

[原著]

高カロリー輸液施行時にみられる肝機能 異常に関する基礎的研究

坪 井 秀 一*

(昭和58年3月11日受付)

要 旨

高カロリー輸液は、消化器外科領域の栄養管理に必要な不可欠なものとなっているが、その施行中、種々の臓器とくに肝に与える影響はきわめて大なるものがある。

今回著者は、高カロリー輸液施行中に見られる肝機能異常の発生機序について、ラットを用いて正常肝および障害肝の遊離肝を作成し、肝に直接高濃度ブドウ糖液などを負荷する灌流実験を行った。

その結果、高カロリー輸液施行時にみられる肝機能異常は、熱量過剰投与による異常のほか、投与熱量に対する窒素量のアンバランス、即ちカロリー/N比が低いためによる一過性の異常も起こり得ることが示唆された。また四塩化炭素投与障害肝では、肝のグルコース取り込みは低く、高カロリー投与の効果は期待できないと思われた。一方、胆管炎のみで肝障害のみられない群では、正常肝灌流群とほぼ同様の成績が得られたことから、肝細胞変性などの肝の代謝異常がなければ、肝に炎症性疾患が存在していても、高カロリー輸液の適応はあるということが示唆された。

Key words: 高カロリー輸液, 肝機能異常, 遊離肝灌流, Isolated rat liver perfusion, 肝障害

略語一覧: IVH: Intravenous Hyperalimentation. TPN: Total Parenteral Nutrition. ED: Elemental Diet. GOT: Glutamic Oxaloacetic Transaminase. GPT: Glutamic Pyruvic Transaminase. ANIT: α -Naphthyl-Isothiocyanate. FC: Fluorocarbon. HE 染色: Hematoxylin-Eosin 染色. CCl₄: carbon tetrachloride.

はじめに

高カロリー輸液 (intravenous hyperalimentation, IVH; total parenteral nutrition, TPN) は、1968年 Dudrickら¹⁾によって、はじめて臨床例が発表されたが、その有用性は広く認められることとなり、現在とくに絶食を余儀なくされることが多い消化器外科患者の手術前後の栄養管理に欠くことができないものとなっている。これは IVH が単なる栄養状態の保持あるいは改善の手段ばかりでなく、消化管手術後の縫合不全²⁾、急性壊死性膵炎³⁾などの病態では、他の方法にかえられない不可欠の治療手段となっているからである。すなわち、栄養の1日必要量を上まわる熱量および窒素量の投与が可能

になったことにより、従来の輸液療法では考えられなかった治療効果を発揮するものである。

一方、本法は正しい知識と認識をもって行わないと、ときに重篤な合併症⁴⁾が惹起されることもよく知られている。カテーテルの挿入にともなう手技上の合併症、長期間の留置に起因する細菌感染など管理上の合併症の他に、もともと高熱量を投与することから成り立っている本法が、肝・腎・脾をはじめとするいろいろな臓器にかなりの負荷をかけることが当然考えられる。最近、経腸的にも高カロリー投与が可能となった成分栄養法 (elemental diet, ED) などと同様に、とくに肝臓への負荷は大きいものがある。実際に高カロリー輸液や成分栄養法などの施行症例では高頻度に肝機能異常が認められ、と

* 千葉大学医学部第二外科学教室

Shu-ichi TSUBOI: Studies on Liver Disfunction during Total Parenteral Nutrition with Rat Liver Perfusion.

Second Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, March 11, 1983.

きには肝腫大⁵⁾, 肝細胞障害, 肝脂肪変性⁶⁾, グリコーゲン蓄積⁷⁾, 肝内胆汁うっ滞^{8,9)}などが報告されているが, 肝機能異常のなかには, ただ単に過剰負荷によるものだけでは説明のつかない例が存在することも事実である。

著者は, これらの肝機能異常を解明する目的でラット遊離肝を作成し, 心臓や筋肉・腎など他臓器の影響を除外し, 肝そのものに対して高濃度高カロリー液を負荷させて, 正常肝ならびに薬物障害肝の肝機能とくにGOT, GPTの推移について基礎的検討を行い若干の知見を得たので報告する。

実験材料および実験方法

1. 実験動物ならびに障害肝の作製

体重 200g 前後の Wistar 系オスラットを用い, 以下の方法により正常肝群, 肝細胞障害モデル群, 胆管炎モデル群の3群に分け, 各群の肝を遊離し, 灌流実験に供した。

I: 正常肝群 (対照群), 48時間, 水のみを与えて絶食としたもの。

II: 肝細胞障害モデル群 (以下, CCl₄ 群), 四塩化炭素の16%オリーブ油混液を用い, CCl₄ 量でラット体重 kg 当り 400mg を背部皮下に1回注射後48時間, 水のみを与えて絶食としたもの。

III: 胆管炎モデル群¹⁰⁾ (以下 ANIT 群)

α -naphthyl-isothiocyanate (ANIT) の5%オリーブ油混液を用い, ANIT 量でラット体重 kg 当り 200mg を1回経口投与後48時間, 水のみを与えて絶食としたもの。

2. 灌流肝の作製 (図1-右)

前記 I ~ III 群のラットをエーテル麻酔下を開腹して, 図1の手順によって肝を遊離し灌流実験に供した。すなわち, ①門脈に 6Fr サイズポリエチレンチューブを挿入固定し, 灌流液注入口とする。②直ちにヘパリン加 Krebs-Ringer bicarbonate buffer にて門脈チューブよりゆっくり前灌流を開始, ③下大静脈を腎静脈分岐部直上で結紮切断, ④さらに開胸し, 右房より肝静脈付近まで同様のチューブを挿入固定し, 灌流液流出口とする。⑤肝を損傷することなく周囲組織より遊離し, 前灌流により肝全体が脱血されたことを確認して, 前もって準備した後述する灌流装置に肝を設置し, 灌流実験を開始する。以上の操作は約10分で完了する。

3. 肝灌流装置ならびに灌流条件

灌流装置は, 1951年 Millerら¹⁰⁾の発表した定圧遊離肝灌流装置を三浦らが改良したもの²⁰⁾を用いた。灌流圧 20 cm 水柱, 37°C で120分間灌流し, 灌流開始後15分, 30分, 45分, 60分, 90分, 120分に灌流液を採取し, グル

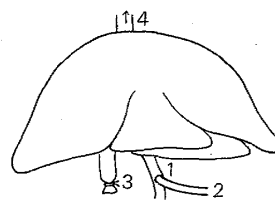
灌流液の組成

FC-43 mixture	50ml
KRB buffer pH 7.4	100ml
ヘパリン	500U
グルコース	} 下表
アミノ酸	

実験群の内訳

Cal/N Glucose (mg/dl)	50	200
400	C組成 (n=5)	A組成 (n=5)
1000	---	B組成 (n=5)

対照群, CCl₄, ANIT群とn=5



1. 門脈に挿管固定
2. 前灌流開始
3. 下大静脈を結紮
4. 右房より肝静脈付近に挿管
5. 肝を周囲組織より遊離
6. 灌流装置に接続

図1. 灌流液組成および実験群の内訳と灌流肝の作製手順

コース濃度, トランスアミナーゼ活性, 乳酸脱水素酵素, アルカリフォスファターゼ, 電解質, および水素イオン濃度などを測定検討した。

4. 灌流液および組成 (図1-左)

灌流液中のグルコースおよびアミノ酸濃度を以下のような濃度に調整し, 先に述べた対照群, CCl₄ 群, ANIT 群の肝について, それぞれ灌流実験を行った。なお灌流液には, 酸素運搬能が高く, 代用血液として臨床にも試用されている fluorocarbon 製剤の1つ, FC-43¹¹⁾ を 50 ml を Krebs-Ringer bicarbonate buffer pH 7.4 100ml で希釈し, ヘパリン500単位を加えた。

A組成 (適正組成): 投与カロリーと窒素量の割合 (以下 kcal/N) を 200とし, グルコース濃度を 400mg/dl としたもの。

B組成 (過剰熱量組成): kcal/N を 200とし, グルコース濃度を 1000mg/dl としたもの。

C組成 (過剰アミノ酸組成): kcal/N を 50とし, グルコース濃度を 400mg/dl としたもの。

なお, fluorocarbon 液は FC-43 (ミドリ十字), グルコースは 50% ブドウ糖液 (大塚製薬), アミノ酸は 12% イスポール (大五栄養), ヘパリンはヘパリンナトリウム液 (ノボ) を使用した。

灌流速度は, 平均 40ml/分とし, この間の灌流液酸素分圧 (Po₂) は 200ないし 300mmHg に保たれた。120分間の灌流終了後, 肝を10%ホルマリンで固定し組織学的検討に供した。

成 績

1. 灌流肝の組織学的検討

各群の灌流前後の HE 染色による肝組織像を検討した。

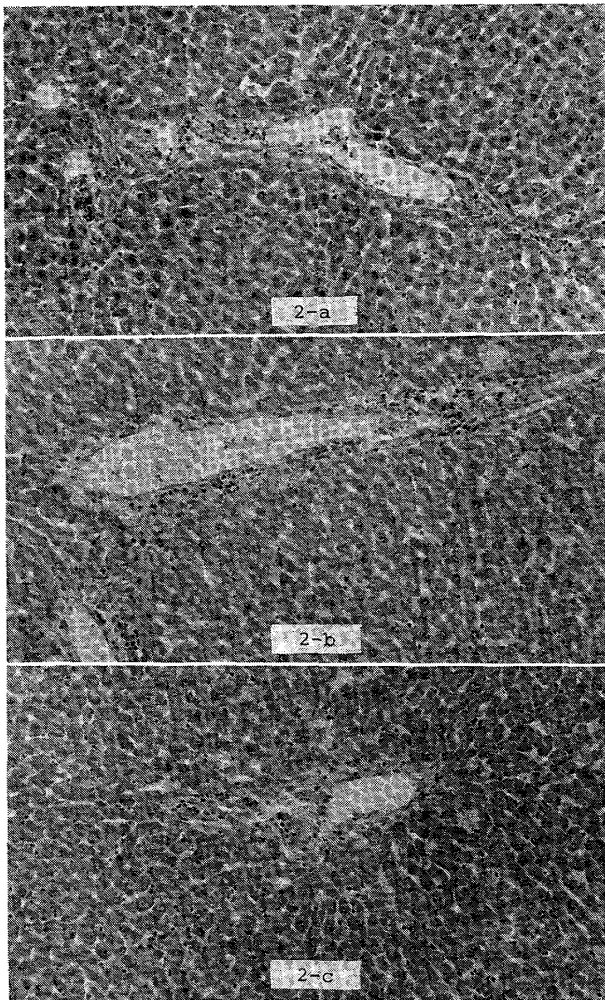


図2. 正常肝120分灌流後の肝組織像

図2-a. A組成液による灌流

{kcal/N 200
グルコース 400mg/dl

図2-b. B組成液による灌流

{kcal/N 50
グルコース 400mg/dl

図2-c. C組成液による灌流

{kcal/N 200
グルコース 1000mg/dl

I. 対照群

1) A組成 120分灌流後

全体的に肝細胞は比較的正常に保たれている。灌流により血管内腔は拡大しているが、染色性も良く、変性・壊死はほとんど見られない(図2-a)。

2) B組成 120分灌流後

肝細胞は染色性が低下し、明るく見え、膨化変性が強く、また細胞間隙が拡大している(図2-b)。

3) C組成 120分灌流後

部分的に肝細胞の膨化変性が見られるが、染色性は比較的良く保たれており、核および細胞質の染まり具合

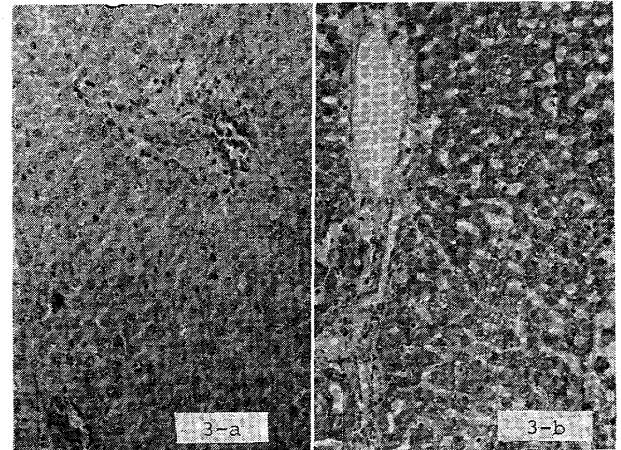
図3. CCl₄ 障害肝組織像

図3-a. 灌流前

図3-b. 120分灌流後 (A組成)

{kcal/N 200
グルコース 400mg/dl

や、細胞間隙の拡大は、A組成とB組成の中間程度である(図2-c)。

II. CCl₄ 群1) CCl₄ 群 灌流前

CCl₄ 400mg/kg 投与後48時間の肝組織像を示す(図3-a)。小葉中心体細胞の壊死性変化があり、それに隣接する肝細胞は水腫様に膨化している。中間体細胞に著明な脂肪球の沈着が見られる。しかし細胞浸潤などの炎症性変化はほとんどなく、また周辺肝細胞は比較的正常に保たれている。

2) A組成 120分灌流後

細胞間質の水腫様変化による細胞間隙の拡大が著しいが、肝細胞自体の変性は軽度であり、染色性も比較的良く保たれている。脂肪沈着は灌流前と比べてほとんど変化していない(図3-b)。

3) B組成およびC組成 120分灌流後

脂肪沈着はいずれも灌流前と同程度であるが、B組成灌流後では細胞間隙の著明な拡大が、またC組成灌流後では肝細胞自体の膨化変性が目立った。

III. ANIT 群

1) ANIT 群 灌流前

ANIT 200mg/kg 投与後48時間の肝組織像を示す。小葉間細胆管の増加と、細胆管周囲に著明な細胞浸潤が見られるが、肝細胞自体の変性崩壊や脂肪沈着は見られない(図4-a)。

2) A組成 120分灌流後

染色性は軽度に低下しているが、肝細胞自体の腫脹変性や細胞間隙の拡大はほとんど見られない(図4-b)。

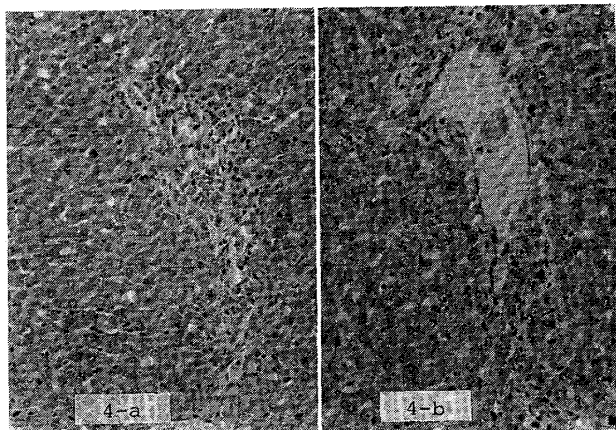


図4. ANIT 障害肝組織像

図4-a. 灌流前

図4-b. 120分灌流後 (A組成)

{kcal/N 200
{グルコース 400mg/dl

3) B組成およびC組成 120分灌流後

両組織像とも肝細胞の変性崩壊は軽度で、染色性も比較的保たれ、細胞浸潤所見は変わらなかったが、CCl₄群と同様に、B組成灌流後では間質の腫脹が著明に見られるため、細胞間隙の拡大が強く、C組成灌流後では軽度の細胞間隙の拡大と、肝細胞の水腫様変化が見られた。

2. 灌流液の生化的検討

I. 対照群

1) グルコース濃度

灌流液中のグルコース濃度を、灌流開始時を0とし、その後の経時的な濃度の減少値で検討すると(図5)、A組成、B組成、C組成の順にそれぞれ、15分値は 20.2 ± 3.4 , 47.5 ± 7.2 , 8.2 ± 1.8 , 30分値は 37.4 ± 6.0 , 71.1 ± 18.2 , 9.8 ± 2.1 , 45分値は 70.5 ± 8.0 , 109.9 ± 16.5 , 11.4 ± 2.1 , 60分値は 94.8 ± 10.9 , 182.4 ± 21.5 , 14.5 ± 2.6 , 90分値は 222.3 ± 17.8 , 308.4 ± 37.0 , 20.3 ± 4.5 , 120分値は 351.4 ± 22.3 , 396.2 ± 39.5 , 31.9 ± 6.0 であり、120分値では、C組成はA組成およびB組成の10分の1以下の値であった。この120分値の灌流開始時の濃度、すなわちA組成とC組成は400mg/dl, B組成は1000mg/dl, に対する比はA組成では87.9%, B組成では39.6%, C組成では8.0%であり、A組成とB組成に対し、C組成で著しくグルコース消費が阻害されていた。灌流開始時の濃度を考慮すれば、A組成が最もグルコース消費が活発であり、B組成の約2倍以上、C組成の約11倍となった。

すなわち、灌流液グルコース濃度が400mg/dlでも1000mg/dlでも、kcal/Nが200であれば肝のグルコース代謝量に変わりなく、またグルコース濃度が400mg/dl

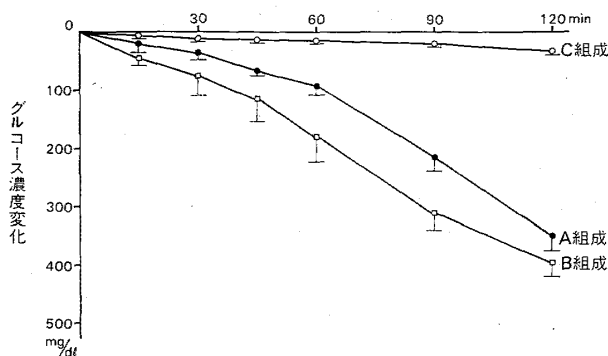


図5. 対照群における灌流液中グルコース濃度の変化 (n=5. M±SE)

でも、kcal/Nが50と高い群では肝のグルコース代謝量は著しく低くなるという結果であった。

2) トランスアミナーゼ

トランスアミナーゼの変動のうち、GOT (図6-左) は各組成とも漸増しており、90分までは、C組成でA組成・B組成に比べやや高い傾向が見られたが、120分値では、3組成ともほぼ同じレベルに達した。

一方GPT (図6-右) は、45分までは3組成とも10 U/L以下の低い値のままで、さらにA組成では90分まで、C組成も60分まで10 U/L以下であるのに対し、B組成では60分値から急激に増加し、120分値はA組成の約7倍、C組成の約12.5倍の高い値になった。

これらの値を、経時的にGPT/GOTで表わすと(図7)、A組成およびC組成が120分を通じて常にGOT > GPTのため、比は1以下であるのに対し、B組成のみが60分値よりGOT < GPTとなるため、比は1以上となり、120分値で最高値2.64となった。

II. CCl₄ 群

1) グルコース濃度

対照群と同様の灌流条件下でのグルコース濃度変化(図8)は120分を通じて低値にとどまり、最高値はC組成120分値の 124.4 ± 20.3 mg/dlで、灌流開始時の31.1%が消費されたに過ぎず、A組成では6.4%, B組成では7.4%であった。組成間の差も常にA組成 < B組成 < C組成であったが、明らかな差はなかった。対照群と比較すると、120分値でA組成は対照群A組成120分値の7.2%, B組成のそれは18.7%であったが、C組成では390%と約4倍になった。

2) トランスアミナーゼ

GOT (図9-左)は3組成とも漸増し、最高値はA組成120分値の104.0%であったが、組成間に明らかな差は見られず、また対照群と120分値を比較しても、A組成で123.5%, B組成で74.1%, C組成で99.5%と一定の

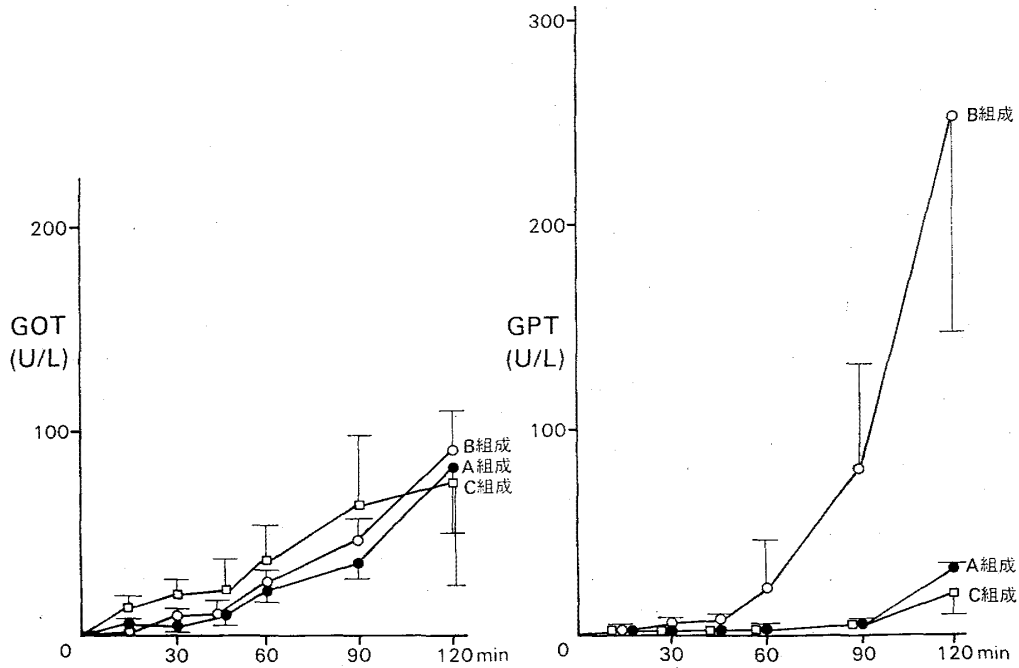


図 6. 対照群における灌流液中 GOT, GPT の変化 (左: GOT, 右: GPT, $n=5$, $M \pm SE$)

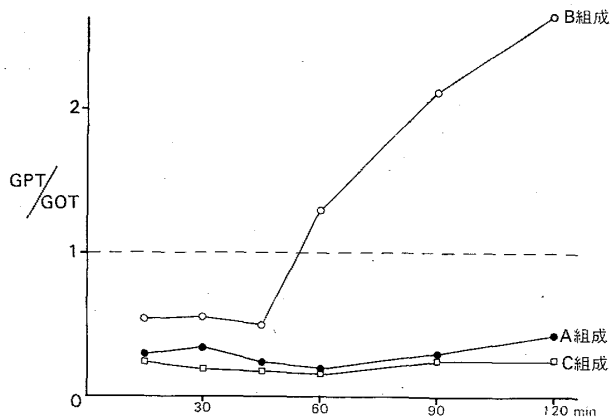


図 7. 対照群における GPT/GOT の変化

相関はなかった。

一方 GPT (図 9 右) は、灌流120分を通じて20U/L以下と低値で、対照群の120分値と比べると、A組成では48.0%, B組成では4.0%, C組成では71.3%となり、対照群のB組成に見られた GPT の急激な上昇はなかった。従って、GPT/GOT (図10) は0.10から0.38の間にすべて集まり、組成による差はここでも見られなかった。

III. ANIT 群

CCl_4 群と異なり、ANIT 群では組成間に若干の差が見られた。

1) グルコース濃度変化

灌流液中のグルコース濃度の変化量は (図 8), 3 組成

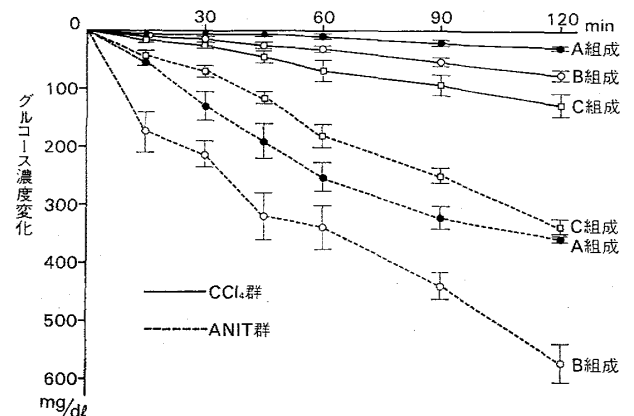


図 8. CCl_4 群, ANIT 群における灌流液中グルコース濃度の変化 ($n=5$, $M \pm SE$)

とも対照群を常に上回り、120分値で対照群に対しA組成は101.5%, B組成は143.2%, さらにC組成では1053.3%と10倍以上の減少量が見られ、従って灌流開始時の濃度のそれぞれ89.2%, 56.7%, 84.0%の減少率であった。

2) トランスアミナーゼ

GOT (図 9 左) は、B 組成ではほぼ一定の増加を示したのに対し、A 組成では90分後から、またC組成では60分後から共に急激な増加が見られた。これを対照群に対する比率でみると、120分値でA組成は326.4%, B組成は103.5%, C組成は417.0%となり、120分値ではA組成およびC組成での増加が著しかった。

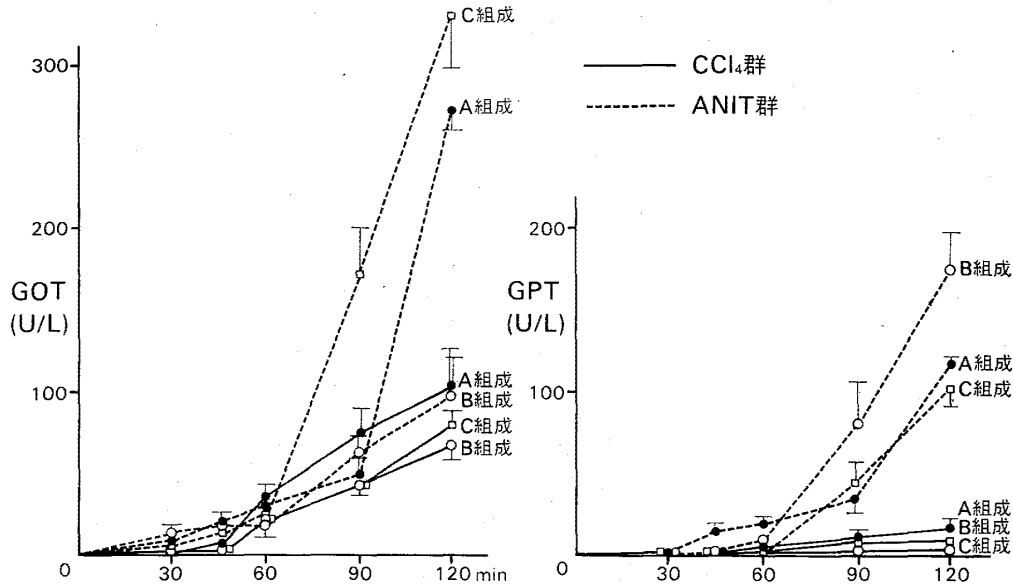


図 9. CCl_4 群, ANIT 群における灌流液中 GOT, GPT の変化 (左: GOT, 右: GPT. $n=5$, $M \pm \text{SE}$)

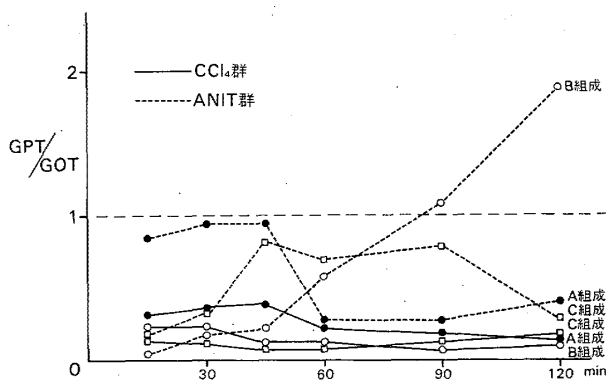


図 10. CCl_4 群, ANIT 群におけるの GPT/GOT 変化

GPT (図 9-右) は, A 組成では 90 分から, B 組成 C 組成では 60 分から急増し, 120 分値は B 組成が他の 2 組成に比べ高い値となった。これを対照群と比較すると, 120 分値では A 組成は 332.0%, B 組成は 73.8%, C 組成は 528.7% で, B 組成では対照群より低いのに対し, A 組成と C 組成では対照群に比較し著しく高値となった。従って GPT/GOT (図 10) は, B 組成の 90 分, 120 分値のみが $\text{GPT} > \text{GOT}$ となり, その比が 1 以上となったのに対し, A 組成と C 組成では変動はあるが灌流中を通じ常に $\text{GOT} > \text{GPT}$ であるため, 比は 1 以下であった。

考 案

臨床的に, 高カロリー輸液や成分栄養法などにより高カロリー投与を行うと, GOT, GPT がしばしば高値を示す事実は, 池田¹²⁾, Host¹⁸⁾などによって報告されてい

る。GOT, GPT は肝障害あるいは肝への過剰負荷などを鋭敏に反映するので, 日常の患者管理を行う上でよい指標となる。

肝機能正常例での GOT, GPT はほぼ一定の関係を有している¹⁵⁾が, 高カロリー栄養投与中に肝機能異常を示したもので, 両者は高い相関関係を有している^{14, 16)}。

著者は, これらの臨床的に観察される肝機能異常を, さらに詳しく知る目的で, 肝そのものだけに対する高カロリー輸液の影響をみるために, 遊離ラット肝の灌流実験を行い, 肝機能の推移, とくにトランスアミナーゼ値の変動について検討した。

肝の灌流実験では, 他の臓器灌流の時と同様に, もっとも問題となるのは肝の viability である。灌流臓器の viability に影響する因子としては, 臓器採取状態, たとえば病変や損傷など異常の有無と程度のほかに, 灌流液組成, 浸透圧, 灌流速度, 灌流時間などが挙げられる。

本実験では灌流系の温度は 37°C , 半閉鎖容器内の灌流器に充分加湿したガス ($\text{O}_2 : \text{CO}_2 = 95 : 5$) を流入させ平均 40ml/min の速度で 120 分間の灌流を行った。灌流速度に関しては, 200g のラットを用いた実験では他にも報告があり^{17, 22)}, また灌流時間も 6 時間から 12 時間という long term perfusion の報告²⁰⁾もあるので, 本実験条件下での 120 分間灌流は, 肝の viability に関しては全く支障ないものと考えられる。実際, グルコース消費量, トランスアミナーゼ活性の変化, 電解質, pH, 灌流液の流量変化, 肝組織像などは, 肝の viability がほぼ良好に保たれていることを示している²¹⁾。

肝の灌流装置は大別すると Miller 方式¹⁰⁾と Mortimore

方式¹⁹⁾の2種があるが、Miller方式は遊離肝を用いる定圧灌流方式であるため灌流圧は一定であるものの、拍動性がなく、flow rateが一定にできないのに対して、Mortimore方式は、非遊離肝にポンプ（多くはローラーポンプ）を用いて灌流液を送り込む定流量灌流方式であり、flow rateおよび灌流圧が調整できるという特長がある。いずれの方式も多数の肝灌流実験報告があるが、生理的条件下あるいはほぼ生理的条件下でのグリコーゲン代謝、胆汁、アミノ酸、アルブミン、コレステロールなどの生合成、糖代謝に関与する酵素のEnzymatic Induction、などに関する実験報告であり^{10,17-19,23-25)}、高カロリーの灌流液を負荷して正常肝および障害肝の肝機能の推移を観察した報告はきわめて少ない。

著者は遊離肝を用いるため、以上の特色を考慮した上でMiller方式に三浦らが改良を加えた灌流装置を用いたが、灌流を行う上でとくに問題となることはなかった。

CCl₄は実験的肝障害、とくに肝硬変の作成に用いられているが、一般的に100~400mg/kgを胃内、腹腔内あるいは背部皮下に1回投与することにより急性肝障害ができる²⁾、とされている。著者はCCl₄ 400mg/kgを背部皮下1回投与を行ったが、図3-aに示すごとく小葉中心体細胞の壊死性変化と肝細胞の水腫様膨化、小葉中間体の著明な脂肪球の沈着など肝細胞障害の像がみられ、肝障害モデルとして用いるものと考えられた。

ANITは殺虫剤であり、経口的に投与された場合、その70%が24時間以内に腸管から吸収され²⁶⁾、胆管および胆管周囲に炎症が惹起される²⁷⁾。山中⁹⁾によれば、ラットに経口的に100mg/kg以上投与すると、24時間後には小葉間胆管の上皮細胞の腫脹、空胞変性、壊死などの変化と、グリソン鞘の強い浮腫、好中球浸潤がみられるという。著者は、ANIT 200mg/kg経口投与後、肝組織像をみたところ、図4-aに示すごとく小葉細胆管の増加と細胆管周囲の著明な細胞浸潤がみられたが、肝細胞自体の変化はほとんどみられなかった。この炎症性変化は4日後には消退する⁹⁾といわれるので、著者はANIT投与後48時間の肝を灌流実験に用いた。

Novakova^{22,28)}らは、非絶食ラットでFC-43を用いて6時間の肝灌流を行っているがflow rate 24~52ml/min. (6~17ml/min./100g rat)で、灌流液グルコース濃度は、初めの1時間に約30mg/h/100g ratの上昇、次いで次の1時間に約20mg/h/100g ratの減少が見られ、これは肝採取時のdamageとanoxiaによるものであろうと報告している。一方、著者の予備実験では、絶食6時間および12時間では、同様に灌流液グルコース濃度は灌流開始後上昇しているが、絶食48時間では最初の15分値が負

になっている。これはラット肝のグリコーゲンが、非絶食あるいは6~12時間の絶食では残存しており、それが灌流液中にGlycolysisにより遊離されたものと考えられ、グリコーゲンの影響を除くためには、肝灌流は絶食48時間後の肝を用いるべきであると考えられる。

対照群すなわち正常肝の灌流後においては、A組成およびB組成の灌流液グルコース濃度はほぼ同程度に減少したのに対して、C組成ではグルコース濃度の変化は殆んどみられなかった。これは一般に至適kcal/N比とされる150~200に比べ、kcal/N比が極端に低い50という高濃度アミノ酸組成が、肝の糖代謝に抑制的に働いている可能性を示唆している。

一方、GOTの変化は3組成とも大差なく、組成による影響は明らかではなかったが、GPTは、A組成とC組成において低値にとどまったのに対し、B組成は灌流開始90分頃より急激に上昇し、GOT<GPTとなった。臨床における高カロリー輸液施行例で、GPT高値となる場合は過剰熱量投与がその一因と考えられており、B組成液による灌流後の変化もそれと同様の変化と考えられる。

また、青木⁶⁾も幼若犬に1週間高カロリー輸液を行い、カロリー過剰投与により肝のグリコーゲン量が、飽食時に比べ9倍に達したことを、GOTに比べGPTの上昇が著明であったことを報告している。鈴木¹⁵⁾によれば、慢性肝炎、過栄養性脂肪肝のGOT、GPT上昇例の大部分はGPT>GOTであり、熱量の過量投与時はGOTに比べGPTの上昇がみられることを示している。

CCl₄群では、肝細胞障害によりグルコース利用能が低下しており、いずれの組成もグルコース濃度変化は低かったが、C組成では対照群より常に高かった。kcal/N 200の2組成(AとB)では対照群よりグルコースの利用が低下しているのに対し、C組成でのみ対照群より高まっている事実は、肝障害に十分なカロリーとアミノ酸が必要であることを示していると考えられる。

一方、GOTの変化は対照群と殆んど同様であり、GPTは3組成とも低値のまま経過し、対照群においてB組成で灌流後みられた急激な上昇は見られなかった。すなわち、CCl₄群障害肝の灌流実験からは、肝障害が強い場合は、投与カロリー量、kcal/Nの如何にかかわらず、肝でのグルコース利用はかんばんしくないこと、トランスアミナーゼ値は投与量の指標となりえないこと、を示しており高カロリー輸液の適応は考慮しにくいといえよう。

一方、ANIT群では、灌流肝のグルコースとりこみはCCl₄群に比べてA、B、Cいずれの組成も良好であっ

た。このことは、胆管炎があっても肝細胞障害のない場合には高濃度のグルコース、あるいはアミノ酸組成液を投与しても、グルコースは充分代謝されること、すなわち IVH が可能であることを示唆している。また灌流液中の GOT, GPT は、B 組成群において GOT < GPT の変化を示し、正常肝灌流群と同様、高濃度グルコース負荷により GPT が GOT に比べて高値を示した。肝細胞障害の多い場合においては、kcal/N 比が適正であれば、投与グルコースは熱量が過剰であっても肝によくとりこまれるが、kcal/N 比が低い場合はとりこみが悪いこと、肝細胞障害のある場合は肝のグルコースとりこみが悪い、などの実験結果は臨床的にもそのまま当てはまるものであり、肝機能、とくに GOT, GPT の推移が、高カロリー輸液が適正に行われているかどうかの一つの指標となるものと推測される。

結 語

高濃度グルコース輸液の肝への直接的影響をみるべく、ラット肝遊離灌流実験を行い次の結果を得た。

1. Miller 方式の肝灌流実験において、肝の viability は本実験中よく保たれた。

2. 適正組成による正常肝灌流では、肝のグルコースとりこみは良好で、灌流液中のトランスアミナーゼ値は GOT > GPT であった。

3. 過剰熱量組成による正常肝灌流では、肝のグルコースとりこみは良好で、灌流液中のトランスアミナーゼ値は GOT > GPT から GOT < GPT に逆転したが、これは GPT の著明な上昇によるものであった。

4. 過剰アミノ酸組成による正常肝灌流では、グルコースとりこみは適正組成、過剰熱量組成に比較して低値であったが、トランスアミナーゼ値は適正組成の結果と同様で GOT > GPT であった。

5. CCl₄ 障害肝の灌流では、いずれの組成においても、肝のグルコースとりこみは正常肝灌流群に比較して低く、高カロリー投与の適応は困難と思われた。

6. 胆管炎があっても肝障害のない場合には、肝のグルコースとりこみは良好で、投与された高カロリーが充分利用されることが示唆された。トランスアミナーゼは、グルコース過剰投与により GPT > GOT の推移を示し、GPT がグルコース投与量の一つの目安となると考えられた。

本研究にあたり、御指導・御校閲を賜りました千葉大学医学部第二外科教室の佐藤博教授に深謝致します。また、終始御指導・御助言をいただきました高知医科大学医学部第二外科・小越章平助教授、千葉大学医学部第

二外科・碓井貞仁講師に厚く御礼申し上げると共に、御協力いただきました千葉大学医学部・三浦義彰名誉教授、千葉大学医学部第二外科教室生化学研究室諸兄に深く感謝致します。尚、厚生省ガン助成金を本研究費の一部にあてた。

本論文は学位審査論文である。

SUMMARY

Occurrence of abnormal liver function has been reported frequently during total parenteral nutrition (TPN). We have also observed transient increases in serum transaminases or persistent high level in transaminases during TPN. Causes of this abnormal function are supposed to originate from the overdose in calorie intake. However, the full explanation has been remained unclear. In this study, experimental observations on liver disfunction during total parenteral nutrition were obtained. The isolated rat livers were perfused with oxygenated and warm perfusate containing several kinds of hyperalimentation solutions. Some abnormalities of liver function were suggested to originate from the unbalance of the ratio between calories and nitrogen, and overdose in calories. Unless there were hepatocellular organic degenerations, metabolic functions of the liver perfused with various doses of glucose were approximately normal even if there were inflammations in the intrahepatic bile ducts. TPN is supposed to be applied safely under the proper ratio between calories and nitrogen, provided that liver functions were not impaired.

文 献

- 1) Dudrick, S. J., Wilmore, D. W., Vars, H. M. and Rhoads, J. B.: Longterm total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* **64**, 134-142, 1968.
- 2) 小越章平, 小出義雄, 碓井貞仁, 竹島 徹, 竹内英世, 武藤護彦, 平島 毅, 高橋英世, 小高通夫, 佐藤 博: 上部消化管術後縫合不全の治療法としての高カロリー輸液. *臨床外科* **31**, 645-649, 1976.
- 3) 小越章平, 碓井貞仁, 坂本昭雄, 武藤護彦, 竹内英世, 竜 崇正, 田畑陽一郎, 竹島 徹, 川

- 村 功, 原 輝彦, 平島 毅, 佐藤 博: 急性壊死性脾炎における高カロリー輸液. 臨床外科 **31**, 809-812, 1976.
- 4) 佐藤 博, 小越章平: 臨床外科栄養, 医学書院, 115-142, 1979.
- 5) Dudrick, S. J., Macfayden, Jr., B. V., Van Buren, C. T., Ruberg, R. L. and Maynard, A. T.: Parenteral Hyperalimentation. Metabolic Problems and Solutions. Ann. Surg. **176**, 259-264, 1972.
- 6) 青木靖雄: 経中心静脈栄養法によるカロリー過量投与の肝におよぼす影響. 日外会誌 **79**, 1309-1323, 1978.
- 7) 池田義和, 岡田 正, 佐谷 稔, 曲直部寿夫, 飯田喜彦: 高カロリー輸液施行時にみられる肝腫大について -Overloading syndrome-. 外科治療 **33**, 202-206, 1975.
- 8) 藤沢 洌, 岡部和彦, 田中健一: 実験医学の臨床へのアプローチ-消化器疾患・急性肝障害. 日本臨床 **30**, 211-212, 1972.
- 9) 山中正己: 実験医学の臨床へのアプローチ-消化器疾患・胆汁うっ滞. 日本臨床 **30**, 217-219, 1972.
- 10) Miller, L. L., Bly, C. G., Watson, M. L. and Bale, W. F.: The Dominant role of the liver in plasma protein synthesis. J. Exptl. Med. **94**, 431-453, 1951.
- 11) The Green Cross Corporation: Potential uses of perfluorochemical artificial blood for experimental studies in Physiology, Biology, Biochemistry, Chemotherapy, Toxicology, Metabolism, etc. Technical information Ser. No. 3, Osaka, 1976.
- 12) 池田義和, 辻本雅一, 岡田 正, 佐谷 稔, 曲直部寿夫: 高カロリー輸液が肝臓に与える影響について. 外科治療 **30**, 337-344, 1974.
- 13) Host, W. R., Serlin, O. and Rush, B. F.: Hyperalimentation in cirrhotic patients. Am. J. Surgery **123**, 57-62, 1972.
- 14) 碓井貞仁, 小越章平, 坂本昭雄, 山室美砂子, 坪井秀一, 岩佐正人, 佐藤 博: 高カロリー輸液施行時における血清トランスアミナーゼの変動とその意義について. 臨床外科 **33**, 577-582, 1978.
- 15) 鈴木 宏: GOT, GPT —その数値をどう読むか. 日本臨床 **31**, 1752-1760, 1973.
- 16) 碓井貞仁, 小越章平, 竹内英世, 武藤護彦, 坂本昭雄, 山室美砂子, 小出義雄, 入江氏康, 竹島 徹, 佐藤 博: 高カロリー輸液の組成に関する研究(3)—高カロリー輸液時にみられた肝機能異常例の検討. 術後代謝研究会誌 **11**, 380-384, 1977.
- 17) 宇井理生: ラット肝臓還流実験—肝臓代謝のホルモンによる調節の研究手段として—. 蛋白質核酸酵素 **18**, 886-897, 1973.
- 18) 田中武彦: 医化学実験法講座(和田編). 2A, 中山書店, 東京, 211-219, 1971.
- 19) Mortimore, G. E. and Tietze, F.: Studies on the mechanism of capture and degeneration of insulin ^{131}I by the cyclically perfused rat liver. Ann. N. Y. Acad. Sci. **82**, 329-337, 1959.
- 20) Ohtsuka, H.: Hormonal regulation of tyrosine transaminase synthesis in isolated rat liver perfused with synthetic medium. J. Biochem. **75**, 53-58, 1974.
- 21) Tsuboi, S., Ogoshi, S., Kawamura, I., Sakamoto, A., Yamamuro, M., Irie, U. and Sato, H.: Studies on enzymatic induction of serum transaminases with the isolated rat liver perfusion during intravenous hyperalimentation. Proceedings of the IVth international symposium on perfluorochemical blood substitutes, Kyoto, 1978.
- 22) Nováková, V., Birke, G., Plantin, L. -O. and Wretrind, A.: Optimization of some conditions for supply of oxygen to an in vitro perfused rat liver. Proceedings of the Xth International Congress for Nutrition. 165-170, 1975.
- 23) Danielson, H., Insull, W., Jr., Jordan, P. and Strand, O.: Metabolism of 4-C α -cholesterol in the isolated perfused rat liver. Am. J. Physiol. **202**, 699-704, 1962.
- 24) Braver, R. W., Pessotti, R. L. and Pissolato, P.: Isolated rat liver preparation. Bile production and other basic properties. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **78**, 174-181, 1951.
- 25) Bullock, G., Eakins, M. N., Sawyer, B. C. and Slater, T. F.: Studies on bile secretion

with the aid of the isolated perfused rat liver.
Proc. R. Soc. Lond. B. **186**, 333-356, 1974.

- 26) Capizzo, F. and Roberts, R. J.: Disposition of the hepatotoxin α -Naphthylisothiocyanate (ANIT) in the rat. Toxicology and Applied Pharmacology **17**, 262-271, 1970.
- 27) Goldfarb, S., Singer, E. J. and Popper, H.: EXPERIMENTAL CHOLANGITIS DUE

TO ALPHA-NAPHTHYL-ISOTHIOCYANATE (ANIT). Am. J. Path. **40**, 685-698, 1962.

- 28) Nováková, V., Birke, G., Plantin, L. -O. and Wretling, A.: Fluosol-43 as a gas carrier in a synthetic medium used for perfusion of isolated rat liver. Proc. of the Xth International Congress for Nutrition. 155-156, 1975.

耐性理論から生まれた新国産抗生物質

注射用パニマイシン | パニマイシン注射液

PANIMYCIN FOR INJECTION | PANIMYCIN INJECTION

〔健保適用〕

Pseudomonas

Proteus

●このシンボルは特に緑膿菌・変形菌に有効なパニマイシンをシンボライズしたものです。



Panimycin

●使用上の注意

添付文書を熟読してください。



明治製薬株式会社

東京都中央区京橋2-8

03(272) 6511

●適応症

緑膿菌、変形菌による下記感染症および肺炎桿菌、大腸菌、黄色ブドウ球菌のうち、カナマイシンを含む多剤耐性菌で、ジベカシン感受性菌による下記感染症敗血症、膿瘍、癰、癰腫症、蜂窩織炎、扁桃炎、術後感染症、肺炎、気管支炎、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎、中耳炎

●用法・用量

成人：1日量100mg(力価)を1~2回に分けて筋肉内注射

小児：1日量1~2mg(力価)/kgを1~2回に分けて

筋肉内注射

なお、年令、症状により適宜増減してください。

●包装・薬価

注射用パニマイシン

1バイアル 50mg(力価) 1,480.00円

1バイアル 100mg(力価) 2,730.00円

パニマイシン注射液

1アンプル 50mg(力価) 1,480.00円

1アンプル 100mg(力価) 2,730.00円