

肝切除症例における分枝鎖アミノ酸投与の臨床的意義

久留米大学医学部第2外科 (主任: 古賀道弘教授)

浜 崎 恵

CLINICAL SIGNIFICANCE OF BRANCHED CHAIN AMINO ACIDS TRANSFUSION IN HEPATECTOMIZED PATIENTS

Kei HAMASAKI

Second Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

(Director: Prof. Michihiro Koga)

肝切除43症例の術後に分枝鎖アミノ酸 (以下 BCAA) 輸液を投与し、その有効性を検討した。血漿アミノ酸は術後21日目まで測定し、HPT, NH₃, GOT, Alb は術後14日目までの値を対照37症例と比較した。術前、肝硬変例に血漿アミノ酸のインバランスが認められたが、BCAA 輸液投与により補正された。また BCAA 輸液は術後のアルブミン合成を初めとする蛋白合成に促進的に働く一方、明らかな NH₃ 低下作用を示し、術後の NH₃ 上昇防止に有用であった。さらに術後早期のエネルギー源としての有用性も示唆され、肝切除後の栄養輸液の一つとして、BCAA 輸液は適しているものと思われた。

索引用語: 肝切除術後の栄養輸液, 栄養輸液と分枝鎖アミノ酸

はじめに

肝は膨大な予備能と旺盛な再生能を持つ臓器であり、正常な肝であれば、肝大量切除にても量的、機能的に一定の時間で順調に回復することが多い。しかし、わが国において最も肝切除の対象となる原発性肝癌は肝硬変合併例が多く、肝切除後、常に肝不全を招来する危険性をはらんでおり、術後の管理、特に栄養代謝管理は非常に重要と言える。肝切除後の肝不全の病態はいまだ明らかとは言えないが、術後栄養としての糖の種類、その投与量、Insulin, glucagon などいわゆる hepatotrophic factor の投与¹⁾、またアミノ酸輸液の配合比などを工夫、検討することにより、残存肝の再生を円滑に進め、さらに術後の異化期を迅速に離脱させたならば、肝不全を回避できるのではないかと諸家にて研究がなされており²⁾³⁾特に Leucine (以下 Leu), Isoleucine (以下 Ileu), Valine (以下 Val) の分枝鎖アミノ酸 (以下 BCAA) の効果が注目されている。重症肝疾患や肝切除後に血漿遊離アミノ酸のインバランスが認められることは以前より知られていたが⁴⁾、1976年、Fischer ら⁵⁾が肝障害患者に、このインバラン

スを補正する目的で、Branched chain amino acids (以下 BCAA) 輸液 (Fischer 液) を考案し、著しい臨床効果を報じて以来、わが国においても、この Fischer 液に準じた BCAA 製剤 (表 1) が作成され (Tokyo University Hospital Fluid (以下 THF) ほか)⁶⁾⁷⁾、特に内科疾患 (劇症肝炎、肝硬変ほか) に対する効果が検討されてきた⁸⁾。今回、われわれは、この BCAA 輸液が、肝切除後の栄養輸液として適しているかどうかを、肝切除後の血漿アミノ酸異常の補正、さらに肝再生促進、ひいては肝不全の予防という点から、血漿アミノ酸の測定を中心に種々の血清学的データより検討した。

対 象

昭和58年6月までに肝切除43症例に対して術後 THF を投与した。投与症例の内訳は (表 2) 原発性肝癌39例、胆管癌1例、肝内結石症2例、肝血管腫1例であり、その術式は2区域切除15例、1区域切除5例、亜区域切除6例、部分切除17例、硬変併存は28例であった。性別は男33例、女10例と男性が多く、年齢は平均57.2歳 (35~76歳) であった。術前肝機能予備力の平均値は術式別に2区域切除では血清 albumin (以下 Alb) 3.8, 血清 cholinesterase (以下 chE) 0.66, ICG 15分値 (以下 15'ICG) 16.2, ICG 消失率 (以下 KICG)

<1985年9月11日受理> 別刷請求先: 浜崎 恵
〒801 北九州市門司区浜町3-23 門司労災病院外科

表1 投与した分枝鎖アミノ酸製剤の組成

B C A A 輸液		
	Fischer 液	THF
L-Ile	4.5	9.2
L-Leu	5.5	9.45
L-Val	4.2	8.9
L-Trp	0.38	0.7
L-Phe	0.5	0.3
L-Tyr	-	0.6
L-Lys	3.8	3.95
L-Met	0.5	0.65
L-Thr	2.25	3.0
L-Ala	3.75	8.4
L-Arg	3.0	9.2
L-His	1.2	3.1
L-Pro	4.0	5.3
L-Ser	2.5	2.6
Gly	4.5	5.4
L-Asp	-	0.2
L-Glu	-	-
L-Orn	-	-
L-Cys	0.2	0.2

表2 THF 使用肝切除症例

No	氏名	性	年齢	疾患名	肝硬変	手術術式	合併症
1	H.E	♂	55	肝細胞癌	+	2区域切除	肝不全
2	S.M	♂	57	肝細胞癌	+	1区域切除	
3	T.Y	♂	47	肝細胞癌	+	部分切除	肝不全
4	K.I	♂	52	肝細胞癌	+	部分切除	
5	M.T	♀	58	肝内結石症	-	2区域切除	
6	K.M	♂	75	胆管細胞癌	+	1区域切除	高ビリルビン血症
7	H.S	♂	52	肝細胞癌	-	2区域切除	消化管出血
8	M.I	♂	60	肝細胞癌	+	部分切除	心不全
9	K.H	♂	47	肝細胞癌	+	部分切除	高ビリルビン血症
10	H.M	♂	62	肝細胞癌	+	部分切除	
11	S.Y	♂	70	肝細胞癌	+	部分切除	
12	M.M	♂	55	肝細胞癌	+	部分切除	
13	K.K	♂	49	肝細胞癌	+	1区域切除	
14	K.I	♂	66	肝細胞癌	-	部分切除	外胆汁瘻
15	K.N	♀	35	肝内結石症	-	2区域切除	
16	N.H	♂	56	肝細胞癌	-	2区域切除	
17	I.T	♀	39	肝血管腫	-	2区域切除	
18	M.T	♂	55	肝細胞癌	+	部分切除	腎機能不全
19	M.S	♀	59	胆管癌	-	2区域切除	
20	I.I	♂	55	肝細胞癌	+	亜区域切除	
21	S.S	♀	59	肝細胞癌	+	亜区域切除	胸水
22	S.K	♀	53	肝細胞癌	+	部分切除	肝性脳症
23	H.H	♂	56	肝細胞癌	+	2区域切除	
24	A.M	♂	37	肝細胞癌	+	2区域切除	
25	S.N	♂	57	肝細胞癌	+	部分切除	
26	T.K	♂	65	肝細胞癌	+	2区域切除	胸水
27	T.N	♂	60	肝細胞癌	-	亜区域切除	術後肺炎
28	M.S	♀	67	肝細胞癌	-	2区域切除	高ビリルビン血症
29	K.H	♂	52	肝細胞癌	+	亜区域切除	胸水
30	M.I	♂	76	肝細胞癌	-	亜区域切除	術後肺炎
31	T.H	♂	64	肝細胞癌	-	1区域切除	肝不全
32	H.Y	♂	52	肝細胞癌	-	2区域切除	腎機能不全
33	M.K	♂	68	肝細胞癌	-	2区域切除	
34	F.T	♀	57	肝細胞癌	+	部分切除	
35	H.K	♂	60	肝細胞癌	+	部分切除	
36	S.N	♀	52	肝細胞癌	+	部分切除	高ビリルビン血症
37	K.I	♂	58	肝細胞癌	-	2区域切除	外胆汁瘻
38	T.K	♂	56	肝細胞癌	-	2区域切除	術後肝炎
39	M.O	♂	62	肝細胞癌	+	1区域切除	
40	K.T	♂	54	肝細胞癌	+	亜区域切除	
41	E.I	♀	62	肝細胞癌	+	部分切除	術後出血
42	M.K	♂	71	肝細胞癌	+	部分切除	胸水
43	K.N	♂	57	肝細胞癌	+	部分切除	

0.233, ICG 最大除去率(以下 R max)1.4, hepaplastin test (以下 HPT) 81.9, total bilirubin (以下 T.B) 0.8であり, 1区域切除では Alb 3.6, chE 0.62, 15'I

表3 THF 投与, 未投与肝切除症例とその術式

THF 投与肝切除症例	THF 未投与肝切除症例
原発性肝癌 39例	原発性肝癌 30例
胆管癌 1例	胆管癌 1例
肝内結石症 2例	肝内結石症 2例
肝血管腫 1例	肝血管腫 2例
計 43例	肝膿瘍 2例
	計 37例
肝切除術式	肝切除術式
2区域切除 15(4)例	2区域切除 13(4)例
1区域切除 5(4)例	1区域切除 11(3)例
亜区域切除 6(4)例	部分切除 13(4)例
部分切除 17(4)例	
()硬変合併	()硬変合併

CG 12.9, KICG 0.139, R max 1.2, HPT 66.3, T. B 0.8, 亜区域切除では Alb 3.4, chE 0.48, 15'ICG 22.9, KICG 0.126, R max 1.1, HPT 83.2, T.B 1.0, 部分切除では Alb 3.5, chE 0.49, 15'ICG 26.4, KICG 0.124, R max 1.3, HPT 64.5, T.B 1.0であった。術後合併症は肝不全, 高ビリルビン血症, 術後肺炎, 腎機能不全などが認められ, 肝不全3症例が今回の術後入院中に死亡した。THF 投与症例43例の術後14日目までの HPT, 血清 ammonia (以下 NH₃), 血清 transaminase(以下 GOT), 血清 Alb, 血清 total bilirubin(以下 T.B)を THF 未投与37症例と比較検討したが, 未投与例の内訳は(表3)原発性肝癌30例, 胆管癌1例, 肝内結石症2例, 肝血管腫2例, 肝膿瘍2例であった。

方法

今回の43症例の術後輸液は(表4)糖液として20~50%Glucose液を投与し, insulinをGlucose 5~8gに1単位, glucagonは2~4mg/day使用した。7日目までの投与総カロリーは, 平均1233±490cal/day, カロリー/窒素は平均189±74cal/dayであった。凍結血漿は術後7日目までに800~1,200ml/day使用し, THFは500ml/dayを術直後より平均14日間,

表4 対象肝切除症例の術後基本輸液

	輸液内容
ブドウ糖	20~50%糖液にて 0.1~0.4g/kg/hr
アミノ酸	THF 500ml/日 術直後より平均14日間
カロリー	術後7日目まで Ca2: 1233±490 cal Ca2/N: 189 ± 74 cal
新鮮凍結血漿	術後7日目まで 平均 800~1200ml/日
その他	インスリン 1単位/糖5~8g グルカゴン 4mg/日

9:00から午後12:00までに投与した。血漿アミノ酸の測定は術後21日目まで、日立自動アミノ酸分析器にて行った。HPT, NH₃, GOT, Alb, T・BはTHF投与例、未投与例ともに術後14日目まで隔日に測定し両者を比較検討した。採血はすべて早朝空腹時に行った。

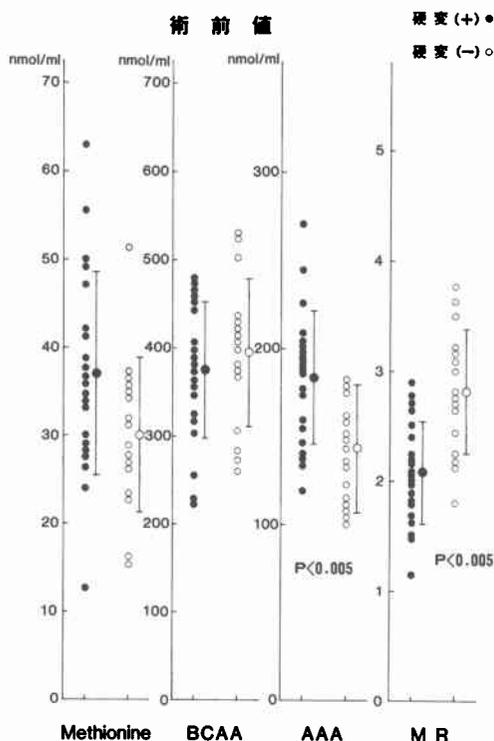
結果

1. 術前血漿アミノ酸値 (図1)

術前の血漿アミノ酸分析にて、Methionine (以下Met), BCAA, 芳香族アミノ酸 (Phenylalanine+Tyrosine, 以下AAA), BCAA/AAA (以下 molar rate:MR) の値を硬変併存の有無で比較すると、Metでは硬変例が高く、BCAAでは硬変例が低い傾向にあった。さらにAAAは硬変例で有意の差をもって高くなっており、MRも硬変例で有意に低値を示した。

2. Met, BCAA, AAA, MRの術後推移

図1 術前の血漿アミノ酸値



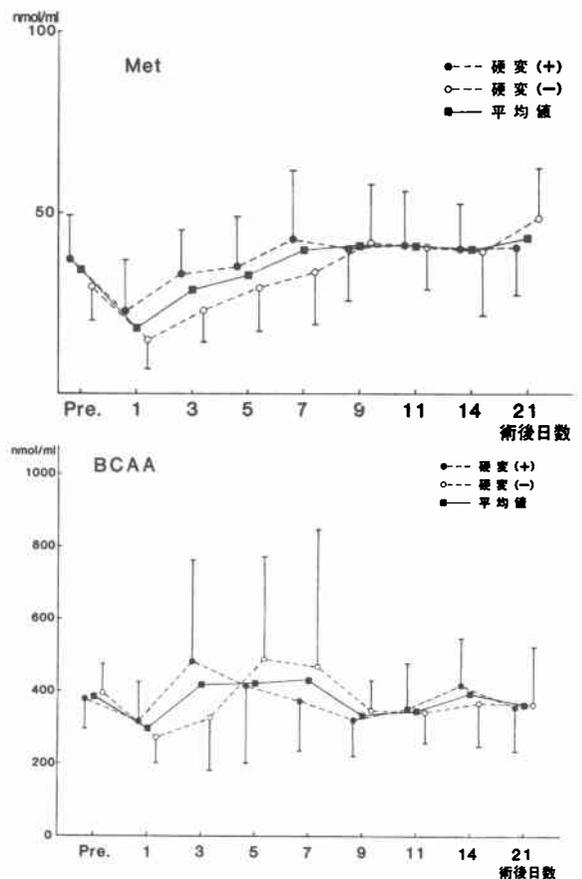
BCAA: Leucine+Isoleucine+Valine である branched chain amino acids (分枝鎖アミノ酸) の略

AAA: phenylalanine+Throsine である aromatic amino acids (芳香族アミノ酸) の略

MR: Leucine+Isoleucine+Valine/Phenylalanine+Throsine である molar rate の略

以上のような術前値を示した Met, BCAA, AAA, MRが、肝切除後、THFを投与することにより、どのような値で推移するのか検討した。Metは(図2上)THFに少量含まれているが、術前34.05±11.54nmol/mlあったものが術後1日目に18.02±10.13nmol/mlと低下した後、3日目、5日目と日を経るにつれて増加、7日目に術前値よりわずかに高い値まで上昇し、その後は大きな変動は示していない。硬変の有無による違いは7日目までは、ほぼ術前値の差のまま硬変例が高値で推移した。THFに高濃度含まれるBCAAは(図2下)、術後1日目に、術前の382.80±80.63nmol/mlから296.26±99.01と低下した。しかし、術後3日目には、すぐに418.99±244.75nmol/mlを示し、術前値以上に回復、その後も著しい低下は示さず推移した。硬変例は3日目に481.75±285.79、非硬変例は、それより遅れて5日目に486.51±285.87を示し、それぞれのピークを認めた。AAA(図3上)もMetと同様にTHFに少量含まれているが、術後1日目149.33±

図2 Met, BCAAの術後推移

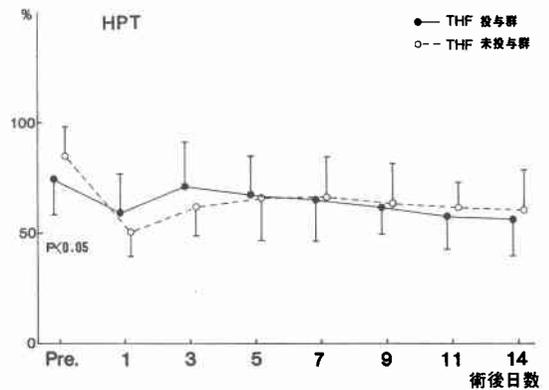


62.87と低下した後、徐々に増加傾向が認められた。しかし、その増加も極端な上昇はなく、特に硬変例でさえ著しい高値を示すことなく推移した。MRは(図3下)術後7日目までは術前とはほぼ同様の値で推移した後、9日目、11日目にそれぞれ 1.64 ± 0.573 , 1.67 ± 0.475 と低値を示した。しかし、全経過を通して1.0以下の著しい低値を示すことはなかった。

3. THF 投与群と未投与両者間の術後 HPT, Alb, NH₃, T・B, GOT 値の比較

HPT, Alb, NH₃, T・B, GOT を THF 投与群, 未投与群とも術後14日目まで測定し、両者の値をそれぞれ比較することにより THF がこれらの検査データにどのように影響するのかを検討した。HPT では(図4), THF 投与群の術前値 $74.87 \pm 16.44\%$ は未投与群の術前値 $84.89 \pm 13.21\%$ よりも有意に低値を示したが、術後には1日目に若干低下するものの3日目にはほぼ術

図4 THF 投与群と未投与群間の HPT 値の比較



前値近くにまで回復し、特に1, 3, 5日目は術前値とは逆に未投与群よりも高値を示した。これに対し THF 未投与群の場合、術後1日目に著しく低下した後、徐々に上昇はしているが、結局は術前値よりかなり低値で推移した。Alb も(図5) HPT と同じく術前

図3 AAA, MR の術後推移

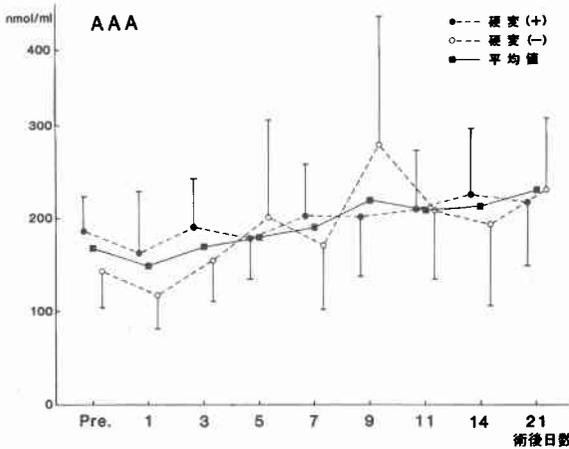


図5 THF 投与群と未投与群間の alb 値の比較

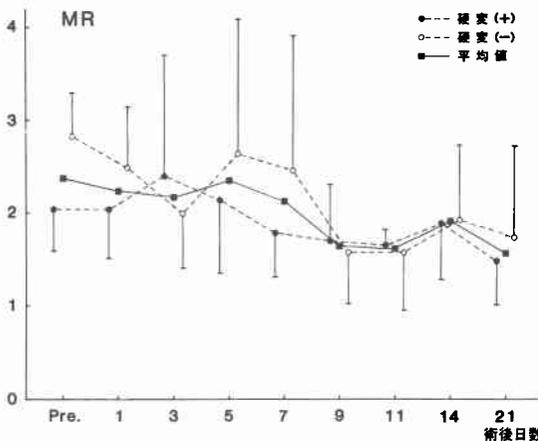
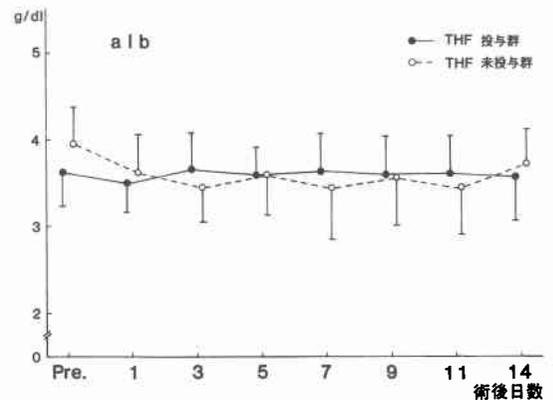
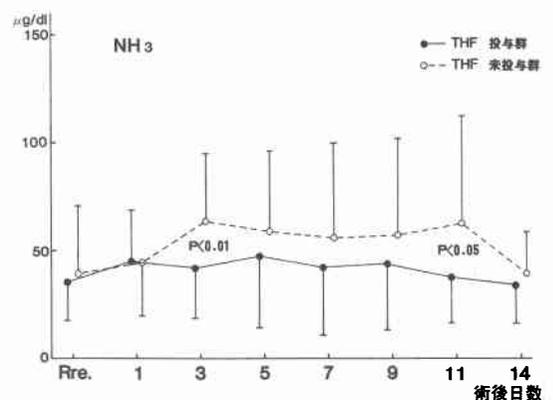


図6 THF 投与群と未投与群間の NH₃ 値の比較



有意に低値を示した THF 投与群が3日目から11日目までは術前とは逆に未投与群よりも高い値で推移した。NH₃ (図6), T・B (図7) は術後同様な動きをしており、THF 投与群が3日目以降、未投与群よりも低く推移しており、特にNH₃の術後3日目と11日目のTHF 投与群は有意の低下を示した。GOT は (図8) 術前 THF 投与群が有意に高値を示しており、術後もほぼこれと同様の差を保って推移し、未投与群との違いは認めなかった。

4. 個々の血漿アミノ酸の推移 (図9 a~f)

個々の血漿アミノ酸の推移を THF 中に含有される濃度別に検討した。Val, Leu, Ileu, Proline (以下 Pro), Alanine (以下 Ala) は THF に高濃度含まれているが、そのうち Val, Leu, Ileu は術後1日目に低下するものの、THF により高濃度輸液されるためか術後3日目にはもう術前値近くか、それ以上に回復し、その後は大きな変動は示さず推移した。これに対し Pro, Ala は高濃度投与されているにもかかわらず術後3日目に

も低値を示した後、術前値までに回復するのに11日目までを要した。次に THF に中等度含まれる Threonine (以下 Thr), Serine (以下 Ser), Glycine (以下 Gly), Histidine (以下 His) では His 以外は術後11日目まで徐々に術前値に回復する推移を示したが、His は術前、術後を通してほとんど同様の値で推移しており、大きな変動は認めなかった。THF にごく少量含まれているにすぎない Phe, Tyr は同じ AAA でありながら、その術後推移は大きく異っており、Tyr は術後1, 3, 5日と低下し、7日目で術前直以上に上昇しているのに対し、Phe は術後1, 3日と術前値よりわずかに高く上昇した後は大きな変動は示さなかった。最後に THF に全く含まれていない Glutamic acid (以下 Glu) の術後推移をみると、術後1, 3日と低下した後、11日目に初めて術前値以上に上昇した。

5. 糖原性、ケト原性アミノ酸の術後推移 (図9 a)

図7 THF 投与群と未投与群間の TB 値の比較

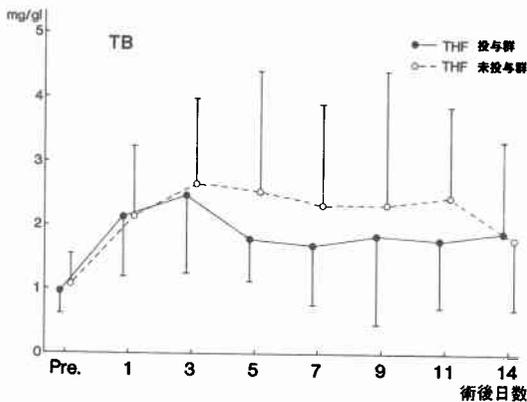


図8 THF 投与群と未投与群間の GOT 値の比較

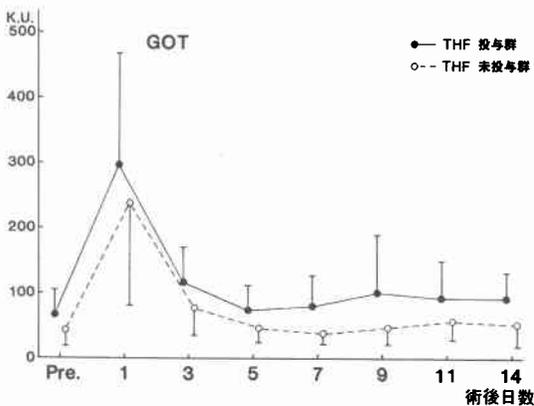
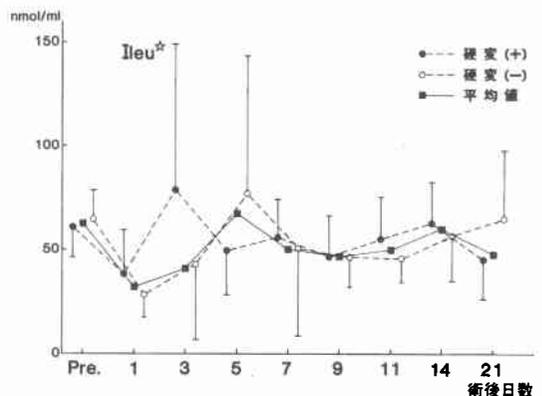
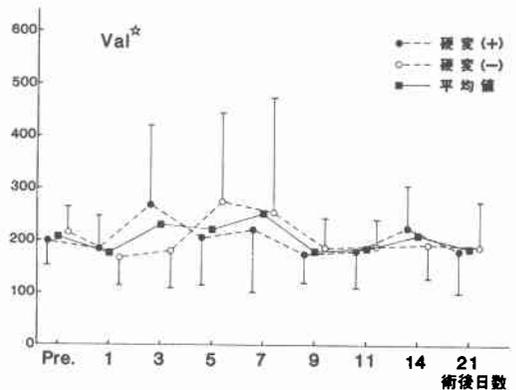
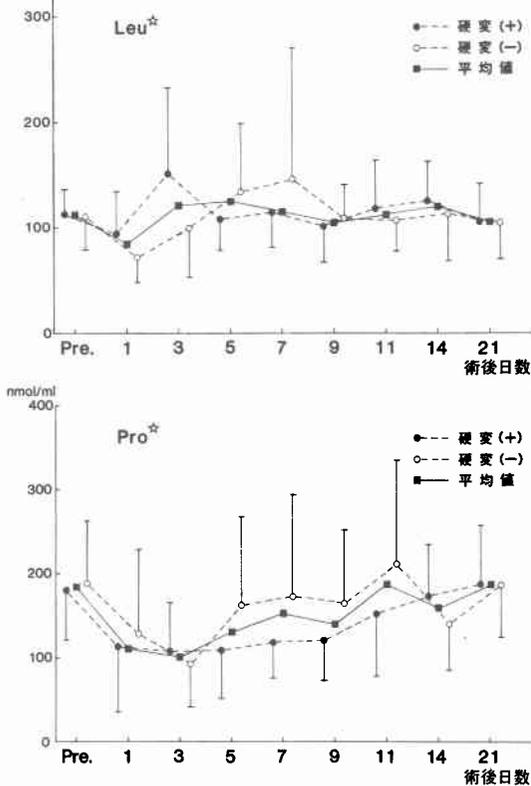


図9 個々のアミノ酸の術後推移

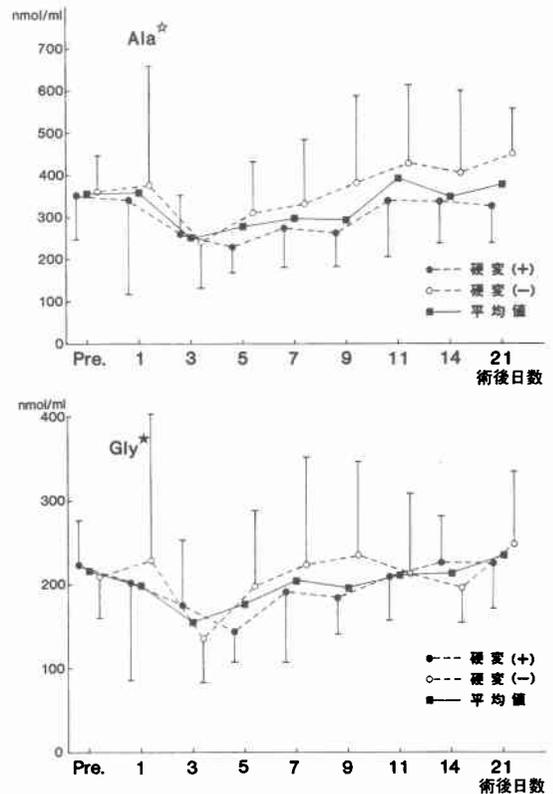
☆高濃度群 ★中濃度群
○低濃度群 ●非含有群
糖原性…Pro. Ala. Gly. Thr. Ser. Glu.
ケト原性…Val. Leu. Ileu. His. Tyr. Phe.
(図9 a)



(図9 b)



(図9 c)



~f)

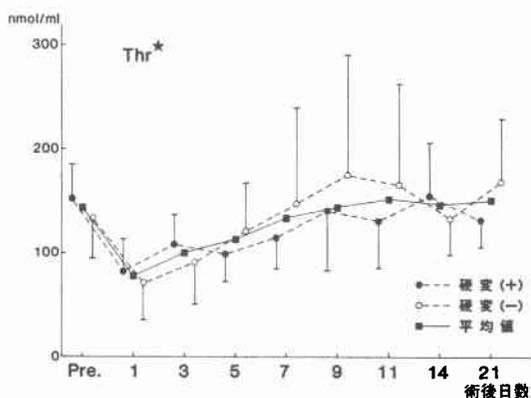
以上の12種のアミノ酸を別の観点から、糖原性、ケト原性の2つに分け、その術後推移を検討したが、ケト原性のアミノ酸相互には大きな共通点は認められないのに対し、糖原性のPro, Ala, Ser, Gly, Thr, Gluの6種は、術後早期に術前値よりも低下した後、徐々に上昇し、11日目までようやく術前値にまで回復するほぼ同様の推移を示す共通点が認められた。

考 察

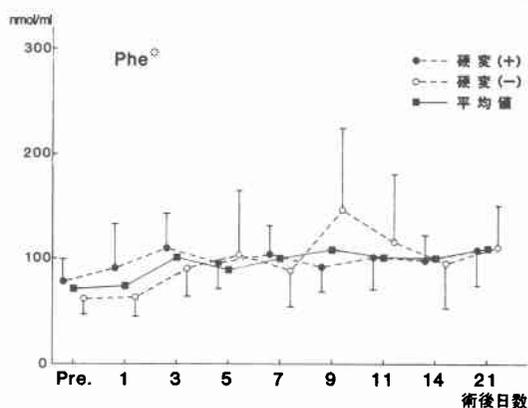
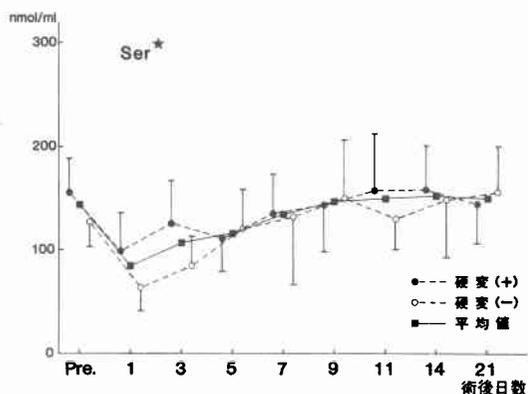
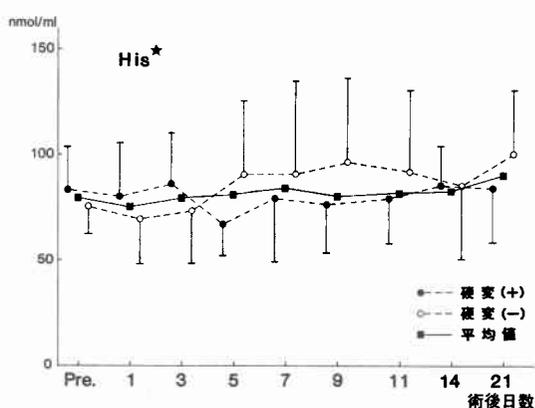
近年、腹部超音波検査を中心とした画像診断の発達は著しく、肝切除の適応となるような微小な肝病変が早期に発見されるようになった。そのうえ肝臓外科の分野では、この超音波装置を駆使した術式の確立などによって、肝切除が容易に行えるようになり、原発性肝癌を中心とした多くの疾患に対して積極的に肝切除が施行されている⁹⁾。しかしながら、障害肝の切除や、正常肝であっても大量肝切除を行うと、術後に致命的な肝不全に陥る可能性があり、術前の肝予備能の判定、術式の選択はもちろん、術後の適切な栄養管理により、肝が元来もっている旺盛な再生能を活用し、す

みやかに肝の量的、機能的な回復をはかることにより、この肝不全を回避する努力が必要となる。肝切除の栄養管理に関しては、古くはDavis¹⁰⁾がRatの肝切除後に高蛋白、高含水炭素食を与えた群とそうでない群との比較をした報告など、かなり以前より研究がされており、最近では本邦においても、多施設で、この栄養管理に関しての多くの報告がみられる¹¹⁾¹²⁾。肝切除後の栄養、代謝管理を行うに際して、いわゆる糖質、脂質、蛋白質などの栄養素の重要性について、それぞれ検討を加えるべきであろうが、Pack¹³⁾らが肝切除後の血清アルブミンの急速な低下を報じて以来、肝切除後においては、代謝の中心をなすものは蛋白代謝であるとされている。しかし、この蛋白代謝も独立したものではなく、糖、脂質代謝と相互に関連しあっており、単一にとらえられるものではない。蛋白の元をなすアミノ酸の代謝に関する報告は多いが、1974年以来、Fischer¹⁴⁾らは肝硬変などの慢性肝疾患において、血中AAA, Metの上昇とBCAAの低下が認められ、このBCAA/AAA比の低下が肝性脳症の発症進展に重要な役割を果たしているとし、この状態にBCAAを投

(図9 d)



(図9 e)

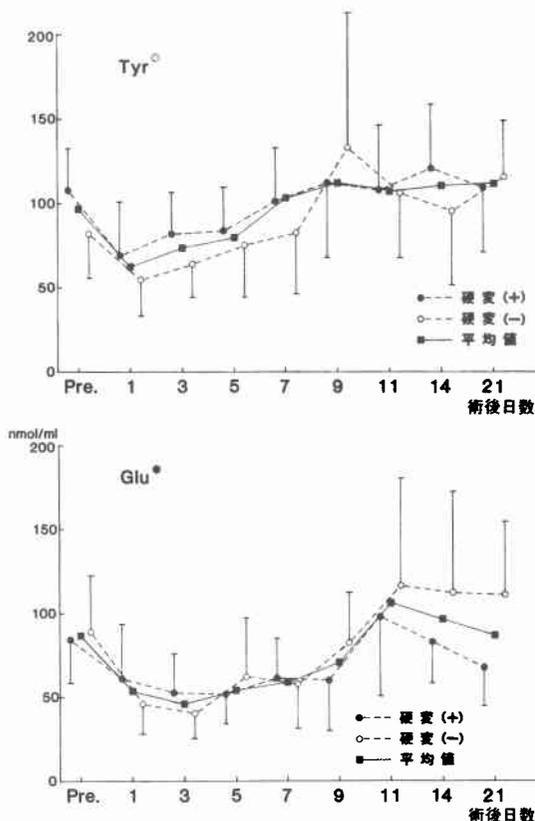


与することにより、血漿遊離アミノ酸のインバランスを正常化させ、肝性脳症を改善することができると報告している。このインバランスの成因については、肝硬変では門脈-大静脈短絡形成があり、インスリンの不活化が行われず、高インスリン血症がみられる¹⁵⁾とともに、BCAAは骨格筋で代謝、その取り込みはインスリン依存性であることが加わり、BCAAの取り込みが亢進し、血中濃度の低下を招く¹⁶⁾と考えられている。また Soeters¹⁷⁾らはAAAの増加の原因はインスリン/グルカゴン比の低下による代謝の異化刺激と肝におけるアミノ酸の処理能力の低下によるとしている。われわれの症例においても、術前の血漿アミノ酸のインバランスが認められ、AAA、Metが硬変例で有意に上昇しており、BCAA、MRも硬変例で低値を示した。この状態は肝切除によりさらに肝の代謝能力が低下し、AAAが上昇することによって著しいものとなることが予想され、肝性脳症の発生の危険性が増すことになる。この血漿アミノ酸のインバランスを改善することは、THF投与の一つの目的であるが、実際に、術後AAAの著しい上昇は抑えられている。またBCAA

は骨格筋において代謝され、肝機能の良悪によって、その代謝はあまり影響を受けず、投与したBCAAを反映してか、それだけ上昇しており、その結果としてMRは高値で推移した。MRの低下により肝性脳症が発生するとした Fischer⁵⁾の理論から言えば、その予防の意味からもBCAA輸液の投与は有用となる。

血清アルブミンの術後代謝に関しては、一般に手術侵襲後において肝における蛋白合成機能の亢進が認められ¹⁸⁾、肝切除後においても、Majamdar¹⁹⁾らは、肝ポリゾームの蛋白合成能の増加によりアルブミンの合成能が増加すると報告している。しかし、このように肝切除後の肝における蛋白合成がさかに行われているものの、肝容積が小さいため、その量が不十分であり、アルブミン合成が盛んになるのは4日以降であるという報告¹⁸⁾²⁰⁾²¹⁾もみられる。他方、手術後は蛋白異化が亢進²²⁾するとともに、血管外の露出がおり、一般に血清アルブミン濃度の低下が認められる。この結果、膠質浸透圧が低下し、アルブミン合成がふ活化されることになる¹⁸⁾²³⁾。つまり、アルブミンの異化亢進が著しい時期においても、一方では肝においてさかんにアルブミ

(図 9 f)



ン合成が行われ、血中に放出されているのである。今回の症例の血清アルブミン値の推移をみると、THF未投与群では、やはり術後低下するものの、投与群ではほとんど低下は認められず、何らかのTHFのアルブミン合成への影響が示唆された。

肝切除後の肝機能を評価する検査の一つであるHPTは、血液凝固因子活性を測定したもので、これらの因子は肝で合成され、肝の蛋白合成能を正確に表現するといわれている²⁴⁾²⁵⁾。血清アルブミン値と同様にHPTも術後早期の推移をみるとTHF群に有効な差が認められており、アルブミン合成に限らず、肝の蛋白合成一般にTHFの投与は良い条件を与えているのかもしれない。

肝性脳症に対して、大きな役割を果たしている高アンモニア血症に対して、以前より、Arginine (以下Arg)、GlutamineやOrnithine, Asparagineなどのアミノ酸製剤が、アンモニア濃度の低下剤として使われてきた²⁶⁾。しかし、これを肝切除後に使用するには1~2種のアミノ酸を大量に投与することがアミノ酸

プールの不均衡を助長させ、円滑な蛋白合成を障害する点²⁷⁾や、障害肝ではUrea生成酵素のArg活性が低い点²⁸⁾などについて疑問が残る。そこでアンモニア低下作用があるといわれる²⁹⁾³⁰⁾THFを肝切除後に使用したのだが、明らかに血清アンモニアの低下を認め、高アンモニア血症の予防という点からは良好な結果を得た。これは投与された大量のBCAAが骨格筋によって代謝される際にアンモニアを積極的に摂取し、解毒している機序によるものと思われる³¹⁾³²⁾。

術後のBCAA投与に関して、さらに大きな利点となるものに、術後の異化状態の改善ということがあげられる。Cuthbertson³³⁾が手術侵襲に伴う代謝性変動について、酸素消費の増大と尿中窒素排泄の増加を報告して以来、外傷や手術侵襲により、生体は体蛋白の崩壊、すなわち異化に傾くことが知られている。これに対し、最近sepsisや手術後の異化期において、BCAAの投与が蛋白代謝の改善、つまりAnticatabolic effectをもっていることが明らかとなり³⁴⁾³⁵⁾、本邦においても、薛ら³⁶⁾は、14C-ロイシンを用いてtracer実験により、アラニン合成を通じ14C-ロイシンが糖新生に深く関与し、術後のエネルギー源として、術後早期のBCAAの積極的投与を示唆している。

肝切除後の肝再生を迅速に進め、すみやかに術前の大きさ、機能をもつ状態に回復したならば、それだけ肝不全に陥る可能性を少なくすることができると考えられる。肝再生に対してアミノ酸がどのように関与しているのかは、一つには肝再生の過程で蛋白合成、DNA合成³⁷⁾における重要な素材としてアミノ酸が働くことが考えられ、さらに質、量の問題に対しては、切除肝や培養肝細胞を使って、実験的に検討がなされてきた³⁸⁾³⁹⁾。15N-ロイシンをtracerとして硬変肝切除後の残存肝における蛋白合成能を測定し、硬変肝切除後にBCAA richなアミノ酸組成液の投与が有用であるとする報告や、投与ルートに関しては、末永⁴⁰⁾はアミノ酸を経門脈的に肝内投与するとDNA標識率は末梢静脈投与より有意に上昇して、門脈血中のアミノ酸が肝再生の促進に重要な役割を果たすと報告している。本研究では肝再生の直接的な指標となる血清学的、形態学的検査は行われておらず、明確に結論づけることはできないが、既述の報告から、肝再生に対してもBCAA輸液は促進的に働く可能性が示唆された。またアミノ酸投与ルートは、われわれはすべて末梢静脈より投与したが、経門脈的投与の方がより生理的であり、肝再生に対してもより有効なルートである可能性が

いことなどを考えあわせると、容易には臨床的に汎用し難いが、経門脈投与の可能性について、今後さらに検討を加えたい。

肝切除後の血漿アミノ酸濃度の推移については、圓谷⁴¹⁾は成犬の70%肝切除で認めた結果、血清アミノ酸濃度は肝切除後に著しく増加した後5日目までに術前値に戻り、特にphe, Tyrの増加が著しいことを報告し、その原因としては、肝障害によるアミノ酸処理能の低下、組織蛋白の異化作用の亢進、アミノ酸プールからの逸脱が考えられると述べている。しかし、われわれの測定では、術直後のPheの上昇は軽度であり、Tyrは逆に低下を認めた。さらにTHFに多量に含まれるにもかかわらず、Val, Leu, Ileu, Pro, Alaさえも術直後の上昇は認められず、術前値と同様に減少しており、THF投与が、血漿アミノ酸代謝の変化をもたらした、このような違いとなったものと思われる。つまり、THFによる外来性のアミノ酸のみならず、これらによる既存の血漿アミノ酸への影響により、アミノ酸の直接的な酸化によるエネルギー源としての利用、糖新生への利用、さらに蛋白合成への利用などがふ活化され、血漿アミノ酸の低下をきたした可能性も考えられる。ことにglucogenic amino acidであるPro, Ala, Ser, Gly, Thr, Gluが術後に同じようなパターンで低下傾向を示した点を考慮すると、これらのアミノ酸が糖新生へと利用されたことを強く示唆しているのかもしれない。しかし、アミノ酸の代謝は、一様に考えられるものではなく、たとえば、Alaひとつについても、手術侵襲後の肝に到達したAlaの主たる代謝経路は糖新生への経路であり、術後の高血糖の成因のひとつは肝におけるglucogenic amino acidからの糖新生の亢進であるとする報告⁴²⁾や、逆にブドウ糖とAlaを同時に投与する場合、ブドウ糖およびAlaとも互いに、自身の酸化に対して相乗的な効果をもっており、Alaの直接的な酸化によるエネルギー源への利用を示唆した報告⁴³⁾などがあり、一つのアミノ酸についても、その状況の違いにより、種々の代謝様式を示すことが考えられる。

このように、BCAA輸液投与は、有効と考えられたが、今回の43症例の予後をみると、3症例が肝不全に陥り死亡した。術前の肝予備力は、この3症例を含め、十分にそれぞれの術式に耐えうるものであり⁴⁴⁾、そのうえ、肝不全の原因として、それぞれ術後の断端部大量出血、閉塞性黄疸、急性肺炎というアクシデントが大きく関与していたことを考えあわせると、この肝不

全は、BCAAを中心とする栄養輸液だけでは、防ぎえるものではなかったものと考えられ、栄養管理という一つの方面だけではなく、総合的な術後管理の努力の必要性が痛感させられた。

結 論

肝切除患者43症例に対して、術後BCAA輸液(THF)を投与し、血漿アミノ酸、HPT, NH₃, GOT, Alb, T・Bを測定することにより、その有効性について検討した結果、次のような結論を得た。

1. 肝硬変症例の術前において、AAA, BCAA, Methionineのインバランスが認められた。
2. 肝切除後のAAA, BCAAのインバランスがBCAA輸液により補正された。
3. Alb合成を初めとして、HPTよりみて、肝の蛋白合成にBCAA輸液は促進的に働いた。
4. BCAA輸液は、明らかなNH₃低下作用を示し、術後のNH₃上昇防止に有効であった。術後早期のエネルギー源としてのBCAA輸液の有用性が示唆された。

稿を終わるにあたり御指導、御校閲を賜りました古賀道弘教授に深甚なる感謝の意を表わすとともに、直接御指導を頂きました中山和道助教授、才津秀樹先生をはじめ、本研究に御協力を頂いた研究室員一同に心よりの謝意を捧げます。なお、本論文の要旨は第69回日本消化器病学会総会および第21回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 服部 信, 野田八嗣, 田中延善ほか: インスリン・グルカゴン療法の理論的背景. 日臨 40: 831-836, 1982
- 2) 葛西洋一, 圓谷敏彦: 肝切除と術前後の栄養管理. 手術 35: 1363-1371, 1982
- 3) 佐藤 博, 碓井貞仁: 肝臓手術. 消外 6: 425-431, 1983
- 4) Walshe JM: Disturbances of amino acid metabolism following liver injury: Study by means of paper chromatography. Q J Med 22: 483-505, 1953
- 5) Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM et al: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. Surgery 80: 77-91, 1976
- 6) 武藤泰敏: 肝不全用特殊組成アミノ酸輸液製剤. 種類・成分比. 投与方法. 日臨 40: 817-823, 1982
- 7) 三條健昌, 比田井耕, 和田達雄ほか: 肝不全用アミノ酸輸液THFおよび顆粒THF-Gについて. THF研究会会報 1: 1-9, 1980
- 8) 海藤 勇, 鈴木一幸, 加藤章信ほか: 分枝鎖アミノ酸輸液の肝性昏睡覚醒効果. 日臨 40: 811-816, 1982
- 9) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査.

- 肝臓 23 : 675—681, 1982
- 10) Davis NC, Whipple GH: Liver regeneration following chloroform injury as influenced by various diet. *Arch Int Med* 23 : 711—722, 1921
 - 11) 葛西洋一, 圓谷敏彦: 肝切除後の栄養管理. *手術* 35 : 1363—1371, 1981
 - 12) 岡本英三, 山中若樹: 肝切除後の管理. *消外* 2 : 1207—1212, 1979
 - 13) Pack GT, Baker HW: Total right hepatic lobectomy. *Ann Surg* 138 : 253—258, 1953
 - 14) Fischer JE, Yoshimura N, Aguirre A et al: Plasma amino acid in patients with hepatic encephalopathy. *Am J Surg* 127 : 40—47, 1974
 - 15) Greco AV, Crucitti F, Ghirlanda G: Insulin and glucagon concentrations in portal and peripheral veins in patients with hepatic cirrhosis. *Diabetologia* 17 : 23—28, 1979
 - 16) Muro HN, Fernstrom JD, Wurtman RJ: Insulin, plasma amino acid imbalance and hepatic coma. *Lancet* 1 : 722—724, 1975
 - 17) Soeters PB, Fischer JE: Insulin, glucagon, amino acid imbalance, and hepatic encephalopathy. *Lancet* 2 : 880—882, 1976
 - 18) 薛光明: 手術侵襲後のエネルギー, 蛋白代謝に関する実験的研究. *日外会誌* 83 : 1177—1189, 1982
 - 19) Majamdar C, Tsukada K, Lierman L: Liver protein synthesis after partial hepatectomy and acute stress. *J Biol Chem* 242 : 700—704, 1967
 - 20) Braun GA, Marsh JB, Drabkin DC: Synthesis of plasma albumin and tissue proteins in regenerating liver. *Metabolism* 11 : 957—966, 1962
 - 21) 圓谷敏彦: 肝再生とアミノ酸代謝に関する研究. *日外会誌* 82 : 748—758, 1981
 - 22) 武藤輝一, 小山真, 岩瀨真ほか: 蛋白代謝. *手術* 25 : 977—984, 1971
 - 23) Rothschild MA, Oratz M, Evans CD et al: Role of hepatic interstitial albumin regulating albumin synthesis. *Am J Physiol* 210 : 57—62, 1966
 - 24) 竹谷弘: 肝切除術とヘパラスチンテスト. *外科治療* 12 : 1715—1718, 1979
 - 25) 大塚雅昭: 肝切除後の rapid turn over serum protein の変動. *日消外会誌* 16 : 1678—1683, 1983
 - 26) Najarian JS, Happer HA: Comparative effect of arginine and mono sodium glutamate on blood ammonia. *Proc Soc Expt Biol Med* 92 : 560—563, 1956
 - 27) 渡辺明治, 東俊宏, 小畑尚宏ほか: 劇症肝炎の治療における分枝鎖アミノ酸輸液の臨床的意義. *肝臓* 20 : 702—713, 1979
 - 28) Wolfe SJ, Fast BB, Stormont JM et al: Treatment of hepatic coma: Use of krebs urea cycle intermediation (1-arginine, dl-ornithine). *J Lab Clin Med* 51 : 672—689, 1958
 - 29) 三條健昌, 北田井耕, 川崎誠治ほか: THF に関する基礎的研究. THF 研究会会報, 第4巻, 近代企画, 1981, p174—187
 - 30) 神代龍吉, 前山豊明, 丸山泉ほか: 特殊組成アミノ酸輸液 THF の使用経験. 肝性脳症30例での臨床効果. *薬理と治療* 10 : 755—783, 1982
 - 31) Lockwood AH, Mcdonald JM, Reiman RE: The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest* 63 : 449—460, 1979
 - 32) 橋本修, 林真功, 盲藤公志郎ほか: 肝性脳症におけるアミノ酸代謝とその治療. *臨科* 17 : 1290—1300, 1981
 - 33) Cuthbertson DP: 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
 - 34) Freud H, Hoover HC, Atamian S et al: Infusion of th branched chain amino acids in post-operative patients. *Ann Surg* 190 : 18—23, 1979
 - 35) Blackburn GL, Moldawer LL, Usui S et al: Branched chain amino acid administration and metabolism during starvation, injury and infection. *Surg* 86 : 307—315, 1979
 - 36) 薛光明, 吉川恵次, 勝井豊ほか: 術後早期のアミノ酸代謝の研究—筋組織を中心として—. *外科と代謝・栄養* 15 : 57—64, 1981
 - 37) Cater DB, Holmes BE, Mee LK: Cell division and nucleic acid synthesis in the regenerating liver of the rat. *Acta Radiol* 46 : 655—667, 1956
 - 38) Mondon GE, Mortimore GE: Effects of insulin on amino acid release and urea formation in perfused rat liver. *Am J Physiol* 212 : 173—178, 1967
 - 39) Fischer MM, Kerly M: Amino acid metabolism in the perfused rat liver. *J physiol* 174 : 273—294, 1964
 - 40) 末永昌宏: 肝切除後の再生に関わる門脈性因子についての実験的研究—特にアミノ酸の果す役割りについて—. *日外会誌* 84 : 424—436, 1983
 - 41) 圓谷敏彦: 肝再生とアミノ酸代謝に関する研究. *日外会誌* 82 : 748—758, 1981
 - 42) 吉川恵次, 薛光明, 三科武ほか: 手術侵襲に伴う肝でのアラニンからの糖新生. *外科と代謝・栄養* 16 : 55—64, 1982
 - 43) 百瀬健彦, 芳田一宏, 前田正之ほか: 手術侵襲と脂肪乳剤, ブドウ糖およびアラニンのエネルギー代謝における相互関係. *外科と代謝・栄養* 15 : 97—102, 1981
 - 44) 野口孝, 水本龍二: 肝癌の切除療法—肝の予備力を中心とした手術適応規準—. *肝・胆・膵* 5 : 1089—1095, 1982