

(東女医大誌 第56巻 第6号)
頁 471~478 昭和61年6月)

原 著

経腸栄養法における血漿遊離アミノ酸パターンの臨床的研究

東京女子医科大学 第二外科学教室 (主任: 織畑秀夫教授)

シロタニ	ノリヤス	タニグチ	マコト	イソベ	コ
城谷	典保	・谷口	誠	・磯部	ゆみ子
ヒライズミ	タイジ	ハカマダ	コウジ	フジイ	アキヨシ
平泉	泰自	・袴田	光治	・藤井	昭芳
タキグチ	ススム	マブチ	ゲンゴ	オリハタ	ヒデオ
滝口	進	・馬淵	原吾	・織畑	秀夫

(受付 昭和61年2月19日)

Clinical Study of Plasma Free Amino Acid Patterns in Enteral Hyperalimentation

Noriyasu SHIROTANI, Makoto TANIGUCHI, Yumiko ISOBE, Taiji HIRAIZUMI,
Kouji HAKAMADA, Akiyosi FUJII, Susumu TAKIGUCHI,
Gengo MABUCHI and Hideo ORIHATA

The 2nd Department of Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA)
Tokyo Women's Medical College

In order to manage post-operative nutritional conditions in patients undergoing moderate abdominal operation, the administration of elemental diet (ED) was initiated from the early post-operative stage.

Plasma free amino acid levels in the portal vein and peripheral vein were measured before operation and during the early post-operative stage in order to determine the process of absorption and metabolism of amino acids after the administration of ED.

As a result, disorders of plasma free amino acid patterns were rarely found during the early post-operative stage. This suggested that normal metabolism of amino acids was post-operatively achieved in the body.

Among plasma free amino acids, alanine and glutamine served as end products of amino acid metabolism and played an important role as nitrogen carriers. The analysis of metabolic process of amino acids during the early post-operative stage seemed to provide valuable information as to how post-operative nutritional conditions were improved as early as possible.

はじめに

外科臨床における術前・術後の栄養管理の進歩は目ざましいものがあり、とくに中心静脈栄養法 (intravenous hyperalimentation: IVH) は、その主流を占めている。

また、近年いくつかの新しい経腸栄養剤が開発され、その手技や管理が簡単なこともあって、外科の栄養法として注目されるようになった。とくにアミノ酸を窒素源とする成分栄養剤 (elemental diet: ED) や低分子ペプチドを含む製剤は、従来

の経腸栄養剤の欠点であった腹部膨満、腹痛、下痢などの副作用を少なくし、なおかつ高カロリー・高蛋白の栄養投与を可能にしたため、その有効性が広く認識されるようになった¹⁾²⁾。

今回、手術侵襲が中等度で末梢輸液のみでは術後の回復遅延が予想される症例に対して、術後早期から ED 投与を行ない栄養管理を行なった。この ED に含まれるアミノ酸の腸管からの吸収・代謝過程を知ること、術後早期のアミノ酸代謝動態を知る上で極めて有用であると考えられた。そ

表1 症例一覧

氏名	性別	年齢	疾患	術式
K.W.	男	54	胆石, 総胆管結石	胆摘, 総胆管切開
T.M.	男	66	右腎膿瘍	右腎摘出
H.Y.	女	77	胆石, 総胆管結石	胆摘, 総胆管切開
K.K.	男	75	胃癌	胃亜全摘
S.M.	女	57	胃潰瘍	胃切除
J.H.	男	61	胃癌	胃亜全摘
S.Y.	女	40	胃癌	胃亜全摘

こで、術前から術後早期にかけて、門脈血および末梢静脈血の血漿遊離アミノ酸濃度を測定し検討を加えたので報告する。

対 象

臨床投与症例は、男性4名、女性3名の計7症例、年齢61±11.8歳、投与期間は10日間であり、全例術後の栄養管理を目的としてED（エレンタール；森下製薬）を投与した（表1）。

ED 組成

エレンタールは、100g中に糖質としてデキストリン79.4g、アミノ酸17.6g、脂肪0.6g、ミネラル、ビタミンなどを含み、kcal/N 150、含有素量2.5gN/100gの製剤である（表2）。

方 法

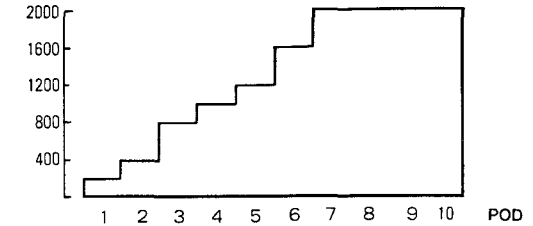
1. ED チューブ留置法

ED チューブ留置は、外瘻用のSTJキット（ニプロ）を使用し空腸瘻を作成するか、または術中にDuo-Tube（アーガイル）を経鼻的に挿入し空腸起始部に留置するか、いずれかの方法によって行なった。

2. 投与スケジュールおよび投与方法

投与スケジュールは、術後第1病日より排ガスの有無にかかわらずED 200kcal/dayより開始し、2,000kcal/dayを維持量とした。投与濃度は、0.5kcal/mlより開始し、1kcal/mlで維持させた（図1）。原則としてfull strenghtでは、24時間連続投与を行い注入ポンプを使用した。投与速度は、50~100ml/hrであり、術後早期投与のため腹部膨満を訴えた症例もあったが、注入速度を遅くすることで殆ど消失した。術後は、1例で排便時にやや下痢傾向を認めたが、止痢剤を使用することはなかった。また、術後の水分バランスが安定する

(kcal/日)



投与濃度 0.5 0.5 1.0 1.0 1.0 1.0 1.0 1.0 1.0 1.0 kcal/ml
投与速度 50 50 50 50 60 80 100 100 100 100 ml/時

図1 経腸栄養剤投与スケジュール

表2 経腸栄養剤(エレンタール)100g中の組成

	エネルギー	375カロリー	
	アミノ酸	17.61g	
	糖質	79.37g	
	脂質	0.66g	
アミノ酸組成	必須アミノ酸 39.16%	L-イソロイシン	4.89%
		L-ロイシン	6.84
		L-リジン	5.41
		L-メチオニン	4.93
	非必須アミノ酸 60.84%	L-フェニルアラニン	6.63
		L-スレオニン	3.98
		L-トリプトファン	1.15
		L-バリン	5.33
塩類組成	L-アラニン	6.84%	
	L-アルギニン	7.08	
	L-アスパラギン酸	11.10	
	L-グルタミン	14.70	
	L-ヒスチジン	2.82	
	L-プロリン	4.80	
	L-セリン	8.82	
	L-チロシン	0.84	
	グリシン	3.84	
		Na	14.1375mEq
	K	6.975	
	Ca	9.825	
	Fe	0.080625	
	Cu	0.009	
	Mg	4.125	
	Mn	0.0135	
	Zn	0.068625	
	Cl	18.2625	
	P	14.7375	
	その他 Sulfate, Acetate, Sorbate, Vitamins		

まで、末梢静脈より水分、電解質の補給を行った。

3. 試料採取

採血は、門脈と末梢静脈において行なったが、

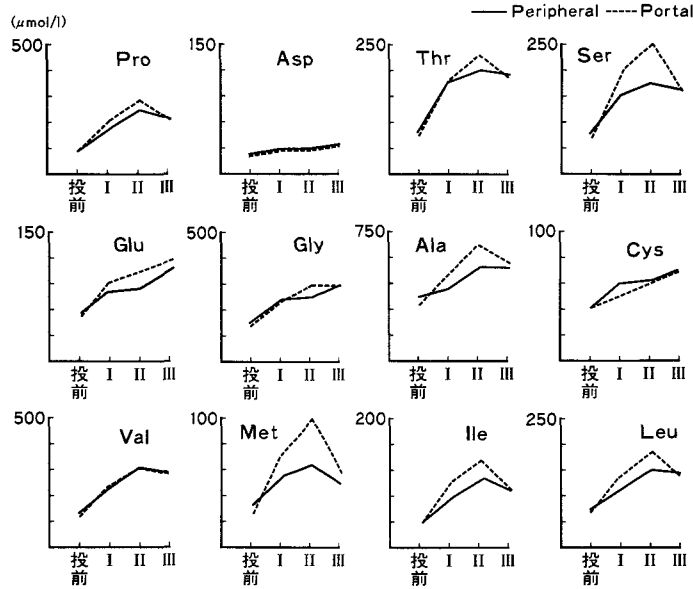


図2 個々の血漿遊離アミノ酸濃度の変動(1)

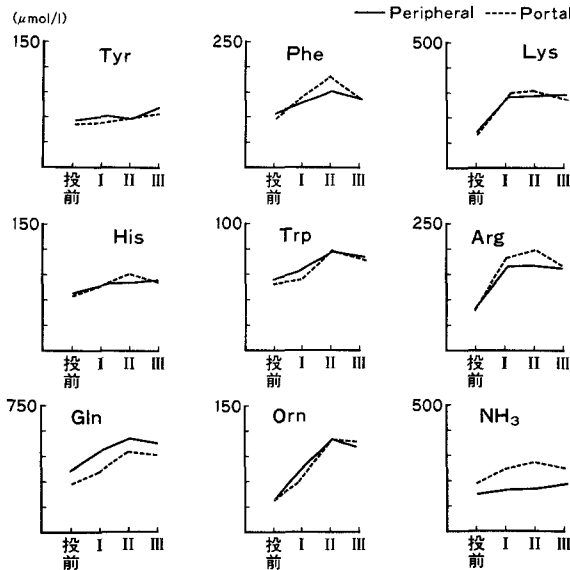


図3 個々の血漿遊離アミノ酸濃度の変動(2)

術前値は末梢静脈のみである。また、投前値とは術後第1病日のED投与前値であり、I期はED投与が1,200kcal/dayに達した時、II期は2,000kcal/day投与後3日目、III期は投与終了時である。アミノ酸分析は、日立835型自動分析計を用い、統計処理はstudentのt検定により処理した。

結 果

1. 個々の血漿遊離アミノ酸濃度の変動

ED投与後の個々のアミノ酸濃度の変動は、図2, 3に示した。多くのアミノ酸では、full strength投与であるII期に最大値を示し、投与終了とともに減少傾向を取った。グルタミン酸、シ

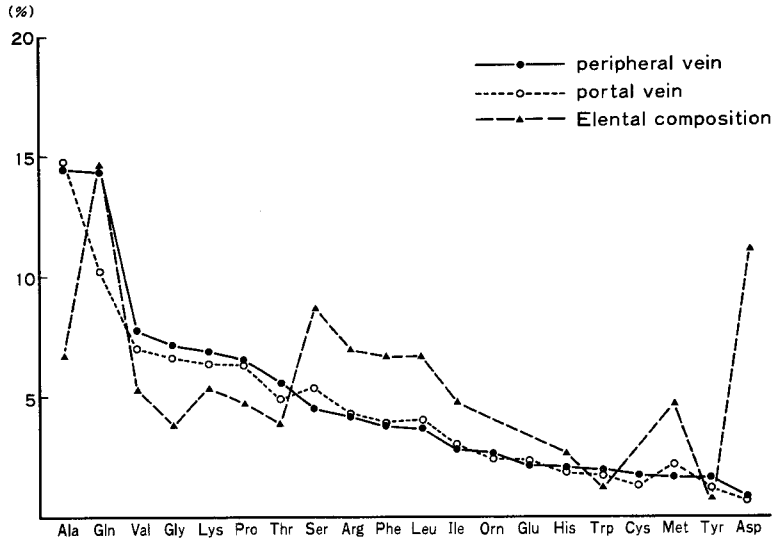


図4 総アミノ酸濃度に対する個々のアミノ酸比率

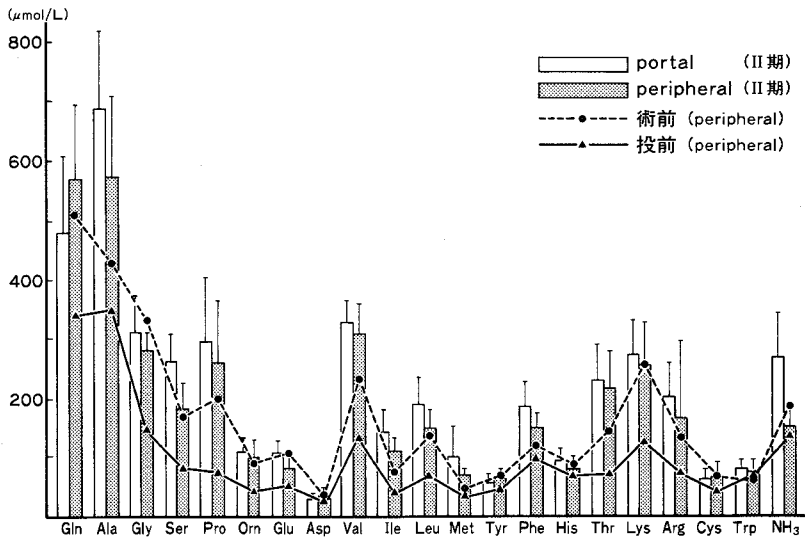


図5 血漿遊離アミノ酸パターンの変動

スチン、チロシンのみ、III期に最大値を示した。

また、全般的にアミノ酸濃度は、門脈血が末梢静脈血より高値を取る傾向が認められたが、グルタミンは反対に末梢静脈血の方が明らかに高値を示した。

2. 総アミノ酸濃度に対する個々のアミノ酸比率

EDのアミノ酸組成比率と、術後II期における

腸管から吸収された総アミノ酸濃度に対する個々のアミノ酸比率を、門脈血および末梢静脈血で比較したものである(図4)。

EDにおけるアミノ酸組成比率では、グルタミン、アスパラギン酸が10%以上含まれているが、シスチン、グルタミン酸は含まれていない。EDの組成比率と比較して、門脈血、末梢静脈血の個々のアミノ酸比率は明らかに異なっていた。すなわ

ち、門脈血、末梢静脈血でのアスパラギン酸、セリン、メチオニンの減少および門脈血でのグルタミンの明らかな減少があり、逆に門脈血、末梢静脈血のアラニンの上昇がみられた。グルタミンは門脈血で10%と低下するが、末梢静脈血ではほぼEDのアミノ酸組成比率14%に近い値を示した。アラニンは、門脈、末梢静脈血ともEDのアミノ酸組成比率7%より高く15%を示した。さらに、EDに含まれていないシスチン、グルタミン酸も血中で上昇していた。また、24時間連続的にED投与を行っている場合は、門脈血や末梢静脈血における個々のアミノ酸比率はほぼ一定であった。

3. 血漿遊離アミノ酸パターンの変動

術後の状態では、アミノ酸パターンの正常範囲の規定がむつかしいため、術前のアミノ酸パターンを基準としてその変動を示した(図5)。

術後の投前値で低下傾向を示したアミノ酸パターンは、full strength 2,000kcal/dayのED投与により、速やかに術前値に近づく傾向が認められた。また、アラニンについては術前値を大きく上まわっており、術後早期のアミノ酸パターンの特徴と考えられた。

4. グルタミン、グルタミン酸、アンモニアの変動

EDには、グルタミンが44.1 $\mu\text{mol/kcal}$ 配合されているが、グルタミン酸は含まれていない。し

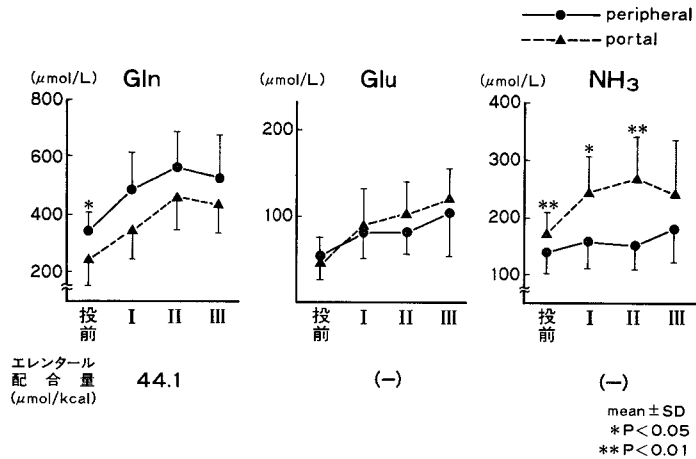


図6 グルタミン、グルタミン酸、アンモニアの変動

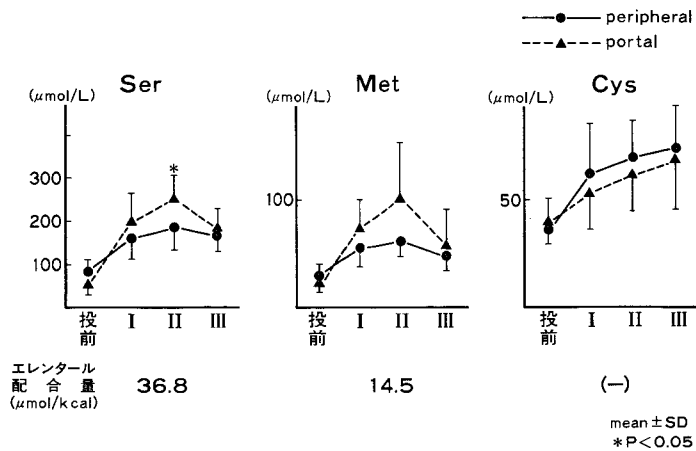


図7 セリン、メチオニン、シスチンの変動

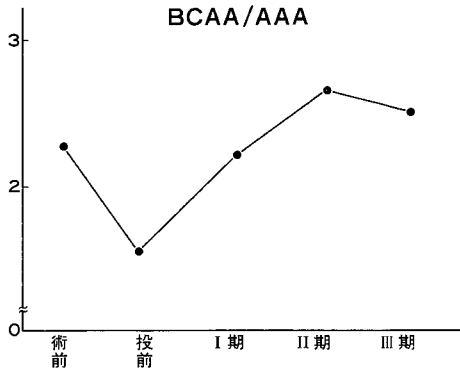


図8 分岐鎖アミノ酸 (BCAA) と芳香族アミノ酸 (AAA) のモル比 (Fischer比)

かし、投前値からI, II, III期のこれらのアミノ酸の変動をみると、図6のごとくであった。グルタミンは、投前値からI, II, III期とも末梢静脈血値が門脈血値を上まわっていた。グルタミン酸は、EDに配合されていないにもかかわらず、門脈血、末梢静脈血とも上昇が認められた。また、アンモニアにおいては、門脈血値が末梢静脈血値より有意に上昇していた ($p < 0.05$)。

5. セリン、メチオニン、シスチンの変動

これらのアミノ酸の術後早期の変動を、門脈血と末梢静脈血で比較したものが図7である。セリンにおいては、門脈血値が末梢静脈血値を上まわっており、とくにII期においては有意に高値を示した ($p < 0.05$)。メチオニンについても同様の傾向が認められた。一方、EDに配合されていないシスチンが、ED投与とともに血中で上昇しており、さらに末梢静脈血値が門脈血値を上まわっていた。

6. 分岐鎖アミノ酸 (BCAA) と芳香族アミノ酸 (AAA) のモル比

BCAA/AAA (Fischer比)の平均値を図8に示した。術前値と比較して、ED投与とともに術前値への速やかな復帰が認められた。

考 察

現在、わが国においては腹部外科手術の術後早期の栄養管理は、経腸栄養法よりむしろ中心静脈栄養法により行われるほうが一般的である。これは、消化管の機能麻痺のため術後早期に経口、経

腸投与を行うことが禁忌とされてきたためである³⁾。しかし、最近は消化管の部位、すなわち胃、小腸、大腸はそれぞれ術後の麻痺による機能不全の程度が異なり、とくに小腸は術後2~3時間以内に術前の吸収機能と同等の状態に戻るといわれている^{4)~6)}。また、術後早期よりのED投与の試みは、欧米ではめずらしい投与方法でもなく^{7)~9)}、術後7日間の栄養効果においても中心静脈栄養法と同程度の効果があると報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。

われわれも、術後早期に小腸の運動・吸収機能が回復することに着目し、術後早期からのED投与を試みてきた。その結果は、従来の排ガスをまっとうする方法に比べ、術後の栄養状態の改善に効果があることを過去に報告している¹²⁾。

今回、われわれは術後早期の栄養管理を、EDとして市販されているエレンタールを使用して、術前から術後早期の血漿遊離アミノ酸濃度やそのパターンを末梢静脈血と門脈血で対比させながらアミノ酸代謝動態について検討を加えた。

まず、血漿遊離アミノ酸濃度は、術後早期においてもED投与量の増加とともに血中濃度が上昇することが観察され、今回の投与量では小腸より順調に吸収されることがわかった。また、おおむね門脈血のアミノ酸濃度が末梢静脈血より上昇する傾向が認められた。これは、腸管よりのアミノ酸吸収が門脈血により反映されることを示している。末梢静脈血のアミノ酸濃度やそのパターンは、肝臓や末梢組織などのアミノ酸代謝の影響が大きいことがうかがえた。

一方、これらのアミノ酸の中で、グルタミンのみ末梢静脈血値が門脈血値を大きく上まわっている。これは、グルタミンが腸粘膜細胞内でグルタミン酸に転換され、さらにアラニンに変化するため¹³⁾、門脈血中濃度が低くなったものと考えられる。石川によると、腸でグルタミンが取り込まれ、代謝されたアミノ酸の窒素はアラニン、アンモニアの窒素に転換され門脈血中に放出される。また、末梢組織からは分岐鎖アミノ酸、酸性アミノ酸などが、アラニン、グルタミンの窒素に転換され血中に放出される。これらの結果として、グルタミンの末梢静脈血中濃度が門脈血中濃度を上まわる

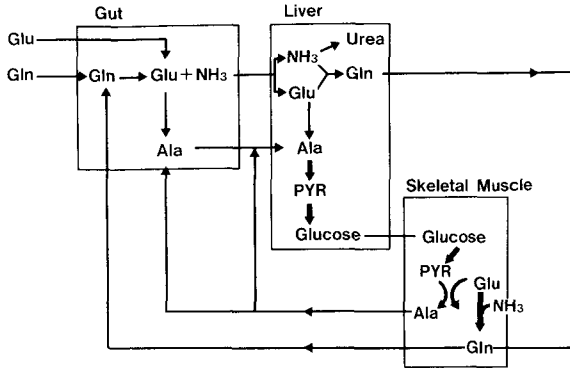


図9 グルタミン、アラニン代謝の流れ

と指摘している¹⁴⁾¹⁵⁾。さらに、グルタミンはアミノ酸を生成する組織に窒素を供給するための窒素運搬体 (nitrogen carrier) としても、重要な役割を果たすようである¹⁴⁾。

アラニンは、血漿遊離アミノ酸濃度が最も高値を示したアミノ酸であった。これは、アラニンが多く末梢組織から放出され血中を往來する事実に対応して、肝臓が大量のアラニンを使用して糖断生に利用するためと考えられる。すなわち、グルコース・アラニンサイクルの存在を推測させる結果であった¹⁶⁾。多くの研究者によって、末梢静脈血のアラニンは、術後低下することが示されている¹⁷⁾。しかし、今回の術後早期のアラニンの上昇は、十分なカロリーとアミノ酸の投与が行われれば、生体におけるアミノ酸代謝回転が高まりアラニンが上昇することを示唆している¹⁸⁾。とくに、術後早期にアラニンの血中濃度が上昇するのは、生体のエネルギー需要の増加を裏づけている。図9は、これらのアミノ酸代謝の流れを示したシエマである。

次に、セリン、メチオニン、シスチンの関係を見ると、EDにシスチンが含有されていないため、小腸より吸収されたセリン、メチオニンが肝臓でシスチンへ転換された¹⁹⁾。その結果、シスチンは末梢静脈血値が門脈血値を上まわり、セリン、メチオニンは門脈血値に比べ末梢静脈血値の上昇が抑えられたと考えられる。その他、フェニールアラニンからチロシンへも同様な転換が肝臓で起きたと考えられる²⁰⁾。

分岐鎖アミノ酸 (BCAA) であるバリン、ロイシン、イソロイシンについては、末梢組織 (主として骨格筋) を中心によく利用されたものと思われる。BCAA/AAA、いわゆる Fischer 比でみると術前値によく復帰しており、血中アミノ酸パターンの正常化を示している。

術前から術後にかけての血漿遊離アミノ酸パターンの推移をみると、full strength の ED 投与後に、アミノ酸パターンは術前値に近づいている。このことは、術後早期においても生体のアミノ酸代謝が円滑に行われ、一定の血中パターンに転換され、血中に終末産物として、また窒素運搬体 (nitrogen carriers) として出現したと考えられる¹⁴⁾。しかし、腸管から吸収されたアミノ酸の流れを追跡し各組織のアミノ酸代謝の特異性を明らかにしないかぎり、血中濃度のみからのアミノ酸パターンの検討では、生体の複雑なアミノ酸代謝の流れをとらえることは困難であると考えられた。

外科の術後侵襲期におけるアミノ酸代謝の動態については、殆ど解明されていない。また、われわれは血液が各組織を通過する際のアミノ酸の総量バランスをみているので、取り込まれた個々のアミノ酸、あるいは内因性のアミノ酸の運命については殆ど解明していない。アミノ酸代謝像に関する知見は、外傷や術後代謝の早期改善に有効な手段を提供すると考えられるので、今後更にこの方面の研究が必要と考えられる。

まとめ

(1) 術後早期から成分栄養剤 (ED) による経腸栄養法を行ったが、血漿遊離アミノ酸パターンの乱れは殆どなく、生体内で正常なアミノ酸代謝が行われていた。

(2) アラニンやグルタミンが、アミノ酸代謝の終末産物として、また窒素運搬体として重要な役割を果たしていることがわかった。

(3) 術後早期のアミノ酸代謝の流れを解析することは、術後代謝の早期改善に有効な手段を提供すると思われた。

(4) 腹部手術症例の術後栄養管理で、術後第1病日より成分栄養剤 (ED) を投与したが、合併症や副作用もなく術後早期よりの投与が可能であっ

た。

1984年7月、千葉、鴨川において開催された第21回日本外科代謝栄養学会にて、その要旨を発表した。

文 献

- 1) 小越章平・碓井貞仁・川村 功・ほか: Elemental Dietによる経腸的 hyperalimentation (IV)一副作用について一, 外科 40 1470~1472 (1978)
- 2) 長谷部正晴・小林国夫・福本守男・ほか: 低分子ペプチド配合経腸栄養剤の臨床成績—エレンタールとの比較試験, 外科と代謝・栄養 18 117~124 (1984)
- 3) **Jamieson, R.A. and Kay, A.W.**: Textbook of Surgical Physiology. Edinburgh, Livingstone (1959)
- 4) **Wells, C., et al.**: Postoperative gastrointestinal motility. Lancet 2 136 (1961)
- 5) **Wells, C., et al.**: Ileus and postoperative intestinal motility. Lancet 1 4~10 (1964)
- 6) **Tinckler, L.F.**: Surgery and intestinal motility. Br J Surg 52 140~150 (1965)
- 7) **Moore, E.E. and Jonens, T.N.**: Nutritional assesment and preliminary report on early support of the trauma patient. J Am Coll nutri 2 45~54 (1983)
- 8) **Moss, G.**: Maintenance of gastrointestinal function after bowel surgery and immediate enteral full nutrition. JPEN 5 215~220 (1981)
- 9) **Hoover, C.H., Ryan, J.A., Anderson, E.J. and Fischer, J.E.**: Nutritional benefit of immediate postoperative jejunal feeding of an elemental diet. Am J Surg 139 153~162 (1980)
- 10) **Hulten, L.**: Enteral alimentation in the early postoperative course. Jpn 4 455~459 (1980)
- 11) **Muggia-Sullam, M., Bower, R.H., Murphy, R.F., et al.**: Postoperative enteral versus par-central nutritional support in gastrointestinal surgery. Am J Surg 149 106~112 (1985)
- 12) 城谷典保・ほか: 経腸栄養法による術後早期からの栄養管理, 静脈経腸栄養研究会誌, 1 第1回研究会記録
- 13) **Souba, W.W. and Wilmore, D.W.**: Postoperative alteration of arteriovenous exchange of amino acids across the gastrointestinal tract. Surgery 94(2) 342~350 (1983)
- 14) 石川栄治: 高等動物におけるアミノ酸代謝の全体像, 化学と生物 10 831~837 (1972)
- 15) 石川栄治: ほ乳動物におけるアミノ酸代謝の動態, 蛋白質・核酸・酵素 19 191~201 (1974)
- 16) **Goldberg, A.L. and Cang, T.W.**: Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. Federation Proceedings 37(9) 2301~2307 (1978)
- 17) **Johnston, I.D.A., et al.**: Plasma amino acid concentration in surgical patients. JPEN 4 161~164 (1980)
- 18) **Dale, G., Young, G., Lanter, A.L., et al.**: The effect of surgical operation on venous plasma free amino acids. Surgery 81(3) 295~301 (1977)
- 19) **Felig, P., Owen, J. and Cahill, G.F. Jr.**: Amino acid metabolism during prolonged starvation. J Clin Invest 48 584~594 (1969)
- 20) **Herdon, C.D.N., et al.**: Abnormalities of phenylalanine and tyrosin kinetics. Arch Surg 113 113~135 (1978)
- 21) 中辻博尊・佐藤織江・大塚慎一郎・弓狩康三: 成分栄養剤 (ED-AC) の栄養学的効果に関する研究, 薬理と治療 7 103~111 (1979)