

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463355

研究課題名(和文) 脳梗塞患者の褥瘡予防における多価不飽和脂肪酸栄養投与の検討

研究課題名(英文) Effect of enteral nutrition with eicosapentaenoic acids (EPA) for prevention pressure ulcers in patients with cerebral infarction

研究代表者

小川 薫 (OGAWA, Kaoru)

順天堂大学・保健看護学部・教授

研究者番号：50177127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(以下EPA)の投与による褥瘡発生の予防効果を明らかにするため、褥瘡発生のハイリスクと考えられる意識障害を主訴に救急搬送され入院した脳梗塞患者においてその効果を検証した。Glasgow Coma Scale 12以下の中等症～重症意識障害のある脳梗塞患者53例を対象とし、EPA投与群27例と、対照群としてEPA非投与群26例にわけ、褥瘡の新規発生率などを比較検討した。その結果、EPA投与群は対照群にくらべて炎症反応が抑制され、新規の褥瘡の発生が少なく、褥瘡発生の予防効果が認められた。

研究成果の概要(英文)：To explore the effect of eicosapentaenoic acid (EPA) for the pressure ulcer formation and outcome of ill patients with cerebral infarction. A total 53 patients with cerebral infarction on critically neurological condition. All patients were randomly assigned to two groups either with EPA or without EPA control diets, delivered during a minimum of 4 days and monitored 14-days. Those who received the study experienced significant outcomes in terms of decreasing the incidence of new pressure ulcers. EPA contributed to prevent pressure ulcers in patients. The beneficial effect of the EPA was associated with a lower occurrence of new pressure ulcers on the clinically nutritional management of outcomes. Nutritional management using EPA could be a useful option for pressure ulcer prevention in patients who need long-term immobile bed rest in a supine position, as with cerebral infarction patients.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：褥瘡 予防 エイコサペンタエン酸 栄養 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

褥瘡発生予防効果についての研究では、栄養管理方法のなかではたんぱく質・アスコルビン酸・亜鉛の投与では褥瘡の組織修復に効果を認めたと、褥瘡の発生予防には有効ではなかったとの報告がされている。

不飽和脂肪酸は生体内でエネルギー源や細胞膜の構成成分としてとして利用されるだけでなく、抗炎症作用のある生理物質としても利用されはじめている。不飽和脂肪酸はヒト生体内では合成されないため、食事によって外因性に摂取する必要がある。不飽和脂肪酸のなかで、多価不飽和脂肪酸はメチル基からの二重結合の位置が 3 番目にある n-3 と、6 番目にある n-6 に大別され、前者は  $\omega$ -リノレン酸からエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid;以下 EPA と略) に変換され、後者はリノール酸から  $\omega$ -リノレン酸、アラキドン酸に変換される。とくに EPA は炎症性エイコノサイドの産生を抑制させる作用をもつ。さらに EPA はアラキドン酸と競合することで起炎症性メディエータを減少させる作用もある。

褥瘡発生には患者の低栄養・炎症状態が関与しているとされる。脳梗塞急性期症例では褥瘡がきわめて発生しやすく、早期からの褥瘡発生予防対策が重要となる。

本研究においては、栄養管理として EPA を投与することによる炎症抑制効果と褥瘡の発生予防を関連づけて検討することによって、看護ケアに加えた栄養管理法を導入することが脳梗塞急性期患者の QOL の向上に対して何らかの方向性が示せることが期待された。

研究代表者は看護学部にも所属する研究者であるが、大学病院内の NST(Nutrition Support Team)も従事している。NST をおこなうことによって、栄養管理では適切な管理開始のタイミング、栄養投与量の調節、誤嚥性肺炎の発生予防のための安全な投与方法、排便コントロールなど、最適な栄養管理を提供できるよう看護師の理解を得るなどの体制を構築してきた。

プロトコールに準拠して看護ケアをおこなっていても発生する褥瘡については、従来のケアの選択肢以外からの要因を模索する必要がある。褥瘡はひとたび発生するや、患者本人の苦痛だけではなく看護従事者にも大きな負担となる。したがって、褥瘡を予防することの価値はきわめて大きい。炎症反応や免疫反応に良好な影響をおよぼす多価不飽和脂肪酸の EPA を用いる栄養管理法は褥瘡予防の有用な選択肢となり、臨床試験で検証する必要性があると考えに至った。

## 2. 研究の目的

意識障害を主訴に救急搬送され入院した脳梗塞症例では、入院中のベッド上安静や体位交換困難により褥瘡が発生しやすい。褥瘡発生につながる炎症・血流低下・低栄養状態

などを改善する多価不飽和脂肪酸のエイコサペンタエン酸を投与することにより褥瘡の予防効果が向上するのであれば、患者負担の軽減、看護ならびに介護負担の減少さらには医療費の負担低下等、多面的なケアの改善およびコスト削減に貢献できると考える。そこで本研究では、適切な栄養管理法を確立する目的で、多価不飽和脂肪酸による褥瘡発生予防効果を検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

#### (登録基準)

Glasgow Coma Scale (以下 GCS と略) 12 点以下の意識障害がある脳梗塞症例  
入院後 4 日以上安静を予定している症例  
入院中の経管経腸栄養が適切な症例  
男女ともに 20 歳以上であること  
文書による本人あるいは家族等の同意が得られること

#### (除外基準)

妊婦または授乳婦  
年齢 20 歳未満の症例  
生命予後がきわめて短い(余命 28 日未満)と予測される症例  
血糖管理が極めて困難な糖尿病症例 (HbA1C > 10.0%)  
イレウスあるいは腸管の機能が残存していない経腸栄養が不適応の症例  
重度な免疫学的抑制症例 (白血球数 < 1000cells/mm<sup>3</sup>)  
高脂血症例 (TG > 500mg/dl、T-Cho > 300mg/dl)  
コントロール不良の下痢症例  
使用流動食に含まれている成分にアレルギーがある症例  
ステロイド使用症例  
本試験の登録前 30 日以内に他の治験等に参加している症例。  
その他、主任研究者等が本試験を実施することを不適当と判断した症例。

### (2) 方法

#### 試験デザイン

#### 無作為割付臨床試験

GCS12 点以下の中等症～重症意識障害のある脳梗塞患者で入院後 4 日以上安静を予定している症例について、入院直後からの EPA 投与群と、対照として EPA 非投与群(以下コントロール群とする)に分け、褥瘡発生頻度について DESIGN-R (日本褥瘡学会 褥瘡状態判定スケール)に基づき評価した。割付けの方法については、封筒法を用いて実施した。栄養ケア以外の治療ならびに看護ケアについては患者個々の状態に基づいた院内の標準的なケアプロトコールに準拠することとした。

#### 投与方法

入院直後に経管経腸栄養投与（300～400Kcal/回）を低速度から開始し、目標投与エネルギーとして標準体重（kg）×30Kcal/日を流動食で投与できるよう認容性を確認しながら適宜速度を漸増した。経腸栄養チューブの先端は胃内留置とした。投与方法は原則的に持続投与方法とするが、消化器症状等を確認しながら間歇投与に切り替えることも可能とした。最短4日間摂取させ、最長14日間モニタリングを行った。投与期間については、EPA投与後血漿中濃度は投与日数に従い徐々に上昇し、投与5～6日目に定常状態に達したという結果があること、また、脳血管疾患の急性期における死亡率は3日以内に多いため、最短4日間摂取とした。最長14日間の投与期間については、脳梗塞の急性期は発症1～2週間以内であり、慢性期に移行すると治療内容が変更するため、褥瘡形成に影響があると考えられ、最長14日間と期間を設定した。経管経腸栄養は、経口食が開始となり経管経腸栄養からのエネルギー摂取量が必要エネルギー量全体の75%以下となった時点で終了とした。輸液については、脂肪乳剤の使用は禁忌とした。EPAの投与方法と投与量は、イコサペント酸エチル1800mgを朝夕2回に分け経管経腸栄養の際に経管投与した。

#### 調査項目

- (a) 身体計測：身長；入院時。体重；入院時・投与後14日目
- (b) 褥瘡診断：DESIGN-Rを用いて、入院直後から投与後14日目まで毎日。
- (c) 血液検査：血液一般検査；赤血球数、白血球数、Hb、Ht、白血球分画、血小板数；入院時・EPA投与後1、4、7、14日目。血液生化学検査；総たんぱく、アルブミン、トランスフェリン、レチノール結合たんぱく、プレアルブミン、BUN、CRP、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、脂肪酸分画、血糖；入院時・EPA投与後1、4、7、14日目。HbA1c、血清インスリン；入院時・EPA投与後14日目。

#### 評価項目

- (a) 有効性評価項目
  - a) 主要評価項目：新規に発生した褥瘡（DESIGN-Rで評価し、d1以上の数とする）/日
  - b) 副評価項目：血液検査値異常
- (b) 副次評価項目
  - a) クリニカルアウトカム：入院後感染症発生率、治療的抗生物質の使用日数、入院期間
  - b) 安全性評価項目：有害事象

#### (3) 倫理的配慮

試験に先立ち、順天堂大学保健看護学部研究倫理委員会（承認番号25010）および順天堂大学医学部附属静岡病院倫理審査委員会（許可番号倫-327）の承認のもと厚生労働

省の「臨床研究に関する倫理指針」、及び「ヘルシンキ宣言」に則り実施した。また、研究を辞退されても今後の治療に不利益にならないことを本人または代諾者に説明を行い、同意を得て試験をおこなった。

#### 4. 研究成果

##### (1) 結果

53例の患者から同意を得て試験を実施した。有害事象による試験期間中の中止はなかった。EPA投与群27例、コントロール群26例の属性については表1の通りであった。

表1. 対象症例の属性

項目	全体 (n=53)	EPA投与群 (n=27)	コントロール群 (n=26)
年齢	平均±SD 75.8±6.30	77.3±7.09	74.8±6.42
BMI	平均±SD 21.3±3.12	21.7±4.13	21.1±2.89

試験開始前には2つの群において褥瘡の発生は見られず、BMIからも低栄養の対象はみられなかった。

褥瘡の新規発生について、コントロール群では試験開始4日目で2症例にそれぞれDESIGN-Rスケールd1-e0s3i0g0n0p0:3の病変を1病変ずつ（右耳介、仙骨部）認め、7日目では別の3症例にそれぞれDESIGN-Rスケールd1-e0s3i0g0n0p0:3の病変が1病変ずつ（右踵骨部、仙骨部、左肩甲骨部）みられ、14日目では別の2症例にそれぞれDESIGN-Rスケールd1-e0s3i0g0n0p0:3の病変が1病変ずつ（右腸骨部、仙骨部）出現し、したがって計7例に褥瘡の発生がみられた。一方、EPA投与群においては褥瘡の発生は認められなかった（表2）。

表2. 褥瘡新規発生

	Base	Day4	Day7	Day14
EPA投与群	0	0	0	0
コントロール群	0	2症例 DESIGN-R: d1-e0s3i0g0n0p0:3	3症例 DESIGN-R: d1-e0s3i0g0n0p0:3	2症例 DESIGN-R: d1-e0s3i0g0n0p0:3

また、EPA投与群はコントロール群と比較して7日目以降はEPAの血中濃度が高値を示しており、EPAは血中へ確実に投与されていることが認められた（図1）。

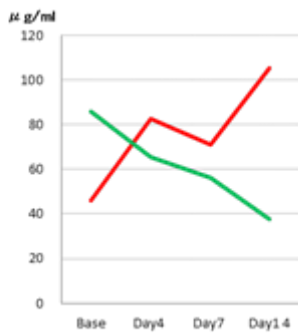


図 1. 血中 EPA 値

(赤線：EPA 投与群、緑線：コントロール群)

次に、炎症反応の指標となる CRP を試験開始 14 日目の変化について比較してみると、EPA 投与群はコントロール群にくらべて炎症反応が低値を示した (図 2)。

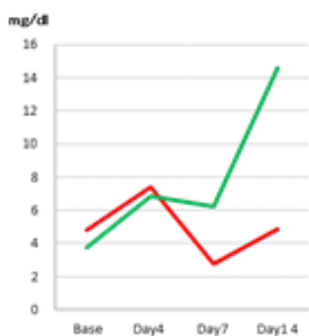


図 2. 血中 CRP 値 (平均)

(赤線：EPA 投与群、緑線：コントロール群)

免疫機能の指標となるリンパ球数を試験開始 14 日目について変化を比較してみると、EPA 投与群はコントロール群に比較して高値を示しており、EPA を投与した方が免疫機能が高く維持されていることが示された (図 3)。

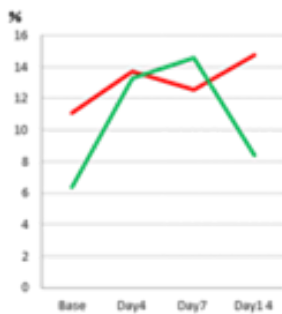


図 3. 血中リンパ球値

(赤線：EPA 投与群、緑線：コントロール群)

一方で、体重や BMI の変化は両群で大きなものは認めなかった。さらに、栄養の指標となるトランスフェリン、レチノール結合タンパク、プレアルブミンは両群間では有意な差はなかった。栄養の観点から両群間で差を認めなかったことは、褥瘡の新規発生抑制のためには、栄養状態をコントロールすることよりむしろ炎症をコントロールするような EPA 投与の方が有効であることが明らかになった。

## (2) 考察

介護保険制度における要介護者または要支援者と認定された人は、平成 22 年度末で 506.2 万人となっており、平成 13 年度末から 207.9 万人増加している<sup>1)</sup>。そのうちの要介護者等について、介護が必要になった主な原因についてみると、「脳血管疾患」が 21.5% と最も多い<sup>1)</sup>。今回の研究対象となった意識障害を伴う脳梗塞患者の原因疾患はすべて脳血管疾患であり、日本全国に 272 万人の脳血管疾患患者が存在し、そのうち 160 万人が要介護状態であるという報告もある。また、要介護者等からみた主な介護者の続柄は、6 割以上が同居している人が介護者となっており、その介護者の年齢は、男性では 64.8%、女性では 60.9% が 60 歳以上であり、いわゆる「老々介護」のケースも相当数存在している。これら要介護者には褥瘡が発生しやすいとされる。また、褥瘡は要介護者の生命予後・QOL を著しく低下させ、看護や介護の時間を増やすこととなる。

脳梗塞患者の褥瘡の発生頻度については、正確なデータがないのが現状である。重度意識障害を伴う脳梗塞患者では、ベッド上安静を強いられるため褥瘡の発生しやすいことが知られ、早期からの褥瘡発症予防対策が重要となる。これまで褥瘡の看護予防や適切なケアに関する研究報告はあるが、エビデンスに基づく栄養療法としてエネルギー、たんぱく質、ビタミン、ミネラル類の補給を推奨するものがほとんどである。これまで褥瘡予防については、体重が増えると圧迫が強くなることから褥瘡予防には体重を減らすべきという考え方が医療・看護の現場に浸透していたが、最近では体重を減らすほどの栄養不良状態ではかえって褥瘡が発生し易いことが明らかになり、栄養管理として褥瘡予防・治療を目標とした栄養ケアを行って十分な栄養素を適切に投与することが重要となってきている。

栄養療法による褥瘡の予防に関して、栄養療法の効果を示す主な先行研究については、対象となった患者群としては大腿骨骨折、骨盤骨折、重症疾病患者であり、いずれの研究においても栄養強化群で褥瘡の発生頻度は非摂取群よりも低く良好な結果であった。また、アスコルビン酸、たんぱく質、亜鉛を強化した食事療法を実施することによる褥瘡治癒を促進するかを検討した報告ではいずれも血行障害の改善や組織の修復を認めただけだったが、Theilla らの研究では、対象群にエネルギー、たんぱく質、ビタミン・ミネラル類が同等でとくに脂肪酸を強化した流動食を投与した場合のみにおいて、新規の褥瘡の発生頻度が低かったことを報告し、その要因として脂肪酸の炎症抑制効果による結果である可能性を述べている<sup>2)</sup>。

褥瘡の発生には炎症が関与しているとされる<sup>3)</sup>。今回の研究結果から EPA を投与することによって炎症の抑制がおり、褥瘡が発

生してくるのを防ぐ効果があることがわかった。褥瘡はひとたび発生するや、患者本人の苦痛だけではなく看護従事者や介護従事者にも大きな負担となる。したがって、褥瘡を予防することの価値はきわめて大きいといえる。

NST(Nutrition Support Team)が充実してきた最近では、濃厚流動食による経管栄養が必要な患者において、適切な開始タイミング、投与量の調節、誤嚥性肺炎の発症予防のための安全な投与方法、排便コントロールなど、最適な栄養管理を提供できるよう医師の理解を求め、看護師の理解を得るなど体制作りが構築されつつある。しかし、症例によっては食欲不振や消化管症状等の理由から十分量の食餌投与が困難で入院前よりも栄養状態が悪くなる症例が多いのも事実である。特に脳梗塞患者においては、褥瘡予防プロトコールと栄養管理マニュアルを同時に実施することが困難な場合が多々ある。一方で、プロトコールに準拠して看護ケアをおこなっていても発生する褥瘡については、従来のケアの選択肢以外からの要因を模索する必要がある。今回のようにEPAの投与が、病棟における褥瘡の予防ならびにケアの更なる向上に貢献することが明らかになったことで、看護・介護時間を節約できるようになってくることから、このような栄養管理を医療・看護の現場に実際のケアとして定着させることは容易であると考えられる。

### (3) 結論

褥瘡発生のハイリスクと考えられる意識障害を主訴に救急搬送され入院した脳梗塞患者に対して、EPAの投与が褥瘡の発生を抑制するかを検討した結果、以下の点が確認された。

EPAを投与した群では、対象群に比べて褥瘡の発生が認められなかった。

EPAを投与した群では、リンパ球が高値を示し、免疫機能が高い傾向にあることが示唆された。

### (4) まとめ

適切な看護・介護ケアを行っても発生してくる褥瘡については看護・介護ケア以外からの介入によるアプローチが必要と考え、その一端は栄養管理が担うべきものとする。脳梗塞患者のように長期に仰臥位で安静状態を保つ必要がある患者に対して、EPA投与による栄養管理は褥瘡予防の有用な選択肢となり得ると考えられた。

### <引用文献>

- 1)内閣府:平成25年版高齢社会白書 22-25, 東京, 2013.
- 2)Theilla M, Singer P, Cohen J, et al : A diet enriched in eicosapentanoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the prevention of new pressure ulcer

formation in critically ill patients with acute lung injury. A randomized, prospective, controlled study, Clin Nutr Dec 26(6), 752-757, 2007.

3)大浦武彦、阿曾洋子、近藤喜代太郎、ほか:褥瘡危険要因と褥瘡予防・治療ガイドライン, 日本醫事新報 4037, 19-29, 2001.

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

1)黒川佳子、小川薫、桑村淳子、山本拓史、徳川城治、杉本幸:脳梗塞患者の褥瘡予防における多価不飽和脂肪酸栄養投与の検討、順天堂保健看護研究 3、15-20、2015。(査読あり)

2)Kaoru Ogawa, Yoshiko Kurokawa, Junko Kuwamura, Mizuya Watanabe, Takuji Yamamoto: Effect of enteral nutrition with eicosapentaenoic and gamma-linolenic acids for preventing pressure ulcers in patients after neurosurgery, Juntendo Journal of Health Sciences and Nursing 5,18-27,2017。(査読あり)

[学会発表](計11件)

1)黒川佳子、小川薫、桑村淳子、山本拓史、徳川城治、杉本幸:脳梗塞患者の褥瘡予防における多価不飽和脂肪酸栄養投与の検討、日本老年看護学会第20回学術集会、2015.

2)Kaoru Ogawa, Yoshiko Kurokawa, Junko Kuwamura, Mizuya Watanabe, Takuji Yamamoto: Effect of enteral nutrition with eicosapentaenoic and gamma-linolenic acids for preventing pressure ulcers in patients after neurosurgery, 38th Congress of European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, 2016.

3)小川薫、黒川佳子、桑村淳子、山本拓史:多価不飽和脂肪酸投与による脳血管障害患者の褥瘡予防効果、第32回日本静脈経腸栄養学会学術集会、2017.

4)Kaoru Ogawa, Yoshiko Kurokawa, Junko Kuwamura, Mizuya Watanabe, Takuji Yamamoto: Effect of enteral nutrition with eicosapentaenoic and gamma-linolenic acids for preventing pressure ulcers in patients with cerebral infarction, 39th Congress of European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, 2017.

5)小川薫、桑村淳子、黒川佳子、山本拓史:不飽和脂肪酸投与による脳血管障害患者の褥瘡予防効果、第33回日本静脈経腸栄養学会学術集会、2018.

[その他]

ホームページ:

<https://www.juntendo.ac.jp/hsn/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小川 薫 (OGAWA, Kaoru)  
順天堂大学・保健看護学部・教授  
研究者番号：50177127

### (2) 研究分担者

榎本 佳子 (ENOMOTO, Yoshiko)  
<旧姓 黒川 佳子 (KUROKAWA, Yoshiko)>  
順天堂大学・保健看護学部・講師  
研究者番号：20637102

桑村 淳子 (KUWAMURA, Junko)  
順天堂大学・保健看護学部・講師  
研究者番号：80615815

山本 拓史 (YAMAMOTO, Takuji)  
順天堂大学・医学部・准教授  
研究者番号：50255684