

侵襲下の栄養療法は生体反応への介入であり、 その攪乱を惹起する

～高度侵襲早期の栄養療法が目指すべき今後の方向性～

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 外科学 寺島秀夫

キーワード：重症患者，栄養療法，エネルギー過剰投与，代謝性有害事象

連絡先：寺島秀夫

〒305-8575 つくば市天王台1-1-1 筑波大学 医学医療系

Tel：029-354-6774（本人直通PHS）

Fax：029-853-3222（消化器外科秘書室）

E-mail：h-tera@md.tsukuba.ac.jp

要 旨

侵襲下の栄養療法は、本来、合目的性に立脚する生体システムへの介入であり、そのシステムを攪乱する危険性があることを銘記しなければならない。健常人の場合、総エネルギー消費量と同等のエネルギーをすべて外因性に栄養療法として摂取することが恒常性の維持に不可欠であることは自明の理である。しかし、侵襲が加わった生体では、この原則は途端に立ち行かなくなる。筆者は、1993年以来、侵襲下エネルギー基質動態の基本原則として、「栄養療法による介入が可能となった現代において、生体のエネルギー需要は、侵襲反応として供給される“内因性エネルギー供給”と栄養療法として投与する“外因性エネルギー供給”の相互作用によって充足されること」を提唱してきた。侵襲下の栄養療法において留意すべきポイントは、病態の重症度に応じて異化が亢進して内因性エネルギー供給は増加するので、見かけ上、外因性エネルギー投与量が安静時エネルギー消費量を下回っていても、これに内因性エネルギー供給が加わった場合、その総和は静時エネルギー消費量を超えて過剰エネルギー投与“overfeeding”となって各種の代謝性有害事象を惹起する危険性である。この基本原理を無視した既存のエネルギー投与法は、必然的にoverfeedingとして作用し、“glucose toxicity”と“nutritional stress”による有害事象が発生するため、タンパク質代謝の改善が得られないばかりか、栄養療法自体が有害・逆効果になりかねない。本稿では、最初に栄養療法の本質を理解する上で必要となる基礎知識を解説し、次いで、注目の話題として重大な有害事象である autophagy 障害と骨格筋タンパク質代謝障害を詳説しながら、高度侵襲早期の栄養療法が“合目的な生体反応”を阻害することなく効果を発揮するために必要不可欠な方略について提言を行った。

はじめに

侵襲下の栄養療法は、本質的に合目的性に立脚する生体システムへの介入であり、そのシステムを攪乱する危険性を内包しているため、不適切な

栄養療法は逆効果を及ぼす。この重大な問題を回避し、効果的な栄養療法を立案するために不可欠な基本原理と最新の知見を解説し、目指すべき今後の方向性を提言する。

1. 侵襲下におけるエネルギー供給の基本原則

筆者が1993年以来一貫して提唱してきた侵襲下のエネルギー基質動態¹⁾を図1に模式化した。生体に侵襲が加わると、侵襲の大きさに応じて“内因性エネルギー”が必ず供給される。つまり、侵襲が大きければ大きいほど、より多くのストレスホルモンとサイトカインが産生され、内因性エネルギー供給は増大する。内因性エネルギーは、主として筋タンパク質異化により供給されるアミノ酸を基質とした糖新生と脂肪組織からの脂肪酸放出により供給される。これは、従来、異化反応といわれてきたものであるが、侵襲から生き抜くために備わった生理反応の一つなのである。栄養療法による介入が可能となった現代において、生体のエネルギー需要は、侵襲に対する生体反応とし

て供給される“内因性エネルギー供給”と栄養療法として投与される“外因性エネルギー供給”の相互作用によって充足される。

侵襲に対する生体反応により誘導される内因性エネルギー供給（異化反応）は、侵襲の大きさによって規定されている。ストレスホルモンとサイトカインが一度産生されれば、栄養投与量の大小にかかわらず、その産生量に応じて必ず誘導されるので、外因性エネルギー供給（栄養投与）によって抑制することはできない。換言すると、栄養投与はホルモン・サイトカイン環境に直接作用して侵襲反応を軽減するものではないので、エネルギー需要上の飢餓状態（図2のunderfeeding）に起因するエネルギー供給を阻止することしかできず、ここに栄養療法の第1の限界が存在する。

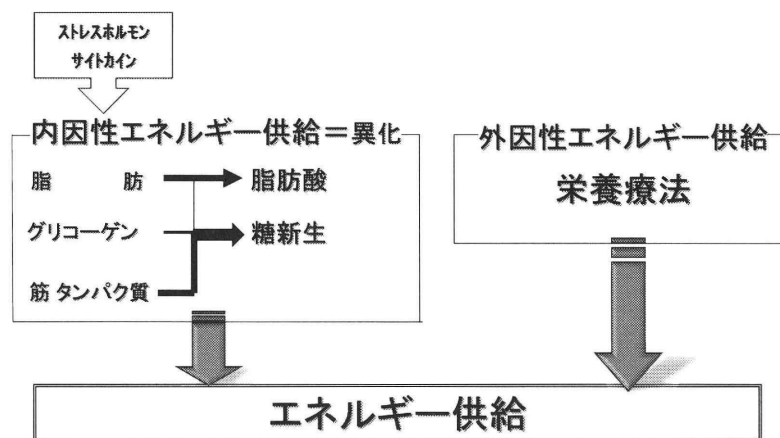


図1 侵襲下におけるエネルギー供給の基本原則

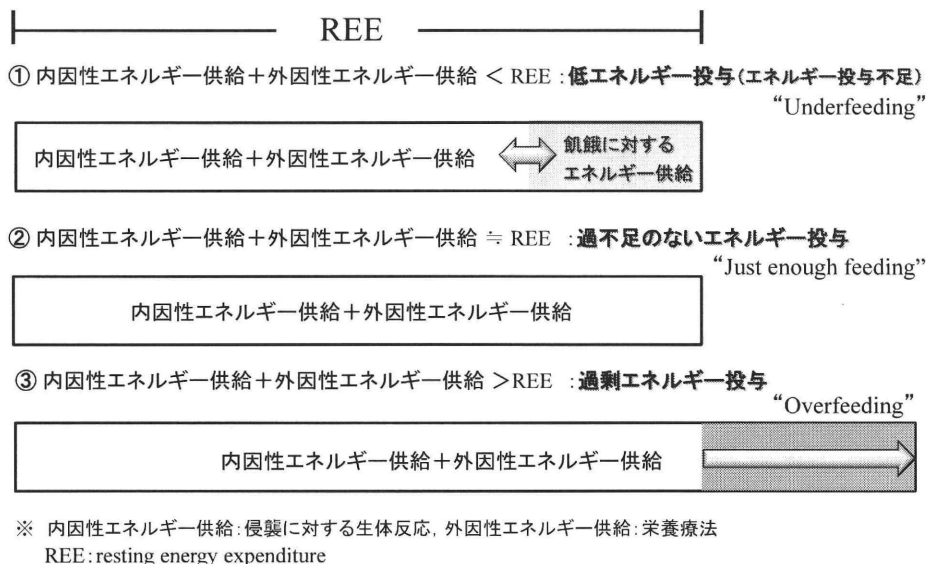


図2 侵襲下における外因性エネルギー供給のパターン分類

実際、侵襲によって誘導される糖新生は十分量の外因性エネルギー供給を行っても抑制できないことが実証されている。外傷、敗血症患者における検討によれば、糖新生により生成されるグルコースは 3.06 mg/kg BW/min (体重 80 kg 換算, 352 g/day 相当) まで増加する。このような状況下では、6.0 mg/kg BW/min として多量のグルコース投与 (糖新生の倍量) を行っても、糖新生を抑制できない²⁾。加えて、重症患者の場合、外因性にインスリンを投与しても肝臓における糖新生の律速酵素は変化しないことが明らかにされているので³⁾、侵襲時の糖新生をインスリン投与により制御することも困難である。

2. 基本原理に基づいた overfeeding, underfeeding の定義

侵襲下の栄養療法 (外因性エネルギー供給) は、論理的に内因性エネルギー供給量との相互関係において 3通りのエネルギーバランスとして生体に作用する (図2)。純粋に生体反応として誘導されるエネルギー供給のみを“内因性エネルギー供給”として取り扱い、一方、栄養投与量の絶対的な不足に対応するために体内でエネルギーが捻出される場合を“飢餓によるエネルギー供給”として区別しておくことが妥当である。なぜなら、栄養療法の第一義は飢餓の回避にあるので、内因性に供給されるエネルギーを誘因別に明確に区別しておく必要があるからである。パターン①は、栄養療法による外因性エネルギー供給が絶対的に少なく、これに生体反応としての内因性エネルギー供給を加えた総和によっても安静時エネルギー消費量 resting energy expenditure (REE) を満たすことができないために、飢餓に起因するエネルギー供給が発生するものであり、この状態が真の underfeeding (低エネルギー投与ないしエネルギー投与不足) に相当する。パターン②は、内因性エネルギー供給と外因性エネルギー供給の和が REE の近似値となり、過不足の程度が最小化された状態に相当するものであり、just enough feeding (過不足のないエネルギー投与) と表現できる。パターン③は、内因性エネルギー供給と

外因性エネルギー供給の総和が実質的に REE を上回る状態を示しており、これこそが真の overfeeding (過剰エネルギー投与) に該当する。

3. “内因性エネルギー供給”を認識する必要性：エネルギー必要量 ≠ REE

侵襲下においてエネルギーバランスを判定する場合、内因性エネルギー供給を常に考慮しておかないと、表面上の捉え方しかできずに判断を誤る。「栄養療法によるエネルギー投与量 < REE」のエネルギーバランスで管理を行う栄養療法のコンセプトは、“hypocaloric feeding (低カロリー投与)” または “permissive underfeeding (許容可能な低エネルギー投与)” の名称で呼ばれているが、真の意味において hypocaloric feeding ないし underfeeding であるか否かは、図2に示したように内因性エネルギー供給を加味して評価しなければ、本来、決定できないことは言うまでもない。繰り返し述べるが、overfeeding の定義とは「内因性エネルギー供給 + 外因性エネルギー供給 > REE」の状態であり、「外因性エネルギー供給 (栄養療法) > REE」のエネルギーバランスではない。従って、見かけ上、「栄養療法によるエネルギー投与量 < REE」の状態でも、内因性エネルギー供給が加わった場合には生体内で overfeeding が発現し得ることに十分な注意が必要である。

以上のごとく侵襲下の内因性エネルギー供給を理解すると、既成概念となっていた「エネルギー投与目標量 (エネルギー必要量) = REE」の考え方が誤りであることに直ちに気付くはずである。栄養療法として REE 相当を目標量として外因性エネルギー供給を行った場合、取りも直さず「内因性エネルギー供給 + 外因性エネルギー供給 (REE 相当に設定) > REE」の関係が必然的に成立し、体内では overfeeding として代謝性有害事象を惹起する。

欧州静脈経腸栄養学会 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) と米国静脈経腸学会 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition : (ASPEN) の両学会がエネルギー投与目標量の設定において内因性

エネルギー供給を認知しているか否か、これは重要な論点である。なぜなら、内因性エネルギー供給の存在を認識していないと、理論的に正しいエネルギー投与量を設定することができないからである。ESPEN ガイドライン⁴⁾は、栄養療法を“exogenous energy supply”と位置付け、一方、SCCM/ASPEN ガイドライン⁵⁾では“provide exogenous fuels”として表現している。しかし、双方とも、さらに踏み込んで“exogenous”と相対する“endogenous energy supply”を把握する必要性を明記するまでには至っていない。また、overfeeding に対して注意を喚起しているものの、内因性エネルギー供給の認識が欠如しているために overfeeding の本態を正確に捉えられず、その定義自体が曖昧となり、その対策も不十分となっている。

もう一つ重大な論点として、両学会が「エネルギー投与目標量 = REE」とするコンセプトを採用しているか否か、検証しておきたい。その理由は、このコンセプトに準じて栄養療法を行った場合、上述のごとく overfeeding は必発であるからである。ESPEN による静脈栄養 parenteral nutrition (PN) ガイドライン⁶⁾では、エネルギーバランスにおける負の累積を低減するために、REE の実測値と同等のエネルギー量を出来る限り投与すべき (Grade B) と勧説している。間接カロリーメトリーの利用を推奨しており、利用不可の場合は 25kcal/kg BW/day として投与を開始した後に 2～3 日かけて増量するように補足説明している。以上の記述から、ESPEN が「エネルギー投与目標量 = REE」と定めていることは明白である。SCCM/ASPEN ガイドライン⁵⁾でも、経腸栄養 enteral nutrition (EN) の目標投与量、つまり、エネルギー投与目標量は単純に 25～30kcal/kg BW/day ないし各種の予測式を用いた算出により、または間接カロリーメトリーを用いた実測値に基づいて設定できる可能性 (Grade E) を解説していることから、「エネルギー投与目標量 (エネルギー必要量) = REE」とするコンセプトに基づいていることは間違いない。実を言えば、The Early Parenteral Nutrition Completing

Enteral Nutrition in Adult Critical Ill Patients (EPaNIC) study⁷⁾は、「エネルギー投与目標量 = REE」、つまり論理的に誤ったコンセプトに準じて研究プロトコルが立案されていたため、当然の帰結として negative study の羽目に陥ったのである。

以下、EPaNIC study を概説しておく。本研究の主題は「重症患者に対して早期 (ICU 入室 3 日目) から PN を導入し EN を補完することによりエネルギー投与不足の阻止 (推定 REE 相当を投与) を開始した場合、合併症の発生を減少させることができるか否か?」の検証であった。エネルギー投与目標量 (kcal/kg BW/day: 体重は補正した理想体重) は、60 歳以下の場合に男性 36・女性 30、60 歳を超える場合男性 30・女性 24 として設定されていた。早期に PN を開始する群 (早期 PN 群、2328 人) の場合、ICU 入室後の第 3 病日から PN と EN の併用によってエネルギー投与目標量の達成を目指すプロトコルであった。一方、後期に PN を開始する群 (後期 PN 群、2312 人) では、EN を増量し続け、第 8 病日の時点でエネルギー投与目標量に到達できていない場合に初めて PN を導入して EN を補完するプロトコルであった。結果として、早期 PN 群では、後期 PN 群に比して、新たな感染症の増加 (26.2 % vs. 22.8 %), 2 日以上的人工呼吸器管理の増加 (40.2 % vs. 36.5 %), 透析期間の延長 (10 日 vs. 7 日) などの有害事象が統計学的な有意水準で認められた。なお、両群間で ICU および在院死亡率には有意差がなかった。

4. Overfeeding による有害事象

Overfeeding は、2つのカテゴリー、すなわち、グルコース毒性 glucose toxicity と栄養ストレス nutritional stress に大別される (図 3)。重要なポイントとして、第 1 に、重症患者の場合、overfeeding は最短数時間で有害事象を誘発するので、迅速な対応が要求される。第 2 に、根本的な対応としては、高血糖状態の是正のみならず、エネルギー投与量の適正化が不可欠である。なぜなら、overfeeding によって二次的に発生した高

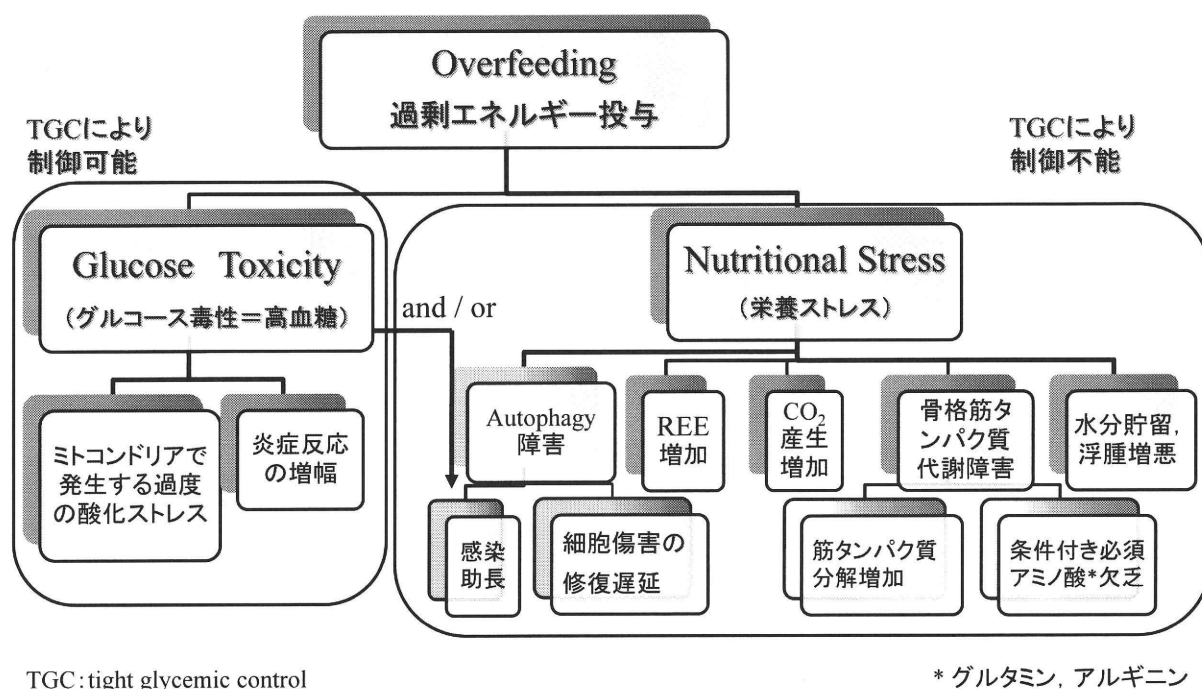


図3 侵襲下の overfeeding が惹起する代謝性有害事象

血糖状態に対して厳密な血糖値管理 tight glycemic control (TGC) を実施すればグルコース毒性に由来する有害事象は確実に回避できるが、その元凶である overfeeding を是正しない限り、各種の代謝性有害事象（図3）が生体に悪影響を与え続けるからである。誌面の関係上、overfeeding による有害事象全般については文献⁸⁻¹¹⁾を参考にしたい。本稿では、注目の話題として autophagy（自食作用）障害による諸問題、骨格筋に発生する各種障害を詳説し、さらにタンパク質投与を再考する必要性について提言したい。

1) Autophagy 障害による諸問題

2007 年以降、TGC により高血糖状態を確実に回避していても、その背景に PN 単独または EN + 補助的 PN による overfeeding の状態が存在すると、感染性合併症が有意に増加することを実証した新規の知見^{12, 13, 14)}が報告されるようになっていたが、その詳細なメカニズムは不明であった。EPaNIC study⁷⁾は、この問題を期せずして別決することになったのである。

EPaNIC study⁷⁾の研究者たちは、早期 PN 群において感染症の発生が増加し、臓器不全からの回復が遅延したメカニズムとして、早期 PN

が autophagy を抑制した可能性を推論した。Autophagy は、平常時、細胞に廃棄物処理サービス cellular refreshing を提供しており、飢餓状態になると生存のための栄養源を提供し（従来の異化反応と同一の現象）、また、多様なストレス因子で誘導されてタンパク凝集体、酸化脂質、傷害を受けた細胞小器官、細胞内病原体を分解することが明らかにされている¹⁵⁾。つまり、autophagy は感染防御においても重要な機能を担っている。具体的には、貪食によりファゴソーム phagosome に取り込まれた細菌が細胞質へ脱出して感染を試みた場合、autophagy によりその細菌を再度捕捉することが可能となる。また、細菌が貪食能をもたない細胞の内部にエンドサイトーシス endocytosis の経路で侵入した後にエンドソーム endosome から細胞質へと脱出を図った場合も、autophagy はその細菌を抗菌性オートファゴソーム autophagosome 内に捕捉してリソソーム lysosome を融合させることにより殺菌・分解することができる¹⁶⁾。Autophagy と栄養摂取は密接な関係にあり、栄養素（グルコースとアミノ酸）とインスリンは autophagy を強力に抑制する因子であり、エネルギー摂取も autophagy

に抑制をかけるが、これに対して、絶食は autophagy を活性化する^{17, 18)}。

以上の知見に基づくと、高度侵襲を受けた生体が、その早期において overfeeding の状態（高血糖のコントロールするためにインスリン投与量も増加）におかれた場合、autophagy は機能不全に陥ることになる。その結果、防御能の障害による感染助長、細胞傷害の修復システムが正常に動作しないことによる細胞レベルでの各種障害、その集積による臓器レベルでの機能障害と回復遅延が惹起され、これらが相互に悪影響を及ぼし合うことが推測される。PN の場合、その特性として、処方の全量が血管内投与される強制栄養であり、かつ持続投与（24 時間、中断・投与間隔の欠如）であるため、autophagy 障害が根本的に惹起され易く、これに overfeeding（必然的にインスリン量も増加）の条件が加わると重大な障害に陥るリスクが大きくなる。

EN とて overfeeding になった場合、代謝性有害事象の発現は必至である。EPaNIC study の事後解析¹⁹⁾において、栄養投与量とアウトカムの関係を分析したところ、主要栄養素の投与量が少ないほどより早期の回復に結び付いたこと、経静脈か経腸の如何にかかわらず投与量が多くなるにつれて回復が着実に遅延していたこと、の 2 点が明らかにされた。つまり、栄養投与と負のアウトカムの関係は量依存性であり、有害事象の真因は栄養投与経路（PN vs. EN）ではなく栄養投与量の問題であったことが立証された。

EPaNIC study の事後解析¹⁹⁾において、もう一つの重要な論点として、早期 PN 群において発現した逆効果と主要栄養素（グルコース vs. タンパク質 / アミノ酸）のタイプ、両者の因果関係についても解析が行われた。結論として、より早期に ICU から生存状態で退室する尤度から評価した場合、グルコース投与量よりもタンパク質 / アミノ酸投与量の方が回復遅延の原因になっている可能性が高いことが示唆された¹⁹⁾。研究統括者である Van den Berghe は、そのメカニズムの一端として autophagy の抑制作用はアミノ酸 > グルコースの関係にあることに着目している。

2) 骨格筋に発生する各種障害

①筋タンパク質異化反応を抑制できないばかりか質の低下を惹起

EPaNIC study では、脳神経外科患者 15 人を対象として、経過観察の目的として事前に計画されていた脳 CT 検査（ICU 第 2, 9 病日）に同期させ、身体組成の評価を目的とした CT 検査が施行されていた。これら患者群のデータと健常人ボランティア（性別、年齢、body mass index が患者群と一致）のデータを検討し、栄養療法が骨格筋に及ぼす影響が報告されている²⁰⁾。早期 PN 群ならびに後期 PN 群の患者とともに、つまりエネルギー投与量の大小にかかわらず、7 日間で大腿筋が約 7 % の減少を来しており、両群間で有意差は認められなかった。さらに、早期 PN 群では、筋肉内水分量と脂肪含有量の増加によって骨格筋組織の質が低下しており、この質の低下はエネルギー投与量と関連していた。換言すれば、早期 PN によって推定 REE 相当のエネルギー投与を行っても、著明な骨格筋消耗を阻止し得ないばかりか、筋組織の劣化という逆効果をもたらしていた。

EPaNIC study において観察された上記の事象は、改めて言うまでもなく、理の当然なのである。侵襲下におけるタンパク質異化反応の概要を図 4 に示した。異化により供給されるアミノ酸は、糖新生の主たる基質になるとともに、創傷治癒におけるタンパク質合成や急性期タンパク質 acute phase proteins (APPs) の合成などの基質としても利用される。すなわち、侵襲時の筋タンパク質異化は合目的性を有する生理反応として生体に元より備わっており、これを制御しているのはホルモン・サイトカイン環境である。具体的には、ストレスホルモンであるグルココルチコイド、炎症性サイトカインである tumor necrotic factor (TNF)・interleukin (IL)-1・IL-6 が筋タンパク質の分解を誘導し、アミノ酸を血中に放出させる²¹⁾。繰り返すが、栄養療法は本質的にエネルギー基質の投与にほかならないので、ホルモン・サイトカイン環境に直接作用して侵襲反応を軽減するものではない。ホルモン・サイトカイン環境は侵

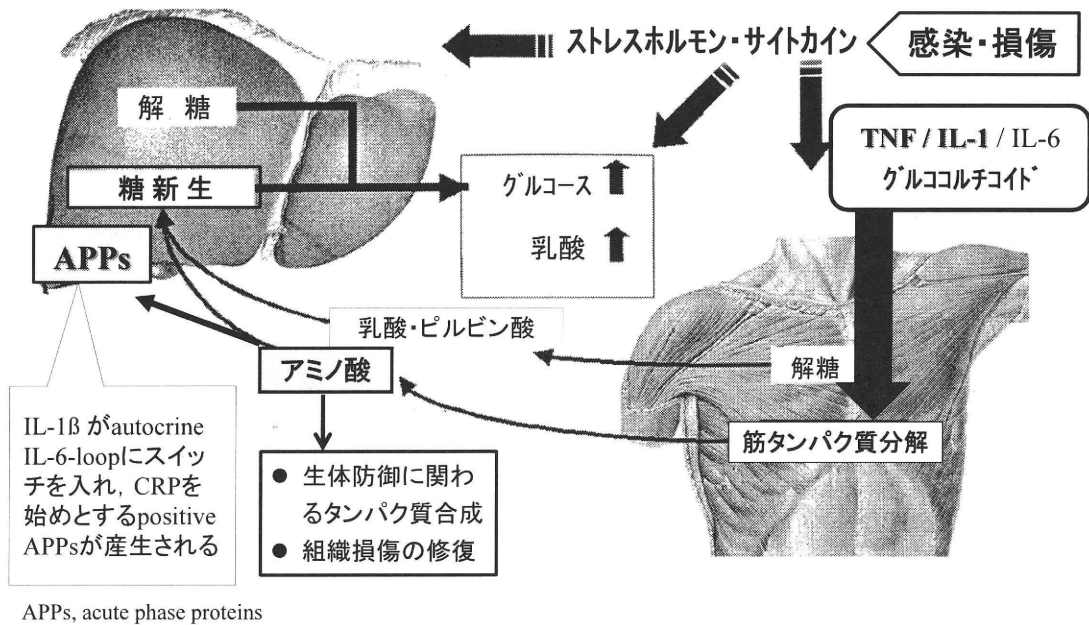


図4 侵襲時の筋タンパク質異化反応：アミノ酸供給とその利用

襲そのものの大きさによって決定付けられ、そのホルモン・サイトカイン環境が筋タンパク質異化の大きさを規定してしまうことから、本来、栄養療法がこのプロセスに介入する余地はほとんど残されておらず、ここに第2の限界が存在する。このように論理的に思索を進めれば、栄養療法による筋タンパク質異化の抑制効果は、エネルギー需要における飢餓状態に基因する異化の増悪阻止に留まると明察できるはずである。

実を言えば、ReidらはEPaNIC studyを遡ること7年前、すなわち2004年に、重症患者では骨格筋タンパク質異化が不可避に起こり得ることを報告している²²⁾。彼らは、重症患者の筋肉厚を超音波検査により7日間にわたり経時的に測定し、ICU第1病日を100%として筋肉厚の減少を算出した。加えて、間接カロリーメトリーによりREEを実測してエネルギーバランス（エネルギー投与量 kcal/day - REE kcal/day）を求めて、筋肉厚消耗率 %/day とエネルギーバランスとの因果関係を解析した。その結果、エネルギーバランスと筋肉消耗率に有意の相関は存在せず、累積エネルギーバランスが負のグループ（中央値マイナス2664 kcal）では筋肉厚消耗率1.25 %/day、一方、累積エネルギーバランスが正転したグループ（中央値プラス4791 kcal）でも筋肉消耗率1.1

%/dayを呈した（有意差なし）。両グループとも侵襲の程度が同一（重症患者）であったため、累積エネルギーバランスの正負に関係なく筋タンパク質は同様（約1 %/day）に異化されたわけである。

筋組織の水分量が増加していた遠因も overfeeding である。侵襲下の overfeeding が浮腫の増悪を惹起するメカニズムにはインスリンが関与している。インスリンは、血糖値調整作用に加えて、ナトリウムと水の再吸収を促進する作用も有している²³⁾。Overfeedingによって内因性インスリン分泌は必然的に増強され、加えて血糖値管理を目的としたインスリン投与も増量される。元より、侵襲下では、抗利尿ホルモンが分泌されて体液保持に傾き、炎症性メディエーターにより血管透過性が亢進している結果、浮腫が発生し易い状態にある。このような状況下において、overfeedingによって体内のインスリン総量が増加すると、水分貯留傾向がますます強化され、全身性に浮腫が増悪することになる。その一環として、筋組織の水分量も増加していたわけである。

②骨格筋タンパク質代謝障害

筋力低下

EPaNIC studyのサブ解析として、早期PN群と後期PN群のうち意識があつて協力的な患者

600 人（それぞれ 295 人，305 人）を対象に筋力低下ならびに筋線維の autophagy に差異が存在するか否か，検討がなされた²⁴⁾．ICU 第 9 病日（中央値）に MRC（Medical Research Council）を用いて筋力を評価したところ，MRC score < 48（ICU-acquired paresis の診断基準）の割合は，早期 PN 群 43% > 後期 PN 群 34% であり，有意差が認められた．その筋力低下は，後期 PN 群において，より早期に回復した．加えて，ICU 第 8 病日に患者 122 人から採取することができた筋組織を，背景因子が適合する健康人 20 名（対照群）から提供された筋組織と比較検討した．重症患者の筋線維断面積ならびに密度は，健康人に比して低値であるものの，両群間で有意差はなかった．後期 PN 群の場合，autophagosome 形成の指標である microtubule-associated protein light chain 3（LC3）II / LC3I 比が早期 PN 群に対して有意に高く，対照群の約 2 倍に達した．LC3 II / LC3I 比がより高値であることは，独立因子として筋力低下がより少ないことに関連していた．以上から，後期 PN 群の場合，ICU 入室 1 週間では大きな負のエネルギーバランスに陥るものの，その筋消耗に関しては早期 PN 群と有意差なく（上述の文献 20 に一致する結果），一方で autophagy の効率的な活性化によって筋力低

下を軽減できることが示唆された．裏を返せば，overfeeding が行われると（早期 PN 群），筋力低下が惹起され易く，その回復も遅延することを意味する．

生理的なアミノ酸供給システムの障害

インスリンは，骨格筋タンパク質代謝に対する作用として筋タンパク質合成の促進（この作用にはアミノ酸投与が必要）がよく知られているが，実を言えば，その主要な作用は骨格筋タンパク質分解抑制ならびに分岐鎖アミノ酸 branched-chain amino acid（BCAA）のアミノ基転移反応抑制である²⁵⁾．BCAA は分岐鎖アミノ酸アミノ基転移酵素 branched-chain aminotransferase（BCAAT）によって分岐鎖ケト酸 branched-chain keto acid（BCKA）となる．

この事実を起点として関連知見^{26, 27, 28)}を組み合わせると，グルコース過剰投与（overfeeding）によって生体内インスリン総量（内因性インスリン分泌＋外因性インスリン投与）が過度に増加した場合，骨格筋が侵襲に対する生体反応としてアミノ酸を血中に供給するシステムに障害が発生する可能性が推定される（図 5）．第 1 に，インスリンが骨格筋タンパク質分解を抑制する結果，当然，骨格筋からの生理的なアミノ酸供給（特に BCAA）は減少せざるを得ない．第 2

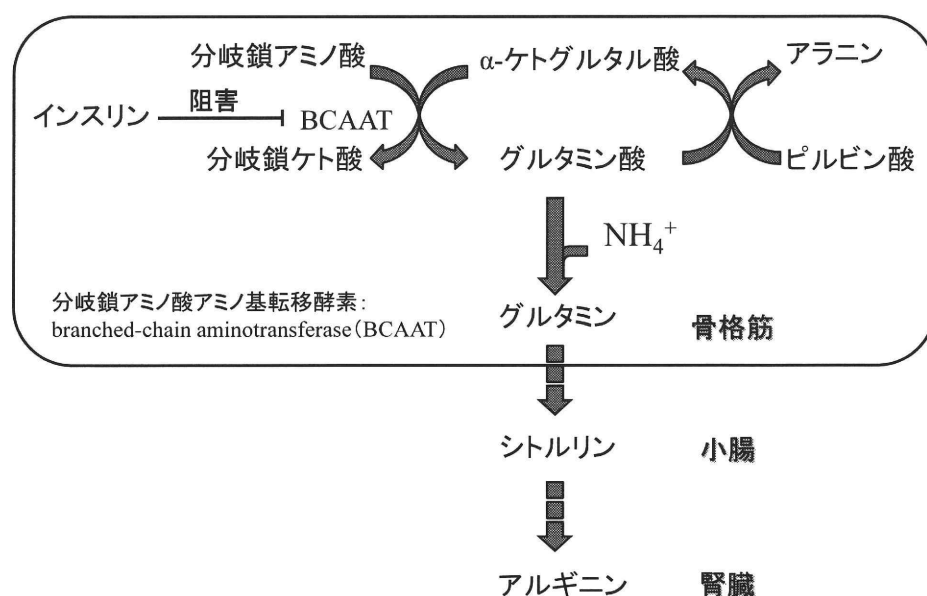


図 5 分岐鎖アミノ酸の異化と関連するアミノ酸代謝マップ：
アラニンと条件付き必須アミノ酸（グルタミン，アルギニン）の生成

に、3つの代謝経路、すなわち、BCAATの触媒によるBCAAからBCKAの生成、 α -ケトグルタル酸からグルタミン酸の生成、ならびにピルビン酸からアラニン（糖新生の主要な基質）の生成は共役しているため、BCAATがインスリンによって阻害されると、グルタミン酸とアラニンの生合成量も低下せざるを得ない。グルタミン酸はグルタミンの直接前駆体であるので、グルタミン酸の生成量が減少すると骨格筋から血中へのグルタミン供給量も低下してしまう。骨格筋から放出される全アミノ酸の約2/3をアラニンとグルタミンが占めている事象²⁹⁾を鑑みると、インスリンによってアラニンとグルタミンの供給量が減少することは生体反応の大きな攪乱に該当する。さらにグルタミンは小腸においてシトルリンに代謝され、次いで門脈系から体循環に移行したシトルリンは腎臓においてアルギニンに変換され、最終的にアルギニンは全身へと供給される。故に、インスリンはグルタミンのみならずアルギニンの供給量も減少させることになる。このようにグルコース過剰投与およびインスリン療法によって惹起される“負のスパイラル”（図4）を、筆者らはラット敗血症モデルを用いた実験において実証している¹⁰⁾。侵襲早期の場合、内因性インスリンの動態は血糖値に比べて低い値を呈していることから、インスリン分泌が膵臓 α 受容体の活性化亢進によって抑制されている可能性が指摘されている³⁰⁾。この現象を合目的に捉えれば、侵襲早期においては、生存に必要な各種のアミノ酸を骨格筋から効率良く供給するために、インスリン分泌が抑制されていると解釈される。従って、侵襲早期にoverfeeding（グルコース過剰投与）を強いて、さらに血糖値管理のためにインスリン療法を強力に行った場合、骨格筋による生理的なアミノ酸供給システムが障害され、特に重大な有害事象として条件つき必須アミノ酸（グルタミン、アルギニン）の不足が惹起される危険性がある。

上述のごとくEPaNIC study⁷⁾では早期PN群において感染性合併症が有意に増加していたわけであるが、その要因の一つとして条件つき必須アミノ酸の不足が関与していた可能性を指摘してお

きたい。グルタミンとアルギニンは免疫細胞の機能を維持ならびに強化する作用を有している³¹⁾。早期PN群の場合、最初の2日間はグルコース静注により内因性インスリン分泌が促進され、その後はoverfeedingと強化インスリン療法によって体内インスリン総量が増大していたことは明白である。その結果として、条件つき必須アミノ酸の不足が惹起され、生体の防御能が障害されていた病態が推断されるのである。

病的な分解

Overfeedingとインスリンが組み合わさると、2つのメカニズムによって骨格筋の病的な分解が誘発される。

体内インスリン総量が増加すると、counter-regulationとしてノルエピネフリンの分泌量が増大する。例えば、非侵襲下において多量のグルコース500g/dayを含むPNを7日間投与すると、尿中ノルエピネフリン排泄量はPN施行前に比して1.7倍にも増加していたことが観察される³²⁾。侵襲下でも同様の現象が発現する。外傷患者を対象にした検討において、グルコース投与量と血中インスリン値、グルコース投与量と尿中ノルエピネフリン排泄量が正の相関（それぞれ $r = 0.67$, $r = 0.6$ ）を示すことが報告されている³³⁾。胸部食道癌術後の患者を対象にした検討でも、エネルギー充足度（グルコース投与量kcal/dayを実測REEで除した値%）と尿中ノルエピネフリン排泄量の間に正の相関（ $r = 0.631$ ）が示されている³⁴⁾。これがまさにcounter-regulationであり、インスリン分泌の調節は膵臓の α 受容体が刺激されると抑制されるので³⁰⁾、ノルエピネフリンはその α 作動性によってインスリンの分泌に抑制をかける³⁵⁾。さらに、胸部食道癌術後の検討では、エネルギー充足度が骨格筋タンパク質分解率と正の相関（ $r = 0.496$ ）を示し、尿中ノルエピネフリン排泄量と骨格筋蛋白分解率にも正の相関関係（ $r = 0.389$ ）が認められた³⁴⁾。Shawらは、外科患者を対象に放射性同位元素を用いて蛋白代謝回転を検討し、カテコールアミンによる蛋白異化は主として α 作動性であることを示している³⁶⁾。以上の結果は、エネルギー充足度の増大、すなわち、

グルコース過剰投与は nutritional stress としてノルエピネフリンの分泌を増加させ、骨格筋タンパク質分解の増悪を誘発することを示している。

インスリンは主として4型グルコース輸送体を介して骨格筋のグルコース取り込みを増加させることにより血糖値を降下させる³⁷⁾。従って、グルコース過剰投与に続発した高血糖に対してインスリン療法を行うと、多量のグルコースが骨格筋細胞内に強制的に取り込まれる。このグルコース過負荷は、解糖系・TCA サイクル・酸化的リン酸化といった一連のグルコース代謝を過度に亢進させ、結果として細胞内は活性酸素種 reactive oxygen species (ROS) の過剰産生に陥る³⁷⁾。つまり、酸化ストレスの増強にともなって、筋タンパク質の病的分解が惹起される危険性が推定される³⁸⁾。筆者らはこの問題を現象論としてラット敗血症モデルによる実験系において検証した¹⁰⁾。筋タンパク質分解は血中 3-methyl histidine (3-MH) 値により評価した。盲腸結紮穿刺により敗血症が誘導されたラットを、生理食塩水のみ静注 (NG 群、血糖値 < 150 mg/dL)、中等量 (ヒト換算 21 kcal/kg/day) のグルコース静注 (MG 群、血糖値域 200 ~ 300 mg/dL)、高用量 (ヒト換算 33 kcal/kg/day) のグルコース静注 (HG 群、血糖値域 > 300 mg/dL)、HG 群にインスリン療法 (6 U/kg/hr 静注) の実施 (HI 群、MG 群と同一の血糖値域)、の計4群に分け、sham 群では単開腹の処置後に HG 群と同量のグルコースを静注した。実験終了時 (9 時間後) の血中 3-MH 値は、sham 群 < MG 群 < HG 群 < NG 群 < HI 群の順を示した。NG 群では、高度侵襲 (敗血症) に飢餓状態が加わった結果、骨格筋タンパク質の異化反応が著しく亢進していたわけである。グルコース投与を受けた MG 群と HG 群の場合、その血中 3-MH は、飢餓が回避されていたので NG 群よりも低値となったが、グルコース投与量に応じて HG 群 > MG 群の関係を示した。HI 群の血中 3-MH 値は、MG 群と HG 群と比較すると、それぞれ 1.5 倍、1.2 倍に相当した。HI 群の場合、3-MH 値が NG 群よりも高値を呈したことから、より多くの 3-MH が spill over した要因は異化反

応ではなく病的な分解であった可能性が示唆された。今後、筋組織における酸化ストレスの定量化、分解の組織学的な評価を進める必要がある。

3) タンパク質投与を再考する必要性

現在、タンパク質 (アミノ酸) の overfeeding が誘発する有害事象の認識は不十分であると言わざるを得ず、以下の知見に基づいてタンパク質投与の再考を提言したい。

①目的論の見地から論証したタンパク質 (アミノ酸) 過剰投与の有害性

Stroud は、「進化過程において疾患による栄養素の需要が増加する時に確実に食欲を増大させることがより合理的であるとすれば、何故、異化反応には食思不振・食事摂取量の制限が伴うことになるのか?」の問いを設定し、目的論 (あらゆる事物・現象を、その目的の方から説明する哲学説) の見地から、卓見を提示している³⁹⁾。結論から述べれば、侵襲時の異化反応に付随する食欲不振の目的は、タンパク質過剰摂取 (筆者注: 同様に炭水化物過剰摂取も) を予防することにある。食事として供給されるアミノ酸のパターンは、平常時に輸送タンパクや構造タンパクを合成するために必要なアミノ酸と一致している。一方、侵襲下の場合、急性期蛋白 (acute phase proteins: APPs) を例に挙げると、APPs のアミノ酸パターンは、通常食のそれに比して phenylalanine, tryptophan, tyrosine の含有量が相対的に高くなっている。このように侵襲時のアミノ酸需要パターンが平常時とは異なっているにもかかわらず、APPs 産生に必要なアミノ酸を食事摂取によって補充しようとした場合、不必要なアミノ酸も同時に摂取され、その相対的な過剰をもたらす危険性がある。故に、進化の過程において、異化反応時には食思不振をもたらすシステムが導入されたと推論される。換言すれば、侵襲下のタンパク質異化とは、食欲不振によって不必要なアミノ酸の過剰摂取を阻止しながら、本当に必要な基質の供給を最大化するメカニズムとして捉えることができる。

②具体的な有害事象

侵襲下においてタンパク質過剰投与が行われた

場合、図3の有害事象としては autophagy 障害と水分貯留・浮腫増悪が引き起こされる。上述したように、autophagy を障害する作用は、アミノ酸>グルコースの関係にある。水分貯留のメカニズムは、アミノ酸が過剰に投与されると、酸化によって多量に産生された尿素が糸球体の溶質負荷を加えて Na と水の排泄能を低下させることに起因する³⁹⁾。

さらに留意すべき問題点としては、アミノ酸過剰投与が侵襲時に必要なタンパク質合成システムを攪乱する危険性である。過剰投与されたアミノ酸が尿素経路での処理能力を超えると、利用されない余剰なアミノ酸はペプチドまたはタンパク質に組み込んで処理しなければならず、その代償として、侵襲時に必要なタンパク質を合成する代謝経路が阻害されることが起こり得る³⁹⁾。

アミノ酸過剰投与の危険性を体現している最新の研究として、2013年に公表された REDOX study⁴⁰⁾ を提示する。本研究は、多臓器不全を合併した重症患者（解析対象 1218 人）を対象に、グルタミン・抗酸化剤の効果を検証した 2×2 要因試験である。期待に反して、高容量のグルタミン投与（0.35 g/kg/day 静注 +30g 経腸投与）は効果がないばかりか、死亡率が増加する強い傾向（補正後オッズ比 1.28, P = 0.05：有意水準 P < 0.044）を示した。抗酸化剤（セレン、亜鉛、βカロチン、ビタミン E、ビタミン C）の投与にも、治療効果（臓器不全の改善、感染症の低減）が認められなかった。論説を担当した Van den Berghe は、3つの重要な論点を提示した⁴¹⁾。まず、本研究がデザイン、実効性、分析とも質の高い研究であることから、非常に重症な ICU 患者に対するグルタミン補充療法がアウトカムを改善するという従来の仮説を棄却できるとした。次いで、重症病態の急性期に（筆者注：血漿中）グルタミンが低値を示すことが有益なストレス応答であるとしたら、そのような適応に介入することが有害となる可能性を指摘した（筆者注：合目的な生体反応を攪乱）。死亡率が増加した原因については、EPaNIC study の事後解析¹⁹⁾ を引き合いに出し、早期 PN によってアウトカムが不良となった原因

が大量の栄養投与（悪影響はアミノ酸>グルコース）であったように、高用量のグルタミン投与によって全体として大量のアミノ酸投与が行われたことになり、アミノ酸ないし代謝産物が直接的または間接的な作用として毒性を発揮した可能性を推定した。

5. 高度侵襲早期の栄養療法が目指すべき今後の方向性

1) 栄養療法に内在する限界の受容

栄養療法は、ホルモン・サイトカイン環境に直接作用して侵襲反応を軽減するものではないので、エネルギー需要上の飢餓状態（図2の underfeeding）に起因する内因性エネルギー供給を阻止することしかできず（第1の限界であると同時に効果）、侵襲に対する生体反応として誘導される骨格筋タンパク質分解を抑制できないこと（第2の限界）もすでに論述した。

第3の限界は、タンパク質同化に存在する。侵襲下の生体では、タンパク質異化か同化か、どちらが優位かを決定づける要因は、栄養投与量ではなく、各個体のホルモン・サイトカイン環境である。栄養療法によってエネルギー需要において飢餓状態が回避されると筋タンパク質分解の抑制は限界に達し、この時点で、タンパク質分解よりも合成が優位となれば、窒素バランスは正転して同化期に移行する¹⁾。つまり、窒素バランスを改善させるためにはタンパク質合成を増強するしかないわけであるが、高度侵襲下の筋肉ではアミノ酸取り込みの抑制・タンパク質合成の低下が起きており、その合成促進は困難である²¹⁾。その明快な事例を2件提示する。胸部食道癌術後において第3～7病日の期間に PN により実測 REE を超えるグルコース投与を行っても、タンパク質異化から同化へと早期に切り替えることはできず、余剰なグルコースは主として脂肪合成に転用されるだけであった¹⁾。EN によってエネルギー投与を増量してもアウトカムは同一であり、重症熱傷患者を対象にした検討において、筋タンパク質の消耗を軽減することはできず、余剰なエネルギーは体脂肪を増加させるだけであったことが報告され

ている⁴²⁾。

内臓タンパク質の代表格であるアルブミン合成においても同様の限界が存在する。炎症反応が遷延する場合、例えば慢性感染症等によってC反応性タンパク C-reactive protein (CRP) が高値を示すケースでは、REE を超える十分量の栄養療法を施行しても、タンパク質異化は改善せず、血清アルブミン albumin (Alb) 値も増加傾向に転じない現実直面する。実は APPs の概念を知っていれば、この現象を至極当然として理解できるはずである。APPs は炎症疾患において少なくとも 25 % 以上増減する血漿中のタンパク質と定義され、その増減は主として肝臓での合成量の変化に応じて変化する⁴³⁾。増加する APPs (positive APPs) の代表格が CRP であり、逆に減少する APPs (negative APPs) の代表格が Alb なので、両者は常に逆相関するのである。positive APPs の産生プロセスもサイトカイン環境により制御されており、IL-1 β が肝細胞に作用すると nuclear factor κ B (NF κ B) と CCAAT box/enhancer binding protein (C/EBP) β を介して autocrine IL-6-loop を起動し、CRP を始めとする positive APPs が産生されるようになる⁴⁴⁾。このように、APPs の動態が炎症性サイトカインにより制御されているため、またしても栄養療法の限界が存在することになる。CRP の推移は炎症性サイトカインによる positive APPs 産生の尺度になり⁴³⁾、特に IL-6 の動向と密接に連動している⁴⁵⁾。言わば、CRP 高値の状態が続くことは、侵襲の原因疾患が治癒に向かうことなく炎症性サイトカインの産生が継続していることを意味する。従って、栄養投与量を増量しても、飢餓を除いた要因、つまり、ストレスホルモン及び炎症性サイトカインにより誘導される筋タンパク質異化は抑制できず、また negative APPs に属する Alb 合成を優先的に増加させることも不可能である。つまり、栄養療法が効果を発揮するためには、感染症自体を治癒へ導くことが必須である。

以上のごとく栄養療法の効果と限界を踏まえれば、高度侵襲早期の場合、栄養療法の目的を“飢餓状態の軽減”、この1点に絞り込むことが合理

的な方略となるのである。

2) 適度な飢餓状態を設定する必要性

重症患者の急性期においては、autophagy を効率的に機能させるために、“適度な飢餓状態”が設定されたエネルギー投与法を確立する必要がある^{9, 46)}。臓器機能不全を合併したケースでは無論のこと、臓器機能障害の徴候が発現しつつあるケースでも、autophagy を活性化して傷害を受けた細胞を早期に回復させることが極めて重要である。目下、autophagy を活性化する最も確実な手段は飢餓なのである。

適度な飢餓状態の定義とは、autophagy が適正に機能すること、異化反応の著しい亢進がないこと、この2つの条件を満たす飢餓状態である。適度な飢餓状態が設定されていれば、overfeeding による有害事象が発現する危険性が皆無となることは言うまでもない。

3) エネルギー投与目標量の上限值

急性期の極期では、投与上限値の設定が極めて重要である。その理由は、このような病態下では overfeeding が underfeeding よりも短期間ではるかに重篤な有害事象を惹起するため、栄養管理の第一義は overfeeding の回避となるからである。最も確実な戦略は、外因性エネルギー供給量を絞って underfeeding を目指すことである。2009 年、以上の見地に観察研究の結果を加味して、急性期の極期における投与目標量の上限値を 15 kcal/kg BW/day に設定することを提言した(表1)³¹⁾。underfeeding は上述の“適度な飢餓状態”を達成する上でも必須条件である。この提言が正解であったことは、その後発表された大規模な無作為化臨床試験(Randomized Clinical Trial:RCT)によって裏付けが得られている。以下、左証3点を列記する。

①EPaNIC studyの未発表データ

第33回 ESPEN 総会(2011年)の Hot Topics において、EPaNIC study⁷⁾の未発表データとして、早期 PN 群においてもエネルギー投与目標量の 33.3 % 以下が投与されたサブグループではベストアウトカムが得られていたことが公表された。目標量の 33.3 % とは、その上限値が 8 ~ 12

表 1 重症患者に対するエネルギー投与の指針

	必要最低限度	エネルギー投与の上限
急性期の極期	6～9 kcal/kg BW/day ≤	≤ 15 kcal/kg BW/day
一般的な急性期	6～9 kcal/kg BW/day ≤	≤ 20～25 kcal/kg BW/day
回復期	25～30kcal/kg BW/day	
慢性期に移行	6～9 kcal/kg BW/day ≤	≤ 25 (～30) kcal/kg BW/day

kcal/kg BW/day の範囲に収まる。

②最近の無作為化臨床試験randomized clinical trial (RCT)

ICU 入室から最大 14 日間の期間で REE (推定または実測) 相当のエネルギー投与 (EN または EN+ 補助的 PN) を行って効果を検証した RCT, すなわち, TICACOS¹⁴⁾ (n = 130), EPaNIC study⁷⁾ (n = 4680), EDEN trial⁴⁷⁾ (n = 1000), SPN study⁴⁸⁾ (n = 305), Early PN trail⁴⁹⁾ (n = 1372), 計 5 件の RCT から一つの“法則性”を見出すことができる。約 2000 kcal/day (欧米人の一般的な体重 80kg で換算すると 25 kcal/kg BW/day) の投与が実施された患者群 (TICACOS の試験群, EPaNIC study の早期 PN 群, SPN study では介入期間中の SPN 群) の場合, どの RCT においても感染性合併症が有意水準で発現していた。一方, 1500 kcal/day (同様に換算すると約 18 kcal/kg BW/day) 以下のエネルギー投与量となった患者群 (TICACOS の対象群, EPaNIC study の後期 PN 群, EDEN trial の full feeding 群と trophic feeding 群, SPN study の EN 群, Early PN trail の早期 PN 群と標準治療群) の場合, どの RCT においても有害事象は全く発生しておらず, さらに Early PN trail の早期 PN 群では人工呼吸器管理からの早期離脱と QOL の改善が得られていた。結論として, 栄養療法が急性期の重症患者に対して有害事象を誘発することなく何らかの効果を得るためには, エネルギー投与量を 1500 kcal/day (≒ 18 kcal/kg BW/day)

以下に制限しておくことの必要性が導き出される。

③Surviving Sepsis Campaignガイドライン

最新版 (2012 年版)⁵⁰⁾ では, 重症敗血症の最初の一週間において目標量の 60～70 % 投与が優れた栄養治療戦略となる可能性を解説しているが, 従来の目標量である 25 kcal/kg BW/day の 60 % は 15 kcal/kg BW/day に相当する。

3) エネルギー投与目標の下限值

飢餓に起因する異化反応 (糖新生に新たな前駆体を供給) を抑制するためにはグルコース 2 g/kg BW/day の投与が最低限必要である⁶⁾。この事実を踏まえ, underfeeding と合併症の観点からエネルギー投与量の減少と血流感染リスクを検討した Robinson らの報告⁵¹⁾ を加味して, 必要最小限度として保証されるべきエネルギー投与量としては 6～9 kcal/kg/day を基準値にした (表 1)^{31, 52)}。

Underfeeding を許容できる期間が問題となるが, 2009 年版の SCCM・ASPEN ガイドライン⁵⁾ では, 重症病態に陥る以前に蛋白エネルギー障害を合併せず健常な状態であった場合, underfeeding の状態が 7～10 日間または 14 日間以内であれば許容範囲としている。EDEN trial⁴⁷⁾ は, この見解を支持するエビデンスを提供する。本研究では, 急性肺障害患者 (BMI 約 30 kg/m², 筆者注: 十分な内因性エネルギー供給が可能) を対象に, 介入期間を 6 日間として, full feeding (目標量 1600～1700kcal, 実際の投与量約 1300 kcal/day) と trophic feeding (目標量の 1/4, 実際の

投与量約 400 kcal/day) が比較検討された。結果として、両群間で 28 日間における人工呼吸器から離脱した状態での生存日数、死亡率、新規の感染発現等に有意差はなく、栄養療法として双方の効果に差がないことが示された。さらに続報として、6 ヶ月および 12 ヶ月後において、両群間で身体機能と生存を含む各種のアウトカムに有意差はなく、trophic feeding (定義: EN の投与速度 10 ~ 30 ml/hr) が長期成績にも悪影響を及ぼすことはないことが報告されている⁵²⁾。

なお、紙面の関係上、一般的な急性期、回復期、慢性期におけるエネルギー投与目標量の設定 (表 1) に関する根拠は文献 53 を参照して頂きたい。

4) タンパク質投与量

上段において解説したように、EPaNIC study の事後解析¹⁹⁾ のみならず、REDOXS study⁴⁰⁾ によっても、アミノ酸投与が生体に過量として作用した場合の有害性が明らかにされた。特に autophagy の観点から、臓器障害が発現しつつある場合には、タンパク質投与量 (標準: 1.0 ~ 1.5 g/kg BW/day) の減量が正解と推論すべきである。現時点では、英国の The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ガイドライン⁵⁴⁾ の考え方に準拠して ICU 入室後の 48 時間までは標準投与量の半量以下 ($\leq 0.5 \sim 0.75$ g/kg BW/day) を投与し、状態の改善とともに増量することをお勧めしたい。

5) 栄養投与方法: EN, PN どちらも可, trophic feeding という新たなオプション

Overfeeding とならない適正なエネルギー投与量が設定されているのであれば、基本的には EN, PN どちらでも可である。Autophagy を活性化する観点から栄養の 24 時間持続投与が逆効果となる可能性があるため、今後、EN および PN とともに周期的な間歇投与の有効性について検討を進めるべきと考える。

最も確実かつ容易に overfeeding を予防するためには、EN が第 1 選択肢となる。諸家の観察研究によれば、EN 単独で栄養投与を行った場合、大多数の重症患者において、平均的な投与量は算定されたエネルギー必要量 (予測または実測の

安静時エネルギー消費量 resting energy expenditure: REE) の 49 ~ 70 % に過ぎないことが報告されている^{55, 56, 57)}。EPaNIC study⁷⁾ でも、後期 PN 群では、EN 単独で管理を行った結果、第 7 病日の時点で実際のエネルギー投与量が目標量の 50 % に留まっていた。この事実は、EN 単独で栄養投与を行う限り、REE を超えるエネルギー量が投与される危険性がないばかりか (外因性エネルギー供給量 < REE を担保)、多くとも REE 予測値の 70 % 以下 (一般的目標量 25 kcal/kg/day の場合 17.5 kcal/kg/day 相当) に留まることを示唆している。一方、基礎疾患 (重症化の原因) からの回復が EN の順調な増量を可能にすることから⁵⁸⁾、問題なく投与量を増加できているのであれば、overfeeding による有害事象が発現するリスクは低減されていることになる。以上を換言すると、EN は、解剖生理学的に体外に相当する消化管に投与されるので、不適切な栄養投与に対しては自己調節機能 (胃内での停滞・下痢) により対応可能なのである。一方、PN は静脈内に投与されるため、不適切な栄養投与に対しては拒絶するすべがなく、overfeeding と続発する代謝性有害事象の危険性が必然かつ不可避に付随するため、厳密にエネルギー投与量を設定して実施しなければならない。

EDEN trial⁴⁷⁾ において、trophic feeding は、栄養療法として full feeding と遜色なく、かつ胃腸不耐症の有意な低減によって患者の負担・不快感が少ないことが示されていることを鑑みると、今後、重症病態に陥る直前の栄養状態が重度の低栄養状態でなければ、侵襲早期の trophic feeding は一考に値する。

おわりに

栄養療法は未完であるが故に、確かな結論が得られていない事項に対しては自らの思考による判断を迫られる。合理的な思考回路を駆動する力は、基本となる考え方 (理論) およびヒントになる最新かつ良質の情報により生み出される。そこで、本稿では、このポイントを最大限に配慮しながら論述を行った。既存のガイドラインを超えた次元

で思索を巡らして効果的な栄養療法を立案する時に、本稿がその一助になることを期待したい。

引用文献

- 1) 寺島秀夫, 北村道彦, 阿保七三郎: 高度外科侵襲下のエネルギー基質動態に関する検討－呼気ガス分析法による解析. 日外会誌 94 : 1-12, 1993
- 2) Patiño JF, de Pimiento SE, Vergara A, et al: Hypocaloric Support in the Critically Ill. World J. Surg 23: 553-9, 1999
- 3) Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, et al: Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. J Clin Endocrinol Metab 89 : 219-26, 2004
- 4) Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Intensive care. Clin Nutr 25 : 210-23, 2006
- 5) Martindale RG, Martindale RG, Vanek VW, et al: 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 33 : 277-316, 2009
- 6) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition : Intensive care. Clin Nutr 25 : 387-400, 2009
- 7) Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med 365 : 506-517, 2011
- 8) 寺島秀夫, 米山 智: 侵襲下の栄養療法は未完である: 栄養療法の本質, 効果と限界. INTENSIVIST, 3 : 373-97, 2011
- 9) 寺島秀夫, 米山 智: 侵襲下の血糖値と感染防御～ Tight Glycemic Controlのみで十分なのか?～. 外科と代謝・栄 45 : 199-210, 2011
- 10) Yoneyama S, Terashima H, Yamaguchi R, et al: Negative impact of insulin therapy for acute hyperglycemia secondary to glucose load on plasma amino acid profiles in a rat model of sepsis. Eur Surg Res 54 : 34-43, 2015
- 11) Yoneyama S, Terashima H, Yamaguchi R, et al.: The manner of the inflammation-boosting effect caused by acute hyperglycemia secondary to overfeeding and the effects of insulin therapy in a rat model of sepsis. J. Surg Res 185 : 380-7, 2013
- 12) Dissanakie S, Shelton M, Warner K, et al: The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. Critical Care 11 : R114, 2007
- 13) Sena MJ, Utter GH, Cuschieri J, et al: Early Supplemental Parenteral Nutrition Is Associated with Increased Infectious Complications in Critically Ill Trauma Patient. J Am Coll Surg 207 : 459-67, 2008
- 14) Singer P, Anbar R, Cohen J, et al: The tight calorie control study (TICACOS) : a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. Intensive Care Med 37 : 601-9, 2011
- 15) Rabinowitz JD, White E, et al: Autophagy and metabolism. Science 330 : 1344-8, 2010
- 16) Furuta N, Fujita N, Noda T, et al: Combinational SNARE Proteins VAMP8 and Vti1b Mediate Fusion of Antimicrobial and Canonical Autophagosomes with Lysosomes. Mol Biol Cell 21 : 1001-10, 2010
- 17) Klionsky DJ: Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. Nat Rev Mol Cell Biol 8 : 931-37, 2007
- 18) Choi AM, Ryter SW, Levine B: Autophagy

- in human health and disease. *N Engl J Med* 368 : 651-62, 2013
- 19) Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, et al: Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 187 : 247-55, 2013
 - 20) Casaer MP, Langouche L, Coudyzer W, et al: Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness. *Crit Care Med* 41 : 2298-2309, 2013
 - 21) Wray CJ, Mammen JM, Hasselgren PO: Catabolic Response to Stress and Potential Benefits of Nutrition Support. *Nutrition* 18 : 971-7, 2002
 - 22) Reid CL, Campbell IT, Little RA: Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr* 23 : 273-80, 2004
 - 23) Sarafidis PA, Bakris GL: The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance. *Am J Nephrol* 27 : 44-54, 2007
 - 24) Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, et al: Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med* 1 : 621-9, 2013
 - 25) Nygren J, Nair KS: Differential regulation of protein dynamics in splanchnic and skeletal muscle beds by insulin and amino acids in healthy human subjects. *Diabetes* 52 : 1377-85, 2003
 - 26) Holecek M: Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition* 26 : 482-90, 2010
 - 27) Wu G: Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J Nutr* 128 : 1249-52, 1998
 - 28) Witte MB, Barbul A: Arginine physiology and its implication for wound healing. *Wound Repair Regen* 11 : 419-23, 2003
 - 29) Garber AJ, Karl IE, Kipnis DM: Alanine and glutamine synthesis and release from skeletal muscle. II. The precursor role of amino acids in alanine and glutamine synthesis. *J Biol Chem* 251 : 836-43, 1976
 - 30) Mizock BA: Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Meta* 15 : 533-55, 2001
 - 31) 深柄和彦: Pharmaconutrition: 代表的栄養要素のpharmaconutritionとしての作用と適応. *INTENSIVIST*, 3 : 475-85, 2011
 - 32) 寺島秀夫, 只野惣介, 大河内信弘: 周術期を含め侵襲下におけるエネルギー投与に関する理論的考え方～既存のエネルギー投与量算定からの脱却～. *静脈経腸栄養* 24 : 1027-43, 2009
 - 33) Elwyn DH, Kinney JM, Jeevanandam M, et al: Influence of increasing carbohydrate intake on glucose kinetics in injured patients. *Ann Surg* 190 : 117-27, 1979
 - 34) 寺島秀夫, 松岡富男, 北村道彦, ほか: 食道癌術後のNutritional Stress. *日胸外科会誌* 39 : 1451, 1991
 - 35) Ganong WF: Endocrine function of the pancreas & the regulation of carbohydrate metabolism. Review of medical physiology, London. Prentice-Hall International Limited, 1989, 280-300
 - 36) Shaw JH, Holdaway CM, Humberstone DA: Metabolic intervention in surgical patients: the effect of alpha- or beta-blockade on glucose and protein metabolism in surgical patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery* 103 : 520-5, 1988
 - 37) 寺島秀夫: 侵襲時の糖代謝障害. *ICU・CCU看護の超重要ポイントマスターブック*. 西田修編, メディカ出版, 大阪, 2013, 215-31
 - 38) Ling P-R, Smith RJ, Bistrian BR: Acute effects of hyperglycemia and hyperinsu-

- linemia on hepatic oxidative stress and the systemic inflammatory response in rats. *Crit. Care Med.* 2007 ; 35 : 555
- 39) Stroud M: Protein and the critically ill; do we know what to give? *Proceedings of the Nutrition Society* 66 : 378-83, 2007
- 40) Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 368 : 1489-97, 2013
- 41) Van den Berghe G: Low glutamine levels during critical illness—adaptive or maladaptive? *N Engl J Med* 368 : 1549-50, 2013
- 42) Hart DW, Wolf SE, Herndon DN, et al: Energy expenditure and caloric balance after burn: increased feeding leads to fat rather than lean mass accretion. *Ann Surg* 235 : 152-61, 2002
- 43) Gabay C, Kushner I: Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 340 : 448-54, 1999
- 44) Kramer F, Torzewski J, Kamenz J et al: Interleukin-1 β stimulates acute phase response and C/EBP β -dependent autocrine interleukin-6 loop. *Mol Immunol* 45 : 2678-89, 2008
- 45) Mehta NM, Duggan CP: Nutritional deficiencies during critical illness. *Pediatr Clin North Am* 56 : 1143-60, 2009
- 46) 寺島秀夫：侵襲急性期におけるエネルギー投与のパラダイムシフト—内因性エネルギー供給を考慮した理論的エネルギー投与法の提言—。日集中治医誌, 20 : 359-67, 2013
- 47) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al: Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 307 : 795-803.2012
- 48) Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al: Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 381 : 385-93, 2013
- 49) Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al: Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 309 : 2130-8, 2013
- 50) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41:580-637, 2012
- 51) Robinson L, Diette GB, Song X, et al: Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 32 : 350-7, 2004
- 52) Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ: One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ* 346 : f1532, 2013
- 53) 寺島秀夫：侵襲下の内因性エネルギー供給を考慮した理論的エネルギー投与法の提言。INTENSIVIST 3 : 423-33, 2011
- 54) National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition Support In Adults. London: NICE: 2006, 82. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG32/Guidance/pdf/English>
- 55) De Jonghe B, Appere-De-Vechi C, Fournier M, et al: A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: what is prescribed? What is delivered? *Crit Care Med* 29 : 8-12, 2001
- 56) Heyland DK, Schroter-Noppe D, Drover JW, et al: Nutrition support in the critical care setting: current practice in Canadian ICUs —opportunities for improvement? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27 : 74-83, 2003

- 57) Rice TW, Swope T, Bozeman S, et al: Variation in enteral nutrition delivery in mechanically ventilated patients. *Nutrition* 21 : 786-792, 2005
- 58) Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al: The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 35 : 1728-1737, 2009