



Effects of branched chain amino acid infusion on glucose metabolism in cirrhotic patients with encephalopathy.

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 森岡, 明 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1283

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 6 号	学位授与年月日	昭和 6 0 年 3 月 1 1 日
氏 名	森 岡 明		
論文題目	Effects of branched chain amino acid infusion on glucose metabolism in cirrhotic patients with encephalopathy (脳症を伴う肝硬変患者の糖代謝に及ぼす分枝鎖アミノ酸の影響)		

医学博士 森岡 明
論文題目

Effects of branched chain amino acid infusion on glucose metabolism in cirrhotic patients with encephalopathy.

(脳症を伴う肝硬変患者の糖代謝に及ぼす分枝鎖アミノ酸の影響)

論文の内容の要旨

肝は生体における蛋白、アミノ酸代謝の中心であり、重篤な肝障害の際に蛋白、アミノ酸代謝異常が生ずることもよく知られている。最近分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acids; BCAA) を主成分とする特殊アミノ酸製剤 (BCAA※) が肝硬変患者の意識障害に対して有効であることが明らかにされている。しかしアミノ酸は糖代謝に影響を与えることが知られており、耐糖能異常を示すことの多い肝硬変患者に投与されたBCAA※が患者の糖代謝に与える影響についての解析が必要と考えられる。我々はBCAA※の投与が肝硬変患者の血糖、インスリン (immunoreactive insulin; IRI)、グルカゴン (immunoreactive glucagon; IRG) など糖代謝系に及ぼす影響について検討した。

(方法) 健常人、脳症を伴わない肝硬変患者および脳症を伴う肝硬変患者各々5例に、ロイシン、イソロイシン、バリンなど分枝鎖アミノ酸を主成分とするBCAA※250mlとブドウ糖20gを加え90分間で点滴静注し経時的に血糖、IRI、IRG値を測定した。なお対照としてBCAA※単独、ブドウ糖単独および一般アミノ酸製剤 (conventional amino acid solution; CAA) を投与し比較した。

(結果) 脳症を伴う肝硬変患者にブドウ糖20gを含むBCAA※を投与すると、投与中血糖はほとんど変化せず、投与終了後30分で著明な血糖の低下 ($-7.75 \pm 26.2 \text{ mg/dl}$) を認め、5例中2例に低血糖症状を認めた。一方脳症を伴わない肝硬変患者では投与中血糖は著明に上昇 ($+80.7 \pm 28.8 \text{ mg/dl}$) し、投与終了後は急速に下降しほぼ前値にもどった。健常人では投与中血糖は若干上昇し、投与終了後軽度の低下傾向を示した。BCAA※単独投与およびCAA単独投与の際は3群とも血糖値はほとんど変動しなかった。ブドウ糖20gのみを投与した場合には3群ともほぼ同様の变化を示し、投与中血糖の上昇を認め、投与終了後は血糖は徐々に下降し投与終了後60分でほぼ前値にもどった。IRIおよびIRG値では、BCAA※にブドウ糖を加えて投与すると、肝硬変患者でIRIおよびIRG値は上昇し、特に脳症を伴う例で著明で、IRI値のピークは投与終了時に、IRG値のピークは投与開始後30分に認められた。BCAA※単独投与、CAA単独投与およびブドウ糖20g単独投与いずれの群でもIRIおよびIRG値に有意の変化を認めなかった。脳症を伴う肝硬変患者にBCAA※にブドウ糖20gを加えて投与した場合、投与終了後30分で見られた低血糖の機序を解明する目的でインスリンとグルカゴンのモル比を算出してみると、投与開始後15分でモル比は8.9、30分で9.4であるが、投与終了直後では20.6と著明に上昇し、インスリン優位となっていた。

(結論) 脳症を伴う肝硬変患者にBCAA※とブドウ糖を同時投与すると、BCAA※およびブドウ糖の相乗作用によりインスリンが優位となり、その結果低血糖が生じると考えられる。

論文審査の結果の要旨

肝硬変末期に出現する肝性脳症の原因物質としては従来からアンモニアや低級脂肪酸などが想定されていたが、近年、血中の分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acids; BCAA) の減少と芳香族アミノ酸 (aromatic amino acids; AAA) の増加に基づくアミノ酸プロファイルの不均衡が、肝性脳症の患者に認められることが明らかにされた。また実際にBCAAを主成分とする肝不全用アミノ酸液を作成し、その投与が行われ、肝性脳症に有効であることが臨床的にも確認された。

肝硬変患者では蛋白・耐糖能に異常が生ずることも知られており、一方でアミノ酸はインスリンおよびグルカゴンの分泌を刺激するので、肝硬変患者にアミノ酸を投与した際には血糖をはじめとする糖代謝に大きな影響を及ぼすことが予想されるが、この点についての系統的研究はほとんどない。そこで申請者は分枝鎖

アミノ酸を主成分とするアミノ酸剤 (BCAA※) の投与が肝性脳症を伴う肝硬変患者の糖代謝に及ぼす影響について以下の検討を加えた。

健康人、脳症を伴わない肝硬変患者およびⅡ度以上の肝性昏睡を既往に持つ肝硬変患者各5例に、BCAA※とブドウ糖20gを加え、90分間で点滴静注し、30分毎経時的に血清中ブドウ糖 (以下血糖と略)、血清インスリン (immunoreactive insulin; IRI)、グルカゴン (immunoreactive glucagon; IRG) を測定した。対照としてBCAA※単独、ブドウ糖単独および一般アミノ酸製剤 (conventional amino acid solution; CAA) を同一のプロトコールにて投与し比較した。また投与前後で血清アミノ酸分析を行い、その分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比 (BCAA/AAA比と略) を測定した。

その結果、脳症を伴う肝硬変患者にブドウ糖20gを含むBCAA※を投与すると、投与中血糖はほとんど変化せず、かえって投与終了後30分で著明な血糖の低下を認め、5例中2例に低血糖症状をみとめた。脳症を伴わない肝硬変患者では投与中血糖は著明に上昇し、投与終了後は急速に下降し、ほぼ前値に戻った。

健康人では血糖は投与中、軽度増加し、投与終了後軽度低下の傾向を示した。BCAA※単独およびCAA単独投与の際は3群とも血糖値はほとんど低下しなかった。ブドウ糖20g単独投与の際は3群ともほぼ同様の変化を示し、投与中血糖の上昇、投与後の血糖は徐々に下降し、投与終了後60分でほぼ前値に戻った。

血清アミノ酸分析によるBCAA/AAA比は、脳症を伴う肝硬変患者では投与前 1.38 ± 0.21 と低値であったが、投与後1時間値 4.08 ± 0.57 と上昇した。この比率は脳症を伴わない肝硬変患者では投与前 2.27 ± 0.68 、投与後 5.63 ± 2.29 、健康人では投与前 3.12 ± 0.10 、投与後 6.76 ± 1.43 であり、脳症を伴う患者では投与前には低値を、投与により正常化することが認められた。

IRIおよびIRG値はBCAA※にブドウ糖を加えて投与すると、肝硬変患者でIRIおよびIRG値は増加し、この傾向は特に脳症を伴う例において著明でIRI値のピークは投与終了時に、IRGのピークは投与開始30分に認められた。BCAA※単独投与、CAA単独投与およびブドウ糖20g単独投与ではいずれの群でもIRI、IRG値に有意の変化を認めなかった。脳症を伴う肝硬変患者にブドウ糖20g加BCAA※を投与した場合、投与終了後30分で低血糖が認められるがIRI/IRGのモル比を算出してみると投与開始後15分で8.9、30分で9.4、投与終了直後20.6であり、投与終了時には著明なインスリン優位となることが判明した。

以上の結果からBCAA※とブドウ糖同時投与のIRI、IRG分泌に対する刺激効果が脳症を伴う肝硬変患者において著明に認められることが確認され、投与終了後に認められる低血糖はその際のIRI/IRG比の上昇に確認されるインスリン優位状態にその原因があることが推定された。

審査委員会は、本論文はアミノ酸液とくにBCAA※にブドウ糖を加えて投与した際に起きる低血糖症の発見とその発症機序がインスリン優位と推定されるという新知見を得たものであり、肝性脳症のBCAA※療法の際ブドウ糖の同時投与を行わないことが低血糖の発生を予防し得るという重要な臨床知見を解明した点をも評価し、学位授与に値する十分な内容を持っているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 五十嵐 良 雄

副査 教授 市 山 新 副査 教授 藤 本 大三郎

副査 教授 松 下 寛 副査 助教授 金 子 栄 蔵