

原 著

肝障害時における経門脈栄養輸液の実験的研究

東京女子医科大学 第二外科学教室 (主任: 織畑秀夫教授)

ツバキ テツ ロー
椿 哲 朗

(受付 昭和60年5月1日)

**Experimental Study for Portal Vein Hyperalimentation
in Rat with Hepatic Disorder****Tetsuro TSUBAKI**Department of Surgery (Director: Prof. H. ORIHATA)
Tokyo Women's Medical College

Portal vein hyperalimentation (PVH) is theoretically presumed to be a more efficient, natural transfusion method than the usual central vein hyperalimentation (CVH) because the portal vein is a physiological route for the transport of nutrients. PVH is also expected to be a useful method for total parenteral nutrition in the patient with a hepatic disorder. From this viewpoint, PVH and CVH in hepatic disorders were compared experimentally. Rats with carbontetrachloride-injured livers were divided into two groups, the PVH group with cannulation into the portal vein and the CVH group with cannulation into the superior vena cava, and subjected to a six-days transfusion experiment under unrestrained conditions in metabolic cages. The rats in both groups received a continuous drip infusion of the same mixture of hypertonic sugar solution and amino acids, and were compared in nitrogen balance, changes in body weight, water balance, various items of blood biochemistry, and histopathological findings in the liver. The results were as follows.

1. PVH was superior to CVH in the aspects of metabolism and nutrition, showing advantages in improving nutrition and a higher coefficient of utilization of amino acids in the hepatic disorder.
2. The renal function during PVH was normal, as it was during CVH.
3. PVH neither adversely affected nor improved the hepatic function, resembling CVH in this regard.
4. Fatty degeneration of the liver due to high calorie transfusion is apt to occur under the poor condition of a hepatic disorder, regardless of the route of transfusion.

目 次

緒 言

実験材料並びに実験方法

1. 実験動物
2. 肝障害ラットの作製
3. 実験群
4. 輸液実験法
5. 輸液組成並びに投与量
6. 体重測定
7. 尿量測定並びに尿中総窒素量
8. 血液生化学検査

9. 血漿アミノ酸濃度 (アミノグラム)

10. 肝重量測定並びに病理組織学的検査

実験結果

1. 四塩化炭素肝障害ラットの特徴
2. 体重変化
3. 水分出納
4. 窒素平衡
5. 肝重量・体重比
6. 血液生化学検査
 - 1) 血清総蛋白
 - 2) GOT

- 3) GOT-m
 - 4) GPT
 - 5) コリンエステラーゼ
 - 6) アルカリフォスファターゼ
 - 7) 尿素窒素
 - 8) クレアチニン
 - 9) 総コレステロール
 - 10) トリグリセライド
 - 11) 遊離脂肪酸
7. 血漿アミノ酸濃度
 8. 病理組織学的所見

考 察

結 語

文 献

緒 言

Dudrick¹⁾の報告以来、高カロリー輸液 (Total Parenteral Nutrition 以下 TPN と略記する) は、各臨床分野で急速に発展普及し、最近では、肝障害、腎不全、重症熱傷などの特殊病態下における TPN の研究が進み^{2)~4)}、それぞれの病態に適した輸液法が実施されている。中でも肝障害患者に対する TPN は、外科領域で日常しばしば遭遇するものであり、術後の代謝変動の研究⁵⁾や、臨床栄養学の進歩により肝障害時の手術適応が拡大され⁶⁾⁷⁾、かつその成績も漸時向上している。しかし、従来の TPN は、中心静脈にカテーテルを留置し、各栄養素や電解質、ビタミンなどを混合した組成液を持続的に一定速度で注入する非生理的な強制栄養法であり、高濃度の栄養液が門脈を經由せずに直接大静脈に入るため、肝における代謝過程の調節が不十分となり、栄養素の処理という点では正常とかなり異った状態であることが予想される⁸⁾。その結果、持続的高血糖、高浸透圧利尿、反応性高インシュリン血症⁹⁾などがおこりやすいほか、肝に対しては、肝腫大、肝機能障害などのいわゆる overloading syndrome¹⁰⁾¹¹⁾をおこす可能性を有し、各栄養素の代謝障害が存在する肝障害時では、それらの影響がさらに強くなる危険があると思われる。一方、栄養素の生理的運搬経路である門脈から TPN をおこなえば、直接栄養素が肝に取り込まれることにより、理論的にはより生

理的で効率のよい物質代謝が行なわれることが期待できる。このような観点から著者は、肝障害時の TPN 投与経路として門脈を利用し、実験的に経門脈栄養輸液の有効性について経中心静脈法と比較検討したので報告する。

実験材料並びに実験方法

1. 実験動物

体重300g 前後の Wistar 系雄ラットを使用した。

2. 肝障害ラットの作製

上記ラットに50%四塩化炭素オリーブ油1.0 ml/kg を週2回、4週間にわたり合計8回背部皮下に注射し、最終注射から1週間経過させたものを肝障害ラットとして輸液実験に供した。実験動物は四塩化炭素注射前後を通じてオリエンタル固形飼料 MF と水を自由摂取させ、また手術施行前の24時間は絶食とし水分のみを与えた。

3. 実験群

実験は以下の4群に分けて行なった。

- a) 正常ラット群 (Normal Rat, 以下 N 群)
- b) 四塩化炭素肝障害群 (CCl₄ Intoxication Rat, 以下 CI 群)
- c) 経門脈栄養輸液群 (Portal Vain Hyperalimentation, 以下 PVH 群)
- d) 経中心静脈栄養輸液群 (Central Vein Hyperalimentation, 以下 CVH 群)

なお、N 群とは、体重400gr 前後の正常ラットで、また、CI 群とは、輸液実験開始前と同条件の肝障害ラットであり、この2群に対し後述の諸検査を行ない、輸液実験群 (PVH 群および CVH 群) との比較に用いた。

4. 輸液実験法

肝障害ラットに Pentobarbital 500mg/kg を腹腔内投与して麻酔した後、PVH 群は腹部をインジン液[®](明治製菓)で消毒して開腹し、盲腸静脈よりポリエチレンチューブ (夏目製作所, SP-8 0.20mm I.D. 0.50mm O.D.) を挿入し留置した。ポリエチレンチューブはシリコンラバーカテーテル (Dowcorning, Silastic[®] 0.02 in I.D. 0.37 in O.D.) に接続して皮下トンネルを通し肩胛骨間に出し、Harness, Protecting coil を経て、Swivel

表1 輸液成分表

	(100ml中)	
	1st day	2~6th day
Paremental B®	48ml	64ml
Moripron F®	32ml	32ml
10%NaCl	0.6ml	0.6ml
CaCl ₂ (0.5mol)	2.5ml	2.5ml
MVI®	0.04ml	0.04ml
Heparin	0.1ml	0.1ml
蒸留水(抗生剤を含む)	17ml	1ml
Glucose	15.0gr	20.0gr
Amino acid	3.2gr	3.2gr
N	481mgN	481mgN
Na	3.9mEq	5.1mEq
K	1.8mEq	2.4mEq
Cl	1.0mEq	1.3mEq
Ca	2.5mEq	2.5mEq
Total Calorie	72Cal	93Cal
np Cal/N	123	167

(Biocanula®)に接続した。Swivelはラット用代謝ケージ(夏目製作所)の上蓋に固定し、持続微量注入ポンプを経由した輸液セットと接続した。CVH群は同様の麻酔と頸部の消毒をした後、右側頸部に小切開を加え右外頸静脈より中心静脈に同様のポリエチレンチューブを挿入し留置した。その後はPVH群と同様のルートを経て輸液セットに接続した。両群ともSteiger¹²⁾らの方法に準じて代謝ケージ内で無拘束下に6日間の輸液実験を行ない、その間は完全絶食とした。

5. 輸液組成並びに投与量

持続微量注入ポンプを用いて投与量を230ml/kg/dayに調節した。輸液組成は表1に示したように、市販の高カロリー輸液製剤パレメンタルB®(森下製薬)、E/N=1.09のアミノ酸製剤モリブロンF®(森下製薬)、10%NaCl、0.5mol、CaCl₂、その他抗生剤やヘパリンなどを加えて調製し、輸液開始第1日目は馴化のため糖濃度を下げ72Cal/dl、np Cal/N=123とし、2日目以降は93 Cal/dl、npCal/N=167とした。これにより投与カロリーは第1日目166Cal/kg/day、第2から第6日目まで213Cal/kg/dayで、6日間平均では206 Cal/kg/dayであった。

6. 体重測定

輸液実験群の体重を実験開始直前と終了後に測定した。

7. 尿量測定並びに尿中総窒素量

輸液実験中は毎日尿量測定を行ない、1日尿量の一部を用いてN-Corderで尿中窒素濃度を測定し、尿中総窒素量を算出した。

8. 血液生化学検査

6日間の輸液実験終了後、再びPentbarbitalの腹腔内投与で麻酔し、開腹して腹部大動脈から約12mlの採血をし、次の各種生化学検査を行なった。また、CI群、N群に対しても同様の検査を行ない、CI群の結果を輸液実験前のコントロール値とみなし、四塩化炭素肝障害の評価や輸液実験群との比較に用いた。血清蛋白(TP)はBiuret法、GOT、GPTはいずれもUV法、GOTミトコンドリア分画(GOT-m)はColumn UV法、アルカリフォスファターゼ(AL-p)はPNP Rate assay法、コリンエステラーゼ(Ch-E)はRate assay法、尿素窒素(BUN)はウレアーゼUV法、総コレステロール(T-chol)、遊離脂肪酸(NEFA)はいずれも酵素法、トリグリセライドはGPO酵素法(遊離グリセロール消去法)により測定した。

9. 血漿アミノ酸濃度(アミノグラム)

輸液実験群とCI群、N群の血漿アミノ酸濃度をアミノ酸分析計(日立835型)で測定した。

10. 肝重量測定並びに病理組織学的検査

輸液実験群とCI群、N群のいずれも脱血後に肝を採取し重量を測定した後、10%中性ホルマリン液で固定し、Hematoxyline-Eosin(H-E染色)、Masson染色、Oil red O染色を行ない光顕的に観察した。

実験結果

1. 四塩化炭素肝障害ラットの特徴

CI群をS群と比較すると、まず表2のように生化学検査では、TPの低下、GOT、GOT-mの軽度上昇、Ch-Eの低下(いずれも $p < 0.01$ で有意差あり)がみられ、軽度の肝機能障害を示した。血清脂質はトリグリセライドが僅かに低下し、NEFAの上昇($p < 0.01$)が認められた。肝重量体重比(体重に対する肝重量の百分率)はCI群がN群に比べて有意に高値を示した($p < 0.05$)。肝の病理学的

表2 四塩化炭素肝障害ラットの特徴

	CI (C Cl ₄ Intoxication rat)	N (Normal rat)
T.P(g/dl)	6.26±0.14**	6.60±0.12
GOT(U.Karmen)	130.2±15.5**	88.0±9.3
GOT-m(mU/ml)	24.9±4.1*	17.5±4.2
GPT(U.Karmen)	23.8±3.9	21.3±5.4
Ch-E(U/ml)	0.35±0.10**	0.46±0.15
ALP(mU/ml)	538±126	527±40
T-chol(mg/dl)	84.4±4.5	82.9±9.6
Triglyceride (mg/dl)	82.9±12.1	90.7±9.7
NEFA(mEq/l)	0.53±0.09**	0.29±0.08
肝重量体重比(%)	4.3±0.4*	3.8±0.4

CI (n=10) *p<0.05, **p<0.01

N (n=10)

所見では、CI群(写真1)に肝小葉中心帯に局限した肝細胞の萎縮消失などの肝細胞実質傷害や、大小様々の脂肪空胞の出現がみられた。これに対しN群(写真2)は正常な肝細胞像を示し、脂肪化の所見もみられなかった。

2. 体重変化

輸液実験直前に対する実験終了直後の体重増減を百分率で表わし図1に示した。

PVH群は+3.4±2.3%、CVH群は+3.1±2.4%と両群とも体重が増加したが両群間に有意差はなかった。

3. 水分出納

投与輸液量と排泄尿量の差を水分出納量(ml/kg)として、その経日変化並びに6日間の平均水分出納量(ml/kg/day)を図2に示した。両群とも全経過を通じて正の水分出納を示した。

第1日目は両群ともにやや高い正の水分出納となったが、6日間の輸液期間を通じて両群間に有意差はなく、平均水分出納量もPVH群68.5±11.1ml/kg/day、CVH群63.3±12.8ml/kg/dayで有意差はみられなかった。

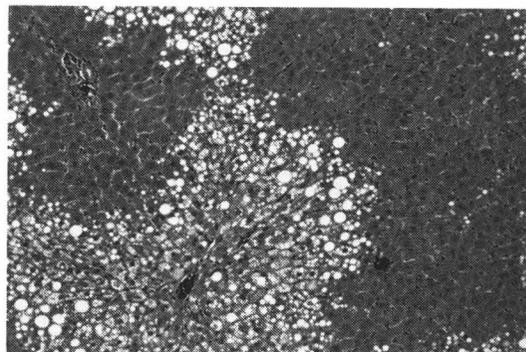


写真1 四塩化炭素肝障害

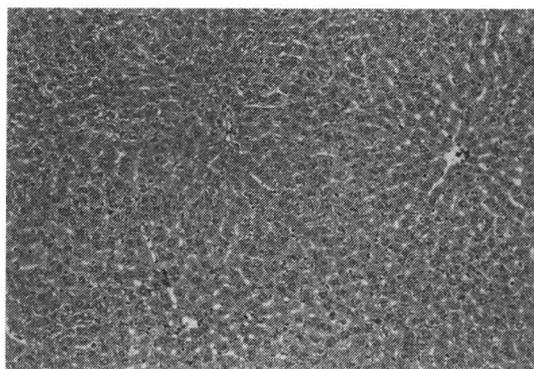


写真2 正常肝

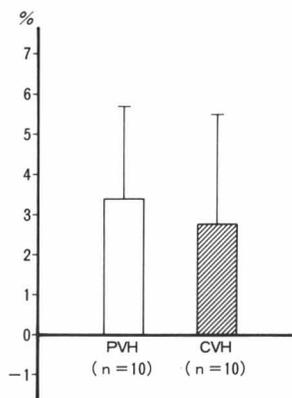


図1 体重増減

4. 窒素平衡

輸液期間中の体重1kgあたりの窒素平衡(mg N/kg)を投与窒素量と尿中総窒素量から求め、輸液実験後2日目、4日目、6日目までの各累積値を図3に示した。両群ともに各累積値は正の値を

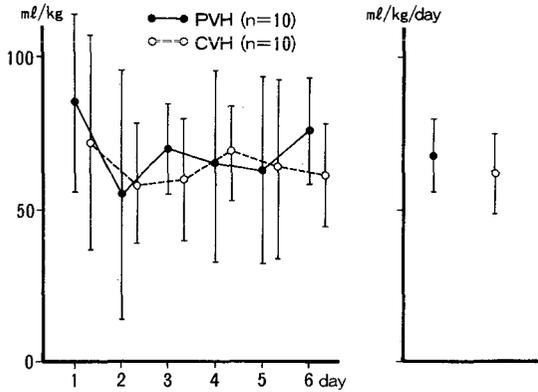


図2 水分出納と平均水分出納

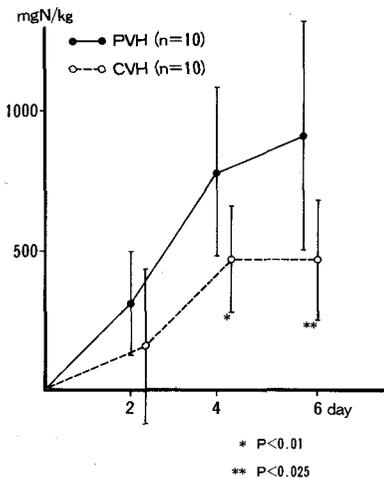


図3 累積窒素平衡

示しており、4日目にPVH群 $787 \pm 297.3 \text{ mgN/kg}$ 、CVH群 $470 \pm 190 \text{ mgN/kg}$ で有意差 ($p < 0.05$) をもってPVH群がより高い正の窒素平衡を示した。その後、PVH群はさらに正の値を保ったのに対してCVH群は僅かに負に傾いたため、6日間累積値ではPVH群 $909 \pm 403.5 \text{ mgN/kg}$ 、CVH群 $467 \pm 210.5 \text{ mgN/kg}$ とその差はさらに著しいものとなった ($p < 0.025$)。

5. 肝重量・体重比

輸液実験群とCI群の肝重量体重比(%)を図4に示した。PVH群 $4.0 \pm 0.75\%$ 、CVH群 $4.0 \pm 0.3\%$ に対してCI群は $4.3 \pm 0.4\%$ と輸液実験群よりやや高い平均値を示したが、各群間に有意差はなかった。

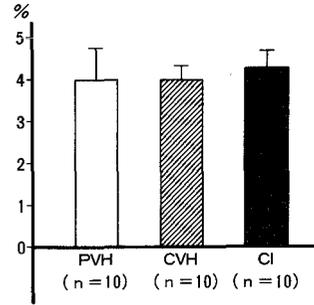


図4 肝重量・体重比

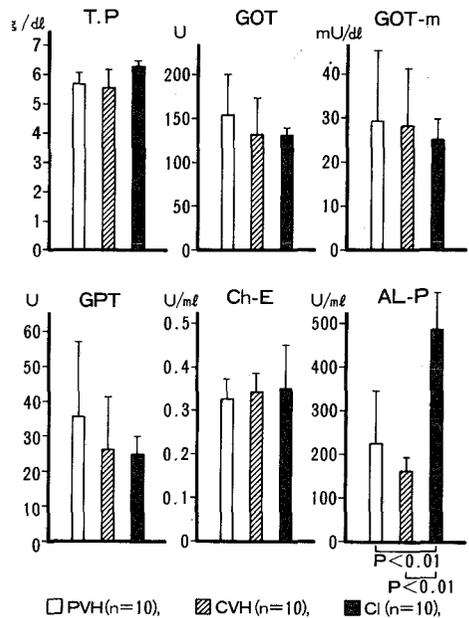


図5 血液生化学検査—I

6. 血液生化学検査

輸液実験群とCI群の各血液生化学検査結果を図5、図6に示した。

1) 血清総蛋白 T.P (g/dl)

PVH群 $5.7 \pm 0.37 \text{ g/dl}$ 、CVH群 $5.6 \pm 0.55 \text{ g/dl}$ で両群間に有意差はなかったが、CI群の $6.3 \pm 0.14 \text{ g/dl}$ より両群とも有意に低下 ($p < 0.01$) していた。

2) GOT (U. Karmen 単位)

PVH群は $151.8 \pm 43.9 \text{ U}$ 、CVH群は $131.3 \pm 39.6 \text{ U}$ 、CI群は $130.2 \pm 15.5 \text{ U}$ で、PVH群が平均値でやや高値を示したが、各群間に有意差はな

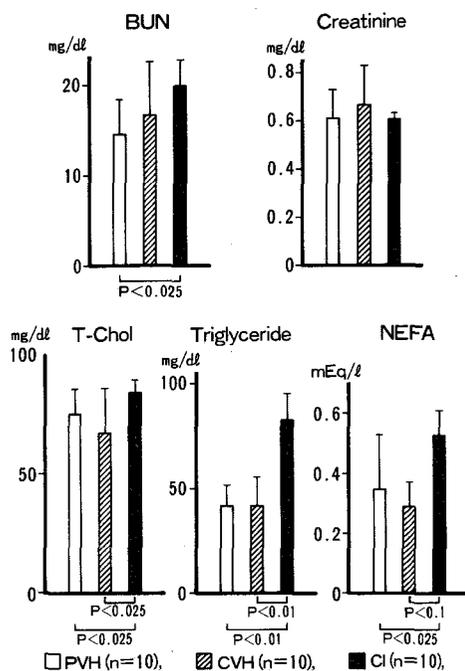


図6 血清生化学検査-II

かった。

3) GOT-m (mU/ml)

PVH 群は29.5±15.3mU/ml, CVH 群27.6±13.5mU/ml, CI 群24.9±4.1mU/ml で, 名群間に有意差はなかった。

4) GPT (U. Karmen 単位)

PVH 群は35.2±22.6U, CVH 群は26.9±12.6U, CI 群は23.8±3.9U で, 平均値では PVH 群がやや高値を示したが各群間に有意差はなかった。

5) コリンエステラーゼ Ch-E (U/ml)

PVH 群は0.33±0.04U/ml, CVH 群は0.34±0.04U/ml, CI 群は0.35±0.01U/ml で各群に有意差はなかった。

6) アルカリフォスファターゼ AL-P (mU/ml)

PVH 群227±92.7mU/ml, CVH 群162±25.5mU/ml, CI 群538±126.4mU/ml, CI 群538±126.4mU/ml で, 輸液実験群が CI 群に比べて有意に低値をとった (p<0.01) が, PVH 群, CVH 群間には有意差がなかった。

7) 尿素窒素 BUN (mg/dl)

PVH 群は14.5±3.7mg/dl, CVH 群は16.8±

5.3mg/dl, CI 群は203±2.1mg/dl で, PVH 群が CI 群に比べて有意に低下していた (p<0.025) が, PVH 群, CVH 群間には有意差はなかった。

8) クレアチニン (mg/dl)

PVH 群0.61±0.11mg/dl, CVH 群は0.66±0.16mg/dl, CI 群0.61±0.03mg/dl で, 各群間に有意差はなかった。

9) 総コレステロール (mg/dl)

PVH 群74.9±10.0mg/dl, CVH 群67.2±18.9mg/dl, CI 群844.4±4.5mg/dl で, 輸液実験群が CI 群に比べて有意に低値をとった (p<0.025) が, PVH 群, CVH 群間には有意差はなかった。

10) トリグリセライド (mg/dl)

PVH 群42.0±19.7mg/dl, CVH 群42.1±13.6mg/dl, CI 群が82.9±12.1mg/dl と輸液実験群が CI 群に比べ著しく低下 (p<0.01) していたが, PVH 群, CVH 群には差がなかった。

11) 遊離脂肪酸 NEFA (mg/dl)

PVH 群の0.35±0.18mg/dl, CVH 群0.29±0.08mg/dl, CI 群0.53±0.09mg/dl で, PVH 群, CVH 群ともに CI 群に比べ有意に低下 (p<0.025, p<0.01) していたが, 両群間に有意差はなかった。

7. 血漿アミノ酸濃度 (μmol/dl)

輸液実験群, CI 群, N 群のアミノグラムを図7に示した。また BCAA/AAA モル比 (Fischer 比), E/N 比, 血漿総アミノ酸量を計算し表3に示した。アミノグラムをみると CI 群は N 群に比べ Val, Leu が低下し Phe が高くなっていた。PVH 群, CVH 群, CI 群の3群を比較すると, PVH 群と CVH 群の間には有意差はみられず, Thr, Leu, Gly において両群ともに CI 群より有意に高値であった。また, Lys は CVH 群だけが有意に CI 群より高値を示した。Fischer 比は, N 群3.43±0.44, CI 群2.07±0.26で CI 群が N 群より有意に低下した (p<0.01) が, PVH 群2.74±0.58, CVH 群2.69±0.43で, CI 群より高値を示したものの PVH 群, CVH 群, CI 群の間には有意差はなかった。E/N 比は N 群0.91, CI 群0.89, PVH 群0.90, CVH 群1.01で CVH 群だけやや高い値を示した。総アミノ酸量は, N 群が183.2±30.8μmol/dl,

表3 Fischer比, E/N比, Total Amino Acid

	N(n=5)	CI(n=5)	PVH(n=10)	CVH(n=8)
Fischer比 (BCAA/AAA モル比)	3.43±0.44	2.07±0.36*	2.74±0.58	2.69±0.43
E/N比 (平均値)	0.91	0.89	0.90	1.01
Total Amino Acid ($\mu\text{mol}/\text{dl}$)	183.2±20.8	163.7±25.4	205.0±34.5	226.4±39.3**

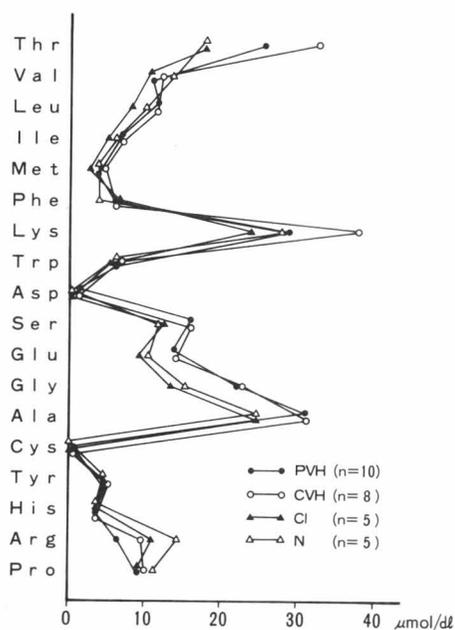
* $p < 0.01$ (N ↔ CI)** $p < 0.01$ (CVH ↔ CI)

図7 Aminogram

CI群 $163.7 \pm 25.4 \mu\text{mol}/\text{dl}$, PVH群 $205.0 \pm 34.5 \mu\text{mol}/\text{dl}$, CVH群 $226.4 \pm 39.3 \mu\text{mol}/\text{dl}$ で、輸液実験群が高くなる傾向を示し、特にCVH群は有意にCI群より高値であった ($p < 0.01$)。

8. 病理組織学的所見

CI群, PVH群, CVH群の病理組織学的変化を比較した。これらの各群に共通した変化は脂肪空胞の出現であったが、CI群(写真1)の脂肪空胞が肝小葉中心帯に局限し周辺帯にはほとんどみられなかったのに対し、PVH群(写真3), CVH群(写真4)の脂肪空胞の分布は小葉中心帯から周辺帯におよび、CI群に比較して不規則で脂肪化の個体差が大きかった。またCI群には前述のように、中心帯の脂肪変性に伴った肝実質細胞傷害がみら

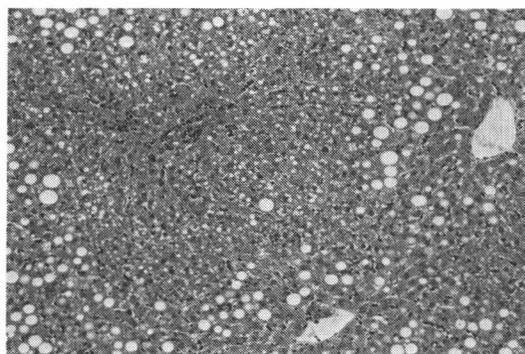


写真3 PVH群

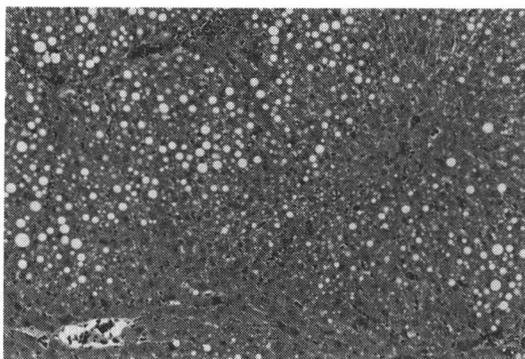


写真4 CVH群

れたが、PVH群, CVH群には両群とも著しい肝細胞傷害像は認められず、両群間の病理組織学的な差は明らかではなかった。その他、3群ともにGlisson鞘周囲に細胞浸潤がみられるものがあったが、胆汁鬱滞や間質の線維化はみられなかった。以上PVH群とCVH群の病理組織学的変化を述べたが、各群の中に輸液による反応の個体差はみられたものの、両群の比較では明らかな差は見出し得なかった。

考 察

経門脈輸液の研究は、斎藤ら^{19)~15)}により少量のブドウ糖液や酸素飽和血の門注療法として始められ、次いで栄養補給を目的として門脇¹⁶⁾によりカゼイン酵素分解産物によるアミノ酸投与が試みられた。さらに武藤ら¹⁷⁾は、結晶アミノ酸混合液およびブドウ糖の経門脈輸液を開腹手術後に行ない、静注法と比較して血中アミノ酸パターンの変動が少なく、尿中アミノ酸窒素、総窒素排泄が少ないという結果を得、本法はアミノ酸利用率が高く肝におけるアルブミン合成が促進し、栄養補給の手段として極めて有効であると報告している。長期経門脈の完全栄養は Joyeux¹⁸⁾によって行なわれ、妊娠犬に正常な出産をさせているほか、Picconeら¹⁹⁾は臨床に用いて良好な結果を報告している。本邦においても、長谷部ら²⁰⁾²¹⁾がラットを用いた実験並びに臨床応用を行ない、経中心静脈栄養法よりも体重増加、窒素平衡が良好であり、また糖負荷時の膵ホルモン分泌動態からみて、門脈は中心静脈より生理的な投与経過であるとしている。また内野ら²²⁾²³⁾は、犬を用いて間歇的完全門脈栄養輸液の実験を行ない、門脈は代謝効率の良い輸液経路であり、規則正しい生体のリズムを保持しつつ輸液時間の短縮が可能であると述べている。これら一連の報告から、経門脈栄養輸液は投与経路が生理的であるがゆえに栄養素の利用率が高く、代謝面で有効な輸液法であることが予想される。一方、肝におよぼす影響については、本来、門脈は腸より吸収された高張な栄養素が流れるところであることから、むしろ経門脈栄養輸液は生理的であり、肝細胞が直接高濃度の栄養液に触れることによる悪影響は少ないと考えられ、Holm²⁴⁾²⁵⁾も肝組織所見は静注法に比べて影響が少ないと報告している。また肝機能に関しては、門脈内に輸液をすることにより門脈血圧が上昇し、肝毛細管の通過性が良好になる結果、肝機能が亢進し、同時に細網内皮系機能が改善するという報告¹⁷⁾や、肝の解毒作用、マクロファージ作用が働き、感染の防止、中毒症の発生防止が期待されるという意見²²⁾もある。このように、経門脈栄養輸液は代謝面だけでなく、TPNによる肝への影響

にも有利な輸液法であると予想されることから、肝障害時の TPN への応用が期待されるが、現在のところ、肝障害時の経門脈栄養輸液に関する報告はみられない。そこで著者は、肝障害モデルとして四塩化炭素肝障害ラットを用い、経門脈栄養輸液の有効性を従来の経中心静脈法と比較検討する目的で実験を行なった。

本実験に用いた四塩化炭素 (CCl_4) は、肝に特徴的な変化をもたらすことが知られている²⁶⁾。すなわち、急性毒性として肝小葉の中心性壊死と脂肪浸潤が発現し、肝は腫大し血漿 GOT, GPT の上昇, AL-P の上昇がみられ、 CCl_4 の長期間反復使用により、遂には中心性脂肪変性を伴ったラエンネック氏型肝硬変に移行していくといわれている。本実験では、 CCl_4 を計 8 回反復投与し、また CCl_4 における急性毒性期を避けるため最終注射から 1 週間経過させたが、TP の低下, GOT, GOT-m の上昇, Ch-E の低下(表 2)、軽度の肝細胞障害を伴った中心性脂肪変性(写真 1)がみられ、慢性肝障害ラットとみなし得る状態と考えられる。6 日間の輸液管理は Steiger ら¹²⁾の方法に準じて Swivel, Harness を装着して代謝ゲージ内で行なったが、この方法により無拘束に近い条件でラットに輸液実験ができるといわれている。ラットの輸液実験における輸液組成と投与量に関しては、各研究者間に統一したものはない。一般的に、肝障害という特殊病態下の TPN に際しては、高血糖、尿糖排泄量の増加などによって示される糖質カロリー源の利用低下や、肝におけるアミノ酸の利用率低下など、栄養素の生体内利用の低下が起りやすいといわれる²⁷⁾。その結果、相対的な過剰投与になりやすく、血漿トランスアミナーゼ上昇を初めとする肝酵素の異常、黄疸、肝腫大などのいわゆる over loading syndrome⁸⁾²⁸⁾ が起りやすい。そのため、TPN によってさらに肝障害を悪化させる危険性もあり、投与カロリー量に関して十分な検討が必要である。肝障害時の代謝異常は、肝障害の種類や程度によって異なる。閉塞性黄疸では糖質の利用率が良く保たれて糖代謝を抑制しないため、TPN は糖や蛋白代謝障害の改善に有効であり、肝機能障害をある程度防止

する効果があるといわれている²⁹⁾³⁰⁾。これに対し、 CCl_4 肝障害のように広範な肝細胞実質障害がみられる場合は、糖質利用率が悪いため、糖濃度を下げるとか投与カロリー量をコントロールするほうがよいとされている³¹⁾。そこで、本実験では投与カロリー量を若干低目に設定し213Cal/kg/dayとした。また、術後早期にみられる耐糖能低下に基づく高血糖、尿糖³²⁾、浸透圧利尿による脱水³²⁾、電解質の異常など³³⁾を防ぐ意味から、輸液開始日は糖濃度だけを下げようとした。2日目以降の輸液組成は、Tao³⁴⁾や谷沢³⁵⁾らの組成に準じたものを用い、輸液量は一定量の230ml/kg/dayを保つようにした。その結果、両群ともほぼ同様の水分出納を示し、浮腫や腹水などの異常な体内水分貯留がみられなかったことは、今回の投与水分量が適切であったことを示唆するとともに、肝障害時の経門脈輸液においても経中心静脈輸液と同様に腎機能が正常に働いていたことを意味している。これは、両群ともにBUN、クレアチニンが正常値を保ったことから裏付けられる(図5)。

TPN施行時に糖質の過剰投与が行なわれると、肝細胞の解糖系の処理能以上にグルコースがとり込まれる結果、肝にグリコーゲンが異常蓄積し³⁶⁾、それに伴って水分が同時貯留し³⁷⁾、さらに脂肪浸潤も加わって肝重量が増加することが知られている。本実験の肝重量・体重比をみると、CI群がN群に比べて有意に増加したのは、 CCl_4 による著明な脂肪変性によるものと考えられるが、PVH群、CVH群間に差がなく、両群ともCI群より低い平均値をとったのは、今回の輸液組成、投与カロリー量では、肝障害という特殊条件においても過剰投与による肝腫大が起こらず、また、門脈に直接TPN液を流しても肝に異常な水分貯留が起こらないことを意味するものである。

本実験では、窒素平衡、体重変化、血中アミノ酸濃度を栄養学的パラメーターとして測定した。窒素平衡と体重変化は個々の代謝状態を示すものではなく、栄養の改善や悪化を判定する指標として用いられるものである³⁸⁾。両者とも輸液中の糞便量が多い場合は、糞便中の窒素量や糞便重量はその結果に大きな影響を持つが、今回の実験中の

糞便量は谷沢³⁵⁾らの報告と同様に極く少量であったため無視し得ると思われる。まず窒素平衡は、両群共に6日間の累積窒素量で正の値を示し、PVH群が全経過を通じてより高い正の値を示した。体重変化では、開腹手術を受けたPVH群が、それより手術侵襲の軽いCVH群と同程度の体重増加が得られたのは、PVH群の窒素平衡がCVH群より良好であったことと対応する結果であり、肝障害時でも経門脈栄養輸液のほうが栄養状態の改善に有利であると考えられる。

次に血中アミノ酸濃度について検討した。

肝はアミノ酸代謝の主要臓器であり、細胞外液ないし血漿中の各種アミノ酸濃度の調整を行なっている³⁹⁾。肝障害時はアミノ酸代謝が障害されて血漿アミノ酸パターンの異常が生じたり⁴⁰⁾⁴¹⁾、肝のアミノ酸利用障害により、投与されたアミノ酸が血中にプールされて高アミノ酸血症になりやすいといわれている⁴²⁾。例えば、慢性肝障害が肝不全時には、芳香族アミノ酸(AAA)のTry, Pheが増加し、分岐鎖アミノ酸(BCAA)のVal, Leu, Ileが減少することが知られており、最近ではFischer比⁴³⁾(BCAA/AAAモル比)が各種肝疾患の肝実質細胞傷害の重症度と平行することが明らかにされている⁴⁴⁾。今回の実験のFischer比は、CI群がN群に比べて有意に低下しており、典型的な慢性肝障害のアミノ酸パターンを示したが、輸液実験後はPVH群、CVH群ともにCI群より上昇し、 CCl_4 による肝実質細胞障害が修復過程にあることを示唆するものであり、後述の病理組織所見とも一致する結果であった。

E/N比は、PVH群0.90、CI群0.89、N群0.89と3群ともほぼ同じ値を示したのに対し、CVH群だけが1.01とやや高い値となった。輸液中のアミノ酸が有効に利用されると血中遊離アミノ酸のE/N比は低下し⁴⁵⁾、アミノグラムは正常パターンを乱さないといわれており⁴⁶⁾、今回のE/N比の比較から、PVH群はCVH群に比べて肝のアミノ酸摂取が良好で、アミノ酸利用率が高いことが予想された。また、血漿総アミノ酸量は、PVH群、CVH群がともにN群やCI群より高い平均値をとったことは前述のように肝障害のために肝で利

用しきれなかったアミノ酸が血中にプールされる傾向を示すものである⁴²⁾。しかし、PVH群の方がより低値であったことは、CVH群より血中のアミノ酸プールが少なく、アミノ酸利用率が高いことを裏付ける結果と思われる。

一方、Fischerによる肝性脳症のアミノ酸パターンに関する研究⁴⁷⁾以来、肝障害に適したアミノ酸輸液の研究が進んでいる⁴³⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾。最近では、肝障害時にFischer比の高いいわゆるFischer組成のアミノ酸を使用することにより、術後の回復を促進し、肝の再生能を高め⁵⁰⁾、筋では蛋白の崩壊を抑制して蛋白合成を高めることができる⁵¹⁾といわれている。さらに窒素平衡を良好に保ち、血漿アミノ酸パターンを正常化するという報告⁵²⁾⁵³⁾もあり、Fischer組成のアミノ酸液を経門脈輸液に使用することは、肝障害時のより効果的なTPN法として期待されよう。

次に血液生化学検査の結果から、肝機能について検討した。図4のように、GOT、GOT-m、GPT、Ch-Eいずれも、PVH群、CVH群、CI群の間に有意差がなく、TPとAL-Pの2項目は輸液実験群がCI群より有意に低値をとった。この結果からみて、投与経路の違いによる肝機能への影響には差がなく、いずれの投与方法を行なっても肝機能を悪化、または改善させることはなかった。

脂質代謝の指標としては、血清総コレステロール、トリグリセライド、遊離脂肪酸を測定した。CCl₄肝障害では、血液細胞で遊離脂肪酸生成が亢進し、肝に対する過剰供給が行なわれるため、肝ではそれを利用した中性脂肪の合成亢進と血中への中性脂肪放出障害が起こる⁵⁴⁾。これがCCl₄による脂肪肝の発生機序に関与しているといわれ、その結果、血中では中性脂肪の低下、遊離脂肪酸の上昇がみられる⁵⁴⁾が、表2のようにCI群に同様の結果が得られた。また、手術後は一般に各血清脂質が低下し⁵⁵⁾、無脂肪輸液によりさらにその値は低下するといわれている⁶⁰⁾が、輸液実験群の各血清脂質がいずれもCI群より有意に低下した結果と一致する。一般に、肝障害患者は脂肪処理能力が低下しており、重症肝障害患者に対する脂肪乳剤投与には問題がある。しかし、重症でない障害

肝はかなりの脂肪処理能力を持っているという報告⁵⁷⁾⁵⁸⁾があり、経門脈輸液の実験では、川浦⁵⁹⁾らが脂肪乳剤を併用し、その安全性を報告していることから、肝障害時における経門脈栄養輸液にも脂肪乳剤の使用が検討されるべきであろう。

肝の病理組織学的検討では、CI群に肝小葉中心帯に局限した肝細胞傷害と脂肪空胞が出現し、CCl₄による典型的な変化がみられたのに対し、輸液実験群はともに明らかな肝細胞傷害像が見られなくなり、CCl₄による肝障害は改善傾向にあると考えられる。しかし、脂肪空胞は、肝小葉中心帯だけでなく中間帯から周辺帯にかけてもみられるようになり、これはTPNによって両群に起った新たな肝傷害とみなすことができる。横山らは、TPNによる肝傷害(脂肪肝)の原因として、脂質過酸化傷害を想定し、肝における脂質過酸化傷害の防禦因子であるグルタチオンペルオキシダーゼ(GSH-PO)の減少により、肝細胞傷害が起こることを明らかにした⁶⁰⁾。さらにラットに過剰カロリー(400Cal/kg/day)のTPNを門脈および中心静脈から投与し、両者に今回の実験と同様の肝小葉周辺帯を中心とした脂肪変性を認め、その際、肝におけるGSH-PO活性は、輸液経路の違いに関係なく低下していたと報告している⁶¹⁾。すなわち、TPNによる肝の脂肪変性は、輸液経路の違いに左右されるものではなく、輸液組成や投与カロリー量によって大きな影響を受けるものと考えられる。

また、著者は投与カロリーをかなり低くしたにもかかわらず、両群ともに脂肪変性が出現したのは、CCl₄肝障害という悪条件が関与したためと思われる。

最近では、TPNに脂肪乳剤を使用したほうが肝の脂肪変性が少ないという報告⁶¹⁾や、ビタミンEが脂質過酸化障害の防禦に有効であるとする報告⁶²⁾があり、これらの使用を含め、肝障害時の経門脈輸液における適切な輸液内容や投与量について、今後さらに検討すべきものと考えられる。

結 語

四塩化炭素肝障害ラットを用いて、肝障害時の経門脈栄養輸液の有効性について検討し、以下の

結果を得た。

1) 経門脈輸液法は、経中心静脈輸液法に比べて、肝障害時においても栄養状態の改善に有利であり、アミノ酸利用率も高い。

2) 経門脈輸液中の腎機能は、経中心静脈輸液中と同様に正常に働いた。

3) 経門脈輸液法は、肝機能に関して経中心静脈輸液法と差がなく、肝機能に悪影響を及ぼす傾向はなく、また改善することもなかった。

4) 四塩化炭素肝障害により肝には脂肪変性が見られるが、経門脈輸液、経中心静脈輸液の何れによっても脂肪変性が増加している。

以上の結果より、肝障害時においても経門脈輸液法は経中心静脈輸液法に比べ、代謝、栄養面において優れた輸液法であると思われるが、肝の脂肪変性が起こり易い点を考えると、今後、肝障害時の輸液内容や投与量に関して、さらに検討されるべきものとする。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師織畑秀夫教授に深甚なる謝意を捧げ、病理組織学について種々の御教示、御助言をいただいた第二病理学教室梶田昭教授に心から感謝の意を表す。また終始御指導御鞭達を賜った教室の倉光秀磨助教授、馬淵原吾講師、木村恒人講師ならびに、実験に際し、御助言、御協力いただいた本多忠光、城谷典保、金丸洋、朝比奈完先生始め教室員各位に深く感謝する。

なお、本論文の要旨は、第20回日本外科代謝栄養学会において発表した。

文 献

- 1) **Dudrick, S.J., et al.:** Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 64 134~142 (1968)
- 2) **小越章平・ほか:** 特殊病態下の栄養補給—肝不全時の栄養輸液—. *外科治療* 50 179~183 (1984)
- 3) **比田井耕:** 特殊病態下の栄養補給—腎不全の栄養輸液—. *外科治療* 50 184~190 (1984)
- 4) **鈴木幸一郎・ほか:** 特殊病態下の栄養補給—熱傷患者の栄養輸液—. *外科治療* 50 157~162 (1984)
- 5) **藤井節郎:** 外科手術後の代謝相の変動. 術後代謝研究会誌 9(1) 1~20 (1974)
- 6) **深沢正樹・ほか:** 肝硬変症における術前術後の輸液管理. *JJPEN* 2(1) 35~42 (1980)

- 7) **確井貞仁・ほか:** 今日の臨床外科栄養—肝臓手術前後の輸液栄養管理—. *外科診療* 25 1245~1252 (1983)
- 8) **池田義和・ほか:** 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* 30 337~344 (1974)
- 9) **小野寺時夫:** 経中心静脈栄養法の問題点—とくに合併症を中心に—. *臨床成人病* 5(6) 687~694 (1975)
- 10) **豊田隆謙・ほか:** 高カロリー輸液と Overloading syndrome. *日本臨床* 37(18) 2992~2996 (1979)
- 11) **Rowlands, B.J., et al.:** Monitoring hepatic dysfunction during intravenous hyperalimentation. *J Surg Res* 28 471~478 (1980)
- 12) **Steiger, E., et al.:** A technique for long term intravenous feeding in unrestrained rats. *Arch Surg* 104 330~332 (1972)
- 13) **斉藤 溟・ほか:** 門注療法に就いて. *日外会誌* 50 633~638 (1949)
- 14) **石川一策:** 門脈注療法と血糖値に就いて. *日医大誌* 18(5) 3~11 (1951)
- 15) **斉藤 溟:** 酸素飽和血輸血. *日外会誌* 54 273~275 (1958)
- 16) **門脇一弥:** アミノ酸門脈注射療法. *日外会誌* 54 453 (1953)
- 17) **武藤輝一・ほか:** 経門脈輸液. *外科診療* 5 508~515 (1963)
- 18) **Joyeux, H.:** Nutrition parentérale expérimentale par voie portale. *J Chir (Paris)* 107(3) 355~366 (1974)
- 19) **Piccone, B.A., et al.:** Prehepatic hyperalimentation. *Surgery* 87(3) 263~270 (1980)
- 20) **長谷部正晴・ほか:** 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)
- 21) **長谷部正晴・ほか:** 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)
- 22) **内野純一・ほか:** 間歇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)
- 23) **崔 圭亭・ほか:** 間歇的経門脈栄養輸液時におけるインスリン・グルカゴンの変動. 術後代謝研究会誌 13(1) 161~166 (1978)
- 24) **Holm, I.:** Intraportal and intravenous infusion of casein hydrolysate. *Acta Chir Scand* 124 127~133 (1967)
- 25) **Holm, I.:** Comparative studies of the plasma protein on peroral, intravenous, intraportal, and external administration of casein hydrolysate. *Acta Chir Scand Suppl* 325 108~114 (1964)
- 26) **村野 匡:** 四塩化炭素. *トキシコロジー*, 地人書館東京 1167~1184頁 (1978)

- 27) 笠井孝洋・ほか：慢性肝障害家兎における高カロリー輸液に関する研究。術後代謝研究会誌 11(1) 395~399 (1976)
- 28) 池田義和・ほか：高カロリー輸液施行時にみられる肝腫大について。外科治療 33 202~206(1975)
- 29) 大柳治正・ほか：閉塞性黄疸の病態生理と手術時期についての検討。日消外会誌 8 211~219 (1975)
- 30) 草島義徳：閉塞性黄疸ラットにおける肝蛋白代謝におよぼす高カロリー輸液の影響。金沢大学十全医学会雑誌 91(2) 280~293 (1982)
- 31) 奥野匡宥：高カロリー輸液の実験的研究—肝障害時における糖質投与について—。術後代謝研究会誌 12(1) 474~476 (1977)
- 32) 岡田 正：高カロリー輸液—合併症—。臨床生理 5(6) 518~525 (1975)
- 33) 小野寺時夫：経中心静脈栄養法の問題点—とくに合併症を中心に—。臨床成人病 5(6) 687~794 (1975)
- 34) Tao, R.C., et al.: Determination of intravenous non-protein energy and nitrogen requirement in growing rats. J Nutr 109 904~915 (1979)
- 35) 谷沢久之・ほか：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)
- 36) 青木靖雄：高カロリー輸液の肝組織におよぼす影響—カロリー過剰投与の影響について—。術後代謝研究会誌 11(1) 370~374 (1976)
- 37) Fenn, W.O.: The deposition of potassium and phosphate with glycogen in rat livers. J B C 128 297~307 (1939)
- 38) 古屋清一：窒素平衡の算出法。Medicina 21 20~21 (1984)
- 39) Gerok, W.: 肝機能とアミノ酸代謝。診断と治療 62(4) 653~657 (1974)
- 40) Iob, V., et al.: Alterations in plasma-free amino acids in dogs with hepatic insufficiency. Surg Gynecol Obstet 130(5) 794~800 (1970)
- 41) Rosen, H.M., et al.: Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology. Gastroenterology 72 483~487 (1977)
- 42) 高谷信行：実験的肝障害における高カロリー輸液。術後代謝研究会誌 13(1) 439~442 (1978)
- 43) Fischer, J.E., et al.: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. Surgery 80(1) 77~91 (1976)
- 44) 松井園生：重症肝障害における血漿遊離アミノ酸の測定とその臨床的意義に関する研究。岐阜大学医学部紀要 27 99~130 (1979)
- 45) 陳 維昭・ほか：高カロリー輸液時におけるアミノ酸代謝—とくに投与カロリー対 N 比と血中アミノ酸の E/N について—。術後代謝研究会誌 10(1) 328~331 (1975)
- 46) 小出来一博：外科におけるアミノ酸輸液の研究。栄養と食糧 28(6) 289~297 (1975)
- 47) Fischer, J.E., et al.: Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy. Am J Surg 127 40~47 (1974)
- 48) 比田井耕：肝不全輸液の進歩。輸液と栄養 5(1) 1~4 (1981)
- 49) 岡田 正・ほか：病態別アミノ酸輸液—肝不全用アミノ酸輸液剤の配合組成、理論と臨床—。日本臨床 37(8) 58~67 (1979)
- 50) Freund, H., et al.: Chronic hepatic encephalopathy, long-term therapy with a branched chain amino-acid-enriched elemental diet. J. Am Med Assoc 242 347~349 (1979)
- 51) 川出靖彦：非代償性肝硬変症とアミノ酸栄養。肝臓 83 625 (1979)
- 52) 佐藤 真・ほか：肝硬変術後の高カロリー輸液—Fischer 組成アミノ酸液(GO-80)の使用経験—。外科診療 641~649 (1982)
- 53) 長山正義・ほか：Fischer 組成アミノ酸液を用いた肝障害例の術後高カロリー輸液の検討。術後代謝研究会誌 14(1) 608~613 (1979)
- 54) 河内光男：血液細胞と肝の脂質代謝の比較に関する実験的研究。第 2 編。慢性四塩化炭素中毒による検討。岡山医学会雑誌 86(3) 117~125 (1974)
- 55) 宮司 勝：経中心静脈栄養時の必須脂肪酸欠乏状態の発現と大豆油脂肪乳剤投与の効果。日外会誌 77 951~966 (1976)
- 56) 長山正義・ほか：肝障害時の術後高カロリー輸液—とくに脂肪投与について—。術後代謝研究会誌 14(1) 439~443 (1980)
- 57) Rössner, S., et al.: Intralipid clearance and lipoprotein pattern in men with advanced alcoholic liver cirrhosis. Am J Clin Nutr 32 2022~2026 (1979)
- 58) 大柳治正・ほか：脂肪乳剤—基礎代謝面から—。JJPEN 2 573~577 (1980)
- 59) 川浦幸光：実験的急性膵炎の治療—経門脈的脂肪乳剤高カロリー輸液—。日外会誌 84(1) 74~79 (1983)
- 60) 横山清七・ほか：中心静脈高カロリー輸液に伴う肝障害—GSH-PO による検討—。術後代謝研究会誌 14(3) 187~188 (1980)
- 61) 横山清七・ほか：TPN 投与経路と肝障害(脂肪肝)—脂質過酸化傷害よりの検討—。外科と代謝・栄養 16(2) 176~182 (1982)
- 62) 上田興太郎：ラット再生肝における過酸化脂質の研究。日外会誌 82(3) 262~270 (1981)