

Critical Care における体液・栄養管理

重症患者の栄養管理—エネルギー基質—

帝京大学救命救急センター

長谷部 正晴、鈴木 宏昌、小林 国男

はじめに

重症患者の多くにエネルギー代謝の亢進がみられる。したがって同時に生じる蛋白異化を抑制するためには、消費にみあう十分なエネルギーの投与が必要となる。しかし重症の敗血症や多臓器不全患者などではエネルギー基質の利用障害を伴うことが多い。このような患者に、本来最も生理的なエネルギー基質であるグルコースや脂肪乳剤などを大量に投与しても、生体に代謝負荷を与えるだけで蛋白異化の抑制効果は得られない。

一方、近年特殊病態に対し新しい概念に基づいた栄養基質の投与が試みられている。これらの中から、著者らも重症時における生体あるいは特定の組織のエネルギー基質としての静注用中鎖脂肪乳剤、分岐鎖アミノ酸、およびグルタミンアナログの効果を検討してきたので報告する。

1. 静注用中鎖脂肪乳剤に関する検討

中鎖脂肪 (medium-chain triglyceride: MCT) を構成する中鎖脂肪酸 (medium-chain fatty acid: MCFA) はカルニチンに依存することなくミトコンドリア膜を通過する。そこで本検討では、カルニチンが減少するラット敗血症モデルにおいて MCT 乳剤の効果をグルコースや従来の脂肪乳剤 (長鎖脂肪 long-chain triglyceride: LCT) と比較した。

1. 方法

体重420g 前後のSD 系雄性ラットを用い、麻酔下 (ネブタール 50mg/kg、腹腔内) に開腹して盲腸結紮による腹膜炎を作成した。12時間後に再度麻酔下 (同上) に開腹して盲腸切除を行い、同時に外頸静脈より中心静脈路を確保し、さらに気管切開を行い小動物用人工呼吸器を装着した。

ラットを輸液組成の違いによりM群 (MCT 乳剤 35kcal+グルコース 25kcal/kg/12h)、L群 (LCT 乳剤 35kcal+グルコース 25kcal/kg/12h)、G群 (グルコース 25kcal/kg/12h)、およびS群 (生理食塩水) の4群 (各群8頭) に分け、それぞれの輸液を12時間投与 (いずれも 120ml/kg/12h) した。この間人工呼吸器から呼気を連続的に回収して、1時間ごとに呼気の O₂、および CO₂ 濃度を測定し、間接熱量測定法によりエネルギー消費量 (energy expenditure: EE) を求めた¹⁾。また輸液終了後に動脈採血を行い、トリグリセライド (TG)、遊離脂肪酸 (NEFA)、ケトン体量 (KB) の測定を行うとともに、骨格筋組織中の蛋白量を測定した。

2. 成績

1) 12時間の累積エネルギー消費量

12時間の累積 EE は脂肪を加えたM群、L群がS群、G群に比べて有為に高い値を示した (図1)

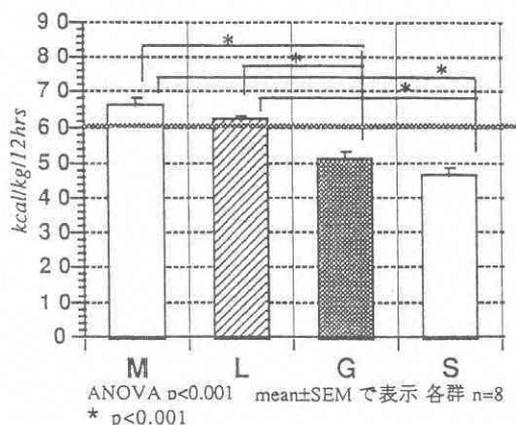


図1 累積エネルギー消費量
M群、L群では投与エネルギー量を超えるEEが得られたのに対し、G群ではそれ以下の値にとどまった。

2) 骨格筋組織中の蛋白量

M 群の骨格筋組織中の蛋白量は L 群、G 群、および S 群のそれに比し、有意に高値を示した (図 2)。

3) 血清 TG、および NEFA

血清 TG 値は L 群が M 群、G 群、S 群に比べて有意に高かった (図 3)。また、血清 NEFA 値も TG と同様に L 群において他の 3 群より有意に高かった (図 3)。さらに M 群 8 頭のうち任意に抽出した 3 頭において、血清 NEFA に占める中鎖脂肪酸 (MCFA) の割合を知る目的で、ガスクロマトグラフィーを用いて MCFA の定量を試みたが、いずれも測定限界以下であった。

4) 動脈血中ケトン体総量

エネルギー基質を投与した 3 群の KB 量は、L 群が M 群および G 群に比べて有意に多く、S 群では著しい ketonemia が認められた。

3. 小括

M 群において 12 時間の累積 EE は最も大きかった。また脂肪の中間代謝産物である TG、NEFA、および KB の血清中の値は、M 群が L 群に比べて低く、さらに M 群の一部で調べた血清 NEFA には MCFA はほとんど認められなかった。以上の結果から、MCT 脂肪乳剤はエネルギー基質として効率よく利用され、骨格筋蛋白異化の抑制にもつながったものと思われる。

II. 分岐鎖アミノ酸に関する検討

肝障害や敗血症時に、骨格筋組織において重要なエネルギー基質となる分岐鎖アミノ酸 (branched-chain amino acids: BCAAs)^{2,3)}、すなわちロイシン (Leu)、イソロイシン (Ile)、ヴァリン (Val) の侵襲時における作用について、熱傷ラットを対象として検討した。

1. 方法

体重 220g 前後の SD 系雄性ラットを用い、麻酔下 (ネプタール 50mg/kg、腹腔内) に背部に 30% (III 度) の熱傷を作成し、同時に外頸静脈より中心静脈路を確保した。生理食塩水 400ml/kg/day による fluid resuscitation を 24 時間行ったのち、ラットを BCAA-TPN 群 (45%BCAA、Leu:

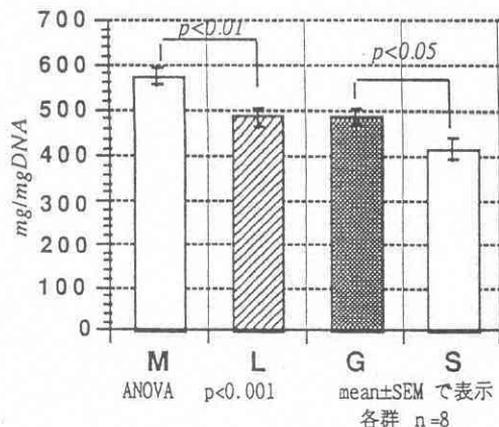


図2 骨格筋組織中の蛋白量
M群はL群、G群に比べ高値を示した。

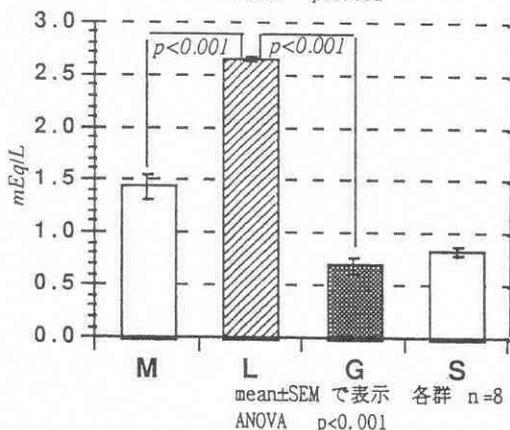
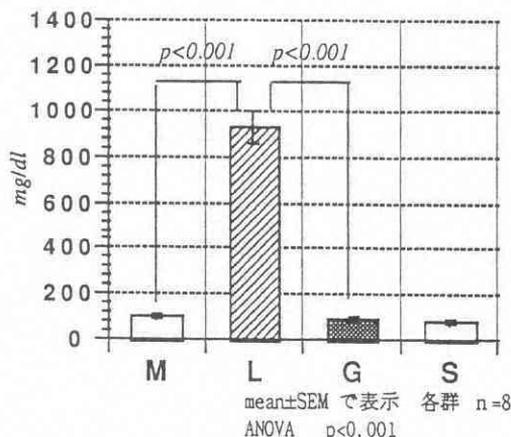


図3 血清トリグリセライド (TG) [上]、および血清遊離脂肪酸 (NEFA) [下]
M群ではTGの上昇が認められなかった。またM群のNEFAは内因性と考えられる。

Ile:Val=2:1:1)、CONV-TPN群(標準組成アミノ酸、21.3%BCAA)、および対照群(生理食塩水のみ)の3群に分け、引き続きおのおのの輸液を48時間投与した。この間の輸液量は250ml/kg/dayで、TPN群はいずれも等熱量、等窒素量であった(200kcal/kg/day, kcal/N=135)とした。

受傷後8、24、48、72時間に、麻酔下に肝、骨格筋組織、および尿を採取して、種々の代謝指標を測定した。

2. 成績

ここではエネルギー代謝の指標となる筋および肝組織中のアデニンヌクレオチド総量と、蛋白質代謝の指標として骨格筋組織中の遊離3-メチルヒスチジン(3-MeHis)量と窒素平衡(NB)の成績を示す。

1) 筋および肝組織中アデニンヌクレオチド総量(図4)

いずれの組織においても、対照群ではアデニンヌクレオチド総量は経時的に減少するが、BCAA-TPN群では回復傾向がみられた。とくに投与後24時間では受傷前(正常)値に復していた。一方、CONV-TPN群ではアデニンヌクレオチド総量の減少の抑制がみられたに過ぎなかった。

2) 骨格筋組織中3-MeHis量、およびNB(図5)

骨格筋組織中3-MeHis量は受傷後漸増するが、TPN施行により漸減した。その程度はBCAA-TPN群においてCONV-TPN群より有意に大きかった。NBも対照群では始終大きな負の値をとるが、TPNを行うことにより著しい改善がみられ、3日目には正転した。

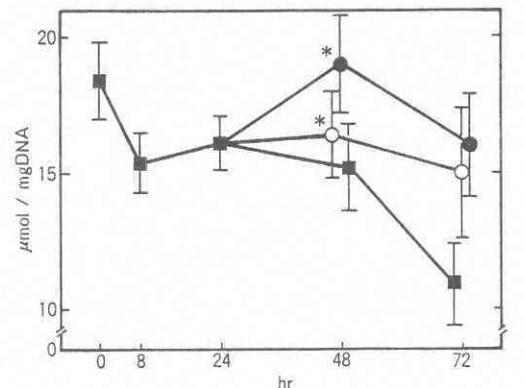
3. 小括

熱傷においても、BCAAは骨格筋組織でエネルギー基質として利用され、ひいては骨格筋蛋白の異化の抑制につながったものと推測された。肝アデニンヌクレオチド総量の改善はBCAAのケト酸であるBCKAが肝において利用されたためと思われた。

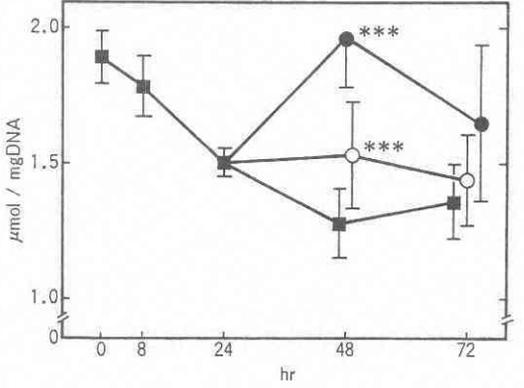
III. グルタミンアナログに関する検討

腸管粘膜細胞など turnover の速い細胞における重要なエネルギー基質であるグルタミンは、侵

襲時に conditionally essential amino acid として補充投与の必要性が強調されている⁴⁾。しかし遊離型グルタミン水溶液の加熱処理が不可能であることから、静注用アミノ酸製剤や液状型経腸栄養剤にこれを配合することができない。そこで著者らは、グルタミンと共通の異化経路をもち、かつ水溶液中で安定なグルタミン酸を経腸投与した場合に、これがグルタミンと同様に腸管粘膜細胞で利用されるか否かについて検討してきた。

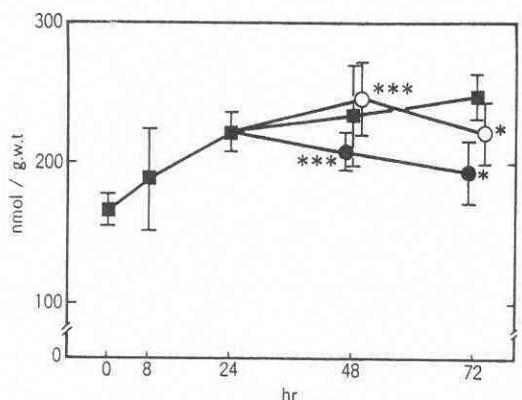


● BCAA-TPN(10) ○ CONV-TPN(10) ■ 対照(7)
Mean±SD *P<0.05

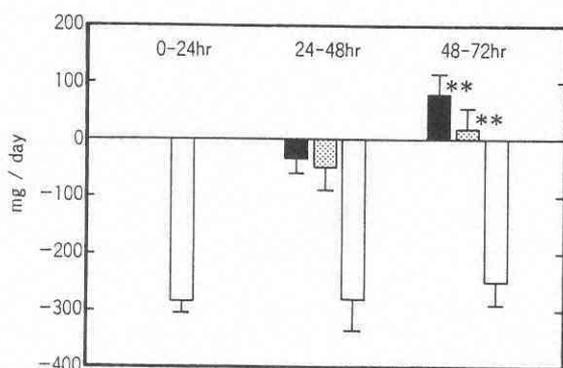


● BCAA-TPN(10) ○ CONV-TPN(10) ■ 対照(7)
Mean±SD ***P<0.001

図4 骨格筋[上]、および肝[下]組織中アデニンヌクレオチド総量
いずれの組織においても、BCAA投与後早期にアデニンヌクレオチド総量の著しい回復がみられた。



● BCAA-TPN (10) ○ CONV-TPN (10) ■ 対 照 (7)
Mean±SD *P<0.05 ***P<0.001



■ BCAA-TPN (10) ▨ CONV-TPN (10) □ 対 照 (7)
Mean±SD *P<0.01

図5 骨格筋組織中遊離3-メチルヒスチジン (3-MeHis) 濃度 [上]、および窒素平衡 (NB) [下] いずれの指標もBCAAによる蛋白制限効果を示した。

1. 方法

体重 220g 前後の SD 系雄性ラットに麻酔下に経皮経胃的に十二指腸カテーテルを挿入し、背部にIII度の30%熱傷を作成した。受傷後12時間乳酸加リンゲル液を投与したのちラットを3群に分け、それぞれにアミノ酸組成の異なる成分栄養を受傷後96時間まで投与した。標準アミノ酸液(グルタミン酸を除去したもの)を用いた群を CTR 群 (n=6)、これにグルタミンを添加したアミノ酸液

(グルタミンのモル濃度30%)を用いた群を GLN 群 (n=5)、グルタミン酸を添加したアミノ酸液(グルタミン酸のモル濃度30%)を用いた群を GLU 群 (n=5) とした。3群とも等熱量、等窒素量の経腸栄養を行った。

以下に、主に腸粘膜細胞におけるグルタミン酸代謝と密接に関係する門脈、および動脈血中のアミノ酸濃度の変化について述べる。

2. 成績

1) 門脈血一動脈血アラニン濃度較差

グルタミン、およびグルタミン酸が小腸粘膜細胞のミトコンドリア内でα-ケトグルタル酸に変換される際に、ALT 存在下でアミノ基をピルビン酸に転移することによってアラニンが生じる。そしてこのアラニンは門脈血中に放出される。したがって門脈血一動脈血アラニン濃度較差は、小腸粘膜細胞におけるグルタミン、あるいはグルタミン酸の代謝の程度を反映するものと考えられる。CTR 群、GLN 群、および GLU 群の門脈血一動脈血アラニン濃度較差 (nmol/ml) は、それぞれ 314.8±78.4、381.9±84.8、846.7±63.9であり、GLU 群では CTR 群、およびGLN 群に比し有意に大きかった (p<0.001)。

2) 空腸粘膜の病理組織所見

CTR群では一部に粘膜細胞の基底膜と固有層の間の離開がみられたが、GLN 群と GLU 群では粘膜の傷害はほとんどみられなかった。

3. 小括

GLU 群の門脈血一動脈血アラニン濃度較差が GLN 群のそれに比べて有意に大きいことから、経腸的に投与されたグルタミン酸は小腸粘膜細胞においてグルタミンに比しより多く代謝される可能性が示唆された。また、空腸粘膜組織所見は GLN 群と GLU 群ではほぼ同様に良好に保たれた。CTR 群では粘膜の傷害がみられたものの、他の2群との間に著しい差異は認められなかった。

IV. 考察

1. MCT 乳剤に関する検討

本研究ではエネルギー代謝の指標としてはEE 値を重視した。また、MCTの代謝産物の血中遺

残が LCT に比べて有意に少ないことから、静注された MCT は速やかに、かつ効率よくエネルギー源として利用されたものと考えた。大きな外科侵襲、ことに敗血症を伴う場合には、グルコースの利用能がしばしば障害される。欧米では敗血症に対しても積極的に脂肪乳剤が用いられている⁹⁾。しかし、LCT 乳剤は細網内皮系 (RES) 機能を障害することが懸念されるし⁶⁾、ミトコンドリア膜のカルニチンが減少する敗血症時の使用には疑問が残る⁷⁾。一方、MCT は LCT に比べて RES 機能に対する抑制作用がより小さく⁶⁾、カルニチンに非依存的にミトコンドリア膜を通過する。MCT のこれらの代謝上の特性が敗血症時のエネルギー源としての有効性に関連しているものと思われる。

2. BCAA に関する検討

BCAA を十分投与した場合には、骨格筋のみならず肝においてもエネルギー代謝の指標に著しい改善効果が認められた。肝では BCAA-aminotransferase 活性が極めて低いため、BCAA が肝で直接利用されることは期待できない。しかし、BCAA の α -ケト酸である BCKA の異化に必要な BCKA-dehydrogenase 活性は十分認められ⁸⁾、BCKA の利用は活発に行われるものと思われる。

熱傷における BCAA の効果については否定的な意見もある⁹⁾。しかしそれらはいずれも慢性期の成績であり、本実験のように熱傷急性期の大きな侵襲が直接代謝に影響を及ぼしている条件下での検討ではない。慢性期においてはむしろ標準アミノ酸製剤が優れた蛋白制限効果を持つことはよく知られた事実である。

3. グルタミン酸に関する検討

本実験では、小腸粘膜細胞におけるエネルギー基質としての作用はグルタミン酸が十分に代替できることが示された。この事実は、グルタミンの代わりにグルタミン酸を補充できるという可能性を示すと同時に、現行の経腸栄養剤に含まれているグルタミン酸がグルタミンと同様の役割を果たしている可能性を強く示唆するものである。市販経腸栄養剤を、グルタミンアナログがグルタミン酸としておよそ 20% 含まれているという観点から

厳密に再評価してみる必要がある。

著者らの見解では、グルタミン投与の必要性については経腸栄養より静脈栄養の方が深刻である。経腸栄養の場合は、著者らはグルタミン酸の代用を迫っているが、食物繊維による粘膜萎縮の防止も期待できる¹⁰⁾。

V. 結語

1. 腹膜炎ラットにおいて、MCT 脂肪乳剤はエネルギー基質として効率よく利用され、その結果として骨格筋蛋白異化の抑制効果が得られたものと思われた。
2. 熱傷ラットにおいて、BCAA は骨格筋組織でエネルギー基質として利用され、ひいては骨格筋蛋白の異化の抑制につながったものと推測された。
3. 熱傷ラットにおいて、経腸的に投与されたグルタミン酸は小腸粘膜細胞においてグルタミンに比しより多く代謝される可能性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) Kobayashi K, Hasebe M, Suzuki H, et al.: Nutritional support in respiratory failure under severely stressed states: role of LCT and MCT in septic rats. Tanaka T and Okada A (Eds) Nutritional Support in Organ Failure. p. 137-143, 1990, Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
- 2) Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, et al.: The effect of normalization of plasma amino acids on encephalopathy in man. Surgery 80: 77-91, 1975.
- 3) Jeppson B, Freund HR, Gimmon Z, et al.: Blood brain barrier derangement in sepsis; Cause of septic encephalopathy? Am J Surg 141: 136-142, 1981.
- 4) Wilmore DW: Catabolic illness: Strategies for enhancing recovery. New Eng J Med 325: 695-702, 1991.
- 5) Grant JP: Special considerations in stress, sepsis, and organ failure. In Hand Book of Total Parenteral Nutrition. 2nd ed., WB Saunders Co. Philadelphia, 1992.
- 6) 横尾直樹、鈴木宏昌、長谷部正晴、他：腹膜炎モデルを用いた敗血症における脂肪乳剤投与の是非に関する検討。外科と代謝・栄養 22: 93-100, 1988.

- 7) Border JR, Burns GP, Rumph C, et al.: Carnitine levels in severe infection and starvation: A possible key to the prolonged catabolic state. *Surgery* 68: 175-179, 1970.
- 8) Odessey R: Metabolic regulation of branched-chain amino acid catabolism. In *Problems and Potential of Branched-Chain Amino Acids in Physiology and Medicine*. ed by Odessey R. p.49, Elsevier, Amsterdam, 1986.
- 9) Sax HC, Talamini MA, Fischer JE: Clinical use of branched-chain amino acids in liver disease, sepsis, trauma, and burns. *Arch Surg* 121: 358-365, 1986.
- 10) 長谷部正晴、肥後孝、鈴木宏昌、他：腸粘膜萎縮の対策とグルタミン。 *JJPN* 17: 475-479, 1995.