

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年8月22放送

「感染と栄養」

筑波大学大学院 外科学教授
寺島 秀夫

はじめに

本日のテーマは「感染と栄養」ですが、最近のトピックとして厳密な血糖管理を行っていてもその背景に過剰エネルギー投与、**overfeeding** が存在すると、感染が助長されるという新たな知見が明らかとなり、高血糖と感染助長の基本概念はパラダイムシフトの時期を迎えています。そこで、この問題にフォーカスを絞り、解説したいと思います。

高血糖と感染助長

最初に、高血糖と感染助長に関する現在の見解を概説しておきます。実を言えば、**Overfeeding** は高血糖の **upstream** に位置するので、高血糖を **overfeeding** の徴候の

一つとして捉えることができます。高血糖が急性期・慢性期を問わず、生体の防御機能を低下させ、感染性合併症を増加させることは

表1 急性高血糖が生体防御機能に及ぼす影響

	知 見	備 考
微小血管の反応	局所炎症と組織障害時は血管拡張性が低下。内皮での反応性一酸化窒素(NO)産生が障害	いくつかの機序(キニン系など)が不十分ながら解明
白血球の接着と移動	白血球と内皮細胞での接着分子発現が増加	in vitro と in vivo で実証
補体系	補体の血漿濃度が増加, 補体の機能低下	主として in vitro の糖尿病研究。急性高血糖での研究はごく少数
サイトカイン ネットワーク	炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β , IL-6)の増加	in vitro と in vivo で実証 高血糖とサイトカインが相互作用
ケモカイン産生	ケモカイン転写増加(MCP-1, HCC-4, MCP-3, IP-10, TARC)	血漿濃度は評価されていない
走化性	好中球の走化性移動が障害	相反する研究あり
貪食能	好中球の貪食能が障害	矛盾する結果はほとんどない in vitro と in vivo でほぼ一致した結果
ROS産生	好中球のROS産生低下, ミトコンドリアダメージは変化なし	相反する研究あり
好中球アポトーシス	自然のアポトーシスに変化なし, LPS投与後に増加	in vitro の研究はごく少数

TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; MCP, monocyte chemoattractant protein; HCC, hemofiltrate CC- chemokine; IP, interferon- γ -inducible protein; TARC, thymus- and activation-regulated chemokine; ROS, reactive oxygen species; LPS, lipopolysaccharide.
(Turina M. et al : Crit Care Med 2005 ; 33: 1624-1633を改)

既定の事実です。急性高血糖が感染防御機能に及ぼす影響を表1に総括しました。好中球の貧食能障害に関しては、ほぼ一致した結果が得られています。しかしながら、その他の事項に関しては、未だ相反する研究結果が存在し、完全な統一見解が得られていない部分があります。好中球は生体内に侵入してきた細菌・真菌類を貧食・殺菌・分解することにより、感染防御において必要不可欠な主力をなしています。故に、感染から生体を防御する上で、急性高血糖による好中球の機能障害が大きな問題となるわけです。好中球の機能は血糖値の上昇に応じて低下し、その機能障害が発現する閾値が血糖値200mg/dlに相当すると考えられています。表2に、静脈栄養による高血糖と感染性合併症リスクの因果関係を調査した研究を総括しました。静脈栄養では、グルコースの定速・持続投与によって高血糖状態が定常化され、生体の感染防御能に及ぼす影響も一定化されることとなります。高血糖と感染性合併症リスクの因果関係を検討する上で大変有用なデータが得られます。3つの研究では、血糖値が164ないし180mg/dlを超えると、感染性

合併症リスクが有意に増加していました。一方、サルキジャンらの報告では感染合併症リスクの増加は認められていませ

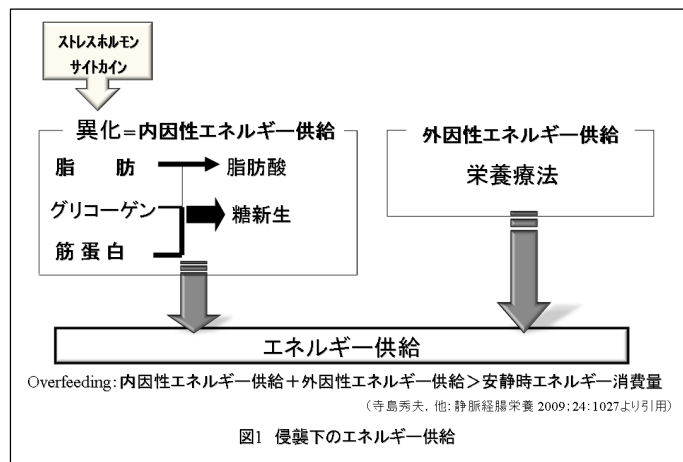
表2 静脈栄養施行時の高血糖に関連した感染性合併症リスク

研究	Cheung (2005)	Lin (2007)	Sarkisian (2009)	Pasquel (2010)
研究デザイン	後ろ向き	後ろ向き	後ろ向き	後ろ向き
患者数	109	457	100	276
患者集団	混合(重症患者・非重症患者)	混合	非重症患者のみ	混合
年齢 mean±SD	51.9±18.7	66.4±16.3	61.9±17	51±18
血糖値のカットオフ値 (mg/dl)	<124 124-141 142-164 >164	<113 113-137 137-180 >180	<180 ≥180	<120 121-150 151-180 ≥180
高血糖の定義	>164	>180	≥180	≥180
感染Odds比** (培養陽性)	3.9 (1.2-12.0)*	3.1 (1.5-6.5)*	0.87(0.3-2.5)	肺炎のみ検討 3.1 (1.4-7.1)*
Odds比の算定法				
血糖値	平均血糖値	平均血糖値	平均血糖値	PN開始24時間以内の測定値
比較対照の血糖値	≤124	<113	<180	≤120
*: P<0.05 **: 呼吸器系・尿路系の感染、創感染、カテーテル感染・ドレーン感染、血液培養陽性 (寺島秀夫, 他:外科と代謝・栄養 2011;45:199 より引用)				

んでしたが、唯一、この研究のみが **overfeeding** はなかったことを明言していました。結果をまとめますと、第一点、静脈栄養の施行時に血糖値が160から180mg/dlの範囲を超えると感染性合併症リスクが有意に増加し始める可能性、第二点として感染の助長には **overfeeding** という条件設定が関与している可能性です。侵襲が加わる以前の血糖値推移と術後感染性合併症の因果関係について検証した研究によれば、ヘモグロビンA1c 7%が感染リスク増加の閾値であることが示されています。ヘモグロビンA1c 7%は平均血糖値170mg/dlに相当することから、以上の結果に整合性を見出すことができます。すなわち、血糖値180mg/dl前後に感染防御能に障害が発現する血糖値の閾値が存在することが示唆されますので、血糖値180mg/dl以下で管理を行うべきでしょう。

overfeeding の定義

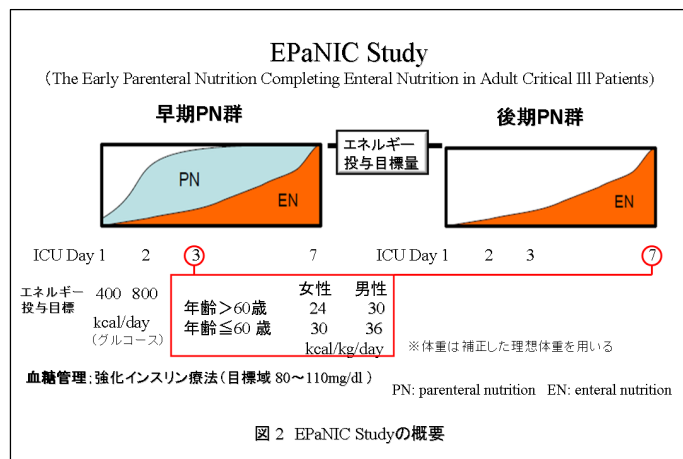
さて、本題に入ります。この問題を論じる前に **overfeeding** の定義・概念を明確にしておきます。図 1 に示すように、生体に侵襲が加わると、原始的な生理反応として必ず侵襲の大きさに応じて内因性エネルギーが供給されます。侵襲が大きければ大きいほど、より多くのストレスホルモンとサイトカインが産生されるので、内因性エネルギー供給は増大します。



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、我々が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のです。故に、**overfeeding** の定義とは、侵襲反応による内因性エネルギー供給と栄養療法による外因性エネルギー供給の総和が安静時エネルギー消費量を超える状態です。

EPaNIC study

2007 年以降、厳密な血糖管理により高血糖状態を確実に制御していても、その背景に静脈栄養や経腸栄養による **overfeeding** が存在すると、感染が有意に増加することを示した新規の知見が報告されていました。この **overfeeding** と感染助長の因果関係を決定付けた研究が 2011 年 6 月末に公表された **EPaNIC study** です。研究統括者は **Van den Berghe** であり、彼女は強化インスリン療法の提唱者です。EPaNIC study の主題は「重症化の早期から静脈栄養を導入して経腸栄養を補完することによりエネルギー投与不足を阻止した場合、合併症の発生を減少させることができるか否か？」を検討することです。栄養管理の概要を図 2 に示します。一日のエネルギー投与目標量は kcal/kg として 60 歳以下の場合、男性 36・女性 30、60 歳を超える場合、男性 30・女性 24 に設定されました。早期に静脈栄養を開始する群、以下、早期 PN 群の場合、ICU 入室後の第 3 病日から早期経腸栄養を静脈栄養により補助することでエネルギー投与目標量を達成するプロトコルであり、一方、後期に静脈栄養を開始する



群、以下、後期 PN 群では、5%糖質液の輸液を行いながら経腸栄養を増量し続け、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静脈栄養を導入して目標量を達成するプロトコルでした。

注目すべき結果

表 3 に注目すべき結果を総括しました。早期 PN 群では、後期 PN 群に比較して新たな感染症の増加、2 日以上的人工呼吸器管理の増加、透析期間の延長などの有害事象が統計学的な有意水準で認められました。すなわち、研究者らの狙いとは裏腹に、早期に補助的静脈栄養を導入してエネルギー投与目標量を第 3 病日以降に達成させることは逆効果であり、その有害性が判明しました。なお、両群間で ICU および在院死亡率には有意差

はありませんでした。両群とも強化インスリン療法により血糖管理が行われていたことから、早期 PN 群の合併症を増加さ

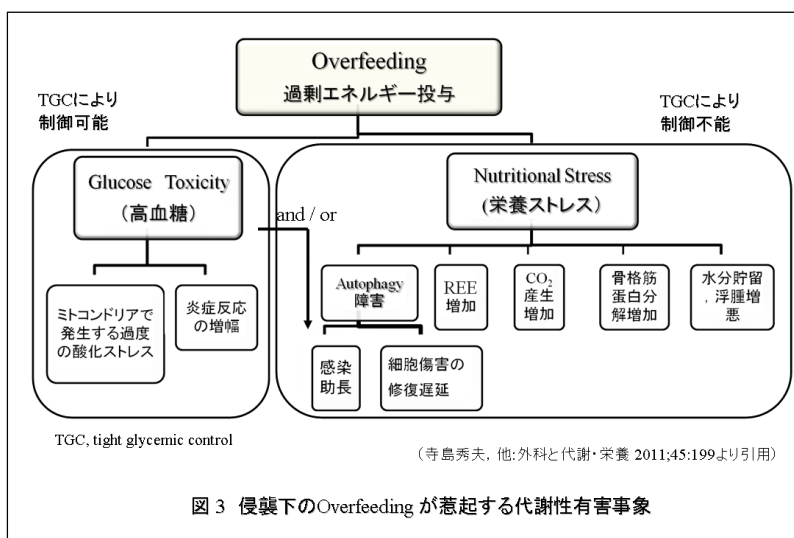
	後期PN開始群 (n=2328)	早期PN開始群 (n=2312)	P値
平均血糖値mg/dl	102 ± 14	107 ± 18	< 0.001
8日間以内に生存でのICU退室	1750(75.2%)	1658(71.1%)	0.007
ICU滞在期間(中央値)	3 [2-7]	4 [2-9]	0.02
生存で早期にICU退室する傾向 6.3% 増加 (HR 1.06, P=0.004)			
新たな感染症発現	531(22.8%)	605(26.2%)	0.008
気道感染	381(16.4%)	447(19.3%)	0.009
BSI	142(6.1%)	174(7.5%)	0.05
軟部組織感染	64(2.8%)	98(4.2%)	0.006
臓器障害の状態			
2日間以上的人工呼吸管理	826(36.3%)	930(40.2%)	0.006
透析療法の期間	7 [3-16]	10 [2-23]	0.008
γ-GTP上昇>79.5IU/L	583(32.6%)	674(38.4%)	< 0.001
ALP上昇>404IU/L (ALT・AST上昇は有意差なし)	357(19.9%)	397(22.6%)	0.05

Casacer MP, et al: N Engl J Med.2011;365:506 ※ ICU死亡率・在院死亡率は両群間で有意差なし

せた要因が高血糖ではないことは明白です。研究者らはエネルギー投与量の設定が overfeeding であったと考えていないわけですが、論理的に考察すると、早期 PN 群は重症化の早期に overfeeding を強要されたことは間違いありません。なぜならば、EPaNIC study の立脚点は、重症患者において合併症の併発、死亡率が増加する真因を負の累積エネルギーバランスの増悪に求めた結果として導き出される“ドグマ”、すなわち、「積極的にエネルギー投与を行って安静時エネルギー消費量相当分以上を充足しなければならない」とする考え方にあるからです。それ故、エネルギー投与目標量は非常に高く設定されており、例えば 50~60 歳の男性では 36kcal/kg/day となり、これは基礎代謝量の約 1.5 倍に相当します。入院患者の安静時エネルギー消費量を実測した研究をまとめた総説によれば、熱傷・非開放性頭部外傷・発熱時を除けば、重症患者を含めて大半の患者の安静時エネルギー消費量は基礎代謝量の 1.2 倍程度であることが明らかにされています。つまり、重症患者の安静時エネルギー消費量を超過する危険性があ

る投与量が目標に設定されていた事実が特定されます。加えて、EPaNIC study では侵襲下における内因性エネルギー供給が全く考慮されていません。先に述べたように、侵襲下のエネルギー需要は基本原理として内因性エネルギー供給と外因性エネルギー供給の相互作用により充足されます。故に、早期 PN 群の場合、第 3 病日以降、生体内では、安静時エネルギー消費量相当分ないしそれを超過する外因性エネルギー供給に加えて、内因性エネルギー供給が付加される結果、エネルギー負荷はさらに増大することになります。その結果、図 3 に示した overfeeding が惹起する各種の代謝性有害事象とともに、autophagy の機能不全から細胞傷害や微生物の処理・除去が正常に行われず、感染の助長ならびに臓器障害の回復遅延が誘発された病態が推定されます。一方、後期 PN 群では、第 7 病日の時点でもエネルギー投与量が目標量の約 50%であり、overfeeding に陥る可能性はほぼなかったはずで

す。近年の研究により、autophagy は、多様なストレス因子で誘導されたタンパク凝集体、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ます。すなわち、autophagy は感染防御においても重要な機能を担っているのです。autophagy と栄養摂取は密接な関係にあり、グルコースとアミノ酸、そして、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 に抑制をかけますが、これに対して、絶食は autophagy を活性化します。以上の知見に基づくと、高度侵襲を受けた生体はその早期において overfeeding の状態におかれ、加えて血糖コントロールのためにインスリン投与量が増加された場合、autophagy は機能不全に陥ることになります。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障害、これらが相互に悪影響を及ぼし合うことにより“負の連鎖反応”が形成されていくことが推定されます。EPaNIC study の統括者、Van den Berghe は静脈栄養が持続的に投与される人工栄養であることを問題視しており、autophagy を適正に作用させるために重症患者の最初の数日間を比較的絶食状態にする必要性を探究し始めています。



す。近年の研究により、autophagy は、多様なストレス因子で誘導されたタンパク凝集体、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ます。すなわち、autophagy は感染防御においても重要な機能を担っているのです。autophagy と栄養摂取は密接な関係にあり、グルコースとアミノ酸、そして、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 に抑制をかけますが、これに対して、絶食は autophagy を活性化します。以上の知見に基づくと、高度侵襲を受けた生体はその早期において overfeeding の状態におかれ、加えて血糖コントロールのためにインスリン投与量が増加された場合、autophagy は機能不全に陥ることになります。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障害、これらが相互に悪影響を及ぼし合うことにより“負の連鎖反応”が形成されていくことが推定されます。EPaNIC study の統括者、Van den Berghe は静脈栄養が持続的に投与される人工栄養であることを問題視しており、autophagy を適正に作用させるために重症患者の最初の数日間を比較的絶食状態にする必要性を探究し始めています。

おわりに

結語です。重要なポイントは **overfeeding** を引き起こす誤った栄養サポートを行い、二次的に発生した高血糖をインスリン投与により制御しても、その元凶である **overfeeding** を解決しない限り、感染助長・細胞傷害の修復遅延を始めとして、代謝性有害事象が生体に悪影響を与え続けることです。特に感染症の予防または治療を目的として栄養療法を行う場合、**overfeeding** とならないように栄養投与の内容を吟味し、効果的な栄養療法を実践して頂きたいと思います。