日消外会誌　26（5）：1199～1203，1993年

食道癌術後蛋白代謝に対するヒト成長ホルモン投与の効果

千葉大学第1外科
高木　一也　　田代　亜彦　　真島　吉也
山森　秀夫　　西沢　正彦　　中島　伸之

侵襲期蛋白代謝に対するヒト成長ホルモン（HGH）投与の効果を，食道切除術後症例において検討した．右開胸，開腹，食道切除再建術を行った術後症例13例を完全中心静脈栄養管理を行い，術後より5日間HGH 24U/day投与したHGH群（n＝6）および非投与対照群（n＝7）の2群とした．術後第2病日より第5病日までの累積窒素平衡はHGH群で有意に良好であり，術後第3病日の全身蛋白代謝回転速度，合成速度，分解速度ともにHGH群で高く，とくに合成速度は有意に高かった．術後の尿中3-methyl histidine排泄量はHGH群で低く，とくに第6病日では有意に低かった．術後第3病日のphenylalanine, tyrosinの大腿動静脈較差より，骨格筋からの放出はHGH群は有意に低かった．HGH投与による肝機能，腎機能に与える影響は認められなかった．

以上よりHGH投与は術後蛋白代謝の改善，骨格筋蛋白の保持の点で有用と考えられた．

Key words: postoperative state of esophageal carcinoma, human growth hormone, nitrogen balance, whole body protein turnover, arteriovenous differences in amino acids

緒　言

術後侵襲による尿中窒素排泄量の増加は体蛋白の崩壊によるものであり，その多くは骨格筋より生ずるとされている[1]．こうした侵襲期の蛋白代謝を有利に乗り切るため，教室ではエネルギーやアミノ酸の質や投与量を検討することにより，胃，大腸手術程度の中等度侵襲では，術後の正の窒素平衡を維持することができるが，開胸，開腹操作を伴う食道切除術のような過大侵襲下では，正の窒素平衡は維持できないということを報告してきた[2)~5)]．

ヒト成長ホルモン（human growth hormone：以下HGH）はその強力なanabolic作用のため，侵襲下の蛋白代謝に有効であるとの報告がなされてきている[6)~9)]．また近年分子生物学の進歩によりrecombinant HGHが大量に安価に供給されるようになり，臨床応用される可能性が出てきた．今回過大な侵襲である食道切除術後症例において，高カロリー輸液とともにHGHを投与し，術後侵襲期の蛋白代謝にする効果および肝機能，腎機能に対する影響を検討したので報告する．またさらに，骨格筋蛋白の崩壊の指標である尿中3-methyl histidine排泄量[15]，および骨格筋における蛋白合成と分解のnet balanceの指標となるPhenylalanine, Tyrosine[11]の大腿動静脈較差を測定，HGHの骨格筋蛋白代謝に与える効果についても併せて検討した．

対象および方法

右開胸，開腹，胸部食道全摘，3領域リンパ節郭清，胃管による再建術を行った胸部食道癌症例13例を対象とした．全例術前より完全中心静脈栄養（total parenteral nutrition：以下TPN）管理とし，投与エネルギーは30kcal/kg/day，投与アミノ酸は2g/kg/dayとした．エネルギー源はグルコースとし脂肪は投与しなかった．アミノ酸はプロテアミン12®を用いた．TPNは術後0病日はhalf dose，1病日は2/3を投与し，第2病日より全量投与（full strength）とした．術後HGHを24U/dayを5日間持続静脈内投与した群をHGH群（n＝6），非投与群を対照群（n＝7）とし比較検討した．両群間に年齢，体重，手術時間，術中出血量に有意差は認めなかった．術後第3病日に田代らの方法[12]により，^{15}Nグリシン定速注入法により，全身蛋白代謝回転速度を測定，また大腿動脈および静脈より採血し，アミノ酸構成を測定しアミノ酸の動静脈較差を求めた．連日蓄尿し，窒素平衡及び尿中3-methyl histidine（以下3-MH）排泄量を測定した．さらに血清中のGOT，GPT，クレアチニン，尿素窒素（BUN），総ビ

＜1993年1月13日受理＞別刷請求先：高木　一也
〒260　千葉市中央区亥鼻1－8－1　千葉大学医学部第1外科

リルビン（T. Bil）を経時的に測定した．尿中総窒素は窒素分析計 MT-1600（柳本製作所），^{15}N enrichment は質量分析計 TE-360（日本アネルバ），アミノ酸分析は高速アミノ酸分析計（日立835），3-MH は高速液体クロマトグラフィー法（日本分光800），を用いて測定した．

測定結果は平均値（M）±標準偏差（SD）で表され，統計学的検定は student T-test により行い，$p<0.05$を有意差有りとした．

結　果

1．窒素平衡

HGH 投与期間中で TPN が full strength であった第2病日より第5病日までの累積窒素平衡は，70.16±55.30mgN/kg/4days，対照群−273.60±97.60mgN/kg/4days であり，HGH 群は正の窒素平衡を保っていたのに対し，対照群は大きく負の窒素平衡となり，HGH 群は有意（$p<0.01$）に良好であった（**Fig. 1**）．

2．蛋白代謝回転動態

術後第3病日の全身蛋白代謝回転速度（Q）は HGH 群6.33±0.67g•prot./kg/day，対照群5.56±0.65g•prot./kg/day，であり HGH 群は高い傾向を示した（$p<0.1$）．全身蛋白合成速度（S）は HGH 群4.50±0.68g•prot./kg/day，対照群3.00±0.60g•prot./kg/day，全身蛋白分解速度（B）は HGH 群4.34±0.62g•prot./kg/day，対照群3.79±0.55g•prot./kg/day となり，ともに HGH 群で高く，とくに S は有意（$p<0.01$）に高値を取った（**Table 1**）．

3．尿中3-MH 排泄量

TPN が full strength となった術後第2病日よりの尿中3-MH 排泄量は，第5病日より HGH 群で低く抑えられる傾向をみせ，第6病日では HGH 群0.58±0.13mg/kg/day，対照群0.77±0.10mg/kg/day となり HGH 群は有意（$p<0.02$）に低値であった（**Fig. 2**）．

4．アミノ酸大腿動静脈較差

筋蛋白の合成と分解の差の指標となる

Fig. 1 Cumulative nitrogen balance during 2nd to 5th POD after esophagectomy in patients with or without human growth hormone (HGH).

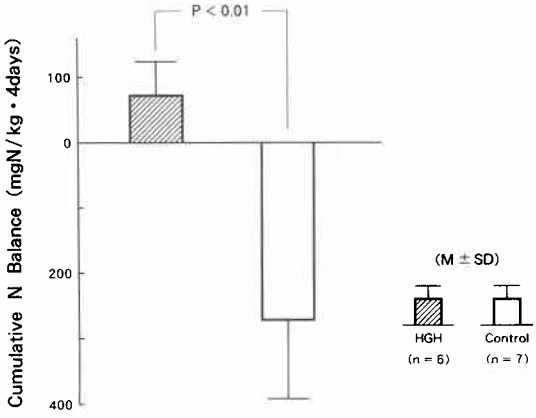


Table 1 Rates of whole body protein turnover (Q), synthesis (S), and breakdown (B) on 3 POD after esophagectomy in patients with or without human growth hormone (HGH)

	HGH	Control
n	6	7
Q (g•prot./kg•day)	6.33±0.67	5.56±0.65
S (g•prot./kg•day)	4.50±0.68*	3.00±0.60
B (g•prot./kg•day)	4.34±0.62	3.79±0.55

* $p<0.01$ when compared to control group

Fig. 2 Alterations of daily urinary 3-methyl histidine (3-MH) excretion in patients fed by TPN with or without human growth hormone (HGH) following esophagectomy.

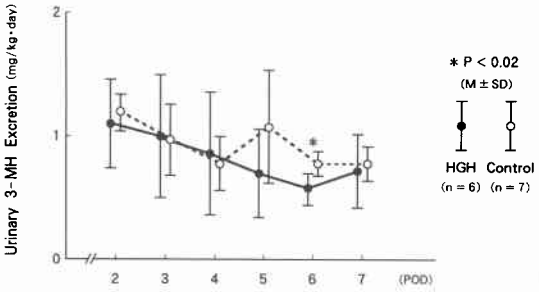
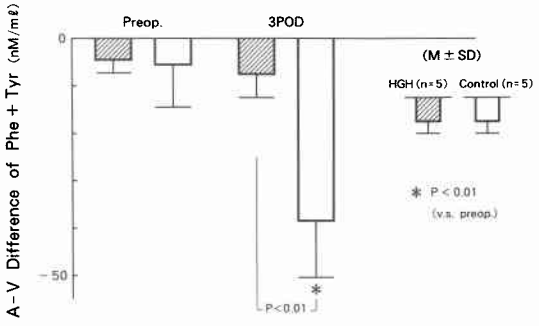


Fig. 3 Perioperative femoral arterio-venous differences of phenylalanine+tyrosine in patients receiving esophagectomy fed by TPN with or without human growth hormone (HGH).



Phenylalanine (Phe)＋Tyrosine (Tyr) の大腿動静脈較差 (A-V difference) を術前，および術後第3病日で比較した．術前は両群ともやや負となっており，2群間に差はなかった．術後第3病日では，対照群では術前に比べ放出が著明に増加したが($p<0.01$)，HGH群では放出の増加は軽度であり，対照群との差は有意であった ($p<0.01$) (**Fig. 3**).

5．各種血清値の変動

血清 GOT，GPT の術後の変動は両群間に大きな差はなかった．術前値を1としたときの血清クレアチニン値の術後の変動は，両群とも同様の推移を示していた．BUN 値の変動は術後第10病日で両群とも最大となった．HGH 群は常に低値を取り第14病日で有意 ($p<0.01$) に低値であり，正常値に復していた (**Fig. 4**). T. Bil 値は対照群で高値が持続していたが，HGH 群では低値で推移し術後第10，14病日で有意 ($p<0.05$) に低値を取り，正常値へ復するのも早かった (**Fig. 5**).

Fig. 4 Alterations of blood urea nitrogen (BUN) in patients receiving TPN with or without human growth hormone (HGH) following esophagectomy.

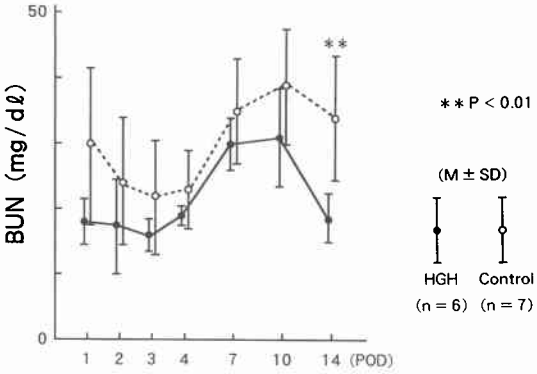
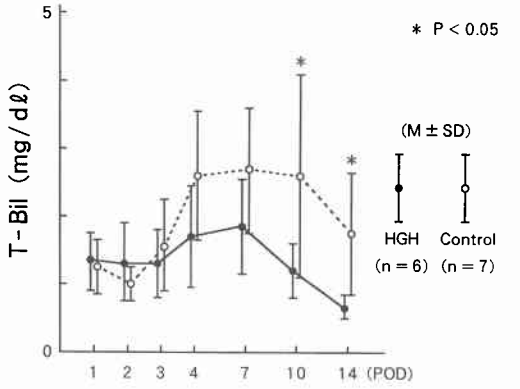


Fig. 5 Alterations of serum total bilirubin in patients receiving TPN with or without human growth hormone (HGH) following esophagectomy.



考　察

外科的侵襲が生体に加わったとき，侵襲に対する生体反応として体蛋白の喪失がみられる[1]．一方骨格筋は体重の約45%を占め，生体内で最大の蛋白を含有する組織であり術後の異化期に果たす役割は大きい．術後異化期の負の窒素平衡は骨格筋蛋白の喪失をひき起こし，術後回復期に及ぼす影響は大きいといえよう．侵襲下，筋蛋白より分解されたアミノ酸はその炭素骨格より糖新生され，末梢組織のエネルギー源として供給されるという[13)14)]．このような蛋白異化期を少しでも有利に乗り切るため，われわれは投与エネルギーやアミノ酸の質や量を工夫することにより，胃，大腸手術程度の中等度侵襲下では，術後正の窒素平衡を維持することができる，と報告してきた[2)~5)]．藤崎ら[5)]によると，エネルギー40kcal/kg/day，アミノ酸2g/kg/day 投与する TPN で中等度侵襲手術では，術後の蛋白異化を防ぐことができるという．またアミノ酸の質という点からみたとき，分岐鎖アミノ酸 (BCAA) が侵襲下で蛋白代謝改善効果を表わすとされている[15)16)]．武田ら[16)]は30%高濃度 BCAA 液を用いた TPN 管理にて術後早期の蛋白代謝改善がみられ，骨格筋における BCAA の取りこみおよび Alanine (Ala)，Gultamine (Gln) の放出が亢進していることを報告し，骨格筋の侵襲下での蛋白代謝に果たす役割を述べている．しかしながらこうした工夫によっても開胸，開腹操作を伴う侵襲のきわめて大きな食道切除術後症例での蛋白代謝の改善はみられていない[4)5)]．

ヒト成長ホルモン (HGH) は以前より蛋白同化作用があることが知られていたが，近年遺伝子工学の進歩により安価に大量生産されるようになり，HGH の蛋白代謝に与える影響についての基礎的，臨床的報告が増えてきている．Okamura ら[6)]はラット敗血症モデルにおいて，また著者ら[17)18)]はラット熱傷モデルにおいて HGH 投与によって，侵襲下の蛋白代謝が著明に改善することを報告しており，その臨床的有用性を示唆した．臨床的報告としては Ward ら[7)]，Ponting ら[8)]，Jiang ら[9)]は腹部手術後に HGH を投与し蛋白代謝が改善し，大きな副作用もなく安全に投与できたと述べている．また蛋白代謝回転動態よりこの蛋白代謝の改

善要因を見ると，蛋白合成速度，分解速度ともに亢進しているが，合成速度の亢進は分解のそれを上回っており[7)~9)18)]，蛋白合成の亢進により蛋白代謝が改善していることが示されている．今回の検討で侵襲のきわめて大きい食道切除術後症例においても，同様な機序により蛋白代謝が改善していることが示された．それが骨格筋蛋白にいかなる影響を与えているかを検討してみると，骨格筋の分解の指標である尿中3-methyl histidine (3-MH) 排泄量[10)]はHGH投与により少なくなる傾向があることが示された．またPhenylalanine (Phe) とTyrosine (Tyr) は骨格筋では蛋白合成時にのみ取りこまれ分解時にのみ放出されるので[11)]，骨格筋における蛋白合成と分解のnet balanceを表わす指標として用いられているが，今回その大腿動静脈較差は侵襲下においてHGH群で有意に低く，骨格筋での分解の抑制または合成の亢進を示唆する結果が得られた．Jiangら[9)]はHGH投与により尿中3-MH排泄が低く抑えられ，術後の握力テストによりHGH群で有意に強かったと報告しており，HGHによる骨格筋蛋白の増加を示唆している．また著者ら[19)]はラット熱傷モデルにおいてHGH群で骨格筋重量，蛋白量が有意に大きくなり，侵襲下のHGH投与による骨格筋蛋白に対する有効性を報告した．これらのことを考え合わせると，侵襲下のHGH投与は蛋白合成を促進させ，catabolic phaseに認められる骨格筋蛋白の崩壊を抑制し，あるいは合成の方向に向かわせる可能性を持っており，術後回復期の患者管理に有効であると考えられる．

Ziegler ら[20)]は重症熱傷患者に長期間HGH投与を行ったが，臨床上問題となる副作用は認められなかった，と述べている．今回われわれの行った検討では血清中の各種パラメーターの変動をみると，GOT，GPT，クレアチニンの値に両群で大きな差はなく，HGH投与による肝機能，腎機能に与える影響は少ないと考えられた．またBUNはHGH群で低値を推移し正常値への回復も早く，高度侵襲下でのアミノ酸代謝が円滑に行われていたことが示され，諸家の報告[9)20)]と同様であった．また食道癌根治手術後の遷延する高ビリルビン血症はよく知られているところであるが，今回の検討ではHGH群で総ビリルビンは低値で推移し正常値への回復も早かった．食道癌術後の高ビリルビン血症の原因としてはTPN施行下での過大な手術侵襲，その術後に生ずる胆汁うっ滞とそれに付随する肝障害や呼吸器，消化管由来の感染症[21)22)]，術中輸血や血腫の吸収によるビリルビン過剰負荷や術後肝内胆汁分泌阻害[23)]，あるいは腸管バリアー破壊による腸管よりのendotoxinのtranslocationによる[24)]，などの報告があるが，種々の要因が複合し発生するもので単一の要因によるものではないとする意見もみられる[25)]．今回の検討では術後の胆道系酵素の変動は両群間に有意な差は認められず，また個々の症例でみたとき術後の肝機能異常と高ビリルビン血症は必ずしも平行に推移するものではなく，術前，術中の両群の背景因子には差を認められなかった．HGH投与により高ビリルビン血症が抑えられたと考えられるが，その機序は不明である．蛋白代謝の改善を通してなんらかの機転でビリルビン代謝が改善された可能性が考えられるが，HGH投与により食道切除術後の高ビリルビン血症発生が抑制されることは，蛋白代謝改善以外にさらなる有用性がもたらされると考えられる．

本論文の要旨は第91回日本外科学会総会(1991年4月，京都)および第53回日本臨床外科医学会総会(1991年11月，徳島)において発表した．

文　献

1) Cuthbertson DP: The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury with notes on certain abnormal conditions of bone. Biochem J 24: 1244—1264, 1930
2) 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. J Parenter Ent Nutr 15: 169—172, 1991
3) 真島吉也，田代亜彦，山森秀夫ほか：術前・術後の栄養管理．臨外 44: 591—596, 1989
4) 田代亜彦，真島吉也，山森秀夫ほか：侵襲期における高カロリー輸液のアミノ酸利用と組成について．外科診療 65: 280—288, 1991
5) 藤崎安明，田代亜彦，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
6) Okamura K, Okuma T, Tabira Y et al: Effect of administered human growth hormone on protein metabolism in septic rats. J Parenter Ent Nutr 13: 450—454, 1989
7) Ward HC, Halliday D, Sim AJW et al: Protein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone after gastrointestinal surgery. Ann Surg 206: 56—61, 1987
8) Ponting GA, Halliday D, Sim AJW et al: Postoperative positive nitrogen balance with intravenous hyponutrition and growth hormone. Lancet (i): 438—440, 1988
9) Jiang ZM, He GZ, Zhang SY et al: Low dose growth hormone and hypocaloric nutrition attenuate the protein catabolic response after major operation. Ann Surg 210: 512—525, 1989
10) Young VR, Haverberg LN, Belmazes C et al:

Potential use of 3-methyl histidine excretion as an index of progressive reduction in muscle protein catabolism during starvation. Metabolism 23：1429—1436, 1973
11) Herndon DN, Wilmore DW, Mason AD et al: Abnormalities of phenylalanine and tyrosine kinetics. Arch Surg 113：133—135, 1978
12) 田代亜彦, 真島吉也, 山森秀夫ほか：外科患者における whole body protein turnover. 外科と代謝栄 18：403—409, 1984
13) Aulick LH, Wilmore DW: Increased peripheral amino acid release following burn injury. Surgery 85：560—565, 1979
14) Felig P: The glucose alanine cycle. Metabolism 22：179—207, 1973
15) 林田和也, 真島吉也, 田代亜彦ほか：術後高カロリー輸液の至適エネルギー投与量および糖・アミノ酸組成に関する検討. 日外会誌 90：343—354, 1989
16) 武田雄一, 田代亜彦, 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
17) 高木一也, 田代亜彦, 真島吉也ほか：侵襲期蛋白代謝に対するヒト成長ホルモン投与の効果—ラット熱傷モデルにおける検討—. 外科と代謝栄 24：594—599, 1990
18) 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
19) 高木一也, 田代亜彦, 真島吉也ほか：熱傷ラットに対するヒト成長ホルモン投与による肝, 骨格筋及び全身蛋白代謝に及ぼす効果. 外科と代謝栄 26：19—25, 1992
20) Ziegler TR, Young LS, Ferrari-Baliviera E et al: Use of human growth hormone combined with nutritional support in a critically care unit. J Parenter Ent Nutr 14：574—581, 1990
21) 辻中利政, 城戸良弘, 小川嘉誉ほか：食道癌切除術後の高ビリルビン血症の検討. 日外会誌 88：939—945, 1987
22) 辻中利政, 城戸良弘, 小川道雄ほか：食道癌術後高ビリルビン血症の成因について, 第2報—拡大リンパ節郭清術の及ぼす影響. 日外会誌 90：1180—1185, 1989
23) 北村道彦, 西平哲郎, 平山 克ほか：食道癌術後の高ビリルビン血症の検討. 日消外会誌 21：2063—2068, 1988
24) 野口隆之, 一万田正彦, 宮川博司ほか：食道癌術後黄疸の成因と Intestinal Decontamination の有用性の検討. 日臨外医会誌 53：1064—1068, 1992
25) 大阪喜彦, 加藤紘之, 田辺達三ほか：食道癌術後高ビリルビン血症症例の検討. 日臨外医会誌 51：2140—2145, 1990

Effect of Exogenously Administered Human Growth Hormone on Protein Metabolism after Surgery for Esophageal Cancer

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

The effect of human growth hormone (HGH) on protein metabolism in surgically stressed patients was investigated. The subjects were 13 patients undergoing subtotal esophagectomy for an esophageal tumor who were managed with total parenteral nutrition (energy 30 Cal/kg/day, protein 2 g/kg/day). These 13 patients were divided into two groups, namely, six were given HGH 24 U/day intravenously for 5 consecutive postoperative days (HGH group) and the remaining seven were not given HGH (control group). The postoperative cumulative nitrogen balance was significantly higher in the HGH group than in the control group ($p<0.01$). On the 3rd postoperative day (POD), the whole body protein turnover rate, together with those of synthesis and breakdown, were greater in the HGH group than in the control, especially the increase in synthesis ($p<0.01$). Urinary 3-methyl histidine excretion was low after surgery in HGH group compared with the control group. The difference was significant on the 6th POD ($p<0.02$). The release of phenylalanine and tyrosine from the skeletal muscle of the lower extremities was significantly smaller in the HGH group than in the control, when examind by femoral arteriovenous differences in amino acid composition. No adverse effect on the liver or renal function was observed with exogenously administered HGH. It is concluded that the administration of HGH in surgically stressed patients would be beneficial for whole body protein metabolism as well as skeletal muscle economy.

Reprint requests: Kazuya Takagi First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine
1-8-1 Inohana, Chuoh-ku, Chiba, 260 JAPAN