総 説

病 態 別 ア ミ ノ 酸 輸 液

弓 狩 康 三

味の素中央研究所生物科学研究所

Amino Acids Infusion Solution for Various Diseased States

Yasumi YUGARI

Life Science Laboratories, Central Research Laboratory
Ajinomoto Co., Inc., Yokohama

結晶アミノ酸を用いる輸液は、日本で初めて実用化された*。当時多くのアミノ酸は高価であったが、わが国の単離技術、合成技術、そしてひき続いては発酵生産技術の発展が純度および価格の壁を突破していった。年を追って各種の組成に基づく各種の製品が世に問われ、また海外にも速やかに拡大した。米国でも、それまで最も一般的な輸液であったたん白加水分解物が、副作用のため禁止(1978年)されて以来、完全に結晶アミノ酸に置き換えられるに至った。

わが国における代表的なアミノ酸輸液を表1に示す。このほかにも多くの商品はあるが、アミノ酸組成についての新規性はない。これら輸液のアミノ酸組成を組みあげた根拠は、犬を用いた経口栄養の研究による VUJ 処方(Howeら)(1946)¹⁾²⁾、Roseら³⁾のヒトのアミノ酸要求に関する先駆的研究から展開されてきた FAO 処方(1957)⁴⁾、あるいは FAO/WHO 処方(1963)⁴⁾に求められた。アミノ酸要求に根拠を求めたものに続いて、完全たん白とされるヒト乳たん白、ヒト血漿たん白のアミノ酸組成に根拠を求めるものが提出された。これらの処方では、いずれも経口栄養を評価の手段とするたん白、アミノ酸の要求量から案出されたもので、輸液本来の投与ルートである経静脈栄養法を評価手段としているものではない。実際に、経口栄養で良質とされる全卵たん白の組成と健康人の血漿アミノグラムを比較してみると(図1)、両者のパターンは著しく異なっており、類似性はほとんどみられない。

もともと経口摂取したたん白・アミノ酸は、消化・吸

収されたのち肝臓で代謝される。肝臓ではアルブミンなどたん白の合成や糖新生、脂肪合成に、あるいはエネルギー源として代謝され、または血漿アミノ酸の形成にと多様な運命をたどる。血漿アミノ酸の組成比は、通常はほぼ一定であって、食事によってもわずかな変動がみられるにすぎない。これは、一つには肝機能の恒常性によるものであるが、他方では遊離アミノ酸を軸とする組織のたん白・アミノ酸代謝の恒常性を反映しているものであろう。したがって、血漿遊離アミノ酸の組成比(パターン)が正常パターンから偏倚することがあれば、それは消化管および肝臓の機能の異常によるものか、あるいは末梢の組織の代謝異常(たとえば火傷、創傷、感染など)によるはげしいストレス状態)によるものであろう。いずれにしても、血漿遊離アミノ酸パターンの恒常性は、肝の調節機能の結果であり、末梢組織のたん白・アミノ酸代謝の原因を作り、かつその結果を反映する。このような場合、そのパターンが経口的には理想的であろうとも、血漿中のパターンと著しく異なったアミノ酸を血管内に投与するならば、結果としては肝臓や体組織の調節機能によって緩衝される。そのような輸液の投与によって正常値が乱されないものであっても、それは栄養素を血管内に投与して体組織を直接的に栄養するという本来の目的に沿わないものであるとともに、末梢組織に異常代謝が存在する場合にも、その異常に対して積極的に正常化する方向に促進すること、すなわち病態における強制栄養の意味、治療方向にむけて積極的に参画する意味が失われるであろう。

このような理由で、臨床栄養薬剤であるアミノ酸輸液の研究を下記のように方向づけた。

- 1) 輸液に用いるアミノ酸の組成比は、経口栄養に用

表 1. アミノ酸輸液開発の歴史 (日本)

市販された年次	組 成	E/N	製 剤 名
<u>Protein hydrolysate</u>			
1950	Casein hydrolysate	—	Polytamin
<u>Crystalline amino acids</u>			
1956	VUJ-N (1946)	3.16	Moriamin Panamin
1958	FAO (1957)	2.43	ES-Polytamin
1966	FAO/WHO (1963)	0.92	Proteamin-T
1969	Human milk	1.23	Ispol Proteamin
1973	Human Plasma	0.60	Klinitamin
1976	VUJ-N-Human plasma	1.04	Moripron

図 1. 全卵たん白のアミノ酸と、ヒト血漿遊離アミノ酸とのアミノ酸組成

(A) 全卵たん白, (B) Plasma 遊離アミノ酸

いられるべきものとは異なる。

2) 輸液のアミノ酸組成は、その代謝を異にする病態ごとに異なるべきである。

3) いずれの病態でも、血漿遊離アミノ酸パターンを正常化する能力をもつ輸液組成が、その病態に適合したものである。

1. 病態と血漿アミノ酸パターン

健康人の血漿アミノ酸パターンは、一般に恒常値がよく保たれるが、各種の疾患においては、その病因によってはなはだしく乱れた像を示す。

図 2 に示す肝障害 (Fischer)⁶⁾ では、肝でのアミノ酸

図 2. 病態における血漿遊離アミノ酸パターンの偏倚

正常個体のそれぞれのアミノ酸濃度を 100% とし、病態における各アミノ酸濃度を比で示す。

代謝不全を反映してほとんどすべての血漿中アミノ酸レベルは著しく高値を示す。例外は Val, Leu, Ile の分岐鎖アミノ酸レベルが低いことである。これらはもともと肝でアミノ基の転移反応をうけ難いアミノ酸であるので⁶⁾⁷⁾、他のアミノ酸のように肝障害による直接的影響はうけ難い。さらに肝障害の結果、インスリンの血中レベルが高まり、それにより分岐鎖アミノ酸の筋肉内代謝が高進して、血中レベルが低下するに至るとされる⁸⁾。

腎障害では、窒素代謝の低下を反映して Orn, Cit などの増量が著しく、低たん白の腎臓底護食、さらに人工腎臓を使用した場合(図 2)⁹⁾では、たん白栄養障害の一般的な像を示し、必須アミノ酸/非必須アミノ酸の著しい低下が特徴となる。肝障害と似て分岐鎖アミノ酸の低下が目立つが、インスリンの高値による筋肉へのとりこみの増加もその原因であろう。Tyr の低下は Phe からの形成不全を反映するもので、この疾患で Tyr の準必須性を裏づける。

これらの 2 群と、癌は異なる。Walker 256 担癌ラットの血漿アミノ酸パターン¹⁰⁾からは、全般的なアミノ酸代謝の低下がみられる。ことに筋肉たん白の主要な成分であり代謝回転の素材である分岐酸アミノ酸レベルの上昇が著しく、癌悪液質による筋たん白代謝の劣化を示す。含硫アミノ酸の低下は、とくに Cys のとりこみ高進を示しており、担癌生体での要求性の偏倚を示唆する。ラットでのこのような異常なパターンと酷似したパ

ターンが癌患者でもみられる¹¹³⁻¹¹⁵。

侵襲の大きい手術患者¹⁴⁰⁻¹⁴⁵（術後4日目）では、激しいストレスによる窒素代謝の高進が特徴である。とくに分岐鎖アミノ酸レベルの上昇は、体たん白、ことに筋肉たん白崩壊方向へ著しい偏りを示すものと思われる。

手術侵襲などストレス状態では、筋肉たん白が重要な熱源となっていて、飢餓などの際に脂肪組織がおもなエネルギー供給源であるのと異なる（表2）¹⁷。また筋肉が脂肪をエネルギーとして利用する割合がふえているわけではない。したがって侵襲後のある期間においては筋たん白は崩壊の方向に動態が偏っていて、それが血漿の分岐鎖アミノ酸レベルの上昇に反映されているものと思われる。

これらの例のように、血漿アミノ酸パターンは、それぞれの病態に特徴的な代謝の偏りを反映するものであって、決してホメオステシスに至る調節的な過程の現象ではない。このように歪んだ血漿アミノ酸パターンは、組織におけるたん白・アミノ酸代謝にさらに歪みを与え、病像を固定し治療を遅延させることになるであろう。

このような病態に対して経静脈的に輸液すべき望ましいアミノ酸パターンは、経口栄養で最も優れたアミノ酸パターンではなく、まして単純に必須アミノ酸を、またアミノ酸混合物を補うというものではない。「病態によって、偏倚した血漿アミノ酸パターンを、正常化する能力をもつアミノ酸パターンが、その病態に対する最適のアミノ酸輸液」となるであろう。血漿のパターンを正常化することによって、組織の代謝の歪みを取り戻し、正常過程にひき戻すことができると期待されるからであ

表 2. 絶食、または外傷をうけた人のエネルギー源

Category		Fasting	Traumatized
Origin of fuel			
Muscle protein	(g)	75	250
Adipose tissue	(g)	160	170
Liver production			
Glucose	(g)	180	360
Fuel consumption			
Glucose:			
Nerve cells	(g)	144	144
Blood cells	(g)	36	36
Repair tissue	(g)	—	180
Fat:			
Heart, kidney, muscle (g)		160	170

Cahill ら (1972)¹⁷

る。このような性能をもつパターンは、あとに示すように経口栄養における望ましいアミノ酸のパターンとは明らかに異なったものである。

2. 病態別輸液の基本型

病態における血漿アミノ酸パターンには、二つの類型がみられる。一つは、肝障害、腎障害の場合であって、たん白・アミノ酸の供給の不足（腎障害、栄養障害など）、脱落の高進による不足（人工透析による喪失、肝疾患における分岐鎖アミノ酸の代謝など）が原因となる。もう一つは、創傷、大手術、火傷、感染など激しいストレスに曝された場合である。この場合には、組織たん白、ことに筋肉たん白の代謝回転が高進し、合成と崩壊のアンバランスがその原因となる。癌の場合も崩壊にバランスがある点で、この型に類似する。

新生児は、Phe 水酸化酵素、あるいはシステイン合成系の未熟のために Tyr, Cys が必須性を示すことから^{18,19}、第1の類型に属する。

したがって、第1の類型に対しては、不足するアミノ酸を補足するようなパターンの輸液、すなわち「血漿アミノ酸パターンに対して相補的なパターン」の輸液が望ましい。このタイプの輸液として、腎障害に対するわれわれの Composition D²⁰、肝障害に対する Fischer の FO-80²¹ があげられよう。

第2の類型に対しては、相補的なパターンでは効果をあげることはできない。筋肉たん白の代謝のバランスを、合成の方向に傾ける組成が必要である。この例として、われわれが術後のストレス用として実験的に組み上げ提案した H-5²²（ラット用としては S-5²³）があげられよう。H-5 の研究については後章で詳述する。

1) FO-80 肝障害用の輸液。Fischer らは、肝性昏睡の原因が、Trp, Tyr など由来する偽性神経伝導物質によること²⁴、それはさらにオクトパミン、フェニル・エタノールアミンなどアミン類の脳内レベル上昇に起因するものであるとした。Munro らは²⁵、肝性昏睡の際に Trp, Phe, Tyr の血中レベルが上昇し、Val, Leu, Ile の分岐鎖アミノ酸レベルが低いことに着目した。分岐鎖アミノ酸は、芳香族アミノ酸と、脳内へのとりこみについて拮抗するが、そのアミノ酸の血中レベルが低いために、芳香族アミノ酸に由来するアミンが脳内に増量し、昏睡に至る。その原因は肝障害による芳香族アミノ酸の代謝障害と、肝のインシュリン不活性化機能の低下による分岐鎖アミノ酸の筋肉内代謝の高進であろうと仮説した。Fischer らは、血中の Val+Leu+Ile/Phe+Tyr の比が肝性昏睡に至る重篤な肝機能障害の指標として有用であることを示し²⁵、これらの患者に、分岐鎖アミノ酸を多量に含む輸液—FO-80 を投与すると肝昏睡

から急速に覚醒させるという著効を示すことを報告した。

FO-80 のアミノ酸パターンは、図3に示すように分岐鎖アミノ酸が 35% と、通常輸液の 22% に比べて多く、Trp, Phe などの芳香族アミノ酸が少ないことが特徴となっている。このパターンを、図2の血漿アミノ酸パターンと対比してみれば明らかなように、「相補的」な像をもつものである。不足分を補い、過剰分を減らすことによって、正常な血漿アミノ酸パターンへの回復をめざすものとなっている。

FO-80 の持続投与によって Val+Leu+Ile/Phe+Tyr の比が上昇するときは肝性昏睡の再発は抑制されることが確かめられていて、病態別アミノ酸輸液の優れた実例である。

2) Composition D²⁰⁾ 腎障害用の輸液. われわれは、毎週 1~2 回の透析治療をうけている腎障害患者の血漿アミノ酸を検査して、図2のようなパターンを得た。この特徴は、上述のように必須アミノ酸の一般的な低下と、Tyr の低下、そして Arg を除く尿素サイクル・メンバーの増量である。

この原因は、もちろん低下した腎機能に見合うようにたん白質の摂取を減らしていること、そのうえに透析によって尿素（あるいは毒性物質）とともにアミノ酸も失われるためである。体内での尿素の過剰な産生を防ぐために、良質なたん白質を適量摂取することが食餌療法の基本である。この考え方をさらに進めたものが、Giovannetti 食²⁶⁾であって、必須アミノ酸で強化した食品を摂取させる。この食餌により、尿毒症の発症を有意に抑制したことが報告されている。

必須アミノ酸療法を輸液で行なう試みは Josephson ら²⁷⁾による。その組成を図4に示すが、基本的に Rose³⁾によるヒトの必須アミノ酸要求量そのままを用いたものであって、血漿中で不足しているアミノ酸を補うという意味から、「相補的」パターンである。このパターンに His を添加した組成が AMI-UIII* であって、このほうが窒素出納をより正の方向に改善するという²⁷⁾。His にはまた腎性貧血の改善効果も期待されている。

われわれは、透析によって喪失してゆくアミノ酸の動態が異なること、また透析から次回透析までの間の血漿レベル回復の動態が、アミノ酸によって異なり、Rose の要求量の比率とは異なることを見だした²⁰⁾。これを考慮して Rose 処方修正したものが Composition D (図4) である。この処方では必須アミノ酸相互の比率に特徴があることのほかに、分岐鎖アミノ酸が多く、かつ非必須アミノ酸である Arg, Tyr が加えられていること

図3. FO-80 (Fisher²¹⁾) のアミノ酸組成
円の半径は組成比 10% を示す。

図4. Josephson (AMI-U) の組成²⁷⁾ と、Composition D²⁰⁾

が特徴である。慢性腎不全では Phe 水酸化酵素の活性が低下²⁸⁾²⁹⁾しているため Tyr の生成は要求量に及ばず、したがって体外からの補給が必要な必須アミノ酸に近似の性格を示すからである。慢性腎不全における脳浮腫など神経系の合併症³⁰⁾は Tyr 欠乏に起因するのかもしれない。

Composition D は、Josephson 組成に比べて体たん白の動態を配慮している点で、第2の類型に近い。Josephson 組成は、すでに臨床的に有効性が確かめられているが、Composition D の評価は今後にまたれる。

腎不全のための特殊な輸液として、窒素を含まず、かつアミノ基の受容体となって自分らが必須アミノ酸に転化するようなケト酸（またはオキシン酸）を用いる輸液³¹⁾が検討されているが、ここではとりあげない。

3. 輸液組成研究の実験的アプローチ

すでに組み上げられた輸液を比較評価する手段としては、成長、窒素バランス、血清アルブミン合成、酵素活性の変動など各種の栄養学的方法があり、さらにその輸液の目的によってそれぞれ特異的な手法が用いられる。しかし、これらの評価手段を用いて望ましい組成を組み上げていくためには、Rose のように、きわめて多様なアミノ酸の組合せを試みる必要があるし、さらに代謝が

* 森下製薬(株)

偏倚した病態に対する組成の研究には、そのうえに偏倚要因を加えなくてはならない。したがって今日までに、このような評価手段を用いて望ましい輸液の組成を組み上げていった例はない。

現在までに用いられた手段は基本的には次の二つである。

1) 血漿中の各アミノ酸の動態から個々のアミノ酸の比率を求める。

2) 血漿遊離アミノ酸組成をパターンとして全体的にとらえ、輸液をその変動要因として補正し、適正組成に達する。

1) を手段としたのは Ghadimi の小児用輸液³²⁾、Bürger ら³³⁾ による一般用途のアミノ酸組成である。

2) はわれわれが H-5 の研究に用いた手段である。

1) 各アミノ酸の動態の研究から

i) Ghadimi の方法³²⁾ アミノ酸負荷量と、血中レベ

ルとの相関。Ghadimi は、新生児 68 人 (うち未熟児 35 人)、生後 7 か月以内の小児 8 人に TPN (大部分は臍帯静脈から) を施行した。輸液の投与量を段階的に上げてゆき、それに対応する静脈血中遊離アミノ酸レベルを測定する。

投与アミノ酸量と、血漿アミノ酸レベルとの相関 (図 5) をみると、投与量との相関性が低いもの (Gly など)、高いもの (Lys など) があるが、「投与の結果、血漿アミノ酸レベルが臍帯血中の当該アミノ酸のレベルをこえない」ことを指標とし、その安全投与量なども勘案して組成をきめた (GF-1) (図 6)。

Ghadimi のパターンは、分岐鎖アミノ酸が著しく多いこと (40% 以上)、それにつき Arg が多いことが特徴である。これらのアミノ酸の忍容力が著しく高いので、この組成になったという。静脈栄養では肝臓をバイパスするので、肝外 (とくに筋肉) で代謝される分岐鎖アミ

図 5. Ghadimi によるアミノ酸負荷実験³²⁾

アルギニン (上図)、バリン (下図) の場合を例示。新生児にアミノ酸輸液を臍帯静脈から持続注入する。投与量は段階的に増加する。そのときの血漿中の当該アミノ酸レベルを縦軸に示す。たとえばアルギニンならば、約 2 mg % のレベル (臍帯血中レベル) をこえないための、最大安全投与量は、約 250 mg/kg 体重/24 時間持続注入であるとする。

ノ酸を多く加えること、初生時には Arg が準必須アミノ酸となることを正当性としてあげている。この処方により未熟児の死亡率を 10% 以下（市販処方では 50%）にできたという。

ii) Bürger の方法³³⁾ 最大代謝速度を測定する。19 人の健康成人に、市販の 10% L-アミノ酸輸液を注入（1 ml/kg 体重/4 分間）し、2, 8, 12 分後に静脈血を採

図 6. 新生児用アミノ酸組成 GF-1 (Ghadimi)³²⁾

血、アミノ酸を分析する。各アミノ酸の濃度の減少から、その $T_{1/2}$ 、最大代謝速度 (T_f) (g/kg 体重/hr) を求めた。そのとき、どのアミノ酸の $T_{1/2}$ も 7~10 分にあり、各アミノ酸の T_f の総計は 0.229 g/kg/hr (5.5 g/kg/日) となる。

各アミノ酸の T_f 比率を適用して Bürger の組成案が作られる。図 7 のパターンは、正常人の血漿アミノグラムに酷似していることに注意する必要がある。Bürger の方法は代謝速度を測定し、代謝量に対応するアミノ酸の量比で組成を組む試みとして特徴がある。しかし、血漿アミノグラムそのものが、代謝量の総和としての姿を示しているものであるから、この研究は循環論であり、血漿アミノグラムから直接求める組成と大差はない。この方法論が病態に対して適用されるときに、すなわち投与すべき輸液が、アミノ酸の代謝速度を変化させる原因ともなる条件下で、どのような組成が得られるか検討の必要がある。

輸液の組成を組むに際してそれぞれのアミノ酸の T_f をこえて処方することが無意味であることを示している点は評価されよう。

2) 弓符らの方法^{34)~36)} ラットを用いる術後用輸液

表 3. 血漿中のアミノ酸の動態（健康成人 19 人の平均）

アミノ酸	半減期 ($T_{1/2}$)	分配係数 (1/kg 体重)	プール (10^{-2} g/kg 体重)	代謝速度 (T_f) (g/kg 体重/時)		処 理 量 (ml/min/kg 体重)	
	(分)			$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
Ala	8.25	0.237	0.72	0.036	0.0103	20.3	4.83
Arg	7.00	0.164	0.26	0.016	0.0057	46.9	4.34
Asp	3.58	0.246	0.05	0.005	0.0012	44.2	9.87
Glu	3.04	0.180	0.19	0.023	0.0156	36.5	28.66
Gly	8.64	0.152	0.27	0.013	0.0037	12.6	2.97
His	14.73	0.205	0.30	0.015	0.0072	16.4	6.20
Ile	9.32	0.201	0.16	0.008	0.0029	15.8	4.43
Leu	9.42	0.212	0.34	0.016	0.0070	16.6	4.63
Lys	8.06	0.113	0.29	0.015	0.0051	9.9	2.51
Met	8.20	0.216	0.08	0.004	0.0011	18.6	3.76
Orn	7.64	0.115	0.11	0.006	0.0017	10.6	2.46
Phe	7.98	0.260	0.23	0.014	0.0061	25.7	9.57
Pro	7.66	0.152	0.28	0.019	0.0117	15.4	6.84
Ser	9.58	0.123	0.17	0.008	0.0023	9.5	2.30
Thr	9.61	0.155	0.24	0.011	0.0039	11.6	3.07
Trp	5.34	0.094	0.04	0.004	0.0040	15.8	13.44
Val	11.59	0.178	0.42	0.016	0.0052	11.3	2.86

(計) $0.229 \times 24 \text{ hr} = 5.5 \text{ g/kg/日}$

Bürger (1977)³³⁾ による。

(S-5)の研究。ヒトを実験的研究の素材として使うことはできない。実験動物としては、再現性、飼育性、操作性などからみてラットが最適である。

研究に際して、次の点が検討されなければならない。

- i) 術後(侵襲)モデルとして何が最適か。
- ii) 実験結果に影響を与えない輸液の投与方法は何か。
- iii) 血漿アミノ酸パターンの正常化を指標として補正されるべき輸液パターンとして最初に何をえらぶか。
- iv) 輸液パターンの適否の評価は何によるか。

これらの結果、一つのパターンがえられたときに、最後に解決すべき事柄がある。それはその組成が実験動物を用いて得られたもので、ヒトではないことである。そこで、「実験動物(ラット)からヒトへの翻訳」が必要となる。これについては別章で述べる。

i) 術後モデルとして、何が最適か。ラットは侵襲(ストレス)に対してきわめて抵抗する。単開腹、開腹して内臓をかき回す、肢を切断する、部分的火傷などから

図7. 健康成人のアミノ酸代謝速度から求められた輸液のアミノ酸組成 (Bürger, 1977)³³⁾

は48時間以内に回復してしまうので、代謝変動を追跡するモデルとしては適さない。また肝の部分切除は、肝機能を一次的に障害するので不適である。

われわれは、被検輸液を完全静脈栄養(total parenteral nutrition, TPN)の素材として用いるので、腸管の全長が必要でないというところから、小腸管1/3切除し、端端吻合する方式をえらんだ。この手術はラットに強いストレスを与え、術後少なくとも48時間はBUNを著しく上昇させ、血清たん白レベルも低下させる(図8)。このために、窒素バランスは負に傾いて、ヒトの術後(1~2週間)の状態に酷似している。血漿アミノグラムも、その期間は正常から著しく乖離している。

アミノグラムが、どれぐらい正常から乖離しているかを数値で示すためにパターン類似性の偏差値³⁷⁾(註)あるいはパターン類似率³⁸⁾(註)を用いた。

ii) 輸液の投与方法。アミノ酸輸液を評価するためには、アミノ酸以外の成分(エネルギー、ミネラル、ビタミン)は十分量与え、同時に同一窒素量のアミノ酸混合液を、同一速度で注入する必要がある。このために外頸静脈にカテーテルを挿入留置し、持続的に液送するTPNが用いられる。

カテーテルは静脈洞まで挿入するが、動物の日齢によって挿入する長さが異なることに留意せねばならない。

このカテーテルを体外の注入装置につなぐときに、ネズミが管を噛み切らぬようにすること、管を装着したラットが自由に動けて、異和感が少ないこと、ラットの運動による管の捻れを吸収することに配慮する必要がある。

Dudrickら³⁹⁾⁴⁰⁾ペンシルバニア大学グループは、管を頸静脈に挿入したのち皮下をはわせ背部の皮膚から体外に出し、その部分に革製のハーネスを背負わせて保護、

図8. ラットにおける術後の代謝変動

ラットは小腸1/3を切除し、端を吻合する。実線は手術群、点線は開腹し、小腸に触れた対照群。両群とも手術日から市販のアミノ酸輸液を用いてTPNする。

固定した。われわれは、皮下から頭頂部に導き、頭蓋骨に接着したプラスチック製のジョイントを通じて体外にとり出すこととした⁽⁴²⁾⁻⁽⁴⁴⁾。両方法ともラットに管を噛み切られることはないが、常時装着することによるストレスが異なる。体重増加についてみると、われわれの方法では経口栄養とほとんど差がみられないのに対し、ハーネス法は劣る⁽⁴⁴⁾。

管の捻れを除くために図9のような装置があるが、われわれが考案した装置は容易に自作できる⁽⁴³⁾。

管はホイールを介してポンプにつなぐ。その中間にバランスの錘りをつけ、ラットの頭上で管が常にゆるく吊り上げられているようにする。このような装置を用いると、ラットの行動はまったく自由で、相当の長期にわたり(頸静脈に挿入した管の長さが不適合になるまで)TPNを継続することができ、正常に生長する。手術などの侵襲は、あらかじめTPNを施行したラットについて行なう。

ラットは縦長の代謝ケージに入れ、尿、糞を分別採取する。

iii) 最初にどのようなパターンの輸液を用いるか。この研究を開始する際には、手術などの強いストレス下にあるラットに何かの輸液を投与して血漿アミノグラムを測定する。その輸液投与による血漿アミノ酸パターンと正常パターンとの間にどのようなズレがあるかを認識する。そのズレた部分のアミノ酸について、輸液中の濃度をふやすか、または減らしてパターンを補正する。この操作をくり返し、最終的に正常パターンを与える(パターン類似率 ≈ 1)輸液組成を得る手法である。したがって最初に用いるパターンは、任意のものを用いてもよい。

しかし、後述するように、ラットで得られた理想的組成比をヒトに翻訳する場合には、それぞれについて共通の理由で(ただし組成比は同じでない)構成された組成比を基準として行なうのであるから、最初の輸液組成(S-0)は、明確な理由づけのあるものが望ましい。

われわれは、S-0として、「相補的」組成をえらんだ。S-0組成は、術後48時間目のラットの血漿アミノ酸濃度と、正常との差(図10)から作られる。すなわち、術

図10. 術後(48時間)のラットの血漿アミノ酸濃度

— 術後48時間目の血漿アミノ酸濃度, — 無処置の対照群, * $p < 0.05$

図9. 完全静脈栄養をラットで実験するための装置

- (A) ハーネス(左)および回転アダプター(右) (Steiger ら, 1972)⁽⁴⁰⁾, (宗田ら, 1975)⁽⁴¹⁾
 (B) 頭頂部ピースと簡易回転アダプター (大橋ら, 1980)⁽⁴³⁾

図 11. S-0 のアミノ酸組成

図 10 に基づいて、相補的な組成として算出された組成

後に著しく濃度が低下する Lys, Gly, Thr, Pro, Ser, Arg を、減少率に応じて加え、むしろ増加する Val, Leu, Ile, His, Phe は最少量とするものである。

S-0 は、「相補的」組成であるから Val, Leu, Ile の含有量は著しく低い。この S-0 を手術後のラットに持続的に注入するとき、血漿中のこれら分岐鎖アミノ酸の濃度は依然として高値を示していた。同様の現象は、その他のいくつかのアミノ酸についてもみられた。この事実、相補的組成は、術後の血漿アミノグラムを正常化できないことを示している。ここで S-0 は「相補的」という考え方で組まれているものであるから、それと共通の考え方でヒトの術後に対しても相補的組成 (H-0) が組めるわけである。この点に、組成検討の最初のパターンとして S-0 を用いる理由がある。

iv) 輸液パターンの適否の評価。「術後の偏倚した血漿アミノ酸パターンを正常化する」組成を求めて、S-0 から順次改良して S-5 組成に到達した (図 12)。

S-5 組成は、分岐鎖アミノ酸、Phe, Cys, Arg, Trp が S-0 より際だって多く、Ser, Ala は少ないものとなっている。S-5 を輸液したときの血漿アミノグラムを図 13 に示すが、GF-2 (GF-1 を小児、成人用に改めたもの³²⁾) よりも正常に近く、パターン類似率も著しく高い。他の数種の市販輸液と比べても同様に優れた正常化能を示す。

術後の偏倚した血漿アミノグラムを正常化する輸液 S-5 は、実際に術後の臨床的、栄養学的指標からみてどうであろうか。

体重、窒素バランス、窒素バランス・インデックス、術後の創傷治癒速度、さらにインシュリン/グルカゴンの代謝ホルモンのバランスなどから比較評価することができる。いずれの観点からも S-5 の優位性が示されるが、ここでは窒素バランス・インデックス (図 14)、創傷治癒速度 (図 15) について示す。いずれも有意に S-5

図 12. S-5 の組成

図 13. 術後ラットの血漿遊離アミノ酸

点で示した範囲が正常動物の血漿アミノ酸レベル。アミノ酸輸液は術直後から TPN により投与。● S-5 を注入、○ GF-2 (Ghadimi)³²⁾ (GF-1 を一般用に組成変更したもの)。

図 14. 手術ラットにおける窒素バランス・インデックスの経日の変化

● S-5 注入、○ 市販輸液(B)注入

が優れた効果を示している。

「術後の偏倚した血漿アミノグラムを正常化する」ことを指標として到達した S-5 は、ラットの術後の代謝的

図 15. 手術（小腸部分切除）ラットの皮膚創傷治癒経過

小腸部分切除，端端吻合の手術と同日に，ラット背部にスキン・パンチで一定面積の皮膚損傷を作る。同日から被検アミノ酸輸液を，TPN により持続注入する。パンチした皮膚の面積を経的に測り，治癒の指標とする。● S-5，○ 市販輸液(B)，* $p < 0.05$ ，** $p < 0.005$

異常を速やかに正常化し，さらに組織修復も促進する能力においても優れていることが明らかとなった。S-5 はおそらく類似の血漿アミノグラムの偏倚をひき起こすような他のストレス状態（火傷，感染症，外傷など）に対しても効果を示すものと思われる。

4. 動物実験の結果をヒトに翻訳する

実験動物を素材とするときに必ず直面する問題は，その結果をそのままヒトに適用できるのかという疑問である。これはアミノ酸などの栄養素にかぎらず，すべての医薬品，食品添加物，その他の物質の前臨床試験結果の解釈についても同様である。ヒトの個体差は大きい。しかし，種間における生理反応の量的な相異はさらに大きく，しばしば質的な違いにも気付かれていて，実験動物を用いる試験研究で必ず直面し，解答を迫られる問題である。動物実験は，結果を動物だけでの問題とせず，得られた知見をヒトにも活用することが本来の目的である。換言すれば「実験動物における諸現象を，ヒトの場合に翻訳する」ことが必要である。動物とヒトでは，同一刺激に対する反応に量的・質的な違いがあっても，言語と同様に両者の間に対応関係が見いだされれば翻訳できるはずである。どのようなパラメーターを用いるかは，それぞれの場合で違うであろうが，すべての動物実験においてそれを探索せねばならない。

われわれの S-5 組成は，ラットで実験的に得られたものであるが，これをヒトに適用する場合には，まず類似条件下で起こる現象の質的・量的類似性を把握する必

図 16. 手術後のヒトの血漿遊離アミノ酸パターン
胃，腸の部分切除手術をうけた患者 23 例の平均。
… 術前，— 術後 2 日目，— 術後 4 日目，* $p < 0.05$

がある。

図 16 は，胃切除，腸の部分切除など，中等度の外科侵襲の加えられた外科患者 23 例のアミノグラムを，術後 2 日目，4 日目について示したものである。これを図 10 のラットと比較してみるとよく類似していることがわかる。表 4 は外科的侵襲が加えられた患者での血漿アミノグラムの乱れを，ラットの場合と比較して示している。両者の間には，少しの例外を除き，ストレスにより増加するか，あるいは減少するアミノ酸群は共通している。しかし，種差を反映してその変動の大きさは同じではない。

このように，手術というストレスをうけた患者の血漿アミノ酸の濃度の変化が，変動の大きさは異なっているが，方向性においてラットと同じであるということから，ラットで S-0 から S-5 に至った実験結果をヒトにも適用できる可能性があることを示している。

ラットでの実験では，最初に相補的パターン S-0 を設定してこれを改編して S-5 に至った。そこでヒトについても同様に，図 18 に基づいて相補的パターン H-0 を組む。ラットで，(S-0) から (S-5) に至る間に变化した個々のアミノ酸濃度の比，(S-5)/(S-0) の値を，(H-0) の対応するアミノ酸濃度に乘じて (H-5) の各アミノ酸濃度を算出する。

このようにして得られた組成 H-5 を図 17 に示す。

H-5 は最大の特長として分岐鎖アミノ酸が多いこと，39.7%（重量比）に達する。この組成比は Fischer

表 4. ラットおよびヒトの手術後における血漿アミノ酸の変化

増減の 方向	ラット (手術後 3 日目)	ヒト (手術後 4 日目)
↑	Valine	Valine
	Leucine	Leucine
	Isoleucine	Isoleucine
	Phenylalanine	Phenylalanine
	Histidine	Tyrosine
↓	Alanine	Alanine
	Ornithine	Ornithine
	Citrulline	Citrulline
	Proline	Proline
	Glycine	Glycine
	Arginine	Arginine
	Serine	Histidine
	Lysine	
→	Methionine	Methionine
	Tryptophan	Tryptophan
	Cystine	Cystine
	Tyrosine	Lysine
	Aspartic acid	Aspartic acid
	Glutamic acid	Glutamic acid
		Serine

図 17. H-5 のアミノ酸組成 (実線)

点線はアミノ酸混合液を作る際に、溶解性など製剤上の理由で組成を手直したものの。

の肝障害用 FO-80 で 35.6%, Ghadimi GF-2 の 46.4% に近似するもので、市販のものは 20~24% の範囲にある。分岐鎖アミノ酸が多いことは、肝外、とくに筋肉におけるアミノ酸代謝が重い割合を占めることを示しており、ことに外傷、火傷、感染、または大手術のような激しいストレス時には、その筋肉たん白の消耗を補い、窒素バランスを好転させる効果を示す。

^{15}N -Leu を用いて、筋肉、および肝臓のたん白の代謝

回転をみると、図 18 のように、S-5 (または H-5) のように分岐鎖アミノ酸の多い輸液を用いると、筋肉たん白の新生が特徴的に促進される⁴⁵⁾ことから、H-5 の効果の一部が説明されよう。

輸液組成について従来から注目されてきたのは、必須アミノ酸/非必須アミノ酸 (E/N) の比である。表 1 に示したように E/N は、0.60~3.16 と各種の値が用いられていて、これら組成が組まれた実験的背景を示している。一般的に、経口栄養を基盤とする組成では、 E/N 比は高く、血漿アミノ酸に注目した組成では E/N が低い傾向がみられる。術後の偏倚したアミノグラムを正常化する H-5 の E/N 比は 2.44 で、 E, N は適当なバランスをもっている。この意義については別の機会に譲りたい。

輸液など、臨床栄養剤は、患者に、強制的に投与して栄養を確保するとともに、その疾患からの回復を促進することを目指している。それぞれの疾患は、たん白・アミノ酸の代謝からみても、特有の歪み、ないし偏倚を示すものであるから、輸液は、それによって偏倚を直し代謝の正常化に導く性能をもつものであることが望ましい。

われわれは、「血漿アミノ酸パターンを正常化できるような輸液が、病態用のアミノ酸輸液として望ましい」という仮説を立てた。この仮説を証明するためラットで、手術後の強いストレスのかかった状態を作り、これをモデルとして実験をくり返し、術後の血漿アミノ酸パターンを正常化できる輸液組成を実験的に作り上げた。この輸液はラットの術後の窒素代謝を好転させ、創傷の治癒も促進させることができた。このラット組成を、ヒトに翻訳する手段を考案して、術後、ないし各種のストレスをうけた患者のためのアミノ酸輸液組成を作った。

この組成 (H-5) は、前臨床試験で、何らの副作用もない。またパイロット研究においても、予期の効果があげられているという。しかし H-5 は、いうなれば“直訳”であるので、さらに多少の手直しを加えて最終的な組成としたい。

わが国のアミノ酸の生理化学研究の伝統は古武弥人先生以来、またその有機化学は赤堀四郎先生のご先鞭によって育ち、うけつがれてきた。アミノ酸の生産は、グルタミン酸ナトリウム (“味の素”) を先頭として日本で育ち、発酵法の導入によって確かな地歩を築いた。いまや、すべてのアミノ酸についてわが国は枢要の役割を荷いつつある。

アミノ酸は、有機化合物のうちで、最も始源的な物質であるといわれ、生命の基本要素であることは多言を要さない。この「生命の基本要素」は、その後の生命の発展に、進化に基本的な役割を果たしたに違いない。アミ

図 18. 筋肉たん白および肝臓たん白の代謝回転に対する輸液の影響
 正常および手術したラットに S-5(S) および市販輸液 (A) をグルコース、ビタミン、ミネラルとともに TPN する。術後 24, および 72 時間目から, ^{15}N -L-Leu (50% atom excess) を 4.4 mg/rat/hr で持続注入し, 42, および 90 時間目に屠殺して, M. Gastrocnemius と, 肝臓を摘出。それぞれのホモジネートに 10% TCA を加えて沈澱させる。沈澱は 2.5% TCA で洗浄し, 洗液と上清をあわせたもの, および沈澱を, それぞれ凍結乾燥する。それぞれの ^{15}N 存在比を YANACO MTN-500, MSI-1 により測定。代謝回転率は Garlick の式により求める。

ノ酸の高分子としてのたん白質は申すまでもないが, 単体のアミノ酸, その小さい重合体に至るまでも, 生命発生の初期において, かつは現在のわれわれのからだにおいても, 重要な生理的な役割を果たしているに違いない。幸い豊かなアミノ酸の供給が得られるわが国において, アミノ酸, およびその関連物質の研究がますます盛んになり, 生命現象の理解が深まり, 人類の福祉に役立つことを期待する。

この稿は, 第 35 回日本栄養・食糧学会 (徳島) において学会賞を授賞された「病態別アミノ酸輸液の研究」を中心にして述べた。このような機会を与えられた同学会井上五郎会長に, また藤巻正生教授はか選考委員の方々に深謝する。

この研究は, 味の素中央研究所生物科学研究所において, 高見 徹主任研究員のもとで, 大橋弘幸, 杉山百合子, 松廣文代, 小林哲男, 西尾元広らにより実施されたものである。また一部は, 森下製薬㈱薬理研究所岡本博夫らの協力を得た。これらの方々に深く感謝の意を表す。

(註) パターン類似性のインデックス

1) パターン類似率 (pattern similarity)³⁹⁾ A, B 二つの血漿アミノグラム, A ($a_1, a_2, \dots, a_n$) と, B ($b_1, b_2, \dots, b_n$) とのパターン類似率は, 平面座標に各アミノ酸ごとに (a_i, b_i) をプロットして得られる 1 次回帰直線 (原点を通る) の相関係数 (図註):

$$S(A, B) = \frac{\sum_{i=1}^n a_i \cdot b_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^n a_i^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n b_i^2}} \quad (1)$$

によって与えられる。

S 値は 0~1 で, 1 に近いほど類似性が高い。

2) パターン類似性の偏差値 (deviation of pattern

図註

similarity)³⁷⁾. N 個のアミノグラムの各アミノ酸につき平均値 $\bar{x}_i$ を求める。各アミノ酸の平均偏差 $(a_i - \bar{x}_i)$, $(b_i - \bar{x}_i)$ を求め、この値を (1) 式の a_i , b_i の代わりに用いる。

この式により類似性の高い一群のパターンの間の差を拡大して表現できる。 S 値は $-1 \sim 0 \sim +1$ で、 $+1$ に近いほど類似性が高い。

文 献

- Madden, S.C., Woods, R.R., Shull, F.W. and Whipple, G.H.: *J. Exp. Med.*, **73**, 607 (1944)
- Howe, E.E., Richards, G. and Seeler, A.O.: *J. Biol. Chem.*, **162**, 395 (1946)
- Rose, W.: *Fed. Proc.*, **8**, 546 (1949)
- Joint FAO/WHO Expert Group on Protein Requirements: FAO Nutrition Meetings Report Series, No. 37, Wld Hlth Org. Techn. Rep. Ser., 301 (1965)
- Fischer, J.E., Yoshimura, N., Aguirre, A., James, J.H., Cummings, M.G., Abel, R.M. and Deindoefer, F.: *Amer. J. Surgery*, **127**, 40 (1974)
- Krebs, H.A. and Lund, P.: *Adv. Enzyme Regulat.*, **15**, 375 (1977)
- 市原 明: 生化学, **47**, 927 (1975)
- Munro, H.N., Fernstrom, J.D. and Wurtman, R.J.: *Lancet*, **1**, 722 (1975)
- 弓狩康三: 必須アミノ酸研究, **73**, 47 (1977)
- Akiyama, Y., Takami, T. and Yugari, Y.: 未発表
- Rudman, D., Vogler, W.R., Howard, C.H. and Geron, G.G.: *Cancer Res.*, **31**, 1159 (1971)
- Rudman, D., Treadwell, P.E., Volger, W.R., Howard, C.H. and Hollins, B.: *Cancer Res.*, **32**, 1951 (1972)
- 武藤経一: 日本臨床, **31**, 126 (1973)
- Yugari, Y., Sugiyama, Y. and Takami, T.: *Acta Chir. Scand. Suppl.*, **494**, 24 (1979)
- Schönheyder, F., Boné, J. and Skjoldborg, H.: *Acta Chir. Scand.*, **140**, 271 (1974)
- 杉山百合子, 高見 徹, 弓狩康三: 第 32 回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, **82**, (九州), (1978)
- Cahill, G.F., Owen, O.E. and Morgan, A.P.: *Adv. Enzyme Regulat.*, **6**, 143 (1968)
- Snyderman, S.E.: Nutrica Symposium, 128 (Jonxis, J.H.P., Visser, H.K.A. and Troelstra, J.A., eds.) Leiden, Stenfer Kruesse (1971)
- Gaull, G., Sturman, J.A. and Räihä, N.C.R.: *Pediatr. Res.*, **6**, 538 (1972)
- Takami, T. and Yugari, Y.: Abstracts Xth International Congress of Nutrition, 242 (1975)
- (Kyoto)
- Fischer, J.E., Funovics, J.M., Aguirre, A., James, J.H., Keane, J.M., Wesdorp, R.I.C., Yoshimura, N. and Westman, T.: *Surgery*, **78**, 276 (1975)
- Takami, T., Sugiyama, Y. and Yugari, Y.: 3rd ASPEN, 25 (1979) (Boston)
- 大橋弘幸, 杉山百合子, 高見 徹, 大塚慎一郎, 弓狩康三: 第 33 回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, **77**, (東京), (1979)
- Fischer, J.E. and Baldessarini, R.J.: *Lancet*, **2**, 75 (1971)
- Fischer, J.E., Rosen, H.M., Ebeid, A.M., James, J.H., Keane, J.M. and Soeters, P.B.: *Surgery*, **80**, 77 (1976)
- Giovannetti, S. and Maggiore, Q.: *Lancet*, **1**, 1000 (1964)
- Josephson, B. and Bergström, J.: Proc. 4th International Congress of Nephrology, 203 (1969) (Stockholm)
- Wang, M.: *J. Nutr.*, **105**, 122 (1975)
- Young, G.A.: *Clin. Sci. & Molecular Med.*, **45**, 89 (1973)
- Jonathan, B.J.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **45**, 441 (1977)
- Walser, M.: *Life Sci.*, **17**, 1011 (1975)
- Ghadimi, H.: Total Parenteral Nutrition, 393 (1975), John Wiley & Sons (New York)
- Bürger, U.: *Infusiontherapie*, **4**, 273 (1977)
- 大橋弘幸, 松広文代, 高見 徹, 弓狩康三, 岡本博夫: 第 34 回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, **81**, (札幌), (1980)
- 岡本博夫, 福原陽子, 松山喜代子, 尾形圭子, 小佐妻恒夫, 大橋弘幸, 松広文代, 高見 徹, 弓狩康三: 外科と代謝・栄養, **15**, 20 (1981)
- 大橋弘幸, 松広文代, 高見 徹, 弓狩康三, 岡本博夫, 福原陽子: 第 34 回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, **112**, (徳島), (1981)
- 豊川裕之: 臨床栄養, **45**, 39 (1974)
- 田村真八郎, 大沢文江: 栄養と食糧, **22**, 494 (1969)
- Dudrick, S.J., Steiger, E., Wilmore, D.W. and Vars, H.M.: *Lab. Animal Care*, **20**, 521 (1970)
- Steiger, E., Vars, H.M. and Dudrick, S.J.: *Arch. Surg.*, **104**, 330 (1972)
- 宗田滋夫, 岡田 正, 佐谷 稔, 曲直部寿夫: 医学のあゆみ, **92**, 56 (1975)
- Steffens, A.B.: *Physiol. Behavior*, **4**, 833 (1969)
- 大橋弘幸, 杉山百合子, 高見 徹: 医学のあゆみ, **112**, 30 (1980)
- 大橋弘幸, 高見 徹, 弓狩康三: 必須アミノ酸研究, **89**, 48 (1981)
- 大橋弘幸, 松広文代, 高見 徹, 弓狩康三: 第 35 回日本栄養・食糧学会 (徳島), (1981)

(昭和 56 年 9 月 28 日受理)