

糖尿病合併消化器外科患者の栄養輸液管理

アミノ酸代謝を中心として

慶応義塾大学外科, 国立霞ヶ浦病院外科*

遠藤 昌夫 田村洋一郎* 上田 政和 菊池嘉一郎
松井 淳一 棚橋達一郎 安藤 暢敏 阿部 令彦

PARENTERAL NUTRITION IN SURGICAL PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN SPECIAL REFERENCE TO AMINO ACID METABOLISM

Masao ENDO, Yoichihiro TAMURA*, Masakazu UEDA,
Kaichiro KIKUCHI, Juniti MATSUI, Tatsuichiro TANAHASHI,
Nobutoshi ANDO and Osahiko ABE

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

*Department of Surgery, National Kasumigaura Hospital

索引用語: 糖尿病, 静脈栄養, アミノ酸

糖尿病を合併した消化器外科患者の術後管理においても静脈栄養(TPN)管理が普遍化してきている。しかし、糖尿病患者の術後血糖管理は必ずしも容易とはいえず、そのために種々の工夫がなされている。われわれは、手術後のアミノ酸代謝を検討し、糖尿病患者では術後に筋蛋白異化が亢進し、分枝鎖アミノ酸(BCAA)を主としたアミノ酸が熱源として利用されていることを示唆する所見を得た¹⁾。そこで、BCAA特にleucineの筋蛋白異化節約作用、alanineの熱源としての利用、およびleucineとarginineの内因性インスリン分泌促進作用に着目し、糖尿病患者の術後糖および窒素代謝の改善を目的とした新しいアミノ酸処方DMA-9を考案して臨床応用を開始した。そこで、本処方の考案に至った臨床的・実験的検討の結果、およびその臨床応用の一部について報告する。

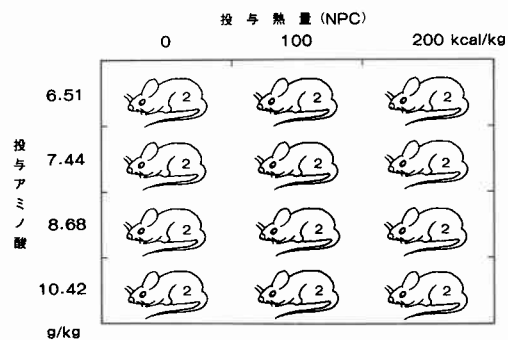
I. 対象および方法

1. 実験的検討

体重200gのWistar系ラットにStreptozotocinを静注して糖尿病ラットを作製し、図1のように2元配置法にしたがって、投与熱量とアミノ酸の関係を観察した。すなわち、非蛋白熱量を0, 100, 200kcal/kg, ア

図1 糖尿病ラットにおよぼす投与熱量とアミノ酸の関係(2元配置法)

Wistar系雄性ラット(体重200g), Streptozotocin 65mg/kg i.V., 単開腹後3日間のTPN



ミノ酸投与量を6, 7, 8, 10g/kgと漸増したTPNを3日間施行し、そのすべての組み合わせについて3日後の体重、窒素平衡、血糖値、血漿IRI、血漿BCAA濃度を測定した。投与アミノ酸剤としては市販のアミノ酸剤モリブロンFを使用した。

次に、各5匹の糖尿病ラットに新組成アミノ酸剤DMA-9を用いたTPNを施行した。アミノ酸としては8.7g/kgを投与し、投与熱量は100kcal/kgと200kcal/kgの2群を設定した。対照としてモリブロンFを用いた群をつくり、TPN施行3日後の体重、血糖値、血漿

※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: 遠藤 昌夫
〒160 新宿区信濃町35 慶応義塾大学医学部外科

表1 投与アミノ酸剤のアミノ酸配合比 (g/100g)

アミノ酸	モリブロンF	DMA-9
leucine	12.50	21.00
isoleucine	5.60	10.00
valine	4.50	7.00
alanine	6.20	12.00
arginine	7.90	20.00
cysteine	1.00	1.00
tyrosine	0.35	0.50
aspartic acid	3.80	1.00
glutamic acid	6.50	1.00
lysine	8.80	5.80
methionine	3.50	2.10
phenylalanine	9.35	3.70
threonine	6.50	3.20
tryptophan	1.30	1.10
histidine	6.00	2.80
glycine	10.70	3.30
proline	3.30	2.80
serine	2.20	1.70
total	100.00	100.00
B C A A	22.60	38.00
BCAA+Ala+Arg	36.70	70.00

表2 DMA-9の臨床応用

- 消化器手術後の TPN 管理
 施行症例：10例
 年齢：36歳～72歳 平均 56.3歳
 施行手術：胃切除(全摘および亜全摘) 6例
 結腸切除 3例
 直腸切除 1例
 投与栄養：

熱量	アミノ酸(DMA-9)
術後 第1～2日 1400 kcal	90g
第3～6日 2900 kcal	90g
- 非手術例における TPN 管理(クロス・オーバー法)
 施行症例：1例
 A.I. 48歳、男性、腸閉塞術後腹膜炎による糖尿病状態

IRI, 窒素平衡を比較した(表1).

2. 臨床的検討

消化器手術後の TPN 管理症例10例, 非手術例 1例を対象とした。術後管理症例では, 中等度手術侵襲の術後に7日間の TPN 管理を行い, アミノ酸としては DMA-9を90g/日投与した。非手術例では, 腹膜炎による糖尿病状態の TPN 管理を, 従来われわれが処方して用いている糖尿病用 TPN 組成²⁾とクロス・オーバー法で比較した(表2)。

II. 結果

1. 実験的検討

2元配置法による糖尿病ラットに対する熱量およびアミノ酸負荷の検討では, すべてのラットが体重減少を示した。しかしその中では, カロリーを増量するよりも, アミノ酸を増加させた方が, 体重減少率が低い傾向が見られた。同様に, 窒素平衡もアミノ酸の増加により, 負の傾向が小さくなった。血糖値は, 3日間の無熱量管理では, 糖尿病ラットでも低く抑えられており, 反対に200kcal では高血糖となり, アミノ酸の増量でこの傾向は抑えられなかった。IRI は, アミノ酸の

増量により高くなる傾向が見られ, 血漿 BCAA 濃度は飢餓状態で最も高く, アミノ酸を増量しても, カロリーを増量しても低くなり, 糖尿病ラットにおいて BCAA がよく利用されることが示唆された(図2)。新組成アミノ酸 DM-9の糖尿病ラットに対する応用

図2 糖尿病ラットにおよぼす投与熱量およびアミノ酸の影響

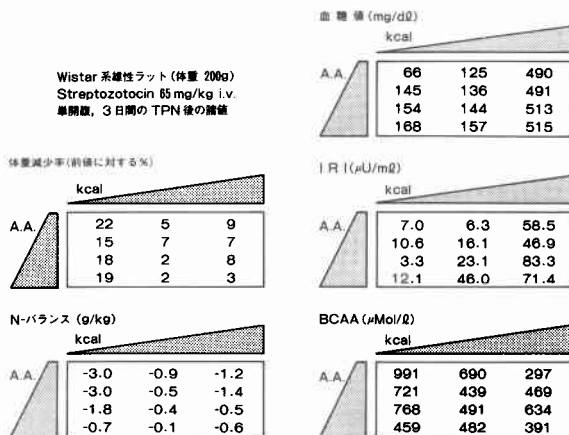
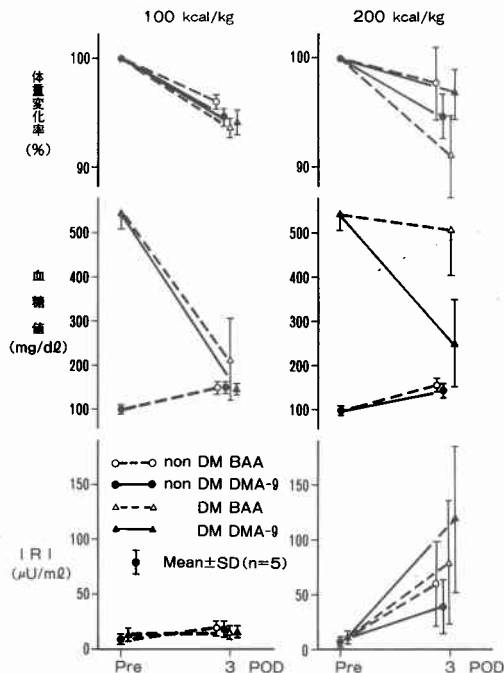


図3 ラットの術後体重変化, 血糖値, 血漿 IRI 値におよぼす DMA-9の影響

nonDM: 非糖尿病, DM: 糖尿病, BAA: モリブロンF.



では、熱量として200kcal投与時には、糖尿病ラットにおけるDMA-9群で、体重減少の抑制、血糖上昇の抑制、インスリン分泌の亢進が認められた(図3)。窒素平衡でも同様に、非糖尿病ラットでは、両群間に差が認められなかったが、糖尿病ラットでは、100kcal投与時にはNバランスの正転、200kcal投与時には負バランスの抑制と、protein sparing effectが認められた(図4)。

2. 臨床的検討

術後管理に応用した10例について、術後の代謝に与

図4 ラットの術後窒素平衡におよぼすDMA-9の影響

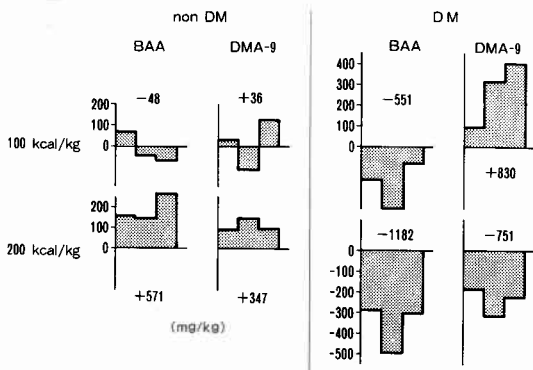
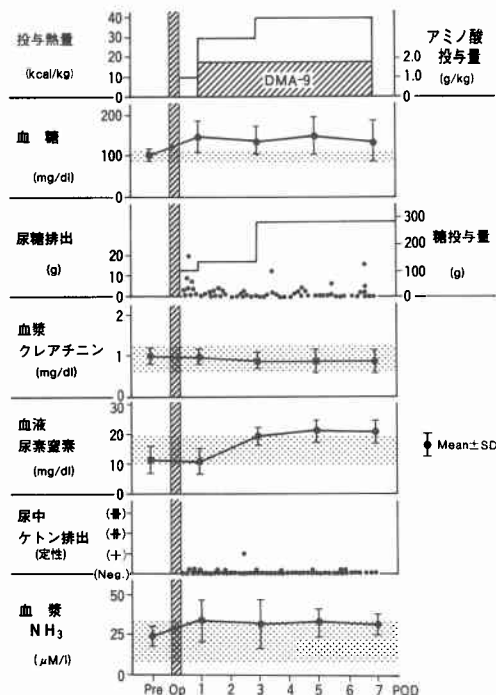


図5 DMA-9使用症例の術後代謝変動



える影響を副作用の面から検討した(図5)。血糖はやや高値で推移したが、異常高値を呈した例は無く、尿糖排出もほとんどの症例で無いか軽度であり、術後持続的に尿糖が排出され、インスリンを使用したのは10例中1例のみであった。血漿クレアチニン濃度は、全例正常範囲内で推移し、BUNはやや高値をとったが、尿中へのケトン体の排出はほとんど無く、血漿アンモニア濃度も、まだDMA-9が投与されていない術後第1日目と同じ範囲内で推移した。

術前に75g OGTTが施行された3例において、術後の糖代謝におよぼす影響をみた(図6)。図の陰影部分は、糖尿病を合併しない患者の中等度侵襲手術後に、従来の市販アミノ酸剤を用いたTPNを施行した10例の変動をMean±SDの幅で示したものである。血糖値の変動では、75g OGTTで正常型を示した1例および、耐糖障害IGT型を示した1例が陰影の範囲内で推移したが、糖尿病型DMは7日目に高値となった。IRIは、耐糖障害型の1例で経過中に高値をとり、CPRの値からみて、インスリンの分泌が亢進していると思われる。グルカゴンは3例ともやや高値で推移した。

クロス・オーバー法では、48歳の男性で消化器手術後の腹膜炎を合併した症例にTPN管理を行った(図7)。最初、通常の処方による高カロリー輸液を施行したが、高血糖、高尿糖排出が見られ、インスリンの投与によっても維持が困難であったため、われわれの糖尿病用処方に変え、一週間後、さらにDMA-9処方に切

図6 血糖、IRI、IRGの術後変動

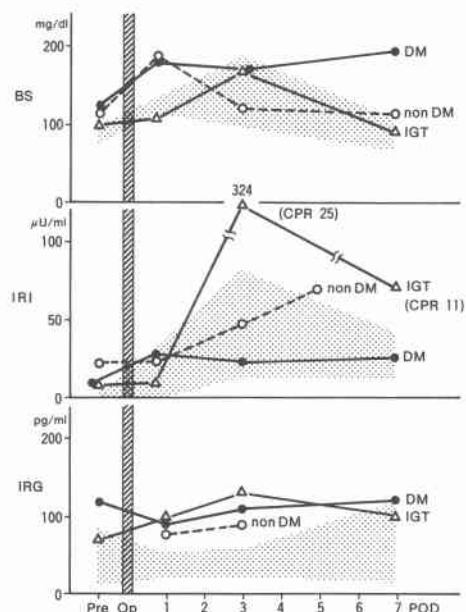
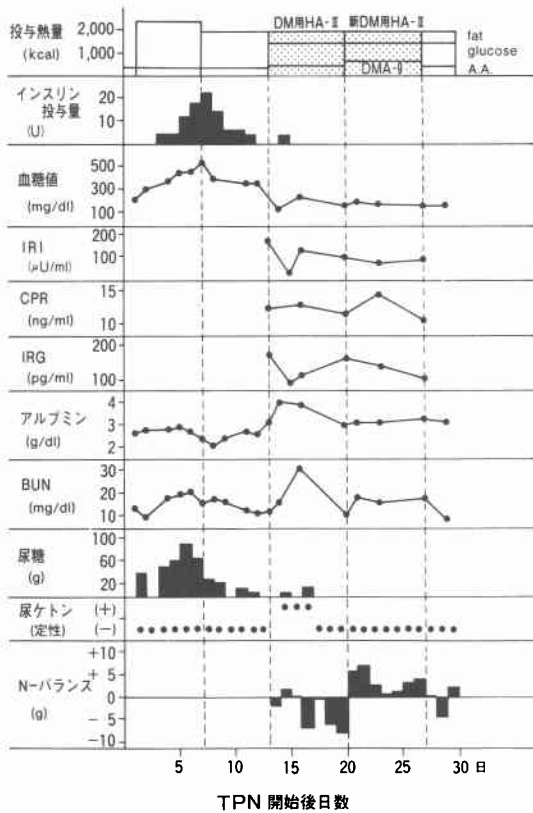


図7 クロス・オーバー法における代謝変動
A.I., 48歳, 男性, 腸瘻閉鎖術後腹膜炎



り替えた。全体的に軽快の方向に向かっているが、従来の糖尿病用処方で見られた尿糖，尿ケトン体の排出は，DMA-9では見られず，DMA-9使用中にのみ，安定した正の窒素平衡が得られた。

III. 考 案

われわれは従来より手術侵襲とアミノ酸代謝の関係について検討を重ねてきたが，その一環として糖尿病を合併した消化器外科患者における術後アミノ酸代謝を検討した。すなわち，経口糖負荷テストにおいて糖尿病型血糖変動を示した食道癌患者27例と，正常型の20例とで術後の代謝変動を比較した結果，糖尿病合併患者では血糖値は高く，インスリン分泌は低く，グルカゴンは高く推移し，窒素平衡は負の傾向が大きくなった。大腿動静脈血中の遊離アミノ酸濃度較差では，負の傾向が持続して筋蛋白の崩壊が続いていることを示し，その中でBCAAの動静脈較差は両群で差が見られなかったのに対し，alanineは糖尿病群で大きく負の傾向をとり，BCAAが熱源として消費され，アミ

ノ基がalanineとして放出されるglucose-alanine cycleが亢進していることが示された²⁾。

そこで，糖尿病患者におけるアミノ酸投与方法に検討の必要性を感じ，糖尿病ラットを用いた実験的検討を行い，新しいアミノ酸剤DMA-9を考案した。本剤のアミノ酸構成比は従来の市販アミノ酸剤および現在治験中のBCAA richアミノ酸と比較してBCAA，特にleucineの配合比が増加され，更にalanineとarginineが増量されて，これらの合計が全アミノ酸の70%になっている。BCAAは筋肉において，alanineは肝における異化期の主エネルギー源であり³⁾，leucineは筋肉における蛋白合成のkey amino acidといわれる⁴⁾。ArginineはNH₃を捕捉する尿素回路の主軸であり，術後の窒素平衡を正の方向に増大するという報告もある⁵⁾。またleucineとarginineには内因性インスリンの分泌亢進作用もあり⁶⁾，本剤は糖尿病，術後の糖尿病状態において，糖・窒素代謝の改善に有効と考えられる。

IV. 結 論

糖尿病患者では，術後に筋蛋白異化が亢進し，BCAAを主としたアミノ酸が熱源として利用されることが示された。新処方アミノ酸剤DMA-9は，糖尿病ラットの術後において，糖および窒素代謝を改善した。DMA-9の臨床応用においては，90g/日のアミノ酸投与が可能であり，その有用性が示唆された。

文 献

- 1) 田村洋一郎，遠藤昌夫，阿部令彦ほか：糖尿病患者における手術侵襲と術後代謝。日外会誌 81(臨増)：309，1981
- 2) 田村洋一郎，遠藤昌夫，阿部令彦：糖尿病合併患者の高カロリー輸液。臨外36：1837-1844，1981
- 3) Fulks RM, Li, JB, Goldberg AL: Effects of insulin, glucose, and amino acids on protein turnover in rat diaphragm. J Biol Chem 250: 290-298, 1975
- 4) Ryan NT, George BC, Odessey R et al: Effect of hemorrhagic shock, fasting, and glucocorticoid administration on leucine oxidation and incorporation into protein by skeletal muscle. Metabolism 23: 901-904, 1974
- 5) Barbul A, Sisto DA, Wasserkrug HL et al: Metabolic and immune effects of arginine in post-injury hyperalimentation. J Trauma 21: 970-974, 1981
- 6) Fajans SS, Quibrera R, Pek S et al: Stimulation of insulin release in the dog by a non-metabolizable amino acid. Comparison with leucine and arginine. J Clin Endocrinol Metab 33: 35-41, 1971