日消外会誌　10(4)：425～435，1977年

外科的侵襲に伴う蛋白質代謝の標識アミノ酸による臨床ならびに実験的観察

久留米大学医学部第1外科教室
猪口　嘉三　　福島　駿

CLINICO-EXPERIMENTAL OBSERVATIONS WITH USE OF LABELLED AMINO ACID, ON THE CHANGE IN PROTEIN METABOLISM FOLLOWING SURGICAL AFFECTION

Tetsuzo INOGUCHI and Takashi FUKUSHIMA
Department of Surgery Kurume University School of Medicine

手術侵襲により生ずる蛋白質代謝状態を見るため標識アミノ酸を用い実験的，臨床的にその生体内分布，消失状態，組織蛋白への移行状態，創治癒，消化吸収などについて検索を行った．この結果，手術侵襲後では蛋白代謝過程は速く，また，糞尿中への排泄も多く，Na/K および K/N の推移からみても異化亢進状態にあると思われるが，一方，tracer による観察からすると術後早期より一部では同化機転がすでに始まっており，投与蛋白の創治癒への参加もみられ，手術侵襲後の時間経過とともにその利用率が高まることにより，術後早期でも protein score のよい蛋白質投与は有意義なものと思われる．

索引用語：手術侵襲と蛋白質代謝，Autoradiography，筋蛋白同化過程，Special diet，消化吸収

はじめに

生体に過剰な手術侵襲が加われば蛋白質代謝は大きく変動する．副腎皮質ホルモン分泌の増加を軸として，異化傾向，体蛋白の崩壊が術後数日間続き，摂食の制限，腸運動不全，消化液分泌不足による消化吸収能の低下と相俟って，窒素平衡は負となり，著しい体力の消耗を招く．この時期に投与された蛋白質が良く体蛋白として利用され同化されるか否かは疑問の多いところである．従来，術後の栄養管理について種々の研究，工夫が積み重ねられてきた．当教室においては1964年以降，術後の栄養管理の向上を企図し，手術侵襲後の病態と糖質，脂質の消化吸収，さらには術後病態食についての研究を行ってきた．今回は術後の蛋白質代謝を中心に経口投与された蛋白質が生体内でどのように取り込まれて分布し，また代謝されてゆくかを標識アミノ酸を用いて臨床的，実験的に追跡し，術後の蛋白質投与がどのような意義をもつかを検討し，いささかの知見を得たので報告する．

I　基礎的研究

標識アミノ酸を経口投与し，その消化吸収状態，生体内取り込み分布，体外への排泄状態を経時的に autoradiography で検討した．また，投与されたアミノ酸が創治癒に参加するかどうか，また，筋蛋白に取り込まれ同化するか否かについて検討してみた．併せて投与アミノ酸の糞尿中排泄状態についても観察した．これらの成績を通じて，術後の異化と同時に同化過程への移行がどの程度行われているかを観る目的で実験を行った．

I-1　実験材料および実験方法

I-1-1　実験材料

実験動物として35.0±2.5gr の ICR 系マウスの雄を用いた．雌は性周期のため性ホルモンの影響を受けやすく，時期的代謝変動幅が大きいことや，手術侵襲に対する反応が小さいといった理由により雄を使用したのである[1)2)]．

術後の蛋白質代謝の一面を見るため標識アミノ酸

を用いて観察した．主に用いたものは ^{14}C-Leucine と ^{14}C-Methionine である．非糖原性アミノ酸であるleucineは比較的エネルギー源として消費され難く，術後早期に変動するといわれている varine, isoleucine などの中性アミノ酸分画とともに代謝過程を見るのに適している[3)4)]．

^{14}C-Leucine は体重当り0.1μci を細いチューブにて胃内に緩徐に注入した．一方，創治癒の観察には含硫黄アミノ酸である ^{14}C-Methionine を tracer として実験を行った．

I－1－2　実験方法

小動物に一定の手術侵襲を加えることは，甚だ困難である．従来，飢餓，火傷，骨折，手術操作などが，その手段として用いられているが，著者らは瀬戸[2)]，上野[5)]らの腹腔内撹拌，摩擦法を採用し，一定の手術侵襲になるよう工夫した．すなわち，撹拌は1分間80回の割合で2分間正確に行った．このほか，開腹と虫垂切除を加えた場合についても検討した．この際では，主に創治癒過程における遊離アミノ酸の利用状態を観察した．すなわち，300gr 前後の Evans 系ラットの雄を用い術後72時間目に^{14}C-Methionine 10μci をチューブにて胃内に投与した．

I－2　Autoradiography による観察

手術侵襲後に投与されたアミノ酸がどのように吸収され分布し，また排泄されてゆくかを経時的に観察した．

I－2－1　実験方法

マクロ autoradiography（以下 ARG と略）作成は，^{14}C-Leucine 投与後経時的（30，60分，3，5，7，12，24時間，2，3，5，7，10日）に屠殺し，剃毛後7.5％ carboxy methyl cellulose を眼，鼻孔，肛門，陰茎などに塗布し凍結ホルダーに固定し，ドライアイス・アセトン中に入れ瞬時に凍結（－78℃）させ，その後，低温下（－20℃）に乾燥固定した．ARG 作成は Ulberg[6)]，松岡[9)]らの方法に準じ，凍結マウスを7.5％ carboxy methyl cellulose で包埋後これを再凍結させた．凍結ブロックをミクロトームにて平滑にしたのち，サロテープ RI 50（マウス用50mm×200mm，久光製薬 K.K. 製）を試料面に貼付し，試料台を滑走させ，体軸方向に厚さ40μ の連続切片標本を切り出し，低温下（－20℃）にて3～4日間乾燥固定した．乾燥後は試料面に5μ のルミラー膜を貼付し，カブリ防止と試料保存のための処理をする．次に暗室内にてサクラ X-Ray フィルム（工業用）タイプNを試料面に密着させ遮光カセットに入れ，これを密封し中に少量の乾燥剤を入れて低温下（－4℃）にて8～10日間露出感光させた．現像はコニドールXで20℃4分間，定着はコニフィクスで15分間，水洗後に乾燥させてマクロ ARG を得た．

本法によれば一度に多くの臓器への分布が相対的濃度という形で表現されるので生体内分布とその後の喪失状態を経時的に観察できるという利点がある．ARG の読み方，すなわち，黒化度の表現に関してはいまだ適当な方法は見当らない．現在までに写真濃度計，densitometer などにより黒化度測定が試みられている[8)]．今回は識別し易い反転印画にて ^{14}C-Leucine の取り込み状態を観察した．

I－2－2　実験成績

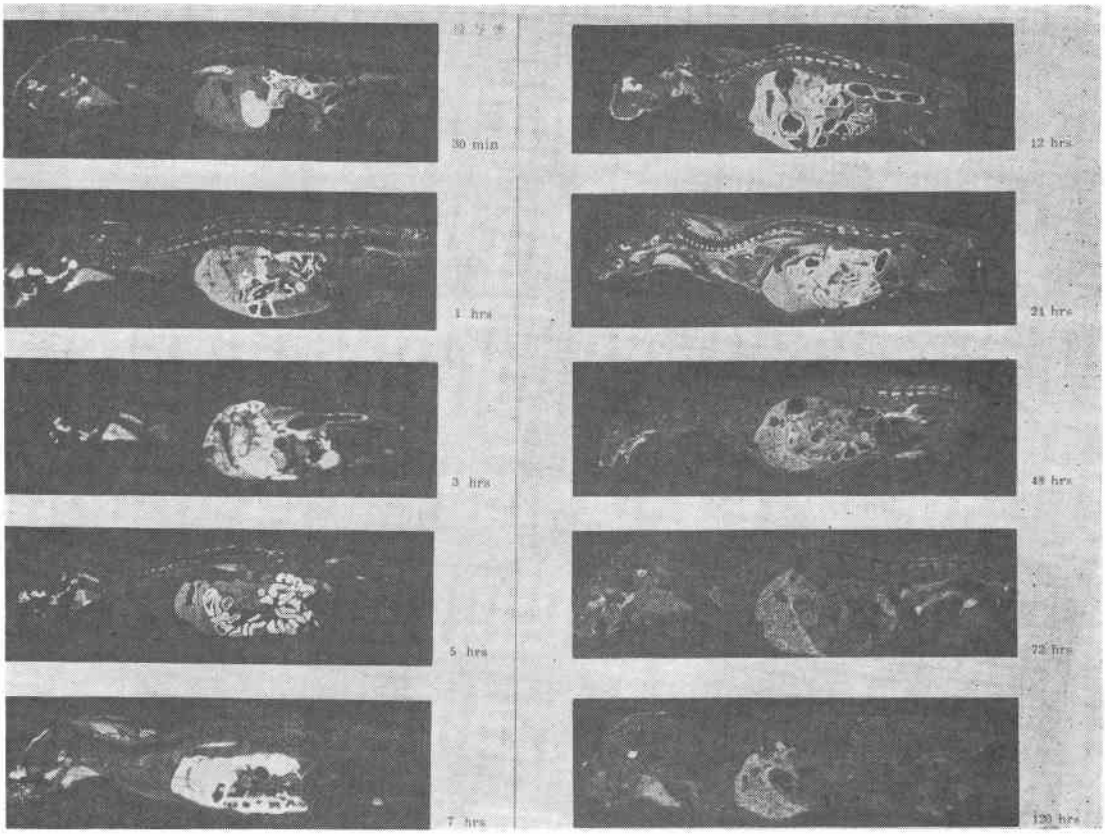
I．標識アミノ酸の生体内分布（図1，2）

術後20～24時間目のマウスを対象とし RI 投与後30分の所見をみると，対照群と同様に涙腺，膵に最も強い活性を示しているが，肝，唾液腺にもすでに取り込みがみられる．60分後では，涙腺，膵，腸管粘膜，肝，骨髄の順に活性の強さを観る．とくに肝でのそれは対照群に比べかなり高いものとなっている．投与3時間後になると肝での取り込みは最高となり，次いで腸管粘膜，涙腺，5時間後では腸管粘膜の取り込みは依然として顕著であるが，肝，骨髄，唾液腺，涙腺などがそれに続いている．対照群では，投与後3時間目の肝では取り込みはみられるが，手術侵襲群ほど顕著でない．これが最も顕著になるのはやや遅れて7時間目頃からである．

手術侵襲後24時間を経過した後（27～32時間）のマウスを対象とした場合，RI 投与7時間および12時間の所見では，腸管粘膜，涙腺の放射能活性は著変ないのに比べ肝での活性はやや低くなってくる．そして生体内全体としてほぼ均等となってくるが，対照群でこの状態になるのはもっと遅く投与後24時間目である．投与後7～12時間目にみられた肝，腸管粘膜，骨髄，涙腺，brown fat の選択的活性はこの時期にはみられない．

投与後48～72時間目になると対照群では生体内残留率はやや低下しているが，肝での活性は他の臓器に比べやや優位を示している．さらに，5日後では，涙腺，唾液腺，肝，睾丸の一部を除いては放射能活性が低下し，7日後では，腎，肝，唾液腺のわずかな活性をみるのみであり，10日後になるとマウス自体の体型までも識別できなくなる．これに対し，手術侵襲後2日目の動物でみた投与後24時間の所見では，腹腔内臓器の放射能活性の低下がみられる．さらに投与後48～72時間目では，ともに

図1 ^{14}C-Leucine 投与後の Autoradiography（対照群）



生体内残留率の低下が明らかとなり対照群よりも活性の低下が強い．5日以降では次第にマウスの体型さえも失われてくるがその残留は依然として続く．

以上を要約するに対照群では，投与された^{14}C-Leucineは3時間後位より代謝が活発となり7時間でピークに達し，12～48時間で生体内分布を完了し，以降漸減して7日頃を境に生体内より完全に失われていくように思われる．これに対し，手術侵襲群では，その代謝過程は速く，投与後3時間で肝ではピークに達し，7～12時間で生体内分布をほぼ完了し，その後漸減していくが活性の残留は続く．しかし，その消失状態は対照群より速い．これは摂取蛋白の異化排泄が速いためであろう．

2．創傷部への取り込み状態

図3に示すように手術侵襲群の投与後5日目の腹壁創部に^{14}C-Leucine の活性が出現しており，7日後の ARG でも同部に放射能活性がみられた．さらに虫垂切除を行ったラットに72時間後^{14}C-Methionine を投与し4日目に屠殺，腸管縫合部を周囲臓器とともに切除し ARG を作成した．図4は創癒合部への^{14}C-Methionine 取り込みの良いことを示している．

I-3 ^{14}C-Leucine の筋蛋白への取り込み状態

手術侵襲により体蛋白の異化が亢進することは前述したが，異化作用の亢進は筋肉を主体とする体組織蛋白，すなわち，carcass protein におこるといわれている．そこで著者らは筋蛋白について ^{14}C-Leucine の取り込みを paper disc 法[9)10)]で検討してみた．

I-3-1 実験材料および実験方法

実験動物および手術侵襲の加え方は1—1に述べた通りである．^{14}C-Leucine は体重当り0.5μci 投与した．投与方法は術後病日別，すなわち，第1，2，3，4，5，7病日別にそれぞれチューブ投与し，各病日別に1，3，6，12，24，48，72，120時間毎にそれぞれ屠殺し，両側大腿筋を試料とした．

筋蛋白への ^{14}C-Leucine の取り込み状態は paper disc

図2　^{14}C-Leucine 投与後の Autoradiography（手術侵襲群）

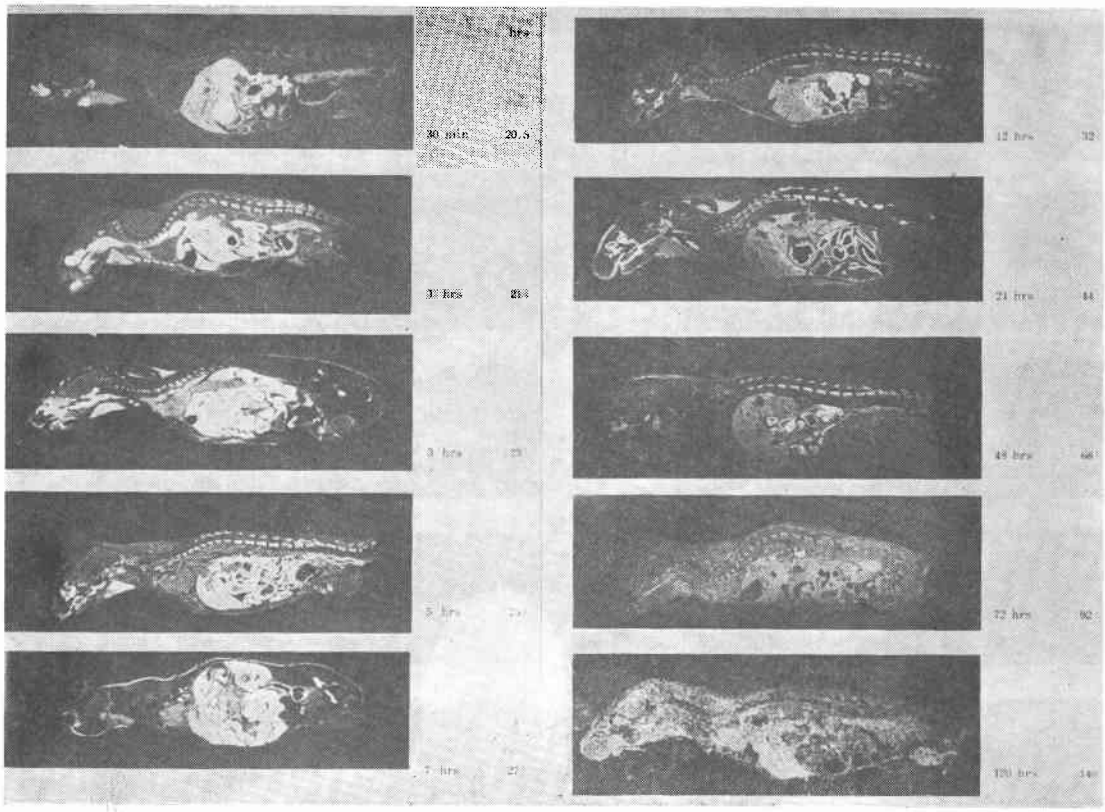
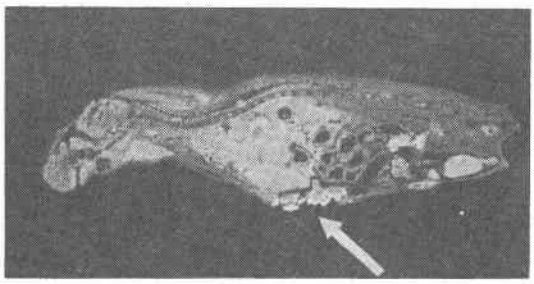


図3　^{14}C-Leucine 経口投与後のAutoradiography



術後5日目の腹壁創への取り込みを示す

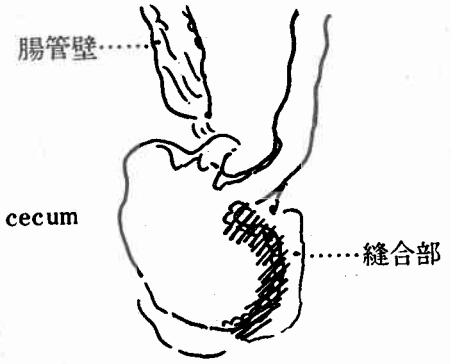
法によって行った．特殊な濾紙上に蛋白沈澱を付着せしめ濾紙ごとシンチレーター中で測定するこの方法は，1957年 Rocayrol[11] により始められ，その後 Mans と Novelli[12]や高橋[13]らにより蛋白質，核酸の研究に用いられている．

大腿筋を採取し血液成分を除去後ホモジナイズし，0.1N. NaOH で処理した membrane filter 50に滴下し，赤外線ランプにて乾燥後この disc を5％ TCA で2回洗浄し，再び乾燥後100％トルエン溶液10ml のバイアルに入れ Beckmann の液シン測定装置で測定し筋1gr 当りの cpm として表わした．

I－3－2　実験成績（図5）

術後第1病日に投与した場合では，投与後3時間目にかけて徐々に増加し，48時間目に最高値を示し以降漸減する．一方，術後第2，3，4病日投与群では，これといささか趣を異にしており ^{14}C-Leucine の筋蛋白同化の最高値に達する時間はやや遅れ72時間目にあり，山型を呈する対照群の経時的パターンと異なる．両者に共通するのは，72時間値がほぼ同一であるという点であろう．術後第5，7病日目に投与した群では，対照群の経時的パターンとほぼ類似の傾向を示す．すなわち，術後早期では，投与アミノ酸の利用は充分ではないが，各群ともに3時間より48時間までに徐々に上昇して48～72時間でピークを示し，72時間以降減少の傾向にある．しかしながら術後第5，7病日位になると対照群とほぼ同様の同

図4　^{14}C-Methionine による Autoradiography（腸管縫合部の取り込み像）



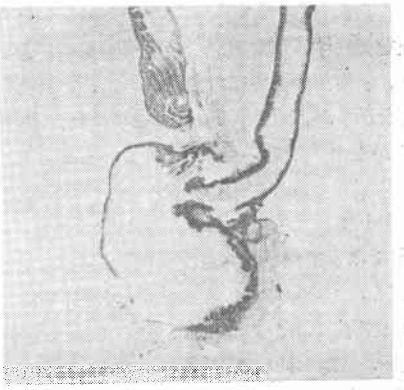


図5　投与 ^{14}C-Leucine の筋蛋白への取り込み状態（Paper disk 法による）

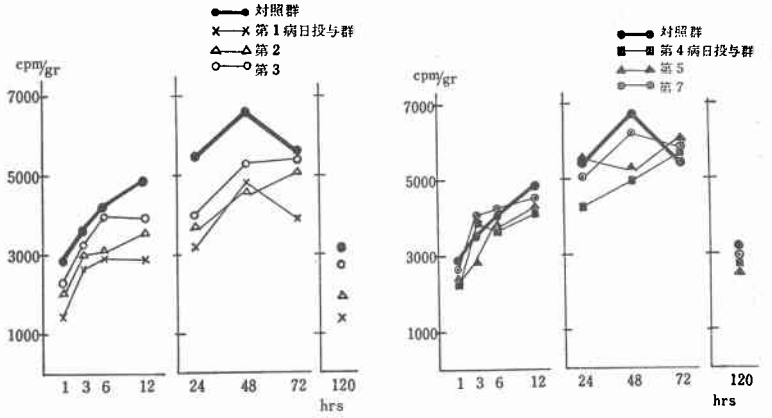
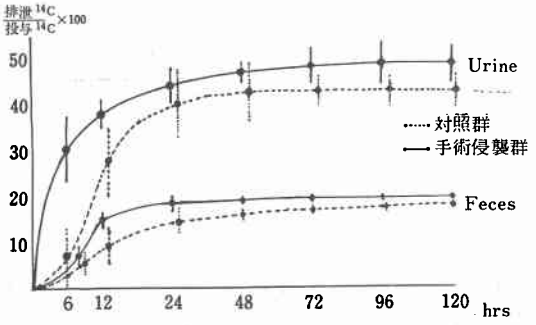


図6　^{14}C-Leucine 経口投与後の糞便中累積排泄率



化傾向がみられる．

I-4　^{14}C-Leucine 糞尿中累積排泄率

I-4-1　実験材料および実験方法

実験動物および手術侵襲の加え方は1—1に述べた通りである．^{14}C-Leucine を体重当り0.1μci チューブ投与し，各群を代謝ケージに入れ，尿，糞を別々に6，12，24，48，72，96，120時間毎に一定量採取し各々その1ml をシンチレーター（ppo 7.0gr, popop 0.3gr, dioxane 1L, naphthalene 100gr）10ml のバイアルに入れ Beckmann の液シン測定装置で測定した．

I-4-2　実験成績（図6）

手術侵襲群の尿中排泄率は投与後6時間で早くも30%に達し，12時間で37%，24時間で44.5%，その後ゆるやかとなり5日間の尿中累積排泄率は約50%となった．一方，対照群ではかなり遅れて排泄が始まる．すなわち，6時間では7%であるが，12時間目頃より排泄量の増加がみられ27%，24時間値38%となり5日間の尿中累積排泄率は約40%となった．

糞便中累積排泄率をみると12時間後では対照群に比べ

高いが，両群ともに5日間の総排泄率は17～18%である．

以上を要約するに対照群での糞尿総累積排泄率は58%であり，手術侵襲群では67%であった．これは術後の異化傾向を示すが，また，同時に投与された ^{14}C-Leucine の33%が生体内に残留同化されていることも示している．

I-5　小括

ARG では手術侵襲群の蛋白質代謝過程は対照群に比べて速く，^{14}C-Leucine 投与後7～12時間で生体内分布がほぼ完了し，その後漸減しその経過も対照群に比べて速い．しかし同時に放射能活性は永く残る．同様に ^{14}C-Leucine の糞尿中累積排泄率でも術後24時間までの代謝排泄は速いがその後は横這い状態が続く．これを ^{14}C-Leucine の筋蛋白への取り込み状態からみると術後第2～4病日より既に同化が開始されていることが窺われる．しかし，その時期は対照群よりもやや遅れる．創傷治癒部への標識アミノ酸の取り込み状態からもほぼ同様のことが窺える．

II　臨床的研究

術後早期では，組織蛋白の崩壊に伴う強い異化期にあり N-balance も負を示す．この時期での蛋白質投与の意義については賛否両輪が繰返されてきた．しかし，現在では，チューブ栄養や中心静脈栄養などの手段を用い，術後早期よりの栄養管理が広く行われている．しかし，投与カロリーや投与蛋白量の増加が生体内同化利用に必ずしも結びつくとは断言出来ない．手術侵襲の大きいと思われる食道癌症例を主な対象とし，この間の事情を検討してみた．

II-1　研究対象および研究方法

食道癌45例を主な対象とし，^{131}I-RISA を tracer とし，術後早期の蛋白質の消化吸収を血中濃度，糞尿中累積排泄率を測定し観察した．術前は経口，術後はチューブ投与で術後24時間後に投与した．採血は投与後30分より始め48時間目まで経時的に行い，また，導尿カテーテルにより経時的に96時間まで尿量測定し，その内5mlを試料に供した．糞便は，投与後72時間の糞便を全量蓄便し試料とした．

測定には well type scintillation counter を使用し，投与 cpm に対する比放射能として表現し，血中濃度，糞尿中排泄率を求めた．このほか，脂質の消化吸収状態は ^{131}I-Triolein を tracer として糞便中排泄率から観察し，術後の蛋白質の消化吸収状態と比較した．

なお，対象症例を嚥下食物が十二指腸を通過するものをビルロートI法型（胸腔内食道胃吻合，胸骨後食道胃吻合，胸壁前食道胃吻合，食道一結腸一胃吻合）と通過しないものをビルロートII法型（胸腔内食道空腸吻合，腹腔内食道空腸吻合）の2群に大別し比較検討した．

術後の異化排泄状態は N-balance および Na/K で推測した．

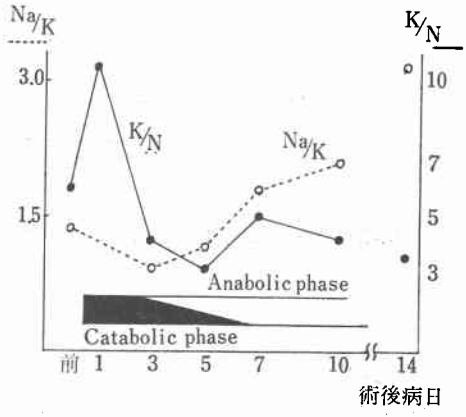
術後チューブ栄養に用いた半消化体としては当教室で試作した special diet を用い術後普通食投与群と比較し，術後の N-balance に及ぼす影響について観察した．special diet の特徴は術後の anabolic phase に必要となるアミノ酸のうちいくつかを選び Rose[14] の比率に一部添加し protein score を高いレベルに維持出来るように工夫されたものである．このほか，脂質には MCT が主に用いられており，全カロリーの35%を占めるように作られている．

II-2　成　績

II-2-1　尿中 K/N および Na/K

術後尿中 K/N および Na/K の推移を図7に示す．K/N は術直後より急激に上昇し第4～5病日でほぼ術

図7　術後の異化期（尿中 K/N, Na/K）

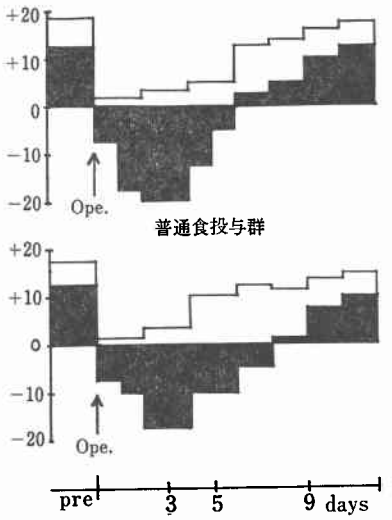


前値に戻る．術後は体蛋白の崩壊により尿中排泄窒素量も増加するが，細胞内電解質であるKの排泄はさらに多く，術後第2～3病日が catabolism の最盛期であることを示している．Na/K は術後低値を示すが，術後第1週間目頃よりほぼ正常に復してくる．

II-2　N-Balance

術後の尿中排泄総窒素量は第3～5病日で最高値に達する．発熱や合併症を伴ったものでは第10～14病日に至ってもなお高値を示すものもあった．この時期における

図8　N-Balancepattern
Special diet 投与群



N-balance を図8に示す．図の上段は special diet 投与群（チューブ栄養）で下段は普通食投与群である．後者の場合では，N-balance が正に復するまでに6～8病日を要しており，special diet 投与群では，術後平均第5病日頃から正に戻る．成績は少なめの投与量でありながらなおかつ，正に移行していることを示している．

Ⅱ-2-3　RI 投与後の血中濃度

術前の症例（対照群）では，投与後30分で16.5%，1時間で18.2%とピークに達し，それ以降は漸減してゆく．これに対し，術後の症例では，最高値に達するまでの時間がやや早い．即ち，投与後30分で17.5%にまで達し，それ以降の経時的減衰曲線は対照群よりも急峻である．しかし，6～7時間以降は対照群と同様に横這い状態に移行する（図9）．

Ⅱ-2-4　尿中および糞便中排泄率

尿中累積排泄率をみると，術後の症例では3時間で20

図9　^{131}I-RISA 血中濃度

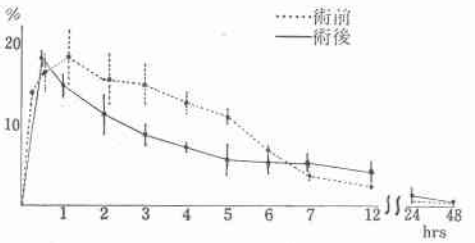


図10　尿中 ^{131}I-RISA 累積排泄率

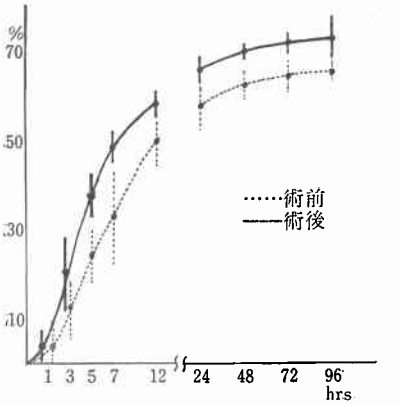
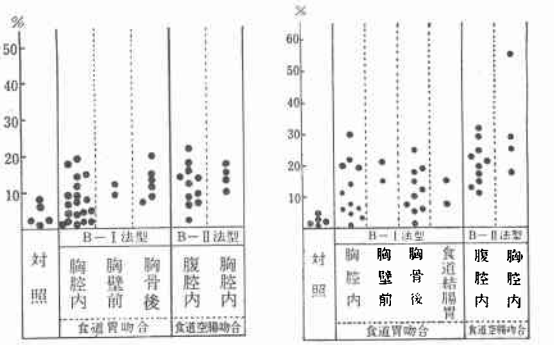


図　11
^{131}I-RISA 糞便中排泄率　^{131}I-Triolein 糞便中排泄率



%，7時間値48%と約半数が排泄され，24時間で65%に達し，その後排泄量は減少し，なだらかなカーブを描く．96時間の累積排泄率は72%であった．これに比べて術前の症例では，5時間値24%，12時間値50%，24時間57%となり，96時間の累積排泄率は67.5%であった（図10）．

次に糞便中排泄率は図11に示す．時により下痢をみた症例では高値を示すものもみられたが，一般的に術後の蛋白質の消化吸収は良好で4.79±5.23%であった．これは術式別，再建コース別でも大差をみない．これに対し，^{131}I-Triolein のそれは余り芳ばしくなく19.42±4.2%であり，蛋白質の消化吸収と比べて対象的であった．

Ⅱ-3　小括

術後早期に摂取された蛋白質の代謝過程は速い．術後の N-balance および Na/K の推移からみても Moore[15] らの云う異化亢進状態にあると思われるが，一方，protein score の良い蛋白質投与は N-balance の正への回復を早

めるように思われる．また，RI の尿中累積排泄率からみても，24時間以降はなだらかなカーブを描いている．このほか，糞便中排泄率の良好な結果より手術侵襲後の時間経過とともにその利用率も亢まっていると思われる．

III 総括ならびに考案

手術侵襲により生ずる生体の蛋白質代謝の変動に関する報告は数多い．1930年 Cuthbertson[16] が骨折の際の窒素出納を研究して以来，手術侵襲後では N-balance が一過性に負を示すことが認識され，また，Selye[17]の alarm reaction の考え以降，下垂体副腎系機能との関係が把握されるようになり，その後，Moore[18]は術後の生体反応を4相に分け，N-balance が負を示す時期，術後7～10日間を副腎皮質機能の亢進として捉えた．さらに，Cole[19]，Eliel[20]らは臨床的に外科侵襲に伴う尿中電解質や窒素排泄と副腎皮質機能亢進との関係を明らかにした．一方，Schoenheimer, Rittenberg[21]は^{15}N による組織蛋白へのアミノ酸の取り込みを観察し，組織蛋白が代謝的に活性であることを報告し，蛋白質代謝が同化と異化の2つの異なった立場から把握されるようになった．冒頭にも述べたように，手術侵襲による異化亢進時期に投与摂取した蛋白質がよく体蛋白として同化されるか否かは疑問の多いところである．従来，この異化反応の軽減，異化期の短縮を目的として種々の研究，工夫が講じられており，例えば，蛋白同化ステロイドおよびビタミン B_{12} の使用やアミノ酸輸液による静脈栄養法などについては数多くの報告がみられる．しかし，それらは窒素出納法，あるいは血中，尿中の蛋白，その代謝産物でみたものなどが多く，直接に蛋白代謝系について検討されたものは少ない．一方，アミノ酸を analyse してみる方法は優れた手段ではあるが，体蛋白のアミノ酸とを区別して観察することはできない．この点 tracer を用いる方法は，投与アミノ酸がどのように異化，また同化されるかを観るのに有利な手段であると思われる．

さて，外科侵襲と蛋白質代謝の関連について1955年 Sterling[22] は ^{131}I-Albumine を tracer として用い，健康人8例の albumine 半減期が平均11日であるのに比べ，術後患者では4.6～7.3日と著しく短縮していることを報告した．われわれが行った手術侵襲後の ^{14}C-Leucine 尿中排泄状態からみても術後の代謝排泄は速く，異化亢進状態にあることが窺える．臨床例でみた尿中排泄Kや総窒素量の増加もこれを裏付けている．しかし，一面 ^{14}C-Leucine の尿中への代謝排泄は術後24時間までは速いが，それ以降は排泄が低下し横這い状態が続き，投与 RI の約30%近くが生体内に永く残留した．また，この事実は ARG の手術侵襲後の生体内分布とその代謝排泄からも窺われる．すなわち，投与 RI の大半は7～12時間までは生体内にあるが，それ以降徐々に減衰していく．しかし，同時に一部では組織蛋白に同化されたと思われる陰影の残存が続く．これは術後異化期に同時に平行して行われる同化傾向の一面を示唆していると思われる．また，ARG でみた手術侵襲後の肝への ^{14}C-Leucine の取り込みはまた特徴的である．非侵襲群で投与後24時間目に最高に達するのに比べ，手術侵襲群では，投与後3時間ですでに最高の取り込みに達し，7～12時間まで続く．これは術後早期でも肝での蛋白質代謝は活発であり，同化への過程を踏んでいることを示していると思われる．このことは，^{15}N 標識アミノ酸を用いて手術侵襲との関係を調べた Fritz[23]，瀬戸[2]，上野[5]，さらに ^{14}C-Leucine を用いた鏡渕[24]らの実験成績とも一致している．林田[25]らは ^{15}N グリシンを術後患者に投与し，その血中濃度，尿中排泄量の変化から，術後は体蛋白の異化亢進とともに同化も盛んに行われ，その同化過程に抑制はないものと考えた．また，ラットを用いた実験から手術侵襲群では正常群に比べ，肝蛋白中の ^{15}N 濃度が高く，筋蛋白中の ^{15}N 濃度の低いことを報告している．さらに，林[26]らは ^{32}P を用い熱傷後の肝および骨格筋の ribosom RNA 分画の取り込みを実験的に検討し，一般に外科侵襲後では早期に肝での同化機転が発動すると考えた．

次に手術侵襲後の筋蛋白への標識アミノ酸取り込みについて瀬戸[2]は投与後48時間で最高に達するといい，鏡渕[24]は術後第1，3病日までは取り込みが低下していると報告した．一方，関矢[27]によると実験的に比較的早期より経口摂取を始めたラットにおいて術後筋蛋白への ^{14}C-Leucine 取り込み低下はみられず，術後異化の主役と思われる副腎皮質ホルモンを投与しても食餌投与群では筋蛋白取り込み低下はみられず，むしろ軽度の取り込み増加がみられたとし，また，林[26]によるとラットの骨格筋組織においては熱傷後も soluble-RNA, ribosom RNA への ^{32}P の取り込みに差はなかったと報告している．われわれは術後病日別に ^{14}C-Leucine を投与しその推移を観察したが，術後早期ではやはり ^{14}C-Leucine の筋蛋白への取り込みは芳ばしくなく異化亢進が窺えるが，術後予想外に早く，従来 catabolic phase と思われていた第2～3病日で既に取り込みが行われており，第5～7病日では非侵襲群と同様な経時的取り込みがみら

れた．但し，対照群で筋蛋白への取り込みが48時間目で最高に達するのに比べ，術後の場合はやや遅れ72時間目である．すなわち，同化過程の時間的延長がみられる事を指摘しておきたい．

次に術後異化期における蛋白質代謝と栄養補給の関係については Person[28]，Fritz[23]らの云うように組織蛋白異化作用を持つ ACTH あるいは副腎皮質ホルモンを投与して外科侵襲後の生体反応をみることができる Silber[29]らはコーチゾンを投与したラットで尿中排泄窒素の増加と体重減少がみられたが，同時に肝蛋白量増加や血清アルブミンの上昇もみられると述べ，Goodlad[30]は食餌投与によるカロリー，蛋白補給の如何に拘らずこの変化が起こるとした．これに対し Abott[31]は臨床的に術後の変化を電解質代謝および N-balance について検討し，手術侵襲の術後代謝反応に及ぼす影響よりは，術前の状態，性，年齢，術後合併症の有無との関係を重視した．また，彼が特に指摘している点は，術前後の栄養管理の重要性であり，副腎皮質ホルモン投与の実験結果から，術後代謝に際しては副腎皮質を始めとする内分泌系が主役ではなく，これらは術後の代謝反応のメカニズムにすぎず，術後の栄養補給が最も重要であることを強調している．

次に術後の創傷治癒に及ぼす投与蛋白質の意義についていささか考察を加えてみよう．

この方面に関し古くは組織学的な考察が行われ，1930年以降では生化学的研究が行われるようになり，さらに Howes ら[32]のように物理的な創抗張力の測定結果から，これを証明したものもある．さらに創傷組織の再生に利用される蛋白質はその組成や種類によって異なると考えられ，最近ではアミノ酸組成の分析にまで及ぶようになった．すなわち，チスチンやメチオニン投与による創治癒促進といった合目的なアミン酸添加による治癒率増加が期待され始めた．また，Peacook[33]によれば，創抗張力と collagen の関係について collagen と線維が互いに交錯する，いわゆる cross-linking の形成が抗張力を保つのに必要であるという．また，渡辺[34]はラットを8種類の必須アミノ酸のうちどれかを欠除した食餌，例えば phenylalanine, varin, lysine, methionine を欠いたもので飼育すると受傷後5～10日にかけて抗張力増加の悪いことを報告した．また，胃腸吻合部の治癒過程について北島[35]は微細血管構築像，組織学的，生化学的観察をもとに，その治癒には5～7日間を要し14日で完成すると述べている．このほか，創傷治癒をミクロ ARG を用いて観察した武村[36]の報告がある．すなわち，吻合創肉芽組織では術後3日目頃より線維芽細胞および毛細血管内皮細胞に著しい ^{3}H-Thymidine の取り込みが認められ増殖が旺盛であるが術後2週目になると殆どみられなくなると記載している．われわれのマクロ ARG による所見でも術後5日目頃には腹壁創部に明らかな ^{14}C-Leucine の集中がみられた．さらに，腸管縫合部の治癒過程に利用される状態を ^{14}C-Methionine で観察した結果でも充分な取り込みがみられた．このことから術後早期の蛋白質投与は価値あるものであり，創治癒に利用されていると推測したい．教室の矢原[37]は創治癒への状態を組織学的に，また，tension meter を用いて物理学的に検討し，同様な見解に達している．

次に術後の蛋白質の吸収及び排泄について簡単にふれておこう．

食道癌術後の症例で観察した投与蛋白の吸収は速く，^{131}I-RISA の血中濃度は30分でピークに達し，以降漸減し7時間目より横這い状態が続く．血中濃度の最高に達する時間が対照例に比べやや速いのは経管投与によるためと思われる．また，^{131}I-RISA の尿中排泄曲線からみると投与後24時間までに65％に達しており，動物実験で確かめた ^{14}C-Leucine の24時間までの糞尿中累積排泄率44.5％と同様に術後早期ではその排泄率の著しいことが窺われる．これは主に体蛋白の異化亢進によって招来されたものであろうが，このほか，投与アミノ酸がそのままで排泄されたものや，蛋白合成に関与せずエネルギー源として消費されたものも含まれていると思う[38]．食道癌術後4日までの総累積排泄率でみると，投与 RI の72％まで達しており，一方マウスの術後でみた ^{141}C-Leucine の総累積排泄率では67％であった．ただここで見逃してならないのは投与 RI の約30％近くが異化期にある生体内になお残留している事実である．これは前述した術後早期の筋蛋白同化の成績と併せ体蛋白再生に一部利用されているものと考察したい．

術後の消化吸収に関する研究は数多い．食道噴門癌術後の蛋白吸収状態について中山[39]は腹腔内および胸腔内吻合のいずれでもその吸収率は75～76％であるとし，赤倉[40]らは腫瘍占居部位別，術式別にチューブにて高蛋白流動食投与を行い，食道癌術後の蛋白質の吸収率は85.5～87.6％であったとし，また永田[41]は後縦隔経路食道再建術々後の蛋白質消化吸収に関し，その糞便中排泄率が4.60±1.17％であったと報告している．われわれの食道癌術後の成績でも術式，再建コース別に差はなく

4.79±5.23%であり，^{131}I-Triolein 吸収試験でみた術後の脂質消化吸収成績に比べて良好であった．

基礎実験で確かめ得た術後早期の筋蛋白同化の成績は早期栄養管理の合理性を示している．術後の著しい異化傾向の中ですでに一部では組織蛋白への同化が始まっていることが推測される．ARG でみた術後の肝代謝の亢進，肝蛋白への同化と併せ興味深い．また，RI の糞尿中累積排泄曲線からみても術後24時間以降は排泄率が減少し，横這い状態が続いており，これは術後の ARG でみた生体各部への分布と予想外に永い排泄終了までの期間とも一致しているように思われる．これら一連の実験成績はいずれも術後早期，すなわち，異化期でもたゆまない組織蛋白同化が行われていることを示唆している．一方，脂質に比べ蛋白質は術後早期でもよく消化吸収されている．これらの事実から，術後早期の栄養管理，特に protein score の良い蛋白質投与は高カロリー投与と相俟って術後の組織修復に充分役立つものと考えたい．また，実験成績はその可能性を裏付けているように考える．

最後に術後病態食の問題点について簡単にふれておこう．従来，種々の術後特殊流動病態食が作成され市販されてきた．また，天然食品による流動食も用いられている．それぞれに特徴がありすぐれた内容をもっている．これら術後病態食組成の究極の目的は少量で高カロリー，高蛋白の流動食であり，かつ，消化吸収の面でも優れており，さらには各栄養素間のバランスがとれたものでなければならない[42)43)]．また，多面では手術侵襲後という特異な病態にマッチしたものでなければならない．われわれは，術後の消化液分泌不足，腸運動不全時によく消化吸収されるよう種々の角度より検討し，基礎実験に基づいて数年前より術後特殊病態食 special diet を試作し臨床にも応用している[37)]．その特長の1つは，術後，とくに消耗されるアミノ酸を Rose[14)]，ratio に添加して制限因子の解消を計ったこと，LCT に換え MCT を主体として高カロリー投与を計ったことなどである．このように術後早期よりの工夫された術後病態食の投与は前述したような根拠からも有意義なものと思われる．

むすび

手術侵襲によって生ずる蛋白質代謝状態を知ることを目的として標識アミノ酸を用い実験的，臨床的にその生体内分布，消失状態，組織蛋白への移行状態，創治癒，消化吸収などについて検索を行い，次の結論を得た．

1) マウスを用い手術侵襲後の ^{14}C-Leucine の生体内分布とその減衰状態を autoradiography にて観察したが，手術侵襲群では，その代謝は対照群よりも速いことが窺われる．しかし，一方では肝での取り込み増加がみられ，活発な代謝，同化が窺える．また，生体内に同化されたと思われる陰影の残存が永く続く．

2) 投与 ^{14}C-Leucine の術後糞尿中累積排泄状態からみても同様に術後24時間までの代謝排泄は早いが，なお約30%が生体内に残留し，体蛋白再生に利用されているものと考えたい．

3) 投与 ^{14}C-Leucine の筋蛋白への取り込み状態からみると術後早期にすでに同化の開始されていることが窺われる．但し，その機転は対照群よりもやや遅れる．

4) 創傷治癒に参加する標識アミノ酸の状態からみても同様のことが窺える．

5) 術後の蛋白質の消化吸収は脂質に比べ術後早期より充分に期待できる．

6) 術後早期の異化亢進の時期にあっても一部では同化機転が既に始まっており，良質な蛋白質の投与は術後の生体にとって有意義なものと思われる．

なお本論文の要旨は，第35回日本臨床外科医学会総会，第4回日本消化器外科学会大会，第11回術後代謝研究会，第75回日本外科学会総会において発表した．

文　献

1) Cuthbertson, D.P.: Protein metabolism in relation to energy needs. Metabolism, **8**: 787—804, 1959.
2) 瀬戸律治：外科的侵襲に伴う窒素代謝の変動に関する臨床的実験的研究（重窒素アミノ酸をトレーサーとして）．日外会誌，**66**：762—792, 1965.
3) 栗山健二：手術前後の血清及び尿中遊離アミノ酸分画の変動．日外会誌，**66**：1887—1914, 1965.
4) 三輪浩二：手術前後の血清遊離アミノ酸の変動，特にアラニン及びロイシン，イソロイシン，バリン分画について．日外会誌，**66**：1638—1663, 1965.
5) 上野武男：^{15}N 標識グリシンをトレーサーとする副腎皮質賦活に伴う窒素代謝の研究（主として外科侵襲との関連について）．日外会誌，**65**：729—752, 1966.
6) Ulberg, S.: Studies on drug metabolism by isotope tracer. 化学の領域 **95**: 67—82, 1971.
7) 松岡　理：全身オートラジオグラフィーの実験技術．化学の領域，**95**：45—66, 1971.
8) 松岡　理ほか：凍結全身マクロオートグラムの読み方．Radioisotopes. **16**：634—643, 1967.
9) Davis, J.W. et al.: Liquid scintillation counting of ^{14}C and ^{3}H samples using glass—fiber or

filter—paper discs. Biochim. Biophys. Acta., **115**: 511—513, 1966.
10) 日本生物物理学会編集，放射性同位元素取り扱い：続生物物理学講座，3.物理的測定法Ⅲ．吉岡書店，1968.
11) Rocayrol, J. et al.: Liquid scintillators in filter paper. a new detector (E). Nucleonics, **15**: 104—110, 1957.
12) Mans, R.J. et al.: Measurement of the incorporation of radioactive amino acid into protein by a filter—paper disc method. Arch. Biochem. Biophysic., **94**: 48—53, 1961.
13) Takahashi, H. et al.: Liquid scintillation counting of ^{14}C paper chromatograms. Analytical Biochemistry, **2**: 447—462, 1961.
14) Rose, W.C.: The amino acid requirement of man. J. Biol. Chem., **217**: 987—995, 1955.
15) Moore, F.D.: Studies in surgical endocrinology. Ann. Surg., **141**: 145—174, 1955.
16) Cuthbertson, D.P.: The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone. Biochem. J., **24**: 1244—1263, 1930.
17) Selye, H.: Studies on adaptation. Endocrinol., **21**: 169—188, 1937.
18) Moore, F.D.: Metabolic care of the surgical patient. W.B. Saunders, Co. philadelphia, 1959.
19) Cole, W.H. et al.: The role of protein metabolism in surgery. Surg., **37**: 683—696,1955.
20) Eliel, L.P. et al.: Postoperative potassium dificit and metabolic alkalosis. The pathogenic significans of operative trauma and of potassium and phosphorus deprivation. J. Clin. Inv., **31**: 419—432, 1952.
21) Schoenheimer, R. et al.: Studies in protein metabolism. J. Biol. Chem., **127**: 285—290, 1938.
22) Sterling, K. et al.: Disappearance curve of intravenously administered ^{131}I tagged albumine in the postoperative injury reaction. Metabolism, **4**: 343—349, 1955.
23) Fritz, I.: The effects of the adrenal cortex on the release of ^{15}N from tissue proteins of rats previously fed ^{15}N—glycine. Endocrinol, **58**: 484—492, 1956.
24) 鏡淵　学：胃切除後早期の蛋白代謝の変動（異化期における同化機能について）．日外会誌，**68**：1831—1846，1967.
25) 林田健男ほか：胃切除に伴う2，3の問題．外科治療，**9**：142—149，1963.
26) 林　四郎ほか：外科侵襲と代謝反応とくに同化機転の発動について．日外会誌，**66**：1134—1136，1965.
27) 関矢忠愛：蛋白代謝に与える手術侵襲，グルコルチコイド及び絶食の影響．日外会誌，**70**：380—404，1969.
28) Parson, W. et al.: Abnormalities in ^{15}N excretion rates after ingestion of tagged glycine in cushing's symdrome and following ACTH administration. J. Clin. Inv., **31**: 548—554, 1952.
29) Silber, R.H.: Nitrogen balance, liber protein repletion and body composition of cortison treated rats., Endocrinology, **52**: 518—525, 1953.
30) Goodlad, G.A.J. et al.: Diet and the action of cortisone on protein metabolism. Biochem. J., **73**: 343—348, 1958.
31) Abott, W.E. et al.: Metabolic changes in surgical patients in relation to water, electrolytes, nitrogen and caloric in take., Metabolism, **8**: 837—861, 1959.
32) Howes, E.L. et al.: Effect of high protein diet on the velocity of growth of fibroblasts in the healing wound., Ann. Surg., **91**: 641—650, 1930.
33) Peacock, E.E., et al.: Measurement and Significance of heat—labile and area-sensitive cross-linking mechanisms in collagen of healing wounds. Surg., **54**: 144—151, 1963.
34) 渡辺達雄：創傷治癒に及ぼすアミノ酸の影響に関する研究．日外会誌，**68**：395—407，1967.
35) 北島政樹：胃腸管吻合創の治癒経過に関する実験的研究（微細血管構築像を中心に）．日外会誌，**75**：538—553，1974.
36) 武村志延：腸管吻合創治癒過程の組織化学的，電子顕微鏡的研究．岡山医会誌，**84**：511—534，1972.
37) 矢原澄郎：食道癌術後の Tube feeding —術後病態食の質の改善を中心として—久留米医会誌，**38**：183—202，1975.
38) 山田　良：手術の窒素代謝に及ぼす影響についての研究．—^{15}N 標識グリシンを Tracer として—．日会外誌，**73**：532—545，1972.
39) 中山恒明ほか：下部食道並びに噴門癌手術における肝，脾合併切除について．胸部外科，**5**：263—275，1952.
40) 赤倉一郎ほか：外科手術と術後早期栄養，特に食道癌手術における Food pump の利用を中心として．慶応医学，**40**：113—133，1963.
41) 永田政幸：後縦隔経路順蠕動性大弯側胃管形成食道再建術々後の蛋白消化吸収に関する臨床的研究．医学研究，**41**：617～649，1971.
42) 小越章平ほか：Elemental Diet（経腸成分栄養法）について．外科治療，**34**：527—534，1976.
43) 荒木駿二ほか：胃全摘術後のチューブ栄養に関する臨床的研究．MCT と乳化 LCT の比較検討を中心に—．外科診療，**29**：359—366，1976.