

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2013年8月28日放送

「敗血症（セプシス患者）における栄養管理」

上尾中央総合病院 外科顧問
大村 健二

はじめに

敗血症は重篤な病態で、栄養管理は敗血症の治療において重要な位置を占めています。

敗血症は生体にとって大きな侵襲であるため、カテコラミンやコルチゾールなどの counter regulatory hormone の分泌が亢進します。このホルモン環境は、高サイトカイン血症とあいまって、生体を高度の異化状態に導きます。その結果起こる体蛋白の崩壊は、身体機能の低下と消化管上皮の萎縮、腸管粘膜のバリア機能の破綻を招き、敗血症を悪化させる可能性があります。

また、過剰な栄養投与によって引き起こされる高血糖は、好中球の走化能や殺菌能、粘着能、貪食能を低下させます¹⁾。そのため、特に敗血症では、急性の過栄養にも気をつけなくてはなりません。敗血症の栄養管理では lean body mass、すなわち骨格筋の減少抑制と、高血糖による易感染性の防止の二つを同時に達成する必要があります。

ここでは、敗血症患者に対する栄養管理について、ガイドラインに記載されている事柄を紹介し

表1 敗血症の栄養管理に関するガイドライン記載事項

- | |
|---|
| I. 静脈栄養か経腸栄養か |
| <ul style="list-style-type: none"> • 静脈栄養より経腸栄養を優先的に行うべきである (1B) |
| II. 目標投与カロリーは？ |
| <ul style="list-style-type: none"> • 目標投与カロリーは、簡便な体重換算式 (25kcal/kg/日)、消費カロリー予測式あるいは間接熱量測定計を使用して行う (2D)。 • 肥満患者 (BMI>30) では、間接熱量測定計による計測、あるいは理想体重を利用した計算を行うべきである (2D)。 |
| III. 経腸栄養の開始方法は？ |
| <ul style="list-style-type: none"> • 可能な限り入室後24時間以内に開始すべきである (1B)。 • 循環作動薬が使用されていることは早期経腸栄養の禁忌とはならないが、血行動態の不安定な患者では慎重に開始する (1C)。 • 最初から全必要カロリー量を投与することは推奨しない (1B)。 |
| IV. 経腸栄養施行時の補足的経静脈栄養の必要性は？ |
| <ul style="list-style-type: none"> • 重症化以前に栄養失調を認めない限り、敗血症発症後7日間は経腸栄養によるカロリー投与を中心に行い、目標総投与カロリーを達成するための積極的な補足的経静脈栄養を行わない (1B)。 |
| V. 免疫栄養は有効か？ |
| <ul style="list-style-type: none"> • グルタミンの経腸的投与を推奨する十分なデータは無い (2B)。 • 重症敗血症にはアルギニンを含んだ栄養剤の投与は推奨しない (2B)。 • EPA、DHA、γリノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤の投与を考慮してもよい (2B)。 |
| VI. 敗血症患者の目標血糖値はどのようにすべきか？ |
| <ul style="list-style-type: none"> • 180mg/dL以上の高血糖を呈する重症敗血症患者に対し、血糖値を低下させるために経静脈的インスリン持続投与を行う (1A)。 • 血糖値のコントロールを行う際には、目標血糖は144~180mg/dLとし (2A)、血糖値を80~110mg/dLに維持する強化インスリン療法は行わない (1A)。 |

ます（表 1）²⁾。さらに、敗血症患者の病態や栄養素の代謝を考慮した栄養管理法についてお話しします。

栄養投与経路の選択

敗血症の栄養管理では、まずその患者の消化管が利用できるかを判断します。消化管を利用できない、あるいはしてはならない病態で敗血症を引き起こすものには重症腹膜炎、炎症性腸疾患の急性増悪などがあります（表 2）。

消化管を利用できない、あるいはしてはならない病態でなければ、部分的にでも経口、あるいは経腸的な栄養投与を開始します。欧州静脈経腸栄養学会（ESPEN）から出されているガイドラインには、3 日以内に十分な経口摂取ができないと思われる重症症例には経腸栄養を開始すべきであると記されています³⁾。

敗血症のような高度の侵襲下に消化管を非利用状態におくと、急速に消化管上皮の萎縮が進行します。その原因として、コルチゾールやカテコラミンの分泌亢進による蛋白の崩壊が挙げられます。そこで得られたアミノ酸は、後述するように糖新生の基質に利用されるのです（図 1）。

消化管上皮の萎縮は、粘膜のバリア機構の破綻から腸内細菌や細菌毒素の体内への侵入（bacterial translocation）を引き起こします。また、消化管から遠く離れた肺胞のマクロファージの食食能の低下をもたらすという報告もあります⁴⁾。

なお、必要栄養量の一部を消化管から投与することで侵襲下の消化管上皮の萎縮を防止できたという動物実験の結果があります⁵⁾。やむを得ず絶食とする場合には、常に経口摂取、あるいは経腸的な栄養投与を開始するタイミングを計りましょう。

栄養投与量の決定

敗血症の状態では、平常時と比較して消費エネルギー量が増加します。その際、糖質、脂質、たんぱく質といった三大栄養素の消費量が等しく増加するものではありません。敗

| |
|-------------------------|
| 麻痺性イレウス（重症腹膜炎、慢性偽性腸閉塞症） |
| 難治性下痢症 |
| 短腸症候群* |
| 重症の消化管出血 |
| 大量の排泄を認める消化管皮膚瘻 |
| 炎症性腸疾患の急性増悪期 |
| 多臓器不全、ショック |
| その他 |

*残存小腸が10 cm 以下

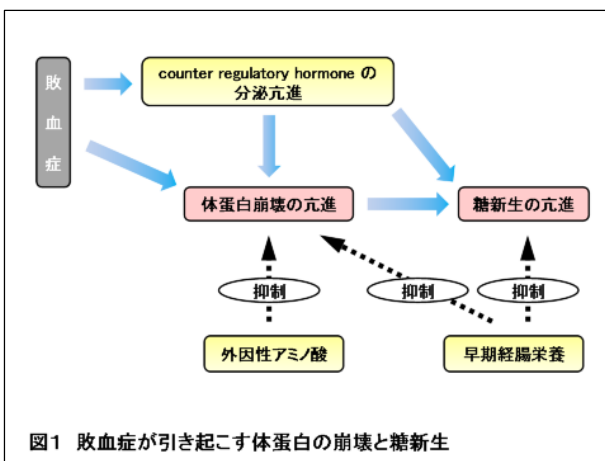


図1 敗血症が引き起こす体蛋白の崩壊と糖新生

血症でみられる三大栄養素の代謝を考えてみましょう。

まず、糖質の消費量はどうか変化するのでしょうか。ヒトでは、脳が最大のグルコース消費臓器です。成人の脳は1日およそ100gのグルコースを消費します。それは、安静状態の体内で消費されるグルコースの60%にも及びます⁶⁾。なお、加齢や認知症など様々な原因による脳の萎縮で、グルコースの消費量が減少したという報告はありません。年齢や性別に関わらず、敗血症患者でも脳は1日100gのグルコースを消費すると考えましょう。

脳に次いでグルコースの消費量が多い腎臓は、総エネルギー消費量(TEE)の7%のグルコースを燃やします。TEEが1,800kcalであったら約30gです。腎臓のグルコース消費量は、敗血症で大きく増加はしません。骨格筋に大きな負荷がかからない敗血症では、グルコースの基礎的な消費は150g/日程度と考えられます。この量は、安静にしている健常人と大差ないものです。

ここで、敗血症時に糖新生によって作られる内因性のグルコースを考えてみましょう。重症の敗血症では、糖新生によって1分間に体重1キロあたり3mgのグルコースが供給されるとの報告があります⁷⁾。体重50キロの方であったら1日216gです。1日に消費されるグルコースのすべてが、糖新生によって賄われることとなります。もちろん、これは重症敗血症の場合で、栄養管理を含む様々な治療で蛋白の崩壊と糖新生の抑制も期待できます。しかし、侵襲に伴う糖新生の亢進を勘案しなければ、必ずグルコースの過剰投与になるでしょう(図2)。

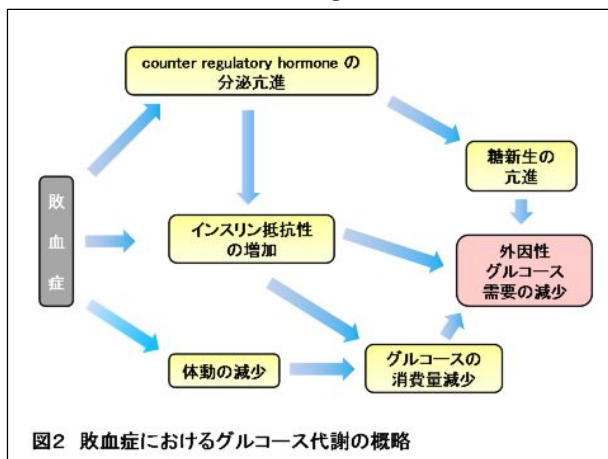


図2 敗血症におけるグルコース代謝の概略

また、敗血症では脂肪の燃焼が亢進します。アドレナリンによって活性化されるプロテインキナーゼAは、骨格筋や心筋の毛細血管の内皮細胞に発現しているリポ蛋白リパーゼを活性化します⁸⁾。その結果、中性脂肪の加水分解が促進され、脂肪酸のβ酸化が進行します。また、敗血症に伴う発熱、shiveringで燃やされる燃料は、主として脂肪なのです(図3)⁹⁾。

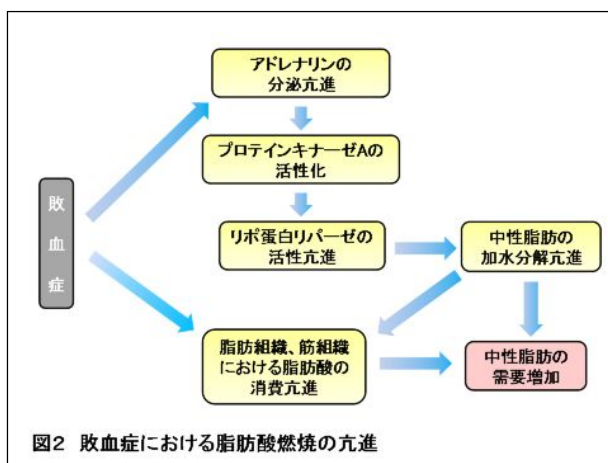


図2 敗血症における脂肪酸燃焼の亢進

その際、体脂肪も貯蔵エネルギーとして燃焼に回ります。しかし、栄養管理のたんぱく節約効果は、グルコースとアミノ酸に加えて脂肪を投与した場合に最も大きいことが

判明しています¹⁰⁾。敗血症患者にも特に脂肪制限をする必要はなく、むしろ適量を投与すべきなのです。

敗血症患者に静脈栄養を施行する際、注意すべきであるのは脂肪乳剤の投与速度です。

脂肪乳剤の慎重投与に重篤な敗血症が入っています。もちろん、肝臓の血流が乏しくなるショックに陥った敗血症症例には、脂肪乳剤の投与を控えるべきです。しかし、敗血症であっても循環動態が安定していれば、脂肪乳剤の投与に何ら問題はありません。

日本静脈経腸栄養学会が推奨している脂肪乳剤の投与速度である 0.1g/kg/時を順守した場合、脂肪粒子の血管内からのクリアランスは良好に保たれます。また、この速度は広い安全域を持って設定されていると考えられます。緩徐に投与された脂肪粒子は、血管内に入ると直ちに偽キロミクロンになります。その場合には、脂肪粒子が異物と認識されて網内系に捕捉されることはありません。

経口的に脂肪を摂取した場合はどうでしょうか。食物中の脂肪は消化を受け、主として上部空腸の小腸上皮に取り込まれ、そこで再び中性脂肪に合成されます。さらにアポ蛋白やリン脂質と結合してキロミクロンとなり、胸管を経て左腕頭静脈に注ぎます。経口あるいは経腸的に投与された脂肪は、経静脈的に投与された脂肪粒子と同様の行動をとるのです。

敗血症時には、適切な栄養管理を行っても窒素平潮が正となることはありません。しかし、過不足のないエネルギーとともに投与するたんぱく質、アミノ酸は、蛋白の異化を抑制する効果があります。なお、グルコースのみを投与し続けると、その量の多少にかかわらず転機は不良になります。

ESPEN のガイドラインには、敗血症を含む重症症例では当初の栄養投与量が 20～25kcal/kg/日を超えないようにすべきであると記されています³⁾。また、最近スペインから出されたガイドラインには、必要エネルギー量の 60～70%、11～14kcal/kg 現体重/日、もしくは 22～25kcal/kg 理想体重/日の投与が推奨されています¹¹⁾。さらに、たんぱく質・アミノ酸については十分量の投与が推奨されます。スペインのガイドラインでは、2～2.5g/kg 理想体重/日の投与が推奨されています¹¹⁾。敗血症患者に対する栄養管理に低カロリー、高蛋白が推奨されることに異論はありません。

血糖値については、140～180mg/dL にコントロールすることが薦められます¹²⁾。血糖値をこの範囲に収めるために、まずグルコースの投与量の調節、すなわち減量を行うべきです。それをせずにインスリンを用いることは避けるべきと言えます。

これまで説明しましたように、敗血症に伴う内因性のグルコース供給を考えないと、高い確率でグルコースの過剰投与になります。グリコーゲンとして体内に蓄えられるグルコースの量はわずかです。そのため、消費されるグルコースを上回った分は尿糖として対外に排泄されるか、脂肪新生に回るしかありません。その際にはインスリンが必要で ATP を消費し、さらに大量の二酸化炭素が生成されます。敗血症患者に高血糖がみら

れた場合、漫然とインスリンの投与を指示するのではなく、グルコースの投与量をチェックしてください。

また、重症敗血症では immunonutrition の投与は推奨されません³⁾。immunonutrition に含まれるアルギニンから一酸化窒素が生成され、血圧を低下させることが危惧されるのです。

敗血症の診療では、適切な抗菌薬の使用と感染巣の除去、ドレナージなどが治療の中心となります。しかし、栄養管理は敗血症の治療の円滑な遂行と治療後の身体機能の維持に重要な役割を果たします。「栄養管理は敗血症から離脱してから」などと考えず、その他の治療と同時に開始すべきです。

参考文献

- 1) 横田美紀、吉岡成人. 重症感染症の急性期治療と血糖管理. *Diabetes Frontier* 22: 646-653, 2011-2012.
- 2) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン日集中医誌 20:124-173, 2013.
- 3) Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 25: 210-223, 2006.
- 4) Shou J, Lappin J, Daly JM. Impairment of pulmonary macrophage function with total parenteral nutrition. *Ann Surg* 219: 291-297, 1994.
- 5) Omura K, Hirano K, Kanehira E, et al. Small amount of low-residue diet with parenteral nutrition can prevent decreases in intestinal mucosal integrity. *Ann Surg* 231: 112-118, 2000.
- 6) Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. 各臓器で代謝のあり方は、それぞれ独特である. *ストライヤー生化学 第5版*. 入村達郎、岡山博人、清水孝雄 監訳. 東京化学同人、東京、2004、p857-p860.
- 7) 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法からの脱却～. *静脈経腸栄養* 24: 1027-1043, 2009.
- 8) Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. コレステロールの生合成はいくつかの段階で複雑に調節されている. *ストライヤー生化学 第7版* (入村達郎、岡山博人、清水孝雄 監訳). 東京: 東京化学同人、2013、718-727.
- 9) Weber JM. Metabolic fuels: regulating fluxes to select mix. *J Exp Biol* 214: 286-294, 2011.

- 10) Pierro A, Carnielli V, Filler RM, et al. Characteristics of protein sparing effect of total parenteral nutrition in the surgical infant. *J Pediatr Surg* 23: 538-542, 1988.
- 11) Ortiz Leyba C, Montejo González JC, Vaquerizo Alonso C. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: septic patient. *Nutr Hosp* 26(Suppl 2):67-71, 2011.
- 12) Hirasawa H, Oda S, Nakamura M: Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock. *World Gastroenterol* 15: 4132-4136 2009.