

敗血症に対するアミノ酸輸液組成に関する実験的研究

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	http://hdl.handle.net/2297/9081

敗血症に対するアミノ酸輸液組成に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

広 瀬 和 郎

(昭和58年6月27日受付)

敗血症の病態に適したアミノ酸輸液の組成を明らかにするために、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成した後、96時間、持続輸液を行った。敗血症ラットは、アミノ酸を含まない輸液を行った B-I 群、分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acids, 以下 BCAA と略) 配合比 21.2% の市販アミノ酸輸液の投与された B-II 群、市販の組成に比べて BCAA 配合比が 38.7% と高く、芳香族アミノ酸 (aromatic amino acids, 以下 AAA と略) および、含硫アミノ酸の配合比の低いアミノ酸輸液の投与された B-III 群、BCAA のみを含むアミノ酸輸液を投与された B-IV 群に分けた。単開腹を行い、アミノ酸を含まない輸液を行ったラットを対照群とした。すべての輸液には 15% グルコースを配合して等カロリーとし、アミノ酸輸液中の総窒素濃度を等しくした。各群について、生存率、体重変化率、窒素平衡、および、輸液終了後の血漿遊離アミノ酸濃度とその総腸骨動静脈較差 (iliac arteriovenous differences, 以下 AV-D と略) を検討した。B-I 群では対照群に比べ動脈血中の 17 種のアミノ酸の総濃度、AAA および BCAA が有意な高値をとり、また BCAA/AAA 比が有意な低値をとり、敗血症によるアミノグラムの変動が認められた。また、AAA と BCAA の AV-D の成績から敗血症下の骨格筋蛋白崩壊の亢進による末梢組織よりのアミノ酸放出の増大が示唆された。アミノ酸輸液群のうち、B-III 群では、生存率、体重減少率、窒素平衡のすべてが B-I 群に比べ改善していた。また、血中 BCAA 濃度は B-I 群に比べ差異を認めなかったが、アミノ酸総濃度と AAA 濃度は有意に低値を示し、かつ BCAA/AAA 比は上昇して、ともに対照群のレベルに近づき、敗血症下の血中アミノグラムの変動が是正される傾向が認められた。しかし、AAA と BCAA の末梢組織よりの放出は軽減されなかった。これに対し、B-IV 群では、末梢組織よりの AAA の放出は B-I 群に比べて有意に減少しており、骨格筋蛋白崩壊が抑制されたことを意味した。しかし、血中の総アミノ酸と AAA の高値は B-I 群と同様に認められ、敗血症下のアミノグラムの変動は改善されなかった。その結果、窒素平衡は、B-II 群および B-III 群に比べて不良であり、体重減少率と生存率も B-I 群に比べ改善されなかった。一方、B-II 群では、敗血症下の血中アミノグラムの変動と末梢組織よりのアミノ酸の放出は依然として持続しており、生存率も改善されなかった。

以上の結果より、敗血症下の血中アミノグラムの変動を是正し、窒素平衡、体重減少率および生存率を改善するためには、従来の組成に比べて BCAA 配合比が 38.7% と高く、かつ、AAA と含硫アミノ酸の配合比の低いアミノ酸輸液組成が適していると結論された。

Key words Sepsis, Amino acid solution, Branched chain amino acids, Aromatic amino acids.

Experimental Study on the Optimal Composition of Amino Acid Solution in Sepsis Treatment. **Kazuo Hirose**, Department of Surgery (II), (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

近年、外科領域では、手術侵襲の拡大に伴い、重篤な合併症に遭遇する機会が増加しているが、その内でも、敗血症は発生頻度が高く、病状が複雑で重篤なため、その対策が大きな課題となっている。従来報告によると、敗血症下では、発熱や細菌・エンドトキシンに対する防御反応が亢進しているため、生体のエネルギー需要が著明に増大している一方、糖質、脂肪、蛋白・アミノ酸代謝様式が、単なる飢餓状態と異なっている¹⁾²⁾。即ち、単純な飢餓状態では、体内の糖、脂肪やケトン体がエネルギー基質として積極的に利用され、体蛋白が保持・節約されるのに対し、敗血症下では、これらがエネルギー基質として円滑に利用されず、体蛋白、特に、骨格筋の蛋白が崩壊しエネルギーとして消費される²⁾³⁾。筋蛋白崩壊の際に生じるアミノ酸のうち、valine, isoleucine, leucineの分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acids, 以下 BCAA と略) は、筋組織内で、直接、酸化を受けてエネルギー源となるが、末梢組織で利用されないアミノ酸は、肝など中枢臓器に運ばれ蛋白や糖への合成に利用される⁴⁾⁵⁾。しかし、敗血症に伴う筋蛋白崩壊の結果、血中に放出され中枢に供給されるアミノ酸は、必ずしも中枢臓器の需要とは一致しないアンバランスなもので、生体にとってしばしば有害となることが指摘されている⁶⁾⁷⁾。特に tyrosine, phenylalanine, tryptophan といった芳香族アミノ酸 (aromatic amino acids, 以下 AAA と略) や cystine, methionine などの含硫アミノ酸は骨格筋でほとんど代謝されないため、その放出の程度は敗血症での筋蛋白崩壊の指標となる⁸⁾²⁾。これらのアミノ酸の血中濃度の上昇は、敗血症にしばしば合併する肝障害や脳症の原因となることが報告されている⁹⁾⁷⁾⁸⁾。

このように、敗血症下でのアミノ酸の占める意義は大きい。栄養管理を目的に、外因性のアミノ酸を投与する場合には未だ問題点が多い。即ち、現在、一般に臨床で使用されている人血清蛋白組成、卵白組成、あるいは人乳組成にもとづく市販アミノ酸輸液は、必ずしも敗血症のアミノ酸代謝形式や需要に相応しているとは言えないため、敗血症の病態に適したアミノ酸輸液組成の解明が必要とされている²⁾⁷⁾⁹⁾⁻¹¹⁾。

最近の研究¹²⁾⁻¹⁴⁾によると、BCAA は手術侵襲、外傷、あるいは敗血症など、生体の catabolism の亢進する病態下で投与された場合には、筋肉において直接、酸化消費され、筋蛋白崩壊を軽減させること、筋蛋白合成を促進させること、あるいは、筋での alanine, glutamine の合成を介して肝での糖新生を促進させることにより、特異的な anticatabolic effect を発揮することが明らかとなってきた。しかし、敗血症下の

BCAA の投与が生体に与える詳細な影響、アミノ酸輸液中の BCAA の適正な配合比、あるいは、BCAA 以外のアミノ酸配合の効果などについては、未だ、十分な解明はなされていない。

そこで、著者は、ラットの敗血症モデルに対し、BCAA 配合比など組成の異なるアミノ酸輸液を施行し、その効果を検討した結果、若干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

オリエンタル固形飼料および水道水で飼育された体重 300~370 g のウィスター系雄性ラットを用い、実験モデル作製の 16 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) による麻酔下に開腹し、Wichterman ら¹⁵⁾や大戸¹⁶⁾の方法に準じ、盲腸結紮穿刺による腹膜炎を作製して敗血症モデルとした。一方、同様の麻酔法で単開腹を行ったものを単開腹モデルとした。

モデル作製と同時に、Steiger ら¹⁷⁾や草島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 96 時間持続点滴を行った。点滴施行中は、絶飲絶食状態とした (図 1)。

III. 輸液の組成と実験群の設定 (表 1)

実験群は、敗血症作製の有無と輸液組成により、以下の 5 群に分けた。

1. A 群 (対照群): 単開腹モデルにアミノ酸を含まない輸液を行った群。
2. B-I 群: 敗血症モデルに、アミノ酸を含まない輸液を行った群。
3. B-II 群: 敗血症モデルに FAO/WHO 基準¹⁹⁾ (1965) にもとづく市販のアミノ酸輸液モリブロン®

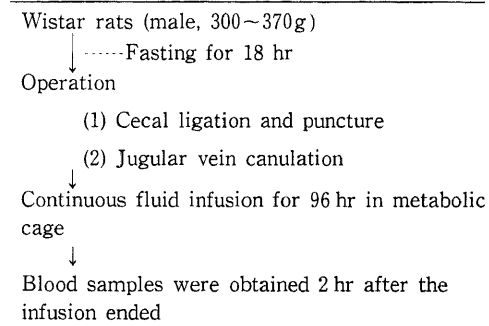


Fig. 1. Experimental protocol.

Table 1. Amino acid compositions of the solutions used in experimental groups

		Group				
		A & B-I	B-II	B-III	B-IV	
Amino acid concentration (mg/dl)	Essential amino acids	L-isoleucine	—	98	215	840
		L-leucine	—	219	220	820
		lysine	—	192	92	—
		L-methionine	—	61	15	—
		L-phenylalanine	—	164	7	—
		L-threonine	—	114	70	—
		L-tryptophan	—	23	16	—
		L-valine	—	79	208	791
	Non-essential amino acids	L-alanine	—	109	196	—
		L-arginine	—	174	214	—
		L-aspartic acid	—	67	5	—
		L-cysteine-HCl-H ₂ O	—	25	5	—
		L-glutamic acid	—	114	—	—
		L-histidine	—	142	72	—
		L-proline	—	58	124	—
		L-serine	—	39	61	—
L-tyrosine		—	6	14	—	
glycine	—	—	126	—		
BCAA/all amino acids (%)		0	21.2	38.7	100	
Total nitrogen concentration (mg/ml)		0	2.66	2.82	2.72	

Group A is a control group which received a simple laparotomy. Group B-I, B-II, B-III and B-IV are sepsis groups which received cecal ligation and puncture. Abbreviation: BCAA, branched chain amino acids (valine+isoleucine+leucine).

(森下製薬, BCAA 配合比 21.2%) を投与した群。

4. B-III群: 敗血症モデルに, アミノ酸輸液 THF[®]

(森下製薬, BCAA 配合比 38.7%) を投与した群。

5. B-IV群: 敗血症モデルに, BCAA のみを含むアミノ酸輸液 (金沢大学医学部附属病院薬剤部調整, BCAA 配合比 100%) を投与した群。

B-II, B-III, B-IV群のアミノ酸輸液中の総窒素濃度は, それぞれ, 2.66, 2.82, 2.72 mg/dl とほぼ等しくなるように調整し, すべての群の輸液には, グルコースを 15% となるように配合した。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, 投与カロリーは 150 Cal/kg/24 hr と一定とした。従って, アミノ酸輸液群である B-II, B-III, B-IV 群の輸液中のカロリー対窒素比(カロリー/窒素量, 以下 Cal/N 比と略)は, それぞれ 225, 212, 220 とほぼ

等しいレベルにあった。

IV. 測定項目

1. 生存率

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

経過中の体重の増減を, モデル作製時の体重を 100% とした百分率で表示した。

4. 窒素平衡

24 時間毎に, 投与アミノ酸の窒素量と全尿中の窒素量の差として算出した。全尿中の窒素量は, Rappaport 変法²⁰⁾により測定した。

5. 血液生化学検査

輸液終了より 2 時間後に, Nembutal[®] 腹腔内注射

による麻酔下に開腹し、大動脈および総腸骨静脈より同時に採血し、以下の項目を測定した。ただし、血中アミノ酸の日内変動を考慮に入れ、採血は常に午後8時から午後9時の間に行った。

1) 血漿遊離アミノ酸濃度

アミノ酸自動分析法²¹⁾²²⁾により測定した。即ち、ヘパリン採血後、ただちに冷却遠心(3000 rpm, 15分間)を行い分離した0.5 mlの血漿を等量の5%ズルフォサリチル酸で除蛋白し、得られた上清をロータリーエバポレーターを用いて30~35°Cの水浴下に蒸発乾固し、pH 2.2のクエン酸緩衝液にて定溶し、アミノ酸分析計(アトー株式会社, MLC-703型)を用いて分析し、以下の17種のアミノ酸の濃度を測定した: Aspartic acid (Asp), Threonine (Thr), Serine (Ser), Glutamic acid (Glu), Proline (Pro), Glycine (Gly), Alanine (Ala), Cystine (Cys), Valine (Val), Methionine (Met), Isoleucine (Ile), Leucine (Leu), Tyrosine (Tyr), Phenylalanine (Phe), Lysine (Lys), Histidine (His), Arginine (Arg)。

アミノ酸測定は、大動脈血および総腸骨静脈血の両方について行い、各アミノ酸の動脈血濃度と静脈血濃度の差(総腸骨動静脈較差 iliac arteriovenous differences, 以下 AV-D と略)を算出し、ラット後肢末梢組織におけるアミノ酸の放出、あるいは取りこみの指標とした¹⁾²⁾²³⁾。

2) 血清総蛋白 (total protein, 以下 TP と略)

Biuret 法²⁴⁾で測定した。

3) 血清アルブミン (serum albumin, 以下 Alb と略)

BCG 法²⁵⁾で測定した。

4) 血糖

glucose oxidase 法²⁶⁾で測定した。測定は動脈血と静脈血の両方について行い、AV-D を算出し、ラット後肢末梢組織でのグルコース利用の指標とした¹⁾。

5) 血清インスリン値 (IRI)

二抗体法による radioimmunoassay²⁷⁾で測定した。

6) 血清脂質

総コレステロール (total cholesterol, 以下 Tch と略)、中性脂肪 (triglyceride, 以下 TG と略)、遊離脂肪酸 (free fatty acids, 以下 FFA と略) を酵素法²⁸⁾により測定した。なお、FFA については AV-D を算出し、後肢末梢組織よりの FFA 放出の指標とした¹⁾。

得られた値の統計的処理は、T 検定に従った。ただし、生存率については、 χ^2 検定を用いた。

成 績

I. 実験モデル作製後の経過

敗血症ラットは、モデル作製後、約12時間頃より次

第に不活発となり、浅い呼吸、立毛反射が認められた。以後、進行性に状態が増悪し、乏尿となり、24~48時間以内に死亡するものが見られ、剖検により、盲腸壊死、便臭のある混濁腹水、腸管の拡張など、汎発性腹膜炎の所見が認められた。

これに対し、モデル作製後24~48時間を境に呼吸状態が回復し行動が活発となり、利尿が得られて、96時間を経過しても生存するものが見られた。採血時の開腹所見では、少量の腹水を認めるものの、壊死に陥った盲腸は、周囲の腸・腸間膜・腹壁により被覆化され限局性の膿瘍を形成していた。

単開腹ラットでは、モデル作製後早期より呼吸や活動性は良好に保たれて十分な利尿が得られ、全例が生存した。採血時の開腹所見でも異常を認めなかった。

II. 生存率

モデル作製後96時間目の生存率は、B-I群(n=24)では66.6%であり、A群(n=16)の100%に比べ、有意な低値を示した。これに対し、アミノ酸輸液群では、B-II群(n=17)82.3%、B-III群(n=16)100%、B-IV群(n=14)92.8%であった。この結果、B-III群(BCAA 配合比38.7%)では、B-I群(アミノ酸非投与群)に比べ有意な高値を示し、アミノ酸投与による生存率の改善が得られた。しかし、B-II群とB-IV群では、B-I群と有意な差はなく、生存率は改善されな

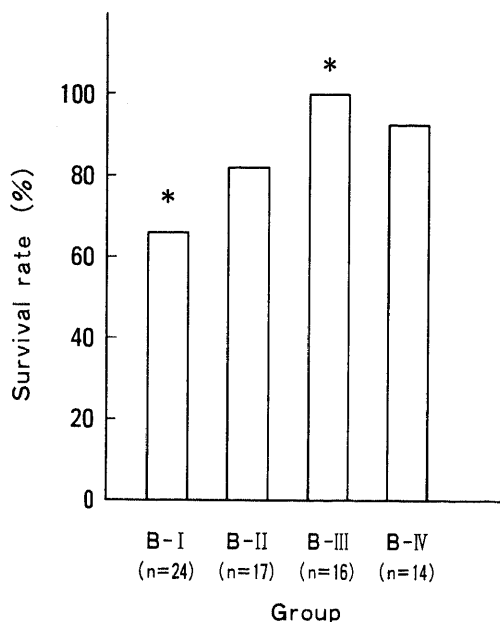


Fig. 2. Survival rate at 96 hr after operation in four sepsis groups. Four groups were respectively administered with one of the infusion solutions shown in table 1. *—*, $p < 0.05$.

かった (図 2)。

III. 尿量および水分出納

96 時間の総尿量および総水分出納は、いずれも、B-I 群と他の 4 群の間に有意な差を認めなかった。

IV. 体重変化率

輸液終了時の体重変化率は、A 群が $-6.89 \pm 0.35\%$ (mean \pm S. E. M., 以下同じ)、B-I 群が $-5.65 \pm 0.58\%$, B-II 群が $-3.48 \pm 0.76\%$, B-III 群が $-3.02 \pm 0.48\%$, B-IV 群が $-5.28 \pm 0.68\%$ であり、すべての群で体重減少を認めた。敗血症群のうちでは、B-III 群の体重減少は、B-I 群および B-IV 群に比べ有意に小さかった。これに対し、B-II 群の体重減少は B-I 群に比べ有意に小さかったが、B-IV 群に比べると小さいとは言えなかった。また、B-IV 群の体重減少は、B-I 群と比べても有意な差異を認めなかった。従って、アミノ酸投与群における体重減少は、B-III 群で最も小さく、B-IV 群で最も大きかった (図 3)。

V. 窒素平衡

96 時間の累積窒素平衡は、A 群が -652.4 ± 28.2 mg nitrogen (mean \pm S. E. M., 以下同じ)、B-I 群が -619.4 ± 33.0 , B-II 群が -397.2 ± 31.7 , B-III 群が -316.2 ± 31.6 , B-IV 群が -523.1 ± 23.7 と、すべての群で負の値をとった。敗血症群のうちでは、B-III 群が最

も 0 に近く良好な値を示し、B-I 群および B-IV 群に比べ有意に良好な値をとったが、B-II 群に比べると有意差を認めなかった。これに対し、B-IV 群は、B-I 群に比べ有意に良好であったが、B-II 群および B-III 群に比べると有意に不良であった (図 4)。

VI. 血液生化学検査

1. 動脈血中の血漿遊離アミノ酸濃度 (表 2)

B-I 群では、17 種のアミノ酸の総和 (以下、総アミノ酸と略) は 2129.5 ± 63.1 nmol/ml (mean \pm S. E. M., 以下同じ) であり、A 群の 1957.6 ± 35.2 に比べ有意な高値を示した。特に AAA (Phe, Tyr) の総和 (以下、総 AAA と略) は 103.0 ± 8.4 であり、A 群の 81.5 ± 4.5 に比べ有意な高値を示した。AAA のうちでは Tyr が有意な高値を示した。BCAA (Val, Ile, Leu) の総和 (以下、総 BCAA と略) は 212.3 ± 14.2 であり、A 群の 158.7 ± 11.1 に比べ有意な高値を示した。BCAA のうちでは、Val, Ile, Leu のすべてが有意な高値を示した。総 BCAA と総 AAA の比 (総 BCAA/総 AAA, 以下 BCAA/AAA 比と略) は 1.82 ± 0.06 (mean \pm S. E. M.) であり、A 群の 2.28 ± 0.09 (mean \pm S. E. M.) に比べ有意な低値を示した。その他、B-I 群では、A 群に比べ、糖原性アミノ酸である Glu, Lys, Arg が有意な高値を示した (図 5)。

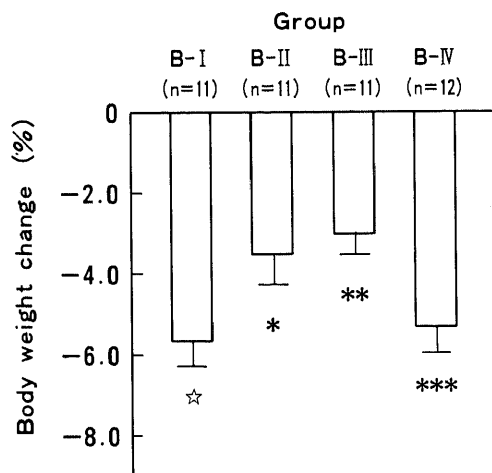


Fig. 3. Body weight change at 96 hr after operation in four sepsis groups.

Body weight change was defined as :

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

Abbreviation : B. W., body weight.

Each group represents the mean \pm S. E. M.

☆—* and **—***, $p < 0.05$; ☆—**
*, $p < 0.005$; ☆—*** and *—***, not
significant (n. s.).

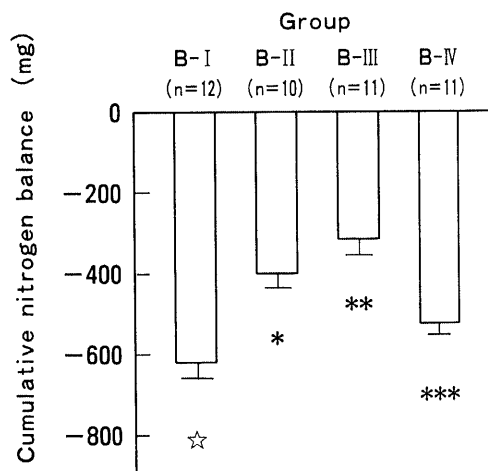


Fig. 4. Cumulative nitrogen balance during 96 hr after operation in four sepsis groups.

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

Each group represents the mean \pm S. E. M.

☆—*, ☆—** and **—***, $p < 0.001$; *—***, $p < 0.005$; ☆—***, $p < 0.05$; *—**, n. s.

Table 2. Arterial plasma amino acid concentration at 98 hr after operation in 5 experimental groups

	Arterial concentration (n mol/ml, mean \pm S.E.M.)				
	A (n=9)	B-I (n=10)	Group B-II (n=11)	B-III (n=9)	B-IV (n=9)
aspartic acid	4.20 \pm 0.58	5.53 \pm 0.43	4.16 \pm 0.38*	4.29 \pm 0.23*	5.82 \pm 0.47
threonine	553.8 \pm 37.0	550.5 \pm 14.3	512.8 \pm 14.1*	491.9 \pm 9.0 $\hat{\ast}$	573.8 \pm 10.3
serine	160.5 \pm 15.7	173.8 \pm 7.7	139.5 \pm 11.0*	142.4 \pm 7.1 $\hat{\ast}$	183.3 \pm 6.0
glutamic acid	66.4 \pm 3.0 $\hat{\ast}$	82.5 \pm 1.3	70.0 \pm 2.4 $\hat{\ast}$	81.3 \pm 2.9	90.3 \pm 4.4
proline	68.4 \pm 2.4	69.0 \pm 3.8	56.6 \pm 4.4	65.5 \pm 2.6	96.8 \pm 4.7 $\hat{\ast}$
glycine	236.8 \pm 8.8 $\hat{\ast}$	157.8 \pm 12.8	157.8 \pm 11.7	133.3 \pm 6.8	97.1 \pm 3.6 $\hat{\ast}$
alanine	215.8 \pm 13.8	233.0 \pm 16.8	219.7 \pm 11.6	204.3 \pm 10.9	355.0 \pm 10.8 $\hat{\ast}$
cystine	27.0 \pm 3.5	34.4 \pm 0.8	33.8 \pm 0.7	31.5 \pm 1.8	26.3 \pm 2.6*
valine	66.8 \pm 4.1 $\hat{\ast}$	92.2 \pm 6.3	96.3 \pm 4.5	127.1 \pm 4.5 $\hat{\ast}$	227.2 \pm 9.4 $\hat{\ast}$
methionine	28.7 \pm 0.8	27.5 \pm 1.0	30.0 \pm 1.8	25.9 \pm 1.6	35.3 \pm 0.6 $\hat{\ast}$
isoleucine	33.7 \pm 2.4 $\hat{\ast}$	48.9 \pm 3.0	53.8 \pm 1.9	50.6 \pm 2.5	72.9 \pm 2.8 $\hat{\ast}$
leucine	58.1 \pm 4.8*	74.2 \pm 5.0	88.8 \pm 3.1	74.7 \pm 3.9	122.5 \pm 5.4 $\hat{\ast}$
tyrosine	24.0 \pm 1.1 $\hat{\ast}$	44.4 \pm 2.6	43.1 \pm 0.7	23.7 \pm 3.0 $\hat{\ast}$	30.9 \pm 1.0 $\hat{\ast}$
phenylalanine	54.5 \pm 3.5	61.3 \pm 7.2	46.8 \pm 2.6	45.9 \pm 4.0	58.5 \pm 1.1
lysine	184.7 \pm 14.1 $\hat{\ast}$	289.9 \pm 16.5	265.9 \pm 8.2	203.2 \pm 18.4 $\hat{\ast}$	242.7 \pm 11.5*
histidine	73.9 \pm 5.8	65.4 \pm 1.8	59.9 \pm 1.4*	59.4 \pm 1.6*	60.1 \pm 0.8*
arginine	57.2 \pm 2.1 $\hat{\ast}$	71.5 \pm 1.3	71.5 \pm 2.7	72.8 \pm 2.7	90.2 \pm 2.2 $\hat{\ast}$
BCAA	158.7 \pm 11.1*	212.3 \pm 14.2	244.0 \pm 7.9	235.2 \pm 8.5	411.7 \pm 12.3 $\hat{\ast}$
AAA	81.5 \pm 4.5*	103.0 \pm 8.4	93.2 \pm 2.6	70.6 \pm 5.9 $\hat{\ast}$	88.7 \pm 1.7
EAA	1176.2 \pm 25.7	1223.1 \pm 26.9	1232.4 \pm 23.9	1140.6 \pm 31.9	1552.1 \pm 35.9 $\hat{\ast}$
NEAA	809.1 \pm 17.6	862.6 \pm 41.8	683.1 \pm 18.2	707.5 \pm 29.3*	886.6 \pm 26.9 $\hat{\ast}$
Total amino acids	1957.6 \pm 35.2*	2129.5 \pm 63.1	1989.3 \pm 37.9	1808.2 \pm 48.5 $\hat{\ast}$	2412.8 \pm 62.8 $\hat{\ast}$

Abbreviations: BCAA, branched chain amino acids (valine + isoleucine + leucine); AAA, aromatic amino acids (phenylalanine + tyrosine); EAA, essential amino acids; NEAA, nonessential amino acids.

*, **, $\hat{\ast}$ and $\hat{\ast}$; significantly different from group B-I; *, p<0.05; **, p<0.01; $\hat{\ast}$, p<0.005; $\hat{\ast}$, p<0.001.

次に、アミノ酸輸液群の成績をB-I群と比較した。B-III群 (BCAA 配合比 38.7%) では、総アミノ酸は 1808.2 \pm 48.5 と、B-I群に比べ有意な低値を示し、A群のレベルまで下降していた。総AAAも 70.6 \pm 5.9 と有意な低値を示し、A群のレベルまで下降していた。AAAのうちではTyrの低値が有意であった。BCAAのうちではValのみが有意な高値を示したが、Ile, Leu, および総BCAAは有意な差異を認めなかった。BCAA/AAA比は 3.04 \pm 0.21 (mean \pm S.E.M.)であり、B-I群に比べ有意な高値をとり、A群のレベルを軽度で越えていた (図6, 図7)。

これに対し、B-II群 (BCAA 配合比 21.2%) では、総アミノ酸、総AAAおよびTyrはB-I群と有意な差異を認めなかった。Val, Ile, Leu および総BCAAも有意な差異を認めなかった。

B-IV群 (BCAA 配合比 100%) では、総アミノ酸は 2412.8 \pm 62.8 とB-I群に比べてさらに有意な高値を示した。これはVal, Ile, Leu, Ala, Pro, Met, Argの有意な高値によるものであった。総AAAは、B-I群と有意な差異を認めなかった。ただし、Tyrは有意な低値を示したものの、A群に比べ依然として高値にあった。BCAA/AAA比は 4.41 \pm 0.20 (mean \pm S.E.

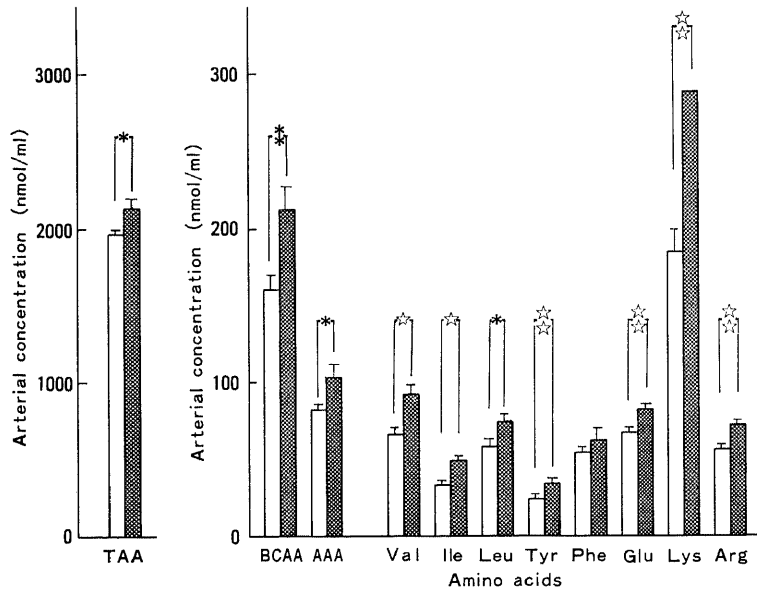


Fig. 5. Arterial plasma amino acid concentration at 98 hr after operation in groups A and B-I. Symbols : , group A (control group received infusion without amino acid solution) ; , group B-I (sepsis group received infusion without amino acid solution). Abbreviations : TAA, total amino acids ; BCAA, branched chain amino acids ; AAA, aromatic amino acids ; Val, valine ; Ile, isoleucine ; Leu, leucine ; Tyr, tyrosine ; Phe, phenylalanine ; Glu, glutamic acid ; Lys, lysine ; Arg, arginine. Each value represents the mean \pm S. E. M. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ☆, $p < 0.005$; ☆☆, $p < 0.001$.

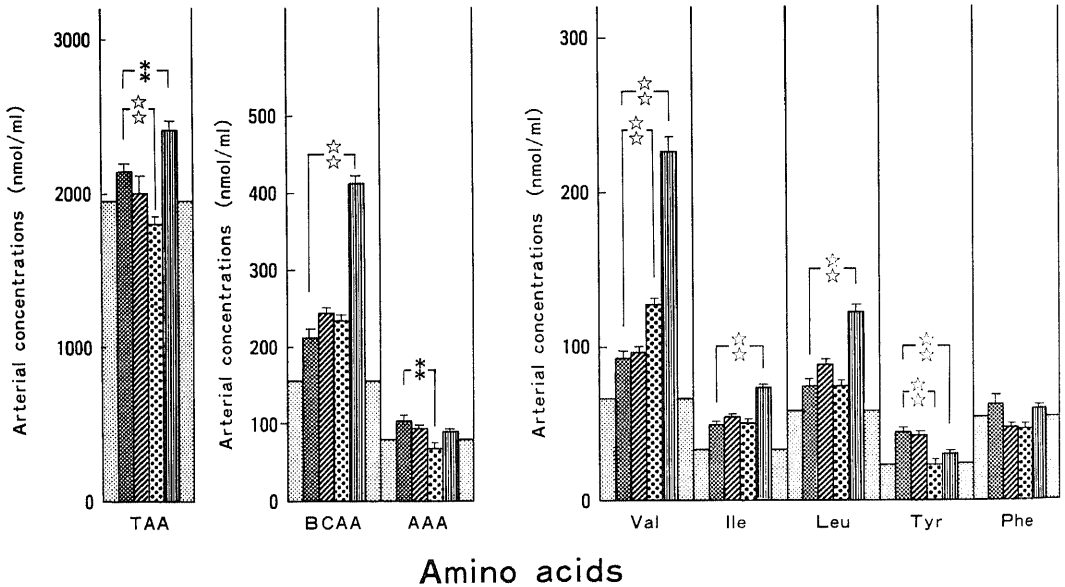


Fig. 6. Arterial amino acid concentration at 98 hr after operation in four sepsis groups. Symbols : , group B-I ; , group B-II ; , group B-III ; , group B-IV ; , group A. Abbreviations are same as in Fig. 5. Each value represents the mean \pm S. E. M. *, $p < 0.01$; ☆, $p < 0.001$.

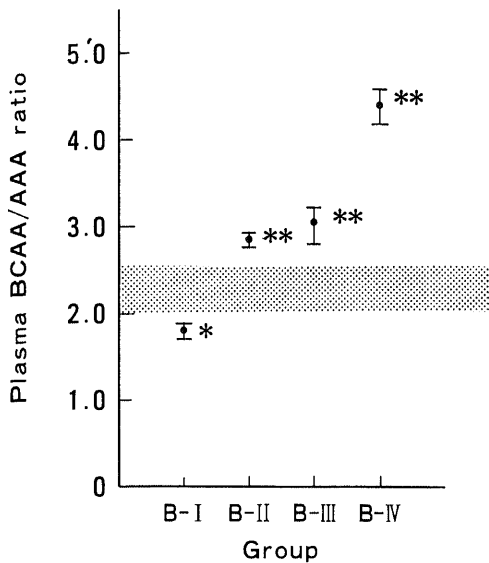


Fig. 7. Plasma BCAA/AAA ratio in four sepsis groups.

Abbreviations : BCAA, branched chain amino acids (valine+isoleucine+leucine) ; AAA, aromatic amino acids (phenylalanine+tyrosine).
BCAA/AAA ratio was defined as :
$$\frac{\text{the total of BCAA concentration}}{\text{the total of AAA concentration}}$$

Each group represents the mean \pm S. E. M.

Stippled area is the range of group A.

*—**, $p < 0.001$.

M.)であり有意な高値を示したが、A群に比べると約2倍の高値をとり偏倚が強くなる傾向にあった(図6, 図7)。

2. 血漿遊離アミノ酸のAV-D(表3)

B-I群では、総アミノ酸のAV-Dが -323.3 ± 71.7 nmol/ml (mean \pm S. E. M., 以下同じ)と、A群の -53.2 ± 46.0 に比べ負の方向に有意に拡大し、後肢末梢組織よりのアミノ酸放出の増大を認めた。特に、9種の必須アミノ酸 Thr, Val, Met, Ile, Leu, Phe, Lys, His, Argの総和(以下、総必須アミノ酸と略)のAV-Dは -174.3 ± 35.2 と、A群の -32.4 ± 21.8 に比べ有意に拡大していた。また、総AAAのAV-Dは -14.3 ± 3.3 であり、A群の -2.77 ± 2.60 に比べ有意に拡大しており、PheおよびTyr自体のAV-Dの拡大も有意であった。BCAAのAV-Dも拡大する傾向を示し、特にIle, LeuのAV-Dの拡大は有意であった。その他、糖原性アミノ酸であるThr, Ser, ArgのAV-Dが有意に拡大していた(図8)。

次に、アミノ酸輸液群の成績を、B-I群と比較検討した。BCAA配合比100%のB-IV群では、総アミノ酸

のAV-Dは -125.2 ± 58.5 であり、B-I群に比べ較差の縮小が有意であり、末梢組織よりのアミノ酸放出の減少が認められた。なかでも、総必須アミノ酸のAV-Dは -56.8 ± 40.9 であり、有意な縮小を認め、A群のレベルに近づいた。また、総AAAのAV-Dも -4.65 ± 2.30 と有意な縮小を認め、なかでもPheのAV-Dの縮小が有意であった。そのほか、BCAAではLeu, Val, 糖原性アミノ酸ではThr, Ser, LysのAV-Dの縮小が有意であった。

これに対し、BCAA配合比の比較的低いB-II群およびB-III群では、総アミノ酸、総必須アミノ酸、および、総AAAのAV-Dは、B-I群に比べて有意な縮小を認めず、末梢組織よりのアミノ酸放出の減少はみられなかった(図9)。

3. 血清総蛋白

B-I群では 4.16 ± 0.08 g/dl (mean \pm S. E. M., 以下同じ)であり、A群の 4.88 ± 0.08 に比べ有意に低く、低蛋白血症が認められた。アミノ酸輸液群では、B-II群が 4.54 ± 0.05 , B-III群が 4.70 ± 0.06 , B-IV群が 4.46 ± 0.04 であり、3群ともB-I群に比べ有意な高値を示していた。このうち、B-III群が最も高値をとる傾向にあり、特にB-IV群に比べ有意な高値を示した(図10a)。

4. 血清アルブミン

B-I群では 1.32 ± 0.07 g/dl (mean \pm S. E. M., 以下同じ)であり、A群の 1.77 ± 0.04 に比べ有意な低値を示し、低アルブミン血症が認められた。アミノ酸輸液群では、B-II群が 1.60 ± 0.02 , B-III群が 1.54 ± 0.04 , B-IV群が 1.58 ± 0.02 であり、3群ともB-I群に比べ有意な高値をとっていたが、3群の間には有意差を認めなかった(図10b)。

5. 血糖値

動脈血中の血糖値は、B-I群では 117.2 ± 7.7 mg/dl (mean \pm S. E. M., 以下同じ)であり、A群の 154.3 ± 6.2 に比べ有意な低値を示した。アミノ酸輸液群のうちでは、BCAA配合比100%のB-IV群のみが 149.2 ± 6.7 と、B-I群に比べ有意な高値を示しA群のレベルに近づいていた。しかし、BCAA配合比の比較的低いB-II群およびB-III群では、B-I群に比べ差異を認めなかった(図11a)。

血糖値のAV-Dは、B-I群ではA群に比べ有意差なく、末梢組織における糖のとりこみに差異を認めなかった。アミノ酸輸液群では、3群とも、B-I群に比べ有意差を認めず、敗血症下の末梢組織での糖とりこみは、アミノ酸投与により影響を受けていなかった(図11b)。

6. IRI

Table 3. Iliac arteriovenous differences of plasma amino acid concentrations at 98 hr after operation in 5 experimental groups.

Amino acids	Iliac arteriovenous differences of plasma free amino acid concentration (n mol/ml, mean \pm S.E.M.)				
	A (n=9)	B- I (n=10)	Group B- II (n=11)	B- III (n=9)	B- IV (n=9)
aspartic acid	-0.072 \pm 0.790	+ 0.94 \pm 0.68	- 0.12 \pm 0.34	- 0.003 \pm 0.365	- 1.62 \pm 0.48*
threonine	-18.5 \pm 10.3*	- 76.1 \pm 18.9	- 70.2 \pm 16.6	- 41.9 \pm 9.1	- 18.7 \pm 17.2*
serine	-10.7 \pm 9.2 [☆]	- 36.3 \pm 7.4	- 9.75 \pm 11.50	- 7.04 \pm 3.70 [☆]	- 18.3 \pm 3.2*
glutamic acid	+6.52 \pm 4.56	+ 17.6 \pm 3.9	+ 13.0 \pm 3.7	+ 12.5 \pm 1.9	+ 14.3 \pm 3.1
proline	-7.18 \pm 2.05	- 14.1 \pm 3.2	- 4.26 \pm 1.67*	- 11.7 \pm 1.4	- 5.52 \pm 2.84
glycine	-40.4 \pm 6.2	- 33.7 \pm 8.8	- 38.1 \pm 5.3	- 35.3 \pm 3.6	- 22.3 \pm 2.9
alanine	-32.8 \pm 9.6	- 42.3 \pm 10.6	- 42.9 \pm 6.8	- 42.4 \pm 6.1	- 34.8 \pm 8.5
cystine	+9.91 \pm 5.06	+ 1.68 \pm 1.95	+ 1.78 \pm 1.96	+ 0.82 \pm 0.65	- 0.11 \pm 1.35
valine	-2.00 \pm 1.99	- 7.08 \pm 2.10	+ 0.43 \pm 2.81*	- 5.2 \pm 2.7	+ 4.8 \pm 4.45*
methionine	-4.25 \pm 1.82	- 5.60 \pm 1.15	- 4.36 \pm 1.39	- 3.25 \pm 0.81	- 4.63 \pm 1.30
isoleucine	-1.73 \pm 1.20*	- 5.14 \pm 1.02	- 1.16 \pm 1.63	- 1.16 \pm 1.24*	- 2.23 \pm 1.40
leucine	-1.53 \pm 1.67 [☆]	- 11.1 \pm 2.2	- 1.75 \pm 2.80*	- 3.88 \pm 1.85*	- 3.72 \pm 2.09*
tyrosine	-1.23 \pm 0.94*	- 5.06 \pm 1.10	- 3.80 \pm 1.94	- 3.56 \pm 0.56	- 3.22 \pm 0.94
phenylalanine	-0.74 \pm 1.99*	- 8.58 \pm 2.58	- 5.82 \pm 3.10	- 12.0 \pm 5.2	- 1.66 \pm 1.41*
lysine	-1.92 \pm 4.10	- 14.4 \pm 6.2	- 24.0 \pm 7.2	+ 2.23 \pm 4.62	+ 1.17 \pm 7.55*
histidine	-2.56 \pm 0.83	- 4.59 \pm 2.16	- 2.47 \pm 1.11	- 4.81 \pm 1.09	- 1.31 \pm 0.89
arginine	-5.56 \pm 2.09*	- 15.4 \pm 2.4	- 7.25 \pm 2.51*	- 9.95 \pm 2.42	- 10.0 \pm 2.1
BCAA	-5.26 \pm 4.62	- 18.9 \pm 4.9	- 4.90 \pm 6.00	- 7.87 \pm 5.70	+ 2.45 \pm 7.60
AAA	-2.77 \pm 2.60*	- 14.3 \pm 3.3	- 11.2 \pm 4.4	- 9.40 \pm 5.60	- 4.56 \pm 2.30*
EAA	-32.4 \pm 21.8 [☆]	-174.3 \pm 35.2	-107.9 \pm 26.1	-113.4 \pm 21.0	- 56.8 \pm 40.9*
NEAA	-71.3 \pm 24.6	-116.6 \pm 25.0	- 78.9 \pm 17.3	- 92.0 \pm 16.2	- 63.6 \pm 17.2
Total amino acids	-53.2 \pm 46.0*	-323.3 \pm 71.7	-181.0 \pm 44.9	-213.1 \pm 43.8	-125.2 \pm 58.5*

Iliac arteriovenous differences were defined as: (iliac arterial concentration - ilioc venous concentration) of each amino acid. Abbreviations are same as in Table 2.

*, **, [☆] and ^{☆☆}; significantly different from group B- I; *, p<0.05; **, p<0.01; [☆], p<0.005; ^{☆☆}, p<0.001.

B- I群では46.5 \pm 6.9 μ U/ml(mean \pm S. E. M., 以下同じ)であり, A群の27.5 \pm 7.9に比べ高値をとったが, 有意差は認められなかった. アミノ酸輸液群のうちでは, BCAA配合比の最も低いB- II群が26.7 \pm 2.7と, B- I群に比べ有意な低値を示したが, B- III群およびB- IV群ではB- I群と差異を認めなかった(図11c).

7. 血清脂質

Tchは, B- I群では45.0 \pm 2.7 mg/dl(mean \pm S. E. M., 以下同じ)であり, A群の31.7 \pm 1.8に比べ有意な高値を示した. アミノ酸輸液群のうちでは, B- III群

が37.2 \pm 1.1と, B- I群に比べ有意な低値を示し, A群のレベルに近づいていた. しかし, B- II群およびB- IV群ではB- I群と差異を認めなかった(図12a).

TGは, B- I群では68.6 \pm 5.0 mg/dl(mean \pm S. E. M., 以下同じ)であり, A群の26.5 \pm 2.9に比べ有意な高値を示した. アミノ酸輸液群のうちでは, B- II群が44.7 \pm 2.8, B- III群が48.9 \pm 2.6であり, 両群はB- I群に比べ有意な低値を示したが, A群に比べると依然として高値をとっていた. 一方, B- IV群ではB- I群と差異を認めなかった(図12b).

FFAは, B- I群では0.28 \pm 0.02 mEq/l(mean \pm S.

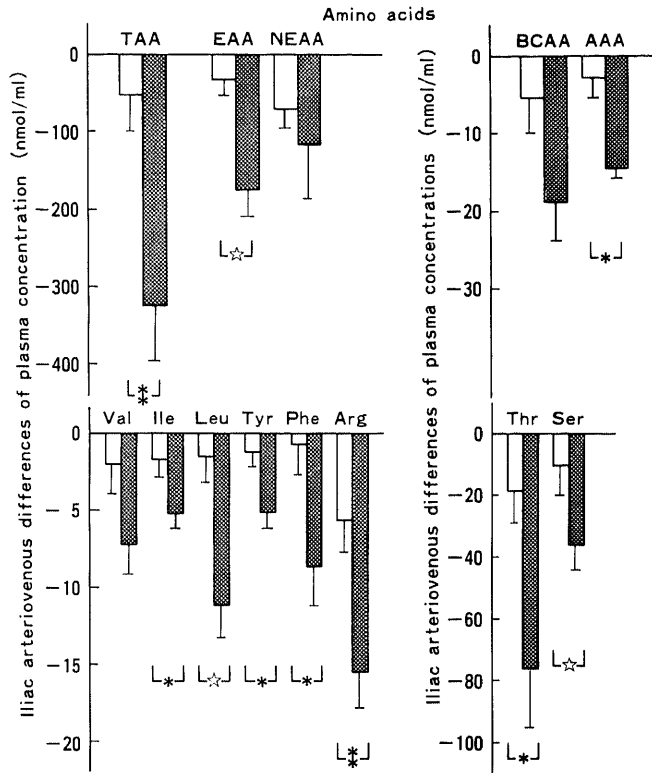


Fig. 8. Iliac arteriovenous differences of plasma amino acid concentrations at 98 hr after operation in groups A and B-I.

Symbols : [□], group A (n=9) ; [■], group B-I (n=10).

Abbreviations : Thr, threonine ; Ser, serine ; the others are same as in Fig. 5. Each value represents the mean ± S. E. M. * , p < 0.05 ; * , p < 0.01 ; ☆ , p < 0.005.

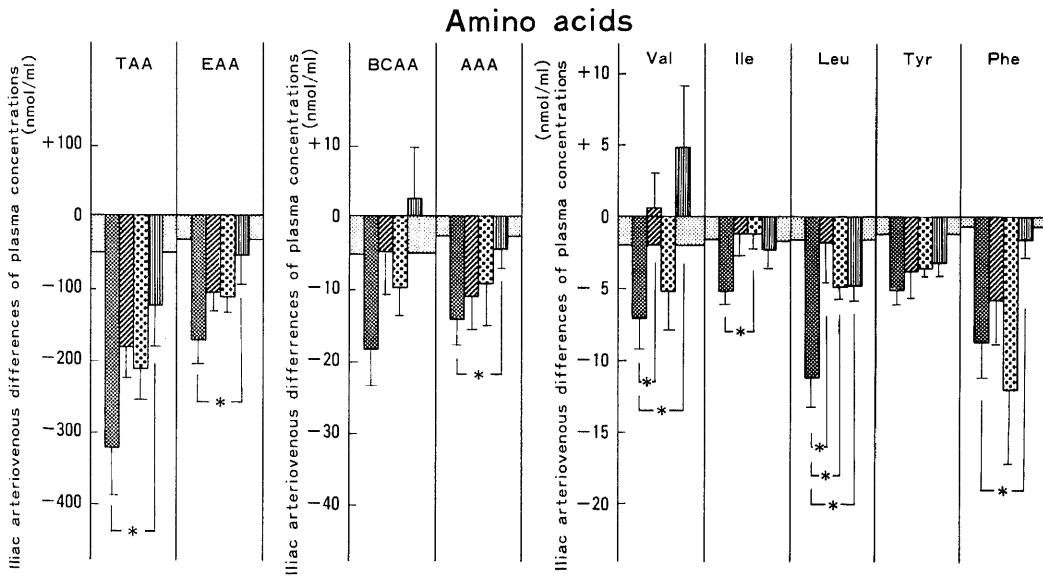


Fig. 9. Arteriovenous differences of plasma amino acid concentrations at 98 hr after operation in four sepsis groups.

Symbols and abbreviations are the same as in Figs. 5 and 6. Each value represents the mean ± S. E. M. * , p < 0.05.

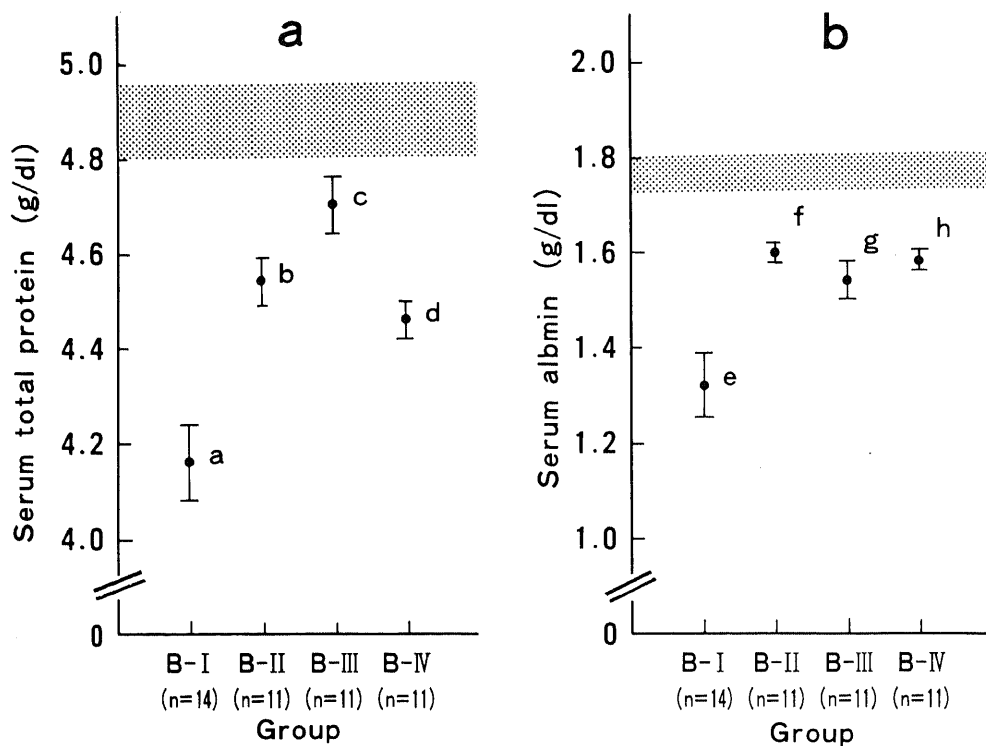


Fig. 10. Serum total protein (Fig. 10a) and serum albumin (Fig. 10b) at 98 hr after operation in four sepsis groups.

Each group represents the mean \pm S. E. M.

Stippled area is the level in group A,

a-c, $p < 0.001$; a-b, e-f and e-g, $p < 0.005$; a-d, c-d and e-h, $p < 0.01$.

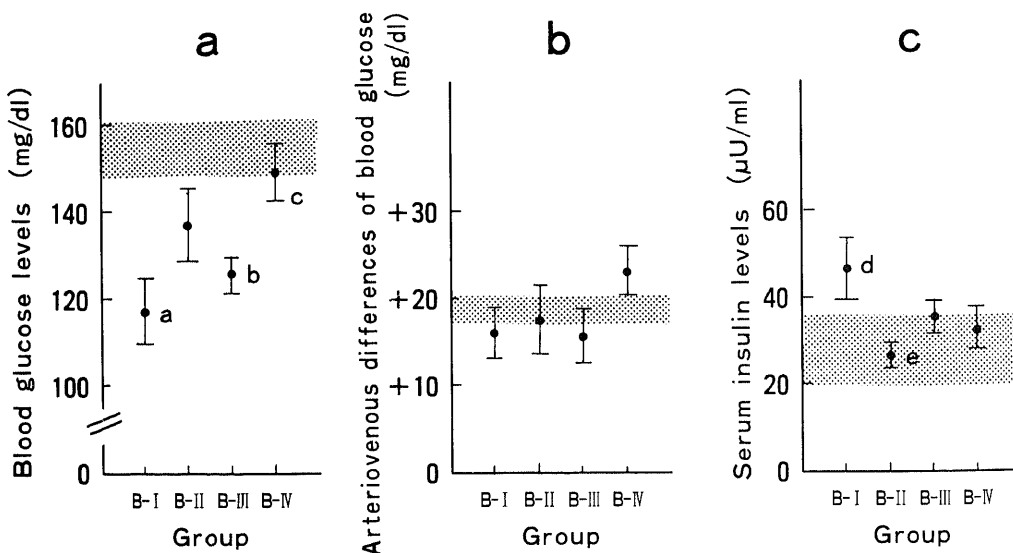


Fig. 11. The levels of blood glucose (Fig. 11a), their arteriovenous differences (Fig. 11b), and serum insulin (Fig. 11c) at 98 hr after operation in four sepsis groups.

Stippled area is the range in group A. Each group represents the mean \pm S. E. M. (n = 11).

b-c and d-e, $p < 0.05$; a-c, $p < 0.01$.

Other data were not statistically significant from each other.

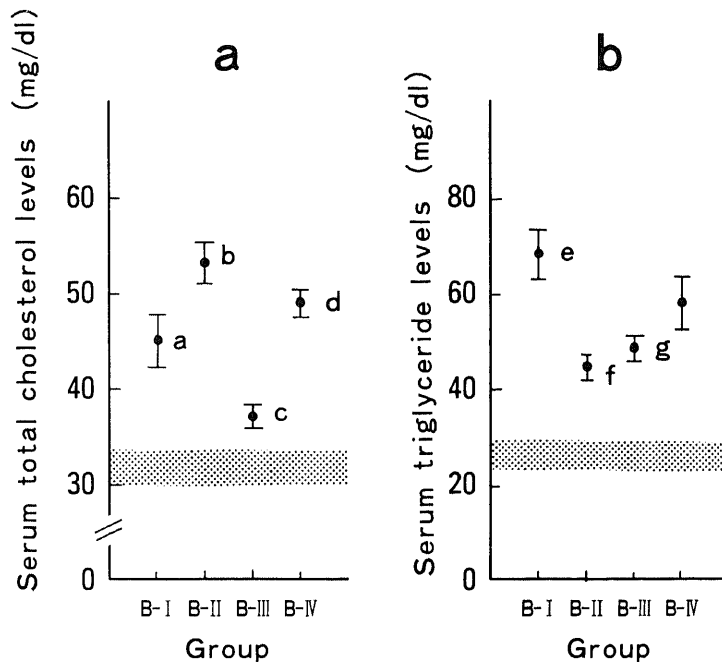


Fig. 12. Levels of serum total cholesterol (Fig. 12a) and triglyceride (Fig. 12b) at 98 hr after operation in four sepsis groups. Stippled area is the level in group A. Each group represents the mean \pm S. E. M. (n=11).
a-c, $p < 0.05$; e-g, $p < 0.005$; b-c, c-d and e-f, $p < 0.001$.

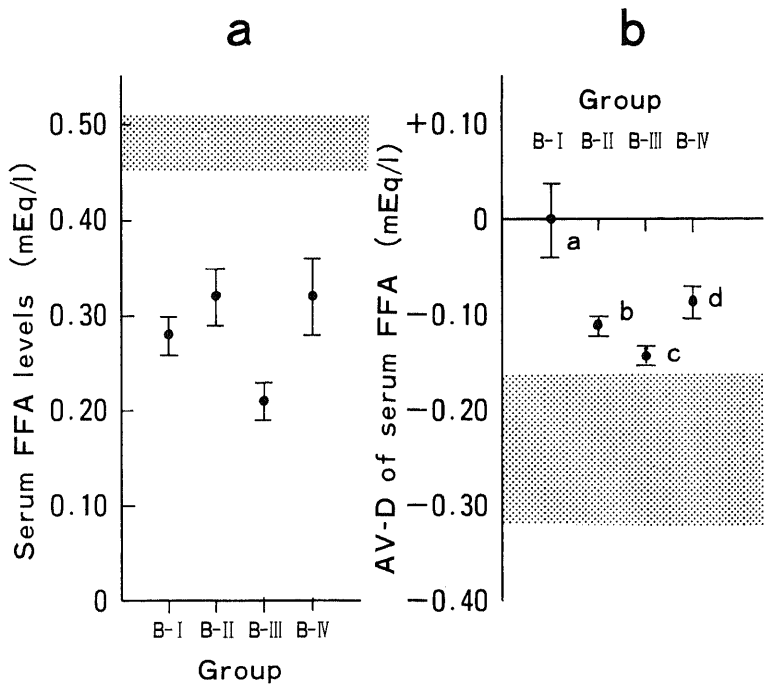


Fig. 13. Serum FFA levels (Fig. 13a) and their iliac arteriovenous differences (Fig. 13b) at 98 hr after operation in four sepsis groups.
Abbreviations: FFA, free fatty acid; AV-D, iliac arteriovenous differences. Stippled area is the level in group A. Each group represents the mean \pm S. E. M. (n=11).
a-d, $p < 0.05$; a-b, $p < 0.005$; a-c, $p < 0.001$.

E. M., 以下同じ)であり, A 群の 0.48 ± 0.03 に比べ有意な低値を示した。アミノ酸輸液群では, 3 群とも B-I 群に比べ差異を認めず, A 群に比べ低値のままであった (図 13 a)。

FFA の AV-D は, B-I 群では -0.001 ± 0.029 mEq/l (mean \pm S. E. M., 以下同じ)であり, A 群の -0.24 ± 0.08 に比べ有意な較差の縮小を示し, 末梢組織よりの FFA の放出がほぼ停止していた。アミノ酸輸液群では, B-II 群が -0.11 ± 0.01 , B-III 群が -0.14 ± 0.01 , B-IV 群が -0.085 ± 0.017 であり, 3 群ともすべて, B-I 群に比べ較差が負の方向へ有意に拡大しており, 末梢組織よりの FFA の放出が再開していたが, 依然として A 群のレベルには達していなかった (図 13 b)。

考 察

敗血症は, 血液中に病原細菌あるいはその毒素が存在するために生じる病態であり, 肝・肺・心・腎・中枢神経系など全身の諸臓器に重篤な障害をもたらすが, その病態の根底には, 細胞レベルでの複雑な代謝変動が存在することが認識されてきた⁹⁾¹⁰⁾。また, 敗血症は原疾患あるいは合併症のために長期間にわたり経口摂取のできない低栄養状態の患者に発生することが多く, 血中の補体の低下や白血球貪食能の低下など生体の感染防御能の低下と低栄養状態とが密接に関係することが明らかとなってきた⁹⁾。従って, 敗血症の治療に際しては代謝・栄養面からの approach が不可欠であるが, 敗血症の代謝動態の詳細については未だ不明の点が多いため, 実際の代謝・栄養管理に難渋する場合が多い。

これまでの知見を総合すると, 敗血症ではエネルギー需要が増大しているにもかかわらず, エネルギー基質の供給が不足しているため, その治療の際にはエネルギー基質を十分に投与する必要があることが確認されつつある。特に, 糖代謝に関する多くの研究より, 敗血症では肝における糖新生に比べ末梢組織での糖消費が増大し, 糖の供給が不足した状態にあることから, カロリー源として分量の糖質を投与することの意義が強調されている¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²⁹⁾。

一方, 蛋白・アミノ酸代謝に関する研究によると, 敗血症下の生体は, 主に, 末梢の骨格筋蛋白を崩壊させることにより生命維持に必要なエネルギーを得ている²⁹⁾ため, 単純な飢餓状態に比べて窒素喪失が著しく増大しており, 窒素平衡を正に保つためのアミノ酸窒素の必要量が増大している⁹⁾¹⁰⁾。また, 筋蛋白崩壊の結果生じたアミノ酸は血中に動員され中枢諸臓器に運ばれ, 免疫学的防御, 創傷治癒, あるいは, 機能維持に

不可欠な構造蛋白や機能蛋白に再合成される。以上より, 敗血症の治療には, 分量のアミノ酸の投与が必要であることは当然, 想定されるにもかかわらず, 現時点では, アミノ酸輸液についての質的検討は十分に行われておらず, 今後の課題と考えられている。

そこで, 著者は, BCAA が手術侵襲後, 外傷, 敗血症など生体の異化の亢進した状況下で投与された場合に特異的な蛋白節約効果を発揮するという最近の報告^{2)14)~16)}に着目し, ラットの敗血症モデルに対し BCAA 配合比など組成の異なるアミノ酸輸液を行い, その効果を比較検討することにより, 敗血症下での適正なアミノ酸輸液の組成に関し考察を加えた。

実験モデルとしては, 盲腸結紮穿刺による敗血症を作成し, 輸液施行のために上大静脈にカテーテルを留置したものをを用いた。この盲腸結紮穿刺による敗血症モデルは, 従来しばしば用いられてきたエンドトキシンの静注や腹腔内投与, 糞便の腹腔内注入, あるいは生菌の腹腔内注入による敗血症モデルに比べ, より臨床に近い病態を呈するとされる³⁰⁾。平澤³⁰⁾らや大戸¹⁶⁾によると, 盲腸結紮穿刺による腹膜炎作成後, 約 6~8 時間で血液および腹腔内滲出液の細菌培養が陽性となり, 時間の経過とともに汎発性腹膜炎へ移行し, 放置しておいた場合には, ほぼ全例が 48 時間以内に死亡するとされる。これに対し, 著者の実験では, B-I 群の成績で見られたように, 高張糖質輸液を行うことにより 66.6%の敗血症ラットが汎発性腹膜炎へ進展することなく限局性膿瘍の状態で生存しえた。これは, 敗血症発症早期より投与された高張糖液が生体にエネルギーを供給し, 諸臓器の機能, 循環動態および免疫学的防御能に好影響を及ぼすこと⁷⁾¹¹⁾により, 感染の重篤化を阻止しえたためと推論される。

まず, 糖質のみの輸液を受けた敗血症ラット (B-I 群)の血漿遊離アミノ酸濃度およびその AV-D を, 単開腹ラット (A 群)と比較し検討すると, 敗血症ラットでは動脈血中のアミノ酸総濃度が上昇し, 特に BCAA, AAA, および Glu, Lys, Arg の上昇が有意であり, 血中 BCAA/AAA 比が有意に低下するという敗血症特有のアミノグラムが認められた。また, 総アミノ酸の AV-D は負の方向に有意に増大し, 特に AAA, および BCAA のうちの Ile, Leu, その他 Thr, Ser, Arg の糖原性アミノ酸の AV-D の増大が有意であった。これは, 敗血症における筋蛋白崩壊にもとづくアミノ酸放出の増大を意味するもので, 従来の報告⁴⁾⁵⁾と矛盾しない。しかし, 高張糖液によるカロリー補給だけでは, 末梢組織よりのアミノ酸放出が減少しないことをも意味しており, 敗血症下の生体でのエネルギーおよびアミノ酸の需要の大きさ, 複雑さを示唆

している。

従来、敗血症で見られる血中アミノグラムとしては、BCAAの低下、AAAや含硫アミノ酸あるいは糖原性アミノ酸の高値が報告されている²⁾³⁾⁵⁾⁸⁾¹¹⁾³¹⁾³²⁾。その原因としては、筋でのBCAAの酸化が特異的に亢進していること²⁾⁵⁾⁸⁾、末梢組織よりのAAA、含硫アミノ酸および糖原性アミノ酸の放出が増大していること⁷⁾³¹⁾、および、敗血症早期より生じる肝循環障害や肝細胞障害によりAAAや含硫アミノ酸の代謝処理能が障害されていること²⁾³⁾⁵⁾などが指摘されている。また、このようなアミノ酸パターンの変動は、敗血症の重症度や病期により修飾されると言われ、Freundら³¹⁾は、AAAや含硫アミノ酸の血中濃度の上昇や末梢組織よりの放出の増加は、敗血症の早期より出現し、代謝面での重症度の指標になると述べている。さらに、このような敗血症下の血中アミノ酸の変動は、結果的に、内臓領域に需要とかけ離れたアンバランスなアミノ酸を供給することにより悪影響を及ぼす^{6)~8)}と言われている。著者の実験でも、敗血症ラットでは、従来の報告と同様、AAAの血中高値と末梢組織よりの放出の増加が認められ、さらに、肝実質障害の指標として重要視されるBCAA/AAA比の低下³³⁾も認められた。しかし、従来の報告とは異なり、BCAAは血中高値を示し、末梢組織より放出される傾向にあった。このBCAAの血中高値と放出の増加に対する説明は、必ずしも容易ではないが、望月¹⁴⁾が述べているように、高張糖液によるカロリー補給により末梢組織のエネルギー需要がある程度満たされてBCAA酸化が節約された結果、BCAAの放出が増加して血中レベルの上昇をきたしたものと推論される。いずれにしても、BCAAは侵襲時に末梢組織から動員され中枢組織へ運ばれて糖や蛋白の合成に利用されるアミノ酸のうちで最も重要なものと言われている⁷⁾⁹⁾³⁴⁾ことより、BCAAの血中濃度の上昇は敗血症下の生体に対して好影響を及ぼすものと考えられる。

次に、血糖値に関しては、敗血症ラットは単開腹ラットに比べて有意に低値をとった。これは、末梢組織における糖利用の指標となる血糖のAV-Dが両群間で有意差を認めなかったことを考え合わせると、糖の供給が不足した状態にあることを意味している。その原因としては、従来、報告されているように、敗血症での肝における糖新生の障害やグリコーゲンの涸渇が³⁷⁾³⁵⁾³⁶⁾示唆される。血中脂質に関しては、敗血症ラットでは、単開腹ラットに比べてTchおよびTGが有意な高値を示したが、FFAは逆に有意な低値をとり、FFAの末梢組織よりの放出はほぼ停止していた。これら一連の結果は、敗血症下では組織や血中でのTGの

分解の障害や脂肪組織よりのFFA動員の低下が認められ、脂肪利用が低下しているという従来の報告¹⁾³⁾⁷⁾³⁷⁾と矛盾せず、本実験でみられた高インスリン血症が何らかの影響を及ぼしているものと考えられる。

次に、以上の糖質のみの輸液を受けた敗血症ラットの成績を対照として、BCAA配合比など組成の異なるアミノ酸輸液を行った敗血症ラットの成績を比較検討した。

B-II群で使用されたアミノ酸輸液モリブロン[®]は、FAO/WHO基準にもとづく組成を有し³⁸⁾、現在広く臨床で使用されているものの1つである。BCAA配合比は21.2%と比較的低く、アミノ酸代謝能に大きな障害のない単純な飢餓状態や感染のない軽度手術侵襲下での有効性は認められている。しかし、アミノ酸処理能に障害の生じる種々の病態に対し、真に至適な組成であるか否かについては疑問がある¹²⁾³⁸⁾。B-III群で用いられたTHF[®]は肝性昏睡に対する覚醒効果を目的として開発されたもので、肝不全の際に必要なBCAAの配合比を38.7%と高くする一方で、肝処理能に問題のあるAAAや含硫アミノ酸の配合比を低くした組成になっている³⁹⁾⁴⁰⁾。B-IV群で使用された輸液はBCAAのみを高濃度に含んでおり、Val, Ile, Leuをほぼ1:1:1の比率で、結晶の析出する限界の濃度に近く溶解したものである。

アミノ酸輸液を行う場合、投与されるアミノ窒素が効率良く蛋白合成に利用されるためには、十分なカロリー投与を同時に行う必要があるとされ、蛋白合成に必要なCal/N比は一般に150~200が適当であると言われている³⁹⁾⁴¹⁾⁴²⁾。敗血症下の至適なCal/N比については、未だ一定の見解はないが、著者の実験では212~225と若干高いレベルにおいて、

BCAA配合比100%のアミノ酸輸液の投与されたB-IV群では、末梢組織よりのアミノ酸の放出、特にAAAの放出が、糖質輸液群B-I群に比べ有意に減少したことから、筋蛋白崩壊が減少したことが推定された。これは、手術侵襲や外傷など生体異化の亢進する状況下では、BCAA配合比の高いアミノ酸輸液が筋にエネルギーを供給し筋蛋白崩壊を抑制するという従来の報告⁴¹⁾²⁾と一致している。また、血糖値に関しては、B-IV群はアミノ酸輸液群のうちで最も高値を示した。これは、末梢組織での糖とりこみに各群間で差異を認めなかったこと、および、血中AlaがB-IV群のみで有意な高値を示したことよりみて、BCAAを十分に投与することによりglucose-alanine cycleを介して肝での糖新生が促進されたため⁴³⁾⁴⁴⁾と推察された。以上のように、B-IV群では、末梢筋蛋白崩壊の抑制と糖新生

の促進という点では有効であったが、窒素平衡に関しては BCAA 配合比の低い B-II 群、B-III 群に比べ明らかに劣っており、体重減少率と生存率に関しても B-I 群に比べ良好と言えなかった。また、血中アミノ酸濃度に関する検討では、総アミノ酸が B-I 群に比べてさらに高値をとり、なかでも、輸液組成を反映して BCAA (Val, Ile, Leu) が高値を示したが、これは、投与された多量の BCAA が生体内で十分に代謝されていないことを示唆している。一方、AAA は B-I 群と差異はなく、敗血症における AAA の高値は是正されなかった。また、BCAA/AAA 比は B-I 群に比べ有意な高値を示したが、逆に単開腹群のレベルからの偏倚が強くなった。その他の個々のアミノ酸に関しては、Pro, Ala, Met, Arg, など B-I 群に比べ有意な高値を示すアミノ酸と、Gly, Lys, Cys, His など有意な低値を示すアミノ酸が認められた。すなわち、BCAA のみを多量に投与した場合には、投与された BCAA が完全に代謝されないため血中の BCAA が異常に上昇し、他のアミノ酸の変動をもひきおこしたものであろう。従来、輸液施行中にこのような血中アミノ酸の著しい変動をきたすことは、生体にとり好ましくないとされており、体重減少率、生存率に有意な改善が得られなかった 1 つの原因とも考えられる。

次に、BCAA 配合比 38.7% の THF[®] の投与された B-III 群では、生存率はアミノ酸輸液群のうちで、唯一、B-I 群に比べ推計学的に有意な高値を示した。また、窒素平衡と体重減少率についても、B-I 群および B-IV 群に比べて有意に良好な成績を示した。さらに、血中の総アミノ酸濃度は B-I 群に比べ有意な低値を示し、なかでも AAA が低値を示しており、敗血症における AAA の高値が是正されていた。BCAA では、Val のみが B-I 群に比べ有意な高値を示したが、Ile と Leu は B-I 群に比べ差異はなく。結局、BCAA 総濃度でも差異を認めなかった。これは、投与された BCAA、特に Ile と Leu が生体内で良好に代謝されていることを示唆している。また AAA 低下の結果として、BCAA/AAA 比は B-I 群に比べ有意に上昇し、単開腹群とほぼ同様のレベルに是正された。このような AAA の低下、BCAA/AAA 比の上昇など血中アミノ酸パターンの是正傾向に対する意義づけは必ずしも容易ではないが、窒素平衡や体重減少率の改善とともに生存率の改善が得られたことから判断すると、生体に対し有利な影響を与えたものと推察される。しかし、アミノ酸の末梢組織よりの放出をみると、Ile, Leu などに減少傾向は認められたものの、総アミノ酸、必須アミノ酸、AAA および BCAA 全体としての放出傾向は、B-I 群と差異はなく、末梢筋蛋白崩壊の抑制効果

という点では不十分と考えられた。

BCAA 配合比が 21.2% と最も低い市販アミノ酸輸液の投与された B-II 群では、B-I 群に比べて窒素平衡と体重減少率は有意に良好な成績を示したが、総アミノ酸、および AAA の血中高値と末梢組織よりの放出に関しては差異はなく、改善を認めなかった。その結果、生存率に関しても改善が得られなかった。これら一連の結果は、BCAA 配合比の低い輸液では、窒素・蛋白異化に改善がみられても、末梢組織よりのアミノ酸の放出が停止しないため、血中アミノ酸パターンの異常が是正されないことを意味し、敗血症下の生体にとっては不利であることを示している。

Freund ら¹²⁾は、感染のない単開腹手術侵襲ラットに対し、BCAA 配合比の異なるアミノ酸輸液を行いその効果を検討した結果、BCAA のみを高濃度に含む輸液でも、BCAA 含有量の低い市販アミノ酸輸液に劣らぬ良好な窒素平衡が得られたことを報告している。敗血症ラットで行った著者の今回の実験結果は、この Freund らの報告とは一致しなかった。これは、敗血症下では、重篤な感染のない単純な手術侵襲下とは異なる複雑なアミノ酸需要の変化があり、単に BCAA のみを多量に供給するだけでは、増大した窒素異化を抑制するには不十分であり、他のアミノ酸の供給が不可欠であることを意味している。Lindberg ら⁴⁾も、盲腸結紮穿孔により作成したブタの敗血症モデルを用いた実験で、BCAA のみを高濃度に含む輸液は、市販の総合アミノ酸輸液に比べて末梢筋蛋白の崩壊を阻止する点ではすぐれているが、肝での蛋白合成に対する効果では劣っていることを報告し、肝蛋白合成を促進するには、BCAA 以外の必須アミノ酸をも十分に投与する必要があると述べている。また、AAA や含硫アミノ酸は、肝での蛋白の合成・分解に重要な役割を果たしているため、これらのアミノ酸の配合比を減量したアミノ酸輸液を用いて長期間の栄養管理を行う場合には不利であるという報告¹⁴⁾もある。しかし、一方、敗血症下では、肝細胞障害によりアミノ酸の代謝能が低下しているため、AAA や含硫アミノ酸の含有量の多い市販アミノ酸輸液の投与により、これらのアミノ酸の血中濃度が毒性レベルにまで上昇する危険性が指摘されている⁹⁾。現在まで、敗血症下の肝細胞障害の存在を証明する報告は比較的多いが、敗血症下の肝での蛋白・アミノ酸代謝、あるいは、BCAA, AAA, 含硫アミノ酸を含めたアミノ酸の投与が肝蛋白合成に及ぼす効果に関しては不明の点が多いことより、今後、このような点に関しても検討する必要があると思われる。

著者の実験では、アミノ酸輸液群のうちで、THF[®] (BCAA 配合比 38.7%) の投与された B-III 群が、敗

血症下のアミノグラムを是正し、窒素平衡、体重減少率および生存率を改善する点で有効であった。しかし、THF⁽⁶⁾は、本来が Fischer らの報告⁽⁴⁾⁽⁵⁾にもとづき、肝不全時に生じる血中アミノ酸パターンの変化(BCAA 低下, AAA の上昇, BCAA/AAA 比の低下)を是正することによる肝性昏睡の覚醒効果と生存率の改善を主な治療目的として開発されたものであるため、外科領域で栄養学的効果をも期待して使用する場合には、その組成、特に BCAA や他のアミノ酸の配合比に関して、さらに検討を重ねる必要があると思われる。今回の実験成績においても、末梢の筋蛋白崩壊の抑制、および、肝での糖新生に及ぼす BCAA の効果に関しては、BCAA 配合比 100% の B-IV 群のみが有効であり、THF⁽⁶⁾ 投与群では有意な効果を認めなかった。これは、敗血症下では、BCAA 配合比が 40% 以下の場合には増大した BCAA の需要を完全には満たしていないことを意味している。従って、今後、BCAA 配合比に関しては、少なくとも 40% 以上においた組成のアミノ酸輸液を作成し、その効果を検討すべきものと考えている。

結 論

敗血症ラットに対し、BCAA 配合比がそれぞれ、21.2%、38.7%、100%と、組成の異なるアミノ酸輸液を行い、その効果を、アミノ酸非投与群と比較し検討した。その結果、

1. アミノ酸非投与群の生存率は 66.6% で、単開腹群の 100% に比べ有意に低かった。動脈血中の 17 種のアミノ酸の総濃度は有意に高値を示し、なかでも、AAA, BCAA, および Glu, Lys, Arg が高く、BCAA/AAA 比が低値を示すなど、敗血症に特有のアミノ酸パターンが観察された。また、必須アミノ酸の総和、AAA (Tyr, Phe), BCAA (Ile, Leu) および Thr, Ser, Arg などの糖原性アミノ酸の末梢組織よりの放出が有意に増大していた。その他、TP, Alb, 血糖、および、FFA とその AV-D が有意な低値を示し、Tch, TG が有意な高値を示した。

2. BCAA 配合比 21.2% の市販総合アミノ酸輸液の投与された敗血症群では、アミノ酸非投与群に比べ、窒素平衡、体重減少率、TP および Alb は有意に良好な値を示した。しかし、総アミノ酸および AAA の動脈血濃度と AV-D はアミノ酸非投与群と差異はなく、敗血症特有のアミノグラムと末梢組織よりのアミノ酸の放出は持続しており、生存率の改善は得られなかった。

3. BCAA 配合比 38.7% の総合アミノ酸輸液の投与された敗血症群では、窒素平衡、体重減少率、TP, Alb とともにアミノ酸非投与群に比べ有意に良好な

成績を示し、生存率の有意な改善を認めた。また、総アミノ酸と AAA の動脈血濃度が有意な低値を示し、BCAA/AAA 比が上昇して、敗血症下の血中アミノグラムの変動が是正される傾向にあった。しかし、AV-D に関しては、総アミノ酸および AAA の両者とも差異は認められず、敗血症下の末梢組織よりのアミノ酸の放出は軽減されなかった。

4. BCAA 配合比 100% のアミノ酸輸液の投与された敗血症群では、窒素平衡はアミノ酸非投与群に比べ良好ではあったが、他の 2 つのアミノ酸輸液群に比べると有意に劣っていた。また、体重減少率と生存率でもアミノ酸非投与群と差異を認めなかった。血中アミノ酸では、総アミノ酸濃度がアミノ酸非投与群に比べてさらに有意な高値を示したが、AAA 濃度は差異を認めず、敗血症下の血中アミノグラムの変動は是正されなかった。しかし、総アミノ酸と AAA の AV-D は有意に縮小し、末梢組織よりのアミノ酸の放出が軽減していた。

以上の結果より、敗血症下の血中アミノグラムの変動を是正し、窒素平衡、体重減少率および生存率の改善を得るためのアミノ酸輸液としては、従来の市販輸液の組成に比べて BCAA 配合比が高く、AAA や含硫アミノ酸の配合比の低いアミノ酸組成が望ましいが、BCAA 配合比 100% の組成は不相当と考えられた。

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、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博士はじめ第 2 外科学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 19 回日本外科代謝栄養学会(昭和 57 年、大阪)および第 83 回日本外科学会総会(昭和 58 年、大阪)において発表した。

文 献

- 1) O'donnel, 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 substrates in septic man. *Surg.*, 80, 192-200 (1976).
- 2) Duff, J. H., Viidik, T., Marchuk, J. B., Holliday, R. L., Finley, R. J., Groves, A. C. & Woolf, L. I.: Femoral arteriovenous amino acids differences in septic patients. *Surg.*, 85, 344-348 (1979).
- 3) Sabiston, D. C.: クリストファー外科学(石川浩一・草間悟監訳)、第 2 版(原書第 11 版)、51-52 頁、

78-86 頁, 医学書院, 東京, 1980.

- 4) **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. *Surg.*, **90**, 278-290 (1981).
- 5) **Freund, H. R., Ryan, J. A. & Fischer, J. E.** : Amino acid derangements in patients with sepsis : Treatment with branched chain amino acid rich infusions. *Ann. Surg.*, **188**, 423-430 (1978).
- 6) **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).
- 7) 望月英隆・玉熊正悦 : Sepsis と栄養. 医学のあゆみ, **120**, 555-562 (1982).
- 8) **McMenamy, R. H., Birkhahn, R., Oswald, G., Reed, R., Rumph, C., Vaidyanath, N., Yu, L., Sorkness, R., Cerra, F. B. & Border, J. R.** : Multiple systems organ failure : II. The effect of infusion of amino acids and glucose. *J. Trauma*, **21**, 228-236 (1981).
- 9) **Border, J. R., Chenier, R., McMenamy, R. H., Duca, 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).
- 10) **Clowes, G. H. A., Heideman, M., Lindberg, B., Randall, H. T., Hirsch, E. F., Cha, C. & Martin, H.** : Effects of parenteral alimentation on amino acid metabolism in septic patients. *Surg.*, **88**, 531-543 (1980).
- 11) 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, **82**, 823-840 (1981).
- 12) **Freund, H., Yoshimura, N. & Fischer, J. E.** : The effect of branched chain amino acids and hypertonic glucose infusions on postinjury catabolism in the rat. *Surg.*, **87**, 401-408 (1980).
- 13) **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).
- 14) **Freund, H. R., James, J. H. & Fischer, J. E.** : Nitrogen-sparing mechanisms of singly administered branched-chain amino acids in the injured rat. *Surg.*, **90**, 237-242 (1981).
- 15) **Wichterman, K. A., Chaudry, I. H. & Baue, A. E.** : Studies of peripheral glucose uptake during sepsis. *Arch. Surg.*, **114**, 740-745 (1979).
- 16) 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).
- 17) **Steiger, E., Vars, 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 (必須アミノ酸研究委員会訳), 36-43 頁, 第一出版, 東京, 1965.
- 20) 柴田 進・佐々木匠秀 : 日本臨床化学, 超微量定量法, 第1版, 193-200 頁, 金芳堂, 東京, 1966.
- 21) 鏡山博行・関得一郎 : 生化学実験講座, 第11巻, アミノ酸代謝と生体アミン(上) (日本生化学会編), 第1版, 53-67 頁, 東京化学同人, 東京, 1976.
- 22) 川出靖彦 : 血漿遊離アミノ酸の測定. 日本臨床, **37**, 1708-1711 (1979).
- 23) 石川栄治 : 生化学実験講座, 第11巻, アミノ酸代謝と生体アミン(上) (日本生化学会編), 第1版, 124-137 頁, 東京化学同人, 東京, 1976.
- 24) 水野映二・仁科甫啓・北村元佐 : 血清総蛋白定量法の改良. 臨床病理, **19**, 427-430 (1971).
- 25) **Doumas, B. T., Watson, W. A. & Biggs, H. G.** : Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin. Chim. Acta.*, **31**, 87-96 (1971).
- 26) **Miskiewicz, S. J., Arnett, B. B. & Simon, G. E.** : Evaluation of a glucose oxidase-peroxidase method adapted to the single-channel-auto-analyzer and SMA 12/60. *Clin. Chem.*, **19**, 253-257 (1973).
- 27) 堀内淑彦・中川昌一・入山祿郎 : Radioimmuno-assay : Insulin. 日本臨床, **27**, 326-330 (1969).
- 28) 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 (1979).
- 29) 杉浦有重 : エンドトキシンショック時の肝血行動態並びに糖代謝に関する研究 : 出血性ショックとの比較検討を中心に. 日外会誌, **79**, 453-472 (1978).
- 30) 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).
- 31) **Freund, H., Atamian, S., Holroyde, J. & Fischer, J. E.** : Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis. *Ann. Surg.*,

- 190, 571-576 (1979).
- 32) 鬼頭文彦・嶋田 紘・阿部哲夫・呉 宏幸・小林衛・土屋周二: 重症感染症における血漿アミノ酸パターン. 術後代謝研究会誌, 14, 4-5 (1980).
- 33) 高木 靖・小山研二・今岡洋一・大和田康夫・大内清昭・浅沼義博・三井昭夫・深谷久美・中川國利・岡部健二・芦野吉和・面川 進・丹野弘晃: 肝障害例における血中遊離アミノ酸異常. 日外会誌, 82, 1442-1446 (1981).
- 34) 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. *Surg.*, 86, 307-315(1979).
- 35) 能登啓文: エンドトキシン血症における糖代謝異常に関する研究: 特にラット肝灌流による実験的研究. 日外会誌, 81, 537-548 (1980).
- 36) 迫田晃郎: Endotoxin shock の病態: 特に hyperdynamic state における肝の病態を中心に. 日外会誌, 82, 702-706 (1981).
- 37) Rubin, A. P., Askanazi, J., Greenwood, M. R. C., Carpentier, Y. A., Gump, F. E. & Kinney, J. M.: Lipoprotein lipase activity in surgical patients: Influence of trauma and infection. *Surg.*, 90, 401-408 (1981).
- 38) 金 昌雄: 静脈栄養 (曲直部・岡田編), 初版, 65-79 頁, 朝倉書店, 東京. 1980.
- 39) 平岡栄一: 薬学領域の高カロリー輸液, 初版, 17-19 頁, 医薬ジャーナル社, 大阪. 1980.
- 40) 比田井耕: 肝不全輸液の進歩. 輸液と栄養, 5, 1-4 (1981).
- 41) Rutten, P., Blackburn, G. L., Flatt, J. P., Hallowell, E. & Cochran, D.: Determination of optimal hyperalimentation infusion rate. *J. Surg. Res.*, 18, 477-483 (1975).
- 42) 平岡栄一: 薬学領域の高カロリー輸液, 初版, 38-40 頁, 医薬ジャーナル社, 大阪. 1980.
- 43) Felig, P.: The glucose-alanine cycle. *Metabolism*, 22, 179-207 (1973).
- 44) 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).
- 45) Fischer, 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. *Surg.*, 78, 276-290 (1975).
- 46) Fischer, 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. *Surg.*, 80, 77-91 (1976).

Experimental Study on the Optimal Composition of Amino Acid Solution in Sepsis Treatment Kazuo Hirose, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - *J. Jusen Med. Soc.*, 92, 556-574 (1983)

Key words: Sepsis, Amino acid solution, Branched chain amino acids, Aromatic amino acids.

Abstract

An experimental study was made to determine the optimal composition of amino acid solutions for the treatment of sepsis, by using male Wistar rats. After sepsis had been induced by cecal ligation and puncture, fluid infusions were continued for 96 hr. Septic animals were divided into 4 groups according to infused amino acid solutions: group B-I, a solution containing no amino acids; group B-II, a commercially available solution containing 21.2% branched chain amino acids (BCAA); group B-III, a solution containing 38.7% BCAA with reduced quantities of both aromatic amino acids (AAA) and sulfur amino acids from that used in B-II; group B-IV, that containing BCAA only. The control group of the animals received simple laparotomy and infusion without amino acids. All the solutions contained 15% glucose and had the same caloric value, and the total nitrogen concentration in the three amino acid solutions was the same. The following parameters were examined; the plasma-free amino acid concentration, their iliac

arteriovenous difference (AV-D) after infusion, survival rate, body weight (BW) change and the nitrogen balance. Group B-I revealed plasma aminogram change that was induced by sepsis; a significant rise in the concentrations of the total 17 amino acids (TAA), BCAA and AAA, and also a decrease in the BCAA/AAA ratio (the sum of BCAA/ the sum of AAA) as compared with those in the control rats. Furthermore, the AV-D of AAA and BCAA showed a significant negative increase, suggesting an increase in amino acids efflux from peripheral tissues due to augmented muscle-protein breakdown during sepsis. In the three groups infused with amino acids, only group B-III showed a significant improvement in the survival rate, BW decrease and nitrogen balance compared with group B-I. Moreover, not only did the concentrations of TAA and AAA significantly decline, but also the BCAA/AAA ratio increased, while the concentration of BCAA was not different from that in group B-I. Therefore, the aminogram change in sepsis tended to return to the control level, though the peripheral efflux of AAA and BCAA did not decrease. In group B-IV, the peripheral AAA efflux significantly decreased compared with that in group B-I, indicating a suppression of muscle-protein breakdown. Nevertheless, group B-IV showed no improvement in plasma aminogram change, survival rate or BW decrease, and the nitrogen balance was worse in group B-IV than in B-II and B-III. Since in group B-II both plasma changes and peripheral efflux of amino acids still persisted, the survival rate was not improved. Therefore, in the treatment of sepsis, an amino acid composition, richer (38.7%) in BCAA and lower in both AAA and sulfur amino acids than those in generally used solutions, is necessary to improve plasma aminogram changes, nitrogen balance, BW decrease rate and survival rate.