

第33章 栄養管理

ポイント

元来入院患者は栄養状態が不良な場合やその素地があることが多く、それに対する関心がないければ、合併症や在院日数の増加などコストの問題になる。したがって如何に入院患者の栄養管理を行うかは安全管理上重要な問題になる。この章では、栄養管理の内容、方法、適応、費用対効果など、疫学調査に基づきながら概説したい。

背景

集中治療室(ICU)入室中の患者に対してルーチンに栄養管理を行うべきであるというコンセンサスが存在する[1]。(多量栄養および/あるいは微量元素の)栄養障害を持つ入院患者は、感染症合併、在院期間の延長、死亡の危険性が増加する[2]。さらに入院中の内科患者および外科患者は、先行する栄養障害がなくてもストレス、感染、臓器障害にさらされており、その結果異化亢進状態にある。これらの患者は状態が悪いため、あるいは食物が摂取できないために、熱量要求を満たすことができない。このような患者に対する栄養管理が臨床アウトカムを改善するという強いエビデンスがあるが、至適な栄養投与法、投与時期、栄養剤の特殊な組成について、今後検討する必要がある。

実践内容

ICUの患者に対する栄養投与法は、数種類ある。経腸栄養は、経口ルート、経鼻ルート、経皮的、外科的空腸瘻を使って投与される。中心静脈栄養(Total parental nutrition: TPN)は、経腸ルートが利用できないとき、あるいは禁忌の時に適応となる。また経腸栄養法だけでは十分な栄養摂取ができない場合にも、補助的に用いられる。重症患者の必要総熱量は、推計あるいは直接測定により求められる。カロリーメトリーは正確だがコストが高く、時間がかかり、技術を要するので、臨床現場では実践的でない。またエネルギー消費量とエネルギー消費量を正確に釣り合わせることで、患者アウトカムを改善するかどうかは不明である。したがって大部分の患者において、体重1キログラムあたり25キログラムカロリーを投与する現実的なアプローチを行うべきである[3]。総カロリー必要量を患者が必要とする輸液量に投入して(通常1ml/1Kcal)投与する。1日必要熱量中、蛋白質が15~20%を占めるようにする。一般的なタンパク質量は重症熱傷の場合を除き、1日あたり1.2~1.5g/kgである。糖は総熱量の30~70%、脂肪は15~30%とするべきである[1]。

対象となる安全性問題の頻度と重大性

入院患者の栄養障害は、気付かれないことが多い[4,5]。初期の研究は、栄養障害が入院患者の 30～50%に存在すると報告している[6]。その後の研究によると、最大 40%の患者が入院時に栄養障害を持っているという[7]。これらの患者の大部分が、入院期間を通じて栄養欠乏状態にある。これらの患者は入院時に栄養状態が良好だった患者と比較して、重度の栄養障害を起こすリスクが高い。

残念ながら、重症患者において感度・特異度が共に高く、簡単に利用できる栄養障害測定法は一つもない[1]。研究の殆どが、ボディ・マス・インデックス(Body mass Index : BMI=体重(kg)/身長²(m))および/あるいは身体計測法(皮下脂肪厚)患者の栄養障害を評価している[7]。BMI は脂肪消耗と筋肉消耗の区別ができないため、BMI 単独ではエネルギータンパク異栄養症に対する感度は高くない[4]。多くの研究において、栄養障害は、BMI < 20kg/m²、上腕三頭筋付近の皮膚厚(Triceps skin fold thickness : TSF)または上腕中央部の周径(Mid-arm muscle circumference : MAMC)が 15 パーセント以下と定義されている[7]。BMI が 18 以下で身体計測法が 5 パーセント未満の患者は中等度栄養障害、BMI が 16 以下で身体計測法が 5 パーセント未満の患者は重度栄養障害をもつと考えられる [7]。理想体重(Ideal body weight : IBW)の 10%を越える体重減少も栄養障害を示唆する[1]。

予想される影響

栄養管理の改善は、いくつかの臨床エンドポイント(感染性合併症、在院日数、死亡など)を改善する可能性がある。しかし栄養障害が認識されても、十分な栄養が投与されていない場合が多い。英国の ICU における 5 つの前向き研究調査によると、必要熱量に見合った経腸栄養の処方は、76～100%の症例で施行されていた[8]。米国の 2 大学病院の内科病棟あるいは冠疾患集中治療室に入室中の経口摂取していない患者の経腸栄養に関する研究によると、医師は一日必要熱量の 65.6%しかオーダーをしていなかった。また、そのうち 78.1%しか、実際に投与されていなかった [9]。フランスの大学に附設した ICU において経腸栄養と経静脈栄養に関する前向き研究によると、医師は患者の一日必要熱量の 78%しかオーダーをしていなかった。また、そのうち 71%しか、実際に投与されていなかった。[10]。医師が問題を認識し、適切な栄養をいち早く投与する努力により、患者アウトカムが改善するかもしれない。

研究デザインと結果

栄養管理の研究は、いくつかの分野に分かれる。すなわち、 栄養障害を持つ重症患者

に対する栄養管理の便益性、経腸栄養と TPN の患者アウトカムに及ぼす影響の比較、栄養管理の開始時期、経腸栄養剤の種類、特に免疫機能を亢進させる組成（免疫栄養）がアウトカムを改善するか、などである。

少なくとも 26 のランダム化比較試験が、TPN と通常のケア（経口接種 + ブドウ糖静脈投与）を比較し、これらの研究をレビューしたメタ分析が一つある[11]。また、外科患者における TPN 利用だけを特にレビューしたメタ分析が別にある[12]。メタ分析による系統的レビュー（他の論文[11,12]と重複）は、外科患者における早期経腸栄養と通常のケアの便益性を比較した 6 つのランダム化比較試験を評価している[2]。多数のランダム化比較試験が EN と TPN を比較している。術後早期の経腸栄養の価値を評価したランダム化比較試験が 3 つある。EN の胃内投与と小腸（空腸）内投与を比較した研究が、2,3 ある。免疫栄養剤の利用効果を検討したランダム化比較試験が 3 つあり、重症患者（外傷後、敗血症、大手術後）における免疫機能亢進経腸栄養剤のメタ分析が 2 つあった。

表 33.1. 栄養管理評価研究 *

研究	研究デザインと結果	結果 (95% 信頼区間)
成人におけるルーチンの蛋白エネルギー補給の系統的レビュー[13]	レベル 1A, レベル 1	死亡率の減少: オッズ比 0.66 (0.48 ~ 0.91) 体重増加 (%): シッピー食 (訳者注: 消化性潰瘍の初期の治療において行われる液体状 ペースト状 固形物と食事内容を変化させていく方法): 2.39 (1.80 ~ 2.96) 経口自然食: 5.36 (1.73 ~ 8.99) 経鼻胃管栄養: 4.04 (3.15 ~ 4.94) 経皮的経腸栄養、空腸瘻: -1.38 (-2.35 ~ -0.41)
重症患者における TPN; 以下メタ分析 [11]	レベル 1A, レベル 1	死亡率に影響なし: 相対リスク 1.03 (0.81 ~ 1.31) 合併症率: 相対危険度 0.84 (0.64 ~ 1.09) 合併症率 (栄養障害群): 相対リスク 0.52 (0.30 ~ 0.91)
外科患者の TPN; メタ分析[12]	レベル 1A, レベル 1	死亡率に影響なし: 相対リスク 0.97 (0.76 ~ 1.24) 死亡率に影響なし (栄養障害群): 相対リスク 1.13 (0.75 ~ 1.71) 主な合併症率 (栄養障害群): 相対リスク 0.52 (0.30 ~ 0.91)

重症患者に対する免疫栄養; 系統的レビューとメタ分析[28]	レベル 1A, レベル 1	死亡率に影響なし: 相対リスク 1.05 (0.78 ~ 1.41) 感染症率は減少: 相対リスク 0.67 (0.50 ~ 0.89) 人工呼吸の日数は減少: 2.6 日 (0.1 ~ 5.1) 在院日数は減少: 2.9 日 (1.4 ~ 4.4)
重症患者およびガン患者に対する免疫栄養; メタ分析[29]	レベル 1A, レベル 1	死亡率は増加傾向: オッズ比 1.77 (1.00 ~ 3.12) 感染性合併症は減少: オッズ比 0.47 (0.32 ~ 0.70) 肺炎のリスクは減少なし: オッズ比 0.91 (0.53 ~ 1.56) 在院日数は減少: 2.5 日 (4.0 ~ 1.0)
重症入院患者に対する EN 対 TPN; 系統的レビューとメタ分析[2]	レベル 1A, レベル 1	敗血症性合併症は減少: EN18% 対 TPN 35% (p=0.01) 感染性合併症は減少: EN16% 対 TPN 35% (p=0.01)
重症患者に対する経口免疫; 二重盲検ランダム化比較試験[26]	レベル 1, レベル 1	全体的な解析 (免疫栄養 対 通常組成) 死亡率: 48% 対 44% (p=0.36) 人工呼吸の日数 (中央値): 4 日 対 4 日 (p=NS) 在院日数 (中央値): 12 日 対 13 日 (p=NS) 早期経腸栄養サブグループ人工呼吸日数 (中央値): 6 日 対 10.5 日 (p=0.007) 在院日数 (中央値): 15.5 日 対 20 日 (p=0.03)

*NS 統計学的有意差なし

大部分の研究が、感染性合併症や死亡などのレベル 1 アウトカムを報告していた。在院日数 (レベル 3 アウトカム) を報告した研究もあった。免疫栄養を評価した研究は、効果を創傷治癒のような代替アウトカムを用いて効果を評価していた。熱傷患者に対する即時の経腸栄養を検討した研究も、代用アウトカムを用いていた。動物実験は、消化管の生理学的機能や創の強度に対する免疫栄養の効果を評価していた。

実践の有効性のエビデンス

入院患者に対する栄養補給は死亡率を減少し、体重増加と関連する (表 33.1 参照)。しかし、重症患者を対象に栄養補給と絶食を比較した研究はない。研究の結果、術後 2 週間以

上栄養管理を全く受けていない患者は、TPN や短期間ブドウ糖投与を受けている患者よりも死亡率や合併症率が高いことが示されている[14]。過去 20 年間の研究の大部分は、理想的な栄養補助のタイプや方法を追求してきた。

TPN による栄養補助と通常のケア（摂取できるだけの経口栄養と静脈内ブドウ糖投与）を比較したメタ分析では、死亡率に対する影響は見られなかった（相対リスク:1.03、95% CI:0.81-1.31）[11]。TPN を受けている患者において、合併症率が傾向（相対リスク: 0.84、95% CI:0.64-1.09）が見られたが、栄養障害のある患者においてのみ認められた[11]。消化管機能正常の患者に対する TPN の補助的利用を、支持するランダム化比較試験によるデータはない（腸管が動いているなら、使用せよ）[11]。

外科患者に対する EN の補助的利用を評価した研究が、いくつかある。これらの研究は代用アウトカムを用いることが多いが、術後早期 EN を摂取できるだけの通常栄養と比較したランダム化二重盲検比較試験は、早期経腸栄養を行えば、合併症率の減少（26.7% 対 63.3%、 $p=0.009$ ）、感染性合併症率の減少（6.7% 対 46.7%、 $p<0.001$ ）、および在院日数の減少傾向（8 日対 11.5 日、 $p=0.08$ ）を認めた[15]。このエビデンスを基に、重症外科患者に対する早期 EN が推奨されている。内科重症患者に対する補助的 EN の利益を検討した研究はないが、外科患者における結果をそのまま当てはめることができると考えられる[2]。動物実験では、EN は腸管運動を促進し、細菌トランスロケーションを減少させ、粘膜萎縮を予防し IgA 分泌を刺激することにより、感染性合併症を減少させる働きがある[3]。また、EN が栄養アウトカムを改善し創傷治癒を高める、というエビデンスもある[2]。術後 EN を検討した 5 つの臨床試験のレビューでは、有意な合併症率や死亡率の減少は認められなかった[6]。しかし、非外傷性小腸穿孔および腹膜炎の患者を対象とした術後 EN に関する最近の研究によると、早期 EN 群で敗血症性合併症が 8 例であったのに対し、対照群では 22 例であった（ $p<0.05$ ）[16]。

内科および外科の重症患者に対する EN と TPN の利用を比較した研究の多くが、EN は安全で、費用も安く、TPN と同等あるいは良好なアウトカムが得られる、と報告している[2]。重症急性膵炎患者では、経腸的に栄養を投与された患者の方が合併症が少なく（44%対 75%、 $p<0.05$ ）、敗血症性合併症も少なかった（25%対 50%、 $p<0.01$ ）[17]。外科患者を対象にした多数の研究においても、EN は TPN よりも効果的と考えられた。全喉頭摘出術を受ける患者では、死亡や感染性合併症に差がないことが示された。しかし、TPN を受けた患者では在院日数が長かった（34 日 対 11 日、 $p<0.05$ ）[18]。腹部外傷患者を対象にした研究では、経腸栄養を受けた患者において敗血症性合併症が少なかった（15.7%対 40%、 $p<0.02$ ）[19]。8 つの前向きランダム化比較試験のデータを統合したメタ分析によると、EN を受けた患者の 18%が感染性合併症を併発したのに対し、TPN 群では 35%であった（ $p=0.01$ ）[20]。

頭部外傷患者では EN より TPN のほうが好まれることは、銘記すべきである[2]。頭部外傷患者を対象にした研究によると、感染性アウトカムや死亡率には、EN と TPN で有意差がなかった。しかし経腸栄養を受けた患者では、全体的な感染や死亡に差はなかったが、誤嚥性肺炎が高い(32% 対 13%, $p=0.11$)傾向がみられた[21]。

胃小腸腫瘍切除術を受ける患者に対する術前 TPN の影響を前向きランダム化比較試験にて検討した 13 あった。これらの研究データを統合すると、TPN を受けた患者において軽度の外科的合併症の減少(約 10%)がみられた[6]。これは、高度栄養障害を持つ患者において外科的合併症が著明に減少したためである[22]。従って、大きな胃小腸手術を受ける高度栄養障害の患者には、術前 TPN が有用かもしれないが、もし可能なら EN を利用すべきである。術後 TPN の利用が、胃小腸手術を受ける患者を対象とした 8 つの前向きランダム化比較試験にて検討された。TPN 併用群では、合併症率が増加した(27.3%対 16.0%, $p<0.05$)。このように、術後 TPN のルーチン使用は、勧めることができない[6]。

経腸栄養は栄養補助法として好ましい方法であるので、重症患者に対する早期 EN 利用に関する研究が行われてきた。動物実験では、早期 EN は腹部手術後の創の強度と関連した[23]。熱唱患者に即時に EN を開始すると EN を遅れて開始した場合と比較して、カテコラミンおよびグルカゴン分泌が減少し、窒素バランスが改善した[24]。大きな腹部外傷の患者に対する即時の空腸栄養の効果を検討した前向きランダム化比較試験が一つある。全体的な合併症率は両群でほぼ同等であったが、対象群では 9 例が術後感染併発したのに対し、EN 群では 3 例だけであった($p<0.025$)[25]。他の研究ではアウトカムに変化は見られなかったが、このデータから考えると外科患者において EN をできるだけ早く開始するのは妥当である。EN を空腸に投与する必要性について、更なる検討が必要である[2]。

最近、免疫機能調整経腸栄養剤(アルギニン、グルタミン、3 脂肪酸、ヌクレオチドを含む)に関する研究が集中的に行われている。人体実験や動物実験から、特定の免疫栄養が T 細胞の幼若化促進、細胞免疫増大、エイコサノイドの濃度増加などの好ましい影響をもたらす事が示された[2]。経腸免疫栄養(IMPACT™、ノバルティス社、スイス、ベルン)および、IMPACT™ と同等のカロリーと窒素成分をもつ対照経腸栄養剤を比較した最大($n=390$)の前向き二重盲検ランダム化比較試験によると、intention to treat 解析で入院死亡率に有意な差はみられなかった(48% 対 44%, $p=0.36$) [26]。ロンドンにある教育病院の 13 床の一般成人 ICU で行われたこの研究では、Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコアを免疫栄養群に多く割り付けてしまったため(重症度, $p<0.07$)、死亡率が若干高くなった可能性がある。何らかの経腸栄養を受けている群($n=369$)と経腸栄養の治療レベル(ICU 入室 72 時間以内に 2.5L 以上, $n=101$)のサブグループ解析でも、有意ではないが高い死亡率が IMPACT 群で観察された。しかしサブグルー

ブ解析では、人工呼吸器日数、ICU 在室期間、全体的な在院日数 (LOS) が、対照群と比較して免疫栄養群において有意に短縮した (表 33.1 参照)。念頭に置くべきことは、在院日数の短縮は免疫栄養群で死亡率が高かったためかもしれないことである (免疫栄養群で対照群よりもすぐに患者が死亡したので、早期死亡により LOS が減少した) [27]。

商業化されている 2 つの免疫経腸栄養剤 (IMPACT™ あるいは Immun-Aid™, McGaw 社, カリフォルニア州 Irvine) を従来の経腸栄養剤と比較検討した 12 のランダム化比較試験 (前述の研究を含む) のメタ分析によると、死亡率に対する影響はみられなかった (相対リスク: 1.05, 95%CI: 0.78-1.41) [28]。しかし免疫経腸栄養剤を投与されている患者では、感染率 (相対リスク: 0.67, 95%CI: 0.50-0.89)、人工呼吸日数 (2.6 日減少, 95%CI: 0.1-5.1)、在院日数 (2.9 日減少, 95%CI: 1.4-4.4) が有意に減少した。11 のランダム化比較試験 (前述の研究を含まない) を解析した別のメタ分析では、大きな感染性合併症の減少 (オッズ比 0.47, 95%CI: 0.32-0.70) および在院期間の減少 (2.5 日減少, 95%CI: 1.0-4.0) を認めた [29]。免疫栄養群と対照群で、「有意な」死亡率の差はなかったが、死亡率が増加する傾向が見られた (オッズ比 1.77, 95%CI: 1.00-3.12)。

潜在的な害

TPN は、敗血症性合併症の増加と相関する。また患者は、中心静脈ルートの挿入および留置に関連したリスクに曝される。TPN と比較して、EN は感染性合併症を減少させる一方、(特に頭部外傷患者において) 誤嚥性肺炎の危険性を増加させる可能性がある。メトクロプラミドのような腸管蠕動亢進薬がこの危険性を減少させるという研究が一つある [30]。

コストと実施

TPN そのものが、高価である。さらに、TPN を受けている患者に感染性合併症が発生し、在院期間が延長すると、入院コストは劇的に増加する。中心静脈アクセスも、管理コストを増大する。栄養管理チーム (nutritional support team : 以下 NST) は、中心静脈ラインのトラブルを減少させる一方で、患者が十分な栄養投与を受けているかどうか監視する [28]。しかし、NST の利用はコストが高く、コスト分析に対象とはならなかった [28]。最近大腸切除患者を対象に、非ランダム化前向き臨床試験が行われ、術後早期経腸栄養の経済性が検討された。治療群における 1 成功例あたりの可変費用の減少は 1,531 ドル ($p=0.02$) で、1 成功例あたりの全コスト節約は 4,450 ドル ($p=0.04$) であった [31]。免疫栄養は通常の栄養剤と比較して非常に高価だが、上部消化管手術を受ける患者を対象にした 2 つの前向きランダム化比較試験によると、費用対効果的であった。ある研究では、栄養補助と合併症にかかる 1 患者あたりのコストは、対照群において 1,633 ドル、免疫栄養群において 783 ドル

ルであった[32]。

コメント

重症患者に対する適切な栄養管理に関する文献の解析は、複雑である。不均一な患者集団を対照に様々な治療様式が評価されているため、その分析と解釈は困難である。

それにも拘わらず、全般的な勧告事項がいくつかある。栄養障害はアウトカムを悪化させるのでこれを防止し、もし存在するなら治療すべきである、2週間以上絶食が続く患者は、合併症のリスクが有意に増加する。このような患者に EN を施行するとリスクが減少するので、可能なら全ての内科系および外科系の重症患者に対して経腸栄養を行うべきである。消化管機能が正常な重症患者に対して TPN を利用することを支持するデータはない。しかし、上部消化管手術が予定されている重度栄養障害の患者に、術前選択的に施行する場合には、TPN は有用かもしれない。術後の TPN 使用は、アウトカムを悪化させる。術後の経腸栄養が、可能なだけ患者に経口摂取させる方法よりも優れるというエビデンスはないが、経空腸的な EN の早期投与が現在研究されている。

免疫機能促進 EN の利用は、全体的な死亡率を減少させる効果はないが（むしろ増加させるかもしれない）、感染性合併症、人工呼吸器装着日数、全体的在院日数を有意に減少させると考えられる。この場合注意すべきことは、死亡率が高いグループでは、患者が研究の早期に死亡するので、感染性合併症の発生率や在院日数が人工的に減少かもしれない。従来の研究から、コストが高くても免疫栄養剤を重症の外科患者に利用すべきだと、主張した専門家がいる[34]。しかし、免疫栄養剤の大々的な利用を正式に推奨する前に、この高価な栄養剤が安全で重症患者のアウトカムを改善するかどうか、大規模な多施設ランダム化比較試験を行う必要がある[29]。