



完全静脈栄養法における糖質の研究 : グルコース、フルクトース、ソルビトールの比較検討

石井, 明憲

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1978-08-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0532

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000532>

※ 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) いし い おき の 憲 (兵庫 県)
 石 井 明 憲
 学位の種類 医 学 博 士
 学位記番号 医博ろ第 451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 53年 8月 9日
 学位論文題目 完全静脈栄養法における糖質の研究
 —グルコース, フルクトース, ソルビトールの比較検討—

審 査 委 員 主 査 教 授 光 野 孝 雄
 教 授 西 塚 泰 美 教 授 松 尾 保

論 文 内 容 の 要 旨

I はじめに

近年, 糖質輸液は治療または栄養補給の目的にしばしば行われているが, まだその代謝状態や生体におよぼす影響については必ずしも解決されたものではない。特に 1968年 Maenpääらがラットの静脈内に fructose を投与したのち, 肝 ATP 量の著明な減少を認めたことは輸液における糖質のあり方を再検討すべき面のあることを示していると思われる。

今回, glucose, fructose および sorbitol が静脈内に投与された場合の代謝におよぼす影響や, その静脈栄養への応用を, 動物実験において調べたので報告する。

II 実験材料および方法

1) ラット

体重 200 g 前後の Wistar 系ラットを用いた。

呼気中 CO₂ 回収実験には, ¹⁴C 標識糖質添加 20% 溶液を 1 g / kg になるように静脈内投与し, 経時的に呼気中 ¹⁴CO₂ をモノエタノールアミンで回収した。

肝臓, 筋肉, 脂肪組織への ¹⁴C のとりこみは静脈内投与 24 時間後のそれらの臓器を一定量秤量し, ソルエンで抽出して % radioactivity で測定算出した。

血中 glucose, lactate, pyruvate および肝 adenine nucleotides は 10% 各種糖質液を 1 g / kg になるように静脈内投与し, 注射 30 分後の血液と肝を用い, それらを定量した。

2) イヌ

静脈栄養の実験には, 雑種成犬を用いた。輸液は 20% 各種糖質 50 ml / kg / day (40 cal / kg / day)

とし、それぞれの群に12%アミノ酸 20ml/kg/day (9.6 cal/kg/day)を加えて上大静脈に入れたカテーテルを通じて2週間連続投与した。輸液終了1時間後に採血と肝摘出を行い、血糖値、pH及び肝 glycogen量、各解糖系酵素活性を測定した。

Ⅲ 実験結果

1) glucose, fructose, sorbitol 投与時の4時間後の呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 累積回収率はそれぞれ 53%, 51%, 33%で24時間後のそれらは74%, 68%, 61%であった。

2) 24時間後の肝、脂肪組織および筋肉の% radioactivityは肝および筋肉では各糖質ともほとんど差がなく、脂肪組織ではfructoseのとりこみが著明であった。

3) ラットにおける各種糖質の静注30分後の血糖値の上昇はglucose, fructose, sorbitolの順となり、lactateとpyruvateはfructose投与時に高くglucoseとsorbitolの場合は軽度な上昇がみられた。

4) 肝adenine nucleotidesはglucose, sorbitol投与時にはわずかに減少を認めるだけであるが、fructose投与時には著明な減少がみられた。

5) イヌにおける血中glucose値はglucose群、fructose群では輸液開始より約2時間後に最高値 293 mg/dl, 217 mg/dl となりsorbitol群では約3時間後に最高値 162 mg/dlであった。以後急速に低下し4時間後には3者とも約 150 mg/dl前後となった。

また静脈血pHの低下はfructose群が著明であった。

6) イヌにおける静脈栄養後の肝酵素活性はglucose群ではglucokinase, pyruvate kinase, glucose-6-phosphate dehydrogenaseが減少し、酵素活性上糖尿病様変化がみられたが、fructose群およびsorbitol群ではそのような変化はみられなかった。

7) 肝glycogen蓄積量はfructose群が最も多く、sorbitol群、glucose群の順であった。

Ⅳ 考察

糖質は各種疾患の治療および静脈栄養に不可欠なものであるが、glucoseにおいてすら、投与状況によりその代謝は速度のみでなく経路も変化するといわれ、fructoseも肝adenine nucleotidesの量を変化させるといわれるようになり、糖質の代謝や生体におよぼす影響を再検討する必要が出てきた。

まずglucose, fructose, sorbitolの代謝を比較すると、glucoseは数時間で投与量の約半分が CO_2 になり、24時間で70%以上が代謝され、糖質の中では一番速く、かつ一番よく利用されていると思われる。

一方、fructoseは肝ではglucoseよりもはるかに速く代謝されるといわれているにもかかわらず、呼気中 CO_2 回収率ではglucoseと同じであったのは、glucoseが肝以外の臓器でも代謝されるのに反し、fructoseの代謝の場が主として肝であるため、呼気中 CO_2 回収率としてはglucoseとほぼ同じになったと思われる。

また同じ代謝経路をもつsorbitolはfructoseにくらべて、その代謝速度は遅いが、その原因は肝sorbitol dehydrogenase活性とその時に生ずるNADHの量に関係していると考えられる。

次に、投与された各種糖質の24時間後の種々臓器へのとりこみを比較すると、脂肪組織ではfructoseでとりこみが多いようであったが、肝および筋肉でみると糖質間で有意差がなく、fructoseや

sorbitol も一度肝で glucose を転換されれば、後の代謝は glucose と同じであり、他の組織でもよく利用されることを示している。

各種糖質の生体におよぼす影響について検討すると、完全静脈栄養法に準じた投与量でのイヌにおける血糖値の変動は glucose 群および fructose 群では輸液開始直後より急速に上昇し、約 2 時間後には最高値となった。これは fructose の glucose への転換がかなり速いことを示し、それ以後急速に低下した。この低下は血糖値上昇に伴ってインスリン分泌が亢進し、同時に肝その他での糖代謝亢進によるものと思われる。腎での glucose 閾値が約 180 mg/dl といわれていることからみて輸液開始数時間は glucose のみでなく、fructose でも緩徐に輸液するか、またはインスリン併用が望ましい。しかし、sorbitol 群では血糖値上昇は少なく、かつ緩徐であるので、glucose の排泄はないと思われる。これは肝 sorbitol dehydrogenase により glucose への転換が緩徐であるため、また主要な代謝経路が Warburg-Dickens 回路によるためと考えられる。

次に、血中 lactate および pyruvate が fructose 投与時に著明に上昇するのは fructokinase 活性が glucokinase や hexokinase 活性に比してはるかに高いことや、fructose から lactate にいたる経路が glucose のそれより短かいためだろうと思われる。また sorbitol も lactate, pyruvate の軽度な増加がみられるが、fructose の場合ほど著明でないのは肝 sorbitol dehydrogenase の介在によると考えられる。

各種糖質輸液後の静脈血 pH は fructose 群では著明に低下し、sorbitol 群、glucose 群でも軽度な低下がみられたのは、lactic acidosis によるものと思われる。

次に、エネルギー代謝のみでなく、薬物代謝や各種酵素活性など、生体の重要な反応系にほとんど関与するといわれる肝 adenine nucleotides は glucose 投与時にはほとんど変化しなかったが、sorbitol 投与時には少し減少し、fructose 投与時には著明に減少したのは fructokinase 介在による急速な ATP と Pi の減少とその結果、5'-nucleotidase や adenylate deaminase の抑制減少に伴うそれらの活性亢進によるためと考えられる。また sorbitol 投与時は、肝 sorbitol dehydrogenase により fructose が急激に上昇しないために adenine nucleotides の減少が少なかったと思われる。

最後に糖代謝におよぼす影響を肝酵素活性より検討すると、glucose 群では glucokinase および pyruvate kinase に糖尿病様変化が残り、glucose-6-phosphate dehydrogenase の低下がみられることは、Warburg-Dickens 回路の抑制による NADPH 生成の低下などを考えると、高濃度 glucose は他の糖質と併用するのが望ましいことを示している。

fructose 群では glucokinase の低下を除き、各酵素活性がいずれも上昇しており、エネルギー源としてよく利用されることを示している。同時に、五炭糖回路の促進は、 α -glycerophosphate の増大とともに脂肪合成も促進していると思われる。

一方、sorbitol 群の肝酵素活性変化は fructose のそれらとほとんど同じであり、sorbitol の長期大量投与後も肝 sorbitol dehydrogenase の抑制はみられず、この酵素介在により緩徐な fructose 生成により、fructose のもつ欠点をカバーし、sorbitol 使用の方が有利であると思われる。

ただ sorbitol は腎での再吸収率が低いので、osmotic diuresis をきたしやすいため輸液速度を緩徐にすべきであり、glucose などの他の糖質との併用がよいと思われる。

V お わ り に

静脈内投与時の glucose, fructose, sorbitol の代謝と生体におよぼす影響を検討し、以下の結果を得た。

1) glucose は fructose や sorbitol よりもよく代謝されるが、完全静脈栄養として長期間高濃度で用いる場合には、糖尿病様変化を subclinical level ではおこす可能性がある。

2) fructose もかなりよく代謝され、血糖値の上昇も比較的少なく好都合であるが、肝 adenine nucleotides を減少させ、lactate や pyruvate の増加をきたす。

3) sorbitol は他の二つの糖質に比べて代謝速度は遅いが、glucose や fructose のもつような欠点が少ないので、完全静脈栄養の糖質としては、glucose を主として sorbitol を併用するのが適当であると思われる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年糖質輸液は TPN の発達、普及化とも相俟って各種疾患に対し、治療または栄養補給の目的に頻繁に行われている。また外科領域でも殆んど術後管理に行われているが、その代謝状態や生体に及ぼす影響については必ずしもまだ十分解明されていない。現在日常臨床で使用されている糖質は glucose, fructose, sorbitol, xylitol, maltose などであるが、その代謝は glucose, maltose が全身で行われるのに対して、fructose, sorbitol, xylitol は大部分が肝に行われているといわれている。著者の教室でも一連の経静脈高カロリー輸液の研究でそれらの代謝的特徴をかなり明らかにし、糖質、アミノ酸、脂質の適当な割合での併用を主張してきたが、著者はその研究の一環として glucose, fructose 及び sorbitol を静注した場合の代謝に及ぼす影響や、その静脈栄養への応用を動物実験で検討した。

実験動物は Wistar 系ラットと雑種成犬を用いた。前者には ^{14}C 標識糖質添加の上記 3 種類の 20% 糖液を静注し、呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 排泄量を経時的に測定し、累積回収率を求め、24 時間後の肝、筋肉、脂肪組織への ^{14}C のとりこみを % radioactivity で測定算出した。またラットに 3 種類の 10% 糖液、1 g/kg 静注 30 分後の血中 glucose, lactate, pyruvate, 肝 adenine nucleotides を測定した。イヌについては、3 種類の 20% 糖液 50 ml/kg/day の夫々に、12% アミノ酸 20 ml/kg/day を加えて 2 週間連続静注し、その終了 1 時間後血糖値、pH 及び肝 glucagon 量、各解糖系酵素活性を測定した。

その結果次のことが明らかとなった。

各糖質の代謝は glucose fructose, sorbitol の順であり、血中 lactate の変動は fructose 投与時に著明に増加し、いわゆる lactic acidosis を示したが、sorbitol では僅かに増加し、glucose では殆んど増加しなかった。肝 adenine nucleotides の変化は glucose ではなく、sor-

bitolで軽度であったが、fructoseでは著明に低下した。静脈栄養基質として高濃度glucoseを長期間用いると、酵素活性上糖尿病様変化が生ずるが、生理的投与量であれば最もすぐれていると思われた。一方fructoseやsorbitolを基質として高カロリー輸液を行うことについては、肝酵素活性上糖尿病様変化はせず、そのうえfructoseは代謝が速く、肝glycogen蓄積量も多いが、肝adenine nucleotides量を著しく減少させ、更にlactateやpyruvateの増加をきたすことを考慮すれば、glucose値上昇が少なく、肝glycogenもかなり蓄積されるsorbitolの方が高カロリー輸液としてすぐれているように思われた。以上を総括して高カロリー輸液の糖質としてはglucoseを主とし、sorbitolを併用するのが最も適当であると考えた。

以上の通り、本研究はglucose, fructose, sorbitolなど各種糖質輸液についてそれらが生体の代謝に及ぼす影響を研究したものであるが、高カロリー輸液の基質として使用する各種糖液の選択上重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は学位に値するものと認める。