日本における免疫強化経腸栄養剤について

上 野 麻也子^{*1}, 谷 澤 久 之^{*2}

^{*1} 広島女学院大学大学院人間生活学研究科, ^{*2} 広島女学院大学生活科学部

Application of Enteral Immunonutrients in Japan

Mayako Ueno ^{*1} and Hisayuki Tanizawa ^{*2}

^{*1} Graduate School of Human Life Science, Hiroshima Jogakuin University ;

^{*2} Faculty of Human Life Science, Hiroshima Jogakuin University

Enteral nutrition (EN) has recently been replacing parenteral nutrition (PN) in Japanese hospitals as a development of the nutritional support team (NST), since it has proved beneficial for shortening the admission period and reducing its cost. We focus in this study on the increasing application of immuno-nutritional (IN) preparations that are used to prevent and improve lowered immune functions and to reduce infectious complications. The theoretical background is investigated and appropriate methods for the application of IN preparations are discussed. The directions of use for IN preparations have not yet been established in Japan, whereas such directions exist in USA, and there are some problems to be solved in Japan for their wider use. However, there are an increasing number of reports suggesting that IN preparations would be equally effective for Japanese patients as they are for USA patients. The proposal of appropriate directions for their use in the near future would clarify their efficacy for Japanese patients.

Jpn. J. Nutr. Diet., 64 (4) 221～228 (2006)

Key words : immuno-nutrition, arginine, glutamine, *n*-3 fatty acid, nucleic acid

I. はじめに

栄養管理において、以前は経口摂取不可能な患者や十分な患者に対して静脈栄養 parenteral nutrition (PN) を用いることが主流であった。PNは患者の栄養改善に多大な貢献をしてきた。しかし、PNの長期使用は、腸粘膜の萎縮や腸局所のバリアーの破綻に基づく bacterial translocation (BT) により、重篤な敗血症などが惹起されることが知られるようになってきた。一方、経腸栄養 enteral nutrition (EN) は、本来の腸内環境の維持だけでなく、免疫賦活作用により敗血症の発症を防止し、在院日数の短縮化と入院経費の軽減化が得られることから、最近多くの病院で積極的に使われるようになっていく。

現在、日本において使用されている EN 剤は、医薬品扱いと食品扱いを合わせて、100種類以上のものが市販されている。特に、栄養士は職能上、食品扱いの EN 剤の取り扱いに携わる機会が多いが、それらの明確な選択基準が厳密には確立されていない。そのため、EN 剤使用時におけるそれぞれの栄養学的な特徴、成分、作用機

序だけでなく、製品の理論的背景となるデータまでを理解したうえで、個々の患者に合ったものを選択することができる栄養士は、多くはないのが現状であると思われる。

最近注目されている EN 剤の中で、免疫強化経腸栄養法 immunonutrition (IN) に用いられる IN 剤がある。IN 剤は、侵襲期や周術期における免疫能低下の予防・改善を通じて、感染性合併症の減少を図ることが期待されている。IN 剤は、基礎栄養成分を含みながらも、栄養障害時における免疫能増強や生体防御能、感染症の軽減、炎症の抑制などを目的に考案された病態改善経腸栄養剤である。一般的な EN 剤と比べ、アルギニン、グルタミン、*n*-3 系脂肪酸、核酸、微量元素などの免疫賦活作用を有するとされる成分が強化されているのが IN 剤の特徴である。IN 剤の使用は、外科領域での臨床成績の向上につながることで国外の報告^{1～4)}で認識され始めている。しかし、中にはそれらを疑問視する研究報告⁵⁾もあり、現段階では評価が必ずしも一定ではない。また、日本の IN 剤は食品扱いである故か、臨床研究で

キーワード：免疫強化経腸栄養法、アルギニン、グルタミン、*n*-3系脂肪酸、核酸

(連絡先：谷澤久之 〒732-0063 広島市東区牛田東4-13-1 広島女学院大学生活科学部 電話 082-228-0386 FAX 082-227-4502

E-mail tanizawa@gaines.hju.ac.jp)

の報告を読んでも、明確なエビデンスとなり得る資料が少ない。すなわち、明確な投与対象者、投与量、投与時期、投与期間等を具体的に検討した研究が少なく、製品パンフレット中にも使用法の提示がほとんどないのが現状である。

そこで、著者らは、日本で発売されているIN剤を取り上げ、成分、理論的背景、臨床成績等について検討したので報告する。

Ⅱ. 消化管における免疫防御

ヒトの体表面積の95%は粘膜で覆われており、その80%を腸管粘膜が占めている。消化管免疫系を構成する粘膜内免疫細胞は、粘膜上皮上層に集団を作るタイプorganized mucosa-associated lymphoid tissue (O-MALT)と、粘膜上皮上層に散在するタイプdiffuse mucosa-associated lymphoid tissue (D-MALT)に大別される。O-MALTは、消化管内の抗原性物質を吸収し、リンパ系細胞の活性を誘導するM細胞、パイエル板、リンパ球、マクロファージ等から構成される。D-MALTはTリンパ球およびプラズマ細胞（形質細胞）等で構成される⁶⁾（図1）。

D-MALTにおいて粘膜固有層の形質細胞（全身のBリンパ球の70%が腸管に存在する）から産生される分

図1 腸管免疫機能

Ag：抗原，IgA： γ -免疫グロブリンA，O-MALT：organized mucosa-associated lymphoid tissue，D-MALT：diffuse mucosa-associated lymphoid tissue，PG：プロスタグランジン，TX：トロンボキサン，LT：ロイコトリエン

泌型IgA（ γ -免疫グロブリンA）は、管腔側の消化管内に分泌され、抗原に付着することにより、体内への抗原の侵入を防いでいる。しかし、中にはこれらの粘膜層を突き破り侵入してくる抗原もあり、その抗原を処理するのがO-MALTである。また、粘膜層にあるリンパ球などの免疫担当細胞（M細胞、パイエル板、マクロファージ等）により体内への抗原の侵入が防がれる。そのとき、分化されたTリンパ球は、粘膜固有層に移動し、さまざまなサイトカインを産生する。従って、腸管粘膜は、消化管としての本来の機能以外に、体内に侵入しようとする病原体や抗原と対峙する免疫能を維持する点からもきわめて重要な役割を担っている。つまり、経腸的な栄養素投与は、免疫能を正常に保ち炎症抑制、創傷治癒促進、感染性合併症の予防などのうえからも、その貢献度は大である。

Ⅲ. IN剤の特殊栄養成分について

1. アルギニン（Arg）

Argは、細胞質、核酸たんぱくの主要な構成成分で、さまざまな生理活性を有するアミノ酸であり、腸管の粘膜下に存在するマクロファージやリンパ球、好中球などの免疫細胞活性を高めることにより、免疫能を亢進させる⁷⁾。また、侵襲下では、生体での異化が亢進し、窒素過剰に陥りやすく、その際、尿素サイクルを介した窒素処理にも当然関与している。そのため、高度侵襲下ではArgの需要が増大する一方で、体内での合成能が低下するため、条件付必須アミノ酸ともいわれ、特にたんぱく異化が亢進する病態時には補う必要があるとされている。

また、Argはグルタミン（Gln）や一酸化窒素（NO）の前駆物質である。特に、NO産生が少量の場合は、過剰な活性酸素と反応してその害を防いだり、またサイトカイン産生の調節などを通じて生体を保護する。一方、NO合成酵素の活性が亢進し、NO産生が高い場合には、逆にラジカルのNO自身が、組織傷害を引き起こす。従って、生体内でのNO生合成の恒常性を維持するうえでもArgの適量投与が重要である。

熱傷患者に標準栄養剤（Argは全エネルギー量の0.7%）とArg強化栄養剤（全エネルギー量の2%）を投与した場合、Arg強化栄養剤の方が生存率が有意（ $p < 0.01$ ）に高かったことを見出したGianottiら⁸⁾の報告がある。また、IN剤におけるArg濃度は6g/l（エネルギーの2%）より12g/lの方がその効果が高いことを示した報告^{9, 10)}もある。

一方、ヒトでの全身的な侵襲に対するArg強化投与の影響について検討した例では、創傷治癒促進やTリンパ球増加による免疫能向上に有効であったという報告

もなされている^{11~13)}。このような肯定的な結果に対し、既に重症感染症、重症systemic inflammatory response syndrome (SIRS)、あるいは敗血症に陥っている患者に投与した場合には、Arg強化投与により過剰のNOが産生され、その血管拡張作用に基づく血圧低下やラジカル作用による組織傷害が発生し、病態が悪化したことから、慎重な投与が必要であるとする報告^{4, 14)}もある。現在、侵襲時の患者に対するArg投与量は20~30g/日が目安とされている¹⁵⁾。Argを過量投与すると、副作用として代謝性アシドーシス、高カリウム血症、低リン血症、アナフィラキシーおよび腫瘍成長促進などの弊害が発症することから注意が必要である¹⁶⁾。しかし、Argを含むIN剤を通常に用いる限り一般的な消化管外科手術では問題はないとされている。なお、目安量のArg量を満たすためには、Arg濃度1.3%のインパクト®で約1.5~2.3l/日の投与が計算上必要となるが、日本人でIN剤の効果が示唆されている量は0.75~1.00l/日である。これより、IN剤投与の場合には、Arg単独による効果ではなく各免疫強化栄養素の相乗効果ないし相加効果によって効果が得られているものと考えられる。しかし、各免疫強化栄養素の最適配合比率に関する研究はこれまでなされていないのが現状である。

2. グルタミン (Gln)

一般に、Glnはアンモニアの血中運搬型と考えられ、アスパラギン酸を介して尿素サイクルにおけるアンモニア代謝に関与している。Glnの血中濃度はアミノ酸の中で最も高く、それ自体が腸管内常在菌や腸管粘膜細胞、免疫担当細胞のエネルギー源として利用されるため、外傷、感染、手術などの外科的ストレス下では生体内での需要が増加する。そのため、侵襲下ではArgと同様に条件付必須アミノ酸となる。その際、生体が必要とするGln量は、1日に20~40 g程度といわれている¹⁷⁾。また、侵襲時にGlnを投与することで、肺炎や敗血症などの感染性合併症の発生率が有意に減少すること、在院日数の短縮、およびbacterial translocation (BT) の減少を認めたとするいくつかの研究報告^{18, 19)}もされている。しかし一方、重症肝障害患者への投与は、肝性脳症を誘発させる原因にもなりうる。さらに、慢性腎不全患者への投与は、過剰なアミノ酸を腎臓が処理しきれない可能性も出てくる。従って、肝臓や腎臓に障害を抱えている患者への使用は避けるべきであるとされている。

なお、一般にEN剤にはGlnは用いられていない。その理由として、Glnが水溶液中では不安定であり、熱により容易に変性しやすいためである。欧米では、溶液中での安定性の問題から、Glnを経静脈的に投与する場合、アラニルグルタミンやグリシルグルタミンなど、水溶性のdipeptideの形で投与されている。そして、それらは

血中で、Glnとグリシンあるいはアラニンに速やかに分解され、Gln投与と同様の効果が認められている^{20, 21)}。しかし、dipeptideの経口ないし経腸的に投与した場合の効果については報告されていない。さらに、日本ではこれらを含むEN剤も市販されていないのが現状である。Glnを含有することを表示したIN剤では、それぞれの由来たんぱく質から導かれたGlnを含有量としている。また、Glnを主体とする一部商品では、単独での経口投与は極めて味が悪く、嗜好的に大きな問題がある。この味覚的な問題は、EN剤全般における問題点ともいえる。特に、Gln含有量が多いEN剤では不味であるため、患者のコンプライアンスの低下につながると考えられる。EN剤の今後の問題点として、味の改善も早急に考えるべき点の1つである。

3. *n*-3系脂肪酸

多価不飽和脂肪酸からは、さまざまな生理活性を有するプロスタグランジン類やトロンボキサン類、およびロイコトリエン類などを代表とするエイコサノイド類が産生される。これらは炎症作用やアレルギー反応および血小板凝集などに関与している。その中で、*n*-6系脂肪酸からはプロスタグランジン2 (PG₂) シリーズやロイコトリエン4 (LT₄) シリーズのメディエーターが産生される。これらは炎症性サイトカインと共同して炎症反応を促進させる。これに対し、*n*-3系脂肪酸からはプロスタグランジン3 (PG₃) シリーズやロイコトリエン5 (LT₅) シリーズが産生される。これらは、炎症反応に関与する割合は低い。さらに、*n*-3系脂肪酸は、TNF- α (腫瘍壊死因子 α) やIL-1 β (インターロイキン1 β) の産生を抑制するなど、*n*-6系脂肪酸の炎症促進作用に対し、拮抗的に働く²²⁾ことが知られている (図1)。健康な日本人における食事では、*n*-6/*n*-3比は4程度といわれているが、侵襲期、感染症および炎症のある場合には*n*-6が上昇して、その比は大きくなる。そのため、*n*-3系脂肪酸の投与量を増やし、*n*-6/*n*-3比を下げたり、また*n*-6系脂肪酸そのものの投与量を下げるとは、侵襲時における過剰の炎症反応を抑え、細胞性免疫能を正常化するのに有用である²³⁾。現在のところ、侵襲患者での適切な*n*-6/*n*-3比についての一定の見解はないが、炎症抑制を期待するには2以下が推奨されている¹⁷⁾。

4. 核酸

核酸はRNAとDNAの構成単位であり、遺伝、細胞分裂およびたんぱく合成など生命活動に必須のものである。侵襲時には生合成の需要が増加するため、核酸投与が必要とされる。核酸の投与効果としては、動物での経静脈的および経腸的な核酸投与により、リンパ球機能の正常化あるいは活性化に有用であることが示唆されている²⁴⁾。また、核酸の経静脈的投与は、腸粘膜の萎縮防止

および免疫能強化からも有用性が認められている²⁵⁾。虚血および低酸素状態ではATP合成能が低下し、それに伴ってクレアチニンリン酸濃度が低下するが、核酸投与によりATPの減少が速やかに解消されることから、心筋保護の働きを有することが示唆されている²⁶⁾。

核酸成分は生体のたんぱく合成を促進するが、たんぱく分解を抑えるものではない。従って、核酸投与時にはたんぱく合成がたんぱく分解を上回り、その結果、有意な窒素平衡の改善やたんぱく節約効果がみられる^{27, 28)}。

上記に示すように、核酸の投与効果に関する研究は、動物での研究およびヒトでの経静脈的な投与によるものが主である。つまり、ヒトにおいて核酸の単独経腸投与

によって、免疫系に対し有益であったとする評価を示した研究はないのが現状である。

なお、同じIN剤であっても、これらの配合割合の違いにより、その効果には差が出てくると考えられる。これらの成分を組み合わせたIN剤の最適組成比がどれくらいか、また、その際の成分同士の相乗効果ないし相加効果がどれくらいかなどについては、未解明である。

IV. 日本におけるIN剤の取り扱い

日本において、IN剤として販売されているものにはインパクト® (味の素ファルマ)、イムン® (テルモ)、およびサンエットGP® (三和化学) (表1) などがある。

表1 免疫強化経腸栄養剤 (IN剤) と一般経腸栄養剤 (EN剤) 1,000ml当たりの成分

	米国のIN剤		日本のIN剤			日本の一般EN剤	
	Immun-Aid® (B. Braun)	Impact® (novartis)	インパクト® (味の素ファルマ)	イムン® (テルモ)	サンエットGP® (三和化学)	ラコール® (大塚製薬)	メイバランス200zcs® (明治乳業)
取り扱い	食品	食品	食品	食品	食品	医薬品	食品
エネルギー (kcal)	1,000	1,000	1,010	1,250	1,000	1,000	1,000
炭水化物 (g)	120	130	134	170	137	156	145
原材料	マルトデキストリン コーンスターチ	コーンスターチ	デキストリン 砂糖	マルトデキストリン 大豆ふすま オリゴフルクトース	デキストリン 果糖 グアーガム分解物	マルトデキストリン	ショ糖 可溶性多糖類
たんぱく質 (g)	80	56	56	66	55	44	40
原材料	ラクトアルブミン L-アルギニン L-グルタミン BCAA	L-アルギニン カゼイン水解物	L-アルギニン カゼインナトリウム	小麦たんぱく 質加水分解物 カゼインカリウム	乳たんぱく質 グルタミンペプチド カゼインナトリウム	分離大豆たんぱく 乳カゼイン	乳たんぱく質
グルタミン (g)	9.0	0	0	8.5	7.5		
アルギニン (g)	14.0	12.5	12.8	6.6		1.9	
脂質 (g)	22.0	28.0	28.0	38.0	26.0	22.3	28.0
原材料	MCT ^{a)} キャノーラ油	MCT 魚油 サフラワー油	EPA ^{b)} 含有精製魚油 MCT トリグリセライド 食用とうもろこし油	MCT なたね油 ひまわり油 いわし・にしん油 大豆油	MCT DHA ^{c)} 含有精製魚油	大豆油 しそ油 パーム油	なたね油 大豆油
n-3系脂肪酸 (g)	1.1	1.7	3.3	2.5	1.5	1.5	2.2
n-6/n-3比	2.2	1.5	1.0	2.3	2.0	3.0	4.0
核酸 (g)	1.0	1.2	1.3	0	0	0	0
セレン (μg)			33	90	45	2	35
ビタミンC (mg)			95	250	200	28	160
ビタミンE* (mg)			7	40	20	1	30
β-カロテン** (μg)			440	720	540	62	600
免疫強化栄養素	グルタミン アルギニン n-3系脂肪酸 核酸	アルギニン n-3系脂肪酸 核酸	アルギニン n-3系脂肪酸 核酸	グルタミン アルギニン n-3系脂肪酸	グルタミン n-3系脂肪酸	n-3系脂肪酸	

^{a)} MCT : medium chain triglyceride, ^{b)} EPA : eicosapentaenoic acid, ^{c)} DHA : docosahexaenoic acid

*ビタミンE : αトコフェロール, **β-カロテン : ビタミンAとして

文献30より一部引用

インパクト®やイムン®は外国から導入されたもので、内容成分とその含有量などは外国製剤とほぼ同じであるが、日本人に好まれるよう嗜好や香りが調整されている。その中でも欧米でのエビデンスを多くもっているインパクト®が、日本でも2002年から使用されるようになり、米国とはほぼ同様の臨床成績が少しずつ得られているようである。しかし、日本人を対象とした大規模な臨床実験により、明確な効果を認めたとする報告はなされていない²⁹⁾。従って、日本ではIN剤の必要量、使用割合および使用期間等の至適条件がいまだ不明確で、厳密には、IN剤の定義さえも定まっていなともいえる。その原因として、日本におけるIN剤が、食品扱いであるためにその効能効果がはっきりと明示されにくいことが考えられる。現在、栄養士は、IN剤に関して医薬品のような統一された情報が入手しにくく、さらに臨床成績も少ないため、限られた文献の中で、間接的な評価しかできていないのが現状である。

米国でも、IN剤についてさまざまな評価はあったが、

2000年に日本にさがけて、IN剤の臨床研究成績が整理され、米国におけるIN剤に関するコンセンサス³⁰⁾が初めてまとめられた。現在、日本では、米国や日本での臨床成績を踏まえ、日本人を対象としたIN剤処方について、模索している段階である。患者のおかれている臨床環境の違いにより細かな処方の違いがあるのは当然であるが、日本で一般的に用いられている食事処方例を表2に示す。消化管外科手術予定の患者に術前5日前後からIN剤を投与する場合が多く、その投与量は750～1,000ml/日とするものが多い。しかし、深柄らの研究³¹⁾では、比較的栄養状態が良好な大腸手術待機患者に、術前5日間、インパクト®を750ml/日あるいは250ml/日投与した場合と、通常食のみの非投与群とを比較すると、術後感染性合併症の発生頻度は、インパクト®投与群で減少することが見出されている。また、インパクト®750ml/日の投与群よりも250ml/日投与群の方が、感染性合併症の抑制が顕著であったとする中間報告がなされている。これらを米国のコンセンサス³⁰⁾と比べてみる

表2 免疫強化経腸栄養法（IN）の定義、提案ないし有効性が示唆された研究でのIN剤投与の例

	投与量 (ml/日)	投与時期	投与期間 (日)	投与対象	備考
深柄ら ³¹⁾	250 あるいは 750	術前	5	栄養状態比較的良好 大腸手術待機患者 経口摂取可能 腸管閉塞症状無	非投与群に比べて投与群では術後 感染性合併症の発生率が有意に低 かった。また、750ml/日投与群よ り250ml/日投与群の方が有意に低 かったとの臨床研究の中間報告
鍋谷ら ³²⁾	750～1,000 750～1,000	術前 術後 早期	5～7 5～7	上部消化管手術 体重減少≥10% あるいは Alb*値<3.5g/dl	 術前に引き続き継続
土師 ³³⁾	750	術前	4	肝胆膵手術	
福島ら ²⁹⁾	750～1,000	術前	5～7	消化管手術全般	いろいろな報告の集計解析のた め、統一したデータではないが、 米国と同様、外科手術前のIN投 与が術後感染性合併症を約50%減 少させる可能性を示唆
米国のコン センサス ³⁰⁾	1,200～1,500 あるいは、必要カロ リーの50%～60% この量では、長期 投与を行う場合に は、必要カロリー 量を満たしていな い	術前	5～7	上部消化管手術予定で、 Alb値<3.5g/dl 下部消化管手術予定で、 Alb値<2.8g/dl 多発外傷で、 ISS**≥18 腹部多臓器損傷で、 ATI***≥20	侵襲数日後（3～5日以上）に発 症する感染症の合併を予防でき る。その結果、在院日数、抗菌薬 投与日数、人工呼吸器管理日数、 MODS（多臓器機能障害症候群） の減少をもたらし、医療資源の節 約を導く

* Alb：albumin, ** ISS：injury severity score, *** ATI：abdominal trauma index

表3 日本で売られている免疫強化経腸栄養剤 (IN 剤) と一般経腸栄養剤 (EN 剤) のアミノ酸組成
(100ml 当たり g)

	IN 剤			一般 EN 剤	
	インパクト® (味の素ファルマ)	イムン® (テルモ)	サンエット GP® (三和化学)	メイバランス 200zcs® (明治乳業)	ラコール® (大塚製薬)
イソロイシン	0.20	0.25	0.25	0.20	0.22
ロイシン	0.39	0.48	0.50	0.36	0.39
リジン	0.31	0.29	0.35	0.31	0.30
バリン	0.26	0.32	0.32	0.25	0.26
メチオニン	0.11	0.13	0.16	0.11	} 0.11
シスチン	0.02	0.07	0.04	0.03	
フェニルアラニン	0.20	0.29	0.28	0.18	} 0.41
チロシン	0.20	0.22	0.23	0.20	
スレオニン	0.18	0.21	0.24	0.17	0.18
トリプトファン	0.05	0.08	0.06	0.06	0.06
ヒスチジン	0.12	0.15	0.15	0.10	0.13
アルギニン	1.31	0.58	0.17	0.14	0.19
アラニン	0.13	0.15	0.16	0.12	0.15
グリシン	0.09	0.14	0.13	0.07	0.11
プロリン	0.46	0.70	0.61	0.36	0.38
グルタミン酸	0.95	1.70	1.38	0.83	0.91
セリン	0.24	0.29	0.31	0.23	0.22
アスパラギン酸	0.30	0.32	0.35	0.28	0.37

と、日本人への現在の有効投与量は明らかに少ない。また、米国では投与期間を最低5日間としており、投与終了時期については腎臓、肝臓および消化管機能に異常が認められないなら10日間、ICU 滞在中の期間、または感染症のリスクがなくなったと考えられる時期までなど、いくつかのきめ細かい規定があるのに対し、日本では、鍋谷らの、上部消化管手術や定時手術において、体重減少 $\geq 10\%$ もしくは血清アルブミン値 $< 3.5\text{g/dl}$ など術後栄養状態が悪い場合には、術後5~7日間の継続投与を行うことを奨めているもの³²⁾ 以外は、術後投与についての具体的な規定は明示されていない。

V. 一般 EN 剤との組成比較

上述したように、一般 EN 剤と IN 剤の違いとしては、免疫強化栄養素 (Arg, Gln, $n-3$ 系脂肪酸あるいは核酸) が強化されているかどうかにある。しかし、IN 剤の中で強化されている栄養素はさまざまで、はっきりとした IN 剤の定義がなされていない現状では評価することは難しい。日本で使用されている各 IN 剤とともに、一般 EN 剤および、米国の IN 剤の含有成分量を表 1、表 3 に示す。Arg に関しては、インパクト®12.8 g/l およびイムン®6.6 g/l とその含有量が多いが、サンエット GP®では、一般 EN 剤とほとんど差がない。また、グルタミン酸 (Glu) に関しては、イムン®で一般 EN 剤の約 2 倍、サンエット GP®では 1.5 倍程度強化されており、

インパクト®ではほぼ同量である。 $n-3$ 系脂肪酸は、インパクト®3.32 g/l およびイムン®2.5g/l と多いが、サンエット GP®では一般 EN 剤よりも少ない。しかし $n-6/n-3$ 比をみると、一般 EN 剤が、2005 年発表の日本人の食事摂取基準に準じて約 4 としているのに対し、IN 剤では 1~2 程度であり、比較的低く抑えられている。このように、日本で IN 剤として扱われているインパクト®, イムン®, およびサンエット GP®をみると、強化されている栄養素量にばらつきがあることがわかる。以前、IN 剤として取り扱うことが考えられたラコール®は $n-3$ 系脂肪酸を多く含むものの、IN 剤と比べて他の免疫強化栄養成分の含有量が少ない。また、アミノ酸組成 (表 3) について比べてみると、サンエット GP®については Glu がわずかに多く含まれる以外は、一般 EN 剤との特別な違いがみられない。

VI. IN 剤の展開

現在、日本での IN 剤使用は、主に消化管外科手術待機患者の術後感染性合併症の予防を目的として使用されているものが多い。これまでの研究データ等を総合的に判断すると、重篤な敗血症患者や重症感染合併症患者などのような重い侵襲状態では、IN 剤投与の有効性について結論が定まっていないが、比較的安定した病態における使用例では、その有効性は高いようである。

IN 剤は、一般的に言えば、アミノ酸インバランスで

ある。そのため、福島らはIN剤の長期投与の適切性および肝障害や腎障害を有する患者への影響として、豊富に含まれるアミノ酸による高窒素血症や高アンモニア血症を招く可能性などを懸念している³⁴⁾。従って、IN剤は治療経過において、最適使用時期と期間が存在すると考えられる。なお、IN剤は、一般EN剤と比べてやや高価であるため、経済的な面からの考慮も必要になる。IN剤投与により免疫能の改善がなされた場合には、必要以上に使用せず、速やかにアミノ酸バランスの良い一般EN剤に切り替えることが望ましい。もしくは、サンエットGP®のような、IN剤としては含有アミノ酸組成が一般EN剤に比較的類似しているものを段階的に用いて、アミノ酸バランスが偏ることなく経口摂取へスムーズにつなげていくことが肝要であると考えられる。

なお日本では、現在、IN剤は食品扱いのため、IN剤投与に関する臨床データの少ないことが問題である。今後のことを考えると、IN剤の拡大を図るためには、食品扱いではなく薬品扱いにして臨床効果を幅広く実証し、その臨床成績を積み上げていくことが必要と思われる。

Ⅶ. おわりに

以上、IN剤の背景を追求していくと、その臨床効果を論ずる際には、米国で認められている臨床効果を基に、日本ではIN剤を治療に模索状態で使用していることがわかる。また、栄養士は医師からのオーダーであるというだけで、IN剤の背景を考えると患者に提供していることも少なくないと思われる。これまでの研究報告から、日本人へのIN剤投与の有用性は、米国と同様に高いことが期待できるとと思われる。また、IN剤は、消化管外科手術待機患者に対する食事処方だけでなく、炎症反応の抑制や免疫能増強の効果を考えると、他の疾病治療に役立つ可能性もあると思われる。しかし、IN剤に関しては、未解明な部分が多いことも事実である。IN剤の良さを積極的に認めていくには、今後の研究のさらなる発展が望まれる。栄養サポートチーム (NST) が急拡大する機運にある現在、栄養士が、理論的に食事処方を提案していくためにも、早期にIN剤の明確な使用基準が日本において確立される必要がある。今後IN剤を通じて栄養士は、栄養薬理学的な根拠をベースに、食事処方を提案していく絶好の機会を得ることが期待される。

文 献

1) Gianotti, L., Braga, M., Vignali, A., Balzano, G., Zerbi, A., Bisagni, P. and Carlo, V.D. : Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional

support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms, *Arch. Surg.*, **132**, 1222-1230 (1997)

2) Braga, M., Gianotti, L., Radaelli, G., Vignali, A., Mari, G., Gentilini, O. and Carlo, V.D. : Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery : results of a randomized double-blind phase 3 trial, *Arch. Surg.*, **134**, 428-433 (1999)

3) Galban, C., Montejo, J.C., Mesejo, A., Marco, P., Celaya, S., Sanchez-Segura, J.M., Farre, M. and Bryg, D.J. : An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients, *Crit. Care. Med.*, **28**, 643-648 (2000)

4) Heyland, D. K., Novak, F., Drover, J.W., Jain, M., Su, X. and Suchner, U. : Should immunonutrition become routine in critically ill patients? -A systematic review of the evidence, *JAMA*, **286**, 944-953 (2001)

5) Bertolini, G., Iapichino, G., Radrizzani, D., Facchini, R., Simini, B., Bruzzzone, P., Zanforlin, G. and Tognoni, G. : Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis ; results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial, *Intensive. Care. Med.*, **29**, 834-840 (2003)

6) 本郷利憲：標準生理学 (2001) 医学書院, 東京

7) 齊藤英昭：Immunonutrition, 臨床栄養, **100**, 786-789 (2002)

8) Gianotti, L., Arexander, J.W., Pyles, T. and Fukusima, R. : Arginine-supplemented diets improve survival in gut-derived sepsis and peritonitis by modulating bacterial clearance. The role of nitric oxide, *Ann. Surg.*, **217**, 644-654 (1993)

9) Brown, R. O., Hunt, H., Mowatt-Larssen, C. A., Wojtysiak, S. L., Henningfield, M. F. and Kudsk, K. A. : Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients, *Pharmacotherapy*, **14**, 314-320 (1994)

10) Mendez, C., Jurkovich, G. J., Garcia, I., Davis, D., Parker, A. and Maier, R. V. : Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients, *J. Trauma*, **42**, 933-940 (1997)

11) Daly, J. M., Reynolds, J., Thom, A., Kinsley, L., Dietrick-Gallagher, M., Shou, J. and Ruggieri, B. : Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient, *Ann. Surg.*, **208**, 512-523 (1988)

12) Barbul, A., Sisto, D. A., Wasserkrug, H. L. and Efron, G. : Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings, *Surgery*, **90**, 244-251

(1981)

- 13) Kirk, S. J., Hurson, M., Regan, M. C., Holt, D. R., Wasserkrug, H. L. and Barbul, A. : Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings, *Surgery*, **114**, 155-159 (1993)
- 14) Suchner, U., Heyland, D. K. and Peter, K. : Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill, *Br. J. Nutr.*, **87**, 121-132 (2002)
- 15) 篠澤洋太郎：アルギニン臨床使用の状況，*医学のあゆみ*, **183**, 737-742 (1997)
- 16) 橋口陽二郎，望月英隆：免疫栄養，*医学のあゆみ*, **205**, 553-557 (2003)
- 17) 斎藤英昭：Immunonutritionと侵襲時の栄養管理，*Nutrition Care Report* (2002) ライフメディコム，名古屋
- 18) Houdijk, A. P. J., Rijnsburger, E. R., Jansen, J., Wesdorp, R. I. C., Weiss, J. K., McCamish, M. A., Teerlink, T., Meuwissen, S. G. M., Haarman, H. J. T. M., Thijs, L. G. and Leeuwen, P. A. M. : Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma, *Lancet*, **352**, 772 (1998)
- 19) Morlion, B. J., Stehle, P., Wachtler, P., Siedhoff, H., Köller, M., König, W., Fürst, P. and Puchstein, C. : Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery : a randomized, double-blind, controlled study, *Ann. Surg.*, **227**, 302-308 (1998)
- 20) Hammarqvist, F., Wernerman, J., Decken, A. and Vinnars, E. : Alanine-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle, *Ann. Surg.*, **212**, 637-644 (1990)
- 21) Petersson, B., Waller, S. O., Vinnars, E. and Wernerman, J. : Long-term effect of glycyl-glutamine after elective surgery on free amino acids in muscle, *JPEN*, **18**, 320-325 (1994)
- 22) Caughey, G. E., Mantzioris, E., Gibson, R. A., Cleland, L. G. and James, M. J. : The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1β productions of diets enriched in $n-3$ fatty acids from vegetable oil or fish oil, *Am. J. Clin. Nutr.*, **63**, 116-122 (1996)
- 23) Kenler, A. S., Swails, W. S., Driscoll, D. F., DeMichele, S. J., Daley, B., Babineau, T. J., Peterson, M. B. and Bistrian, B. R. : Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula, *Ann. Surg.*, **223**, 316-333 (1996)
- 24) 崔 雪林，岩佐正人，岩佐幹恵，大森義信，山本 彰，前田博教，久米基彦，穴山貴嗣，小越章平：熱傷ラットにおけるアルギニン，MCT，核酸添加経腸栄養剤の窒素代謝に対する基礎的検討，*日本静脈・経腸栄養研究会雑誌*, **12**, 64-66 (1997)
- 25) Tsujinaka, T., Kishibuchi, M., Iijima, S., Yano, M. and Monden, M. : Nucleotide and intestine, *JPEN*, **23**, 74-77 (1999)
- 26) 岩佐幹恵，岩佐正人，大森義信，溝渕俊二，崔雪林，山本 彰，久米基彦，前田博教，穴山貴嗣，小越章平：核酸，アルギニンの有用性について，*日本静脈・経腸栄養研究会雑誌*, **13**, 50-53 (1998)
- 27) 岩佐正人，小越章平，大森義信，溝渕俊二，岩佐幹恵，韓 相宗，田宮達男：核酸成分輸液—侵襲下の蛋白代謝に対する効果，*JJPN*, **10**, 479-482 (1988)
- 28) 溝渕俊二：肝切除後の蛋白合成能に及ぼす核酸生成分輸液の効果に関する基礎的研究，*日本外科学会誌*, **89**, 1655-1661 (1988)
- 29) 福島亮治，斎藤英和：待機手術患者に対する術前immunonutritionの効果—わが国における成績の解析，*静脈経腸栄養*, **20**, 151 (2005)
- 30) ASPEN : Consensus recommendations from the U. S. summit on immune-enhancing enteral therapy, *JPEN*, **25**, s61-s63 (2001)
- 31) 深柄和彦，望月英隆：下部消化管手術でのimmunonutritionの臨床効果と使用法，*医学のあゆみ*, **212**, 1003-1006 (2005)
- 32) 鍋谷圭宏，落合武徳：上部消化管手術におけるImmunonutritionの意義と使用法，*医学のあゆみ*, **212**, 997-1001, (2005)
- 33) 土師誠二：肝胆膵手術でのImmunonutritionの臨床効果と使用法，*医学のあゆみ*, **212**, 1007-1011 (2005)
- 34) 福島亮治，岩崎晃太，稲葉 毅，飯沼久恵，沖永功太，斎藤英和：immunonutrition, *臨床外科*, **60**, 575-580 (2005)

(受付：平成17年12月21日，受理：平成18年4月15日)