

# 静脈内栄養におけるアミノ酸の検討

岡山大学医学部第2外科学教室（主任：寺本 滋教授）

小林 大 平

（昭和54年11月26日受稿）

Key words：アミノ酸混合液，E/N比，ラット  
完全静脈栄養

## 結 言

Dudrick<sup>1)2)</sup>, Wretling<sup>3)</sup>の完全静脈栄養法(Total parenteral nutrition 以正 TPN)の開発来10数年になるが今やその有効性は確立され、経口栄養に匹敵する効果が認められている<sup>4)</sup>。その成功の為には必要なエネルギー、緒栄養素の適正な注入が必須である。しかし、TPNではそれらの物質が消化管を経るといふ非生理的な問題は残されている。近年臨床栄養学の進歩により、3大栄養素である糖、アミノ酸、脂肪についてはそれぞれ研究され、エネルギー源としての糖<sup>5)</sup>、エネルギー源及び必須脂肪酸供給源としての脂肪乳剤<sup>6)</sup>はほぼ完成されていると思われる。しかし、TPNの成功に最も重要なアミノ酸については10数年来積極的な研究により生体への窒素源としての位置は確保しているが、アミノ酸輸液製剤は多くの問題を残している。即ち、1)アミノ酸の適正組成の問題、2)アミノ酸適正投与量の問題、3)副作用の問題等である。このうちアミノ酸溶液の適正な組成については、Wretlingは必要栄養素の静脈内供給について、今後残されたいくつかの問題のうち、最も大切なものとしている<sup>4)</sup>。

アミノ酸製剤は、その配合の任意性、ペプチド等の副作用の問題、濃度の任意性等より、我国では現在合成結晶アミノ酸製剤が使用されている。この配合の任意性を生かし色々な配合のものがつくられ、最近では腎不全用、肝不全用、小児用とか種々のものが試作中である。現在我国で主に使用されているものは、1963年FAO/WHO基準に必須アミノ酸を準じ、非必須アミノ酸は人乳パターンに準じたE/N比約1のものが大部分で、1部1957年FAO暫定基準のものでE/N比約2.5のもの、又はVuj-N処方<sup>7)</sup>のE/N比約3のものが使用されている。しかしこれらのアミノ酸製剤の組成は経口的に与えられる場合を基

準としている。そして、通常の輸液については十分蛋白源として有効であることは確かめられているが<sup>7)</sup>、TPNの場合には理想的なものであるかどうかは未解決である。さらに、外科医にとって最も必要性を感じさせられる術後栄養補給についても、侵襲下でのアミノ酸代謝は変化するといわれ<sup>8)9)</sup>、その時期にいかなる組成のアミノ酸組成が最適であるかを知る事は重要であろう。

著者はアミノ酸輸液検討会で試作された組成の異なる3種のアミノ酸に1963年FAO/WHO基準の市販アミノ酸を加え、4種のアミノ酸製剤をもちい、非侵襲下、および手術侵襲後のラットにTPNを行い、それぞれのアミノ酸の効果を検討した。

## 実験方法及び測定事項

### 第1節 実験動物

実験動物として生後約8週、体重165~192g(平均180.4±9.5g)のWistar系雌性ラットを55匹使用した。

### 第2節

ラットのTPNの手技はSteiger<sup>10)</sup>の変法である曾田<sup>11)</sup>、溝淵<sup>12)</sup>の方法に改良を加えた。ペントバルビタール30mg/kg腹腔内注入による麻酔下に、前頸部右鎖骨上部に小切開を加え、右外頸静脈を露出しカテーテル(silastic tube 内径1.0mm, 外径1.2mm)を上大静脈に留置した。カテーテルは皮下を通し、背部両肩甲骨中央部に出し固定した。ラットに教室で考案した特製の鞍を装置し、ワイヤーチューブを固定し、カテーテルを通し、メタボリックゲージの蓋に固定したsweivelに接続した。鞍は重量による負荷を少なくするために、従来使用していた15gより、9gの軽量化に成功した。sweivelの先端は自由に回転するようになっており、ラットの回転運動によるチューブのねじれを防いでいる。(図1, 写真1) 注入にはHolter 903型自動注入ポンプを使用した。

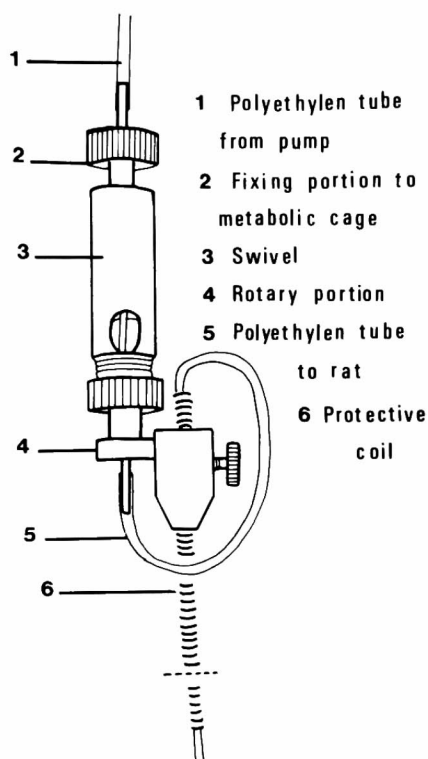
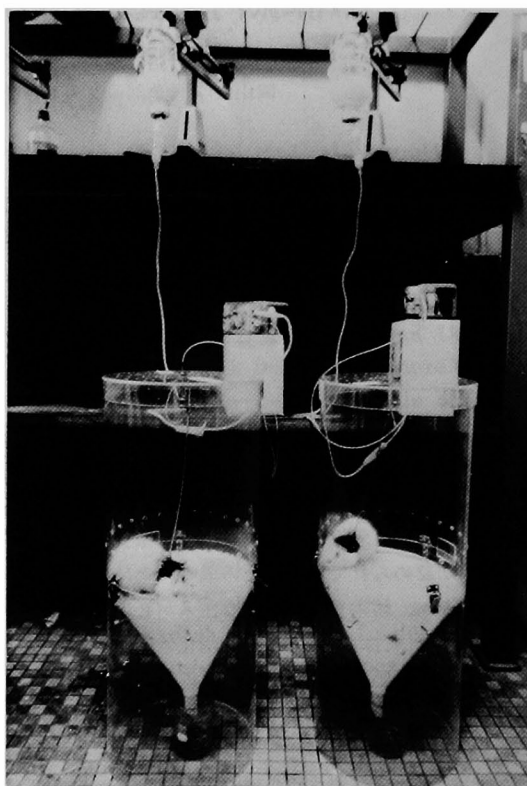


図1 Swivelの構造



写真I TPN施行図

## 第3節 栄養輸液剤の組成および投与方法

TPNに使用した輸液剤の組成は(表1)に示すど

表1 輸液組成 (/kg)		ビタミンA	
栄養輸液		ビタミンA	1000IU
アミノ酸	11g	D <sup>2</sup>	100IU
グルコース	49g	B <sub>1</sub>	1mg
(44.4g)		B <sub>2</sub>	0.2mg
(キシリット4.6g)		ニコチン酸アミド	4mg
脂肪	11g	B <sub>6</sub>	0.4mg
総カロリー	348.3Cal	パントテン酸	1mg
水分量	360ml	C	10mg
(327ml)		ミネラル	
Cal/N	172	Na	9~16mEq
		K	3mEq
		Ca	1.2mEq
		C <sub>1</sub>	8~17mEq

とく、アミノ酸11.0g/kg/日(窒素量1700mg/kg/日)、糖44.4g/kg/日、および脂肪11.0g/kg/日でこれに成長に必要と思われるビタミン、ミネラルを加えてある。投与総カロリー348.3Cal/kg/日、Cal/N

比172である。糖はブドウ糖を使用した。市販アミノ酸液にはキシリット4.6g/100mlが含まれている。脂肪は10%イントラリピッド®を使用した。アミノ酸は(表2)に示すように4種の結晶アミノ酸液を使用した。A液は市販の1963年FAO/WHO基準によるものでE/N比0.85、BCD液はアミノ酸輸液検討会で試作された10%アミノ酸液で、E/N比1.16、2.10、3.20である。使用したアミノ酸の種類により、それぞれA群、B群、C群、D群とした。輸液剤はone bottleとし、1日量を20~22時間で連日投与した。1日の投与量は前日の輸液終了後の体重より計算した。

## 第4節 実験項目

## 第1項 予備実験

鞍装着、カニューレション、メタボリックケージでワイヤーチューブ接続等による負荷の程度を知るために、次の3種の実験をそれぞれ10日間行った。

I群：鞍を装着しswivelに固定したワイヤーチ

表2 アミノ酸組成 mg/dl

	A	B	C	D
Leu	948	1000	1300	1510
Ile	496	8000	1040	1230
Lys	81817	700	910	1060
Phe	812	520	520	601
Met	361	350	400	383
Thr	420	800	1040	1080
Trp	156	200	260	304
Val	575	1000	1300	1480
Cys	19	150	140	205
Tyr	48	80	100	98
His	589	600	500	479
Arg	1240	1200	1200	1050
Ala	684	800	600	304
Glu	85	200	100	50
Pro	889	800	400	200
Asp	165	200	70	—
Ser	389	300	100	—
Gly	1307	300	20	—
EAA	4585	5370	6770	7648
N EAA	5415	4630	3230	2386
Total AA	10000	10000	10000	10034
E/N	0.85	1.16	2.10	3.20

ューブに接続し、メタボリックゲージ内で固形飼料で飼育した。

II群：カニューレーションを行い鞍を装着し、飼育ゲージ内で固形飼料(オリエンタル社製)で飼育した。

III群：カニューレーションを行い、I群と同じように飼育した。

### 第2項 非侵襲下実験

使用したアミノ酸液により5匹づつ4群にわけた。カニューレーション後体重増加を示し始める4日間の予備期間をおき、5日目よりメタボリックゲージ内でTPNを開始した。第1日目は予定量の80%、2日目より全量を注入し、10日間TPNを行い、次の事項を測定した。

1) 体重、注入量、尿量：体重は注入開始前にOHAUS社秤にて、注入量はボトルの重量差にて測定した。

2) 窒素排泄量：1日の輸液終了時、蒸留水でメタボリックゲージ内に附着した尿、糞を洗いつつ全量を200mlに稀釈し、ホモジナイズして試料とした。窒素量測定はMicrokjeldahl法によった。

3) 血液化学検査：10日目輸液終了後、エーテル麻酔下で開腹し腹部大動脈より採血し、次の項目に

ついて測定した。

a) 血清総蛋白：屈折法(エルマ社製臨床屈折計)

b) A/G比(B.C.G.法)

c) ヘマトクリット値(毛細管法)

d) BUN値(diacetyl monoxime法)

e) S-GOT, S-GPT(レートアーセイLKB 8600)

f) アルカリフォスファターゼ(kind-king法)

### 4) 血中及び尿中アミノグラム

血中アミノグラムは、10日目に採血した血漿の1部を用いた。除蛋白には6%ズルフォサリチル酸を用い、アミノ酸分析にはKLA-日立アミノ酸分析計によるイオン生体分析法で行った。

### 第3項：侵襲下実験

非侵襲下実験と同様に各アミノ酸液によって4群にわけ、手術後TPNを行った。手術は下腹部正中切開で開腹、回盲弁を残し50%遠位側小腸切除術、小腸小腸端側吻合術を行った。吻合にはNo.5-0 cardiovascular silkで全層連続縫合とした。麻酔覚醒と同時にメタボリックゲージ内に移しTPNを開始した。第1日目は予定量の50%、2日目70%、3日目より全量注入した。測定事項は非侵襲下実験と同じである。

## 実験結果

### 第1節 体重変化

予備実験の毎日の体重変化(表3)はI群は開始前182.4±2.6gで3日目までは体重は減少したが以後は順調に増加し、10日目には199.8±3.7gとなり、9.9±2.7%の増加率を示した。II群は開始前163.8±4.4gで3日目まで減少し以後少しずつ増加し、10日目には214.2±6.6g、6.5±1.2%の増加率を示した。III群は開始前199.4±6.4gで3日目まで急速に減少し、その後徐々に増加し、10日目には189.8±7.9gとなり、6.9±0.9%の増加率を示した。体重増加率はI>III>IIとなり、I・III群とII群間に有意の差がみられた(P<0.01)。

非侵襲下実験での体重変化(表4)はいつれの群でも第1日目は減少した。A群は2.0±1.2日で増加傾向を示し、以後順調に増加した。B群は1.8±0.4日で増加傾向を示し2.8±1.2日でTPN開始前値に復し、以後順調に増加した。C群は全例2日目より増加し、TPN開始前値に2.8±1.2日で復し以後増加したが、一時的に減少するものが見られた。

D群は第1日目の体重減少が最も大きく5.6±3.4gで、増加傾向を示し始めるのに2.8±1.0日かかり、

表3 予備実験群の体重変代 (g) (n=5)

群	日	前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	増加率(%)
I	$\bar{X}$	182.4	179.2	175.2	176.8	179.4	182.0	185.0	188.0	190.4	195.4	195.8	9.7
	SD	2.6	2.8	3.7	3.0	1.7	3.1	2.4	3.0	2.9	4.0	3.7	2.7
II	$\bar{X}$	183.8	177.0	175.6	175.4	178.4	182.8	188.8	196.0	203.0	209.0	214.2	16.5
	SD	4.4	4.0	3.4	3.9	4.5	4.7	5.8	5.9	7.4	8.0	6.6	1.2
III	$\bar{X}$	179.4	171.4	170.2	171.0	172.4	175.0	178.2	181.6	185.0	188.4	189.8	6.9
	SD	6.4	5.8	6.3	6.5	6.3	6.2	6.2	5.6	5.7	5.8	7.9	0.9

表4 非手術群の体重変化 (g) (n=5)

群	日	前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	$\bar{X}$	180.0	181.5	189.8	190.3	191.8	196.5	200.7	205.0	208.5	208.0	212.8
	SD	4.9	11.3	11.9	12.2	14.3	16.7	20.9	20.5	18.3	13.0	8.4
B	$\bar{X}$	190.2	182.8	186.0	195.2	196.0	203.2	211.2	215.4	224.2	227.4	230.6
	SD	6.5	8.2	6.4	4.4	5.4	3.2	6.2	2.1	5.0	1.0	2.0
C	$\bar{X}$	184.4	183.6	187.8	194.2	195.6	204.2	204.6	209.6	203.8	208.2	215.0
	SD	4.8	7.0	7.0	8.1	8.9	9.8	10.9	12.0	20.0	17.7	9.5
D	$\bar{X}$	185.2	178.4	179.0	180.2	183.4	186.3	193.0	197.2	199.8	202.6	206.0
	SD	7.8	6.0	6.9	6.4	6.5	4.6	6.3	5.8	7.2	6.8	7.6

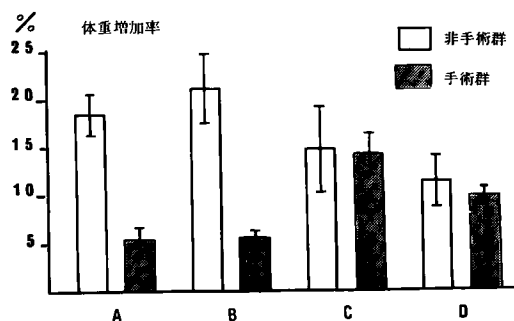


図2 体重増加率

開始前値に復するのに $5.0 \pm 0.9$ 日と要した。これは他の3群に比し有意に長時間を要した ( $P < 0.01$ )。

A, B, C, D群の10日間の体重増加率 (図2) はそれぞれ、 $18.4 \pm 1.9\%$ 、 $21.2 \pm 3.5\%$ 、 $14.6 \pm 3.5\%$ 、 $11.2 \pm 1.6\%$  で  $B > A > C > D$  の順であり、BD群間のみ統計的に有意差が認められ ( $P < 0.05$ )、その他の群の間には有意差はなかった。

侵襲下実験 (表5) では、A群で第1日目に  $9.2 \pm 0.7\text{g}$  ( $5.2 \pm 0.7\%$ ) と他の3群に較べ有意に減少し ( $P < 0.01$ )、以後4日目より全例増加傾向を示し、

表5 手術群の体重変化 (g) (n=5)

群	日	前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	$\bar{X}$	178.5	166.6	164.6	165.0	168.4	170.8	172.8	175.8	178.8	181.4	185.4
	SD	10.8	11.4	11.1	11.1	11.1	10.6	9.3	9.6	10.8	10.7	12.8
B	$\bar{X}$	170.8	167.0	164.8	164.0	168.6	170.6	171.4	174.8	176.4	177.8	180.2
	SD	6.6	8.7	7.6	9.8	8.8	8.0	9.7	9.1	11.7	10.4	7.5
C	$\bar{X}$	168.0	167.0	169.4	171.8	173.4	176.8	179.6	181.6	184.8	189.0	191.4
	SD	9.3	7.5	10.1	11.5	8.7	8.2	9.9	9.6	8.9	10.3	11.1
D	$\bar{X}$	179.8	180.0	182.2	182.0	186.4	189.0	190.0	191.4	193.4	193.4	197.2
	SD	12.1	13.8	11.9	13.8	13.0	16.4	15.5	15.9	15.8	13.9	13.3

表6 非手術群の窒素出納 (mg/日) (n=5)

群	日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	$\bar{X}$	133	132	129	126	150	140	146	190	159	183
	SD	39	68	87	47	21	40	10	59	40	26
B	$\bar{X}$	38	143	140	164	181	188	228	210	149	201
	SD	47	54	28	15	21	17	15	52	51	49
C	$\bar{X}$	54	199	150	133	155	189	130	115	145	176
	SD	14	11	37	56	47	122	50	83	50	53
D	$\bar{X}$	60	103	124	116	155	158	152	128	129	127
	SD	25	48	41	36	16	25	32	42	46	45

表7 手術群の窒素出納 (mg/日) (n=5)

群	日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	$\bar{X}$	-180	-96	-38	-17	-37	53	60	79	101	123
	SD	25	35	34	9	20	18	37	31	22	25
B	$\bar{X}$	-218	-79	-71	-5	75	79	76	93	120	109
	SD	53	29	23	21	29	23	32	36	15	72
C	$\bar{X}$	-109	-4	57	75	77	86	142	141	119	116
	SD	46	53	29	26	38	23	45	34	28	29
D	$\bar{X}$	-147	-2	48	69	120	75	84	114	92	52
	SD	31	55	20	38	32	43	35	30	22	49

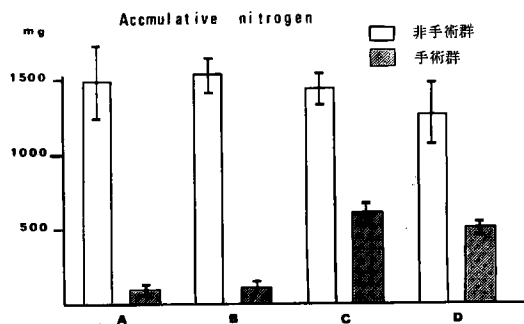


図3 Accumulative nitrogen

開始前値に復するのに7.4±0.5日を要した。B群では第1日目に3.8±2.5g (2.2±1.5%)の体重減少が、おこり以後4日目より増加傾向を示し、開始前値に復するのに6.2±1.7日を要した。C群では第1日目はほとんど不変で、1例のみに5gの減少を示し開始前値に復するのに2.6±0.8日を要した。D群は第1日目より増加するものもみられ、開始前値に2.2±1.2日で復したが後半に入り増加が鈍り、減少するものもみられた。

A, B, C, D群の10日間の体重増加率(図2)はそれぞれ、5.3±1.5%, 5.4±0.7%, 13.9±2.1%, 9.6

±0.7%となり、C>D>B>Aの順で、CD群とA群の間に統計的に有意差を認めた(P<0.01)。

非侵襲下実験と侵襲下実験間の体重増加率は、いづれの群でも非侵襲下群が有意に増加していた(P<0.01)。しかし、非侵襲群でB>A>C>Dであったのに対し、侵襲群ではC>D>B>Aとなり、E/N比が大きな群に高い増加率を示す傾向があった。

第2節 窒素(N)出納

非侵襲下群ではほとんど第1日目より軽度の正の出納を示し、第2日目より全例正のN出納を示した(表6)。各群の10日間の累積N量(mg)は、A, B, C, D群それぞれ1478.3±258.3mg, 1587.8±126.4mg, 1387.0±184.5mg, 1274.8±158.2mgでB>A>C>Dの順であった。B, D群間には統計的に有意の差が見られる(P<0.05)。しかし、他の相互間には認められない(図3)。

侵襲下群ではN出納が正に転ずるのに1~4日間を要し、平均2.7日負の出納であった。N出納負の期間はA群で3.8±0.7日、B群で3.8±0.4日、CD群で1.6±0.5日となった、AB群とCD群の間には統計的に有意差がみられた(P<0.01)(表7)。各群の10日間の累積N量はA, B, C, D群それぞれ126±83

mg,  $135 \pm 35$ mg,  $691 \pm 78$ mg,  $506 \pm 55$ mgで, AC 群間, AD 群間, BD 群間, CD 群間に統計的に有意差が認められた ( $P < 0.01$ ) (図3). これは術後早期には E/N 比の小さい A 液は, BCD 液に較べ不利であると推察される. 体重増加率と累積 N 量間には正の相関がみられ, N 出納の正への転化後 1~2 日遅れて体重増加がみられた.

### 第3節 血液生化学検査

#### 第1項 血清総蛋白量, アルブミン値 (図4).

血清総蛋白量 (TP) は対照群  $5.0 \pm 0.5$ g/dl ( $n = 5$ ) に対し, 非侵襲下群では A, B, C, D 群それぞれ  $5.6 \pm 0.1$ g/dl,  $6.3 \pm 0.2$ g/dl,  $6 \pm 0.7$ g/dl,  $6.4 \pm 0.3$ g/dl であった. 対照群に比べ B 群 ( $P < 0.01$ ), CD 群 ( $P < 0.05$ ) は有意に高値を示した. 又 BCD 群は A 群に較べ有意に高値を示した ( $P < 0.01$ ).

アルブミン値 (Alb) は対照群  $2.7 \pm 0.1$ g/dl ( $n = 5$ ) に対し, ABCD 群それぞれ  $2.6 \pm 0.1$ g/dl,  $3.1 \pm 0.5$ g/dl,  $3.2 \pm 0.3$ g/dl,  $2.9 \pm 0.1$ g/dl で対照群と TPN 群との間には有意差は認められないが, C, A 群間 ( $P < 0.05$ ), D, A 群間 ( $P < 0.01$ ) には有意差が認められた.

侵襲下群では TP は A, B, C, D 群それぞれ  $5.7 \pm$

$0.5$ g/dl,  $5.5 \pm 0.4$ g/dl,  $6.0 \pm 0.4$ g/dl,  $6.1 \pm 0.2$ g/dl となり非侵襲下群と同じ順位を示した. 対照群との間では C 群 ( $P < 0.05$ ), D 群 ( $P < 0.01$ ) は有意に高値を示している.

又, D 群は B 群に較べ有意差をもって高値を示した ( $P < 0.05$ ).

Alb は A, B, C, D 群それぞれ  $2.9 \pm 0.2$ g/dl,  $2.9 \pm 0.1$ g/dl,  $2.9 \pm 0.1$ g/dl,  $3.2 \pm 0.1$ g/dl であった. 対照群に比べ BC 群 ( $P < 0.05$ ), D 群 ( $P > 0.01$ ) は有意に高値を示し, 相互間で D 群が他群に較べて有意に高値を示した ( $P < 0.01$ ).

#### 第2項 ヘマトクリット値 (図4)

ヘマトリット値 (Ht) は対照群で  $42.2 \pm 3.9\%$  ( $n = 5$ ) にたいして非侵襲下群では, A, B, C, D 群それぞれ,  $39.0 \pm 1.2\%$ ,  $33.0 \pm 2.5\%$ ,  $39.6 \pm 2.9\%$ ,  $33.4 \pm 3.4\%$  で, いずれも対照群より低下している. そして AC 群と D 群間, C 群と B 群間に有意差がみられる ( $P < 0.05$ ). 侵襲下群は A, B, C, D 群それぞれ  $31.6 \pm 2.7\%$ ,  $30.0 \pm 2.3\%$ ,  $31.0 \pm 3.0\%$ ,  $34.0 \pm 1.6\%$  で  $D > B \approx A > C$  となり, 対照群に比べいずれも低下しているが, B 群 ( $P > 0.05$ ), D 群 ( $P < 0.01$ ) は有意に低下している. 相互間では AC 群は D 群に較べ, C 群は B 群に比べ有意に低下している ( $P < 0.05$ ).

非侵襲群と侵襲群間では D 群を除き, 後者は低値

図4

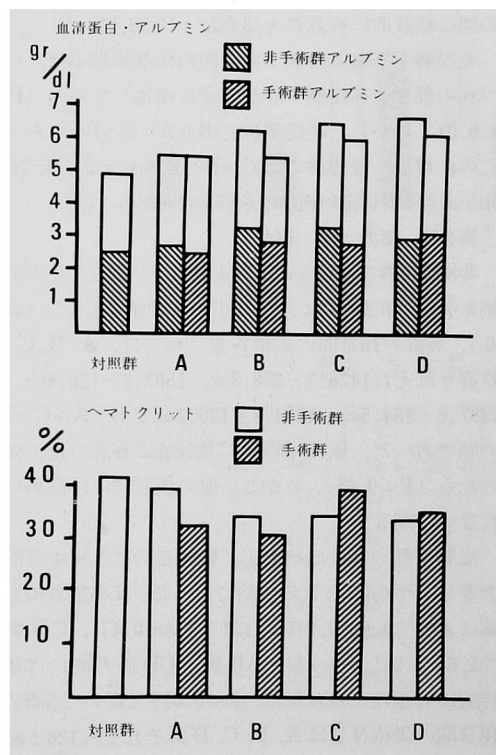
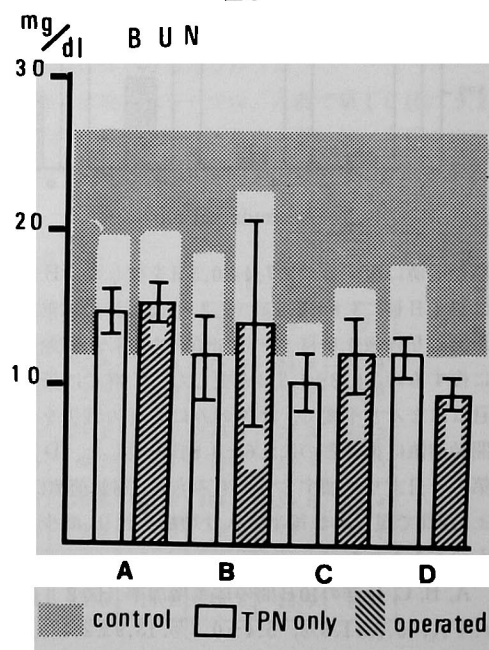


図5



であり、AC群では有意に低下した ( $P < 0.01$ )。

第3項 BUN値 (図5)

投与熱量、アミノ酸の効率を調べる示標としてBUN値を測定した。

対照群  $19.2 \pm 7.3 \text{ mg/dl}$  ( $n=5$ ) にたいし、非侵襲群はA, B, C, D群それぞれ  $14.6 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$ ,  $11.8 \pm 2.6 \text{ mg/dl}$ ,  $10.2 \pm 1.7 \text{ mg/dl}$ ,  $12.0 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$  で、対照群に較べ低値を示す。相互間ではAC群間 ( $P < 0.01$ )、AD群間 ( $P < 0.05$ ) に有意差を認める。侵襲下群ではA, B, C, D群それぞれ  $15.4 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$ ,  $14.0 \pm 6.4 \text{ mg/dl}$ ,  $12.0 \pm 2.4 \text{ mg/dl}$ ,  $9.6 \pm 0.8 \text{ mg/dl}$  となり対照群に較べA群 ( $P < 0.05$ )、D群 ( $P < 0.01$ ) は有意に低下している。各相互間では  $A > B > C > D$  となったが、AC群間 ( $P < 0.05$ )、AD群間 ( $P < 0.01$ ) に有意差を認めた。非侵襲下、侵襲下群間ではD群で侵襲下群が低値を示す ( $P < 0.05$ )。

第3項 S-GOT, S-GPT, アルカリフォスファターゼ (図6)

S-GOTは対照群で  $76.0 \pm 27.6$  ( $n=5$ ) にたいし非侵襲下群ではA, B, C, D群それぞれ  $134.0 \pm 22.3$ ,  $125.0 \pm 41.4$ ,  $98.0 \pm 17.7$ ,  $184.0 \pm 10.3$  で対照群に較べAD群は有意に高値を示した ( $P < 0.05$ )。ABC群間では有意差は認められない。侵襲下群ではA, B, C, D群それぞれ  $54.0 \pm 8.3$ ,  $98.0 \pm 47.5$ ,  $98.6 \pm 28.2$ ,  $71.2 \pm 12.0$  であった。相互間でAC群間に有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。

S-GPTは対照群  $12.2 \pm 2.6$  ( $n=5$ ) にたいし、非侵襲下群ではA, B, C, D群それぞれ  $11.0 \pm 0.3$ ,  $21.2 \pm 6.8$ ,  $14.3 \pm 2.9$ ,  $22.2 \pm 5.2$  で  $D \geq B > A > C$  となり、対照群とD群との間に有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。しかし相互間では有意差は認めなかった。侵襲下群ではA, B, C, D群それぞれ  $12.8 \pm 4.8$ ,  $20.4 \pm 13.6$ ,  $14.6 \pm 9.0$ ,  $14.8 \pm 4.1$  であった。

侵襲下群と非侵襲下群相互間には有意差は認めなかった。

アルカリフォスファターゼ (ALP)は対照群で  $19.2 \pm 7.3$  ( $n=5$ ) に対し非侵襲下群ではA, B, C, D群それぞれ  $4.0 \pm 0.3$ ,  $3.2 \pm 1.4$ ,  $5.0 \pm 0.7$ ,  $4.9 \pm 2.0$  といずれも有意に低下している ( $P < 0.01$ )。侵襲下群ではA, B, C, D群それぞれ  $4.1 \pm 1.0$ ,  $6.2 \pm 2.0$ ,  $9.2 \pm 2.8$ ,  $4.4 \pm 0.8$  で対照群に較べいずれも低値を示した。各群間ではAC群間 ( $P < 0.05$ )、AD群間 ( $P < 0.01$ ) に有意差を認めた。

第4節 血中アミノ酸分析

第1項 血中アミノ酸パターン

非侵襲下群のアミノ酸濃度 (表8, 図7) は対照群 ( $n=5$ ) と比較してA群では、必須アミノ酸でVal ( $P < 0.01$ )、Leu Ileの分枝アミノ酸が低下し、Thr ( $P < 0.05$ )の上昇が認められる。非必須アミノ酸ではSer ( $P < 0.05$ )、Gly ( $P < 0.01$ )の上昇を認めた。

B群では必須アミノ酸でThr ( $P > 0.01$ )、Phe ( $P < 0.05$ )の上昇を認め、非必須アミノ酸でHis Arg,

図6

GOT GPT ALP

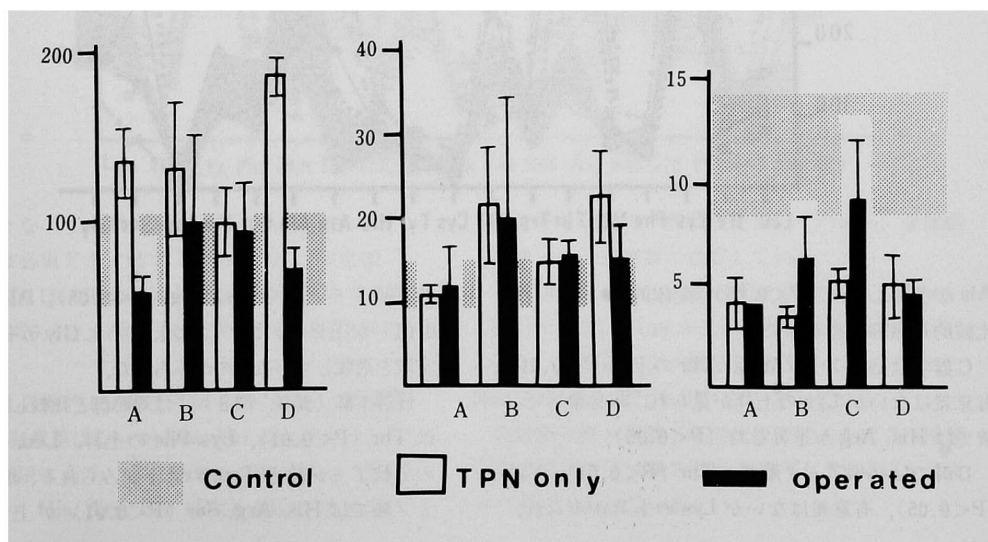
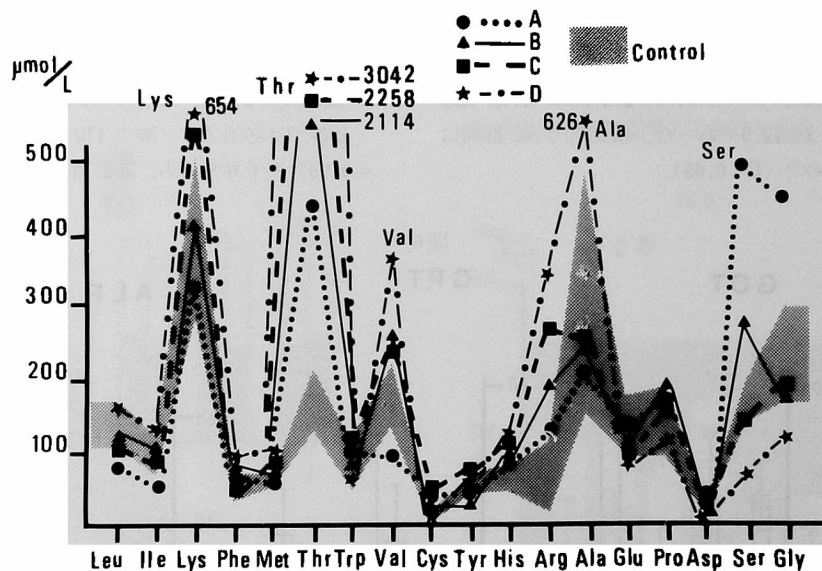


表 8 血清中遊離アミノ酸濃度 (非手術群)  $\bar{X} \pm SD$   $\mu\text{mol/dl}$ 

	対照群 (n=5)	A 群 (n=5)	B 群 (n=5)	C 群 (n=5)	D 群 (n=5)
Leu.	13. $\pm$ 2.4	8.1 $\pm$ 2.5	11.5 $\pm$ 2.5	10.5 $\pm$ 4.1	15.2 $\pm$ 4.8
Ile.	8. $\pm$ 1.3	5.5 $\pm$ 1.6	10.0 $\pm$ 1.4	9.3 $\pm$ 3.2	13.6 $\pm$ 3.9
Lys.	43. $\pm$ 13.1	32.5 $\pm$ 11.0	41.8 $\pm$ 13.4	53.2 $\pm$ 15.8	65.4 $\pm$ 10.9
Phe.	5. $\pm$ 1.0	6.5 $\pm$ 3.0	7.3 $\pm$ 1.5	6.4 $\pm$ 1.3	8.2 $\pm$ 1.3
Met.	5. $\pm$ 0.7	6.1 $\pm$ 1.6	6.7 $\pm$ 1.1	7.8 $\pm$ 2.2	9.6 $\pm$ 1.4
Thr.	15. $\pm$ 2.6	44.2 $\pm$ 8.8	211.4 $\pm$ 66.1	225.8 $\pm$ 111.6	304.2 $\pm$ 92.1
Trp.	8. $\pm$ 4.1	10.5 $\pm$ 1.2	7.8 $\pm$ 3.5	11.9 $\pm$ 3.8	5.4 $\pm$ 0.6
Val.	17. $\pm$ 3.2	9.4 $\pm$ 3.0	25.1 $\pm$ 3.7	23.0 $\pm$ 7.4	36.3 $\pm$ 8.4
Cys.	0. $\pm$ 0.5	3.4 $\pm$ 2.1	3.0 $\pm$ 1.3	3.4 $\pm$ 0.7	2.5 $\pm$ 0.7
Tyr.	4. $\pm$ 0.7	4.9 $\pm$ 1.6	4.6 $\pm$ 2.0	5.5 $\pm$ 2.3	5.1 $\pm$ 0.9
His.	5. $\pm$ 0.8	8.9 $\pm$ 2.0	9.6 $\pm$ 2.0	10.0 $\pm$ 2.3	10.9 $\pm$ 2.2
Arg.	6. $\pm$ 4.4	12.4 $\pm$ 3.7	18.7 $\pm$ 3.8	25.9 $\pm$ 9.0	33.8 $\pm$ 8.9
Ala.	21. $\pm$ 5.3	20.6 $\pm$ 16.3	24.4 $\pm$ 5.8	24.4 $\pm$ 5.8	62.6 $\pm$ 15.1
Glu.	10. $\pm$ 2.3	13.0 $\pm$ 5.7	12.1 $\pm$ 1.7	9.7 $\pm$ 4.1	9.5 $\pm$ 0.8
Pro.	12. $\pm$ 3.2	17.8 $\pm$ 5.6	18.9 $\pm$ 4.3	15.1 $\pm$ 1.6	10.9 $\pm$ 1.4
Asp.	1. $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 1.0	1.7 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.5
Ser.	14. $\pm$ 2.0	48.8 $\pm$ 13.3	27.1 $\pm$ 12.7	14.3 $\pm$ 5.2	6.7 $\pm$ 1.0
Gly.	18. $\pm$ 4.1	44.5 $\pm$ 7.5	17.9 $\pm$ 1.8	18.2 $\pm$ 8.0	11.6 $\pm$ 2.7

図 7 Amino acid concentration in plasma (TPN only)



Alaが上昇したが ( $P < 0.05$ ), 全体的なパターンは比較的対照群に近かった。

C群では必須アミノ酸で, Thrの上昇 ( $P < 0.01$ ), 有意差はないが Lysの上昇が見られ, 非必須アミノ酸では His, Argが上昇した ( $P < 0.05$ ).

D群では必須アミノ酸で, Thr ( $P < 0.01$ ), Val ( $P < 0.05$ ), 有意差はないが Lysの上昇がみられ,

非必須アミノ酸で His, Arg ( $P < 0.05$ ), Ala ( $P < 0.01$ )が上昇し, Ser ( $P < 0.01$ )と Glyが低下し正常域を逸脱しているのがみられた。

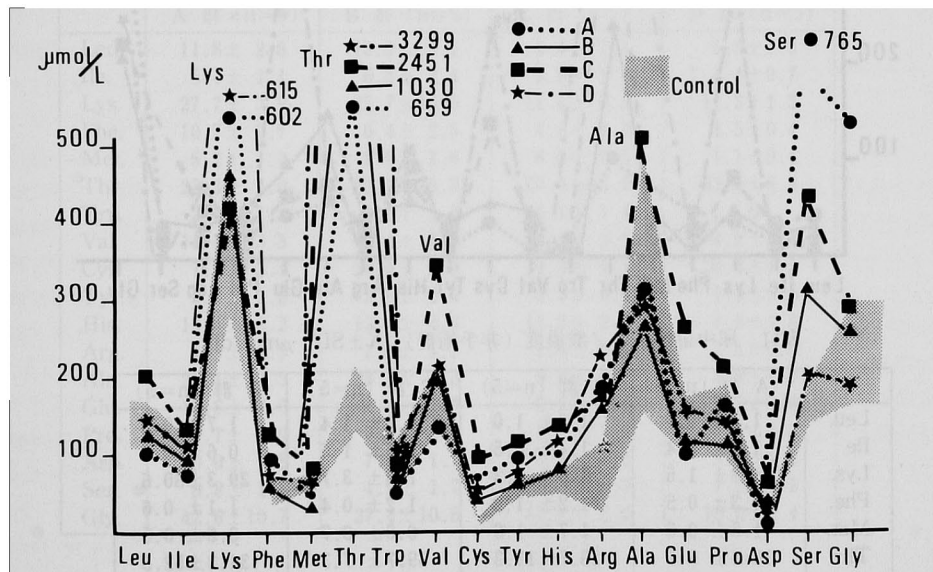
侵襲下群 (表9, 図8) では対照群と比較し, A群では Thr ( $P < 0.01$ ), Lys Pheの上昇, Leu, Ile, Valの分枝アミノ酸と Trp.の低下がみられる. 非必須アミノ酸では His, Arg, Ser ( $P < 0.01$ )が上昇し,



表9 血清中遊離アミノ酸濃度(手術群)  $\bar{X}$  SD  $\mu\text{mol/dl}$

	対照群 (n=5)	A 群 (n=5)	B 群 (n=5)	C 群 (n=5)	D 群 (n=5)
Leu.	13.8 ± 2.4	10.8 ± 1.7	13.5 ± 4.0	20.0 ± 8.8	14.2 ± 3.2
Ile.	8.5 ± 1.3	7.5 ± 0.9	9.3 ± 2.1	12.9 ± 4.9	11.3 ± 2.9
Lys.	43.3 ± 13.1	60.2 ± 8.9	46.2 ± 7.8	46.2 ± 12.5	61.5 ± 5.5
Phe.	5.3 ± 1.0	7.9 ± 1.0	6.8 ± 1.2	12.4 ± 4.9	7.5 ± 0.8
Met.	5.0 ± 0.7	4.6 ± 0.1	4.3 ± 0.7	6.1 ± 2.1	5.6 ± 0.9
Thr.	15.8 ± 2.6	65.9 ± 29.3	103.0 ± 42.0	245.1 ± 142.5	329.9 ± 112.2
Trp.	8.2 ± 4.1	5.6 ± 1.1	5.9 ± 1.5	2.2 ± 2.0	6.9 ± 2.9
Val.	17.6 ± 3.2	13.3 ± 2.5	19.0 ± 5.3	34.4 ± 10.0	23.3 ± 5.3
Cys.	0.7 ± 0.5	6.5 ± 1.5	5.5 ± 0.6	8.5 ± 2.5	6.4 ± 1.7
Tyr.	4.9 ± 0.7	8.2 ± 1.9	6.0 ± 1.0	11.6 ± 4.6	6.4 ± 0.6
His.	5.1 ± 0.8	9.7 ± 2.2	7.8 ± 1.6	11.6 ± 3.9	10.6 ± 1.8
Arg.	6.1 ± 4.4	17.8 ± 2.4	16.8 ± 4.6	17.0 ± 7.4	22.8 ± 1.6
Ala.	21.8 ± 5.3	30.8 ± 7.4	26.1 ± 2.9	51.6 ± 27.0	30.5 ± 4.6
Glu.	10.8 ± 2.3	11.1 ± 2.8	11.1 ± 2.4	25.8 ± 15.2	15.0 ± 3.2
Pro.	12.7 ± 3.2	15.7 ± 2.3	11.7 ± 2.5	21.2 ± 8.0	14.1 ± 2.5
Asp.	1.6 ± 0.3	2.0 ± 0.3	2.4 ± 1.0	5.1 ± 3.6	2.2 ± 0.7
Ser.	14.2 ± 2.0	76.5 ± 35.8	31.2 ± 5.9	43.4 ± 18.5	20.0 ± 2.8
Gly.	18.2 ± 4.1	55.6 ± 18.2	25.5 ± 5.3	28.4 ± 15.9	18.9 ± 3.6

図8 Amino acid concentration in plasma (operated group)



glucogenic なアミノ酸の上昇がみられた。

B 群では必須アミノ酸で Thr が上昇 ( $P < 0.01$ ) している他はほぼ正常域にあるが、非必須アミノ酸で Cys ( $P < 0.01$ ), Arg, Ser ( $P < 0.05$ ) が上昇している。

C 群では必須アミノ酸で Thr ( $P < 0.01$ ), Phe ( $P < 0.05$ ), 有意差はないが Leu, Val の上昇をはじめ正常域の上限にあり、非必須アミノ酸で Cys ( $P < 0.01$ ), Tyr, His, Arg, Ser ( $P < 0.05$ ) が上昇し、

必須、非必須アミノ酸共に上昇しているが、全体的なパターンは対照群に近似している。

D 群では必須アミノ酸で Thr ( $P < 0.01$ ), Phe, Val ( $P < 0.05$ ), Lys が上昇しているほかは正常域にあるが、非必須アミノ酸で Cys ( $P < 0.01$ ), Tyr, His, Arg, Ser ( $P < 0.05$ ) が上昇している。

非侵襲下群と侵襲下群の比較では、A 群では侵襲下群で必須アミノ酸で Trp が低下しているほかはすべて軽度上昇している。

表10 血中アミノ酸のE/Nの比較

	対 照 群	1.53±0.13
A	非手術群	手術-群
B	0.87 ± 0.04	0.87 ± 0.13
C	2.01 ± 0.25	1.61 ± 0.13
D	2.64 ± 0.61	1.88 ± 0.51
D	3.53 ± 0.57	3.34 ± 0.91

第2項 血中アミノ酸のE/N (表10)

血中アミノ酸のE/N比は対照群1.53±0.13に対し、非侵襲下群ではA群は0.87±0.04で有意に低下し(P<0.01), CD群は、2.64±0.61, 3.53±0.57と有意に上昇した(P<0.05)。又、A群とBCD群間(P<0.01), B群とD群間(P<0.05)に有意差を認めた。A群の低下はSer Glyの上昇, Valの低下によるものである。CD群の上昇はThrの高値による。侵襲下群でも同様の傾向を示し、投与アミノ酸のE/N比を反映しているが対照群に較べ、A群は0.87±0.13

図9 Amino acid concentration in urine (TPN only)

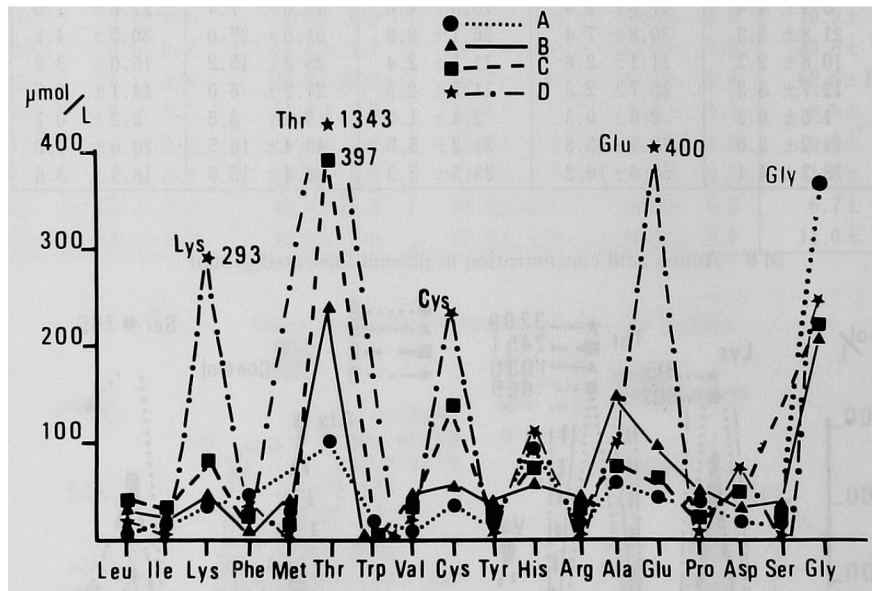


表11 尿中遊離アミノ酸濃度 (非手術群)  $\bar{X} \pm SD$   $\mu\text{mol/dl}$

	A 群 (n=5)	B 群 (n=5)	C 群 (n=5)	D 群 (n=5)
Leu.	1.2± 0.9	1.8± 1.0	1.8± 1.4	1.7± 0.8
Ile.	1.2± 0.4	1.4± 0.5	1.8± 1.5	0.6± 0.2
Lys.	4.8± 1.5	4.9± 2.3	7.5± 3.7	29.3±30.6
Phe.	1.3± 0.5	1.2± 1.2	1.2± 0.4	1.1± 0.6
Met.	1.5± 0.3	1.7± 1.6	0.8± 0.7	0.8± 0.5
Thr.	10.8± 3.2	23.7±15.3	39.7± 7.3	134.3±52.3
Trp.	0.6± 1.1	0	0	0
Val.	1.2± 0.4	3.5± 1.9	2.7± 2.2	1.3± 0.8
Cys.	3.6± 0.9	5.2± 0.7	3.4± 8.9	23.6±21.9
Tyr.	0.6± 0.3	1.2± 1.0	0.9± 0.4	0.4± 0.2
His.	8.7± 0.7	6.5± 2.5	7.2± 1.6	10.9± 1.6
Arg.	0.7± 0.3	11.7± 2.1	1.4± 1.4	0.5± 0.6
Ala.	6.5± 1.9	14.3± 5.9	7.1± 3.7	9.6± 4.6
Glu.	4.0± 1.1	9.0± 4.8	6.1± 4.4	40.0±40.5
Pro.	3.5± 0.8	3.5± 2.1	2.4± 1.4	1.4± 1.3
Asp.	3.4± 0.2	4.2± 1.3	4.6± 1.1	7.2± 0.9
Ser.	1.2± 0.6	3.0± 4.0	2.5± 1.4	0.7± 0.5
Gly.	36.5±10.1	21.2± 6.2	22.2± 4.0	24.4± 6.4

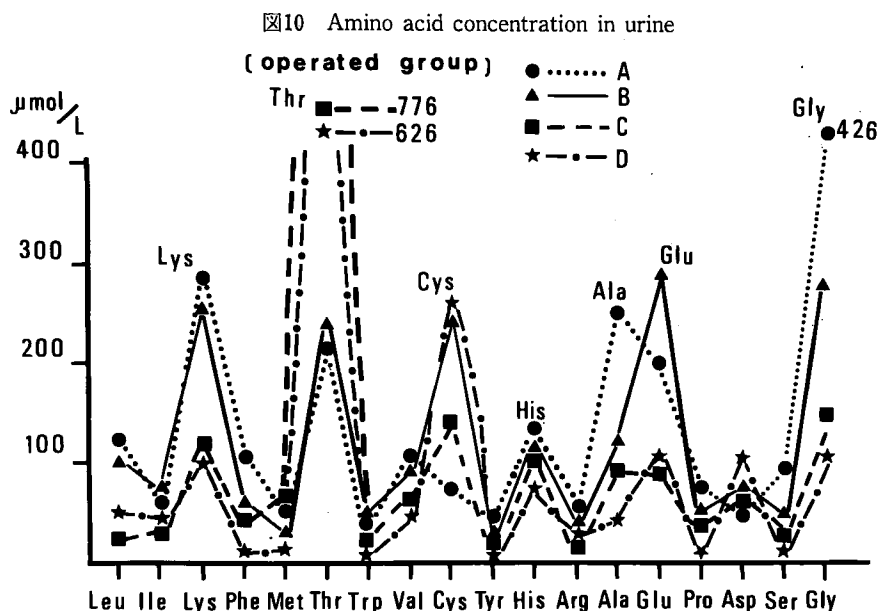


表12 尿中遊離アミノ酸濃度 (手術群)  $\bar{X} \pm SD$   $\mu\text{mol/dl}$

	A 群 (n=5)	B 群 (n=5)	C 群 (n=5)	D 群 (n=5)
Leu.	11.8 ± 2.8	10.0 ± 3.1	2.4 ± 1.1	5.0 ± 1.5
Ile.	5.4 ± 1.1	6.3 ± 2.4	3.9 ± 1.7	4.4 ± 0.7
Lys.	27.7 ± 3.9	25.7 ± 10.0	11.4 ± 2.9	11.3 ± 1.5
Phe.	10.7 ± 0.7	6.4 ± 2.5	4.6 ± 1.3	1.5 ± 0.4
Met.	6.2 ± 1.3	2.9 ± 1.6	6.0 ± 5.5	1.1 ± 0.4
Thr.	22.3 ± 4.0	23.7 ± 6.3	77.6 ± 12.7	62.6 ± 6.8
Trp.	2.5 ± 1.3	3.3 ± 1.2	1.1 ± 1.4	0
Val.	11.4 ± 3.3	8.4 ± 1.5	6.4 ± 2.4	4.8 ± 1.4
Cys.	7.1 ± 3.4	24.8 ± 2.9	14.3 ± 2.1	26.3 ± 4.2
Tyr.	3.9 ± 2.8	3.6 ± 2.4	1.1 ± 0.6	1.0 ± 0.5
His.	13.4 ± 3.3	12.1 ± 4.9	11.2 ± 2.6	7.8 ± 1.8
Arg.	4.5 ± 1.5	2.6 ± 1.3	1.6 ± 0.9	2.1 ± 0.8
Ala.	25.1 ± 3.5	28.2 ± 5.3	9.4 ± 3.9	4.3 ± 1.2
Glu.	19.8 ± 4.8	4.0 ± 9.9	9.5 ± 1.6	9.7 ± 3.0
Pro.	7.1 ± 1.9	7.9 ± 2.8	3.2 ± 2.7	1.1 ± 1.3
Asp.	5.0 ± 1.5	7.0 ± 1.7	5.4 ± 1.1	9.8 ± 4.5
Ser.	8.8 ± 1.5	4.9 ± 1.7	2.1 ± 0.7	1.5 ± 0.8
Gly.	42.6 ± 10.7	27.4 ± 10.6	15.1 ± 2.0	10.9 ± 2.4

で有意に低下し ( $P < 0.05$ ), D群は $3.34 \pm 0.91$ で有意に上昇している ( $P < 0.05$ ), ABCD群間ではA群とBCD群間に有意差があり ( $P < 0.01$ ), BD群間, CD群間にも有意差を認める ( $P < 0.05$ ), A群の低下は分枝アミノ酸の低下と非必須アミノ酸の上昇による。D群の上昇はThrの異常高値とLysの上昇によるものである。

非侵襲下群と侵襲下群の比較では, 侵襲下群でA群を除いて低値をとり, B群では低下している。

### 第5節 尿中アミノ酸分析

#### 第1項 尿中アミノ酸パターン

尿中アミノ酸濃度は注入アミノ酸の利用度を調べる目安として大切であるが個体により尿量が異なるので一定の傾向を示しているにすぎない。したがって本項は有意差計算は省略した。

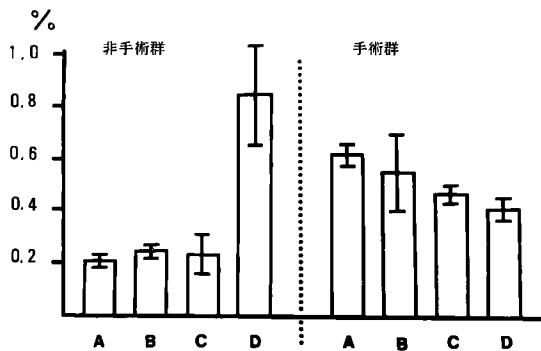
非侵襲下群 (図9, 表11) では4群ともほぼ同じパターンを示したが, D群でLys, Thrの排出がめだち, Thrの排出増加はBC群でも認められた。Cys

の排出増加がBD群で、Glyの排出増加がA群で、Gluの排出増加がD群でみられた。これらは注入アミノ酸液中に多量に含まれていたものである。

侵襲下群では(図10, 表12) Lysの排出増加がA B群で、Thrの排出増加がCD群で、CysはBD群、AlaはA群で排出増加し、GluはAB群、GlyはA群で増加している。侵襲下群でも注入アミノ酸液のパターンを反映しているが、A群で比較的液中濃度が低値を示していた分枝アミノ酸は、注入アミノ酸液中の濃度が他群より低いにもかかわらず排泄量が多い。

#### 第2項 アミノ酸尿中排泄率(図11)

図11 アミノ酸尿中排泄率



10日目の尿アミノグラムと尿量より、尿中排泄総アミノ酸量を計算し、注入アミノ酸量で除し注入アミノ酸の尿中排泄率を計算した。非侵襲下群ではA BCD群それぞれ0.20±0.02%, 0.24±0.02%, 0.23±0.07%, 0.81±0.19%となり、D群とA B C群間に有意差を認めた。

侵襲下群では、ABCD群それぞれ0.61±0.04%, 0.54±0.15%, 0.45±0.03%, 0.40±0.04%となりA群とCD群間に有意差が認められた。

侵襲下群と非侵襲下群の各グループ間では、ABC群では侵襲下群の方が有意に多く排出され(P<0.01)、逆にD群では有意に少なかった。両群共尿中排泄率は0.44%と僅少である。

#### 考 案

経口的に食物を与えられたとき消化管と肝臓は高濃度なアミノ酸が供給されても、Bufferとして働き高窒素血症にはならない。しかし非経口的に強制注入されるTPNでは正常なアミノ酸パターンと異なる事がありうる。多量の窒素源の供給が必要とされるTPNでは、組成に任意性のある結晶アミノ酸混合液がどのようなものが理想的であるかは興味のあることである。現在我国で市販されているものは古くは1957年FAO暫定基準によるもの<sup>13)</sup>、1956年Merck IndexによるVuj-N処方によるもの、そして1963年FAO/WHO比較基準によるもの<sup>14)</sup>などである。FAO暫定基準はRoseの<sup>15)</sup>必要量パターン等を参考に当時の食品分析値に関する知見にもとづいて比較基準蛋白質を設定するという方法がとられたが暫定基準に終わった。これにもとづいた結晶アミノ酸液では、必須アミノ酸に重点がおかれ、E/N比約2となっている。しかし、その後の研究でこのパターンでは不足するものがあることがわかり、1963年蛋白質必要量に関するFAO/WHO専門委員会では、蛋白質栄養価の判定に用いる化学価は必須アミノ酸総量に対する個々の必須アミノ酸の比較(A/E比)を基礎として算出すべきであるとした。そして同委員会ではアミノ酸輸液剤としては、必須アミノ酸は人乳又は、鶏卵パターンが良くE/N比は約1が良いとした。しかし、人乳、鶏卵のパターンも報告者によりまちまちであり、実際にA/E比をもって蛋白質の栄養価を

表13 PROVISIONAL AMINO ACID SCORING PATTERN

Amino acid	Suggested level	
	mg per g of protein	mg per g of nitrogen
Isoleucine	40	250
Leucine	70	440
Lysine	55	340
Methionine + cystine	35	220
Phenylalanine + tyrosine	60	380
Threonine	40	250
Tryptophan	10	60
Valine	50	310
Total	360	2250

評点することは不可能である。そして1973年の蛋白質必要量に関するFAO/WHO合同専門委員会<sup>16)</sup>では、アミノ酸価(amino acid score)という考えかたになり、amino acid scoreing methodにより必須アミノ酸に関する一応の暫定パターンが出された(表13)。しかし、同委員会はより良い情報が入ったらこのパターンも修正されるべきであるとした。この事は換言すれば、化学評価法(chemical scoreing method)は蛋白質の必要量の有力な手段には変りはないが、適確な基準パターンがいまだ確立していないことを意味している。このようなアミノ酸組成の状況の中で、今回アミノ酸輸液検討会では、TPNにより適したアミノ酸パターンはいかなるものかをさぐるため、新組成アミノ酸混合液を試作した。このアミノ酸液の特色は、1)必須アミノ酸の混合比はできるだけ同じものとし、そのパターンは1973年の暫定パターンによった。2)E/N比を1, 2, 3の3種とした。3)非必須アミノ酸パターンは人乳及び1963年FAO/WHOのパターンを参考にした。4)高クロール性アチドーシス<sup>16)17)</sup>を防ぐ目的でH<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>をできるだけ少くする。このためArg, Hisはベースのものを用い、Lysのみを塩酸塩とした。したがってCl<sup>-</sup>濃度は6~7mEq/dlと低くおさえられた。5)濃度は3者共10%とした。6)個々のアミノ酸については、肝での代謝が比較的少いとされている分枝アミノ酸については、術後の肝機能の一時的な低下、小児、老人の肝酵素の不全を考慮してこれを増量し、A/E比で500~530とした<sup>19)20)</sup>。含硫アミノ酸については肝機能低下時に有害とされており<sup>21)22)</sup>、小児の脳組織にも有害とされているMetについてはその量をできるだけ少くした<sup>23)</sup>。しかしCysは増量して含硫アミノ酸のA/E比を76~93とした。(しかしCysの溶解度の問題よりMetは計画には減量させることができなかった。)芳香族アミノ酸については、小児ではPhenylalanine hydroxylating systemの未発達なことよりPheを減量した<sup>24)</sup>。芳香族アミノ酸のA/E比は80~107となった。Arg, Hisは従来の量を維持し、Gly, Asp, GluについてはAsp, Gluは脳毒性の問題があり<sup>25)</sup>、Glyも高アンモニア血症の問題があるのでこれらの量と減量した<sup>26)</sup>。以上のような特性を強調しつつ、E/N 1, 2, 3の3種類のアミノ酸混合液が試作された。

個々のアミノ酸混合液の特色は、E/N比1.16のB液では、準必須アミノ酸であるCys, Tyrを多くし、Glyを少なくしてある。E/N比3.20のD液は分枝ア

ミノ酸を最大限にとり、Pheの減量も最小限とし、必須アミノ酸の量を多くするためThrを多量に含有させ、非必須アミノ酸ではAsp, Ser, Glyを含まないようにし、Gluも極力少なくしている。E/N比2.10のC液ではB D液の中間の組成となっている。以上の3種類のアミノ酸に1963年FAO/WHO基準で人乳パターンのE/N比0.85のA液を加え、非手術群および手術侵襲群のラットにTPNを行い、体重変化、窒素出納、血液化学検査及び血液、尿中のアミノグラムよりそれぞれの効果を比較した。

体重変化：静脈内に投与されたアミノ酸が利用されたかどうかはN平衡と体重変化により確認される。小児では身体の生長を併いながら正のN出納が得られる<sup>27)28)</sup>。本実験にさきだち著者は、幼若ラットの発育に必要な栄養補給量を検討した結果、幼若ラットにTPNを行うとき発育に必要な補給量は、350 Cal/kg/日、アミノ酸11gとなった。これは曾田<sup>11)</sup>、溝淵<sup>12)</sup>の値と一致する。体重200g前後のラットの熱代謝量は135~155 Cal/kg/日とされている<sup>29)</sup>。諸家のラットへのTPNで投与カロリー量の報告は、宗田<sup>30)</sup>は200 Cal、蛋白7gで体重を維持し、正のN平衡を得られ、横山<sup>31)</sup>は240 Cal、蛋白9gでは体重増加は認められなかった、Silvis<sup>32)</sup>の360 Cal、Sitren<sup>33)</sup>の240 Cal等である。これらは装着によるメタボリックゲージ内での拘束によるストレスの程度が最も大きな因子を占めている。予備実験での体重増加の検討では、カニューレーションによる侵襲は比較的少なく、メタボリックゲージ内で拘束されることによるストレスの方が大きく、固形食を与えた場合には摂食量も低下した。E/N比の面よりラットの成長をよく促がすのは経口摂取実験ではStucki<sup>34)</sup>はE/N比1~4、Young<sup>35)</sup>は1~2.7と幅がある。しかし、TPNの場合にはかなりE/N比に対し鋭敏になる事は想像される。

非手術群の体重増加率はB>A>C>Dとなり、BD間に有意差が認められる(P<0.05)。E/N比が1に近いものが最も良い体重増加を示し、E/N比3のものは体重増加が少ない。これは少くともラットでは、非必須アミノ酸がある程度必要なものか、組成上E/N比3のものに問題があるかも知れない。

手術群の体重増加率はC>D>B>AでA群とCD群間に有意差を認めた(P<0.01)。A群では第1日目の体重減少が9.2±0.7gと他群に較べ有意に大きく(P<0.01)、C, D群ではほとんど減少しなかった。術後第1日目には予定量の50%しか注入しないにも

かわらず体重減少がほとんどないのは、腸運動が開始されておらず排便がなかったこと、術前の軽度の飢餓、術中の出血等による脱水が TPN によっておこなわれたものであろう。しかし、10日間の体重増加率より、術後の TPN では E/N 比がより大きいものが効果的である事を示しており、術後早期の異化期では必須アミノ酸の方がより利用されていることを示す。

N 出納：投与された蛋白質（アミノ酸）が利用されたかどうかを調べる手段、アミノ酸配合剤の生物学的価値を決定する手段に本法は古くより用いられてきた。TPN の開発以来、Wilmore<sup>36)</sup>、Dudrick<sup>1)2)</sup>、Wretling<sup>3)</sup> らも正の N 出納が得られることをもって成功の基準にしている。

最近 TPN によって、より良い N 出納を得るために投与カロリー量に対する N 投与量 (Cal/N 比) とともにアミノ酸組成も問題になっている。そして TPN のアミノ酸の E/N 比は大きいものが良い N 出納を示すという報告もみられ、少なくとも小児では E/N 比が大きいものの方が良いとの報告がある<sup>37)38)39)</sup>、本実験の非手術群では初日よりかなり強い正の出納を示し、累積 N 量は  $B > A < C > D$  となり、BD 群間に有意差を示し ( $P < 0.05$ )、E/N 比 1 前後のものが良好であった。これは体重増加率に一致する。

侵襲後については Cuthbertson<sup>40)</sup> が骨折等の侵襲後尿中 N 排泄が増加することを発見して以来、侵襲と生体内代謝に関する多くの研究がなされ、Moor<sup>41)</sup> は術後早期の N 排泄量の増加に対しては、経口的、経静脈的にいくら N 補給を行っても無意味であるとした。しかし TPN の発達と共に本法が術後早期より蛋白保持に有利であり、手術後正の N 出納が可能である報告は多い<sup>42)43)</sup>。著者の実験で手術群では累積 N 量は  $C > D > B > A$  となり E/N 比 0.85 の A 群が劣った。この傾向は TPN 開始後の N 出納の負の期間の長短により主に左右され、CD 群の負の期間に比し、AB 群のそれは延長している。体蛋白代謝が総合的に具現される N 出納では、術後の TPN の成功は、これが正に転ずるのが早いのが特徴である<sup>44)</sup>。術後は異化が亢進する反面、蛋白合成能もかなりあり、利用されやすい十分な熱量と、蛋白合成されやすい適量のアミノ酸の投与がその成功の鍵である。本実験で術後のアミノ酸としては E/N 比の面からは 2 以上が望ましいと考えられる。

血液化学検査：血漿蛋白濃度は血漿蛋白量の増減を意味し栄養状態の指標の一つになる<sup>45)</sup>、しかし、

その増加が脱水による血液濃縮によることもあるので、脱水のない状態で判定する必要がある。十分なカロリー投与下では、アミノ酸は肝での蛋白合成を促進し、筋蛋白の異化を抑制し、血漿アルブミン濃度を高めると言われている<sup>46)</sup>。しかし術後では N 出納や、体重維持より遅れて上昇する<sup>48)</sup>。本実験では総蛋白量、アルブミン値は対照群より上昇している。手術群では非手術群より低下しているが、総蛋白量、アルブミン値共に E/N 比が大きいものの方が高値を示した。

BUN は腎機能が正常であれば、蛋白異化の亢進、食餌中の蛋白質の質、量等により変化する。BUN と尿中排泄総 N 量との間には投与 N 量が一定であれば逆の相関が生じる<sup>47)</sup>。しかし本実験では BUN と異積 N 量の間に関連関係はみられなかったが、いづれも低値を示し、投与アミノ酸は良く利用されていると推測された。

TPN 施行中に肝機能障害が認められることがある。これらの原因は明らかでなくアミノ酸、グルコース、脂肪の肝毒性、栄養素負荷による酵素誘導、又生体の生理的な適応現象である等の説がある<sup>48-52)</sup>。本実験でも非手術群の AD 群に GOT の上昇を認めたが、GPT の上昇はなく ALP は低下している。これらより少くとも胆汁うっ滞はなかったと思われる。

血中アミノ酸分析：一定の速度で持続的な注入が行われる TPN では、その血漿中アミノ酸パターンは注入アミノ酸の組成を反映する。しかし、投与アミノ酸の生体反応をみるにはアミノグラムは適している。アミノ酸パターンの正常範囲の判定に著者は健常ラットのものをもちいた。Schönheyser<sup>53)</sup> は腹部手術後の患者の血漿アミノ酸濃度の変動を経日的に追究し、その変動のしかたにより 4 種にわけた。即ち、Leu, Ile, Val, Cys, Lys は術直後低下し、その後急激に上昇する。Ala, His は術後徐々に低下し、5 日以後上昇しはじめる。Phe, Met は術後より上昇し 3-5 日後より徐々に低下しはじめる。Arg, Ala, Gly, Glu, Ser, Asp, Thr, Pro は術後急激に低下し、以後徐々に上昇し 1 週間で術前値にもどる。術後分枝アミノ酸が急激に上昇するのは手術による筋崩壊のためであり<sup>54)56)</sup>、この時期に十分な熱量を与えればインスリン値は上昇し、筋への分枝アミノ酸の取り込みを促し<sup>55)</sup>、又分枝アミノ酸の投与はアミノ酸の異常排泄を抑制して、Ala, Glu を合成し、筋や汗、腎、腸管にエネルギーを与える<sup>20)</sup>。このよう異化期に分枝アミノ酸を与えるのは理にかなっていると思われる。

Freund<sup>5)</sup>はアミノ酸組成の35%を分枝アミノ酸にしたもので良い結果を得ている。C液では36%の分枝アミノ酸を含んでおり、20%のA液では、非侵襲下群、侵襲下群共にこれら分枝アミノ酸の低下をみる。42%含んでいるD群ではValの上昇がみられる。分枝アミノ酸は35%前後含まれていても良く利用される。一方肝外ではほとんど代謝されないPhe、Met等は術後の肝機能が低下している時期には血中濃度が上昇する。Pheは肝でhydroxylateされTyrになるが小児ではこのsystemが未発達なため<sup>57)</sup>、又術後代謝上のストレスをうけている時はこの経路は制限されて血中のPheの上昇、Tyrの下降がおこり、Phe/Tyr比は上昇する。この関係は強度の侵襲後には1週間持続されると言われる<sup>9)</sup>。BCD液ではPhe濃度を低下させ、Tyr濃度を上げている。A液ではPhe/Tyr比は16.8であるのに対し、BCD液では6.5、5.2、6.1となっている。しかし血中アミノグラムでは、手術群、非手術群共Phe/Tyr比は対照群と同じく1前後である。本実験のアミノグラムは術後10日目のものであり、侵襲の影響が少なくなって、Pheの代謝が正常化しているものと考えられる。Metは肝で、transulfateされCysになるが、小児ではCystionaseの不活により<sup>22)</sup>、又術後や肝機能不全時にも制限されMet/Cys比は上昇する<sup>9)</sup>。

A液ではMet/Cys比は19であるのに対し、BCD液はそれぞれ、2.3、2.8、1.4とCys量を増加させてある。対照群の血中アミノ酸のMet/Cys比は7.1であるのに対し、TPNを行ったものはいずれも1以下と低下している。ラットの対照群のCys濃度が低いことを考慮にいれても十分な熱量が与えられ、体重増加と正のN出納がおこっている10日目には、蛋白合成の第一次制限因子である含硫アミノ酸の代謝の正常化が行われていると考えられる。常に高値を示したThrはラットにとって必須で、その欠乏は最も大きく生長を左右させると言われる。これはThrの欠乏による生体の節約反応がおこらないためである<sup>56)</sup>。一方Thrは少量投与している時はその摂取量に応じて利用度は上昇するが、利用度を越えて投与されると利用されなくなり、血中濃度が急激に上昇する<sup>35)</sup>。Thrの毒性についての報告はないが、この様な性質のThrの含有量を大きくすることは望ましくない。Glu、Aspはいずれも上昇しない、しかしGlyは手術群、非手術群共にその含有量の多いA群で有意に上昇しており減量する事が望ましい。以上より、非手術群ではE/N比1.16のB群が最も対照に近づく

が、侵襲下群ではE/N 2.10のC群が良好なパターンを示し、非侵襲群で大きな乱れを生じたE/N比3.20のD群も乱れが少なくなる。

血中アミノ酸のE/N比は生体の栄養状態を大略ではあるが表現する<sup>59)</sup>。たとえば低栄養状態のときにはE/N比は低下することはKwashiorkor等でも知られている<sup>60)</sup>。Whiteheadは、血中アミノ酸のE/N比は他の化学検査より栄養状態の指標としての確度であるとしている<sup>61)</sup>。本実験では非手術群、手術群共にE/N比はD>C>B>Aとなっており、A群は非手術群、手術群共に対照群に較べて有意に低下しており、又D群は非手術群、手術群共に有意に上昇している。

A群はE/N比の面からは低すぎ、Thrの異常高値を考慮にいれてもD群は高すぎる。非手術群ではB群、手術群ではBC群が良好である。

血中アミノ酸濃度はある一定時間のパターンを反映しているが、24時間尿中アミノ酸濃度は1日の代謝の集積として評価される。過剰投与されたアミノ酸は尿中に排泄されるが、アミノ酸は腎において糸球体で濾過され、尿細管で再吸収される。そして各アミノ酸の尿中への排泄の閾値は異なり、血中濃度正常の2～3倍になると排泄されると言われる<sup>62)</sup>。

本実験ではいずれも注入アミノ酸パターンを反映しているが、Thrは常に高値を示し過剰投与が明らかである。Cysの排泄増加が両群ともCD群でみられたが、Pheの排泄増加はみられない。ラットのCysの血中濃度は低いがCD液では少くともこの動物にとっては過剰であると考えられる。手術群のA群でLeu、Valの排泄増加がみられるが、筋肉からのアミノ酸の移動によるものかも知れないが証拠はない。又A群でGlyは手術群、非手術群共に排泄増加がみられ、利用度を越えているのかもしれない。尿中アミノ酸濃度の欠点は個々の個体により、尿量が異なるので尿量が少なければその濃度は上昇する。しかしラットのような小動物では採血の回数は限られており、尿中アミノ酸パターンの評価は大切である。

アミノ酸尿中排泄率はいずれも9%以内であり、諸家の報告よりやや低い<sup>37)38)63)</sup>。非手術群でD群は他群に較べて排泄量増加を認めるが、手術群では逆にA<B<C<Dとなり、A群とCD群間には有意が認められる(P<0.05)。CD群における排泄量の約50%がThrであるので、その他のアミノ酸の排泄量は極微量である。これらより手術侵襲後においてはE/N比の高いアミノ酸が有利であると思われた。

## 結 語

1) E/N 比の異なる 4 種のアミノ酸 (A-0.85, B-1.16, C-2.10, D-3.20) をもちい非侵襲下, 手術侵襲後のラットに TPN を行いその効果を検討した。

2) 体重, 窒素出納では非侵襲下では  $B > A > C > D$ , 侵襲後では  $C > D > B > A$  となった。

3) 血中アミノ酸濃度では非侵襲下では B が正常に近いパターンを示し, 侵襲後では BC が比較的正常に近いパターンを示し, D も正常に近づいた。

4) Thr は過剰であったが, 分枝アミノ酸の利用は良好であった。

5) A ではいづれも血中必須アミノ酸濃度が低下した。

6) TPN のアミノ酸液としては E/N 比が 1~2 が適当であるが, 手術侵襲後では E/N 比はやや高いものが良いと考えられる。

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲を賜った恩師寺本滋教授に, 深甚なる謝意を捧げるとともに, 種々の御教示と御援助をいただいた曾田益弘博士, 大本竹千代博士に深謝いたします。又実験期間中常に御協力下さった大空健三学兄に深謝いたします。

## 文 献

1. Dudrick, S.J.: Long-term parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in pediatrics. *Surg. Form.* 18, 356, 1967.
2. Dudrick, S.J.: Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance, *Surgery*, 64, 134, 1968.
3. Wretling, A.: Complete intravenous nutrition, theoretical and experimental background. *Nutr. Metab.* 14, 11, 1972.
4. 内藤良一訳, Wretling 著: 完全非経口栄養における栄養生理学と栄養薬理学上の諸観点. 医学書房, pp. 3-23, 1971.
5. 豊田陰謙: 高カロリー輸液に用いられる糖質, *総合臨床*, 25, 1249, 1976.
6. Wretling, A.: The pharmacological use of fat emulsion in intravenous nutrition. *Acta. Chir. Scand.* 325, 31, 1964.
7. 小出来一博: アミノ酸栄養の問題点, *総合臨床*, 25, 1268, 1976.
8. 武藤輝一: 術前術後の栄養補給, *外科治療*, 41, 99, 1979.
9. G. Dale.: The effect of surgical operation on venous plasma free amino acid, *Surgery*, 81, 295, 1977.
10. Steiger, E.: A technique for long term intravenous feeding in unrestrained rats. *Arch. Surg.* 104, 330, 1972.
11. 曾田益弘: 術後における完全静脈栄養の実験的研究. 岡山医学会雑誌, 87, 393, 1975.
12. 溝淵正行: 完全静脈栄養法における各臓器の変化に関する組織学的, 細胞学的研究. 岡山医学会雑誌, 87, 757, 1977.
13. FAO, Committee on protein requirements, *FAO Nutritional Studies*, No. 16, 1957.
14. Joint FAO/WHO Expert committee: *Energy and protein requirements*, *WHO Tech. Rpt. Studies*, No. 301, 1965.
15. Rose, W.C.: The amino acid requirements of adultsman. *Nutr. Abstr. Rev.* 27, 631, 1957.
16. Joint FAO/WHO Expert committee: *Energy and protein requirements*. *WHO Tech. Rpt. Studies*, No. No. 522, 1973.
17. Heird, W.C.: Metabolic acidosis resulting from intravenous alimentation mixture containing synthetic amino acids. *N. Engl. J. Med.* 287, 943, 1972.
18. 小出来一博: Cl-less アミノ酸輸液製剤の評価. 術後代謝研究会誌, 10, 394, 1976.
19. Miller, L.L.: The role of liver and the non-hepatic tissues in the requirements of free amino acid



- levels in the blood. *In amino Acid Pools* ed. J.T. Holden, E.I. sevier, New York, p. 708, 1962.
20. Odyssey, R.: Origin and possible significance of alanine producing by skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* **249**, 7623, 1974.
  21. Fischer, J.E.: Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy. *Am. J. Surg.* **125**, 165, 1973.
  22. Ghadimi, H.: Biochemical aspects of intravenous alimentation., *Pediatrics* **48**, 955, 1971.
  23. 岩切啓二: 幼若(新生児, 乳児)期における経静脈的投与含硫アミノ酸のtoxicityに関する基礎的研究. 術後代謝研究会誌, **13**, 259, 1979.
  24. 平井慶徳: 小児期高カロリー輸液における輸液組成上の問題点. 外科, **37**, 1346, 1976.
  25. Olney, J.W.: Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, asparatate or cysteine. *Nature* **227**, 609, 1973,
  26. 藤原利男, 幼若(新生児, 乳児)期における経静脈的投与アミノ酸のtoxicityに関する基礎的研究(第2報). 術後代謝研究会誌, **11**, 426, 1976.
  27. Dudrick, S.J.: Intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the child and restore weigth loss in an adult? *Ann. Surg.* **169**, 974, 1969.
  28. Filler, R.M.: Long-term total parenteral nutrition in infants. *N. Engl. J. Med.* **281**, 589, 1969.
  29. Goettsch, M.: Minimum protein requirement of adult rat for 28-day periods of maintenance of body weight. *J. Nutr.* **45**, 609, 1951.
  30. 宗田滋夫: 栄養輸液の実験モデル作成法. 医学のあゆみ, **92**, 56, 1975.
  31. 横山清七: 中心静脈高カロリー輸液にともなう肝障害について. 術後代謝研究会誌, **11**, 375, 1977.
  32. Silvis, S.E.: Fatal hyperalimentation syndrome, animal studies. *J. Lab. Clin. Med.* **78**, 918, 1971.
  33. Sitren H.S.: Comparison of two amino acid solution for total parenteral nutrition of normal and traumatized rats. *J. Nutr.* **105**, 1318, 1975.
  34. Stucki, W.P.: Effect of alterinating the ratio of indrspensable to drspensable amino acids in diets for rats. *J. Nutr.* **78**, 278, 1962.
  35. Young, V.R.: Effects of altering the propotions of essential to nonessential amino acids on growth and plasma amino acid revel in the rat. *J. Nutr.* **86**, 21, 1971.
  36. Wilmore, D.W.: Total parenteral nutrition in infants with catastrophic gastrointestinal anomalies. *J. Pebiats. Surg.* **4**, 181, 1969.
  37. 陳 維昭: 高カロリー輸液時における血中アミノ酸のE/N比について. 術後代謝研究会誌, **10**, 328, 1976.
  38. 中村絃一郎: 幼若期高カロリー輸液における高張糖アミノ酸液のアミノ酸組成に関する基礎的研究. 日小外会誌, **13**, 51, 1977.
  39. 岩淵 真: 成人における高カロリー輸液時の適正<sup>14</sup>C/N比についての検討(第2報)ー投与アミノ酸液のE/N比の適正<sup>14</sup>C/N比に与える影響. 術後代謝研究会誌, **12**, 426, 1978.
  40. Cuthbertson, D.P.: The disturabance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions. *Biochem. J.* **24**, 1245, 1930.
  41. Moore, F.D.: *Metabolic Care Smgical Patients*, W.B. Saunders, Philadelphia. pp.123-138, 1959.
  42. Rush, B.F.: Positive nitrogen balance immediately after abdominal operations, *Am. J. Surg.* **119**, 70, 1970.
  43. Tweedle, D.E.F.: Choice of intravenous amino acid solutions for use after surgical operation. *Metadolsism* **22**, 173, 1973.
  44. 武藤輝一: 完全静脈栄養法. 医学書院, pp.56-66, 1976.
  45. 砂田輝武: 輸液療法の実際. 金原出版, p.27, 1975.
  46. 原 滋郎: 手術後の蛋白代謝改善因子に関する実験的研究. 日外会誌, **71**, 684, 1970.
  47. 島貫政昭: 蛋白質. エネルギー相互作用からみた血中尿素窒素, 術後代謝研究会誌, **12**, 358, 1978.

48. 池田義和：高カロリー輸液が肝臓に与える影響。外科治療, **30**, 337, 1974.
49. Rogers, B.M.: Intrahepatic cholestasis with parenteral alimentation. *Am. J. Surg.* **131**, 149, 1976.
50. 小野寺時夫：経中心静脈輸液法。南江尚, p 89, 1973.
51. Dudrick, S.J.: Parenteral hyperalimentation, metabolic problems and solution. *Ann. Surg.* **176**, 259, 1972.
52. Herid, W.C.: Intravenous alimentation in pediatric patients. *J. Pediatr.* **80**, 351, 1972.
53. Schönheyder, F.: Variation in plasma amino acid concentration after abdominal surgical procedures. *Acta. Chir. Scand.* **140**, 271, 1974.
54. Michelson, C.B.: Muscle and plasma amino acid after injury. *Ann. Surg.* **188**, 797, 1978.
55. Greenberg, G.R.: Protein sparing therapy in postoperative patients. *N. Engl. J. Med.* **294**, 1411, 1976.
56. Herbert, F.: The role of the branched-chain amino acids in decreasing muscle catabulism. *Surgery*, **83**, 611, 1978.
57. Rähä, N.C.R.: Biochemical basis for nutritional management of preterm infant. *Pediatrics* **53**, 147, 1974.
58. 赤堀四郎：タンパク質栄養。講談社, p 12-41, 1978.
59. Swendseid, M.E.: The effect of a low protein diet on the ratio E/N in blood plasma. *Metabolism* **12**, 96, 1963.
60. Arroyare, G.: The free amino acids in plasma of children with kwashiorkor and marasmus. *Am. J. Nutr.* **11**, 517, 1962.
61. Whitehead, R.G.: Rapid determination of some plasma amino acids in subclinical Kwashiorkor. *Lancet* **1**, 250, 1964.
62. 越川照三：輸液。中外医学社, p 82, 1970.
63. Dac, J.B.: Amino acid utilization during total parenteral nutrition in the surgical neonate. *J. Pediatr. Surg.* **8**, 793, 1973.
64. 池田舜一：幼若期における高カロリー輸液に関する基礎的研究。日小外誌, **10**, 689, 1976.

**Comparison of different amino acid solutions  
for total parenteral nutrition in rats**

**Taihei KOBAYASHI**

Department of Surgery, Okayama University School of Medicine

The experiment was undertaken to determine the optimal amino acid solution for total parenteral nutrition (TPN) in 20 rats. Four different amino acid solutions were used, namely A, B, C and D, of which the E/N ratios were in order 0.8, 1.0, 2.0 and 3.0. TPN was introduced to rats of non-operated and operated groups, using these amino acids. Body weight change, nitrogen balance and plasma and urine aminograms were studied for assessment of the effect. The results were as follows; Non-operated group: Although all groups showed weight gain and positive nitrogen balance, group B with an E/N ratio of 1.0 was the best, followed by C, A then D. Blood aminograms showed markedly elevated levels of Thr in all groups, especially in B, C and D. This may be due to overdosage of Thr for rats. D group had increased urinary loss of Lys, Thr and Glu. These data suggest that B was the best amino acid solution for TPN in the non-operated group. Operated group: A small intestinal bypass operation was performed in rats and TPN was begun after operation. Weight gain and positive nitrogen balance were less than in the non-operated group. The best result was obtained in group C. Marked rise of Thr was observed as in the non-operated group. The typical pattern of post-operative change of aminogram was not seen, i.e., Phe, Met, branched amino acid did not increase. The aminogram of group C was close to the normal pattern. In the operated group, C with an E/N ratio of 2.0 was the optimal amino acid solution.