



新たな栄養戦略

～ グルタミンローディング ～

座長:

兵庫医科大学病院臨床栄養部 部長
兵庫医科大学地域総合医療学講座 主任教授
兵庫医科大学ささやま医療センター 病院長

福田 能啓

演者:

昭和大学 藤が丘病院 NST チェアマン
昭和大学 講師(藤ヶ丘病院小児外科勤務)

千葉 正博

日時 : 2012年1月14日
12:00~13:00

場所 : 国立京都国際会館

第15回 日本病態栄養学会

共催 アイドウ株式会社



座長： 福田能啓先生

兵庫医科大学病院臨床栄養部 部長
兵庫医科大学地域総合医療学講座 主任教授
兵庫医科大学ささやま医療センター 病院長

本日の講演は、グルタミンの過去現在未来として、グルタミンについて、お話いただきます。お話しいただくのは、この分野の専門家でございます千葉正博先生です。千葉先生は、ご専門は外科で、平成2年に昭和大学卒業、卒業後、臨床を行いながら研究を続けて来られ、平成20年から昭和大学の藤が丘病院のNSTのチェアマンに就任されました。平成22年4月からは、藤が丘病院の小児外科として、お仕事をされています。腸粘膜の増殖、腸管免疫の御研究を始め、腸粘膜にアミノ酸を含めた栄養が、どのように関与するかの日本における第一人者でございます。興味あるお話が聞けると思います。是非、御清聴ください。

演者：千葉正博先生

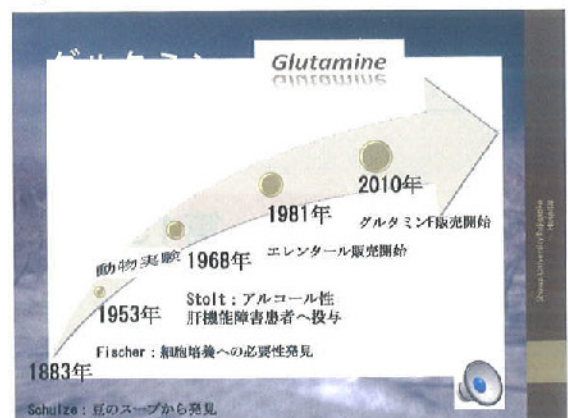
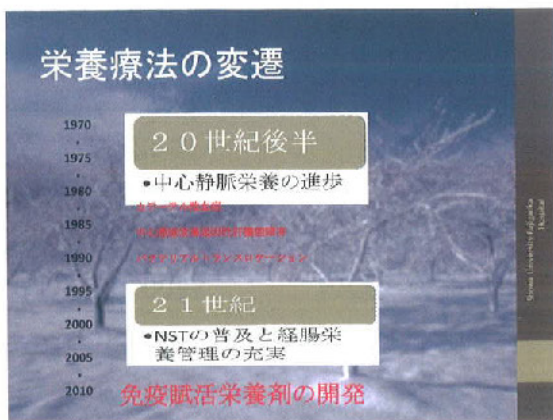
昭和大学 藤が丘病院 NST チェアマン
昭和大学 講師(藤ヶ丘病院小児外科勤務)



1、栄養療法の変遷とグルタミンの歴史

はじめに、栄養療法の変遷についてお話しします。20世紀後半にアメリカで中心静脈栄養が行われるようになりますと、栄養療法の研究の主体は、中心静脈栄養を実施する中で起こってくるカテーテル敗血症、肝機能障害、あるいはバクテリアルトランスロケーションなどに関するものでした。しかし、21世紀に入りNSTが普及してきますと、経腸栄養の開発と臨床応用へと関心は移行し、そのなかで現在注目されているのが免疫賦活栄養剤についてです。免疫賦活栄養剤には、魚油に多く含まれる ω -3系脂肪酸EPA・DHA、褥瘡などでよく利用されるアルギニン、そして今回のお話しのグルタミンが3つの主要な成分として含まれております。

グルタミンの歴史は古く、1883年に豆のスープから発見されたのが最初です。そのうち、1953年にフィッシャー先生が、動物細胞の培養研究で培養基質がグルコースだけではうまく細胞が増殖できなかったところに、グルタミンを加えると非常に活発に細胞が増殖することを報告しました。これを契機に、1953年から盛んにグルタミンの動物投与実験が行われました。人への臨床利用に関しては、1968年にストック先生が、アルコール性の肝機能障害患者へ投与したのが最初です。栄養剤としては、1981年に、初めてグルタミンを含有する栄養剤としてエレンタールが販売開始されました。グルタミンが主体の栄養剤は、国内では初めて2010年にグルタミンFがアイドゥ株式会社より発売されました。

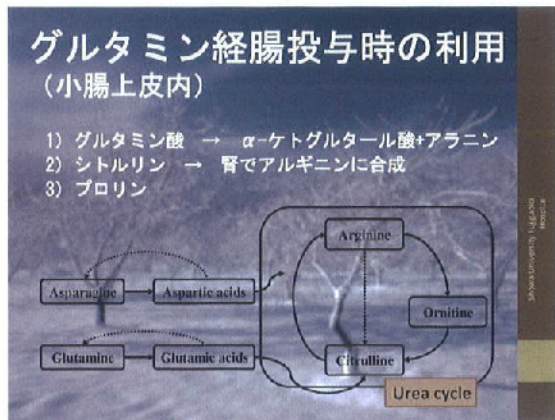


それではグルタミンを、どのような人に、どれくらいの量を、どのように投与すべきかについてお話ししたいと思います。

2. グルタミンの体内での変化と利用

まず、体内でグルタミンがどのように利用されているかを、お話しします。

グルタミンを経腸投与したときに、グルタミンは、小腸上皮で、グルタミン酸を経由して、ひとつは α ケトグルタル酸、それにアラニンに置き換わります。また、尿素サイクルの中では、シトルリンからアルギニンに変化して行きます。あるいはプロリンに合成されてゆきます。これらの中で、腸管に一番必要とされているのは α ケトグルタル酸で、腸上皮増殖のエネルギー源となります。アラニン、これは肝臓で糖新生に働く糖原性アミンといわれるものです。その他、補酵素 NAD などにも使われます。また、グルタミンより体内で生成されたアルギニンは、細胞の免疫賦活化とかコラーゲン増殖、細胞増殖に関わります。



これらとは別に、最近では、大腸がんの実験において、30g投与すると、炎症性サイトカインが抑えられるという報告が出てきており、炎症性サイトカインの調整作用もあるということがわかってきました。

生理活性

- α -ケトグルタル酸：腸上皮増殖エネルギー源質
- アラニン：代謝で糖新生
- アルギニン：免疫賦活化、細胞増殖、コラーゲン生成促進
- プロリン：細胞増殖、コラーゲン生成促進
- 大腸癌術後患者への30g/day経腸投与で炎症性サイトカイン (TNF α 、IL-10) 発生を抑制したとの報告もある。
→ 炎症性サイトカインの調整作用あり
(JPN 23 (5) (1999): Influence of Mesenteric Mononuclear Cells.)

3. どのような時に使われているか？

次に、実際に、どのような臓器をターゲットにして、

どのような時に使われてきたかについてお話しします。なお、図の中でバナナマークがついているものが経腸の実験で、それ以外は、静脈投与の実験になります。

(1) 肝臓

まずは、肝臓です。肝臓内には、グルタチオンという抗酸化物質があります。これは、肝細胞を保護する作用があり、グルタミンを加えると増加します。このことから、グルタミン投与は、肝臓に何らかの酸化ストレスが加わる場合に有効と考えられました。具体的には、TPN 管理時の脂肪肝の発生がグルタミンの点滴内への添加で有意に抑制されました。また、解熱剤アセトアミノフェンを大量投与した際に起こる肝機能障害、あるいは抗がん剤 (5FU) を投与して起こる肝機能障害も、経静脈投与で抑制されました。一方、経口投与での報告は少ないのですが、グルタミン投与により慢性アルコール性肝機能障害の進行が抑制されたとの報告があります。これは、アルコール分解の結果、肝臓内には NADH が溜まってきますが、その NADH をグルタミンが除去してくれるため、アルコール分解を促進することも一因となっているものと思われます。肝機能障害、特に肝硬変の高アンモニア血症の患者さんでは少し注意が必要ですが、それ以外の患者さんでは十分臨床使用可能だと考えますので、今後の研究に期待されます。

Effects of Glutamine Loading on the Liver

- グルタミンにより、肝臓内でグルタチオン (抗酸化物質) が生成される。
Adv Enzymol. Relat Subj Biochem. 195 2:13-217-219.
- TPNに2%グルタミン添加すると、脂肪肝が有意に抑制される。
J Surg Res. 1990;48(4):297-303.
- グルタミン添加すると、アセトアミノフェン多量投与による肝機能障害が有意に抑制される。
Ann Surg. 1992;215(2):114-9.
- グルタミン添加すると、抗がん剤 (5-FU) 投与による肝機能障害が有意に抑制される。
Clin Nutr. 1996 Oct;15(5):261-5.
- グルタミン経口投与すると、慢性的なアルコール投与による肝機能障害が有意に抑制される。
J Nutr Biochem. 2011 Mar;22(3):282-8.

(2) 腸管

腸管に関しては非常に多くの臨床データがあります。先ほどもお話しした通り、 α ケトグルタル酸が腸管の増殖のためのエネルギー源になります。

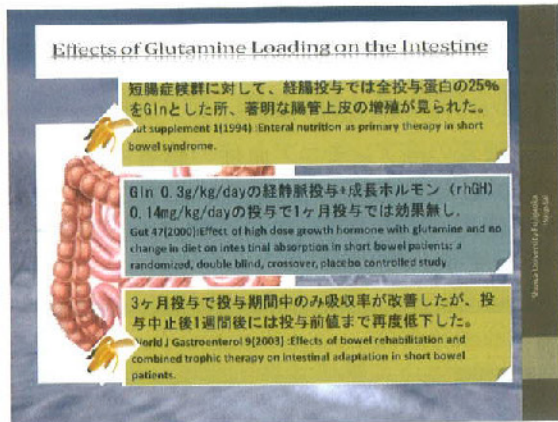
Effects of Glutamine Loading on the Intestine

- グルタミンは、腸管の主要なエネルギー源である。
J Biol Chem. 1978; 10:2531:69-75.
- TPNに1~2%グルタミン添加すると、腸管の絨毛の萎縮が抑制される。
J Surg Res. 1988;44(5):505-13.
- TPNに2%グルタミン添加すると、Bacterial Translocationが抑制される。
Arch Surg. 1989;124(12):1396-9.
- 経口で3%のグルタミンを添加すると、腹部放射線障害に伴う下痢が改善する。
Arch Surg. 1990;125(8):1040-5.
- PGE1投与に伴う下痢が改善する。
Gastroenterology. 2005;118(6):2163-8.
- ただし、通常の下痢では無効。
J Health Food Nutr. 2007;25(3):278-84.

このことを利用した様々な実験がなされています。たとえば TPN に加えると腸管絨毛が萎縮しないとか、あるいはバクテリアルトランスロケーションを予防できるなどです。

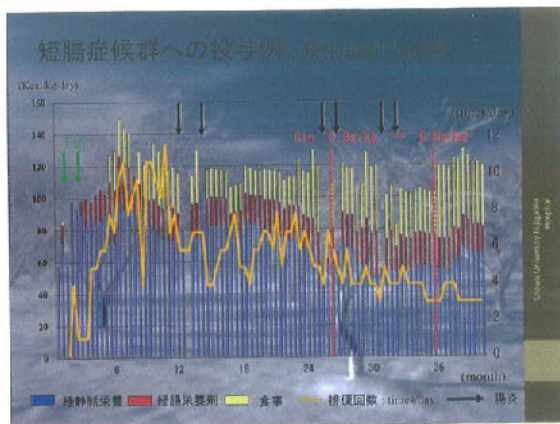
実際に、経口投与ではどういう機能が確認されているかといいますと、放射線障害に伴う下痢や、プロスタグランジン誘発性下痢(プロスタグランジンは、閉そく性動脈硬化症とか、動脈が狭くなってしまって、血が通わなくなってしまうときに血管を広げるために使いますが、これの投与によって、下痢というのが必ず起こってきます。)に著効することがわかっています。

この場合、量的には 0.4~0.6g/kg/日が妥当ではないかと思われます。ただし、普通の下痢、一般的な下痢に使った場合には、小児のデータではありませんが、全く効かなかったという報告もあります。さらに、これは、短腸症候群について、まとめたデータですが、短腸症候群に対してもある程度効果があるということがわかっています。



たとえば経腸投与の場合、全タンパクの25%、1/4量をグルタミンにするとそれなりの効果出てくることがわかります。また、もう少し少ない量を成長ホルモンと同時に投与しますと、1ヶ月間の投与では無効でしたが、3ヶ月間投与すると消化吸収効率が改善しました。しかし、この効果は一過性のものであり、投与を中止すると1週間後くらいには投与前の状態にもどってしまいました。

これは実際に、私が、見ている患者さん、残存小腸17cmの子供さんへ使用したデータです。



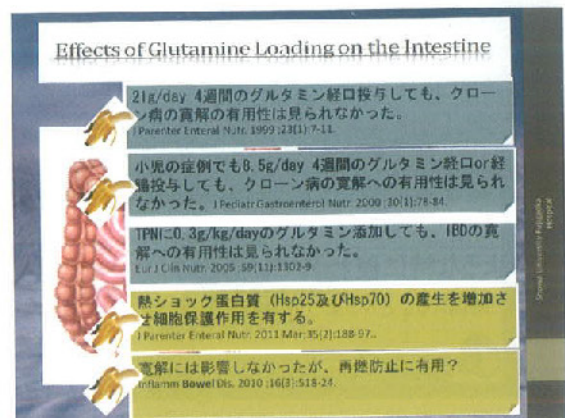
最初は、体重あたり、グルタミンを 0.3g/kg/日から開始しましたが、この段階では、下痢を繰り返していました。しかし、0.5g/kg/日に増やしたらピタッと止まって、その後は、現在にいたるまで、ほとんど腸炎も起こさず良好な結果となっています。この子の血清アミノグラムを見てみますと、グルタミン濃度はそんなに大きく変化していません。ただし、先ほど、お話ししましたように、グルタミンから、シトルリン、アルギニンが作られますが、これらが少しずつ上がってくるようです。1症例のみのデータですが、これから、わかるのは、投与によって腸炎や下痢の発生が減少するようです。その作用は、血中でのグルタミン濃度が変化していないことから、グルタミンそのものが、血中で上がってきて効くものではなく、グルタミンがαケトグルタル酸となることで、大きく影響していることと、グルタミンが変化したシトルリンとかアルギニンがある程度関与しているのかもしれない。

短腸症候群での血漿アミノグラムの変化

年齢 グルタミン投与量 (g/kg) (%総蛋白量)	グルタミン (μmol/L) (40-800)	シトルリン (μmol/L) (10-100)	アルギニン (μmol/L) (10-200)	アスパラギン酸 (μmol/L) (100-400)	シトルリン/グルタミン (%) (25-40)	アルギニン/グルタミン (%) (60-110)
2ヶ月齢 0.3g/kg/day (0%)	609	93	165	257	10.1	6.4
1歳 0.3g/kg/day (0%)	598	85	175	275	10.1	49.7
2歳8ヶ月 0.3g/kg/day (8%)	643	90	275	550	20.1	46
3歳 0.3g/kg/day (11%)	605	37	213	490	20.1	103.1
3歳8ヶ月 0.5g/kg/day (11%)	549	41	157	314	20.1	86.1

量の問題に関しては、吸収効率によってもずいぶん違ってくると思います。そのため、短腸患者では腸の長さによっても、当然のことながら違ってきます。この子の場合には体重あたり 0.5g程度が妥当かなと思います。ただし、シトルリンあるいはアルギニンそのものを投与することも当然考えなければいけません、それらを考慮したデータも短腸症候群に関しては、出して行きたいと考えています。

福田先生がご専門のクローン病に関しては、経口投与の報告が中心になりますが、寛解率に関しては、たとえ静脈投与を行っても有効性は見られないようです。

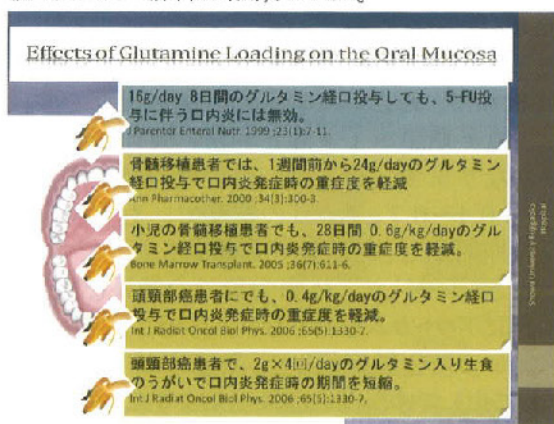


ただし、2011年の経口でのデータですが、体に侵襲が加わった時に細胞の保護作用のために新たに作られるタンパク質、熱ショックタンパク質の産生が増加することがわかってきています。また、寛解には影響しませんが、再発防止に有用であるとするデータも2010年になって出ていますので、クローン病や炎症性腸疾患に関してはこういった点に有効ではないかと考えています。

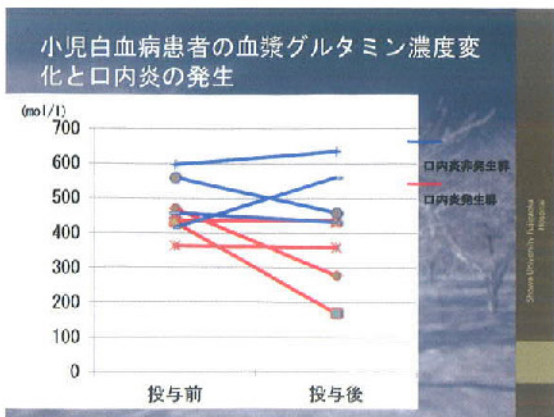
腸管に関しての注意点は、機能を維持する、悪化を予防するという意味で、グルタミンが足りなくなる可能性がある場合には必ずその期間、継続して投与すべき点と考えています。

3) 口腔粘膜

口腔粘膜に関しては口内炎に対する効果で非常に多くの報告があります。16g/日と投与量が比較的少ない場合は無効でした。



しかし、骨髄移植患者さんで 24g/日加えると口内炎発症の重症度が軽減する。あるいは重症度だけではなく、発症期間そのものも短くなります。また、成人のみではなく子供でも有効であることが分かっています。その他、1報告に過ぎませんが、グルタミン 2g を含む生理食塩水で一日 4 回、うがいをすると口内炎発症期間を短縮できるという論文もあります。これは、実際に、私の病院で小児白血病患者さんの口内炎発症群と非発症群での血症グルタミン濃度の変化を調べたデータです。白血病の場合は、グルタミン代謝に影響するような抗がん剤を大量に使用するので、血中グルタミン濃度が落ちますが、その落ち方が大きな方に、特異的に口内炎が発症する率が高い、ということはこの結果から実感しています。



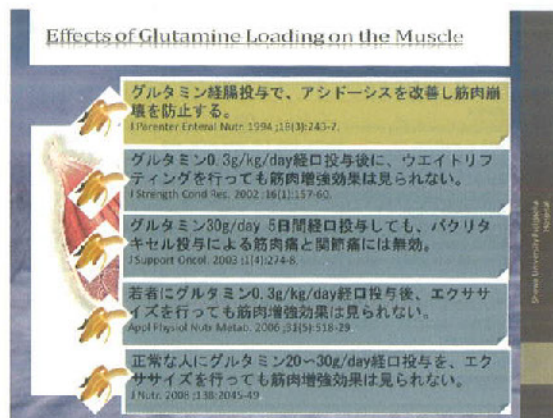
口内炎と口腔粘膜に関する結果をまとめてみると、口内炎での効果を期待するためには、0.4~0.6g/kg/日の経口投与の継続が必要と考えています。特に、化学療法、放射線照射を行う場合には、是非、継続して投与すべきだと考えます。うがいで効果に関しては、2gを4回で効果があるとのことですが、これからの症例の積み重ねが必要かと思われる。

(4) 神経

グルタミンは、神経伝達物質の一つであるγ-アミノ酪酸(GABA)の原料となります。そのため、うつ病が改善する、骨髄移植後の患者さんで活気が上がるという報告があります。また、化学療法(パクリタキセル、シスプラチン、オンコビン)中の経口投与の継続で、これら抗がん剤に伴う末梢神経障害の発生を予防します。ただし、まだまだ報告数は少なく検討すべき課題は多数存在します。例えば、うつ病に効果はあるが、“癌性うつ”や“摂食障害に伴ううつ”に対する効果があるのかなどは今後の課題でしょう。

(5) 筋肉

筋肉に対しても、非常に多くの報告があります。多くの報告が出た背景には、1)筋肉内のアミノ酸の60%はグルタミンで、筋肉を動かすとグルタミンが枯渇してくること、2)グルタミンが枯渇した時に、グルタミンを経口投与するとアシドーシスを改善して筋肉の壊死を予防する、という報告が出されたこと大きく関わっています。しかし、残念ながら健康な人の筋肉増強効果に関しては、ネガティブデータのみであり効果はないと思われます。健康な人に対する短期投与では、グルタミンは体のなかでもっとも多いアミノ酸であり、筋肉の中で少々欠乏してもすぐに補充されますので、当然のことながら効果が見られないのでしょう。もし、効果があるとしたら、リハビリ中で、体が弱っていて、血中のグルタミンレベルが下がっているであろう、そういう患者さんに対しては、効果が出てくることが予想されます。こういったあたりのデータを、今後、出して行ければ、と考えています。



4、重症患者へのグルタミンの投与

—ASPENのガイドライン

アメリカのASPEN(経静脈経腸栄養学会)では、グルタミンを始めとする免疫栄養剤の経口投与を患者の状態に応じてグレードA or Bで推奨しています。

どのような患者さんに推奨しているかといいますと、1)待機的消化管手術患者さんでアルブミン値が3.5以下の上部消化管、すい臓、胆管手術患者さん、アルブミン値が2.8g以下の下部消化管手術の患者さん、あるいは2)重症な体幹部に外傷のある患者さんに対しては、絶対的な適用となります。

ASPEN guideline table for enteral glutamine formulations. The table lists absolute and relative indications for immune-modulating enteral formulations (supplemented with arginine, glutamine, nucleic acid, 7-3 fatty acids, and antioxidants).

絶対適応	相対適応
1. 待機的消化管手術患者 ALB < 3.5g/dl 上部消化管・膵臓・胆管手術 Alb < 2.8g/dl 下部消化管手術	1. 待機的消化管手術患者 COPD有し長期人工呼吸器管理が必要となる大動脈手術患者 低栄養を有する頭頸部がん患者
2. 体幹部の外傷患者 Injury severity score ≥ 18 abdominal trauma index ≥ 20	2. 高度頭部外傷患者 3. 30%以上の重度熱傷 4. 感染症の可能性が高い人工呼吸器管理患者

どうして、上部と下部消化管患者で Alb 値の違いが出るのかといいますと、下部の患者さんの方が早く食事が進むため栄養状態が改善しやすいからです。また、injury score、傷害スコアと言われるものですが、これが18以上の患者さん、簡単にいいますと、非常に重度な傷害の患者さんのことです。具体的には、体幹部に刺し傷があったりとか、交通事故で腹部に外傷があったり、内臓がやられているとか、そういうときなどです。相対的な適用としましては、1)絶対適応以外の待機的消化管手術患者さんでCOPDをもっていて人工呼吸器での管理が長い患者さん、2)低栄養状態を有する頭頸部がんあるいは外傷の患者さん、3)30%以上の熱傷患者さん、4)感染症の可能性の高い人工呼吸器管理患者さんです。

これらの中で、グルタミン単独での投与に関しては、どのように勧めているかというと、

ASPEN guideline text regarding enteral glutamine addition. The text states that immune-modulating enteral formulations should be used for appropriate patient populations. It also notes that the addition of enteral glutamine (0.3-0.5g/kg/day) to an EN regimen should be considered in burn, trauma, and mixed ICU patients.

The addition of enteral glutamine (0.3-0.5g/kg/day) to an EN regimen should be considered in burn, trauma, and mixed ICU patients. (Grade: B)

熱傷の患者さん、あるいは外傷の患者さん、ミックスICU、いわゆる重症管理が必要な患者さんには、経腸投与で、0.3~0.5g/kg/日、例えば50kgの人だったら15~25gを是非、使用すべきだと、グレードBで推奨しています。

なお、グルタミンを経口投与した場合のただし書きがあります。それは、十分な抗酸化作用、例えば、肝機能障害を予防するなど、そういった機能はどれも期待できず、腸上皮にエネルギーを補給して、腸上皮の恒常性を維持することが目的であることが、ガイドラインで述べられています。

グルタミン投与の実際

(1) 投与適用の実際

グルタミン投与の実際については、日本では経腸投与が中心になりますので、日本に即しているアメリカの経腸投与の報告を参考にする必要があります。まとめてみますと、どうも0.4g/kg/日の投与で、死亡率に有意差があるようです。ただし、投与期間が1ヶ月と非常に長期の投与が必要となります。一方で、合併症の発生率を見ますと0.4~0.7g/kg/日の投与で、もう少し短い投与期間でも、有意差が出てくるようです。重症患者さんに対して、経腸栄養での効果を見るときに、何にアウトカムを求めるか、ということが重要です。こういった合併症に対して、発症率が下がることを中心に出してゆかないとデータはでてこないと思います。そういう意味では、最低でも10日間前後の投与が必要となるのでしよう。

Table of enteral glutamine studies. The table lists studies by author and year, with columns for sample size, study type, EN/PM, Glu dosage, 10-day mortality, and overall mortality.

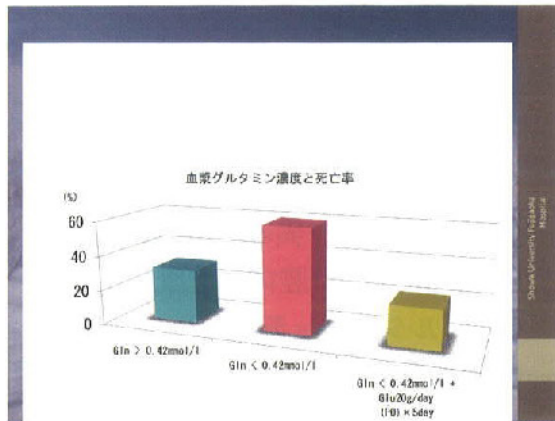
著者	報告年	多量投与/中量投与	対象症例	EN/PM	Glu投与量	10日死亡率	全死亡率	有差
Hai	2003	363	多発傷	EN	0.4g/kg	10.1%	28.1%	有差
Beale	2008	55	多発傷	EN	0.4g/kg	10.1%	28.1%	有差
Conejero	2002	84	多発傷	EN	0.4g/kg	10.1%	28.1%	有差

経腸投与では、約0.4g/kg/日。ただし、投与期間は約1ヶ月。約0.4-0.7g/kgの投与で合併症発生率に有意差があるが、投与期間はやはり10日前後と長期。

グルタミンを投与する際の日安となるマーカーについては、血中のグルタミン濃度になるかと思えます。エビデンスとして認められているデータで重症患者さんの場合には、血中のグルタミン濃度が420μmol/l以上と以下では死亡率が倍以上異なります。他にも多く報告されていますが、実際にどのような患者さんで、グルタミン濃度が420μmol/lより低くなっているのかを見ますと、70歳以上で、アルブミン値が低く、ショックを合併している患者さ

んで低くなります。よって、このような患者さんでは、グルタミン濃度が $420 \mu\text{mol}$ 以下になり、死亡率が上がる可能性があるため、是非グルタミン投与で対応する必要があると考えています。

これらの患者さんに実際投与してみるとどうなるか？についてです。これは、台湾の先生が調べられたデータで、血中グルタミン濃度 $420 \mu\text{mol}$ 以下の人に実際、投与したときのデータですが、確かに死亡率が下がりました。こういう患者さんのみに限定して使えば、経済的にも効果的かな、と思います。しかし、これも忘れてはいけないのが、血中グルタミン濃度が $420 \mu\text{mol}$ よりも高いからといって、無効なのかどうかはわかりません。今後の検証が必要になってくるかと思えます。



(3) グルタミン投与と血中アミノグラムの変化

これは腹部外傷に伴う小腸多量切除の患者さんのグルタミンの投与前と投与後のアミノグラムの変化を見たものです。たしかにグルタミン、シトルリン、アルギニンが共に軽度あがっています。一週間投与しても、この程度の変化であり、先ほどから何度も言った通り、経腸投与の場合にはグルタミンの大半が α -グルタル酸となり、小腸上皮で使われているからです。

グルタミン経腸投与

32歳 男性、腹部外傷に伴う小腸多量切除後の血漿アミノ酸分画の推移

グルタミン投与量 (g/kg/day) (% 総蛋白質)	グルタミン (Gln) (420-560)	グルタミン酸 (Glu) (9-46)	プロリン (Pro) (73-200)	アラニン (Ala) (130-470)	シトルリン (Cit) (25-48)	アルギニン (Arg) (42-110)
Gln投与前 (8%)	308	32	145	386	26	106
Gln投与1週間後 (0.3g/kg/day) (10%)	418	48	168	430	32	128

(測定: HPLC法)

実際にはグルタミンを経腸投与した場合、大循環系に移動するのは、吸収効率によっても変わってきて、6割程度まで上昇しているデータもありますが、だいたい3割か4割くらいです。全部が循環

系に入りませんので、静脈投与よりかは経腸投与の方が少し多めの投与が必要ですし、投与が可能となります。

(4) 実際のグルタミン補充

そのグルタミン補充は、食事からだけで十分に摂取するのは困難です。例えば、グルタミンとして 25g を摂取するためには、生のマグロ約 5kg を食べる必要があります。われわれはこういったところをサプリメントとして補充してあげる必要があると思っています。

また急性期への一つの投与例ですが、 50kg の人に消化態栄養剤の栄養剤とうまく組み合わせると、急性期としてはほぼ理想的な栄養剤となると考え、使用を奨励したいと思います。グルタミン F については、販売されて2年になりますが、まだまだ、使用方法については、未知数のところがあり、今後、たくさん使う場所が、出てくると思います。

グルタミンF (1包26.5g)

エネルギー	80kcal
L-グルタミン	10g
マルトデキストリン	10g
水溶性食物繊維	5g
亜鉛	5mg
セレン	50 μg
ビタミンC	150mg
ビタミンE	20mg
β カロテン	0.0mg
ビタミンA	100 μg
クロム	50 μg

使用量と金額の問題はありますが、このような栄養剤に関しては、少し加えて患者さんがよくなって、総計としての医療費が下がればよいと考えています。実際に私の病院でも、少ない量では明確でなかったのですが 20g とか 25g の使用量では明らかに差が出てきています。特に経腸投与では、その程度は少なくとも投与しないと結果は出てきません。トータルの食費を考えた場合には、グルタミンの金額はごく一部ですので積極的な投与を考えるべきと思われます。

今回、グルタミンがどうして必要なのか、どの程度有用かをお話しさせていただきました。ただし、どんな場面で使うべきか、やみくもに使っていいのかどうか、われわれのこれからの研究によって、もう少し変わってくるかと思えます。一つ一つの症例を積みかさねていくことが、重要と考えますから多くの施設でグルタミンを使った様々な研究、試験がなされて、多くの報告がでてくればよいかなと、私は考えています。

ASPEN ガイドラインに沿った腸のメンテナンス

グルタミン・食物繊維で腸を元気に！

グルタミンF

26g×30包



- 侵襲期の必須アイテム！
- NST・ERAS の必需品！！
- グルタミン 10g・グァーガム分解物 5g配合
- 亜鉛 5mg・セレン 50 μ g 配合
- VC 150mg・VE 20mg 配合

お問い合わせ先:

アイドゥ株式会社

三重県四日市市西日野町256

TEL 059-358-0092

FAX 059-358-5227

<http://www.ai-do.jp>

info@ai-do.jp



アイドゥ株式会社