原 著

破裂脳動脈瘤急性期における
アミノ酸投与の諸栄養指数への影響

東 保 肇 唐 澤 淳 大 西 英 之 中 瀬 裕 之
山 田 圭 介 古 岡 範 彦 高 岡 諒 妹 尾 誠
高 橋 秀 和 小 松 丈 記 高 宝 山

The Effect of an Amino Acid Administration on the General Metabolism of Patients
with an Acute-stage, Ruptured, Intracranial Aneurysm

by

Hajime Touho, M.D., Jun Karasawa, M.D., Hideyuki Ohnishi, M.D., Hiroyuki Nakase, M.D.,
Keisuke Yamada, M.D., Norihiko Furuoka, M.D., Makoto Takaoka, M.D., Makoto Seno, M.D.,
Hidekazu Takahashi, M.D., Takeki Komatsu, M.D., and Gao Bao Shan, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Osaka Neurological Institute

The effect of an administration of amino acids, including branched chain amino acids on the general metabolism has been evaluated in a study of two groups of patients with an acute-stage, ruptured, intracranial aneurysm.

The intravenous alimentation for Group 1 (9 patients) consisted of 3,000 ml/day of water, 150 mEq/day of Na^+ , 60 mEq/day of K^+ , and 261 g/day of glucose, whereas for Group 2 (8 patients), the regimen consisted of 3,000 ml/day of water, 120 mEq/day of Na^+ , 68 mEq/day of K^+ , 180 g/day of glucose, and 58.7 g/day of amino acids.

In Group 1, a significant decrease was noted in body weight, the triceps subcutaneous fat content, the arm muscle circumference, and the total protein and albumin values, in contrast to these same parameters in Group 2. Similarly, in the Group 1 patients, the prealbumin, transferrin (a rapid turn-over of protein) and Fisher's ratio also showed a decrease. Further, a marked improvement in the nitrogen balance was noted in the Group 2 patients. In both groups, however, the metabolic expenditure at rest moderately increased following the subarachnoid hemorrhage and it further increased after the surgery. Also, the cellular immunity decreased in the two groups.

In summary, the administration of amino acids decreased protein catabolism and demonstrated a protein-sparing effect in patients with an acute-stage, ruptured, intracranial aneurysm.

(Received February 8, 1993 ; accepted June 16, 1993)

Key words : subarachnoid hemorrhage, general metabolism, amino acid, nitrogen balance, protein-sparing effect
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 3 : 4-9, 1994

はじめに

脳神経外科領域における栄養管理の重要性については以前より報告されており、特に重症頭部外傷、出血性脳血管障害急性期において全身代謝の亢進が存在し、持続

する低栄養により体重減少をはじめ免疫能低下による易感染性が問題となることがある¹⁾⁴⁾⁹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。今回、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血 (SAH) 手術および手術後7日目までの急性期に、グリセリン加電解質アミノ酸溶液投与の諸栄養指数に及ぼす影響を検討したので報告す

大阪脳神経外科病院脳神経外科/〒561 豊中市庄内宝町 2-6-23 (連絡先: 東保 肇)

Address reprint requests to : Hajime Touho, M.D., Department of Neurosurgery, Osaka Neurological Institute, 2-6-23 Shonai-Takara-machi, Toyonaka-shi 561, Osaka, Japan

Table 1 Summary of the 9 SAH patients of Group 1

Case No.	Age (yrs)	Sex	Clinical grade ¹⁰⁾	CT group ⁵⁾	Location	Outcome ¹⁵⁾
1	60	F	III	3	rt IC-Pcom	good recovery
2	68	M	II	3	rt IC-Pcom	good recovery
3	55	F	II	3	lt MCA	good recovery
4	70	F	IV	3	rt MCA	moderate disability
5	63	M	II	3	lt IC-Pcom	good recovery
6	50	F	III	3	rt IC-Pcom	good recovery
7	60	F	II	3	rt IC-AChr	good recovery
8	54	M	III	3	Acom	moderate disability
9	60	F	II	3	lt MCA	good recovery

F : female M : male rt : right lt : left IC : internal carotid artery
Pcom : posterior communicating artery MCA : middle cerebral artery AChr :
anterior choroidal artery Acom : anterior communicating artery

Table 2 Summary of the 8 SAH patients of Group 2

Case No.	Age (yrs)	Sex	Clinical grade ¹⁰⁾	CT group ⁵⁾	Location	Outcome ¹⁵⁾
1	66	F	III	3	lt IC-Pcom	good recovery
2	62	M	IV	3	rt IC-AChr	good recovery
3	76	F	IV	3	rt IC-Pcom	moderate disability
4	69	F	III	3	rt IC-top	moderate disability
5	53	F	III	3	lt MCA	good recovery
6	54	M	II	3	Acom	good recovery
7	49	F	II	3	lt IC-Pcom	good recovery
8	57	F	II	3	rt IC-Pcom	good recovery

F : female M : male rt : right lt : left IC : internal carotid artery
Pcom : posterior communicating artery MCA : middle cerebral artery AChr :
anterior choroidal artery Acom : anterior communicating artery

る。

対 象

対象は脳動脈瘤破裂による SAH のため発症後 6 時間以内に搬入された 17 例で、同日、CT スキャンおよび脳血管造影施行後、動脈瘤頸部クリッピング術を施行した。手術日 7 日まで維持液およびブドウ糖のみを輸液した 9 例を Group 1 (Table 1)、グリセリン加電解質アミノ酸溶液 (MAC-AMIN[®], 日本製薬) およびブドウ糖を投与した 8 例を Group 2 (Table 2) とした。手術後 7 日目までは、後述する点滴以外では両群において治療の不均一性はなかった。

方 法

① 輸 液

Group 1 については手術後 7 日目まで KN 補 3B (大塚製薬) 500 ml に 50% 20 ml ブドウ糖液を 3A 入れ、これを 3,000 ml/日の速度で静脈内投与した。1 日当りの投

与量は以下の通りであった。Na⁺ 150 mEq, K⁺ 60 mEq, Cl⁻ 150 mEq, ブドウ糖 261 g, 総熱量 1,044 Cal。

Group 2 については、手術後 7 日目までグリセリン加電解質アミノ酸溶液 500 ml×4 本と、KN 補 3B 500 ml×2 本を 1 日量とし投与した。おのおののボトルに 50% 20 ml ブドウ糖液を 3A 入れた。1 日当りの投与量は以下の通りであった。Na⁺ 120 mEq, K⁺ 68 mEq, Cl⁻ 132 mEq, ブドウ糖 180 g, 濃グリセリン 60 g, 総遊離アミノ酸 58.7 g, 心須アミノ酸量 27.9 g, 非必須アミノ酸量 30.8 g, 分岐鎖アミノ酸含有率 23.2W/W%, 総窒素量 9.2 g, 非蛋白熱量 260 Cal, 総熱量 1,212 Cal。

② 測定栄養指数

1. 静的アセスメント

体重 (BW), 上腕三頭筋部皮厚 (TSF)³⁾, 上腕周囲径 (AC)³⁾, 総蛋白量 (TP), アルブミン (Alb), ツベルクリン反応 (PPD)。

2. 動的アセスメント

尿中窒素排泄量 (UN), 安静時代謝量 (RME)¹⁹⁾, 安静時代謝率 (%RME)¹²⁾, 呼吸商 (RQ), Fisher 比⁶⁾

Table 3 BW, AC, and TSF changes in each group

	(case)	Day 0	Day 2	Day 7
Body weight (BW) (kg)	Group 1 (9)	56.2±6.5	55.0±7.8*	53.9±6.2**
	Group 2 (8)	55.9±6.0	54.8±6.1	54.6±5.7**
Arm muscle circumference (AC) (cm)	Group 1 (9)	25.4±2.9	24.5±2.5*	23.9±2.6***
	Group 2 (8)	25.0±2.7	24.5±2.6	24.2±2.9*
Triceps skin fold (TSF) (mm)	Group 1 (9)	19.2±4.9	15.4±2.2*	14.3±2.8**
	Group 2 (8)	17.8±5.1	15.2±4.6*	14.3±3.7*

*: p<0.05 **: p<0.01 ***: p<0.001

Values are expressed as means±standard deviations.

Table 4 RME, %RME, UN, and RQ changes in each group

	(case)	Day 0	Day 1	Day 2	Day 7
At rest metabolic expenditure (RME) (Cal/day)	Group 1 (9)	1,452±121	1,650±132*	1,571±146	1,492±124
	Group 2 (8)	1,413±116	1,639±127*	1,563±121	1,479±126
At rest metabolic rate (%RME) (%)	Group 1 (9)	127±8	144±9*	137±10	130±8
	Group 2 (8)	122±8	142±10*	135±8	128±8
Urinary nitrogen excretion (UN) (g/day)	Group 1 (9)	10.1±2.1	12.8±2.3**	13.0±3.0**	12.1±2.9
	Group 2 (8)	10.0±2.6	12.4±2.7**	12.9±2.1**	12.0±3.0
Respiratory quotient (RQ)	Group 1 (9)	0.84±0.04	0.79±0.03***	0.83±0.02	0.84±0.04
	Group 2 (8)	0.84±0.04	0.77±0.03***	0.82±0.03	0.83±0.04

*: p<0.05 **: p<0.01 ***: p<0.001

Values are expressed as means±standard deviations.

[FR=(バリニン+ロイシン+イソロイシン)/(フェニアラニン+トリプトファン+チロジン)], turn over protein [プレアルブミン (PreAlb)¹¹⁾, トランスフェリン (Tf)¹¹⁾], 特に RME はコンピュータ (Deltatrac, Datex Co., Helsinki, Finland) を用いた indirect calorimetry 法により測定算出した¹⁹⁾. 測定時間は 10 分とし, 1 日量に換算した.

$RME = 5.66 \dot{V}O_2 + 1.61 \dot{V}CO_2 - 2.15 (UN + 2)^2$
predicted RME は,

男性: $66.47 + 13.75BW + 5.0HT - 6.76A$

女性: $655.1 + 9.563BW + 1.85HT - 4.68A$

(ただし, HT: 身長, A: 年齢)

$\%RME = RME / \text{predicted RME} \times 100$

$RQ = \dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$

両群の諸栄養指数の経時的変化については paired t-test で検定した.

結 果

1. BW, AC, TSF の経時的変化

a) BW は Group 1 では発症後 2 日目で, 発症当日に比し 97.9% と有意に減少し, 7 日目には 95.9% とさらに低下していた. 一方, Group 2 では 2 日目では有意な減少を認めず, 7 日目で 97.7% にまで減少した.

b) AC も BW 同様の变化を示し, Group 1 では 2 日

目以後有意に減少し, Group 2 では 7 日目で有意に減少していたが, Group 1 での減少率が Group 2 に比し大であった.

c) TSF では, いずれも 2 日目以後減少していたが, AC と同様 Group 1 での減少率が大きかった (Table 3).

2. RME, %RME, RQ の経時的変化

a) RME および %RME については, 1 日目, すなわち手術翌日に一過性に有意に増加し, その後次第に減少した. %RME では搬入時 122~127% と亢進しており, 1 日目で 142~144% とさらに亢進状態を示していた. また RQ については 1 日目で一過性に低下しており, その後前値に復していた.

b) UN については, 手術後有意に増加し, その後徐々に減少するものの, 増加状態のままであった (Table 4).

3. TP, Alb, FR の経時的推移

a) TP および Alb については, Group 1 で 2~7 日目にかけ有意に減少していたが, Group 2 では 7 日目で Alb が有意に減少していたのみであった.

b) FR については Group 1 において 7 日目で有意に減少していたが, Group 2 では有意な減少を認めなかった (Table 5).

4. PreAlb, Tf および PPD の経時的変化について

a) PreAlb, Tf については Group 1 で 2 日目より有意な減少を認めたが, 一方 Group 2 では Tf が 7 日目で

Table 5 TP, Alb, and FR changes in each group

	(case)	Day 0	Day 2	Day 7
Total protein (TP) (g/dl)	Group 1 (9)	7.0±0.8	6.1±0.5**	5.9±0.4**
	Group 2 (8)	6.9±0.8	6.7±0.6	6.5±0.5
Albumin (Alb) (%)	Group 1 (9)	62.8±2.7	60.5±2.4**	57.5±2.6**
	Group 2 (8)	62.6±2.1	61.5±2.8	60.1±3.0***
Fisher's ratio (FR)	Group 1 (9)	2.44±0.42	*	2.01±0.31**
	Group 2 (8)	2.33±0.32	*	2.48±0.30

* : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

Values are expressed as means±standard deviations.

Table 6 PreAlb, Tf, and PPD changes in each group

	(case)	Day 0	Day 2	Day 7
Prealbumin (PreAlb) (mg/dl)	Group 1 (9)	27.9±3.5	22.8±3.7**	20.1±4.3***
	Group 2 (8)	25.4±2.7	24.5±2.9	24.6±3.2
Transferrin (Tf) (mg/dl)	Group 1 (9)	275±51	214±31**	180±38***
	Group 2 (8)	273±34	237±35	198±29*
Purified protein derivative (PPD) (mm ²)	Group 1 (9)	25.5±13.8	*	6.3±5.4***
	Group 2 (8)	25.4±10.0	*	9.1±3.3**

PPD : purified protein derivative (tuberculin delayed type skin test)

* : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

Values are expressed as means±standard deviations.

はじめて有意な減少を示したのみであった。

b) PPD についてはいずれの群でも7日目で有意に減少していた (Table 6)。

考 按

脳動脈瘤破裂によるSAH 後、全身エネルギー代謝の亢進が存在し、脳動脈瘤に対する手術後さらにそれが亢進すること、さらに三大栄養素のうち、脂肪および蛋白の消費が異常に亢進していることを報告した¹⁸⁾。今回アミノ酸投与群と非投与群に分け、発症後7日までの諸栄養指数の推移につき検討を加えた。

Blackburn ら³⁾は栄養評価にあたり、人体構成成分を体脂肪、筋肉および内臓蛋白などに区別して、おのおのに特有な栄養指数を設定し、しかもそれらを総合的に評価することが必要であることを示した。特に protein-energy malnutrition¹⁶⁾ の存在の有無および程度を評価することが、治療上重要となる。すなわちエネルギーおよび蛋白とも欠乏する marasmus と、エネルギーは相対的に保たれているが蛋白欠乏が著しい kwashiorkor で、後者は敗血症、手術などのストレス下にある場合に認められる。これは内臓蛋白の著減、免疫能の低下を伴い、患者の予後を左右する重要な因子となる¹³⁾。

BW, AC, および TSF は特別な装置を必要とせず、それぞれ骨格筋量、体脂肪量などを反映するパラメータと考えられており、Group 1, Group 2 とも7日目まで低

下傾向を示していた。特に Group 1 では、低下率が著しかった。これらのパラメータは、測定誤差が大きいことから、未だ問題は残る。一方、RME 測定は、患者の具体的な最低必要カロリーを表現しており、適切なカロリー投与量を決定するうえで重要となる。SAH 直後より RME および %RME は亢進しており、外科的手術を施行することでそれらはさらに上昇していた。すなわち、SAH および外科的手術がストレス因子として関与していることがわかる。

また UN の変化については、手術後から7日目まで上昇しており、Group 1 では UN 量が直接窒素バランスを反映しているため、大きく負のバランスへ傾いていたが、Group 2 では窒素投与量も関与しており、窒素バランス = (9.2 - UN - 2)²⁾ のため、窒素バランスは負にあるものの、それが大きく改善され、体蛋白の消耗が低下していることを示していた。また RQ の推移についてみると、手術後一過性に蛋白および脂肪の燃焼の割合が大きくなっていることを示していた。

さらに血液生化学検査の結果から、Group 1 では、発病後早期から TP, Alb の低下を認め、特に rapid turn over protein である PreAlb, Tf は早期から低下しており、体内の蛋白栄養状態が悪化していることを示していた。一方、Group 2 ではいずれも低下するものの、その発現が遅れ、さらに低下の程度が軽いことがうかがわれた。すなわち Group 2 は Group 1 に比し蛋白栄養障害が軽度であることを意味していた。

種々のストレス下では著しいエネルギー代謝の亢進状態にあり、カテコールアミン、コチゾル、インスリンなどのホルモン分泌亢進によって筋蛋白の利用が亢進し、特に、muscle liver fuel cycle が作動すること、血中の branched chain amino acids (BCAA) 利用の亢進が存在し、合併し得る肝細胞障害により芳香族アミノ酸の利用が低下するため、FR は低下してくる。現にショックが遷延した重症例や敗血症合併例などではFRが低下したとの報告がある⁷⁾¹³⁾。一方ではBCAA投与は①エネルギー源、②筋蛋白の合成促進と崩壊抑制、③肝の蛋白合成増加などの効果が期待できるとの報告もある⁸⁾。今回の結果からもアミノ酸投与を施行しなかったGroup 1において7日目でFRが低下していたことから、体蛋白の分解(peripheral catabolism)が肝での糖新生や蛋白合成(central anabolism)を陵駕しており、体蛋白分解の著しい亢進が存在することが示唆された。一方、BCAAを含有するアミノ酸投与によってperipheral catabolism亢進の抑制と、肝での体蛋白合成促進時のアミノ酸補給がなされ、FRが改善したと考えられた。また、PPDは細胞性免疫能の一指標として簡便に測定できる方法であるが、いずれの群でも7日目で低下していることが理解された。

以上を総括すると、SAHおよび外科的手術後早期においては、全エネルギー代謝、特に蛋白、脂肪代謝は亢進し、peripheral catabolismおよびcentral anabolismが亢進した状態ではあるが、エネルギー基質投与の絶対的不足およびアミノ酸投与不足から諸栄養指数に悪影響を及ぼしており、エネルギー基質の総投与量が制限される状態では、アミノ酸の投与により体蛋白異化が抑えられ、蛋白節約効果が期待され得ると考えられた。ただしこれら急性期には、免疫能低下が存在することを念頭に入れ、術後管理を施行していくことが重要と考えられた。

文 献

- 1) Becker DP, Miller JD, Ward JD, Greenberg RP, Young HF, Sakalas R: The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J Neurosurg* 47: 491-502, 1977.
- 2) Bistran BR, Blackburn GL, Sherman M, Scrimshaw NS: Therapeutic index of nutritional depletion in hospitalized patients. *Surg Gynecol Obstet* 141: 512-516, 1975.
- 3) Blackburn GL, Maini BJ, Pierce EC Jr: Nutrition in critically ill patient. *Anesthesiology* 47: 181-194, 1977.
- 4) Clifton GL, Robertson CS, Grossman DG, Hodge S, Foltz R, Garza C: The metabolic response to severe head injury. *J Neurosurg* 60: 687-696, 1984.
- 5) Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980.
- 6) Fisher JE, Rosen HM, Ebeid AM, Howard JJ, Keane JM, Soeters PB: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 80: 77-91, 1976.
- 7) Freund HR, Ryan JA, Fischer JE: Amino acid derangements in patients with sepsis; Treatment with branched chain amino acid rich infusion. *Ann Surg* 188: 423-430, 1978.
- 8) Freund HR, Hoover HC Jr, Atamanian S, Fisher JE: Infusions of branched chain amino acids in postoperative patients. *Ann Surg* 190: 18-23, 1979.
- 9) Gadsisieux P, Ward JD, Young HF, Becker DP: Nutrition and neurosurgical patient. *J Neurosurg* 60: 219-232, 1984.
- 10) Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28: 14-20, 1968.
- 11) Ingenbleek Y, Schriek HV, Nayer P, Visscher M: Albumin, transferrin and thyroxin-binding prealbumin/retinolbinding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition. *Clin Chem Acta* 63: 61-67, 1975.
- 12) Kleiber M: Respiratory exchange and metabolic rate. in Fenn WO, Rahn H (eds): *Handbook of Physiology: Respiration*, Vol. 2. Washington DC, American Physiological Society, 1965, pp. 929-938.
- 13) Lindberg BO, Clowes GHA Jr: The effects of hyperalimentation and infused leucine on the amino acid metabolism in sepsis: an experimental study *in vivo*. *Surgery* 90: 278-290, 1981.
- 14) Robertson CS, Clifton GL, Grossman RG: Oxygen utilization and cardiovascular function in head-injured patients. *Neurosurgery* 15: 307-314, 1984.
- 15) Teasdale G, Jennett B: Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir* 34: 45-55, 1976.
- 16) Torun B, Viteri FE: Protein-energy malnutrition. in Shils ME, Young VR (eds): *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988, pp. 746-773.
- 17) Touho H, Karasawa J, Sawada T: Metabolism in acute cerebrovascular disease. *Crit Care Med* 14: 1023-1025, 1986.
- 18) Touho H, Karasawa J, Shishido H, Morisako T, Yamada K, Shibamoto K: Hypermetabolism in the acute stage of hemorrhagic cerebrovascular disease. *J Neurosurg* 72: 710-714, 1990.
- 19) Weir JBV: New method for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol (Lond)* 109: 1-9, 1949.

要 旨

破裂脳動脈瘤急性期におけるアミノ酸投与の諸栄養指数への影響

東保 肇 唐澤 淳 大西 英之 中瀬 裕之
 山田 圭介 古岡 範彦 高岡 諒 妹尾 誠
 高橋 秀和 小松 丈記 高 宝山

破裂脳動脈瘤急性期におけるアミノ酸投与の諸栄養指数への影響につき検討を加えた。対象は17例で、7日目まで維持液およびブドウ糖のみを投与した9例(Group 1)、総窒素量9.2 g/日投与を行った8例(Group 2)に分け、静的栄養指数および動的栄養指数の推移を評価した。Group 2はGroup 1に比し、体重、上腕三頭筋皮厚、上腕周囲径、総蛋白、アルブミンの低下が軽度であった。また rapid turn over protein であるプレアルブミンおよびトランスフェリンの低下も有意に少なかった。さらに分枝鎖アミノ酸/非分枝鎖アミノ酸(フィッシャー比)の低下も有意に後者が少なかった。安静時代謝率はいずれのGroupにおいても発病当日22~27%の増加を認め、1日目でさらに17~20%の上昇を認めた。またGroup 2で窒素/バランスの改善を認め、細胞性免疫能の指標であるツベルクリン反応は7日目でいずれのGroupでも有意に低下していた。以上より、分枝鎖アミノ酸を含むアミノ酸投与は、体蛋白異化を抑制し、その節約効果が期待できると考えられた。

脳外誌 3:4-9, 1994