

原 著

小腸広汎切除と門脈栄養 —中心静脈栄養との比較検討—

東京女子医科大学 第二外科学教室 (主任: 織畑秀夫教授)

カナ	マル	ヒロシ
金	丸	洋

(受付 昭和59年12月11日)

Massive Resection of the Small Intestine and Prehepatic Hyperalimentation —Compared with Central Venous Hyperalimentation—

Hiroshi KANAMARU

Department of Surgery II (Director: Prof. Hideo ORIHARA)
Tokyo Women's Medical College

Effects were compared between portal vein hyperalimentation (PVH) and central vein hyperalimentation (CVH) in rats which had undergone massive small bowel resection.

After massive small bowel resection, a silicon tube was introduced into the central vein and portal vein respectively and indwelled there. The rats were then put on a five-day infusion containing glucose, amino and lipid.

The control group was allowed a free access to a stock diet per os after similar resection.

Animals were sacrificed on the fifth postoperative day, and blood biochemical changes and histopathological changes in the liver were studied.

The group of portal vein hyperalimentation (PVH group) showed a better nitrogen balance as compared to the group of central vein hyperalimentation (CVH group).

A blood biochemical examination disclosed that PVH was more physical than CVH from values of GPT and T. chol..

Examination of the liver histopathological changes revealed similar fatty changes and porosity changes in both groups.

PVH is more physical and effective under massive small bowel resection.

緒 言

近年の各種栄養法の発達は著しく、なかでも Dudrick ら¹⁾²⁾により開発された中心静脈栄養法の利用により、従来、救命の困難であった各種疾患が回復可能となっている。しかし、中心静脈栄養法においても経口栄養と比較すると、いくつかの非生理的な点が認められ、その一つは、中心静脈栄養時に門脈血流量は正常の約3/4に減少⁴⁾⁶⁾し、また門脈血流量と体循環血流量の比率から、投与された成分の20~30%しか肝臓を通過しない³⁾⁶⁾ことである。即ち、経口摂取された成分のうち一

部の脂肪を除いては、腸管粘膜で分解吸収され、門脈血に入り、肝臓へ流入し各種成分の再合成、貯蔵などが生体の必要に応じて調節され、有毒物質、細菌等も捕獲解毒される。従って、門脈血流量を増加させるか、栄養分を門脈血に直接注入すれば、中心静脈栄養法と比較して、より生理的かつ効果的な栄養補給が行なえることが予想される。内野ら⁷⁾は、長期門脈栄養法においても体重および栄養状態の維持が可能であったとしている。長谷部⁸⁾、城谷ら⁹⁾は、門脈栄養法と中心静脈栄養法を比較し、前者により良好なアミノ酸代謝、窒素

出納, 体重増加を示したと報告している。また, Piccone ら¹⁰⁾は, 食道癌患者に門脈栄養法を行ない血糖及び血漿浸透圧の安定を認め, 窒素出納は中心静脈栄養法より良好で, 肝機能障害の発現程度は両者間に差を認めなかった, と報告している。小腸広汎切除においては腸間膜血管床が減少し経中心静脈栄養法を行なっても肝を通過し有効に代謝される成分は減少すると予想される。また, 多くの場合, 中心静脈栄養を行なうにもかかわらず下痢, 貧血, 低蛋白血症等により, 漸時栄養障害に陥りいわゆる short bowel syndrome が発生し, 肝栄養傷害性の中心帯萎縮, 脂肪肝^{11)~16)}も報告され, その治療は非常に困難である。現在まで, 小腸広汎切除に対し門脈栄養法を行なった報告は無い。今回, 著者は小腸広汎切除に対する中心静脈栄養法と門脈栄養法を各方面より比較検討したので報告する。

実験方法

材料

体重350~450g Wister 系雄ラット

方法

オリエンタル飼育用飼料 M で 1 週間以上飼育した動物を使用し, 実験前24時間は水分のみ摂取。実験期間は 5 日間。

小腸切除範囲は, Treiz 靱帯から5cmを残して切除し端一端吻合。

麻酔は, pentobarbital (50mg/kg) の腹腔内投与。

分類: 以下の 4 群に分ける

ST 群 (n=11)

1 週間の飼育後犠死させ, 生化体データのコントロールとした群。

体重408±41g

PO 群 (n=7)

小腸切除後, 自由に飼料を経口摂取させた群。

体重379±25g

CVH 群 (n=11)

小腸切除後, 右外頸静脈より, 中心静脈にポリエチレンチューブ(夏目製作所製 SP No. 8)を挿入留置した群。

体重387±42g

表 1 輸液組成(200ml/kg/日)

Glucose	37.5g	V.A	81 IU
Nitrogen	887 mg	V.B1	0.04mg
Lipid	3.2g	V.B2	0.08mg
Na	29.2mEq	V.B6	0.12mg
K	4.4mEq	V.B12	0.04mg
Mg	0.9mEq	V.C	4 mg
Ca	1.6mEq	V.D	8 mg
SO ₄	0.9mEq	V.E	0.04mg
Cl	25 mEq	V.K2	0.08mg
Phosphate	2.4mM	葉酸	0.61mg
Acetate	7.4mM	ニコチン酸アミド	0.8 mg
Total Calory	204 Cal	パンテノール	25 mg
n-p C/N	202	抗生物質, ヘパリン, トレースエレメンツ	

PVH 群 (n=11)

小腸切除後, 残存する腸間膜静脈へポリエチレンチューブ(同上)を挿入留置した群。

体重397±35g

CVH, PVH 群共, カテーテル対側は, 皮下トンネルを通して肩甲骨間に抜き, Harness, protective coil を介し, cannularfeed through swivel (Biocanula (R)) に接続, 代謝ケージ(夏目製作所製)の天井に Swivel を固定, 持続微量注入ポンプ(アトーベリスタミニポンプ)に接続し, 輸液を行なった。

輸液組成および投与量(表1)

輸液組成は, 表1の如くであり, 市販の高カロリー輸液剤(パラメンタール B (R), モリプロン F (R), イントラファット (R)) に, 各種電解質補正液およびビタミン剤等を加え作成した。投与量は, 体重1kg, 1日当たり水分200cc, 総カロリー204Cal, n-p Cal 179, グルコース37.5g, アミノ酸6.2g, および脂肪3.2g であり, n-p C/N 比202とした。

測定項目

1. 水分出納

投与水分量から尿量を引いた値。

2. 窒素出納

尿量を連日測定し, 部分尿を用い N-corder で尿中排泄窒素量を測定し尿量を積算し総窒素排泄量とした。輸液中のアミノ酸に含まれる窒素量から尿中窒素排泄量を引いた値を窒素出納とした。

3. 体重変化

実験開始直前および犠死時に測定しその差を体重変化とした。実験開始前の4群間に有意差は認められなかった。

4. 肝重量, 肝重量/体重比

犠死時, 採血後の肝重量を測定し, 個体差を除くために犠死時の体重に対する割合(%)で検討した。

5. 血液生化学検査

5日目実験終了時に, 犠死させ, 腹部大動脈より採血し血清分離後, 以下の項目を測定した。

(a) 総ビリルビン T. bil (アルカリアゾビリルビン法)

(b) 総蛋白 T.P (Biuret 法)

(c) 総コレステロール T. chol (酵素法)

(d) エステル型/総コレステロール比 EC/TC

(e) トリグリセライド Trig. (酵素法)

(f) コリンエステラーゼ Ch. E (DTNB Rate assay アセチルコリン基質)

(g) GOT, GPT (UV 法, Karmen 単位)

(h) クレアチニン Creat. (アルカリピクリン酸法)

6. 犠死時, 採血終了後, 肝を摘出し重量測定を行ない, 10%ホルマリン液で固定後 hematoxyline-eosin (H-E) 染色, マッソン染色および oil-red O 染色し, 光顕的に観察した。

実験結果

1. 水分出納 (図1)

PO 群は, 自由に経口摂取させたため不明であるが, CVH 群および PVH 群においては, 投与水分量は, 5日間平均で体重1kg, 1日当たり CVH 群 194 ± 14 cc, PVH 群 204 ± 14 cc で, 日較差は認められなかった。

尿量は, 5日間平均で体重1kg, 1日当たり CVH 群 127 ± 15 cc, PVH 群 136 ± 14 cc となり, 2日目に多い傾向が認められたが, 両群間に有意差はなかった。

投与水分量と尿量との差を水分出納として計算すると, 2日目に減少傾向が認められるが, これは尿量が多いためである。5日間平均で体重1kg, 1日当たり CVH 群 66 ± 13 cc, PVH 群 68 ± 15 cc

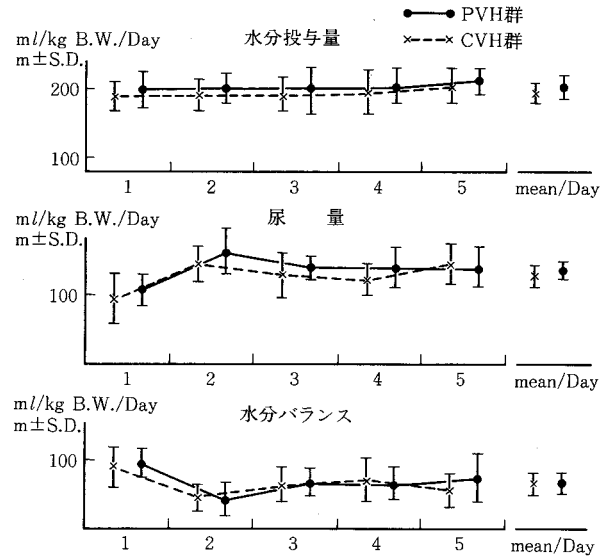


図1 水分出納

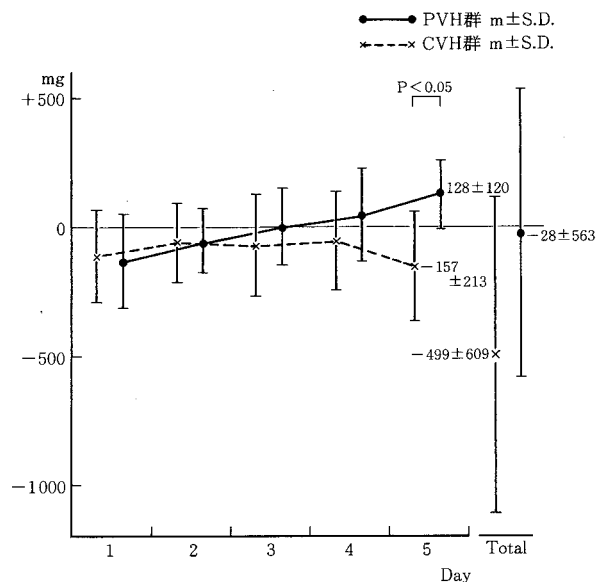


図2 窒素出納

であり, 両群間に差は無かった。なお, 体重は実験開始時と終了時の値を算術平均した。

2. 窒素出納 (図2)

体重1kg 当たり, 術後5日間の累積では, PVH 群 -28 ± 563 mg, CVH 群 -499 ± 609 mg と平均値では PVH 群が大きい, 有意差は認められない。術後1日毎の窒素出納は, CVH 群では連日, 負の

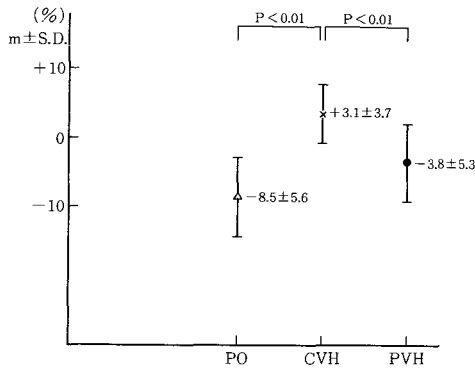


図3 体重変化

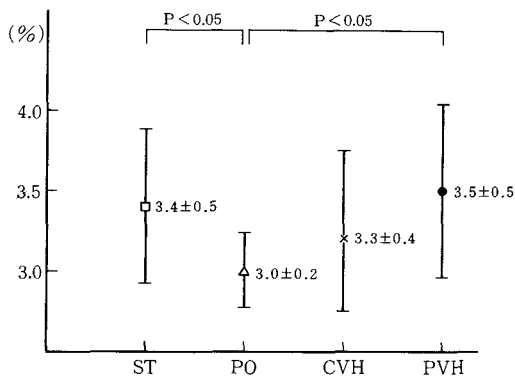


図4 肝重量/体重比

値を示し、5日目においても、負の値を示した。これに反し、PVH群では3日目に窒素出納が略0となり、その後は正の値を示しており、負から正への移行は、略直線的である。4日目までは両群間に有意差は認められなかったが、5日目には、PVH群 -157 ± 213 、CVH群 -499 ± 609 とPVHが有意 ($p < 0.05$) に正の値を示した。

3. 体重変化 (図3)

実験期間中の各群の体重変化は、CVH群 $3.1 \pm 3.7\%$ 、PVH群 $-3.8 \pm 5.3\%$ 、PO群 $-8.5 \pm 5.6\%$ であり、CVH群に比して、PVH群、PO群共、有意 ($p < 0.01$) の低下である。PVH群とPO群では、PO群が体重減少が強い傾向であったが有意差は認められなかった。

4. 肝重量、肝重量/体重比 (図4)

PVH群 $3.5 \pm 0.5\%$ 、ST群 $3.4 \pm 0.5\%$ 、CVH群 $3.3 \pm 0.4\%$ およびPO群 $3.0 \pm 0.2\%$ で、PVH群

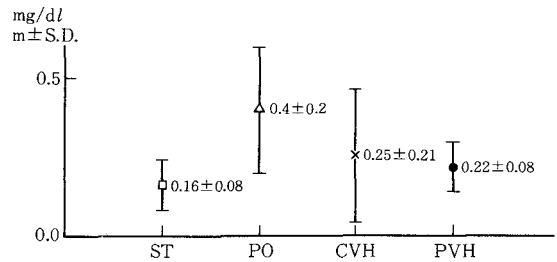


図5 Total Bilirubin

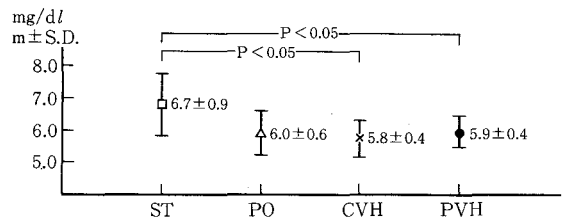


図6 Total Protein

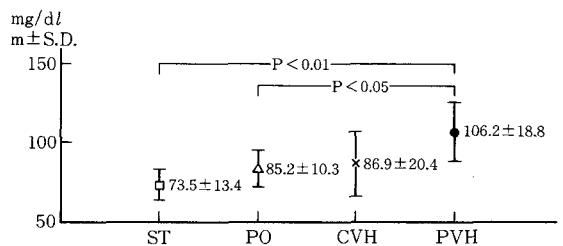


図7 Total Cholesterol

とPO群、ST群とPO群の間に有意差 ($p < 0.01$) を認めたがPVH群とCVH群の間に差は認められなかった。

5. 血液生化学検査

(a) T. bil mg/dl (図5)

ST群 0.16 ± 0.08 、PO群 0.4 ± 0.2 、CVH群 0.25 ± 0.21 およびPVH群 0.22 ± 0.08 と各群間に有意差は認められない。

(b) T.P g/dl (図6)

ST群 6.7 ± 0.9 、と比較すると、CVH群 5.8 ± 0.4 およびPVH群 5.9 ± 0.4 共に有意 ($p < 0.05$) に低下しているが、CVH群とPVH群の間に有意差は認めない。PO群 6.0 ± 0.6 と他の3群の間に有意差は無い。

(c) T. chol mg/dl (図7)

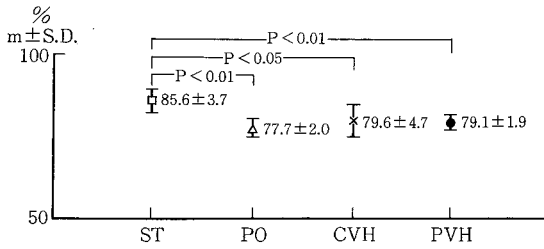


図8 EC/TC

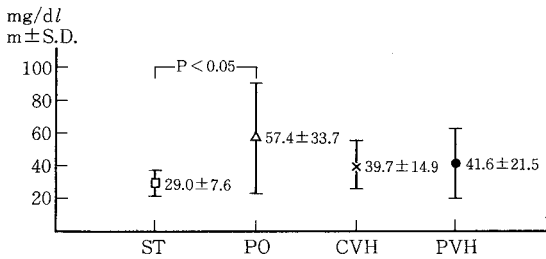


図9 Trig.

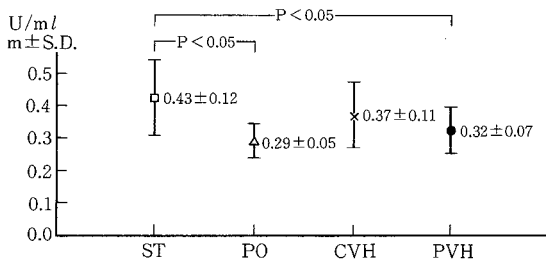


図10 Ch. E

ST 群73.5 ± 13.4と PO 群85.2 ± 10.3に対し PVH 群106.2 ± 18.8が有意(各々, $p < 0.01$, $p < 0.05$)に高値を示した。CVH 群86.9 ± 20.4と PVH 群の間では有意差は無い。

(d) EC/TC % (図8)

ST 群85.6 ± 3.7に対し PO 群77.7 ± 2.0, CVH 群79.6 ± 4.7及び PVH 群79.1 ± 1.9が有意(各々, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$)に低値を示した。CVH 群と PVH 群の間には差は無かった。

(e) Trig. mg/dl (図9)

ST 群29.0 ± 7.6に比べ PO 群57.4 ± 33.7が有意($p < 0.05$)に高値を示した。ST 群, CVH 群39.7 ± 14.9および PVH 群41.6 ± 21.5の間に有意差は認められなかった。

(f) Ch. E U/ml (図10)

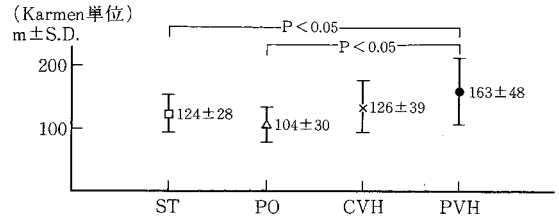


図11 GOT

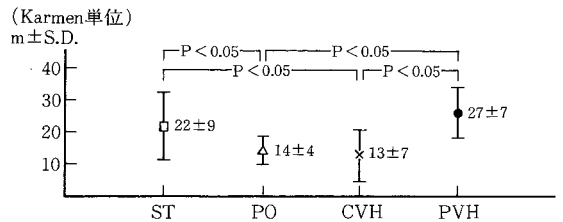


図12 GPT

ST 群0.43 ± 0.12に比べ PO 群0.29 ± 0.05, PVH 群0.32 ± 0.07は有意($p < 0.05$)に低下したが CVH 群0.37 ± 0.11と PVH 群の間には差を認めなかった。

(g) GOT U (図11)

ST 群124 ± 28と PO 群104 ± 30に比べ, PVH 群163 ± 48と有意($p < 0.05$)に高値を示したが, CVH 群126 ± 39と PVH 群の間には差は認めなかった。

(h) GPT U (図12)

ST 群22 ± 9と PVH 群27 ± 7に比べ CVH 群13 ± 7は有意($p < 0.05$)に低値を示した。PO 群14 ± 4は ST 群に対し有意($p < 0.05$)に低値を示した。

(i) Creat. mg/dl (図13)

ST 群0.66 ± 0.07, PO 群0.63 ± 0.10, CVH 群0.58 ± 0.13および PVH 群0.63 ± 0.12と4群間で差は認められなかった。

6. 病理組織学的所見

肝組織標本は, 各群共, H-E, Masson 及び oil Red 0染色を行ない病理学的変化を観察した。脂肪滴は, H-E, Masson 染色標本で空胞として認められ, oil-red 0染色標本でオレンジ色の小滴として認められる。脂肪滴が次第に細胞内の大部分を占めたために生じたと思われる肝細胞全体が脂肪で置き換えられた細胞の割合を比較した物が図14

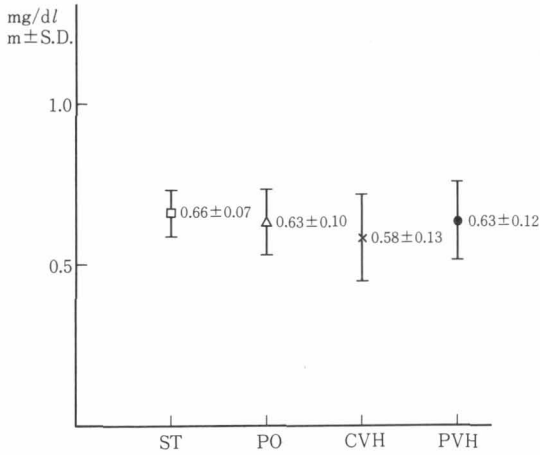


図13 Creat.

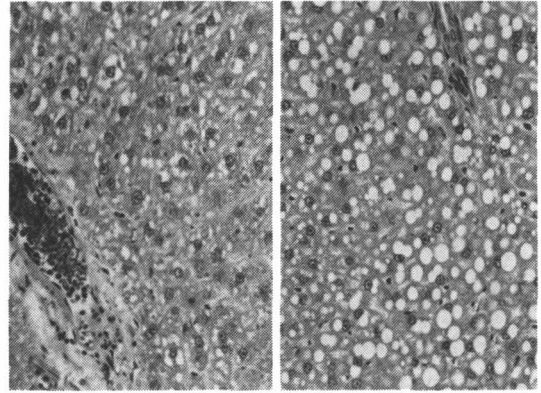


写真1 肝細胞粗鬆化と脂肪空胞を認める。H-E染色 (×100)

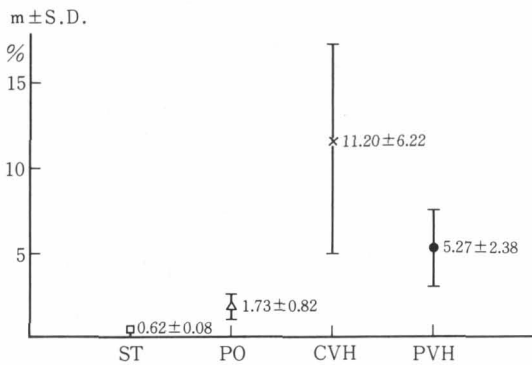


図14 脂肪変性

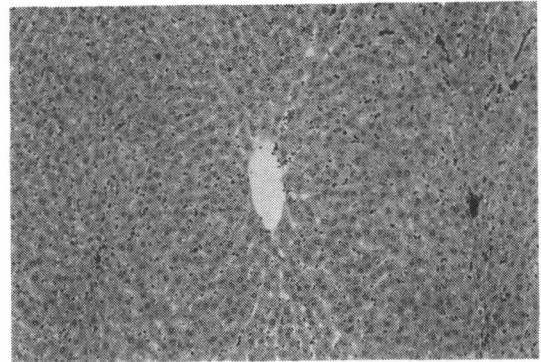


写真2 ST群ラットの肝組織。H-E染色 (×40)

で、これはラットの肝組織切片のプレバラートから無作為に1,500個の細胞を観察し脂肪変性の割合を求めた物である。肝細胞内に非脂肪性の空胞が認められることがあり、核に接したまたは核を取巻き形は不整、H-EおよびMasson染色で脂肪空胞と区別されoil-red O染色で染まらない。以下これを“粗鬆化”と呼ぶことにする(写真1)。

ST群(写真2)

肝細胞、中心静脈、Grisson 韌、類洞等、特に変化なく、oil-red O染色でも脂肪滴は殆ど認めない。脂肪変性は、 $0.62 \pm 0.08\%$ ($n=3$)。この群の所見を基準とする。

PO群(写真3)

類洞の拡張による肝細胞索の離開を認める物もあるが、肝細胞の粗鬆化は殆ど認められない。脂肪変性は、 $1.73 \pm 0.82\%$ ($n=3$)。

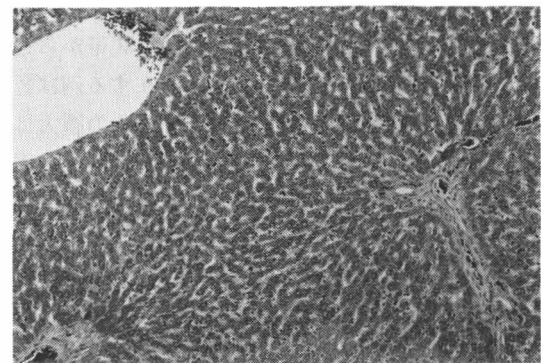


写真3 PO群ラットの肝組織。肝細胞索の離開を認める。H-E染色 (×40)

CVH群(写真4)

H-E染色で脂肪空胞を認める例が多い。脂肪変性は、 $11.20 \pm 6.22\%$ ($n=5$)と4群中で最も高値

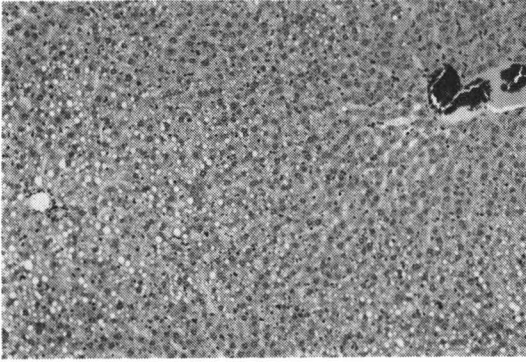


写真4 CVH群ラットの肝組織。細胞粗鬆化と脂肪空胞を認める。H-E染色(×40)

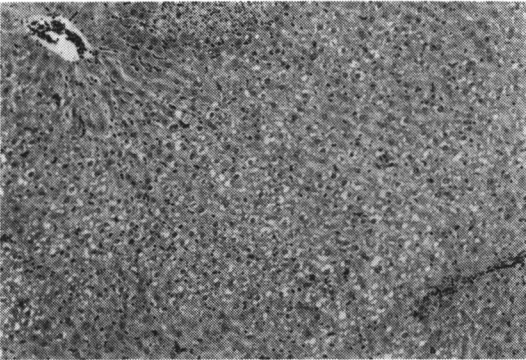


写真5 PVH群ラットの肝組織。肝細胞粗鬆化と脂肪空胞を認める。H-E染色(×40)

を示した。細胞の粗鬆化を認める例も有るが、軽度である。これらの変化は、肝小葉中間帯から辺縁帯に存在するが、両方の変化の混在する例は認められなかった。中心静脈周囲の肝細胞の腫大は認めなかったが、類洞の拡大による肝細胞索の離開を認めた。これらの組織学的変化と、窒素出納、GOT、GPT及びCh. Eとの間に一定の傾向は認められないが、肝重量/体重比が大きくなる程、組織学的変化は強くなる傾向を認めた。

PVH群(写真5)

H-E染色で脂肪空胞を認める例と、細胞の粗鬆化を認める例があった。細胞粗鬆化例には、必ず脂肪空胞の形成を伴っており、細胞粗鬆化のみの例は認めなかった。脂肪変性は、 $5.27 \pm 2.38\%$ ($n=6$)。これらの変化は、CVH群と同様に肝小葉中間帯から辺縁帯に認める。また、これらの組織

学的変化と、窒素出納、GOT、GPT、およびCh. Eとの間に一定の傾向は認めなかったが、肝重量/体重比が大きくなる程組織学的変化が強くなる傾向を認めた。中心静脈周囲の肝細胞は腫大を認めなかったが、類洞の拡張による肝細胞索の離開を認めた。

各群共、胆汁の鬱滯像は認められなかった。

考 察

1945年、Fineら¹⁷⁾は犬の出血性Shockに対し経脾静脈的に、門脈内へ動脈血輸血を行なった所、control群に対し、生存率が高かったことを報告した。本邦においては1949年北川¹⁸⁾の報告に続き各種の報告¹⁹⁾²⁰⁾がなされ、開腹術後の肝機能傷害防止のために、高張糖液、ビタミン剤、酸素飽和血等を門脈内に注入し、肝血流量の増大、肝機能傷害発生子防、網内系機能の促進等を認めたとしている。栄養補給の点から検討を加えた報告は、1953年門脇²¹⁾に始まり、カゼイン酵素分解産物を門脈内に注入し、血中アルブミンの増加が促進されると述べている。Holm²³⁾は低蛋白食を経口摂取させた犬に、カゼイン水解物を経静脈的および経門脈的に投与し、血漿蛋白値には差を認めなかったが、肝の病理変化の検討では経門脈的投与では著変は認めないが、経静脈的投与では、強い肝脂肪変性を認めたと述べている。また、武藤²⁴⁾は、結晶アミノ酸混合溶液およびブドウ糖を門脈内に注入し、静注例と比較し、門脈圧が上昇し、肝毛細血管の通過性が良好となり、肝機能が亢進し、同時に細網内皮系機能の改善が認められ、アミノ酸の利用率も良好となり、肝におけるアルブミンの合成も促進されると述べている。内野らは、間歇的門脈栄養の一連の実験を行ない生体の代謝リズムに合わせて門脈栄養を行なえば、肝の大きな予備能力により肝機能傷害等を引き起こすことなく約10時間の経門脈的投与で十分な栄養補給が可能であるとしている。また、注入直後の輸液肝通過により、肝の解毒作用、マクロファージ作用により、感染の防止、中毒症の発生防止作用が期待されると述べている。長谷部らは、経門脈注入ではインシュリン、グルカゴンの分泌パターンが生理的であり、窒素バランスにおいても中心静脈

栄養よりも有利であるとし、経門脈投与では維持量と基礎エネルギー消費量との比が経中心静脈投与にくらべより小さくなると述べている。Joyeux²⁷⁾は、妊娠犬に長期経門脈栄養法を行ない正常な小犬を出産させ脂肪肝を認めていない。Piccone¹⁰⁾は、食道癌術後患者に対し経臍静脈経路にカテーテルを門脈へ挿入し、経門脈栄養法を行ない、窒素バランス、血糖値、血漿浸透圧等の変動に関し、中心静脈栄養法より有利であったと述べている。横山²⁸⁾²⁹⁾は肝組織の生化学的、免疫組織化学的検討を行ない、経中心静脈栄養法による肝傷害の原因として脂質過酸化傷害があり、肝 GSH-PO 活性が強く関与しているが、この活性が、経門脈のおよび経中心静脈的栄養では同様に低下するが輸液に脂肪を加えることにより予防可能であるとしている。しかし、Ronald⁶⁾は、猿を用いて経門脈および経中心静脈栄養法を交互に行なったが、窒素バランス、血液生化学検査において、両者に差を認めなかったと述べており、未だ経門脈栄養法の評価は定まったものではない。

抗生物質、麻酔、輸液療法などが進歩し、外科手術法の改善とともに小腸広範切除も比較的安全に施行されるようになった、しかし小腸を大量に切除すると術後より長期に亘って下痢や種々の栄養素の吸収障害（いわゆる、short bowel syndrome, short gut syndrome, massive bowel resection syndrome）を来し、場合によっては、生涯補助的治療が必要となる。経静脈栄養、成分栄養など種々の栄養素の投与方法の進歩に伴ない術後管理も比較的安全に施行しうるようになったが、現在なお問題点が多く残されている。どの程度の切除率をもって小腸広汎切除と定義するかは現在統一されていないが、蛋白吸収からみて³⁰⁾³¹⁾、1/3～2/3以上、糖質吸収能より³²⁾2/3以上また、脂肪吸収能から³³⁾1/2以上が広範囲切除と定義されている。

今回の実験では、Treiz 靱帯から肛門側5cm, Bauchin 弁より口側5cmを残し空回腸100～120cmを切除し残存腸管を端一端吻合した、切除量から小腸全摘に近い広汎切除である。

小腸広汎切除後の臨床経過について、Pullan¹¹⁾, Winauer³⁴⁾は次の3期に分類している。

I 期 immediate postoperative period

術後3～4週、頻回（10～20回/日）の下痢、水様便、水分・電解質平衡の失調と低蛋白血症がともに著名で感染の危険が大きい。

II 期 recovery and adaptation period

数カ月～6～12月におよぶ。代償機能が働き始め、下痢がおさまってくる（2～3回/日）、消化吸収障害による低栄養が問題となるが患者は次第に活動的になり、食欲も出てくる。

III 期 stabilized period

II 期以降数年におよぶ。残存腸管の能力に応じた代謝レベルに落ち着く。

小腸広汎切除後、次第に残存腸管の代償機能が発達する。しかし、熊澤¹³⁾は3/4～4/5にもおよぶ切除範囲になると、絨毛の伸長、肥大、粘膜固有層内の毛細血管、毛細リンパ管の拡張等をもってしても、栄養の低下は免れず、ついに栄養の低下は小腸絨毛および腸腺の萎縮、絨毛上皮の剥離或いは剥脱を招来して吸収機能を更に低下させる、としている。今回は、術後早期いわゆる Pullan の I 期即ち手術侵襲が強く術後管理の難しいと思われる時期をラットに設定し5日間の実験を行なった。CVH 群および PVH 群に投与した輸液の組成は、ラットの固形飼料を基礎に作成し電解質、ビタミン剤、ヘパリン、抗生物質および微量元素等を添加した。投与方法は、無拘束状態に可及的に近付けるために両群共 Swivel および Harness³⁵⁾³⁶⁾を用いた。Harness 装着に依るストレスのためにラットの体重増加が不良となるとの報告³⁷⁾も有るが、CVH 群および PVH 群に対する影響は同一と考えられる。高カロリー輸液に伴なう合併症では、オーバーロードに伴なう体重増加、浮腫、腹水、電解質異常、高血糖状態等が報告^{38)～40)}されている。予備実験において、今回使用した輸液をラットに行なったが、これらの症状は認められなかったため、本実験では第1日目から全量投与した。

従来、個体の栄養状態を表わす指標として身長、体重、血清蛋白値等が用いられていた。近年、高

カロリー輸液の発達に伴ない、その有効性を客観的に判断する栄養指標が求められている。現在、貯蔵脂肪量として左上腕三頭筋部皮下脂肪厚、内臓蛋白として血清アルブミン、血清トランスフェリン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白、筋蛋白量として上腕筋周長、クレアチニン/身長指数、細胞性免疫能として PHA, PPD, 末梢リンパ球数, T 細胞数等が提唱され、これらの値を組み合わせた栄養指数に因る栄養状態の評価も発表されている。高カロリー輸液を行なった場合の体蛋白合成効果または protein sparing effect は、その投与カロリー、成分（糖、アミノ酸、脂肪等）に因り異なる。この体内蛋白代謝の状態のみならず、糖、脂肪等の栄養的価値をも総括的に表現するとされるのが、投与されたアミノ酸に含まれる窒素量から尿中排泄される窒素量を引いた窒素平衡である。負の窒素平衡は、生体が必要とする量に対し投与カロリーまたアミノ酸量の不足や不適当な代謝状態を示し、正の窒素平衡は投与された成分が十分に代謝され体蛋白の合成が行なわれたと考えられる。なお 1g の窒素は蛋白質 6.25g, 筋肉約 31g に相当する。栄養代謝の中心臓器である肝に対する輸液の影響を表わす指標として、血液中の各種肝酵素の値の変化、黄疸、肝腫大、また肝組織学的変化等が用いられ投与栄養素の組成や量の検討が行なわれている。以上の点から、小腸広範切除ラットにおける経口栄養法、経中心静脈栄養法および経門脈栄養法の差について、次に挙げる各項目を比較検討した。

1) 水分出納

CVH 群および PVH 群の間に有意差は認められず手術侵襲に因る水分貯留の差は無い。谷沢⁴⁷⁾は、経口摂取ラット (ST 群に相当) では、水分出納は +70cc/kg/日程度としており CVH, PVH 群とあまり差がないと考えられる。第 2 日目に尿量が両群共に増加を来すのは、術後の利尿期のためと思われる。

2) 窒素出納

長谷部⁸⁾、城谷ら⁹⁾が行なった単開腹に依る PVH の実験では、各々第 1 日、第 2 日目から正の窒素出納を得ており、また第 5 日目および第 1 日

日から、CVH に比べ PVH の方が窒素出納に関して、より有意に正の値を示したとしている。本実験においては、小腸大量切除と言う大きな手術侵襲のためか術後回復が遅れ、実験期間中、CVH 群では連日窒素出納が負の値を示すにもかかわらず、PVH 群では第 2 日目までは負であるが第 3 日目には 0 となり第 4 日目からは正の値を示した。また、この変化は略直線的で第 5 日目には有意差をもって PVH 群が正の値を示した。これは、PVH 群では肝へ流入したアミノ酸製剤が CVH 群に比べより効率良く体蛋白に合成されその効率は日毎に改善されたためと考えられる。5 日間の累積窒素出納では有意差を認めなかったが、PVH 群の窒素出納の改善傾向から見ると、より長期の実験においては有意に PVH 群が正の窒素出納を示すと推定される。また、窒素出納は体内蛋白代謝、糖、脂肪の栄養効果を総括的に示し、同一輸液内容を用いた CVH, PVH の輸液法としては、PVH 群の方が効果を挙げたと考えられる。

3) 体重変化

CVH 群が PO 群、PVH 群に対し有意 ($p < 0.01$) に高値を示した。城谷⁹⁾は、220Cal/kg/日の輸液で PVH, CVH 群共に軽度の減少。長谷部⁸⁾は、300Cal/kg/日の輸液で PVH 群が CVH 群に比べ有意に増加したとしている。当実験では、204Cal/kg/日と投与カロリーが 2 つの実験に比べると少なく、PVH においてはある程度大量のカロリー投与、また、CVH と異なった成分内容の輸液を行なわないとその効果が十分に発現されない可能性も考えられる。また、内野ら²⁹⁾は、犬を用いた実験で PVH 開始後、窒素出納は 3 ~ 5 日目で正に転じるにかかわらず、体重は 2 ~ 3 週目まで低下したと報告している。水分出納から考えると水分バランスは両群共、約 +66ccn の正の値を示し、5 日間では約 340cc, 340g となる。これに対し術前値 400g のラットにおける体重変化は、CVH 群 +12g, PVH 群 -16g で累積水分バランスの 5% に当たり誤差範囲に入ることも考えられるが詳細については、今後の検討が待たれる。

4) 肝重量/体重比

Chang⁴⁸⁾は、肝重量と投与カロリー量の間には

正の相関が有り、肝内グリコーゲン量の増加に伴わない肝重量は増加し、グリコーゲンは次第に脂肪に置き換えられ、肝重量と肝脂肪量は正の相関を示すようになるとしている。本実験では、ST群に対し、CVH群、PVH群では、肝細胞の粗鬆化、脂肪変性を認めるが、その程度は両群間に差を認めず、また、いわゆる脂肪肝と言われる程高度ではない。PO群の肝重量の減少は栄養摂取量の減少に対し肝からのトリグリセライド等の放出に依ると考えられる。PVH群ではその輸液全量が肝を通過するため、水分貯留や肝腫大の発生が考えられるが、ST群、CVH群、PVH群の間に差が無いことから肝血流障害を起こすこと無くPVHを行なうことが可能であると考えられる。

5) 血液生化学検査

(a) T. bil

高カロリー輸液における黄疸は新生児に多く、肝の機能的未熟性が成因と考えられているが、高カロリー輸液の持つ肝毒性も否定出来ない、また脂肪乳剤併用例には少ないとされており、本実験においても脂肪乳剤を併用した。標準偏差が大きく4群間に有意差は認められなかったが、ST群に比べ小腸大量切除を行なった3群は高値の傾向を示し、特に経口摂取を行なったPO群は高値であった。ビリルビン分画検査を行っていないので詳細は不明であるが、手術の影響に加え肝栄養障害に依る肝細胞のビリルビン処理能力低下のためと考えられる。また、PO群の高値が、肝栄養障害のためとすると、CVH群、PVH群では栄養補給の結果、ビリルビン処理機能が有効に働きビリルビン値が上昇しなかったとも考えられる。

(b) T.P

ST群と比べ小腸大量切除を行なった3群は略同様の低値を示し、これは手術侵襲のためと考えられる。血清の50%を占めるアルブミンは、肝で生産され約14日のturnover timeを必要とする点から見ると、手術侵襲に依って失われた体蛋白を再合成するためには高カロリー輸液を約2週間続ける必要がある、本実験(5日間)ではPO群、CVH群、PVH群の間に差が出なかったと考えられる。

(c) T. chol

体内におけるコレステロールは、外因性(食物中から摂取)および内因性(大部分肝臓で一部腸管で合成される)の物から成り、成人ではその割合は約1:3~4で胆汁中への排泄に依って動的バランスを保っている。血清コレステロール値に対しては、その吸収排泄のみならずコレステロールを運搬するリポ蛋白の合成の程度およびその除去分解を行なう細胞膜レセプター機能も影響するとされている。肝臓におけるコレステロール合成の律速酵素は、ミクロゾームに有る3-hydroxy-3-methyl-glutaryl CoA (HMGCo) reductaseであり、この酵素の合成は食事性コレステロールのカイロミクロン remnant を介するフィードバック機構に依り調節されており、小腸大量切除を行なった3群においては食事性コレステロール摂取が消失また低下するためこのフィードバック機構は働かず、血中コレステロール値が上昇すると考えられる。PVH群に関しては、上に述べた状態に加えコレステロール合成の元となるアセチルCoAの供給、つまり、糖、アミノ酸、脂肪等が肝細胞に十分に供給されたため、4群中で一番高値を示したと考えられる。

(d) EC/TC 比

体内のコレステロールは一部エステル化して存在しており血中のエステル型コレステロールは、肝よりリポ蛋白(主に高比重リポ蛋白、HDL)として血中に出現したコレステロールが肝で生成され血中に出現したlecithin cholesterol acyltransferase (LCAT)の作用でエステル化された物である。小腸大量切除を行なった3群ではEC/TC比が低下しエステル化コレステロールの割合が低下しており、手術操作に伴なう肝障害からLCAT活性値の低下が考えられるが、血中のエステル化コレステロール値は、平均でST群62.9、PO群66.2、CVH群69.2、およびPVH群84.0(mg/dl)とPVHが高値を示すが、他の3群は殆ど差を認めない、今後LCAT活性を含めた検討が必要と考えられる。

(e) Trig.

ST群に対し小腸大量切除を行なった3群では

高値を示した。体内のトリグリセライドは食物中から摂取される外因性の物と肝臓、小腸、脂肪組織で合成される内因性の物から成り、体内各組織に貯蔵される。小腸大量切除を行なった場合血清トリグリセライドに影響を与えるのは内因性トリグリセライドである。生体の飢餓状態時には貯蔵されたトリグリセライドが動員され血中濃度が上昇する。小腸大量切除を行なった内でも PO 群が一番高値を示したことから PO 群が最も飢餓状態が強かったと思われる。また、高カロリー輸液を行なった CVH, PVH 両群とも ST 群より高値傾向を示したことから投与カロリー量が不十分で有ったことも考えられる。

(f) Ch. E

肝臓で生成され蛋白形成能力の指標の一つで、その活性度低下は肝細胞障害の程度を現わすとされる。ST 群に比べ小腸大量切除を行なった PO 群、PVH 群は有意に低値を示し肝細胞障害を受けたと考えられる。然し、同じ小腸大量切除を行なった CVH 群は、PVH 群より高い値を示すことから、PVH が肝細胞に何らかの障害を与えた可能性も考えられる。

(g) GPT, GOT

GPT, GOT は肝臓、腎臓等の多くの臓器に含有されているが細胞破壊に依り血中に流出し、血清 GOT 活性は主に肝、心、筋疾患で、血清 GPT 活性は主に、肝疾患時にしか上昇しないとされている。GPT 活性は、ST 群および PVH 群と比べ PO 群、CVH 群は有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。GOT 活性は、ST, PO, CVH の 3 群は略同程度を示したが、PVH 群は高値を示した。一般に高カロリー輸液施行時においては、血清トランスアミナーゼ活性は上昇するとされ、その原因として、大量のグルコースやアミノ酸投与に依る酵素誘導、グルコース過剰投与に依る肝内グリコーゲンの異常蓄積、中性脂肪の増加等を生じるいわゆるオーバーローディング症候群、ある種のアミノ酸の肝毒性、また Cal/N 比の異常等が考えられているが、未だ詳細は不明である。小腸大量切除例においても血清トランスアミナーゼ活性の低下は報告されていない。劇症肝炎等における肝細胞荒廃

時に血清トランスアミナーゼ活性の低下することが報告されているが、当実験における肝細胞の変化はそれほど顕著ではない。肝細胞の脂肪変性の程度と血清トランスアミナーゼ活性値の変化は相関していない。GOT/GPT 比を見ると、ST 群 5.6, PO 群 7.4, CVH 群 9.7, PVH 群 6.0 と、ST 群と PVH 群は略同一値を示した。これらから、小腸大量切除を行なった場合には、経口的に栄養摂取 (PO 群) を行なった時は無論、高カロリー輸液 (CVH 群) を行なった場合にも、肝細胞への栄養供給が不十分のため肝細胞のトランスアミナーゼ産生が低下し、特に肝特異性の高い血清 GPT 活性の低下となって現われ、経門脈的に栄養 (PVH 群) を行なった場合には、正常 (ST 群) と同様の栄養分の供給が肝細胞に行なわれたため、ST 群と同様にトランスアミナーゼ産生が行なわれたことも考えられるが詳細に就いては今後の検討が必要である。

(h) Creat. 値

4 群間で特に有意差無く、経門脈栄養中も腎機能は正常に保たれた。

6. 肝の病理組織学的変化

脂肪空胞の出現と細胞粗鬆化が主な変化であり、CVH 群、PVH 群共に出現し、その程度は窒素出納、GOT, GPT, Ch. E 値等の変化と関連せず、肝重量/体重比の大きな例程著明であった。従来、CVH および PVH 施行時の肝形態学的変化としては^{7)~9)13)}、グルコース大量投与に依る水分を伴ったグリコーゲンの蓄積に依る肝細胞腫大および肝重量の増加、グリコーゲンの脂肪への変換、細胞質内の eosinophilic granule の出現、細胞質の透亮化⁹⁾²⁹⁾⁴²⁾⁴³⁾ (hydropic degeneration) 等が指摘され、その傾向は PVH 群により強く、肝細胞腫大および脂肪変性は特に PVH 群に強い⁸⁾⁹⁾とされている。また、小腸切除後には肝細胞の粗鬆化及びその回復過程としてのいわゆる中心帯壊死¹³⁾⁴¹⁾ (central necrosis) が報告されている。今回の実験においては、CVH 群および PVH 群の肝組織が略同様か、幾分 CVH 群が強い脂肪変性、粗鬆化等を示したことから、PVH と CVH の肝細胞に対する影響は略同程度であり、これらの変

化は長期間の CVH⁴⁴⁾および PVH⁷⁾の例で示されるように長期の実験においては次第に回復し正常の肝組織像に近づくと考えられ、PVHを行なう上での障害ではないと思われる。

結 論

小腸広汎切除ラットに代謝ゲージを用いた中心静脈栄養および門脈栄養を行ない、門脈栄養法の有効性について、中心静脈栄養法と比較検討し次の結果を得た。

1) 門脈栄養法は、中心静脈栄養法よりも窒素出納の正への復帰が早く、肝のアミノ酸代謝に有利である。

2) 水分出納は、両栄養法に差が無く腎機能も正常に保たれた。

3) 肝組織学的変化は、両栄養法共同様の脂肪変性および粗鬆化を示した。

4) 血液生化学検査では、T. chol., GPT の値から中心静脈栄養法と比較し、門脈栄養法では肝臓への栄養補給がより生理的状态で行なわれたと考えられる。

5) 以上の結果から、小腸大量切除時における門脈栄養法は中心静脈栄養法より有効であると考えられる。

稿を終るにあたり、御指導を頂いた東京女子医大第二外科学教室、織田秀夫教授、第二病理学教室、梶田昭教授に慎んで感謝いたします。また、御助言を頂きました、倉光秀磨助教授、馬淵原吾、木村恒人両講師、城谷典保、椿 哲朗、滝口 進、消化器病センター内科、神津忠彦助教授、第二病理学教室、藤波睦代の諸氏に心より感謝いたします。

本論文の要旨は、昭和58年7月7～9日、第20回日本外科代謝栄養学会で発表した。

文 献

- 1) **Dudrick, S.J., et al.:** Long-term total parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients. *Surg Forum* 18 356~000 (1967)
- 2) **Dudrick, S.J., et al.:** Long-term total parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. *Surgery* 64(1) 134~142 (1968)
- 3) **Hallberg, D. and Soda, M.:** Effect of various parenteral nutritional solutions on hepatic blood flow in dogs. *Acta Chir Scand* 140 226~000 (1980)
- 4) **井上十四郎:** C. 肝循環. 新内科学大系20, 174~200 (1976) 中山書店 東京
- 5) **織田敏次:** 16. 循環不全による肝障害. 改訂版 肝の病気 343~350 (1980) 中外医学社 東京
- 6) **Ronald, M.F., et al.:** Prehepatic total parenteral nutrition in the chair-adapted primate. *JPEN* 7(3) 237~243 (1983)
- 7) **内野純一・他:** 経門脈栄養輸液に関する実験的研究. 日外会誌 74(12) 1489~1491 (1973)
- 8) **長谷部正晴・他:** 経門脈高カロリー輸液の有効性について. 外科と代謝・栄養 16(3) 437~438 (1982)
- 9) **城谷典保:** ラットにおける門脈栄養法と中心静脈栄養法の比較に関する実験的研究. 東女医大誌 54(3) 294~304 (1984)
- 10) **Piccone, V.A., et al.:** Prehepatic hyperalimentation. *Surgery* 87(3) 263~270 (1980)
- 11) **Pullan, J.M., et al.:** Massive intestinal resection. *Proc Roy Soc Med* 52 31~37 (1959)
- 12) **松岡 晃:** 腸管広汎切除時に於ける腹部内臓諸臓器、特に肝臓の反応態度に関する病理組織学的研究. 東京医科大学雑誌 18(6) 2115~2125 (1960)
- 13) **熊澤博久:** 広範囲小腸切除の対策に関する実験的研究. 日外会誌 68 179~221 (1967)
- 14) **Gupta, M.C., et al.:** Liver structure and function following small bowel resection. *Gutt* 14 438~443 (1973)
- 15) **小山 真・武藤輝一:** 小腸広汎切除の病態生理と栄養維持の方法. 今日臨床外科 19 179~204 (1980) メジカルビュー社 東京
- 16) **Manuel D, Diego, et al.:** Short-gut syndrome a new surgical technique and ultrastructural study of the liver and pancreas. *Arch Surg* 117 789~795 (1982)
- 17) **Fine, J., et al.:** Traumatic shock incurable by volume replacement therapy. *Annals of Surgery* 122(4) 652~662 (1945)
- 18) **北川司良・他:** 門脈注射による肝庇護に就いて. 日外会誌 57(5,6,7) 247 (1949)
- 19) **斉藤 澁:** 門注療法に就いて. 日外会誌 50 633~638 (1949)
- 20) **石川一策:** 門脈注射(門注)療法と血糖値に就いて. 日医大誌 18 421~128 (1951)
- 21) **斉藤 晃:** 酸素飽和輸血. 日外会誌 54 273~275 (1953)
- 22) **門脇一弥:** アミノ酸門脈注射療法. 日外会誌 54(5) 453 (1953)
- 23) **Ingerman Holm:** Intraportal and intravenous infusion of casein hydrolysate.

- Comparative studies of the plasma proteins and microscopic liver change in dogs. *Acta Chir Scand* 124 127~133 (1962)
- 24) 武藤輝一・他：経門脈輸液。外科診療 5(5) 508~515 (1963)
- 25) 内野純一・他：間潜在的完全門脈栄養輸液に関する研究。日消外会誌 10(5) 549~553 (1977)
- 26) 長谷部正晴・他：膵ホルモン動態よりみた経門脈高カロリー輸液の合理性について。外科と代謝・栄養 15(4) 398~399 (1981)
- 27) **Joyeux, H., et al.**: Nutrition parenterale experimentale par voie portale. *J Chir (Paris)* 107(3) 355~366 (1974)
- 28) 横山清七・他：TPN 投与経路と肝障害(脂肪肝)。外科と代謝・栄養 16(2) 176~182 (1982)
- 29) 横山清七・他：TPN による肝障害—Free radical scavenger の予防効果—。外科と代謝・栄養 16(3) 367~368 (1982)
- 30) 中山恒明・他：腸管の消化吸収。日本臨床 17 1709~1717 (1959)
- 31) 近藤達平・他：成人における小腸広汎切除後の問題点。外科診療 22673~680 (1980)
- 32) 光野孝雄：小腸広汎切除後の術後代謝。外科治療 31 264~273 (1974)
- 33) 寺部啓介・他：小腸広汎切除後の問題点。消化器外科 5(3) 279~288 (1982)
- 34) **Winawer, S.J., et al.**: Pstophysiology of Small Intestinal Resection in Man. *Progress in Gastroenterology*. Vol. 1. 339~356 (1968) Grune & Serutton, New York, London
- 35) 大野一英・他：ラットの長期間 TPN 実験法。外科と代謝・栄養 15(2) 153~155 (1981)
- 36) **Goodgame, J.T., et al.**: Body weight change and nutritional adequacy in the parenteral alimented rat. *J Surg Res* 24 520~526 (1978)
- 37) **Birkhahn, R.H., et al.**: The stress response in the rat from harnessing for chronic intravenous infusion. *J Surg Res* 21 185~190 (1976)
- 38) 岡田 正：合併症。臨床生理 5(6) 518~525 (1975)
- 39) 小野寺時夫：経中心静脈栄養法—とくに合併症を中心に—。臨床成人病 5(6) 687~694 (1975)
- 40) 谷沢久之・他：電解質加高張グルコース液 (IVH-1A, IVH-1B) の栄養学的効果に関する研究。薬理と治療 6(2) 421~442 (1978)
- 41) 久保 章・他：ラット小腸広汎切除後の残存小腸および肝臓の病理・組織学的変化。日消外会誌 13(総会号) 124 (1980)
- 42) 松岡 晃：腸管広汎切除時に於ける腹部内臓諸臓器、特に肝臓の反応態度に関する病理組織学的研究。東京医科大学雑誌 18(6) 2115~2125 (1960)
- 43) 青木靖雄・他：高カロリー輸液の肝組織におよぼす影響—カロリー過量投与の影響について。術後代謝研究会誌 11(1) 370~374 (1977)
- 44) 池田義和・他：高カロリー輸液 (v) 高カロリー輸液が肝臓に与える影響について。外科治療 30(3) 337~344 (1974)
- 45) 池田義和：肝臓への影響。静脈栄養(基礎と臨床) 朝倉書店 東京 156~171 (1979)
- 46) 山森秀夫・他：中心静脈栄養下におけるラット腹腔内臓器血流分布。外科と代謝・栄養 18(2) 198~199 (1984)
- 47) 谷沢久之・他：電解質加高張グルコース液 (IVH-1A, IVH-1B) の栄養学的効果に関する研究。薬理と治療 6(2) 421~441 (1978)
- 48) **Change, S. and Silvis, S.E.**: Fatty liver produced by hyperalimentation. *Am J Gastroenterol* 62 410 (1974)