



経中心静脈栄養法における糖質の検討 : グルコース、キシリトールを中心として

松本, 邦彦

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1975-01-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0335

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000335>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	まつもとくにひこ 松本邦彦（兵庫県）
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第271号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	昭和50年1月8日
学位論文題目	経中心静脈栄養法における糖質の検討 ——グルコース、キシリトールを中心として——

審査委員	主査教授 光野孝雄
	教授 木幡 陽 教授 西塚泰美

論文内容の要旨

はじめに

経口摂取不可能な生体に経静脈的に栄養を与えようとする試みは、Dudrickらの高張グルコース液を中心とする方法と、Schubert hらの脂肪乳剤を主とする方法とにその源を見出すことができ、それぞれ多くの報告がある。しかし、これら経中心静脈栄養法の多くの報告はほとんどが投与された糖質の代謝に及ぼす影響を追求していないのが現状のようである。

著者は、経中心静脈栄養法における糖質の生体に及ぼす影響を知る目的で、糖質として六炭糖の代表的なグルコースと五炭糖の代表的なキシリトールを使用し、肝における糖代謝に関する酵素活性を測定した。

実験材料及び方法

a) 実験動物：体重8kg前後の雑種成犬を用い、輸液前48時間絶食後に輸液群として使用、非絶食群は食後6時間目に、絶食群は約96時間絶食後に、また輸液群は輸液終了約4時間後に肝を採取した。

b) 輸液組成：輸液は原則として水分 $70\text{ml}/\text{kg}/\text{day}$ 、電解質Na $1.5\text{ mEq}/\text{kg}/\text{day}$ 、K $1.0\text{ mEq}/\text{kg}/\text{day}$ 、Cl $2.0\text{ mEq}/\text{kg}/\text{day}$ 、カロリー $50\text{ cal}/\text{kg}/\text{day}$ を、経外頸静脈的に上大静脈に挿入したカテーテルより10日間連続投与した。輸液群は3群に大別した。第Ⅰ群はグルコースを組成の中心にし、それに添加アミノ酸の濃度を变化させた群、インスリンを併用した群などを作成した。

第Ⅱ群はキシリトールを糖質として使用、第Ⅲ群には完全静脈栄養法のもう一つのエネルギー源である脂肪乳剤を併用した。

c) 測定方法：血糖値は glucose oxidase 法、血中インスリン値は radioimmuno — assayで測定した。

糖代謝に関する酵素活性の測定は、採取した肝をそれぞれの方法で調整した後、以下の方法で行った。glucokinase, hexokinase は Vinuela らの変法で、phosphofructokinase は Racher らの変法で、pyruvate kinase は Bücher の方法で、glucose-6-phosphate dehydrogenase は Glock & Mclellan の変法で、glucose-6-phosphatase は Harper の方法で、glycogen synthetase は Leloir らの方法で測定した。肝 glycogen の定量は Carrol らの方法によった。

実験成績並びに考察

まず、経中心静脈栄養の効果を知る最も簡単な手段としての体重変化は、絶食群にくらべて輸液群ではすべて改善されていたが、なかでも三大栄養素を併用した群がよりよく改善されており、経口摂取不可能な場合の高張輸液としては三者の併用が望まれるのは当然であろう。

血糖値とインスリン値の動きをみると、同量のグルコースを投与するのにも水分量さえ許せば低濃度のほうが血糖値、インスリン値ともに低くて有利と思われる。またアミノ酸を十分に投与した方がインスリンがよりよく誘導され、血糖値の上昇は緩和され、さらにインスリンを追加すると血糖値はよりよく調節されているといえよう。キシリトールは血糖値はあまり上昇させないといわれてきたが、高濃度大量を短時間で用いると、血糖値、インスリン値とも大きく上昇させるという報告もあり、著者の用いた量 (0.5 g/kg/hour) でもある程度の上昇がみられた。したがってキシリトールを20%の濃度で使用する時には、緩速輸注をよく守る必要がある。

つぎに高張輸液の効果を肝臓の場で検討すると、肝グリコーゲン量は個体差が大きく、各輸液群間の差としてはとらえ難いが、絶食群にくらべてよりよく保存されていた。肝グリコーゲンの合成をつかさどる glycogen synthetase の活性値も輸液群では絶食群より高く、輸液群ではグリコーゲンの合成も十分行われていると思われた。

さて、生体がエネルギー源を糖質に求めるのなら肝における解糖系の動きに注目しなければならない。

まず、グルコース投与群の中で比較すると、20% グルコースに少量のアミノ酸の入った群でみられた glucokinase 値の著明な低下と pyruvate kinase 値の低下の傾向は、酵素活性の面よりみれば糖尿病様変化か飢餓状態が生じていることを示しているが、血糖値や肝グリコーゲン量、glycogen synthetase 活性などをあわせ考えると、糖処理能の低下すなわち糖尿病様変化と考えるべきであろう。十分なアミノ酸を添加しても、なお軽度の同様の変化が存在すると思われる。

経中心静脈栄養にインスリンを使用するどうかは議論のあるところであるが、著者はインスリンを適当に加えることにより glucokinase, phosphofructokinase, pyruvate kinase 活性値がむしろ上昇していることより、生体における糖尿病様変化は予防できると思われる。

他方、糖質として20%キシリトールのみを用いた群では、前述の20%グルコースに十分量のアミノ酸を加えた群と似た解糖系の軽度の抑制が生体におこっていると考えられたので、五炭糖のみで静脈栄養のすべてとするのには問題があると思われる。

このキシリトールをグルコースと併用すると、解糖系の律速酵素はすべて正常になっており、高張グルコース輸液に際してキシリトールの併用は、糖代謝を円滑に行わせるために有利であろう。

一方、糖新生系の律速酵素である glucose-6-phosphatase 活性は、輸液群ではキシリトール

ルのみを糖質とした群を除き正常範囲内にあり、静脈栄養としての高張輸液がほぼ満足すべきものであることを示していた。

最後に、Warburg — Dickens 回路の最初の律速酵素である glucose — 6 — phosphate dehydrogenase 活性で注目しなければならないのは、グルコース群とキシリトール群とでは大きな差があるということである。著者の実験では、20%グルコースのみを糖質として用いた群では、異常な低値を示した。このことは原因は不詳であるが、静脈栄養で高濃度のグルコースを基質とするときは、この経路に糖尿病の時に生ずる障害以上の変化がおこっていると思われる。これに対して、キシリトールを併用した群では高濃度グルコースによるこの酵素への影響を十分に取除いていると思われる。Warburg — Dickens 回路はエネルギー生成に関しては解糖系の主流ではないが、核酸の合成に必要な ribose — 5 — phosphate を供給し、脂肪酸合成やステロイド合成、薬物代謝に利用される NADPH₂ を NADP より生成する回路であるので、高濃度グルコースを基質として用いるときはこの回路に抑制のかわらないように十分量のアミノ酸添加とともにキシリトールの併用が望ましい。

おわりに

経中心静脈栄養における糖質の利用と生体に及ぼす影響を知る目的で種々の組成の輸液群を設定し、これを成犬に10日間連続投与して肝における種々の酵素活性の動きを調べ、つぎのような結果を得た。

- 1) 各輸液群とも絶食群よりは明らかに代謝状態が改善されていた。
- 2) 20%グルコースに少量のアミノ酸添加群では酵素活性の面で強い糖尿病様変化がみられ、十分量のアミノ酸を加えた群でもごく軽度の同様の変化がみられた。
- 3) Warburg — Dickens 回路の最初の律速酵素である glucose — 6 — phosphate dehydrogenase も高濃度グルコース投与群では強く抑制されていた。
- 4) 高濃度グルコース投与時の Embden — Meyerhof 系の変化は、適量のインスリン投与により是正できた。
- 5) 静脈栄養の糖質としてキシリトールを単独で高濃度、長期間使用するのでは問題があると思われた。
- 6) キシリトールはエネルギー源としてのみならず、インスリン様作用を解糖系に及ぼすこと、Warburg — Dickens 回路をよく動かすことより、グルコースと併用すると有益であると思われた。
- 7) 併用した脂肪乳剤もよく利用されており、糖代謝に抑制は与えていなかった。

論文審査の結果の要旨

経口摂取が不能となった生体に対して十分にしかも長期間栄養を投与する方法として非経口的完全静脈栄養法が近年盛んに行われるようになり、外科临床上重要な問題となって来た。投与栄養の組成としては Dudrick らを中心とする高張グルコースに重きを置く方法と、Schuberth や Wretling らを中心とする脂肪乳剤に重きを置く方法とがあり、本邦でも本栄養法は1969年頃からはじめられているが、全投与カロリーの約85%をグルコースで得ようとする Dudrick らはいうに及ばず、約25%のカロリーを糖質から得ようとする Schuberth らの考え方においても、投与される糖質の組成と濃度は重要な問題

である。しかしこれらに関する多くの基礎的及び臨床的研究の報告は殆んどが投与された糖質のカロリーの面のみを重視しており、投与された糖質の代謝に及ぼす影響を追求したものは殆んどない。著者の教室では本栄養法につき一連の研究を行い、糖質、アミノ酸、脂質の適当な割合での併用を主張して来たが、著者は本栄養法において六単糖と五単糖のそれぞれ代表的糖質グルコースとキシリトールとを使用して、特に肝における糖質代謝に関する酵素活性を測定し、糖質の生体に及ぼす影響を検討した。

実験は、8 kg前後の雑種成犬に、原則として50Cal /kg /day 水分70ml /kg /dayそれに一定の電解質を混じた輸液を経外頸静脈的に上大静脈に注入して行ったが、輸液はグルコース群、キシリトール群、脂肪乳剤併用群の3群に分けた。そして第Ⅰ群グルコース群は、更にⅠA (20%グルコース+3%アミノ酸) ⅠB (10%グルコース+12%アミノ酸) ⅠC (20%グルコース+12%アミノ酸) ⅠD (20%グルコース+12%アミノ酸+インスリン) に分け、第Ⅱ群キシリトール群は、ⅡA (20%キシリトール+3%アミノ酸) ⅡB (20%グルコース+10%キシリトール+3%アミノ酸)に、第Ⅲ群脂肪乳剤併用群は、ⅢA (20%グルコース+10%キシリトール+12%アミノ酸+10%脂肪乳剤) ⅢB (20%グルコース+12%アミノ酸+10%脂肪乳剤+インスリン) にそれぞれ分けて実験し、この後血糖値、血中インスリン値、肝グリコーゲン量及び糖代謝に関係した肝の酵素活性値などを測定した。

その結果得られた主な成績は次のとおりである。

- (1)本栄養法としての総合的効果は糖質、蛋白質、脂質のすべてを混じて投与された方が顕著であった。
- (2)血糖値、インスリン値よりみれば、輸液のカロリーが同一であれば投与される糖質は低濃度の方が望ましい。
- (3)20%グルコースに少量のアミノ酸を入れたものでは糖処理能の低下、即ち糖尿病様変化があったので蛋白質は充分量投与される方が血糖値の上昇も少なく好ましい。更にインスリンも添加される方がよい。
- (4)キシリトールは血糖値をあまり上昇させないといわれているが、高濃度液を注射すれば血糖値を上昇させるので、その場合には緩徐に注射する方がよい。
- (5)キシリトールのみの投与では、解糖系酵素に軽度の抑制が起こるのでキシリトールのみの静脈栄養には問題がある。
- (6)キシリトールをグルコースに併用して用いると解糖系酵素はすべて正常になっているので、この併用はエネルギー源としてだけでなくインスリンと同様の作用で円滑にする意味でも好ましいことである。
- (7)投与された脂肪乳剤もよく利用されており、併用すると水分量を節約、あるいは糖質の濃度を下げることが出来るので、有利である。

本研究は完全静脈栄養法に関して特に六単糖と五単糖利用の場合の変化を酵素レベルで検討したものであるが、従来殆んど行われていなかったこの方面の基礎的研究として外科臨床上価値ある業績と認めた。

よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認めた。