

氏 名 (本籍) まつ 松 もと 本 ゆう た ろう 勇 太 郎

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 6 4 4 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 0 年 2 月 2 7 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 0 年 3 月
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 小 児 肝 障 害 時 に お け る ア ミ ノ 酸 代 謝 の 動 態 に 関 す
る 研 究
一 ア ミ ノ 酸 負 荷 テ ス ト を 中 心 に

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 葛 西 森 夫 教 授 佐 藤 寿 雄

教 授 多 田 啓 也

論文内容要旨

従来、肝障害時のアミノ酸代謝に関する研究は多方面にわたりなされてきた。しかし肝不全の治療としてのアミノ酸療法に関してはほぼ統一された結論が出されたが、肝障害時の栄養管理としてのアミノ酸輸液に関しては、まだ結論は出ていない。著者は以前より先天性胆道閉塞症（CBA）術後患者のアミノグラムの変化の follow up を行い報告してきた。それによると、自宅ではほぼ健康児と同等の生活を営んでいる例でも、アミノグラム上は健康児に比し軽度の高アミノ酸血症と B/A 比の低下を示し、成人の肝硬変症とは若干異なる結果であった。又この異常は年齢とともに改善傾向を示すが、肝機能の改善程度により大きく影響を受ける事、そして肝機能検査上正常化が見られた例でもアミノグラムの異常は依然として長期にわたって続く事などがわかった。

そこで、今回著者は小児の慢性肝障害児におけるアミノ酸代謝動態の変化をアミノ酸負荷テストによって量的に、又アミノグラムパターン類似率を用いて質的にそれぞれの変動を検討、更にこれより小児慢性肝障害時における適切なアミノ酸輸液の確立を期し、以下の研究を行った。

I. アミノ酸負荷テストの試み

予備実験としてまづ動物にて負荷量の決定と control 群、肝障害群での反応の相違を検討した。方法は雑種成犬にてモリプロン[®]を用い、0.1, 0.25, 0.5, 0.75 g/kg/h で 2 時間定速静注、負荷前、負荷開始後 1, 2, 3, 4 時間後に採血、採尿、検討を加えた。アミノグラムパターンの比較は田村のアミノグラムパターン特異率を利用した。肝障害モデルは Madden らの方法に従い Dimethylnitrosamine の経口投与にて行い、軽～中等度の肝障害モデルにて検討した。

これによると、0.1 g/kg/h 負荷時には control 群と肝障害群ではアミノ酸の利用に差はなく、又 0.75 g/kg/h 負荷時には両群とも尿中 loss が無視出来なく、アミノ酸負荷テストの負荷量としては、0.25, 0.5 g/kg/h が適当と思われた。

次いで臨床例 25 例にのべ 28 回のアミノ酸負荷テストを試み、control 群、CBA 群、肝炎・肝硬変群でアミノ酸負荷テストに対する反応が異なるか否かを検討した。

それによると、0.25 g/kg/h 負荷時には、アミノ酸濃度の変化、即ち量的変化も、アミノグラムパターンの変化、即ち質的变化でも control 群と肝障害群間には差はなく、十分に利用し得る事がわかった。しかし、0.5 g/kg/h 負荷時には、control 群においても EAA, BCAA, AAA グループの負荷開始後 4 時間目の負荷前値への復帰は遅延し、アミノグラムパターンの乱れも遅延した。特にアミノグラムパターン類似率では、0.5 g/kg/h 負荷時には肝障害群で有意では無いが低値を示し、肝障害時アミノ酸代謝異常の指標となり得る可能性を示した。

II. 長期TPN (Total Parenteral Nutrition) 施行時の血漿アミノグラムの検討

小児, 特に乳児では長期TPN施行時肝機能障害を併発する事が少ないが, 原因の1つにアミノ酸投与量があげられている。これまでは投与Cal = 0 で短時間に比較的大量のアミノ酸を投与した時の利用能力の差を検討してきたが, 最後に臨床例で長期TPNを施行した場合のアミノ酸投与量とアミノグラムの変動, 肝障害との関連に検討を加えた。

方法は基礎に肝症患を有しない10例の長期TPN施行例で34回のアミノグラムを測定, 検討を行った。その結果, 1才以下では, アミノ酸の投与量は血漿総アミノ酸濃度, control に対するアミノグラムパターン類似率の変動と強い相関を示し, 投与アミノ酸の増量は, 血漿アミノ酸の著しい増加と, アミノグラムパターンの著しい乱れをもたらす事がわかった。中でも, LYS, THR, GLYの上昇が目立った。又, TPN施行中の肝機能障害例は1才以下でアミノ酸1.5 g/kg/day 以上投与例にのみ見られ, 1才以下では1.5 g/kg/day あたりが投与安全域かと思われた。但し, 同量投与の肝機能障害(-)例とアミノグラム上の相違は殆んど見られず, アミノ酸そのものと肝障害の因果関係は不明であった。1才以上群では2.0 g/kg/day 位までは, アミノ酸投与量のアミノグラムに与える影響は小さく, かつcontrolとの差もMET, PHE, THR, GLYの高値とVAL, CYSの低下を除けばほぼ満足のゆく結果であった。

III. まとめ

小児の肝障害時, 空腹時アミノグラムは種々の異常を示したが, その障害が肝不全の様な高度でないかぎり, 0.25 g/kg/h まではアミノ酸の経静脈投与時の代謝動態で正常児と大差なかった。又長期TPN施行例の検討から, 1才以下では投与アミノ酸量とアミノグラムの異常とは強い相関を示し, 又1.5 g/kg/day 以上投与例にのみ肝機能障害がみられたので投与量の増加には注意を要する。これに対し, 1才以上例では2.0 g/kg/day あたりまでアミノグラム上の異常は僅少で, ほぼ満足のゆく結果であった。

審査結果の要旨

本研究は小児の肝疾患とくに先天性胆道閉塞症術後の患児の follow-up にて空腹時血漿アミノグラムにかなりの異常があり、しかも従来いわれてきた成人型慢性肝障害の場合とはことなる事に注目し、小児慢性肝障害時の静脈栄養管理 (TPN 管理) 時における適切なアミノ酸投与量と組成の検討を目的としたものである。

方法はアミノ酸負荷テストという簡潔な方法で行っている。まず犬による肝障害モデルで負荷量の選定を行った後、臨床的に応用検討している。結果の解析に、従来は主観的判断にたよっていたアミノグラムパターンの変化をパターン類似率にて数量的に解析を試みたことに本研究の特徴の一つがある。又最後に実際小児における長期 TPN 施行症例について、アミノ酸投与量と肝機能異常の関連を検討し実際のアミノ酸投与量と組成のみなおしを行っている。

アミノ酸負荷テストの結果からは、小児慢性肝障害例では 0.25 g/kg/h までの投与アミノ酸 (モリブロン) の利用動態は基本的には健常児と余り異ならず血漿アミノ酸濃度の動き、即ち量的変化には差がないが、アミノグラムパターンの変化、即ち質的变化は肝障害群で若干大きいことが示され、パターン類似率の検討の重要性を強調している。又実際に長期 TPN 施行例の検討から、1 才以上では従来の人乳組成由来の balanced amino acid solution では問題ないが、1 才以下では 1.5 g/kg/day 以上の投与で肝機能異常が高率に発生し、アミノ酸投与量の増加とアミノグラムの異常が強い相関を示すことを明らかにした。

以上の新知見のほかに本研究の特色として以下のことがあげられる。アミノ酸代謝動態の検討を行なう場合、種々の因子 (投与総 Cal, Cal 源の比率, ホルモン等) の関与がありその評価が難しくなる。今回のアミノ酸負荷テストではもっとも simple な条件即ちアミノ酸単独投与で行っており、従来この方法で経口的に特定のアミノ酸の代謝動態を検討した報告は散見されるが、経静脈的アミノ酸負荷テストによる検討を行った報告はみられない。又アミノ酸代謝を研究する場合アミノ酸相互の作用も無視できなくその事実を想定してアミノグラムパターン類似率による質的变化の客観的検討を行ったのも本研究がはじめてである。実際の TPN 管理時には小児では Cal/N=200 前後にてアミノ酸が投与されるので、この結果からみれば従来の balanced amino acid solution は十分に有効と思われ近年盛んにいわれている肝障害時その他 stress 時の branched chain amino acid rich solution の有効性に対する疑問の傍証としても意義のある研究である。

以上新しい手法をとりいれて小児 TPN 管理上のアミノ酸代謝に多くの示唆を与えた本論文は学位授与に値するものと考えらる。