



帝京大学医学部外科 福島亮治

### 1. 早期経腸栄養とは

栄養管理は”If the gut works use it”といわれるように、可能な限り腸管を使用して行うことが推奨されている。さらに侵襲生体、特に重症例において、侵襲後できる限り早い時期から経腸栄養を行うことが生体防御などの点で好ましく、4～5日以上を経過してからの経腸栄養はその効果が低いとされている。

侵襲後早期から積極的に経腸栄養を施行することが、早期経腸栄養法 (early enteral nutrition) と呼ばれている。早期経腸栄養法の明確な定義はないが、侵襲後あるいはICU入室後、おおむね24時間以内、遅くとも36(48)時間以内に経腸栄養を開始することをさす場合が多い<sup>1)</sup>。これまで、栄養に関する多くのガイドラインが作成されているが、重症な症例に対する栄養管理で共通する最も基本的なことは、可能な限り経腸栄養を行うことと、経腸栄養を24～48時間以内に開始することである<sup>2,3,4)</sup>。早期経腸栄養法を実際に施行している施設では、多くが12時間～24時間以内に投与を開始している。

表1 早期経腸栄養

<b>定義:</b> 侵襲後あるいはICU入室後、おおむね24時間以内、遅くとも36(48)時間以内に経腸栄養を開始すること
<b>利点:</b> 感染症の減少、死亡率の低下など
<b>投与経路:</b> 多くは胃に投与可能 ハイリスク症例は空腸に投与
<b>合併症:</b> 腹満、腹痛、下痢←速度が速いと起きやすい まれではあるが、腸管気腫や腸管壊死の報告がある

## 2. 早期経腸栄養の有用性に関する理論的根拠

### 2.1 免疫臓器としての腸

腸管が食物を消化し吸収する重要な臓器であることは誰でも知っているが、同時に腸管は人体最大級の免疫臓器である。腸管の免疫組織はGALT (gut associated lymphoid tissue) と総称され、その容積は腸管の25%を占める。また全身の免疫組織の50%以上が腸管に存在する。まさに腸管は人体最大の最も重要な免疫臓器といえる<sup>5)</sup>。

栄養投与経路と腸管免疫は深く関わっていることが知られている。例えばマウスを①静脈栄養、②静脈栄養剤の経腸投与、③半消化態経腸栄養剤で管理すると、

腸管リンパ装置のリンパ球数、粘膜IgAレベルは何れも①<②<③の順となっており、栄養投与経路や栄養の形態が免疫能に大きな影響を及ぼすことが明らかにされている<sup>6)</sup>。

### 2.2 腸管のバリアー機能

腸管内には100兆個におよぶ多種多様の微生物や細菌毒素、食事性抗原などが存在するものの、腸管にはバリアー機能が備わっており、通常はこれらが生体内へ入り込むのを阻止している。しかし、広汎熱傷、出血性ショック、重症肺炎など、さまざまな重篤な病態下では、腸管のバリアー機能が破綻することがあり、その結果、細菌などが腸間膜リンパ節、肝、脾あるいは全身へ侵入する。この現象はbacterial translocation (以下BT) とよばれ、腸管のバリアー機能の破綻のよい指標となる。ヒトでは未だ議論はあるが、これまで数多くの動物実験でBTが確認され、全身感染やseptic MOF (multiple organ failure) の原因、あるいは促進因子となることが指摘されている<sup>7)</sup>。

我々が以前行った動物実験では、BTは侵襲後24時間以内の早い時期から起こっており、この時期に経腸栄養を行うとBTが抑制され生存率も改善した<sup>8)</sup>。即ちBTの観点からみると、早期経腸栄養が有効であり、時日を経た後から経腸栄養を行うのでは早期のBTを抑制できず効果が低いことになる。また静脈栄養、消化態経腸栄養剤、通常食の順にBTが促進されており、BT防止の観点からbulkのある食物の腸管内投与が有効であると考えられる。

## 3. 早期経腸栄養の有用性に関する臨床的エビデンス

### 3.1 外科手術後

外科手術後の早期経腸栄養の有用性に関する最新のmeta-analysisでは、外科手術後24時間以内に経腸栄養(経口栄養)を開始した群と、古典的な絶食群とを比較した13のRCT、1,173例を検討している<sup>9)</sup>。その結果、早期経腸栄養群で死亡率が有意に低く、また何れも有意差には至らないものの、肺炎、創感染、腹腔内膿瘍、縫合不全、在院日数が早期経腸栄養群で少なかった。しかしやはり有意差はないものの、嘔吐は多くなっていた。

### 3.2 ICU患者

外傷、熱傷、肺炎(後述)、敗血症などのICU患者で早期経腸栄養の有用性が報告され、多くのガイドラインで早期経腸栄養が推奨されている。カナダのpractice guidelineは、

ランダム化比較試験(以下RCT)のmeta-analysisに基づいて作成され2003年に発表されているが<sup>4)</sup>、ネット(<http://www.criticalcarenutrition.com/>)では2009年に最終更新が行われている。それによると、ICU入室後48時間以内に経腸栄養を開始した群と、48時間以降に何らかの栄養を開始した群(静脈栄養も含まれる)を比較すると、前者で有意に感染症が少なく( $p=0.03$ )、死亡率も低い傾向にあった( $p=0.06$ )。これに基づいて、guidelineは48時間以内の早期経腸栄養を推奨している。

また最近のDoigらのmeta-analysisでは、ICU患者や外傷患者で生存率の有意な改善が報告されている<sup>10,11)</sup>。Doigらは、質の高い方法で行われたRCTのみを抽出し検討したと主張しているが、これには反論もある<sup>12)</sup>。

### 3.3 急性重症膵炎

急性膵炎では、膵における消化酵素の分泌を刺激しないために、従来は経静脈栄養が行われ、経腸栄養は行うべきではないとする意見が支配的であった。しかし近年の多くのRCTでは、早期経腸栄養の有用性が示され、多くのガイドラインで推奨されるようになってきている<sup>13,14)</sup>。膵外分泌は栄養をトライツを越えた空腸へ投与すること、消化態栄養剤を使用すればあまり刺激されないことが分かっており、心配な場合は空腸へ消化態栄養剤を投与すれば良いだろう<sup>15)</sup>。

### 3.4 早期 vs 晩期の経腸栄養

早期経腸栄養と晩期経腸栄養の比較では、2001のMarikらのmeta-analysisがある<sup>16)</sup>。これは、外科手術後あるいはICU入室後36時間以内に経腸栄養を開始した場合とそれ以降に経腸栄養を開始した場合を比較した15のRCT、753症例を検討したものである。早期経腸栄養の開始時期は15の論文中、12時間以内が5編、24時間以内が9編、36時間以内が1編であった。その結果、早期経腸栄養群で、感染性合併症が約半分に有意に減少し(19% vs 41%、RR 0.45)、在院日数が2.2日間有意に短縮したとしている。そして在院日数に対する効果は、外傷、頭部損傷、熱傷患者で特に顕著であった(在院日数が4.04日減少)。

### 3.5 早期経腸栄養と早期静脈栄養(TPN)

Kudskらは1992年に多数の外傷患者を対象にRCTを行い、平均24時間で経腸栄養を開始した症例では、ほぼ同時期にTPNを開始した症例に比べて、術後の肺炎発生率(11.8% vs 31%)や膿瘍発生率(3.9% vs 17.8%)が有意に低下すると報告し、この効果は侵襲が強い時ほど大きいとした<sup>17)</sup>。また待機手術患者では、栄養障害がある消化器外科患者において、術後の合併症発生率(34% vs 49%)や、在院日数(13.4日 vs 15.0日)の面で早期経腸栄養がTPNに比べて有意に良好であったとする報告がある<sup>18)</sup>。

2005年には、これら早期経腸栄養と早期静脈栄養を比較した多くのRCTを集積したメタ分析が発表された<sup>19)</sup>。これによると30のRCTが解析対象とされ、うち

10がmedical、9がsurgical、11がtrauma患者を対象とした論文であった。栄養開始時期は、早期と謳っているものの、96時間以内とやや遅めのものが含まれている。結果は、生存率に差を認めなかったが、早期経腸栄養群で感染性および非感染性合併症の減少と入院期間の短縮がみられている。

## 4. 早期経腸栄養施行に関する臨床的な危惧

### 4.1 開腹手術と消化管吻合

“開腹術後には腸管麻痺が生じ、そのような状態では水分や食事を腸管内に入れるのは好ましくない”あるいは“消化管吻合があればその安静を保つのが重要で吻合部を食物が通ると縫合不全の危険性が増すため禁忌である”という古くからの慣習により、開腹手術後の早期経腸栄養はあまり行われてこなかった。しかしRothnieらによれば、開腹手術後の腸管蠕動回復に要す時間として小腸で6~12時間、胃で12~24時間、大腸で48~120時間とされており<sup>20)</sup>、腸管麻痺の観点からは、小腸内であればほぼ手術当日から、胃内であっても術後24時間以降には食物が入っても問題がないことになる。

消化管吻合がある場合に、早期に経口・経腸栄養を行って吻合部を食物が通ったからといって縫合不全が増えるというエビデンスはない。一方、動物実験でTadanoらは、消化管吻合部の創傷治癒プロセスを促進するためには、絶飲食は逆効果であり、早期経口摂取にて神経芽細胞に適切なMechanical loading(機械的な荷重)が加わることで、消化管吻合部の創傷治癒を促進すると報告している<sup>21)</sup>。Khaliliらの動物実験でも早期の栄養が吻合部の耐圧強度を大きくすると報告されており<sup>22)</sup>、このことを裏付けている。

臨床的にも、前述した外科手術後24時間以内に経腸栄養(経口栄養)を開始した群と、古典的な絶食群とを比較したRCTのmeta-analysisで、早期経腸栄養群では、有意差はないものの、縫合不全発生率は低くなっている<sup>9)</sup>。これに含まれる多くの研究では、栄養は吻合部の上流から投与されている。したがって、吻合部の上流から、早期経腸栄養を行っても通常は問題になることはないものと考えられる。

### 4.2 ICU患者

ICUの重症患者においても腸管麻痺が起こることが指摘されている。このような場合でも、麻痺の主体は胃であるとされ、栄養を直接小腸に投与すれば早期経腸栄養が可能である。ダブルルーメンのチューブを挿入すれば、胃の麻痺が強い場合でも胃の吸引と空腸への栄養投与を同時に施行することができる(図1)。内視鏡を使用するなどして、ICUで効果的に栄養チューブを挿入する方法が種々考案されているが<sup>23)</sup>、入室24時間以内に空腸まで挿入するのは、特に慣れない施設では必ずしも容易ではなく、これが早期経腸栄養施行の障害となっている。

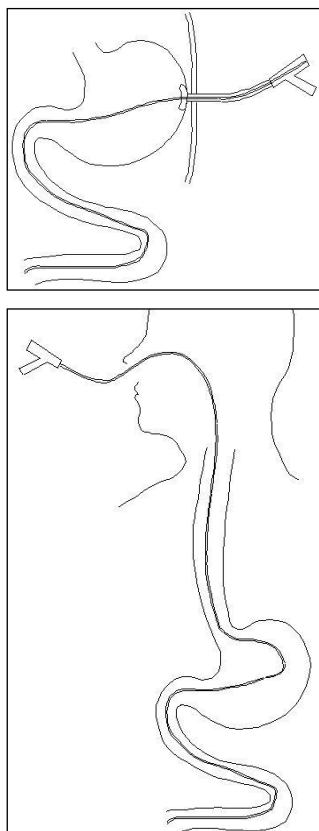


図1 Post-pyloric feeding  
空腸へのアクセス方法

しかし、実際には胃に投与しても多くの症例で大きな問題がないことも多々報告されており、ルーチンに経空腸投与を試みる必要はない<sup>24)</sup>。また早期に栄養を投与しないことが腸管麻痺を招く原因となることもある。例えば重症熱傷患者では、早期の経腸栄養の認容性は良好であるが、早期に経腸栄養を行わないとその後の経腸栄養の投与が困難になることが指摘されている。

## 5. 早期経腸栄養の実際

### 5.1 投与経路（胃か空腸か）

前述したように、早期経腸栄養では、胃の運動が回復していないことが多いので、幽門輪を越えた位置にチューブを挿入するpostpyloric feedingが推奨されてきた。しかし、経胃投与と経腸投与を比較して、誤嚥性肺炎の発生頻度や栄養投与量に関しても差がないとする複数の報告があり<sup>25)</sup>、meta-analysisでも両者に差は認められていない<sup>26)</sup>。従って、多くの症例では経胃投与で問題がなさそうである。また胃に投与する際にerythromycinやmetoclopramideなどの蠕動亢進薬の有用性も指摘されている<sup>27)</sup>。

一方、明らかに胃の残渣が多い症例、排泄遅延のハイリスク症例では、トライツを越えた空腸からの投与を行うべきである<sup>28)</sup>。またこの際には、胃吸引も積極的に併用すべきであろう。いわゆるpostpyloric feedingといわれるものは十二指腸への投与も含まれると思われるが、十二指腸への投与では栄養剤の胃へ

の逆流が少なからず認められる。またチューブが反転したり、胃へ戻ってしまうことも少なくない。

空腸への栄養投与は、経鼻的に胃を経由してチューブを挿入するか、開腹下に直接腸瘻チューブを挿入して行う。または、経皮的胃瘻 (PEG) や PTEG (経皮経食道的胃瘻) を介してチューブを送り込む。この際にも、胃の運動促進薬として作用する erythromycin を使用すると、チューブの留置が容易になるとの報告が認められる (図1、2)。

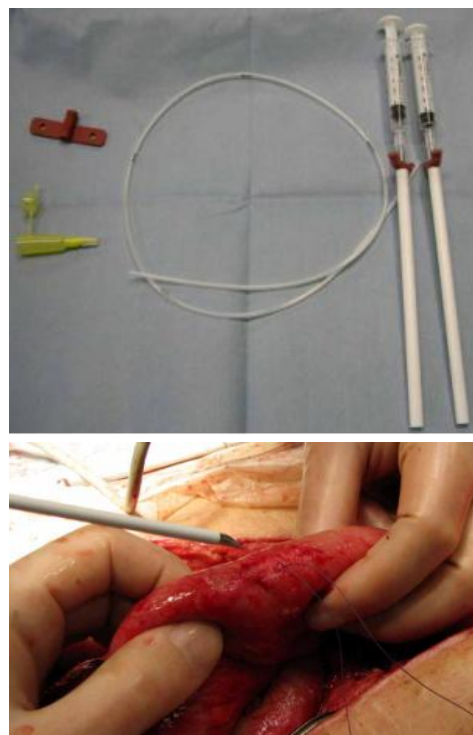


図2 外科的空腸瘻造設

### 5.2 投与栄養剤

現在の市販の栄養剤は、消化態栄養剤 (Elemental Diet ED, ペプチド)、と半消化態栄養剤に大別される。一般に消化吸収能が保たれている場合は、腸管の免疫能維持やbacterial translocationを防止するという意味合いから、bulkのある半消化態が望ましい。一方、栄養がトライツより60cm以上肛門側に投与されると、通常に比べて膵液の分泌が悪いことが報告されており、これには消化管ホルモン peptide YY や GLP-1 の関与が

指摘されている。したがって、このような場合は消化態栄養剤の投与も選択肢となる<sup>29)</sup>。またさらに、臍頭十二指腸切除後などのように臍臓が切除された場合、消化態栄養剤の使用が推奨される。

### 5.3 投与スケジュール

早期経腸栄養では、はじめは緩徐な速度（15～20ml/hour）で開始し、徐々に増量して目標量とすることが肝要である。性急に増量すると腹満や下痢などの消化管症状が出現しやすい。速度を適切に保つためにはポンプの使用が推奨される。緩徐な速度で長時間にわたり経腸栄養剤を投与するので、栄養剤の細菌汚染には特に注意が必要である。細菌汚染が下痢の原因となることも多い。液状の栄養剤は原則として水で薄めずに使用、容器から直接閉鎖回路を通じて投与するのが望ましい。栄養剤を容器へ移して使用する場合は、1日量を数回に分けて行い、つぎ足しをしてはいけない。

## 6. 早期経腸栄養の合併症

最も多い合併症は腹満、腹痛、下痢といった腹部症状である。特に小腸内に直接投与した場合は、速度が速いとこのような合併症が起きやすい。侵襲の程度、輸液量、低アルブミン血症など、多くの要因がこれらと深く関わっているとされる。硬膜外麻酔は痛みなどによる交感神経系刺激を抑制し、早期経腸栄養の認容性を改善する。また胃の機能が保たれている場合に胃内投与すれば、貯留能が生かされ下痢や腹満は減少する。しかし、すでに述べたように侵襲早期は胃の麻痺が起こることも多く、その結果、嘔吐や逆流が起きやすいので誤嚥性肺炎には特に注意を要する。

空腸瘻を使用した早期経腸栄養の重篤な合併症として、腸管気腫や腸管壊死、腸閉塞などが報告されている。Sarrらは腸閉塞が500中1例（0.2%）<sup>30)</sup>、腸管気腫が2例（0.4%）、Myersらは2022例中、腸閉塞、腸管気腫、腸管壊死それぞれ3例ずつ（0.15%）<sup>31)</sup>、Bragaらは402例中、腸閉塞が2例（0.5%）<sup>32)</sup>に認められたと報告している。頻度は低いですが腸管壊死を起こした場合の死亡率は高く、特に注意が必要である。原因は必ずしも明らかではないが、循環動態が安定しない場合（ショック）、また血圧の維持に vasopressor が必要な状況における早期経腸栄養は慎重を期すべきものと考えられる。

## 文献

- 1) 福島亮治: 早期経腸栄養. 経腸栄養バイブル 2007, 19-22. 丸山道生編著. 日本医事新報社.
- 2) Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006, **25**(2):224-244.
- 3) McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al: Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition

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* 2009, **33**(3):277-316.

- 4) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003, **27**(5):355-373.
- 5) 福島亮治: 生体における腸管免疫の重要性. 臨床外科 2009, **64**(10):1333-1338.
- 6) Li J, Kudsk KA, Gocinski B, et al: Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma* 1995, **39**(1):44-51.
- 7) 福島亮治, 小林暁: 腸管のバリア機能と早期経腸栄養. 小児外科 2008, **40**(8):857-862.
- 8) 小林暁: 開腹手術後の早期経腸栄養の有用性 -術後 second attack に対するサイトカイン反応や bacterial translocation からみた検討-. 外科と代謝栄養 2006, **40**(5):219-227.
- 9) Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S: Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009, **13**(3):569-575.
- 10) Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA: Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury* 2011(1):50-56
- 11) Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009, **35**(12):2018-2027.
- 12) Koretz RL: Early enteral nutrition in the ICU. *Intensive Care Med* 2010, **36**(6):1087-1088; author reply 1089-1090.
- 13) Meier R, Beglinger C, Layer P, et al: ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. *Clin Nutr* 2002, **21**(2):173-183.
- 14) Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, et al: Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology* 2010, **10**(5):523-535.
- 15) Hegazi R, Raina A, Graham T, et al: Early jejunal feeding initiation and clinical outcomes in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011, **35**(1):91-96.
- 16) Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit*

- Care Med* 2001, **29**(12):2264-2270.
- 17) Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al: Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 1992, **215**(5):503-511; discussion 511-503.
- 18) Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al: Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001, **358**(9292): 1487-1492.
- 19) Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J: A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005, **33**(1):213-220; discussion 260-211.
- 20) Rothnie NG, Harper RA, Catchpole BN: Early postoperative gastrointestinal activity. *Lancet* 1963, **2**(7298):64-67.
- 21) Tadano S, Terashima H, Fukuzawa J, et al: Early Postoperative Oral Intake Accelerates Upper Gastrointestinal Anastomotic Healing in the Rat Model. *J Surg Res* 2010.
- 22) Khalili TM, Navarro RA, Middleton Y, et al: Early postoperative enteral feeding increases anastomotic strength in a peritonitis model. *Am J Surg* 2001, **182**(6):621-624.
- 23) Zick G, Frerichs A, Ahrens M, et al: A new technique for bedside placement of enteral feeding tubes: a prospective cohort study. *Crit Care* 2011, **15**(1):R8.
- 24) Berger MM, Soguel L: Feed the ICU patient 'gastric' first, and go post-pyloric only in case of failure. *Crit Care* 2010, **14**(1):123.
- 25) White H, Sosnowski K, Tran K, et al: A randomised controlled comparison of early post-pyloric versus early gastric feeding to meet nutritional targets in ventilated intensive care patients. *Crit Care* 2009, **13**(6):R187.
- 26) Marik PE, Zaloga GP: Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care* 2003, **7**(3):R46-51.
- 27) Ridley EJ, Davies AR: Practicalities of nutrition support in the intensive care unit: The usefulness of gastric residual volume and prokinetic agents with enteral nutrition. *Nutrition* 2011, **27**(5):509-512.
- 28) Silk DB: The evolving role of post-ligament of trietz nasojejunal feeding in enteral nutrition and the need for improved feeding tube design and placement methods. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011, **35**(3):303-307.
- 29) Silk DB: Formulation of enteral diets for use in jejunal enteral feeding. *Proc Nutr Soc* 2008, **67**(3):270-272.
- 30) Sarr MG: Appropriate use, complications and advantages demonstrated in 500 consecutive needle catheter jejunostomies. *Br J Surg* 1999, **86**(4):557-561.
- 31) Myers JG, Page CP, Stewart RM, et al: Complications of needle catheter jejunostomy in 2,022 consecutive applications. *Am J Surg* 1995, **170**(6):547-550; discussion 550-541.
- 32) Braga M, Gianotti L, Gentilini O, et al: Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine-year experience. *Clin Nutr* 2002, **21**(1):59-65.