

高カロリー輸液中の低血糖発作症例の検討

石川県立中央病院一般消化器外科

山田 哲司 岩瀬 孝明
中川 正昭 瀬川 安雄

STUDIES ON HYPOGLYCEMIC ATTACK DURING TOTAL PARENTERAL NUTRITION

Tetsuji YAMADA, Takaaki IWASE, Masaaki NAKAGAWA and Yasuo SEGAWA

Department of Gastroenterologic Surgery,
Ishikawa Prefectural Central Hospital

索引用語：低血糖発作，高カロリー輸液，アミノ酸輸液

はじめに

高カロリー輸液 (total parenteral nutrition 以下 TPN と略) が, Dudrick により発表されて以来, 本法は長期間にわたり経口摂取不能或いは不十分な患者の栄養管理には欠かせない方法となってきた. 一方 TPN が普及するにつれ, それに伴う合併症も多数経験されるようになり, とりわけ高血糖と, 細菌感染に関する合併症には細心の注意が払われている. 今回我々は TPN 施行中に原因が異なると考えられる低血糖発作 4 症例を経験し若干の知見をえたので報告する.

症 例

症例 1 : 30歳, 女性, 主婦.

既往歴, 家族歴 : 特記すべきことなし.

現病歴 : 1980年1月腰痛, 下腹部痛を主訴として当院婦人科受診. 触診および超音波検査にて子宮筋腫及びダグラス窩腫瘍と診断され, 1980年2月開腹術を行ったが, 胃癌による癌性腹膜炎およびダグラス窩転移と判明したため試験開腹術に終わった. 手術後腹腔内留置カテーテルより MMC, FT-207, OK-432などの腹腔内投与による免疫化学療法を行ったが, 癌性腹膜炎による腸閉塞状態で経口摂取不能となった. そのため TPN を開始し, 4日目には表1.aの処方 insulin の投与を行わずに血糖が100~160mg/dl 台, 尿糖(-), ケトン体(-)となり安定期に入った. この時期における血糖110mg/dlの時の immunoreactive insulin (以下 IRI と略)値は28 μ U/mlであった. しかしながら TPN 開始より14日目に突然血糖60mg/dl以下とな

り, 発汗, 動悸, 振顫などの典型的低血糖発作をきたし50%glucose 20mlの静注により発作は消失した. 低血糖発作の原因追求のため, 輸液ルート, 輸液剤の処方, 注入速度の変更など種々の検討を行ったが, 低血糖発作はたびたび出現し, 血糖45mg/dlの時の IRI 値は131 μ U/mlであった. その後表1.bのようにアミノ酸製剤を除いた TPN 処方に変更して末梢静脈から2回/Wの投与にしたところ低血糖発作は消失し血糖110~190mg/dl 台, 尿糖(-), ケトン体(-)となり安定した状態となった. しかしながら TPN 施行後44日目原疾患のため死亡した.

症例 2 : 38歳, 女性, ウェイトレス.

既往歴 : 1976年6月胃潰瘍のためA病院にて胃切除術(B-II法). 同年8月血清肝炎にて2カ月間同病院に再入院.

現病歴 : 1979年6月より, 肝硬変, 残胃静脈瘤, 脾腫にて当院内科通院中であったが, 残胃静脈瘤次第に巨大となり手術のため当科入院. 残胃の巨大な静脈瘤が主病変であるので, 残胃全摘(Roux-Y吻合), 脾摘を行った(同時に行った肝生検では乙型肝炎であった). 術後食道, 空腸吻合の縫合不全を発生したため, TPN を開始し11日目には表2.aの処方 insulin の投与を行わずに血糖90~170mg/dl, 尿糖(-), ケトン体(-)となり安定期に入った. しかしながら TPN 開始後13日目に突然血糖40mg/dlの低血糖発作を認め, 14日目には血糖25mg/dl, IRI 値319.3 μ U/mlの低血糖発作を認めたため, アミノ酸製剤をプロテアミンからモリブロンに変更したところ血糖80~180mg/dlと安定

表1 症例1のTPN処方

処方a	処方b
パレメンタールA モリプロン ビタミン剤 微量元素	パレメンタールA ビタミン剤 微量元素
パレメンタールB モリプロン ビタミン剤	パレメンタールB ビタミン剤
パレメンタールA モリプロン ビタミン剤	パレメンタールA ビタミン剤
パレメンタールB モリプロン	パレメンタールB ビタミン剤
2320Cal 165Cal/N	2000Cal
58.5Cal/kg, day	50Cal/kg, day

表2 症例2のTPN処方

処方a	処方b
パレメンタールA プロテアミン12× ビタミン剤	パレメンタールA モリプロン ビタミン剤
パレメンタールB プロテアミン12× 微量元素	パレメンタールB モリプロン 微量元素
パレメンタールB プロテアミン12× ビタミン剤	パレメンタールA モリプロン ビタミン剤
1620Cal 140Cal/N	1500Cal 165Cal/N
46Cal/kg, day	42Cal/kg, day

し、以後低血糖発作を認めることはなかった。縫合不全はTPN開始より79日目に治癒し、術後90日目に退院した。

症例3：54歳、女性、主婦。

既往歴：1977年頃より最々心窩部痛を認める。

現病歴：1980年10月心窩部痛強度となり近医受診し、黄疸を指摘され当科紹介される。当科入院し、検査の結果胆石、総胆管結石と診断し、胆嚢摘出、総胆管切開、Tチューブ挿入手術を施行したが、Tチューブ挿入口より胆汁流出が続き、外胆汁瘻を形成したため経口摂取を禁じ、TPNを開始した。Insulinを使用せず血糖120~180mg/dl、尿糖(-)、ケトン体(-)となり安定した。TPN開始より20日目に外胆汁瘻閉鎖したため水分摂取させたところ1時間後に発汗、動悸を認め血糖40mg/dlであり、50%glucose 20mlの静注で発作は消失した。その後徐々に経口摂取量を増加したが、低血糖発作は認めず、術後70日目に退院した。

症例4：64歳、男性、会社員。

既応歴：特記すべきことなし。

現病歴：1979年3月より下血を認めるようになり、1979年5月当科受診。S状結腸癌と判明し、手術施行するも、癌性腹膜炎の状態であり切除不能。人工肛門造設術のみ施行。術後40日目に退院。外来通院にて化学療法施行していたが、1980年1月腹痛強度となり再入院。癌性腹膜炎によるsubileusと、強力な化学療法による副作用のため経口摂取量不十分にてTPNを開始した。癌末期でもあり経口摂取は禁止しなかった。Insulinを使用せずに血糖80~160mg/dlと安定した状態となった。この時期血糖110mg/dlの時のIRI値は30μU/mlであった。しかしながらTPN開始8日目より、血糖40~60mg/dlの低血糖を認めるようになり、血糖45mg/dlの時のIRI値は51.8μU/mlであった。その後も時々低血糖発作を認めたが、そのつど氷砂糖や、50%glucoseの静注により発作は消失した。TPNにより小康を保っていたが、TPN開始より139日目に原疾患のため死亡した。

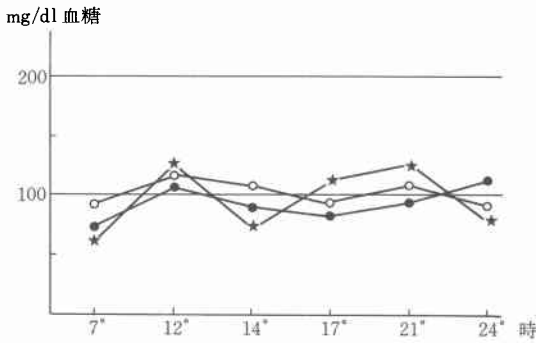
考 察

TPNはカロリー源としての高張ブドウ糖の24時間持続点滴という非生理的な方法で維持されるため、高血糖に基因する合併症は多数報告され、その管理には細心の注意が払われている。しかしながらTPN施行中の低血糖の報告はinsulin過剰投与やカテーテルの自然除去などの不慮の事故以外にはなく、上に述べた4症例はきわめてめずらしいといえる。

TPN施行中の血糖値は患者の病態により様々な値を示し、腹膜炎、局所炎症、胃腸管出血、低酸素血症などの耐糖能低下因子がある場合には高血糖を示す²⁾ことが明らかにされている。Insulin非使用例のTPN開始より10日をすぎた安定期においては、Göechkeら³⁾は、glucose 400~650g/day投与において血糖の日内変動は、125~145mg/dlであったと報告している。Fidlee⁴⁾、Sanderson⁵⁾、板倉ら⁶⁾も100~145mg/dlと報告しており、TPN施行中も血糖調節機構により血糖値は経口摂取時と変わらないことがわかっている。我々もinsulin非使用TPN症例の安定期における1日血糖およびIRIの検討を行ったが、表3、4のように血糖およびIRI値はほぼ一定に保たれており低血糖をおこすことはないと言える。

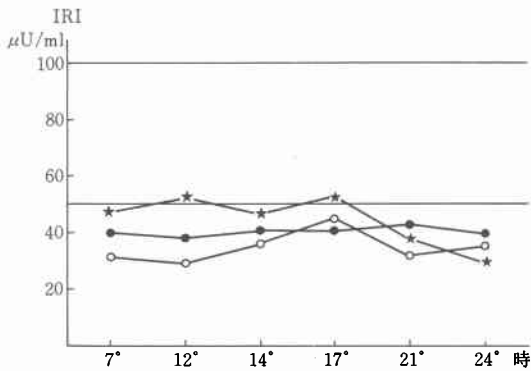
また板倉ら⁷⁾はTPNを突然中止した時の血糖及びIRI値を測定している。それによると血糖は中止後20分以内に急激に低下して低血糖となるが、低血糖発作には至らず、120分程で正常値に復す一方IRI値は急激

表3 血糖値の日内変動



症例はすべて胃全摘症例である。

表4 IRI 値の日内変動



症例はすべて胃全摘症例である。

に低下し30分以内に基礎分泌量にもどると報告している。我々の3症例(症例1, 2, 4)は、安定時および発作時のIRIを測定してあるが、発作時のIRI値が安定期と同様かもしくは高値をとっており、カテーテルの屈曲などにより突然TPNが中断されたための低血糖とは異なるといえる。

一方Conn⁸⁾は低血糖を表5のように詳細に分類し、様々な病態により発生することを報告している。症例3の場合は経口摂取を契機として低血糖が発生しており、その後の病態をみても身体に器質的な原因があるとは考えられず、自律神経系の不均衡による低血糖であると考えられる。長期間の絶食後の経口摂取開始時には今後も発生することがあると思われ、注意を要すると考えられた。症例4の場合には低血糖の原因は病態より考えて転移性膵ラシ島癌と考えて良いと思われるが、この症例は剖検を得ることができず確定診断は得られなかった。これに反し症例1, 2の低血糖発作

表5 低血糖症の成因分類。

- I. 器質性…形態学的変化を認めるもの
 - A. インスリン過剰症
 - 1. 膵ラシ島腺腫
 - 2. 膵ラシ島癌(転移を伴う)
 - 3. 膵ラシ島の肥大:過形成
 - B. 肝疾患
 - 1. 上行性胆道感染
 - 2. 中毒性肝炎
 - 3. 肝全体の癌腫症
 - 4. その他
 - C. 下垂体前葉不全
 - D. 副腎皮質機能不全
 - E. 線維腫, 肉腫
 - F. 中枢神経障害(視床下部, 脳幹部)
- II. 機能性…形態学的変化がなく, 身体機能の異常で説明出来るもの
 - A. インスリン過剰症(自律神経系の不均衡)
 - B. 食餌性インスリン過剰症(腸管吸収が速い)
 - C. 小児インスリン過剰症
 - D. 小児特発性自発性低血糖症
 - E. 腎性糖尿
 - F. 授乳
 - G. 激しい肉体労働継続後
- III. 人工的…インスリン投与のまちがい

はTPNを契機として発生していること、一時的であること、TPN中のアミノ酸製剤の変更、中止などにより発生しなくなったことよりTPN中のアミノ酸製剤がその原因と考えられる。

内分泌機能検査のためのアミノ酸負荷試験により低血糖が時に認められることはよく知られている⁹⁾。これはアミノ酸がinsulin分泌を促進するためであるという。またアミノ酸は膵グルカゴン分泌をも亢進し血糖の低下をおさえる¹⁰⁾ため大量のアミノ酸を一時に負荷をしない限り、血糖は低下するものの低血糖発作を発生することはないといわれる。しかしながらアミノ酸によるグルカゴン分泌作用には種々の要因が関与し、長期間の絶食下では分泌能低下が認められるという¹¹⁾。我々の2症例(症例1, 2)はグルカゴンの測定はなされていないが、長期間の絶食によりグルカゴン分泌低下をきたしている時に大量のアミノ酸の投与をなされ、血糖調節機構が働かず低血糖が発生したものと思われる。

長期間の絶食下、体蛋白消耗の激しいTPN適応症例にとって、N-balanceを正とするため大量のアミノ酸が必要とされ¹²⁾、表6のような組成をもつL型結晶アミノ酸製剤がTPNに広く利用されている。この市

表6 結晶アミノ酸製剤のアミノ酸組成
(mg/dl)

	Proteamine 12X 12%		Ispol 12%	MoriamineSN 10%
	Ile	597	845	560
Leu	1138	1175	1250	
Lys HCl	980	1032	1100	
Met	433	540	350	
Phe	974	1280	935	
Thr	504	596	650	
Trp	187	218	130	
Val	690	865	450	
His HCl	187	600	811	
Cys	23	24	100	
Tyr	57	60	35	
Ala	821	480	620	
Arg HCl	1448	1200	955	
Asp	202	600	380	
Glu	102	180	650	
Gly	1568	1825	1070	
Pro	1063	240	330	
Ser	467	240	220	
	12000	12000	10600	

表7 健康正常人の遊離アミノ酸濃度¹⁵⁾
(μ mol/l)

Ile	53-102
Leu	104-187
Lys HCl	115-270
Met	26- 47
Phe	45- 81
The	110-200
Try	37- 71
Val	200-300
His HCl	58-111
Cys	50- 82
Tyr	52-114
Ala	259-522
Arg HCl	71-130
Asp	48- 90
Glu	500-830
Gly	182-306
Pro	80-254
Ser	90-170

販アミノ酸製剤の組成はTPN開発以前の1963年FAO/WHOの比較基準に、非必須アミノ酸は人乳組成に準拠して作成されたものであり、人血漿アミノグラムとは明らかに異なっている。一方血漿アミノグラムは飢餓状態にあっても、生体のホメオスターシス機構により、比較的一定に保たれるとされる。しかし持続的に経静脈的に現在市販のアミノ酸製剤を投与した場合患者の血漿アミノ酸組成は、健康人のそれとは異なり、投与アミノ酸組成に平行したアミノグラムに近づくことが明らかになってきた¹³⁾。正常人のアミノグラムは、Glu, Ala, Gly, Val, Lys(表7)などが比較的多いのに対し、市販アミノ酸製剤ではArg, Gly, Pro, Leu, Lysなどが多く含まれている。一方Floydら¹⁴⁾は、必須アミノ酸各種のinsulin分泌効果を比較し、必須アミノ酸混合液を100の効果とするとArg 86,

Lys 64, Leu 34, Phe 32, Val 12, Met 11, His 11であったと報告しており、市販アミノ酸製剤にはinsulin分泌能の高いアミノ酸が比較的多く含まれていることがわかる。我々の2症例は低血糖発作時のアミノグラムや、アミノ酸負荷試験をしてないのでどのアミノ酸が低血糖の原因になったかを推論する手がかりはない。しかしTPN早期の代謝機構が急激に変化する時期における人為的なアミノグラムの変動が低血糖発作の誘因になったと考えられる。現在市販のアミノ酸製剤をTPNに用いても体蛋白質の合成に利用されることは多くの研究者により証明されているとはいえ、正常のアミノグラムをTPNにより人為的に変化させることには問題点が多いと考えられ、TPNに適したアミノ酸製剤の開発、市販が必要と考えられた。

まとめ

高カロリー輸液中の低血糖発作はインスリンの過剰投与がカテーテルの自然抜去などの不慮の事故以外では発症しないとされてきた。しかし今回我々は事故以外の原因で低血糖発作が発生することを報告し、特にアミノ酸製剤が原因と考えられる低血糖発作症例の検討より、高カロリー輸液に適したアミノ酸製剤の開発の必要があると考えられた。

文 献

- 1) Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM et al: Long-term total parenteral nutrition with growth in patients in puppies and positive nitrogen balance in patients. *Surg Forum* 18: 356-357, 1977
- 2) 岡田 正, 池田義和, 亀頭正樹ほか: 高カロリー輸液の処方及び副作用. 合併症. *外科治療* 38: 177-186, 1978
- 3) Göschke H, Grotzinger U, Noshbaum JA et al: Blastbarkeit Ges Glukosestoffwechsels bei Intra venöser Hyperalimentation. *Schweiger Med Wschr* 103: 1228-1234, 1973
- 4) Fidler SM, Sode J, Cohen MS et al: Glucose(G), insulin(I) and Growth hormone(GH) interrelationships during total parenteral nutrition. *Diabetes* 22 (Supple. 1): 319, 1973
- 5) Sanderson I, Deitel M: Insulin response in patients receiving concentrated infusions of glucose and casein hydrolysate for complete parenteral nutrition. *Ann Surg* 179: 387-394, 1974
- 6) 板倉丈夫, 岡田 正, 佐谷 稔ほか: 高カロリー輸液(IX), 高カロリー輸液時の血糖時の血糖値の変化について. *外科治療* 32: 112-116, 1975
- 7) 板倉丈夫: 糖質代謝. 曲直部壽夫, 岡田 正編, 静脈栄養—基礎と代謝—. 東京, 朝倉出版, 1979, p54-57
- 8) Conn JW, Seltzer HS: Spontaneous hypoglycemia. *Am J Med* 19: 460-478, 1955
- 9) Flanagan GC, Schwartz TB, Ryan WG: Studies on patients with islet-cell tumor, including the phenomenon of leucine-induced accentuation of hypoglycemia. *J Clin Endocrinol* 21: 401-413, 1961
- 10) Ohneda A, Parada E, Eisentraut M et al: Characterization of response of circulating glucagon to intraduodenal and intravenous administration of amino acids. *J Clin Invest* 47: 2305-2322, 1968
- 11) 大根田昭: グルカゴン. 石田圭三, 入江 実, 清水直容, 中島博徳, 水口弘司編集企画, ホルモンと臨床, 新図解ホルモンのすべて, 東京, 医学の世界社, 1980, p164-175
- 12) Rose WC, Robert L, Ockhart HB et al: The amino acid requirement of man. XV. The valine requirement: Summary and final observation. *J Biol Chem* 217: 987-995, 1955
- 13) 金 昌雄: タンパク質・アミノ酸代謝. 曲直部壽夫, 岡田 正編, 静脈栄養—基礎と代謝—. 東京, 朝倉出版, 1979, p65-80
- 14) Floyd JC, Fajans SS, Conn JW et al: Stimulation of insulin secretion by amino acids. *J Clin Invest* 45: 1487-1502, 1966
- 15) 日本生化学会編: 生化学データブック I. 東京, 東京化学同人, 1979, p1548