

Critical Care における体液・代謝管理

重症患者の栄養管理；アミノ酸

千葉大学第一外科

田代 亜彦、山森 秀夫、森嶋 友一
中島 信之

はじめに

重症患者における経静脈的栄養法は栄養基質の量や質に様々な工夫が重ねられ、重症患者の管理は飛躍的に進歩したが、その限界も明らかになってきた¹⁾。本論文では経静脈栄養の高度侵襲下での栄養改善効果の限界と、さらに重症患者の病態悪化に関する種々の因子を栄養療法により modulate 出来る可能性につき、我々の基礎的研究の成績を述べたい。

I. 栄養療法の効果と限界

目的

侵襲下の蛋白異化に対する栄養療法の効果につき、中等度侵襲の胃・大腸手術と過大侵襲の食道癌手術術後を比較した。次いで食道癌手術後に感染性合併症を発生した症例につき、細胞性免疫能と内臓蛋白の術前・術後の推移を非発生例と比較した。

対象と方法

(1) 胃・大腸癌手術例 (n = 41)、胸部食道癌で右開胸開腹食道切除再建術施工例 (n = 20) につき、エネルギー投与量を40kcal/kg/dayと一定にし、アミノ酸投与量を 1.0 及び 2.0gm/kg/day 投与する高カロリー輸液 TPN で管理した。術前・術後に連日窒素平衡、尿中総カテコラミン排泄量及び尿中3メチルヒスチジンを測定し2群を比較した。(2) 食道癌手術術後に肺炎、膿胸、腹腔内・皮下膿瘍などの感染性合併症発生例 (n = 15) につき、Con A 及び PHA 刺激リンパ球幼弱化能、末梢血総リンパ球数、及びアルブミン、rapid turnover protein を測定し、合併症非発生例 (n = 29) と比較した。

結果

(1) 尿中総カテコラミン排泄量は2群共術後増加するが、食道癌手術術後で胃・大腸手術術後の約2倍の高値で推移し、術後10日を過ぎても有意に高かった。アミノ酸投与量を1.0gm/kg/day から 2.0gm/kg/day に増加したところ、胃大腸手術術後では術後早期から窒素平衡が正転したが(図1)、食道癌の術後では術後10日を過ぎても正とならず、術後早期の3、4病日までは窒素平衡の軽減も見られなかった(図2)。

(2) 術後合併症を起こさなかった食道癌患者の術前 PHA 及び Con A 刺激によるリンパ球幼弱化能は stimulation index で202±33、189±27であったが、感染性合併症を起こしたものではそれぞれ58±12、49±19と有意に低かった (p<0.02、p<0.05)。術後7病日でもいずれも合併症発生例で有意ではないが低下していた(図3)。末梢血総リンパ球数も非発生例で2000/mm³前後であったが合併症発生例では1000/mm³前後となり、術前で有意に低かった (p<0.05)。感染性合併症発生例では術前照射・化学療法施工例が多かった。

II. 侵襲反応の modulation

目的

侵襲下の生態反応を modulate することがわかっている成長因子、n-3 系高度不飽和脂肪酸について、その効果を熱傷ラットを用いて検討した。

対象・方法

(1) ラットを 250kcal/kg/day、アミノ酸 7.8gm/kg/day 投与する TNP で管理し、背部に20%の3度熱傷を作成、GHを1U/kg/day (n = 12)、IGF-1を4mg/kg/day (n = 21) 投与して、窒素平衡と15N グリシン定速静注法による全身蛋

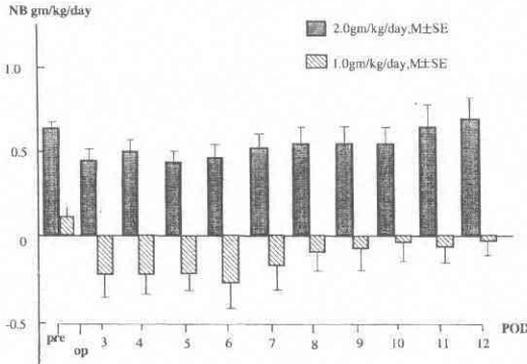


図1 中等度侵襲手術（胃・大腸手術）後における、アミノ酸 1g、2g/kg/day 投与するTPN を施行したときの窒素平衡の比較。

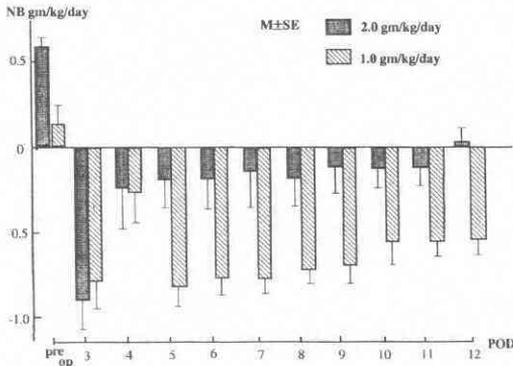


図2 高度侵襲手術（食道癌手術）後における、アミノ酸 1g、2g/kg/day 投与するTPN を施行したときの窒素平衡の比較。

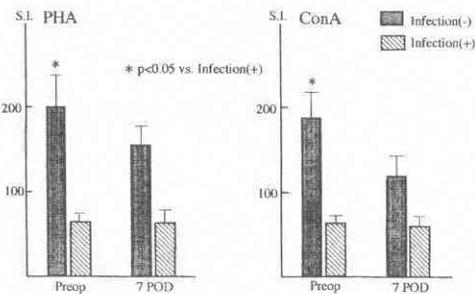


図3 術後感染性合併症発生例の術前・術後細胞性免疫。

白代謝回転²⁾を測定した。またDinitrofluorobenzene 感作後の耳殻腫大率より遅延型皮膚反応 (DTH) を求めた。2日後に脱血屠殺し、横隔膜、大腿四頭筋、小腸、肝臓、脾臓を採取し-80℃に凍結保存した。横隔膜や大腿四頭筋の構造蛋白ミオシン重鎖、軽鎖、トロポニンT、 α アクチンの mRNA の発現をノーザン・ブロット法により測定した。また小腸は重量、蛋白含有量、絨毛高を測定した。肝臓、脾臓をPCA 処理後エンドスベイス法によりエンドトキシン量を測定した。

(2) 2週間の無脂肪食の後、同上のTPNを施行、総熱量の20%をベニバナ油脂肪乳剤で投与した群 (N6群、n=10)、その1%をEPA+DHA (2:1) の脂肪乳剤³⁾で投与した群 (N3 群、n=10)、無脂肪 TPN 群 (対照群、n=10) に分けて1週間施行後、同様の熱傷を作成した。熱傷前後に窒素平衡を、また熱傷後2日に上と同様の方法で全身蛋白代謝回転及び DTH を測定の後、脱血屠殺した。血清 IL-6、IL-8、IL-10、TNF α をEIA 法で測定した。

結果

(1) GH、IGF-1 投与群共に窒素平衡は有意に改善され、全身蛋白代謝回転からみると、分解も増したが合成はそれ以上に増加した。

(2) 肝臓におけるアルブミンの mRNA の発現は、GH、IGF-1投与群で有意に高かった。筋肉の構造蛋白の mRNA の発現はいずれも大腿四頭筋ではGH、IGF-1投与により変化しなかったが、横隔膜では有意に増加した (図4)。

(3) 小腸、粘膜の重量、蛋白含有量、絨毛高共に IGF-1投与で有意に増加した。肝臓及び脾臓のエンドトキシンは対照群で 0.94 ± 0.42 、 1.65 ± 0.45 EU/gm tissue であったが、IGF-1投与によりそれぞれ 0.58 ± 0.31 、 0.75 ± 0.43 /gm tissue と共に有意の低下であった ($p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ 、図5)。

(4) DTHは、侵襲下では低下することがわかっているが、GH群、IGF-1群共にこれが有意に抑制された (共に $p < 0.01$)。

(5) 熱傷後1日目の窒素平衡は対照群で 45 ± 10 mgN/day であったがベニバナ油脂肪乳剤を投与したN6群では -12 ± 15 mgN/day と有意に悪化

した ($p < 0.05$)。これに全投与エネルギーの1%をEPA、DHA脂肪乳剤で投与したN3群では47±19mgN/dayと有意に改善した ($p < 0.05$)。脂肪乳剤投与群ではどちらも全身蛋白代謝回転は増したが、EPA、DHA投与群では合成の増加が著明であった (図6)。

(6) IL-6、IL-8、IL-10、TNF α 共にN6群ではいずれも増加したが (TNF α で $p < 0.05$)、N3群ではこれを有意に抑制した (TNF α 、IL-8、IL-10で $p < 0.05$)。

(7) DTHはN6群では改善がなかったが、N3群では有意に改善した ($p < 0.05$)。

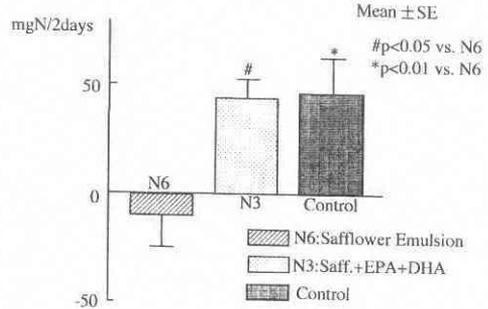


図6 熱傷ラットにおけるn-6系及びn-3系多価不飽和脂肪酸を含む脂肪乳剤投与TPNの窒素平衡に対する効果。

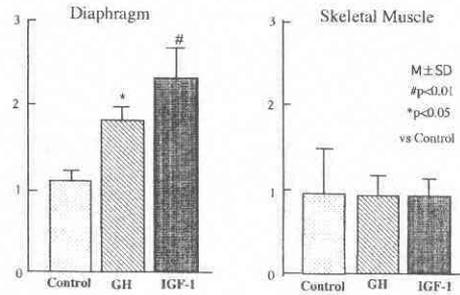


図4 呼吸筋及び骨格筋のmyosin heavy chainのmRNAの発現に対するGH及びIGF-1の投与効果。

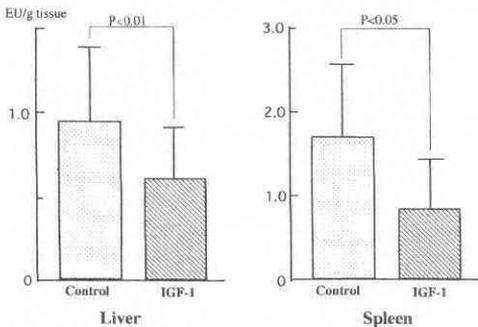


図5 熱傷ラットにおける肝臓および脾臓のエンドトキシン量に及ぼすIGF-1の効果。

考察

高カロリー輸液の効果は絶大である、侵襲下の蛋白代謝改善を通じて多くの重症患者を救命してきた。今回の検討でも、侵襲が胃や大腸手術程度の中等度侵襲であれば、アミノ酸投与量を1.0g/kg/dayから2.0g/kg/dayに増量しただけで、術後の窒素平衡を正で乗り切ることができることがわかった。しかし食道癌手術程度の過大侵襲になると、高カロリー輸液のアミノ酸投与量を工夫しても蛋白代謝を改善することは出来なかった。ひとたびこれに何らかの合併症を併発したとき、蛋白異化は遷延し、容易にbody cell massの減少をきたし、細胞や臓器の機能不全を来す。従って予備力のない高齢者や低栄養患者では、蛋白代謝をすこしでも改善する必要がある。

重症患者の予後に影響する因子は栄養状態ばかりではない。術後に合併症の多い食道癌臨床例を例にとって検討すると、術前免疫能が術後の感染性合併症発生に強くかかわっていることが明らかになった。またこのときアルブミンをはじめrapid turnover proteinも感染例と非感染例に差がなかったことから、術後感染症の予防のためには栄養管理のほかに免疫に対する何らかの手立てが必要である。

Growth factorはその強い蛋白同化作用の故に、蛋白代謝改善効果を期待して検討が始められたが、それ以外の多彩な効果が明らかになった。筋力の改善は骨格筋よりも横隔膜など呼吸筋に認め

られ⁴⁾、免疫能の改善と相俟って感染性の合併症、特に肺炎や呼吸不全の予防に効果が期待される。また小腸粘膜の構築の保持効果は特にIGF-1で大きく、これはエンドトキシンの translocation の予防効果を伴っていた。Translocation は病態の増悪因子の一つとしてほぼ確実であり、この意味でも growth factor を投与する意義は大きいと思われる⁵⁾。

n-6 系多価不飽和脂肪酸は、アラキドン酸カスケードから生成されるエイコサノイドが炎症反応を促進することから、重症動物に投与するのは有害であり、n-3 系多価不飽和脂肪酸を多く含む魚油を添加することでこれが防がれると報告された⁶⁾。今回の検討でもベニバナ油脂肪乳剤を投与した熱傷ラットでは窒素平衡が悪化し、TNF α などサイトカインの上昇をみた。これにEPA、DHA脂肪乳剤を全投与エネルギーの1%投与するだけで、窒素平衡は改善しサイトカインの著明な低下をみた。更にn-3 系多価不飽和脂肪酸の添加により熱傷で低下した細胞性免疫は有意に改善された⁷⁾⁸⁾。

結 語

栄養療法は重症患者の管理に大きな役割を果たしてきた。しかし侵襲が過大になると栄養療法の栄養改善効果にも限界があることが明らかになり、また重症患者の予後に影響するものとして栄養以外の因子にも留意する必要がある。このような意味で、成長因子やn-3 系脂肪酸はその薬学的・免疫学的効果により臨床応用の可能性が出てきた。即ち、GH、IGF-1 は呼吸筋保持、免疫能賦活、translocation 抑制などの効果により合併症や病態の悪化の予防や治療に有用であるとおもわれる。また大豆油脂肪乳剤を漫然と使うことは侵襲反応や免疫能の面からは不利となる可能性があり、n-3 系多価不飽和脂肪酸の添加はこれを防ぎ、免疫能を改善すると考えられる。これらの劇的な効果の機序については、今後詳細な検討を要する。またこれらのほか、グルタミン、アルギニン、核酸、などについてもその併用を含め更なる検討が必要である。

参 考 文 献

- 1) 藤崎安明、田代亜彦、眞島吉也、ほか：外科侵襲下の高カロリー輸液におけるアミノ酸及びエネルギー至適投与量の検討。日外会誌、93: 119-127, 1992.
- 2) 田代亜彦、眞島吉也、山森秀夫、ほか：外科患者におけるwhole-body protein turnover-¹⁵N glycine を用いた高カロリー輸液下の測定法。外科と代謝・栄養、18: 403, 1984.
- 3) 田代亜彦、林永規、杉浦敏之、ほか：n-3 高度不飽和脂肪酸を含む対称トリグリセライドを用いた新脂肪乳剤の研究。(1) 血清総脂肪酸構成に及ぼす効果。日本静脈・経腸栄養研究会誌、10: 81-83, 1995.
- 4) 杉浦敏之、田代亜彦、山森秀夫、ほか：横隔膜および骨格筋における構造蛋白の mRNA 発現に対するヒト成長ホルモンの効果について熱傷ラットでの検討—外科と代謝・栄養、29: 151-156, 1995.
- 5) Sugiura, T., Tashiro, T., Yamamori, H., et al: IGF-1 reduced translocation of endotoxin from gut of burned rats receiving TPN (abstract). *Clinical Nutrition*, 14: 65, 1995.
- 6) Alexander J W, Saito H, Ogle C K, et al: The importance of lipid type in the diet after burn injury. *Ann Surg*, 204: 1-8, 1986.
- 7) Hayashi, N., Tashiro, T., Yamamori, H., et al: N-6 fat emulsion increases and N-3 emulsion reduces cytokine production in burned rats (abstract). *JPEN*, 20: 31S, 1996.
- 8) Tashiro, T., Hayashi, N., Yamamori, H., et al: N-6 fat emulsion aggravates and N-3 emulsion improves protein metabolism and immune function (abstract). *JPEN*, 20: 26S, 1996.