

図 12-2-3 肺高血圧症患者の心エコー図(左室短軸像)

A: 肺動脈性肺高血圧患者(57歳女性)の治療前心エコー図。右心カテーテル所見は、肺動脈圧 90/30(50)、心拍出量 3.22、心係数 2.19、肺血管抵抗 1,060.2、肺動脈楔入圧 6。三尖弁逆流ドプラ波形から計測された右室-右房圧較差( $\Delta P(TR)$ )は 81.3 mmHg であった。WHO class IV  
 B: 肺動脈性肺高血圧の治療経過中の心エコー図(シルデナフィル 60 mg/日投与開始 23 日後)。 $\Delta P(TR)$ は 46.7 mmHg、WHO class IIに改善した。治療により、RV(右室)拡大の改善と IVS(心室中隔)扁平化の改善、LV(左室)拡張制限の改善が認められる(著者自験例)

三尖弁逆流による収縮期雑音も聴取される。症状の進展は、肺動脈圧の上昇→右室の拡張・肥大→右心不全→静脈圧の上昇(頸静脈の拡張)→心拍出量の低下(右心不全+左心不全)と考えられる。重症度の評価および治療効果の判定には、WHO(世界保健機関)心機能分類、6分間歩行試験(6MWT)、BNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)値、尿酸値などが有用である。

#### ■ 診断

- ① PHの診断のゴールドスタンダードは右心カテーテルによって行われる。安静時の平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上のときには PH と診断される。右心カテーテルでは心内シャントがないことの確認も重要である。なお、慢性肺疾患(COPD、間質性肺炎・肺線維症、肺結核後遺症など)においては、安静時の平均肺動脈圧が 20 mmHg 以上のとき PH と診断される。
- ② PAHの診断においては、上記 1)に加えて、肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以下であることが必要となる。さらに臨床分類における鑑別診断、および他の肺高血圧をきたす二次性肺高血圧症の除外診断が必要となる。
- ③ 肺血流シンチグラフィでは、IPAHにおいては正常パターンもしくは肺区域に一致しない不規則な斑状血流欠損像を示す。区域性血流欠損を認めないことが慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)との鑑別において重要となる。
- ④ 心エコーでは、ドプラ法における三尖弁収縮期圧較差( $\Delta P(TR)$ )の増大(40 mmHg 以上)、右室・右房の肥大および拡大、心室中隔の扁平化ないし左室側への圧排と奇異性運動、左室拡張末期径の低下などが認められる(図 12-2-3)。なお、 $\Delta P(TR)$ はあくまでスクリーニング検査として有用であるが、確定診断には右心カテーテルが必須となる。確定診断および臨床経過の把握には、肺動脈圧のみではなく心拍出量、肺血管抵抗を評価する必要があり、 $\Delta P(TR)$ のみでは肺高血圧の病態を正確には評価しえない。

- ⑤ 胸部 X 線写真にて肺動脈本幹部の拡大および末梢肺血管陰影の狭小化が認められる。
- ⑥ 心電図にて右軸偏位、 $V_1$ での  $R/S > 1$ 、 $V_5$ での  $R/S < 1$ 、不完全右脚ブロックといった右室肥大の所見に加え、 $V_1 \sim V_4$ での陰性 T 波、肺性 P 波などが認められる。
- ⑦ 動脈血ガス分析では、軽度の  $PaO_2$ の低下とともに動脈血二酸化炭素分圧( $PaCO_2$ )の低下がみられることが多い。しかし  $PaO_2$ は正常のこともある。肺機能検査においては、肺拡散能の中等度以上の低下がしばしば認められる。心拡大による軽度の肺活量低下も認められる場合がある。
- ⑧ 血液検査では、PAHに特異的検査所見はなく、あくまで二次性肺高血圧症のスクリーニングとして行われる。PAHの一部では、ESR(赤血球沈降速度)亢進、抗核抗体陽性化、 $\gamma$ グロブリン高値を認める。膠原病に伴う肺高血圧症との鑑別のために、血清補体価や各種自己抗体の測定も重要となり、膠原病のいずれの診断所見も満たさず、かつ他の PAH が鑑別できた場合には IPAH と臨床的に診断される。また、BNP 値や尿酸値は右心負荷の重症度を反映する。
- ⑨ PAH を対象とした厚生労働省特定疾患治療給付対象疾患としての改定認定基準が、2009 年 12 月に厚生労働省特定疾患呼吸不全研究班により作成されたが、右心カテーテルによる診断が必須となっている。

■ 治療と薬理メカニズム 治療の目的は、肺血管への選択性の高い薬剤にて肺血管の収縮を解除すること、さらに、肺血管構成細胞の増殖を抑制し肺血管リモデリングを改善することにある。PHにおいては、肺血管における  $PGI_2$ (プロスタサイクリン)系の作用機序が抑制され、また NO(一酸化窒素)系の抑制(PDE5の活性化)、エンドセリンの活性化が認められる。その結果、肺小動脈の収縮とともに、構成細胞の増殖が引き起こされる。よって、これらの生理活性物質を介した薬剤を用いることで肺血管平滑筋の弛緩、細胞増殖の抑制をはかる。しかし現在の臨床現場

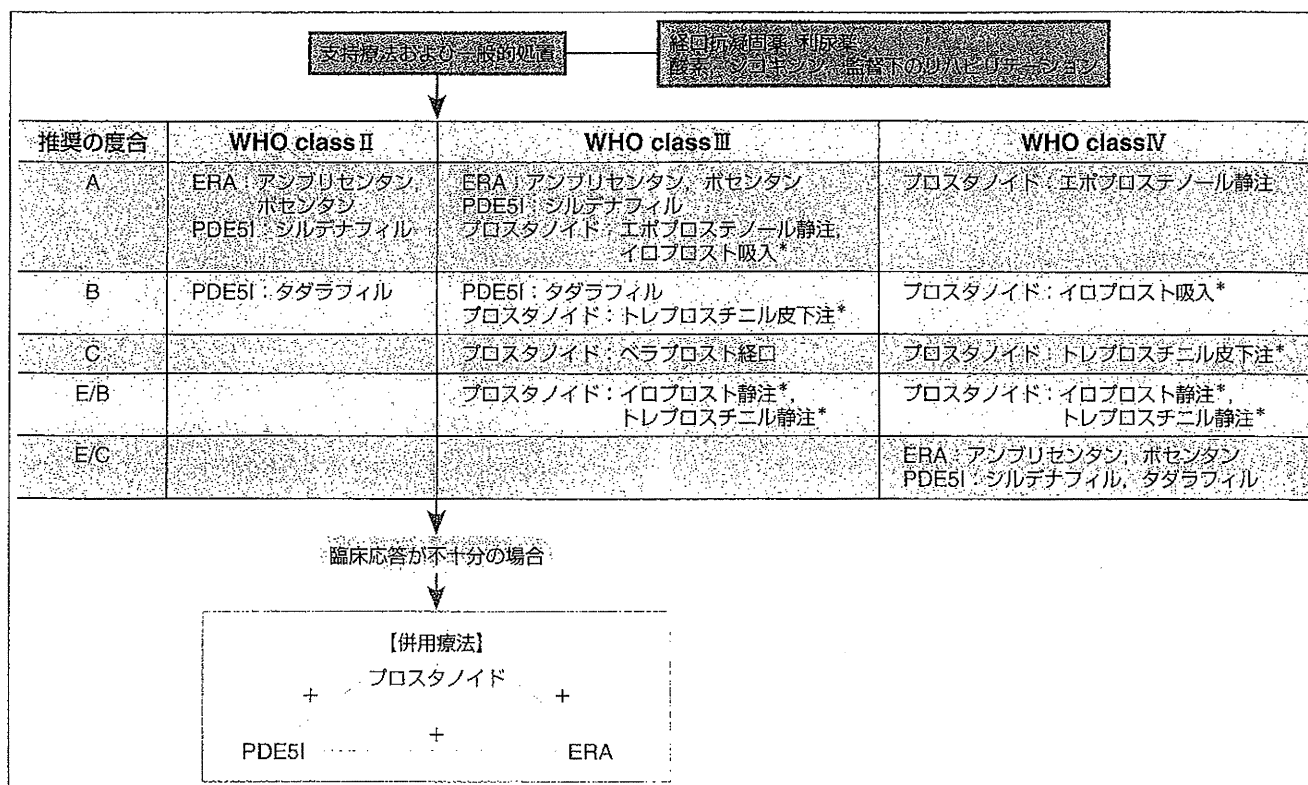


図 12-2-4 肺動脈性肺高血圧症(PAH)のエビデンスに基づく内科的治療アルゴリズム

推奨の度合=A: 強く推奨, B: 通常の推奨, C: やや推奨, E/B: 専門家の意見のみに基づく通常の推奨, E/C: 専門家の意見のみに基づいてやや推奨

\*: 2011年4月現在で、日本において未発売の薬剤

ERA: エンドセリン受容体拮抗薬, PDE5I: ホスホジエステラーゼ5阻害薬 (Dana Point 分類, 2008) (文献2を改変)

では、肺高血圧治療薬にて肺血管拡張効果は認めても、細胞増殖の抑制、肺血管リモデリングの抑制を十分に期待するまでにはいたっていない。ここでは、重症度から臨床現場で問題となりやすいPAHに対する治療について述べる。

#### 支持療法および一般的処置

支持療法としては、肺動脈での二次的血栓形成を防止する目的でワルファリンによる抗凝固療法が推奨される。さらに、利尿薬、ジギタリス製剤を投与する。右心不全に対するジギタリス製剤の有効性に関しては、必ずしも意見の一致をみていないが、不整脈の出現に十分注意しつつ投与されることが多い。また、病状の進行に伴い心拍出量が低下するため、たとえPaO<sub>2</sub>の低下はなくとも、組織低酸素の指標となるPvO<sub>2</sub>値(右心カテーテル時の肺動脈血から測定)が低下する。このため、組織低酸素の改善のために長期酸素吸入(在宅酸素療法)を施行する(わが国における在宅酸素療法の保険適用は、肺高血圧症を認める場合にはPaO<sub>2</sub>値によらず認められる)。症状が進行し、右心不全症状をきたした場合には、安静度を強めるとともに、利尿薬の追加投与を行う。著明な肺高血圧のため十分な心拍出量が出せず、体血圧が維持できない場合には、ドブタミン(ドブトレックス®注)やドパミン(イノバン®注)の投与も行われる。なお、PAHの確定診断がなされた後の治療ストラテジーとしては、まず支持療法および一般的処置を行い、引き続き特異的薬物療法としての肺血管拡張療法を行う。図12-2-4にPAHに対する治療アルゴリズム(ダナポイント分類, 2008)を示す。

一般的処置としては、日常生活における活動全般に関す

る助言とともに、付随する不安にも十分対処する。患者支援グループへの入会を含めた心理的・社会的支援も重要である。また重症度によるが、監督下での運動リハビリテーションも考慮する。

#### 肺血管拡張療法

PAHに対する肺血管拡張療法においては、いかに肺血管に対する選択性の高い血管拡張薬を病期に応じて的確に用いるかが重要なポイントとなる。

右心不全の急性期で、著明なPHのため心拍出量が低下し、体血圧が維持できない場合には、一般治療とともにドパミンやドブタミン投与を行う。右心不全急性期に、新規に、エポプロステノール(フローラン®注)などの血管拡張薬を開始することは、容易に全身血圧の低下を招くため禁忌となる。血管拡張薬は右心不全の急性期を乗り越えた後に、全身血圧や尿量の維持に注意をはらいながら慎重に開始する。

WHO class IIおよびWHO class IIIでは、PDE5阻害薬またはエンドセリン(ET)受容体拮抗薬が用いられる。前者としてはシルデナフィル(レバチオ®錠(エビデンスA))もしくはタダラフィル(アドシルカ®錠(エビデンスB))、後者としてはET<sub>A</sub>, ET<sub>B</sub>受容体拮抗薬のボセentan(トラクリア®錠(エビデンスA))、もしくはET<sub>A</sub>受容体選択的拮抗薬であるアンプリゼンタン(ヴォリブリス®錠(エビデンスA))を投与する。エポプロステノール(エビデンスA)も推奨される。エビデンスはやや劣るが、ベラプロスト徐放剤(ケアロード®LA錠, ベラサス®LA錠)も用いられる。なお、わが国においては、ボセentanはclass III以上での

保険適用となっている。また、エンドセリン受容体拮抗薬は一般的に肝障害をきたしやすいが、アンプリセンタンはその程度が比較的軽度にとどまり、シクロスポリンなどの免疫抑制剤との併用も可能となっているため、膠原病を伴う症例では対応しやすい。

WHO class IVでは、エポプロステノール(フローラン<sup>®</sup>注(エビデンス A))が最も強く推奨され、予後改善効果も明らかである。エンドセリン受容体拮抗薬やPDE5阻害薬も用いられる。

これらの各種血管拡張薬は臨床効果が不十分な場合には、重症度にかかわらず、逐次併用療法(エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬、ベラプロストやエポプロステノールなどのプロスタノイド)を考慮する。

なお、2011年4月現在では、海外で使用可能な主な肺血管拡張薬は多くのものが使用できるようになった。しかし、プロスタノイドのうちイロプロスト吸入やトレプロスチニル皮下注は日本ではいまだ認可されていない。

#### 外科的治療

最大限の内科的治療を試みても、失神発作を繰り返したり、右心不全症状が改善しないなど治療に抵抗性を示す場合には、心房中隔裂開術により右→左シャントを作製することもある。肺移植に関しては、重症患者においては検討を行う必要があるが、移植適応例はすべての内科的治療に反応しない例とされる。左心系に著しい異常がないかぎり、肺のみの移植(両肺移植)が行われる。

#### 生活指導

本症の的確な予防法は現時点では確立されていない。過労やストレスを避け、右心不全に対しては減塩食とともに水分制限を指導する。また、過度の運動や高所への旅行は避けるとともに、喫煙および妊娠も避けるように指導する。

#### 薬理メカニズム

\* PGI<sub>2</sub>による血管拡張作用 ベラプロストやエポプロステノールなどのプロスタノイドに関しては、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼやPGI<sub>2</sub>合成酵素(PGIS)などの働きによりプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)の産生が主経路となる。PGI<sub>2</sub>は周囲に拡散し、血管平滑筋細胞の受容体を介し、アデニル酸シクラーゼ(AC)を活性化しセカンドメッセンジャーである細胞内cAMP(環状アデノシン酸)濃度を上昇させ、強力な血管拡張作用をもたらされるとともに、細胞増殖抑制作用も有する。PGI<sub>2</sub>は強力な血小板凝集抑制作用も有する。ベラプロストは、わが国において開発されたPGI<sub>2</sub>類似体の経口薬である。PGI<sub>2</sub>と同様に血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を有する。一方、エポプロステノールはPGI<sub>2</sub>製剤の静注薬である。肺循環動態および運動耐容性の改善とともに、生活の質(QOL)および生命予後の改善も報告され、WHO class IV症例では第一選択の治療薬となっているが、長期間にわたるPGI<sub>2</sub>治療に対して不応性の症例も存在する。投与方法としては、半減期が短く光にて代謝されやすいので、皮下に携帯用小型ポンプを埋め込み、中心静脈から持続静注を行う。近年、新規PGI<sub>2</sub>類似体や、吸入や皮下注などの投与経路の工夫が開発されてきている。

\* NOおよびシルデナフィルにおける肺血管拡張作用 血管内皮細胞において、ひずみストレスやセロトニン、ア

セチルコリンなどの血管作動性物質刺激により細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇すると、内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)が活性化され、L-アルギニンがL-シトルリンに変換される際にNOが産生される。産生されたNOはグアニル酸シクラーゼ(GC)を活性化して細胞内セカンドメッセンジャーであるcGMP(環状グアノシン酸)濃度を上昇させる。このcGMPはcGMP依存性プロテインキナーゼを活性化させることにより血管平滑筋を弛緩させ、血管拡張作用をもたらす。同時に、血管平滑筋細胞の遊走・増殖抑制作用なども認める。NOによって、GCの活性化を介して産生されたcGMPは、ホスホジエステラーゼ(PDE)の作用によりグアノシン三リン酸(GTP)に分解される。シルデナフィルは、肺動脈平滑筋と陰茎血管平滑筋に多く存在するPDE5の阻害薬で、その投与によりcGMPの分解が阻害される結果、血管平滑筋内のcGMP濃度が維持され、平滑筋弛緩反応をもたらされる。

\* エンドセリンの血管作用 ET(エンドセリン)ファミリーは、ET-1、ET-2およびET-3の3種類からなり、その受容体にはET<sub>A</sub>およびET<sub>B</sub>の2種類が存在する。血管平滑筋細胞には主にET<sub>A</sub>受容体が存在し、その受容体に最も親和性が高いET-1が作用すると、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が増加し平滑筋の収縮がもたらされる。一方、血管内皮細胞にはET<sub>B</sub>受容体が存在し、ET-1がET<sub>B</sub>受容体に作用すると細胞内Ca<sup>2+</sup>が増加し、NOやPGI<sub>2</sub>の産生を介して平滑筋の弛緩がもたらされる。PAH患者では、肺高血圧の重症度に従い、血中ET-1濃度の上昇と肺血管におけるET-1産生の増加が報告されている。ET-1はPAHの病態においては炎症、線維化、平滑筋細胞増殖などを誘発し、病態形成に関与する。そのためエンドセリン受容体拮抗薬がPAHに対する治療に用いられる。ET<sub>A</sub>受容体とET<sub>B</sub>受容体の双方をブロックするボセンタンと、ET<sub>A</sub>受容体選択的拮抗薬であるアンプリセンタンがある。

【木村 弘】

#### 参考文献

- 1) Galisè N et al : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 30:2493-2537, 2009
- 2) Barst RJ et al : Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 54(1 Suppl) :S78-S84, 2009
- 3) Humbert M et al : Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 351:1425-1436, 2004
- 4) International PPH Consortium : Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. Nat Genet 26:81-84, 2000
- 5) Wagenvoort CA et al : Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation 42:1163-1184, 1970
- 6) Fishman AP : Changing concepts of the pulmonary plexiform lesion. Physiol Res 49:485-492, 2000

1969

Bedside Teaching

呼吸器疾患における栄養療法のエビデンス

吉川 雅則 木村 弘

呼吸と循環

第60巻 第2号 別刷

2012年2月15日 発行

医学書院

## Bedside Teaching

# 呼吸器疾患における 栄養療法のエビデンス\*

吉川 雅則<sup>1</sup> 木村 弘

### はじめに

呼吸器疾患における栄養障害の合併が病態や予後に悪影響を及ぼすことは、かなり以前より指摘されていた。慢性呼吸器疾患では慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) を主体として検討が進められてきたが、COPD が全身性疾患であるとの認識<sup>1,2)</sup>が広まるとともに栄養管理に対する注目が高まっている。また、急性あるいは重症病態として急性肺損傷 (acute lung injury; ALI)/急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) や人工呼吸管理下の栄養管理も問題となってきた。近年、栄養サポートチーム (nutritional support team; NST) の活動が全国的に広がりを見せ、呼吸器疾患患者も栄養治療介入の対象となる機会が増加している。一方、呼吸器疾患における栄養治療のエビデンスは確立されておらず、さらなる研究成果の集積が必要とされている。

本稿では、栄養管理が重視される代表的慢性呼吸器疾患として COPD を取り上げ、さらに急性呼吸不全や重症病態を呈する疾患として ALI/ARDS に関しても、現時点でのコンセンサスを各種ガイドラインをふまえて記述する。

### 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

#### 1. 栄養障害の頻度と特徴

栄養障害の程度や特徴を把握するには複数の指

表 1 推奨される栄養評価項目

必須の評価項目
体重(%IBW, BMI), 食習慣, 食事摂取時の臨床症状の有無
行うことが望ましい評価項目
食事調査(栄養摂取量の解析), 安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE), % 上腕囲 (%AC), % 上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (%TSF), % 上腕筋囲 (%AMC: $AMC - \pi \times TSF$ ), 血清アルブミン
可能であれば行う評価項目
体成分分析 (LBM, FM など), RTP, 血漿アミノ酸分析 (BCAA/AAA) 握力, 呼吸筋力, 免疫能

IBW:  $80 \leq \%IBW < 90$ : 軽度低下,  $70 \leq \%IBW < 80$ : 中等度低下,  $\%IBW < 70$ : 高度低下  
 BMI: 低体重  $< 18.5$ , 標準体重  $18.5 \sim 24.9$ , 体重過多  $25.0 \sim 29.9$  (文献<sup>2)</sup>より引用)

標を用いた包括的栄養評価が必要となる。日本呼吸器学会のガイドライン<sup>2)</sup>では、推奨される栄養評価項目を、必須の項目、行うことが望ましい項目、可能であれば行う項目に分類し、段階的に記載している(表1)。最も簡便な指標として実測体重の標準体重に対する比率である %ideal body weight (%IBW) と body mass index (BMI) が用いられる。2008 年度に呼吸不全に関する調査研究班(三嶋理晃班長)において、われわれが行った調査<sup>3)</sup>では、軽症・中等症患者が約 7 割を占めていたにもかかわらず BMI が  $20 \text{ kg/m}^2$  未満の体重減少は約 30% の患者にみられた。また、体重減

\* The Evidence of Nutritional Support in Patients with Respiratory Disease

<sup>1</sup> 奈良県立医科大学内科学第二講座(〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840) Masanori Yoshikawa, Hiroshi Kimura: Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

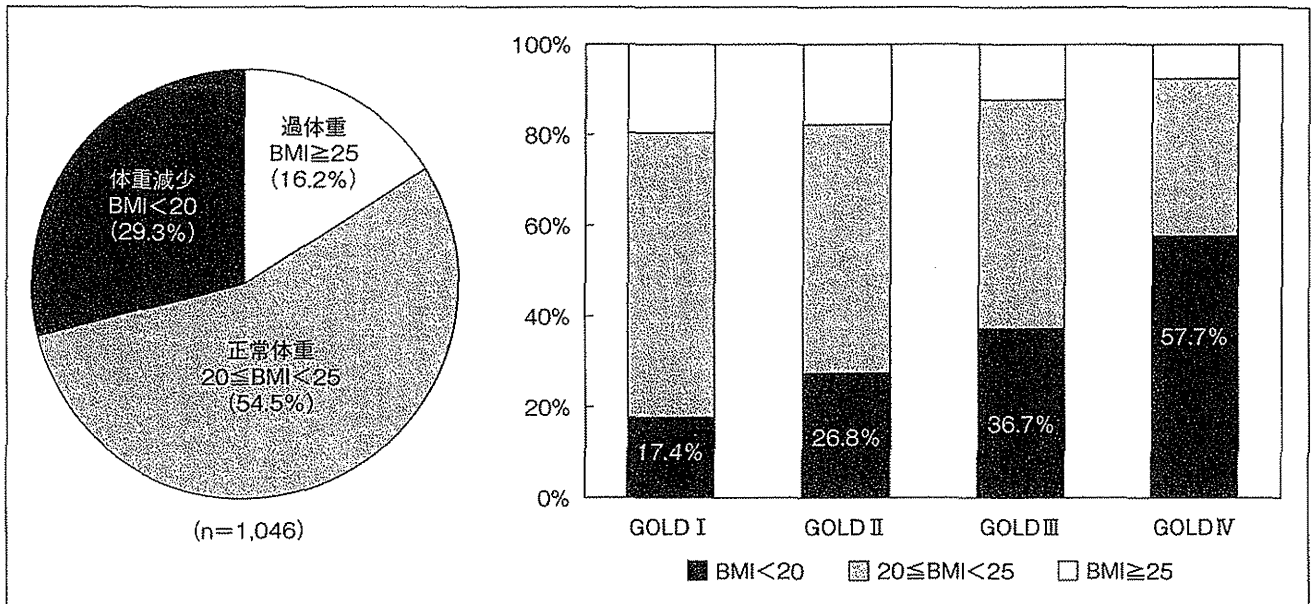


図1 Body mass index の低下頻度(文献<sup>3)</sup>より引用)

少は閉塞性障害の重症度と関連し、最重症患者(%FEV<sub>1</sub><30%)では約60%と高率な体重減少が認められた(図1)。一方、欧米では体重減少はわが国よりも低率であり、GOLD<sup>1)</sup>でも中等症ないし重症COPD患者の約25%に体重減少がみられると記載されている。

高分解能CTによって分類したCOPDのphenotype(気腫型と非気腫型)とBMIとの関連に着目すると、約7割を占めている気腫型ではBMIの低下が約半数で認められたのに対し、非気腫型では12.5%と低率であった<sup>4)</sup>。また、肺野で気腫病変の占める範囲(LAA%)とBMIが相関しているのに対し、気道病変の程度とBMIとは関連がなかったとする報告<sup>5)</sup>もみられる。このことから体重減少とphenotypeとは関連があり、欧米とのBMIの低下頻度の差異にはphenotypeの違いが反映されている可能性がある。

栄養評価において、体重のみならず脂肪量(fat mass; FM)や筋蛋白量の指標となる除脂肪体重(lean body mass; LBM)の変化を把握することが重要である。悪液質(cachexia)とは、脂肪以外の組織、すなわちLBMの減少による体重減少を意味しており<sup>6)</sup>、COPDは呼吸器悪液質(pulmonary cachexia)を呈する代表的疾患である<sup>6,7)</sup>。LBMやFMの減少に加えて、骨塩量(bone mineral content; BMC)の減少も認められる。FMの

減少は軽度の体重減少(80%≤%IBW<90%)から認められ、LBMとBMCの減少は中等度以上の体重減少(%IBW<80%)で明確となる<sup>7)</sup>。内臓蛋白では安定期には健常者と比較して血清アルブミンに有意差を認めず、rapid turnover protein(RTP)であるプレアルブミン、レチノール結合蛋白はCOPD患者で低下を示す。血漿アミノ酸分析では、分岐鎖アミノ酸(branched chain amino acids; BCAA)の低下に基づくBCAA/芳香族アミノ酸(aromatic amino acids; AAA)比の低下を認める。すなわち、安定期COPD患者はRTPの低下とアミノ酸インバランスを伴うマラスムス型の蛋白・エネルギー栄養障害(protein energy malnutrition; PEM)を呈している<sup>7)</sup>。

## 2. 予後との関連

GOLDでは、BMIの低下はCOPD患者の死亡率に対する独立した危険因子であることがエビデンスAとして明記されている<sup>1,2)</sup>。Celliら<sup>8)</sup>は、BMIに加えて呼吸機能、労作時呼吸困難、運動能を加えた、多元的な予後因子としてBODE indexを提唱した。BODE indexはBMI(B)、閉塞性換気障害(O)、呼吸困難感(D)、運動能(E)のそれぞれをスコア化して評価する指標であり、%FEV<sub>1</sub>単独よりも優れた予後予測因子となることが明らかにされた<sup>8)</sup>。また、BODE indexは1秒量よりも優れた入院リスクの予測因子とな

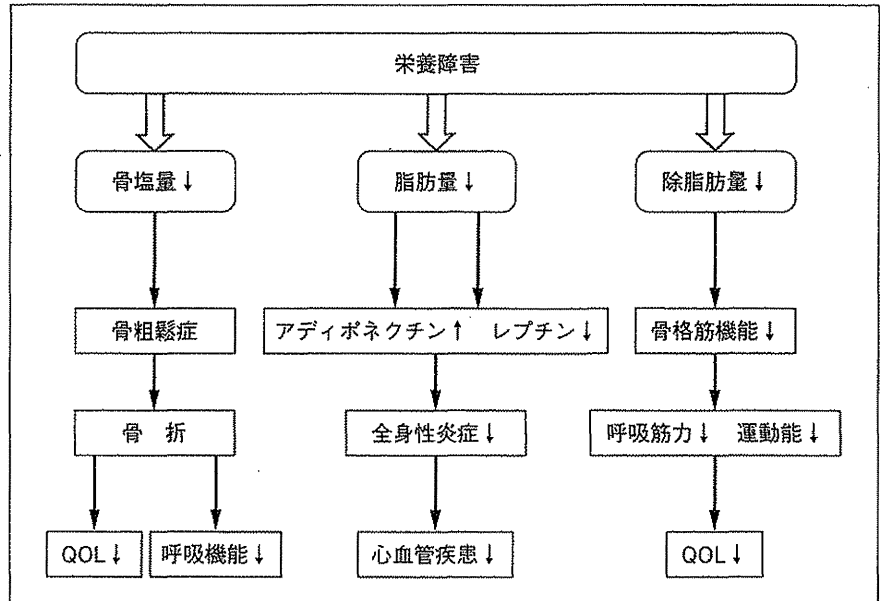


図2 栄養障害に伴う体成分の変化と病態

る<sup>9)</sup>。しかし、わが国における BODE index の有用性については明らかではなくスコアリングも含めて今後の検討課題と考えられる。また、除脂肪体重が体重よりも有用な予後因子となることが報告されている<sup>10, 11)</sup>。

### 3. 体成分の変化と病態の関連

#### 1) 除脂肪量

LBM は筋蛋白量の指標であり、閉塞性換気障害 (FEV<sub>1</sub>) や肺過膨張 (RV/TLC) などの呼吸機能指標や呼吸筋力と相関を示し<sup>7)</sup>、最大酸素摂取量 ( $\dot{V}O_{2max}$ ) や 6 分間歩行距離の規定因子となる<sup>12)</sup>。したがって、COPD では栄養障害に伴う LBM の減少は生理機能の低下やそれに伴う quality of life (QOL) の低下に直結する。

#### 2) 脂肪量

脂肪細胞から分泌されるレプチンは視床下部領域を中心に存在するレプチンレセプターを介してエネルギー摂取と消費の両系を制御して体重増加を抑制する。急性増悪時にはレプチンの血中濃度が上昇し、栄養障害の増悪と関連していることが報告されている。

アディポネクチン (adiponectin; APN) は内臓脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインであり、抗炎症、抗動脈硬化作用を有する。米国の COPD における最大の死因は心血管疾患であり、全身性炎症がその発症要因とひとつと推測されて

いる<sup>13)</sup>。われわれの検討では、気腫型 COPD 患者の血中 APN 濃度は著明に上昇しており、血中 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) と正の相関を示した<sup>14)</sup>。このことから気腫型 COPD 患者における APN の上昇は、全身性炎症を制御することで心血管疾患イベントの発症を抑制していることが推測される。

#### 3) 骨塩量

骨粗鬆症は腰背部痛による日常生活動作の障害や骨折による長期臥床などによって高齢者の QOL を低下させる。また、椎体骨折は脊椎の変形によって肺機能に直接的な悪影響を及ぼす。GOLD においても骨粗鬆症は COPD の重要な併存症として位置付けられている<sup>1, 2)</sup>。COPD における骨粗鬆症の合併要因は多様であるが、喫煙、低酸素血症、骨格筋量の減少、全身性炎症などとともに体重減少やカルシウム摂取不足などの栄養学的要因も重要である<sup>15)</sup>。

以上のように、体重減少を各体成分の変化として評価することによって、COPD における栄養障害と病態との関連がより明確となる (図 2)。

#### 4. 栄養障害の原因

COPD における栄養障害には多くの要因が複合的に関与している。主として代謝亢進に起因するエネルギーインバランスや全身性炎症、内分泌ホルモンの分泌動態の変化などが重要と考えられ

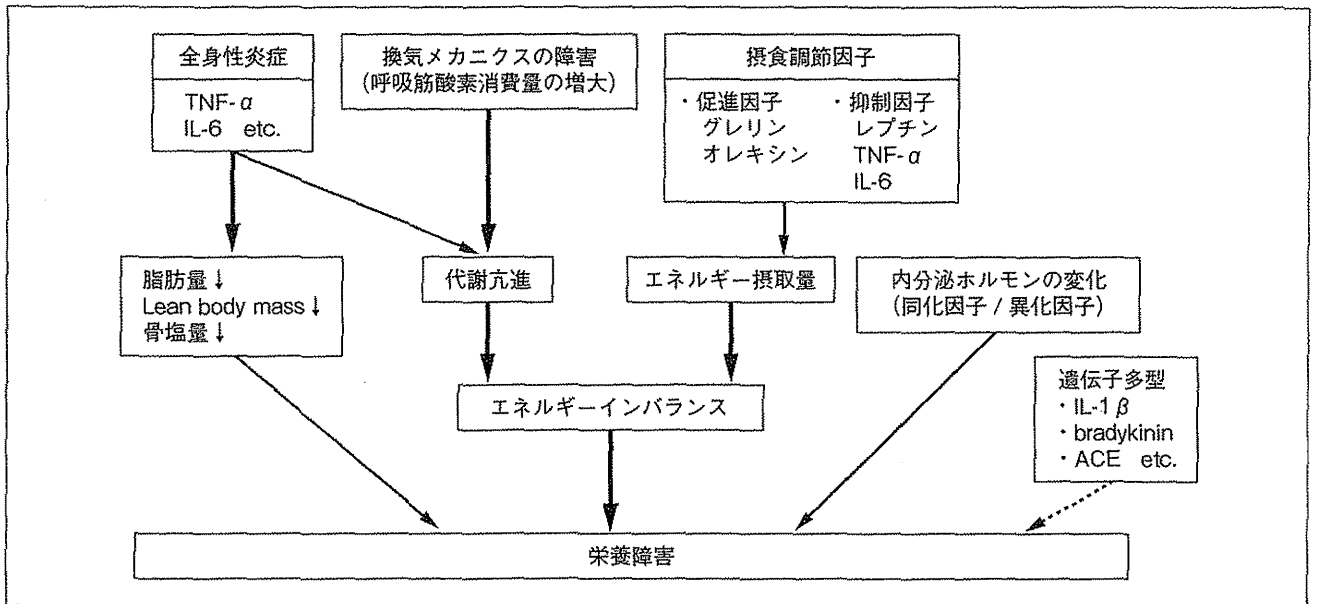


図3 COPDにおける栄養障害のメカニズム

表2 日本静脈経腸栄養学会(JSPEN)のガイドライン

1. 慢性閉塞性肺疾患あるいは急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) の患者は栄養学的リスクを有している。栄養アセスメントを実施し、必要な症例に対して栄養管理計画書を作成する。(B-Ⅱ)
2. 慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患患者に対しては十分なエネルギーと蛋白を投与する。(A-Ⅱ)
3. 明らかな二酸化炭素蓄積のある患者のエネルギー源としては、炭水化物の過剰投与を避け、脂肪の比率を高くする。(B-Ⅱ)
4. 慢性呼吸不全症例には、脂肪の含有量が多い経腸栄養剤の使用が推奨される。(B-Ⅱ)
5. 呼吸器疾患患者では、血清中のリン濃度を厳密にモニターする。(B-Ⅱ)

・推奨のランク付け

A: 強く推奨する, B: 一般的に推奨する, C: 任意でよい

・臨床研究論文のランク付け

I: 最低1つの RCT や meta-analysis による実証

II: RCT ではない比較試験, コホート研究による実証

III: 症例集積研究や専門家の意見

る(図3)<sup>16)</sup>。栄養管理においてはこれらのメカニズムをふまえた対策が必要となる。

## 5. 栄養管理のエビデンスと実際

### 1) 栄養管理のエビデンス

GOLD では栄養状態の是正の必要性, 栄養状態の改善による呼吸筋力改善の可能性, 栄養補給療法と運動療法の併用の必要性, 蛋白同化ホルモンで体重, 除脂肪量が増加するが運動能は改善し

ないなどの記載はあるが, エビデンスに基づくものではない<sup>1)</sup>。米国胸部専門医学会(ACCP)/米国心血管呼吸リハビリテーション協会(AACVPR)によるガイドライン<sup>17)</sup>では, ルーチンの栄養補給療法を支持するエビデンスは不十分であるため推奨はできない, 蛋白同化ホルモンのルーチンの併用を支持する科学的エビデンスはないとされている。日本静脈経腸栄養学会(JSPEN)のガイドライン<sup>18)</sup>では, 十分なエネルギーと蛋白の補給を強く推奨し, エネルギー源として脂肪の有用性を強調している(表2)。

欧州静脈経腸栄養学会(ESPEN)および<sup>19)</sup>米国静脈経腸栄養学会(ASPEN)のガイドライン<sup>20)</sup>においても栄養療法の効果や方法論に関するエビデンスは確立されていない(表3)。

栄養障害の進行はCOPDの病態生理に深く関与し, 予後にも重大な影響を及ぼすことから, 栄養療法はCOPDの非薬物療法として必要不可欠である。また, 栄養療法は全身性疾患としての疾患管理の構成要素として位置付けるべきである。栄養障害は骨格筋機能障害や全身性炎症と密接に関連していることから, 栄養治療のストラテジーにおいて運動療法との併用や全身性炎症の制御も必要となる。これらの治療を有機的に連携させることが有効な栄養治療の確立につながると考えられる(図4)。



2) 栄養治療の原則

重症例や栄養障害が高度な例では栄養治療の効果が低下するため、食事指導を含めた早期の栄養学的介入が考慮されるべきであり、多職種からなるNSTによる介入が望ましい。体重減少患者(%IBW<90%あるいはBMI<20 kg/m<sup>2</sup>)で、食事摂取量を増やすことが困難な場合や進行性の体重減少が認められれば経腸栄養剤による経口栄養補給療法を考慮すべきである。特に、LBMが減少している患者やLBMの減少が予測される中等度以上の体重減少患者(%IBW<80%)では栄養補給療法が必須となる(図5)<sup>21)</sup>。増大したエネルギー消費量にみあう十分なエネルギー摂取が最も重要であり、総エネルギー摂取量の目標を実測REEの1.5倍または予測REEの1.7倍とする<sup>7)</sup>。運動療法施行時には負のエネルギーバランスの増悪による栄養障害の進行を抑制し、運動療法の効果を高める目的で栄養補給療法を併用する必要がある<sup>1)</sup>。

3) 食事指導

高蛋白・高カロリー食を基本として食事指導を行う。食後に腹部膨満感や呼吸困難を訴えることが多いため、食事は4~6回の分食として1回あたりの食事量を少なくする。消化管でガスが発生しやすい食物や炭酸系飲料水の摂取は避けるように指導する。肺性心の合併による浮腫があれば、塩分は7~8g/日に制限する。筋蛋白量の保持に

表3 欧米のガイドライン

欧州静脈経腸栄養学会(ESPEN)のガイドライン
<ul style="list-style-type: none"> <li>経腸栄養のみでの有効性には限定的な根拠しかない。運動療法や蛋白同化因子との併用が栄養状態や機能を改善する可能性がある。(推奨レベルB)</li> <li>食後の呼吸困難や腹満感の回避およびコンプライアンスの向上に少量・頻回の栄養剤摂取が望ましい。(推奨レベルB)</li> <li>安定期COPDにおいて、低炭水化物・高脂肪の栄養剤が通常の高蛋白・高エネルギーの栄養剤よりも有用であるとは言えない。(推奨レベルB)</li> </ul> <p>(エビデンスカテゴリー：A~Cの3段階)</p>
米国静脈経腸栄養学会(ASPEN)のガイドライン
<ul style="list-style-type: none"> <li>COPDあるいはARDSの患者は栄養学的なリスクを有している。(B)</li> <li>過剰なエネルギー量を投与しない。(B)</li> <li>炭水化物や脂肪などの成分を修飾した経腸栄養剤を日常的に使用しない。(B)</li> <li>早期のARDSにはω3脂肪酸を含有する経腸栄養剤が有用(B)</li> <li>水分制限が必要なARDS患者には水分含量を抑えた栄養剤を使用(B)</li> <li>血清中のリン濃度を厳密にモニターする。(B)</li> </ul> <p>(エビデンスカテゴリー：A~Cの3段階)</p>

は、十分なエネルギーに加え、十分な蛋白源の摂取が必要となる。プロテインスコアの高い良質の蛋白質や、BCAAの含有率が高い食品(牛肉、鶏肉、牛乳、チーズなどの乳製品など)の摂取が勧められる。カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、鉄などの電解質や微量元素は呼吸筋や四

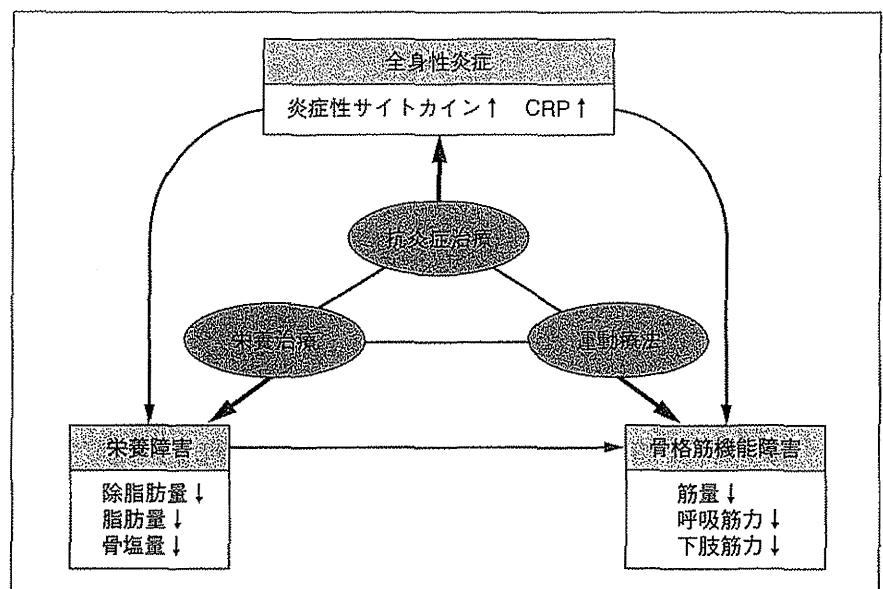


図4 COPDにおける Systemic effect と治療のストラテジー

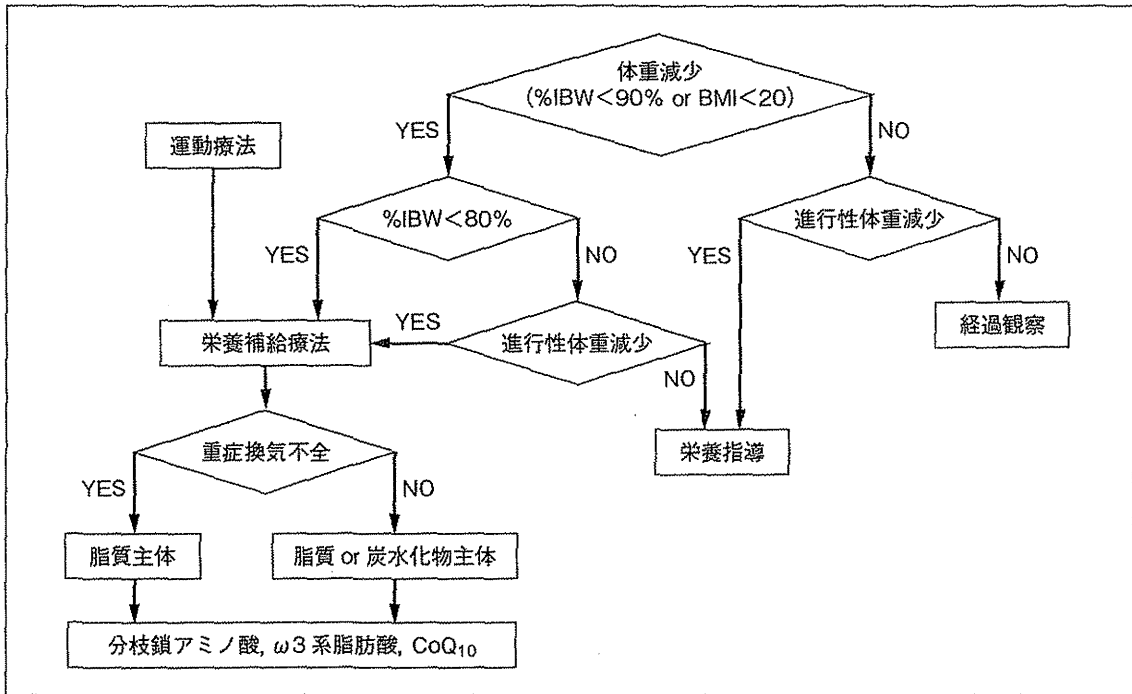


図5 栄養治療の適応に関するアルゴリズム(文献<sup>21)</sup>より引用)

肢運動筋の収縮力保持に重要であり十分な摂取を指導する。骨粗鬆症の合併頻度が高いことからカルシウム摂取が重要である。食事のみで摂取が困難であれば、必要に応じてサプリメントによる補給も考慮する。

#### 4) 栄養補給療法

##### ①経腸栄養剤の投与方法

十分なエネルギー量の摂取を最優先し、少なくとも3カ月以上の継続を目標とする。明らかな栄養状態の改善が得られない場合でも、栄養障害の進行を抑制する目的で可能な限り継続する<sup>16)</sup>。また、食事摂取量の維持や腹部膨満感の軽減のために、栄養剤の分割摂取や夕食以降の摂取を指導する。必要に応じて甘味料や各種フレーバーを添加してコンプライアンスの向上に努めることも重要である。

##### ②経腸栄養剤の選択

近年、補助栄養食品を含め、多くの経腸栄養剤が使用可能となっている。エネルギー組成や個別栄養素の含有率など個々に特徴を持った栄養剤の中から各患者の病態に適したものを選択する。換気能、抗炎症作用、アミノ酸組成などが選択基準として想定される。

##### i) 換気能からみた選択

換気不全による高炭酸ガス血症を伴う場合は、呼吸商の小さい脂質を主体とする栄養剤が有用と考えられる<sup>18)</sup>。一方、脂質は胃内での停留時間が長いこと横隔膜運動を低下させる要因となり、腹満と労作時呼吸困難が悪化する可能性も指摘されている。したがって、著しい換気障害がなければ炭水化物、脂質にかかわらず、十分なカロリー補給を最優先してよいと考えられる<sup>2)</sup>。

##### ii) 抗炎症作用からみた選択

$\omega$ 3系脂肪酸は Nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) を制御して炎症性サイトカインの産生を抑制するとともに炎症性エイコサノイドの産生も抑制する。 $\omega$ 3系脂肪酸強化栄養剤であるラコール<sup>®</sup>の栄養状態や全身性炎症に対する有効性や $\omega$ 3系脂肪酸のサプリメントによる運動耐容能の改善<sup>22)</sup>が報告されている。コエンザイム Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) は細胞内ミトコンドリアで ATP 産生に参与する補酵素であり、抗酸化作用を有している。 $\omega$ 3系脂肪酸に加えて CoQ<sub>10</sub> を強化したライフロン—QL<sup>®</sup> (400 kcal/日) による BMI と LBM の増加および呼吸筋力の改善が報告されている。最近、 $\omega$ 3系脂肪酸およびビタミン A の含有率の高い栄養剤 (エネルギー比率：炭水化物 60%、脂肪 25%、蛋

白質15%)と、在宅での低強度運動療法の併用効果が報告された<sup>23)</sup>。12週間の併用療法により、患者教育のみのコントロール群と比較し、血清hsCRP, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 濃度の有意な低下が認められている。

### iii) アミノ酸組成からみた選択

BCAAには異化抑制や蛋白合成促進作用があり、侵襲下ではエネルギー源として横隔膜での利用が亢進していることが知られている。BCAAは運動時に骨格筋での利用が高まるため、運動療法施行時の投与が有用と考えられる。COPD患者では血漿BCAA濃度の低下がみられることから、BCAAを強化した栄養剤の効果が期待される。BCAAを8~16g強化したエレンタール<sup>®</sup>(300~600kcal/日)を12カ月間投与し、体重、LBM、内臓蛋白の増加および呼吸筋力、握力の改善や自覚症状の軽減が認められた<sup>7)</sup>。また、呼吸リハビリテーションとBCAAの含有率が高いヘパス<sup>®</sup>(200kcal/日)との併用がリハビリテーション後の栄養状態の維持に有用であることが報告されている<sup>24)</sup>。

### ③摂食調節からみた栄養治療

胃組織より分泌されるグレリンは下垂体に存在する成長ホルモン分泌促進因子受容体(growth hormone secretagogue receptor; GHS-R)を介して強力に成長ホルモンの分泌を促す<sup>25)</sup>。また、視床下部弓状核に存在するneuropeptide-Y(NPY)ニューロンを介して摂食亢進作用を示し、末梢組織にも働いて脂肪を蓄積させるとともに抗炎症作用や交感神経抑制作用も認められる。栄養障害を呈するCOPD患者に対してグレリンを経静脈的に3週間投与したpilot study<sup>26)</sup>では食事摂取量、体重、LBMの増加とともに、握力、呼吸筋力、6分間歩行距離などの生理機能の改善とQOLの改善が認められた。また、交感神経抑制作用により投与前後でノルエピネフリンが低下していた。これらの結果から、グレリンがCOPDの栄養障害に対する有効な治療戦略となることが示唆された。呼吸リハビリテーションに加えてグレリン投与(2 $\mu$ g/kg)とプラセボ(生食)投与を用いた多施設二重盲検比較試験では、グレリン投与群で6分間歩行の改善が長期にわたって維持される傾向が認め

られた。また、St. George's Respiratory Questionnaire(SGRQ)ではグレリン投与群で有意にsymptomの改善が維持された。

最近の報告では、オクタン酸の含有量が多い栄養剤の投与によってアシルグレリンの血中濃度の上昇とともに、BMIや内臓蛋白の増加、食欲の改善が認められている<sup>27)</sup>。

### ④蛋白同化ホルモンによる栄養治療

1990年代から栄養治療の一環として、蛋白同化ステロイドおよび成長ホルモンの単独投与や、栄養補給療法・運動療法と組み合わせる試みが行われてきた。大多数の報告では、両剤ともに体重とLBMの増加を認めるものの、呼吸筋力や運動耐容能に対する有効性は確立されていない。テストステロンの投与と下肢筋力トレーニングの併用によるLBMの増加と運動能の改善が報告されている<sup>28)</sup>。

## 急性呼吸不全

COPDや間質性肺炎をはじめとする慢性呼吸器疾患では、呼吸器感染症の併発や原疾患の増悪などにより重症呼吸不全状態となる場合がある。しばしば人工呼吸管理を要し、経口摂取が困難な状況となる。2009年に全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome; SIRS)を呈するようなICU入室患者に対する栄養管理のガイドラインがASPENと米国集中治療学会(Society of Critical Care Medicine; SCCM)の共同により発表された<sup>29)</sup>。総論として経腸栄養の開始、投与量、モニタリング、栄養剤の選択、補助療法が述べられ、次に呼吸不全、腎不全などの病態別の記載が続いている。2010年に日本呼吸療法医学会から発表された急性呼吸不全による人工呼吸患者の栄養管理ガイドライン<sup>30)</sup>もほぼ同一の内容と考えてよい。ALI/ARDSの栄養管理においても本ガイドラインを適用することが可能と考えられるが、日本呼吸器学会のALI/ARDS診療のためのガイドライン第2版<sup>31)</sup>においても栄養管理の項目が新たに加えられている。これらのガイドラインにおける記載もエビデンスが不足しているため、必ずしも推奨度は高くないことに留意する必要もあるが、重症呼吸不全患者に対する

栄養管理の指針となりうる。

## 1. 栄養管理の原則

重症患者においても循環動態が安定していれば24～48時間以内の早期に経腸栄養(enteral nutrition; EN)を開始することが推奨されている<sup>29)</sup>。複数のメタアナリシスの結果、ENでは経静脈栄養(parenteral nutrition; PN)と比較して感染性合併症の低下や人工呼吸日数と在院日数の短縮が認められている。

ENが不可能な場合やENのみで必要カロリー量の投与が困難な場合にはPNの併用を検討する<sup>29)</sup>。ENでは栄養剤の胃内停留および逆流による誤嚥性肺炎が問題となる。栄養剤投与時の適切な体位の保持や消化管蠕動促進薬(メトクロプラミドなど)の併用を考慮する。胃内への投与が困難な場合には、幽門輪を越えて小腸内に経腸栄養チューブを留置する。

## 2. 栄養管理の実際

### 1) 投与カロリー量と栄養素

重症患者に対する至適投与カロリーの決定法は確立されていない。実測REEに基づいて決定する場合やHarris-Benedictの式にストレス係数を組み合わせて設定することが試みられている。実際には暫定的に20～30 kcal/kg/日程度に設定されることも多い<sup>31)</sup>。過剰すぎるエネルギー投与は高血糖の危険性を高め重症患者の予後に悪影響を及ぼす可能性がある。特に急性期には目標量の50～65%のunderfeedingが推奨されている<sup>29, 31)</sup>。蛋白質投与量はBMIが30 kg/m<sup>2</sup>以下の患者では1.2～2.0 g/kg/日に調整する<sup>29)</sup>。経静脈的脂肪乳剤はカロリー補給と必須脂肪酸の供給を同時に行える利点がある。一方、感染性合併症や呼吸不全のリスクが増大することが示されており、長期的にENが不可能な症例を除いてはARDS患者への投与は控えるべきである<sup>31)</sup>。

### 2) 投与栄養剤

ALI/ARDS患者に呼吸商の調節や炭酸ガス産生の減少を目的とした高脂質・低炭水化物製剤をルーチンに投与することは推奨されていない<sup>29)</sup>。しかし、炭酸ガス排泄能が低下している場合には、標準栄養剤に代えて高脂肪製剤を選択する余地が残されている<sup>30, 31)</sup>。

魚油に含まれる多価不飽和脂肪酸である $\omega$ 3系脂肪酸(主としてエイコサペンタエン酸; EPA)や $\gamma$ リノレン酸(GLA)などの抗炎症脂質を含有し、抗酸化ビタミン類を添加した経腸栄養剤が開発されている。3つのRCTのメタ解析によりARDS患者の肺酸素化能の改善、新たな臓器不全発生率の低下、予後の改善に寄与することが報告され<sup>32)</sup>、SCCMのガイドラインではEPA-GLA製剤を強く推奨している。米国のARDS networkはEPAに抗酸化剤を添加した製剤による早期経腸栄養治療の有効性を検証する大規模多施設RCT(The EDEN-Omega study)を開始したが、中間解析(2009年1月)において有効性が認められず中断された。しかし、この結果はランダム化バイアスエラーによるものでありEPA-GLA製剤の有用性は高いと考えられている。

免疫調整経腸栄養剤(アルギニン、グルタミン、核酸、 $\omega$ 3系脂肪酸、抗酸化物質含有製剤)も重症の人工呼吸器装着患者に使用される場合もあるが、適応を満たさない場合は標準的な経腸栄養剤を使用すべきである<sup>29)</sup>。

## おわりに

呼吸器疾患における栄養療法はNST活動の広がりに伴いますます注目されるようになってきている。慢性期の病態としてはCOPDが、急性期の病態としては慢性疾患の増悪やALI/ARDSが栄養管理の対象とされている。いずれにおいてもエビデンスは少なく、各種ガイドラインにおいても推奨度の高い記載は多くない。今後のさらなる研究成果の集積を期待したい。

## 文 献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Update 2006). GOLD website(www.goldcopd.com), 2010
- 2) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第3版. メディカルレビュー社, 東京, 2009
- 3) 吉川雅則, 山内基雄, 山本佳史, 他: 慢性閉塞性肺疾

- 患(COPD)の栄養状態および併存症の実態調査. 厚生労働省呼吸不全調査研究班平成20年度研究報告書, pp 247-251, 2009
- 4) Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, et al: Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med* 100:1742-1752, 2006
  - 5) Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, et al: Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax* 64:20-25, 2009
  - 6) Wagner PD: Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 31:492-501, 2008
  - 7) 吉川雅則: 全身性疾患としての COPD における栄養評価・対策の臨床的意義. *呼吸* 23: 67-78, 2004
  - 8) Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:1005-1012, 2004
  - 9) Ong KC, Earnest A, Lu SJ: A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 128:3810-3816, 2005
  - 10) Slinde F, Gronberg A, Engstrom CP, et al: Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 99:1004-1009, 2005
  - 11) Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al: Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 173:79-83, 2006
  - 12) Yoshikawa M, Yoneda T, Takenaka H, et al: Distribution of muscle mass and maximal exercise performance in patients with COPD. *Chest* 119:93-98, 2001
  - 13) Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, et al: C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 61:849-853, 2006
  - 14) Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, et al: Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest* 132:135-140, 2007
  - 15) Ionescu AA, Schoon E: Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 22 (suppl 46): 64-75, 2003
  - 16) 吉川雅則, 木村 弘: 呼吸器疾患における栄養管理の実態. *呼と循* 55:997-1005, 2007
  - 17) Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al: Pulmonary rehabilitation Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 131:4S-42S, 2007
  - 18) 日本静脈経腸栄養学会編: 静脈経腸栄養ガイドライン第2版, 南江堂, 東京, 2006
  - 19) Anker SD, John M, Pedersen PU, et al: ESPEN guidelines on enteral nutrition: cardiology and pulmonary. *Clin Nutr* 25:311-318, 2006
  - 20) ASPEN Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26 (Suppl):ISA-138SA, 2002
  - 21) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会呼吸リハビリテーション委員会, 日本呼吸器学会ガイドライン施行管理委員会, 日本リハビリテーション医学会診療ガイドライン委員会・呼吸リハビリテーションガイドライン策定委員会他: 呼吸リハビリテーションマニュアル—患者教育の考え方と実践, 照林社, 東京, 2007
  - 22) Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, et al: Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60:376-382, 2005
  - 23) Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, et al: Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med* 104:1883-1889, 2010
  - 24) Kubo H, Honda N, Tsuji F, et al: Effects of dietary supplements on the Fischer ratio before and after pulmonary rehabilitation. *Asia Pac J Clin Nur* 15:551-555, 2006
  - 25) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al: Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660, 1999
  - 26) Nagaya N, Itoh T, Murakami S, et al: Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 128:1187-1193, 2005
  - 27) Ashitani J, Matsumoto M, Nakazato M: Effect of octanoic acid-rich formula on plasma ghrelin levels in cachectic patients with chronic respiratory disease. *Nutr J* 8:25, 2009
  - 28) Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, et al: Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170:870-878, 2004
  - 29) McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al: Guidelines of the provision and assessment of nutritional 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
  - 30) 日本呼吸療法医学会栄養管理ガイドライン作成委員会: 急性呼吸不全による人工呼吸患者の栄養管理ガイドライン. *人工呼吸* 27:75-118, 2010
  - 31) 日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会: ALI/ARDS 診療のためのガイドライン第2版, 秀潤社, 東京, 2010
  - 32) Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, Singer P: The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32:596-605, 2008

特集：病態別経腸栄養法～病態別経腸栄養剤をいかに選択し、いかに使用するか？～

各論 エビデンスに基づく病態別経腸栄養法  
～病態別経腸栄養剤の選び方と使い方～

## 呼吸器疾患 慢性呼吸不全

吉川雅則 Masanori YOSHIKAWA 木村 弘 Hiroshi KIMURA

◆奈良県立医科大学内科学第二講座

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

## 各論 エビデンスに基づく病態別経腸栄養法～病態別経腸栄養剤の選び方と使い方～ 呼吸器疾患 慢性呼吸不全\*

keywords: 慢性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、栄養補給療法

吉川雅則 Masanori YOSHIKAWA 木村 弘 Hiroshi KIMURA

◆奈良県立医科大学内科学第二講座

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

慢性呼吸不全の主な基礎疾患である慢性閉塞性肺疾患(COPD)では、高度の換気不全を伴う場合は脂質主体の経腸栄養剤が推奨され、抗炎症効果を有する $\omega$ -3脂肪酸の投与や蛋白同化作用を期待した分岐鎖アミノ酸の投与が有用と考えられる。また、栄養補給と低強度運動療法との併用効果が期待されている。

### はじめに

慢性呼吸不全において栄養障害の合併が病態や予後に悪影響を及ぼすことは以前より指摘されており、主な慢性呼吸不全の基礎疾患である慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: 以下、COPDと略)において栄養学的側面からの研究が進められてきた。近年、COPDが全身性疾患であるとの認識<sup>1)2)</sup>が広まるとともに栄養管理に対する注目が高まっている。また、栄養サポートチーム(nutritional support team: 以下、NSTと略)の普及とともに、呼吸器疾患患者も栄養治療介入の対象となる機会が増加している。しかし、呼吸器疾患における栄養治療の方法や有効性に関するエビデンスは確立されていない。本稿では各種ガイドラインにおける記載をふまえ、COPDの栄養療法に用いられる経腸栄養剤に関して記述する。

## 1 COPDにおける栄養障害

### 1) 栄養障害の頻度と特徴

平成20年度に呼吸不全に関する調査研究班(三嶋理晃班長)において、われわれが行った調査<sup>3)</sup>では、軽症・中等

症患者が約7割を占めていたにもかかわらず body mass index(以下、BMIと略)が $20\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の体重減少は約30%の患者にみられた。また、体重減少は閉塞性障害の重症度と関連しており、対標準1秒量(%FEV<sub>1</sub>)が30%未満の最重症患者では約60%と高率な体重減少が認められた。一方、欧米における体重減少はわが国よりも低率であり、COPDに関する国際的ガイドラインであるGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(以下、GOLDと略)<sup>1)</sup>では、中等症ないし重症COPD患者の約25%に体重減少がみられると記載されている。

安定期のCOPD患者において、脂肪量(fat mass; 以下、FMと略)や筋タンパク量の指標となる除脂肪体重(lean body mass: LBM)の減少に加えて、骨塩量(bone mineral content: BMC)の減少が認められる。FMの減少は軽度の体重減少( $80\% \leq \text{IBW} < 90\%$ )から認められ、LBMとBMCの減少は中等度以上の体重減少( $\text{IBW} < 80\%$ )で明確となる<sup>4)</sup>。内臓タンパクでは安定期には血清アルブミンに有意差を認めず、rapid turnover protein(以下、RTPと略)であるプレアルブミン、レチノール結合タンパクはCOPD患者で低下を示す。血漿アミノ酸分析では、分岐鎖アミノ酸(branched chain amino acids: 以下、BCAAと略)の低下に基づ

\*Evidence-based nutritional support in patients with chronic respiratory failure

くBCAA/芳香族アミノ酸(aromatic amino acids: 以下、AAAと略)比の低下を認める。即ち、安定期COPD患者はRTPの低下とアミノ酸インバランスをとまなうマラスムス型のタンパク・エネルギー栄養障害(protein energy malnutrition: 以下、PEMと略)を呈している<sup>4)</sup>。

## 2) 栄養障害の原因

COPDにおける栄養障害には多くの要因が複合的に関与している。主として代謝亢進に起因するエネルギーインバランスや全身性炎症、内分泌ホルモンの分泌動態の変化などが重要と考えられる<sup>5)</sup>(図1)。栄養管理においてはこれらのメカニズムをふまえた対策が必要となる。

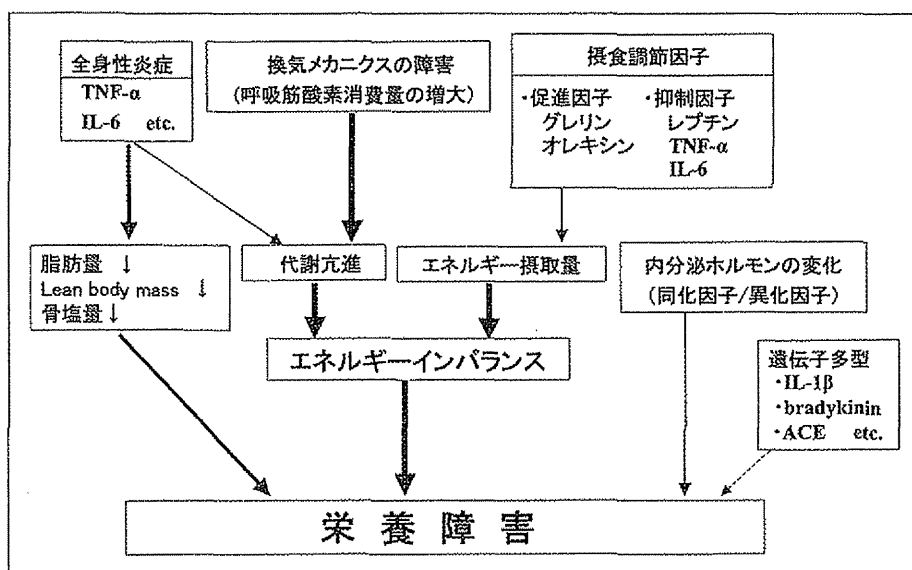


図1 COPDにおける栄養障害のメカニズム

表1 日本静脈経腸栄養学会(JSPEN)のガイドライン (文献<sup>9)</sup>より引用)

<ol style="list-style-type: none"> <li>慢性閉塞性肺疾患あるいは急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)の患者は栄養学的リスクを有している。栄養アセスメントを実施し、必要な症例に対して栄養管理計画書を作成する。(B- II)</li> <li>慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患患者に対しては十分なエネルギーと蛋白を投与する。(A- II)</li> <li>明らかな二酸化炭素蓄積のある患者のエネルギー源としては、炭水化物の過剰投与を避け、脂肪の比率を高くする。(B- II)</li> <li>慢性呼吸不全症例には、脂肪の含有量が多い経腸栄養剤の使用が推奨される。(B- II)</li> <li>呼吸器疾患患者では、血清中のリン濃度を厳密にモニターする。(B- II)</li> </ol>
<p>● 推奨のランク付け A: 強く推奨する, B: 一般的に推奨する, C: 任意でよい</p> <p>● 臨床研究論文のランク付け I: 最低1つのRCTやmeta-analysisによる実証 II: RCTではない比較試験、コホート研究による実証 III: 症例集積研究や専門家の意見</p>

## 3) 体成分の変化と病態の関連

LBMは閉塞性換気障害(FEV<sub>1</sub>の低下)や肺過膨張(RV/TLCの上昇)などの呼吸機能指標や呼吸筋力と相関を示し<sup>4)</sup>、最大酸素摂取量( $\dot{V}O_{2max}$ )や6分間歩行距離の規定因子となる<sup>6)</sup>。従って、COPDでは栄養障害に伴うLBMの減少は生理機能の低下やそれに伴うquality of life(QOL)の低下に直結する。

一般的に骨粗鬆症やそれに伴う骨折は高齢者のQOLを低下させるが、COPDにおいて椎体骨折は脊椎の変形によって肺機能に直接的な悪影響を及ぼす。GOLDにおいても骨粗鬆症はCOPDの重要な併存症として位置づけられている<sup>1)2)</sup>。

## 2 栄養管理のエビデンスと実際

### 1) 栄養管理のエビデンス

GOLDでは栄養状態の是正の必要性、栄養状態の改善による呼吸筋力改善の可能性、栄養補給療法と運動療法の併用の必要性、蛋白同化ホルモンで体重、除脂肪量が増加するが運動能は改善しないなどの記載はあるが、エビデンスに基づくものではない<sup>1)</sup>。米国胸部専門医学会(ACCP)/米国心血管呼吸リハビリテーション協会(AACVPR)によるガイドライン<sup>7)</sup>では、ルーチンの栄養補給療法を支持するエビデンスは不十分であるため推奨はできない、蛋白同化ホルモンのルーチンの併用を支持する科学的エビデンスはないとされている。日本静脈経腸栄養学会(JSPEN)のガイドライン<sup>8)</sup>では、十分なエネルギーとタンパクの補給を強く推奨し、エネルギー源として脂肪の有用性を強調している(表1)。

ヨーロッパ臨床栄養代謝学会



表2 欧米のガイドライン (文献<sup>9)</sup>、文献<sup>10)</sup>より引用、改変)

<p>●ヨーロッパ臨床栄養代謝学会(ESPEN)のガイドライン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経腸栄養のみでの有効性には限定的な根拠しかない。運動療法や蛋白同化因子との併用が、栄養状態や機能を改善する可能性がある。(推奨レベルB)</li> <li>・食後の呼吸困難や腹満感の回避およびコンプライアンスの向上に少量・頻回の栄養剤摂取が望ましい。(推奨レベルB)</li> <li>・安定期COPDにおいて、低炭水化物・高脂肪の栄養剤が通常の高蛋白・高エネルギーの栄養剤よりも有用であるとは言えない。(推奨レベルB)</li> </ul> <p>(エビデンスカテゴリー:A~Cの3段階)</p> <p>●アメリカ静脈経腸栄養学会(A.S.P.E.N.)のガイドライン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・COPDあるいはARDSの患者は栄養学的なリスクを有している。(B)</li> <li>・過剰なエネルギー量を投与しない。(B)</li> <li>・炭水化物や脂肪などの成分を修飾した経腸栄養剤を日常的に使用しない。(B)</li> <li>・早期のARDSにはω-3脂肪酸を含有する経腸栄養剤が有用。(B)</li> <li>・水分制限が必要なARDS患者には水分含量を抑えた栄養剤を使用。(B)</li> <li>・血清中のリン濃度を厳密にモニターする。(B)</li> </ul> <p>(エビデンスカテゴリー:A~Cの3段階)</p>
---

(ESPEN)および<sup>9)</sup>アメリカ静脈経腸栄養学会(A.S.P.E.N.)のガイドライン<sup>10)</sup>においても栄養療法の効果や方法論に関するエビデンスは確立されていない(表2)。

## 2) 栄養治療の原則

重症例や栄養障害が高度な例では栄養治療の効果が低下するため、食事指導を含めた早期の栄養学的介入が考慮されるべきであり、多職種からなるNSTによる介入が望ましい。体重減少患者(%IBW<90%ある

## 3) 栄養管理の実際(図3)

総エネルギー投与量は通常、実測安静時エネルギー消費量の1.5倍に設定される。また、予測式より求めた基礎エネルギー消費量(basal energy expenditure;BEE)に活動係数1.3とストレス係数1.3を乗じて求める方法もある。予測式として一般的にはHarris-Benedict式が用いられているが、過小評価する可能性が指摘されている。Mooreら<sup>12)</sup>やNordensonら<sup>13)</sup>によるCOPD患者を対象とした予測式も考案されている。各栄養素の投与量

については図3に示すが、脂質と炭水化物の投与量については、換気障害の重症度によって調整される。

## 4) 栄養補給療法

### ①経腸栄養剤の投与法

十分なエネルギー量の摂取を最優先し、少なくとも3か月以上の継続を目標とする。明らかな栄養状態の改善が得られない場合でも、栄養障害の進行を抑制する目的で可能な限り継続する<sup>5)</sup>。また、食事摂取量の維持や腹部膨満感の軽減のために、栄養剤の分割摂取や夕食以降の摂取を指導する。必要に応じて甘味料や各種フレーバーを添加してコンプライアンスの向上に努めることも重要である。

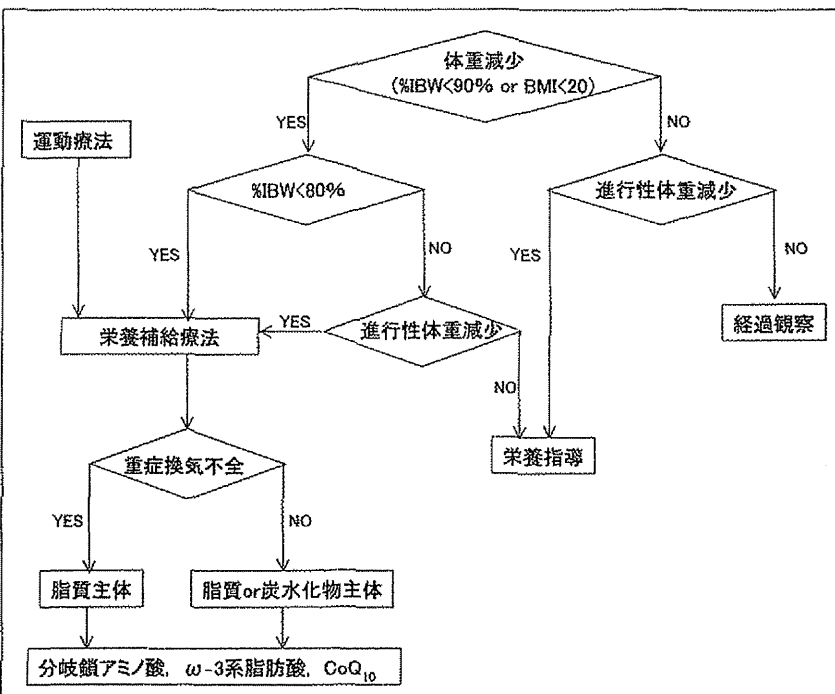


図2 栄養治療の適応に関するアルゴリズム (文献<sup>11)</sup>より引用)

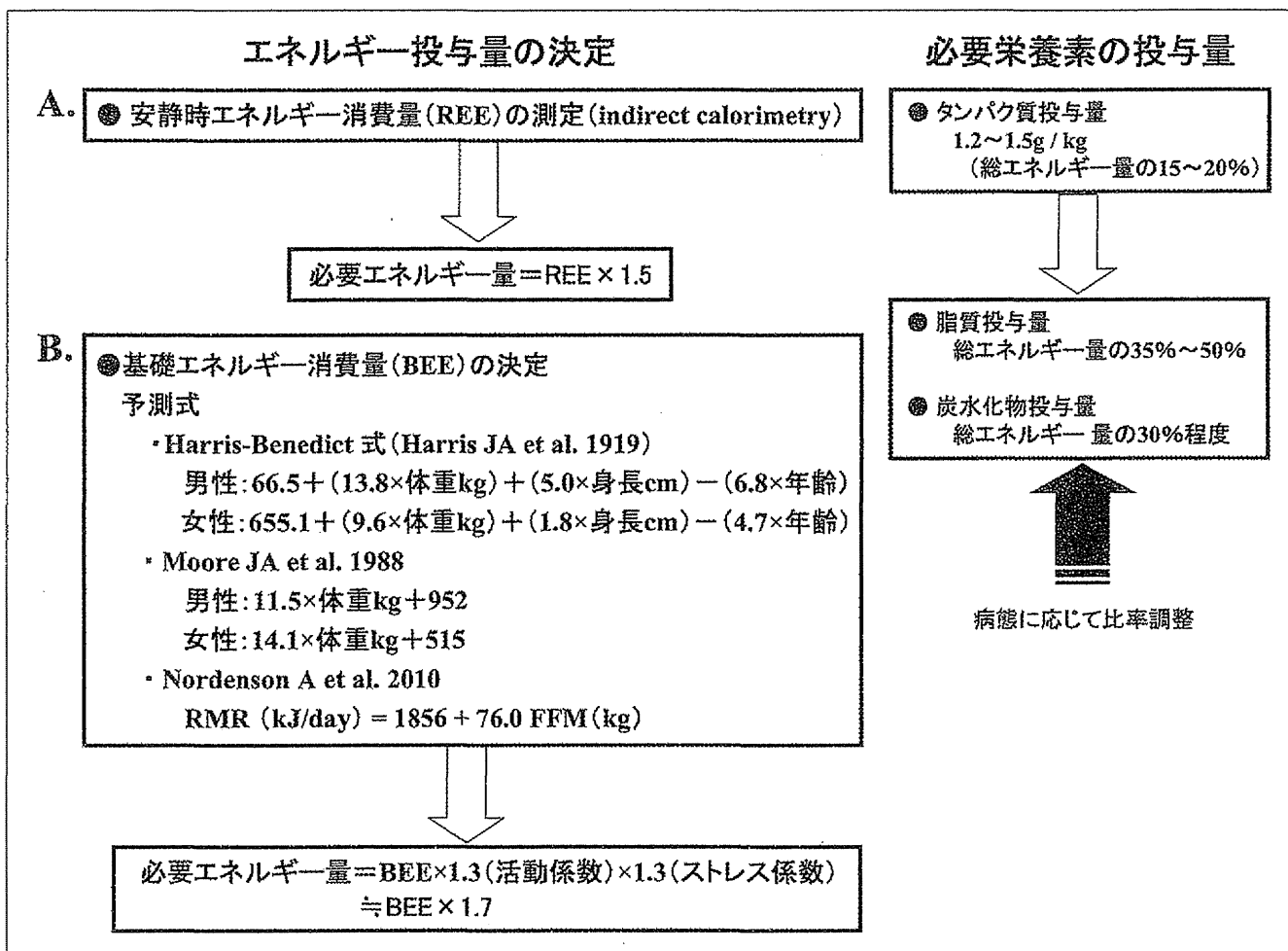


図3 栄養管理の実際

② 経腸栄養剤の選択

エネルギー組成や個別栄養素の含有率など個々に特徴を持った栄養剤の中から、各患者の病態に適したものを選択する。患者の換気能力、抗炎症作用、アミノ酸組成などが選択基準としてあげられる。

a) 換気能からみた選択

換気不全による高炭酸ガス血症をとまなう場合は、呼吸商の小さい脂質を主体とする栄養剤が有用と考えられる<sup>8)</sup>。プルモケア®-Exは、脂質のエネルギー比率が55%と高率であることから、投与を考慮する。一方、脂質は胃内での停留時間が長いと横隔膜運動を低下させる要因となり、腹満と労時呼吸困難が悪化する可能性も指摘されている。従って、著しい換気障害がなければ炭水化物、脂質にかかわらず、十分なカロリー補給を最優先して良いと考えられる<sup>2)</sup>。

b) 抗炎症作用からみた選択

$\omega$ -3系脂肪酸は Nuclear factor kappa B(NF- $\kappa$ B) を制御して炎症性サイトカインの産生を抑制するとともに炎症性エイコサノイドの産生も抑制する。 $\omega$ -3系脂肪酸強化栄養剤であるラコール®NF配合経腸用液の栄養状態や全身性炎症に対する有効性や $\omega$ -3系脂肪酸のサプリメントによる運動耐容能の改善<sup>14)</sup>が報告されている。 $\omega$ -3系脂肪酸の含有量の多いプロシユア®も今後有効性を検討する必要がある。コエンザイム Q<sub>10</sub>(CoQ<sub>10</sub>)は細胞内ミトコンドリアでATP産生に関与する補酵素であり、抗酸化作用を有している。 $\omega$ -3系脂肪酸に加えてCoQ<sub>10</sub>を強化したライフロン®-QL(400kcal/日)によるBMIとLBMの増加および呼吸筋力の改善が報告されている。最近、 $\omega$ -3系脂肪酸およびビタミンAの含有率の高い栄養剤(エネルギー比率:炭水化物60%、脂肪25%、タンパク質15%)と、在宅での低強度運動療法の併用効果が報告された<sup>15)</sup>。12週間の併用療法により、患者教育のみのコントロール群と比較し、血清hsCRP、IL-6、IL-8、

TNF- $\alpha$ 濃度の有意な低下が認められている。

### c) アミノ酸組成からみた選択

BCAAには異化抑制やタンパク合成促進作用があり、侵襲下ではエネルギー源として横隔膜での利用が亢進していることが知られている。BCAAは運動時に骨格筋での利用が高まるため、運動療法施行時の投与が有用と考えられる。COPD患者では血漿BCAA濃度の低下がみられることから、BCAAを強化した栄養剤の効果が期待される。BCAAを8~16g強化したエレンタール<sup>®</sup>配合内用剤(300~600kcal/日)を12か月間投与し、体重、LBM、内臓タンパクの増加および呼吸筋力、握力の改善や自覚症状の軽減が認められた<sup>7)</sup>。また、呼吸リハビリテーションとBCAAの含有率が高いヘパスII(セカンド)(200kcal/日)との併用がリハビリ後の栄養状態の維持に有用であることが報告されている<sup>16)</sup>。

### d) 摂食調節からみた選択

胃組織より分泌されるグレリンは28個のアミノ酸から

なり、3番目のセリン残基の側鎖が脂肪酸であるオクタン酸に修飾されている。グレリンは下垂体に存在する成長ホルモン分泌促進因子受容体(growth hormone secretagogue receptor: GHS-R)を介して強力に成長ホルモンの分泌を促し<sup>17)</sup>、視床下部弓状核に存在するneuropeptide-Y(NPY)ニューロンを介して摂食亢進作用を示す。オクタン酸の含有量が多い栄養剤の投与によってグレリンの血中濃度の上昇とともに、BMIや内臓タンパクの増加、食欲の改善が認められている<sup>18)</sup>。

## おわりに

呼吸器疾患における栄養療法は近年ますます注目されるようになってきている。慢性呼吸不全においてはCOPDが基礎疾患として最も高頻度であり、栄養治療に関する多くの検討が行われている。しかし、大規模研究に基づいて確立されたエビデンスはほとんどなく、各種ガイドラインにおいても推奨度の高い記載は少ない。今後のさらなる研究成果の集積を期待したい。

## 参考文献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. April, 2001 (Update 2006). GOLD website (www.goldcopd.com), 2010.
- 2) 日本呼吸器学会 COPDガイドライン第3版作成委員会. COPD (慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第3版. メディカルレビュー社、東京、2009.
- 3) 吉川雅則、山内基雄、山本佳史ほか. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)の栄養状態および併存症の実態調査. 厚生労働省呼吸不全調査研究班平成20年度研究報告書. 247-251、2009.
- 4) 吉川雅則: 全身性疾患としてのCOPDにおける栄養評価・対策の臨床的意義. 呼吸 23: 67-78、2004.
- 5) 吉川雅則、木村 弘. 呼吸器疾患における栄養管理の実際. 呼と循 55: 997-1005、2007.
- 6) Yoshikawa M, Yoneda T, Takenaka H, et al. Distribution of muscle mass and maximal exercise performance in patients with COPD. Chest 119: 93-98, 2001.
- 7) Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary rehabilitation in ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. Chest 131: 4S-42S, 2007.
- 8) 日本静脈経腸栄養学会編. 静脈経腸栄養ガイドライン第2版. 南江堂、東京、2006.
- 9) Anker SD, John M, Pedersen PU, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Cardiology and pulmonology. Clin Nutr 25: 311-318, 2006.
- 10) A.S.P.E.N. Board of Directors and The Clinical Guidelines Task Force: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 26: 63SA-65SA, 2002.
- 11) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会呼吸リハビリテーション委員会、日本呼吸器学会ガイドライン施行管理委員会、日本リハビリテーション医学会診療ガイドライン委員会・呼吸リハビリテーションガイドライン策定委員会 他: 呼吸リハビリテーションマニュアルー患者教育の考え方と実践ー, 照林社、東京、2007.
- 12) Moore JA, Angelillo VA. Equation for the prediction of resting energy expenditure in chronic obstructive lung disease. Chest 94: 1260-1263, 1988.

- 13) Nordenson A, Grönberg AM, Hulthén L, et al. A validated disease specific prediction equation for resting metabolic rate in underweight patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 5: 271-276, 2010.
- 14) Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, et al. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60: 376-382, 2005.
- 15) Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med* 104: 1883-1889, 2010.
- 16) Kubo H, Honda N, Tsuji F, et al. Effects of dietary supplements on the Fischer ratio before and after pulmonary rehabilitation. *Asia Pac J Clin Nur* 15: 551-555, 2006.
- 17) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660, 1999.
- 18) Ashitani J, Matsumoto M, Nakazato M. Effect of octanoic acid-rich formula on plasma ghrelin levels in cachectic patients with chronic respiratory disease. *Nut J* 8: 25, 2009.