

## 消化器外科における糖尿病合併患者の栄養管理

東京大学第3外科

山川 満 前田 純 藤田 豊樹 三村 芳和  
小嶋 邦昭 古屋 清一 大原 毅 近藤 芳夫

### NUTRITIONAL CARE OF THE DIABETIC PATIENTS IN GASTROINTESTINAL SURGERY

Mitsuru YAMAKAWA, Jun MAEDA, Toyoki FUJITA,  
Yoshikazu MIMURA, Kuniaki KOJIMA, Kiyokazu FURUYA,  
Takeshi OOHARA and Yoshio KONDO

Third Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tokyo University

索引用語：糖尿病，脂肪乳剤，カルニチン

#### はじめに

近年，消化器手術患者が糖尿病を合併する機会は増加の傾向にあり，教室における胃切除例でみても，糖尿病合併患者の割合は17%に達している<sup>1)</sup>。

これらの症例に対しては，糖尿病の重症度，手術侵襲の程度に応じて，sliding scale法に基づくインスリン皮下投与や，インスリン微量持続静注法<sup>2)3)</sup>などを用いて管理し，良好な結果を得ている。しかし，このような管理は，低血糖，あるいは高血糖の危険を生じたり，また密度の濃い管理を要求される面もあり，すべての症例をブドウ糖とインスリンで管理するのは必ずしも実際的ではない。

教室では，最近脂肪乳剤を積極的に併用してブドウ糖，およびインスリンの投与量を節約し，血糖，尿糖のコントロールを容易にし，複雑な管理の機会を減らすことができている。

しかし，種々の代謝異常をともなう糖尿病症例に対しては，脂肪乳剤を投与するにあたって，ケトン，トリグリセライドなどの脂質の測定や，窒素平衡の検討にとどまらず，代謝の背景を少しでも明らかにし，より合理的な投与を行うことが必要であると思われる。教室では，脂肪乳剤の主成分である長鎖脂肪酸の代謝に重要な役割を果すcarnitineの動態の面と外因性脂

肪のエネルギー代謝の面に注目し検討してきたので，脂肪乳剤併用の実際と併せて報告する。

#### I. 臨床例の検討

##### 1. 脂肪乳剤併用症例について

1982年から1984年までの3年間に胃切除術，および胸部食道全摘術を施行した糖尿病合併症例のうち，脂肪乳剤併用症例について検討した(表1)。

末梢静脈栄養に脂肪乳剤を併用した9例についてみると，表1に示すごとく，最大総投与カロリーは1,154 kcalで，そのうち脂肪乳剤は440kcal(37.0%)を占める。この時，全カロリーをブドウ糖で投与する場合と比べて，ブドウ糖は110g節約されたことになる。そして実際のブドウ糖投与量は約180gで，この程度の投与

表1 糖尿病合併患者の術後栄養管理(脂肪乳剤併用例)

(A) 末梢静脈栄養(胃切除例)

Mean±SD(n=9)

総投与カロリー(NPC)		ブドウ糖		脂肪	
kcal	kcal/kg	kcal	kcal	%NPC	
1154±240	18.4±4.3	714±106	440±155	37.0±7.8	

(B) 中心静脈栄養(胸部食道全摘，胃全摘例)

Mean±SD(n=6)

総投与カロリー(NPC)		ブドウ糖		脂肪	
kcal	kcal/kg	kcal	kcal	%NPC	
2250±154	36.5±3.0	1700±115	550±0	24.7±1.5	

※第26回日消外総会シンポI：消化器外科と糖尿病  
<1985年11月12日受理>別刷請求先：山川 満  
〒112 文京区目白台3-28-6 東京大学医学部分  
院外科

量では、インスリンの1日使用量も0乃至30単位程度にとどまり、血糖、尿糖の管理は容易であった。

一方、中心静脈栄養の場合は、最大総投与カロリー2,250kcalのうち、脂肪乳剤の占める割合は550kcal(24.7%)である(表1)。この時、約140gのブドウ糖が節約されたにすぎないが、血糖値の上昇、尿糖排泄量が比較的少ない傾向がみられ、その管理に有利に思われた。

## 2. 血漿、および尿中 carnitine 濃度

糖尿病合併患者、および糖尿病非合併患者について、早朝空腹時に血漿を採取し、また24時間蓄尿の一部を用いて、Marquis、およびFritzの酵素法<sup>4)</sup>の原理に従って、血漿、および尿中 carnitine 濃度を測定した。

血漿中 carnitine 濃度は図1に示すごとくで、糖尿病群と糖尿病非合併群の間に有意差を認めなかったが、糖尿病群のうちでもコントロール不良の症例が比較的低値を示した。

尿中排泄量も、糖尿病群は糖尿病非合併群と有意の差を示さなかったが、平均値で見ると低値を示した(図

1)。

## II. 実験的研究

### 1. Carnitine の動態

#### 1) 血漿、組織、および尿中濃度

体重250g前後のウイスター系雄性ラットに尾静脈よりストレプトゾトシン65mg/kgを投与し、糖尿病を作製した。4日後に24時間の絶食の後、心臓穿刺により犠死させ、血漿、心、腓腹筋、肝、腎、脂肪組織を採取し、carnitine濃度を測定した。また、24時間蓄尿の一部を用いて尿中 carnitine 濃度も測定した。無処置のラットを対照群とし、同様に試料を採取した。

血漿中 carnitine 濃度は、対照群(n=15)では、free carnitine  $34.7 \pm 15.9$ , short chain acylcarnitine  $32.6 \pm 13.9$ , long chain acylcarnitine  $5.8 \pm 7.2$ , total carnitine  $73.1 \pm 7.5$ を示し、糖尿病群(n=6)では、free carnitine  $34.6 \pm 26.4$ , short chain acylcarnitine  $30.4 \pm 7.0$ , long chain acylcarnitine  $4.6 \pm 6.8$ , total carnitine  $69.6 \pm 11.0$ を示し、両群間に有意の差を認めなかった(数値は平均値±標準偏差、単位はnmole/ml)。

肝においては、糖尿病群(n=9)では free carnitine 濃度が、対照群(n=15)の  $775.4 \pm 229.6$ nmole/gram wet tissue(以下 nmole/g.w.t.)に対して  $1213.1 \pm 105.2$ nmole/g.w.t.と著明に増加した。

筋においては、糖尿病群では short chain acylcarnitine 濃度が、対照群の  $215.2 \pm 110.8$ nmole/g.w.t.に対して  $469.8 \pm 281.9$ nmole/g.w.t.と有意に増加した。

腎、脂肪組織、心においても糖尿病群では short chain acylcarnitine 濃度の増加を認めた。

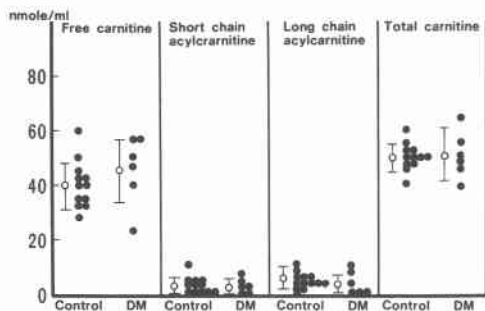
また、糖尿病群では、今回測定したすべての組織において total carnitine 濃度が増加した。

次に、尿中 carnitine は、糖尿病群(n=9)では対照群(n=6)に対して、濃度については有意差を認めなかったが、尿中排泄量で見ると、free carnitine は対照群の  $296.1 \pm 226.0$ nmol/day に対して糖尿病群では  $1219.9 \pm 773.1$ nmole/day と有意の増加を示した(p<0.05)。Total carnitine も対照群の  $661.6 \pm 287.6$ nmole/day に対して糖尿病群では  $1368.6 \pm 736.8$ nmole/day と有意に増加した(p<0.05)。

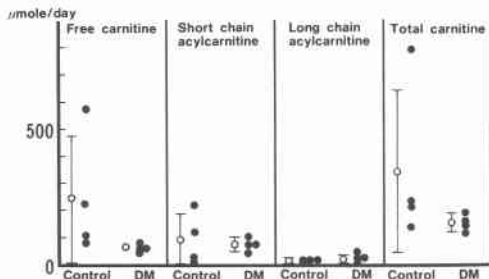
#### 2) 内因性 carnitine の動態

ラットの尾静脈より<sup>14</sup>C標識 carnitine の微量(50 nmole, 3 $\mu$ Ci)を注入し、2時間後に脱血犠死させ、採取した血液、尿、各組織の一部、または全部を sample oxidizer を用いて燃焼させ、生じた<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を回収し、液

図1 血漿中カルニチン濃度(臨床例)



尿中カルニチン排泄量(臨床例)



コントロール不良の糖尿病症例で血漿中 carnitine 濃度は比較的低値を示した。尿中排泄量は糖尿病合併患者で低い傾向がみられた。

体シンチレーションカウンターにてその放射能を測定した。

腎においては、対照群(n=5)の67.6±15.9dpm/mg に対して糖尿病群(n=5)では114.0±15.8dpm/mg と有意の増加を示した (p<0.01). また尿中放射能も対照群の22.5±11.9dpm/μl に対して、69.8±21.3dpm/μl と有意の増加を示した (p<0.01). 他の組織については著変を認めなかった。

2. 脂肪乳剤のエネルギー代謝

1) 急性糖尿病ラット

ラットの尾静脈より<sup>14</sup>C-標識脂肪乳剤0.4ml (9.37 μCi/ml) を注入し、呼気中の<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を回収し、シンチレーションカウンターを用いてその放射能を測定し、累積回収率を求めてそのエネルギー代謝を表わした。

5時間累積回収率は、糖尿病群(n=6)では対照群(n=6)の58.5±1.7%に対して57.9±4.0%とほぼ変らぬ回収率を示した。

2) 慢性糖尿病ラット

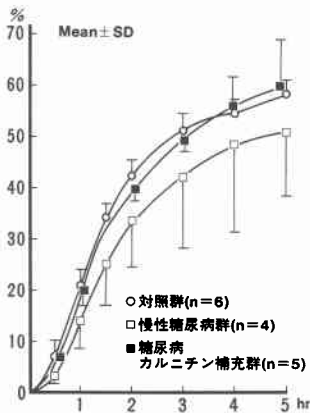
ストレプトゾトシン65mg/kg を静注投与 6 カ月後のラットを用いて脂肪乳剤のエネルギー代謝を測定した。

糖尿病群(n=4)では、5時間累積回収率でみると、対照群に比べて約15%のエネルギー代謝の抑制を認めた(図2)。

3) Carnitine 補充投与

ストレプトゾトシン投与 6 カ月後のラットに対し

図2 糖尿病ラットに対するカルニチン補充投与の効果



慢性の糖尿病ラットでは脂肪乳剤のエネルギー代謝は抑制されたが、carnitine の補充投与によって対照群とほぼ等しい値まで回復した。

て、<sup>14</sup>C-標識脂肪乳剤投与 2 時間前に L-carnitine 250 mg/kg を静注投与して脂肪乳剤のエネルギー代謝を測定したところ、図2に示すごとく、対照群とほぼ等しい回収率に回復した。

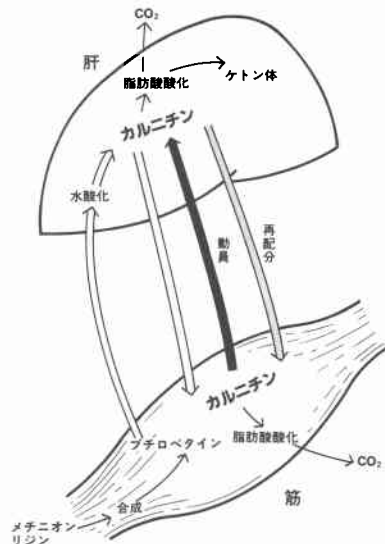
III. 考 察

脂肪乳剤の主成分である長鎖脂肪酸は活性化されて acyl-CoA となるが、これは単独ではミトコンドリア膜を通過できず、carnitine と結合した acylcarnitine の形ではじめてミトコンドリア膜を通過する。そしてミトコンドリア基質内でβ-酸化を受けてエネルギー源となる<sup>5)</sup>。したがって、carnitine は長鎖脂肪酸の酸化に必須の役割を果しており、この動態を検討することはこのような病態下における脂肪酸酸化の機構を理解する上で重要であると思われる。

糖尿病ラットにおいては、肝で free carnitine 濃度が増加した。Carnitine は筋、心、腎などの組織でリジン、メチオニンから合成されたブチロベタインが肝へ運ばれて水酸化を受け、その生合成が完成する<sup>5)</sup>。

肝における free carnitine 濃度の増加はその生合成の促進を示唆しているものと思われる。また carnitine は筋などの貯蔵組織から free carnitine の形でいったん、肝へ動員された後、再び他組織へ配分されるとい

図3 糖尿病ラットにおける肝を中心としたカルニチンの動態



Carnitine は筋などの組織で合成されたブチロベタインが肝で水酸化を受けてその生合成が完成する。これは筋などの組織で貯蔵された後、肝に動員され、再び各組織に配分されて脂肪酸酸化にあずかる。

われており<sup>9)</sup>、その動員をも反映しているものと思われる。

筋では、short chain acylcarnitine 濃度が増加を示した。Short chain acylcarnitine の大部分を炭素数 2 個の acetylcarnitine が占めるが、この acetylcarnitine は脂肪酸酸化の代謝産物である acetyl 基を移送する役割を果たし、また、その蓄積は脂肪酸酸化の促進を示すと考えられている。したがって、筋における short chain acylcarnitine 濃度の増加は脂肪酸酸化の促進を示唆するものと思われる。また、肝より筋への carnitine の再配分は free carnitine のほかに acetylcarnitine の形でも行われるといわれており、この結果をも示したものであろう。

以上の carnitine の動態を整理すると図 3 のごとくである。筋に貯えられた carnitine はいったん、肝へ動員された後、糖尿病の病態に対応して再び筋、その他の組織へ適正な濃度に配分されて脂肪酸の酸化にあずかる。一方、total carnitine 濃度は、今回測定したすべての組織で増加しており、糖尿病群では貯蔵された carnitine が動員されるのみではなく、ブチロベタインからの carnitine 合成も促進されていることが示唆された。以上のように、糖尿病時には carnitine、およびその前駆物質が動員され、脂肪酸の酸化に有利に働いていることから、このような代謝を破綻させない範囲の脂肪乳剤の投与は合理的であると思われた。

事実、エネルギー代謝の面からみても、糖尿病時には脂肪乳剤が十分よくエネルギー源として利用されることが示された。

しかし、一方では糖尿病ラットにおける尿中 carnitine 排泄量の増加や、内因性 carnitine の尿中濃度の増加が示され、また貯蔵 carnitine や前駆物質の動員などをあわせ考えると、糖尿病ラットでは carnitine の turnover が促進していることが想像され、慢性の糖尿病ラットでは carnitine が枯渇することが危惧される。

事実、6 カ月経過した慢性の糖尿病ラットでは、脂

肪乳剤のエネルギー代謝は抑制されている。臨床例はすべて慢性の経過を経たものであるが、血漿中 carnitine 濃度、尿中 carnitine 排泄量からも、carnitine の枯渇する症例のあることが示唆され、栄養管理の不十分な糖尿病患者や、長期の中心静脈栄養管理下の症例などにおいては、脂肪乳剤を慎重に投与する必要があるであろう。

しかし、慢性の糖尿病ラットに carnitine の補充投与を試みたところ、脂肪乳剤のエネルギー代謝は対照群に近く回復することが示され、今後、このような症例を中心とした臨床応用についても検討をすすめたい。

### むすび

糖尿病合併患者の術後における極めて多岐多様な代謝異常に対しては、それを克服する手段、あるいは武器を、ブドウ糖とインスリン以外にも可及的に多くもち、適宜用いていくことが肝要であり、そのひとつの手段として脂肪乳剤を併用することの利点とその背景について述べた。

### 文 献

- 1) 山川 満, 前田 純, 近藤芳夫ほか: 外科治療と栄養管理. 日外会誌 85: 961—964, 1984
- 2) 古屋清一: 糖尿病患者における術後輸液のポイント. 外科 45: 466—472, 1983
- 3) 伊原 治, 山本 修, 近藤芳夫: 糖尿病を伴う poor risk 患者の術後管理. 外科診療 25: 266—270, 1983
- 4) Marquis NR, Fritz IB: Enzymological determination of free carnitine concentrations in rat tissues. J Lip Res 5: 184—187, 1964
- 5) Tao RC, Yoshimura NN: Carnitine metabolism and its application in parenteral nutrition. JPEN 4: 469—486, 1980
- 6) Cederblad G, Larsson J, Schildt B: Muscle and plasma carnitine levels and urinary carnitine excretion in multiply injured patients on total parenteral nutrition. Clin Nutr 2: 143—147, 1984