

# 論文目録

岐阜大学

報告番号	甲第 336 号	氏名	田近正洋
<b>主論文</b>			
		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製剤投与の影響 -間接カロリメーターを用いて-	1冊
		平成9年3月発行予定 岐阜大医紀 : 掲載予定	
<b>参考論文</b>			
1)		脳および脈絡膜転移を伴い口渇、多飲、多尿を契機に診断された肺癌の一例 平成5年5月発行 岐阜赤十字病院医学雑誌 5(1) : 17~21	1冊
2)		A Male Case of Synchronous Double Cancers of the Breast and Prostate 平成6年1月発行 Internal Medicine 33(1) : 31~35	1冊
3)		急性肝不全を伴った多臓器障害(心筋炎、腎不全)の一例 平成6年5月発行 岐阜赤十字病院医学雑誌 6(1) : 29~35	
4)		肝硬変に合併し、部分的脾動脈塞栓術が溶血発作の引き金となった自己免疫性溶血性貧血の一例 平成6年8月発行 岐阜県内科医会誌 8 : 25~27	1冊
5)		Charcot-Marie-Tooth病を伴った糖尿病患者に認められたchlorpropamideによる血小板減少症 平成6年9月発行 J. Japan Diab.Soc. 37(9) : 681~685	1冊
6)		間接カロリメトリーによる肝硬変患者の栄養管理 -糖尿病合併例を中心に-	1冊
		平成7年4月発行 JJPEN. 17(4) : 365~369	
7)		間接カロリメトリー 平成7年5月発行 臨床栄養 86(6) : 708~709 (臨時増刊号)	1冊
8)		Endoscopic injection of gelatin solution for severe hemorrhagic gastric cancer 平成8年3月発行 GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 43(3) : 247~250	1冊
9)		肝硬変入院患者におけるエネルギー投与量の検討 -間接カロリメーターおよびカロリカウンターを用いて-	1冊
		平成8年4月発行 JJPEN. 18(4) : 341~344	
10)		肝硬変患者に対する脂肪乳剤投与の影響 -間接カロリメーターを用いて-	1冊
		平成8年11月発行 栄養-評価と治療 13(4) : 59~65	

# 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

—間接カロリメーターを用いて—

田 近 正 洋

岐阜大学医学部内科学第1講座 (主任 武藤泰敏教授)

Effects of Branched-Chain Amino Acid Infusion on Energy Metabolism  
in Patients with Acute Hepatic Failure, with a Use of Indirect  
Calorimetry

Masahiro TAJIKA

First Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine  
(Director: Prof. Y. MUTO)

**Background.** Since energy metabolism is impaired in patients with acute hepatic failure (AHF), careful nutritional support is essential for the intensive therapy of this disease. A study was conducted to investigate characteristics of energy metabolism in patients with AHF using indirect calorimetry and evaluate the effect of branched-chain amino acid (BCAA) infusion on the energy metabolism. **Methods.** Indirect calorimetry was performed at resting and at 1 hour after infusion of BCAA solution (83.6 g total amino acids/L, Fischer's ratio 37.1, 500 ml for 2 hr) in 12 patients with fulminant hepatitis (FH), 12 patients with severe type of acute hepatitis (AHS) and 8 healthy controls (HC). Energy expenditure (kcal/day and a ratio standardized to the estimated basal metabolic rate; EE/BMR) and oxidation volumes of carbohydrate, fat and protein (g/day) were measured. **Results.** EE/BMR was significantly higher in patients with FH (mean±SD;  $1.21 \pm 0.20$ ) and in those with AHS ( $1.18 \pm 0.15$ ) than in HC ( $0.96 \pm 0.09$ ) ( $P < 0.001$ , respectively). In terms of this ratio, FH consisted of two distinct groups of hypermetabolic ( $1.44 \pm 0.03$ ) and moderately metabolic patients ( $1.10 \pm 0.13$ ). Oxidation volume of protein was significantly decreased in moderately metabolic FH ( $34.4 \pm 27.1$  g/day) and AHS ( $43.2 \pm 30.4$ ) as compared with hypermetabolic FH ( $101.1 \pm 40.8$ ) and HC ( $84.1 \pm 18.2$ ) ( $P < 0.01$ ). Infusion of BCAA significantly raised EE/BMR in moderately metabolic FH ( $1.30 \pm 0.24$ ) ( $P < 0.05$ ), in AHS ( $1.28 \pm 0.16$ ) ( $P < 0.001$ ) and in HC ( $1.04 \pm 0.16$ ) ( $P < 0.05$ ) although it did not affect the index in hypermetabolic FH ( $1.51 \pm 0.12$ ). Increases in the protein oxidation volume were brought by BCAA infusion in moderately metabolic FH (45.0±45.2% increase) ( $P < 0.05$ ), in AHS ( $74.4 \pm 37.3$ ) ( $P < 0.001$ ) and in HC ( $19.2 \pm 32.6$ ) ( $P < 0.05$ ) but not in hypermetabolic FH ( $-19.8 \pm 35.0$ ). **Conclusion.** BCAA can be utilized as an energy substrate in patients with AHS and in cases of FH with moderately metabolic state. Precise analysis of energy metabolism is essential in advance, with a use of BCAA infusion in patients with AHF.

**Key Words:** acute hepatic failure, indirect calorimetry, nutritional support, branched-chain amino acids

## 緒言

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(acute hepatic failure, 以下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<sup>1)~3)</sup>。さら

に感染症、DIC、消化管出血、腎障害、脳症・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<sup>4)</sup>。しかし、いまだAHP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AHP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（以下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す、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<sup>5,6)</sup>、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<sup>7-10)</sup>。

そこで今回著者は、AHP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以下の条件下、すなわち基礎的条件下におけるAHPのエネルギー代謝動態（経静脈的10%ブドウ糖溶液投与下における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。

Table 1 対象患者の研究開始時における身体所見（劇症肝炎）

症例	年齢	性別	身長 (cm)	体重 (kg)	体表面積 (m <sup>2</sup> )	体温 (°C)	血圧 (mmHg)	脈拍 (/min)
1	27	F	152	52	1.44	36.8	110/64	72
2	34	F	163	46	1.42	35.0	112/60	80
3	57	F	156	52	1.46	37.6	116/56	78
4	49	F	160	74	1.74	36.2	138/78	84
5	49	F	153	64	1.58	38.0	170/74	106
6	60	M	158	53	1.49	36.5	142/94	80
7	75	F	140	50	1.34	38.2	130/56	104
8	24	F	166	59	1.61	36.0	138/84	85
9	74	F	149	46	1.34	37.2	118/68	110
10	71	F	145	53	1.40	37.5	130/62	122
11	69	M	144	34	1.15	37.0	124/60	88
12	27	M	172	65	1.72	36.8	130/76	80
mean±SD	51.3±19.4		154.8±9.6	54.0±10.4	1.48±0.17	36.9±0.9	130/69	90.8±15.7

Table 2 対象患者の研究開始時における身体所見（急性肝炎重症型）

症例	年齢	性別	身長 (cm)	体重 (kg)	体表面積 (m <sup>2</sup> )	体温 (°C)	血圧 (mmHg)	脈拍 (/min)
1	19	F	173	51	1.55	37.0	118/62	84
2	47	F	162	58	1.57	37.2	112/64	76
3	57	F	150	51	1.41	36.8	152/96	70
4	48	F	155	47	1.39	37.0	106/70	80
5	39	F	156	62	1.58	36.5	106/62	84
6	16	F	157	51	1.45	37.0	106/48	84
7	37	F	168	72	1.77	37.8	120/70	70
8	61	F	147	49	1.36	36.5	108/74	78
9	52	F	153	52	1.44	37.7	114/64	80
10	20	M	154	49	1.40	37.3	106/58	80
11	50	M	152	51	1.42	36.5	106/66	90
12	42	M	170	75	1.82	36.5	106/68	74
mean±SD	40.7±15.1		158.1±8.3	56.0±9.4	1.51±0.15	37.0±0.46	113/67	79.2±6.0

## 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（生存例6例、死亡例6例）、急性肝炎重症型（AHS）12例（すべて生存）および健康者（HC）8名とした。FHの診断は、第12回犬山シンポジウム<sup>11)</sup>の診断基準に基づきおこなった。AHSは、プロトロンビン時間40%以下であるが、肝性昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を来さないものとした。既往歴に慢性肝炎、糖尿病、甲状腺疾患など、代謝動態に影響を及ぼすと思われる他の急性および慢性疾患を合併する患者は除外した。（Table 1, 2, 3, 4）

研究開始時の血液検査成績はTable 5, 6に示す。方法：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。FHおよびAHSは導尿管用バルーンを使用して尿量を測定した。この研究はFH, AHSの診断の確定した48時間以内に行い、研究の開始までアミノ酸を含む輸液は行っていないが、すべての患者に、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。

Table 3 対象患者の臨床所見（劇症肝炎）

症例	病因	肝炎発症より重症化までの期間 (日)		プロトロンビン		予後
		肝性脳症	肝性黄疸	時間 (分)	割合 (%)	
1	A型肝炎ウイルス	9	II	14		生存
2	A型肝炎ウイルス	8	III	22		生存
3	A型肝炎ウイルス	5	III	18		生存
4	非A非B	30	II	31.1		生存
5	非A非B	33	II	24.5		生存
6	A型肝炎ウイルス	25	II	27		生存
7	非A非B	16	IV	18.6		死亡
8	非A非B	14	II	18.4		死亡
9	非A非B	10	II	26		死亡
10	A型肝炎ウイルス	8	IV	7		死亡
11	B型肝炎ウイルス	49	II	29		死亡
12	非A非B	20	II	35.9		死亡
mean±SD		18.9±13.2		22.6±7.96		

Table 4 対象患者の臨床所見（急性肝炎重症型）

症例	病因	肝炎発症より重症化までの期間 (日)		プロトロンビン		予後
		肝性脳症	肝性黄疸	時間 (分)	割合 (%)	
1	B型肝炎ウイルス	4	0	9.5		生存
2	A型肝炎ウイルス	9	0	23		生存
3	A型肝炎ウイルス	7	0	40		生存
4	A型肝炎ウイルス	6	0	21.6		生存
5	B型肝炎ウイルス	9	0	32		生存
6	A型肝炎ウイルス	5	0	38.7		生存
7	A型肝炎ウイルス	7	0	37		生存
8	非A非B	20	0	33		生存
9	A型肝炎ウイルス	10	0	30		生存
10	B型肝炎ウイルス	6	0	39		生存
11	A型肝炎ウイルス	5	0	29		生存
12	A型肝炎ウイルス	6	0	34		生存
mean±SD		7.8±4.2		30.6±8.9		

Table 5 対象患者の研究開始時における血液生化学検査成績

	Total Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Total Bilirubin (mg/dl)	ALP (IU/l)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	CHE (ΔpH)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	NH <sub>4</sub> (μg/dl)	Glucose (mg/dl)	Hb (g/dl)
健康者 (n=8)	7.3	4.2	0.7	164	23	22	0.90	15.0	0.8	65.0	80.2	14.6
(mean±SD)	0.3	0.2	0.1	40	9	11	0.15	4.0	0.2	12.0	5.8	0.8
劇症肝炎 (n=12)	5.9	2.8	12.7	355	1374	1625	0.45	12.7	1.3	170.0	194.0	10.8
(mean±SD)	0.7	0.5	6.2	155	1306	1806	0.24	9.8	1.3	82.8	76.2	1.9
急性肝炎重症型 (n=12)	6.6	3.5	6.7	401	2350	3700	0.60	8.5	0.7	129.5	161.0	13.8
(mean±SD)	0.6	0.5	2.7	112	1693	1889	0.20	3.9	0.2	58.7	55.4	1.5

NH<sub>4</sub>; ammonium, ALP; alkaline phosphatase, CHE; cholinesterase, BUN; blood urea nitrogen, Hb; hemoglobin

健康者 vs. 劇症肝炎	**	***	***	**	**	*	***	NS	NS	***	***	***
健康者 vs. 急性肝炎重症型	NS	***	***	***	***	***	**	**	NS	**	**	NS
劇症肝炎 vs. 急性肝炎重症型	*	**	**	NS	NS	*	NS	NS	NS	NS	NS	***

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01, \*\*\*: P<0.001, NS: 有意差なし (Student's t検定による)

Table 6 対象患者の研究開始時における血漿アミノ酸分析

	Valine (nmol/ml)	Methionine (nmol/ml)	Isoleucine (nmol/ml)	Leucine (nmol/ml)	Tyrosine (nmol/ml)	Phenylalanine (nmol/ml)	Fischer's ratio	Total BCAA (nmol/ml)	Neutral AA (nmol/ml)
健康者 (n=8)	263.4	27.9	85.0	151.0	68.8	60.0	3.88	499.4	656.1
(mean±SD)	43.3	5.7	18.9	32.3	10.6	7.1	0.36	92.4	87.9
劇症肝炎 (n=12)	235.3	305.8	53.5	108.4	187.0	177.2	1.40	397.1	1065.8
(mean±SD)	162.1	232.2	32.2	67.6	108.6	141.2	1.10	254.9	622.8
急性肝炎重症型 (n=12)	159.3	95.1	46.6	84.1	107.7	84.3	1.60	289.3	578.1
(mean±SD)	63.9	73.7	23.5	32.5	54.4	38.8	0.48	116.9	227.0

Total BCAA; Valine, Isoleucine, Leucine; Neutral AA; Total BCAA, Methionine, Tyrosine, Phenylalanine

健康者 vs. 劇症肝炎	NS	**	*	NS	**	*	***	NS	*
健康者 vs. 急性肝炎重症型	***	**	**	***	*	NS	***	***	NS
劇症肝炎 vs. 急性肝炎重症型	NS	*	NS	NS	*	*	NS	NS	*

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01, \*\*\*: P<0.001, NS: 有意差なし (Student's t検定による)

なお、これらの研究を行うにあたり、意識清明な場合は患者本人および家族、昏睡状態の場合には家族にこの研究の主旨を十分に説明し、インフォームド・コンセントを得た後に研究を開始した。間接カロリーメーター (indirect calorimeter: 以下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 (VO<sub>2</sub>)、分時二酸化炭素産生量 (VCO<sub>2</sub>) 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 76.25 g/l、フィッシャー比 37.05) 500 ml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。いずれの測定もデータの不安定な最初の5分間は記録せず、その後のデータの安定した25分間を測定値として記録し、その平均値を用いた。また蓄尿はFischer液投与開始の前後にそれぞれ6時間おこない、部分尿を用いて尿中総窒素排泄量 (urinary nitrogen; 以下UN) を減圧化学発光法<sup>12)</sup>にて測定した (Fig. 1)。

検討項目は  
①エネルギー消費量 (energy expenditure; 以下EE)

②非蛋白呼吸商 (non-protein respiratory quotient; 以下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,  $\dot{V}CO_2$ ,  $\dot{V}O_2$ , UNからTakalaらの計算式<sup>13)</sup>から算出したが, 体位などによるばらつきを補正するために, Harris-Benedictの式<sup>14)</sup>より算出される基礎代謝量

(basal metabolic rate; BMR) で除した値 (EE/BMR) を用い患者間での比較をおこなった<sup>15)</sup>。また,  $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ の比で表わされるRQは蛋白, アミノ酸代謝の影響が考慮されていないため, 尿中総窒素排泄量によって補正したnpRQを用いた。さらに, 実際のエネルギー基質の燃焼量は1日量 (24時間換算) として糖質燃焼量

(carbohydrate oxidation volume; 以下gCHO), 脂肪燃焼量 (fat oxidation volume; 以下gFAT), 蛋白質燃焼量 (protein oxidation volume; 以下gPROT) で表わし, 同時に糖質, 脂肪, 蛋白質の全エネルギー消費量に対する燃焼比率 (以下それぞれ%CHO, %FAT, %PROT) で表わした。

$$EE = 5.50 \times \dot{V}O_2 + 1.76 \times \dot{V}CO_2 - 1.99UN$$

$$npRQ = (1.44 \times \dot{V}CO_2 - 4.89 \times UN) / (1.44 \times \dot{V}O_2 - 6.04 \times UN)$$

$$gCHO = (5.926 \times \dot{V}CO_2) - (4.189 \times \dot{V}O_2) - (2.539 \times UN)$$

$$gFAT = (2.432 \times \dot{V}O_2) - (2.432 \times \dot{V}CO_2) - (1.943 \times UN)$$

$$gPROT = 6.25 \times UN$$

BMR (Harris-Benedictの式より算出)

男性:  $BMR = 66.0 + 13.8 \times BW + 5.0 \times HT - 6.8 \times A$

女性:  $BMR = 655.0 + 9.6 \times BW + 1.8 \times HT - 4.7 \times A$

BW: 体重(kg), HT: 身長(cm), A: 年齢

測定値の有効数字はすべて少数点以下第2位とし, それぞれの結果はmean  $\pm$  SDで示した。統計学的検定には最初にANOVAをおこない, 各群間の比較にはStudent's *t* 検定を, また各群における投与前後での比較にはPaired *t* 検定を使用した。

## 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(0.88  $\pm$  0.05), AHS(0.85  $\pm$  0.10), FH(0.88  $\pm$  0.10)の各群間に有意な差を認めなかった (Fig. 2)。

(2) EE/BMRは, AHS(1.18  $\pm$  0.15), FH(1.21  $\pm$  0.20)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 ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ) (Fig. 2)。

ここでFHのEE/BMRをみると, 非常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分かった。そこでAHSの平均値  $\pm$  標準偏差の上限を越える4例を著明な代謝亢進群(Hypermotabolic群), それ以外の8例を中等度代謝亢進群(Moderately Motabolic群)としてさらに

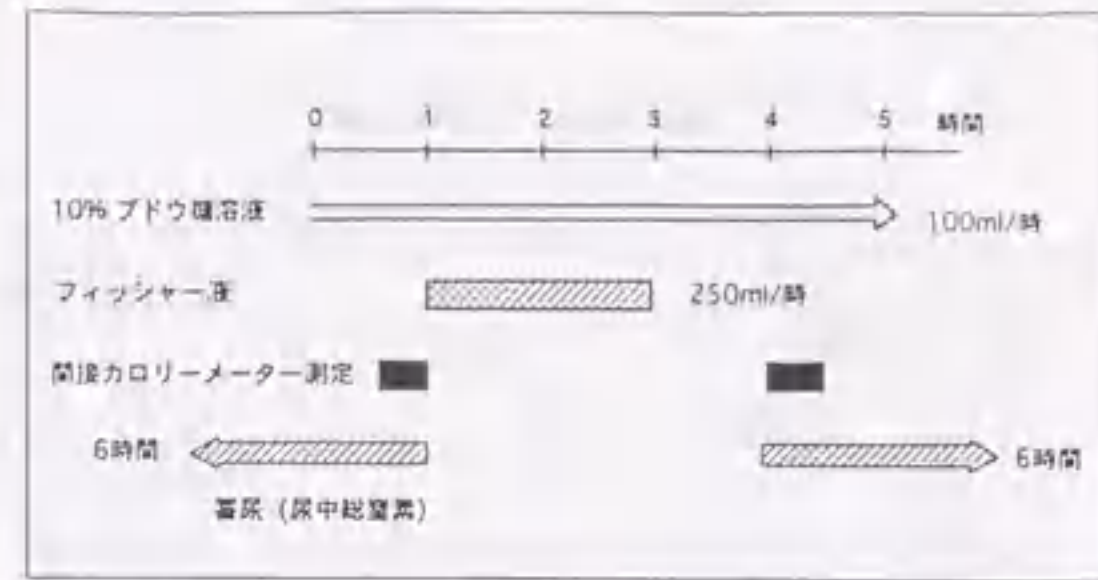


Fig. 1 研究のプロトコル

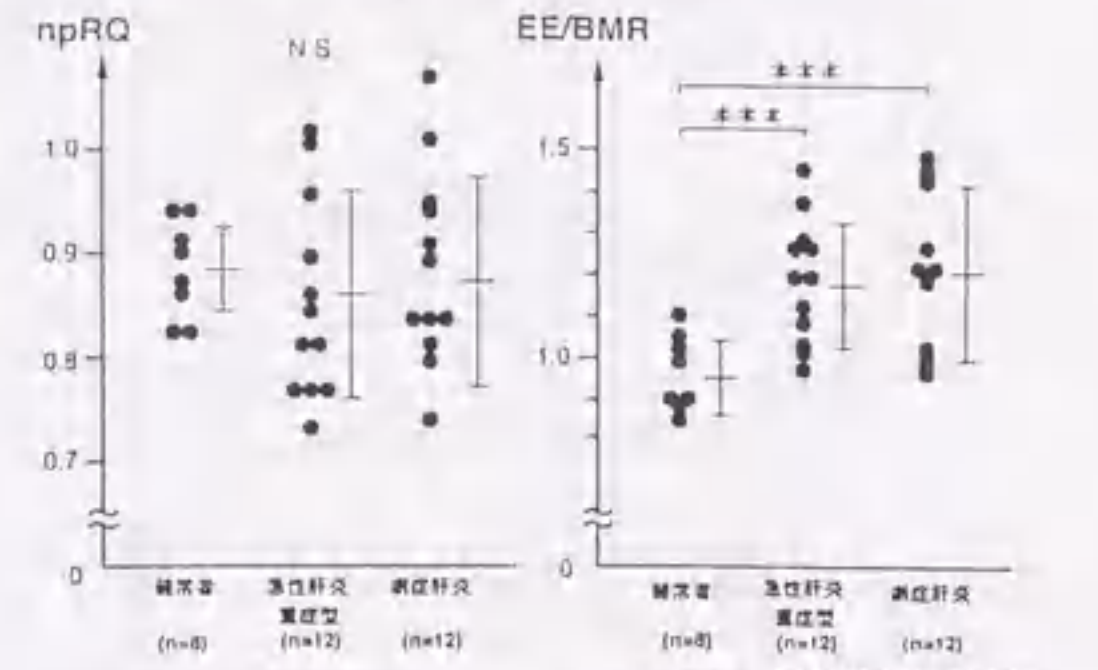


Fig. 2 急性肝不全患者における非蛋白呼吸商およびエネルギー消費量

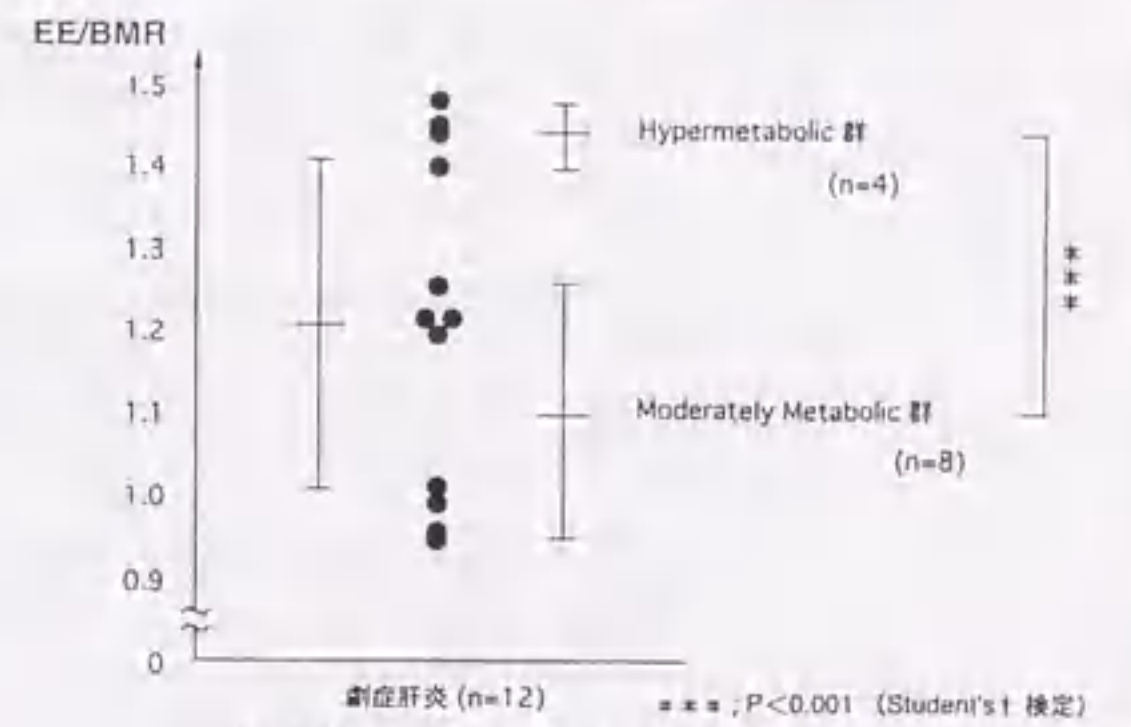


Fig. 3 劇症肝炎患者のエネルギー消費量による分類

検討を加えることとした (Fig. 3)。

Hypermotabolic群(1.44  $\pm$  0.03)は, HC, AHS, Moderately Motabolic群(1.10  $\pm$  0.13)と比較してEE/BMRは, 有意に高値を示していた ( $P < 0.001$ )。

(3) 各エネルギー基質の燃焼比率および燃焼量  
①糖質の燃焼比率は, HC(45.6  $\pm$  11.8%), AHS(44.4  $\pm$  30.2%), Hypermotabolic群(51.1  $\pm$  20.3%), Moderately Motabolic群(47.6  $\pm$  25.5%)の各群間に有意な差を認めなかった (Fig. 4)。

②脂肪の燃焼比率はAHS(43.5  $\pm$  30.0%), Moderately Motabolic群(42.2  $\pm$  27.7%)はHC(29.0  $\pm$  13.1%)と比較して有意に上昇していた ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ) (Fig. 4)。

③蛋白の燃焼比率は, AHS(12.1  $\pm$  8.5%), Moderately

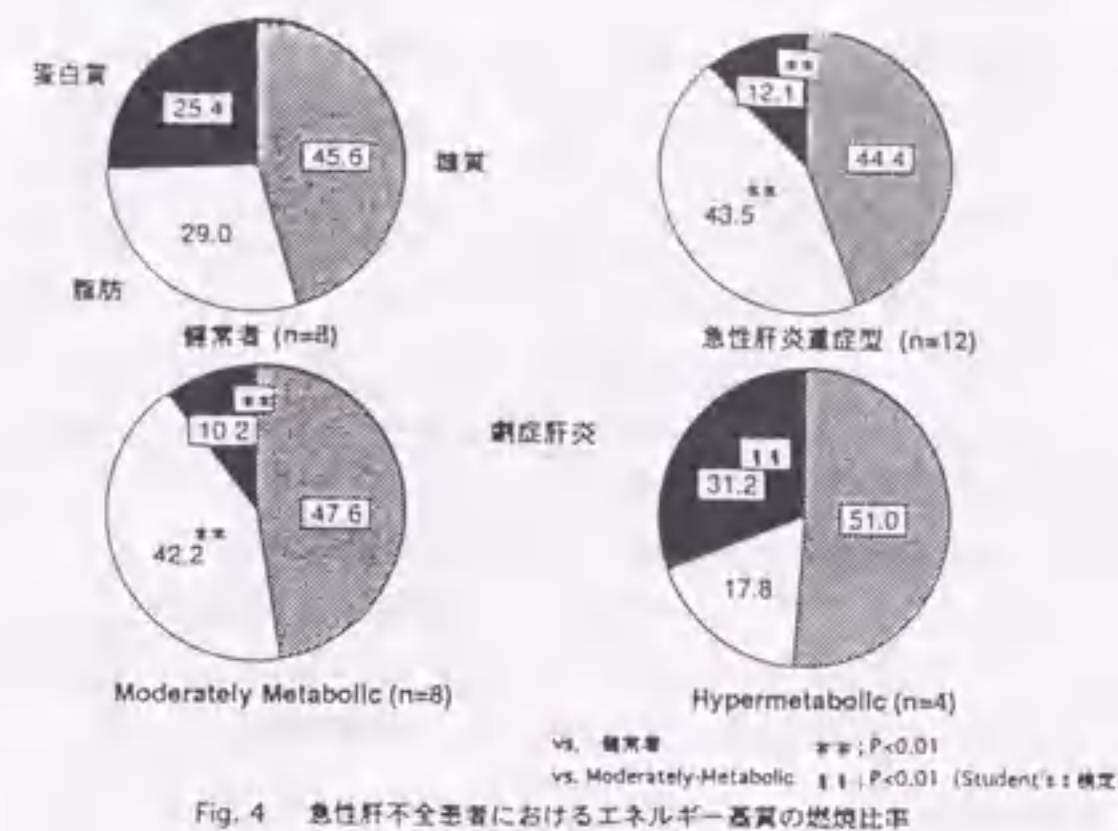


Fig. 4 急性肝不全患者におけるエネルギー基質の燃焼比率

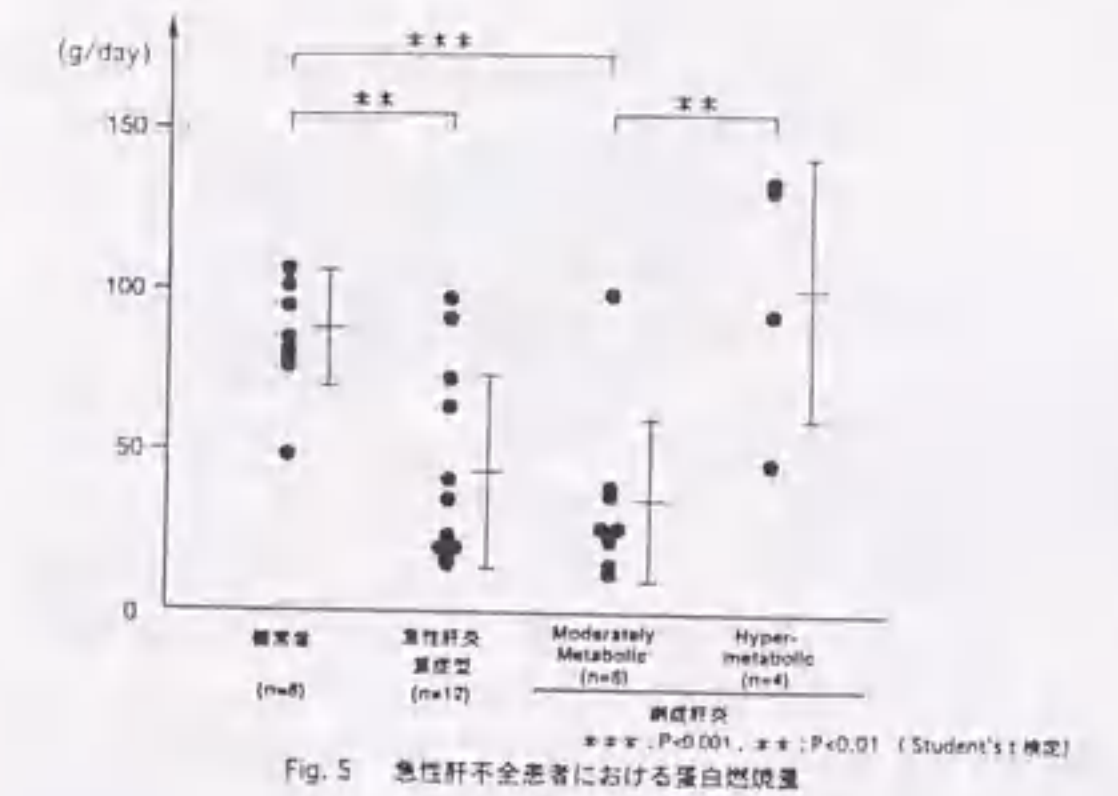


Fig. 5 急性肝不全患者における蛋白質燃焼量

Metabolic群(10.2  $\pm$  6.7%)はHC(25.4  $\pm$  5.9%)と比較して有意に低下していた ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。また, FHにおいてはModerately Motabolic群はHypermotabolic群(31.2  $\pm$  14.2%)と比較して有意に低下していた ( $P < 0.01$ ) (Fig. 4)。

④糖質の燃焼量は, HC(157.8  $\pm$  45.3g), AHS(169.1  $\pm$  119.4g), Hypermotabolic群(171.7  $\pm$  23.7g), Moderately Motabolic群(165.8  $\pm$  105.5g)の各群間に有意な差を認めなかった。

⑤脂肪の燃焼量は, HC(44.7  $\pm$  22.7g), AHS(70.1  $\pm$  48.2g), Hypermotabolic群(37.9  $\pm$  61.0g), Moderately Motabolic群(58.6  $\pm$  37.7g)の各群間に有意な差を認めなかった。

⑥蛋白質の燃焼量は, AHS(43.2  $\pm$  30.4g), Moderately Motabolic群(34.4  $\pm$  27.1g)はHC(84.1  $\pm$  18.2g)と比較して有意に低下していた ( $P < 0.01$ ) が, HCとHypermotabolic群(10.1  $\pm$  40.8g)の間には差を認めなかった。また, FHにおいてModerately Motabolic群はHypermotabolic群に比して蛋白燃焼量は有意に低下していた ( $P < 0.01$ ) (Fig. 5)。

(4) 生化学検査項目とエネルギー代謝動態との関連をみるとFHにおいてEEと総ビリルビン値との間に有意な相関 ( $r = 0.58$ ,  $P < 0.05$ ) を認めた (Fig. 6)。

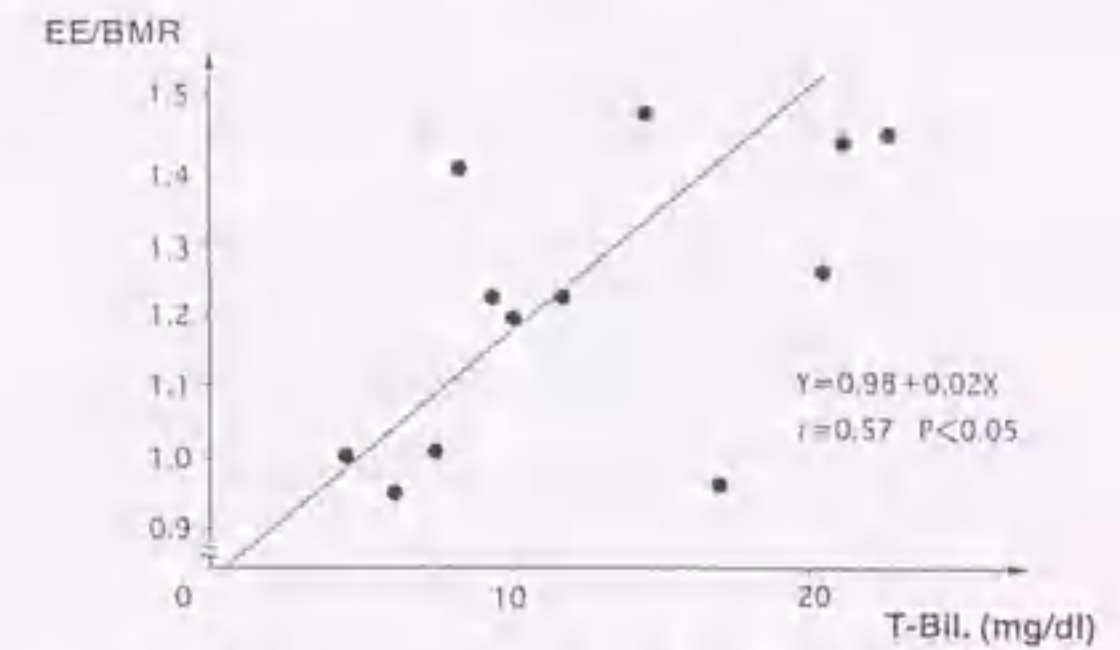


Fig. 6 劇症肝炎患者におけるエネルギー消費量と血清総ビリルビン濃度との相関

### II. 肝不全用特殊組成アミノ酸溶液 (Fischer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, HC(0.87  $\pm$  0.05), AHS(0.87  $\pm$  0.14), FH(0.86  $\pm$  0.07)であり, 全ての群において有意な変動を認めなかった (Fig. 7)。

(2) EE/BMRは, Fischer液投与後, HC(1.04  $\pm$  0.16), AHS(1.28  $\pm$  0.16), Moderately Motabolic群(1.30  $\pm$  0.24)において有意に上昇した ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ ) が, Hypermotabolic群(1.51  $\pm$  0.12)では変動を認めなかった (Fig. 8)。

(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  $\pm$  32.6%), AHS(74.1  $\pm$  37.3%), Moderately Motabolic群(45.0  $\pm$  45.2%)は有意な増加を示したが ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ ), Hypermotabolic群(-45.0  $\pm$  45.2%)に関しては有意な変動を認めなかった (Fig. 9)。

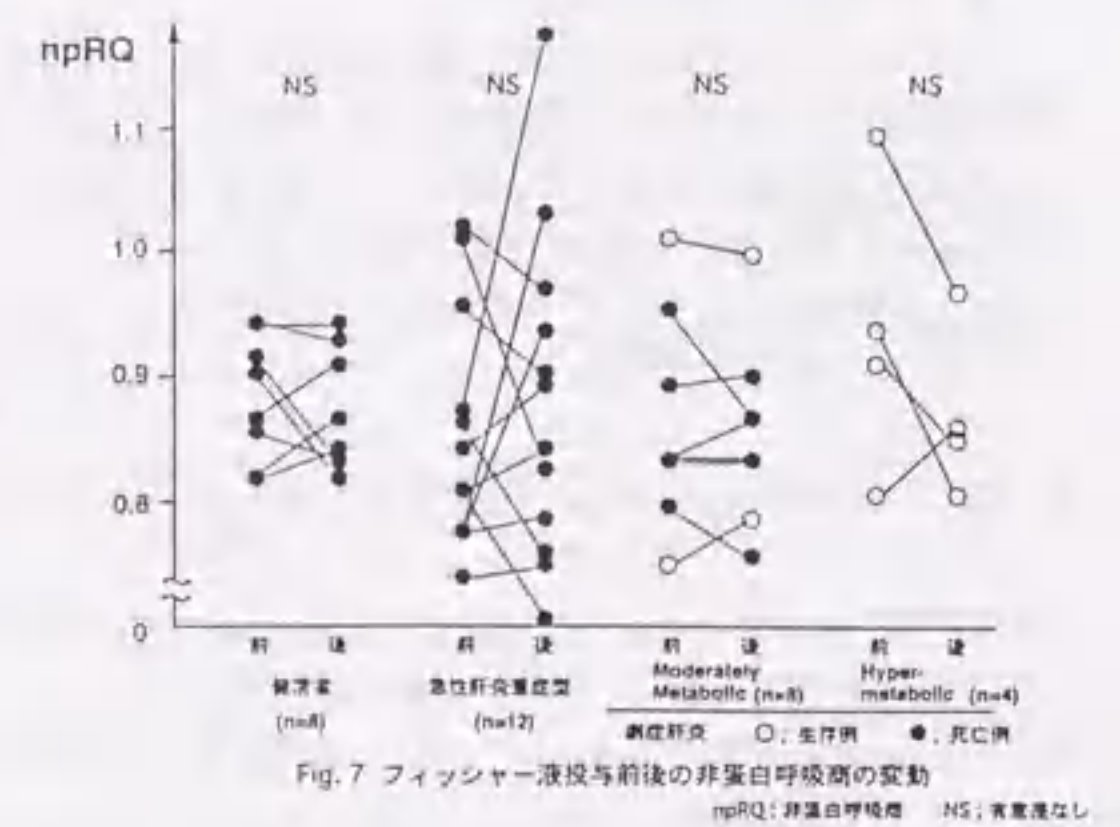


Fig. 7 フィッシャー液投与前後の非蛋白呼吸商の変動

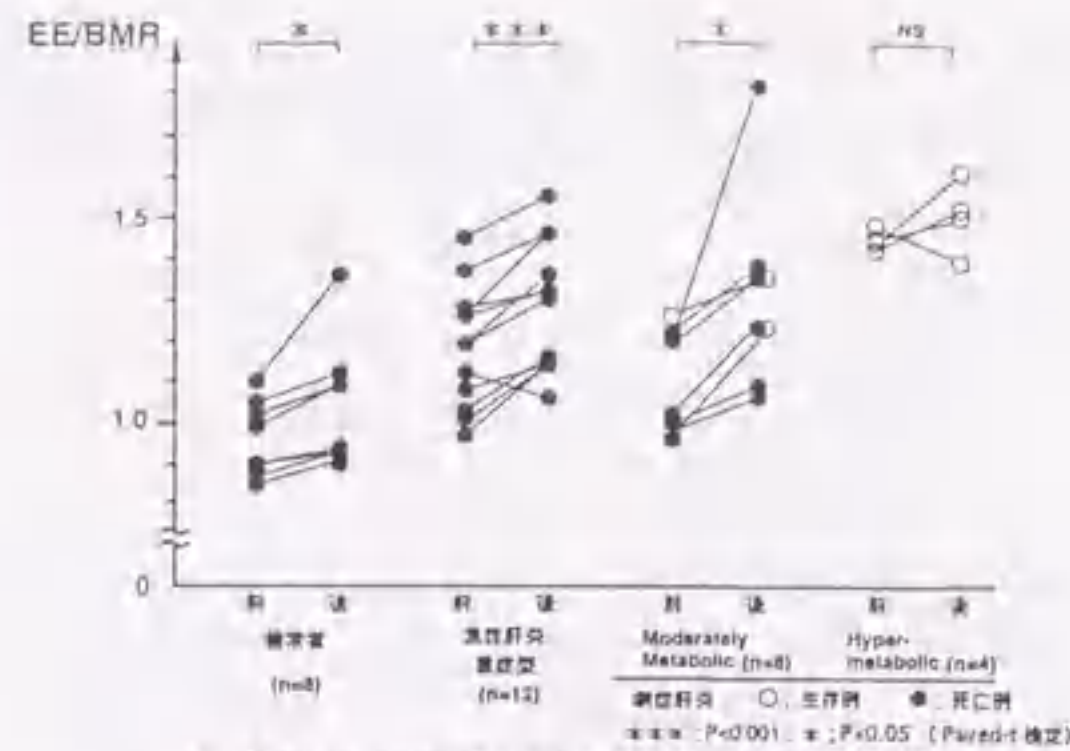


Fig. 8 フィッシャー液投与前後におけるエネルギー消費量の変動  
EE: エネルギー消費量, BMR: 基礎代謝量

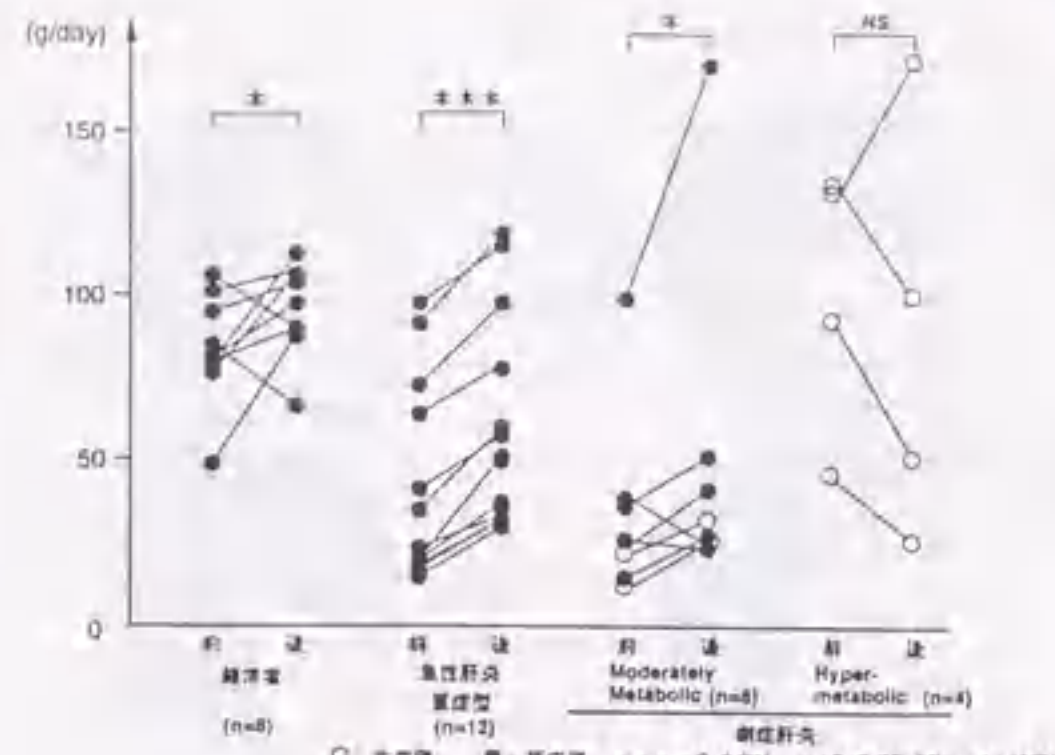


Fig. 9 フィッシャー液投与による蛋白燃焼量の変動  
○: 生存例 ●: 死亡例 \*\*\*: P<0.001, \*\*: P<0.05 (Paired-t検定)

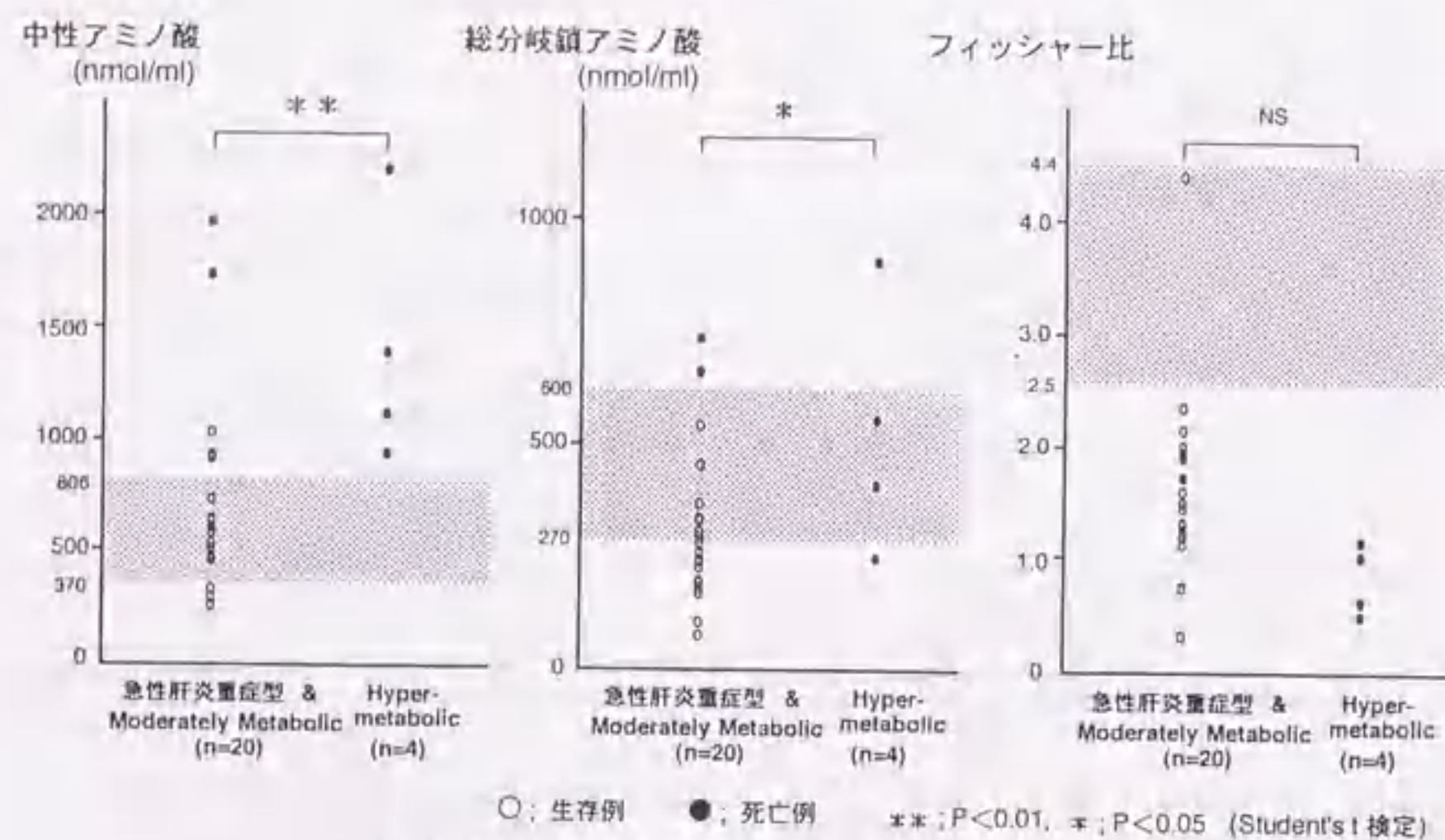


Fig. 10 急性肝不全患者における血漿アミノ酸分析  
総分岐鎖アミノ酸: Valine, Isoleucine, Leucine  
中性アミノ酸: 総分岐鎖アミノ酸, Methionine, Tyrosine, Phenylalanine

### III. 患者の予後に関する検討

AHSに関しては全症例救命し得たが、FHに関しては集学的治療をおこなったにもかかわらず、残念ながら12名中6名しか救命し得なかった。内訳としては、Moderately Metabolic群8名中6名生存(生存率75%)、Hypermetabolic群全例死亡(生存率0%) (P=0.03 by Fisher's exact test)であった。

### 考案

急性肝炎、劇症肝炎といった急性肝疾患では、様々な合併症をはじめ著明な蛋白・エネルギー代謝異常が生じ、生命予後に大きな影響を及ぼしている。今回著者は、それらのエネルギー代謝動態の把握を試みるとともに肝不全用特殊組成アミノ酸溶液(Fischer液)の有用性をエネルギー

代謝の面から検討するためにこの研究をおこなった。急性肝不全におけるエネルギー代謝動態に関してはすでにいくつかの報告があり<sup>16)17)</sup>、急性期においてエネルギー代謝が亢進し、さらには異化亢進状態にあるというのは、ほぼコンセンサスが得られている。今回の検討においても急性肝炎、劇症肝炎においてエネルギー消費量は健常人と比較して著明に亢進していた。一般に肝は、全身で消費するエネルギーの約25%を消費しているとされ<sup>18)</sup>、肝移植をおこなう際の無肝状態の生体のエネルギー代謝を測定したところEEが約25%低下していたとの報告もある<sup>19)</sup>。したがって本来ならば、急速に肝細胞壊死をきたし、正常な営みを消失しているはずの劇症肝炎においてはエネルギー消費量は低下していることが予想されたにもかかわらず実際は逆に亢進していた<sup>20)</sup>。今回、エネルギー代謝が亢進するメカニズムに関しては検討できていない

が、ストレスホルモンであるカテコラミンの関与や tumor necrosis factor (TNF), interleukin 1(IL-1), IL-6, IL-8などの炎症性サイトカインなどによる影響が示唆されている<sup>16)21)~24)</sup>。

一方、急性肝不全患者に対する栄養管理に関しては、その投与エネルギー量および投与基質に関しては、いまだ一定の見解が得られていない。糖質は生体において最も利用しやすいエネルギー基質であるが<sup>16)</sup>、肝不全時にはインスリン抵抗性によると考えられる治療抵抗性の高血糖あるいは、逆に低血糖が出現し、糖質による十分なエネルギー投与が困難な場合も多い<sup>25)</sup>。

教室のMiwらは急性肝不全の実験モデルにおいて、Fischer液はエネルギー基質として利用されており、しかもFischer液以外のアミノ酸溶液ではエネルギー代謝動態に影響を及ぼさないことを報告している<sup>26)</sup>。今回は患者を対象としているため、Fischer液以外のアミノ酸輸液を対照としては用いずFischer液の有用性のみをICを用いて検討することとした。本研究において血糖に影響を及ぼさないFischer液がエネルギー基質として有効に利用可能であることが証明されれば急性肝不全時におけるエネルギー基質の一つとしてBCAAの有用性が示唆されると言える。しかし、急性肝不全患者におけるアミノ酸代謝は障害されており血漿アミノ酸濃度はすでに高い状態にあり<sup>27)</sup>、Fischer液といえどもその投与は、窒素負荷を助長し高アンモニア血症を招く可能性があり慎重な対応が求められている<sup>10)</sup>。すなわち、急性肝不全患者にFischer液を投与することはエネルギー基質としての有用性を持つ反面<sup>26)</sup>、高アンモニア血症を来すなど予後を悪化させてしまう可能性がある。そこで、使用の是非を決定する何らかの指標を得られないかをICより測定されるパラメーターから検討した。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。さらに多臓器不全(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も報告されており<sup>17)</sup>、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ある。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、Hypermetabolic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、Moderately Metabolic群では有意に増加していた (P<0.05) (Fig. 9)。このことはHypermetabolic群では、投与されたFischer液をエネルギー源としては利用できないと考えられ、むしろ窒素負荷をもたらす可能性が示唆される。一方、Fischer液投与後にBCAAがエネルギー基質として利用できていたAHSとModerately Metabolic群とBCAAを利用できなかったHypermetabolic群の血漿中のアミノ酸分析を検討すると中性アミノ酸6種 (Val, Leu, Ile, Met, Tyr, Phe)の総和はそれぞれ704±422 nmol/ml, 1411±544 nmol/ml また、BCAAの濃度はそれぞれ307±442 nmol/ml, 529±268 nmol/mlといずれもHypermetabolic群は有意に高値を示

していた(それぞれP<0.01, P<0.05) (Fig. 10)。このことはHypermetabolic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。この仮説は、Fischer液投与前の蛋白燃焼量がHypermetabolic群においてすでにModerately Metabolic群、AHSよりも大きいという事実からも支持される。また、FH患者の予後を見るとHypermetabolic群では100%の死亡率であったが、これは先に述べた如くHypermetabolic群はMOFの前段階にあるのかもしれない。このような症例に対するFischer液投与はむしろ避けるべきである。しかし、Moderately Metabolic群ではエネルギー基質としてBCAAが有用に利用できる症例が認められることから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BCAA輸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思われた。

### 結語

急性肝不全患者のエネルギー代謝動態を間接カロリーメーターを用いて検討し以下の結論を得た。

- (1) 急性肝不全患者(急性肝炎重症型、劇症肝炎)のエネルギー代謝は健常者に比し亢進していた。
- (2) 劇症肝炎患者はエネルギー代謝動態により、著明な代謝亢進状態にある群とそうではない群に分けて治療対策を考慮する必要がある。
- (3) 分岐鎖アミノ酸投与は、著明に代謝亢進状態にある急性肝不全患者ではむしろ悪影響を及ぼす可能性が示唆されたが、そうでない急性肝不全患者においてはエネルギー源として利用されていた。
- (4) 急性肝不全患者の栄養管理を行っていく上では、間接カロリーメーターを用いた代謝動態による評価が不可欠であると思われた。

稿を終えるにあたり、御指導、後校閲を賜りました恩師武藤泰敏教授に深謝し、終始御指導を戴きました岐阜大学第一内科学教室、森脇久隆助教授、吉田 貴、加藤昌彦博士、ならびに御協力戴きました三輪佳行、平岡哲也両博士をはじめ医局員諸氏に心から感謝いたします。

なお本論文の要旨は第31回日本肝臓学会総会(1995、福岡)において報告した。

文献

- 1) Munro HN, Fernstrom JD, Wurtman RJ: Insulin, plasma amino acid imbalance, and hepatic coma. *Lancet* 1,722-724 (1975)
- 2) O'Keefe SJD, Abraham R, El-Zayadi A, Marshall W, Davis M, Williams R: Increased plasma tyrosine concentrations in patients with cirrhosis and fulminant hepatic failure associated with increased plasma tyrosine flux and reduced hepatic oxidation capacity. *Gastroenterology* 81,1017-1024 (1981)
- 3) Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, James JH, Keane JM, Soeters PB: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 80,77-91 (1976)
- 4) Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR, Ferguson SK, Kaiser AM, Erladson EE: Measurement of metabolism in multiple organ failure. *Surgery* 92,771-779 (1986)
- 5) Fischer JE, Funovics JM, Aguirre A, James JH, Keane JM, Wesdorf RIC, Yoshimura N, Westman T: The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. *Surgery* 78,276-290 (1975)
- 6) Cerra FB, Mazuski J, Teasely K: Nitrogen retention in critically ill patients is proportional to branched chain amino acid load. *Crit Care Med* 11, 775-778 (1983)
- 7) O'Keefe SJD. Parenteral nutrition and liver disease. In: *Clinical Nutrition-Parenteral Nutrition*. Rombeau JL, Caldwell MD, eds. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993:676-695.
- 8) Errikson LS. Branched-chain amino acids in the treatment of hepatic encephalopathy. In: *Hepatic Encephalopathy: Management with Lactulose and Related Carbohydrates*. Conn HO, Bircher J, eds. East Lansing Medi-Ed Press, 1988:129-141.
- 9) Takahashi Y, Kumada H, Shimizu M, Tanikawa K, Kumashiro R, Okita M, Ehata T, Tsuji T, Ukita M, Yasunaga M, Okita K, Sato S, Takeuchi T, Tsukada K, Obata H, Hashimoto E, Ohta Y, Tada K, Kosaka Y, Takase K, Yoshida M, Sekiyama K, Kano T, Mizoguchi Y: A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: Early prediction for liver transplantation. *Hepatology* 19,1065-1071 (1994)
- 10) 井上和明、与芝 真、関山和彦、黄 一字、藤田力也: 急性肝不全における特殊組成アミノ酸投与による肝性脳症増悪の危険性. *肝臓* 36,401-407 (1995)
- 11) 劇症肝炎の診断基準: 第12回犬山シンポジウム. 東京、中外医学社、1981.110p
- 12) Konstantinides FN, Boehm KA, Radmer WJ, Storm MC, Adderly JT, Weisdorf SA, Cerra FB: Pyrochemiluminescence: Realtime, cost-effective method for determining total urinary nitrogen in clinical nitrogen-balance studies. *Clin Chem* 34,2518-2520 (1988)
- 13) Takala J, Merilainen P: Respiratory quotient. In: *Handbook of gas exchange and indirect calorimetry*. Takala J, Merilainen P eds, Helsinki, Datax instrumentarium corp, 1987. 13-18
- 14) Harris JA, Benedict FG: A biometric study of basal metabolism in man. Washington DC, Carnegie Inst 19, 1-266 (1919)
- 15) Agarwal NR, Savino JA, Feldman J, Dawson J, Gupte P, Del Guercio LR: The automated profile. *Crit Care Med* 11,546-550 (1983)
- 16) Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, Schneider B, Madl C, Kramer L, Kranz A, Ferenci P, Druml W, Grimm G, Lenz K, Gangl A: Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology* 105,1515-1521 (1993)
- 17) 大竹喜雄、平澤博之、菅井桂雄、織田成人、志賀英敏、松田兼一、北村伸哉: Indirect calorimetryよりみた急性肝不全時のエネルギー代謝について. *外科と代謝・栄養* 24,508-514 (1990)
- 18) Ganong WF: In: *Review of medical physiology*. 15th ed. Ganong WF eds, East Norwalk, Appleton & Lange, 1991.563
- 19) Svensson KL, Persson H, Henrikson BA, Karlberg I, Sonander H, Lundholm K, Stenqvist O, Scherstein T: Whole body gas exchange: amino acid and lactate clearance as indicators of initial and early allograft viability in liver transplantation. *Surgery* 105,472-480 (1989)
- 20) Ramsøe K, Buch Andreasen P, Ranek L: Functioning liver mass in uncomplicated and fulminant acute hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 15,65-72 (1980)
- 21) Vanghan GM, Becker RA, Allen JP, Goodwin CW, Pruitt BA, Mason AD: Cortisol and corticotropin in burned Patients. *J Trauma* 24,263-273 (1982)
- 22) Keppler D, Guhlman A, Huber M, Ishikawa T, Krauss K, Muller J, Muller M, Oberndorfer F: Acute liver Failure-Improved Understanding and Better Therapy. *Leukotrienes and other proinflammatory mediators in liver injury*. In: Williams R, Hughes RD eds, London, Miter Press Limited, 1991:17-22
- 23) Muto Y, Nouri-Aria KT, Meager A, Alexander GJM, Eddleston ALWF, Williams R: Enhanced tumor necrosis factor and interleukin-1 in fulminant hepatic failure. *Lancet* 2,72-74 (1988)
- 24) Tredget EE, Ming YY, Zhong S, Burini R, Okusawa S, Gelfand JA, Dinarello CA, Young VR, Burke JF: Role of interleukin 1 and tumor necrosis factor on energy metabolism in rabbits. *Am J Physiol* 255, E760-E768 (1988)
- 25) Vilstrup H, Iversen J, Tygstrup N: Glucoregulation in liver failure. *Eur J Clin Invest* 16,193-197 (1986)
- 26) Miwa Y, Kato M, Moriwaki H, Okuno M, Sugihara J, Ohnishi H, Yoshida T, Muto Y, Nakayama M, Morioka Y, Asagi K: Effects of branched-chain amino acid infusion on protein metabolism in rats with acute hepatic failure. *Hepatology* 22,291-296 (1995)
- 27) Watanabe A, Hayashi S, Higashi T, Obata T, Sakata T, Takei N, Shiota T, Nagashima H: Characteristic change in serum amino acid levels in different type of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol (Gastroenterol Jpn)* 17,218-223 (1982)

Faint, illegible text in the left column of the page.

Faint, illegible text in the right column of the page.

1

1

1