などがあげられる。

免疫増強経腸栄養製剤の主成分の一つであるアルギニンは、強い炎症反応が起こっている場合には投与を控えるべきという考えがあるが、免疫能低下の改善効果には大きな期待が寄せられる。われわれのマウス栄養管理モデルにおける検討でも、標準静脈栄養製剤投与時に起こる、腹腔内常在白血球・滲出白血球の細胞数減少・機能低下をアルギニン強化静脈栄養製剤投与は改善し、盲腸結さつ穿孔による腹膜炎モデルでの生存率も有意に改善した⁽⁶⁾。

ω -3脂肪酸を主成分とする魚油の経静脈投

図3 ASPEN, ESPENで推奨されるグルタミンの経静脈投与

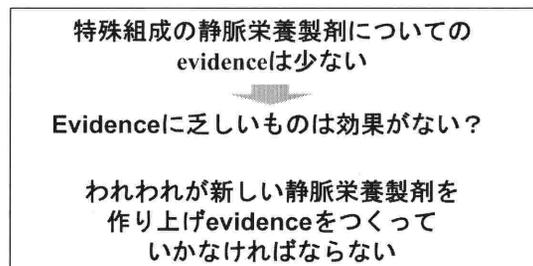


与は、マウス5-FU持続静脈投与モデルにおける腸管免疫低下を部分的に改善する⁽⁷⁾。 ω -3脂肪酸には腫瘍発育を抑える作用の報告もあり、がん化学療法時の副作用防止に役立つかもしれない。

最近、われわれが注目している特殊栄養成分としてはさらに酪酸があげられる。酪酸は腸管内細菌叢により合成され大腸を中心とした腸管粘膜のエネルギー源として使用される。静脈栄養時には腸管内の細菌叢にも異常を来すので腸管細胞への酪酸供給低下が静脈栄養時の腸管免疫低下の一つの機序ではないかと考え、pH調整目的に高カロリー輸液製剤に添加される酢酸の半分量を酪酸に置き換えた製剤をマウスに投与して腸管免疫を検討した。その結果、腸管免疫の誘導器官であるパイエル板のリンパ球数の減少の軽減効果、腸上皮の萎縮の改善などが認められた⁽⁸⁾。

グルタミンやアルギニン、 ω -3脂肪酸・酪酸などの免疫栄養素の静脈栄養への添加・強化は非常に魅力的な効果を有していることが基礎研究で示唆されてきた。しかし、残念ながら、実臨床でのエビデンスは乏しい。アラニル-グルタミンの静脈投与を栄養状態正常の患者の消化器手術周術期に投与しても合併症の発生頻度や在院日数に改善をみなかったというデータも報告されている⁽⁹⁾。今後は、新規静脈栄養製剤としてどのような免疫栄養素をどのくらい添加・強化すべきか？ どのような組み合わせで投与すべきか？ について基礎研究が重ねられ、臨床に应用されることが期待される。そして、大規模RCTによってその効果が検証されることが、臨床栄養の新しい時代のために必要であろう(図4)。

図4 EBM：Evidenceがすべて？



文献

- 1) Ikeda S, Saito H, Fukatsu K, Inoue T, Han I, Furukawa S, Matsuda T, Hidemura A. Dietary restriction impairs neutrophil exudation by reducing CD 11b/CD18 expression and chemokine production. Arch Surg. 2001 Mar;136 (3):297-304.
- 2) Ueno C, Fukatsu K, Maeshima Y, Moriya T, Shinto E, Hara E, Nagayoshi H, Hiraide H, Mochizuki H. Dietary restriction compromises resistance to gut ischemia-reperfusion, despite reduction in circulating leukocyte activation. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2005 Sep-Oct;29(5):345-51; discussion 351-2.
- 3) McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. 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 (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009 May-Jun;33(3):277-316.
- 4) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr. 2009 Aug;28(4):378-86.
- 5) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009 Aug;28(4):387-400.
- 6) Ueno C, Fukatsu K, Maeshima Y, Moriya T, Omata J, Saitoh D, Mochizuki H. Arginine-enriched total parenteral nutrition improves survival in peritonitis by normalizing NFkappaB activation in peritoneal resident and exudative leukocytes. Ann Surg. 2010 May;251(5):959-65.
- 7) Fukatsu K, Nagayoshi H, Maeshima Y, Ueno C, Saitoh D, Mochizuki H. Fish oil infusion reverses 5-fluorouracil-induced impairments in mucosal immunity in mice. Clin Nutr. 2008 Apr;27(2):269-75. Epub 2008 Feb 4.
- 8) Murakoshi S, Fukatsu K, Omata J, Moriya T, Noguchi M, Saitoh D, Koyama I. Effects of adding butyric acid to total parenteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue and mucosal immunoglobulin A levels
JPEN in press
- 9) Gianotti L, Braga M, Biffi R, Bozzetti F, Mariani L; GlutamItaly Research Group of the Italian Society of Parenteral, and Enteral Nutrition. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. Ann Surg. 2009 Nov;250(5):684-90.