栄養輸液の急性膵炎に与える影響について－とくに膵のアミノ酸代謝を中心に－

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 田中, 茂弘
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8036

栄養輸液の急性膵炎に与える影響について
－とくに膵のアミノ酸代謝を中心に－

金沢大学医学部外科学第二講座（主任：宮崎逸夫教授）
田　中　茂　弘

（昭和63年3月29日受付）

ラットに実験的急性膵炎を作成し，グルコースと脂肪乳剤による栄養補給が，膵炎時の生体および膵に与える影響について検討した．膵炎はタウロコール酸とトリプシンを経十二指腸的に総胆管内に注入する事によって作成し，上大静脈に挿入したカテーテルから持続点滴を行なった．輸液内容によって動物を生理食塩水のみを投与したP-S群，全カロリーをグルコースで投与したP-G群，カロリーの25％を脂肪で投与したP-F25群，50％を脂肪で投与したP-F50群の4群に分けた．窒素平衡はエネルギーを与えなかったP-S群で最も不良であったが，同一のカロリーを投与した群間においても差がみられ，P-G群が最も良好で，脂肪量が増すにつれて不良となった．また，P-S群とP-F50群の死亡率はP-GおよびP-F25群に比較して有意に高く，急性膵炎時には脂肪乳剤はエネルギー源として有効に利用されない可能性が示唆された．標識アミノ酸^{3}H-Leucineの蛋白分画への取り込みは，各群で24時間後に最も低下したが，72時間後にはP-G群において有意に増加した．P-F25群においても120時間後には同様の回復を示したが，P-S群とP-F50群では回復は認められなかった．一方，膵ホモジネートのアミノ酸濃度は，各群とも膵炎後24時間で上昇し，なかでもisoleucine, leucine, valine, phenylalanine, alanine, serine, tyrosineが高値を示した．しかしこれらは，120時間後にはP-G群，およびP-F25群で正常化したにもかかわらず，P-SおよびP-F50群ではILE, LEU, VAL, threonin, glutamineが高濃度のままであった．これらの事から，グルコースを中心としたエネルギー投与が，アミノ酸プールの改善をもたらし，さらに標識アミノ酸の蛋白分画への取り込みを回復させたものと思われた．以上の結果より，急性膵炎の栄養補給は，グルコースを主たるエネルギー源とする事が望ましく，それによって死亡率の低下，窒素平衡の改善，膵のアミノ酸プールの正常化と蛋白合成能の早期回復が得られるものと結論された．

Key words　Acute pancreatitis, Intravenous hyperalimentation, Fat emulsion, Labelled amino acid uptake in pancreatic tissue, Amino acid concentration in pancreatic tissue

膵炎の本態は，何らかの機序で活性化された膵酵素が間質に逸脱して起こる局所変化と，血中に逸脱した酵素による多臓器障害であると認識されている．従って，その治療は，局所の安静すなわち膵外分泌の抑制を行なうと共に，抗酵素剤の投与および呼吸，体液，栄養管理が主眼となる．特に栄養管理は，長期に亘って経口摂取が不能となる本疾患において，予後を左右する重要な問題である[1)~4)]．

1967年，Dudrickら[5)]によって発表された高カロリー輸液（intravenous hyperalimentation, IVH）は，膵外分泌を刺激する事なく，十分な栄養を投与する事が可能である事[6)7)]から，膵炎の治療に対して

Abbreviations: ALA, alanine; ARG, arginine; FFA, free fatty acid; GLN, glutamine: GLU, glutamic acid; GLY, glycine; HIS, histidine; ILE, isoleucine; IVH, intravenous hyperalimentation; LEU, leucine; LYS, lysine; MET, methionine; PHE,

合理的であり，IVHが臨床に用いられるようになってから，膵炎の治療成績は飛躍的に向上している．しかし一方，その機序についての研究は不十分で，現時点においても単なる補助療法の効果としか理解されていないのが現状であり，IVHが損傷された膵にどの様な影響を与えるかについては，ほとんど言及されていない．また一般に行われるIVHでは，グルコース，脂肪，アミノ酸の組合せがバランスのとれた方法と考えられているが，膵炎に対する脂肪投与に関しては種々の論議がなされており，まだ一定の見解には達していない[8)~17)]．そこで著者はラットに急性膵炎を作成し，栄養補給および熱源の組成の変化が，急性膵炎時の生体と傷害された膵に対していかなる影響を与えるかについて検討した結果，2，3の興味ある知見を得たので報告する．

材料および方法

I．実験動物

体重200g～250gのウィスター系雄性ラットを20時間絶食したのち用いた．

II．実験モデル作製法

ラットをNenbutal® (pentobarbital-Na) の腹腔内注射（5mg/100g体重）による麻酔下に開腹した．急性膵炎の作製は，タウロコール酸（和光純薬工業，東京）7％，トリプシン（和光純薬工業，東京）2％の溶液を37℃で24時間インキュベートしたものを，経十二指腸的に総胆管内へ0.3ml注入する事により作製した．一方，同様にして開腹のみを行なったものを，単開腹モデルとした．

モデル作製後直ちに，Steigerら[18)]の方法に準じ，頸静脈より上大静脈にシリコンカテーテルを挿入し，代謝ケージ内で持続点滴を行ない，24時間後，72時間後，120時間後に各種の測定に供した．

III．輸液の組成と実験群の設定

実験群は輸液組成により，膵炎作製群（以下P群）は4群に，単開腹群（以下C群）は3群に分けた．

P-S群：生理食塩水のみを輸液した群．

P-S群：全カロリーをグルコースのみで投与した群．

P-F 25群：全カロリーの25％を脂肪乳剤（イントラリポス®，ミドリ十字）で投与した群．

P-F 50群：全カロリーの50％を脂肪乳剤で投与した群．

C-S群：P-S群と同じ．

C-G群：P-G群と同じ．

C-F 50群：P-F 50群と同じ．

各群ともに，1日当りの輸液量を50mlとし，投与カロリーは，0.83Cal/mlとした．

IV．測定項目

1．死亡率

2．窒素平衡

前期3日間と，後期2日間の全尿中の窒素量を測定した．窒素量の測定は，Rappaport変法[19)]により行なった．

3．血液生化学的検査

持続点滴終了後，ネンブタール麻酔下に開腹し，腹部大動脈より採血して，以下の測定を行なった．

1）血清アミラーゼ，リパーゼ

血清アミラーゼはヨードデンプン比色法（アミラーゼテストワコー，和光純薬工業，東京）にて測定し，リパーゼは，Cherry-Crandall法[20)]によって測定した．

2）血清脂質

総脂質（total lipid, TL），総コレステロール（total cholesterol, Tch），中性脂肪（triglyceride, TG），遊離脂肪酸（free fatty acid, FFA），リン脂質（phospholipid, PLP）を酵素法[21)]で測定した．

4．標識アミノ酸の膵への取り込みの測定

持続点滴終了後，輸液チューブより，0.1μci/g体重の ^{3}H-leucine（DL-leucine-4.5-^{3}H, New England Nuclear）を注入し，0.5ccの生理食塩水でチューブ内をフラッシュした．1時間後に開腹開胸し，胸部大動脈を結紮後，腹部大動脈より生理食塩水20ccで，腹腔内臓器を灌流したのち，膵を摘出した．膵を0.01Mトリス塩酸緩衝液（PH7.0）10ml中に入れ，polytron型ホモジナイザー（Yamato社製MODEL LK-21，東京）を用い，氷冷下にホモジナイズした．ホモジネートを冷却遠心機にて，0℃15,000gで20分間遠心し，上清4mlに25％3塩化酢酸（trichloroacetic acid, TCA）1mlを加え，300gで10分間遠心した．その沈澱を先の緩衝液5mlで懸濁したものをTCA不溶性分画とし，上清をTCA可溶性分画とした．次に，それぞれにシンチレーター5mlを加え，Aloka LSC 671型液体シンチレーショ

---

phenylalanine; PLP, phospholipid; SER, serine; TAU, taurine; TCA, trichloroacetic acid; Tch, total cholesterol; TG, triglyceride; TL, total lipid; THR, threonine; TRP, tryptophane; TYR, tyrosine; VAL, valine.

ンカウンターで，放射能を測定した．放射能はDPMで表し，ホモジネート中の蛋白1mg当りで表示した．蛋白量はLowry法[22]によって測定した．

5．血清および膵ホモジネートのアミノ酸分析

血清あるいは先に作製したホモジネートの上清1mlに，5％スルホサリチル酸1mlを加え，3000rpmで，15分間遠沈して，除蛋白を行なった．その上清を蒸発乾燥し，PH2.2のクエン酸緩衝液にて定溶し，日立835-50型高速アミノ酸分析計にて，以下のアミノ酸濃度を測定した．

isoleucine (ILE), leucine (LEU), valine (VAL), lysine (LYS), methionine (MET), phenylalanine (PHE), threonine (THR), tryptophane (TRP), alanine (ALA), arginine (ARG), glutamic acid (GLU), histidine (HIS), serine (SER), tyrosine (TYR), glycine (GLY), glutamine (GLN), taurine (TAU).

6．膵組織の組織学的検討

膵を摘出後，直ちに10％ホルマリンにて固定し，ヘマトキリシン・エオジン染色を行ない，鏡検した．

得られた値はmean±S.D.で表し，各群間の平均値の差の検定は，一元分散分析後，Scheffeの多重比較法を用い行なった．ただし，死亡率については，χ^2検定を用いた．

成　　績

Ⅰ．膵炎作製後の経過と死亡率

膵炎作製後，24時間のうちに，ラットは活動の低下，立毛，腹水貯留，乏尿を来たし，輸液を行なわない場合には，86％が72時間以内に死亡した．一方，輸液を行った群では，死亡率は有意に低下し，24時間以内の死亡はみられなかった．その後，生存したラットは，次第に利尿がつき始め，活発化し，浮腫及び腹水の減少を認めるようになった．しかし，72時間以降では輸液の種類によって死亡率の差がみられるようになり，120時間では，生理食塩水のみを投与したP-S群と50％のカロリーを脂肪で投与したP-F50群では死亡率が高く，P-G群，P-F 25群との間に有意差がみられた（図1）．なお，コントロール群での死亡は認めなかった．

Ⅱ．病理組織所見

膵炎作製後24時間では，膵は肉眼的には，腫大および著明な浮腫がみられた．組織学的にも，間質の著明な浮腫および細胞浸潤がみられ，軽度の出血，壊死が散見された（図2 a）．72時間後には，膵周囲の著明なケン化とともに脆弱化した膵が観察され，組織学的にも，著明な出血壊死と細胞浸潤を認めた（図2 b）．120時間後には，膵周囲のケン化は比較的目立たなくなり，膵自体も正常膵に近い肉眼所見を呈するようになり，組織学的にも，線維化とともに小膵管の拡張が目立つようになった（図2 c）．

以上の組織学的所見は輸液による違いを認めなかった．

Ⅲ．窒素平衡

急性期で乏尿を認めた前期72時間と，利尿がつき腹水の消失した後期48時間に分けて，累積窒素平衡を調べた．前期，後期共に全群で負の窒素平衡であったが各群間では，前期，後期共にP-G群が最も良く，前期 −298.9±71.3mg（以下同じ）後期 −167.8±71.0であった．次いでP-F 25群で，−345.7±46.6，−192.1±85.7，その次にP-F 50群 −475.4±128.9，−304.7±47.9と続き，最も不良であったのは，P-S群の −563.9±224.5，−372.3±170.8であった．このうち前期ではP-S群とP-G，F25群間に有意の差を認め，後期でもP-G群とP-S群間に有意の差を認め

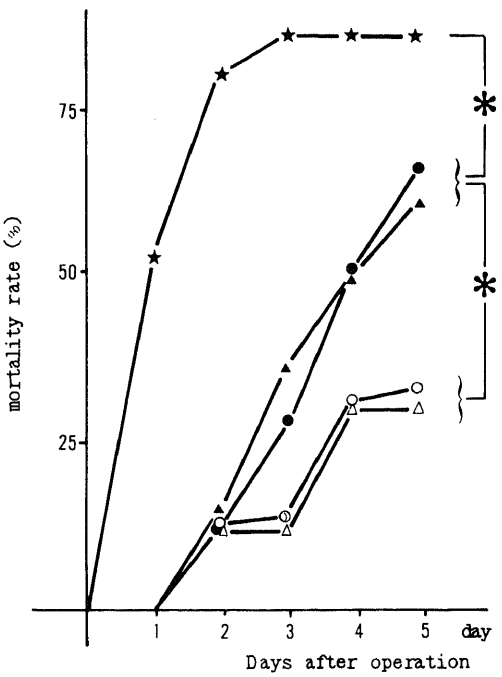
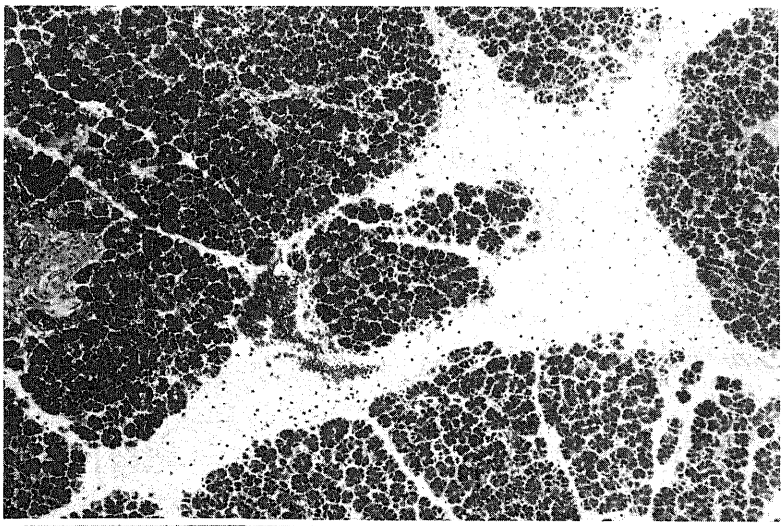
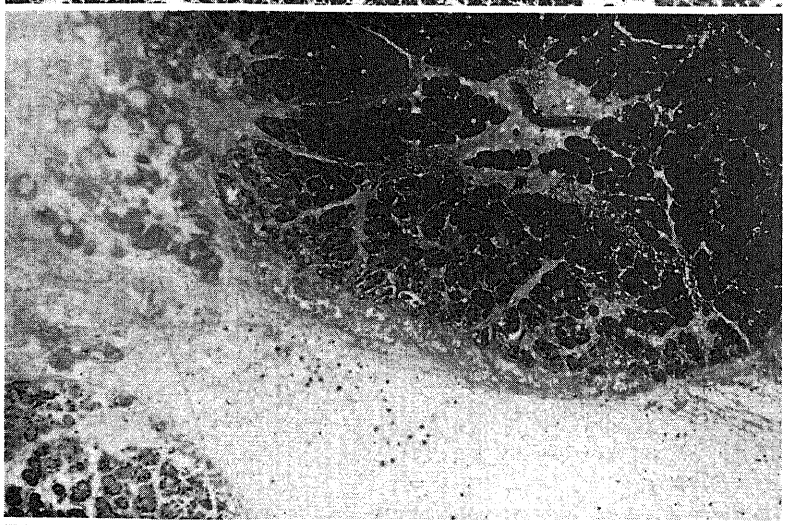


Fig. 1. Mortality rate during 120 hours after operation in five pancreatitis groups.
★, group without fluid infusion (n=30); ●, group P-S (n=60); ○, group P-G (n=35); △, group P-F25 (n=29); ▲, group P-F50 (n=35).
*, $p<0.05$.

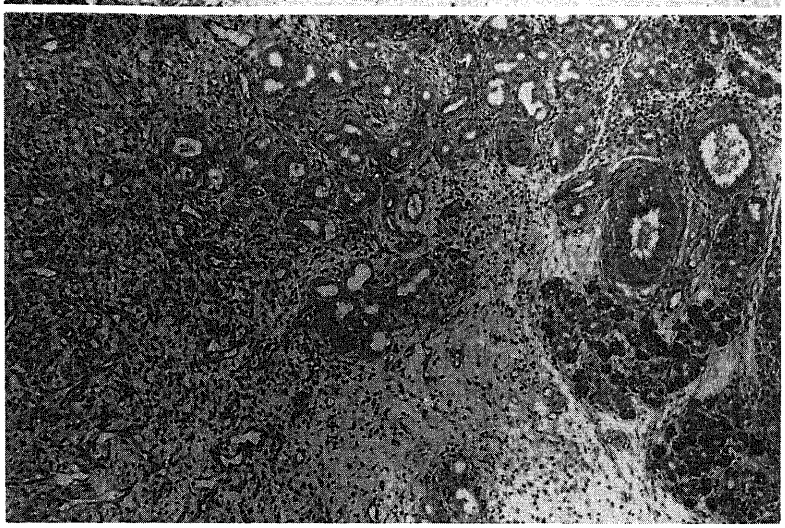
a



b



c



た．また，前期後期を通じて，P-S群とF 50群の間に有意差は認められなかった（図3）．

一方，単開腹群においても，最も窒素平衡が良好であったのはC-G群で，−219.5±51.5，−145.0±41.5であり，次いでC-F 50群の −413.4±131.1，−201.9±3.0，C-S群の −420.9±35.0，−486.6±189.9であった．このうち，C-S群とG群間には前後期を通じて有意差を認め，C-G群とC-F50群間では前期のみに有意差を認めた．また，後期ではC-S群とC-F 50群間にも有意差を認めた（図4）．すなわち，カロリー0の生理食塩水を投与した群が最も不良の値を示したが，同カロリーを投与しても，その内容において脂肪含量が多い程，また投与初期程，不良な値を示した．

IV．膵組織への ^{3}H-ロイシンの取り込み

膵ホモジネート全体への ^{3}H-ロイシンの取り込みは，正常ラットで5686±489DPM/mg・protein（以下同じ）であったが，膵炎作製後24時間ではP-S群が2896±435，P-G群が3000±559，P-F25群が3577±482，そしてP-F50群が2742±443とすべての群で低下した．その低下は120時間後まで認められたが，その時点で，P-S群が2671±362，P-G群が3272±1365，P-F25群が3097±188，そしてP-F50群が2281±263となり，群間の差は認めなかった（図5）．その低下の内訳をみると，TCA可溶性分画では，正

Fig. 2. Histological pictures of the pancreas after the transduodenal injection of sodium-taurocholate and trypsin into bile duct.
a) Stromal edema and round cell infiltrations are seen 24 hours after operation. Necrosis and bleeding are rarely found (H. E, ×40).
b) Necrosis and bleeding are seen, round cell infiltrations are increased after 72 hours (H. E, ×40).
c) Dilatation of small pancreatic ducts is conspicuous and fibroblasts are noted after 120 hours (H. E, ×40).

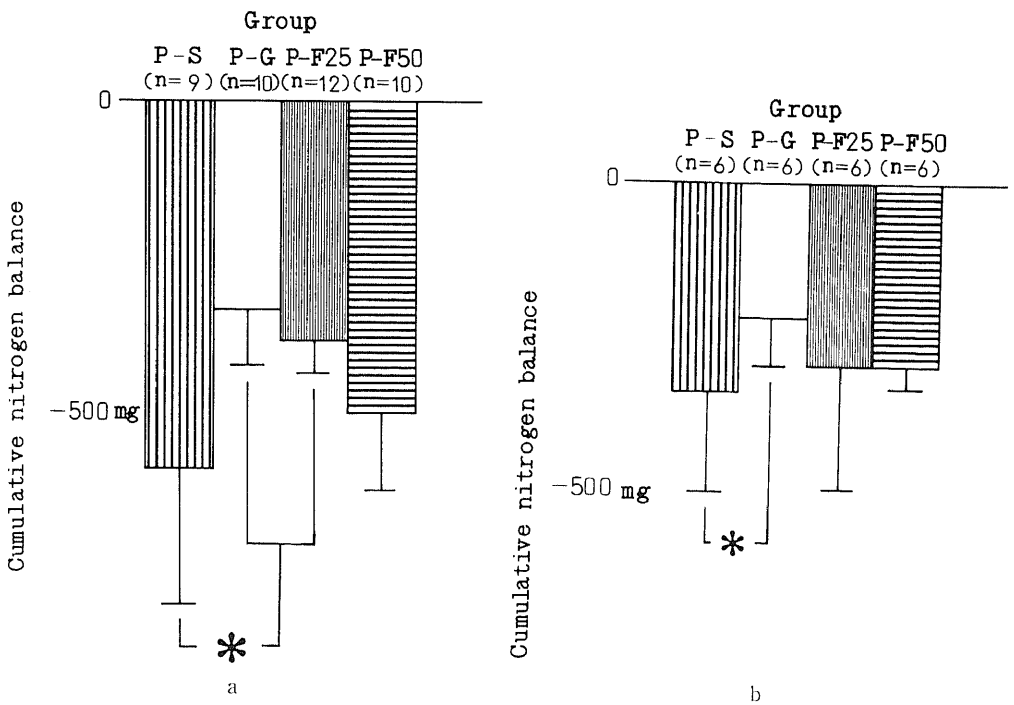


Fig. 3. Cumulative nitrogen balance in first 72 hours(a) and last 48 hours(b) in four pancreatitis groups.
Each value represents mean±S.D.
*, $p<0.01$.

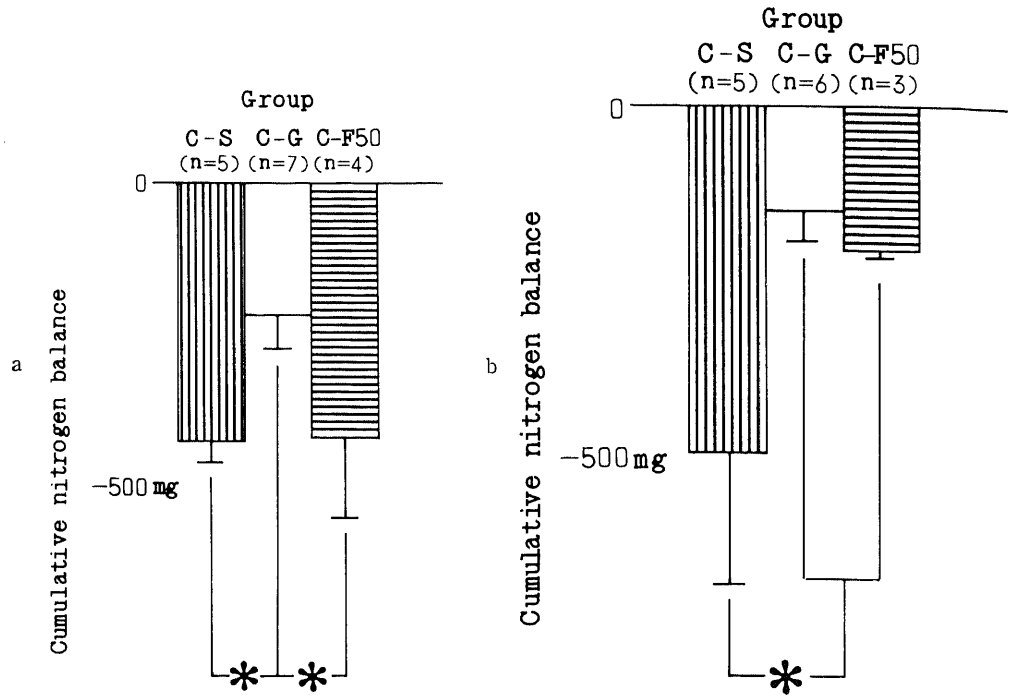


Fig. 4. Cumulative nitrogen balance in first 72 hours(a) and last 48 hours(b) in three control groups.
Each value represents mean±S.D.
*, $p<0.01$.

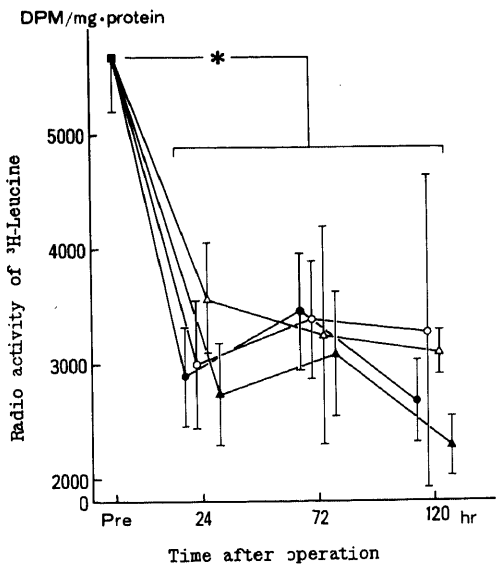


Fig. 5. Changes of the ^{3}H-leucine radio activity in the pancreatic homogenate after operation.
●, group P-S (n=5); ○, group P-G (n=5); △, group P-F25 (n=5); ▲, group P-F50 (n=5).
Each point represents mean±S.D.
*, $p<0.01$.

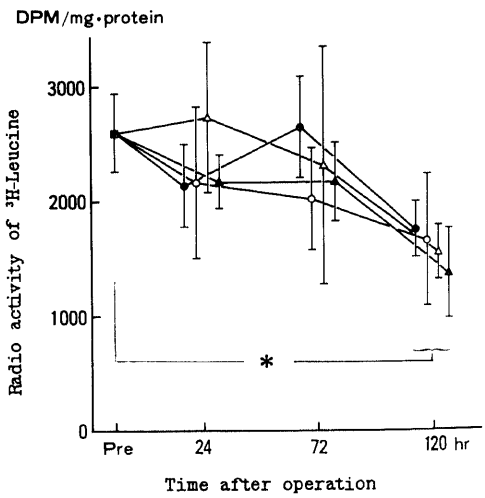


Fig. 6. Changes of the ^{3}H-leucine radio activity in TCA soluble fraction of pancreatic tissue after operation.
Symbols are the same as in Fig. 5.
Each point represents mean±S.D., *, $p<0.01$.

常時2604±347であったが，膵炎作製後24時間では有意の低下を示さず，120時間後初めて P-S 群 1725±280, P-G 群 1700±625, P-F25 群 1534±255, P-F50 群1376±395と有意の低下を示すようになった，しかし群間に差はみられなかった（図6）.

ところが，TCA 不溶性分画への取組みは,正常時3082±529 であったが，膵炎作製後24時間で P-S 群 749±222, P-G 群 829±389, P-F25 群 835±260, P-F50 群 563±300 と著明に低下し，膵への標識アミノ酸の取り込みの低下はTCA 不溶性分画，すなわち蛋白分画への取り込みの低下が主役をなしていた．しかし，72時間後には P-G群が1354±119と他の 3 群よりも有意に上昇し，120時間後には P-G 群のみならず，P-F25群も P-G群と差のないまでに上昇した（図7）．これを全ホモジネートの取り込みに対する TCA 不溶性分画の占める割合でみると，正常ラットでは膵に取り込まれた標識アミノ酸の53%が蛋白分画である TCA 不溶性分画に存在したが，膵炎作製後24時間では，各群とも有意に低下し，20～33 %となった。しかし，この低下は経時間に回復し，なかでも P-G 群が最も速い回復を示し，72時間後には40%と P-S 群に対し有意の差を認めるようになった．また，120時間後には P-G 群の48%に加え，P-F25 群も50%と正常膵と同等までに回復した（図8）.

一方，単開腹群では，膵ホモジネートへの標識アミノ酸の取り込みは120時間後には C-S 群 7333±1459, C-G 群7615±1398, C-F50群6768±2175とやや増加する傾向を示すが，TCA 不溶性分画については，C-S 群 2463±294, C-G 群 3735±1396, C-F50 群 2817±748 とほとんど変化を示さず，TCA 可溶性分画で C-S 群 4869±1436, C-G 3880±858, C-F50 群 3951±1643 と上昇し，特に C-S 群では有意の差を認め，取り込みの変化の主体は TCA 可溶性分画であった（図9）.

V．血清及び膵ホモジネートのアミノグラム

膵炎作製120時間後の血清アミノグラムをみると，P-S 群では，他の 3 群に比して，VAL LEU, ILE が有意に高く，ALA, SER, GLN が有意に低くなった．また，P-G 群では GLU が P-S 群に比し有意に高く，P-F50 群では SER が P-G 群および P-S 群に比し有意に高い値をとった（表1 b）．単開腹ラットでも同様の傾向を示し，C-S 群で VAL, LEU, ILE, PHE, HIS が有意に高く，ALA が有意に低い値を示した（表1 a）.

一方，膵ホモジネートのアミノグラムをみると，単開腹群では，無処置の正常ラットに比較して C-S 群において ILE, LEU, VAL, ALA, ARG のアミノ酸濃度の上昇を認めたが，各輸液間における有意の差は認められなかった（表2）.

しかし，膵炎群では，24時間で GLU, GLY, GLN, TAU, HIS, TRY 以外のアミノ酸濃度の著しい上昇を認めるものの各輸液による差は認められなかったものが，120時間後には，輸液による差が認められるようになった．すなわち，アミノ酸濃度は依然高値

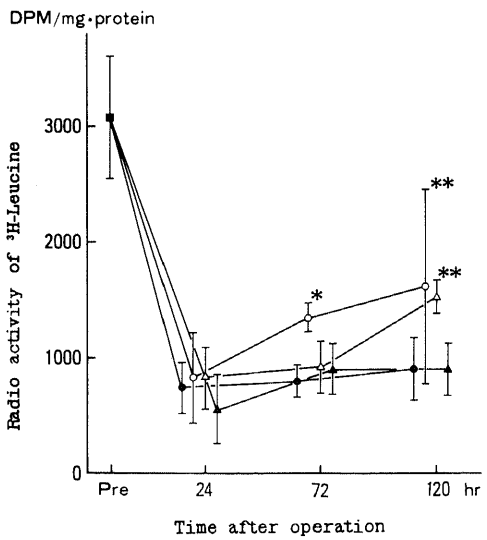


Fig. 7. Changes of the ³H-leucine radio activity in TCA insoluble fraction of pancreatic tissue after operation.
Symbols are the same as in Fig. 5.
Each point represents mean±S.D.
*, $p<0.01$ versus another three groups. **, $p<0.01$ versus another two groups.

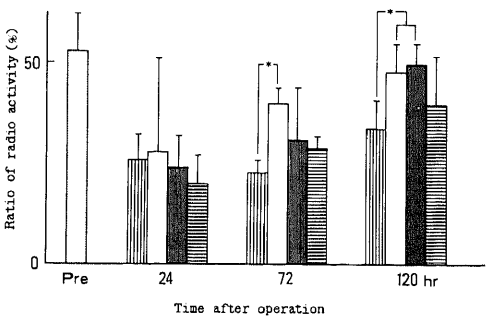


Fig. 8. Changes in the ratio of ³H-leucine radio activity in TCA soluble fraction and total pancreatic homogenate after operation.
Symbols are the same as in Fig. 3.
Each value represents mean±S.D.
*, $p<0.01$.

をとるが，P-G群においてVAL, LEU, ILEがP-SおよびP-F50群よりも有意に低値を示すようになり，P-F25群は中間値を示した．また，他のアミノ酸も同様の傾向にあった（表3，4）．

VI．血液生化学的検査

1．血清アミラーゼ

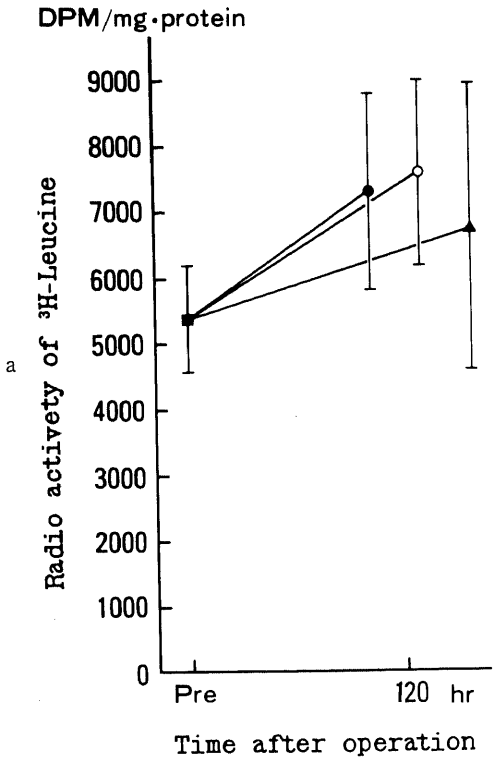
正常ラットでは1322±169u/dlであったアミラーゼは，膵炎作製後24時間でP-S群が2876±797, P-G群3060±520, P-F25群2796±416, P-F50群2721±762と有意に上昇した．しかし，群間の差は認められなかった．このアミラーゼは経時的に減少し，120時間後には正常以下にまで低下した．特にP-S群は417±77と著明に低下し，P-G群の816±109, P-F25群の877±40と比較し有意の低値を示した（図10）．

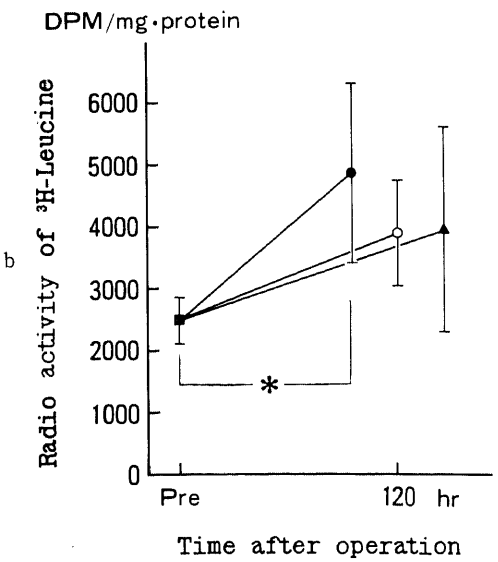
同様の傾向は単開腹群でもみられ，C-G群では1098±170と正常ラットとの差を認めなかったのに対し，C-S群では584±113, C-F50群では755±122と有意に低下した（図11）．

2．血清リパーゼ

正常ラットで173±39U/mlであったリパーゼは，膵炎作製後24時間では，P-S群6328±1683, P-G群6804±3146, P-F25群6375±1469, P-F50群6423±1384と輸液に関係なく有意に上昇した．その後は次第に正常化に向い，120時間後では有意の差は認められなかった（図10）．単開腹群では，C-S群55±16, C-G群64±27, C-F50群60±10と各群ともに正常時よりも低下したが，輸液による変化は認められなかった（図11）．

3．総脂質





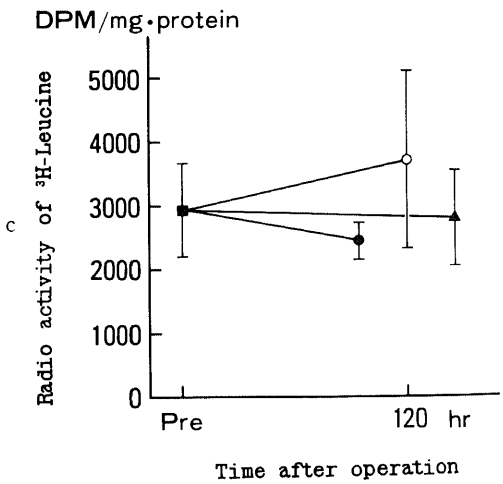


Fig. 9. Changes of ³H-leucine radio activity in pancreatic homogenate (a), TCA soluble fraction (b) and TCA insoluble fraction (c) in control groups.
●, group C-S ; ○, group C-G ; ▲, group C-F50.
Each point represents mean±S.D. (n=5).
*, $p<0.01$.

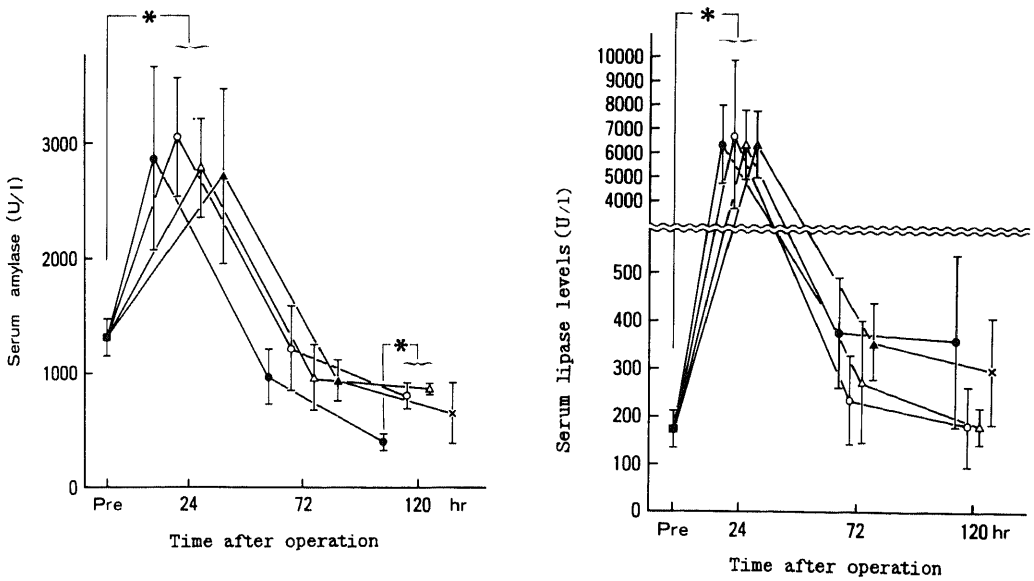


Fig. 10. Changes in serum levels of amylase(a) and lipase(b) in pancreatitis groups.
●,group P-S ; ○, group P-G ; △, group P-F25 ; ▲, group P-F50.
Each point represents mean±S.D. (n=5).
*, $p<0.01$.

Table 1. Plasma amino acid concentrations 120 hours after the operation in control (a) and pancreatitis groups (b).

	Group			
	normal rat (n=5)	C−S (n=4)	C−G (n=5)	C−F50 (n=3)
ILE	90±8 b)	167±17 a)	57±14 b)	77±27 b)
LEU	129±14 b)	283±48 a)	113±20 b)	141±53 b)
VAL	173±20 b)	322±55 a)	125±27 b)	156±39 b)
LYS	485±23	388±65	368±59	497±107
MET	55±6	49±7	40±5	51±6
PHE	60±7 b)	112±16 a)	60±7 b)	103±14 a)
THR	213±21	278±89	265±97	247±92
TRY	95±13 a)	53±4 b)	47±11 b)	48±12 b)
ALA	358±43	276±43 a)	483±90 b)	410±116
ARG	143±21 a)	130±20	97±20 b)	120±15
GLU	129±19 a)	58±16 b)	81±22 b)	57±27 b)
HIS	59±4 a)	105±16 b)	74±16 a)	93±12 b)
SER	350±123	238±73	510±206	514±212
TYR	81±13	68±12	62±14	73±11
GLY	335±17	282±87	496±164	323±80
GLN	814±139	568±29	933±424	944±193
TAU	130±17	184±57	89±56	154±76

(nmol/ml, mean±SD)

a)

	Group			
	P−S (n=5)	P−G (n=4)	P−F25 (n=5)	P−F50 (n=5)
ILE	115±35 a)	46±22 b)	59±11 b)	55±11 b)
LEU	200±79 a)	75±31 b)	108±12 b)	99±18 b)
VAL	290±115 a)	100±26 b)	126±15 b)	128±15 b)
LYS	312±52	326±122	419±59	380±103
MET	34±3	33±10	34±4	36±6
PHE	61±9	50±13	62±6	63±7
THR	136±19 a)	162±85	142±32	247±70 b)
TRY	45±9 a)	39±12	15±9 b)	50±15 a)
ALA	188±28 a)	386±103 b)	287±26	365±106 b)
ARG	92±7	73±14	108±14	90±21
GLU	52±5	92±20	68±14	67±19
HIS	60±11	57±15	68±6	77±18
SER	141±23 a)	217±37 a)	280±30	403±97 b)
TYR	66±28	51±13	41±9	49±9
GLY	209±61	258±32	215±63	265±22
GLN	522±41 a)	746±72 b)	708±52	1029±98 b)
TAU	273±80	124±27	177±101	148±60

(nmol/ml, mean±SD)

b)

Each value represents mean±S.D.
a)−b), $p<0.01$.

正常ラットでは195±22mg/dlで，膵炎作製後の変化が最も少なかったのはP-G群で，24，72，120時間後でそれぞれ197±74, 227±51, 205±52であった．P-S群ではそれぞれ149±24, 145±28, 148±27と減少したが，P-F25群，F50群では24時間後で259±33, 275±42と上昇し，72時間後でも296±66, 292±82とさらに上昇傾向を示した．しかし，120時間後にはP-F50群がさらに372±81と上昇したのに対し，P-F25群は221±48とP-G群と同様の値をとるようになった（図12）．

単開腹群においては，120時間後において，C-S群197±38, C-G群183±21と変化なく，C-F50群のみ254±46と高値を示した（図14）．

4．中性脂肪

TGは正常ラットが43±10mg/dlで（以下同じ）膵炎作製後あまり大きな変化はみられなかったが，120時間後にはP-G群で92±27と有意に上昇し，他の3群とも有意の差を認めた（図13）．

一方，コントロール群では120時間後に低下を示したが，群間の差は認められなかった（図14）．

5．遊離脂肪酸

FFAは正常ラットで0.82±0.08mEq/lであったが，手術後はP群，C群ともに低下し，両群ともにグルコースのみを投与したものが有意に低値を示した（図13，14）．

6．総コレステロール

Tchは正常ラットで35±8mg/dlであった．膵炎作製後P-S, G群においては変動なく推移するが，F25, F50群では次第に増加する傾向にあり，P-F50群では24時間後より74±6と有意に上昇し他の3群との間にも有意の差を認め，120時間後には108±18と非常に高い値を示した．一方P-F25群でも24時間後より54±6と有意の上昇を示したが，P-S群およびP-G群との間に有意差はなく，72時間後より初めて有意差を認めた（図13）．

単開腹群では，120時間後にC-S群49±5, C-G群37±7, C-F50群65±5と脂肪投与群が有意に高い値を示したが，増加の程度は膵炎群よりはるかに軽度であった（図14）．

7．リン脂質

Table 2. Amino acid concentrations of pancreatic homogenate in normal and control groups 120 hours after the operation

	Group			
	normal rat (n=3)	C−S (n=5)	C−G (n=5)	C−F50 (n=3)
ILE	4±1 a)	18±7 b)	13±5	16±2
LEU	15±3 a)	41±12 b)	34±14	36±3
VAL	12±2 a)	33±9 b)	23±7	28±6
LYS	21±2	38±12	32±11	33±3
MET	5±1	13±4	10±3	11±1
PHE	8±1	21±4	18±9	19±3
THR	13±2	26±12	22±5	22±3
TRY	2±1	5±3	4±2	3±1
ALA	27±8 a)	53±14 b)	52±10	50±6
ARG	11±2 a)	28±7 b)	24±9	24±4
GLU	99±22	63±26	62±12	57±13
HIS	5±2	9±3	6±2	7±1
SER	16±5	33±18	27±6	30±4
TYR	7±2	17±5	16±6	17±2
GLY	70±27 a)	37±6 b)	47±7	41±10
GLN	25±15	13±5	19±6	15±2
TAU	30±8	23±3	21±8	24±10

(nmol/mg・protein, mean±SD)

Each value represents mean±S.D.
a)−b), $p<0.01$.

Table 3. Amino acid concentrations of pancreatic homogenate in pancreatitis groups 24 hours after the operation

	Group			
	P−S (n=3)	P−G (n=3)	P−F25 (n=3)	P−F50 (n=4)
ILE	* 21±6	* 25±5	* 25±4	* 19±5
LEU	* 57±19	* 62±13	* 71±11	* 54±18
VAL	* 39±9	* 37±8	* 38±11	* 33±5
LYS	43±12	56±20	63±9	49±21
MET	14±4	16±5	18±3	15±5
PHE	* 30±9	* 34±6	* 40±6	* 35±16
THR	29±8	27±11	32±13	24±3
TRY	6±2	10±3	8±2	8±4
ALA	55±11	* 64±8	* 65±19	50±7
ARG	30±11	35±13	43±6	33±18
GLU	111±22	116±22	116±66	76±22
HIS	11±3	11±3	15±3	11±2
SER	41±10	38±3	40±18	31±4
TYR	22±6	35±6	35±2	28±13
GLY	83±17	91±16	73±42	57±12
GLN	31±7	12±8	11±9	20±4
TAU	37±1	25±12	32±13	25±3

(nmol/mg・protein, mean±SD)

Each value represents mean±S.D.
☆, significantly different from normal rat in rat in Table 2 ($p<0.01$).

Table 4. Amino acid concentrations of pancreatic homogenate in pancreatitis groups 120 hours after the operation

	Group			
	P−S (n=3)	P−G (n=3)	P−F25 (n=3)	P−F50 (n=3)
ILE	*15±2 b)	8±1 a)	*11±2	*16±2 b)
LEU	*44±14b)	20±1 a)	26±4	36±7
VAL	*32±5 b)	19±2 a)	18±3 a)	*29±4 b)
LYS	31±5	22±2 a)	31±7	*34±1 b)
MET	6±1	6±1	3±2	8±4
PHE	18±4	11±2	13±3	18±3
THR	*28±6	20±6	26±5	*33±4
TRY	4±1	4±1	3±2	4±1
ALA	52±7	51±8	*53±17	*59±5
ARG	16±10	12±5	12±3	14±6
GLU	103±34	90±8	118±13	113±3
HIS	10±2	6±1	8±1	10±1
SER	38±11	32±4	37±7	*49±10
TYR	17±3	11±2	13±3	16±2
GLY	94±17	67±7	91±12	98±3
GLN	48±9	47±6	41±12	*70±6
TAU	*224±38b)	*147±9 a)	*250±26b)	*181±31

(nmol/mg・protein, mean±SD)

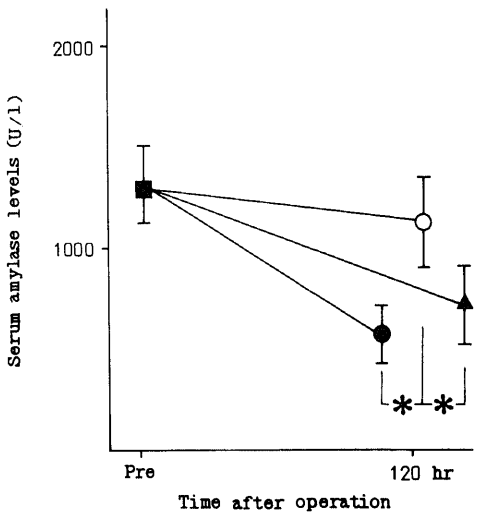
Each value represents mean±S.D.
a)−b), $p<0.01$; ☆, significantly different from nomal rat in Table 2 ($p<0.01$).

PLP は正常ラットで93±14mg/dl（以下同じ）であった．膵炎作製後，P-S, G群ではやや低下傾向を示すものの有意の差なく推移したが，P-F25およびF50群では24時間後より，それぞれ146±21, 218±27と有意に上昇し，120時間後にはP-F50群が，243±69と他の3群に比し有意に高い値を示した．しかし，P-F25群ではP-S群，P-G群との間に有意差は認められなかった（図12）．

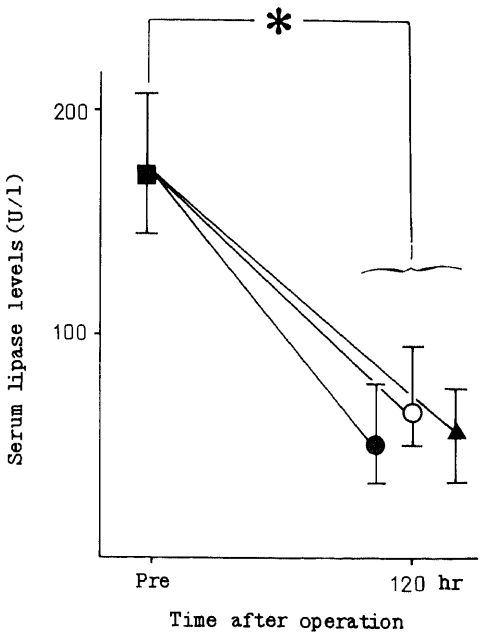
単開腹群においても，120時間後でC-S群115±10, C-G群90±13, C-F50群170±32と脂肪投与群で有意に高い値を示したが膵炎群程著明ではなかった（図14）．

考　　察

Dudrickら[5]の発表以来，各種疾患に対するIVHの適応は大きく広がった[23]．重症急性膵炎の治療に際しても，IVHは腸管麻痺時の栄養補給が可能であるところから，今や不可欠の治療手段となっている[1)~4)]．しかも，IVHは単に栄養補給という面ばかりでなく，膵の外分泌をも抑制するとされ，積極的な治療法としての評価も高まって来ている[6)7)24)]．



a



b

Fig. 11. Changes in serum levels of amylase(a) and lipase(b) in control groups.
●, group C-S ; ○, group C-G ; ▲, group C-F50.
Each point represents mean±S.D. (n=5).
*, $p<0.01$.

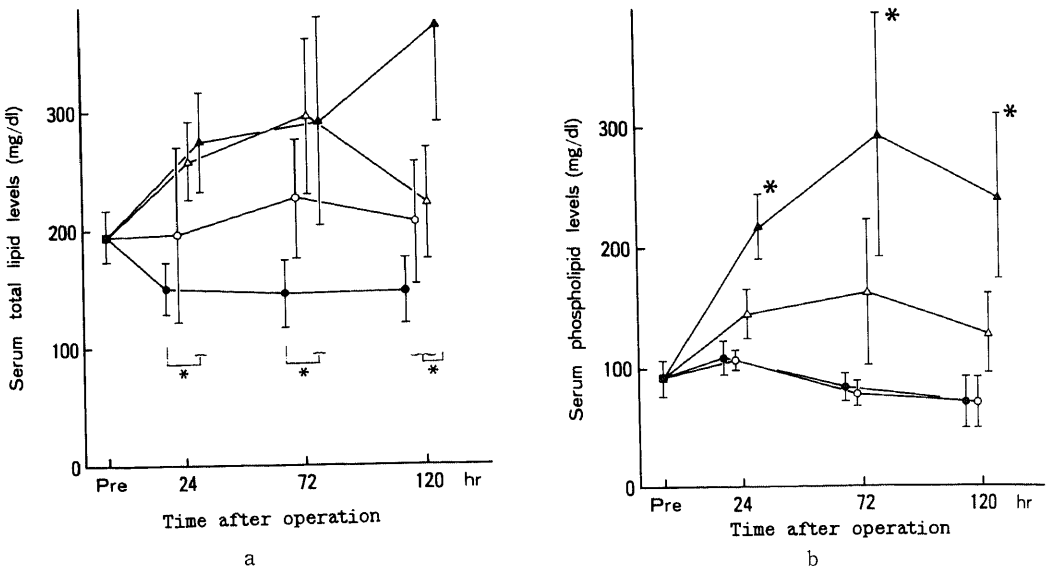


Fig. 12. Changes in serum levels of total lipid(a) and phospholipid(b) in pancreatitis groups.
●, group P-S ; ○, group P-G ; △, group P-F25 ; ▲, group P-F50.
Each points represents mean±S.D. (n=5).
*, $p<0.01$.

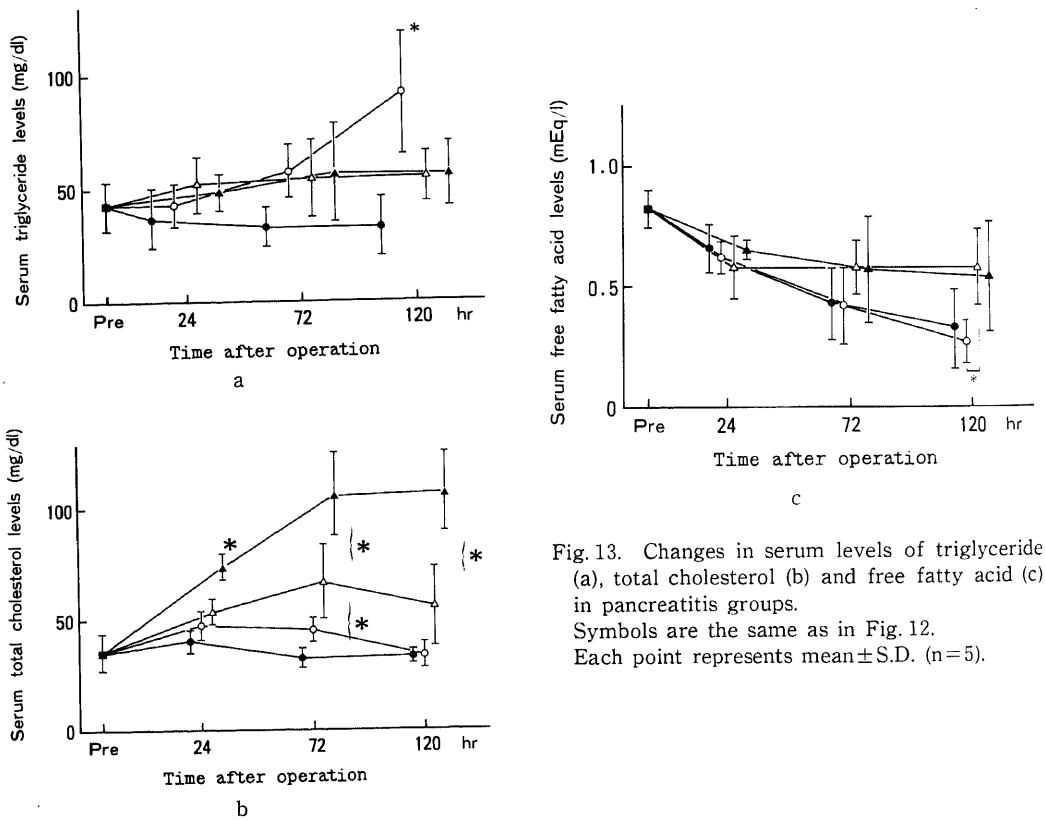


Fig. 13. Changes in serum levels of triglyceride (a), total cholesterol (b) and free fatty acid (c) in pancreatitis groups.
Symbols are the same as in Fig. 12.
Each point represents mean±S.D. (n=5).

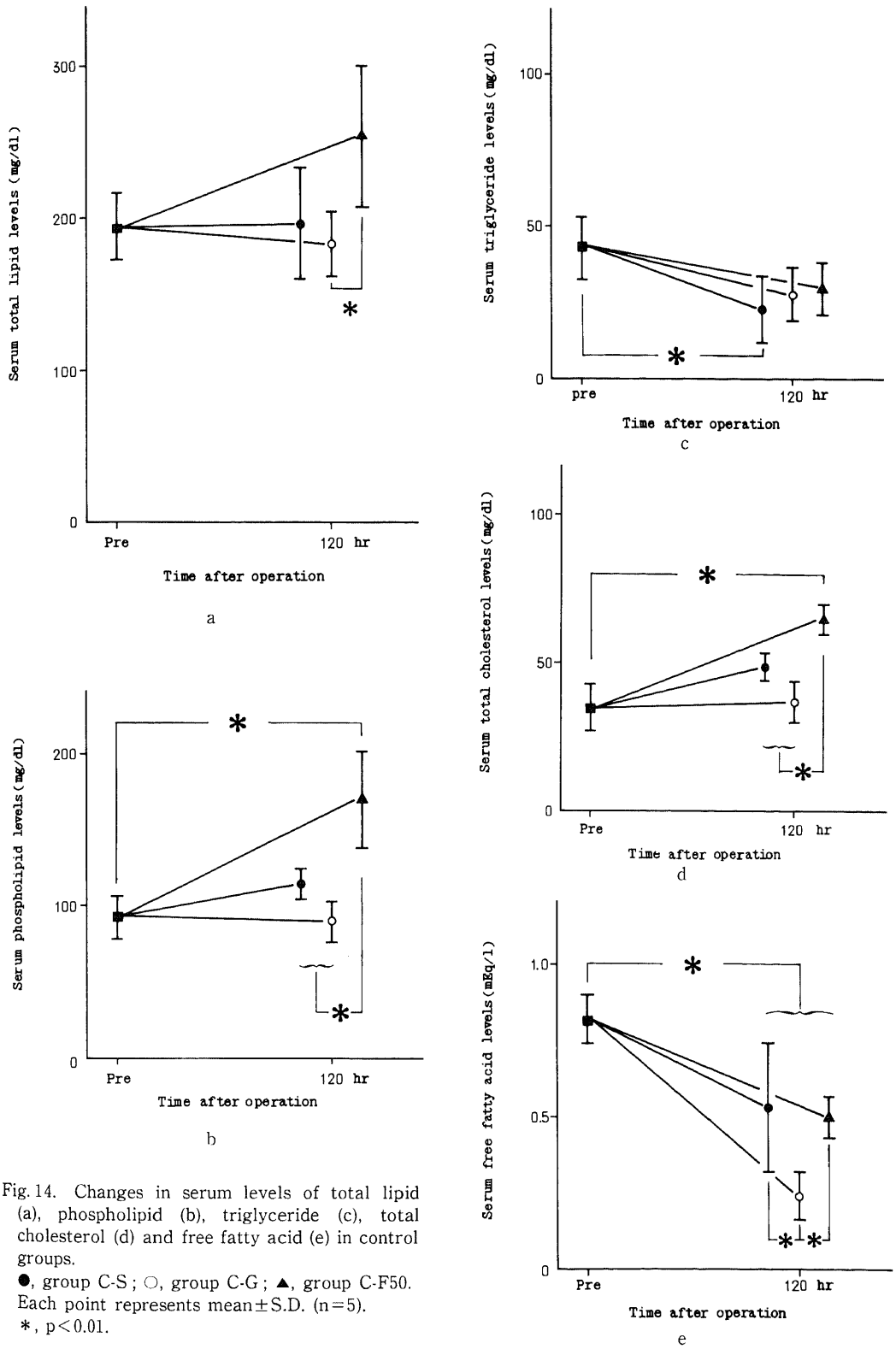


Fig. 14. Changes in serum levels of total lipid (a), phospholipid (b), triglyceride (c), total cholesterol (d) and free fatty acid (e) in control groups.
●, group C-S ; ○, group C-G ; ▲, group C-F50.
Each point represents mean±S.D. (n=5).
*, $p<0.01$.

一方で，IVH中の栄養素の構成に関する研究の進歩も目覚ましく，必須脂肪酸欠乏症の経験などから，脂肪乳剤の有用性が広く受け入れられている[23)26)]．しかし，種々の病態下におけるその代謝は十分解明されてはおらず，特に膵に与える影響には定説の無いのが現状である．脂肪乳剤の投与は，膵外分泌を刺激するという説[11)12)]，オレイン酸の灌流のみで膵炎が発症したという報告[13)14)]など膵炎時の使用に否定的な意見と，必須脂肪酸の欠乏はコレステロール胆石発生の誘因となり，膵腺房細胞の膜安定性をも低下せしめるため，重症膵炎を起こしやすく，脂肪乳剤の投与は必要であるとする積極的な意見[30)31)]，膵外分泌には全く影響を与えず，臨床的にも支障は無かったとする無害説[17)]などがあり，未だ意見の一致をみていない．そこで著者はラットに急性膵炎を作製し，グルコースと脂肪乳剤によるエネルギー源の構成を違えたIVH行ない，IVHが急性膵炎時の生体と膵に与える影響について検討した．

急性膵炎の作製には，膵管結紮法，膵管内注入法，十二指腸盲管法，代謝性膵炎などがその実験目的に応じて用いられるが[32)~34)]，著者が行なった膵管内注入法は，注入薬剤の種類および量の調節によって比較的一定した重症型膵炎が得られる方法の一つとされている[34)~36)]．著者も注入量および薬剤濃度を検討の結果，7％タウロコール酸，2％トリプシンの溶液0.3mlを注入することにより，無処置ではその86％が72時間以内に死亡する，壊死性ないし出血性膵炎を作製し得た．まず，IVHを行なった膵炎ラットの窒素平衡をみると，当然予想されるように前後期を通じて生理食塩水のみを投与したP-S群が最も不良であった．しかし，同等のカロリーを投与したIVH群間でも脂肪の量が増すに従って窒素平衡は不良となる傾向を示し，カロリーの50％を脂肪で投与したP-F50群とP-S群の間に差は認められなかった．ところが，単開腹群においてはやや様相が異なり，前期では生理食塩水のみを投与したC-S群とカロリーの50％を脂肪で投与したC-F50群の間に差は認められないものの，後期ではC-F50群の窒素平衡の方が良好となり，回復の速い軽度の侵襲下では，脂肪乳剤は有効なエネルギー源となり得るものの，重症膵炎のような高度の侵襲下では十分にエネルギー源として利用されないものと思われた．しかも，脂肪が本来の窒素節約作用を発揮するには数日間の適応期が必要であるといわれており[26)]，この窒素平衡の差は，侵襲が大きい程，その適応までの期間が延長することによるのではないかとも考えられた．Dasら[37)]は，膵炎時には肝トリグリセライドリパーゼの欠乏のため，脂肪乳剤の分解，消失率が低下することを指摘し，また，Robinら[38)]も，重症感染時には高インスリン血症などにより，リポ蛋白リパーゼやホルモン感受性リパーゼの活性が低下しているため脂肪分解は抑制されていると報告している．したがって今回観察された脂肪投与群における窒素出納の不良には急性膵炎初期の高インスリン血症の関与[39)]も推察される。窒素平衡の問題以外にも，脂肪乳剤の代謝や生体に与える影響について，Strunkら[40)]は，モルモットの腹腔マクロファージをin vitroで脂肪乳剤とともに培養すると，特異的にその貪食能が低下することを報告し，また，森口ら[41)]も，in vivoで6日間脂肪乳剤を投与したラットの肺胞マクロファージには，リンホカインによる貪食能の活性化がなかったと報告するなど，網内系活性，免疫力の低下を指摘する報告がみられる[42)]．また，Greeneら[43)]，Sundström[44)]らは脂肪乳剤を投与すると肺胞拡散能が低下することを示し，健常者では支障がないが，肺疾患を有する患者においては危険因子となり得ることを示唆している．著者の実験において，カロリーの50％を脂肪で投与したP-F50群の死亡率が，生理食塩水のみのP-S群のそれとほぼ同様であったのは，以上の様に窒素平衡，免疫能，肺機能等が様々に関与した結果であろうと推察される。しかしながら，カロリーの25％を脂肪で投与したP-F25群の死亡率はP-G群と比較しても差がなく，窒素平衡は若干不良であるものの，有意の差は認められなかった所から，急性膵炎時の脂肪乳剤の使用自体は禁忌ではないと思われる．

アイソトープを利用した検討では，侵襲時における脂肪乳剤の血中消失率は亢進しており，脂肪乳剤のエネルギー代謝が促進されているとする諸家の説[45)~47)]や，脂肪乳剤はインスリン分泌に影響を与えないため，高インスリン血症をひきおこさず，絶食期でも高エネルギーを補給できるとするNordensträmらの説[48)]など，脂肪乳剤の有用性を支持する意見も多くみられる．またAskanaziら[49)]は，外傷や感染時などの代謝の亢進した状態では，カテコールアミンの増加のため，必要以上のグルコースはグリコーゲンとなり，消費エネルギーの一部は貯蔵脂肪の動員と燃焼によって得られるため，過剰のグルコースはむしろストレスとなるとしている．量的には，Hallberg[50)]はラットや犬に15g/kgの脂肪を静注しても問題はなかったと報告しているが，Wretlindら[27)]は通常，小児では3～4g/kg/日，成人で2g/kg/日を

投与すると報告し，谷村ら[28]は，3g/kg/日が上限であろうと述べている．高カロリーの投与が必要な重症の消耗性疾患における，各々の病態に応じたカロリー量，脂肪投与量は，今後の検討課題であろうが，今回の実験においては，P-F25群とP-G群の間，すなわち比率にして25%前後，脂肪量として 2〜2.5g/kg/日前後に急性膵炎時におけるる脂肪投与の限界があるものと考えられる．

さて，血清脂質においても，カロリーの50%を脂肪乳剤で投与した群では単開腹のコントロール群でも，血清脂質に異常を生じており，投与した脂肪乳剤が十分に代謝されていないことが推察される．この異常は膵炎群で著明となり，TL, PLP, Tchはともに脂肪乳剤を投与した群で高値を示した．しかし，P-F25群とF50群ではやや異なり，120時間後にはP-F25群でほぼ正常値に近く復していた．これは，急性膵炎時の脂肪利用の低下と，それが120時間後には次第に回復して来ることを示しており，P-F50群における血清脂質の異常は脂肪乳剤の投与量が過剰であったためであろうと思われる．TGの動きをみても，コントロール群では低下するが，膵炎群では上昇し，TGの分解が膵炎時に抑制されていることが示唆される．しかし，グルコールのみを投与したP-G群においても有意に高値を示したのは，投与したグルコースがエネルギーとして利用されるとともに，FFAのエステル化が促進されたためと推察される[51]．

さて，急性膵炎時に膵の蛋白合成が低下することは，組織学的所見からも十分推察され，標識アミノ酸の取り込みの低下からも証明されている[52][53]．しかし，Machovichら[52]は，組織学的所見とアミノ酸の取り込みの低下との間に時間的にずれがあること，膵のアミノ酸濃度の上昇がみられることなどから，標識アミノ酸の取り込みの低下は単に腺房細胞の破壊によるだけではなく，蛋白融解によるアミノ酸プールの増加も関与しているとしている．著者の実験においても，24時間後に標識アミノ酸の蛋白分画への取り込みが最も低下したが，76時間後には回復傾向を示し，特にP-G群では有意に上昇していたにもかかわらず，組織学的には76時間後の腺房細胞の破壊が最も顕著であったこと，24時間後の膵アミノグラムにおいて，多くのアミノ酸の濃度が上昇していたことなどは，Machovichらの報告とほぼ一致するものであった．一方，血清のアミノ酸濃度も，標識アミノ酸の取り込みに影響をあたえることが知られているが，今回の実験において，標識アミノ酸の取り込みに差が認められなかった単開腹群のうち，生理食塩水のみを投与したC-S群でVAL, LEU, ILEなどの血清アミノ酸濃度が上昇していたにもかかわらず，膵アミノグラムでは，他の輸液群と差を認めなかったこと，血清アミノ酸濃度に差が認められなかったP-G, F25, F50群のうち，膵アミノグラムでVAL, LEU, ILEの濃度の低下していたP-G群で有意に標識アミノ酸の蛋白分画への取り込みが増加していたことを考慮すれば，膵への標識アミノ酸の取り込みは，血清アミノ酸よりも膵の前駆アミノ酸プールの影響の方が大であろうと思われる．

以上の様に，膵炎後はアミノ酸プールの増加とともに標識アミノ酸の取り込みが低下することは，著者の実験結果も従来の報告も同様であった．しかし，膵炎後の輸液の違いによって，膵のアミノグラムおよび標識アミノ酸の取り込みが異なるとする報告は著者の検索した限り，皆無である．この機序を説明することは容易ではないが，インスリンは肝，筋肉などで標識アミノ酸の蛋白質への取り込みを増加させるといわれており[54]，特にインスリン・グリカゴン比が重要であるとされている[55][56]．Korcら[57]は，ストレプトゾトシンを投与した糖尿病ラットの腺房細胞を，インスリンによって刺激すると^{3}H-Leucine, ^{3}H-Valineの蛋白分画への取り込みが増加すると報告し，膵の腺房細胞の蛋白合成もインスリンによって促進されるとしている．一方，Hellmenら[58]は，ランゲルハンス島周囲の腺房細胞ではチモーゲン顆粒が大きく，豊富であることを報告し，内因性インスリンの腺房細胞の蛋白合成に与える影響を示唆している．著者の実験において，主としてグルコースをカロリー源とした群で標識アミノ酸の蛋白分画への取り込みが増加したのは，内因性インスリンの分泌を刺激し蛋白合成を促進したためとも推察され，その結果，膵炎により一度増加したアミノ酸プールの正常化を招来したものと思われた．

これまで重症膵炎に対するIVHの効果は単なる補助療法としての働きと考えられることが多かった．しかし，今回の実験によって栄養補給が損傷された膵の修復に影響を与え，さらに栄養素の組み合わせによってその効果が異なることが明らかとなったことは非常に興味深いと思われた．

結　　論

ラットに急性膵炎を作製し，グルコースと脂肪によるIVHを行なって，以下の結果を得た．

1．輸液によってラットの死亡率は低下したが，カロリーの50%を脂肪で投与した群と，生理食塩水の

みを投与した群では，カロリーの全てをグルコースで投与した群および25%を脂肪で投与した群に比し，有意に高い死亡率を示した．

2．窒素平衡は生理食塩水のみを投与した群で最も不良であったが，IVHでも脂肪乳剤の比率が増すと不良となり，カロリーの50%を脂肪で投与した群では生理食塩水を投与した群と差を認めなかった．

3．標識アミノ酸の蛋白分画への取り込みは，膵炎作製後著しく減少したが，全カロリーをグルコースで投与した群では，72時間後で有意に増加し，120時間後には25%を脂肪で投与した群でも増加した．しかし，生理食塩水のみを投与した群とカロリーの50%を脂肪で投与した群では，減少したままであった．

4．膵炎後，膵のアミノ酸のうち，ILE, LEU, VAL, THR, PHE, SER, TYRが有意に上昇したがカロリーの100%をグルコースで投与した群および25%を脂肪で投与した群では，120時間後にそれらのアミノ酸が有意に低下した．一方，生理食塩水およびカロリーの50%を脂肪で投与した群では低下が著明でなく，前2群との間に有意差を認めた．

5．血清脂質のうちTG以外は全て，脂肪を投与した群で有意に高い値を示したが，120時間後にはカロリーの50%を脂肪で投与した群のみが有意に高い値を示した．またTGは全カロリーをグルコースで投与した群で，120時間後に有意に高い値を示した．

以上より，急性膵炎時のIVHは全身的な影響のみならず，膵のアミノ酸代謝および蛋白合成能の回復に有効であると考えられた．また，脂肪は禁忌ではないが，過剰な投与はエネルギー源としても，膵の蛋白合成能の回復の面からも不利であり，急性膵炎時のIVHのカロリー源としては，グルコースを主体としたほうが望ましいと思われた．

謝　辞

稿を終わるに臨み，終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師宮崎逸夫教授に深く感謝の意を表します．また，本研究のために終始御助言，御支援を頂いた藤田秀春博士はじめ第2外科教室の諸先生方各位に感謝の意を表します．

なお，本論文の要旨の一部は，第20回日本外科代謝栄養学会（昭和58年，東京），第21回外科代謝栄養学会（昭和59年，千葉）にて発表した．

文　献

1） **Feller, J. H., Brown, R. A., MacLaren, G. P & Thompson, A. G.:** Changing method in the treatment of severe pancreatitis. Am. J. Surg., **127**, 196-201, (1974).

2） **Goodgame, J. T., & Fischer, J. E.:** Parenteral nutrition in the treatment of acute pancreatitis. Ann. Surg., **186**, 651－658 (1977).

3） **Blackburn, G. L., Williams, L. F., Bistrian, B. R., Stone, M. S., Phillips, E., Hirsch, E., Clowes, G. H. A. & Gregg, J.:** New approaches to the management of severe acute pancreatitis. Am. J. Surg., **131**, 114-124 (1976).

4） **藤田秀春，宮崎逸夫，能登啓文，太田哲生，小西孝司：** 膵炎と栄養－とくに急性膵炎に対する高カロリー輸液の意義について－．医学のあゆみ，**120**, 459-465 (1982).

5） **Dudrick, S. J., Wilmore, D. W. & Vars, H. M.:** Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. Surg., **64**, 134-142 (1968).

6） **Hamilton, R. F., Davis, W. C., Stephenson, D. V. & Magee, D. F.:** Effect of parenteral hyperalimentation on upper gastrointstinal tract secretion. Arch. Surg., **102**, 348-352 (1971).

7） **Towne, J. B., Hamilton, R. F. & Stephenson, D. V.:** Mechanism of hyperalimentation in the suppression of upper gastrointestinal secretion. Am. J. Surg., **126**, 714-716 (1973).

8） **Cameron, J. L., Capuzzi, D. M., Zuidema, G. D. & Margolis, S.:** Acute pancreatitis with hyperlipemia. Ann. Surg., **177**, 483-489 (1973).

9） **水間公一，渋谷　均，古塚隆司，白松幸爾，戸塚守夫，早坂　滉：** 急性膵炎と高脂血症．北外誌，**25**, 49-53 (1980).

10） **Buch, A., Buch, J., Carlsen, A. & Schmidt, A.:** Hyperlipidemia and pancreatitis. World J. Surg., **4**, 307-314 (1980).

11） **Matsuno, S., Miyashita, E., Sasaki, K. & Sato, K.:** Effects of intravenous fat emalsion administration on exocrine and endocrine pancreatic function. Jpn. J. Surg., **11**, 323-329 (1981).

12） **Konturek, S. J., Tasler, J., Cieszkowski, M., Jaworek, J. & Konturek, J.:** Intravenous amino acids and fat stimulate pancreatic secretion. Am. J. Physiol., **236**, 678-684 (1979).

13） **Saharia, P., Margolis, S., Zuidema, G. D. & Cameron, J. L.:** Acute pancreatitis with hyperlipemia: Studies with an isolated canine pancreas. Surg., **82**, 60-67 (1977).

14） **水間公一，渋谷　均，早坂　滉：** 高脂血症と急

性膵炎に関する研究．外科治療，**50**, 366-367 (1984).

15) **Fried, G. M., Ogden, W. D., Rhea, A., Greeley, G. & Thompson, J. C.:** Pancreatic protein secretion and gastrointestinal hormon release in responce to parenteral amino acid and lipid in dogs. Surg., **92**, 902-905 (1982).

16) **Stabile, B. E. & Debas, H. T.:** Intravenous versus intraduodenal amino acids, fat and glucose as stimulants of pancreatic secretion. Surg. Forum, **32**, 224-226 (1981).

17) **金子芳夫：**急性膵炎の治療に関する実験的ならびに臨床的研究．十全医会誌，**91**,1023-1037 (1982).

18) **Steiger, E., Vars, H. M. & Dudrick, S. J.:** A technique for long-term intravenous feeding in unrestrained rats. Arch. Surg., **104**, 330-332 (1972).

19) **柴田　進，佐々木匡秀：**日本臨床化学．第1版，193-200頁，金芳堂，東京，1966.

20) **Cherry, I. S. & Crandall, L. A. Jr.:** The specificity of pancreatic lipase: Its appearance in the blood after pancreatic injury. Am. J. Physiol., **100**, 266-273 (1932).

21) **野間昭夫：**酵素法による血清コレステロール測定．日本臨床，**37**, 1750-1751 (1978).

22) **Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. M. & Randall, R. J.:** Protein mesurement with folin phenolregment. J. Biol. Chem., **193**, 265-279 (1951).

23) **岡田　正：**適応の決定．静脈栄養（曲直部，岡田編），初版，10-16頁，朝倉書店，東京，1980.

24) **徳武光貴，斉藤洋一，松野正紀，本田毅彦：**高張糖液およびアミノ酸静脈投与の膵外分泌機能に及ぼす影響についての実験的研究．日消会誌，**73**, 513-523 (1976).

25) **Paulsrud, J. R.z Pensler, L., Whitten, C. F., Stewart, S. & Holman, R. T.:** Essential fatty acid deficiency in infants induced by fat-free intravenous feeding. Am. J. Clin. Nutr., **25**, 897-904 (1972).

26) **真島吉也：**脂肪代謝．静脈栄養（曲直部，岡田編），初版，81-101頁，朝倉書店，東京，1980.

27) **Wretlind, A.:** Complete intravenous nutrition. Nutr. Metabol., **14**, Suppl., 1-57 (1972).

28) **谷村　弘，佐藤友信，日笠頼則：**脂肪乳剤の性格と投与経路からみた問題点．JJPEN, **4**, 553-558 (1982).

29) **日笠頼則，谷村　弘，里村紀作:**静脈内に投与された脂肪の代謝．綜合臨床，**25**, 1257-1267 (1976).

30) **Tanimura, H., Takenaka, M., Setoyama, M., Nagase, M. & Hikasa, Y.:** Pathogenesis and treatment of pancreatitis due to essential fatty acid deficiency. Gastroent. Jap., **12**, 483-489 (1977).

31) **加藤仁司：**ビタミンEの膵炎発生機序に関する研究．Arch. Jpn. Chir., **51**, 481-494 (1982).

32) **Wanke, M.:** Experimental acute pancreatitis: Curr. Top. Pathol., **52**, 64-142 (1970).

33) **細田四郎：**膵疾患実験モデルの現況．胆と膵，**4**, 1321-1323 (1983).

34) **木南義男：**急性膵炎－方法と有用性－．胆と膵，**4**, 1325-1332 (1983).

35) **Heinkel, K.:** Die Erzeugung einer akuten hämorrhagischen Pancreatitis durch Injektion von Gallen säure in den Ductus pancreatitis., Klin. Wschr., **31**, 815 (1953).

36) **Aho, H. J., Koskensalo, S. M. L. & Nevalainen T. J.:** Experimental pancreatitis in rat; sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis., Scand. J. Gastroent., **15**, 411-416 (1980).

37) **Das, J. B., Joshi, I. D. & Philippart, A. I.:** Intralipid intolerance in pancreatitis: The role of hepatic triglyceride lipase in plasma clearance of the lipid emulsion. J. Pediatr. Surg., **16**, 1021-1028 (1981).

38) **Robin, A. P., Askanazi, J., Greenwood, M. R. C., Carpentier, Y. A., Gump, F. E. & Kinney, J. M.:** Lipoprotein lipase activity in surgical patient; Influence of trauma and infection. Surg., **90**, 401-408 (1981).

39) **Mizuma, K., DeLamater, P. V., Lee, P. C., Appert, H. E. & Howard, J. M.:** Changing circulating levels of lipid, insulin and glucagon during experimental acute pancreatitis. Am. J. Surg., **127**, 196-201 (1974).

40) **Strunk, R. C., Payne, C. M., Nagle, R. B. & Kunke, K.:** Alteration of the structure and function of ginea pig peritoneal macrophages. Am. J. Path., , 753-765, (1979).

41) **森口　覚，河村純夫，岸野泰雄：**脂肪乳剤のラットマクロファージの貪食能に及ぼす影響．JJPEN, **4**, 611-615, (1982).

42) **DiLuzio, N. R. & Blickens, D. A.:** Influen-

ce of intravenously administered lipids on reticuloendothelial function. J. Reticuloendothelial Soc., **3**, 250-279 (1966).

43) Greene, H. L., Hazlett, D. & Demaree, R.: Relationship between intralipid-induced hyperlipemia and pulmonary function. Am. J. Clin. Nutr., **29**, 127-135 (1976).

44) Sundstrom, G., Zaumer, C. W. & Arborelius, M.: Decrease in pulmonary diffusing capacity during lipid infusion in healthy men. J. Appl. Physiol., **34**, 816-820 (1973).

45) Hallberg, D.: Studies on the elimination of exogenous lipid from the blood stream. Acta. Physiol. Scand., **65**, 153-163 (1965).

46) Bark, S., Holm, I., Hakamsson, I. & Wretlind, A.: Nitrogen sparing effect of fat emulsion compared with glucose in the post operative period. Acta. Chir. Scand., **142, 423-427 (1976).**

47) Wilmore, D. W., Moylan, J. A., Helmkame, G. M. & Pruitt, B. A.: Clinical evaluation of a 10% intravenous fat emulsion for parenteral nutrition in thermally injured patient. Ann. Surg., **178**, 503-513 (1973).

48) Nordenstrom, J., Carpentier, Y. A., Askanazi, J., Robin, A. P., Elwyn, D. H., Hensle, T. W. & Kinney, J. M.: Metabolic utilization of intravenous fat emulsion during total parenteral nutrition. Ann. Surg., **196**, 221-231 (1982).

49) Askanazi, J., Carpentier, Y. A., Elwyn, D. H., Nordenstrom, J., Jeevanandam, M., Rosenbaum, S. H., Gump, F. E. & Kinney, J. M.: Infulence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. Ann. Surg., **191**, 40-46 (1980).

50) Hallberg, D.: Elimination of exogenous lipids from the blood stream. Acta. Physiol. Scand., **65**, Suppl., 254-277 (1965).

51) Harper, H. A.: ハーパー生化学（三浦義彰監訳），17版，355-361 頁，丸善，東京，1980.

52) Machovich, R., Papp, M. & Fodor, I.: protein synthesis in acute pancreatitis. Bioch. Med., **3**, 376-383 (1970).

53) 滝田佳夫：実験的急性膵炎後における膵の形態および外分泌機能．十全医会誌，**89**, 1-15 (1980).

54) Harper, H. A.: ハーパー生化学（三浦義彰監訳），17版，549-550 頁，丸善，東京，1980.

55) Parrilla, R., Goodman, M. N. & Toews, C. J.: Effect of glucagon: insulin ratio on hepatic metabolism. Diabetes, **23**, 725-731 (1974).

56) Tulikoura, I., Liewendahl, K., Taskinen, M. R. Helenius, T. & Gordin, A.: Effect of parenteral nutrition on the blood levels of insulin, glucagon, growth hormon, thyroid hormons and cortisol in catabolic patient. Acta. Chir. Scand., **148**, 315-322 (1971).

57) Korc, M., Iwamoto, Y., Sankaran, H., Williams, J. A. & Goldfine, I. D.: Insulin action in pancreatic acini from streptozotocin-treated rat. Am. J. Physiol., **240**, 56-62 (1981).

58) Hellman, B., Wallgren, A. & Peterson, B.: Cytological characteristics of the exocrine pancreatic cells with regard to their position in relation to the islets of Langerhans. Acta. Endocrinol., **39**, 465-473 (1962).

Effects of Nutritional Supply on the Course and Amino Acid Metabolism in Acute Pancreatitis in Rats

Shigehiro Tanaka, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920

—J. Juzen Med. Soc., **97**, 511—529 (1988)

Key words: Acute pancreatitis, Intravenous hyperalimentation, Fat emulsion, Labelled amino acid uptake in pancreatic tissue, Amino acid concentration in pancreatic tissue

Abstract

The effects of glucose and/or fat emulsion on acute pancreatitis in rats were examined. After pancreatitis had been induced in male Wistar rats by transduodenal injection of sodium-taurocholate and trypsin into the bile duct, the animals were divided into four groups according to the solution infused: Group P-S, saline only; Group P-G, glucose only; Group P-F25, glucose and fat emulsion of 25% of total calorie; Group P-F50, glucose and fat emulsion of 50% of total calorie. All solutions were infused via a silastic catheter inserted into the superior vena cava. The nitrogen balance was best in Group P-G and worst in Group P-S, and the nitrogen balance worsened with increasing amounts of fat emulsion. The mortality rate was significantly higher in Groups P-S and P-F50 than in Groups P-G and P-F25. Incorporation of ^{3}H-leucine into the protein fraction in the homogenate of the pancreas was minimum in every group 24 hours after the induction of pancreatitis. The uptake in Group P-G and Group P-F25 was significantly increased after 72 hours and 120 hours respectively, while that in Groups P-S and P-F50 did not recover. Free amino acid concentrations in the homogenate of the pancreas were increased after 24 hours in every group, ILE, LEU, VAL, PHE, ALA, SER and TYR being significant. Although those in Groups P-G and P-F25 were reduced to normal levels after 120 hours, in Groups P-S and P-F50 ILE, LEU, VAL, THR and GLN were still abnormally high. These results suggested that glucose was the preferred energy source in acute pancreatitis, and that appropriate nutritional supply leads to an improvement of nitrogen balance, reduction of mortality rate and early restoration of protein synthesis in the pancreas.