日消外会誌　20（7）：1759～1762，1987年

血漿遊離アミノ酸の変動からみた肝硬変症を有する食道静脈瘤直達手術後の特殊組成アミノ酸輸液の意義

岐阜大学第1外科
鬼束　惇義　松波　英寿　矢野　好弘　尾関　豊
日野　晃紹　林　勝知　広瀬　光男

CLINICAL EVALUATION OF BRANCHED CHAIN AMINOACID INFUSION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS FOLLOWING DIRECT OPERATION FOR ESOPHAGEAL VARICES WITH SPECIAL REFERENCE TO CHANGES IN SERUM NEUTRAL AMINOACID CONCENTRATION

Atsuyoshi ONITSUKA, Hidetoshi MATSUNAMI, Yoshihiro YANO, Yutaka OZEKI, Akitsugu HINO, Masatomo HAYASHI and Mitsuo HIROSE
1st Department of Surgery, Gifu University, School of Medicine

食道静脈瘤を有する肝硬変症の血漿遊離アミノ酸を測定した結果，芳香族アミノ酸（AAA）の上昇と，分枝鎖アミノ酸（BCAA）の低下を認めた．これらの症例に食道静脈瘤直達手術を施行し術後の血漿遊離アミノ酸の変動を検討したところ，術前値よりさらにBCAA/AAA（モル比）は低下し，手術後2例に羽ばたき振顫が認められた．20例において術後に特殊組成アミノ酸製剤を輸液したところ，血漿遊離アミノ酸のインバランスは改善された．その際短時間に点滴輸液するよりはIVHにて24時間かけて輸液する方が効果的であった．また20例中術後肝性脳症を来した症例は1例も認められなかった．

索引用語：肝硬変症，食道静脈瘤

はじめに

近年，重症肝障害時には血中アミノ酸パターンの特異な変化，特に血漿遊離アミノ酸が著しく変化することが明らかにされている[1]．すなわちメチオニンおよび芳香族アミノ酸が増加する一方，分枝鎖アミノ酸の減少がみられる．これらの肝障害を有する症例において手術侵襲を加えることは一層アミノ酸パターンが変化すると考えられる．われわれは肝硬変症に伴う食道静脈瘤に対して直達手術を施行し，その術前，術後の血漿遊離アミノ酸の変動を検討した．さらにFischer液[2]に準じた分枝鎖アミノ酸主体の特殊組成アミノ酸製剤を投与した場合の血漿遊離アミノ酸を測定し，その結果と意義について検討した．

＜1986年11月12日受理＞別刷請求先：鬼束　惇義
〒500　岐阜市司町40　岐阜大学医学部第1外科

対象と方法

岐阜大学第1外科において食道静脈瘤に対して直達手術をうけた肝硬変症30例について血漿遊離アミノ酸を測定し，対照として肝硬変がなく術前後にアミノ酸製剤を使用しなかった一般外科手術症例（以下対照群）10例をえらんだ．肝硬変症例は術後にアミノ酸製剤をまったく投与しない群（以下アミノ酸非投与肝硬変群）10例と，Fischer液に準じた特殊組成アミノ酸製剤500mlを午前中2時間かけて投与し，翌日早朝に採血した群（以下2時間投与群）8例，さらに特殊組成アミノ酸製剤500mlをIVHにて24時間持続的に投与した群（以下24時間投与群）12例の3群に分けた．

手術のうちわけはアミノ酸非投与肝硬変群では経胸食道離断術4例，傍胃血行遮断術＋脾摘（Hassab手術）6例，2時間投与群では経胸食道離断術4例，

Hassab手術4例，24時間投与群では経胸食道離断術9例，Hassab手術3例である．また対照群のうちわけは，胆嚢摘出術4例，胃切除術3例，乳癌根治術3例である．

採血は術前および術後1，3，5，7病日の早朝におこない，その血漿を除蛋白後，島津製作所製LC-1高速液体クロマトグラフを用い血漿遊離アミノ酸を分離測定した[3]．

結　果

1．対照群における血漿遊離アミノ酸の変動

Valine（以下Val.）は術後1日目に低下するがその後は術前値に回復，Leucine（以下Leu.）は術後3，5日目に上昇するが7日目には術前値と同様となっている．Isoleucine（以下Ile.）は術後1日目に低下するがその後は上昇を示す．Tyrosine（以下Tyr.）は著明な変動を示さないが，Phenilalanine（以下Phe.）は術後1日目で上昇し，その後徐々に低下してくる．Methionine（以下Met.）は術後上昇傾向を認めるが，7日目には術前値に回復している．モル比は術後1日目に著明な低下を示すが，その後はほぼ術前値に回復する（**表1**）．

2．アミノ酸非投与肝硬変群における血漿遊離アミノ酸の変動

Val. Leu. Ile. の術前値はともに対照群に比べ低値を示している．術後1日目には術前値よりさらに低くなるが，3日目以降はほぼ術前値にまで回復する．おのおのの変動は対照群における変動と比較的類似している．Met. は各症例により変動の差が大きく，術前後をとおして一定の傾向を見い出されなかった．Tyr. Phe. は術前は対照群と同様有意の変動を示さないが，Phe. は術後上昇し，3日目に最高値を示し次第に下降する．モル比は術前は対照群に比べ著明な低下があり，術後1日目にはさらに低下を示すが，その後は徐々に回復し，術後7日目にはほぼ術前値と同様の値を示す．術後に羽ばたき振顫を呈したものが1例に認められた（**図2**）．

3．特殊組成アミノ酸2時間投与群における血漿遊離アミノ酸の変動

Val.は術後上昇を示すが，Leu. は術前値とほぼ同様である．Ile. は術後1日目は低下を示し，その後徐々に上昇するがアミノ酸非投与肝硬変群と差はない．Met. はアミノ酸非投与群と同様に各症例の変動の差が大きいが，術後徐々に増加する傾向がみられる．Tyr. は，術前術後をとおして変動はみられない．Phe. は術後1日目より上昇している．モル比はアミノ酸非投与肝硬変群にみられた術後の低下はなく，術前術後をとおして変動はみられなかった．術後1例に羽ばたき振顫を認めた．

4．特殊組成アミノ酸24時間投与群における血漿遊離アミノ酸の変動

Val. Leu. Ile. ともに術後は上昇し，対照群の術前値

表1　対照群における血漿遊離アミノ酸の変動

	術前	術後1日	術後3日	術後5日	術後7日
Valine	238±38	192±28*	247±50	247±53	247±32
Leucine	123±25	117±23	156±28*	152±39	131±29
Isoleucine	74±13	57±15*	88±23	91±27	82±10
Methionine	29±10	34±8	32±5	37±7	29±7
Tyrosine	72±24	78±13	73±11	88±13	74±18
Phenylalanine	63±19	93±21**	82±14*	88±15*	71±17
BCAA/AAA	3.4±0.5	2.2±0.4**	3.2±0.7	2.8±0.6*	3.3±0.4

各アミノ酸値の単位：nmol/ml
* P<0.05
** P<0.01

表2　アミノ酸非投与肝硬変群における血漿遊離アミノ酸の変動

	術前	術後1日	術後3日	術後5日	術後7日
Valine	160±24	144±32	166±49	175±55	170±52
Leucine	89±21	81±22	101±31	104±23	107±24
Isoleucine	51±10	35±13**	40±22	53±21	59±18
Methionine	31±12	30±18	35±17	33±15	31±11
Tyrosine	106±35	91±27	106±31	100±38	96±26
Phenylalanine	76±18	100±29*	115±30**	100±32*	96±23*
BCAA/AAA	1.8±0.6	1.4±0.3	1.5±0.6	1.8±0.6	1.7±0.7

各アミノ酸値の単位：nmol/ml
* P<0.05
** P<0.01

表3　特殊組成アミノ酸2時間投与群における血漿遊離アミノ酸の変動

	術前	術後1日	術後3日	術後5日	術後7日
Valine	187±49	192±42	201±42	206±60	191±32
Leucine	108±36	94±7	107±17	118±45	112±17
Isoleucine	57±22	38±5*	44±5	55±25	57±11
Methionine	31±11	27±8	34±14	35±13	39±7
Tyrosine	93±22	79±10	84±11	98±28	111±17
Phenylalanine	84±30	97±14	97±17	105±37	99±13
BCAA/AAA	2.0±0.6	2.0±0.5	2.0±0.5	1.9±0.4	1.7±0.2

各アミノ酸値の単位：nmol/ml
* P<0.05

表4　特殊組成アミノ酸24時間投与群における血漿遊離アミノ酸の変動

	術前	術後1日	術後3日	術後5日	術後7日
Valine	157±38	229±51**	260±54**	248±80**	261±95**
Leucine	96±23	116±37	130±21**	131±40*	126±35*
Isoleucine	47±16	62±21	75±19**	74±25**	74±27**
Methionine	28±11	24±12	29±8	36±11	36±15
Tyrosine	118±25	78±24**	83±23**	106±20	120±41
Phenylalanine	84±25	94±37	109±27*	115±33*	119±33**
BCAA/AAA	1.6±0.4	2.7±0.8**	2.7±0.9**	2.3±0.8*	2.3±0.8*

各アミノ酸値の単位：nmol/ml
* P<0.05
** P<0.01

と同様の値を示す．Met.は2時間投与群とほぼ同様の変動である．Tyr.は術後1日目に低下しその後徐々に上昇する．Phe.は術後3日目より上昇している．モル比は2時間投与群では変動を認めなかったが24時間投与群では術後1日目に著明に上昇し，5日目より術前値に近づく．肝性脳症を来した症例はない（**表4**）．

5．術後肝性脳症と特殊組成アミノ酸輸液

術後に羽ばたき振顫を認めた症例が2例あるが，そのうちの特殊組成アミノ酸2時間投与群の1例を呈示する．

症例．○村○幸，37歳，男性

昭和58年5月食道静脈瘤出血にて内視鏡的食道静脈瘤塞栓術を受けた．同年12月再吐血があり12月9日緊急経胸食道離断術を施行した．術前の教室のrisk score[4]は11点で，Val. 163.1μmol/ml, Leu 93.9μmol/ml, Ile. 28.3μmol/ml, Met. 32.7μmol/ml, Tyr. 112.1μmol/ml, Phe. 94.9μmol/mlでモル比は1.4と低値を示した．アンモニアは184μg/dlで羽ばたき振顫を認めた．特殊組成アミノ酸液500mlを点滴しながら手術を施行．手術直前には昏睡状態となっていた．危ぐされた麻酔の覚醒は良好で抜管後には会話可能となり意識レベルの改善がみられた．術後経過は肺合併症，高ビリルビン血症などを認めたが脳症はなく，昭和59年2月28日経腹的に脾摘および胃血行遮断術を施行した．術前のrisk scoreは9点で，Val. 270.6μmol/ml, Leu 153.8μmol/ml, Ile. 80.8μmol/ml, Met. 33.9μmol/ml, Tyr. 126.2μmol/ml, Phe. 79.2μmol/mlでモル比は2.5と比較的良好であった．しかし手術後2時間で羽ばたき振顫を認め，ただちに特殊組成アミノ酸を輸液し，羽ばたき振顫は消失した．モル比は手術翌日に2.1，3日目に1.5，7日目に1.4と低値を示したが脳症もなく経過は良好で4月27日に退院した．

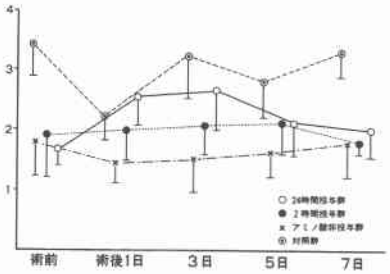
考　察

近年，重症肝障害時においては血漿遊離アミノ酸に著明な変化を認めることが明らかにされてきた．すなわちPhe. Tyr.など芳香族アミノ酸（AAA）の増加と，分枝鎖アミノ酸（BCAA）であるVal. Leu. Ile.の減少である．特に肝性脳症における血漿遊離アミノ酸の変化は著明で，AAAに由来するオクトパミンなどが偽性神経伝達物質としてノルエピネフリンを置換し，肝性脳症をおこすという仮説が提唱された[5]．またMunroら[6]は血漿中のBCAAの減少が，それと拮抗するトリプトファンの脳内への移行を増加させ，その結果として肝性脳症がおこるという仮説を提唱したが，いづれにせよ肝性脳症時はBCAA/AAA（モル比）の低下が認められている．このAAAの増加やBCAAの減少は必ずしも脳症に特徴的なものではなく，慢性肝炎や肝硬変症においてもみられ，肝障害の程度に応じた変動であるとされている[7]．著者の検討でも，食道静脈瘤を有する肝硬変症において，モル比は1.8±0.6と非肝硬変対照群の3.4±0.5に比べ著明に低下している．

術後の絶食と外科的ストレスからくる異化状態は血漿アミノ酸濃度を変化させるが，Jainら[8]は肝硬変症を有しない症例における検討で，腹部の外科手術後にはヒスチジンが低下しさらにBCAAも低下するとしている．われわれの非肝硬変対照群においても，手術翌日にはBCAAの低下とAAAの上昇，モル比の低下が認められた．術前よりすでにモル比の低下を来している肝硬変症に対して手術侵襲を加えることは一層アミノ酸パターンの変化を来すと想像されるが，これについての報告は少ない．われわれは肝硬変症を有する食道静脈瘤に対する直達手術後の血漿遊離アミノ酸の変動を検討した結果，術後1日目にPhe.は増加しBCAAは減少した．術前より低値を示していたモル比は術後さらに低下し，術後に肝性脳症におちいる可能性が示唆された．われわれも術後に羽ばたき振顫を認めた症例を経験している．この特徴的な血漿遊離アミノ酸の術後の変動は食道静脈瘤直達手術後のみに限った現象ではなく，肝硬変症を有する症例の手術後には共通して云えるものと思われる．

従来，肝障害を有する症例に対してアミノ酸を投与することは禁忌であり，アミノ酸としては高アンモニア血症に対してグルタミン酸・アルギニン製剤を輸液するぐらいであった．1974年Fischer[2]がモル比を補正するためにBCAAを多く含有し，AAAやMet.を大幅に少なくした特殊組成アミノ酸を輸液することにより脳症が改善されることを報告した．以来，本邦でもGO-80, THFなどのFischer液に準じたアミノ酸製剤が広く用いられるようになってきている．しかしこれらのアミノ酸製剤は劇症肝炎の昏睡には有効性は少なく，慢性例に対してより効果的であるとされている[9]．また肝切除後これらのアミノ酸製剤を用いることの有用性についての報告も多い[10][11]．われわれはこれらの特殊組成アミノ酸製剤を肝硬変症を有する食道静脈瘤の直達手術後に用い，血漿アミノ酸について検討した．その結果特殊組成アミノ酸輸液群ではアミノ酸非投与肝硬変群に比べ明らかにモル比は改善した．またアミ

図1　BCAA/AAA の変動



ノ酸非投与肝硬変群および2時間投与群においてそれぞれ1例づつ術後に羽ばたき振顫がみられたのに対し，24時間投与群では脳症を呈したものはみられなかった．

特殊組成アミノ酸液を肝性脳症から覚醒させるために用いる場合は2～4時間かけて点滴静注をおこなうが，われわれの2時間投与群のモル比は投与前値で術後も術前と同様の値を示したのにとどまり，術後の肝性脳症を予防するために用いる場合は，特殊組成アミノ酸液をIVHにて24時間かけて輸液し常時モル比を上昇させることが必要であると思われる(図1)．特殊組成アミノ酸は肝性脳症に対してのみでなく，低蛋白栄養状態の改善にも期待がかけられ[12]，その意味からもIVHの一成分として用いることが重要であると思われる．しかしFischer液はあくまでもインバランス輸液であり，これのみで長期継続することは疑問であり，栄養面に対する効果についてはさらに検討を要する．

結　論

肝硬変症を有する食道静脈瘤の直達手術後の血漿遊離アミノ酸の変動を検討し，これらに対し特殊組成アミノ酸製剤を輸液し，以下の結論を得た．

1. 食道静脈瘤を有する肝硬変症においては血漿遊離アミノ酸のインバランスが認められた．

2. 食道静脈瘤直達手術後は術前よりさらにPhe.は増加し，モル比は低下した．また術後に羽ばたき振顫が認められた．

3. 術後に特殊組成アミノ酸製剤を輸液することにより，血漿遊離アミノ酸のインバランスは改善された．その際，短時間に点滴輸液するよりはIVHにて24時間かけて輸液する方が効果的であった．

本論文の要旨は第23回日本消化器外科学会総会にて発表した．また本研究は岐阜県特定疾患調査研究費の助成を受けた．

文　献

1) Iber FL, Rosen H, Levenson SM et al: The plasma amino acids in patients with liver failure. J Lab Clin Med 50: 417—425, 1957
2) Fischer JE, Yoshimura N, Aguirre A et al: Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy. Am J Surg 127: 40—47, 1974
3) 藤掛陽生，杉原潤一，中村俊之ほか：血漿主要遊離アミノ酸の迅速簡易定量法とその臨床的応用とくに定量法の開発と各種肝疾患における鑑別診断への応用について．肝臓　22: 1375—1381, 1981
4) Onitsuka A, Yano Y, Yamada N et al: Risks in transthoracic esophageal transection—score for predicting operative mortality. Arch für Jpn Chir 53: 515—421, 1984
5) Fischer JE, Baldessarini RJ: False neurotransmitters and hepatic failure. Lancet 2: 75—80, 1971
6) Munro HN, Fernstrom JD, Wurtman RJ: Insulin plasma amino acid imbalance and hepatic coma. Lancet 1: 722—724, 1975
7) 松井園生：重症肝障害における血漿遊離アミノ酸の測定とその臨床的意義に関する研究．岐阜大医紀　27: 99—130, 1979
8) Jain KM, Rush BF, Seeling RF et al: Changes in plasma amino acid profiles following abdominal operations. Surg Gynecol Obstet 152: 302—306, 1981
9) 川出靖彦，藤掛陽生，小畠正夫ほか：肝性脳症に対するアミノ酸輸液．綜合臨　29: 1963—1965, 1980
10) 弘中　武，山谷和則，堀　勝文ほか：肝切除術前後の血漿遊離アミノ酸の変動．外科診療　24: 1058—1064, 1982
11) 浜崎　恵：肝切除症例における分枝鎖アミノ酸投与の臨床的意義．日消外会誌　19: 19—28, 1986
12) 武藤泰敏：特殊アミノ酸治療．綜合臨　34: 299—303, 1985