周術期のアミノ酸とビタミンC

埼玉医科大学総合医療センター　宮尾秀樹

キーワード：アミノ酸，ビタミンC，輸液

連　絡　先：宮尾秀樹
〒350-8550　埼玉県川越市鴨田1981
Tel：049-228-3400
E-mail：miyaoh@saitama-med.ac.jp

要　旨

手術中のエネルギー投与はブドウ糖，脂肪（プロポフォール）がほとんどであり，術後は創傷治癒，急性相タンパク，免疫細胞産生等でタンパク需要が急増するにも関わらず，基質であるアミノ酸投与は手術数日後の食事あるいは経管栄養が始まってからがほとんどである．最もタンパク合成が必要な時期にアミノ酸を投与しなければタンパク質の基質供給のために患者自身の筋肉タンパクを分解するしかなく，筋肉タンパクの減少によるサルコペニアが術後の合併症の大きな原因になっている．手術中の体温管理やシバリング防止にアミノ酸が有効である論文は多い．手術中の体温管理にアミノ酸のthermogenesisを刺激することによる体温調節は他の栄養素にはないアミノ酸の特徴である．アミノ酸が「燃えている」事はアミノ酸の代謝が十分に行われていることの証拠である．このような知見を基にthermogenesisだけではなく，栄養管理の面でこの問題にスポットを当てる．周術期のタンパク代謝は異化期というよりは同化期相であることが近年の研究によりわかってきた．欧州静脈経腸栄養学会のThe Early Parenteral Nutrition Completing Enteral Nutrition in Adult Critical Ill Patients（EPaNIC）studyは「Overfeedingはunderfeedingに比べて合併症率が高い」と結論し、アミノ酸もその投与量には注意が必要である．重症患者へのビタミンC大量投与が予後を劇的に改善したという論文が発表され，集中治療領域ではビタミンCが次第に関心を持たれ始めている．ビタミンCは炎症時の好中球の免疫作用により大量に消費され，術後患者も含めた重症患者のビタミンC枯渇は壊血病発症レベルにまで低下しているという報告もあり対策や臨床研究が急がれる．

【アミノ酸の周術期早期投与】

術中のカロリー供給はブドウ糖，脂肪（プロポフォール）が主であるが，手術による創傷治癒，免疫細胞産生や急性相タンパク産生にアミノ酸が使われ，ブドウ糖や脂肪を投与しても基質にはなり得ない．アミノ酸を投与しなければ，供給源は主に筋肉となり術後のサルコペニアから筋力低下による回復遅延，フレイル発症をきたす．アミノ酸投与に関しては術中体温保持や術後のシバリング防止としての論文が多いが，麻酔科からは栄養投与に焦点を当てた論文はない．術後の低アルブミン血症にアルブミン製剤を投与しても多くが熱源となり，タンパク合成に資さない．アルブミン合成には基質であるアミノ酸を投与する事が合目的的であるが，術中から術後早期はタンパク質の異化期でありアミノ酸の早期投与は有害であるという概念が根強い．しかしアルブミン合成率を比較した総説では各研究者が測定した腹部手術患者

Presented by Medical*Online

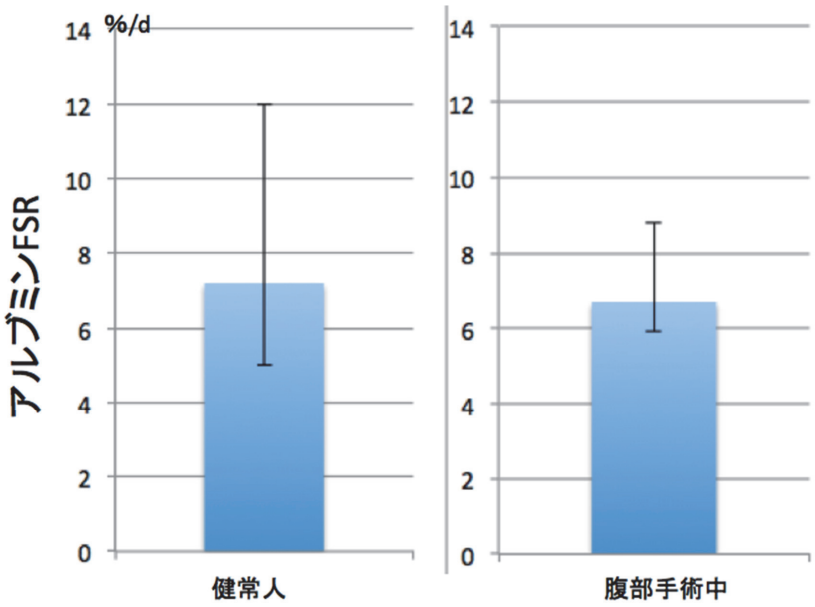

図1　文献1に記載の11論文中の健常人と4論文の腹部手術患者術中のアルブミンFSRの比較（平均と範囲）

FSR＝Fractional Synthesis Rate（血管内アルブミンプールのうち単位時間内に合成されるアルブミンのパーセント）

のアルブミン合成率は健常人とほとんど同じであり，術中もアルブミン合成は行われていることが示されている[1]（図1）．術中アミノ酸を投与して術後蛋白同化への効果を調べた研究では，安静時エネルギー消費量（REE）の50%の糖と同20%のアミノ酸を手術開始より術後第2病日まで投与した群をREEの50%の糖のみを投与した群と比較し，アミノ酸投与は体蛋白の異化を抑制し，大幅な蛋白の同化傾向を示すと結論した[2]．また同グループは術前日からのアミノ酸投与により，術後のアルブミン合成率の著名な上昇を示し，筋肉蛋白分解遺伝子の発現抑制も認めた[3]．また術後の創傷治癒と栄養状態を見た動物実験では維持液中に3%アミノ酸を5日間投与した群で筋肉重量の増加による体重の増加と，筋肉崩壊の抑制，創傷部の張力増加を認めた[4]．このように，周術期早期のアミノ酸投与は蛋白同化を刺激し,サルコペニアを予防し，創傷治癒に有利な手段である．

一方，ICUの重症患者に対するアミノ酸の投与に関しては注意すべき点が多い．モルモット腹膜炎モデルにおける蛋白投与量と死亡率は正の相関を認め，投与蛋白量の増加に伴って，死亡率も上昇し[5]，ソマリアの飢餓患者食餌中蛋白含量と死亡率も同様の傾向を示している[5]．このような事からThe National Institute for Health and Clinical Excellence（NICE）ガイドライン（2006）では重症患者は0.12 g N/kg/d以下をアミノ酸投与量として推奨した[5]．この量はそれまで一般的に重症患者には0.25 g N/kg/dの窒素投与量が推奨されてきたが，その半分の投与量である．長期人工呼吸ICU患者の蛋白投与のタイミングとアウトカムの関係を検討した最近の研究では，低タンパク摂取も高タンパク摂取も死亡率を増加させ，徐々に蛋白投与量をあげていくことを推奨している[6]．このようにICUの重症患者に対する栄養管理は議論のあるところではあるが，外科患者の周術期早期のアミノ酸投与は特に高齢患者のサルコペニアを予防する意味でとても有意義なことである．表1にアミノ酸の周術期早期投与のまとめを示す．

【ビタミンC投与について】

ウィキペディアによると「ビタミンは生物の生存・生育に微量に必要な栄養素のうち，その生物の体内で十分な量を合成できない、炭水化物・たんぱく質・脂質以外の有機化合物の総称である」とある．ほとんどの哺乳類はビタミンCを体内で合成可能であるが，ヒト，モルモット，ある種の

Presented by Medical*Online

表1　アミノ酸の周術期早期投与のまとめ

＊周術期の蛋白合成速度は低くない
＊周術期のアミノ酸投与は蛋白異化を抑制し，創傷治癒を早め，サルコペニアを予防できる
＊重症患者へのアミノ酸投与量は未だ確定的なことは言えないが，過剰投与は予後を悪くする

表2　Outcome and Treatment Variables（文献8より引用）

	治療群（n = 47）	対照群（n = 47）
病院死亡率，No.(%)	4（8,5）	19（40.4）[a]
ICU LOS，中間値，IQR，d	4（3 to 5）	4（4 to 10）
昇圧剤投与期間,平均±標準偏差，h	18.3 ± 9.8	54.9 ± 28.4[a]
AKI患者のRRT率，No.(%)	3 of 31（10%）	11 of 30（33%）[b]
ΔSOFA，72 h	-4.8 ± 2.4	-0.9 ± 2.7[a]
Procalcitonin clearance，中間値%とIQR，72 h	86.5（80.1 to 90.8）	33,9（-62.4 to 64.3）[a]

IQR = 四分位範囲 ; AKI = acute kidney injury; LOS = length of stay; RRT = renal replacement therapy; Δ SOFA = change in Sepsis-Related Organ Failure Assessment score. [a] P < 0.001. [b] P=0.02.

コウモリは合成できないため，外からの摂取が必要である．またビタミンCは強力な抗酸化作用を持つことが知られている．健常人のビタミンC必要量は現在100mg/日であり，1970年代の静脈栄養ガイドラインでもビタミンC必要量は100mg/日であった．術後のビタミンCの必要量を検討した2011年の論文ではビタミンC 100 mg/日と500 mg/日を比較し，100 mg/日の投与では術後6日目までビタミンCの血中濃度は健常人の正常値に達していないこと，酸化ストレスマーカーが増加している事から，静脈内投与は500mg/日が適正値であるとしている[7]．この論文発表当時(2011年）にはビタミンC含量100mg/日製剤しか日本にはなかったが，最近は200mg/日の製剤も増えてきた．

一方,重症患者へのビタミンC投与が劇的な効果を示した論文が2017年に発表された[8]．重症敗血症，敗血症性ショックへのハイドロコーチゾン，ビタミンC，ビタミンB1治療のretrospective before-after propensity-matching studyである．ICU入院の患者を対象に治療群として7ヶ月間ハイドロコーチゾン，ビタミンC，ビタミンB1を投与した重症敗血症，敗血症性ショック47例に対して，対照群としてそれ以前7ヶ月間の重症敗血症，敗血症性ショック対象患者 をpropensity scoreを使用して，交絡を調整した47例で検討している.治療はプロカルシトニン値≥ 2 ng/mL の患者にvitamin C（1.5 g /6 h 4日間），hydrocortisone（50 mg /6 h 7 日間），thiamine（200 mg /12 h 4日間）を投与し，院内死亡率，昇圧剤投与期間，急性腎障害患者の腎代替療法率，ICU滞在期間，プロカルシトニンとSOFAスコア変化量を評価項目として，表2のような劇的な結果を示した．ビタミンC投与量は6,000 mg/日と前述した術後投与量（100 mg vs. 500 mg/日）と比べて，実に12～60倍の投与量である．このような劇的な死亡率や罹患率の改善はどこからくるのであろうか？　重症敗血症の病態では免疫機能が活発に発動することと，強い酸化ストレスが発現している．ビタミンCは強い炎症時に大量に消費される．貪食作用におけるビタミンCの役割は好中球の遊走，貪食作用の強化，

Presented by Medical*Online

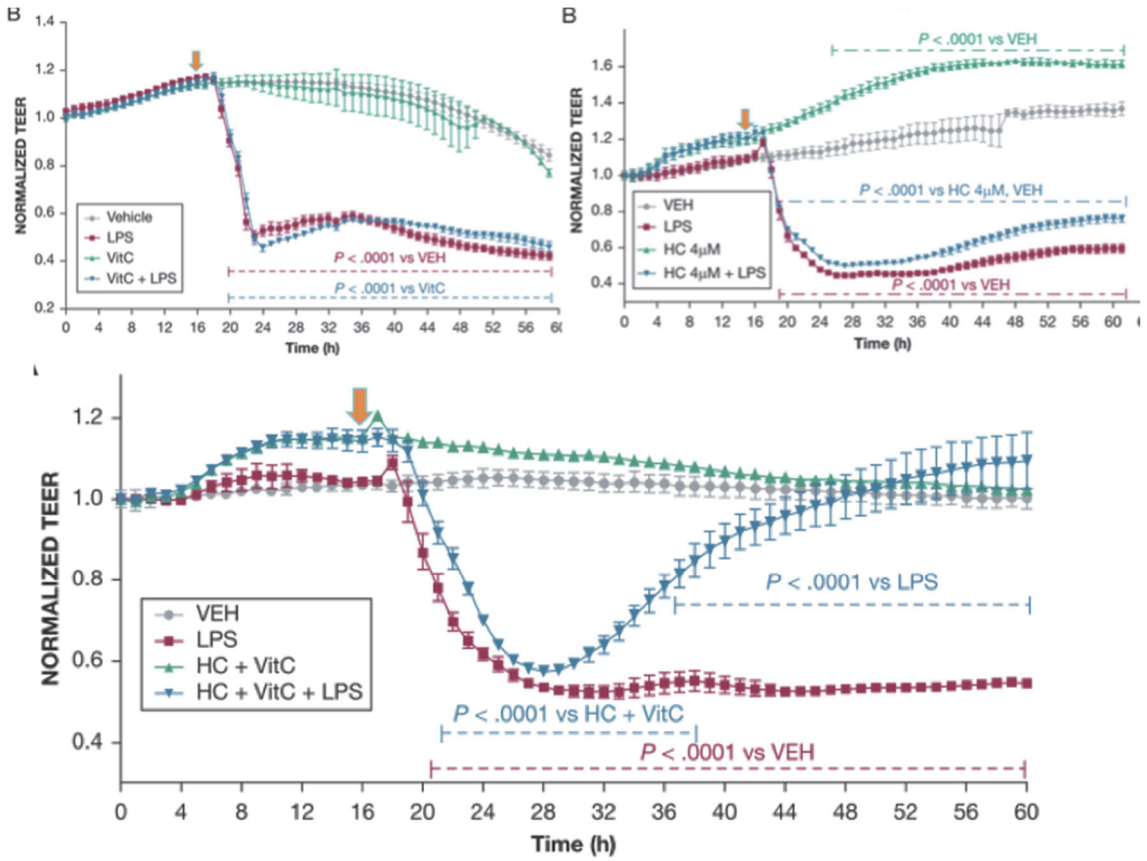

図２　ヒト肺微小血管培養内皮細胞に対する LPS 投与後の Trans-endothelial Electrical Resistance（TEER）の経時的変化（文献 10 より引用）

ビタミン C 単独でも，ヒドロコーチゾン単独でも LPS による透過性亢進を抑制できないが，両剤併用で，血管透過性を復帰できた．
VEH ＝ vehicle（phosphate-buffered saline），LPS ＝ lipopolysaccharide，HC ＝ hydrocortison，Vit C ＝ ascorbic acid

活性酸素産生と殺菌，アポトーシスの制御とマクロファージによるクリアランス，ネクローシスの阻害などに大量に消費される[9]．従って，ビタミンCが枯渇すると，免疫機能が抑制され，酸化ストレスが強くなる可能性が大きい．

同年，同じグループがLipopolysaccharide（LPS）による血管透過性亢進に対するヒドロコーチゾンとビタミンCの効果をヒト肺微小血管培養内皮細胞を使って検討した．ヒドロコーチゾン，ビタミンC，あるいは両方でインキュベートし，その後LPSを投与し，Trans-endothelial Electrical Resistance（TEER）で血管透過性を評価した（血管透過性が亢進すると電気抵抗が下がる）[10]．図2に結果を示すが，ビタミン単独でも，ヒドロコーチゾン単独でも血管透過性亢進を抑制できず，両剤使用により血管透過性亢進を抑制できたと結論している．

一般の外科患者は重症敗血症患者ほど，状態の悪い患者は多くないが，術後の白血球増多や易感染性や酸化ストレス増加を考慮すれば，術中にビタミンCを投与することは，副作用のリスクもない事から，罹患率の低下に寄与するかもしれない．

ビタミンCに関するまとめを表3に示す．

本総説の結論として以下をあげる

＊今後の周術期輸液には栄養輸液としての切り口が必要である

＊アミノ酸製剤の周術期の少量投与に関する予後，罹患率等のさらなるエビデンスの蓄積が必要である

＊Vitamin Cは抗酸化作用が強く，免疫細胞により大量に消費されるため術後患者や重症患者，重症病態の改善に寄与する可能性がある

＊術中輸液としてVitamin C 500mg（＋ステロイド？）含有アミノ酸製剤は興味深い臨床研究のテーマである

Presented by Medical*Online

表3　ビタミンC まとめ

ビタミンCは術後や重症病態でかなり低下している
投与適正量は500mg/日～6g/日まで重症度により異なる
強い抗酸化作用があり,大量に投与しても合併症はほとんどない
ステロイドとの併用により効果発現が期待できそうである

文　献

1）Hülshoff, A., Schricker, T., Elgendy, H., *et al*.: Albumin synthesis in surgical patients. Nutrition 29 : 703-707, 2013

2）Schricker, T., Wykes, L., Eberhart, L., *et al*.: Randomized clinical trial of the anabolic effect of hypocaloric parenteral nutrition after abdominal surgery. Br. J. Surg. 92 : 947-953, 2005

3）Schricker, T., Meterissian, S., Lattermann, R., *et al*.: Anticatabolic effects of avoiding preoperative fasting by intravenous hypocaloric nutrition a randomized clinical trial. Ann. Surg. 248 : 1051-1059, 2008

4）Wada, A., Sonoda, C., Makino, Y., *et al*.: Effects of Parenteral Amino Acid Administration on the Postoperative Nutritional Status and Wound Healing of Protein-Malnourished Rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 64 : 34-40, 2018

5）Stroud, M.: Protein and the critically ill; do we know what to give? Proc. Nutr. Soc. 66 : 378-383, 2007

6）Koekkoek, W.A.C. (Kristine., van Setten, C.H. (Coralien., Olthof, L.E., *et al*.: Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. Clin. Nutr. 4-11, 2018 doi: 10. 1016/j. clnu. 2018. 02. 012

7）Yamazaki, E., Horikawa, M.& Fukushima, R.: Vitamin C supplementation in patients receiving peripheral parenteral nutrition after gastrointestinal surgery. Nutrition 27 : 435-439, 2011

8）Marik, P.E., Khangoora, V., Rivera, R., *et al*.: Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. Chest 151 : 1229-1238, 2017

9）Carr, A.C.& Maggini, S.: Vitamin C and immune function. Nutrients 9 : 1-25, 2017

10）Barabutis, N., Khangoora, V., Marik, P.E., *et al*.: Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. Chest 152 : 954-962, 2017

Presented by Medical*Online