日消外会誌　26（4）：1175～1180，1993年

特集 9

外科侵襲時のアラニル—グルタミン投与の有用性

東京大学第1外科
齋藤　英昭　　橋口陽二郎　　仲　　秀司
黒岩厚二郎　　稲葉　　毅　　武藤徹一郎

グルタミン(Gln)の安定なdipeptideであるアラニル—グルタミン(Ala-Gln)の効果を，Interleukin-1（IL-1）投与犬での短期間投与と持続腹膜炎ラットでの長期間投与で検討した．IL-1（5μg/kg/時）投与犬モデルでのAla-Gln投与（6μmol/kg/分）は肝臓，腸管，肺のAlaやGlnの摂取量を有意に増加させ，また末梢骨格筋での解糖を抑制した．さらにE. coli 10^8cfu/日腹腔内注入によるラット腹膜炎モデルではAla-Gln添加製剤は，Glnを含有しない標準アミノ酸製剤や高BCAA製剤に比べて腸の構造を維持し，さらに腸管，肝とともに全身の蛋白代謝をも有意に亢進させた．これらの成績から，Ala-Glnの投与は外科侵襲時の各臓器や全身のアミノ酸・蛋白代謝のみならず糖代謝も改善し，腸などの臓器機能を維持し，さらに臓器相互間の代謝を円滑化する．Ala-Gln投与は侵襲時の栄養管理に有用である．

Key words: alanyl-glutamine, surgical nutrition, amino acid solution

はじめに

侵襲時には，末梢骨格筋の崩壊によって分岐鎖アミノ酸（BCAA）やグルタミン（Gln），アラニン（Ala）などのアミノ酸が産生・放出され，肝で糖新生や蛋白合成に用いられる．これらのアミノ酸のうち，GlnとAlaは外科侵襲時の骨格筋，腸，肝を結ぶ臓器間のアミノ酸・蛋白代謝で重要な役割を演じる．なかでもGlnは非侵襲時には非必須アミノ酸であるが，侵襲時には需要が高まるためにconditionally essentialとなる[1]．またAlaは肝で糖新生に用いられ，やはり侵襲時に需要が高まる．Alaは市販のアミノ酸製剤に含有されているが，Glnは不安定性のため含有されてない．しかしAlaとGlnのdipeptideであるalanyl-glutamine（Ala-Gln）は溶液中でも安定で，これらのアミノ酸の投与に好都合である．そこでGlnの安定なdipeptideであるAla-Glnの効果を，Interleukin-1(IL-1)投与犬での短期間投与[2]と持続腹膜炎ラットでの長期間投与[3]で検討した．

1．IL-1投与イヌにおけるAla-Gln投与の効果

1）方法

雑種成犬を用い，全身麻酔下に開腹，肺動脈にSwan-Ganzカテーテル，門脈，肝静脈，大動脈，大腿動静脈に採血用カテーテルを挿入，肝動脈と門脈，大腿動脈に血流計を装着した．この犬に開腹術後1日目に意識下でIL-1 5μg/kg/時を3時間持続静注投与しつつ，IL-1投与開始1時間後から1時間にわたりAla-Gln 6μmol/kg/分を同時に持続静注し（**Fig. 1**）．各臓器でのアミノ酸などの出納を既報の方法で算出した[4]．コントロール犬にはIL-1は投与せず，Ala-Glnのみを投与した．

2）成績

この意識下IL-1投与犬にAla-Glnを投与すると，動脈血中のAlaとGln濃度はAla-Gln投与中は投与前値のそれぞれ3倍，1.7倍に増加した．腸のGln摂取は，IL-1投与犬ではAla-Gln投与後に有意に増加した（**Fig. 2**）．一方，IL-1投与しないコントロール犬ではAla-Glnを投与しても，有意な腸のGln摂取増加はなかった．そしてIL-1投与犬では腸のGln摂取量と腸の酸素消費量の間に正の相関がみられた（$r=0.70$，$p<0.001$）．

肝のAla摂取は，IL-1投与，非投与ともにAla-Gln投与で増加した．しかし，IL-1非投与ではAla-Gln投与中止後は投与前値に戻ったが，IL-1投与犬ではAla-

＊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：齋藤　英昭
〒113　文京区本郷7—3—1　東京大学医学部第1外科

Fig. 1 Study design of the Ala-Gln infusion to the dogs receiving interleukin-1.

• **Materials: 12 mongrel dogs**

• **Grouping**

		IL-1 infusion (5μg/kg/h) for 3 hours	Ala-Gln infusion (6μmol/kg/min) for 1 hour
IL-1	group (n=6)	(+)	(+)
Control	group (n=6)	(−)	(+)

• **Study Plan**

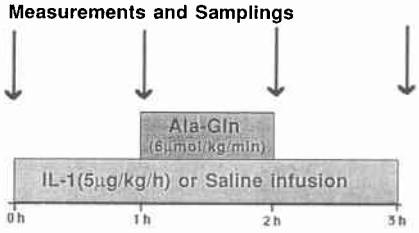
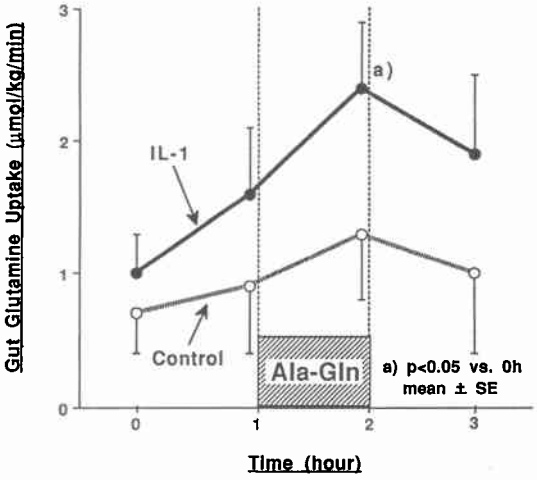


Fig. 2 Gut glutamine uptake in the dogs receiving interleukin-1. Gut glutamine uptake increased significantly in the dogs receiving IL-1 after Ala-Gln infusion.



Gln 投与中止後も肝の Ala 摂取は高値を維持した．また肝臓の Gln 摂取量は，IL-1投与，非投与群ともに Ala-Gln 投与開始後 1 時間で有意に増加し，Ala-Gln の投与中止後は減少した(**Fig. 3**)．この肝の Ala 摂取量と肝のブドウ糖放出量との間には正の相関（$r=0.81$, $p<0.001$）が，また肝の Gln 摂取量と肝の酸素消費量との間にも正の相関($r=0.56$, $p<0.01$)があった．

さらに肺での Ala と Gln の摂取をみると，IL-1非投与群では肺の Ala や Gln の有意な摂取増加はみられなかったが，IL-1投与群での Ala-Gln 投与は肺は，Ala や Gln の摂取を著明に増加させた（**Fig. 4**）．さらに Ala-Gln 投与の末梢骨格筋における効果では IL-1投与で増加したブドウ糖摂取量，また乳酸とピルビン酸の放出量は，Ala-Gln 投与で有意に抑制された．しかし，Ala-Gln 投与中止後はこれらは再び増加した（**Fig.**

Fig. 3 Liver uptake of alanine (left) and glutammine (right). Liver uptake of alanine and glutamine increased in both control and dogs receiving IL-1. However, the increased uptake of alanine continued after discontinuation of Ala-Gln infusion in the dogs receiving IL-1.

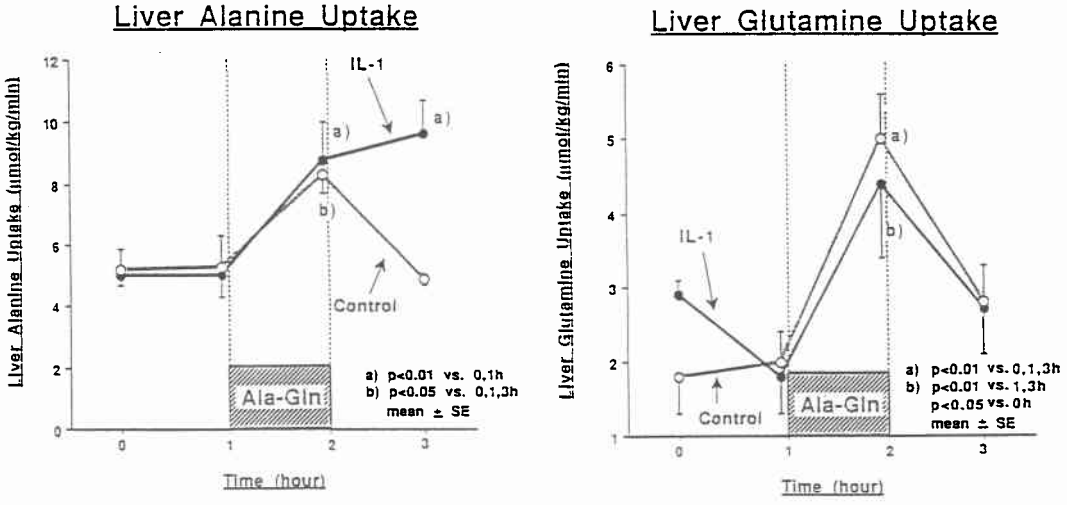


Fig. 4 Lung uptake of glutamine (left) and alanine (right). Lung uptake of the amino acids increased significantly in the dogs receiving IL-1 after Ala-Gln infusion.

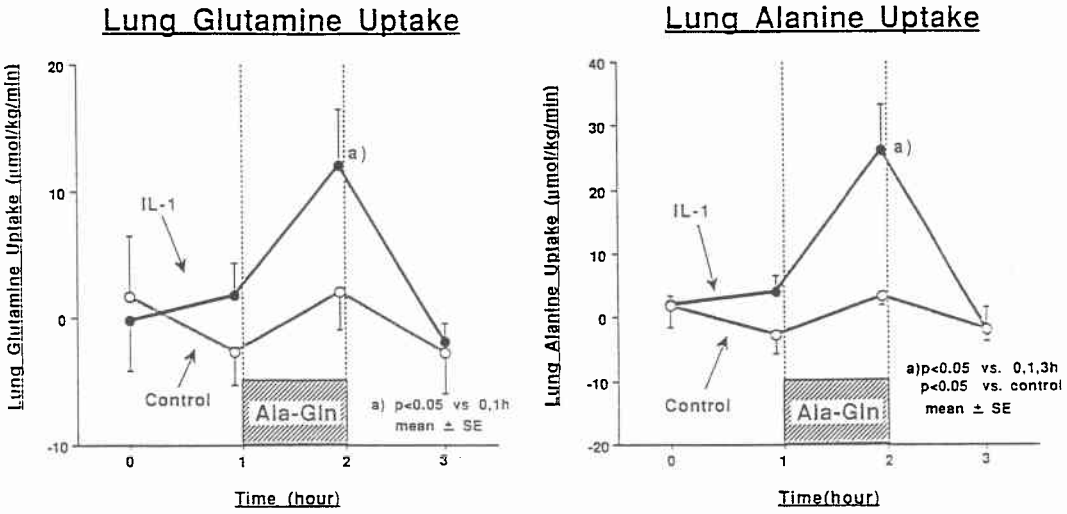


Fig. 5 Effects of Ala-Gln infusion on muscle glycolysis in the dogs receiving IL-1. Ala-Gln infusion inhibited uptake of glucose, and release of lactate and pyruvate.

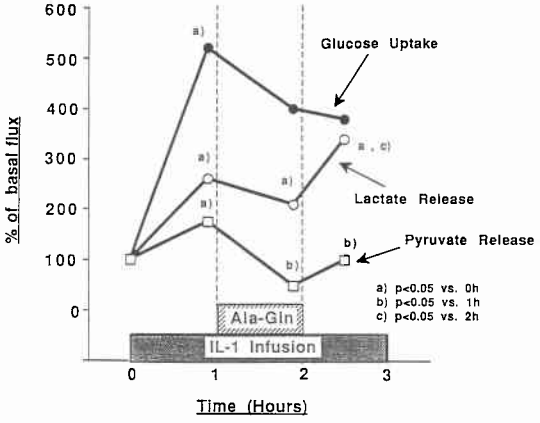
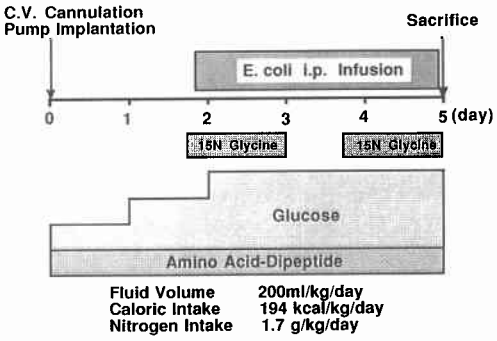


Fig. 6 Study design of the parenteral nutrition containing Ala-Gln in rat peritonitis model.



5).

2. 持続腹膜炎モデルでの Ala-Gln 投与効果

1) 方法

外科侵襲時の Ala-Gln の長期投与の効果を検討するために，ラット持続腹膜炎モデルでその効果をみた．ラット腹膜炎モデルは，腹腔内に E. coli を入れたミニ浸透圧ポンプを挿入，挿入後約44時間目から5日目まで持続的に毎日10^8cfu の細菌が腹腔内に注入されるように作成した．栄養管理は中心静脈栄養で，輸液量は200ml/kg/日，投与カロリーは194kcal/kg/日(ブドウ糖80%，アミノ酸20%)，投与窒素量は1.7g/kg/日とした．またポンプ留置後3日ないし5日に^{15}N グリシンによる蛋白代謝を測定した(**Fig. 6**)．このラット腹膜炎モデル(n=59)で Ala-Gln 含有アミノ酸製剤の効果を従来の標準アミノ酸製剤や高分岐鎖アミノ酸含有アミノ酸製剤と比較した．

ここで投与したアミノ酸製剤のアミノ酸組成は，標準アミノ酸製剤では Gln 0%，Ala-Gln 添加製剤では Ala-Gln が完全に分解したとして，Gln が30%となるように設定した．また高 BCAA 製剤の組成は，BCAA が30%，Gln が0%，Ala-Gln 添加アミノ酸製剤では BCAA が17%，Gln を30%に設定した．

2) 成績

2-1) 標準アミノ酸製剤との比較

Fig. 7 Fractional protein synthetic rate in the liver and gastrocnemius muscle. Protein synthetic rates of the both organs were higher in Ala-Gln treated rats than in rats treated with standard amino acid solution (control).

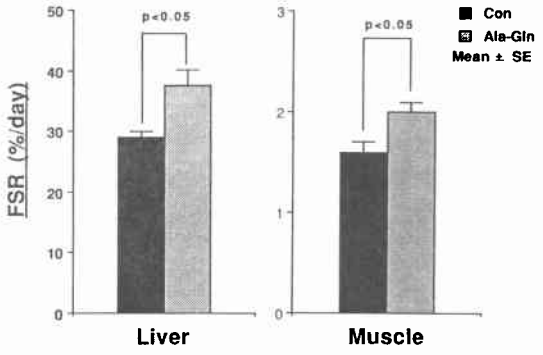
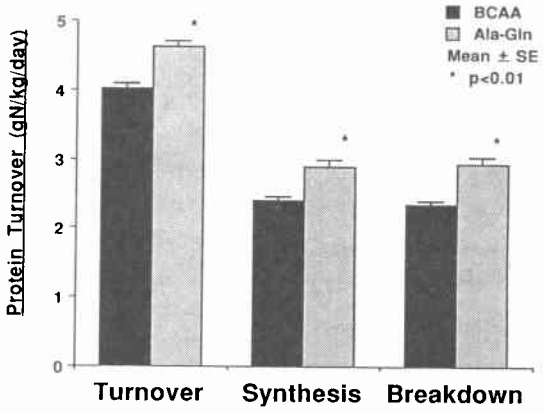


Fig. 8 Whole-body protein turnover on postoperative day 3 in the rat peritonitis model. Ala-Gln containing solution increased the whole-body protein turnover than BCAA enriched solution.



腹膜炎ラットの5日間生存率を比較すると，Ala-Gln製剤投与では86%，従来の市販アミノ酸製剤では44%と，Ala-Gln投与で生存率の改善効果がみられた．またH.E.染色での小腸粘膜像の光顕的検討では，標準製剤で粘膜高の減少，絨毛密度の減少，上皮細胞の脱落がみられたのに対し，Ala-Gln群では粘膜高，絨毛密度，上皮構造ともによく保たれていた．さらに小腸粘膜の高さを両群で比較すると，近位小腸，中位小腸，遠位小腸，大腸いずれもAla-Gln群で高く，とくに遠位小腸ではAla-Glnが有意に高かった．さらに^{15}Nグリシンによる臓器蛋白代謝測定では，Ala-Gln製剤は標準アミノ酸製剤に比べて肝と腓腹筋の蛋白合成率が高くなっていた（**Fig. 7**）．

2-2）高BCAA製剤との比較

つぎにラット持続腹膜炎モデルで高BCAAアミノ酸製剤とAla-Gln添加アミノ酸製剤の^{15}Nグリシンによる全身蛋白代謝を比べると，ミニ浸透圧ポンプの腹腔内挿入後3日目，すなわち細菌注入後約1日目での全身蛋白回転率，蛋白合成率，崩壊率はともにAla-Gln製剤で有意に大きく（**Fig. 8**），また小腸の粘膜の高さも標準アミノ酸製剤との比較成績と同じようにAla-Gln添加製剤では高BCAA製剤に比べて遠位小腸の粘膜は有意に高く，遠位小腸の蛋白合成率もAla-Gln添加で有意に亢進していた．

考　察

IL-1投与犬でAla-Gln短時間投与の効果を，ラット持続腹膜炎でAla-Gln長時間投与の効果を検討したところ，IL-1投与犬モデルでのAla-Gln投与は肝臓，腸管，肺，末梢骨格筋でのアミノ酸・蛋白代謝や糖代謝を改善し，またラット持続腹膜炎モデルでは腸の構造を維持し，さらに腸管，肝とともに全身の蛋白代謝をも亢進させる効果が明らかとなった．

本研究のAla-Gln短時間投与実験に用いたIL-1投与イヌモデルでは，hyperdynamic stateや腹腔領域血流量増加，肝の酸素消費量や糖新生の増加，急性相蛋白合成の増加，また腸の酸素消費量，Gln摂取，Ala放出の増加，さらに末梢骨格筋のブドウ糖消費や乳酸・Ala放出の増加など，敗血症などの重篤な外科侵襲に類似した病態が生じる[1)4)]．そこでこのモデルに安定なdipeptideであるAla-Glnを投与すると，血中AlaとGlnの濃度は投与後直ちに上昇しており，Ala-Glnは投与後速やかにAlaとGlnに分解して，おのおのアミノ酸濃度を上昇させると推測された．

このAla-GlnのIL-1投与下での各臓器への効果をみると，まずAla-Gln投与は腸のGln摂取を増加させた．従来から，腸細胞の主なエネルギー基質はGlnとされている[1)]．本検討でも，IL-1投与犬では腸のGln摂取と酸素消費量との間に正の相関がみられ，Ala-Gln投与で摂取量の増加したGlnは，腸細胞のエネルギー基質として利用されたと推察される．

またAla-Gln投与で肝のAla摂取は増加し，しかもこの肝のAla摂取量と肝のブドウ糖放出量との間に正の相関がみられている．このことから，IL-1投与時の糖新生の増加に際し，Ala-Gln投与で増加したAlaは肝での糖新生の基質として利用されていることが示唆

された．さらに肝のGln摂取量もAla-Gln投与で増加し，IL-1投与犬ではこの肝のGln摂取量と肝の酸素消費量との間にも正の相関があり，IL-1投与下では肝に摂取されたGlnはエネルギー基質として酸化されていると推察される．

このIL-1投与モデルでのAla-Gln投与で注目すべきそのほかの成績は，肺のAlaやGlnの摂取増加である．このIL-1投与下でのAlaやGlnの摂取増加の意義に関してはいまだその詳細は明らかではないが，肺の血管内皮細胞はGlnをエネルギー源とすること[5]，さらにin vivoではGlnがオキシダントによる血管内皮細胞障害を防止する[6]といわれる．したがって，Ala-Gln投与で摂取の増加したGlnが血管内皮細胞のエネルギー代謝を改善し，IL-1によるARDSの発生を防止する可能性がある．

Ala-Gln投与の末梢骨格筋における効果では，Ala-Gln投与はIL-1投与によるブドウ糖摂取量の増加，さらに乳酸とピルビン酸の放出量の増加を抑制しており，Ala-Gln投与はIL-1投与で亢進した末梢骨格筋の嫌気的解糖を抑制するものと思われる．以上，IL-1投与モデルでのAla-Gln短時間投与は腸，肝，肺，末梢骨格筋にGlnとAlaを供給し，エネルギー基質補給や糖新生に役立っていると考えられる．

一方，ラット持続腹膜炎モデルを用いたAla-Glnの長期投与の効果で，まず標準アミノ酸製剤，高BCAA製剤のいずれの比較においても光顕による腸の粘膜構造や粘膜の高さが，Ala-Gln投与で維持されたことがあげられる．IL-1投与犬の短期投与成績でも指摘したようにGlnは腸粘膜細胞のエネルギー源となることから，腹膜炎モデルでのAla-Gln投与は腸細胞にエネルギー基質となるGlnを供給し，腹膜炎侵襲下での腸管の構造や機能を維持する効果が期待される．実際，高BCAA製剤との比較では，小腸の蛋白合成率もAla-Glnで有意に亢進していた．またこの腹膜炎モデルでのAla-Gln製剤投与は，標準アミノ酸製剤に比べて，肝と腓腹筋の蛋白合成率を亢進させ，ここでも短期投与実験でみられたと同じようにAla-Gln投与は，腸のみならず肝や末梢骨格筋の侵襲時の代謝にも効果的であることが示唆された．

さらにこのような高度な侵襲で有用とされる高BCAA製剤との比較では，^{15}Nグリシンで測定した全身蛋白回転率，蛋白合成率，崩壊率ともに，Ala-Gln製剤で有意に大きくなっており，Ala-Gln添加は腸，肝，末梢骨格筋などの臓器代謝に加えて，全身蛋白代謝をも亢進させる効果があることが明らかとなった．これらのAla-Glnの効果によって腹膜炎ラットの生存率が改善したと考えられる．

文　献

1) 齋藤英昭，平松毅幸，福島亮治ほか：外科侵襲時の腸管の役割とその重要性．外科　53：683—689，1991
2) 橋口陽二郎，齋藤英昭，福島亮治ほか：インターロイキン—1持続投与下の臓器アミノ酸代謝に及ぼすアラニルGlnの効果．医のあゆみ　159：521—522，1991
3) 仲　秀司，齋藤英昭，谷若弘一ほか：ラット持続腹膜炎モデルに対するAlanyl-glutamine投与の効果．医のあゆみ　162：487—488，1992
4) Fukushima R, Saito H, Taniwaka K et al: Different roles of IL-1 and TNF on hemodynamics and inter-organ amino acids metabolism in awake dogs. Am J Physiol 262：E275—E281，1992
5) Herkowitz K, Bode BP, Block ER et al: The effects of endotoxin on glutamine transport by pulmonary artery endothelial cells. J Surg Res 50：356—361，1991
6) Hinshaw DW, Bruger JM, Delius RE et al: Mechanism of protection of oxidant-injured endothelial cells by glutamine. Surgery 108：298—305，1990

Beneficial Effects of Alanyl-glutamine on the Amino Acids and Protein Metabolism in Severe Surgical Stress

Hideaki Saito, Yojiro Hashiguchi, Shuji Naka, Kojiro Kuroiwa, Tsuyoshi Inaba and Tetsuichiro Muto
Department of Surgery, University of Tokyo

We investigated the effects of intravenous infusion of alanylglutamine (Ala-Gln) on the amino acid and protein metabolism in animal models with surgical stress. One-hour Ala-Gln infusion increased hepatic uptake of glutamine (Gln) and alanine (Ala), gut uptake of Gln and lung uptake of Gln and Aln in conscious dogs receiving interleukin-1. Ala-Gln also inhibited release of lactate by muscle in this model. Five-day Ala-Gln supplemented total

parenteral nutrition in rat peritonitis model increased the protein synthesis rate of the liver and the muscle more than parenteral nutrition with a standard amino acid solution. In addition, Ala-Gln-supplemented nutrition enhanced the whole-body protein turnover and protein synthesis rate of the intestine more than branched-chain amino acid-enriched nutrition. Moreover, height of the small intestinal mucosa was maintained with Ala-Gln supplementation. These results suggest that Ala-Gln infusion may be beneficial in severe surgical stress.

Reprint requests: Hideaki Saito Department of Surgery, University of Tokyo
7-3-1 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN