腹部手術直後におけるアミノ酸輸液の検討

広島大学医学部第2外科

徳 永 彰 山 根 修 治 江 崎 治 夫

Evaluation of Amino Acid Infusion after Abdominal Surgery

Akira Tokunaga, Shuji Yamane, Haruo Ezaki

The Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

緒 言

手術という外科的侵襲直後の生体では、蛋白の異化は避けられないものである。術後患者の治療面で、この異化反応の軽減、異化期の短縮のためいろいろな工夫が行われており、現在迄すでに多くの報告がある^{1) 2) 3) 4) 5) 6)}。異化期においては体蛋白が分解し熱源として利用され窒素平衡が負になるわけであるが、そういつた場合に適度の熱源とともにアミノ酸を投与すると、窒素代謝は改善する可能性がある。今回著者らは全身麻酔下、上腹部手術患者に術後第1日目より、普通の電解質維持輸液の中にアミノ酸を加え、投与ブドウ糖の量とアミノ酸投与時の窒素平衡、血中総蛋白量 (T.P.) 及び血中アミノグラムの関係などについて、臨床的に検討を加え若干の知見を得たので報告する。

方 法

表1に示すように当教室における上腹部手術患者11人

表1 症例

	症 例	病 名	手術術式
グループ1	1 60歳 女	胃 癌	胃切除術 (B-I)
	2 67歳 男	胃 癌	胃切除術 (B-II)
	3 51歳 女	再発胃癌	結腸前胃腸吻合術
	4 54歳 男	総胆管結石症	総胆管結石除去術 胆嚢摘出術
グループ2	5 27歳 女	胆石症	胆嚢摘出術
	6 47歳 男	胃 癌	胃切除術 (B-I)
	7 42歳 女	胆石症	胆嚢摘出術十二指 腸乳頭形成術
グループ3	8 37歳 女	慢性胆嚢炎	胆嚢摘出術
	9 49歳 女	十二指腸潰瘍	選択的迷切、幽門 形成術
	10 25歳 女	胃 癌	胃切除術 (B-I)
	11 66歳 女	胃 癌	胃切除術 (B-I)

を対象として選んだ。これらの患者は腎機能、肝機能に異常はなく、比較的全身状態の良好なもののみである。この11例を表2に示すように3つのグループに分けた。グループ1は、グルコース2.5~3.0g/kg 投与し、アミノ酸を投与しなかつた群である (cal. 量400~540Calory)。グループ2は、グルコース1.0~2.0g/kg、必須アミノ酸をアミノ窒素量として4.8g 投与した群であり (cal. 量200~400Calory, Cal/N 比は40~80)、グループ3は、グルコース2.5~3.0g/kg とグルコース量はグループ1と同じで、必須アミノ酸4.8gN 投与したものである (cal. 量400~600Calory, Cal/N 比は80~120)。いずれのグループ共術前の輸液は行わず、麻酔開始直前より輸液を開始しており、術後3日間は経口摂取はいつさい行っていない。また使用したアミノ酸製剤は現在開発中のアミノ酸輸液 AMI-U (4.8gN/500ml) であり、アミノ酸組成は表3のごとく必須アミノ酸に準必須アミノ酸である Arginine 及び Histidine を含んでいる。これは腎不全の必須アミノ酸輸液療法に用いた Josephson⁷⁾ のパターンとはほぼ同様のものである。このアミノ酸製剤は Lysine を Acetate 塩としているため、Cl⁻ を含んでおらず、アミノ酸大量投与時にいつも問題となる高クロール性アシドーシスを起しにくいという特徴がある。この輸液をグループ2, 3 に対し術後第1, 2, 3日目の3日間500ml/day 投与した。なお、血中遊離アミノ酸の定量には早朝空腹時採血し日立 KLA-5 型アミノ酸分析計を

表 2

	グルコース量 (g/kg/day)	アミノ酸量 (Ng/day)
グループ1	2.5 ~ 3.0	0
グループ2	1.0 ~ 2.0	4.8
グループ3	2.5 ~ 3.0	4.8

表 3 アミノ酸輸液組成

	Josephson (g/dl)	AMI-U (g/dl)
L-Ile	0.53	0.55
L-Leu	0.83	0.86
L-Lys	0.60	0.625
(Lys-Acet)	(0.85)	(0.882)
L-Met	0.83	0.86
L-Phe	0.83	0.86
L-Thr	0.38	0.39
L-Trp	0.19	0.19
L-Val	0.60	0.625
L-Arg	0.88	0.86
L-His	0.41	0.43
E+N total	6.08	6.25
E total	4.79	4.96
N total	1.29	1.29
E/N	0.79	0.79
Nitrogen (E)	0.55	0.57
Nitrogen (E+N)	0.94	0.96

使用し、除蛋白はスルホサリチル酸法で行った。また今回は、Tryptophan を除いた必須アミノ酸 7 種に非必須アミノ酸 11 種の計 18 種について検討したが、Tryptophan についてはアミノ酸分析の技術上、不安定で分解し易いため検討を略した。また窒素平衡は投与アミノ酸窒素量

図 1 各グループの窒素平衡の経日的変化

と尿中総窒素量より算出したが、尿中総窒素量は柳本重窒素—全窒素同時分析器 (MSI-1型) で測定した。

結 果

まず窒素平衡であるが、これら 3 群の術当日及び術後 3 日間の窒素平衡を図 1 に示した。いずれのグループとも窒素平衡は負である。アミノ酸製剤を投与していないグループ 1 と投与しているグループ 2 とは殆んど差はないといつてもよい。しかし同じ窒素平衡が負であつても

表 4 術前と術後 4 日目の総蛋白量アルブミン量の比較

		術 前			術後 4 日目		
		総蛋白量 (g)	A/G 比	アルブミン量 (g)	総蛋白量 (g)	A/G 比	アルブミン量 (g)
グ ル ー プ 1	1	6.5	1.72	4.11	6.6	1.53	3.99
	2	6.6	1.37	3.82	6.0	1.24	3.32
	3	6.6	1.54	4.00	5.6	1.34	3.21
	4	7.5	0.98	3.71	7.0	0.89	3.30
グ ル ー プ 2	5	6.4	1.55	3.89	6.8	1.60	4.18
	6	7.0	1.51	4.21	6.8	1.43	4.00
	7	7.4	1.55	4.50	7.4	1.18	4.00
グ ル ー プ 3	8	7.5	1.27	4.20	8.3	1.25	4.61
	9	6.0	1.75	3.82	6.1	1.70	3.84
	10	7.0	1.26	3.90	7.4	1.25	4.11
	11	5.8	1.42	3.40	5.7	1.10	2.99

図2 各グループの術後4日目における総蛋白量の変動

グルコースを2.5g/kg 以上 (約7%のグルコース濃度補液となる) と必須アミノ酸を投与したグループ3は、グループ1, 2に比べ明らかに窒素平衡は良好となっている。

つぎに、術前と術後4日目の血中 T.P., A/G 比, Albumin (Alb.) の変化をみる。表4はそれぞれの量を示したものである。これらのうち、まず血中 T.P. についてみる。術前の T.P.を100%とした時の血中 T.P. の変化を図2に示したが、グループ1, 2, 3はそれぞれ92.6%, 101.6%, 106.0%となっており、窒素源を投与していないグループ1の T.P. は減少しているが、他のアミノ酸を投与したグループ2, 3は増加しており、特にグループ3はグループ1に比し有意に増加 ($p<0.05$) している。同様に術前の Alb. 量を100%としての術後4日目早朝の Alb. 量変化を図3に示すと、グループ1, 2, 3の術後4日目の Alb. 量は、それぞれ89.4%, 97.2%, 105.2%であった。

つぎに、血中遊離アミノ酸についてであるが、図4は術後4日目の血中アミノグラムである。図中の斜線で示す範囲は、当院におけるモデルアミノ酸パターンと考えている範囲である。また、このアミノグラムはアミノ酸の量変化をわかりやすくするために必須アミノ酸を図の左側、非必須アミノ酸を右側に大別し、それぞれを正

図3 各グループの術後4日目におけるアルブミン量の変動

図4 アミノ酸分析 (術後4日目)

常血中遊離アミノ酸量の多い順に並べて示している。Arginine 及び Histidine は投与アミノ酸液に含まれているので必須アミノ酸の右側端に示した。いずれのグループも術後4日目早朝の血中遊離アミノ酸パターンを

示したが、術前のモデルパターンと比べ著明な乱れは認められず、アミノ酸パターンは良好に保たれている。また、測定した18種の血中遊離アミノ酸総量は術前が30.19mg/dl でグループ1, 2, 3の術後4日目のそれは29.13mg/dl, 36.42mg/dl, 21.97mg/dl でありグループ2が最も多く、ついでグループ1, グループ3の順となっている。

考 按

アミノ酸の静脈内投与の歴史は比較的古い。Van Slyke⁹⁾ (1913) は犬にカゼイン水解物を静注し、急速に組織内に移行されることを報告している。Elman¹⁰⁾ ら (1937) がカゼイン分解産物を生体に投与し窒素平衡を正にして以来、臨床外科方面において多くの人々によって検討改良が加えられてきた。一方蛋白源の栄養輸液として輸血及びプラスマ（特に加熱人血漿）が多用されている。プラスマ製剤は生体内でいつたんアミノ酸に分解された後に、再び蛋白質に再編成されて利用されるのに対し、結晶アミノ酸液は分子量が小さく拡散性が大きく、血管内より速やかに組織内に移行するといわれている¹¹⁾。また抗原性がなく、安価で入手容易であり、副作用が少なく、任意の配合に調整できるなどの点で蛋白源補給に有効であり、最近広く使用されている。

しかし、この輸液剤を外科方面で使用する際、術直後の adrenergic corticoid phase にアミノ酸輸液をすることには問題がある。一般的には術後7～10日目の corticoid withdrawal phase にアミノ酸を投与した方が利用率もよく有用であると考えられている¹²⁾。しかし著者らは、この度アミノ酸輸液の適応を拡げられないものかと、アミノ酸の利用率の悪い adrenergic corticoid phase にあえて必須アミノ酸輸液を行ってみた。その結果は前述の如く、グループ1と2とは窒素平衡では殆んど変わりはなかつたが、アミノ酸を投与したグループ2及び3で T.P. は増加しており、術直後に必須アミノ酸輸液を行うことは有意義なことであると考えた。またグループ2よりグルコース量を増やしたグループ3は窒素平衡、血中 T.P. 量、Alb 量共増加し、一層良い結果を得た。グルコース2.5～3.0g/kg というのは普通の術後輸液よりやや高張の7%くらいのグルコース濃度となるが、これくらいであればもちろん末梢静脈より投与可能である。また、高血糖、尿糖の出現などは見られず、普通の術後輸液と同じ感覚で行うことが出来、高カロリー輸液時のような特別な管理をしなくても比較的安全に術後管理が出来る。

つぎにアミノグラムについてである。各グループ共術後4日目のアミノ酸パターンは、当院のモデルアミノ酸パターンと近似しており、大きく逸脱しているものは見られない。しかし良くみると、必須、非必須アミノ酸のどちらにおいても血中遊離アミノ酸量はグループ2, 1, 3の順に少なくなっている。これら血中遊離アミノ酸量の変化は個々のアミノ酸一つ一つをとって分析検討すべきであり、今後の検討を待たねばならない。また投与アミノ酸量とグルコース量をみてみると、グループ2では蛋白源としてのアミノ酸は体内に多目に存するが、熱源が少ないため蛋白に十分に同化されず、遊離アミノ酸として血中に存在しており、一方グループ3はグループ2と同じ量のアミノ酸を投与しているのに、血中遊離アミノ酸量が減少している。このことは熱源がグループ2よりやや多いため、アミノ酸が同化され体蛋白となったためではないかと想像している。もちろんこれは前述の如く想像にすぎず今後の検討がまつれる。

また今回使用したアミノ酸製剤は必須アミノ酸を大部分としたものであるが、この輸液を投与した際アミノ酸パターンは乱れていない。しかし FAO/WHO で推奨している E/N=1 のアミノ酸輸液では生形¹³⁾が報告しているように非必須アミノ酸のパターンが非常に乱れている。この点では今回使用の AMI-U は E/N=1 のアミノ酸製剤より使い易いアミノ酸製剤であると思われる。今後 E/N=1 のもののアミノ酸製剤及びそれら投与時の至適グルコース量についても比較検討をしていきたいと思つている。

結 語

著者らは外科手術後の患者を、必須アミノ酸製剤を投与しないグループ1 (Glu. 7%) と投与したグループ2 (Glu. 5%+アミノ酸)、グループ3 (Glu. 7%+アミノ酸) の3グループに分け、術後4日目時点でのアミノ酸輸液の効果を検討した。

(1) 窒素平衡はいずれも負であつたがグループ3はグループ1, 2に比べ改善が早い。

(2) 血清 T.P. 量はグループ1で減少、グループ2, 3では増加し、Alb. 量はグループ1, 2で減少しグループ3では増加する。従つて術直後よりの適当なブドウ糖投与下での必須アミノ酸輸液は蛋白代謝に関し有意義である。

(3) 血中遊離アミノ酸パターンは、AMI-U のような必須アミノ酸を投与した場合、いずれのグループ共当院のモデルパターンの範囲内にありパターンの乱れは

(最後に尿中総窒素量, 血中遊離アミノ酸測定にご助力願った森下製薬株式会社に対し, 深謝致します。)

文 献

- 1) 有地道輝: 日外会誌, 60: 1073~1085, 1959.
- 2) 大石恒夫: 日外会誌, 60: 1117~1139, 1959.
- 3) 東泉東一: 日外会誌, 67: 1854~1880, 1966.
- 4) 劉 香佑: 日外会誌, 73: 566~605, 1972.
- 5) 池田舜一: 日小外会誌, 10: 689~726, 1975.
- 6) Cannon, P.R.: J.A.M.A. 135: 1043—1046, 1947.
- 7) Josephson, B. et al.: Proc. 4th Int. Congr. Nephrol. 2: 203—211, 1969.
- 8) Heird, W.G. et al.: New Eng. J. Med. 287: 943—948, 1972.
- 9) Van Slyke, D.D.: J. Biol. Chem. 16: 197—212, 1913.
- 10) Elman, R.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 37: 437—440, 1937.
- 11) Allison, J.B. et al.: Ann. New York Acad. Sc. 47: 245—271, 1946.
- 12) Moore, F.D.: Ann. Surg. 137: 289—315, 1953.
- 13) 生形 圭: 現代の臨床, 4: 347~354, 1970.