日消外会誌　26（4）：1163～1168，1993年

特集 7

手術侵襲における分枝鎖アミノ酸投与の意義

熊本大学第2外科
山口　康雄　　久間　直哉　　久留須裕司　　小川　道雄

胃癌の診断で胃全摘術を行った症例を対象として，手術侵襲後に急性相反応蛋白の産生が急増する時期における分枝鎖アミノ酸（以下BCAA）投与の意義について検討した．手術侵襲の指標として尿中norepinephrine総排泄量およびinterleukin-6（IL-6）の血中濃度を測定した．これらはBCAA投与群，対照群の両群間で有意差はなく，侵襲の程度には差はなかった．総蛋白，アルブミンおよび種々の急性相蛋白の血中濃度は両群間で有意差はなかった．また，必須アミノ酸であるleucine, isoleucine, valineの血中濃度は両群間で有意差は認められなかった．しかし侵襲に対する筋蛋白融解の程度，つまり体重当たりの尿中総3-methylhistidine排泄量は，対照群に比べBCAA群では有意に低下した．以上より，術後早期に耐糖能の変化に応じた非蛋白カロリー量にBCAAの豊富なアミノ酸製剤の併用投与により，侵襲による筋蛋白融解が抑制される傾向が示された．

Key words: branched chain amino acid, surgical stress, cytokine

はじめに

侵襲により各種細胞から産生されるサイトカインにより肝臓で急性相蛋白の産生が促進される[1]．蛋白産生の材料となるアミノ酸は，主に筋肉の蛋白融解により供給される[2]．侵襲下で投与されたアミノ酸が円滑に体蛋白の代謝に有効に用いられているか否かの評価は，体外からの窒素出納の検討だけでは充分ではなく，実際に侵襲下のアミノ酸投与前後の蛋白代謝動態を検索することが必要である．

近年糖利用の低下あるいは蛋白崩壊の亢進している侵襲下では，従来のアミノ酸製剤に比べて分枝鎖アミノ酸（以下BCAA）の豊富なアミノ酸製剤投与による筋蛋白異化の抑制および蛋白合成の促進が報告された．しかしその後の多くの報告では侵襲のより大きな敗血症や重症熱傷の場合には，確かにその有効性が証明されているが，手術侵襲の程度が小さい症例ではその効果は明確ではない．したがって，手術侵襲におけるBCAA投与の意義に関しては，侵襲が同程度の症例を対象として比較検討することが必要である．今回，われわれはサイトカインの血中濃度や尿中norepinephrine（NEN）総排泄量を侵襲の指標として，手術侵襲における分枝鎖アミノ酸投与の意義について検討した．

対象および方法

1．対象

胃癌の診断にて，胃全摘術後に高カロリー輸液を行った10症例を対象とした（**Table 1**）．これを2群にrandomizedに分けた．両群間の背景因子に大きな差はなかった．輸血或は蛋白製剤の投与は行わなかった．高カロリー輸液中に，高血糖をきたしたインシュリンを必要とした症例はなかった．

2．方法

アミノ酸製剤として分枝鎖アミノ酸の豊富な製剤（以下BCAA）としてアミパレンを，その対照として従来のアミノ酸製剤（以下Conventional amino acid: ConAA）としてプロテアミン12×を用いた．試験薬剤の組成を**Table 2**に示す．術後1日目にはアミノ酸製剤は投与せず，アミノ酸の需要が高まった時期，術後2日目にアミノ酸製剤の投与（156nitrogen mg/kg）を開始し，その前後における影響について検討した．術当日は低張電解質液のみとし，非蛋白カロリーを，術後1日目より16，20，25，30，34，37Cal/kgと術後6日目まで漸増し，以後37Cal/kgに維持した．侵襲の大きさの指標として術後1日目の尿中NEN総排泄量およびIL-1，IL-6の血中濃度を測定した．術前，術後

＊第40回日消外会総会シンポ2・侵襲時の栄養管理up-to-date

＜1992年12月9日受理＞別刷請求先：山口　康雄
〒860　熊本市本荘1－1－1　熊本大学医学部第2外科

Table 1 Characteristics of subjects with gastric cancer

Case	Age	Gender	Operation performed	Operation time	Blood loss(ml)	Blood transfusion
Control group						
1	76	F	Total gastrectomy	4 hr 45 min	410	—
2	61	F	Total gastrectomy	4 hr 48 min	530	—
3	53	M	Total gastrecotmy	5 hr 05 min	421	—
4	58	F	Total gastrectomy	6 hr 30 min	578	—
5	66	M	Total gastrectomy	7 hr 10 min	458	—
BCAA group						
1	57	M	Total gastrectomy	4 hr 25 min	438	—
2	68	M	Total gastrectomy	5 hr 15 min	500	—
3	67	M	Total gastrecotmy	5 hr 20 min	525	—
4	63	F	Total gastrectomy	6 hr 35 min	479	—
5	56	M	Total gastrectomy	7 hr 00 min	511	—

BCAA : branched chain amino acids.

Table 2 Dosage of amino acids

Amino acids (nitorgen mg/kg)	BCAA	ConAA
Leucine	140	98
Isoleucine	80	51
Valine	80	60
Lysine	105	68
Threonine	57	44
Tryptophan	20	17
Methionine	39	38
Phenylalanine	69	84
Alanine	80	71
Arginine	105	107
Histidine	50	45
Proline	50	92
Serine	30	41
Cysteine	11	—
Cystine	—	3
Tyrosine	5	5
Aspartic acid	11	18
Glutamic acis	11	9
Glycine	59	135

BCAA : branched chain amino acids
ConAA : conventional amino acids

2日目，3日目に急性相蛋白動態の指標としてM-PLA2, PSTl, α1-antitrypsin, transferrin, ceruloplasmin, prealbumin, retinol binding protein, 骨格筋蛋白融解の指標として尿中3-methylhistidine量を測定した．また，筋蛋白崩壊の指標としてアミノ酸投与前後（術後2日目および3日目）の尿中3-methylhistidine（3-MEH）量を測定した．

3．測定法

α1-antitrypsin, transferrin, ceruloplasmin, prealbumin, retinol binding protein は一元免疫拡散法にて測定した．M-PLA2はRIA固相法，PSTIは2次抗体法RIAで測定した．血中アミノ酸分析は，アミノ酸分析装置（sytem 6300）を用いた．尿中3-MEHはHPLCシステム（800シリーズ）を用いて測定した．

結　果

手術操作による術後1日目の尿中NEN総排泄量は，両群間に有意差はなかった．また，血中のIL-6は術後第1日目に最高値に達したが，両群間に差がなかった（**Fig. 1**）．IL-1は，全症例測定感度以下であった．

M-PLA2, PST1およびprealbuminの血中濃度では，BCAA投与前およびCBAA投与1日後のいずれも有意差は認めなかった．その他，α1-antitrypsin, transferrin, ceruloplasmin, etinol binding proteinなどの急性相蛋白濃度は両群間で有意差を認めなかった．

アミノ酸はアミノ基転移など種々の反応により他のアミノ酸を生成するため，代謝上関連性の深いアミノ酸の組合せについて比較検討した．

脂肪族アミノ酸のうちモノアミノカルボン酸であるglycine, serineおよびthreonineの血中濃度を示す（**Fig. 2**）．glycine濃度は対照群で有意に高かった．serineおよびthreonineの血中濃度には両群間で差はなかった．塩基性アミノ酸であるlysine, histidineおよびarginineの血中濃度は，両群間で有意差を認めなかった．芳香族アミノ酸であるphenylalanineとtyrosineの血中濃度を示す（**Fig. 3**）．phenylalanine

濃度は対照群で有意に高かった．一方，tyrosine 濃度には有意差はなかった．異環性アミノ酸である tryptophan と proline 濃度を示す（**Fig. 4**）．tryptophan の血中濃度は両群間で有意差を認めなかった．一方，proline は対照群で有意に高かった．含硫アミノ酸である methionine と cystine の血中濃度を示す（**Fig. 5**）．methionine および taurine 濃度に有意差は認められなかった．cystine は BCAA 群では対照群に比べ有意

Fig. 1 Total urinary excretion of norepinephrine and serum levels of IL-6.

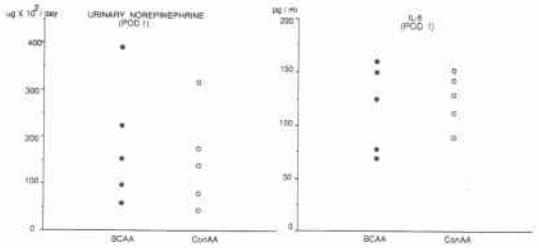


Fig. 2 Changes in plasma levels of glycine, serine, threonine. Each value represents mean±S.E.

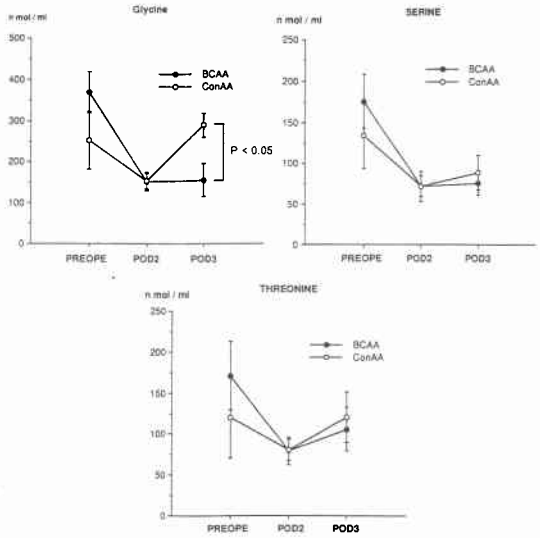


Fig. 3 Changes in plasma levels of phenylalanine and tryrosine. Each value represents mean±S.E.

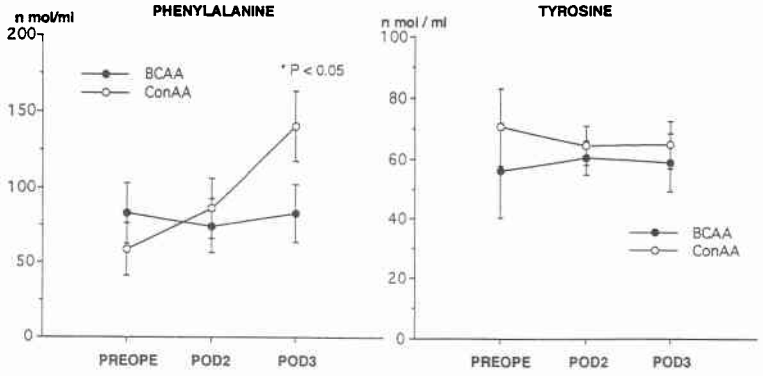


Fig. 4 Changes in plasma levels of tryptophan and proline. Each value represents mean±S.E.

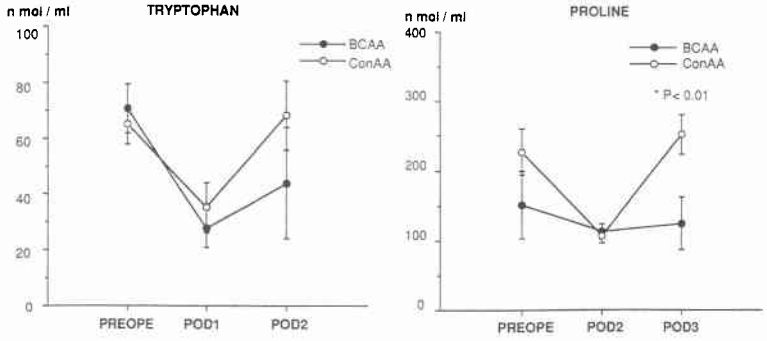


Fig. 5 Changes in plasma levels of methiosine and cystine. Each value represents mean±S.E.

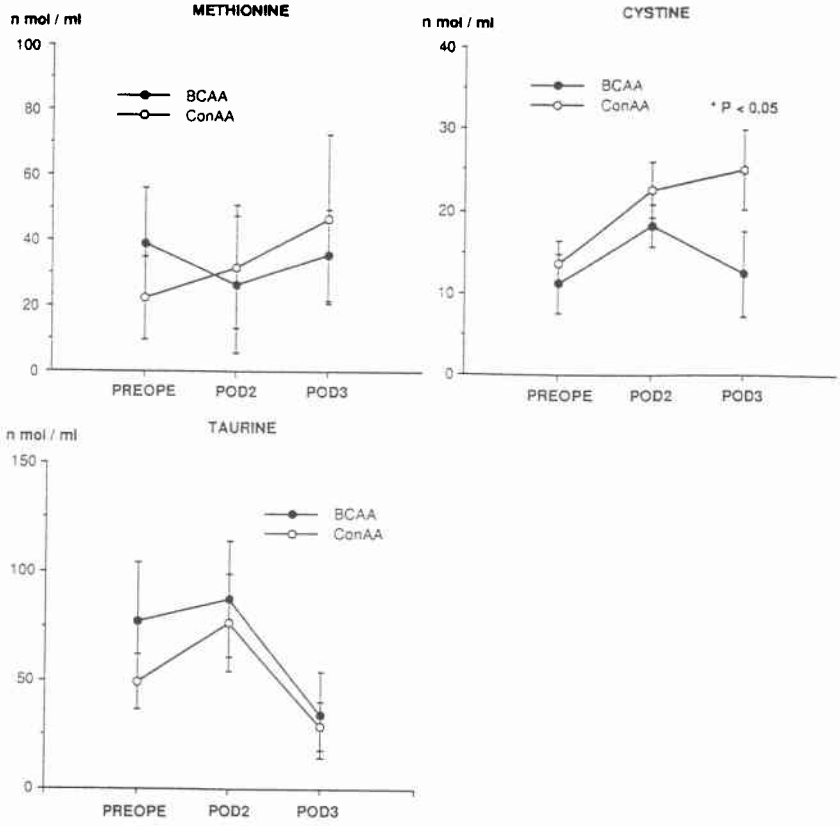
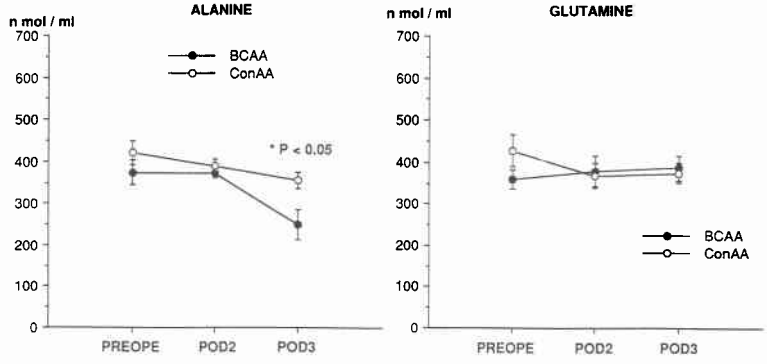


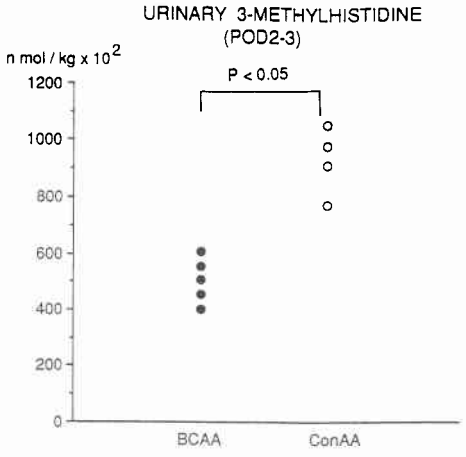
Fig. 6 Changes in plasma levels of glutamine and alanine. Each value represents mean±S.E.



に低かった．glutamineはアミノ基転移によりpyruvateからalanineを合成する．BCAA群ではalanineの血中濃度は対照群に比べ低値を示した．一方，glutamine濃度には有意差を認めなかった（**Fig. 6**）．BCAAであるleucine, isoleucine, valineの血中濃度は，両群間で有意差は認められなかった．

体重あたりの尿中3-MEH排泄量は，BCAA群で対照群に比べ有意に排泄量が低下し，筋蛋白融解が少な

Fig. 7 Changes in urinary excretion of 3-methylhistidine.



いことが認められた（**Fig. 7**）.

術後7日目までの総蛋白やアルブミン濃度には両群間に有意差はなかった.

考　察

今回われわれは，BCAA投与の効果をより反映できると思われる術後早期の時期，つまり手術侵襲により蛋白融解あるいは急性相蛋白の産生が急激に増加する時期に，耐糖能の変化に応じて非蛋白カロリーを漸増し，BCAA投与の前後におけるアミノ酸代謝，血中サイトカインおよび急性相蛋白の変化について検討した.

脂肪族アミノ酸のうちモノアミノカルボン酸であるglycine, serine, threonineでは，glycineの血中濃度は対照群で有意に高かった．これは対照群のアミノ酸液には，BCAA群の2.6倍のglycineが含有されていることに起因すると考えられる．glycineの過剰投与は高アンモニア血症を引き起こすため，BCAA群では減量されている．serineも対照群では，BCAA群の1.5倍増量されているが，その血中濃度には有意差は認められなかった．glycineはC_1化合物との反応によって，serineを生ずる．また，必須アミノ酸のひとつであるthreonineはthreonine aldolase（肝臓，腎臓）により，acetoaldehydeとglycineを生じる．したがってthreonineからglycineを介してserineが生じることを示している．しかし，threonineおよびserineの有意な血中濃度の変化が認められなかったことより，この代謝経路はあまり動いていないものと考えられる.

芳香族アミノ酸であるphenylalanineとtyronineは，ともにアミノ基転移反応に関与している．phenylalanineは容易にtyrosineに移行しうるがこの反応は可逆的ではない．術後など肝機能低下時にはphenylalanine代謝が低下すること，高phenylalanine血症による脳症発症の問題などより，BCAA群では対照群よりphenylalanineを減量し，tyrosineを増量している．この結果，対照群でphenylalanine血中濃度はBCAA群より有意に高かった．一方，tyrosine濃度は両群間で有意差はなかった.

arginineはglycineからのアンモニア産生や内因性のアンモニア産生を抑制する作用を有するアミノ酸であるが，その血中濃度に差は認められなかった．prolineは準必須アミノ酸であり，コラーゲンの主成分である創傷治癒に重要である．prolineは，対照群ではBCAA群の約2倍量含まれており，その血中濃度は有意に高かった.

含硫アミノ酸であるmethionineは種々の化合物メチル化に対して，その末端のメチル基を供与する重要な機能をもっている．methionineは脱メチル化されhomocystineを介してcystineを生じる．これは不可逆的反応である．したがって，cystineを充分与えるとmethionineの摂取量を減らすことができる．肝障害時にはmethionineからcysteineへの代謝が低下すること[3]，またcystineは手術侵襲下では必須アミノ酸であるとの報告[4]もあり，BCAA群ではcysteineとして増量されている．cysteineはすみやかに酸化してcystineとなる．またcysteineは，cysteic acidとなりtaurineを生じる．対照群ではBCAA群よりmethionine含有量が多い．しかし，methionineの血中濃度には有意差は認められなかった．BCAA群では対照群に比べcystine濃度は有意に低かった．またtaurineは両群間で差がなかった．cysteineおよびcystineは代謝されpyruvateが生成され，糖代謝へと向かう．したがって，BCAA群で増量されたcysteineはこの経路で主に代謝される可能性も考えられる.

侵襲時には，筋肉組織でBCAAの代謝が亢進し，骨格筋からalanineとともにglutamineの放出が増加する[5]．BCAAは筋肉において，Embden-Meyerhof経路をへてブドウ糖から転化したpyruvateにアミノ基を与えalanineを産生する．したがって，侵襲下でBCAAを投与すると，alanineが上昇することが報告されている．しかし，今回の検討ではBCAA群ではalanineの血中濃度は対照群に比べ低値を示した．また，BCAA投与によるglutamine濃度への影響は認め

られなかった．

生体に侵襲が加わると，筋肉でのアミノ酸の取り込みや蛋白合成の抑制および筋蛋白の崩壊が起こる．一方，肝臓ではアミノ酸の取り込みが増加し蛋白合成が促進される[1]．侵襲下では各種細胞から産生されるサイトカイン，とくにIL-1，IL-6およびtumor necrotizing factor（TNF）は，肝臓および骨格筋の蛋白代謝に重要な役割を演じている[2]．今回は侵襲の指標として，尿中NEN総排出泄量およびIL-1，IL-6の血中濃度を測定し，手術侵襲が同程度と考えられる症例を対象とし，手術侵襲におけるBCAAの意義について検討した．その結果筋蛋白融解の指標である体重当たりの尿中3-MEH排泄量では，BCAA群で対照群に比べ有意に低下し，筋蛋白融解が少ないことが認められた．BCAAであるleucine, isoleucine, valineの血中濃度には両群間に差が認められなかったことより，BCAA投与により筋蛋白融解の抑制が起こったこともその一因と考えられた．

文　献

1) Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK et al: Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. J Immunol 146：3032—3037, 1991
2) 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
3) Fischer JE, Funovics JM, Aguire A et al: The role of plasma aminoacids in hepatic encephalopathy. Surgery 78：276—290, 1975
4) Johnston ID, Dale G, Craig RP et al: Plasma amino acid concentrations in surgical patients. JPEN 4：161—164, 1980
5) Harper AE, Miller RH, Block KP: Branched-chain amino acid metabolism. Annu Rev Nutr 4：409—459, 1984

Effect of a Branched Chain Amino Acid Enriched Solution as a Component of Parenteral Nutrition in Patients who Underwent Total Gastrectomy

Yasuo Yamaguchi, Naoya Hisama, Yuji Kurusu and Michio Ogawa
Department of Surgery II, Kumamoto University Medical School

The metabolic response to stress results in proteolysis, increased gluconeogenesis, and negative nigrogen balance. The branched chain amino acid (BCAA) has been shown to decrease protein degradation and to stimulate protein synthesis in liver and muscle in the stressed state. However, controversy still remains as whether BCAA has any beneficial effects on nutritional support after surgical stress. Cytokines play an important role in the regulation of hepatic and muscle protein metabolism during stress. Therefore, the present study was undertaken to investigate the effect of BCAA solution as a component of parenteral nutrition in patients undergoing total gastrectomy. Urinary excretion of norepinephrine and serum levels of IL-1 and IL-6 were measured as markers of surgical stress. There were no significant differences in the severity of surgical stress among these subjects. Infusion of BCAA decreased the urinary excretion of 3-methylhistidine as a marker of muscular protein degradation. Such infusion may modify the response of patients to surgical stress.

Reprint requests: Yasuo Yamaguchi　Department of Surgery II, Kumamoto University Medical School
1-1-1 Honjo, Kumamoto, 860 JAPAN