

手術侵襲による生体反応としての蛋白, エネルギー代謝動態の変動と栄養管理の効果

千葉大学第1外科

田代 亜彦 山森 秀夫 西沢 正彦
真島 吉也 中島 伸之

侵襲下におけるエネルギーおよび蛋白代謝動態の変動と、栄養管理がこれに与える影響を検討した。食道癌、胃・大腸手術症例46例にグリセロール代謝回転、間接熱量測定、血中 FFA、ケトン体を測定したところ、侵襲下では脂肪の分解・合成・再合成、エネルギー消費量が亢進していた。同じく61例につき¹⁵N gly 定速静注法で全身蛋白代謝回転を測定したところ合成、分解とも侵襲が大きくなると増加した。以上エネルギー消費量、蛋白エネルギー基質の代謝回転は侵襲の大きさと比例して亢進した。

胃・大腸手術52例をアミノ酸1.0, 1.5, 2.0g/kg/d 投与する3群に分け、同38例を30%および21% BCAA を投与する2群に分け、また食道癌手術12例をヒト成長ホルモン (HGH) 24IU/d 投与する群と非投与群に分けて検討したところ、アミノ酸の増量、高濃度 BCAA 投与、HGH 投与の蛋白代謝改善効果を認め、いずれも蛋白代謝が活発となり特に合成の増加が著明であった。

Key words: whole body lipolytic rate, whole body protein turnover rate, indirect calorimetry

手術侵襲による生体反応は、古典的な neuroendocrine system によるほか、近年分子レベルの生物学の進歩で著しく解明の進んだ cytokine など chemical mediator を介して起こされるとされる。侵襲が持続すると、エネルギー基質は酒濁し、多大の蛋白喪失の結果物質代謝の場が奪われ、ひいては生命活動そのものがおびやかされることになる。この様に侵襲反応は最終的には呼吸循環動態や物質代謝動態の変動として観察され、whole body からみた量的な kinetics を把握することは臨床上有用であると思われる。

侵襲下では多くの場合経口摂取が不能であり、蛋白異化やエネルギー消費量の増加と相まってエネルギーや蛋白の絶対的・相対的供給不足を招き、侵襲下の生体反応を加速し不可逆性ともなりかねない。Dudrick¹⁾により導入された高カロリー輸液法 TPN は、直ちに侵襲下における栄養管理にも応用された。かつては侵襲下の代謝変動は生体反応として避けられないもの

であり、これに蛋白やエネルギーを投与しても栄養として利用されないばかりかかえって代謝を乱して有害であると主張されたこともあった。しかし侵襲下でも、これが余程過大でない限り TPN の効果があることが次々に明らかにされて、今ではこれを否定する者はいない²⁾。

エネルギーや蛋白投与などの栄養管理は生体の侵襲反応を多くの場合増幅するが³⁾、結果として蛋白の喪失を軽減しエネルギー平衡を改善するものであれば生体にとって有利となる。侵襲下の至適な栄養管理のためには、この生体反応の法則性を明らかにすることにより可能となる。本稿では侵襲下におけるエネルギーおよび蛋白の代謝動態の変動を侵襲の大きさより量的に把握することを試み、次いで栄養管理がこれに与える効果につき記述する。

対象および方法

(I) 侵襲下における内因性脂肪の分解・動員・酸化と TPN の効果

胃・大腸手術症例 (GC 群) 12例の術前と術後3病日に TPN 非施行下で早朝空腹時にグリセロール代謝回転速度 (GTO) を測定し³⁾、内因性脂肪分解速度を算出

*第39回日消外会総会シンポ1・手術侵襲と生体反応
<1992年7月6日受理>別刷請求先: 田代 亜彦
〒260 千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第1外科

し、また間接熱量測定によりエネルギー消費量(EE)、侵襲の指標として尿中総カテコールアミン(U・CA)排泄量(高速液体クロマトグラフィー法)、血中FFA(酵素法)、ケトン体(比色法)を測定した。次に別の胃・大腸手術症例23例にTPNを施行して同様の検索を行いTPNの脂肪代謝動態に及ぼす影響を検討した。またTPN管理下の食道癌手術例(E群)11例を加え、侵襲の大きさと脂肪代謝動態の関係を検討した。

(II) 全身蛋白代謝回転, エネルギー代謝と侵襲の大きさとの関係

食道癌手術例20例(E群), 胃・大腸手術例41例(GC群)にアミノ酸1.5g, 35kcal/kg/d投与するTPNを施行し, 術前, 術後3, 10病日に¹⁵N glycine 定速静注法⁴⁾により全身蛋白代謝回転速度Q, 合成速度S, 分解速度B, および窒素平衡NBを測定した。同時に, U・CA排泄量, EEを測定した。

(III) 侵襲下におけるアミノ酸, エネルギー投与量の全身蛋白動態に及ぼす効果

胃・大腸手術症例52例を用い, エネルギー投与はEEを満足する40kcal/kg/dと一定にし, アミノ酸を1.0, 1.5, 2.0g/kg/d投与する3群に分け, 術前, 術後3, 10病日に¹⁵N gly 定速静注法によりQ, S, Bを測定した。

(IV) 侵襲下における高濃度分岐鎖アミノ酸投与が全身蛋白代謝動態に及ぼす効果

胃・大腸手術例38例を対象とし, 分岐鎖アミノ酸を30%含むアミノ酸液(アミパレン)を投与するTPNを施行した群(30%BCAA群)と同じく21%含むアミノ酸液(プロテアミン)を投与する群(対照群)に分け比較検討した。TPNは絶食下でアミノ酸2.0g, 35kcal/kg/d投与した。連日NBを測定し, 術前, 術後3, 10病日にQ, S, Bを測定した。

(V) 食道癌手術術後におけるヒト成長ホルモン(HGH)投与の効果

食道癌手術症例12例を, 術直後より5日間にわたりHGH 24IU/dを持続静脈内投与する群(n=5)と, 非投与対照群(n=7)に分け, 連日NBを測定し, 術後3病日にQ, S, Bを測定した。

結 果

(I) 胃・大腸手術例では, TPN施行により術前後のFFA放出は著明に抑制され, ケトン体は低値に維持された(ともにp<0.01)。内因性脂肪分解の指標であるGTOは術前後ともにTPN施行により有意に抑制されたが(ともにp<0.01), 手術侵襲によりTPN

の有無にかかわらず増加した(Fig. 1)。GTOは食道癌手術術後では胃・大腸手術術後より高く(p<0.01), U・CA排泄量を侵襲の指標にしたときこれと有意の正相関を示した(r=0.606, p<0.01, Fig. 2)。

(II) E群の術後3病日では, B, Sともに術前より増加し(p<0.01), Bの増加はSより大きかった。GC群では有意ではないがSの低下傾向とBの増加傾向によりNBの悪化を来していた。E群およびGC群の術前後の全測定値につき, Q, S, BおよびNBと, U・

Fig. 1 Glycerol turnover rate in pre-and postoperative patients with and without TPN

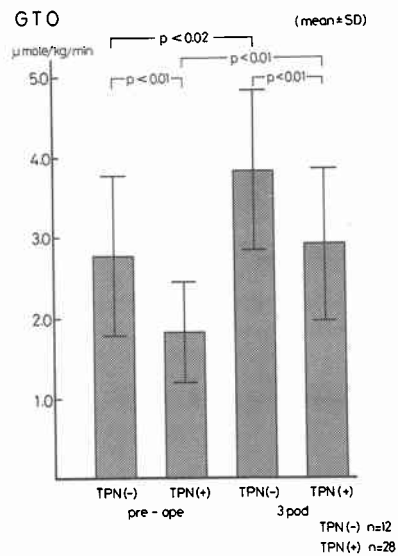


Fig. 2 Correlation between glycerol turnover rate and urinary total catecholamine excretion in pre-and postoperative patients

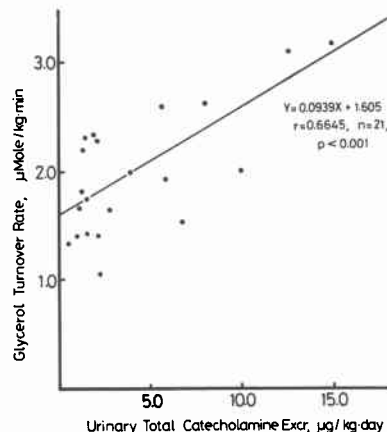


Fig. 3 Correlation of whole-body protein kinetics (Q, S, and B) and nitrogen balance (NB) to urinary excretion of total catecholamines (U·CA) in perioperative patients fed by TPN (1.5g·prot. and 35kcal/kg/d.)

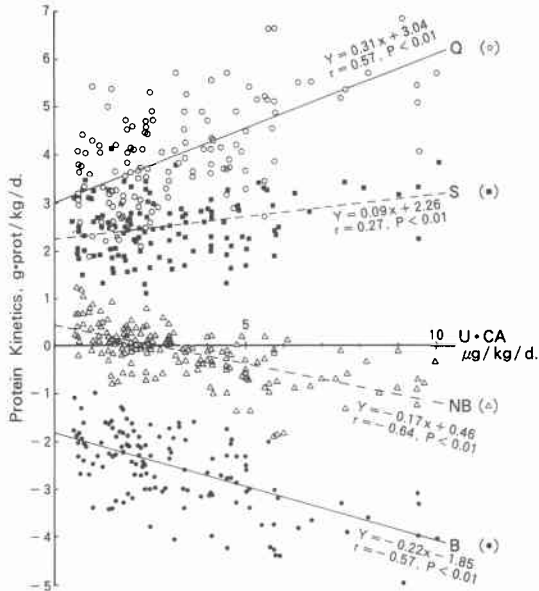
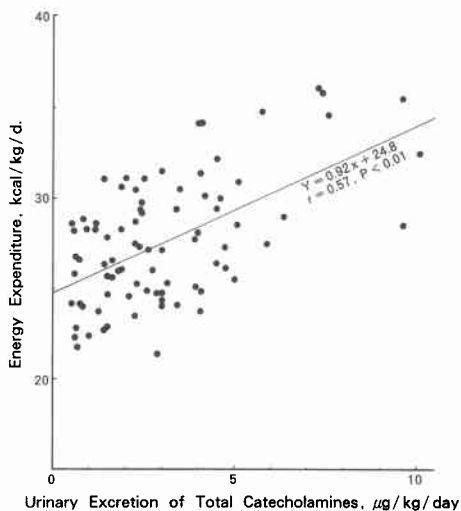
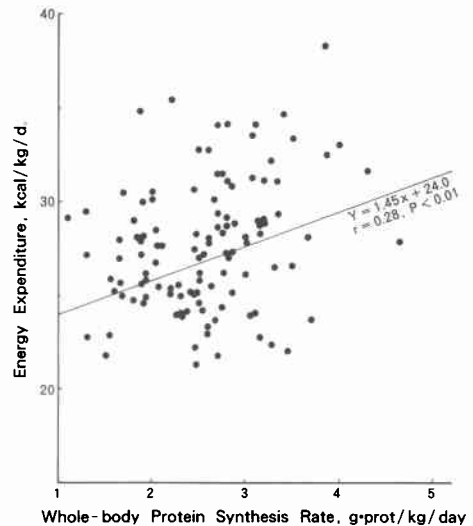


Fig. 4 Correlation of energy expenditure to urinary excretion of total catecholamines in perioperative patients receiving TPN (1.5g·prot. and 35kcal/kg/d.)



CA 排泄量との関係は、いずれも $p < 0.01$ で有意の相関を示した (Fig. 3)。また EE は U·CA 排泄量とも ($r = 0.57$, $p < 0.01$, Fig. 4), また S との間にも ($r =$

Fig. 5 Correlation of Whole-body protein synthesis rate to energy expenditure of perioperative patients receiving TPN (1.5g·prot. and 35kcal/kg/d.)



0.28, $p < 0.01$, Fig. 5) 有意の正相関を示した。

(III) アミノ酸投与量を1.0g から1.5, 2.0g/kg/d と増すと NB は術前から改善され(ともに $p < 0.05$), 術前3病日には負の NB を正転した(ともに $p < 0.01$). このとき Q は有意に亢進し ($p < 0.01$), S は術前, 術後3, 10病日とも2.0g 投与群で有意に増加していたが (各 $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$), B は術前後を通じて各群間に差を認めなかった (Fig. 6).

(IV) 30%BCAA 群では, NB は術後早期に改善傾向があった (術後3病日で $p < 0.05$).

Q は30%BCAA 群で術前後を通じて亢進傾向にあり, S も B も増加したが, S が3病日で有意に高く ($p < 0.05$), これが NB の改善をもたらした (Fig. 7).

(V) 食道癌手術直後から HGH 投与例では, 術後の NB を正転し ($p < 0.01$), B は軽度増加傾向があったが, S は有意に増加した ($p < 0.05$, Fig. 8).

考 察

生体内では, エネルギー基質は分解・酸化される一方, 合成・再合成が起っており, 蛋白も合成・分解が同時に進行して絶えず新しい蛋白と置き換わっている。このような物質代謝回転は侵襲が加わると一層盛んとなり, そのとき消費されるエネルギー代謝の変動を巻き込んで侵襲時の代謝変動を形成する。

Carpentier らは, 非侵襲下の栄養不良患者では

Fig. 6 Pre-and postoperative protein kinetics in patients receiving gastric or colorectal operations with TPN providing 1.0, 1.5 and 2.0g amino acid and 40kcal/kg/day.

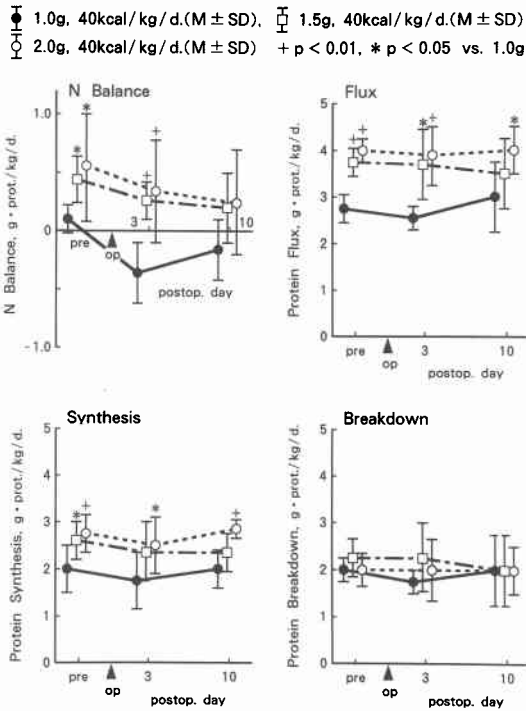
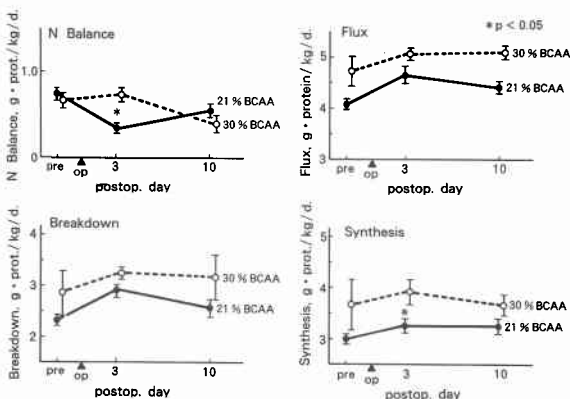
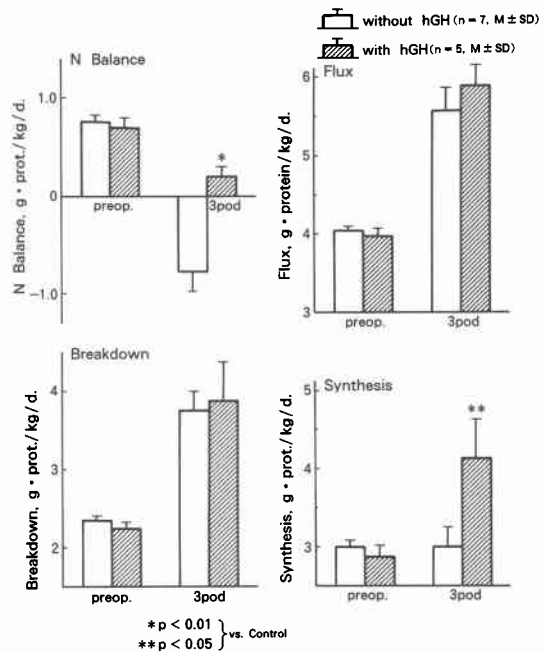


Fig. 7 Pre-and postoperative whole-body protein kinetics in patients underwent gastric or colorectal operation fed by TPN with 21% BCAA or 30% BCAA solutions



TPN が内因性の脂肪分解を62%も抑制したが⁵⁾, 重症患者では有意の抑制がないと報告した⁶⁾. われわれの検討では外科侵襲下の脂肪分解は TPN で有意に抑制

Fig. 8 Pre-and postoperative whole-body protein kinetics in patients underwent esophagectomy with or without human growth hormone (hGH)



されるが、術前と比べると依然高値であった。しかし脂肪の動員や酸化は胃・大腸手術程度の侵襲では TPN によるグルコース投与で完全に抑えられたことから、分解の結果産生された FFA は動員されずに脂肪組織内で再合成に回っていると思われた⁹⁾.

侵襲下の窒素喪失増加の機序を蛋白代謝 kinetics からみたとき、分解は不変で合成が減少するためであるとするもの⁷⁾⁸⁾, 合成も増すが分解が、これ以上に増すためであるとするものがあり⁹⁾¹⁰⁾, 見解は必ずしも一致していない。われわれはこれを侵襲の大きさから検討し、侵襲が大きくなると蛋白合成も増加し分解はそれ以上に増すこと、また代謝回転の亢進は侵襲の大きさと有意の相関を示すことを明らかにした^{11)~13)}.

間接熱量測定で実測したエネルギー消費量は侵襲の大きさと比例して増加し、尿中総カテコールアミン排泄量と強い相関を示した。侵襲下で亢進する脂肪の分解や合成、再合成、蛋白の合成や分解もともにエネルギーを要するものであり、侵襲下のエネルギー消費量の増加はこれらの物質の亢進した代謝回転がその一因となっている可能性が示唆された¹⁴⁾.

このような侵襲下の代謝変動に対し, エネルギー平衡を改善し窒素喪失を軽減する努力がなされている。われわれはこれまで外科侵襲下の至適栄養投与量検討の中で, 胃・大腸手術後早期など中等度侵襲下ではエネルギー投与量をその消費量を満足する40kcal/kg/dとしたときのアミノ酸1.0g/kg/dでは窒素平衡は負であるが, 1.5, 2.0g/kg/dで正転することを示した¹⁵⁾。このとき全身蛋白分解の抑制は見られず, 蛋白代謝が活発になる中で合成が有意に増加することにより蛋白代謝が改善されていた。

高濃度分岐鎖アミノ酸投与は侵襲下でも蛋白代謝上有利であるとされ¹⁶⁾, われわれもその有用性を確認した¹⁷⁾。この改善効果も, 代謝回転の亢進に伴う合成の有意の増加によるものであり, 分解の抑制は見られなかった¹⁸⁾。

食道癌手術の手術侵襲は過大であり¹⁹⁾, 栄養投与量を工夫しても蛋白代謝改善が得られないことをこれまで報告して来た¹⁵⁾。遺伝子工学の進歩によりヒト成長ホルモンが安価に量産されることから, これを侵襲下の蛋白代謝改善に使える可能性が出て来た。われわれもこれを実験的に証明し, さらに食道癌手術直後の高度侵襲下で蛋白代謝改善効果のあることを確認した¹⁹⁾。このとき代謝回転は亢進し合成の著明な増加が見られたが, この場合も分解はかえって増加傾向を見るも抑制はなかった。

以上, 侵襲下の蛋白代謝改善は, 蛋白分解の抑制によるのではなく, 蛋白代謝が活発になって合成が増加することにより得られるものと思われた。

文 献

- 1) Dudrick SJD, Wilmore DW, Vars HM: Long-term total parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients. *Surg Forum* 18 : 356—357, 1967
- 2) Randall HT: Surgical nutrition: Parenteral and oral. In: *Manual of Preoperative and Postoperative Care*, eds. by Kinney JM, Sandars Co., Philadelphia, 1971, p75—94
- 3) 増田益功, 田代彦彦, 真島吉也ほか: 外科侵襲下における内因性脂肪の分解・動員および酸化と高カロリー輸液の効果. *外科と代謝・栄養* 23 : 103—114, 1989
- 4) 田代彦彦, 真島吉也, 山森秀夫ほか: 外科患者における whole body protein turnover—¹⁵N glycine を用いた高カロリー輸液下の測定法一. *外科と代謝・栄養* 18 : 403—409, 1984
- 5) Carpentier YA, Askanazi J, Elwin DH et al: The effect of carbohydrate intake on the lipolytic rate in depleted patients. *Metabolism* 29 : 974—979, 1980
- 6) Carpentier YA, Askanazi J, Elwin DH et al: Effects of hypercaloric glucose infusion on lipid metabolism in injury and sepsis. *J Trauma* 19 : 649—654, 1979
- 7) O'Keefe SJD, Sender PM, James WPT: Catabolic loss of body nitrogen in response to surgery. *Lancet* 2 : 1035—1037, 1974
- 8) Crane CW, Picou D, Smith R et al: Protein turnover in patients before and after elective orthopedic operations *Br J Surg* 64 : 129—133, 1977
- 9) Long CL, Jeevanandam M, Kim BM et al: Whole-body protein synthesis and catabolism in septic man. *Am J Clin Nutr* 30 : 1340—1344, 1977
- 10) Kien CL, Young VR, Rohrbaugh DK et al: Increased rate of whole-body protein synthesis and breakdown in children recovering from burns. *Ann Surg* 187 : 383—391, 1978
- 11) Tashiro T, Yamamori H, Mashima Y et al: Whole-body protein turnover, synthesis, and breakdown in patients receiving total parenteral nutrition before and after recovery from surgical stress. *JPEN* 10 : 452—455, 1985
- 12) Yamamori H, Tashiro T, Mashima Y et al: Effects of severity of surgical trauma on whole-body protein turnover in patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN* 11 : 454—457, 1987
- 13) Tashiro T, Mashima Y, Yamamori H et al: Alteration of whole-body protein kinetics according to severity of surgical trauma in patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN* 15 : 169—172, 1991
- 14) Kinney JM: Nutritional management of the acutely ill. *外科と代謝・栄養* 15 : 1, 1981
- 15) 藤崎安明, 田代彦彦, 真島吉也ほか: 外科侵襲下の高カロリー輸液 (TPN) におけるエネルギー及びアミノ酸至適投与量の検討. *日外会誌* 93 : 119—127, 1992
- 16) Freund H, Yoshimura N, Fisher JE: The effect of branched chain amino acids and hypertonic glucose infusion on postinjury catabolism in the rat. *Surgery* 87 : 401, 1980
- 17) 武田雄一, 田代彦彦, 真島吉也ほか: 外科侵襲下における高濃度分岐鎖アミノ酸投与の効果. *日外会誌* 92 : 785—793, 1991
- 18) Tashiro T, Mashima Y, Yamamori H, et al: Whole-body protein kinetics in postoperative

patients receiving TPN with branched chain amino acids (BCAA) enriched solution. JPEN 16 : 25S, 1992

19) 高木一也, 田代亜彦, 真島吉也ほか: 外科侵襲下の蛋白代謝に対するヒト成長ホルモン投与の効果. 日外会誌 92 : 1545-1551, 1991

Alteration of Protein and Energy Metabolism and Effect of Nutritional Management in Surgical Stress

Tsuguhiko Tashiro, Hideo Yamamori, Masahiko Nishizawa, Yoshiya Mashima and Nobuyuki Nakajima
First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

The effects of surgical stress and the nutritional management on the kinetics of protein and energy substrates were studied. The measurements of glycerol turnover rate, indirect calorimetry, plasma FFA and ketone body on 46 postoperative patients receiving gastric, colorectal and esophageal operations, and those of whole body protein turnover on 61 patients revealed the increased energy expenditure and the rates of fat and protein turnover in surgical stress. The increases were in proportionate with the stress level indicated by the excretion of urinary total catecholamines. The increase of protein dose from 1.0 to 1.5 or 2.0 g/kg/d in 52 patients, the administration of 30% BCAA solution in 38 patients and the supplementation of human growth hormone (24 IU/g) in 12 esophagectomized patients improved postoperative protein metabolism. The increased whole body protein synthesis, not the suppression of breakdown, contributed to the improvement of protein metabolism.

Reprint requests: Tsuguhiko Tashiro First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, 260 JAPAN
