口腔外科手術後栄養管理における 新規濃厚流動食（ハイネイーゲル®）の有用性

稲葉好則・大山巖雄・友松伸允
道 泰之・山口 聡

The usefulness of a new concentrated liquid diet (HINE EGel®) during nutritional management after oral and maxillofacial surgery

INABA Yoshinori · OHYAMA Yoshio · TOMOMATSU Nobuyoshi
MICHII Yasuyuki · YAMAGUCHI Satoshi

Abstract: Many patients who have received maxillofacial surgery require enteral nutrition; however, consideration might be necessary because such patients have gastrointestinal symptoms such as diarrhea during nutritional management. We evaluated the effects of a novel concentrated liquid diet, HINE E-Gel (E-Gel), which turns semi-solid in the stomach, on gastrointestinal symptoms as compared with the effects of HINE, which is a marketed and generally used concentrated liquid diet.

A prospective randomized parallel open-label trial was conducted using E-Gel and HINE in 78 patients who required nasogastric nutrition after maxillofacial surgery. The test diet was administered from the day of surgery through 3 days after surgery (total 4 days) three times daily at a rate of 200 to 300 mL/hour. The dose was determined according to the patient's sex and body weight. Achievement rates of successful nutritional control, body weight, nutritional parameters, and the occurrence of gastrointestinal symptoms were evaluated. The achievement rate of the successful nutritional control was 67.5% (27/40) in the E-Gel group and 39.4% (15/38) in the HINE group. The incidence of gastrointestinal symptoms such as diarrhea was 25.0% (10/40) in the E-Gel group and 50.0% (19/38) in the HINE group. There were significant differences between two groups in the two endpoints.

In conclusion, E-Gel, which turns semi-solid in the stomach, improved the achievement rate of successful nutritional control and the rate of gastrointestinal symptoms during nutritional management after maxillofacial surgery.

Key words: enteral nutrition (経腸栄養), gastrointestinal symptoms (消化器症状), turn semi-solid (半固形化), nasogastric tube nutrition (経鼻胃栄養), maxillofacial surgery (口腔外科)

緒 言

口腔外科手術後の経口摂取困難症例においては、消化管に問題がなければ生理的摂取に近い経腸栄養の適応となる。経腸栄養はより生理的である一方、下痢や腹部膨満感などの消化器症状により栄養管理に苦慮することが少なく

ない。経腸栄養管理の問題点として、1) 持続投与による高血糖、下痢、2) 胃食道逆流による誤嚥性肺炎、3) 長時間の体位保持による褥瘡、4) 胃瘻部への漏出による皮膚症状などがあるが、いずれも栄養剤が液体であることによる問題と認識されている¹⁾。これらの解決策の1つとして、液体を寒天や増粘剤などでゲル化する半固形化栄養法が考案された²⁾。胃瘻チューブなどから胃内へ高粘度の半固形化栄養剤を短時間で注入することにより、胃本来の機能が発揮され、生理的な消化吸収が得られることが期待される。また、注入時間が短時間であるため、リハビリの時間確保や体位保持時間の短縮による褥瘡予防も期待され、QOL 向

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面外科学分野
(主任：依田哲也教授)

Department of Maxillofacial Surgery, Graduate School of
Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental
University (Chief: Prof. YODA Tetsuya)

受付日：2017 年 6 月 20 日

採択日：2018 年 5 月 29 日

上につながることから、現在、医療・介護施設や在宅医療の現場で普及しつつある³⁾。しかしその一方、半固形化栄養法はチューブを介した注入に強い力を要することが多く、介護者の負担が却って増えることも課題として認識されている。

このような状況を踏まえ、より投与しやすい半固形化栄養法の実現を目指して、注入時には流動性を示し、胃内到達時にゲル状になるように調製された新規濃厚流動食（ハイネイーゲル[®]、（株）大塚製薬工場：以下イーゲル）が、2014年2月に販売された。本研究では、口腔外科手術後の患者を対象として、イーゲルと従来の液体流動食を比較し、その術後栄養管理における有用性を検討した。

対 象・方 法

研究実施に先立ち、東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会の承認（受付番号 1024）を得た。また、研究内容を大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN）に登録（登録 ID：UMIN000013012）した。実施にあたっては、ヘルシンキ宣言の主旨および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守した。患者には研究内容の説明を行い、文書にて同意取得後に登録を行った。

東京医科歯科大学歯学部附属病院に入院した成人患者で口腔外科手術を施行し、術後に経鼻胃管を用いた経腸栄養が適応となる症例を対象とした。消化器症状の評価を行うため胃酸分泌抑制薬服用患者、抗がん薬使用患者、放射線療法施行患者は除外した。また、投与する製品の食物アレルギーの可能性のある患者についても除外した。

イーゲルを投与するイーゲル群、従来の液体流動食（ハイネ[®]、（株）大塚製薬工場）を投与する対照群の2群を設定した。背景因子を揃えるため悪性腫瘍の有無による層別化を行った。群分けは症例登録後、封筒法により無作為に割付けた。イーゲル、ハイネの組成を表1に示す。

手術後、経鼻胃管（コーフローフィーディングチューブ[®]、10 Fr、（株）ジェイエスエス）を留置し、群分けによって決定された流動食を投与した。投与期間は手術当日を含めて手術後3日目までとした。手術終了時間が16時以降

であった場合は、手術当日の投与は行わなかった。投与開始前に白湯の投与を行い、問題ないことを確認したうえで投与開始とした。投与量は、性別・体重により表2に従い設定した。投与速度は200～300mL/hrとした。1日の必要水分量を25～55歳35mL/kg、56～65歳30mL/kg、66歳以上25mL/kgと設定し、流動食に含有される水分量を差し引いた不足分を投与した。

主要評価項目は、①対象流動食投与期間中目標投与量に対して90%以上投与できた、②整腸薬の使用が2回以下である、③1日の排便回数が3回以下である、④水様便/泥状便が排泄されない、の4項目とした⁴⁾。4項目すべてを満たした場合を栄養コントロール達成と判定した。流動食の減量・中断および整腸薬の使用は患者からの腹部膨満感や下痢の訴えで判断した。水様便および泥状便を下痢と定義し判定した。整腸薬にはビフィズス菌整腸薬、タンニン酸アルブミンないしはロペラミド塩酸塩を用いた。水様便、泥状便の判定は患者自身が行った。副次評価項目は、血中総蛋白、血中アルブミンの推移および消化器症状の発生頻度とした。統計ソフトはJMP10.0.2（SAS Institute Inc）を用い、統計解析は χ^2 乗検定、多変量解析（ロジスティック回帰分析）を用いた。すべての検定において、有意水準5%未満を有意差ありとした。ロジスティック回帰は下痢の有無および栄養コントロール達成率を目的変数とし、測定項目から交絡のない下痢に関連する項目を従属変数として選択した。

表1 イーゲル、ハイネの100 kcalの組成表

	単 位	イーゲル	ハイネ
容 量	mL	125.0	100.0
たんぱく質	g	4.0	5.0
脂 質	g	2.2	2.3
炭水化物	g	16.7	15.7
水 分	g	109.0	84.6

表2 試験食品目標投与量表

体 重	40 kg 未満	40 ～ 50 kg	50 ～ 60 kg	60 ～ 70 kg	70 kg 以上
男 性	1,000 kcal (300 kcal)	1,200 kcal (400 kcal)	1,500 kcal (600 kcal)	1,700 kcal (600 kcal)	1,800 kcal (600 kcal)
女 性	1,000 kcal (300 kcal)	1,200 kcal (400 kcal)	1,400 kcal (400 kcal)	1,500 kcal (600 kcal)	1,600 kcal (600 kcal)

（ ）内は、手術当日の投与量

結 果

2014年5月より2015年6月の期間に84例を登録した。同意取得後に3例で除外基準への抵触および同意撤回があった。また、3例で経鼻チューブによる悪心を訴えたため抜去した。その結果、解析対象症例は悪性腫瘍（以下、悪性）29例（イーゲル群14例、対照群15例）、非悪性腫瘍（以下、非悪性）49例（イーゲル群26例、対照群23例）の合計78例であった。患者背景を表3-1～3に示す。悪性、非悪性どちらも2群間に有意差を認める項目はなかった。非悪性は顎変形症症例が多く、平均年齢は30歳代前半と

表 3-1 患者背景

	対照群	イーゲル群
症例数（女性）	38 (26)	40 (24)
年 齢（歳）	43.8 ± 18.5	43.2 ± 18.1
身 長（cm）	161.3 ± 8.0	164.8 ± 7.9
体 重（kg）	59.3 ± 9.9	59.0 ± 11.2
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 2.9	21.6 ± 3.3
投与量 (kcal/day)	1,502.6 ± 219.9	1,512.5 ± 206.5

表 3-2 非悪性

	対照群	イーゲル群
症例数（女性）	23 (15)	26 (18)
年 齢（歳）	34.1 ± 13.0	34.8 ± 14.3
身 長（cm）	163.6 ± 7.9	164.3 ± 7.1
体 重（kg）	59.9 ± 10.3	58.4 ± 11.0
BMI (kg/m ²)	22.4 ± 3.1	21.6 ± 3.2
投与量 (kcal/day)	1,504.3 ± 238.3	1,492.3 ± 199.8
疾 患	顎変形症	17
	舌白板症	2
	下顎エナメル上皮腫	1
	鼻咽腔閉鎖機能不全	1
	舌下型がま腫	1
	口蓋裂術後、鼻口腔瘻	1
	顎変形症	14
	舌白板症	4
	口腔内癒痕	1
	下顎エナメル上皮腫	2
	唇顎口蓋裂、鼻口腔瘻	2
	下顎骨骨折	1
	下顎骨骨髓炎	1
	口蓋腫瘍	1

表 3-3 悪 性

	対照群	イーゲル群
症例数（女性）	15 (11)	14 (6)
年 齢（歳）	58.7 ± 15.6	58.9 ± 13.5
身 長（cm）	157.7 ± 7.1	165.7 ± 9.4
体 重（kg）	58.2 ± 9.6	60.0 ± 12.0
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.7	21.8 ± 3.7
投与量 (kcal/day)	1,500.0 ± 196.4	1,550.0 ± 221.0
疾 患	舌 癌	9
	上顎歯肉癌	6
	下顎歯肉癌	1
	舌 癌	12
	上顎歯肉癌	1
	下顎歯肉癌	1

表 4-1 目標投与量に対する投与達成率

	対照群	イーゲル群
非悪性	86.9% (20/23)	88.4% (23/26)
悪 性	86.6% (13/15)	92.8% (13/14)
全 体	86.8% (33/38)	90.0% (36/40)

表 4-2 整腸薬使用率

	対照群	イーゲル群
非悪性	26.0% (6/23)	3.8% (1/26) *
悪 性	60.0% (9/15)	28.5% (4/14) *
全 体	39.4% (15/38)	12.5% (5/40) *

* vs 対照群, p<0.05

表 4-3 1日の排便回数3回以下

	対照群	イーゲル群
非悪性	78.2% (18/23)	92.3% (24/26)
悪 性	66.6% (10/15)	71.4% (10/14)
全 体	73.6% (28/38)	85.0% (34/40)

表 4-4 水様便 / 泥状便発生率

	対照群	イーゲル群
非悪性	47.8% (11/23)	15.3% (4/26) *
悪 性	53.3% (8/15)	42.8% (6/14)
全 体	50.0% (19/38)	25.0% (10/40) *

* vs 対照群, p<0.05

若かった。悪性では舌癌症例が多く、平均年齢は50歳代後半であった。BMIは全症例を通じて22前後であった。

①投与期間中に対象流動食が目標投与量に対して90%以上となった投与達成率を表4-1に、③排便回数を表4-3に示す。ともにイーゲル群と対照群で差は認められなかった。②整腸薬使用率を表4-2に示した。非悪性、悪性および全体において、対照群はイーゲル群に比べ整腸薬使用率が有意に高かった。④水様便 / 泥状便の発生率を表4-4に示す。非悪性および全体で、対照群が有意に高い発生率を示した。悪性においても有意差はなかったものの、対照群

表 5 栄養コントロール達成率

	対照群	イーゲル群
非悪性	43.4% (10/23)	76.9% (20/26) *
悪 性	33.3% (5/15)	50.0% (7/14)
全 体	39.4% (15/38)	67.5% (27/40) *

* vs 対照群, p<0.05

表 6 下痢の誘発因子

要 因	p 値	オッズ比
疾 患 (悪性 / 非悪性)	0.2763	1.97
流動食 (ハイネ / イーゲル)	0.0260	3.18
投与カロリー (1,600mL * 以上 / 未満)	0.1860	3.12
性 別 (女性 / 男性)	0.4578	1.92
食事開始日 (当日 / 翌日)	0.0605	3.03
手術時間 (240 分 * 以上 / 未満)	0.5393	1.54

* ROC 曲線よりカットオフ値を設定した

の方が発生率は高かった。

これらの結果より、栄養コントロール達成率を表5に示す。非悪性および全体でイーゲル群が有意に高い達成率を示した。悪性では、有意差はなかったもののイーゲル群の方が達成率は高かった。

また、下痢の有無を目的変数として、独立変数に疾患 (悪性、非悪性)、流動食 (ハイネ、イーゲル)、投与カロリー (1,600mL 以上、未満)、性別 (女性、男性)、食事開始日 (手術当日、手術翌日)、手術時間 (240 分以上、未満) を指定してロジスティック回帰を行った結果を表6に示す (各数値はROC曲線よりカットオフ値を設定した)。下痢の有無に関して、流動食の違いが有意な独立因子となった。同様に栄養コントロール達成率を目的変数としてロジスティック回帰を行ったところ、流動食の違いが有意な独立因子となった (p: 0.0241, オッズ比: 3.11)。栄養コントロールの達成には、下痢の有無が最も影響を与える因子であった。

考 察

口腔外科手術においては術後創部の安静、清潔を保つ目的で、経鼻胃管栄養法による経腸栄養管理が行われることが多いが、下痢などの消化器症状や逆流による誤嚥性肺炎などのさまざまな問題点が存在する^{5~7)}。これらの対策として、あらかじめ増粘化した半固形化栄養剤を投与する

方法^{8,9)}や、増粘剤を前投与し胃内での半固形化を期待する方法¹⁰⁾が実施されているが、栄養剤の粘度調整や加圧投与の必要性、増粘剤の追加投与など却って介護者の負担が増えるとの報告がある¹¹⁾。以上のような問題を念頭に、本研究では、新規に開発され投与時には流動性を示し、胃内到達時にゲル状になるように調製されたイーゲルの口腔外科手術後の栄養管理における有用性を検討した。

栄養コントロール達成率は、対照群と比較しイーゲル群で有意に高かった。達成できなかった症例の原因は、90%以上が下痢であった。下痢以外では、非悪性の対照群3例で腹部膨満感にて経鼻栄養が中断された。また、整腸薬使用率についても、同様にイーゲル群が有意に低値を示した。以上の結果より、イーゲルにより下痢の発生を抑え、栄養コントロールを良好に保つことができたと考えられた。

下痢の原因は、浸透圧、脂質含有量、食物繊維や乳糖不耐症などが関係すると報告されている^{12,13)}。今回比較したイーゲルおよびハイネは、浸透圧が360mOsm/Lおよび400mOsm/L、脂質含有量は2.2g/100kcalおよび2.3g/100kcal、食物繊維は1.38g/100kcalおよび1.2g/100kcalと使用栄養剤の組成は近似している。また、本研究の対象者に明らかな乳糖不耐症患者はいなかったことから、これらの要素が下痢発症頻度の有意差の原因になるとは考えにくい。半固形化栄養剤は胃内圧を上昇させることなく胃を十分に伸展させ、神経反射を介して正常に消化ホルモン分泌や胃の蠕動運動を惹起し、腸管通過時間が緩やかとなることで下痢が減少する¹⁴⁾と考えられている。イーゲルはペクチンおよびリン酸カルシウムを含有しており、胃内の低pH環境下でカルシウムイオンを遊離してペクチンとの反応により架橋構造が変化することにより粘度が増しゲル化する特徴を有している⁵⁾。ゲル化し半固形状になることにより下痢の発生を抑制したと考えられる。

これまでの半固形化栄養剤は従来の栄養剤より粘度が高いため、アクセスルートの閉塞が問題となり、チューブ径の細い経鼻胃管での使用報告は少なく、胃瘻症例での報告がほとんどである^{15~18)}。半固形化栄養剤の投与においては、使用するチューブ径を14 Fr¹⁹⁾あるいは20 Fr²⁰⁾以上とし、加圧バックなどによる加圧が推奨されている。しかし、イーゲルは投与時には液体(約10mPa・s:25℃)であるため、細径経鼻胃管での投与も十分に可能となり、本研究では全症例で10 Frを使用しているが閉塞は認めなかった。より細径のチューブを使用することで、鼻咽頭の損傷やチューブの刺激による不快感を減らすことができ、自然滴下での投与が可能であるため他の半固形化栄養剤のような加圧を必要とせず、増粘剤の前投与を行う必要もないため非常に簡便であり、介助者への負担軽減にもつながると考えられた。

経管栄養の投与速度について、現在は明確な基準はなく各分野において検討がなされており、海野ら²¹⁾は1,000mL/hrで、北村ら²²⁾は250~300mL/hrで投与した場合でも深刻な副作用は出現しなかったと報告している。壇上ら⁴⁾は、半固形化投与法の比較検討において250~300mL/hrの投与速度で比較しており、本研究においても同投与速度での比較検討を行った。経管栄養においては、1日の必要量注入に10時間以上費やすこともしばしばみられ、全身的な安静度が下がった患者に対する行動制限は、肉体的、精神的負担が大きい。今回、イーゲルによる投与時の流動性と胃内ゲル化という特長により、250~300mL/hrの投与速度において下痢の発生を抑制し、投与時間の短縮により患者への負担が軽減できたと考えている。

経腸栄養患者は、抗菌薬投与により下痢の頻度は高くなる^{7,23)}と報告されている。抗菌薬投与により腸内細菌叢が乱れることで引き起こされている下痢を抗菌薬関連下痢症と称し、抗菌薬投与を受けた患者の5~25%に発生すると報告されている²⁴⁾。本研究では、イーゲル群、対照群ともにすべての患者に抗菌薬が投与されていたため、発生した下痢の一部には抗菌薬関連下痢症を含んでいる可能性も考えられた。また、胃酸と反応することでゲル化する特徴から、本研究では胃酸分泌抑制薬内服患者は除外したが、今後、これらの患者への使用効果についても検証が必要と考えている。

今回の研究では、検討した症例が78例と少なく、結果に影響を与える因子を十分に除外できなかった可能性があり、今後多施設における検討が必要と考えている。現在、(一社)日本静脈経腸栄養学会において、多施設共同研究によるペクチン含有消化態濃厚流動食の臨床的有用性および安全性の検討の研究(UMIN登録ID:UMIN000015959)が進められており、その研究成果が期待されている。

結 語

今回我々は、口腔外科手術後の栄養管理におけるイーゲルの有用性を検討した。その結果、イーゲルは、一般的な液体流動食に比較して消化器症状の発生を抑えることができ、口腔外科手術後の栄養管理に有用であると考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究にご協力いただきました東京医科歯科大学歯学部附属病院管理栄養士 豊島瑞枝氏、(株)大塚製薬工場に深謝致します。

本論文の要旨は第31回(一社)日本静脈経腸栄養学会学術集会(2016年2月、福岡)で発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 蟹江治郎, 赤津裕康, 他: 経腸栄養剤固形化によるPEG 後期合併症への対策. 臨看 29: 664-670, 2003.
- 2) 一政晶子, 一丸智美: 半固形化栄養法における, 理論・論文のレビュー. 静脈経腸栄養 25: 1207-1216, 2010.
- 3) 東口高志: 半固形化栄養法の現状と今後の展望; 半固形化栄養法ガイドブック. 第1版, メディカ出版, 大阪, 2012, 7-11 頁.
- 4) 壇上 淳, 山下佳雄, 他: 3種の経腸栄養剤を用いた経鼻胃栄養中の消化器系合併症の比較と粘度調整ゲル化剤を用いた半固形化投与法の試み. 日口診誌 24: 170-175, 2011.
- 5) John A, Hoon SC, et al: The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation. Ann Surg 202: 681-684, 1985.
- 6) Coben RM, Weintraub A, et al: Gastroesophageal reflux during gastrostomy feeding. Gastroenterology 106: 8-13, 1994.
- 7) Arevalo-Manso JJ, Martinez-Sanchez P, et al: Enteral tube feeding of patients with acute stroke: when does the risk of diarrhea increase? Intern Med J 44: 1199-1204, 2014.
- 8) Shinji N, Hiroshi A, et al: Inhibition of gastroesophageal reflux by semi-solid nutrients in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 33: 513-519, 2009.
- 9) Tamaki N, Seiji H, et al: Prompt improvement of a pressure ulcer by the administration of high viscosity semi-solid nutrition via a nasogastric tube in a man with tuberculosis: a case report. Journal of Medical Case Reports 2010. Available at <http://www.jmedicalcasereports.com/content/4/1/24>. Accessed April 25, 2016.
- 10) Kyoichi A, Kenji F, et al: Efficacy of pectin solution for preventing gastro-esophageal reflux events in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. J Clin Biochem Nutr 50: 190-194, 2012.
- 11) 西森英史, 柳内良之, 他: 胃瘻からのミキサー食注入法によって耐糖能の改善が得られた1例. 臨と研 83: 669-670, 2006.
- 12) 真壁 昇: 栄養剤の組成. 臨栄 117: 25-29, 2010.
- 13) 堀内景子, 野澤奈々瀬, 他: 急性期経鼻経管栄養法における栄養剤半固形化の下痢改善効果. 静脈経腸栄養 29: 1225-1229, 2014.
- 14) 布施順子, 藤森亜由実: 胃内で半固形状に変化する粘度可変型流動食の臨床的有用性. 栄評治 32: 38-41, 2015.
- 15) 岡田晋吾, 小川滋彦: 半固形化栄養剤の投与が介護負担に及ぼす影響. 静脈経腸栄養 26: 1399-1406, 2011.
- 16) 合田文則: 胃瘻からの半固形化栄養材の効果とは?. 臨栄 126: 769-775, 2015.
- 17) 吉田貞夫, 嶺井強成, 他: 療養病床入院中の高齢者における半固形栄養を用いた経管栄養管理. 静脈経腸栄養 23: 43-49, 2008.
- 18) 萩原のり子, 豊田 晃, 他: 重症脳卒中患者の在宅復帰における半固形化栄養剤の臨床的効果. 静脈経腸栄養 122: 371-375, 2013.
- 19) 大浦紀彦, 増田 学, 他: 経鼻胃管からの半固形化栄養剤; メディエフプッシュケア® 投与についての検討. 静脈経腸栄養 22: 345-352, 2007.
- 20) 合田文則: 胃瘻からの半固形化栄養材をめぐる問題点とその解決法. 静脈経腸栄養 23: 235-241, 2008.
- 21) 海野康子, 菱沼典子, 他: 口腔外科術後患者における経管栄養剤の注入速度. 日看技会誌 4: 58-65, 2005.
- 22) 北村龍二: 顎骨骨折患者の経管栄養法における投与時間に関する臨床的検討. 日職災医学会誌 50: 279-282, 2002.
- 23) Bleichner G, Blehaut H, et al: Saccharomyces boulardii prevent diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. Intensive Care Med 23: 517-523, 1997.
- 24) Bergogne-Berezin E: Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. Int Antimicrob Agents 16: 521-526, 2000.