

原 著

粘度調整ゲル化剤を用いた経腸栄養剤投与法の 胃食道逆流に対する予防効果と臨床使用経験

東京慈恵会医科大学外科, 中伊豆リハビリテーションセンター*

田部井 功 久保 宏隆 矢野 文章 稲田 晴生*

経腸栄養管理中における胃食道逆流による誤嚥性肺炎予防のために栄養剤の粘度に着目した。経腸栄養剤に含まれる遊離 Ca^{2+} とペクチンが結合し粘度が高まる性質を利用, 胃食道逆流障害に起因する誤嚥性肺炎の予防に寄与できると考えた。対象と方法: 1) LM ペクチンを主成分とする REF-P1 (90g) と遊離型カルシウムを 60mg/ml 含有する市販経腸栄養剤 K-3S (400ml) を混合したときの粘度の変化を調べた。2) 4 人の健常人ボランティアに対し急速に経腸栄養剤を投与し, REF-P1 投与の有無で胃食道 pH モニタリングを行い, 胃食道逆流障害を観察した。3) 全国 9 施設における 16 例の嚥下障害患者における使用アンケート調査を紹介する。結果: 1) 経腸栄養剤 K-3S の粘度は 8cp であり, REF-P1 を加えたとき粘度は 900cp まで上昇し安定した。2) K-3S のみの胃食道逆流率が 3 時間の検査中 2.1% だったのに対し, REF-P1 を使用した場合はわずか 0.3% だった。3) 毎食逆流の見られた患者はいなくなり, 嘔吐, 下痢, 熱発などの副作用を訴える患者数も減少した。まとめ: 胃食道逆流による誤飲性肺炎の予防のためペクチン液を開発, 投与することにより胃内で経腸栄養剤をゲル化し, 粘度を調整, 逆流を防止することができた。さらに投与時間の短縮が計れ治療計画上, 有用な経腸栄養剤投与方法と思われる。

緒 言

なんらかの原因で栄養障害を伴う患者の栄養補給法として 1993 年 ASPEN によって Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients で提唱されたように, 腸管機能が温存されている限り, 栄養剤の投与は経静脈栄養法でなく消化管を使用する経腸栄養法が原則とされている¹⁾⁻⁵⁾。しかし経腸栄養法にも問題点もあり, 投与方法には注意を要する。

経腸栄養法に伴う合併症には腹部膨満感や下痢などの消化器合併症や⁶⁾⁻⁸⁾、脱水症, 血糖異常, 電解質異常, 吸収障害などの代謝性合併症, そして致命的合併症として高頻度に見られる胃内容の逆流によって引き起こされる誤嚥性肺炎があ

る⁹⁾⁻¹³⁾。この合併症の解決法として我々は胃内容の粘度を上昇させることにより経腸栄養剤の食道への逆流を防止出来るのではないかと考えた。そこで遊離 Ca^{2+} と水溶性植物繊維のペクチンが結合することによりゲル化することに注目し, 遊離 Ca^{2+} を含む経腸栄養剤 (K-3S[®]以後 K-3S) にペクチンを含有する粘度調整ゲル化剤 (REF-P1[®]以後 REF-P1 と略記) を胃内で混合し, 経腸栄養剤の粘度を上昇させ, 食道への胃内容逆流の防止, 投与時間の短縮, 吸収障害らの問題点の解決に寄与できると考えた。本報告は REF-P1 の特性を示し (研究 I), 健常ボランティアにおける胃食道逆流の指標として胃食道内 pH の変化 (研究 II), そして嚥下障害患者に対し誤嚥性肺炎の予防を試み (研究 III), 良好な結果を得たので報告する。

研究 I . 粘度調整ゲル化剤 (REF-P1) の特性

< 2002 年 11 月 27 日受理 > 別刷請求先: 田部井 功
〒105 0005 港区西新橋 3 25 8 東京慈恵会医科大学外科

Table 1 Nutritional components of REF-P1 (pectin 2.8%) per pack (90g.) on the left and K-3Sper 100ml on the right

calories	4 Kcal	calories	100 Kcal
water	87.6g	protein	3.7g
protein	0.2g	fat	3.6g
fat	0.1g	carbohydrate	13.2g
carbohydrate	0.5g	dietary fiber	1.0g
sodium	68.6mg	sodium	80.5mg (3.5mEq)
dietary fiber	1.4g	potassium	99.1mg (2.54mEq)
		chloride	60.0mg (1.69mEq)
		calcium	60.0mg (3.00mEq)
		magnesium	20.4mg (1.70mEq)
		phosphate	53.4mg
		ferrum	1.1mg
		copper	25 μg
		zinc	311 μg
		sulfur	40.0mg
		manganese	21 μg
vitamins etc.			

材料と方法

今回開発された REF-P1 (90g) と、遊離型カルシウムを 60mg/ml 含有し現在キューピー(株)より市販されている経腸栄養剤 K-3S® (400ml)を混合したときの粘度の変化を調べた。REF-P1 の主成分は LM ベクチンであり、これは低エステルの水溶性植物繊維で、その性質として遊離カルシウムのような 2 価の陽イオンの存在下でゲル化し、粘度が上昇することが知られている。

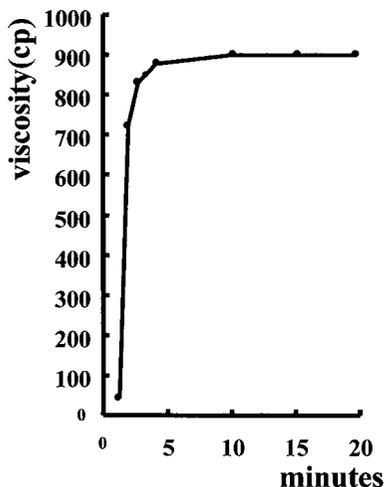
なお現在 REF-P1 は同社より一般市販されている。表に REF-P1 および K-3S の組成表を表示する (Table 1)。測定は in vitro 20 にて行い、B 型粘度測定計を用いて経時的に測定した。1 poise とは絶対粘度の単位で水は 20 で 0.01 ポアゼ (1 cp) である。

結 果

今回使用した経腸栄養剤 K-3S の粘度は 8 centipore (cp) であり、REF-P1 は 30cp である。K-3 P (400ml) に REF-P1 (90g) を加えたとき 10 分後では粘度が 900cp まで上昇し安定し薄いゲル状になった (Fig. 1)。

研究Ⅱ．健常ボランティアにおける効果における生理学的評価

Fig. 1 Viscosity Change of K-3S + REF-P1 in vitro 20 . The viscosity of the solution elevates more than 20 times in 5 min.



対象と方法

4 人の逆流症状を訴えない通常生活を営む健常人ボランティアに対し急速に経腸栄養剤を投与し、REF-P1 混合の有無での粘度変化による胃内容の食道への逆流の影響を、pH モニタリングを行い胃食道逆流障害の指標として逆流率を観察し

Fig. 2 The esophageal pH wave (a) is at pH7 before administration of solitary K-3S. After administration (b), the wave (a) shows drastic fluctuation with acidification of the esophagus and regurgitation of the gastric content. Wave (c) is the gastric pH.

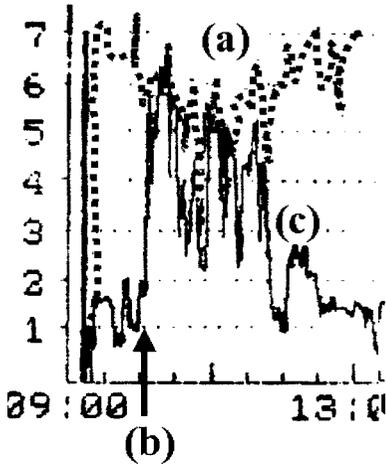
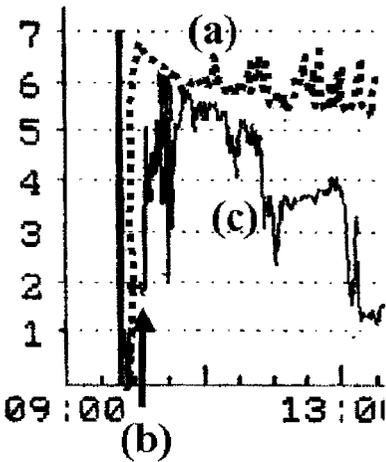
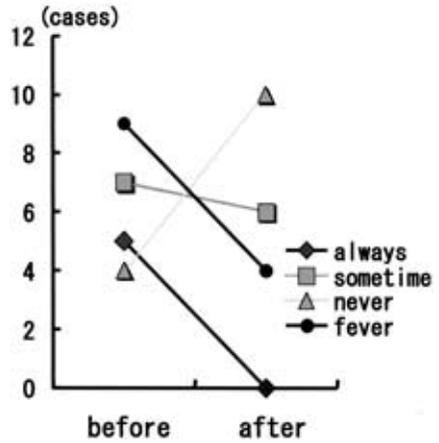


Fig. 3 The wave (a) of esophageal pH shows little fluctuation even after administration of K-3S + REF-P1 mixed solution (b) and little gastric esophageal reflux is observed. Wave (c) is the gastric pH.



た¹⁴⁾⁻¹⁶⁾. 平均年齢は21歳で男性3人女性1人に協力していただき、8時間以上絶食後、pHモニタリングを行った。経鼻的にpHセンサーを胃体部および食道胃吻合部より5cm口側に留置した。K-3S(400ml)にREF-P1(90g)を混入した場合と、

Fig. 4 The change of occurrences in regurgitation of gastric contents before and after usage of REF-P1, and also the incidence of fever due to aspiration.

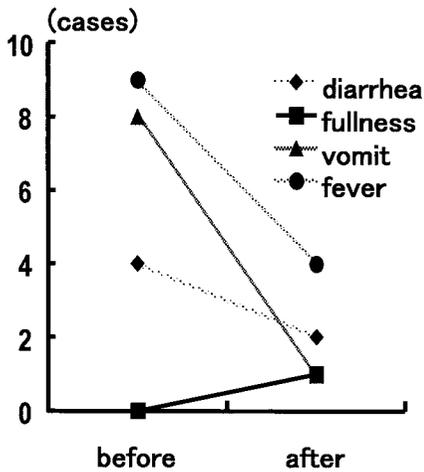


K-3S(400ml)を単独投与した場合で急速に(3分以内)経口投与し、その後3時間連続的に食道および胃内pHを測定した。逆流率(%)とはpHモニタリング中の時間で食道内pHが4以下になった時間の割合として表した¹⁷⁾。pHセンサーはSynetics社製のDigitrapper MKIIIを使用し、データ解析はガストラソフトで行った。

結果

K-3S単独摂取時、酸性であった(pH=1)胃内pHは一過性に上昇し、胃内容排泄と共に再び急速に下降している。この時食道内pHを示すグラフはやや酸性に下降すると共に基線の激しいゆれが見られ、胃内容の食道への逆流が見られる(Fig. 2)。これに対してK-3Sと同時にREF-P1を摂取したときの胃食道pHモニターでは単独時と同様に胃内pHは一過性にアルカリ性に上昇し、その後胃排泄と共に徐々に再酸性化していた。この時単独投与時とは違い食道内pHの基線はほとんどゆれることなくアルカリ性を保ち逆流がほとんど観察されなかった(Fig. 3)。4人の健常人ボランティアの平均逆流時間を計算すると、K-3S単独投与群でのpH測定では急速投与をした場合、健常人といえども胃内容逆流を示す食道内pHが4以下となった時間(逆流時間率)%が3時間の検査中2.1%だったのに対し、REF-P1を使用した場

Fig. 5 Adverse reaction of before and after usage of REF-P1 in enteral nutrition.



合はわずか0.3%だった。

研究Ⅲ．嚥下障害患者における使用症例

対象と方法

K-3SにREF-P1を混合した経腸栄養管理に協力を頂けた9施設での16例の患者における使用経験を報告する¹⁸⁾。対象患者の基礎疾患は脳血管障害14例、頭部外傷2例であり、既存の経腸栄養管理では、管理中に呼吸器感染を反復していた。平均年齢は72.5歳だった。K-3SにREF-P1を混合した経腸栄養管理前後で胃食道逆流の頻度を毎回、時々、無しに分類し、呼吸器感染による発熱の有無を各施設における担当医よりのアンケートの結果をまとめた。平均観察期間は30.7日であった。基礎疾患は多発性脳梗塞10名、くも膜下出血2名、脳挫傷2名、脳出血2名であった。なおすべての測定は被検者に十分実験の趣旨を説明し、理解していただいたうえで行った。協力施設は太田病院、聖隷三方ヶ原病院、中伊豆リハビリテーションセンター、上戸町病院、米山病院、泉町病院、長野中央病院、鶴岡協立病院と町田市民病院であった。

K-3S + REF-P1の投与方法

投与法は、K-3SおよびREF-P1を数分湯煎し人肌の温度とし、患者を座位ないし挙上位とし、

REF-P1を開封、注射器ピストンにて経鼻胃管ないし胃ろうより一気に注入した。引き続きK-3Sを接続し30～60分かけて投与した。その後チューブの洗浄目的にて約20mlの水を通水した。この際REF-P1、K-3Sを胃内に混注後、水分などを多く投与してしまうとREF-P1+K-3S混合液が希釈され粘度を低下させてしまうので混注後1～2時間は水分投与を避けるようにした。なお、食後、さらに誤嚥性肺炎予防目的にて1時間ほど座位を保たせた。

結果

K-3SにREF-P1を混合した経腸栄養管理における前後のアンケート形式調査結果をまとめるとFig.4のごとくである。経腸栄養剤投与時、毎回胃食道逆流障害が見られた患者数はREF-P1使用前5名いたものが、使用開始後一人もいなくなり、時々胃食道逆流が見られていた患者は7名から1名減って6名になった。そして逆流障害がまったく見られなくなった患者数はK-3SにREF-P1を混合して使用することにより10名となった。9名いた呼吸器感染による発熱は4名まで減少した(Fig.5)。

考察

経腸栄養剤は、生体の求めるエネルギー源、栄養素、ビタミン、微量元素などが、経口的に摂取できない患者にとっての完全食として開発されてきた。特に経腸栄養剤の適用者は嚥下障害を伴う長期臥床患者が多く、液状の経腸栄養剤を短期間に大量に投与すると、胃内容の逆流を起こし、重篤な誤嚥性肺炎を起こす^{9)~13)}。さらに経腸栄養剤の浸透圧に関連し、投与速度、濃度によっては吸収障害を伴い、下痢などの消化器症状がしばしば見られる。

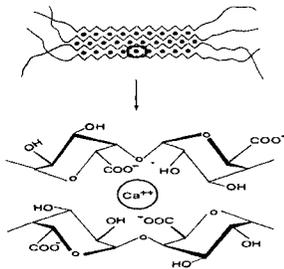
経腸栄養中の患者において胃食道逆流による誤嚥性肺炎は10～20%に出現するといわれており臨床治療に難渋する重篤な合併症である⁹⁾¹⁰⁾。胃食道逆流による誤嚥の予防法として、投与量の縮小、投与速度の遅延、ファーラー体位、胃蠕動促進剤、胃酸分泌抑制剤の投薬などが色々試みられるが、これらの処置のみでは逆流を予防できない症例をしばしば経験する¹²⁾。胃内容の逆流を防

Table 2 Characteristics of LM pectin and HM pectin

type	gel characteristics	example
LM pectin (<i>low methoxyl pectin</i>)	Acidation nor temperature interferes but calcium is essential. The lower the rate of esterification, and the more volume of calcium in the solution, the higher the viscosity. Heat reversible. esterification 50%	REF-P1
HM pectin (<i>high methoxyl pectin</i>)	Soft and elastic gel, 60% and more of sugar concentration is needed. Is not heat reversible but will melt in heated water and milk. Higher temperature and lower pH will fasten gelatinization. esterification > 50%	jam

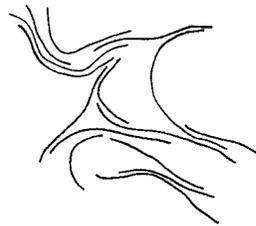
Table 3 Gel formation mechanism if pectin

LM-Pectin



Gelatinization by calcium

HM-Pectin



Gelatinization by glucose and acid

※illustrations from SYSTEMSBIO-INDUSTRIES Co.

止するため栄養チューブの先端を十二指腸内まで進めたり、空腸瘻を造設することにより逆流をある程度予防できる。しかし、下痢などの消化器症状の発症を抑えるため投与速度に更なる制限が生じ、管理および処置が煩雑になってしまう¹¹⁾。そこで経腸栄養法による誤嚥性肺炎を反復すると、中心静脈栄養法に移行することが多いが、静脈栄養法に対して経腸栄養法の方が腸管粘膜の廃用性委縮や bacterial translocation, 免疫学的効果や胆汁排泄機能などにおいて明らかに有利であることが実証されている^{4,5,19)}。逆流性誤嚥性肺炎の外科的治療法として噴門形成術、喉頭摘出・閉鎖術など検討されているが、これらは術後の QOL 面で多くの問題を残す。以上より経腸栄養を継続しつつ、重篤な誤嚥性肺炎を予防する方法として、胃

内容の粘度に着目しこれを上昇させることにより流動的であった経腸栄養剤を粘張な物とし、食道への逆流を防止出来るのではないかと考えた。

ペクチンはすべての植物に含まれる成分として存在する高分子多糖類で、WHO により無害な食品添加物（食物繊維）と認定されている。通常、柑橘類や、リンゴから水で抽出し、すべての緑色植物に含まれ、セルロースとともに植物細胞壁の基本構造を形成している。ペクチンはカルボキシル基のメチルエステル化された割合により高エステル（HM）と低エステル（LM）ペクチンに分かる。通常のペクチンはジャムなどに代表される HM ペクチンの事であるが、LM ペクチンは HM ペクチンを弱い酸かアルカリで処理することで製造する。なお LM ペクチンと HM ペクチンの違い

を表に示す (Table 2). メチルエステル化されたカルボキシル基の割合が 50% 以下の LM ペクチンは、遊離カルシウムのような 2 価の陽イオンの存在下でゲル化し、粘度が上昇することが知られている²⁰⁾ (Table 3). この性質を利用したのが遊離カルシウムを含む経腸栄養剤 K-3S と LM ペクチンを主成分とする REF-P1 を使用した経腸栄養管理法である.

注射器ピストン手動加圧で 30cp の REF-P1 を胃内に注入後、30 分前後で K-3S を滴下し、混入することにより粘張度を約 100 倍以上の 900cp まで上昇することができた. 通常の経腸栄養剤の粘度は約 10cp に調節されておりこれは経腸栄養剤が無理無く 8Fr の経腸栄養チューブを流れることのできる粘度である. K-3S の粘度も 8cp であり容易に 8Fr の経腸栄養チューブで滴下することが可能である.

健常人において 3 分以内に経腸栄養剤を急速投与し、胃食道内 pH モニタリングを行い胃食道逆流の指標として用い、REF-P1 存在の有無によるゲル化の効果をみた場合、健常人といえども急速に経腸栄養剤を単独摂取すると、食道内 pH の波形はかなり大きな振幅を見せ、胃内容の食道への逆流がみられた. 通常 pH モニタリングは 24 時間持続的に測定しその間に食道内 pH が 4 以下になった時間の割合を逆流率 (%) としてあらわし、胃食道逆流障害の指標とするが⁽¹⁴⁾⁻¹⁷⁾、今回経腸栄養剤のみの逆流現象を捉えるため、胃排出時間を考慮し、観察時間を約 3 時間とした. その逆流率も経腸栄養剤単独投与では 2.1% で逆流現象が観察されている. これに対し REF-P1 を使用すると胃内容逆流を意味する食道内 pH の下降が見られにくくなり波形は平坦化し、逆流率も 0.3% と減少し、逆流を予防していることが観察された.

また稲田ら¹⁸⁾が行ったアンケート調査方式の使用結果では、経腸栄養剤投与時、毎回胃食道逆流障害が見られた患者では REF-P1 使用により 100% 改善した. ひいては呼吸器感染による熱発の減少につながったものと考えられる. しかし REF-P1 を使用しても咳嗽、喘鳴や熱発などすべての臨床症状の改善を見ない症例がある. これは REF-

P1 と遊離カルシウムが結合することにより得られる粘度上昇によるゲル化で逆流を防止する機構には限界があり、たとえば胃食道吻合部の構造、ないし lower esophageal sphincter (LES) 圧の低下などが REF-P1 の経腸栄養剤の粘度調整による逆流防止能を上回った場合などおそらく改善は見られないものと思われる. しかし REF-P1 の併用により悪化した症例はみられず、胃食道内容の逆流、誤嚥性肺炎の防止改善に確実に寄与しているものと思われる. しかもこの栄養管理法では投与時間の短縮が計れる. 栄養管理を要する患者の多くは、半身麻痺など長期臥床患者でリハビリテーションなど理学療法を要し、投与時間の短縮は十分な理学療法を可能にする. 予備調査としてこの栄養法の効果が示唆されともと思われるが今後対象を増やしていくことが必要であると思われる.

REF-P1 を胃内で混入しゲル化し粘度を上昇させる投与法は、逆流防止効果のみでなく、投与時間の短縮がはかれ、大きな問題であり改善しえなかった栄養管理にかかる拘束時間を短縮することができ、治療計画上有用な経腸栄養剤投与法と思われる.

文 献

- 1) Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF : The effect of Parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. *Ann Surg* 202 ; 681 - 684, 1985
- 2) Kudsk KA, Croce MA, Brown RO et al : Enteral versus parenteral feeding. *Ann Surg* 215 : 503 - 513, 1992k
- 3) Hosoda K, Nishi M, Yamamoto M et al : Structural and functional alternation in the gut of parenterally or enterally fed rats. *J Surg Res* 47 : 129 - 133, 1989
- 4) A.S.P.E.N. Board of Directors : Guidelines for the use of enteral nutrition in adult patient. *JPEN* 11 : 435 - 439, 1987
- 5) Moore FA, Moore EE, Peterson VM et al : TPN versus TPN following major abdominal trauma. *J Trauma* 29 : 916 - 923, 1989
- 6) Mobarhan S, DeMeo M : Diarrhea induced by enteral feeding. *Nutr Rev* 53 : 67 - 70, 1995
- 7) Benya R, Layden TJ, Mobarhan S : Diarrhea associated with tube feeding. *J Clin Gastroenterol* 13 : 167 - 172, 1991
- 8) Hwang TL, Lue MC, Chen MF et al : The inci-

- dence of diarrhea in patients with hypoalbuminemia due to acute or chronic malnutrition during enteral feeding. *Am J Gastroenterol* 89 : 376-378, 1994
- 9) Lazarus BA, Murphy JB, Culpepper L : Aspiration associated with long term gastric versus jejunal feeding. *Arch Phys Med Rehabil* 71 : 46-53, 1990
- 10) Coben RM, Weintrub A, Cohen S et al : Gastroesophageal reflex during gastrostomy feeding. *Gastroenterology* 106 : 13-18, 1994
- 11) Montecalvo MA, Steger KA, Craven DE et al : Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized gastric versus jejunal tube feedings. *Critical Care Med* 20 : 1377-1387, 1992
- 12) Metheny N : Minimizing respiratory complications of nasogastric tube feeding. *Heart Lung* 22 : 213-223
- 13) 丸茂一義, 本間請子, 福地義之介 : 胃食道逆流と呼吸器疾患 . *呼吸* 15 : 120-131, 1996
- 14) Kahrilas PJ, Quigley EMM : Clinical esophageal pH recording. *Gastroenterology* 110 : 1982-1996, 1996
- 15) 関口利和 : 食道内 pH 測定 . *日臨* 55 : 99-102, 1997
- 16) 石野祐三子, 吉田行雄, 木村健ほか : pH モニタリングによる GERD の診断 . *総合臨* 47 : 924-929, 1998
- 17) 川原央好, 井村賢治, 岡田 正 : 24 時間食道 pH モニタリングのガイドライン . *小児内科* 29 : 1378-1385, 1997
- 18) 稲田晴生, 金田一彦, 山形徳光 : 胃食道逆流による誤嚥性肺炎に対する粘度調整食品 REF-P1 の予防効果 . *JJPN* 20 : 1031-1036, 1998
- 19) Alverdy JC, Aoye E, Moss GS : Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 104 : 185-190, 1988
- 20) 海老原清, 宮田富弘 : ベクチン . 辻啓介, 森文平編 . *食物繊維の科学* . 朝倉書店, 東京, 1997, p47-53

The Effect of Viscosity Regulating Solution for Enteral Nutrition Against Gastro Esophageal Reflux

Isao Tabei, Hiroataka Kubo, Fumiaki Yano and Haruo Inada*
 Department of Surgery, Jikei University School of Medicine
 Nakaizu Rehabilitation Center*

Care is needed in administering enteral nutrition (EN) If administered to fast in a misguided attempt to save time, it may cause severe diarrhea, malnutrition, and other metabolic disorders, and worst of all aspiration pneumonia. We developed a pectin solution easily added to conventional EN solution to modulate viscosity, enable recipients to be given EN administered in a short time while preventing aspiration pneumonia, enabling them to have more time to recover. Subjects and Methods : We studied changes in viscosity of conventional EN solution (K-3S) containing 60 mg of calcium ion when 90g of viscosity regulating gel forming pectin solution(REF-P1) was added. Four healthy volunteers were rapidly administered EN and the influence of viscosity alternation by supplementary REF-P1 against gastro esophageal reflux was monitored by gastro esophageal pH. Preliminary clinical study was carried out using K-3S and REF-P1 at 9 institutions in 16 patients with repetitive aspiration under EN management is introduced. Results : The addition of Ref-P1 to conventional EN solution increased viscosity from 8 centi pores (cp) to 860 cp. Rapid administration of K-3S to healthy volunteers caused gastro-esophageal reflux prevented by supplementary REF-P1 with viscosity elevation. The reflux rate(%) for K-3S alone was 2.1% . The reflux rate with REF-P1 added decreased to 0.3% . The usage of REF-P1 ameliorated reflux aspiration during EN administration, and decreased the incidence of vomiting, diarrhea, and febris. Summary : We focused on improving EN management by elevating the viscosity of K-3S to prevent aspiration. K-3S forms a gel in the stomach through additional REF-P1 and prevents gastro esophageal reflux disorder(GERD)resulting in aspiration pneumonia. It also shortened administration. This is thus useful in managing EN and gives patients more time to recover.

Key words : pectin, enteral nutrition, aspiration pneumonia, gastro-esophageal pH-monitoring, viscosity

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 36 : 71-77, 2003]

Reprint requests : Isao Tabei Dept. of Surgery, Jikei University Kashiwa Hospital
 163-1 Kashiwashita, Kashiwa-city, 277-8567 JAPAN