学位論文題名

TPNの消化器に対する侵襲とグルタミンの効果について

学位論文内容の要旨

I. 緒言

小児の手術前後の経口摂取不能時の栄養管理に完全経静脈的栄養法 (total parenteral nutrition : 以下TPN) は不可欠であるが、肝機能障害、胆汁うっ滞、脂肪肝等の問題点が指摘されている。また近年TPNが小腸のbacterial translocation (以下BT) を促進することが報告されており、とくに小児では肝機能、免疫機能が未熟なため、BTが出現しやすいと考えられる。そこで著者は幼若ラットにTPNを行い、肝機能、小腸のBTを検索し、さらに蛋白代謝を改善しBTを抑制するとされているグルタミンを加えてその効果を実験的に検討した。

II. 材料と方法

1. 実験方法. 生後4週のWistar系雄性ラットにエーテル吸入麻酔下に右外頸静脈よりTPN用シリコンカテーテルを挿入、先端を上大静脈に留置し、TPNを実施した。静脈栄養群は絶食、飲水はad libitumとした。カテーテル留置後、3、5、7日後に犠牲死し、ただちに上腸間膜リンパ節を無菌的に摘出した。また肝臓を摘出し、門脈より冷生理食塩水で灌流後凍結した。空腸はトライツ靭帯より肛門側に4cmから6cmを切離し、ホルマリン固定とした。さらに8cmから18cm間を切離、カバーグラスで腸粘膜を剥離し湿重量を測定後、蛋白量の測定に供した。

TPN輸液は1cal/mlとし、non protein caloryの2/3を糖、1/3を脂肪乳剤により投与した。アミノ酸は標準アミノ酸輸液を用いた。投与量はカテーテル挿入日に130cal/kg/day、翌日は270cal/kg/day、3日目以降は400cal/kg/dayとした。輸液組成により以下の4群に分け、各群5匹とした。

C群 (コントロール群) : 経口摂取群

P群 (経静脈栄養群) : 経静脈的栄養のみ投与

G群 (グルタミン添加群) : グルタミンを添加した経静脈的栄養のみ投与

E群 (蛋白強化群) : アミノ酸を強化した経静脈的栄養のみ投与

P群は窒素量4.4g/l, NPC/N比を2.02とした。G群は17.5g/lのアラニルグル

タミン液を加えて、全窒素量7.4g/l中30%がグルタミンで投与されるよう調整し、NPC/N比を110とした。E群はアミノ酸を45g/lに増量、G群と同じ窒素量、NPC/N比とした。

III. 結 果

1. 総ビリルビンはE群が他群より高く、C群より有意に高値であった ($p < 0.01$)。γGTPは5日のP群が他3群より有意に高く、3、5日ともG群は4群中有意に低値であった ($p < 0.05$)。総コレステロールはP、G、E群とも7日に上昇、7日のP群、5日のE群はC群と比べ有意に高値を呈した ($p < 0.01, p < 0.05$)。CPRはC群5、7日とも検出域下であった。3、5、7日ともP、E群は有意にG群より高値であった ($p < 0.05$)。

2. 上腸間膜リンパ節培養。C群は殆ど変化を認めなかったが、P群は5日、G、E群は7日に各群中、最も高い値を呈した。5日のP群は4群中有意に高く、C群は最も低かった ($p < 0.05$)。G群は3、7日にE群より低い傾向を示した。

3. 肝グルタチオン定量。P群は漸減、E群も5、7日は3日より低下。G群ではむしろ3日より5日で上昇、3、5日に全群中最も高い値を示した。7日のG群はP、E群より有意に高値であった ($p < 0.05$)。

4. 小腸粘膜湿重量。3日のC、G群はP、E群より有意に高値であった ($p < 0.05$)。7日のG群はP、E群より有意に高値を示した ($p < 0.005$)。

5. 蛋白質量。C群がP、G、E群のほぼ倍の値を呈した。C群は各日毎に漸増したが、P、E群は漸減した。5日のG群はP、E群より有意に高い値を示した ($p < 0.05$)。

6. 組織学的検査。小腸粘膜厚は、P、G、E群とも漸減した。5、7日でC、G群がP、E群より有意に高値であった ($p < 0.05, p < 0.01$)。絨毛高は5日のP群が4群中最も低値 ($p < 0.01$)で、7日のE群が4群中最も低い値を呈した ($p < 0.05$)。

IV. 考 察

小児期のTPNによる合併症の1つであるBTを上腸間膜リンパ節培養のE.coli数で検討した結果、経口摂取群では5日後P群、G群、E群より有意に低値であった。熱傷、担癌、抗腫瘍剤投与モデルではBTが促進されるとする報告が多いが、今回の幼若ラットでもTPNによってBTが促進されることが判明した。また7日のG群ではP、E群より、細菌数が少ない傾向があり、また血中CPRは有意に低値 ($p < 0.05$)であることから、グルタミン添加によりBT亢進が抑制される傾向が示唆された。この原因として主に小腸のstructural integrityの維持が考えられた。腸粘膜湿重量、蛋白質量、粘膜厚、絨毛高でG群がP、E群より有意に増加しており、腸のstructural integrityがより保たれていた。

肝内グルタチオンは、G群ではP、E群より高値だが、7日ではC群より低値であった。TPN施行では、小腸粘膜の萎縮を防ぐためにグルタミンが優先的に小腸へ供給さ

れ、肝内グルタチオンが低下することが考えられた。G群でも7日後にはグルタミン消費が供給を上回ると推定された。成人より腸構造が脆弱で、免疫能が低い小児では、TPN早期からグルタミンを添加することが、小腸粘膜萎縮防止及びBTの抑制に肝要と思われた。

γ GTPはP群の5日で有意に上昇、G群で有意に低下していたことから、グルタミン投与がTPNによる胆汁うっ滞傾向を改善している可能性が示唆された。

以上、本実験により、幼若ラットでは、TPNにより腸のstructural integrityが低下し、BTが亢進することが明らかになり、胆汁うっ滞傾向が推測された。また、これらの病態がグルタミン添加により改善されることが示唆された。

V. 結 論

小児期のTPNが消化管に与える影響について実験的に検討し以下の結論を得た。

1. 上腸間膜リンパ節培養で、P群は5日後他の3群より有意に高く、C群では最も低値であった。5日のP群は有意に高値を示した($p < 0.05$)。

2. 肝グルタチオン値はP群で漸減、G群では7日で他群より有意に高値であった。

3. 腸粘膜重量、蛋白質量、粘膜厚、絨毛高上、G群はP、E群より高値であった($p < 0.05$)。

以上より、幼若ラットのTPNでは1週間以内の早期から小腸のstructural integrityの低下、BTが亢進すること、またグルタミン添加により腸萎縮が防止されるが、7日には肝グルタチオンの低下傾向があり、グルタミン不足が推測された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 内 野 純 一
副 査 教 授 小 林 邦 彦
副 査 教 授 石 橋 輝 雄

学位論文題名

T P Nの消化器に対する侵襲とグルタミンの効果について

小児の手術前後の経口摂取不能時の栄養管理に経静脈的栄養法 (total parenteral nutrition : 以下 T P N) は不可欠であるが、肝機能障害、胆汁うっ滞、脂肪肝等の問題点が指摘されている。また近年 T P Nが小腸のbacterial translocation (以下 B T) を促進すると報告されており、とくに小児では肝機能、免疫機能が未熟なため B Tが出現しやすいと考えられる。そこで著者は幼若ラットに T P Nを行い肝機能、小腸の B Tを検索し、さらに蛋白代謝を改善し B Tを抑制するとされているグルタミンを加えてその効果を実験的に検討した。

研究方法

生後4週目Wistar系雄性ラットにエーテル吸入麻酔下に右外頸静脈より T P N用カテーテルを挿入し T P Nを実施した。静脈栄養群は絶食、飲水はad libitumとした。カテーテル留置後3、5、7日に麻酔下に犠牲死し、上腸間膜リンパ節を無菌的に摘出した。肝臓は冷生理食塩水で灌流後凍結、空腸はトライツ靱帯より4 cmから6 cmをホルマリン固定、8 cmから18 cmの腸粘膜を剥離し、湿重量を測定後、蛋白量の測定に供した。

T P N輸液は1 cal/mlとし、投与量はカテーテル挿入日に130

cal/kg/day、翌日は270 cal/kg/day、3日目以降は400 cal/kg/dayとした。以下の4群にわけ、各群5匹とした。

C群：経口摂取群

P群：経静脈栄養群

G群：グルタミン添加群

E群：蛋白強化群

P群は窒素量4.4 g/l、NPC/N比を202とした。G群は17.5 g/lのアラニルグルタミン液を加えて全窒素量7.4 g/l中30%がグルタミンで投与されるよう調整し、NPC/N比を110とした。E群はアミノ酸を45 g/lに増量、G群と同じ窒素量、NPC/N比とした。

研究結果

1. 総ビリルビンはE群が他群より高く、C群より有意に高値であった ($p < 0.01$)。総コレステロールはP、G、E群とも7日に上昇、7日のP群、5日のE群はC群と比べ有意に高値を示した ($p < 0.01, p < 0.05$)。CRPは3、7日ともE群はC群より有意に高値であった ($p < 0.05$)。

2. 上腸間膜リンパ節培養：C群は殆ど変化はなかったが、P群は5日、G、E群は7日に各群中最も高い値を呈した。5日のP群は4群中有意に高かった ($p < 0.05$)。

3. 肝グルタチオン定量：P、E群は漸減した。G群では5日上昇し3、5日目に全群中最も高い値を示したが、7日にはC群より有意に低下した ($p < 0.05$)。

4. 小腸粘膜重量：3日のC、G群はP、E群より有意に高値であった ($p < 0.05$)。7日のG群はE群より有意に高値を示した ($p < 0.005$) が、C群より低値であった。

5. 小腸蛋白量：C群が他群のほぼ倍の値を示した。C群は経日的に漸増したがP、E群は漸減した。5日のG群はP、E群より有意に高い値を示した ($p < 0.05$)。

6. 組織学的検査：小腸粘膜厚はP、G、E群とも漸減した。5、7日でC、G群がP、E群より有意に高値であった ($p < 0.05, p < 0.0$)

1)。絨毛高は5日のP群、7日のE群が4群中最も低値を示した ($p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)。

以上より幼若ラットのTPNでは、3日目から小腸粘膜のstructural integrityの低下がおり、5日にはBTが亢進することが明らかになった。グルタミンにより肝内グルタチオンの低下、小腸粘膜の萎縮は抑制されたが7日には経口群よりグルタチオンが低下しグルタミンの不足が推測された。

審査にあたって、石橋教授より投与グルタミンの体内での代謝経路について、小林教授より小腸粘膜のリンパ濾胞の変化について、などの質疑があったが、申請者は概ね妥当な回答を行った。

本研究ではTPN下幼若ラットでのBT亢進の詳細が明らかにされ、グルタミン投与により小腸粘膜の萎縮が抑制されることを示唆した点で意義があり、学位の授与に値するものと考ええる。