日消外会誌　25（3）：842～849，1992年

消化器外科手術後における栄養管理指標の検討

札幌医科大学第1外科
島津　雄一　佐々木一晃　高坂　一
樽見　研　筒井　完　向谷　充宏
鈴木　一弘　戸塚　守夫　平田　公一

上・下部消化管手術後に中心静脈栄養による管理を行った症例において諸種の栄養状態の指標と窒素平衡（N.B.）との相関（r）を検討し，短期間における適切な評価指数について検索した．血清総蛋白値（r＝0.393，p＜0.01）・トランスフェリン（r＝0.358，p＜0.02）・⊿レチノール結合蛋白（RBP）（r＝0.493，p＜0.01）は術後7日目に1週間の平均N.B.との間に相関をみたが，アルブミン・プレアルブミン・総コレステロール・末梢血総リンパ球・クレアチニン身長指数・身体計測は相関しなかった．尿中3-methylhistidine（3Mehis）排泄量はN.B.との間に有意の負の相関を示したが（r＝－0.494，p＜0.01），3Mehis/クレアチニン比では相関はなかった．半減期が12時間と短いRBPは術後3日目にも相関があり（r＝0.367，p＜0.05），侵襲からの立ち上がりを鋭敏にとらえており，筋蛋白崩壊を反映する3Mehisとともに術後の病態代謝を把握し適切な栄養管理を行う上で有意義な指標であると思われた．

Key words: postoperative nutritional management, index of nutritional status, nitrogen balance, urinary 3-methylhistidine excretion, rapid turnover protein

はじめに

消化器外科領域においては，手術後患者は経口摂取の制限を余儀なくされることが多く，強制栄養法により水分，電解質，栄養補給を必要とする機会が増大する．

手術侵襲により全身の代謝状態は変化しており，手術成績の向上のためにも適切な栄養管理は外科臨床において必須の医療手段ではあるが，有効な評価指標については検討すべき点が残されている．

古くから血清アルブミン値，血清総蛋白濃度等が日常的に簡便な目安として使用されてきた．アルブミンは膨大な血管外プールをかかえており，また半減期も約2週間と長いことから[1]短期間の栄養指標としては問題点がある．血清総蛋白値も侵襲後の体内水分移動を考慮に入れる必要があり，鋭敏性に欠けるきらいがある．

従来，包括的生体蛋白代謝効率を示す窒素平衡の算定が信頼され広く行われてきたが，測定に煩雑さを伴い日常臨床では必ずしも実用的な手段とはいえない．

＜1991年11月20日受理＞別刷請求先：島津　雄一
〒060　札幌市中央区南1条西16丁目　札幌医科大学第1外科

そこで諸種の栄養状態の評価の指標：血清総蛋白，アルブミン，トランスフェリン（Tf）・プレアルブミン（PA）・レチノール結合蛋白（RBP）などのrapid turnover protein，総コレステロール，末梢血総リンパ球数，尿中3-methylhistidine（3Mehis）排泄量，3Mehis/クレアチニン比，クレアチニン身長指数，上腕三頭筋部皮下脂肪厚（TSF）・上腕囲（AC）・上腕筋囲（AMC）などの身体計測：と窒素平衡との相関を検索し，術後短期間における栄養管理指標としての有用性について検討を加えたので報告する．

対象と方法

当教室において，消化管の悪性腫瘍で待機的手術を施行し，術直後からtotal parenteral nutrition（TPN）による栄養管理を行った48症例を対象とした（**Table 1**）．投与カロリー，アミノ酸量は経日的に増量し，維持期（術後3日目頃）には大凡30Kcal/kg/日の熱量，10g/日以上のアミノ酸窒素量が投与された．対象症例の年齢分布は18歳から78歳にわたり，平均年齢は56.68±12.12（平均値±SD）歳で男性28例女性20例であった．疾患としては胃癌16例，結腸癌8例，直腸癌24例であり，stageⅠからⅣまで存在したが，stage Ⅳでは胃空腸吻合，空腸瘻造設などの縮小手術を施行

Table 1 Cases

total gastrectomy	6	gastrojejunostomy	1
subtotal gastrectomy	8	total colectomy	1
ileocolectomy	1	low anterior resection	9
right hemicolectomy	1	miles abdominoperitoneal resection	13
left hemicolectomy	1	pull through	1
sigmoidectomy	4	pelvic exenteration	1
jejunal fistula	1		

mean age 56.68±12.12 years (mean±SD)
(range 18-78)
male 28, female 20

した．

全例術後経日的に窒素平衡を測定し，各種の栄養状態評価指数との相関係数を算定した．

尿中総窒素量はKyeldahl法[2]で定量し，それを投与窒素量から差し引いて窒素平衡を算出した．尿中3 Mehis排泄量は，アミノ酸分析計（日立835型）で測定した．尿中クレアチニンはJaffé変法[3]，血清総蛋白はBiuret法[4]，アルブミンはBCP法[5]，総コレステロールは酵素法，末梢血総リンパ球数は通常の方法で測定しており，札幌医科大学付属病院中央検査部に依頼した．Tf, PA, RBPはヘキスト社のパルチゲン®プレートを使用し，一元免疫拡散法で定量した．少数例ではあるがCaliper，巻き尺を用いてTSF，AC，AMCなどの身体計測を行った[6]．

対象症例はすべて，腎不全，肝不全，重篤な代謝内分泌疾患の合併はなかった．

結　果

血清総蛋白は術後7日目に絶対値で7日間の窒素平衡の平均値との間に相関係数（以下r）＝0.393と有意の相関を示した（$p<0.01$）（**Fig. 1**）．しかし術前値と7日目の変化量（以下⊿）ではr＝−0.052と相関しなかった（**Fig. 1**）．

アルブミンは7日目の計測値でr＝0.039，⊿アルブミンもr＝0.179と相関を示さなかった（**Fig. 2**）．

Rapid turnover proteinとしてのTfは7日目に観測値でr＝0.358と有意の相関を見せ（$p<0.02$），⊿Tfもr＝0.297と相関する傾向を示した（$0.05<r<0.10$）（**Fig. 3**）．

PAは7日目に絶対値でr＝0.266，⊿PAもr＝0.321と相関する傾向を見せた（$0.05<r<0.1$）（**Fig. 4**）．

RBPは7日目の計測値でr＝0.280と相関傾向を示

Fig. 1 Correlation between nitrogen balance and total protein (day 7) or ⊿T.P

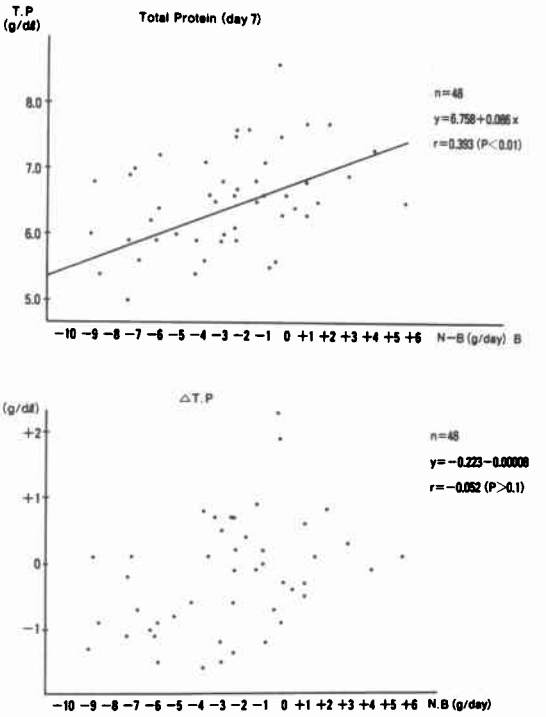


Fig. 2 Correlation between nitrogen balance and albumin (day 7) or ⊿Alb

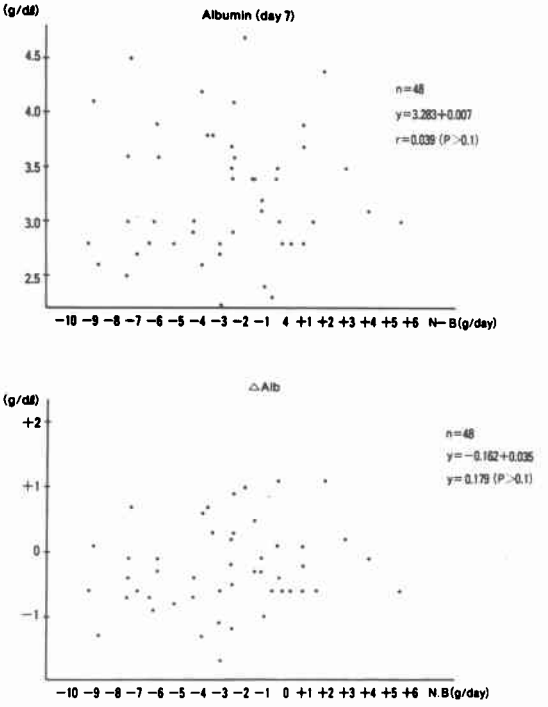


Fig. 3 Correlation between nitrogen balance and transferrin (day 7) or ⊿Tf

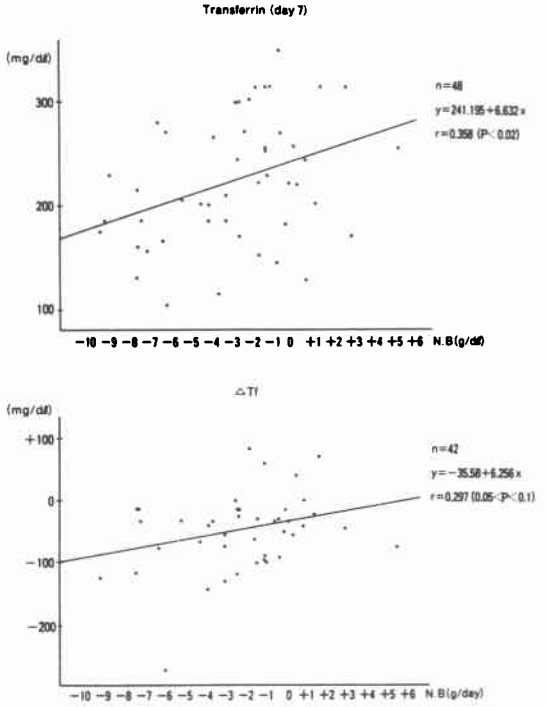


Fig. 4 Correlation between nitrogen balance and prealbumin (day 7) or ⊿PA

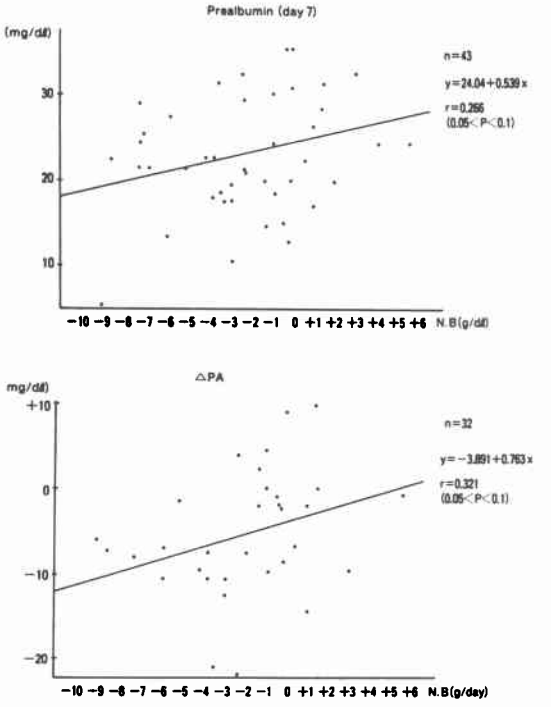


Fig. 5 Correlation between nitrogen balance and retinol binding protein (day 7) or ⊿RBP (day 7)

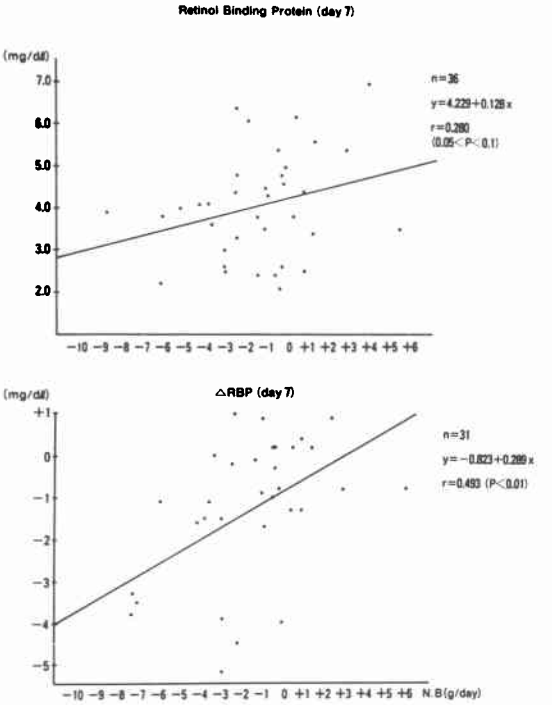


Fig. 6 Correlation nitrogen between balance and RBP or ⊿RBP (day 3)

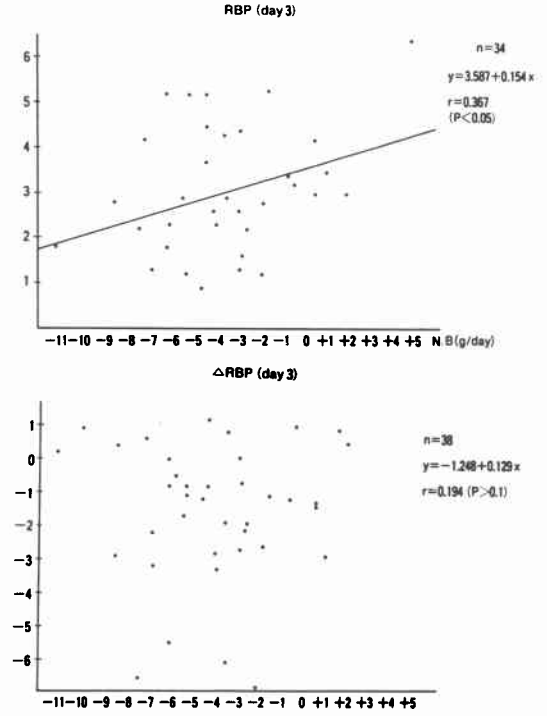
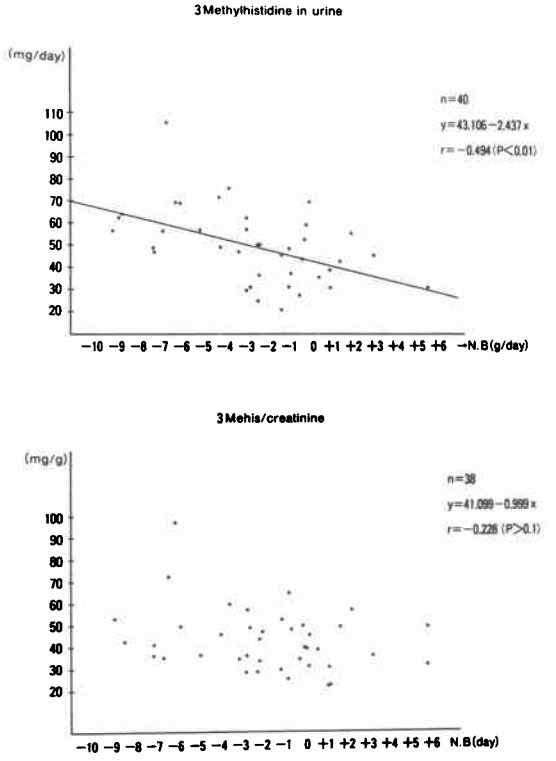


Fig. 7 Correlation between nitrogen balance and 3-methylhistidine in urine or 3Mehis/creatinine ratio



し（0.05<r<0.1），⊿RBP（day 7）ではr=0.493と有意の相関が観察された（p<0.01）（**Fig. 5**）．一方，3日目の測定値においては術後3日間の平均窒素平衡との間にr=0.367と相関したが（r<0.05），⊿RBP（day 3）ではr=0.194と相関はなかった（p>0.1）（**Fig. 6**）．

尿中3Mehis排泄量は窒素平衡との間にr=−0.494と有意の負の相関を示した(p<0.01)（**Fig. 7**）．しかし，lean body massの指標とされる尿中クレアチニンとの比[7]ではr=−0.228と相関が見られなかった（p>0.1）（**Fig. 7**）．

脂肪を除いた筋肉の消長を反映するクレアチニン身長指数[8]は術後7，14日目においても術前値との差で窒素平衡との相関を得られなかった（**Fig. 8**）．

血中総コレステロール値は7日目の絶対値でr=−0.158，⊿T.Cもr=0.022と有意な相関はなかった（**Fig. 9**）．

末梢血総リンパ球数はr=0.133と相関を示さなかった（**Fig. 10**）．

Fig. 8 Correlation between nitrogen balance and ⊿Creatinine height index（day 7, 14）

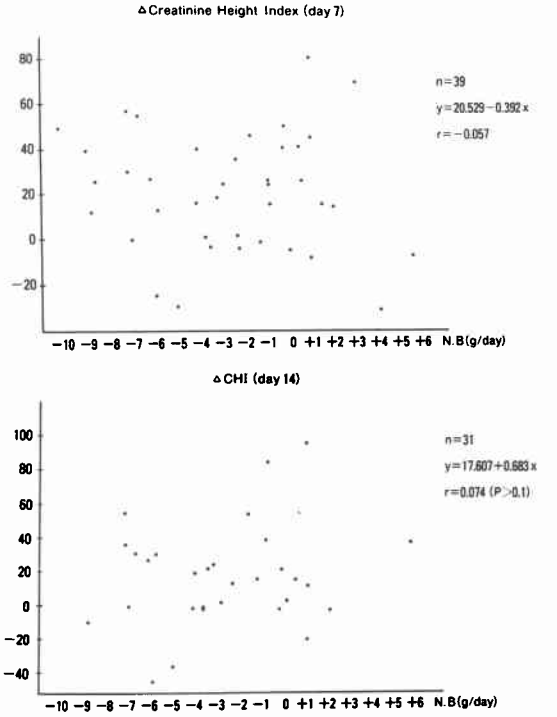


Fig. 9 Correlation between nitrogen balance and total cholesterol（day 7）or ⊿T.C

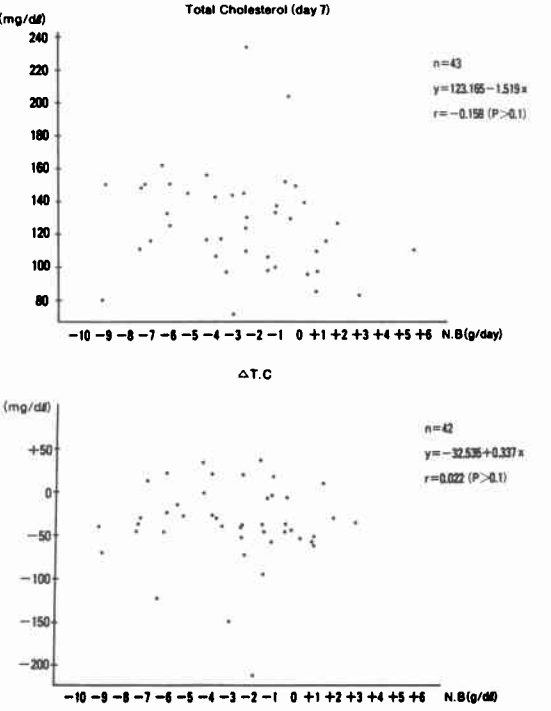


Fig. 10 Correlation between nitrogen balance and total lymphocyte count (day 7)

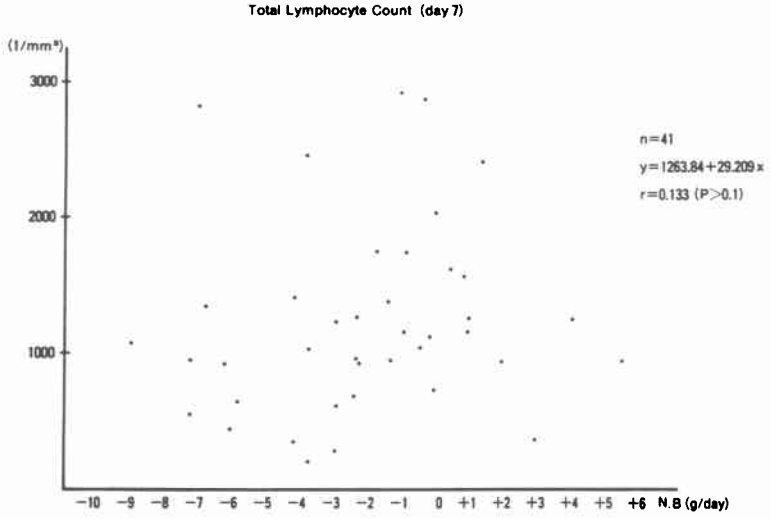


Table 2 Correlation between nitrogen balance and anthropometric measurements (TSF, AC, AMC)

	n	r	p
TSF	7	0.237	P>0.1
A C	7	0.207	p>0.1
AMC	7	0.206	p>0.1

TSF, AC, AMC などの身体計測は術前値との比較において窒素平衡と相関しなかった (**Table 2**).

考　察

日常の外科臨床で術後栄養管理は症例の予後を左右しかねない重要な因子ではあるが，短期間の病態代謝を反映する適切な栄養評価指標についてはいまだに一定の了解が得られていない.

術後侵襲期には interleukin (IL) 1, IL6, TNF などの cytokine の産生上昇とそれに伴う神経内分泌環境の変化により，全身の代謝動態は平常時のそれから大きく変移していることが知られている[9]. すなわち，外科糖尿病といわれる高血糖状態，脂肪組織における脂肪分解と全身における内因性脂肪酸燃焼の増加，筋肉からのアミノ酸動員と肝臓でのアミノ酸摂取の増大および侵襲に対する生体防御機構としての acute phase protein 産生亢進などが明らかになってきている[9)10)].

アルブミンはこの条件下では negative acute phase protein であり[11]合成が低下している. また55%に及ぶ血管外プールからの移動と長い血中半減期 (約2週間)[1]そして最近では術後に血漿製剤を使用する機会が多くなってきていることから，短い時点での計測値の信頼性，鋭敏性にはおのずと限界がある. 今回の検討では窒素平衡との間に相関を見なかった.

一方，rapid turnover protein としての Tf, PA, RBP 結合蛋白も負の急性相蛋白ではあるが，その血中半減期は Tf 約7日，PA 2日，RBP 1/2日とアルブミンに比べ短いことから[11]，侵襲反応からの立ち上がり時点をより敏速にとらえ，かつその後の栄養治療による改善効果を適確に判定できる利点がある.

Tf は鉄欠乏状態，感染の存在下では肝臓での合成が促進されることが知られているが[1]，今回の検討では術後7日目の観測値は窒素平衡と有意に相関し術前値との変化量(⊿Tf)も相関傾向が見られ，合併症のない病態下では7日間程度の間隔において評価の信頼性が得られるものと思われる.

RBP はビタミン A の carrier protein でビタミン A 欠乏状態では血中濃度が低下するとされているが[1]，最近の輸液製剤の進歩によりビタミン A 配合の総合ビタミン剤が容易に入手可能になったことから，ビタミン A による測定値の修飾は考慮の要なしと考えられる. RBP は術後7日目に術前値からの変化量(⊿)で窒素平衡と有意に相関し絶対値においても相関傾向を示し，3日目には観測値で有意の相関が見られ

たが⊿RBPでは相関しなかった．このことは先述したごとくRBPは侵襲下において負の急性相蛋白であり，当施設の開腹術後症例による検索では2日目に最低値を示していること，半減期が12時間と小さく短期間の栄養効果（侵襲からの立ち上がりに起因する肝蛋白合成の亢進）を反映していること，また症例間のばらつきが大きいこと（正常値3～6mg/dl）[12)13)]を考え合わせると理解できる．

PAはthyroxineのtransport proteinの一つであり（全体の25～30%）[14)]，90%以上の血中のRBPと結合し[15)]Vitamin Aとともに複合体を形成して，RBPとの高い相関が報告されている[16)]．しかし，窒素平衡とは有意な相関がみられず，経口摂取開始までの7日間の静脈栄養による管理においてはRBPに比し鋭敏性に欠けることが観察された．この理由としては，PAは血中濃度の少ないRBPとの飽和度は高いが，その部分以外のthyroxineと結合するものも含めた総量では侵襲下における産生の低下が著明であることが考えられる．

各種蛋白の総和である血清総蛋白値は術後7日目の計測値において窒素平衡と有意の相関を示したが，⊿T.Pでは有意に相関せず，疾患の種別・進行度，年齢などによる個々の症例間の術前栄養状態のばらつきを反映していると思われた．

侵襲期における蛋白代謝回転の一側面である筋蛋白崩壊の指標としての尿中3Mehis排泄量は窒素平衡との間に有意な負の相関が観察されたが，性差・年齢による筋肉量の差を考慮した尿中クレアチニン量との比では相関を示さなかった．この原因として考えられることは，クレアチニンはクレアチンを先駆体として主として筋肉で生成されクレアチンの体内総量の98%が筋肉に存在するのに対し[3)]，3Mehisは骨格筋の他の皮膚・消化管の平滑筋の速いturnover rateから25%が由来していること[17)]，および尿中クレアチニンは侵襲下にその排泄が増加して筋肉量の過大評価につながっていることが考えられ[18)]，3Mehis/クレアチニン比は必ずしも術後侵襲期における蛋白崩壊を正確には推定できえないと思われた．いずれにせよ3Mehis排泄量は，筋蛋白崩壊の絶対量として栄養管理の有効性を判定する上できわめて有意義な指標と考えられる．

身長あたりの理想体重でのクレアチニン排出量（男性23mg/kg，女性18mg/kg）[8)]との比で表したクレアチニン/身長指数も上述の理由で侵襲下における栄養評価の指標としては不適切であると思われた．

血中総コレステロール値は窒素平衡と相関しなかった．この原因として考えられることはコレステロールはアセチル-CoAが縮合したHMG-CoAから生成されるが，侵襲下においては筋肉，心臓，腎臓などの組織で優先的にエネルギー源として消費されるケトン体の合成にHMG-CoAが利用されてコレステロール合成にまわる部分が減少することがあげられ，術後短期間の栄養指数としては意味がないものと思われる．

末梢血総リンパ球数も長期的な栄養状態の指標としてはともかく，侵襲に起因する栄養免疫能の変動を適切に表現しているとは考えにくい．

少数例ではあるが，TSF，AC，AMCなどの身体計測も術前値との比較で窒素平衡と有意の相関を示さず，短期間の栄養効果判定の指標としては無理があると思われる．

RBPは今回使用したパルチゲン®プレートによる測定では48時間を要したが，fluorescence quenching techniqueでは30分程度で十分なことが報告されており[19)]，また最近のレーザーネフェロメーターによる迅速な測定も可能であることが推定され，より一層の臨床応用の発展が期待される．

3Mehis排泄量はイオン交換クロマトグラフィーによるアミノ酸分析計を用いて計測したが，操作上の繁雑さおよびcostの面で必ずしも実用的とはいいがたい．しかし，1時間で6～7検体を処理可能なfluorometricな方法[20)]，および36分で測定可能なhigh perfomance liquid chromatography法も発表されており[21)]，簡便性，迅速性に向けてのさらなる進歩が望まれる．

以上から，術後侵襲期における栄養管理指標としては鋭敏性，正確性の点でrapid turnover proteinのRBP，尿中3Mehis排泄量が最も適切であると考えられた．

文　献

1) James WPT, Coward WA: Metabolism of plasma proteins. Edited by Waterlow JC, Stephen JML. Nitrogen Metabolism in Man. Applied science publishers, London New Jersey, 1981, p457—473
2) 菅原　潔，副島正美：生物化学実験法7，蛋白質の定量法．学会出版センター，東京，1986, p62—64
3) 野本昭三：クレアチニンおよびクレアチン．金井泉，金井正光 編．臨床検査法提要．金原出版，東京，1983, p428—431
4) 野本昭三：Biuret法．金井　泉，金井正光 編．臨

床検査法提要．金原出版，東京，1983, p408—409
5) 岡村研太郎：ブロムクレゾールパープルを用いる血清アルブミンの定量．臨検　18：646—650, 1974
6) Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS et al: Nutritinal and metabolic assessment of the hospitalized patient. J Parenter Enteral Nutr 1：11—22, 1977
7) 島津雄一，早坂　滉：尿中窒素化合物．輸液栄ジャーナル　7：967—970, 1986
8) Viteri FE, Alvarado J: The creatinine height index: its use in the estimation of the degree of protein depletion and repletion in protein calorie malnourished children. Pediatrics 46：696—706, 1970
9) Fischer JE, Hasselgren PO: Cytokines and glucocorticoids in the regulation of the "hepato-skeletal muscle axis" in sepsis. Am J Surg 161：266—271, 1991
10) 島津雄一：術後侵襲期におけるエネルギー・蛋白質代謝および生体防御修復能に関する実験的ならびに臨床的研究—分岐鎖アミノ酸投与の意義—．日外会誌　91：1534—1547, 1990
11) Schreiber G, Howlett G: Synthesis and secretion of acute-phase proteins. Edited by Glaumann H, Peters TJ, Redman C: Plasma Protein Secretion by the Liver. Academic press, London New York, 1983, p423—449
12) Kanai M, Raz A, Goodman DS: Retinol-binding protein: the transport protein for vitamine A in human plasma. J Clin Invest 47：2025—2044, 1968
13) 平山千里：3章主要血漿タンパクの構造と機能 Ⅷ血漿タンパク分画の正常値．平山千里，右田俊介編．血漿タンパク質：構造・機能・病態．医歯薬出版，東京，1979, p239—255
14) Hollander CS, Odak VV, Prout TE et al: An evaluation of the role of prealbumin in the binding of thyroxine. J Clin Endocrinol Metab 22：617—622, 1962
15) Peterson PA: Determination in serum of two physiological forms of the human retinol binding protein. Eur J Clin Invest 1：437—444, 1971
16) 山崎芳郎，池田義和，岡田　正ほか：栄養評価指標として rapidturnover protein 測定の意義．医のあゆみ　124：892—895, 1983
17) Millward DJ, Bates PC, Broun G et al: Quantitative importance of non-skeletal-muscle sources of N^{τ}-methyl histidine in urine. Biochem J 190：225—288, 1980
18) Long CL, Birkhahn RH, Geiger JW et al: Uriary excretion of 3-methyl histidine: an assessment of muscle protein catabolism in adult normal subjects and during malnutrition, sepsis, and skeletal trauma. Metabolism 30：765—776, 1981
19) Drummond RW, Guthric PD, Dudrick SJ et al: Evaluation of perfomance of an automated fluorescence quenching tequnique (FQT) for measurement of retinol binding protein (RBP), transthyretin (TTY) and transferrin (TRF). J Parenter Euteral Nutr 10(Suppl)：21s, 1986
20) Murray AJ, Ballard FJ, Tomas FM: A rapid method for the analysis of N^{τ}-methylhistidine in human urine. Anal Biochem 116：537—544, 1981
21) van Eijk HMH, Deutz NEP, Soesters PB et al: 3-Methylhistidine determined in plasma by "high-perfomance" liquid chromatography. Clin Chem 36：556—559, 1990

Evaluation of Nutritional Index in Postoperative Management after Digestive Organ Surgery

Yuichi Shimazu, Kazuaki Sasaki, Hajime Takasaka, Ken Tarumi, Tamotsu Tsutsui, Mitsuhiro Mukaiya, Kazuhiro Suzuki, Morio Tozuka and Koichi Hirata
First Department of Surgery, Sapporo Medical College

Postoperative (PO) nutritional management is an important factor in improvement of surgical treatment. Hitherto, nitrogen balance (N.B.) was conventionally used as the most reliable index. To evaluate the validity of other parameters during the postoperative period, we investigated the relationship between N.B and various nutritional indices in 48 patients undergoing alimentary tract operations. The results were as follows. Total protein level ($r=0.393$, $p<0.01$), transferrin ($r=0.358$, $p<0.02$) and Δ retinol binding protein (RBP) ($r=0.493$, $p<0.01$) on day 7 PO had a significant correlation with N.B. But albumin, prealbumin, peripheral lymphocyte count, total cholesterol, creatinine height index and anthropometric measurement exhibited no correlation. Urinary 3-methylhistidine (3 Mehis) excretion had a significant negative correlation with N.B. ($r=-0.494$, $p<0.01$), however, the 3 Mehis/creatinine ratio showed no correlation. RBP on PO day 3 had a significant correlation with N.B.

($r=0.367$, $p<0.05$). From these findings, it can be concluded that rapid turnover proteins, especially RBP whose half life is about 12 hours, and 3 Mehis excretion, reflecting muscle protein breakdown, are of great clinical value in nutritional assessment in the postoperative state, because both indices appear to indicate protein turnover of a short interval.

Reprint requests: Yuichi Shimazu First Department of Surgery, Sapporo Medical College
S-1 W-16, Chuo-ku, Sapporo, 060 JAPAN