

間歇的完全門脈栄養輸液に関する研究

北海道大学第1外科

内野 純一 崔 圭亨 池田 雄祐
辻 寧重 円谷 敏彦 佐々木文章
秦 温信 品田 佳秀 葛西 洋一

CYCLIC INTRAPORTAL HYPERALIMENTATION

Junichi UCHINO, Kyuhyong CHOI, Yusuke IKEDA, Yasusige TSUJI,
Toshihiko TSUBURAYA, Fumiaki SASAKI, Yoshinobu HATA,
Yoshihide SHINADA, and Yoichi KASAI

The First Surgical Department, Hokkaido University, School of Medicine

索引用語: Total parenteral nutrition, Cyclic hyperalimentation, Intraportal alimentation, Hepatic metabolism,

はじめに

非経口的長期完全栄養輸液法として Dudrick¹⁾²⁾ の報告以来、経中心静脈栄養法が今日ひろく用いられているが、本法は生理的栄養摂取の経路と異なり1日約24時間の休息のない輸液を必要とする。その結果代謝リズムの混乱、肝を1次的に通過しないことによる代謝の不全あるいは易感染性などが危惧される他、患者自身も精神的、肉体的制約を強いられる。

われわれは経門脈的経路からの栄養補給を検討してきたが³⁾⁴⁾⁵⁾、今回は本法による輸液時間の短縮および間歇的栄養輸液法の可能性について検討し、2、3の新知見をえたので報告する。

1. 研究方法

1) 経門脈栄養輸液時の代謝

雑種成犬で体重約10kgのもの各5頭を用い、In vivo liver isolation model を作成し、門脈末梢より1日必要カロリー量の半量を5時間、全量を10時間かけてポンプを用いて注入した。その間の門脈本幹、肝静脈、肝動脈血のブドウ糖、アミノ酸濃度およびそれらの肝摂取率、尿糖、尿アミノ酸、インシュリン、サイクリック AMP

などを測定した。

2) 長期間歇的門脈栄養輸液

雑種成犬5頭を用い、開腹手術によりFr. 5のサイラスチック、チューブを十二指腸静脈より挿入して、先端を門脈本幹におき、これより毎日10時間に亘って1日必要量のカロリー、電解質、ビタミンなどを自動制御輸液ポンプにより注入した。この間水を含めた他の経口摂取は一切行わなかった。

1週おきに、体重、N-排泄量の測定の他、肝機能、血液検査などを施行し、5週後に剖検した。

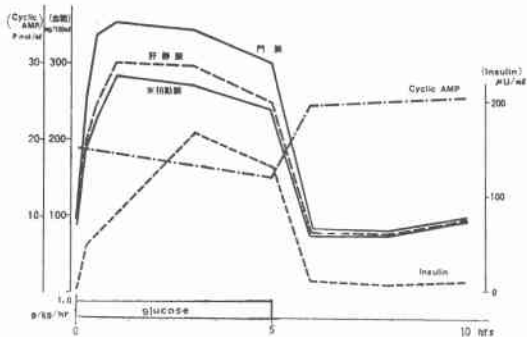
2. 成績

1) ブドウ糖単独5時間投与群

門脈の血糖値は最初の1時間に急激に上昇し、2時間後には340mg/100mlの最高値に達するが、以後漸次下降し5時間後には300mg/100ml前後となり、投与中止と共に急激に低下し、100mg/100ml以下となる。この間肝静脈の血糖値はこれとはほぼ同様のカーブを画くが門脈血より40~100mgの低値で変動した。末梢動脈の血糖値はこれより尚低値で、2時間後280mg/100ml、5時間後240mg/100mlと同様の変動を示した。

一方、門脈血のインシュリン(IRI)値は糖注入と同時に上昇を始め、30分後55 μ ml、3時間後には170 μ mlに達するが、注入終了直前には135 μ mlであり、以後

図1 門脈内ブドウ糖負荷 (1g/kg/hr) 時の血糖, インシュリンおよびサイクリック AMP



急激に低下して10μu/ml となった。

また、血中サイクリック AMP 値は糖の注入と共に低下し5時間後には15Pmol/ml となったが、中止と共に上昇し、1時間後には開始前値より高い25pmol となりさらに上昇傾向を示した(図1)。

2) ブドウ糖, アミノ酸混合液10時間持続投与群: はじめの2時間は徐々に流量を上げ, ついで残量を8時間に亘り等速で注入した。

この場合の門脈血糖は漸次上昇し3~6時間後に330mg/100ml のピークに達し, 以後やや低下の傾向を示すが, 注入終了と同時に急激に下降し1時間後には正常値に復した。肝静脈および末梢動脈血の血糖値はほぼこれと同様のパターンを示して変動するが, 肝静脈, 末梢動脈血の順で低く, 門脈血との差異は40~85mg/100ml であった。

門脈血インシュリン値は血糖値とほぼ同様のパターンで変動し, 最高値1,000μu/ml でほぼ同時期にピークを示し以後漸次低下し, 注入中止後30分にはほぼ開始前値となった(図2)。

総アミノ酸は門脈血では注入と共に漸次上昇したが, 注入終了時でも1,800μmol/l にすぎず, 注入終了3時間後には前値に復した。一方, 肝静脈血のアミノ酸は前値1,080μmol/ml で, 注入後1時間後には620μmol/ml に低下し, 以後上昇し終了直前には950μmol/ml となるが, 3時間後ほぼ前値に復した。

また, 末梢動脈血のアミノ酸は注入前2,080μmol/l を示したのが, 注入と共に低下を続け, 5時間後1,520μmol/l, 終了時には650μmol/l と前値の約1/3の濃度に低下した。しかし, 終了3時間後には1,480μmol/l に回復し, 門脈血アミノ酸濃度と丁度逆の変動を示した(図3)。

図2 IPH 時の血糖とインシュリン

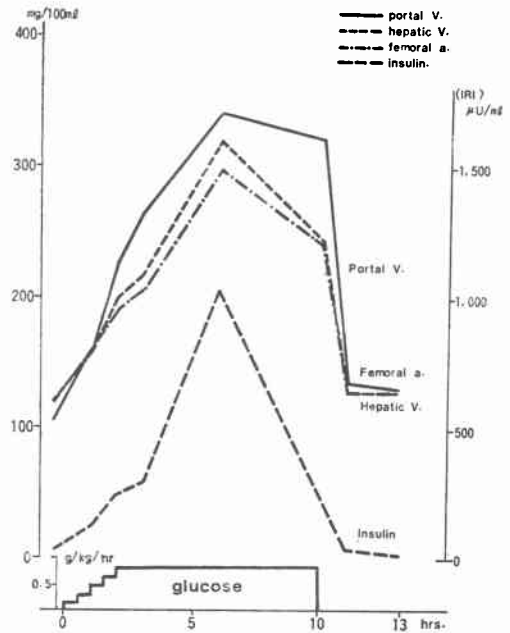
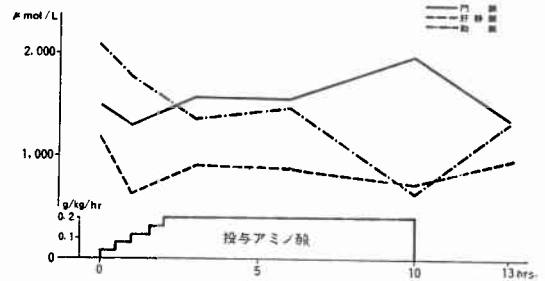


図3 IPH 時の血中アミノ酸



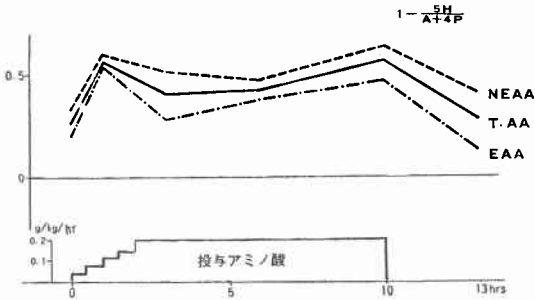
これを肝のアミノ酸摂取率; $1 - \frac{5H}{A+4P}$ (H: 肝静脈, A: 肝動脈, P: 門脈のそれぞれのアミノ酸濃度) よりみると, 総アミノ酸の肝摂取率は注入1時間後前値の26%から急激に56.5%に上昇し, その後やや低下して3時間後40%になる。しかし, 以後摂取率は再び上昇し, 終了時には57%となった。

必須アミノ酸の摂取率は総アミノ酸のそれよりも2~13%低く, 時間的には総アミノ酸とはほぼ同様の変動を示した(図4)。

非必須アミノ酸の摂取率は総アミノ酸のそれより常に5~12%高いが, 同様なパターンを示して変動した。

一方, 側鎖型アミノ酸の肝摂取率はずっとも低かったが, 時間的変動は他のアミノ酸と同様であった。

図4 IPH 時の肝のアミノ酸摂取率



3) 長期間歇的門脈栄養輸液成績

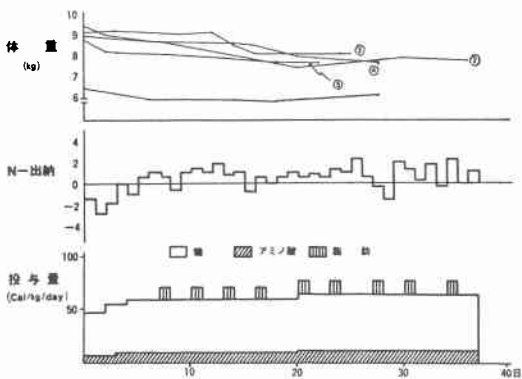
輸液中の10時間は半固定状態とし、その他はケージ内で自由に行動させた。1日おきに数10分間屋外で運動をさせたが、期間中駆け足などにも積極的に従い、息切れ、ふらつきなどは全くみられなかった。

5頭のうち2頭は3および4週後にカテーテルが自然抜去したため輸液を中止し、他の1頭は4週後腸重積による腸管壊死を来し、腹膜炎のため中止した。したがって、全期間に亘り本法を行えたのは2頭であった。

i) 体重は開始後2~3週までやや低下したが、以後は漸次上昇の傾向を示した。

ii) N-出納は投与開始後3~5日で正に転じ、以後これを持続したが、経過中腸重積症のため再手術を行ったものは発症後に負に転じた(図5)。

図5 門脈栄養犬の経過(1)



iii) 血清蛋白: いずれも本法開始後上昇したが、とくに6.0g/dl以下のものに著明で、開始後1~2週に上昇をみた。しかし、6.0以上のものにはほとんど変動がなかった。

iv) 一般検血所見: 赤血球数は全般的に減少の傾向がみられたが、前値が400万代のものはほとんど変動がな

かった。前値が630万の1頭では5週後410万に漸次低下した。

白血球は前値8,000~14,100で、腸重積による腸管壊死併発犬を除くと経過中全例が正常値内にあった。

v) 血清電解質: Na, K, Clとも全例が経過中正常範囲内にあり、著明な変動はみられなかった。

Ca値も経過中著明な低下を示したものはなく、正常範囲内にあった。

vi) 肝機能検査所見: GOT, GPT値は1例に2週後から上昇の傾向がみられ、4週後にはGOT121, GPT158となったが、5週後にはそれぞれ43,53に低下した。他はすべて正常値内にあった。

血清アルカリフォスファターゼ値はGOT, GPT値の異常をみた例にこれとはほぼ平行した上昇をみとめ、前値7.6から4週後32.5に達したが、5週後には12.6に低下していた。他はいずれも正常値内にあり、著明な変動はなかった。

総コレステロールは開始前は13~150mg/dlで、開始後全例に上昇がみとめられ、1週後には180~250になったが、以後変動はほとんどみられなかった。

vii) 総脂質は全例が開始前より上昇した。トリグリセライドは開始前高値を示したものは下降し、低値のものは上昇傾向を示したが、いずれも正常範囲内であった。

viii) 血清尿素窒素はいずれも正常値内で、著明な変動はなかったが、全体として漸減の傾向がみられた。

ix) 尿糖はポンプの調子が悪くて、一時的に糖の負荷が1.5g/kg/hr以上になったときを除くとほとんど検出されなかった(図6)。

4) 剖見所見:

肉眼所見: 肝は正常の色調と性状を呈し、腫大なく割面で膿瘍あるいは門脈血栓はみられなかった。ただ1例にカニューレ先端部の門脈壁に限局性の肥厚をみとめた。

脾、腎、肺は肉眼的に異常所見はなかった。

組織学的所見: a) 肝: 肝細胞素は正常とほとんど変わりなく、肝細胞質内へのグリコーゲンの貯溜がび漫性にみられたが、ズダンⅢ染色で異常はなかった。肝内門脈壁の肥厚あるいは血栓はなく、また細胞浸潤、線維細胞の増生などもみられなかった(図7)。

b) 門脈壁はほぼ正常で、著明な変化はみられなかった。1例にのみカテーテル流出孔に一致した部の門脈壁に限局した中膜に達する壊死巣をみとめた。

図6 門脈栄養犬の経過 (2)

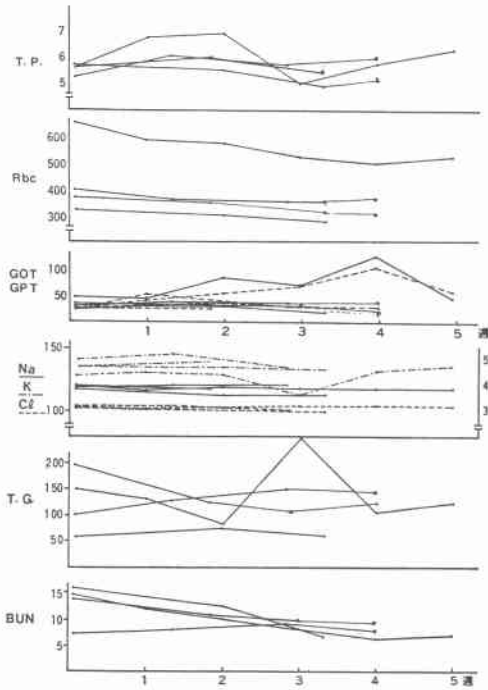
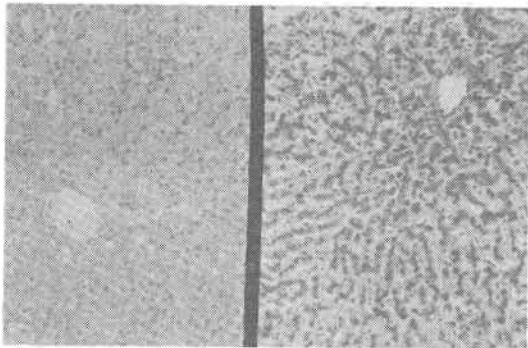


図7 肝組織所見 H.E 染色



A. 投与前

B. 剖見時

脾はほぼ正常の組織所見を呈し、ラングハンス島の肥大、腺組織の萎縮、線維化像などは証明されなかつた。

肺、腎および脾には組織学的に異常所見をみとめなかつた。

考案

経門的輸液は齊藤ら⁶⁷⁾によりはじめ少量のブドウ糖液が投与されたが、ついで門脇ら⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾によりアミノ酸の投与が試みられた。

堺、武藤ら¹¹⁾¹²⁾によれば、本法は静注法に比して術後

の血中アミノ酸パターンの変動が少く、尿中排泄アミノN、総Nが少いとしたが、1日約650Calの注入が行われたにすぎなかつた。

長期経門脈的完全栄養は Joyeux¹³⁾ によって行われ、妊娠犬に正常な出産をさせているが、投与時間は経中心静脈栄養輸液と同様の1日24時間投与が行われている。

経門脈栄養輸液が静注法ないしは経中心静脈栄養法と異なる点は輸液が最初に肝を通過することにあるが、これが実際どのような意義をもっているかについては今日でも尚不明の点が少ない。また門脈が代謝効率のよい経路であれば輸液時間の短縮の可能性もでてくる。

生理的に栄養素は腸管壁から吸収され門脈を経て肝に達し、代謝されるが、この腸管での吸収期は1日約10時間とされ¹⁴⁾、インシュリン、グルカゴンなどによりコントロールされて規則正しい生体の代謝リズムを構成している。しかしながら、人工的に直接門脈に注入したものが果してこのような代謝のリズムを保持しうるものかどうか、また、本法が有効に行われれば短時間で1日必要量の栄養素の注入できる可能性もでてくる。このような観点より、われわれの実験成績をみると、本法により完全栄養輸液を約10時間以内で実施できるという結論がえられる。

すなわち、アミノ酸と糖を同時に門脈内に投与することにより、1日量のアミノ酸と糖を10時間で投与しても末梢血中のアミノ酸濃度はほとんど変動なく、肝のアミノ酸摂取率はほぼ50%の高率を維持することが判明した。またこの際、糖を同時に投与することが重要であり、アミノ酸単独投与では末梢血アミノ酸濃度は3時間後急激に上昇し、高アミノ酸血症をきたす。

さらに、長期間歇的完全門脈内栄養輸液実験でも初期にやや体重減少の傾向がみられたが、漸次術前値に回復し、この間肝機能障害、腎障害などはみられず、電解質のバランスも正常に維持された。他の報告でも肝の組織所見は静注例に比して少いことが報告されており¹⁵⁾¹⁶⁾、高濃度のものが肝細胞に直接触れることによる危険性は少い。すなわち、通常門脈血は腸より吸収された高張な栄養素を有することからむしろ生理的といえよう。

しかしながら、本法の合併症としては門脈内血栓形成がもっとも危惧されるが、血栓形成がおこりやすい犬を用いてさえも、軽度の門脈壁の肥厚、カテーテル先端部の小血栓を5例中1例にみとめたのみで、その他感染などの異常所見はみとめなかつた。

本法を臨床的に応用することによる利点はまず従来行

われている経中心静脈完全栄養では1日24時間持続的に行う必要があるが、本法によれば約10時間で行いうることから、患者への負担が軽くなり、残りの14時間は自由に行動できるようになる他、実施期間中管理に集中できるため種々のトラブルを減少させることができる。間歇的投与方法の特長として生体本来の代謝サイクルを維持できるため、持続的中心静脈栄養輸液時にみられる低血糖症候群、ブドー糖中毒症などの代謝異常の発生を回避できる¹⁷⁾。また、注入液がまず肝を通過することにより肝の解毒作用、マクロファージ作用が働き、感染の防止、中毒症の発生が防止されることが期待される。

結 論

経門脈の経路によれば完全栄養輸液は1日約10時間で実施可能であり、本法を5週施行した犬では、門脈の軽度の肥厚を除いて、生化学検査、剖見所見でとくに異常をみとめなかった。

本法を臨床的に応用することにより、患者の精神的、肉体的制約を軽減し、生理的経路であることにより種々の代謝障害、感染、中毒症状の防止の可能性が大きい。

文 献

- 1) Dudrick, S.J., Wilmore, D.W., Vars, H.M et al.: Long term parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance, *Surgery* **64**: 134~142, 1968.
- 2) Dudrick S.J., Wilmore, D.E., Vars, H.M. and Rhoads J.E.: Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in child and restore weight loss in an adult? an affirmative answer. *98thruicha Ann. Surg.* **169**: 974~984, 1969.
- 3) 内野純一, 石塚玲器, 西田 修, 葛西洋一: 経門脈栄養に関する実験的研究. *日外会誌*, **74**: 1489~1491, 1973.
- 4) 内野純一, 池田雄祐, 辻 寧重, 円谷敏彦, 船越竜, 秦温信, 佐野文男, 佐藤正彦, 金田 守, 前田 晃, 葛西洋一: 経門脈栄養の実験的研究 (2) 人工腸管について. *日外会誌*, **76**: 811~812, 1975.
- 5) 円谷敏彦, 辻 寧重, 池田雄祐, 赤坂嘉宣, 内野純一, 葛西洋一: 肝におけるアミノ酸の代謝. *術後代謝研究会誌*, **10**: 390~393, 1976.
- 6) 齊藤 漢: 門注療法に就て. *臨床*, **2**: 633~638, 1949.
- 7) 石川一策: 門脈注射療法と血糖値に就て. *日医大誌*, **18**: 421~428, 1951.
- 8) 門脇一弥: アミノ 酸門脈注射療法. *日外会誌*, **54**: 453, 1953.
- 9) 北川司良: 門脈注射に依る肝庇護に就て. *日外会誌*, **57**: 671, 1956.
- 10) 有地道輝: 外科臨床における必須アミノ酸の研究. 第2編外科臨床におけるアミノ酸・糖の消化吸収及びアミノ酸栄養について. *日外会誌*, **60**: 1073, 1959.
- 11) 堺 哲郎, 赤井貞彦, 武藤輝一他: 術後栄養法の新しい問題点2, 3—特に非経腸的アミノ酸補給について. *治療*, **45**: 1593~1600, 1963.
- 12) 武藤輝一, 若佐 理, 本山 登他: 経門脈輸液. *外科診療*, **5**: 508~515, 1963.
- 13) Joyeux, H.: L'intestine artificiel etude clinique de la nutrition par voie portale, *Imprimerie Dehan, Montpellier*, 1972.
- 14) Elwyn, D.H.: The role of the liver in regulation of amino acid and protein metabolism, *Mammalian Protein Metabolism IV*, ed. Munro. H.N., Academic Press, New York, 1970.
- 15) Holm, I.: Intraportal and intravenous Infusion of casein hydrolysate, *Act. Chir. Scand.*, **124**: 127~133, 1962.
- 16) Holm, I.: Comparative studies of the plasma proteins on peroral, Intravenous, Intraportal and exteranl administration of casein hydrolysate, *Act. Chir. Scand, suppl.* **325**: 108~114, 1964.
- 17) Maini, B., Blackburn, G.L., Bistran, B.R. & et al.: Cyclic Hyperalimentation: an optimal technique for preservation of visceral protein, *J. Surg. Res.*, **20**: 515~525, 1976.