

術後、体液代謝管理における 成長ホルモン・Insulin-like Growth Factor-I・ステロイドの影響

大分医科大学麻酔科学教室・集中治療部

吉武重徳、森 正和、水谷明男、新宮千尋、
松本重清、伊東浩司、野口隆之

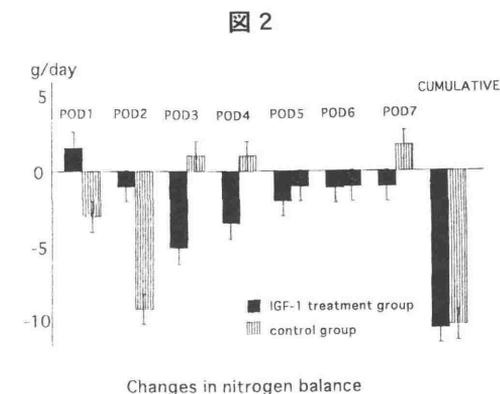
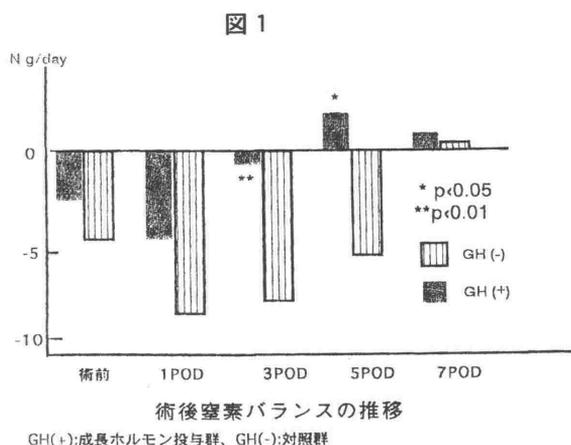
はじめに

手術を含め生体にストレスが加わると、窒素バランスが負に傾き、異化が亢進する。これまで、われわれは、過大な侵襲が加わると考えられる食道癌患者で、一次的食道切除・再建術術後管理において、成長因子作用を持つことから蛋白同化作用のある、最長ホルモン製剤とInsulin-like Growth Factor-I (IGF-I) 製剤、さらに作用機序の異なるメチルプレドニゾロンといったホルモン製剤を投与して、侵襲下における影響を検討してきた。今回、それぞれの薬剤が、術後において、どのように体液代謝管理に関与しているかを検討した。

対象と方法

食道癌患者で、一次的食道切除・再建術を対象とした。術前放射線治療を受けた患者や、糖尿病等の代謝性疾患患者、ステロイド投与中の患者は除外した。各患者からは、インフォームドコンセントを行い当研究の同意を得た。術後は、絶食として、経静脈栄養として、術後3日目以降で30～35kcal/kg、アミノ酸は、分子鎖アミノ酸を多く含むアミノ酸輸液を1.5g/kgに脂肪製剤200kcalを投与した。

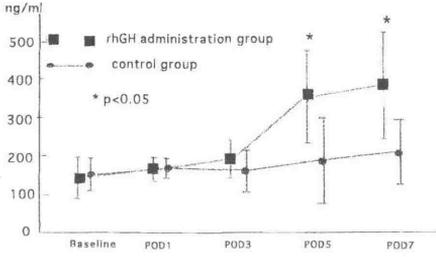
成長ホルモン製剤は、0.4単位/kgを術後5日間、IGF-I製剤は、120 μg/kgを術後7日間、メチルプレドニゾロンは、術前5mg/kgのみの投与を行った。各ホルモン製剤投与における研究期間は、異なるが、それぞれに対照群を設定した。術後窒素バランス、内分泌反応、大腿動静脈アミノ酸較差等で検討を行った。



結果

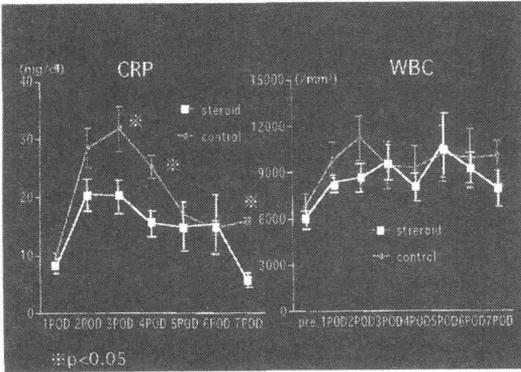
同化作用を有するホルモン製剤を術後異化期に投与した結果、成長ホルモン製剤では、窒素バランスは対照群と比較して、術後3日目より有意差を認めた(図1)。また、大腿動静脈アミノ酸較差において、侵襲下で消耗すると考えられるアミノ酸である、グルタミンや分子鎖アミノ酸で有効性を認めた。しかし、投与中は、高

図 3



Changes in IGF-1 concentration levels of GH treatment and control group

図 4



血糖を認め、対照群と比較し、大量のインスリン投与が必要であった¹⁾。この成長ホルモン製剤投与の研究の結果から、窒素バランスの改善と一致して、血中IGF- I濃度の上昇を認めた(図2)。この成長ホルモン投与の結果から、この製剤の蛋白同化作用は認めるが、同時に副作用を認め、効果発現には内因性のIGF- I濃度の上昇が必須であることが解明できた。このことから、成長ホルモン製剤と同様の蛋白同化作用があり、インスリン作用を有するIGF- I製剤の投与により、成長ホルモンと同様の異化期に対する効果が副作用を減少させて得られることを期待して、IGF- I投与の研究を行った。IGF- I投与の結果、IGF- I投与後に血中IGF- I濃度の上昇を認めたが、術後の累計窒素バランスは対照群と比べて有意差を認めることは、できなかった(図3)。

メチルプレドニゾロン投与では、対照群と比較して、反応性蛋白であるCRPやinterleukin-6が有意に低下していた(図4、5)。またinterleukin-6とinterleukin-10がバランスを保って抑制していることを認めた(図6)。

図 5

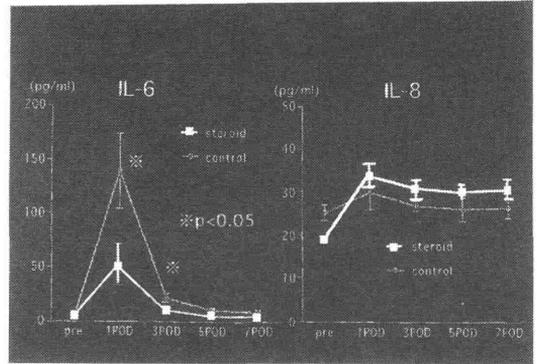
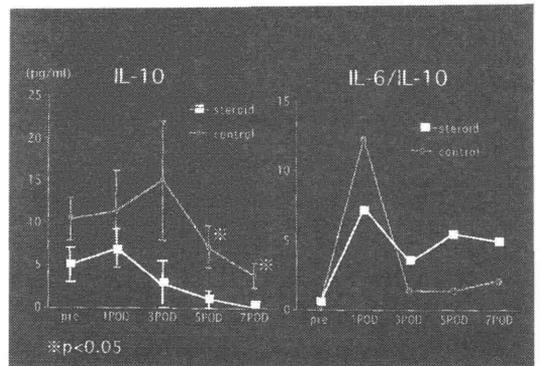


図 6



考察

手術という侵襲後に、窒素バランスが負に傾くという異化期を必ず迎えるが、この窒素バランスのマイナスの程度と期間を如何に減少させるかが、治療管理における目標である。この点で、呼吸、循環管理に加え、栄養面での管理が大きな意味をもってくる。また、消化管手術においては、術後の一時期は、経口摂取ができないため、この意味あいはさらに重要である。遺伝子工学の進歩により、ヒトの内分泌ホルモンの精製が可能となり、ヒトに投与できるようになってきた。このうち、成長ホルモンやIGF- Iは、蛋白同化作用があり、侵襲期の病態に対して、改善効果を認めてきた。このことから、手術後のこれらのホルモンの投与で、窒素バランスの早期の改善を含めた全身状態の改善を期

待して研究が行われた。その結果、成長ホルモンでは、顕著な蛋白代謝改善が認められたが、血糖管理を含め代謝面での副作用が認められた。異なった対象群の報告では、投与量や投与方法の違いはあるが、副作用を認めずにその有効性が報告されてきている^{2) 3)}。欧州での多施設研究では、熱傷患者以外での使用は、効果がないと報告した⁴⁾。IGF-Iも同様に蛋白同化作用を有するホルモン製剤であり、成長ホルモン不応の小人症に有効性を認めているが、成人における手術後の投与では、その有効性は、認めなかった。血中のIGF-I濃度の上昇を認めるにもかかわらず、効果を認められないことから、体外から投与した場合、効果を相殺するメカニズムが作用していることが考えられ、その拮抗する結合蛋白であるIGF-BP1の上昇とその影響が、消化器手術患者を対象とした研究では報告されている⁵⁾。

これら二つのホルモン製剤に対して、ステロイドの術前みの投与は、全く異なる研究であるが、手術侵襲の影響を非常に少なくしていることが考えられた。大腸手術患者に対して、大量のステロイド投与(30mg/kg)では、対照群と比較して、IL-6、CRPや呼吸機能を含め効果を認めている⁶⁾。

以上のことから、手術というストレスに対して、生体への影響を如何に少なくするかという治療目標は変わることがないと言える。体外から薬剤を投与して、そこに修飾を加える場合、対象群、投与量、投与間隔、投与期間、効果の評価、cost/benefitといった多方面からの研究が必要である。

文献

- 1) 吉武重徳、松本重清、野口隆之、他：高度侵襲下にある患者へのヒト成長ホルモン製剤持続投与が糖代謝に与える影響 ICUとCCU 19:1077-1082,1995
- 2) Wilmore DW, Moylan JA, Bristow BF, et al : Anabolic effects of human growth hormone and high caloric feeding following thermal injury. Surg Gynecol Obstet 138: 875-884,1974
- 3) Vara-throbreck R, Guerrero LA, Rosell J, et al: Exogenous growth hormone: effects on the catabolic response to surgically produced acute stress and on postoperative immune function. World J Surg 17: 530-538,1993
- 4) Takala J, Ruokonen E, Webster NR and et al: Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. N Engl J Med. 1999;341:785-92.
- 5) Goeters C, Mertes N, Tacke J, et al: Repeated administration of recombinant human insulin-like growth factor-I in patients after gastric surgery. Ann Surg 222,546-553,1995
- 6) Schulze S, Andersen J, Overgaard H, et al: Effect of prednisolone on the systemic response and wound healing after colonic Surgery Arch Surg 132,129-135,1997