

## 消化器外科と栄養

### —脂肪乳剤の利用よりみた静脈栄養による管理について—

神戸大学医学部第一外科（主任教授：光野孝雄）

大柳 治 正 松田 彪 功

関田 幹 雄 光野 孝 雄

#### NUTRITIONAL MANAGEMENT IN PATIENTS OF GASTROENTEROLOGICAL SURGERY IN SPECIAL RELATION TO THE APPLICATION OF FAT EMULSION

Harumasa OHYANAGI, Takanori MATSUDA, Mikio SEKITA and Takao MITSUNO

1st Department of Surgery, Kobe University School of Medicine,

(Director: Prof. Takao MITSUNO)

索引用語：消化器外科患者，術後栄養，静脈栄養，脂肪乳剤

#### はじめに

経口摂取の制限や消化吸収不全のため，消化器外科領域の患者はその管理上，栄養状態も注意されねばならないことも多い。消化管切除後の栄養管理は高カロリー輸液<sup>1)~3)</sup> (total parenteral nutrition, TPN) と経管栄養に<sup>4)~7)</sup>大別されるが，これが積極的に施行されるようになったのはごく最近の術前術後の病態生理に関する代謝面からの研究成果<sup>8)~11)</sup>と，それにもとづく TPN の進歩普及の結果である<sup>12)~16)</sup> といっても過言ではない。私どもも消化管切除後の TPN について，それが術後の catabolism を相対的に減少させることができ有用であることを報告<sup>14)</sup>してきたが，今回は TPN 構成成分としての脂肪乳剤の代謝と，その消化器外科術前術後患者への応用の有効性について，動物実験ならびに臨床例にて報告する。

#### (1) 術前正常時の脂肪乳剤の代謝について

脂肪乳剤の代謝速度については，Wretling 一派の血中消失速度よりの推測<sup>17)</sup>，Geyer ら<sup>18)</sup>にはじまる標識脂肪を用いての報告<sup>19)</sup>があるが，いずれも天然の大豆油乳

剤の代謝速度を正確には表わしていなかった。私どもは transester 化によって標識脂肪を天然の大豆油につけ，物理的，化学的に天然の大豆油と全く同じものを作成し，その代謝速度を検討したが<sup>20)21)</sup>，炭酸ガスまでの代謝率は 2g/kg 投与が 1g/kg 投与の 2 倍であり，加齢や肝機能障害などの特殊な病態を除けば 2g/kg 投与まではよく代謝され，6 時間に約半分，24 時間で 60~65% 利用されていた (図 1)。この脂肪乳剤の代謝を糖質のそれと比べると，一番よく燃えるグルコースより少し低い程

図 1 Cumulative curves of expired <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> and metabolic rate of triglyceride after injection of <sup>14</sup>C-linoleic acid labeled fat emulsion in rats

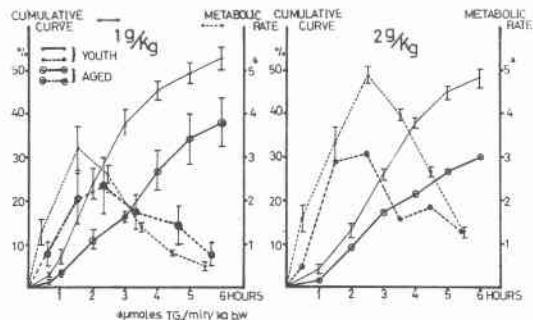


図2 Cumulative excretion curves of  $^{14}\text{C}\text{O}_2$  after intravenous injection of labeled 20% fat emulsion

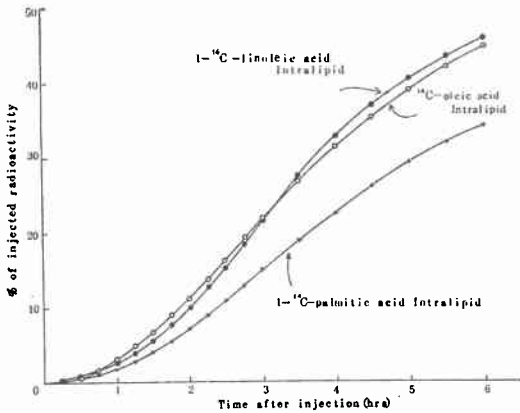
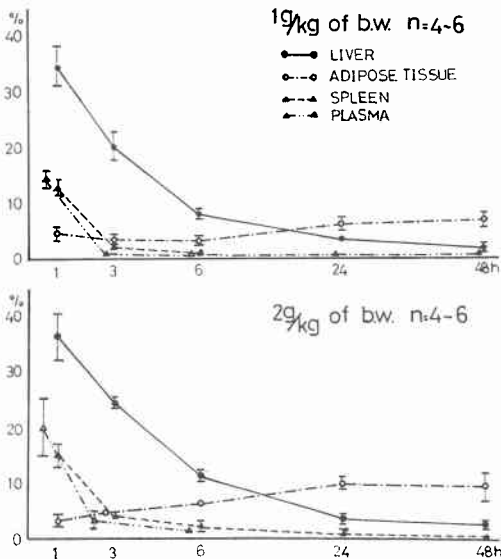
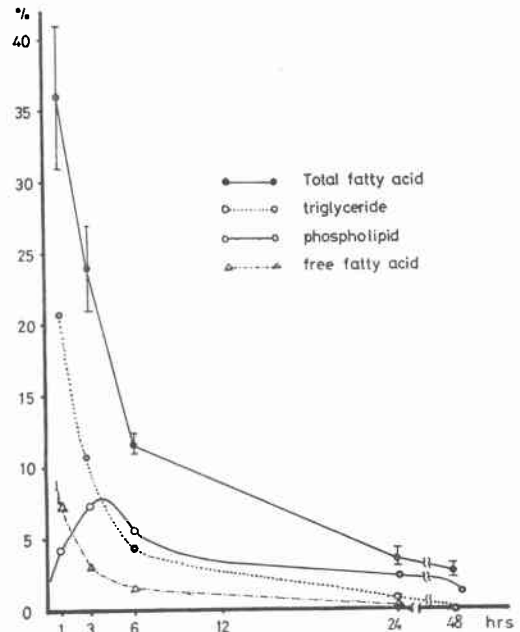


図3 Tissue distribution of radioactivity in rats after intravenous injection of  $^{14}\text{C}$ -linoleic acid labeled 20% fat emulsion



度であり、投与された脂肪乳剤はよく利用されると考えられる<sup>21)</sup>。また同じ大豆油乳剤でも標識脂肪の種類によって少し代謝に差がみられるが、いずれもよく代謝されることを示していた(図2)。しかし、脂肪乳剤は投与後24時間での臓器内分布を検討すると、肝、脾、筋肉、脂肪組織に多くあった。このとり込みの多い肝および脾、脂肪組織と血漿中の% radioactivityを経時的にみると、1時間値では既に肝が一番多くなり、以後脾や血中も同じ傾向でかなり急速にそれらより消失した。ただ

図4 Radioactivity of liver lipids in rat after i.v. injection of  $^{14}\text{C}$ -linoleic acid labeled 20% fat emulsion

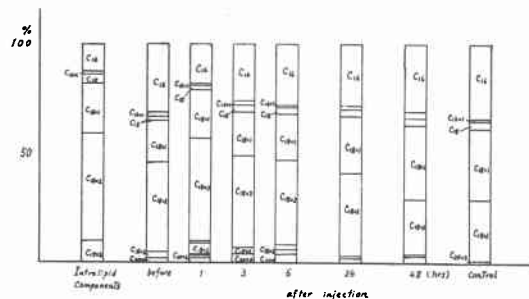


脂肪組織では時間の経過とともに、徐々に上昇し、特に2g/kg 投与群で著明であったのは余剰の脂肪がとり込まれていくことを示していると思われる(図3)。

また、一番とり込みの高い肝で、各脂質分画での経時的变化をみると、TG、FFAが初期に高くなり、脂肪がよくとり込まれ、しかもよく代謝され、TGは3時間で、FFAは6時間で前値になっていた(図4)。

一方、肝における脂酸構成の経時变化を脂肪乳剤のそれと比較すると、中性脂肪および遊離脂肪におけるそれらの変化は初期では投与脂肪の影響を強く受け、静注後

図5 Fatty acid composition in liver lipids (mole %) Triglyceride



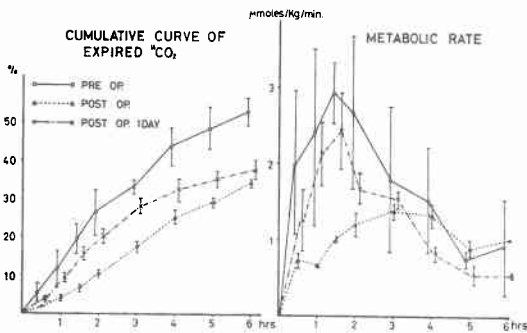
3時間目まではリノール酸の増大とパルミチン酸の減少が認められるが、それ以後はほとんど影響がなかった(図5)。リン脂質含量はもともと肝のリン脂質含量が非常に多いことと、再構成された時は投与脂肪の構成比がもはや関係のないため、全く変化しなかった。

以上、脂肪乳剤の代謝速度と代謝の様式について述べてきたが、脂肪乳剤は TPN の構成成分としてよく利用されるだけの代謝をうけるといえる。

(2) 術後の脂質代謝と脂肪乳剤の利用について

術後の脂質代謝は臨床的には血中 lipoprotein lipase (LPL) が数日間低下し、脂質分解は術後少し落ちるようであるが<sup>22)</sup>、標識脂肪乳剤を用いたラットの呼気中炭酸ガス回収の成績では、むしろ利用の亢進がみられ<sup>23)</sup>、術後糖代謝が抑制される時に、脂質代謝は亢進すると思われる。しかし、手術侵襲が非常に強くなると、脂質代謝も術直後、術1日目とも前値より低下しており、全体の代謝が低下しているように思われた(図6)。ただそ

図6 Changes of fat metabolism in normal rats



の程度は24時間にすると正常時より約10%前後抑制されているだけであり、術直後で水分制限したいような時はカロリー源としての脂肪乳剤は有用と思われた。

(3) 脂肪乳剤の他の代謝に及ぼす影響と misloading 時の臨床例について

脂肪食が解糖系酵素活性に影響を与え、5%の脂肪食ですでに解糖系の抑制が生じ、15%の脂肪食で無脂肪食のそれに比べて PK の50%低下、GK の40%低下、G6PDH の1/3低下のあることが報告<sup>24)</sup>されているので、脂肪乳剤が糖代謝に及ぼす影響を与え、またどの程度の糖との配合ならば糖代謝を円滑に行わせるのかを検討した。高カロリー輸液犬で検討すると、グルコース脂肪比が2:1あるいは1:1で解糖系の抑制がみられるが、4:1では抑制がかかっていなかった(表1)。即

表1 Glycolytic enzymic activities of dog liver after the transfusion of various components

	GK*	PK**	G6PDH***
GLUCOSE (10%) ONLY	130.5 ± 2.5	84.3 ± 6.2	118.7 ± 6.6
GLUCOSE : FAT = 4 : 1	115.7 ± 4.2	81.5 ± 8.6	108.6 ± 4.9
GLUCOSE : FAT = 2 : 1	80.0 ± 15.5	63.9 ± 2.4	103.9 ± 4.9
GLUCOSE : FAT = 1 : 1	69.7 ± 24.7	56.8 ± 11.6	114.6 ± 14.6
NORMAL UNTREATED	100	100	100
FASTED FOR 48 HRS.	75.0 ± 6.5	53.2 ± 6.6	—

EACH WAS EXPRESSED AS %.

GK\* : GLUCOKINASE

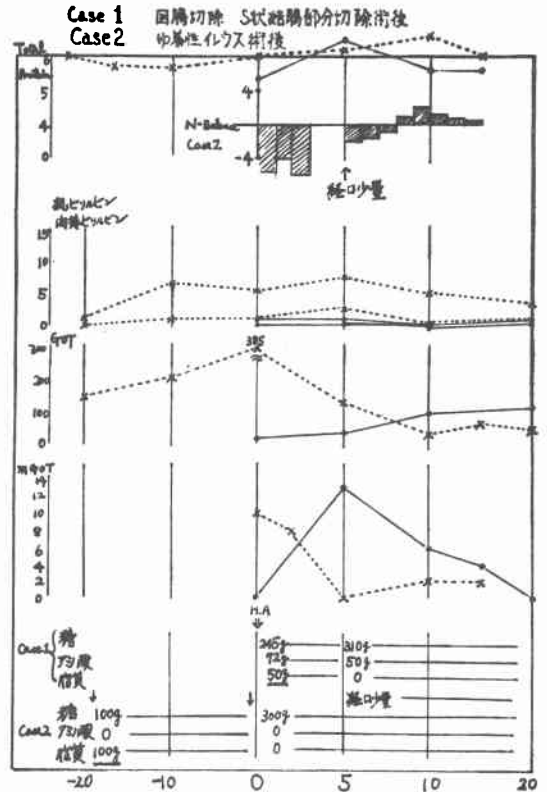
PK\*\* : PYRUVATE KINASE

G6PDH\*\*\*: GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE

ち、私どもが既に報告している<sup>25)</sup>ように、3:1、安全をみつめれば4:1なら脂肪乳剤を投与しても糖代謝は正常に行われているといえる。

つぎに脂肪乳剤過量投与あるいは misloading した時の2症例について述べる。いずれも肝機能検査が悪化し、特に私どもが臨床意義を強調しているミトコンドリア GOT (m-GOT)<sup>26)</sup> が10 Karmen 単位以上になってきたので、脂肪乳剤投与を中止し、グルコース輸液を主

図7 脂肪乳剤投与時の肝機能に及ぼす影響

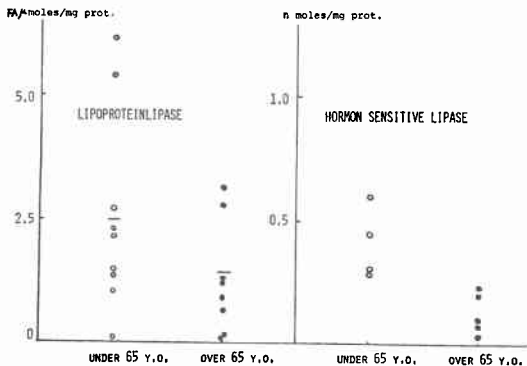


とした管理法に代えると、肝機能はすぐに正常にもどってきた(図7)。以上より、脂肪乳剤の misloading や過量投与は避けるべきであるが、肝機能検査などを注意して行えば、その予防や治療は簡単に行えると思われる。

(4) 脂肪乳剤負荷試験と TPN への応用について

脂肪乳剤が有用なカロリー源となることはよく知られており、その代謝的根拠も前述のように証明出来たが、上述のような misloading を避けるため、どのような病態時にどの程度使用出来るかは、実際临床上、迷うことが多い。私どもは経静脈的に脂肪負荷を行い、脂肪分解能を調べ、臨床使用の指標としている。すなわち、手術侵襲の大きい症例で術後 TPN を必要としたものについて、脂肪乳剤 1.0ml/kg を30分かけて末梢静脈より静注し、経時的に採血し、Lipoprotein lipase (LPL) 活性および脂質成分を検討すると、TPN 施行前および後における脂肪負荷時の phospholipids, cholesterol とあまり差がなかった。また FFA は TPN 後は前に比べて幾分高い値を示し、TG も黄疸例や脂肪肝症例で高い値を示した以外は FFA と同じ傾向を示したが、脂肪乳剤使用量の決定には有効な指標とはなりにくかった。しかし、LPL 活性値の変動では老若間に差がみられ、postheparin 5分、10分値で老年者は若年者の約1/2の活性値を示し、実験的に証明した脂肪乳剤利用の低下(図1)や、手術時に採取した脂肪組織の脂肪利用の keyenzymes の活性ともよく一致していた(図8)。また

図8 Activities of lipoprotein lipase and hormone sensitive lipase of adipose tissue



疾患別に調べると、糖尿病では TG は比較的高いが、LPL 活性値は低く、しかも活性ピークが30分目に遅れて現われ、黄疸例も LPL 活性の低下がみられ(図9)、実験的に証明した呼気中炭酸ガス累積回収率の低下とよく一致した(図10)。以上より、長期間脂肪乳剤を投与

図9 Plasma lipoprotein lipase activity after I.V. loading of fat emulsion

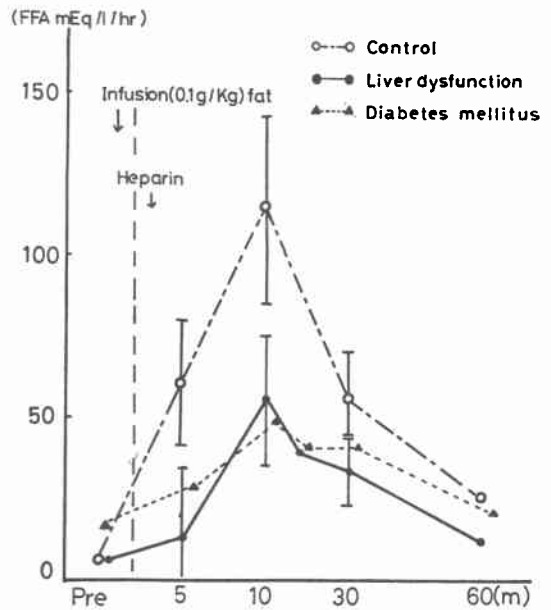
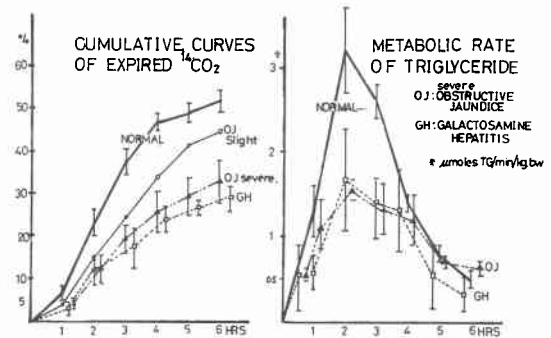


図10 Metabolism of intravenously infused fat emulsion in rats with abnormal liver function



したい時は、術前に脂肪乳剤負荷試験を行い血漿 LPL 活性を定量すれば、脂肪乳剤投与の適否と投与量がかなりよく把握出来るものと思われる。

(5) 消化管切除術前後患者への脂肪乳剤の利用について

まず食道癌患者への TPN の応用を私どもの食道癌切除例でみると、縫合不全が生じてから TPN を施行した症例と、術前より予防的に施行した症例に分けてみると、縫合不全の頻度が明らかに減少していたので、私どもは最近では全例 TPN を施行するようにしている。特に、手術時縫合不全発生の危険性の考えられた症例には

図11 男73才食道癌食道全摘術  
(縫合不全長期投与例)

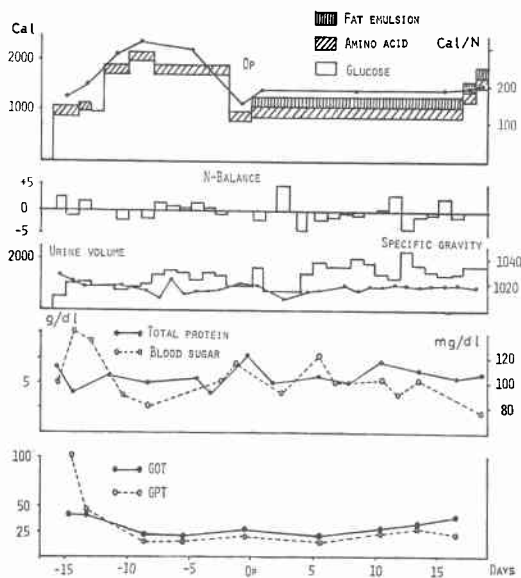
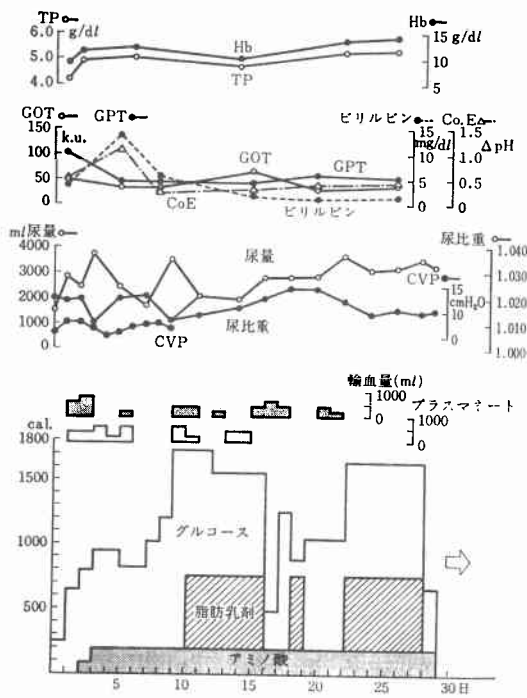


図12 65才(男)十二指腸潰瘍大量出血  
術式:胃切除



絶対適応として TPN を施行すると、たとえ縫合不全が生じても程度が軽く出来るように思われた。

症例を示すと、術前は11g/kg のアミノ酸液と段階的に濃度を上げた糖質とで TPN を施行し、術後は73歳の年齢と、術前に施行した脂肪負荷試験の成績より、0.5 g/kg の脂肪乳剤を連日加えて、Cal N 200前後の TPN とした。術前術後を通じ N-balance もあまり大きく負にならず、縫合不全も minor leakage で順調に経過し、この程度の脂肪乳剤連続投与では術後でも肝機能は異常をきたさなかった(図11)。

つぎに胃切除患者への TPN の応用であるが、全摘例でも縫合不全だけの問題なら、その程度は minor leakage だけであり、頻度も少ないので、必ずしも予防的に TPN を行わなくてもよいと思われるが、栄養状態の悪い時や手術時縫合不全発生の危険性の考えられる時は、積極的に TPN を施行すべきであろう。

症例を示すと、65歳男性で十二指腸潰瘍で大量出血をくり返し、ショック状態で総蛋白4.0g/dl のまま緊急手

図13 65F Ca. of pancreas head  
Operation: Pancreaticoduodenectomy with  
cholecystectomy

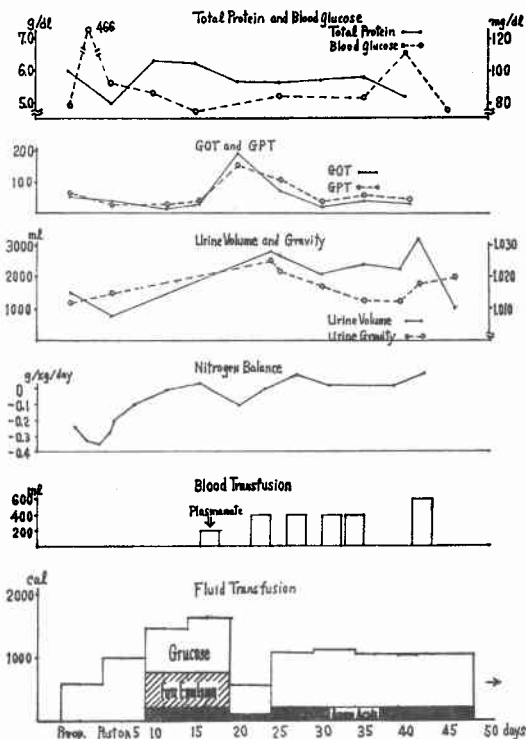
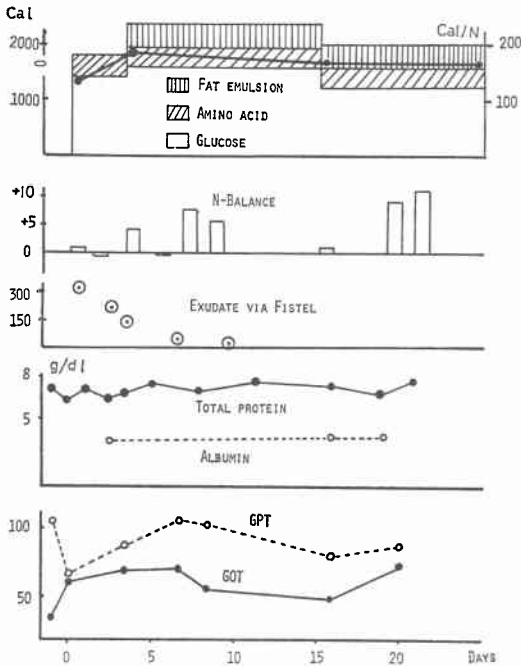


図14 女55才 Mirizzi's syndrome 胆摘後胆汁瘻



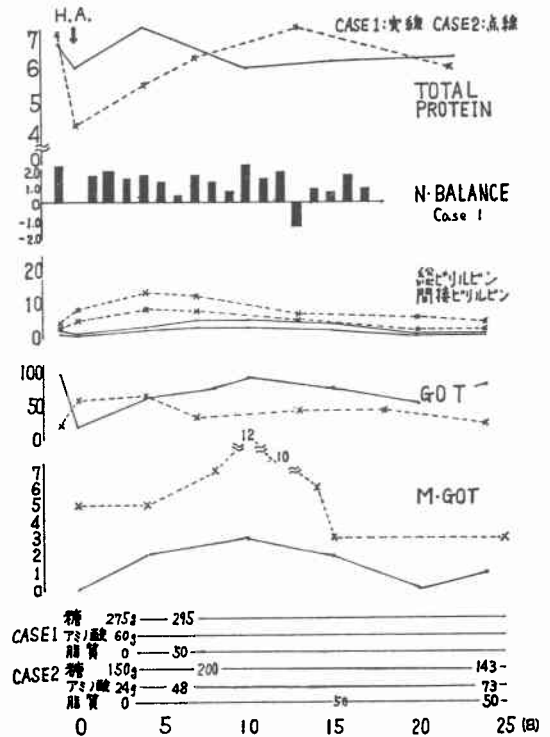
術を行った術後管理である。このような時はまず呼吸循環器系維持と水分電解質 balance が主になるのは当然であるが、同時に私どもは尿量と中心静脈圧も十分注意しつつ、漸次カロリーを上げて管理するようにしている。またその組成は水分量を制限する意味もあって、約1/3量のカロリーを脂肪乳剤と与え、順調に経過させた(図12)。一過性に肝機能検査で障害を認めたが、その間、脂肪乳剤を中断し、再開すれば、TPNの管理はうまく行えるので、このような時は積極的に脂肪乳剤を使用すべきであろう。

つぎに胆道膵疾患に対する手術後の TPN であるが、この術後は経管栄養あるいは経口摂取を早期より始めると、消化管ホルモン分泌が亢進し、消化液分泌も多くなることを認めているので、出来るだけ長く TPN で管理し、術後経過が落ち着いてから経口摂取さすことが望まれる。

症例は65歳男性で膵頭部癌のため膵頭十二指腸切除術の施行された患者であるが、術後10日間は脂肪乳剤 1g/kg 投与を含めた静脈栄養を、それ以後は肝庇護と経口摂取量の不足を補う意味での 1,000Cal 前後の輸液を行い、順調に経過させた(図13)。

症例は55歳女性で Mirizzi 症候群をともなった胆石症

図15 肝機能障害時における高カロリー輸液  
Case 1 総胆管逆流症根治術後の吐血(胃潰瘍)  
Case 2 総胆管結石、乳頭部炎症性腫瘤根治術後吻合部縫合不全



の手術時総胆管を損傷し、Fistelを形成した患者である。術前の脂肪負荷試験で十分な脂肪乳剤投与が可能であることを確かめていたので、絶食水を行い、脂肪乳剤 1g/kg 投与を含む2,000Cal以上の TPNを施行すると、排便量も著明に減少し、順調に経過した(図14)。

(6) 肝障害患者での脂肪乳剤の利用について

消化器外科領域患者で、しばしば経験する肝障害時の TPN について、特に脂肪乳剤の使用の面より述べる。私どもは既に閉塞性黄疸ではビリルビンの増加につれて代謝が低下し、肝炎や肝硬変でも高度黄疸例とはほぼ同じ代謝状態で、糖質は約8割、脂質は 1g/kg 投与で6割程度の利用であることを明らかにしている<sup>20)21)</sup>。また閉塞性黄疸や肝炎などの時はビリルビン値と transaminase 値、特に m-GOT が脂肪乳剤を投与出来るかどうかの指標になることも明らかにしている<sup>20)21)</sup>。

症例を示すと図15症例1は総ビリルビン値が 3~5mg/dlの間であり、total GOTは100 Karmen 単位以下で、血中 m-GOTの値も 3 Karmen 単位以下であった

ので、脂肪乳剤も使用し、30~40Cal/kg/dayの輸液を行い、肝機能も悪化させることなく、N-balanceも正に保ち、患者を軽快退院させた。

症例2は最初ビリルビン値が漸次上昇し、10mg/dl以上になり、血中m-GOTが10単位以上になったので、final 15%グルコース液と12%アミノ酸液だけのやや低いカロリーの輸液を行い、m-GOTが5単位以下になった時点で脂肪乳剤を加えて35Cal/kg/dayの輸液を行い、以後順調に経過させた。

以上より、肝障害といえども脂肪乳剤の絶対禁忌ではなく、病態さえ把握出来ればうまく使用出来るものと思われる。

#### おわりに

消化器外科領域における栄養管理について、特にTPN成分としての脂肪乳剤の使用の面より、正常時および種々病態時の代謝状態と、臨床使用に際しての適応決定についての動物実験成績および臨床例を報告した。

脂肪乳剤はよく代謝され、各種病態時にもそれぞれの程度で利用されるので、臨床応用にあつては、種々病態生理の把握以外に、脂肪乳剤負荷試験を行って、使用量を決定するのがよいと思われた。

また消化器外科領域におけるそれぞれの疾患群について、代表的なTPN施行例とその時の脂肪乳剤の使用方法を示し、消化器外科領域で脂肪乳剤が有用な栄養管理の成分であることを実証した。

#### 文 献

- 1) Dudrick, S.J. et al.: Long term total parenteral nutrition with growth development and positive nitrogen balance. *Surg.*, **64**: 134-142, 1968.
- 2) Allen, P.C. and Lee, H.A.: A clinical guide to intravenous nutrition. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1967.
- 3) 葛西森夫, 武藤輝一: 完全静脈栄養法. 医学書院, 東京, 1975.
- 4) Greenstein, J.P. et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. I. Growth, re-production and lactation in rats. *Arch. Biochem. Biophys.*, **72**: 396-416, 1957.
- 5) Birnbaum, S.M. et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. II. Nitrogen balance and metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, **72**: 417-427, 1957.
- 6) Voltk, A.J. et al.: Elemental diet in the treatment of fistulas of the alimentary tract. *Surg. Gyn Obst.*, **137**: 68-72, 1973.
- 7) 小越章平, 他: Elemental Diet (経腸成分栄養法) について. *外科治療*, **34**: 527-534, 1976.

- 8) Moore, F.D.: *Metabolic care of the surgical patient*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1960.
- 9) 井口 潔, 他: 胃手術時の物質代謝—とくに胃全摘後の検査成績を中心として. *代謝*, **4**: 548-558, 1967.
- 10) 田中大平: 外科侵襲と代謝. *代謝*, **6**: 719-728, 1969.
- 11) Nakaya, S.: Experimental study on renal and hepatic glucose metabolism in total gastrectomized dogs with special reference to glycolysis and gluconeogenesis. *Jap. J. Surg.*, **6**: 126-136, 1976.
- 12) Ruth, B.F. et al.: Positive nitrogen balance immediately after abdominal operation. *Am. J. Surg.*, **119**: 70-76, 1970.
- 13) Mac Fadyen, B.V. et al.: Management of gastrointestinal fistulas with parenteral hyperalimentation. *Surgery.*, **74**: 100-104, 1973.
- 14) 大柳治正, 他: 消化管手術における高カロリー輸液について. *日外会誌*, **74**: 1481-1484, 1973.
- 15) Aguirre, A. et al.: The role of surgery and hyperalimentation in therapy of gastrointestinal cutaneous fistulas. *Ann. Surg.*, **180**: 393-401, 1974.
- 16) 宗田滋夫, 他: 高カロリー輸液 (XIII)—術後栄養としての高カロリー輸液—, *外科治療*, **34**: 85-92, 1976.
- 17) Hallberg, D.: Studies in the elimination of exogenous lipids from blood stream. The kinetics of elimination of a fat emulsion. Studies by single injection technique in man. *Acta Physiol. Scand.*, **64**: 306-312, 1965.
- 18) Geyer, R.P. et al.: Oxidation in vivo of emulsified radioactive trilaurin administered intravenously. *J. Biol. Chem.*, **176**: 1469-1470, 1948.
- 19) Lerner, S.R. et al.: The fate of <sup>14</sup>C-labelled palmitic acid administered intravenously as a tripalmitin emulsion. *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, **70**: 384-387, 1949.
- 20) Ohyanagi, H. et al.: Parenteral hyperalimentation in patients and animals with abnormal liver function. *Acta Chir. Scand. Suppl.*, **446**: 102-103, 1976.
- 21) 大柳治正, 他: 肝障害と高カロリー輸液. *総合臨床*, **25**: 1325-1330, 1976.
- 22) 大柳治正, 他: 加齢による代謝的变化と手術の影響について. *外科*, **37**: 579-586, 1975.
- 23) 鄭 正秀, 他: 加齢による糖および脂質の代謝的变化と手術の影響について. *術後代謝研究会誌*, **9**: 379-383, 1975.
- 24) 弓狩康三, 他: 脂肪食摂取による正常白鼠肝臓の糖代謝の変動. *医化学シンポジウム*, **4**: 43-48, 1964.
- 25) 大柳治正, 他: 高カロリー輸液における糖質代謝. *臨外*, **28**: 1647-1655, 1973.
- 26) 大柳治正, 他: 閉塞性黄疸の病態生理と手術時期についての研究. *日消外会誌*, **8**: 211-219, 1975.