

# Effect of L-Carnitine Administration on Lipid Utilization in Sepsis

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/2297/7886">http://hdl.handle.net/2297/7886</a>

## 敗血症における脂肪利用に対する carnitine 投与の効果について

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

桐 山 正 人

(昭和61年6月24日受付)

敗血症時における外因性脂質の利用, 生体内 carnitine の動態, L-carnitine 投与のエネルギー代謝への影響について, 実験的な検討を行った。実験動物は Wistar 系雄性ラットを用い, 盲腸結紮穿孔により敗血症を作製し, 同時に持続輸液を行った。敗血症ラットは, ブドウ糖, アミノ酸輸液 (A 群), ブドウ糖, アミノ酸, 脂肪輸液 (B 群), ブドウ糖, アミノ酸, 脂肪, L-carnitine 輸液 (C 群) の 3 群に分けた。各群について生存率, 尿量, 水分出納, 体重変化率, 血液生化学検査, 血漿および臓器 (肝・骨格筋) carnitine 濃度, 窒素出納, 尿中 3-methylhistidine (3-MeHis) 排泄量を検討した。生存率では, 脂質非投与の A 群に比べて脂質投与の B 群が低値を示したが, L-carnitine と脂質を併用投与した C 群では生存率の改善が得られた。尿量, 水分出納, 体重変化率, 血清タンパク・アルブミン・GOT GPT 値は 3 群間に差を認めなかった。血清中性脂肪・遊離脂肪酸は B 群で徐々に増加する傾向にあったが, C 群ではこれらの増加はなく外因性脂質はよく利用されていると思われた。B 群では外因性脂質投与により free carnitine が消費され, 血漿 free carnitine の欠乏を来したが, L-carnitine を併用投与した C 群の血漿 free carnitine 濃度は一定に保たれた。A 群では肝臓の acylcarnitine 濃度の低下, 骨格筋の total, free carnitine 及び acylcarnitine 濃度の低下を認め, 肝・骨格筋での脂質代謝の抑制が見られたが, B 群, C 群では肝・骨格筋の carnitine 濃度の変化はほとんどなく脂質代謝は盛んであり, 脂質投与によって臓器での脂質代謝が維持されたものと考えられた。窒素出納は B 群が A 群に比べて良好で, 脂質投与が窒素出納の改善をもたらすものと考えられた。尿中 3-MeHis 累積排泄量からみると, A 群に比べて B 群, C 群では筋タンパク崩壊は抑制されており, 敗血症時の脂質投与は筋タンパク崩壊の抑制に有用であると考えられた。また, その投与にあたっては L-carnitine の併用が望ましいと考えられた。

---

**Key words** sepsis, lipid, carnitine

---

外科的感染症による敗血症時では一般に発熱, 病原微生物に対する防御反応などによりエネルギー需要の増大がみられる<sup>1)</sup>が, エネルギー基質の十分な摂取が困難なため, その不足分は主に筋タンパクの崩壊によって補われている。

十分なエネルギー基質の供給は敗血症治療上重要で, 敗血症時のブドウ糖, アミノ酸投与の研究が大戸<sup>2)</sup>や広瀬<sup>3)</sup>によって行われてきた。しかし敗血症時には耐糖能低下を認め, 大量のブドウ糖が投与された場合その血糖コントロールはインスリン投与によっても甚だ困難であり, エネルギー補給上重要な問題となっている。このような病態に, もし外因性脂質が安全に投与できるなら, 高血糖を招くこともなく, また脂質

がエネルギー源として利用された場合その呼吸商は 0.7 であることから, ブドウ糖の呼吸商 1.0 に比べて CO<sub>2</sub> の産生量が少なく, 敗血症のために障害を受けている呼吸機能にとっても大変有利である<sup>4)</sup>。しかし, 敗血症時に外因性脂質を投与すると, 中性脂肪や遊離脂肪酸の上昇を認め, 外因性脂質の利用能が低下することから<sup>5)</sup>, 敗血症患者の脂質利用を改善することがひとつの重要な研究課題となっている。

carnitine (3-hydroxy-4-N-trimethylaminobutyrate) は脂質代謝にとって不可欠な物質で, 1905 年 Gulewitsch & Krimberg<sup>6)</sup>および Kutscher<sup>6)</sup>によって発見された。腎においてリジンより生成されたトリメチルリジンが遊離されて  $\gamma$ -ブチロベタインとなり, 肝

---

Abbreviations: Alb, serum albumin; FFA, serum free fatty acid; 3-MeHis, 3-methylhistidine; T-cho, total cholesterol; TG, serum triglyceride; TP, total protein.

臓に運ばれて carnitine に生合成された後諸臓器に分配されるが<sup>9)10)</sup>, carnitine は脂肪酸酸化の中間代謝産物である acyl-CoA のミトコンドリア内への輸送に不可欠な物質であり, 生体内での  $\beta$  酸化には carnitine 濃度が大きく関与する. carnitine には D 型と L 型の 2 種類があるが, 生体内に存在して活性のあるのは L 型である. 最近, 虚血性心筋障害時の高遊離脂肪酸血症に対し, L-carnitine 投与が有効であることが報告され<sup>11)12)</sup>, また Bohles ら<sup>13)</sup>は, 正常の豚を用いた経静脈的高カロリー輸液 (IVH) による栄養管理の実験で, L-carnitine を外因性脂質と併用して投与した場合, 脂肪酸の酸化が盛んになり窒素バランスの改善を得たと報告している.

そこで著者は, ラットの敗血症モデルを作製し, 敗血症時における外因性脂質の利用, 生体内 carnitine の動態, L-carnitine 投与のエネルギー代謝への影響について, 実験的研究を行い若干の知見を得たので報告する.

#### 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された, 体重 250~300 g のウイスター系雄性ラットを用い, 実験モデル作製の 24 時間前から絶食とした.

##### II. 実験モデルの作製法

ラットを Nembutal® (pentobarbital-Na) の腹腔内注射 (3~5 mg/100 g 体重) による麻酔下で開腹し, Wichterman ら<sup>17)</sup>や大戸<sup>2)</sup>の方法に準じ, 盲腸結紮穿孔による腹膜炎を作製し敗血症モデルとした.

モデル作製と同時に, Steiger ら<sup>18)</sup>や広瀬<sup>3)</sup>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, Steiger ら<sup>18)</sup>や宗田<sup>19)</sup>の方法にて代謝ケージ内で持続点滴を行った. 点滴施行中は絶飲絶食状態とした.

##### III. 実験群の設定

実験群は輸液内容により以下の 3 群に分けた.

1. A 群; 脂肪を含まない, ブドウ糖, アミノ酸輸液を行った群.

2. B 群; ブドウ糖, アミノ酸, 脂肪輸液を行った群.

3. C 群; ブドウ糖, アミノ酸, 脂肪輸液に, L-carnitine を 100 mg/kg/24 hr の割合で投与した群.

各群の投与輸液中のアミノ酸の総窒素濃度は 2.70 mg/ml, Na 濃度は 30 mEq/l, k 濃度は 17.5 mEq/l, 輸液速度は 250 ml/kg/24 hr, 投与カロリー量は 150 kcal/kg/24 hr と一定とした. 輸液中のカロリー対窒素比(cal/N 比)は 222 と 3 群同一で, B 群, C 群の脂肪投与量は総カロリー量の 5% とした. なおアミノ酸

製剤にはモリブロン S® (森下製薬) を, 脂肪乳剤には 10% イントラリポース® (10% イントラリピッド®, ミドリ十字) を用いた.

経時的变化を見るために A, B, C, 各群を更に 24 時間輸液, 48 時間輸液, 72 時間輸液の 3 群に分けた.

#### IV. 測定項目

##### 1. 生存率

72 時間輸液群の生存率を求め比較検討した.

##### 2. 尿量および水分出納

水分出納は, 一定期間中の輸液量と尿量の差として算出した.

##### 3. 体重変化率

水分の蓄積による体重増加を補正するために, 水分出納を差し引いた体重の増減を, モデル作製時の体重を 100% とした百分率で表示した.

##### 4. 血液生化学検査

輸液終了より 1 時間後にエーテル浅麻酔下に開腹し, 下大静脈より血液を採取し直ちに 3000 r.p.m. で 10 分間遠心して, 血清および血漿を分離して以下の測定に供した.

##### 1) 血清総タンパク (total protein, TP)

Biuret 法で測定した.

##### 2) 血清アルブミン値 (serum albumin, Alb)

BCG 法で測定した.

##### 3) 血清 GOT 値

UV 法で測定した.

##### 4) 血清 GPT 値

UV 法で測定した.

##### 5) 血清総コレステロール値 (serum total cholestrol, T-cho)

酵素法で測定した.

##### 6) 血清中性脂肪 (serum triglyceride, TG)

酵素法で測定した.

##### 7) 血清遊離脂肪酸 (serum free fatty acid, FFA)

酵素法で測定した.

##### 8) 血清尿素窒素 (BUN)

ウレアーゼ・インドフェノール法で測定した.

##### 5. 血漿 carnitine

total carnitine, free carnitine を McGarry<sup>20)</sup>の radioisotope を用いた方法にて測定し, acylcarnitine は total carnitine と free carnitine の差で求めた.

##### 6. 臓器 (肝臓, 骨格筋) carnitine

Marquis ら<sup>21)</sup>, Pearson ら<sup>22)</sup>の方法に準じて臓器より carnitine を抽出して測定した. 単位は 1 g 重量あたりの mol 数 (nmol/g wet tissue, nmol/gwt) で表した.

##### 7. 窒素出納 (nitrogen balance)

24 時間毎に、投与アミノ酸の総窒素量と全尿中の窒素量の差として算出した。尿中総窒素は micro Kjeldahl 法にて測定した。

8. 尿中 3-methylhistidine (3-MeHis)

西澤<sup>23)</sup>, Nagasawa ら<sup>24)</sup>の方法に準じて尿を酸加水分解し、イオン交換樹脂に吸着後 3-MeHis のみを容離させ、アミノ酸自動分析機 (日立高速アミノ酸分析計 835 形) を用いて測定した。

9. 統計的処理

得られた値の統計的処理は t 検定に従い、文章中、図中の値は全て mean ± SD で表し、P < 0.05 以下を持って有意差とした。ただし生存率の統計的処理には  $\chi^2$  検定を用いた。

成 績

I. 生存率 (図 1)

モデル作製 24 時間目の生存率は、A 群 94.1% (32/34), B 群 74.5% (41/55), C 群 96.7% (30/31) であり、A 群、C 群が B 群に比べて有意 (p < 0.05) に高い生存率を示した。48 時間目の生存率は、A 群 58.8% (20/34), B 群 36.4% (20/55), C 群 61.3% (19/31), 72 時間目では A 群 50.0% (17/34), B 群 20.0% (11/55), C 群 45.2% (14/31) と、24 時間目と同様に脂質を持続投与した B 群では、脂質非投与の A 群に比べ

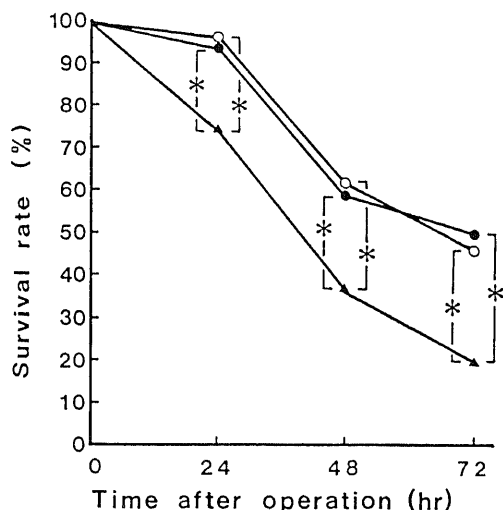


Fig. 1. Survival rate after operation. Group A (●, n=34) was administered with glucose and amino acid. Group B (▲, n=55) was administered with glucose, amino acid and lipid. Group C (○, n=31) was administered with glucose, amino acid, lipid and L-carnitine (100mg/kg/day). \*, p < 0.05

て生存率は低下したが、L-carnitine を併用して脂質を投与した C 群では B 群に比べて生存率の有意な改善を認めた。全経過を通じて A 群、C 群の間には差を認めなかった。

II. 尿量および水分出納

尿量はモデル作製後 24 時間目まではやや少ないが、48 時間目から増加し、72 時間目では 48 時間目と比べるとやや減少するものの、よく維持されていた。3 群全て同じ経過をたどり、72 時間の総尿量は A 群 105.4 ± 15.8 ml, B 群 105.5 ± 21.3, C 群 113.8 ± 16.0 で 3 群間に差は無かった。水分出納は尿量とは逆の推移をたどり、累積水分出納は A 群が 24 時間 44.1 ± 6.3 ml, 48 時間 69.3 ± 9.9, 72 時間 110.6 ± 15.8, B 群は 24 時間 43.5 ± 9.0, 48 時間 75.1 ± 10.3, 72 時間 110.5 ± 21.3, C 群は 24 時間 39.6 ± 7.2, 48 時間 67.3 ± 12.0, 72 時間 102.2 ± 16.0 で 3 群間に差は認めなかった (図 2)。

III. 体重変化率 (図 3)

モデル作製後 24 時間目より全ての群で体重は減少し、72 時間では A 群 -41.1 ± 8.0%, B 群 -39.9 ± 5.1%, C 群 -36.5 ± 3.9% と、C 群で体重減少がやや抑えられていたが、3 群間に差は認めなかった。

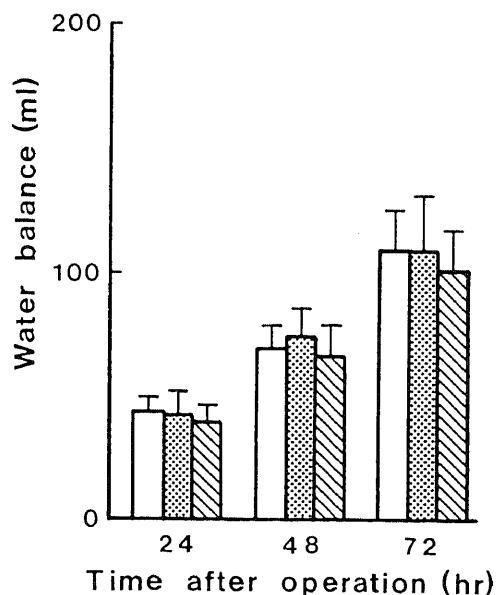


Fig. 2. Cumulative water balance after operation. Water balance was represented as the difference between volumes infused and excreted. □, group A (n=15); ▤, group B (n=11); ▨, group C (n=14) Each value represents mean ± SD.

## IV. 血液生化学検査

## 1. TP (表1)

72時間を通じて変動は小さく、3群の間に差を認めなかった。

## 2. Alb (表2)

モデル作製後24時間目の値は、A群  $1.91 \pm 0.16$  g/dl, B群  $1.80 \pm 0.31$ , C群  $1.91 \pm 0.18$ , 48時間目はA

群  $1.23 \pm 0.10$ , B群  $1.23 \pm 0.12$ , C群  $1.16 \pm 0.13$ , 72時間目はA群  $1.25 \pm 0.29$ , B群  $1.32 \pm 0.35$ , C群  $1.45 \pm 0.46$  で、全経過中3群の間に差を認めなかったが、全ての群で24時間以後アルブミン値の急激な低下を認め、24時間と48時間、24時間と72時間の間に有意の差を認めた。しかし48時間を経過すると血清アルブミンの低下は止まり、48時間値と72時間値の間には差がなかった。

## 3. 血清 GOT (表3)

3群全てがモデル作製後24時間で高値を示し、48時間目よりは次第に低下したが群間には差を認めなかった。

## 4. 血清 GPT (表4)

血清 GOT と同様モデル作製後24時間で全群高値を示し、48時間目よりは次第に低下したが、3群の間には差を認めなかった。

## 5. T-cho

モデル作製後24時間目に比べ48時間、72時間と徐々に増加する傾向を認めたが、この傾向は3群全て同じでどの時期においても群間に差はなかった。

## 6. TG (図4)

脂質非投与のA群は24時間、48時間、72時間の値が  $35.3 \pm 9.3$  mg/dl,  $38.1 \pm 8.4$ ,  $39.1 \pm 14.7$  と、全経過を通じて変動は小さくほぼ一定であった。脂質投与のB群の24時間、48時間の値は  $38.9 \pm 13.1$ ,  $42.2 \pm 8.6$  とほぼ一定であったが、72時間値は  $56.1 \pm 15.0$  と有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇し、A群、C群との間に有意差を認めた。

L-carnitine と脂質を併用投与したC群は、24時間値  $35.2 \pm 11.1$  から48時間目に  $46.7 \pm 10.6$  と一時的に上昇し、A群との間に差を認めたが、72時間目には  $40.8 \pm 17.4$  と低下しA群の72時間値  $39.1 \pm 14.7$  との間に差を認めなくなった。

## 7. FFA (図5)

モデル作製後24時間、48時間、72時間の値はA群

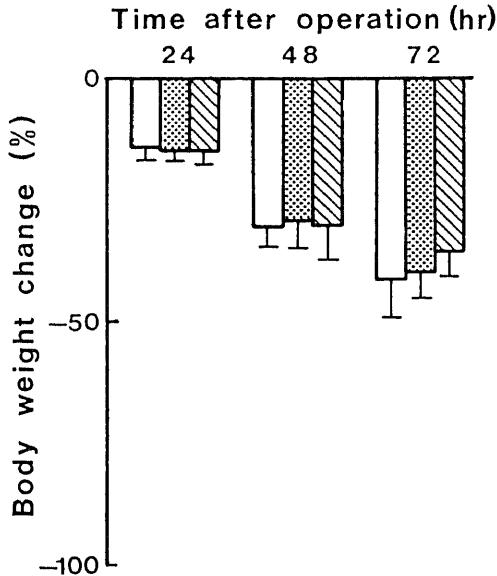


Fig. 3. Body weight change after operation.

Body weight change was defined as;

$$\frac{(\text{B. W. after operation} - \text{B. W. before operation}) - \text{water balance}}{\text{B. W. before operation}} \times 100\%$$

Abbreviation; B.W., body weight (□), group A (n=15); (▨), group B (n=11); (▩), group C (n=12).

Each value represents mean  $\pm$  SD.

Table 1. Serum total protein levels after operation

Group	Serum total protein levels (g/dl)		
	Time after operation (hr)		
	24	48	72
A	$4.23 \pm 0.38$	$4.53 \pm 0.20$	$4.42 \pm 0.42$
B	$4.29 \pm 0.48$	$4.48 \pm 0.46$	$4.61 \pm 0.40$
C	$4.45 \pm 0.33$	$4.27 \pm 0.38$	$4.63 \pm 0.62$

Each value represents mean  $\pm$  SD.

0.46±0.14 mEq/l, 0.43±0.08, 0.40±0.17, B 群 0.50±0.16, 0.45±0.13, 0.63±0.25, C 群 0.52±0.12, 0.48±0.11, 0.49±0.15 で A 群, C 群は全経過を通じて変動は小さくほぼ一定の値を示し, 両群間に差を認めなかった。しかし B 群の FFA は 24 時間, 48 時間では A 群および C 群との間に差を認めなかったもの, 72 時間では 0.63±0.25 と上昇して A 群, C 群より高値を示し A 群との間に有意の差を認めた。この傾向は TG の推移と同じであった。

8. BUN (表 5)

モデル作製後 24 時間, 48 時間, 72 時間の値は A 群が 15.5±5.3 mg/dl, 14.3±1.9, 18.1±2.7, B 群が 13.6±5.4, 15.7±4.2, 16.6±2.4, C 群が 13.3±3.1, 16.5±2.8, 17.9±3.9 で 3 群とも経時的に増加するが, 3 つの群の間には差は無かった。

V. 血漿 carnitine

1) total carnitine (図 6, a)

A 群の血漿 total carnitine 濃度は 24 時間が 96.1±

Table 2. Serum albumin levels after operation

Group	Serum albumin levels (g/dl)		
	Time after operation (hr)		
	24	48	72
A	1.91±0.16	1.23±0.10**	1.25±0.29**
B	1.80±0.31	1.23±0.12**	1.32±0.35**
C	1.91±0.18	1.16±0.13**	1.45±0.46**

Each value represents mean±SD. \*\*, p<0.01 versus 24 hr.

Table 3. Serum GOT levels after operation

Group	Serum GOT levels (U)		
	Time after operation (hr)		
	24	48	72
A	248.9±62.2	140.1±35.9**	143.1±41.8**
B	209.2±90.7	166.3±47.9	117.9±17.0**
C	205.0±46.1	149.1±38.3**	122.8±23.8**

Each value represents mean±SD. group A: \*\*, p<0.01 versus 24 hr. group B: \*\*, p<0.01 versus 24 hr and 48 hr. group C: \*\*, p<0.01 versus 24 hr.

Table 4. Serum GPT levels after operation

Group	Serum GPT levels (U)		
	Time after operation (hr)		
	24	48	72
A	64.9±41.9	17.7± 8.5**	19.4±8.0**
B	43.4±24.7	26.4±11.2*	12.5±5.5**
C	50.3±27.5	19.5± 6.3*	16.5±7.6**

Each value represents mean±SD. group A: \*\*, p<0.01 versus 24 hr. group B: \*, p<0.05 versus 24 hr; \*\*, p<0.01 versus 24 hr and 48 hr. group C: \*, p<0.05 versus 24 hr; \*\*, p<0.01 versus 24 hr.

21.5 nmol/ml, 48時間 95.0±13.9, 72時間 91.7±15.7とやや減少してくるものの, その変動は小さくほぼ一定の値を示した. B群では24時間値が77.4±23.5でA群, C群に比べて低値を示したが, 48時間では106.0±24.9と24時間値に比べ有意に上昇し, A群, C群の48時間値との間に差を認めなくなった. 72時間では更に上昇して109.9±17.8となり, A群に比べ有意に高い値を示した. C群では早期より比較的高い値を示したが, 24時間 107.9±32.7, 48時間 108.1±23.4, 72時間 102.9±24.6と経時的な変動は小さくほぼ一定の値を示し, A群との間には期間中差を認めなかった.

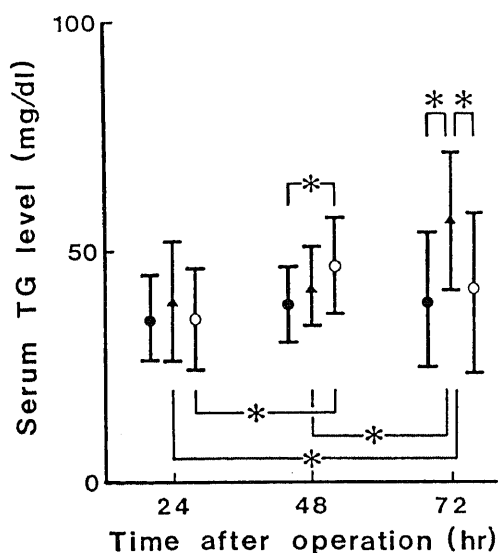


Fig. 4. Serum triglyceride levels after operation. ●, group A (n=15); ▲, group B (24 hr n=15, 48 hr n=15, 72 hr n=10); ○, group C (24 hr n=15, 48 hr n=12, 72 hr n=12). Each value represents mean ±SD. \*, p<0.05

2) free carnitine (図6, b)

血漿 free carnitine 濃度は24時間で, A群 47.2±7.4 nmol/ml, B群 49.1±5.8, C群 47.7±6.3, 48時間はA群 49.4±5.8, B群 51.3±9.0, C群 50.6±5.7と48時間までは群間にも経時的にも差を認めなかった. 72時間では, A群 52.4±6.8, C群 52.5±10.0で, 24時間値, 48時間値と差は無くまた両群間にも差を認めなかったが, B群では 43.8±6.0と有意に低下し, A群, C群に比べても有意に低値を示した.

3) acylcarnitine (図6, c)

血漿 acylcarnitine 濃度は, A群で24時間 50.4±19.7 nmol/ml, 48時間 46.7±11.3, 72時間 40.1±

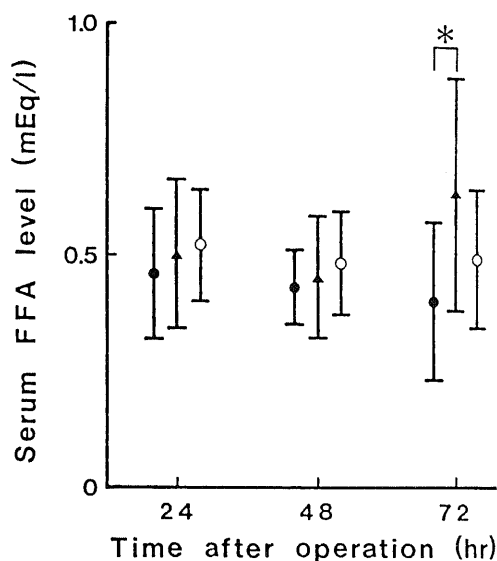


Fig. 5. Serum free fatty acid levels after operation.

●, group A (n=15); ▲, group B (24 hr n=15, 48 hr n=15, 72 hr n=10); ○, group C (24 hr n=13, 48 hr n=12, 72 hr n=12). Each value represents mean ±SD. \*, p<0.05.

Table 5. Serum BUN levels after operation

Group	Serum BUN levels (mg/dl)		
	Time after operation (hr)		
	24	48	72
A	15.5±5.3	14.3±1.9	18.1±2.7*
B	13.6±5.4	15.7±4.2	16.6±2.4
C	13.3±3.1	16.5±2.8**	17.9±3.9**

Each value represents mean±SD. \*, p<0.05 versus 24 hr; \*\*, p<0.01 versus 24 hr.

11.7 と徐々に低下するが有意差は認めず, C 群でも 24 時間  $62.4 \pm 31.5$ , 48 時間  $58.8 \pm 22.4$ , 72 時間  $52.3 \pm 27.3$  と徐々に低下するものの有意の差は無く, A 群, C 群の間にも差を認めなかった. B 群では 24 時間値  $29.6 \pm 25.4$  と A 群, C 群に比べて低値を示したが, 48 時間では  $57.5 \pm 16.7$  と 24 時間値に比べ上昇し, A 群, C 群と同じ水準に達した. 更に, 72 時間では  $66.0 \pm 20.5$  まで上昇して他の 2 群よりも高値を示すようになり, A 群に対しては有意の差を持って高かった.

### VI. 臓器 carnitine

#### 1. 肝臓における carnitine

##### 1) total carnitine (図 7, a)

total carnitine は A 群が 24 時間  $1262.3 \pm 394.0$  nmol/gwt, 48 時間  $1472.4 \pm 459.0$ , 72 時間  $1348.9 \pm 229.8$ , B 群は 24 時間  $1385.8 \pm 556.1$ , 48 時間  $1392.1 \pm 452.2$ , 72 時間  $1507.3 \pm 413.1$ , C 群は 24 時間  $1218.9 \pm 518.8$ , 48 時間  $1593.0 \pm 595.0$ , 72 時間  $1432.1 \pm 477.9$  で各時期において群間にも経時的にも

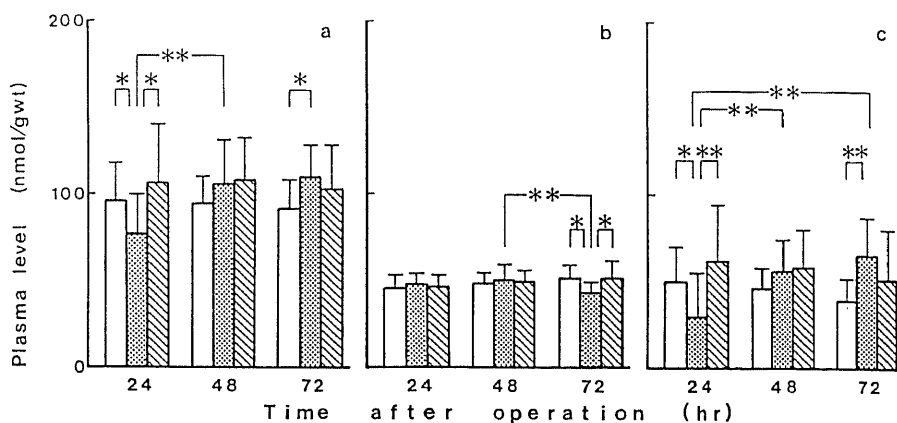


Fig. 6. Plasma carnitine levels after operation.

a, plasma total carnitine levels; b, plasma free carnitine levels; c, plasma acylcarnitine levels.

□, group A (n=15); ▨, group B (24 hr n=15, 48hr n=12, 72hr n=10); ▩, group C (24 hr n=13, 48 hr n=12, 72 hr n=12).

Each value represents mean  $\pm$  SD. \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ .

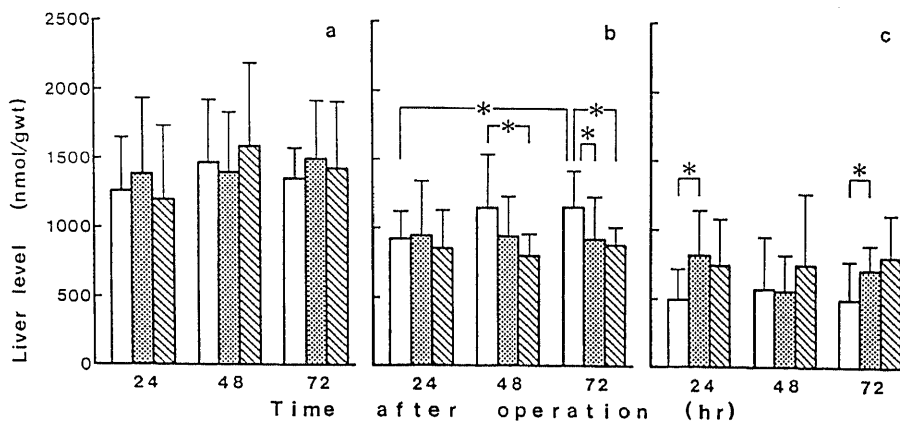


Fig. 7. Liver carnitine levels after operation.

a, liver total carnitine levels; b, liver free carnitine levels; c, liver acylcarnitine levels.

□, group A (24 hr n=15, 48 hr n=12, 72 hr n=15); ▨, group B (24 hr n=15, 48 hr n=9, 72 hr n=10); ▩, group C (24 hr n=15, 48 hr n=9, 72 hr n=12).

Each value represents mean  $\pm$  SD. \*,  $p < 0.05$ .



差を認めなかった。

2) free carnitine (図7, b)

free carnitine 濃度は, 24 時間では A 群  $917.2 \pm 204.5$  nmol/gwt, B 群  $954.7 \pm 387.4$ , C 群  $861.4 \pm 269.6$  で差を認めなかった。48 時間では A 群  $1153.0 \pm 381.9$ , B 群  $956.1 \pm 274.9$ , C 群  $803.4 \pm 159.0$  と, B 群, C 群ではほとんど変動が無く両群間に差は認めなかったが, A 群では 24 時間値に比べ上昇し C 群との間に差を認めた。72 時間でも A 群は  $1163.7 \pm 254.3$  と高値を示したが, B 群, C 群はそれぞれ  $925.3 \pm 305.0$ ,  $877.2 \pm 135.6$  と変化は小さく, A 群と B 群, A 群と C 群の間に有意の差を認めた。

3) acylcarnitine (図7, c)

acylcarnitine 濃度は, B 群では 24 時間が  $823.0 \pm 316.4$  nmol/gwt, 48 時間  $558.0 \pm 262.1$ , 72 時間  $713.3 \pm 177.4$ , C 群では 24 時間  $745.1 \pm 337.1$ , 48 時間  $868.5 \pm 391.4$ , 72 時間  $768.5 \pm 340.3$  と, B 群の 48 時間で一時的に下がるものの, 両群間に差は認めなかった。一方, A 群では 24 時間  $502.4 \pm 215.6$ , 48 時間  $576.5 \pm 377.5$ , 72 時間  $496.1 \pm 272.4$  と脂質を投与した B 群, C 群に比べ低値を示し, 24 時間と 72 時間で B 群との間に有意の差を認めた。

2. 骨格筋における carnitine

1) total carnitine (図8, a)

A 群の total carnitine 濃度は 24 時間  $2208.5 \pm 678.2$  nmol/gwt, 48 時間  $1881.5 \pm 658.0$ , 72 時間  $1668.6 \pm 376.2$  と徐々に低下したが, B 群は 24 時間  $2430.8 \pm 718.1$ , 48 時間  $2843.3 \pm 341.7$ , 72 時間

$2372.2 \pm 771.8$  で, 48 時間において一時上昇するが 72 時間では 24 時間値と同水準に戻り, 低下はしなかった。C 群は 24 時間  $2345.5 \pm 955.6$ , 48 時間  $2460.2 \pm 290.7$ , 72 時間  $2310.1 \pm 433.5$  とほとんど一定の値を維持した。同時期における群間の差を検討すると, 24 時間では 3 群ほぼ同じ値で差は無かったが, 48 時間になると A 群の total carnitine 濃度が低下したため A 群と B 群, A 群と C 群の間に有意の差を認めた。また B 群の 48 時間値が一時的に上昇するため, B 群と C 群の間にも差を認めたが, 72 時間では B 群の値が元の水準に戻ったため C 群との間に差を認めなくなった。一方 A 群は, 72 時間において 48 時間よりも更に total carnitine 濃度が減少するために, B 群, C 群との間に有意の差を認めた。

2) free carnitine (図8, b)

骨格筋の free carnitine 濃度の推移を見ると, A 群は 24 時間  $1431.6 \pm 295.2$  nmol/gwt, 48 時間  $1473.8 \pm 297.0$ , B 群は 24 時間  $1427.8 \pm 386.0$ , 48 時間  $1349.2 \pm 274.5$ , C 群は 24 時間  $1512.0 \pm 435.1$ , 48 時間  $1322.8 \pm 345.0$  で, 48 時間までは 3 群の間に差は認めなかった。しかし 72 時間になると A 群の free carnitine 濃度が  $1143.5 \pm 190.0$  と有意に低下し, C 群の  $1490.2 \pm 357.8$  との間に有意の差を認めた。B 群の 72 時間値は  $1377.4 \pm 343.5$  で A 群とも C 群とも有意の差を認めなかった。

3) acylcarnitine (図8, c)

acylcarnitine は A 群が 24 時間  $963.0 \pm 578.6$  nmol/gwt, 48 時間  $828.9 \pm 399.6$ , 72 時間  $605.2 \pm$

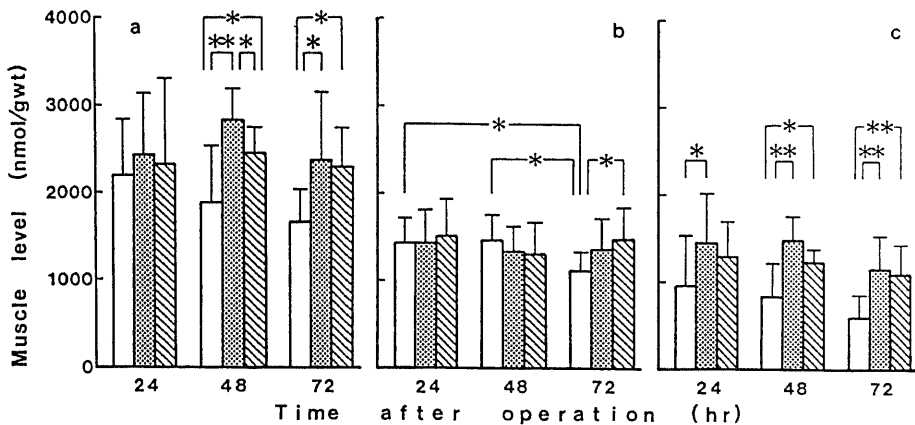


Fig. 8. Muscle carnitine levels after operation.

a, muscle total carnitine levels; b, muscle free carnitine levels; c, muscle acylcarnitine levels.

□, group A (24 hr n=15, 48 hr n=12, 72 hr n=15); ▨, group B (24 hr n=15, 48 hr n=9, 72 hr n=10); ▩, group C (24 hr n=15, 48 hr n=9, 72 hr n=12).

Each value represents mean  $\pm$ SD. \*, p<0.05; \*\*, p<0.01

246.4, B 群が 24 時間 1469.5 ± 549.6, 48 時間 1494.2 ± 269.7, 72 時間 1158.7 ± 378.4, C 群が 24 時間 1297.4 ± 403.3, 48 時間 1229.4 ± 161.8, 72 時間 1099.8 ± 341.3 で, A 群が B 群, C 群に比べて 24 時間より低値を示し, 時間経過とともに更に低下するため, 48 時間, 72 時間では B 群 C 群との間に有意の差を認めた. B 群, C 群は同様な推移をたどり, 両群間には差を認めなかった.

Ⅶ. 窒素出納 (図 9)

累積窒素出納は 24 時間では 3 群間に差を認めなかったが, 48 時間では A 群 -20.6 ± 87.8 mg nitrogen, B 群 +53.2 ± 71.0, C 群 -14.0 ± 68.4 と B 群のみ正のバランスを保ち, A 群, C 群は負に転じており A 群と B 群, B 群と C 群の間に差を認めた. 72 時間値は A 群 -81.3 ± 142.9, B 群 +55.4 ± 80.8, C 群 -28.7 ± 97.8 となり, A 群は大きく負に傾き正のバランスを維持する B 群との間に有意の差を認めた. C 群も A 群程では無いが負の出納となり B 群との間に有意の差を認めたが, A 群との間には差は無かった.

Ⅷ. 尿中 3-MeHis 累積排泄量 (図 10)

24 時間の尿中 3-MeHis 累積排泄量は, A 群 0.21 ±

0.70 mg, B 群 0.18 ± 0.14, C 群 0.19 ± 0.20 と 3 群間にはほとんど差を認めなかった. 48 時間までの排泄量は A 群 0.42 ± 0.19, B 群 0.34 ± 0.15, C 群 0.35 ± 0.27 と A 群が B 群, C 群に比べ高い値を示したが有意差は無かった. しかし 72 時間までの累積排泄量は A 群 0.65 ± 0.25, B 群 0.45 ± 0.13, C 群 0.47 ± 0.31, A 群は B 群, C 群に比べて尿への 3-MeHis の排泄量が増大しており, B 群との間に有意差を認めた.

考 察

敗血症は血液中ないし組織液中に病原細菌あるいはその毒素が存在する病態で, 全身の諸臓器に重篤な障害をもたらす. 代謝・栄養面においてはエネルギー需要の昂進をまねき, 末梢組織における糖消費量の増大, 肝臓での糖新生の増加を来すことが知られている<sup>25)26)</sup>. 従ってその治療に際しては, 十分なエネルギー基質を投与することが必要であるが, 敗血症ではほとんどの症例で耐糖能が低下しており, 大量のグルコースを投与した場合には, インスリン投与によっても血糖コントロールに難渋することは臨床上市しばしば経験するところである. また敗血症患者への糖過剰投与は, CO<sub>2</sub> 産生を増加せしめ呼吸機能の面で大変不利であることが, Kinney グループの研究により明らかにさ

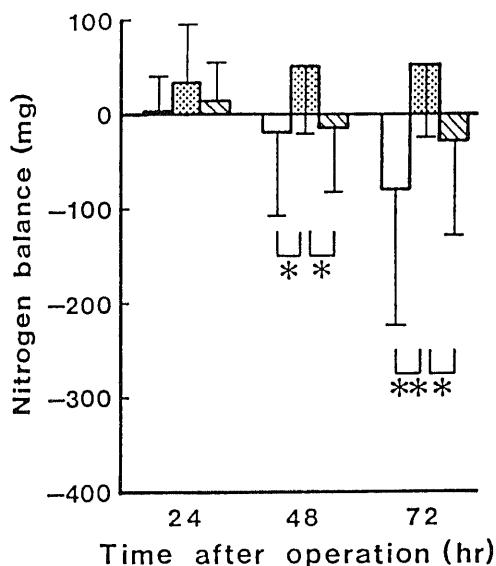


Fig. 9. Cumulative nitrogen balance after operation.

Nitrogen balance was defined as; (administered nitrogen quantity in fluid)-(excreted nitrogen quantity in urine).

□, group A (n=15); ▨, group B (n=10); ▩, group C (n=12).

Each value represents mean ± SD. \*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01.

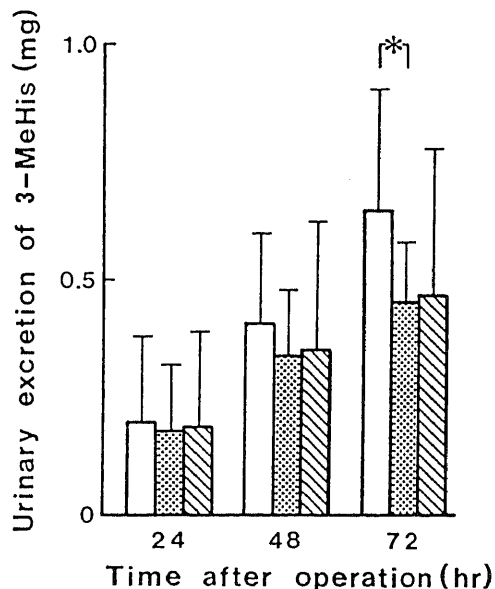


Fig. 10. Cumulative urinary excretion of 3-MeHis after operation.

□, group A (n=10); ▨, group B (n=9); ▩, group C (n=9).

Each value represents mean ± SD. \*, p < 0.05.

れている<sup>4)</sup>。そこでエネルギー基質として優れ、耐糖能障害のある患者の血糖コントロールにも効果のある脂肪乳剤の投与が、注目されるようになってきた。脂質代謝については、小児外科領域<sup>26)~30)</sup>、および術後状態においてはよく研究されその有用性も証明されているが、重症感染症時の脂質代謝および脂質投与の有用性についての研究は未だ不十分である<sup>31)~34)</sup>。

ところで脂質代謝において、carnitine (3-hydroxy-4-N-trimethylaminobutyrate) は不可欠の物質である<sup>35)~37)</sup>。carnitine の生化学的役割はミトコンドリアにおける脂肪酸酸化への関与であり、ミクロソームまたはミトコンドリアで生じた acyl-CoA は carnitine と結合し、acylcarnitine となってはじめてミトコンドリア内膜を透過し、そこで再び acyl-CoA となり  $\beta$  酸化の場であるマトリックスに輸送される。そこで著者は、敗血症における外因性脂質の利用と生体内 carnitine の動態、および carnitine 投与によるエネルギー代謝への影響について実験的研究を行い、考察を加えた。

実験モデルとしては Witcherman の方法に準じて盲腸結紮・穿刺による、敗血症モデルを作製した。Witcherman や平澤<sup>38)</sup>によると、盲腸結紮・穿刺による腹膜炎作製後 6~8 時間で血液の細菌培養が陽性となり、時間経過とともに汎発性腹膜炎へと移行し、放置するとほぼ全例が 48 時間以内に死亡する。また Chen<sup>5)</sup>の報告では平均生存時間は  $33.1 \pm 4.0$  時間であった。これに対し著者の実験においては A 群 50.0%、B 群 20.0%、C 群 45.2% の 72 時間生存率が得られた。これは輸液をせず放置した腹膜炎ラットでは食事摂取が出来ず、エネルギー不足が全身状態を更に悪化させるのに対し、敗血症発症早期より中心静脈栄養を施行したラットでは、エネルギー供給により諸臓器の機能、循環動態、免疫機能に対し好影響をもたらした<sup>39)</sup>、感染症の重篤化を阻止し高い生存率が得られたものと考えられた。しかし脂質を投与した B 群は脂質非投与の A 群に比べると生存率が低く、脂質投与が何らかの悪影響を与えているものと推測された。高橋ら<sup>22)</sup>は肝障害児への脂肪投与による研究で、肝障害時には肝臓での carnitine 合成障害のために carnitine 欠乏を招き、脂質処理能が低下するため外因性脂質投与によって血中の中性脂肪、遊離脂肪酸の上昇を来たし、かえって悪影響を及ぼすと述べている。また Hamawy<sup>40)</sup>は感染症時の脂質投与において、long-chain triglyceride emulsion (イントラリピッド) は medium-chain triglyceride emulsion に比べ肝での網内系機能の低下を、また Fraser<sup>41)</sup>はイントラリピッド投与による monocyte function の低下を指摘してい

る。今回の実験における血清 GOT・GPT の変化、血清アルブミンの低下からも分かるように、敗血症時には肝障害が合併しており、脂質処理能の低下、脂質代謝の障害が網内系機能の低下と絡んで、B 群の生存率を低下させているものと考えられた。これに対し carnitine と脂質を併用して投与した C 群では、B 群に比べて生存率が有意に改善され、B 群の生存率の低下には carnitine 欠乏による脂質代謝の障害が大きく関与している事が示唆された。

次に TG・FFA の動きを見ると、脂質非投与の A 群、carnitine 併用の C 群では、ほとんど一定の値を維持したのに対し、carnitine を併用しないで脂質を投与した B 群では、モデル作製後 72 時間において TG・FFA の両者とも上昇した。最近 Chen<sup>5)</sup>も、敗血症時に外因性脂質を投与すると、TG と FFA が上昇する事を報告しており、著者の実験結果と一致していた。これは、敗血症時には投与した脂質が十分に利用されず、血中に蓄積されてくることを示唆している。しかしながら carnitine を併用した C 群では、脂質を投与しても TG も FFA も上昇しておらず、carnitine を併用すれば敗血症時にも外因性脂質が十分に利用されるものと考えられた。

血漿 free carnitine 濃度について検討してみた。free carnitine 濃度では 72 時間目に B 群が A 群、C 群よりも有意に低下しており、この時期は B 群の TG・FFA の上昇時期と一致しており、血漿 free carnitine 濃度の低下が TG・FFA の増加をもたらしたものと推測された。一方血漿 total carnitine 濃度は、B 群が 72 時間目に他の 2 群よりも高値を示し、free carnitine 濃度とは逆の関係を示した。すなわち B 群では acylcarnitine が増加したために、全体として total carnitine 濃度も上昇したことが分かった。これら carnitine 濃度の推移と TG、FFA の変動から考えると、B 群では 48 時間までは外因性脂質もうまく利用され、TG、FFA の上昇もなく、また血中の carnitine 濃度も他の 2 群と変わらないが、48 時間を過ぎてからは外因性の carnitine の供給がないうえに、肝障害による carnitine の合成障害、脂質投与による carnitine の消費、carnitine の尿中への排泄等が重なり、血中の free carnitine の枯渇を招き、外因性脂質の利用低下、血中の TG、FFA の上昇を来したものと推測された。それに比べ C 群では、血漿 free carnitine 濃度、total carnitine 濃度はほぼ一定の値を維持し、TG、FFA の上昇もないことから、L-carnitine 100 mg/kg/24 hr の投与で、血中の free carnitine の枯渇が抑制され、脂質代謝は円滑に営まれているものと考えられた。A 群においては TG、FFA、血漿 total carnitine、free

carnitine 濃度は一定であるが、C 群のように外因性脂質の投与はなく、エネルギー源としての脂質は内因性のものに限られるが、敗血症時における内因性脂肪の利用は著しく低下していることが報告されている<sup>42)43)</sup>。従って A 群では脂質代謝の低下によって TG、FFA が一定に保たれているため、carnitine の減少も無いものと推測された。

組織の carnitine について検討してみると、A 群では肝臓の free carnitine 濃度は上昇しているが、total carnitine 濃度、acylcarnitine 濃度には変化が無いことから、肝臓での脂質代謝は昂進しておらず、むしろ acylcarnitine 濃度が、B 群、C 群より低いことから、脂質代謝は抑制されたと考えられた。一方、B 群および C 群の total carnitine 濃度、free carnitine 濃度、acylcarnitine 濃度はほぼ一定で、A 群との比較からみて脂質代謝は盛んで、これは外因性脂質投与の影響によるものと考えられた。

骨格筋では、A 群の total carnitine 濃度は時間経過とともに低下し、acylcarnitine 濃度も total carnitine と同様、時間の経過とともに減少していた。また free carnitine 濃度は、72 時間で 24 時間値、48 時間値に比べて有意に減少しており、A 群においては骨格筋での脂質代謝が抑制されているものと考えられた。ところが B 群、C 群では carnitine 濃度の経時的な変動は小さく、48 時間以降の total carnitine 濃度、acylcarnitine 濃度は A 群よりも明らかに高い値を維持していた。また A 群では free carnitine 濃度がモデル作製後 72 時間で低下するのに対し、脂質を投与した B 群、C 群では free carnitine 濃度も維持されており、脂質投与群では脂質非投与の A 群に比べて、骨格筋での脂質代謝が盛んに行われているものと考えられた。

A 群においては、骨格筋の free carnitine 濃度が低下する一方で、肝臓での free carnitine 濃度が上昇していた。Cederblad<sup>44)</sup>が多臓器障害患者に IVH を行った際、筋組織と尿中の carnitine 量の減少を認めたことから、骨格筋 carnitine の他臓器への動員を推測しているが、この報告から考えると A 群でみられた肝 free carnitine の増加は骨格筋からの free carnitine の動員によるもので、その結果骨格筋の free carnitine 濃度が低下したものと考えられた<sup>45)</sup>。骨格筋から carnitine が放出される際には、骨格筋の崩壊を伴うことが報告されているが<sup>46)</sup>、著者の実験でも筋タンパク崩壊の指標となる尿中 3-MeHis の累積排泄量の測定から、骨格筋の carnitine 減少を認めた A 群では、尿中の 3-MeHis 排泄量が B 群や C 群より増加しており、骨格筋崩壊が盛んであることが示唆された。これらのことより、脂質非投与の A 群では、本来脂質代謝の主

たる場所である骨格筋では、タンパク崩壊の昂進と代謝の抑制が起こり、脂質代謝の場が肝臓へと移動したことが示唆された。

B 群では組織 free carnitine 濃度が維持され、血漿 free carnitine 濃度が低下しているが、これは外因性脂質によって肝・骨格筋での脂質代謝は維持されるものの、C 群のように carnitine の補充投与が無いため、組織中の free carnitine が欠乏し、これを抑えるために血中から組織へと free carnitine が移動した結果、血漿 free carnitine 濃度が低下して組織 free carnitine が維持されたものと推測された。

累積窒素出納は B 群のみが正のバランスを保っており、48 時間目より A 群との間に有意の差を認めたことから、敗血症時には脂質投与によって窒素バランスの改善が得られるものと考えられた。しかし C 群では負の出納が小さいものの A 群との間に差はなく、carnitine は窒素出納の改善には無効であると考えられた。

尿中 3-MeHis 排泄量は筋タンパク崩壊の指標となることがよく知られている<sup>47)48)</sup>。脂質を投与した B 群、C 群の尿中 3-MeHis 累積排泄量は、脂質非投与の A 群に比べ低値を示し、72 時間では A 群と B 群の間に有意の差を認めており、敗血症時における外因性脂質の投与が、筋タンパク崩壊を抑制したものと考えられた。

## 結 論

敗血症ラットに対し、ブドウ糖、アミノ酸 (A 群)、ブドウ糖、アミノ酸、脂肪 (B 群)、ブドウ糖、アミノ酸、脂肪、L-carnitine (C 群) の 3 種類の輸液を行い、敗血症時における外因性脂質の利用とその効果、生体内 carnitine の動態、carnitine 投与によるエネルギー代謝への影響について検討した。

1. 生存率では、脂質非投与の A 群に比べて脂質投与の B 群が低値を示したが、carnitine と脂質を併用投与した C 群では生存率の改善が見られた。

2. 尿量、水分出納、体重変化率は 3 群間に差がなかった。

3. TP、Alb、GOT、GPT、BUN 値は 3 群間に差を認めなかった。

4. TG、FFA は脂質投与の B 群で徐々に増加し蓄積する傾向にあったが、C 群ではこれらの増加はなかった。

5. B 群では脂質投与により free carnitine が消費され、血漿 free carnitine 濃度の低下を来たしたが、L-carnitine を併用した C 群では、血漿 free carnitine 濃度は一定に保たれた。

6. 肝臓では、A群で free carnitine 濃度の上昇を認めたと、total carnitine 濃度は変化がなく、acylcarnitine 濃度は B群, C群よりむしろ低いことから、A群の肝臓での脂質代謝は低下していると考えられた。B群, C群では total, free, acylcarnitine 濃度はほぼ一定の値を維持しており、脂質代謝は盛んに行われていると考えられた。

7. 骨格筋における A群の total, free, acylcarnitine 濃度は全て時間とともに低下しており、脂質代謝は抑制されていると考えられた。しかし、脂質を投与した B群, C群では total, free carnitine 及び acylcarnitine 濃度は全てほぼ一定値を示し、脂質投与群の骨格筋における脂質代謝は盛んであると考えられた。

8. 累積窒素出納は、脂質投与をした B群が脂質非投与の A群に比べて良好で、敗血症時には脂質投与によって窒素出納の改善が得られるものと考えられた。

9. 尿中 3-MeHis 累積排泄量からみた筋タンパク崩壊では、脂質投与の B群, C群が脂質非投与の A群に比べて、筋タンパク崩壊は抑制されていた。

これらの結果から、敗血症時の外因性脂質投与は極めて重要であるが、L-carnitine を併用しないで脂質を投与し続けると、free carnitine の欠乏を来し脂質代謝障害を招くことが示唆された。しかし L-carnitine の併用により、free carnitine の欠乏は抑制され、脂質代謝は円滑に営まれた。以上より、敗血症時の L-carnitine を併用した外因性脂質の投与は、有用であると考えられた。

## 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深く感謝の意を表します。また終始御助言、御支援を頂いた藤田秀春助教授はじめ第2外科教室の諸先生方、および動物実験施設の各位に心から感謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は、第22回日本外科代謝栄養学会(昭和60年京都)および第86回外科学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) 望月秀隆・玉熊正悦: Sepsis と栄養. 医学のあゆみ, **120**, 555-562 (1982).
- 2) 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).
- 3) 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).
- 4) Askanazi, J., Rosenbaum S. H., Hyman A. I., Silverberg, P. A., Milic-Emili J. & Kinney, J. M.: Respiratory changes induced by the large

glucose loads of total parenteral nutrition. JAMA, **243**, 1444-1447 (1980).

5) Abbott, W. C., Grakauskas, A. M., Bristrian, B. R., Rose, R. & Blackburn, G. L.: Metabolic and respiratory effects of continuous and discontinuous lipid infusion. Arch. Surg., **119**, 1367-1371 (1984).

6) Chen, W. J.: Utilization of exogenous fat emulsion (intralipid) in septic rats. J. Par. Ent. Nutr., **8**, 14-17 (1984).

7) Gulewitsch, W. & Krimberg, R.: Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln .II. Mitteilung. Ueber das Carnitin. Ztschr. Physiol. Chem., **45**, 326-330 (1905).

8) Kutscher, F.: Ueber Liebig's Fleischextrakt. Ztschr. Untersuch. Nahr. Genussm., **10**, 528-537 (1905).

9) 今堀和友・山川民夫: 生化学辞典(宇井, 大島, 太田, 香川, 上代・鈴木・脊山・永井・野島編), 第1版, 277, 東京化学同人, 東京, (1984).

10) DiMauro, S., Scott, C., Penn, A. S. & Rawland, L. P.: Serum carnitine. Arch. Surg., **28**, 186-190 (1973).

11) 鈴木与志和・山崎 昇: 虚血性心疾患におけるカルニチンの役割. 医学のあゆみ, **119**, 213-223 (1980).

12) 安部成彰・鈴木与志和・西原健二・小林 明・神川 正・林 秀春・榎村義典・山崎 昇: カテコールアミンの心筋内脂肪酸代謝に及ぼす影響と L-カルニチンの効果. 呼と循, **31**, 19-23 (1983).

13) 永井修一郎・宮崎 豊・杉山 理・小沢高将: 遊離脂肪酸によるミトコンドリア障害に対する L-プロピオニルカルニチンの効果. 基礎と臨床, **18**, 2477-2482 (1984).

14) Kobayashi, A., Nagao, B., Nishiyama, T., Yamashita, T., Ishizaka, K., Abe, M., Hayashi, H., Kamikawa, T. & Yamazaki, N.: Anti-arrhythmic and myocardial metabolic effects of verapamil during coronary artery reperfusion. Jap. Circ. J., **49**, 316-324 (1985).

15) Opie, L. H.: Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. Am. Heart J., **97**, 375-388 (1979).

16) Bohles, H., Segerer, H. & Fekl.: Improved N-retention during L-carnitine supplemented total parenteral nutrition., J. Par. Ent. Nutr., **8**, 9-13 (1984).

17) Wichterman, K. A., Chaudry, I. H. & Baue,

- A. E.: Studies of peripheral glucose uptake during sepsis. *Arch. Surg.*, **114**, 740-745 (1979).
- 18) Steiger, E., Vars, H. M. & Stanley, J. D.: A technique for long-term intravenous feeding in unrestrained rats. *Arch. Surg.*, **104**, 330-332 (1972).
- 19) 宗田滋夫・岡田 正・佐谷 稔・曲直部寿夫: 栄養輸液の実験モデル作製法. *医学のあゆみ*, **2**, 56-57 (1975).
- 20) McGarry, J. D. & Foster, D. W.: An improved and simplified radioisotopic assay for the determination of free and esterified carnitine. *J. Lipid Res.*, **17**, 277-281 (1976).
- 21) Marquis, N. R. & Fritz, I. B.: Enzymological determination of free carnitine concentration in rat tissues. *J. Lipid Res.*, **5**, 184-187 (1964).
- 22) Pearson, D. J., Tubbs, P. K. & James, F. A.: Carnitine and acylcarnitine. Academic press, Inc., New York and London, 2nd edition, 1758-1771 (1965).
- 23) 西澤直行: N-メチルヒスチジン(3-メチルヒスチジン)による骨格筋ミオフィブリルタンパク質の分解速度の測定法の確率とその応用. *日本栄養・食料学会誌*, **36**, 409-423 (1983).
- 24) Nagasawa, T. & Funabiki, R.: Quantitative determination of urinary N-methylhistidine output as an index of myofibrillar protein degradation. *J. Biochem.*, **89**, 1155-1161 (1981).
- 25) 千見寺徹・横山正之・真島吉池・奥井勝二: 脂肪乳剤の血中ホルモン, アミノ酸等に及ぼす影響. *外科と代謝・栄養*, **17**, 422-427 (1983).
- 26) 高橋正彦・澤口重徳・大川治夫・監物久夫・坂庭操・金子道夫・越智五平・池袋賢一: 先天性胆道閉鎖症児の高カロリー輸液における脂質代謝-脂質酸化能より検討一. *外科と代謝・栄養*, **18**, 44-51 (1984).
- 27) 守田哲朗・小林嘉一郎・金 幸元: 小児栄養におけるタウリン, カルニチンの意義. *小児科*, **26**, 653-662 (1985).
- 28) 下泉秀夫・児玉浩子・岡部一郎・鴨下重彦: 各種ミルクのカルニチン含有量および乳児カルニチン代謝に関する研究. *日本小児科会誌*, **89**, 503-506 (1985).
- 29) Yeh, Y. Y., Cooke, R. J. & Zee, P.: Impairment of lipid emulsion metabolism associated with carnitine insufficiency in premature infants. *J. Pediatr.*, **4**, 795-798 (1985).
- 30) Rubecz, I., Sandor, A., Hamar, A. & Mestyan, J.: Blood levels of total carnitine and lipid utilization with and without carnitine supplementation in newborn infants. *Acta Paediatr. Hung.*, **256**, 165-171 (1984).
- 31) 山川 満・前田 純・近藤芳夫: 種々の病態における静注用脂肪乳剤の臨床応用. *外科診療*, **27**, 631-635 (1985).
- 32) 百瀬健彦・前田正之・田 純・山川 満・古屋清一・近藤芳夫: 重症感染症における脂肪乳剤の代謝とカルニチンの効果. *外科と代謝・栄養*, **17**, 256-257 (1983).
- 33) 西脇 寛・日下典子・寺西 正・森 寛司・入山圭二・鈴木宏士: 腹膜炎下の脂肪大量投与とアミノ酸代謝に関する実験的研究. *外科と代謝・栄養*, **17**, 254-255 (1983).
- 34) 芳田一宏: 脂肪乳剤のエネルギー代謝に関する実験的研究. *日外会誌*, **8**, 709-722 (1982).
- 35) Maebashi, M., Imamura, A. & Yoshinaga, K.: Effect of aging on lipid and carnitine metabolism. *Tohoku J. exp. Med.*, **138**, 231-236 (1982).
- 36) Tao, R. C. & Yoshimura, N. N.: Carnitine metabolism and its application in parenteral nutrition. *J. Par. Ent. Nutr.*, **4**, 469-486 (1980).
- 37) Worthley, L. I. G., Fishlock, R. C. & Snoswell, A. M.: Carnitine balance and effects of intravenous L-carnitine in two patients receiving long-term total parenteral nutrition. *J. Par. Ent. Nutr.*, **8**, 717-719 (1984).
- 38) 平澤博之・小林弘忠: Sepsis 研究のための実験モデルについて. *外科*, **41**, 616-617 (1979).
- 39) 望月英隆: Sepsis の hyperdynamic な循環動態に関する実験的研究-代謝との関連を中心に-. *日外会誌*, **8**, 823-840 (1981).
- 40) Hamawy, K. J., Moldawer, L. L., Georgieff, M., Valicenti, A. J., Babayan, V. K., Bistrrian, B. R. & Blackburn, G. L.: The effect of lipid emulsion on reticuloendothelial system function in the injured animal. *J. Par. Ent. Nutr.*, **9**, 559-565 (1985).
- 41) Fraser, I., Neoptolemos, T., Woods, P., Bowry, V. & Bell, P. R. F.: The effect of intralipid on human lymphocyte and monocyte function. *Clin. Nutr.*, **2**, 37-40 (1983).
- 42) Clowes, G. H. A., O'Donnell, T. F., Ryan, N. T. & Blackburn, G. L.: Energy metabolism in sepsis: Treatment based on different patterns in shock and high output stage. *Ann. Surg.*, **179**, 684-696 (1974).
- 43) O'Donnell, T.F., Clowes, G. H. A., Blackburn, G. L., Ryan, N. T., Benotti, P. N. & Miller,

- J. D. B.: Proteolysis associated with a deficit of peripheral energy fuel substrates in septic man. *Surgery*, 80, 192-200 (1976).
- 44) Cederblad, G., Larsson, T. & Schildt, B.: Muscle and plasma carnitine levels and urinary carnitine excretion in multiply injured patients on total parenteral nutrition. *Clin. Nutr.*, 2, 143-148 (1984).
- 45) Nanni, G., Pittiruti, M., Giovannini, I., Boldrini, G., Ronconi, P. & Castagneto, M.: Plasma carnitine levels and urinary carnitine excretion during sepsis. *J. Par. Ent Nutr.*, 9, 483-490 (1985).
- 46) Cederblad, G., Larsson, J., Nordstrom, H. & Schildt, B.: Urinary excretion of carnitine in burned patients. *Burns*, 8, 102-109 (1980).
- 47) 中嶋照夫: 尿中アミノ酸, *医学のあゆみ*, 5, 355-361 (1982).
- 48) 麻生 幸・局 敏郎・白坂千秋・辻 秀夫: 上腹部手術後の尿中3-メチルヒスジン排泄量について. *温研紀要*, 34, 6-11 (1982).

**Effect of L-Carnitine Administration on Lipid Utilization in Sepsis** Masato Kiriya, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, 95, 619—632 (1986)

**Key words:** sepsis, lipid, carnitine

#### Abstract

The effects of carnitine administration on lipid metabolism and changes of carnitine in vivo were studied in septic rats. After sepsis had been induced by cecal ligation and puncture, infusion was begun and continued for 72 hrs. The animals were divided into three groups as follows, according to the solution infused: group A, glucose and amino acids; group B, glucose, amino acids and lipid; group C, glucose, amino acids, lipid and L-carnitine. The following parameters were examined: survival rate, urinary volume, water balance, body weight change, plasma and tissue carnitine concentration, nitrogen balance and urinary 3-methylhistidine (3-MeHis) excretion. The survival rate of group B was lower than that of group A, but it was improved in group C by carnitine administration. No difference was observed in urinary volume, water balance and body weight change among the three groups. Increases in serum triglyceride and free fatty acid were observed in group B, but not in group C, suggesting that the utilization of exogenous lipid was improved by carnitine administration. Plasma free carnitine decreased in group B, while it remained constant in group C where carnitine was administered. Decreases in both the level of acylcarnitine in the liver and the levels of total and free carnitine, and acylcarnitine in the muscle were observed in group A, suggesting the suppression of lipid metabolism in those organs. However, in group B and C the liver and muscle carnitine levels were constant, so that the lipid metabolism in those groups was thought to be maintained as a consequence of lipid administration. Nitrogen balance was better and urinary excretion of 3-MeHis was less in group B than in group A. This indicates that lipid administration suppressed muscle proteolysis in sepsis. These results suggest that the supplementation of L-carnitine with exogenous lipid is effective for improving fat metabolism in sepsis.