

術後回復プログラムにおける炭水化物負荷の重要性 ／重症患者への低カロリー-高タンパク質投与を実現するには？

日時:2019年2月14日(木)

会場:グランドプリンスホテル新高輪・国際館パミール

司会:岩手県立中央病院 院長

日本外科代謝栄養学会 周術期管理検討委員会 委員長 宮田 剛 先生

演者:神戸市立医療センター中央市民病院 麻酔科/NST 東別府 直紀 先生

1.重症患者の栄養療法のポイント

重症患者に対する栄養療法のポイントをエビデンスに基づいてご紹介します。

エビデンスに基づいた推奨としては、「早期経腸栄養 (ICU入室～48時間以内に開始)」、「**栄養障害が無い症例**;重症化初期の1週間は控えめ (消費エネルギーよりも少なめ) で良い」があげられます。**栄養障害がある場合**;まだガイドライン間で一貫していませんが、早期にエネルギー、タンパクを充足させた方が良いかもしれない、少なくとも害にはならないと考えられています。(図1)

重症患者の栄養療法のポイント

- 早期経腸栄養 (ICU入室～48時間以内に開始)
- 栄養障害が無ければ初期の1週間はエネルギーは控えめ
- 栄養障害があれば初期からEN+PNを使ってでもエネルギー、タンパクを十分投与してもよい

(図1)

重症患者の栄養ガイドライン

CQ1.経腸栄養の開始時期はいつが望ましいか？

A1.重症病態に対する治療開始後、可及的に24時間以内、遅くとも48時間以内に経腸栄養を開始することを推奨する (1B) (作成方法A)

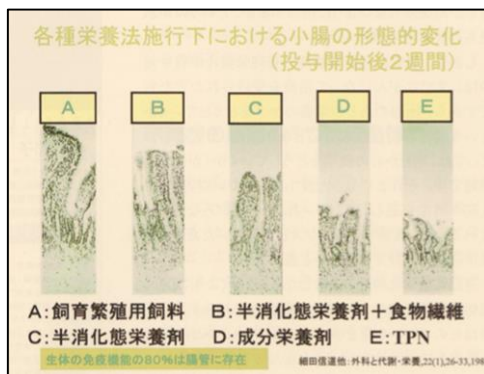
なぜ早期経腸栄養？

『If the gut works, use it! (腸を使えるときは腸を使い!)』

経腸栄養 (Enteral Nutrition, 以下EN) の効果としては、消化管に栄養を入れ、吸収すると、

①腸管表面の絨毛から栄養が摂れ、②腸管血流も増える→粘膜の萎縮を避け、腸管バリアの低下を防げる→全身の感染症を減らすとされています。腸管は全身の免疫機能の半分以上を占めるとされており、小腸に存在する“パイエル板”を保ち、IgAの分泌促進、リンパ球やマクロファージの機能を保つことが出来、全身の免疫反応が保たれることが分かっています。また、EN製剤を入れ、物理的に腸管内容が動くこと、栄養があることにより正常な腸内細菌が増え、病原菌は少なくなるという利点もあります。また、インスリンが少なくて済むともいわれています。逆に栄養を入れなかったら、腸管内容物が滞留し、病原菌が増え、酸化障害が強くなると考えられています。

(図2) これはラットの実験のスライドですが、左のAの通常の餌から右端のEの完全な静脈栄養にわけて、それによるラットの絨毛の違いを示しています。静脈栄養に近づくにしたがって、消化管の絨毛が減っていく事が示されていますね。なお、人間ではこれほど明確には示されていませんが、ENが遅れることにより、腸管からの栄養素の吸収が悪化する事は示されています。



(図2)

(ラット小腸構造並びにDAO活性に及ぼす経腸、経静脈栄養の影響に関する検討 細田 信道他:外科と代謝・栄養,22(1),26-33,1988)

24時間？48時間？

RCT	EN開始時間		結果
	早期	晩期	
Kompan 2004	6h以内	24h以降	早期群で肺炎↓ 胃残量↓
Kompan 1999	4.4h	37h	吸収能が晩期群で低下
Minard 2000	72h未満	胃蠕動再開後	特に差は無かった

(図3)

コホート: 48時間以内で予後改善 (Khalid, Vasken)、重症症例でより顕著。

早期っていつ？

EN開始は、早ければ早い方が良い、ICUに入ってから6時間以内が良いというデータもあるのですが、現実問題難しいですね。時間軸に関してのランダム化比較試験 (以下RCT) では、この三編 (図3) が代表的なものと思われます。

・6時間と24時間以降で比較 (Kompan 2004) しても、早期群で肺炎が減少したり、胃残量が少なくなります。

・4.4時間と37時間を比べても (Kompan 1999)、消化管の吸収能は晩期群で悪化しています。

・72時間と胃蠕動再開後の経腸栄養開始の比較ですと、特に差が無い (=72時間以内の経腸栄養開始は其れより遅い群と比較して利益がない) ので、少なくとも72時間以内では早期とは言えないと考えられます。

メタ解析 (種々の研究の結果を統合した解析) では経腸栄養開始は24時間以内が良いという結果はいくつかあり、たとえば日本版敗血症診療ガイドライン2016でも示されています。しかし、大規模観察研究で48時間以内の開始群で有意に予後が改善変わっているものが2編ありまして、本邦では、可及的に24時間以内、遅くとも48時間以内に経腸栄養を開始することを推奨しております。

なお、日本のICUでどのくらいの時間で経腸栄養が開始できているかという点、2014年の国際栄養調査の結果では、日本の平均開始時間は48時間を過ぎています。世界やアジア (世界30.2時間、アジア29.9時間) より日本は世界に比べて遅いと言わざるを得ません。この点、診療ガイドラインなどを通じて改善出来たらなあと思っています。

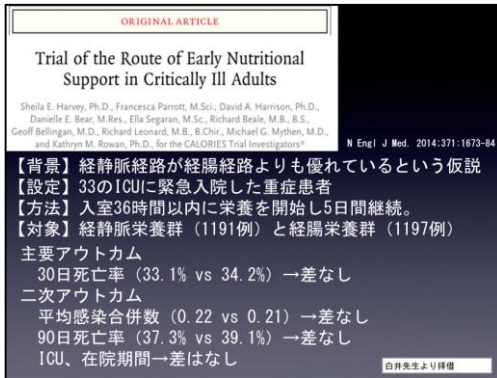
静脈栄養開始ではだめなのか？

栄養の補給により利益があるのであれば、早ければ静脈栄養 (Parenteral Nutrition, 以下PN) でも良いのでは? という意見もあると思います。

2014年と2017年に2編のRCTが出ています。対象は、早い段階で経腸栄養、若しくは静脈栄養を入れた重症患者での比較をしています。

・CALORIES trial

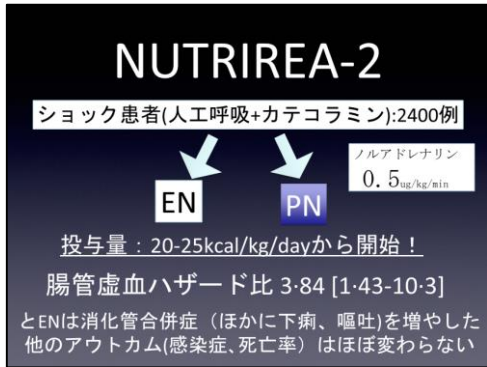
ショックに陥っていない重症患者を対象に、入室36時間ENもしくはPNを開始しました。なお、面白いことにPNの方がENより優れているのでは? との仮説をたてています。各群1200例ほどの大きな研究です。結果ですが、感染症発症を含むアウトカムにまったく差がありませんでした。(図4)



(図4)

・NUTRIREA-2

対象はショックの患者さん (人工呼吸を受けかつ昇圧薬を使っている症例) を、EN群、PN群に分けて、出来るだけ早くに栄養を開始しました。投与会資料ですが、**20~25kcal/kg/day!**です。ICUでのガイドラインの多くで、治療開始初期の1週間くらいはこれを超えない量を推奨されていますのでほとんど最終投与目標量ですが、これを**最初から投与した**研究です。なお、結果は消化管合併症以外には差がありませんでした。(図5)



(図5)

ショック時の患者さんの循環動態について

血圧低下時、消化管や筋肉などの血管は収縮し、頭や心臓に血液配分され、血圧を保ちます。この状況でENを開始すると、消化管の血管が開き、全身の血管抵抗が下がり、心拍出量がそれに対応して増えないと当然体血圧は下がります。そのため、ショックで血管収縮薬を増量している際などはENは開始しません。もちろん彼らも血管収縮薬の投与量が安定してから始めています。結果として、ENでは、消化管合併症が増えたのですが、それ以外のアウトカム(脂肪や感染症発症)は変わらなかった

NUTRIREA-2の結果は果たして我々の目の前の患者さんに適用できるでしょうか?

NUTRIREA-2の方ですが、カテコラミンの投与量がそうとう多い。もちろんそれ以上カテコラミンを増やさなくて良く、そこそこの血圧があるという状況で開始しているのですが、そんな患者さんに突然最終目標投与量のENを開始する事は日本の病院では行われていません。カテコラミンを使っている患者さんに対して突然最終ENを開始すると、腸管虚血を引き起こしてしまう可能性が指摘されています。そのため、

ある程度以上のカテコラミンを使用している患者さんでは、通常、低容量経腸栄養(trophic feeding)の適応になります。

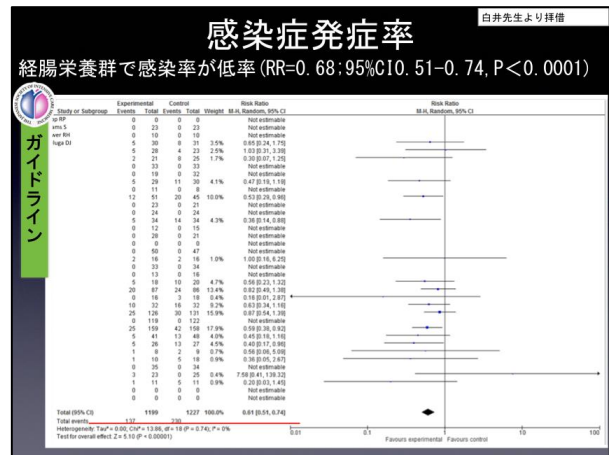
低容量経腸栄養とは、EN開始後のショックや腸管虚血を避けつつ腸管免疫能を保つ事を目的に20ml/hr(20kcal/hr程度、すなわち10kcal/kg/day程度)の少ない量でENを開始、継続するENの投与方法です。少なくとも、本邦ではICUでのENの開始時は、多くは20kcal/hr程度から開始していることが多いです。そのため、日本の患者さんとは状況が異なりますので、NUTRIREA-2の結果をそのまま当てはめられるとは言い難いです。

結局EN vs PN, 結局どちらを優先?

重症患者の栄養ガイドライン

CQ. 栄養投与ルートは、経腸と経静脈のどちらを優先すべきか?

A. 経腸栄養を優先することを強く推奨する (IA) (作成方法C) 死亡率は変わらないが、感染症を減少させる



(図6)

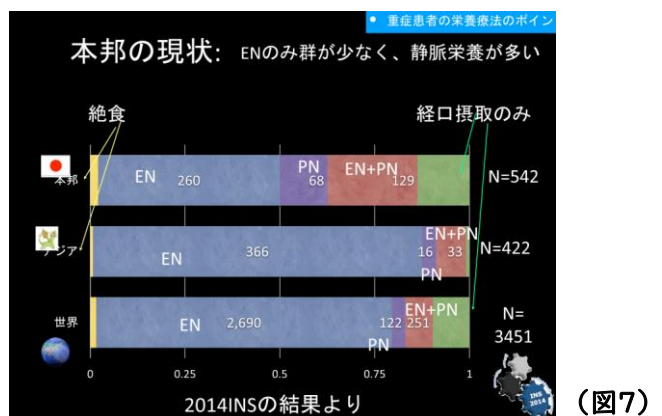
栄養投与ルートは、経腸と経静脈のどちらを優先させるべきか? 本邦のガイドラインでは、『**経腸栄養を優先させることを強く推奨させる**』となっております。経腸栄養の方が死亡率は変わらないが感染症の発生を減少させるとなっています。メタ解析した結果では、有意にEN群で感染症発症は少ないです。前述の二つの研究を含めたメタ解析でもENは感染症発症を抑制すると示されています(図6)。

本邦の現状は?

本邦でのEN実施率は低めです。(図7) 2014年の国際栄養調査の結果では、世界とアジアでは8割くらい(世界77.9%、アジア86.7%)はENだけです。しかし日本ではENのみは半分程度の患者さんで(47.9%)、PNだけ(12.5%)やEN、PN両方やっている(23.8%)というのが比較すると多い。このままでいいでしょうか?

ENを行うと、感染症発症率を減らすことは前述の通りです。また医療費を減らして行かざるを得ない状況ですがその点でもENは費用対効果が高い(1kcal/円程度)です。PNは1カロリーあたりの医療費が0.3~0.5kcal/円程度です。一人1日1000~2000円程度の違いかもしれませんが日本全体で見ると大きな違いになります。

医療費も安く、病棟に行っても管理しやすいENを優先すべきかなと思います。



(図7)

栄養障害がない患者さん、ある患者さんでは

必要な投与エネルギーに差があるのか？

あとのポイントとして、栄養障害がある群と無い群で投与エネルギーを変えるべきだとの意見があります。

1. 栄養障害が無い患者さんを対象とした研究

経腸栄養だけでエネルギーを投与した研究のまとめですが(図8)、投与が少ない群と多い群と二つに分かれています。先ほど出てきた低容量経腸栄養(20ml/hくらいの極端に投与エネルギー量が少ない研究)、消費エネルギーの60~70%まで抑えた研究(中等度のエネルギー制限群)、ほとんど最終目標量を投与した研究(消費エネルギー投与)の3種類に分かれると考えていますが、予後にはほとんど差がありません。Arabi先生の2011年のもので投与エネルギー量が少ない群で予後改善の報告もあるが、その後の2015年の同様の研究では予後に差は認めませんでした。また別の研究で、多い群でも神経学的予後のみ改善したとの結果もあります。

これらをメタ解析した結果、死亡率も差が無い、感染症も差が無い、他にもICU日数などでも全然差が無いという結果になりました。

それらの結果から、重症化以前に栄養障害が無い症例に関しては、初期の1週間の消費エネルギーに見合うエネルギー投与を目指すのを止めときましようということになっています。

重症患者の栄養ガイドライン

A4-2.1 重症化以前に栄養障害が無い症例→初期の1週間は消費エネルギーに見合うエネルギー投与量を目指すことを弱く推奨する。2D(作成法D)

本邦でのエネルギー投与の現状は？

ICUで、1日ごとの総エネルギー充足度(エネルギー投与量を最終エネルギー目標量で割った割合)はどうなっているかという(2014年国際栄養調査)、日本では、5、6、7日目でようやく50%超える、程度です。

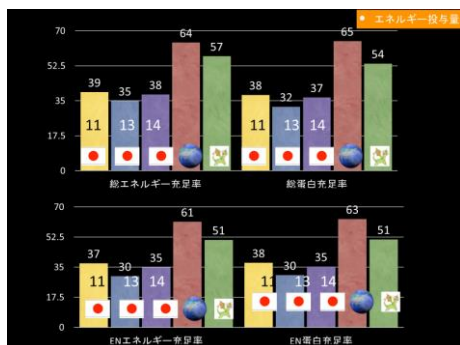
1週間で6-8割くらいを目指したいとのデータもあります。アジア、世界では80%を超えているが、実際は本邦ではICU入室12日後も超えていないという悲しい現実です。

(図9)ICU入って最初の12日間の平均のデータでは、本邦は、総エネルギー充足率は3割くらい、経腸栄養だけで頑張っているかという(平均34%)。日本では、エネルギーもたんぱく質も少なめであるということが言えます。

投与量は予後に影響するか？ (図8)

RCT	対象患者	エネルギー充足率		結果	
		投与量少群	投与量多群		
低容量経腸栄養	EDEN trial	ALI	25%	80%	少量で消化管合併症減少
	EDEN phase2	ALI	15.8%	74.8%	少量で消化管合併症減少
中等度のエネルギー制限	Arabi 2015	重症患者	46%	71%	差無し
	Arabi 2011	重症患者	59%	71.4%	投与少群で死亡率低下
消費エネルギー投与	Taylorら	頭部外傷	36.8%	59.2%	投与少群で神経学的予後良
	Desachyら	重症患者	72%	93.4%	投与量以外差無し

(図9)

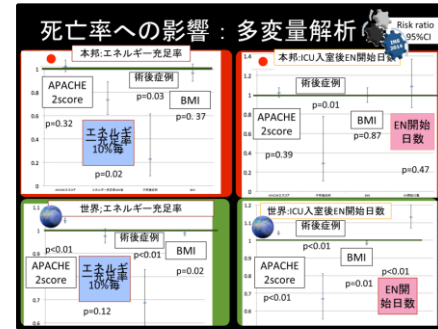


本邦でのエネルギー投与の予後への影響

国際調査のデータを用いてエネルギー投与量が死亡率に影響するか、計算してみました。(図10)

本邦ではAPACHE2スコア、BMI、は予後には影響しませんでした。それに対し、術後症例であることは生存と有意に関連しました。さらに、エネルギー充足率が10%上がる毎にオッズ比が0.7と死亡率が減っていきます。すなわち、本邦ではエネルギーをしっかりと入れる方が死にくい事と関連していました。なお、世界では、APACHE2スコア(重症度)は生死と当然関連します。術後症例は日本の場合と同様に影響する。しかし、エネルギー充足率は関連しませんでした、エネルギー充足率の影響に関しては世界と日本でだいぶ違います。

本邦ではエネルギーが多い方が死にくく、世界では影響しなかった。なんででしょうか？



(図10)

本邦と海外でのエネルギー投与の影響の違いはなぜ？

別の時期の国際調査データからまとめたものですが(Alberda C et al;intensive care medicine 2009)、BMI毎にエネルギー充足率が予後に与える影響が違ってきます。エネルギー充足率が高いことが生存率を上げることと有意に関連する症例群は、BMI25を切っている群("<20"、"20-<25")と、35を超える群("35-<40"、">=40")です。それら以外のBMIの症例群では有意な関連は認めません。すなわち、BMIによって差が出ている。

日本のICUでは75%がBMI25を切っています。世界では40%弱しかBMI<25はいません。これらにより、本邦と世界で、エネルギーの影響は違うのかな、と考えられます。

具体的な症例群での栄養障害の有無についてですが、日本のICUの症例では、平均BMIは22、年齢も60代後半です。世界の症例群と比較し、長期間の飢餓には耐えられない事が予想されますよね。

2. 栄養障害がある患者でのエネルギー投与の影響は？

栄養障害の患者さんを対象とした研究があります。BMIが25を切った群、もしくは35を超えた群について、エネルギーが死亡率に関係しそうな群について、初日から、ENとPNを用いて目標エネルギーと目標たんぱく質を投与達成した群と、ENのみで1週間頑張った群と比較したものです。

(A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial; Wischmeyer et al.Critical Care(2017)21:142)

重症患者の栄養療法ガイドラインを作る際には、栄養障害がある患者さんを対象としたエネルギー投与に関するRCTはありませんでしたが、観察研究では前述のAlberdaらのものがありました。これらから、本ガイドラインの推奨では、

重症化以前に、栄養障害がある症例では至適投与量は不明であるが、エネルギー負債が大きくなりすぎない程度に入れましょう、と玉虫色の表現にはなりますがまとめさせていただきました。

重症患者の栄養ガイドライン

入室後早期の経腸栄養の至適エネルギー投与量は？

A4-2 重症化以前に栄養障害がある症例では至適投与量は不明である。

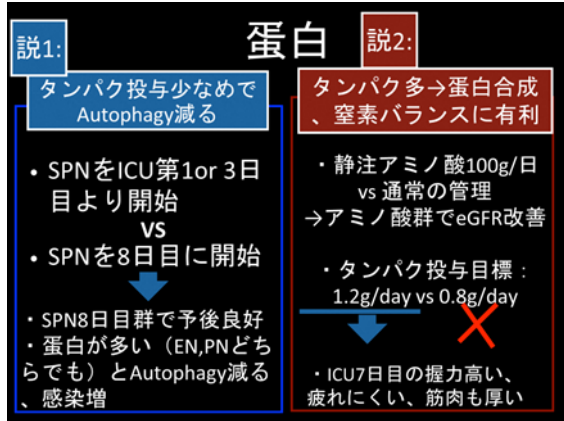
しかし、エネルギー負債が大きくなり過ぎない程度の投与量は必要である。(unknown field)

たんぱく質投与について

エネルギーよりもたんぱく質の方が重要ではないかと最近では言われております。重症患者の栄養療法ガイドラインでは、ちゃんとしたRCTが無いので不明であるとはされていますが、エネルギー投与が目標に達している場合は、1.2~2.0g/kg/dayのたんぱく質が喪失していると考えて入れましょうと、弱く推奨されています。

タンパク質投与の現在の概念は？

たんぱく質投与については、説が二つあり(図11)、多い方が良いのと、少なくても良いとの二つの考え方があります。



(図11)

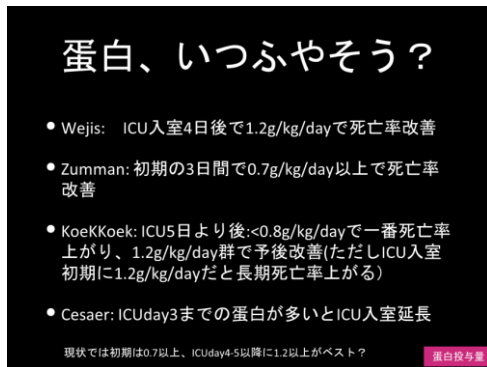
説1:初期のたんぱくが多い方が初期のオートファジーが減少し、感染が増えるので、たんぱくが少ない方が良いというもの

説2:たんぱくが多い方が蛋白合成時の材料が豊富、たんぱくが多い方が良いというもの。アミノ酸を入れることでの腎臓への負担を心配されますが、eGFRも悪くならなかったという研究もあります。また多い群で7日目の握力、筋力も高いというデータもあります。

現在のガイドラインでは、高めに推奨されています。少なくとも1.0g/kg/dayは超えないと窒素バランスはマイナスになってしまい、体からどんどん窒素が減っていくので、初期の3、4日ならまだ耐えられるかもしれませんが、1週間過ぎても蛋白が少ないと、どんどん筋肉が減っていき、予後に悪いだろうと言われています。

種々の研究まとめると、(図12)

- ・ICU3日目までのたんぱく質が多いとICU延長になる(Cesaer先生)、
 - ・ICU4日後で1.2g/kg/day以上で死亡率が改善(Wejis)、
 - ・初期の3日目で0.7g/kg/day以上で死亡率が改善した(Zumman)、
 - ・ICU5日後以降に0.8g/kg/day切ったら死亡率が上がり、1.2g/kg/dayでは死亡率が改善した(KoeKkoek)
- などがあげられます。これらからは、少なくとも、ICU入室3~5日以降はしっかり入れていた方が予後には良いのではないかと思います。



(図12)

どうやって大量のタンパク質を投与しよう？

ENプロトコル、特にVolume-based protocolのススメ

では、この量のたんぱく質を投与できますか？とくに、栄養障害が無い例で初期の1週間はエネルギー消費量の60-70%程度を目指している場合にエネルギーを入れすぎず、1.2-1.5g/kg/dayの投与が可能でしょうか？

投与量増加への方策として、最近Volume-based protocol(総投与量規定プロトコル)が効果があるといわれています。(図13)

・古典的ENプロトコル(投与速度規定プロトコル):たとえば20ml/hrと指示されると、そのまま20ml/hr維持、CT撮影やリハビリなどで中断後再開時は再び20ml/hで再開する投与速度を規定したプロトコル。

・Volume-based protocol(総投与量規定プロトコル);一日の総投与量を決めて、CT撮影やリハビリで途中中断した場合、中断の間に投与すべきだった分(例えば2時間40mL投与出来なかったなど)を計算し、投与速度を計算しなおして再開するというプロトコル。

古典的ENプロトコルの効果

古典的ENプロトコル有群をプロトコル無し群と比較したら、投与量は増えるし、教育効果もあがるし、早期に目標投与量を達成できるし、感染も減るデータまであります。

総投与量規定プロトコルの効果

総投与量規定プロトコル(Volume-based protocol)の場合、古典的プロトコルと比べても、さらに投与量は多くなる。エネルギー、たんぱく質の充足率もさらに多くなり、早めにたんぱく質投与目標を達成でき、筋肉の減少率を抑制するというデータ(FEED trial)もあります。筋肉量が減ると後々のQOLに影響しますので、是非避けねばなりません。

Volume-based protocol 総投与量規定プロトコル

- ・古典的ENプロトコル(投与速度規定プロトコル):
 - ・20ml/hを維持、中断後の再開時は20ml/hで再開
- ・Volume-based protocol:
 - ・一日総投与量を決め、途中中断した場合はその間に投与すべきだった分を上乗せして再開する。

(図13)

総投与量規定プロトコルの例(図13)

初日は25ml/h、初期は古典的ENプロトコルと同様、速度規定型です。翌日以降に総投与目標量を決めて投与します。一般的な投与量と思うのですが、20kcal/kg/day、たんぱく質1.2g/kg/day、これを投与しようと思うとなかなか大変です。

現在のEN製剤はたんぱく質4g/100kcal、ちょっと多めでも5.5g/100kcalです。たんぱく質1.2g/kg/dayにしようと思えば、通常のエネルギー投与量だと、**ミルクプロテインP-10**が、2~3包が必要です。このくらい足していくと何とか達成できる。

たんぱく2g/kg/dayという目標を通常のEN製剤で達成しようと思えば(図14)、**ミルクプロテインP-10**で、11包とか必要になります。ペプタメンAF®のようなたんぱく量が多い栄養剤(6.3g/100kcal)でも**ミルクプロテインP-10**を9包くらい、ペプタメン®インテンス(9g/100kcal)でも**ミルクプロテインP-10**を4包くらい足さないととても達成できません。(図16)

総投与量規定プロトコル(例1)

- 初日：25mL/hで開始
- 翌日以降：24時間での目標値を決定し、投与
- 例：エネルギー20kcal/kg/day, 蛋白1.2g/kg/day

	EN製剤4g/100kcal		EN製剤5.5g/100kcal	
50 kg	EN製剤1000mL+ ミルック77 77P-10 2包	21kcal/kg/day 1.2g/kg/day	EN製剤1000mL+ ミルック77 77P-10 1包	20.8kcal/kg/day 1.3g/kg/day
60 kg	EN製剤1200mL+ ミルック77 77P-10 3包	22kcal/kg/day 1.3g/kg/day	EN製剤1200mL+ ミルック77 77P-10 1包	20.7kcal/kg/day 1.28g/kg/day
80 kg	EN製剤1400mL+ ミルック77 77P-10 3包	20kcal/kg/day 1.33g/kg/day	EN製剤1500mL+ ミルック77 77P-10 2包	19.8kcal/kg/day 1.28g/kg/day

プロトコル

(図14)

総投与量規定プロトコル(例2)

- 初日：25mL/hで開始
- 翌日以降：24時間での目標値を決定し、投与
- エネルギー20kcal/kg/day, 蛋白2g/kg/day

	EN製剤4g/100kcal		EN製剤5.5g/100kcal	
50 kg	EN製剤800mL+ ミルック77 77P-10 7包	21.6kcal/kg/day 2g/kg/day	EN製剤800mL+ ミルック77 77P-10 6包	22.4kcal/kg/day 2.1g/kg/day
60 kg	EN製剤800mL+ ミルック77 77P-10 9包	19.3kcal/kg/day 2g/kg/day	EN製剤900mL+ ミルック77 77P-10 8包	20.3kcal/kg/day 2.16g/kg/day
80 kg	EN製剤800mL+ ミルック77 77P-10 11包	19.3kcal/kg/day 3g/kg/day	EN製剤1100mL+ ミルック77 77P-10 11包	19.8kcal/kg/day 2.13g/kg/day

プロトコル

(図15)

高たんぱくを達成には プロテインパウダー

- 当院ではペプタメンAF(6.2g/100kcal)も採用していますが、高たんぱく投与の際はやはりミルクプロテインP-10が必要
- エネルギー20kcal/kg/day, 蛋白2g/kg/dayの例
- 高濃度タンパク製剤ペプタメン(AF、インテンス)でも必要

	EN製剤6.3g/100kcal		EN製剤9g/100kcal	
50 kg	EN製剤900kcal+ ミルック77 77P-10 4包	21.2kcal/kg/day 1.93g/kg/day	EN製剤900kcal+ ミルック77 77P-10 2包	19.6kcal/kg/day 2.0.2g/kg/day
60 kg	EN製剤1000kcal+ ミルック77 77P-10 6包	21.2kcal/kg/day 2.05g/kg/day	EN製剤1100mL+ ミルック77 77P-10 3包	20.3kcal/kg/day 2.15g/kg/day
80 kg	EN製剤1200kcal+ ミルック77 77P-10 9包	19.5kcal/kg/day 2.07g/kg/day	EN製剤1400mL+ ミルック77 77P-10 4包	19.5kcal/kg/day 2.08g/kg/day

プロトコル

(図16)

Pep-UPプロトコル;総投与量規定プロトコルの代表

(図17) 投与形式を、“**食べない(NPO)**”、“**少量だけ(Tropic Feeds)**”、“**Volume based feeds**”に分けて、“Volume based feeds”は、時間当たりではなく24時間投与量で計算し、投与していきます。

その際のポイントがいくつかあって、①看護師が観察して耐えられるかを見ましょ、②開始時は、栄養剤はホエイペプチドベースのものを使用しましょ、③それで足りない分は、ホエイプロテインのサプリメントを利用しましょ、4胃内容量の評価、胃蠕動薬を使って腸管耐用能を高めましょ、とされています。

Pep-UP プロトコル (volume based protocolの代表)

- 概念
24時間投与量を設定したENプロトコル
- 要素
1. 投与形式 **NPO** **Trophic Feeds** **Volume-Based Feeds**
 2. **Volume-based feeding**: 時間当りの設定、24時間で目標投与量
 3. 看護師の観察が重要
 4. 半消化態/ホエイペプチドベースで開始
 5. **ホエイ蛋白サプリメントの補充**と必要に応じ腸管蠕動薬
 6. 胃内残量の評価により積極的にEN忍容性を上昇させる。

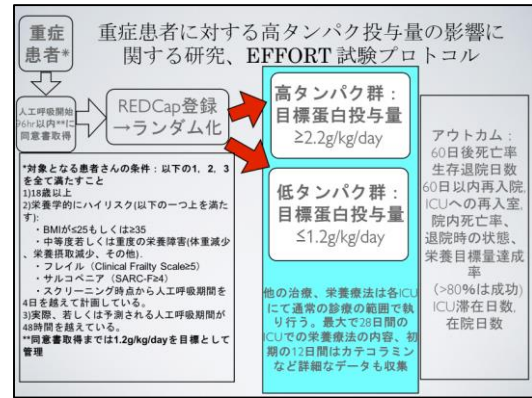
プロトコル

(図17)

EFFORT trialとミルクプロテインP-10の関係(アカデミックCOI?)

このミルクプロテインP-10という製品ですが、私が**ミルクプロテインP-10**が欲しいなと思った理由の一つが、現在行っているEFFORT trialです。

本研究は、重症患者を二群に分けて、高たんぱく質群は目標たんぱく質摂取2.2g/kg/day以上、通常たんぱく質群1.2g/kg/day未満に分けて予後に差があるかを見るRCTです。高たんぱく質群でたんぱく質補給にプロテインパウダーが必要でしたが、亜鉛などの添加物のない純粋なタンパク質製剤が当時なかったんです。それを相談すると**アイトウ株式会社**の位田社長がすごいスピードで作ってくれました。(なお、EFFORT TRIALは参加施設をまだあと1-2年は募集していますのでご興味ある方は是非、東別府beoshigotoyo@gmail.comまでご連絡ください)



(図18)

ホエイ100%であるミルクプロテインP-10の特徴

ミルクプロテインP-10はホエイ100%ですので通常のタンパク製剤よりも胃からの排泄、腸管からの吸収が早いと考えられています。亜鉛などの添加が無いのでたくさん投与でき、**ミルクプロテインP-10**ならば、一日10包でも可能です。

また、亜鉛が多すぎると銅の吸収を抑制し、貧血などにつながることは皆さんご存じの通りです。亜鉛などが入っている製剤で6包とか使うと、採血などで確認する必要があります。また本製剤はBCAAも豊富なので、ICU以外でも効果が高いと思います。さらに、院内全体のNSTを診ていますと、高度肥満の患者さんに現体重の1.5g/kg/dayを入れることは非常に大変です。タンパク製剤をどんどん使って行かないととても達成できないですので、やっぱり**ミルクプロテインP-10**などの混ぜ物のないタンパク製剤は必要かなと思います。

ミルクプロテインP-10の特徴

- **ホエイ100%**
- →吸収がよく、胃からの排泄も早い、リハビリにはおそろく良い
- 亜鉛などの添加なし
- →多く処方しても銅の吸収不良や亜鉛過剰など無し
- 意外と安い



(図19)

なぜホエイ?

- 吸収が早いホエイ2時間 vs カゼイン8時間
- BCAA豊富(ミルクプロテインは30%がBCAA)

	生物価	正味たんぱく質利用率	たんぱく質効率
ホエイプロテイン	104	92	3.2
カゼイン	77	76	2.5
大豆たんぱく質	74	61	2.2

ちなみにホエイはリハビリ時には通常のタンパク質に比べ、筋力が有意に増え、プレアルブミンも高く(PMID:29252150) 歩行距離も長く(PMID:26208743)

(図20)

プロトコル

前半のまとめ

栄養障害が無い症例は、たんぱく質を十分に、栄養障害がある症例は、エネルギーとたんぱく質を十分に投与しましょ。そのためには、ENプロトコルを用い、必要時には余分な添加物のないタンパク製剤を用い、また可能であれば、総投与量規定プロトコルを用いましょ。(図18)



2. ERAS®, とくに炭水化物負荷について

ERAS®っていったい何?

ERAS®とは、術後回復強化プログラム、スウェーデンで開始されて、どんどんひろがっていきました。

古典的管理では、患者さんは手術の後は、ダメージを受けているので、しばらくの間は寝て、食事せず、おとなしく動かずにいました。痛みやストレスも多く、輸液も多く術後の浮腫も多かったため腸管蠕動が悪く経口摂取も進まず、退院が遅かった。

ERAS®での管理; 1術前の過剰な絶飲食を見直して手術2時間前までの炭水化物含有飲料の内服、2術後も早めに経口摂取再開、3早期のリハビリ開始、4硬膜外麻酔を行って麻薬を減らす、5手術前のカウンセリングで患者さんの不安を減らし、禁煙、禁酒などで状況を良くしてから手術に臨みます。他にもありますが(図21)を参照してください。

術前に炭水化物を負荷して糖代謝を改善して、輸液を減らして、硬膜外麻酔で鎮痛し麻薬を減らしてリハビリも早いため腸管が動き出す時期が違いますので、全体的に良いサイクルを作って早期に回復し、退院してもらいましょう。というものです。



(図21)

ERAS®の臨床的な効果

メタアナリシスの結果では、入院期間はERAS®群の方が少ない、合併症もERAS®群の方が少ない、そして死亡率、再入院率は差がないので、早めに退院するけど無理な退院ではないという事が分かっています。

経済的な効果

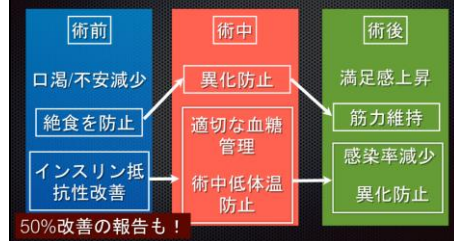
ニュージーランドの例では、ERAS®管理群で患者1名あたり6,900\$NZのコストカットにつながったという結果が出ています。2016年のコクランレビューでも(図22)、ERAS®を行ったら、6,300ドル安くつくという事が報告されていますし、軽度の合併症は減少して、在院日数も2日減るとの結果が出ていますので、やはりERAS®もしくはそれに準じた管理を実施するべきかと思えます。

(図21) ERAS®の具体的な内容ですが、これだけ項目はたくさんありますのでこの炭水化物負荷だけお話しします。



(図22)

経口炭水化物飲料補水の効果



炭水化物負荷の利点

従来の手術前の絶飲食による飢餓によって、ミトコンドリア機能異常が起きて、糖利用障害が起きる、手術自体でも炎症が起こって、免疫を低下させる、この炎症によっても高血糖が起きて、参加障害も生じ、これらで異化亢進が起こると考えられています。しかし術前炭水化物負荷によって、長時間の絶食を避け飢餓を抑え、ミトコンドリア機能異常を抑えることで糖利用障害を抑え、異化抑制により筋肉を維持できる可能性があります。

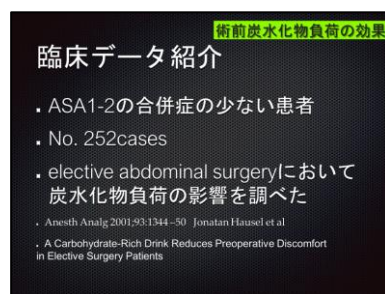
(図23) また術後のインスリン抵抗性を改善することで炭水化物負荷でインスリン抵抗性が50%くらい改善したという報告もあり、血糖管理も楽になります。血糖が高いと、白血球の働きも落ちて感染も増えます。インスリンを入れても低血糖になったりします。

臨床データの紹介 インスリン抵抗性と蛋白分解

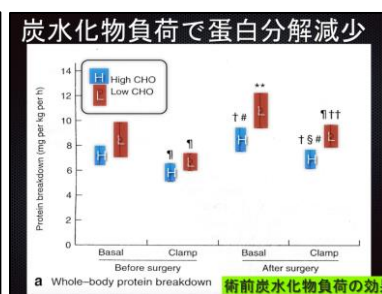
(図24, 25, 26, 27) 252人の患者さんで、予定の大腸切除手術でみたところ、炭水化物負荷少群では、炭水化物負荷多群よりも、たんぱく質分解が多いという結果が出ています。たんぱく合成に関してはあまり差はありません。

(図28) 炭水化物負荷とインスリンについては、術前に炭水化物を入れることによって、当然血中インスリン濃度が上がります。飲んで40分、90分で上がりますが、麻酔導入時には差はありません。

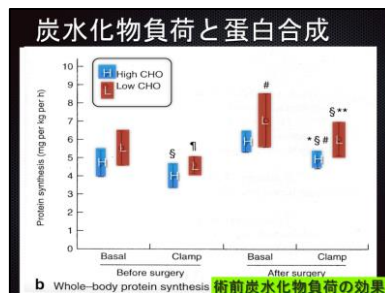
手術3日後のインスリン抵抗性が改善する、別のデータですが、炭水化物負荷によってグリコーゲンの減少を抑制できた、また、1週間後の筋肉の減少も抑制されたとされています。(Henriksen MG, Acta Anaesthesiol scand. Feb; 47(2): 191-0, 2003)



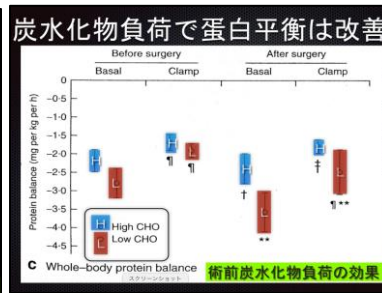
(図24)



(図25)



(図26)



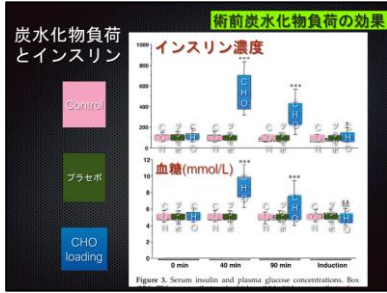
(図27)

症状への影響

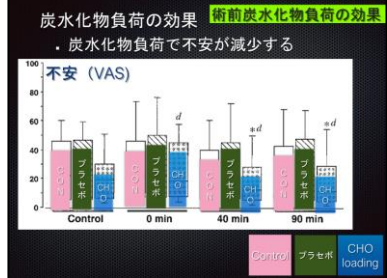
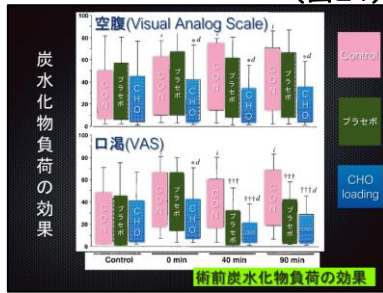
(図29, 30) 患者さんの症状への影響としては、炭水化物負荷群は空腹を有意に減らし、のどの渇きについては傾向としては低くなっています。また不安、吐き気、嘔吐も減らします。

また、12.5%炭水化物摂取により、手術後の心因性的な状態や臨床的状態が改善しました。

(図28)



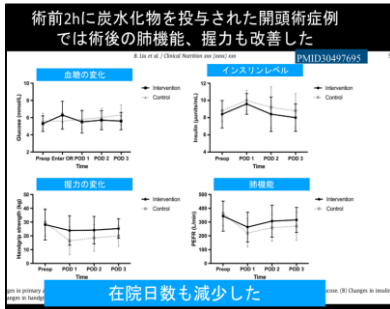
(図29)



(図30)

最新のデータ

(図31) 2018年に出た一番最新のデータですが、中国のデータです。手術2時間前までに炭水化物を飲んだ場合、血糖やインスリンは意外と差がないのですが、握力や肺機能が保たれた、在院日数も減少したと報告されています。



(図31)

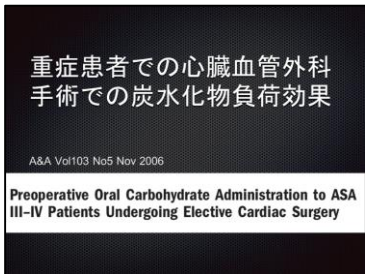
炭水化物負荷のまとめ

手術2時間前までの炭水化物負荷は、たんぱく質バランスが改善し、血糖コントロールも良くなり、空腹、口渇、不安感も改善します。

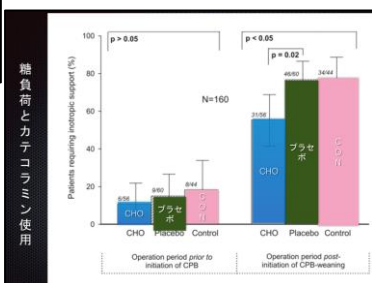
重症患者では?

心臓血管外科での報告が二つあります、(図32)一つは、血糖では差がない、インスリン投与量も差がない。しかし、糖負荷と人工心肺離脱時のカテコラミン使用について見た研究です。(図33)人工心肺を使って心臓を止めて手術を行ったあと、再度心臓を動かす際にカテコラミン(昇圧薬)を使います。その量がなぜか炭水化物群が少ない。おそらくですが、グルコースインスリン療法、すなわち糖とインスリンを投与することにより、細胞内にグルコースを入れて、心筋などにエネルギーを入れると予後がよくなる事を期待する概念の効果を示したのかもしれませんが。

(図32)



(図33)



さらに2017年のデータですが、炭水化物を術前に入れたのとは別に、点滴でn-3系の脂肪酸を入れています。n-3系の脂肪酸(魚油など)は炎症を抑える事が知られており、術後の心房細動発症を抑えます、炭水化物、n-3系脂肪酸投与を両方やってみたらどうなったかという研究です。ICUでのカテコラミン使用は、コントロール群より炭水化物負荷群で有意に少ない。術後心房細動は炭水化物負荷では全く影響ないですが、魚油では有意に減りました。術後感染については両方やった群で減少しました。少なくとも炭水化物負荷で、人工心肺離脱だけじゃなくICUでもカテコラミンが少なくなったということです。(Preoperative carbohydrate load and intraoperatively infused omega-3 polyunsaturated fatty acids positively impact nosocomial morbidity after coronary artery bypass grafting: A double-blind controlled randomized trial: Nutrition Journal 16(1):24 April 2017)

メタ解析の結果、ガイドラインでの推奨

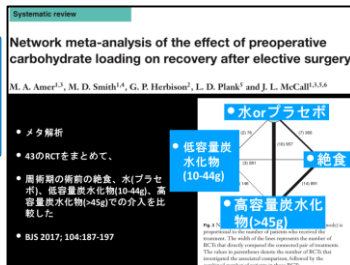
コクランレビュー(2014年)では、炭水化物内服群で、細かいのですが、0.04~0.56日、早く帰宅できるとしています。ESPEN外科手術ガイドラインですが、術前の炭水化物を用いた代謝準備は効果があるか?推奨2で、不安を含む不快感を減少させるために、前日夜から絶食するのではなく、炭水化物療法をするべき、とされています。推奨度0ですが、術後のインスリン抵抗性や在院日数を改善するために、大手術を受ける症例では考慮できるとされています。

2018年12月に出版されたのですが、日本外科感染症学会が、創部感染症(Surgical Site Infection, SSI)に関する周術期管理ガイドライン(2018)を出しています。

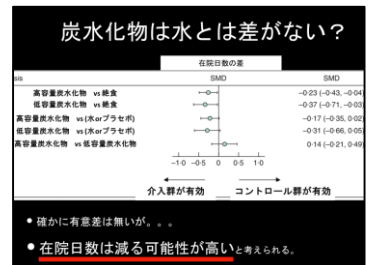
CQ:術直前の炭水化物負荷は、SSI予防に有効か

推奨;単独では炭水化物の負荷はSSIの予防としては有用性は認められない

確かにその際のメタ解析では創部感染には効いていません。しかし、これまでお話したような、不安や不快感の抑制、耐糖能の抑制など、様々な利点がありますので、炭水化物負荷自体は必要かと私は考えます。



(図34)



(図35)

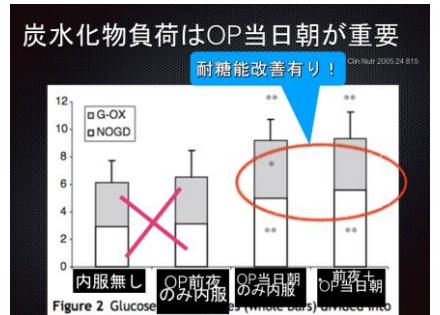
最新のネットワークメタ解析について(図34,35)

4群の介入法を比較した最新のネットワークメタ解析が発表されました。その4群は、“水またはプラセボ”、“術前の絶食”、“少量の炭水化物”、“多量の炭水化物”です。その結果として、炭水化物(高容量、低容量)と絶食の比較では、炭水化物負荷群で有意に在院日数が少なくなっています。それ以外、炭水化物の高容量と低容量の比較は差が無さそうです。炭水化物(高容量、低容量)と水の差は有意ではないですが、安定して介入群が有効な結果が多いため、在院日数は減る可能性が高いのではないかと個人的には考えています。

炭水化物負荷の安全性

麻酔科医の中には、術前2時間前までに水を飲むことに抵抗がある方もいます。

しかし、炭水化物負荷は、手術当日の朝飲むことが重要です。



(図36)

(図36) “内服無し”と、“前日だけ”大変な思いして4本くらい飲んだだけの群は比較すると効果がない。“前日と当日朝”、“当日朝だけ”群では、耐糖能を改善しています。そのため、当日の朝、手術前2時間前までにアクアファン®MD100などで炭水化物を摂ることが重要です。

ESPENのガイドラインでの推奨

CQ術前の絶食が必要か？

推奨;深夜からの絶食はほとんどで必要ない、誤嚥のリスクが無くて手術を受ける症例で、手術の2時間前まで清澄水(脂肪やたんぱく質を含んでいない糖分が入っているだけの水分)を内服するべきである。固形物(軽食)は、6時間前まで許容されるべき。

念のためですが、この場合の固形物は軽いものであり、かつ井とかは8時間前はあけましょう。

各国の術前絶食のガイドライン

日本麻酔科学会のガイドライン;(軽食や高脂肪、肉類に関する固形食の)データが無く推奨作成出来ない様です。

ヨーロッパについては、清澄水にミルク入りの紅茶が入っているなどの違いはありますが、だいたい、アメリカと一緒に、清澄水は2時間前までに、母乳は4時間前まで、牛乳や軽い食事は6時間前、高脂肪食や肉類は8時間前となっています。

絶食が長時間と、2-3時間程度の短時間絶食で比較すると、胃内容の容量は全く差がないんです。8時間完全に飲食を止めることのメリットはない。やっぱり2時間前まで炭水化物を飲んだ方が様々な点のメリットがあります。無駄な長時間の絶食はやめましょう。

- ・24時から朝7時までは絶飲食、朝7時に胃の大きさを測定
- ・その後アクアファン®MD100を400mlを内服し、15分ごとの胃内容を測定しました。

胃内用計算式:

$$\text{Volume(ml)} = 27.0 + 1.46 \times \text{Right-latCSA(cm}^2) - 1.28 \times \text{age(yr)}$$

(図40)朝の内服15分後、推定で570mlくらい、時間が経つにつれて減っていき、1時間45分くらいでOKくらいになり、2時間経つとほぼ無くなってます(図41)。以前の当院の研究での水群と比較すると、水の方が早いんですが、糖分もないし、浸透圧も低いからです。

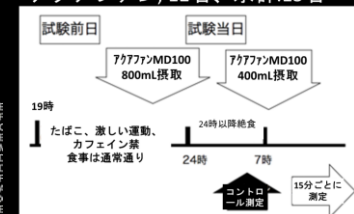
胃排泄時間は水で中央値が1時間くらい、アクアファン®MD100は中央値1.5時間、でも2時間以内には全員出ているので使う分には安全かなと思います。そもそも患者さんは夜中0時から朝7時までにはちびちび400ml飲むように言われているんですね、この研究では、2~3分くらいで一気に400ml飲んでもらいました。そんなに一気に飲みすぎる人なんて普通はないと思いますので、まず普通に使う分には問題ないかなと思います。

結論としてアクアファン®MD100は、本邦で唯一ERAS®の基準に準拠した飲料です。12.5%の炭水化物を摂れ、浸透圧も少なく安全性にも問題ありません。僕も全ジュの研究の被検者もしましたが味も問題なく飲みやすい飲料です。

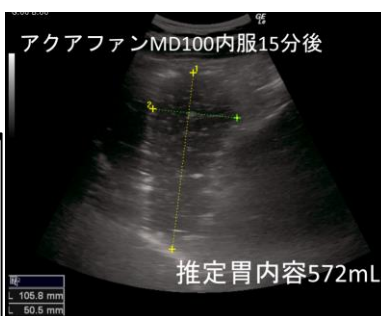
(図39)

胃内容排泄試験を行いました

- 対象: 健康な成人
- アクアファン; 12名、水群: 15名



(図40)



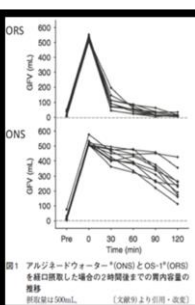
(図41)

(図37)

炭水化物負荷の製剤は?

- ・Oは炭水化物の量はごくわずか
- ・Aは手術の2時間前は厳しい。

胃内容排泄に関わる因子: 浸透圧、タンパク、脂質含有



(図38)

本邦での炭水化物負荷のための製剤

(図37)本邦の炭水化物負荷のための製剤、いろいろと在るのですが、A(A社製)は、たんぱく質も入っているのでもちよっと胃からの排出が遅いです。たんぱく質が入っているもの、浸透圧が高いもの、エネルギーの多いものは胃から出て行きにくいとされています。実際、脂物の料理なんか食べたらお腹もたれますよね。それに対してO(O社製)は、エネルギーが少ないので出ていきやすいですが、エネルギーが少ないのでこれまでに申し上げた代謝への影響が少ない。

ヨーロッパではpreOp®(Danon Nutricia社)が使われています。其れと成分がほぼ一緒なのが、アクアファン®MD100です。すしカリウムが少なめ、塩分多め、浸透圧はpreOp®と比してもさらに低めです。

本邦での炭水化物製剤の安全性

(図38)A(A社製)とO(O社製)の比較下研究があります。Aは2時間経ってもちよっと残っていきそうですが、Oは1時間くらいで出ていっている。それで日本ではOが良く使われているのかなと思います。

アクアファン®MD100の安全性を評価しました(図39)

- ・検査前日19時から、たばこ、運動、カフェインは中止、食事は通常通り。
- ・検査前日19~24時の間にアクアファン®MD100を800ml飲んでもらって、

後半のまとめ

ERAS®は、軽度の合併症を減らし、在院日数を減らします。手術2時間前までの炭水化物負荷は、耐糖能は改善、不安や口渇を改善しますし、在院日数も減少します。どうせERAS®やるなら、せつかく炭水化物負荷のできる製品(アクアファン®MD100)があるので使ってください。

なお、今回の内容の多く、および其れ以上の内容が2019年4月および7月に発売される

インテンシビスト「栄養療法アップデート」前後篇に収載されていますので、是非ご覧ください。(COI;東別府がゲストエディターをしています)

また重症患者の栄養療法ガイドラインダイジェスト版も出版されています。PDFと違って、大変読みやすいです。

(COI;小谷穰治先生と東別府で編集しています)どちらも冊子も多数売れても東別府に追加の収入はございません。

是非ご一読いただけましたら幸いです。

