

氏名 (本籍)	田 近 正 洋 (岐阜県)
学位の種類	博 士 (医学)
学位授与番号	甲 第 336 号
学位授与日付	平成 9 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	急性肝不全患者のエネルギー代謝動態に及ぼす分岐鎖アミノ酸投与の影響 - 間接カロリーメーターを用いて
審 査 委 員	(主査) 教授 武 藤 泰 敏 (副査) 教授 佐 治 重 豊 教授 野 間 昭 夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

肝はエネルギー代謝の中心臓器であり、急激に広範な肝細胞壊死を来すような急性肝不全 (AHF) では、蛋白・エネルギー代謝障害を来し、アミノ酸インバランス、耐糖能異常などが生じる。さらに感染症、DIC、消化管出血、腎障害、脳症や脳浮腫などの様々な合併症のために現在においてもなお死亡率の高い疾患といえる。そのため強力な集学的治療が要求されることになるが、その中で栄養管理もまたきわめて重要な役割を演じている。

近年、間接カロリーメーターの普及によりベッドサイドにて簡便に個々の症例の代謝動態を把握することが可能となり、多くの疾患において各病期、病態でのより正確な消費エネルギー量、エネルギー基質の設定など栄養管理に利用されるようになってきている。しかし、いまだAHFにおける投与エネルギー量および、その基質に関しては一定の見解が得られていない。たとえばAHF時のアミノ酸輸液に関しても、これまで肝不全用特殊組成アミノ酸溶液 (Fischer液) は、肝性脳症の改善のみならず、窒素バランスの是正をもたらし、蛋白代謝に好影響を及ぼすことを期待され使用されているようであるが、最近では窒素負荷を助長し高アンモニア血症から脳症に陥り予後に悪影響を及ぼすとの否定的な意見も少なからず認められ、その使用に当たっては注意が必要である。

そこで申請者は、AHF患者のエネルギー代謝動態を明確にするとともに、Fischer液投与がエネルギー代謝動態に及ぼす影響を明らかにするため間接カロリーメーターを用いAHFのエネルギー代謝動態、さらに経静脈的にFischer液を投与した際のエネルギー代謝動態について検討した。

#### 対象および方法

対象は1991年1月から1995年1月までに当科に入院した劇症肝炎患者 (FH) 12例、急性肝炎重症型 (AHS) 12例および健常者 (HC) 8名とした。すべての患者は絶食で中心静脈栄養管理としベッド上安静とした。この研究はFH、AHSの診断の確定した48時間以内に行い、ベースとして10%ブドウ糖溶液を100ml/hrの速度で持続点滴した。間接カロリーメーター (IC) は、フィンランドDatex社製Deltatrac代謝モニター<sup>®</sup>を用い、分時酸素消費量 ( $\dot{V}O_2$ )、分時二酸化炭素産生量 ( $\dot{V}CO_2$ ) を測定した。ICの測定は原則として午前8時にベッド上臥床、空気呼吸下の条件で開始し測定時間は30分間とした。その後、Fischer液 (アミノレバン<sup>®</sup>大塚製薬; 総アミノ酸量79.9g/l、フィッシャー比37.1) 500mlを2時間かけて点滴静注し、点滴終了1時間後に再びICを施行した。また蓄尿をFischer液投与開始前後にそれぞれ6時間おこない、それぞれの部分尿を用いて尿中総窒素排泄量 (UN) を減圧化学発光法にて測定した。検討項目は①エネルギー消費量 (EE) ②非蛋白呼吸商 (npRQ) ③糖質、蛋白質、脂肪の各エネルギー基質の燃焼量および燃焼比率の3項目とした。EEは体位などによるばらつきを補正するために、Harris-Benedictの式より算出される基礎代謝量 (BMR) で除した値 (EE/BMR) を用い患者間での比較をおこなった。また、 $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ の比で表される呼吸商 (RQ) は蛋白、アミノ酸代謝の影響が考慮されていないためUNによって補正したnpRQを用いた。さらに、実際のエネルギー基質 (糖質・脂肪・蛋白質) の燃焼量は1日量 (g/day) として表した。

#### 結果

##### I. ブドウ糖溶液投与下におけるエネルギー代謝動態

(1) npRQは、HC、AHS、FHの各群間に有意な差を認めなかった。

(2) EE/BMRは、AHS ( $1.18 \pm 0.15$ : mean  $\pm$  SD), FH ( $1.21 \pm 0.20$ ) とともにHC ( $0.96 \pm 0.09$ ) と比較して有意に高値を示していた (ともに、 $P < 0.001$ )。ここでFHのEE/BMRをみると、著明に代謝の亢進している群

とそうでない群が存在していることが判明した。そこでAHSの平均値±標準偏差の上限を越える4例を著明な代謝亢進群（H群：1.44±0.03）、それ以外の8例を中等度代謝亢進群（M群：1.10±0.13）としてさらに検討を加えることとした。

(3) 各エネルギー基質の燃焼量

①糖質、脂肪の燃焼量は、HC、AHS、H群、M群の各群間に有意な差を認めなかった。

②蛋白質の燃焼量は、AHS（43.2±30.4g）、M群（34.4±27.1g）はHC（84.1±18.2g）と比較して有意に低下していた（ともに、 $P<0.01$ ）が、HCとH群（101.1±40.8g）との間には差を認めなかった。

また、FHにおいてM群はH群に比して蛋白燃焼量は有意に低下していた（ $P<0.01$ ）。

(4) 生化学検査項目とエネルギー代謝動態との関連

FHにおいてEEと総ビリルビン値との間に有意な相関を認めた（ $r=0.57$ 、 $P<0.05$ ）。

II. 肝不全用特殊組成アミノ酸溶液投与後のエネルギー代謝動態

(1) npRQは、Fischer液を投与したのち、すべての群において有意な変動を認めなかった。

(2) EE/BMRは、Fischer液投与後、HC（1.04±0.16）、AHS（1.28±0.16）、M群（1.30±0.24）において有意に上昇した（ $P<0.05$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.05$ ）が、H群（1.51±0.12）では変動を認めなかった。

(3) Fischer液投与前後の蛋白質燃焼量の増加率を検討すると、HC（19.2±32.6%）、AHS（74.1±37.3%）、M群（45.0±45.2%）は有意な増加を示したが（ $P<0.05$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.05$ ）、H群（-45.0±45.2%）に関しては有意な変動を認めなかった。

III. 患者の予後に関する検討

AHSに関しては全例救命し得たが、FHに関しては集学的治療をおこなったにもかかわらず、12例中6例しか救命し得なかった。内訳としては、M群8例中6例生存（生存率75%）、H群全例死亡（生存率0%）と両群間で有意差を認めた（ $P=0.03$  by Fisher's exact test）。

考案

本研究は、AHFのエネルギー代謝動態の把握を試みるとともに、Fischer液の有用性をエネルギー代謝の面から検討したものである。AHFはHCと比較して著明なエネルギー代謝亢進状態にあり、そのため異化亢進状態にあると考えられ、栄養管理の重要性が示唆された。最近、AHFに対するFischer液の投与はエネルギー基質としての有用性をもつ反面、窒素負荷を助長し高アンモニア血症を招くなど予後を悪化させる可能性があることが報告されている。しかし、その使用の是非を決定する基準は定められていないのが現状である。そこで今回ICより測定されるパラメーターを利用できないかを検討した。FHにおいて研究開始時のEE/BMRとT-Bil.との間に相関を認め、エネルギー消費量の亢進は肝細胞障害の程度と相関していることが示唆された。多臓器不全（MOF）に陥る症例のEE/BMRはFHよりもさらに亢進していることが報告されており、EE/BMRは肝細胞障害の程度や予後を推測するよい指標になり得る可能性が示唆された。そこでFHをEE/BMRの値で2群に分けて検討をおこなったところ、H群ではFischer液を投与しても蛋白質燃焼量は増加しなかったが、M群では有意に増加していた。したがってH群では、投与されたFischer液をエネルギー源として利用できないと考えられ、むしろ窒素過剰負荷をもたらす可能性が示唆された。一方、Fischer液がエネルギー源として利用されたAHSとM群、一方利用されなかったH群の血漿中のアミノ酸濃度をみると中性アミノ酸の総和およびBCAAの濃度はそれぞれH群では有意に高値を示していた（ $P<0.01$ 、 $P<0.05$ ）。このことはH群においてはBCAAも含めたすべてのアミノ酸がすでに過剰状態にあるために、外因性のアミノ酸を受け入れ利用することができない状態にあると考えられる。このようにFischer液はAHFにおいてエネルギー基質として利用可能な群と逆に悪影響を及ぼす可能性がある群が存在すると考えられ、間接カロリーメーターを用いて代謝動態を十分に把握したうえでエネルギー投与量の決定、あるいはFischer液の適応を決定することがFHの栄養管理には不可欠であると結論された。

論文審査の結果の要旨

申請者 田近正洋は、間接カロリーメーターを用い急性肝不全患者のエネルギー代謝動態、さらに経静脈的に肝不全用特殊組成アミノ酸溶液を投与した際のエネルギー代謝動態に及ぼす影響を明らかにし、急性肝不全患者に肝不全用特殊組成アミノ酸溶液を行う是非を決定する基準として間接カロリーメーターが有用であることを示した。これらの新知見は肝臓病学および臨床栄養学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

急性肝不全患者のエネルギー代謝動態に及ぼす分岐鎖アミノ酸投与の影響—間接カロリーメーターを用いて  
平成9年3月発行予定 岐阜大医紀