

脂肪 (MCT) および高濃度分枝鎖アミノ酸を含有した成分栄養剤の侵襲下における効果

岡山大学医学部第二外科学教室 (指導: 寺本 滋教授)

末 廣 和 長

(平成 3 年 8 月 30 日受稿)

Key words: 成分栄養剤, 手術侵襲, MCT

緒 言

高カロリー輸液は外科栄養のみならず各科領域で多大な効果が認められているが, 腸管粘膜の barrier 機能の破綻による細菌感染である translocation が問題となり, 経腸栄養法が見直されつつある。経腸栄養法は生理的であり, 管理が容易である利点をもつが, 下痢などの副作用が問題となる。効果的な栄養組成, 副作用の軽減を目指し, いろいろな経腸栄養剤が開発されている。経腸栄養剤の中で各栄養素の組成が化学的に明らかなものは, elemental diet (以下 ED) と呼ばれ, 蛋白はアミノ酸, 糖質は蔗糖などオリゴサッカライドが用いられ, 必須脂肪酸, ミネラル, ビタミンが添加されている。ED は消化がほとんど免除されているので消化管の負担が少なく, 短腸症候群などに有効である。

ED は任意にその組成を決めることができるので, 各種病態に応じた経腸栄養が可能である。現在市販の ED は, ほぼ FAO/WHO から出された基準に基づいており, 手術後や外傷などの侵襲時の栄養投与には必ずしも適当とは言えず, またエネルギー源として脂肪は必須脂肪酸のみ含まれているため, このような病態では問題が残されている。著者はこれらの点を考慮して侵襲時に適した ED を試作した。アミノ酸組成は侵襲下において蛋白の合成促進, 崩壊抑制効果を有する分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acids, 以下 BCAA) を多く含有し, エネルギー源として脂肪, とくに代謝が速く侵襲時に効果のみられる中鎖脂肪 (medium chain

triglyceride, 以下 MCT) を添加した。

この ED をラットの小腸広範切除の侵襲モデルに投与し, 栄養学的効果を市販のエレンタールと比較検討したので報告する。

対象と方法

1. 実験動物

体重約 200 g の Wistar 系雄性ラットを用いた。動物は標準固形食 (MF オリエント酵母) で 1 週間の予備飼育を行った後, 24 時間絶食ののち, 胃瘻造設術と小腸広範切除術を行い以下の実験に供した。

2. 成分栄養剤 (ED-9)

試作した成分栄養剤 ED-9 は, 糖質はマルトースを用いた。エネルギーは 55% で対照のエレンタール (以下 ED-AC) は 81.6% である。脂質は全エネルギーの 30% で MCT が 26.7%, 長鎖脂肪 (long chain triglyceride, 以下 LCT) は 2.4% である。ED-AC の脂肪は少なく LCT が 1.5% である (表 1)。

アミノ酸は BCAA が 32.7% と高濃度で BCAA/AAA 比は 6.79, 必須アミノ酸/非必須アミノ酸比は 1.50 と高くなっている (表 2)。両者の比較では, エネルギー量を同一としたので窒素量は ED-9 の 1.59 g に ED-AC 1.93 g であり, Cal/N はそれぞれ 160, 129 と差がある。ビタミン, ミネラルの含有量は同一とした。

3. 実験方法

a) 小腸広範切除

エーテル吸入麻酔下で背臥位に固定し, 約 4 cm の正中切開で開腹した。小腸を取り出し, 回

盲部より約5cm口側の部位から、約30cmにわたり小腸を切除し、約50%の小腸切除を行った。吻合は端端で行い、6-0のatraumatic needleを用い、全層一層の連続縫合とした。同時にWitzel法による胃瘻を造設し、胃前庭部より十二指腸へ栄養チューブを挿入した。栄養チューブは内径1mmのシリコンチューブ(シラスコン® DOWCORNING)を使用し、先端を十二指腸に留置した。栄養チューブの他端は腹壁より皮下を通して左右耳介の中央の頭皮部分に出し、準無拘束の4点支持頭皮固定板に接続した protective coilの中を通し、代謝ゲージの蓋に固定した swivel (回転環)に接続した。

胃瘻造設術のみ行った群を sham ope とし、胃瘻造設術と小腸切除術を行った群とにそれぞれ ED-9 と ED-AC を投与した。

b) 実験群および投与方法

- A群 sham ope +ED-9 (投与)
 B群 sham ope +ED-AC (投与)
 C群 小腸切除術 +ED-9 (投与)
 D群 小腸切除術 +ED-AC (投与)

経腸栄養剤は投与の1時間前に滅菌蒸留水で溶解し、室温で放置した後、投与直前にミキサ

表1 ED-9 と ED-AC の組成 (同カロリーでの比較)

	ED-9	ED-AC
Energy (K cal)	300	300
Carbohydrate (g)		
Dextrin	—	61.25
Maltose	41.25	—
Fat (g)		
MCT	8.50	—
Soy bean oil	1.50	0.49
Amino acid (g)	11.26	12.66
Calorie (%)		
Carbohydrate	55.0	81.6
Fat	30.0	1.5
Amino acid	15.0	16.9
Total nitrogen (g)	1.59	1.93
NPC/N	160	129

ーで攪拌均一化した。1日分をイリリガートルに入れて持続注入ポンプ (LKB2132, Micro Perpex Pump) で24時間連続投与した。

投与期間は7日間とした。1日の投与量は第1病日のみ体重1kg当たり125mlで以後は250mlと一定とした。投与速度は第1, 2病日は0.25 Kcal/ml, 第3, 4病日は0.5Kcal/ml, 第4病日は0.75Kcal/mlと段階的に増量し、第5病日から full-strength で1 Kcal/mlとした (図1)。

c) 検査項目

体重及び尿量を毎日測定し、1日尿中総窒素量は Rappaport・亀山・柴田変法にて測定し、尿中3-メチルヒスチジンは塩酸にて加水分解処理後、日立835型高速アミノ酸分析計で測定した。

7日間の投与終了直後にエーテル吸入麻酔下に開腹し、腹部大動脈より採血屠殺した後、冷生理食塩水で臓器灌流を行い諸臓器を採取した。

採血した血液はヘパリンを加え4℃で遠沈し、血漿を-80℃で凍結保存し各種栄養学的検査を

表2 ED-9 と ED-AC のアミノ酸組成

	ED-9	ED-AC
L-Ile (%)	8.9	4.89
L-Leu	13.4	6.84
L-Val	10.4	5.33
L-Lys	7.7	5.41
L-Met	5.1	4.93
L-Phe	6.3	6.63
L-Thr	6.4	3.98
L-Trp	1.8	1.15
L-Ala (%)	6.4	6.84
L-Arg	8.4	7.08
L-Asp	3.3	11.10
L-Cys	—	—
L-Gln	8.6	14.70
Gly	2.7	3.84
L-His	2.1	2.82
L-Pro	3.0	4.80
L-Ser	5.4	8.82
L-Tyr	—	0.84
BCAA (%)	32.7	17.06
BCAA/AAA	6.79	3.01
E/N	1.50	0.64

行った。アミノ酸分析はスルホサリチル酸で除蛋白したものを日立835型高速アミノ酸分析計で測定し、脂肪酸分析はガスクロマトグラフィーを用いて行った。

肝は採取後ただちに液体窒素で固定したのち凍結保存し、脂質量は Folch 法で、グリコーゲン量はアンスロン硫酸法で、蛋白量は Biuret 法で測定した。肝組織の一部は採取後ホルマリンで固定し、Hematoxylin-Eosin 染色し組織学的検索を行った。

実験結果の統計学的検討は分散分析法を用いた。

結 果

1) 投与エネルギー量

投与エネルギー量は sham ope 群、小腸切除術群とも両群間に有意差を認めなかった(図2)(ただし、MCT 1 g を 9 Kcal として計算した)。

投与水分量、尿量、水分出納も有意差はなかった。

糞便重量の測定は行っていないが、便量は両

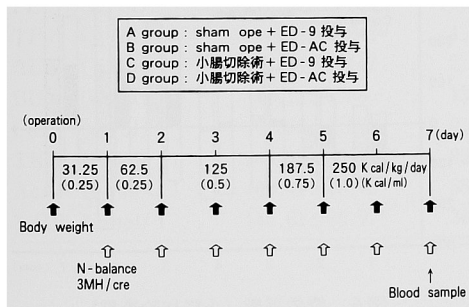


図1 実験方法

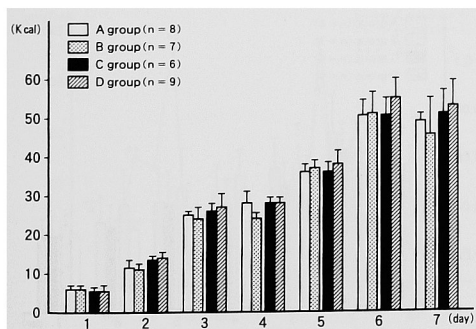


図2 投与エネルギー量

群とも極めて少なく、便の性状は、sham ope 群では両群とも第2病日に軽度の軟便であったが以後は良好であった。小腸切除術群では第2病日から第4病日にかけて軟便であったが、以後は改善され両群間に相違はなかった。

2) 体重変化

体重変化は術前の体重を100%として表している。sham ope 群の A 群 B 群では第4病日で最低となり、第7病日ではほぼ術前値に回復した。有意差はないが A 群のほうがやや体重減少が少なかった(図3)。

小腸切除術群の C 群 D 群では第4病日で最低となり、第6病日ではほぼ術前値に回復したが、第7病日でやや減少した。有意差はないがこちらも体重減少が C 群のほうがやや少なかった(図4)。

3) 窒素平衡

窒素平衡は sham ope 群では A 群は第3病日に正転し、B 群は第5病日に正転した(図5)。A 群のほうが正の傾向が大であったが、有意差は認められなかった。

小腸切除術群では C 群は第3病日から正の傾向となり、D 群は第5病日から正の傾向となり、以後は同様に推移した(図6)。両群間とも有意差は認めなかった。

4) 尿中3-メチルヒスチジン/クレアチニン比 (3MH/Creat)

尿中3-メチルヒスチジン/クレアチニン比は sham ope 群では A 群 B 群とも第2病日に高値となり、その後、徐々に減少した。有意差はないが、A 群のほうが低い傾向で推移した。

小腸切除術群でも、同様に C 群 D 群とも第

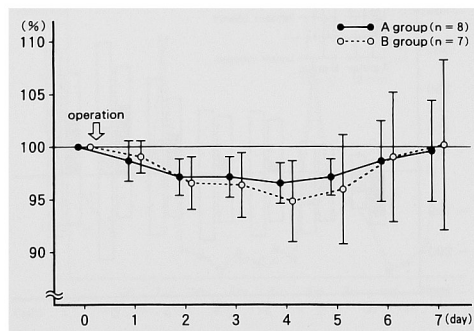


図3 体重変化 (%) (sham ope 群)

2病日に高値となり、徐々に減少した。有意差はないが、第2病日、第3病日ではC群のほうがやや低い傾向であった(図7)。

5) 血液生化学検査

GOT, GPT, CHO, ALPはsham ope群, 小腸切除術群ともに両群間に有意差は認められなかった(表3)。

脂質に関してはコレステロール, リン脂質には差を認めず, トリグリセライドは, sham ope群ではA群が101.00±26.09mg/dl, B群が50.14±19.52mg/dlで小腸切除術群ではC群が113.33±42.16mg/dl, D群が66.00±30.77mg/dlとA群, C群が高値を示しているが, 有意差としては認められなかった。

アルブミンは, sham ope群ではA群が3.106±0.147g/dl, B群が2.841±0.346g/dlで, 小腸切除術群ではC群が3.008±0.226g/dl, D群が2.871±0.249g/dlと有意差はなかったが, A群C群がやや高値であった。総蛋白も同様な結

果であった。

BUN, クレアチニンは sham ope 群, 小腸切除術群ともに両群間に有意差は認められなかった。

総ケトン体では, A群は246.03±93.79μmol/l, B群は93.36±34.26μmol/l, C群は265.10±63.89μmol/l, D群は103.42±24.82μmol/lとA群, C群が有意に高値であった。アセト酢酸, β-ヒドロキシシロ酸も同様にA群, C群が高値であり有意差を認めた。

6) 血漿アミノ酸分析

血漿アミノ酸は sham ope 群ではA群がB群よりも有意にLeu, Val, Ile, Thrが高値であった(図8)。

小腸切除術群でも同様にC群がD群よりも有意にLeu, Val, Ile, Thrが高値であった(図9)。

BCAA量はA群で1995.04±158.71nmol/ml, B群で555.54±94.81nmol/ml, C群で

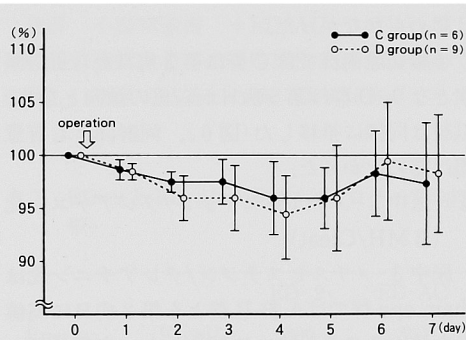


図4 体重変化 (%) (小腸切除術群)

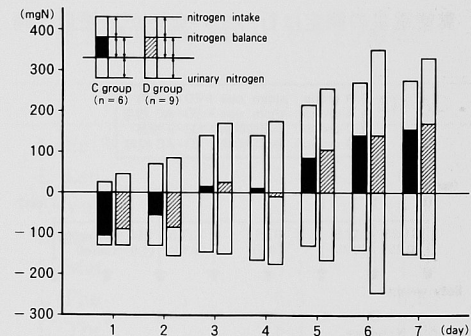


図6 窒素平衡 (小腸切除術群)

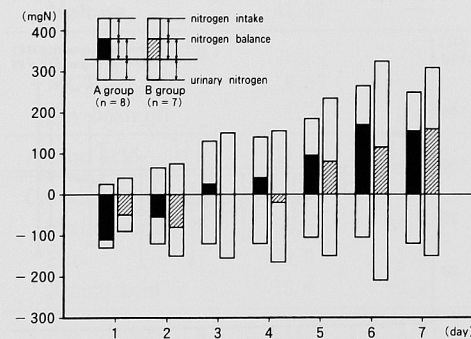


図5 窒素平衡 (sham ope 群)

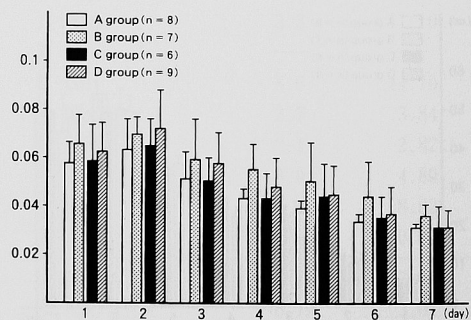


図7 尿中3-メチルヒスチジン/クレアチニン比

1902.71±135.04nmol/ml, D 群で596.18±144.51nmol/mlであり, A 群, C 群が有意に高値であった。

7) 血漿脂肪酸分析

血漿脂肪酸は sham ope 群では A 群が B 群より有意にリノール酸 (C18: 2 ω 6), リノレン酸 (C18: 3 ω 3), アラキドン酸 (C20: 4 ω 6) が高値であり, カプリル酸 (C8: 0), カプリン酸 (C10: 0), ミリスチン酸 (C14: 0), ステアリン酸 (C18: 0) も高かった。パルミトレイン酸 (C16: 1 ω 7) は有意に低値であった

(図10)。

小腸切除術群では C 群が D 群より有意にリノール酸, リノレン酸, カプリル酸, カプリン酸が高値であり, 5, 8, 11-エイコサトリエン酸 (C20: 3 ω 9) が低かった (図11)。

また, triene: tetraene 比 (T/T ratio) は A 群が0.0830±0.0300, B 群が0.2429±0.1151, C 群が0.0970±0.0368, D 群が0.1966±0.0686であった。A 群が B 群より有意に低値であり, 有意差はないが C 群が D 群より低かった (図12)。

表 3 血液生化学検査

	sham ope		小腸切除術	
	A group (n= 8)	B group (n= 7)	C group (n= 6)	D group (n= 9)
GOT (IU/ l)	58.80±5.76	64.71±21.56	56.00±5.29	59.56±12.61
GPT (IU/ l)	22.20±5.72	24.57±4.72	27.67±7.03	21.89±6.70
CHE (IU/ l)	198.15±72.28	178.14±45.73	150.17±20.10	185.22±49.34
ALP (IU/ l)	273.57±43.47	259.57±116.98	324.33±108.61	226.33±54.78
CHO (mg/dl)	73.63±11.34	74.43±14.68	77.83±7.55	84.78±10.02
TG (mg/dl)	101.00±26.09	50.14±19.52	113.33±42.16	66.00±30.77
PL (mg/dl)	147.90±20.56	136.57±24.88	161.17±17.75	156.67±21.77
TP (g/dl)	4.989±0.242	4.716±0.470	5.392±0.418	4.949±0.265
ALB (g/dl)	3.106±0.147	2.841±0.346	3.008±0.226	2.871±0.249
BUN (mg/dl)	11.15±1.88	13.83±2.44	12.00±1.23	13.73±2.91
CRE (mg/dl)	0.396±0.075	0.337±0.029	0.395±0.068	0.378±0.057
TKB (μmol/ l)	246.03±93.79**	93.36±34.26	265.10±63.89**	103.42±24.82
AcAc (μmol/ l)	105.41±18.75**	58.69±17.39	115.12±17.13**	66.20±23.27
3-HB (μmol/ l)	140.61±80.97*	36.89±28.08	149.98±59.01*	36.16±22.81

(Mean±S.D) * P<0.05 ** P<0.01
A group vs B group
C group vs D group

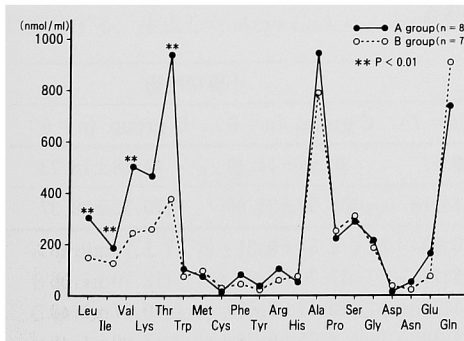


図 8 血漿アミノグラム (sham ope 群)

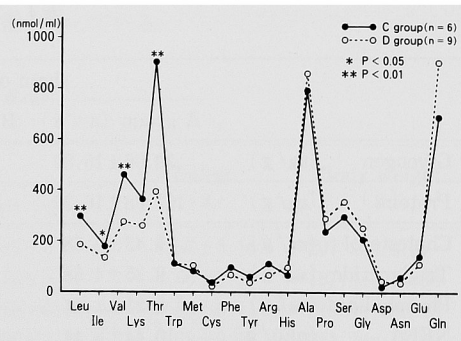


図 9 血漿アミノグラム (小腸切除術群)

8) 肝生化学検査

sham ope 群, 小腸切除術群ともにグリコーゲン量, 総蛋白量, 肝内脂質量のいずれも両群間に有意差を認めなかった (表 4).

9) 臓器重量

臓器重量は sham ope 群, 小腸切除術群とも両群間に肝臓, 腎臓, 脾臓の重量に有意差を認

めなかった (表 5).

10) 肝病理組織学的所見

肝病理組織学的所見は sham ope 群, 小腸切除術群とも脂肪変性は軽度であった. 4 群とも炎症細胞浸潤なども認めなかった.

考 察

経腸栄養法は現在では外科領域だけでなく, 種々の領域で使用されている. 経腸栄養で使用

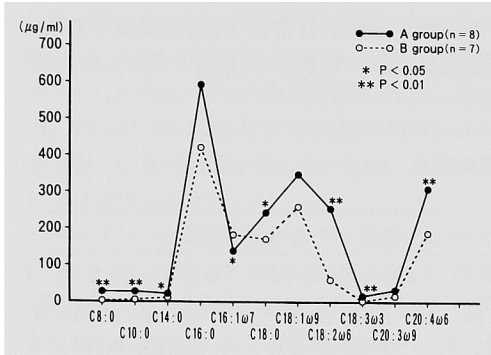


図10 血漿脂肪酸組成 (sham ope 群)

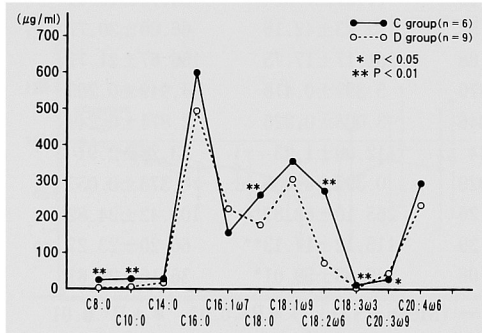


図11 血漿脂肪酸組成 (小腸切除術群)

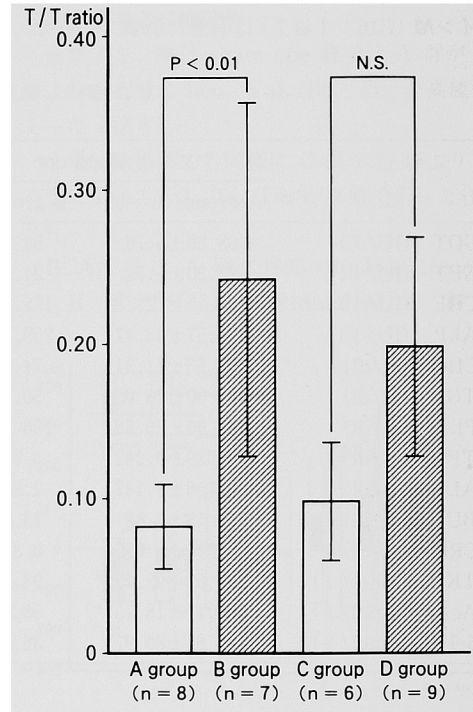


図12 Triene : Tetraene 比

表 4 肝生化学検査

	sham ope		小腸切除術	
	A group (n = 8)	B group (n = 7)	C group (n = 6)	D group (n = 9)
Glycogen (mg/g)	30.06±16.80	44.49±9.57	36.98±14.49	44.88±18.73
Protein (mg/g)	152.88±16.30	145.43±14.18	159.50±23.80	170.33±20.37
Cholesterol (mg/g)	1.43±0.38	1.61±0.33	1.57±0.31	1.79±0.48
Triglyceride (mg/g)	9.35±4.58	15.57±8.74	17.70±8.95	12.70±7.06
Phospholipid (mg/g)	9.21±1.41	8.80±1.33	10.43±1.66	10.57±1.40
NEFA (nEq/g)	10.44±8.44	3.10±1.10	4.05±0.78	3.99±1.48

(Mean ± S.D.)

される栄養剤は、主に半消化態栄養剤と成分栄養剤 (ED) である。その中でも ED は、吸収に際して消化を必要とせず、ほとんどすべての成分が上部消化管で吸収され残渣を残さないという特性に加え、経腸的に高カロリー投与が可能であり有用である¹⁾。

一般に、外科的侵襲下において、生体のエネルギー消費量は亢進している。特に飢餓状態などでは、体蛋白の崩壊も亢進しエネルギー源とされているが、大部分のエネルギーは体脂肪の酸化によって供給される²⁾。したがって、侵襲期における輸液製剤のエネルギー源としては、ブドウ糖単独より脂肪乳剤を併用する試みがなされている^{3,4,5)}。経腸栄養においても同様に考えられる。しかし、経腸栄養と高カロリー輸液との大きな違いは、経腸栄養では腸管を介して吸収されるという点である。そのため、経腸栄養における脂肪は吸収という点を考慮しなければならない。

MCT はその脂肪酸の炭素数が 6~10 コからなる。LCT に比べ吸収代謝特性が違い、新しいエネルギー源として期待されている。MCT は投与されると腸管内の膵リパーゼによりほとんどが加水分解されて中鎖脂肪酸 (以下 MCFA) として吸収される。MCFA は門脈に移動しアルブミンと結合して肝に到達する。腸からの吸収は LCT より約 4 倍速くミセル形成の必要がない⁶⁾。肝細胞に取り込まれる速度は長鎖脂肪酸と同じか、または速いといわれる。しかし、腸での吸収が LCT に比べ速いため、肝に多量の MCFA を供給する⁷⁾。肝細胞に吸収された遊離脂肪酸 (以下 FFA) は ATP, CoA と反応し Acyl-CoA に変化する。生成した Acyl-CoA は、その時の

栄養状態によって種々の経路で代謝される。すなわち脂質、コレステロールエステルへの取り込まれ、脂肪酸 (以下 FA) の伸長と新生、 β -酸化、ケトン体生成などに代謝される。肝で吸収された MCFA はほとんどがミトコンドリア内で β -酸化をうける。ミトコンドリア内酸化に際して LCT のようにカルニチンを必要としない。したがって侵襲下などにおけるカルニチンの欠乏時においても有効である。体内での脂肪としての蓄積もなく、ほとんどがエネルギー源となるなどの利点を有している^{8,9,10,11)}。

一方、BCAA についての有用性は古くから侵襲時、飢餓時、熱傷時などの報告があるがその多くは筋蛋白崩壊抑制、合成促進作用があるというものである^{12,13,14,15)}。しかし、BCAA の投与量については、Blackburn ら¹⁶⁾は 50% の BCAA 濃度で最大の蛋白節約効果が得られ、蛋白合成率も良好であったと報告しているが、BCAA の組成よりも Leu, Ile, Val の比が重要であるという意見など¹⁷⁾もあり詳細についてはまだ完全には確立されていない。

著者は MCT および高濃度 BCAA を配合した ED の侵襲下、腸管吸収能低下時における栄養学的効果を比較検討した。

体重変化は sham ope 群では両群間に有意差は認めなかったが、体重減少はやや A 群のほうが少ないようであった。しかし、体重の回復は B 群の方が少し良いようであった。小腸切除術群でも同様であった。

窒素平衡では sham ope 群、小腸切除術群とも 4 群間に有意差は認めなかったが、A 群 C 群のほうが B 群 D 群に比べ、はやく正の窒素平衡となっている。

表 5 臓器重量

	Liver (g)	Kidney		Spleen (g)	Body weight (g)
		Right (g)	Left (g)		
A group	11.73±1.05	0.85±0.08	0.85±0.07	0.57±0.16	207.30±8.87
B group	11.19±1.57	0.77±0.07	0.78±0.11	0.66±0.27	197.63±15.38
C group	12.73±1.67	0.87±0.11	0.86±0.11	0.59±0.11	213.04±20.73
D group	11.24±1.94	0.81±0.10	0.84±0.12	0.58±0.09	211.26±18.19

(Mean±S.D.)

尿中3-メチルヒスチジン/クレアチニン比でも4群間に有意差は認めなかったが、A群C群のほうがやや低い傾向であった。

体重減少、負の窒素平衡からは、筋蛋白の崩壊が起こっていると考えられ、また尿中3-メチルヒスチジン/クレアチニン比は単位筋肉あたりの筋崩壊量を示すといわれ、これらの結果からMCTおよび高濃度のBCAAが蛋白崩壊抑制に役立ったと考えられ、小腸切除術群でも良好に吸収された。MCTも十分にカロリー源として利用された。血液生化学検査でも、アルブミンがA群C群でやや高く、蛋白合成にも良好に作用したと考えられる。

MCTを投与すると、血清および肝においてコレステロール値は低下するといわれているが、その作用についてはMCTが肝臓内において酢酸からのコレステロール合成を抑制させ、脂肪酸への合成を亢進させるためといわれている^{18,19,20}。しかし、今回の実験では血清および肝でのコレステロール値は有意差は認めなかった。逆に、血清コレステロール値が増加したという報告もあり²¹、投与される状態にも左右されるのではないかと考えられる。

肝でのMCFAの取り込みは、MCFAがAcyl-CoAに変化した後、肝脂質すなわちトリグリセライド(以下TG)、リン脂質、コレステロールエステルに交換されるが、その量は非常に少ないといわれている⁷。事実、肝の脂質量も有意差を認めていない。MCFAは肝脂質に1.7~5%程度取り込まれるといわれ、肝内に入ったMCFAはその95%以上が酸化されエネルギーに変換されるという²²。

血清TG値は有意差は認めないが、A群C群で高値である。沢井らの報告でも高値であるが²¹、この場合、A群C群が高値なのではなくB群C群が低値であり、MCTの投与により改善されていると考えられる。

MCT投与により一番懸念されている問題は、ケトン体の生成である。血清のケトン体はA群C群で有意に高値である。総ケトン体は約2.6倍、アセト酢酸は約1.7倍、 β ハイドロキシ酪酸は約4倍ED-9投与群で高い。ケトン体の生成は肝のミトコンドリア内で行われ、Aceto-acetyl-CoA

がケトン体生成の出発物質と考えられている⁷。MCT大量投与によるケトン体の増加はMCTがインスリン分泌を刺激し、二次的にグルコースの利用が抑制されるために生ずるといわれており、グルコースを同時に投与すればこのケトン体の生成を抑制することができる^{23,24}。Freundらは²⁵蔗糖を投与してMCT投与によるケトン体の生成を抑制する実験を行っているが、ケトン体生成を抑制するためには、かなり多量の蔗糖の投与が必要である。しかし、ケトン体は心臓、脳、骨格筋などにおけるエネルギー源であり、かなり大量のMCTを一度に投与しなければ問題ないと考えられる^{27,28}。

MCFA自体の毒性についてであるが、これはMCTが急速に加水分解されて生じる多量のMCFAのためとされている。動物において認められるMCFAの毒性による症状は、narcosisとcomaといわれる²⁷。Walkerら²⁸によると、この中枢神経系への影響は、神経細胞膜へのFAの直接的な影響であり、イオンへの透水性に影響し正常な機能が損なわれるという。ラットの実験では、カプリル酸の量が4 μ mol/kgでEEGと行動の異常が報告されている²⁹。Sailerら²⁶によれば、ヒトではMCTの投与量は120mg/kg/hrでは毒性はないと報告している。

今回の実験でのカプリル酸の投与量は、最大でsham ope群では44 μ g/ml(0.31 μ mol/ml)で、小腸切除術群では40 μ g/ml(0.28 μ mol/ml)であり、MCTでのmg/kg/hrでは約47mg/kg/hrとなり、安全な量と考えられる。

血漿アミノグラムではsham ope群、小腸切除術群ともED-9とED-ACのアミノ酸組成をよく反映している。ED-9はエレントールと比較してLeu, Ile, Val, Thr, Lys, Gluを多く含有し、Pro, Ser, Gly, Asp, Glnの含有量が少ない。ほぼこれに準じたアミノグラムを示した。BCAA濃度についてもED-9投与群が有意な高値を示した。動脈血中のBCAA濃度が高値を呈するということは、多量のBCAAを末梢組織に供給していると考えられ、経腸栄養によるBCAA投与でも経静脈栄養によるBCAA投与と同様の効果が得られる可能性を示している。大柳らの報告では、経腸的に投与した場合でも、

経静脈的に投与した場合より最初2, 3時間は遅れるがその後すぐに追いつくことが明らかにされている³⁰⁾。

また、アミノ酸相互の吸収に際してはアミノ酸どうしの拮抗が起り、一部アミノ酸(Thr, His, Try, Ser)の吸収が遅れるともいわれている³¹⁾。しかし、今回の実験では良好に吸収された。

BCAAは飢餓や外科的侵襲下において筋組織では酸化が亢進し、エネルギー源となるとともに、アミノ基をピルビン酸や α -ケトグルタル酸に移行させ、アラニンやグルタミン酸などの肝での糖新生の基質となる。個々のBCAAについては、Valはコハク酸を経由して糖新生に入り、糖原性のアミノ酸であり、Leuはアセト酢酸を形成するのでケトン体原性であり、Ileは一部糖原性で一部はケトン体原性であるといわれる³²⁾。また、Leuは筋蛋白の合成を促進し、崩壊を抑制する効果が報告されている³³⁾。

次にThrがED-9投与群においてED-AC投与群より有意な高値を認めた。Thr値はA群で 947.55 ± 154.15 nmol/ml、B群で 381.47 ± 96.01 nmol/ml、C群で 949.13 ± 327.54 、D群で 408.48 ± 107.45 nmol/mlであった。Thr組成はED-9は6.4%でありED-ACは3.98%である。組成差以上の高値を認めている。アミノ酸輸液をラットに投与した横山らの報告³⁴⁾では、Thrを6.5%配合しているモリブロン投与群のThr値は 1014 ± 155 nmol/mlであり、ED-9投与群と同様に異常な高値を示している。Thrを5.7%配合しているTeo-10投与群では 692 ± 104 nmol/mlとやや高値であった。一方、菊地らのビーグル犬の報告では³⁵⁾、Thrを7.5%配合しているP-1とThrを6.5%配合しているモリブロンFを14日間投与し、その両群のThr値に大きな差はみられていない。これらの結果からはラットではThr含量が多いほど蓄積傾向が強くなり、ある濃度以上になると処理し切れなくなるのではないかと考えられる。

また、Thrの肝での代謝酵素活性には種差があると思われる³⁶⁾。

血漿脂質の脂肪酸構成では、ED-AC投与群に懸念される必須脂肪酸欠乏(以下EFAD)の徴

候を認めた。

EFADについては、リノール酸(C18:2 ω 6)およびその誘導体であるアラキドン酸(C20:4 ω 6)その他の ω 6系が減少し、糖質より生成されるオレイン酸(C18:1 ω 9)およびその誘導体である5, 8, 11-エイコサトリエン酸(C20:3 ω 9)をはじめとする ω 9系の多不飽和脂肪酸が増量している。これはリノール酸が十分供給される状態ではアラキドン酸を生成する酵素系が、リノール酸の不足時はオレイン酸から5, 8, 11-エイコサトリエン酸を生成するためといわれている³⁷⁾。Holmanは³⁸⁾EFADに近づくにつれ、C20:4 ω 6が減少し、C20:3 ω 9が出現することから、この二者の比をtriene:tetraene ratio (T/T比)として0.4以上の値を示す場合をEFADと定義した。

当然のことではあるが、sham ope群、小腸切除術群ともED-9投与群の方がED-AC投与群よりEFAD予防の観点からは良好な結果であった。T/T ratioでも低値であった。EFADを予防するために投与すべきリノール酸の量は、投与カロリーの2.5%といわれている³⁹⁾。ED-9のリノール酸量は投与カロリーの2.4%であり、ほぼその量を満たしている。

肝の組織所見では、両群とも軽度の脂肪変性を認めたが、特に相違はみられなかった。肝内の脂質量でも、それを反映して有意差を認めなかった。ED-AC投与により、肝内のlipogenesisが亢進するという報告があるが³⁹⁾、これについては認められなかった。

結 論

アミノ酸組成を高分枝鎖アミノ酸(BCAA)、エネルギー源として中鎖脂肪(MCT)を含有した特徴をもつ経腸栄養剤(ED-9)を試作し、ラットの腸切除後における栄養効果をエレンタールと比較検討した。

(1) 体重変化および窒素出納は、両群とも同様の結果であった。尿中3-メチルヒスチジン/クレアチニン比はED-9が低値であったが、有意差はみられなかった。血漿アルブミン、総蛋白もED-9は高値であったが、有意差はなかった。

(2) MCT によるケトン体産生は、異常高値ではなく、中鎖脂肪酸による毒性も問題はなく、MCT はエネルギー源として良好に燃焼した。

(3) 血漿アミノグラムでは BCAA および Thr が対照群より高値を示したが、組成を反映しており、術後の BCAA 投与効果が期待できる。

(4) 血漿脂質の脂肪酸構成は、エレンタール投与群では必須脂肪酸欠乏をあらわす triene/tetraene 比の上昇がみられたが、ED-9 は正常に保たれた。

(5) 以上の結果により ED-9 は、術後の経腸

栄養剤としてエレンタールと同様の効果を持ち、脂肪代謝および BCAA の面では優れていると考えられる。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師寺本 滋教授に感謝を捧げると共に、直接御指導をいただいた曾田益弘助教授に深謝致します。また、研究中たえず御協力いただいた教室の輸液・栄養グループの諸兄に感謝致します。

なお本論文要旨は第 3 回日本静脈・経腸栄養研究会において発表した。

文 献

- 1) 太枝良夫, 真島吉也, 田代重彦, 山森秀夫, 堀部和夫, 奥井勝二: Elemental Diet における糖質吸収に関する基礎的検討. 消化と吸収 (1986) 9, 76-78.
- 2) Duke JH, Jorgenson SB, Broell JR, Long CL and Kinney JM: Contribution of protein to caloric expenditure following injury. Surgery (1970) 68, 168-174.
- 3) Jeejeebhoy KN, Anderson GH, Nakhoda AF, Greenberg GR, Sanderson I and Marliiss EB: Metabolic studies total parenteral nutrition with lipid in man. J Clin Invest (1976) 57, 125-136.
- 4) Bark S, Holm I, Hakansson I and Wretling A: Nitrogen-sparing effect of fat emulsion compared with glucose in the postoperative period. Acta Chir Scand (1976) 142, 423-427.
- 5) Macfie J, Smith RC and Hill GL: Glucose or fat as a nonprotein energy source? Gastroenterology (1981) 80, 103-107.
- 6) 内藤周幸: MCT の特性と臨床的応用. 臨床栄養 (1970) 37, 635-642.
- 7) 山下政統, 門磨義仁: 中鎖トリグリセライド(MCT)の代謝とケトーシス. 臨床栄養 (1982) 61, 827-835.
- 8) Mok KT, Maiz A, Yamazaki K, Sobrado J, Babayan VK, Moldawer LL, Bistran BR and Blackburn GL: Structured medium-chain and long-chain triglyceride emulsions are superior to physical mixtures in sparing body protein in the burned rat. Metabolism (1984) 33, 910-915.
- 9) Maiz A, Yamazaki K, Sobrado J, Babayan VK, Moldawer LL, Bistran BR and Blackburn GL: Protein metabolism during total parenteral nutrition (TPN) in injured rats using medium-chain triglycerides. Metabolism (1984) 33, 901-909.
- 10) Stein TP, Presti ME, Leskiw MJ, Torosian ME, Settle RG, Buzby GP and Schluter: Comparison of glucose, LCT, and LCT plus MCT as calorie sources for parenterally nourished rats. Am J Physiol (1984) 246, E277-E287.
- 11) Kaunitz H: Clinical uses of medium-chain triglycerides. Drug Therapy (1987) 8, 91-96.
- 12) Cerra FB, Upson D, Angelico R, Wiles C III, Lyons J, Faulkenbach L and Paysinger J.: Branched chains support postoperative protein synthesis. Surgery (1982) 92, 192-199.
- 13) Kern KA, Bower RH, Atamian S, Matarese LE, Ghory MJ and Fisher JE: The effect of a new branched chain-enriched amino acid solution on postoperative catabolism. Surgery (1982) 92, 780-785.
- 14) Freund H, Yoshimura N, Lunetta L, Fisher JE: The role of the branched-chain amino acids in decreasing muscle catabolism in vivo. Surgery (1987) 83, 611-618.

- 15) Goidberg AL, Chang TW : Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. *Fed Proc* (1978) **37**, 2301-2307.
- 16) Blackburn GL, Moldawer LL, Usui S, Bothe A Jr, O'keefe SJD, and Bistrian BR : Branched chain amino acid administration and metabolism during starvation, injury, and infection. *Surgery* (1979) **86**, 307-315.
- 17) Bonau RA, Ang SD, Jeevanandam M and Daly JM : High-branched chain amino acid solutions : relationship of composition to efficacy. *JPEN* (1984) **8** : 622-627.
- 18) Kritchevsky D, Tepper SA : Influence of medium-chain triglyceride (MCT) on cholesterol metabolism in rats. *J Nutr* (1965) **86**, 67-72.
- 19) Leveille GA, Pardini RS, Tillotson JA : Influence of medium-chain triglycerides on lipid metabolism in the rat. *Lipids* (1967) **2**, 287-294.
- 20) 中村 強, 吉原大二, 柳井 稔, 川西悟生, 片山純男 : 胃全摘ラットの脂質代謝に及ぼす中鎖脂肪酸トリグリセリドの影響. *日本栄養・食糧学会誌* (1987) **40**, 485-495.
- 21) 沢井忠則, 田代勝文, 池田 豊, 岡田政義, 岸 建彦, 種谷真一, 片山純男 : 経腸栄養剤 S-185の栄養効果に関する研究—小腸広範囲切除ラットを用いての胃瘻連続投与による栄養学的効果—, *基礎と臨床* (1982) **16**, 4547-4561.
- 22) 山下政統, 門磨義仁 : 油脂, 特に中鎖トリグリセライドの消化吸収と代謝. *New Food Industry* (1982) **24**, 28-33.
- 23) 井出 肇 : 中鎖脂肪の血糖効果作用とインスリン分泌作用について. *日内会誌* (1971) **60**, 115-124.
- 24) Yeh YY, Zee P : Relation of ketosis to metabolic changes induced by acute medium-chain triglyceride feeding in rats. *J Nutr* (1976) **106**, 58-67.
- 25) Freund G, Weinsier RL : Standardized ketosis in man following medium chain triglyceride ingestion. *Metabolism* (1966) **15**, 980-991.
- 26) Sailer D, Muller M : Medium chain triglycerides in parenteral nutrition. *JPEN* (1981) **5**, 115-119.
- 27) Johnson RC and Cotter R : Metabolism of medium-chain triglyceride lipid emulsion. *Nutr Rep Int* (1986) **2**, 150-158.
- 28) Walker CO, McCandless DW, McGarry JD and Schenker S : Cerebral energy metabolism in short-chain fatty acids induced coma. *J Lab Clin Med* (1970) **76**, 569.
- 29) Marcus RJ, Winters WD, Mori K and Spooner CE : EEG and behavioral comparison of the effects of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolacton and short chain fatty acids in the rat. *Int J Neuropharmacol* (1976) **6**, 175-185.
- 30) 大柳治正, 関田幹雄, 奥村修一, 道上俊高, 平石 深, 具 英成, 宇佐美 真, 西嶋宗義, 原田卓郎, 斉藤洋一, 光野孝雄 : 消化管切除後の代謝的变化とその対策. *日消外会誌* (1980) **13**, 920-932.
- 31) 岡田清孝, 原 博, 山崎研一, 水沼俊美, 高橋 因, 岸野泰雄 : 低分子ペプチドの栄養価. 第36回日本栄養・食料学会要旨集 (1982) **67**.
- 32) 市原 明, 分岐鎖アミノ酸の生理化学. *外科と代謝・栄養* (1988) **22**, 281-288.
- 33) Buse MG, Reid SS : Leucine-a possible regulator of protein turnover in muscle-. *Clin Invest* (1975) **56**, 1250-1261.
- 34) 横山弘臣, 占部日出明, 品川義之, 中山満雄, 小林 勝, 桑波田十九男 : アミノ酸 TEO-10の栄養学的効果に関する研究. *基礎と臨床* (1986) **20**, 5339-5347.
- 35) 菊地武夫, 田中兵太郎, 池田明良, 福留昌子, 筒井郁子 : 新総合アミノ酸輸液 P-1の外科侵襲ビーグル犬の栄養状態および蛋白代謝に及ぼす効果. *薬理と臨床* (1986) **14**, 6145-6159.
- 36) Goidstein L, Knox WE, Behrman EJ : Studies on nature, inducibility, and assay of the threonine

- and dehydrase activities of rat liver. *J Biol Chem* (1962) **237**, 2855—2860.
- 37) Alfin-Slater RB, Aftergood L : Essential fatty acid reinvestigated. *Physio Rew* (1986) **48**, 758—784.
- 38) Holman RT : The ratio of trienoic : tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement. *J Nutr* (1960) **70**, 405—410.
- 39) 大柳治正, 浜野武史, 関田幹雄, 光野孝雄 : 消化器外科における ED. *臨外* (1979) **34**, 471—478.
- 40) 岩佐幹恵, 小越章平, 岩佐正人, 溝淵俊二, 韓 相宗, 田宮達男 : 熱傷モデルにおける中鎖脂肪乳剤の経静脈的投与時の窒素代謝について. *外科と代謝・栄養* (1989) **23**, 166—173.

**The effect of new elemental diet including enriched
branched chain amino acids and MCT on massive resection of
small bowel in rat**

Kazunaga SUEHIRO

**Second Department of Surgery,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan
(Director : Prof. S. Teramoto)**

The effects of a new enteral diet (ED-9) that was mainly composed of BCAA enriched amino acids, MCT and maltose were examined. Rats were subjected to small bowel resection and were administered two different formula for 7 days. The animals were divided into the following four groups :

Sham operation and ED-9 (Group A),
sham operation and control diet (Elental) (Group B),
small bowel resection and ED-9 (Group C), and
small bowel resection and control diet (Group D).

Body weight loss after operation was similar in both ED-9 and control diet groups. Nitrogen balance and urinary 3 Methyl-histidine excretion demonstrated that ED-9 tended to improve protein preservation.

Rats given ED-9 showed elevated ketone bodies and plasma BCAA level but these levels were not extraordinarily high.

In conclusion, the formula of enteral nutrition (ED-9) was as effective as Elental on postoperative nutrition in rats.