

# Effect of BCAA Enriched Amino Acid Solution on Septic Rats: the Relationship of Composition to Efficacy

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: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7958">http://hdl.handle.net/2297/7958</a>

# 敗血症ラットにおける高分岐鎖アミノ酸輸液の効果

—特に分岐鎖アミノ酸組成のおよぼす影響について—

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

片 山 寛 次

(昭和62年5月25日受付)

敗血症時における分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid, BCAA) 輸液の果たす役割や、その組成が効果に及ぼす影響について検討した。敗血症モデルはラットの盲腸を結紮穿刺して作成した。これらを投与輸液のアミノ酸組成により次の4群に分けた。CAA群はBCAA 21%の市販アミノ酸製剤を用いた。BC-50群とBC-50L群はBCAA 50%とし、BCAAの中のleucineの比をそれぞれ40%、64%とした。BC-100群ではBCAA 100%とし、valine, leucine, isoleucineの比を1:1:1とした。すべての輸液群にはグリコースを15%加え、投与窒素量もカロリーも同一としてモデル作成後72時間の定速輸液を行った。輸液終了後6時間前に、<sup>3</sup>H-leucine 100 μCiを輸液中に加え、肝、および筋組織における蛋白合成率 (fractional protein synthetic rate, FSR) を測定した。生存率はBC-50L群で最も高かった。血清総蛋白とアルブミン値もBC-50群、CAA群、BC-100群に比べBC-50L群で最も高く維持されていた。これに対しBC-50群では窒素バランスにおいて最も優れ、尿中3-メチルヒスチジン排泄量も最小であった。肝、および筋組織におけるFSRでは、無処置群と比べると敗血症群すべてが低下を示した。筋におけるFSRはBC-50群で最も高かったが、肝におけるFSRはBC-50L群で高かった。BC-100群は肝、筋いずれもFSRの改善を示さなかった。これらの結果より、敗血症ラットにおいてはleucineの比を高めたBCAA輸液が肝での蛋白合成促進に有効だったが、筋蛋白崩壊抑制にはバランスのとれたBCAA 50%アミノ酸輸液が効果的であった。

---

**Key words** amino acid solution. branched chain amino acids. fractional protein synthetic rate. leucine. sepsis.

---

敗血症の生体においては、いわゆる acute phase protein<sup>1)</sup>や、創傷治癒のために肝で合成される蛋白源として、アミノ酸の需要が亢進している。またその hyper dynamic state においては、エネルギー需要は増大するにもかかわらず、体内の糖や脂質はエネルギー源として十分に利用されない<sup>2,3)</sup>。このため生体では、おもに末梢の筋蛋白の崩壊によって得られるアミノ酸をもちいて、肝などで糖新生や蛋白合成をおこなう。また、なかでも valine, leucine, isoleucine のいわゆる分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acids, BCAA) は、エネルギー源としても消費される。この結果、生体の窒素バランスは著しく負にかたむくこと

になる<sup>4)-6)</sup>。これらの知見から、敗血症時にBCAAを投与することの有効性について研究がおこなわれ、BCAAのもつ筋蛋白崩壊抑制効果<sup>7)8)9)</sup>や血中アミノ酸レベルの正常化作用<sup>10)</sup>などがあきらかにされてきた。しかし、敗血症時の生体では、体蛋白崩壊の抑制のみならず体蛋白の合成を促進することも重要な問題と考えられる<sup>11)</sup>。ところが、この点に言及したものは少なく、これまでおこなわれた研究も、個々のBCAAの単独投与であつたり低カロリー輸液であるなど<sup>4)9)12)</sup>、輸液組成としては臨床にそぐわないと思われる。

そこで著者は、敗血症の病態に対し最も適切なアミノ酸輸液の組成を求めるために、BCAAの配合比や、

---

Abbreviations: BCAA, branched chain amino acids; dpm, disintegrations per minute; FSR, fractional protein synthetic rate; 3-Me-His, 3-methylhistidine; TPN, total parenteral nutrition.

BCAA のなかでも特異なはたらきをするといわれている<sup>13)</sup>leucine の比を変えたアミノ酸輸液を作成し、ラットの敗血症モデルに投与した。そしてその筋蛋白崩壊抑制効果のみならず、筋、および肝での蛋白合成促進に対する効果についてもあわせて検討することにより、栄養状態や病態の改善効果をより総合的に研究した。

### 材料および方法

#### I. 実験動物

オリエンタル固形飼料および水道水で飼育した240~260 gのウイスター系雄性ラットをもちいた。実験モデル作成前24時間は絶食とした。

#### II. 実験モデルの作成法

##### 1. 腹膜炎の作成

ラットを、Nembutal® (pentobarbital-Na)の腹腔内投与 (5 mg/100 g body weight) による麻酔下に開腹した。皮膚切開は、腹直筋を避けるため左側腹部においた。腹膜炎は、平澤<sup>14)</sup>や、大戸<sup>15)</sup>、Wichterman<sup>16)</sup>の方法に準じて作成した。すなわち、盲腸間膜を血管を含めて結紮切離して血行を遮断した後、盲腸内に便を移動させてこれを基部で結紮し、18ゲージの注射針を用いて2カ所を穿刺した。圧迫によって少量の便を排出したうえで腹腔内に還納、閉腹して敗血症モデルとした。

##### 2. 輸液用カテーテルの挿入

腹膜炎作成と同時に、Steiger<sup>17)</sup>、草島<sup>18)</sup>、広瀬<sup>19)</sup>の方法に準じて、ラットの右頸静脈から上大静脈に、外径1.0 mm 内径0.5 mmのシリコンカテーテルを挿入した。カテーテルは後頸部まで皮下を通してハーネスで固定し、代謝ケージ内のラットをスイベルをもちいて輸液セットに連結することにより、拘束することを避けた。Holter ポンプ903型にて72時間の定速持続点滴をおこない、輸液期間中は、すべてのラットを絶飲絶食とした (1図)。

#### III. 実験群の設定と輸液の組成 (表1)

実験群を敗血症の有無と輸液組成によって以下5群に分けた。

1. 無処置群 (NT群)、無処置ラットに上大静脈内カテーテル留置のみをおこない、FAO/WHO基準 (1965)<sup>19)</sup>にもとづく市販アミノ酸輸液製剤モリブロン® (森下製薬、東京; BCAA 配合比23.6%) をもちいて完全静脈栄養 (total parenteral nutrition, TPN) をおこなった。

2. CAA群、敗血症モデルに、NT群と同様の輸液でTPNをおこなった。

3. BC-50群、敗血症モデルに、BCAA 50%、BCAA

中のleucine 配合比40%に調整したアミノ酸輸液をもちいてTPNをおこなった。

4. BC-50L群、敗血症モデルに、BCAA 50%、BCAA中のleucineの配合比を63.7%に高めたアミノ酸輸液でTPNをおこなった。

5. BC-100群、敗血症モデルに、BCAA 100%、各BCAAの配合比が約1:1:1となるように調整されたアミノ酸輸液をもちいてTPNをおこなった。

各輸液中の総窒素濃度は、2.79 mg/ml、ナトリウムは30.0 mEq/l、カリウムは17.5 mEq/lと各群同一として、すべての輸液中にグルコースを15%の濃度で加え、200 ml/kg/24 hrの速度でTPNをおこなった。

投与カロリーは120 kcal/kg/24 hr、輸液中のカロリー対窒素比 (Cal/N) は214と各群同一である。

蛋白合成率測定のために、72時間の輸液の最後の6時間にL-[4, 5-<sup>3</sup>H] leucine (TRK. 170, 55.1 Ci/n mol, RCC-Amersham, Illinois) 100 μCiを加え、定量輸液を行った。

#### IV. 測定項目

##### 1. 生存率

耐術ラットのうちで、72時間生存したラットの比を求めた。

##### 2. 尿量

尿は24時間ごとに蓄尿し、量を測定してその一部をマイナス70度に凍結保存して以下の測定に供した。

##### 3. 窒素平衡

投与アミノ酸中の総窒素と全尿中の総窒素量の差として24時間ごとに算出し、3日間の累積窒素平衡として表わした。総窒素量はKjeldahl-Parnas法<sup>20)</sup>にて測定した。

##### 4. 血液生化学的検査

輸液終了後10分以内にNembutal®腹腔内注射に

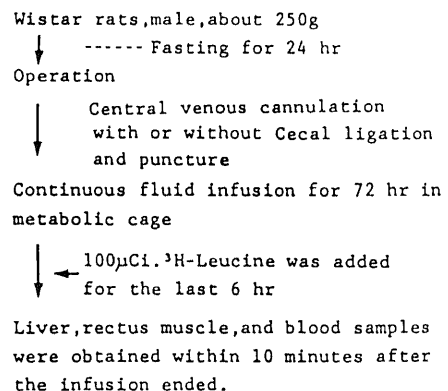


Fig. 1. Experimental protocol.

よる麻酔下にラットを開腹し、下大静脈より採血して以下の測定をおこなった。

1) 血清総蛋白

Biuret 法<sup>21)</sup>にて測定した。

2) 血清アルブミン

セルロースアセテート膜電気泳動法<sup>22)</sup>にて測定した。

5. 尿中 3-メチルヒスジン (3-methylhistidin, 3-Me-His) 排泄量

輸液の最後の 24 時間における全尿の一部を、10 規定のアミノ酸分析用塩酸とともに減圧封管し、110°C、

6 時間加水分解をおこない、N-アセチル 3-Me-His としたうえで、日立 835 型自動アミノ酸分析機をもちいて定量した。標準アミノ酸としては、CALBIOCHEM 社製 3-Me-His (CALBIOCHEM, Los Angeles) を使用した<sup>23)24)</sup>。

6. 組織遊離アミノ酸

ラットを脱血屠殺した後、開胸して横隔膜直上で大動静脈に鉗子をかけ、下大静脈より 0°C の生理食塩水 30 ml で腹腔内臓器を灌流し、肝を摘出した。また、筋膜や脂肪組織を取り除いたうえで腹直筋を摘出した。摘出した組織はただちにマイナス 80°C に凍結し、真空

Table 1. Composition of nutrient solutions used in experimental groups.

			Group			
			NT, CAA	BC-50	BC-50L	BC-100
Amino acid concentration(mg/dl)	L-isoleucine		102.9	307.9	191.5	862.1
	L-leucine		229.8	395.1	634.3	841.9
	lysine		202.2	147.6	147.6	—
	L-methionine		64.3	46.9	46.9	—
	L-phenylalanine		171.9	125.5	125.5	—
	L-threonine		119.5	87.2	87.2	—
	L-tryptophan		23.9	17.4	17.4	—
	L-valine		82.7	287.7	170.1	812.5
	L-alanine		114.0	83.2	83.2	—
	L-arginine		175.6	128.2	128.2	—
	L-aspartic acid		69.9	51.0	51.0	—
	L-cysteine		26.7	19.5	19.5	—
	L-glutamic acid		119.5	87.2	87.2	—
	L-histidine		149.1	108.8	108.8	—
	L-proline		60.7	44.3	44.3	—
	L-serine		40.4	29.5	29.5	—
	L-tyrosine		6.4	4.7	4.7	—
BCAA/all amino acids (%)			23.6	50.2	50.4	100.0
Leucine/all amino acids (%)			13.1	20.0	32.1	33.5
Leucine/BCAA			0.56	0.40	0.64	0.34
Essential/non-essential amino acids			1.04	3.21	3.25	
Nitrogen concentration (mg/ml)			2.79	2.79	2.79	2.79
Na, concentration (mEq/l)			30.0	30.0	30.0	30.0
K, concentration (mEq/l)			17.5	17.5	17.5	17.5
Glucose concentration (%)			15.0	15.0	15.0	15.0
Calorie/nitrogen ratio			214	214	214	214

Group NT, received no treatment except for central venous cannulation, Group CAA. BC-50, BC-50L, BC100 received cecal ligation and puncture with central venous cannulation.

凍結乾燥した後破碎し、組織遊離アミノ酸分析に供した。

臓器粉末 200 mg を 0.05 M-tris buffer (pH 7.6) 10 ml で定容しホモジネートを作成した。ホモジネートの一部に 5% ズルホサリチル酸を加え、700×g, 4°C で 15 分間遠沈して除蛋白をおこなった。上清を 0.22 μm ミリポアフィルター®を通したうえで、日立 835 型自動アミノ酸分析機で分析し、肝および筋の組織遊離アミノ酸量を臓器蛋白重量あたりで求めた。蛋白量は Laury 法<sup>29)</sup>で測定した。

#### 7. 臓器蛋白合成率 (fractional protein synthetic rate, FSR)

肝および筋組織ホモジネート 2 ml に、25% トリクロリル酢酸 0.5 ml を加え、700×g, 15 分間遠沈した。上清はそのまま、また沈渣は NCS tissue solubilizer ® (Amersham) にて溶解し過酸化水素で脱水した後、それぞれに ACS II ® (Amersham) 液体シンチレーター-10 ml を加え放射活性を測定した。測定には、アロカ製 LSC-700 液体シンチレーションカウンター (アロカ, 東京) をもちいた。

FSR は、Garlick ら<sup>29)</sup>による下記の式より、Blackburn ら<sup>27)</sup>、Freund ら<sup>11)</sup>の方法に準じて算出した。

$$\frac{S_0}{S_1} = 1 - e^{-K_s \cdot t}$$

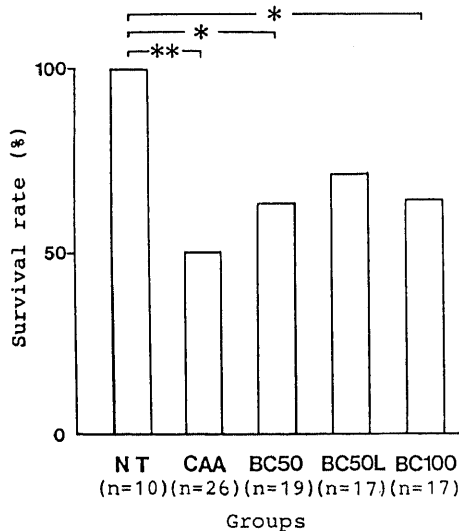


Fig. 2. Survival rate at 72 hr after operation in 5 groups. Four groups except NT are septic groups. Each group was respectively administered one of the solutions shown in Table 1.

\*\* ,  $p < 0.01$ ; \* ,  $p < 0.05$ .

$S_0$  は、トリクロリル酢酸で沈澱した蛋白に取り込まれた leucine ( $\mu\text{mol}$ ) あたりの放射活性 (disintegrations per minute, dpm) である。臓器蛋白重量あたりの蛋白結合 leucine は、ラットの肝で  $585 \mu\text{mol/g}$  protein, 筋で  $632 \mu\text{mol/g}$  protein と一定である<sup>29)</sup>ので、この値をもちいた。  $S_1$  は、各組織遊離アミノ酸中の leucine あたりの放射活性 (dpm/ $\mu\text{mol}$ ) である。したがって、 $S_0/S_1$  は、臓器蛋白への標識アミノ酸の取り込み率 (incorporation ratio) を示す。  $t$  は、標識アミノ酸の持続投与時間 (day) であり、本実験では 1/4 (day) である。  $K_s$  が蛋白合成率、FSR であり、percent per day で表わされる。実験によって得られた値の統計的処理は、生存率は  $\chi^2$  検定、その他は Student の  $t$  検定によっておこなった。  $p < 0.05$  を有意差ありとし、全ての値は mean  $\pm$  SEM で表わした。

#### 成 績

##### I. 腹膜炎症状と生存率 (図 2)

敗血症ラットでは、モデル作成 12 時間頃から浅い頻呼吸とともに不活発となった。死亡例では 24 時間頃から乏尿となり、眼窩、口吻周囲に出血斑が出現し、48 時間以内に死亡する例が多かった。剖検では、腹腔内に便臭を伴う混濁した腹水を認め、腸管は拡張し、汎発性腹膜炎の像を呈していた。

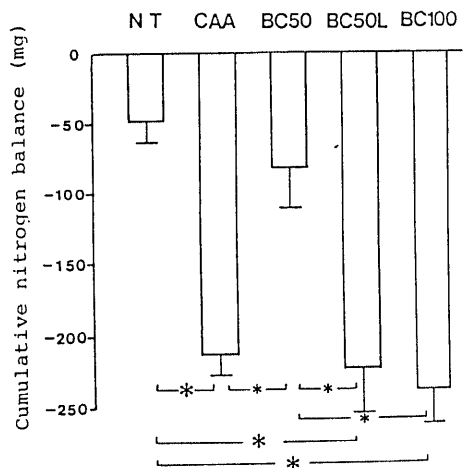


Fig. 3. Cumulative nitrogen balance during 72 hr after operation. Nitrogen balance was defined as (administered nitrogen quantity in fluid)-(excreted nitrogen quantity in urine). Each value represents the mean  $\pm$  S.E.M. In all groups,  $n = 8$ .

\* ,  $p < 0.001$ ; \* ,  $p < 0.01$ .

これに対し生存例では、24時間目頃から動きが再び活発化し、利尿がつきはじめた。24時間から48時間までの尿量が30 mlを越えたものはほとんど72時間後の屠殺時まで生存した。これらのラットでは、開腹時に多少の腹水はみられるものの、結紮穿刺した盲腸の周囲を他臓器が被覆し、限局性の膿瘍を形成していた。

NT群では、モデル作成直後から全身状態は良好に保たれ、最初の24時間から1日に35 ml以上の利尿が得られた。また、開腹所見でも、腹腔内に腹水等の異常所見は認めなかった。

腹膜炎を作成し、輸液をおこなわずに、絶食の上飲水を自由とした予備実験群(n=8)では、全例72時間以内に死亡した。

モデル作成後72時間の生存率は、NT群(n=10)では100%であった。CAA群(n=26)では50%と最も低く、BC-50群(n=19)で63.2%、BC-100群(n=17)で64.7%と、この3群ではNT群より有意に低値を示した。一方、BC-50 L群(n=17)では70.6%であり、NT群との間に有意差を認めなかった。

#### II. 窒素平衡 (図3)

72時間の累積窒素平衡は、すべての実験群で負となった。CAA群で $-217.4 \pm 15.4$  mg、BC-50 L群で $-223.2 \pm 31.6$  mg、BC-100群で $-238.1 \pm 24.5$  mgであったが、BC-50群では $-83.9 \pm 29.6$  mg、NT群で $-49.3 \pm 16.6$  mgと他の3群より高い値を示した。BC-50群とNT群との間には有意差はなかった。

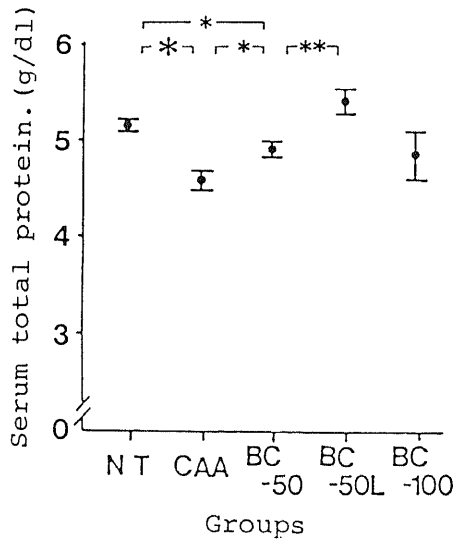


Fig. 4. Serum total protein at 72 hr after operation. Each value represents the mean  $\pm$  S.E.M. In all groups, n=8.

\*,  $p < 0.001$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*,  $p < 0.05$ .

#### III. 血液生化学的検査

##### 1. 血清総蛋白 (図4)

血清総蛋白は、CAA群では $4.58 \pm 0.10$  g/dl、BC-50群では $4.90 \pm 0.08$  g/dl、BC-50 L群では $5.38 \pm 0.13$  g/dl、BC-100群では $4.84 \pm 0.24$  g/dlだった。NT群では $5.14 \pm 0.06$  g/dlであり、CAA群、BC-50群ではこれより有意に低下していたが、BC-50 L群ではNT群と同程度に保たれていた。

##### 2. 血清アルブミン (図5)

血清アルブミン値は、CAA群で $1.60 \pm 0.11$  g/dl、BC-50群で $1.97 \pm 0.09$  g/dl、BC-50 L群で $2.36 \pm 0.06$  g/dl、BC-100群で $1.82 \pm 0.13$  g/dlであり、すべての敗血症群でNT群の $2.83 \pm 0.07$  g/dlより有意に低下していた。しかし血清総蛋白同様、敗血症群のなかでは、BC-50 L群が有意に高く保たれており、CAA群、BC-100群で著しく低下していた。

腎不全等による血液稀釈の影響を除外するため、血清総蛋白中のアルブミンの割合も検討すると(図6)、すべての敗血症群でNT群の $55.3 \pm 1.3\%$ より有意に低下していた。BC-50 L群で $44.7 \pm 1.2\%$ と、敗血症群の中では最も高く、BC-50群 $39.8 \pm 1.6\%$ 、BC-100群 $38.8 \pm 2.7\%$ 、CAA群で $34.8 \pm 2.5\%$ と低下していた。すなわち、血清アルブミン値も、血清総蛋白中のアルブミンの割合も全く同じ傾向を示した。

#### IV. 尿中3-メチルヒスチジン (3-Me-His) 排泄量 (図7)

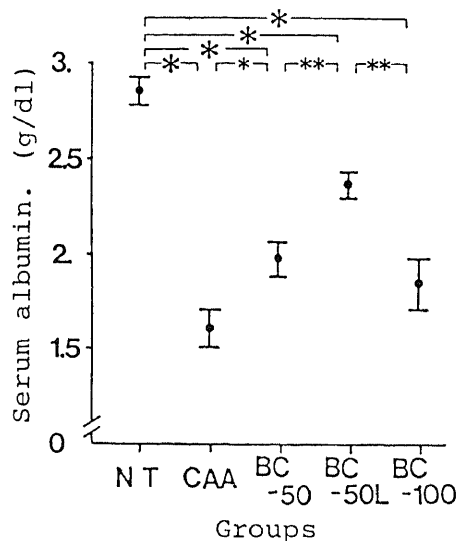


Fig. 5. Serum albumin at 72 hr after operation. Each value represents the mean  $\pm$  S.E.M. In all groups, n=8.

\*,  $p < 0.001$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*,  $p < 0.05$ .

屠殺前24時間の尿中3-Me-His排泄量は、BC-50群で $17.5 \pm 2.2 \mu\text{mol/kg, body weight/day}$ とCAA群の $27.2 \pm 2.7$ 、BC-50L群の $25.2 \pm 2.0$ より有意に低く、NT群の $17.9 \pm 1.2$ とほぼ同等であった。BC-100

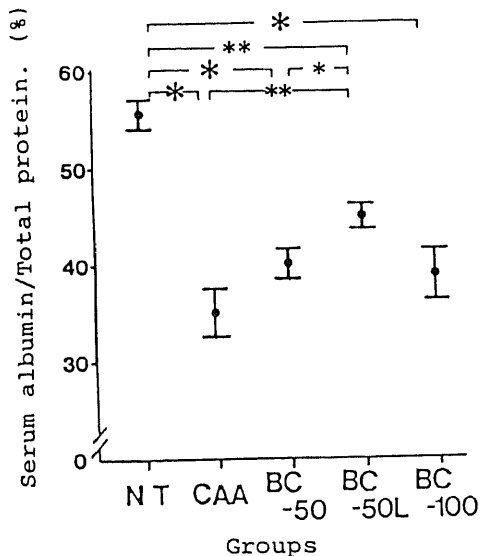


Fig. 6. Serum albumin/total protein. Each value represents the mean  $\pm$  S.E.M. In all groups,  $n=8$ . \*,  $p<0.001$ ; \*\*,  $p<0.01$ ; \*,  $p<0.05$ .

群では $18.6 \pm 2.8$ であり他の敗血症群との間に有意の差を認めなかった。

#### V. 組織遊離アミノ酸

肝における組織遊離アミノ酸(表2)では、NT群とCAA群の間に敗血症作成による差をあまり認めなかったが、alanineがCAA群で有意に高く、glycine

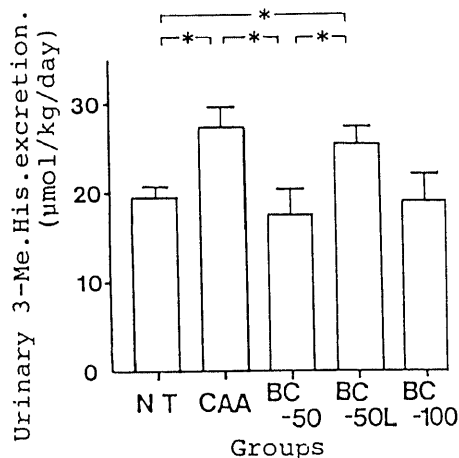


Fig. 7. Urinary 3-Methylhistidine (3-Me-His) excretion during the last 24 hr of 72 hr infusion period. Each value represents the mean  $\pm$  S.E.M. In all groups,  $n=8$ . \*,  $p<0.05$ .

Table 2. Free amino acid concentration of the liver at 72 hr after operation in 5 experimental groups.

	n mol/mg liver protein				
	NT (n=8)	CAA (n=8)	BC-50(n=8)	BC-50L(n=8)	BC-100(n=8)
aspartic acid	$5.78 \pm 0.13$	$6.55 \pm 0.28$	$4.68 \pm 0.38$	$5.80 \pm 0.38$	$5.66 \pm 0.35$
threonine	$25.15 \pm 1.42$	$23.04 \pm 0.83$	$15.75 \pm 0.71$	$22.72 \pm 1.32$	$14.53 \pm 0.92$
serine	$11.54 \pm 0.36$	$10.69 \pm 0.38$	$9.94 \pm 0.42$	$11.43 \pm 0.67$	$10.48 \pm 0.53$
glutamic acid	$11.41 \pm 1.43$	$20.99 \pm 0.53$	$18.66 \pm 1.13$	$19.34 \pm 1.39$	$18.41 \pm 0.62$
proline	$2.05 \pm 0.28$	$3.55 \pm 0.45$	$2.84 \pm 0.30$	$1.36 \pm 0.09$	$2.40 \pm 0.27$
glycine	$22.29 \pm 1.04$	$25.19 \pm 1.36$	$22.96 \pm 1.69$	$18.99 \pm 1.34$	$21.65 \pm 0.73$
alanine	$24.39 \pm 0.93$	$31.86 \pm 1.40$	$28.90 \pm 1.29$	$25.71 \pm 1.72$	$31.45 \pm 0.81$
cystine	$1.26 \pm 0.07$	$1.47 \pm 0.08$	$1.19 \pm 0.11$	$1.20 \pm 0.07$	$1.32 \pm 0.05$
valine	$4.03 \pm 0.15$	$3.89 \pm 0.24$	$4.23 \pm 0.20$	$4.01 \pm 0.18$	$5.46 \pm 0.19$
methionine	$1.79 \pm 0.12$	$1.59 \pm 0.12$	$1.65 \pm 0.07$	$1.67 \pm 0.08$	$1.51 \pm 0.06$
isoleucine	$1.78 \pm 0.09$	$1.70 \pm 0.09$	$1.80 \pm 0.09$	$1.77 \pm 0.10$	$2.19 \pm 0.12$
leucine	$4.32 \pm 0.16$	$4.08 \pm 0.16$	$4.30 \pm 0.21$	$5.01 \pm 0.24$	$4.97 \pm 0.16$
tyrosine	$3.64 \pm 0.23$	$3.36 \pm 0.26$	$2.92 \pm 0.26$	$2.73 \pm 0.11$	$3.50 \pm 0.18$
phenylalanine	$5.24 \pm 0.16$	$5.18 \pm 0.28$	$5.05 \pm 0.28$	$4.09 \pm 0.20$	$5.33 \pm 0.23$
lysine	$7.97 \pm 0.29$	$8.08 \pm 0.50$	$7.51 \pm 0.39$	$6.28 \pm 0.37$	$6.91 \pm 0.32$
histidine	$1.15 \pm 0.32$	$0.56 \pm 0.24$	$0.42 \pm 0.08$	$3.46 \pm 0.12$	$0.43 \pm 0.05$
arginite	—	—	—	—	—

Each value represents the mean  $\pm$  S. E. M.

Table 3. Free amino acid concentration of the muscle at 72 hr after operation in 5 experimental groups.

	n mol/mg muscle protein				
	NT (n=8)	CAA (n=8)	BC-50(n=8)	BC-50L(n=8)	BC-100(n=8)
aspartic acid	2.72±0.34	3.17±0.10	3.07±0.16	4.49±0.08	3.68±0.15
threonine	19.48±1.82	18.98±1.14	20.11±1.00	19.72±0.45	18.75±0.57
serine	9.38±0.46	9.44±0.55	10.33±0.43	10.56±0.29	10.39±0.39
glutamic acid	7.21±0.51	7.85±0.65	8.72±0.38	10.55±0.37	9.59±0.65
proline	3.55±0.24	4.49±0.31	4.19±0.18	5.33±0.24	4.93±0.17
glycine	26.01±2.70	15.16±0.91	14.76±1.62	17.31±1.34	13.32±0.57
alanine	18.54±1.25	16.35±0.62	17.53±0.66	20.50±0.61	19.61±0.88
cystine	1.01±0.06	0.95±0.10	1.38±0.09	1.19±0.04	1.53±0.15
valine	5.14±0.08	6.73±0.67	8.37±0.37	6.84±0.19	10.78±0.73
methionine	3.78±0.09	3.74±0.43	4.49±0.25	4.03±0.16	4.56±0.49
isoleucine	3.76±0.09	4.50±0.54	5.46±0.28	4.67±0.17	6.54±0.48
leucine	8.20±0.45	9.00±1.02	11.34±0.60	10.11±0.43	12.84±1.37
tyrosine	12.96±0.35	14.56±1.61	15.27±0.51	12.40±0.50	15.31±1.42
phenylalanine	9.52±0.48	10.17±0.98	11.76±0.60	9.06±0.54	11.76±1.02
lysine	11.37±0.74	9.96±0.87	10.64±0.40	9.60±0.26	11.91±0.97
histidine	4.47±0.33	5.84±0.44	6.50±0.44	6.64±0.15	7.72±0.58
arginine	6.28±0.49	6.22±0.57	7.00±0.31	6.21±0.43	7.32±0.65

Each value represents the mean ± S. E. M.

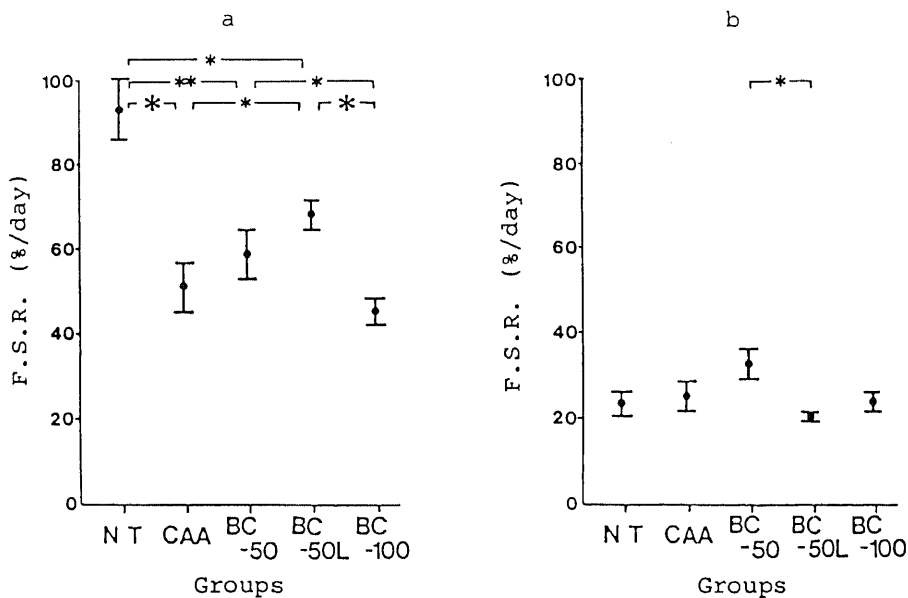


Fig. 8. Fractional protein synthetic rate (F.S.R.) in the liver (Fig. 8a) and muscle (Fig. 8b). F.S.R. was estimated from the equation:  $S_B/S_1 = 1 - e^{-K_s \cdot t}$ , where  $S_B$  = specific activity of leucine in mixed organ protein (dpm),  $S_1$  = specific activity of free leucine in the organ (dpm),  $t$  = length of ingestion (day),  $K_s$  = F.S.R. (percent per day). Each value represents the mean ± S.E.M. In all groups,  $n=8$ . \*,  $p < 0.05$ . 001; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*,  $p < 0.05$ .



も高い傾向を示した。これに対し、BC-50 L群では alanine, glycine とともに CAA 群より有意に低値を示した。また、leucine は BC-50 L 群で CAA 群より有意に高く、tyrosine は逆に CAA 群で BC-50 L 群より有意に高い値を示した。

筋における組織遊離アミノ酸 (表 3) では、敗血症群で glycine が著しく低下し、alanine も低下の傾向を示した。これらのアミノ酸は、BC-50 L 群で CAA 群より有意に高く保たれていた。BCAA は、投与したアミノ酸の組成に応じて変化する傾向を示し、その程度は、肝におけるより大であった。

#### VI. 臓器蛋白質合成率 (FSR)

肝における FSR (図 8a) は、敗血症群では、いずれも NT 群の  $92.9 \pm 7.7\%/day$  より有意に低下していた。BC-50 L 群では  $68.1 \pm 3.6$  と敗血症群の中では高く保たれており、BC-100 群の  $45.0 \pm 3.2$ 、CAA 群の  $50.9 \pm 5.9$  との間に有意差を認めた。BC-50 群では  $58.7 \pm 5.9$  と BC-50 L 群に次いで高値をとっていたが、有意差は BC-100 群との間においてのみ認められた。BC-50 L 群と BC-50 群との間に有意の差はなかった。

筋における FSR (図 8b) では、敗血症による筋蛋白質合成率の低下は NT 群、CAA 群の間で明らかではなかった。BC-50 群では  $32.5 \pm 4.0\%/day$  と最も高く、BC-50 L 群の  $20.5 \pm 1.1$  との間に有意差を認め、また、CAA 群の  $24.8 \pm 3.4$ 、NT 群の  $23.3 \pm 2.4$  より高い傾向を示した。

### 考 察

敗血症における生体の代謝動態については幾多の実験的研究が行われてきたが、未だ不明な点が多い。敗血症時には、発熱や、本症に特有な hyperdynamic state のために生体のエネルギー需要は著しく増大しており、糖代謝にかぎれば、肝における糖新生に比較して末梢での糖消費が大となっている<sup>118)</sup>。そのために、敗血症におちいった生体では、特に末梢でのカロリー源が不足したいわゆる peripheral energy deficit の状態にあるといわれる<sup>21)5)16)</sup>。しかし敗血症における代謝動態が単純な飢餓と著しく異なるのは、敗血症においては単なるカロリー源の不足状態のみならず、白血球の動員、抗体や補体の産生など、免疫活動に要する、いわゆる acute phase protein<sup>127)</sup>や、創傷治癒のために肝で合成される蛋白質の原料としてのアミノ酸の需要が亢進するという点である<sup>3)</sup>。このような病態に対し、生体ではおもに骨格筋の崩壊によって遊離されるアミノ酸から、免疫や創傷治癒、あるいは生命維持に必要な構造蛋白や機能蛋白の合成源を確保するよう

になる。アミノ酸のなかでも BCAA は、末梢におけるエネルギー源として酸化される一方、alanine や glutamine の前駆物質として肝での糖新生にも利用される<sup>7)29)30)</sup>。そのため生体の窒素平衡は著しく負に傾き、血中および組織中では、アミノ酸の中で BCAA の占める率が低下する。これとともに、芳香族アミノ酸、含硫アミノ酸が増加し、敗血症による肝障害も加わって、これらの濃度が毒性レベルにまで至るとい<sup>31)</sup>。したがって、敗血症に際しては、グルコースなどの糖質とともにアミノ酸を投与することが必要であるが、従来の WHO/FAO の基準に基づいてつくられたアミノ酸製剤では必ずしも適当とはいえず、BCAA の含有率を考慮した新しい組成のアミノ酸輸液の開発が必要と考えられた<sup>4)10)</sup>。

BCAA 組成比を高めたアミノ酸輸液は、Fisher ら<sup>32)33)</sup>によって開発され、この製剤が血清アミノグラムを是正することによって肝性脳症時の意識障害を改善しうることから、今日では広く応用がすすめられている。しかし、敗血症に対する効果については今まで明確な結論は得ておらず、これからの研究が必要である。

ところで、BCAA の生理学的特異性について考察すると、BCAA は他のアミノ酸と異なり、肝ではあまり代謝されず、筋組織において最も多く代謝され、特に飢餓状態においては筋での BCAA の酸化は数倍に増加する<sup>34)</sup>。Odessey ら<sup>7)</sup>は、BCAA-alanine cycle によって、筋組織が崩壊することで肝に糖源性アミノ酸を供給し、ここに BCAA を投与することにより筋蛋白の崩壊を抑制し得ることを示した。また、BCAA の蛋白代謝に対する調節作用もあきらかにされた<sup>35)</sup>。BCAA は筋蛋白崩壊を抑制すると同時に筋での蛋白合成を促進するという<sup>8)</sup>。市原<sup>37)38)</sup>は、BCAA のトランスアミナーゼを臓器ごとに調べ、BCAA の代謝の中樞が筋であることをあきらかにし、以上の報告をうらうずけた。Goldberg ら<sup>9)</sup>はまた、筋は蛋白の貯蔵庫であり、必要に応じて、alanine, glutamin の形でエネルギー源を供給し、leucine がこれを調節し得る事を示した。これらに加え、Freund ら<sup>11)</sup>は、BCAA の肝における蛋白合成促進作用も重要であるとした。これらの報告をまとめると、すなわち相対的にエネルギー源が欠乏するとき、筋蛋白は崩壊に傾き、多くのアミノ酸が肝に運ばれ糖新生に用いられる。しかし BCAA は主に筋で代謝が亢進し、エネルギーを供給する。この際、leucine のアミノ基はピルビン酸に移り、alanine となる。isoleucine, valine は炭素骨格がケトグルタル酸となりアミノ基を受けて glutamate,  $NH_3$  を固定して glutamine となり、結局 alanine, glutamate として肝

に運ばれる。これらの過程に BCAA を投与することで、筋、肝での蛋白代謝を調節し得る<sup>37)</sup>。

以上の研究は、蛋白異化の亢進している敗血症状態に対して BCAA を応用し得る可能性を示唆している。ところが、敗血症という病態を実際に TPN で管理するための最も合理的なアミノ酸組成に関する知見は少ない。広瀬<sup>10)</sup>は盲腸結紮穿孔による敗血症モデルを用い、肝性脳症治療用に開発された BCAA 38.7% のアミノ酸に 15% のグルコースを加えた輸液を行ったところ、市販の BCAA 21% のアミノ酸輸液や、BCAA 100% の輸液を用いた場合と比べ、血中のアミノグラムの是正作用や筋蛋白崩壊の抑制作用において勝っていることを示した。しかし、38.7% の BCAA では敗血症下で増大した BCAA 需要を完全には満たしておらず、さらに高濃度の製剤が必要だろうとしている。Nachbauer ら<sup>37)</sup>は、盲腸結紮モルモットに 25% から 45% までの BCAA 比を持つアミノ酸製剤と 15% グルコースの輸液を行い、45% 群において窒素平衡と筋蛋白崩壊抑制効果に良好な結果を得た。また BCAA のうちでも特に leucine が筋蛋白崩壊抑制の面で優れた作用を有するとの結果を得ているが、結論として敗血症時には、蛋白崩壊抑制のみならずその合成を促進するアミノ酸輸液が必要であると提言している。

これらの多くの研究結果をふまえ、今回著者は、最も安定した敗血症モデルと考えられた盲腸結紮穿孔によるラット腹膜炎モデル<sup>14)</sup>を用い、BCAA の配合比を 23.6%、50%、100% としたアミノ酸液に 15% のグルコースを加えて TPN を行い、諸種の検討を行った。50% BCAA 群には leucine の比を変えた 2 群をつくり、無処置群とあわせて 5 つの実験群を作成した。まず FAO/WHO で定められた BCAA 比 23.6% の市販アミノ酸輸液をもちいた NT 群と CAA 群では、まったく同一の組成で TPN がおこなわれているため、実験結果の差は敗血症の有無によると考えることができる。72 時間の生存率では、CAA 群は 50% であり、NT 群での 100% に比べ有意に低下していた。窒素平衡では、CAA 群で NT 群に比して著しい負を示し、これは敗血症によるエネルギー消費量の増大をとまなう hyperdynamic state によるものと考えられる。尿中 3-Me-His は、筋特有の蛋白であるアクチン、ミオシンに含まれ<sup>39)40)</sup>、筋蛋白の崩壊によって生ずるが、これ以上代謝されることなく尿中に排泄されるためその尿中排泄量は筋蛋白崩壊のよい指標である<sup>23)41)42)43)</sup>。CAA 群では NT 群に比してその排泄量は大きく、敗血症による筋蛋白崩壊の増大を表している。血清総蛋白も CAA 群で低値を示し、特に血清アルブミンでは、その絶対値においても総蛋白との比においても CAA 群で

著しい低下を示した。この原因としては、敗血症による血清アルブミンの喪失や肝でのアルブミン合成の低下が低下が考えられる。ここで肝での蛋白合成率 (FSR) をみると、CAA 群では NT 群に比べて血清アルブミン値におけると同様に低下を認め、敗血症における低アルブミン血症の一因として FSR の低下が重要であると考えられた。一方、筋における FSR ではそれ程の低下はみられず、敗血症でもある程度の蛋白合成能は保たれているものと思われた。以上のことより、今回の実験群では、敗血症時の代謝の特徴であるエネルギー消費量の増大、筋蛋白崩壊、肝における蛋白合成低下のすべてが存在することがあきらかである。しかし、BCAA 23.6% の市販アミノ酸輸液では敗血症における上記代謝動態による BCAA 需要の増大<sup>44)</sup> を満たすことはできず、結論として 50% という低い生存率となったと推察された。

次に、敗血症時の BCAA 輸液の効果を、BC-50 群、BC-50 L 群、BC-100 群の各敗血症群と CAA 群との間で検討した。生存率は、これらの群でいずれも CAA 群より高く、BC-50 L 群で最も高かったが、明らかな有意差は示さなかった。窒素平衡では、総窒素投与量が各群同一であり、BC-50 群で CAA 群より良好な窒素平衡を示したことは 50% と高い BCAA 比が有利にはたらいたものと考えられた。しかし、BCAA が 50% でも、leucine の比を高めた BC-50 L 群ではその効果は認められず、BC-100 群でも窒素平衡の改善は認められなかった。尿中 3-Me-His 排泄量は、筋蛋白崩壊のよい指標であり、これも BC-50 群のみが CAA 群より低く、BC-50 L 群、BC-100 群では CAA 群と差がなく、窒素平衡とほぼ同様の結果を得た。以上の結果より、窒素平衡の改善は主に筋蛋白崩壊抑制効果によるものであると考えられ、BCAA 50% で、valine、leucine、isoleucine がバランスよく含まれるアミノ酸輸液が最もその効果が大きいと考えられた。Goldberg<sup>9)</sup>は、in vitro の実験において、leucine が筋における蛋白崩壊を調節し得ると報告したが、その実験系では BCAA 特有の臓器間の相互関係が除外されているので実際的ではない。また、Nachbauer ら<sup>38)</sup>は in vivo の実験で、leucine の存在が筋の崩壊抑制に重要な働きをすると報告したが、この実験では、leucine の比率が valine、isoleucine より低い群よりも、三者同程度の比の群がよく蛋白崩壊を抑制するというにすぎない。彼の実験における BCAA 中の leucine の比率は最高で 43.5% であり、本実験における BC-50 群の 40.0% にほぼ近く、本実験において leucine の比率が高すぎても充分な筋蛋白崩壊抑制効果を示さないという結果とは矛盾せず、BCAA 中で 40% 程度の leucine 含有率が筋

蛋白崩壊に抑制的にはたらくものと考えられる。またこれらの結果は、BC-50 L群、BC-100群のアミノ酸組成が、極端なアミノ酸インバランスとなっている事も示している。筋における蛋白合成率、FSRでは、やはりBC-50群でBC-50 L群より高く、筋蛋白崩壊抑制効果に加えて筋での蛋白合成率についても、BCAAがバランスよく配合されたBC-50群で最もよく維持される事が明らかになった。このことも窒素バランスを改善している要素の一つであると思われた。

血清総蛋白、血清アルブミン値は、アミノ酸インバランスと考えられBC-50 L群でもっとも高く維持されている事が注目された。また、BC-50群、BC-100群もCAA群より良好に保たれた。アルブミンをはじめとする肝蛋白の合成率、FSRにおいても同様の傾向を示し、BC-50 L群が最も高い値をとったことから、血清アルブミン値には、肝での蛋白合成率の関与が大であると考えられた。Lindbergら<sup>12)</sup>は、豚の敗血症モデルを用いた実験で、25%のグルコースに1.8%のleucineを加えたアミノ酸輸液と、同じく4.25%混合アミノ酸を加えた輸液をおこない、筋蛋白崩壊抑制作用ではleucine群がまさり、肝蛋白合成能では混合アミノ酸群がまさっていたと報告した。この報告はleucineの作用の点で著者の実験結果と矛盾するようではあるが、leucine単独使用はその濃度が低いこともあって実際的ではなく、次に述べる至適アミノ酸組成の決定という目的にそぐわない。Nachbauerら<sup>20)</sup>は、敗血症時の栄養の目的は、投与した窒素源がエネルギーとしてもちいられるのみならずその病態が必要とする蛋白の合成に供されるものでなければならないとしている。

著者の実験では、敗血症時におけるアミノ酸輸液の組成として、BCAAの比が50%である群が、23.6%、100%群よりも病態の改善に有効であった。なかでもBCAA中のleucineが40%のBC-50群では筋蛋白崩壊抑制効果がまさり、BCAA中のleucineが64%のBC-50 L群では筋蛋白合成能においてまさるといふ結果を得た。したがって、敗血症時のアミノ酸輸液の至適組成は、この二群の間に位置するものと推察された。今後は臨床的研究をも行い、敗血症用アミノ酸製剤の開発が必要であると考えられる。

## 結 論

敗血症ラットを用い、BCAA配合比、およびBCAA中のleucine配合比の異なるアミノ酸輸液を投与し、敗血症時に最も有効なアミノ酸輸液の組成について実験をおこない次の結果を得た。

1. BCAA 50%, BCAA 中のleucine 40%のBC-50

群では、窒素平衡、筋蛋白崩壊抑制効果および筋における蛋白合成率において最も有効であった。

2. BCAA 50%, BCAA 中のleucine 64%のBC-50 L群では、血清蛋白、血清アルブミン値および肝における蛋白合成率においても最も有効であった。

3. BCAA 23.6%の市販アミノ酸製剤を用いたCAA群、およびBCAA 100%のBC-100群では、筋蛋白崩壊抑制、肝蛋白合成促進のいずれの面でもBC-50群、BC-50 L群より不良であった。

## 謝 辞

稿を終るに臨み、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慎んで感謝の意を表します。また、実験の遂行にあたり終始御助言、御支援を頂いた藤田秀春助教授、能登啓文講師はじめ第二外科学教室の諸先生方および御教示御助言をいただいた第一生化学教室松川茂博士に心から感謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は、第29回完全静脈栄養研究会（昭和60年、大阪）、The 7th Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition.（昭和60年、ミュンヘン）において発表した。

## 文 献

- 1) Blackburn, G. L., O'Keefe, S. J. D.: Protein sparing therapy during stress and injury. Proceedings of the Western Hemisphere Nutrition Congress (IV), 220 (1977).
- 2) O'Donnel, T. F., Clowers, G. H. A., Blackburn, G. L., Ryan, N. T., Benotti, P. N. & Miller, J. D. B.: Proteolysis associated with a deficit of peripheral energy substrates in septic man. Surgery, 80, 192-200 (1976).
- 3) McMenamy, R. H., Birkhahn, R., Oswald, G., Reed, R., Rumph, C., Vaidyanath, N., Yu, L., Cerra, F. B., Sorkness, R., & Border, J. R.: Multiple systems organ failure: I. The basal state. J. Trauma, 21, 99-114 (1981).
- 4) Freund, H., Yoshimura, N., Lunetta, L., Fischer, J. E.: The role of the branched-chain amino acids in decreasing muscle catabolism in vivo. Surgery, 83, 611-618 (1978).
- 5) Freund, H., Yoshimura, N., Fischer, J. E.: The effect of branched-chain amino acids and hypertonic glucose infusion on postinjury catabolism in the rat. Surgery, 87, 401-410 (1980).
- 6) Freund, H., Yoshimura, N., Fischer, J. E.: The role of alanine in the nitrogen conserving quality of the branched-chain amino acids in the post-injury state. J. Surg. Res., 29, 23-30 (1980).

- 7) Odessey, R., Khairallah, E. A., Goldberg, A. L.: Origin and possible significance of alanine production by skeletal muscle. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7623-7629 (1974).
- 8) Adibi, S. A.: Metabolism of branched-chain amino acids in altered nutrition. *Metabolism*, **25**, 1287 (1976).
- 9) Goldberg, A. L., Chang, T. W.: Regulation and significance of amino acid metabolism in skeletal muscle. *Federation Proc.*, **37**, 2301-2307 (1978).
- 10) 広瀬和郎: 敗血症に対するアミノ酸輸液組成に関する実験的研究. *十全医会誌*, **92**, 556-574 (1983).
- 11) Freund, H., James, J. H., Fischer, J. E.: Nitrogen-sparing mechanisms of singly administered branched-chain amino acids in the injured rat. *Surgery*, **90**, 237-243 (1981).
- 12) Lindberg, B. O., Clowes, G. H. A.: The effects of hyperalimentation and infused leucine on the amino acid metabolism in sepsis: An experimental study in vivo. *Surgery*, **90**, 278-290 (1981).
- 13) Buse, M. B., Reid, M.: Leucine, a possible regulator of protein turnover in muscle. *J. Clin. Invest.*, **58**, 1250-1261 (1975).
- 14) 平澤博之: Sepsis研究のための実験モデルについて. *外科*, **41**, 616-617 (1979).
- 15) 大戸 司: 敗血症におけるグルコース利用に関する実験的研究. *十全医会誌*, **91**, 489-511 (1982).
- 16) Wichterman, K. A., Chaudry, I. H., & Baue, I. E.: Studies of peripheral glucose uptake during sepsis. *Arch. Surg.*, **114**, 740-745 (1979).
- 17) Steiger, E., Vers, H. M., & Dudrick, S. J.: A technique for long-term intravenous feeding in unrestrained rats. *Arch. Surg.*, **104**, 330-332 (1972).
- 18) 草島義徳: 閉塞性黄疸ラットにおける肝蛋白代謝におよぼす高カロリー輸液の影響. *十全医会誌*, **91**, 280-293 (1982).
- 19) 社団法人. 日本必須アミノ酸協会: 蛋白質必要量: FAO/WHO 共同専門委員会報告, pp.36-43, 第一出版, 東京, 1965.
- 20) 坂岸良克: 総窒素. *Medical Technology*, **6**, 1116-1119 (1978).
- 21) 水野映二, 仁科甫啓, 北村元仕: 血清総蛋白定量法の改良. *臨床病理*, **19**, 427-430 (1971).
- 22) 河合 忠: セルロースアセテート電気泳動法による血清蛋白分画. 宇宙堂八木書店, 東京, 1972.
- 23) Young, V. R., & Munro, H. N.: 3-methylhistidine and muscle protein turnover. *Fed. Proc.*, **37**, 2291-2300 (1978).
- 24) 中嶋照夫: 尿中アミノ酸. *医学のあゆみ*, **120**, 355-354 (1982).
- 25) Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275 (1951).
- 26) Garlick, P. J., Millward, D. J., James, W. P. T.: The diurnal response of muscle and liver protein synthesis in vivo in meal-fed rats. *Biochem. J.*, **136**, 933-945 (1973).
- 27) Blackburn, G. L., Moldawer, L. L., Usui, S., Bothe, A., O'Keefe, S. J. D., Bistrian, B. R.: Branched-chain amino acid administration and metabolism during starvation, injury and infection. *Surgery*, **86**, 307-315 (1979).
- 28) Block, R. J., Weiss, K. W.: Amino acid handbook; Methods and results of protein analysis. Charles C Thomas, Publishers. Springfield, 1956.
- 29) Goldstein, L., Newsholme, E. A.: The formation of alanine from amino acids in diaphragm muscle of the rat. *Biochem. J.*, **154**, 555-558 (1976).
- 30) Snell, K., Duff, D. A.: The release of alanine by rat diaphragm muscle in vivo. *Biochem. J.*, **162**, 399-403 (1977).
- 31) Border, J. R., Chenier, R., McMenamy, R. H., Duka, J. L., Seibel, R., Birkhahn, R. & Yu, L.: Multiple systems organ failure; Muscle fuel deficit with visceral protein malnutrition. *Surg. Clin. North Am.*, **56**, 1147-1167 (1976).
- 32) Fisher, J. E., Funovics, J. M., Aguirre, A., James, J. H., Keane, J. M., Wesdorp, R. I. C., Yoshimura, N. & Westman, T.: The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. *Surgery*, **78**, 276-290 (1975).
- 33) Fisher, J. E., Rosen, H. M., Ebeid, A. M., James, J. H., Keane, J. M. & Soeters, P. B.: The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery*, **80**, 77-91 (1976).
- 34) Goldberg, A. L., Odessey, R.: Oxidation of amino acids by diaphragm from fed and fasted rats. *Am. J. Physiol.*, **223**, 1384-1380 (1972).
- 35) Fulks, R. M., Li, J. B., Goldberg, A. L.: Effects of insulin, glucose and amino acids on

protein turnover in rat diaphragm. *J. Biol. Chem.*, **250**, 280-298 (1975).

36) 市原 明: 分岐鎖アミノ酸の生理化学. 生化学, **47**(10), 927-945 (1975).

37) 市原 明: 分岐鎖アミノ酸の生化学. *JJPEN.*, **3**(2), 101-108 (1981).

38) Nachbauer, C. A., James, J. H., Edwers, A. L., Ghory, M. J., Fisher, J. E.: Infusion of branched chain-enriched amine acid solutions in sepsis. *Am. J. Surg.*, **147**, 743-752 (1984).

39) Asatoor, S. M., Armstrong, M. D.: 3-methylhistidine, a component of actin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **26**, 168 (1967).

40) Johnson, P., Harris, C. I., Petty, S. V.: 3-methylhistidine in actin and other muscle proteins. *Biochem. J.*, **105**, 361 (1967).

41) Long, C. L., Scihller, W. R., Blakemore, W. S., Geiger, J. W., O'dell, M. & Henderson, K.: muscle protein catabolism in the septic patient as measured by 3-methylhistidine excretion. *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**, 1349 (1977).

42) 金 昌雄, 岡田 正, 小西博行, 中嶋照夫: 高カロリー輸液施行患者における尿中3-チルヒスチジン排泄に関する研究. *医学のあゆみ*, **107**, 433 (1978).

43) 麻生 幸: 上腹部手術後の尿中3-メチルヒスチジン排泄量について. *温研紀要*, **34**(1), 6-11 (1982).

44) Sakamoto, A., Moldawer, L. L., Palombo, J. D., Desai, S. P., Bistran, B. R. & Blackburn, G. L.: Alterations in tyrosine and protein kinetics produced by injury and branched chain amino acid administration in rats. *Clinical Science* **64**, 322-331 (1983).

**Effect of BCAA Enriched Amino Acid Solution on Septic Rats: the Relationship of Composition to Efficacy** Kanji Katayama, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—*J. Jusen Med. Soc.*, **96**, 629—640 (1987)

**Key words:** amino acid solution, branched chain amino acids, fractional protein synthetic rate, leucine, sepsis

#### Abstract

This study was undertaken to determine the effect of BCAA enriched amino acid solutions and the relationship of their composition on protein synthesis and protein degradation in septic rats. Sepsis was induced by cecal ligation and puncture. The rats were divided into four groups according to the composition of the solutions infused: Group CAA, a conventional amino acid solution containing 21% BCAA was infused; Group BC50, a solution containing 50% BCAA (40% leucine) was infused; Group BC50L, a solution containing 50% BCAA with a high leucine concentration (64%) was infused; Group BC100, only BCAA was infused (valine: leucine: isoleucine=1:1:1). All the solutions contained 15% glucose and the same caloric value, and the total nitrogen concentration in the four amino acid solutions was the same. Infusion was continued for 72 hrs after the operation. <sup>3</sup>H-leucine (100 $\mu$ Ci) was added to the solutions 6 hrs before the end of the infusion to determine the fractional protein synthetic rate (FSR) of the liver and the muscle. Survival rate was significantly high in BC50L. Total protein and serum albumin levels were also high in BC50L compared with BC50, CAA or BC100. However, in BC50 the cumulative nitrogen balance during the 72 hrs was the highest among the groups studied, and the urinary excretion of 3-methylhistidine was minimum. FSR of liver and muscle protein were decreased in all experimental groups compared with the control. In the muscle, FSR was highest in BC50; yet in the liver, the highest value was detected in BC50L. BC100 did not show an improvement in either liver or muscle FSR. From these results, it was concluded that BCAA enriched amino acid with high leucine concentration had a beneficial effect on protein synthesis in the liver, but not on prevention of muscle protein degradation, in septic rats.