

■ Review article

よりよい感染制御を目指して：なぜ栄養が重要なのか？

深柄和彦

東京大学医学部附属病院 手術部

Significance of nutrition therapy for preventing and treating infectious complications

Kazuhiko FUKATSU

Surgical Center, The University of Tokyo

1. はじめに

著者が医者になりたてだったおよそ30年前と比べると、今日、感染制御学の発展は目覚ましく、さまざまな感染症予防策が考案され実践されている。感染のルート絶つ、適切な抗菌薬使用により耐性菌を生み出さない、器材の適切な再生処理を行う、などなど枚挙にいとまがない。それでも重症感染症を併発し、臓器障害が生じた場合の臓器機能の代替療法も進んできた。

一方、医療における栄養の力も認識されるようになった。低栄養状態が合併症発生率を高め、在院日数を増やすことから、栄養サポートチームが多くの病院で設立され活躍している。しかしながら、感染対策チームのメンバーが感染制御における栄養の役割を、栄養サポートチームのメンバーが栄養の感染制御への効果を、意外なことに十分に認識しているとは言えない現状がある。今回、栄養による感染防御能の改善効果について、われわれの基礎研究のデータ^{1,2)}を、自分の研究生活の日々の出来事を交えて紹介する。かなりくだけた内容になってしまったが、患者の早期回復、感染症予防に役立つ栄養の力を理解いただければ幸いである。

2. 生体反応の重要性

生体の内部環境を乱す可能性のある外部からの刺激を侵襲という。侵襲には、生体自身が引き起こす炎症や腫瘍も含まれる。この侵襲に打ち勝って、内部環境を一定

に維持して生き延びるための一連の防御反応が生体反応である。生体反応なしには、ヒトは生きられない。傷ができた時に創傷治癒が進まなければ、血液・体液が傷口から失われ、病原体が傷口から侵入する。組織・体内に侵入した病原体は、各種の免疫細胞の働きによって排除される。そうでなければ、病原体はわれわれの体を増地として増え続けるであろう。

さて、このような生体反応が適切に生じるには、エネルギーと生体材料が必要になる。何も無いところから、エネルギーと生体材料が自然と湧いてくれればいいのだが、そういうわけにはいかない。これらを生供給するのが栄養である。ところが、何も外から栄養投与しなくても、われわれの体はこれらの反応をたいがいやり遂げてしまう。なぜだろうか？それは、われわれの体が自分自身の中に蓄えられた栄養を切り売りして使っているからである。いざという時に必要なエネルギーと生体物質を体の中にため込んでいるからこそ、何も栄養に気を遣わなくても大きな侵襲を患者は耐え、回復していくのである。では、すべての患者はこの貯蔵栄養を大量に持っているのだろうか？

3. 入院患者における低栄養

元気な時には、皮下脂肪や内臓脂肪が増えた、体重が増えた、メタボな体型だと大騒ぎするが、幸か不幸か、入院中に体重が増えて仕方ないということはまずなく、減ることが多い。急に体重が増えたとしたら、それは浮腫であり、水分が体内に貯留過多の状態になっているこ

とがほとんどである。

では、なぜ入院すると体重が減ってしまうのだろうか？病院食は自宅での食事あるいは外食と違って、自分の好きなものばかりというわけにはいかない。きらいなおかずも出てくるだろうし、食塩コントロールのため薄味になりがちだし、味付けが合わないこともある。基本的に間食はできない。完食すれば一日の必要エネルギー、たんぱく質などの栄養を補給できるように綿密に計算された病院食も、食べてもらえなければ栄養不足を引き起こしてしまう。

また、病院ならではの生活スタイルは患者の食欲を奪っている。ベッド上での生活が中心となり、「病気だから安静が第一」という固定観念は運動不足を招き、食欲を低下させる。食待ち、食抜き、禁食という、検査や治療に関連した食事制限が加わることもしばしばであり、摂取栄養量は減る。病気に対する不安は食欲を減退させ、そもそもの原疾患による消化器症状は食量を大幅に減らすかもしれない。そして、がんや炎症性疾患は、生体の代謝・異化を亢進させる。

入院生活は、ふだん容易でないダイエットを実現できる素晴らしい場である・・・わけではない。入院中にこそ、大きな侵襲にさらされている時にこそ、栄養が必要なのに、外からの摂取が不足し貯蔵栄養がどんどん減っていくのである。

4. 点滴の誤解

著者が大学の外科研修医だったころ、研修医が、少なくとも私が、唯一任される医者らしい手技が中心静脈カテーテル挿入だった。消化管吻合を伴う消化器外科手術後には1週間の禁食がルーチンであり、この間、完全静脈栄養（TPN）を施行して必要な栄養をしっかりと投与するように上級医から指導されていた。しかし、現在では、できるだけ術後早期から経口摂取を再開して、経口摂取が難しければ経腸栄養を開始して、静脈栄養に頼らない患者管理が常識となりつつある。これは、後述する経腸栄養の静脈栄養に対する優位性の面からみれば、すばらしいことは間違いない。しかし、十分な栄養量が経口・経腸的にまったく入っていないのに、いつまでたっても水電解質輸液だけ処方され適切な静脈栄養が施行されていないケースもしばしば見られるのは困ったものである。医療者であれば末梢ルートから投与する水電解質

輸液が、栄養投与という意味でまったく当てにならないものであることを知っている・・・はずであるのに。

1週間以上禁食が続いて、経腸栄養も投与されていないのに、4.3%糖質含有の維持輸液4本（2000 ml）の投与が続く場合は、1日のエネルギー投与量はわずか344 kcalにすぎない。缶コーラ2缶分のエネルギーしか摂取できなければ、貯蔵栄養がどんどん失われていくし、それで「早く元気になってください」なんて言えるわけではない。時には、血中K濃度が高いからといって、Kが入っていない、あるいは低濃度の、生理食塩水や乳酸リンゲル液のみの投与が続けられる場合もある。血清K値は正常化しても、激しい栄養不足で体が大変なことになるのに気づかない。

幸いなことに、末梢ルートからもある程度の栄養を投与できる静脈栄養製剤が市販されており、脂肪乳剤をうまく使うと、1日あたりエネルギー1000 kcal、アミノ酸60 gの投与もできるようになった。しかし、この処方でも、成人の一日必要エネルギー量を満たすことはできない。脂溶性ビタミンの投与も末梢静脈栄養では保険の適応外になってしまう。もしエネルギー消費量が2000 kcal/dayなら一日1000 kcal不足。体脂肪が失われていれば、もっぱら筋たんぱく質がエネルギー源として動員される。筋肉の重量の約30%がたんぱく質、たんぱく質1 gは4 kcalのエネルギーを生み出すので、 $1000/4 = 250$ gのたんぱく質、 $250/0.3 \approx 830$ gの筋肉が毎日失われてしまう。1週間以上続く経口摂取・経腸栄養不足の場合は、補助的な静脈栄養を考慮し、栄養投与量が末梢ルートからでは賄えない場合はTPNの開始が必要である。

5. とは言っても経腸栄養は感染防御能維持に有利である

臨床栄養の教科書を紐解くと、「経腸栄養は静脈栄養よりも腸管の構造を維持し、感染防御能の点でも有利である・・・」くらいしか記載されていないことが多い。本稿では、この点についてうるさく述べることにする。

著者が東大の外科学教室で学位取得のための研究を開始したとき、その門を叩いたのがショックグループという研究グループであった。その研究グループでは、ラットに胃瘻、中心静脈カテーテルを留置して、同じ静脈栄養製剤を経静脈的に、あるいは経腸的に投与して1週間飼育後に腹腔内に大腸菌を投与して腹膜炎を惹起し、生

体反応を調べるという実験をしていた。中心となっていたのは当時、台湾大学から東大に留学していた Lin 先生という、今では台湾大学の外科の大教授になり副院長を務めておられる先生だった。いっしょに夜中まで、時には朝方まで実験してふらふらになりながら夜食や朝飯を食ったことを覚えている。Lin 先生とは今でも大の親友で、仲良くお付き合いいただいている。これも経腸栄養のなせる技と言えよう・・・

6. 腹腔内の感染防御能への影響

さて、この実験で判明したのは、経腸栄養は静脈栄養に比べて、1) 投与した細菌の排除に役立つ腹腔内の白血球数が多い、2) 白血球がサイトカインを作る力が強い、3) 腹腔内のサイトカインレベルが高い、4) 腹腔内の生菌数が少ない、5) 血中の生菌数が少ない、6) 血中のサイトカインレベルが低い、その結果、7) 生存時間が長い、ということであった。すなわち、腸を使った栄養管理は、腹腔内に投与された細菌を排除するために働く白血球（腹腔内常在マクロファージ）の適切な活性化をうながし、サイトカイン産生を高める。そのため、流血中から大量の滲出好中球が腹腔内に出てきて腹腔内の細菌を貪食・殺菌する。その結果、腹腔内の感染が抑えられ、全身への細菌の移行と全身性の炎症反応が抑えられるということになる。

著者が2002年から防衛医大に異動して大学院生の研究指導をする中で、この経腸栄養の優位性のメカニズムがさらに明らかになった。マウスに中心静脈カテーテルあるいは胃瘻を造設し、1週間の栄養管理を行う。その後採取した腹腔内の常在マクロファージ、滲出好中球ともに、経腸栄養で管理したマウスの場合、刺激下の核内転写因子 NF κ B の活性化が刺激の大きさに応じて適切に生じるのに対して、静脈栄養下ではその活性化が低下する、あるいは遅延することが判明した。この成果を報告した SHOCK という英文雑誌の表紙をわれわれの図表が飾ったのは良い思い出となっている。

臓器・体腔 SSI (surgical site infection) の予防には、このように病原体に曝露された部位の感染制御に携わる免疫細胞の数と活性化が重要であり、経腸的な栄養投与は SSI 予防にも有効と言えるであろう。

7. 血管内皮細胞への影響

著者が東大のショックグループでの研究を終え、博士号を取得してから留学したのが、米国はメンフィスにあるテネシー州立大学の外科栄養研究グループであった。サンフランシスコで開催された米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN) に日本から初めて参加したときに、懇親会場へ向かうバスの中でたまたま同席されていた Kudsk 先生に挨拶したのがきっかけとなった。「うちの研究室に留学に来ないか？」と帰国してからお手紙をいただいた次第である。自分はできればハーバード大学とかいわれる日本でも有名な大学に留学したいなあと思っていたが、思いもかけず、アフリカの町と間違えてしまいそんな南部の町で2年と3カ月の留学生活を送ることになったのである。

Kudsk 先生と言えば、当時、外科栄養と腸管免疫に関わる数多くの基礎研究・臨床研究の報告で有名な外科教授であったので、さぞかし大きな研究グループだろうと思っていたが、著者を含めて4名しかいない小所帯であった。その中の獣医で PhD の女性はほとんどラボに顔を出さない。中国からの留学生はインターネットばかりやっていた。当初は、泌尿器科や口腔外科のラボに行って、手技を教えてもらってこいと放り出されて目の前が真っ暗になった。それらのラボの教授のみなさんは、自分たちの役に立たない日本人の来訪を歓迎していなかったからである・・・泌尿器科のラボでは結局何も得るものは無く、口腔外科のラボでは MPO 活性測定手技を教わったが、目標としていた腸管組織の MPO 活性測定は不可能なままだった。「もうあきらめなさい」とその教授が言っていたことを思い出す。結局、Kudsk 先生のラボに戻ってから、いろいろ文献を調べて自力で腸管の MPO 活性測定をできるようにした。

Kudsk 先生のラボでは、研修中に研究室配属を希望した若いけれど大層偉そうな態度のレジデントの手伝いをずっとする日々で、「このあと、どうなるんだろう」と心が暗くなる日々が続いた。あとになって、彼だけでなく、アメリカ人のレジデントはみんな態度が大きくて、大教授とも1対1で脚を組んで話していることがわかったが・・・しかし、ちょうど dual radio-labeled monoclonal antibody technique を他施設で習ってきた別の研究グループの外科レジデントといっしょに実験するよ

うになり、大変だけれども充実した毎日を送れるようになった。これは、 ^{125}I と ^{131}I でラベルした抗体を *in vivo* で投与して血管内皮上に発現するさまざまな接着分子量を調べる手技である。マウスを1週間、静脈栄養や経腸栄養で管理してから頸動脈カテーテルを留置しなければならない。静脈カテーテルの留置はたいしたことないが、頸動脈カテーテルの留置は、心臓バクバクものである。ちょっとした手のブレで、一所懸命栄養管理してきた動物を失ってしまうのだから・・・この実験手技は著者以外でできなかったのも、みんなに頼りにされたのはうれしかった。

この方法を使ってわかったことは、腸管を使った栄養管理を行わないと、静脈から栄養をしっかり投与していても、1) 小腸の血管内皮上の接着分子 ICAM-1, P-selectin の発現が増え、小腸への好中球集積が増える、2) 肺の ICAM-1, E-selectin の発現も増える、3) その結果、腸管虚血再灌流を行うと小腸血管床での好中球の活性化が増強し、その好中球が遠隔臓器に向かい臓器障害を引き起こす、であった。ICAM-1 や selectin は血管内皮と好中球の相互作用を高め、好中球を活性化する働きがある。以上から、非感染性の侵襲に対しても、経口摂取・経腸栄養は過剰な血管内皮の活性化を防ぎ、生体を守る作用があることが判明した。

8. 腸管免疫への影響

著者が留学した時にはすでに、静脈栄養は経腸栄養に比べて、1) 腸管リンパ装置のリンパ球数を減らし、腸管・呼吸器の免疫グロブリン A (IgA) のレベルを低下すること、2) それに関連してインフルエンザウイルスや緑膿菌の呼吸器感染に対する抵抗力を下げることを、Kudsk 先生は報告されていた (表)。

腸管は人体最大の免疫臓器で大量の免疫細胞をかかえている。これらは、腸管リンパ装置と呼ばれ、腸管内腔のさまざまな抗原に反応するリンパ球を教育し、そのリンパ球を腸管のみならず全身の粘膜組織にリンパ管、血

液循環を介して送り込んでいる。したがって、腸管リンパ装置が萎縮したり機能低下すると、一見何も関係ない呼吸器粘膜の免疫能も下がってしまうのだ。

なぜそうなるのかを解明するのが、著者らの仕事であった。まずわかったのは、静脈栄養下では、腸管組織中のサイトカイン環境が Th2 優位から Th1 優位に変わることであった。粘膜免疫の点では Th2 サイトカインがその機能を高めるため、このような環境の変化は静脈栄養に伴う粘膜免疫低下の一因と考えられた。

次に、前述した dual radiolabeled monoclonal antibody technique を応用して、腸管リンパ装置の中でも免疫の誘導器官であるパイエル板の血管内皮上に発現する MAdCAM-1 という接着分子の発現に、栄養投与ルートがどのような影響を及ぼしているのか調べてみた。パイエル板内の血管内に体循環からナイーブリンパ球がやってくる。血管内皮に MAdCAM-1 が発現しているとナイーブリンパ球は血管内皮上に接着し、その間をすり抜け、パイエル板の間質に滲出する。そこで、腸管内腔からピックアップされた抗原が樹状細胞によってリンパ球に提示されて、リンパ球は教育される。先ほどの ICAM-1 などの接着分子は好中球の活性化・組織への滲出に関与するのに対し、MAdCAM-1 は腸管免疫の最初のステップのために必要な接着分子である。静脈栄養下では、パイエル板血管内皮の MAdCAM-1 発現が低下すること、そのためパイエル板のリンパ球数が減ることがマウス栄養管理モデルで明らかになった。

ある日、この実験をしようと動物舎に行くと、静脈栄養管理しているマウスケージになぜか固形餌が入っているではないか。施設のスタッフにたずねてみると、「かわいそうに餌が入っていないマウスがいたので、入れてあげた」そうだ。ちゃんと実験中と張り紙していたのだけれど・・・せっかく、この実験のために抗体を用意したり、1週間動物を管理して、当日も夜明け前から出勤したのに、すべて台無しである。そこで、とにかく、MAdCAM-1 の発現を調べてみてびっくりした。餌を入れて数時間しか経過していないのに、静脈栄養群の

表 栄養投与のルートとタイプが腸管免疫に及ぼす影響

	通常食経口摂取	半消化態栄養剤胃瘻投与	TPN 製剤胃瘻投与	TPN 製剤静脈投与
腸管リンパ装置リンパ球数	+++	+++	++	+
腸管内腔の IgA レベル	+++	+++	++	+
気道の IgA レベル	+++	+++	++	+

MAdCAM-1 発現がほぼ正常レベルまで上がっていたのである。静脈栄養管理をしていても経口摂取を再開するとわずか1～2日で腸管リンパ装置のリンパ球数が回復することがわかっていたが、図らずもその機序が明らかになった次第である。この実験はその後、正式に実験計画を練り直し、その成果はとてもいいジャーナルに掲載されることになった。

9. 肝臓の免疫細胞への影響

とてもエキサイティングな留学生活を終え日本に帰ってきて、前述のように防衛医大に異動することになった。ここでは、外科臨床に携わりながら外科栄養研究グループの長として多くの大学院生を指導することになった。その時、まったく面識のない一人の若手外科医が、著者のもとで学位の研究をしたいと家族といっしょに千葉から防衛医大のある所沢に引っ越してきた。彼は、著者が

池袋で開催された研究会で講演したのを聴いて、心を決めたとのことであった。だいぶ大胆な話である。

彼の所属する大学外科教室は肝胆膵を専門としているということだったので、栄養投与ルートと肝臓の免疫細胞の関連をテーマに研究指導することとした(図1)。この分野はまだ誰も調べていない領域で、どういう結果が出るかある種のばくちのようなものである。幸いなことに、やはり、マウスの栄養管理モデルを使って研究した結果、静脈栄養は経腸栄養に比べて、1) 肝臓の単核球(クッパー細胞やリンパ球など)の数を減らすこと、2) 肝臓単核球を試験管内で刺激したときのERKという細胞内シグナル伝達物質の活性化を鈍化させること、3) 同じく試験管内でのサイトカイン産生増加を鈍化させること、4) 門脈内に緑膿菌を投与したときの生存を悪化させること、5) その際の肺障害や肝障害を悪化させること、が明らかになった。彼はその他にも数々のいい仕事を学位取得後も続けたので、ぜひアカデミックエリア

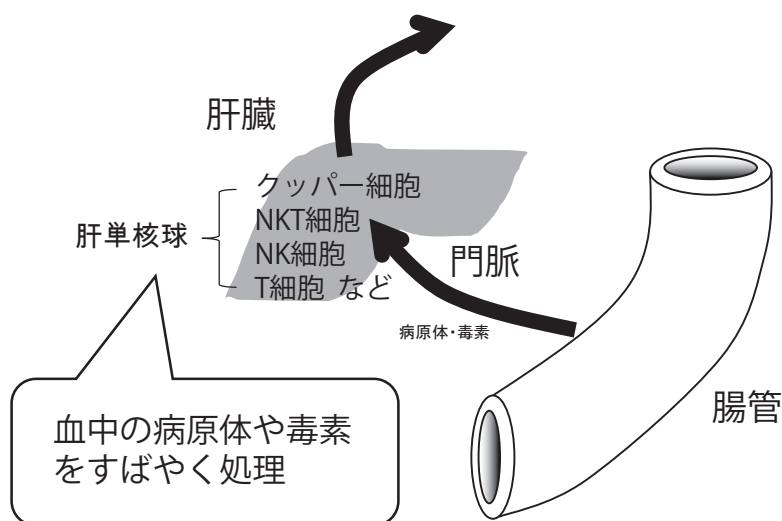


図1 免疫臓器としての肝臓

静脈栄養で必要栄養量が投与されていても・・・

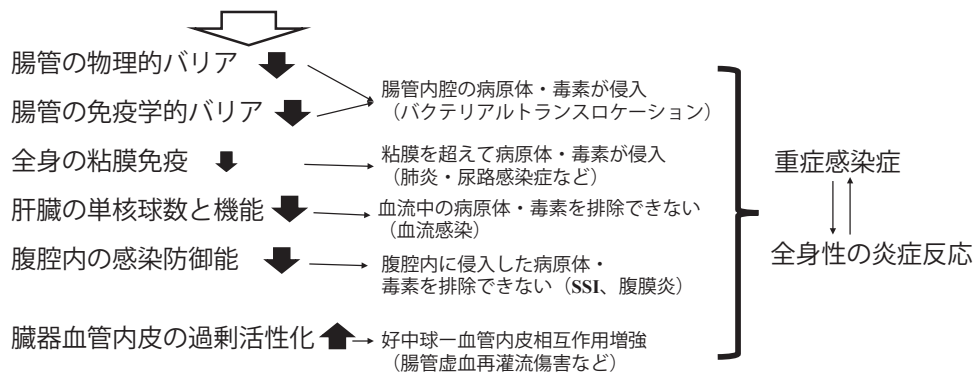


図2 腸管への栄養投与欠如が生体反応に及ぼす影響

でキャリアを続けてほしいと思ったのだが・・・開業してしまったのはとても残念である。

10. おわりに

図2に、経腸的な栄養投与欠如によって起こる、さまざまな感染防御能低下、過剰な炎症反応についてまとめた。適切な栄養療法なしに、重症患者の良好な予後は期待できないことを知り、栄養学に関する基礎研究の大切さと面白さを感じ取っていただきたい。

■文 献

- 1) Fukatsu K, Kudsk KA. Nutrition and gut immunity. Surg Clin North Am. 2011 Aug;91(4):755-70, vii. doi: 10.1016/j.suc.2011.04.007. Epub 2011 Jun 8. Review.
- 2) Fukatsu K. Impact of the feeding route on gut mucosal immunity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2014 Mar;17(2):164-70.