

胆石形成から見た化学的成分食

京都大学医学部外科学教室第2講座 (主任：日笠頼則教授)

谷村 弘, 瀬戸山元一, 鎌田寿夫, 長瀬正夫, 日笠頼則

(原稿受付：昭和51年8月20日)

Chemically Defined Diets from Viewpoint of Formation of Gallstones

by

HIROSHI TANIMURA, MOTOICHI SETOYAMA, TOSHIO KAMATA,
MASAO NAGASE and YORINORI HIKASA

The 2nd Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine.

(Director . Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Enteric tube feeding with formula diets in hospital is still associated with diarrhea, abdominal distress and nausea, although enteric feeding is more desirable and physiological in the long term management of patients than total parenteral nutrition.

Recently chemically defined, liquid, elemental diets have begun to be used clinically, but the experiences of these diets are only for a few years. In our previous studies, it has been demonstrated that some chemically defined diets, especially glucose and fat-free diet, induced the formation of gallstones in hamsters.

In the present study, the lithogenicity of a new commercial diet (Delmark Feeding Formula[®]) prepared for tube feeding was examined in hamsters in comparing with a chow diet, and our lithogenic solid or liquid diet.

The animals fed with the Delmark Feeding Formula[®] showed good growth by drinking in average 50 ml per day per animal without diarrhea. Total serum protein level, especially albumin level, in this group was higher than that of animals fed with a chow diet. The serum cholesterol level was high in the animals fed with lithogenic solid diet, but was not high in the Delmark diet group. However, hyperglycemia and ketonuria were observed only in the latter group.

In our lithogenic solid and liquid diet groups, gallstones were formed in 70% and 90% of hamsters respectively. Only one animal fed with Delmark Feeding Formula[®] had a small pigment stone, but those fed with a chow diet had no gallstones.

From these results, it has been confirmed that normal growth can be gained by

Key Words : Tube feeding, Synthetic diet, Alimentary production of gallstone

Present address : The 2nd Department of Surgery, Kyoto University, School of medicine.

Sakyo-ku, Kyoto, Japan. 〒 606

Delmark Feeding Formula[®], and that over nutrition, such as induced by force tube feeding, might induce some metabolic troubles in cases of long term feeding.

はじめに

流動食が数世紀にわたって病人の治療食としての役割をはたして来たが、電動式ミキサーの発達により食餌はすべて液体化され胃内や上部消化管内に容易に注入出来るようになった。この経管栄養をさらに簡便化するため標準的な蛋白分解物を主成分とした合成栄養剤が作製され、いろいろの疾患の治療や代謝研究に応用されて来た¹⁾²⁾。

一方、1967年頃より中心静脈栄養法が普及し始め、最近では1日 2,500~3,000Cal の熱量が非経口的に投与出来るようになったが^{3)~5)}、それに伴って重篤な敗血症や代謝性の合併症を招来することも知られるようになった。それ故この経静脈用高カロリー輸液剤の化学的成分をそのまま経口的にも投与しようとする試みがなされ、“Chemically defined, liquid, elemental diets,” などと呼ばれている⁶⁾。

しかし、食餌を化学的に純品ばかりの成分からなるようにすることは、従来から、われわれが行なって来た研究による食餌と胆石形成との間に存在する密接な関連性等^{7)~10)}から考えても、新たな医原性疾患を惹起せしめ得る可能性を否定出来ない。

すなわち、われわれはブドウ糖とバター脂または無脂肪を主成分とすることにより、まったく食餌性因子のみでハムスターに実験的にコレステロール胆石を形成せしめ得ることに成功しているが、これら化学的成分食である胆石形成固形食のみならず、蛋白成分を結晶アミノ酸混合物のみとし、これにブドウ糖と最少限度の不可欠脂酸を加えた液体食にてハムスターを飼育した際にも色素胆石の形成をみることを立証して来た¹¹⁾。

今回、これら二種の胆石形成食(固形食および液体食)と市販一般飼育用固形食を対照として、米国 Delmark 社製の臨床用缶詰液体食 (Delmark Feeding Formula[®]) に関して比較検討し、いわゆる chemically defined diet の問題点を追求した。

実験方法

実験動物としては、1) コレステロールの添加なしに実験的胆石形成を見ること、2) 砂糖などの糖質に対する影響の判別し易いことなどから従来われわれが駆使応用して来たハムスターを用いた。成長期にある体重約 100g の雄のハムスター40匹を、I) 市販一般飼育用固形食群(船橋農場(飼育用)、千葉)、II) 化

Table 1. Elemental Compositions of Experimental Diets

	(I) Chow Diet*	(II) Lithogenic Solid Diet	(III) Lithogenic Liquid Diet	(IV) DELMARK Feeding Formula [®]
Carbohydrate	Wheat & Corn 59.3	Glucose 60.0	Glucose 75.2	Sugar & Corn Syrup Solid 52.5
Protein	Crude Casein 22.6	Casein 20.0	Amino Acids 18.0	Skim Milk & Casein 27.4
Fat	Vegetable Oil 6.4	Butter Fat 10.0	Ethyl Linolate 0.3	Mono-and Di-Glycerides 15.2
Vitamins	0.4	1.5	1.5	1.5
Minerals	6.8	USP XII 5.0	5.0	3.4
Cellulose	4.5	CMC 3.5	—	—

* 田嶋嘉雄 実験動物学—各論—p. 438 朝倉書店 1972

Table 2. Compositions of Vitamin Mixtures

		Solid Diet (in 100g diet)		Liquid Diet (per liter)		
		(I)	(II)	(III)	(IV)	J ₂ *
Vit. A	I.U.	950	2500	25000	4200	16000
Vit. D	I.U.	200	200	2000	333	140
Vit. E	mg	5	1	10	27.5	25
Vit. C	mg	30	37.5	375	75	250
Folic acid	mg	0.2	0.5	5	0.3	0.3
Thiamin	mg	1	1	10	1.9	2.5
Riboflavin	mg	1	1.5	15	2.2	3.8
Nicotinamide	mg	5	10	100	16.7	18.8
Vit. B ₆	mg	1	1	10	2.5	3.2
Vit. B ₁₂	μg	0.5	1	10	5.0	50
Biotin	mg	0.02	—	—	8.3	0.2
Ca. pantothenate	mg	2	5	50	—	25
Vit. K	mg	1	—	5.5	—	5.5
Cholin Chloride	mg	150	500	1250	113	1250
Inositol	mg	50	—	—	—	125
PABA	mg	—	—	—	—	150

* Jacob, M. et al : Federation Proc., 21 : 168, 1965

Table 3. Compositions of Minerals

		Solid Diet (in 100g diet)		Liquid Diet (per liter)		
		(I)	(II)	(III)	(IV)	J ₂
Calcium	g	1.2	0.4	4.8	1.3	4.8
Phosphorus	g	0.8	0.5	4.0	1.3	3.7
Iodine	mg	—	100	11.5	0.13	11.5
Iron	mg	70	—	100	15	104
Magnesium	mg	0.4	0.1	0.1	0.3	0.3
Copper	mg	0.6	—	1.9	1.7	1.9
Zinc	mg	0.03	—	3.3	12.5	3.3
Potassium	g	0.6	0.6	0.8	1.7	1.9
Sodium	g	0.4	0.2	1.5	0.9	1.4
Manganese	mg	6.0	—	29.2	3.3	29.2
Cobalt	mg	0.03	—	1.1	—	1.1
Molybdenum	mg	—	—	1.6	—	1.6
Chloride	g	?	0.1	1.8	1.7	1.5
Aluminum	mg	20	—	—	—	—
Silicon	mg	50	—	—	—	—

学的成分による胆石形成固形食群、Ⅲ) 化学的成分による胆石形成液体食群、およびⅣ) 現在アメリカで臨床的に使用されている缶詰液体食 Delmark Feeding Formula® (Delmark food service company, Min-

neapolis, Minnesota, U.S.A.) 投与群の4群に分けて5週間飼育した。(各食餌の構成成分はTable 1, 2, 3. に示すごとくである)。各試験は金網底のシングル・ケージに入れ完全空調調整下に温度26°C, 湿度60%に

維持し、照明は午前9時から午後6時までとした。

1) I群およびII群では食餌と水分は自由に摂取せしめた。

III群およびIV群では溶解物の沈澱による哺乳口の閉塞を防止するため、毎日1回宛新しい食餌瓶と交換した。投与前の量から残量を差引いて摂取量とし、その摂取量の測定は食餌瓶の交換時間を一定とし、1日量として算出した。

2) 体重測定は週2回行ない、その際にケージの交換をも行なった。

3) 脱毛など体毛の変化、脱肛・下血などの肛門の変化、活潑度、糞便の形態、色についても観察した。

4) 5週間目にネンブタール腹腔内注射による麻酔を行ない、心臓穿刺法にて採血した。これにより一般血液検査(赤血球数、白血球数、血色素量、ヘマトク

リット値、血小板数)および生化学的検査を行なったが、生化学的検査としては、血清総蛋白、アルブミン値、A/G比、血糖、BUN、総ビリルビン、直接ビリルビン値、GOT、GPT、アルカリ・フォスファターゼ、総コレステロール値等を測定、それぞれの群について比較検討した。

5) 開腹を行ない、肝を摘出し、その肉眼的所見および病理組織学的検査をも併せ行なった。

6) 肝より摘出した胆嚢の内容物をガラス板上に展開し、胆石の有無を検討した。

7) さらに膀胱穿刺により得た尿についても試験紙を用いて検尿を行なった。

成 績

1) 体重増加: 各群の体重増加曲線は、Fig. 1. に示

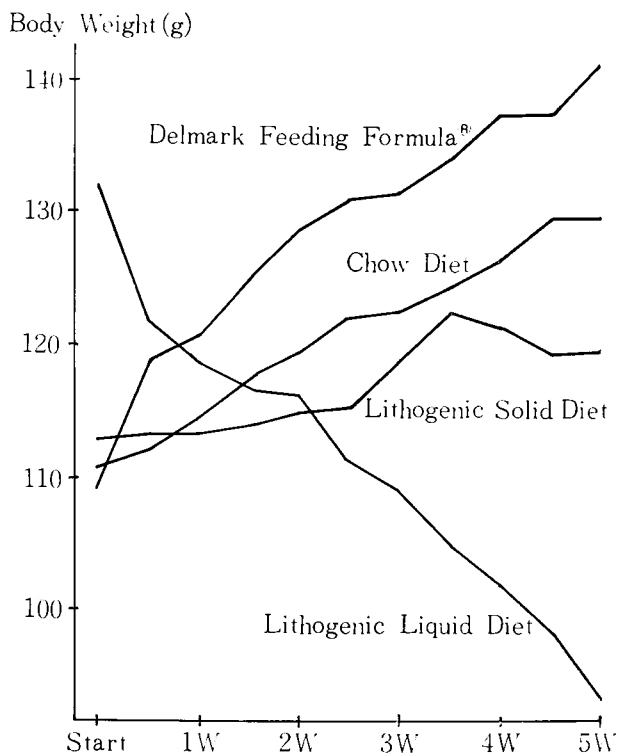


Fig. 1.

すごとく、(I) 市販固形食群を標準として考えると、(IV) Delmark 缶詰液体食群は極めて良好な経過をたどり、その体重増加率は Table 4 の如く 128.8%にも及んだ。われわれの胆石形成固形食はすでに発表して来たように相対的な不可欠脂酸欠乏状態にあるため、II 群の体重増加は市販固形食群の場合の約 1/2 程度である。とくに胆石形成が始まる時期と考えられる第 3 週過ぎから体重増加は認められないか或いは、やや減少する。(III) 胆石形成液体食群は体重減少が著しい。

それはこの液体食が 2.5Cal/ml といったように 1mlあたりの固形成分量が多く、いわば濃縮状態で投与したため、哺乳量不足を来し、そこに脱水状態を来し体重の減少となって現われたように思われる。(Table 4)

2) 食餌摂取量：市販固形食の 1 匹当り 1 日摂取量は通常 7~8g (27~31Cal) であるが、Delmark 缶詰液体食は 1Cal/ml であり Table 5 に示す如く 1 匹当りの 1 日の摂取量は 50ml (50Cal) となりこれを市販固形食に換算すると大体 13g の摂取量に相当することに

Table 4. Change of Bodyweight and Gallstone Formation in Hamsters

Diet	Number of Animals	Bodyweight (g)		Rate of Increase		Gallstone Formation
		Start	5W			
(I) Chow Diet	10	110.2	129.8	+19.6g	+17.8%	0/10
(II) Lithogenic Solid Diet	10	112.0	119.5	+7.5	+6.7	7/10
(III) Lithogenic Liquid Diet	10	131.1	93.2	-39.9	-30.4	9/10
(IV) Delmark Feeding Formula®	10	109.2	140.6	+31.4	+28.8	1/10*

* a small pigment stone

Table 5. Intake of Delmark Feeding Formula® and Increase of Bodyweight (per day per animal)

	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	Mean
Intake (ml)	43.6	49.2	54.3	53.0	54.3	50.4
Increase of Bodyweight (g)	+1.6	+1.0	-0.5	+0.8	-0.5	+0.9

なり II 群では摂取量過多となっている。胆石形成固形食摂取量は 1 匹当り 1 日 5.9~6.5g (24~28Cal) であり、市販固形食の摂取量よりやや少ない。胆石形成液体食の固形成分量は相対的に少ないということはなく 1 匹当りの 1 日摂取量はカロリーにして 20~30Cal となるが水分の絶対摂取量が少なくなっていた。Table 5 に IV 群 (Delmark 缶詰液体食) の食餌摂取量及びその体重増加の状態を示した。

3) 胆石形成：I 群の市販一般飼育用固形食群では全試獣に胆石形成を認めなかった。われわれの胆石形成食を固形で投与した II 群では試獣の 70%に胆石の形成をみた。大多数はコレステロールを主成分とする肉眼的に白色の胆石であったが、一部色素石も認められた。従来のわれわれの胆石形成実験では体重 45~50g

の幼若ハムスターを用いたためか、その胆石発生率は 85%程度であったが、今回、液体食群の体重減少を予測して 100g と週令の進んだハムスターを使用したことにより、色素石の混在とコレステロール胆石の発生率低下をみたものと思われる。胆石形成液体食の III 群では試獣の 90%に胆石を認めたが、その胆石はすべて肉眼的に黒褐色を呈し、ヒトの黒色胆石と極めて類似したものであった¹²⁾。Delmark 缶詰液体食の IV 群では 10 匹中 1 匹に胆石をみたが、この胆石はただ 1 個のみであり III 群に認められたような黒褐色の胆石とは多少異質であり、やや緑色を帯びていて、大きさも小さく、硬度も結石というより泥状物に近かった。

4) 糞便：市販固形食群の糞便はいわゆる“ネズミの糞”として知られている真黒で小型の米粒大のよく乾燥した糞であるが、Delmark 缶詰液体食のものは大き

く、やや黒褐色に近い。胆石形成固形食群の糞便は時として有形を保てないほど軟らかいこともあり、さらに大きく麦粒大であり色も灰白色である。市販固形食群と比較して長径が約2倍あった。胆石形成液体食のものは典型的な下痢便ではないが泥状軟便であり余り形をなさない、この食餌の特性である無線維のためと考えられる。

5) 体毛・肛門・活潑度：体毛は各群とも著しい脱毛や白毛化は認められなかったが、胆石形成液体食群で

は皮膚の湿潤度が軽度増加し数匹に軽度の脱毛がみられた。これは或る程度脱水によるものと考えられる。脱肛や下血はⅠ、Ⅱ、Ⅳ群には全く認められなかったがⅢ群の胆石形成液体食群では数匹みられ、無線維性食餌が原因かとする。活潑度は胆石形成液体食群で第3週目より著しく低下して弱々しいがやや興奮性を増加して来た。Delmark 缶詰液体食群はふっくらと肥満し、昼間の動作にも興奮性が認められなかった。

6) 一般血液検査：Table 6 に示すごとく、赤血球

Table 6. Complete Blood Counts and Experimental Diets

Diet	RBC	WBC	Ht	Hb	Platelet
	10 ⁶ /mm ³	10 ³ /mm ³	%	g/dl	10 ⁵ /mm ³
(Ⅰ) Chow Diet	6.3±0.3 *	3.4±1.3	38.3±2.8	13.9±0.9	1.9±0.0
(Ⅱ) Lithogenic Solid Diet	7.7±0.2	8.0±2.5	47.3±2.3	17.3±0.3	1.8±0.1
(Ⅲ) Lithogenic Liquid Diet	6.8±0.4	9.6±2.4	37.7±2.4	14.6±0.8	2.9±0.1
(Ⅳ) Delmark Feeding Formula [®]	7.8±0.2	4.5±1.6	50.8±1.6	17.6±0.5	1.6±0.3

* Mean±S.E.

数、血色素量、ヘマトクリット値よりみて従来標準とされて来た市販一般飼育用固形食は胆石形成液体食とともにやや貧血の傾向を示した。これに反して Delmark 缶詰液体食群は胆石形成固形食群と同様まったく健康状態にあった。白血球数は胆石形成を惹起しない市販固形食群および Delmark 缶詰液体食群では正常範囲であるが、胆石形成をみるⅡ、Ⅲ群ではやや高

値を示していた。血小板数は直接法で測定し、各群の間に差を認めなかったが全体として従来報告より低値であった。

7) 生化学的検査：Table 7 に一括して示す。

血清総蛋白は胆石形成液体食群においてやや低い傾向がみられ、特にアルブミン値においてその傾向がつよいが有意の差はなく病的なものではない。Delmark

Table 7. Biochemical Examinations of Serum and Experimental Diets

Diet	Total Protein	Albumin	A/G	Total Bilirubin	Direct Bilirubin
	g/dl	g/dl		mg/dl	mg/dl
(Ⅰ) Chow Diet	7.0±0.2*	3.5±0.1	1.0±0.1	0.4±0.0	0.1±0.0
(Ⅱ) Lithogenic Solid Diet	7.2±0.1	3.2±0.1	0.8±0.1	0.4±0.0	0.1±0.0
(Ⅲ) Lithogenic Liquid Diet	6.5±0.1	2.7±0.1	0.7±0.1	0.3±0.0	0.1±0.0
(Ⅳ) Delmark Feeding Formula [®]	7.0±0.1	3.8±0.1	1.2±0.1	0.4±0.0	0.1±0.0

Diet	Cholesterol	Blood Sugar	G.O.T.	G.P.T.	Alk-phos.	B.U.N.
	mg/dl	mg/dl	mu/ml	mu/ml	K.A.U.	mg/dl
(Ⅰ)	245±3	95±15	179±10	108±14	12.3±0.5	29±0
(Ⅱ)	295±16	123±9	223±38	127±25	12.7±1.5	30±1
(Ⅲ)	197±18	98±11	157±31	47±8	8.2±1.0	43±4
(Ⅳ)	208±7	164±9	141±26	67±10	10.3±0.3	29±1

* Mean±S.E.

との相関性も認められなかった。アミノ酸を主体とする液体食によるラットの実験では溶血性貧血¹³⁾の惹起されることが報告されているが、総ビリルビン値およびそれより直接ビリルビン値を差引いた間接ビリルビン値も各群ともすべて正常であり、溶血性貧血による黄疸は認められなかった。

8) 肝の病理学的所見として肉眼的には Delmark 佐詰液体食群の肝の色調が白っぽい感じを与えたが、組織学的検査では脂肪肝というほどの脂肪沈着は認められなかった。

9) 腎機能の指標として BUN をみると、濃厚な栄養液を投与された胆石形成液体食群では明らかに有意の高値を示したが、他の 3 群の BUN はすべて正常範囲内であった。

10) 検尿の結果、試験紙による定性試験とはいえ蛋白尿が全試験に認められた。しかし、尿糖及び潜血反応は胆石形成液体食の同一の1匹に軽度にとめられた以外陰性であった。興味あることに Delmark 缶詰液体食群でかなり高度に尿中ケトン体が認められたことである。pH および尿ウロビリノーゲンについては各群に相異はなかった。(Table 8)

肝機能検査として GOT, GPT, アルカリ・フォスファターゼ, ビリルビンについて検討した結果, 胆石形成固形食群では GOT, GPT とともに高値を示していたが, Delmark 缶詰液体食群は正常範囲内であった. アルカリ・フォスファターゼは各群とも相異は認められず, 検査時すでに胆嚢内胆石を有していたこと

	(I) Chow Diet	(III) Lithogenic Liquid Diet
Urobilinogen	+ + + + +	++ + + ++ + + +
Occult Blood	- - - - -	+ - - - - - -
Keton	- - - - -	- - - - - - -
Glucose	- - - - -	+ - - - - - -
Protein	+++ ++ ++ +++ ++	+++ ++ ++ ++ ++ ++
pH	6 6 6 6 6	6 6 6 6 6 6 6

	(II) Lithogenic Solid Diet	(IV) Delmark Feeding Formula ^R
Urobilinogen	+ + + + + +	+ + + + + + + + + +
Occult Blood	- - - - - -	- - - - - - - - - -
Keton	- - - - - -	- + + + + + - - -
Glucose	- - - - - -	- - - - - - - - -
Protein	+++ ++ ++ ++ ++ ++	++ + + ++ + + + + ±
pH	6 7 6 6 6 6	6 6 6 6 6 6 6 6 6 6

ある。

この第1の簡易化は1957年 Moorhouse らによって各栄養素を蒸留水で溶解するだけの液体食を発表したことに始まる。その内容は、蛋白分解物、ピーナッツ油36%とヤシ油4%の乳化脂肪、ブドウ糖又は果糖、4種の電解質の他、ミネラル、微量元素、水溶性および脂溶性ビタミン液からなり、毎朝、医師の食事箋によって調整され、患者の容態に応じて内容を変化させていた。下痢の一つの原因となりうる細菌繁殖予防のために毎日新しく作成し、調整後使用までの間は冷蔵庫に入れておく必要もあった。これらはコップやグラスで経口的に摂取されていた¹⁴⁾。

その後、患者自身の意志とは関係なく、チューブを経鼻又は胃瘻、腸瘻を通じて挿入し、一定速度で連続的に消化管内に注入したり、瓶から点滴、投与したり、注射器で注入するようになって来た。そのため昏睡患者では吸引性肺炎、腹部膨満、腹痛、滲透圧負荷による下痢、脂肪の不耐性、細菌による腐敗、乳糖の不耐性などが合併症として解決すべき問題として出現して来た¹⁵⁾。

一方、1968年 Dudrick らによって提唱された経中心静脈による高張ブドウ糖とアミノ酸を主体とする完全静脈栄養法の発達は、一時経管栄養法を忘れさせるほどの流行をもたらした。しかし、どのような栄養素を、どのような量だけ投与するかの問題はまだ未解決であり、試行錯誤的に行われることも少なくなく、さきの経管栄養法以上に患者の代謝を著しく人為的に変動せしめることとなり、敗血症の問題はもちろん、重篤な代謝性の合併症も報告されるようになって来た¹⁶⁾。

そこで、必然的に Dudrick らの完全静脈栄養に際して使用された“化学的に成分の明らかな”静脈用栄養素の混合物を経口的に投与しようとする試みが発展して来た。これが最近、話題となっている chemically defined (oral) diet であり、液体食として使用されるので liquid diet、さらには各栄養の最も単純な形態での混合物という意味で elemental diet ととも呼ばれているものである¹⁷⁾。しかも経静脈の Parenteral hyperalimentation に対して Oral hyperalimentation という言葉も使用されるにいたっている¹⁸⁾。他方、本邦においても1965年より牛乳カゼイン水解物を主体とするアミ・ココ、アミノール、ポリトニックP、マーファイブ、鶏卵蛋白水解物を中心としたアイオールPなどの経管栄養剤が相次いで市販され、現在も

使用されているがそれらは、蛋白水解物中の遊離アミノ酸は26%程度しか含まれて居らず、多くはペプチッドのまま(48%)であったり、乾燥野菜、海藻類、脂肪粉末、大豆末、大麦末などが混合されて居り、chemically defined diet からはほど遠いものといえよう。また缶詰濃厚流動食(奥野)も市販されているが、その内容は重湯、食パン、牛乳、脱脂粉乳、鶏卵、人参、砂糖の混合物であり、まったく一般経管栄養食にすぎない。

この chemically defined diet の特徴はその使用に際しての便利さもさることながら、食物残渣としての糞便排泄量の減少と膵外分泌機能抑制とにある。しかも各栄養素は上部消化管で殆んど吸収されるため、又膵酵素分泌減少のため広範囲腸切除例や Crohn 病、潰瘍性大腸炎患者にも使用できる点であろう。

1970年より完全静脈栄養の成功の結果として世界中の多くの場所で市販の製品による経口栄養のための chemically defined diet の洪水が起った。特に米国においては Vivonex (Eaton 社, New York), Flexical (Mead Johnson 社, Pennsylvania), Condelid 72H (Schwartz Bio-Research 社, New York), WTLR (Warren-Teed 社, Ohio), Precision LR (Doyle 社) などが市販されはじめた。(Table 9)

しかし、それらの市販食には“elemental”と呼ばれるには不適當なものも含まれており、実際には“elements”から出来ているのではなく、その殆んどの食餌には“chemically defined”物質としての分類出来ないような成分も含まれている。例えば典型的な Vivonex は59成分からなっているが、そのうち56成分が栄養物で他は香料、防腐剤、乳化剤である。また、これら経口栄養剤は製造元によって著しく異っている。あるものは使用前に再調整が必要だし、あるものは缶詰になっていて即使用可能な食品となっている。

大部分は鶏卵のアミノ酸分析の結果に合せて結晶アミノ酸を入れているが、一部には蛋白水解物としてペプチッドを含んでいるものもある。糖質は一般にブドウ糖や果糖などよりも同じ熱量であっても滲透圧負荷が少ない二糖類(マルトース)やオリゴ糖類が用いられ、下痢やダンピング症候群を避けるように工夫されている。しかし、消化不良を怖れるあまり無脂肪になっているのは重大な問題点を残している。Wene らによれば健常人ですら無脂肪食で生活すると1週間にしですでに血中リノール酸、アラキドン酸という不可欠

Table 9. Compositions of Elemental Diets used in U.S.A.¹⁷⁾¹⁸⁾

(per 1000 Cal)

	Vivonex Standard (Eaton)	Vivonex High Nitrogen	WT LR (Warren-Teed)	Flexical (Mead Johnson)	Precision LR (Doyle)	Condelid 72H (Schwartz Bio-Research)
Carbohydrate (g)	Glucose Oligosaccha- rides 212	Glucose Oligosaccha- rides 203	Dextrins 226.6	Starch Sucrose Oligosaccha- rides 155	Maltodextrins Sucrose 226.3	Sucrose 197
Protein (g)	Synthetic amino acids 21.10	Synthetic amino acids 45.5	Amino acids 18.75	Casein hydrolysate 22	Egg abumin 23.33	37
Fat (g)	Linoleic acid Triglycerides 1.45	Linoleic acid Triglycerides 0.44	Linoleic acid Safflower oil 1.3	Soyoil MCT 80% 20% 34.0	Vegetable oil 0.7	—
Minerals (mEq)						
Sodium	37.4	33.5	55.6	15.2	27.4	25.0
Potassium	29.9	23.0	29.9	38.2	20.2	24.0
Magnesium	16.0	6.6	18.3	14.4	15.1	7.2
Calcium	22.2	13.3	27.6	25.0	22.2	24.0
Chloride	50.8	52.5	88.6	35.8	83.0	37.0
Phosphorus	43.0	—	53.6	43.5	40.7	—

脂酸の減少が始まり、C₂₀:3ω9 の上昇が次第に増加しはじめることが明らかにされている¹⁹⁾。

それらは単に血清の脂酸構成の変化というに止らず、体細胞膜の構成にも影響を及ぼし生理的な機能も異常となる。われわれの研究からも肺生理、コレステロール胆石の発生⁷⁾、急性肺炎の誘発⁸⁾、副腎予備能力の低下、低体温麻酔への適応力の低下などが明らかにされている。また不可欠脂酸ばかりでなくトリグリセライドが食餌成分として必要であるとの報告もある。したがって不可欠脂酸欠乏を防止するためには全摂取量の4%が不可欠脂酸で供給されればよく、毎日の熱量摂取量の12~15%にするのがよい。よく脂肪ということで中鎖脂肪酸(MCT)を加えればよいとの考えがあるがこれはC₈、C₁₀の脂酸までであるのでやはり不可欠脂酸(C₁₈:2のリノール酸)の補給にはならない。ただ静脈栄養を併用出来るなら末梢静脈から滲透圧負荷もなく投与し得る10%大豆油乳剤があるので心配はない²⁰⁾。

しかし、アミノ酸要求量は古典的なRoseの成人量(1955年)を算出した方法、すなわち動物の成長度や健康な志願者のN平衡を陽性に維持することから算出する方法を現代も使用している。20%結晶L型アミノ酸と80%ブドウ糖と他のすべての既知の微量栄養物をを用いたGreensteinら(1960年)の研究からも、必須

アミノ酸のみよりも非必須アミノ酸の併用の方が秀れていることのほか、メチオニンやグリシンなど多量投与はむしろ有害であることも知られて来た。静脈注射剤としてのアミノ酸輸液製品にもこの考え方が採り入れられ、現在市販のアミノ酸輸液は必須アミノ酸と非必須アミノ酸の比をほぼ1にしてある²¹⁾。本実験に使用したイスポールはTable 10のごとき成分であり、実験動物に広く用いられて来たJacob(1965年)の「J₂」と比較してグルタミン酸、シスチン、及びチロジンとが異なっているが大差はない。しかし、ラットにこのJ₂をアミノ酸の混合物として投与するとカゼイン投与時には認められなかった溶血性貧血を来すことが知られている¹³⁾。

われわれはこの点に注目してハムスターにアミノ酸液体食を投与して溶血性貧血を惹起せしめればコレステロール・ビリルビン石灰石が出来るのではないかと予測を立てて本実験のⅢ群(胆石形成液体食)を計画したのであるが、著明な溶血性貧血はハムスターでは認められなかった。また現在米国で使用されているアミノ酸主成分のelemental dietに限ればヒトでは溶血性貧血の報告例は見い出せない。しかし、chemically defined diet としてかかるアミノ酸組成が鶏卵蛋白やヒト血清アルブミンのアミノ酸組成と類似させてあっても、患者に対する栄養学的な要求量は当然健康人

Table 10. Amino Acid Compositions of Liquid Diets

	(g/l)	
	12% Ispol	J ₂
L-Isoleucine	8.45	5.50
L-Leucine	11.75	7.30
Lysine-HCl	10.32	11.80
L-Methionine	5.40	5.39
L-Phenylalanine	12.80	7.63
L-Threonine	5.96	5.00
L-Tryptophan	2.18	1.50
L-Valine	8.65	5.50
L-Arginine-HCl	12.00	8.90
L-Histidine-HCl	6.00	3.38
L-Aspartic acid	6.00	2.30
L-Glutamic acid	1.80	27.95
L-Alanine	4.80	2.30
L-Cystine	0.24	2.42
Glycine	18.25	13.94
L-Proline	2.40	2.30
L-Serine	2.40	2.30
L-Tyrosine	0.60	3.14
	120.00	122.50

とは異なって来る。他の栄養素との配合比も同様にその疾患に対してもっともよい代謝をもたらすような配合比にすることが基本的な問題であろう。健康人や実験動物を用いた状態ではなく傷害を受けた状態でのアミノ酸や他の栄養素の要求量が質的にも量的にも異なることを知るべきである。

かかる意味で、現在の市販の製品は比較的短時日のうちに試用されて来たにすぎないということを認識し、便利さが優先しているための融通性のない包装は今後の改良が次々となされることが望まれる。われわれ医師は、患者の栄養管理の方法として経静脈栄養か、経口栄養かのいずれを用いるかの選択、決定を行う必要上、常に患者にどんな栄養素を、どのような経路で、どのように投与するかを十分に配慮し、そこから判明した病態代謝面での新しい事実と使用経験を積み重ねて、種々の疾患に対応出来るような処方内容を決定して行くべきであろう。

その一つとして、われわれは胆石症の病態代謝の研究から、アミノ酸ばかりでなく、糖質や脂肪の質的問題も重要視する必要があることを強調したい。すなわち chemically defined diet の主成分であるブドウ糖

や蔗糖はこれのみを長期に投与することはやがて耐糖能の変化を来し、肝では HMG-CoA を介してコレステロール生成に亢進的に作用することになり、コレステロール胆石の一つの因子となることが立証されている⁹⁾。本実験のⅡ群では実験食投与開始時の体重が 100g を超えていたことにより 70% の発生率にとどまったが、第 3 週よりの体重増加率の減少、白血球増多、血糖値の上昇、高コレステロール値などが認められた。しかし、蛋白源としてはカゼインを使用している。

一方、アミノ酸を主成分として作製した胆石形成液体食（固形にするほど各種アミノ酸をそろえることは現状では困難である。）にはラットに認められたような溶血性貧血によるビリルビン排泄量の増加はハムスターでは期待出来ないことが判明したが、胆石形成固形食よりもさらに化学的組成の明白なこの液体食による飼育にて 90% という高率に胆石（色素石）を生じることが、重大な警告と受けとめるべきであろう。

しかし、カゼインを成分とする Delmark 缶詰液体食群では 10 匹中 1 匹にわずか 1 個の小さい結石様のものを認めたにすぎないが、その代謝が蛋白に関しては、血清総蛋白、アルブミン、A/G 比共極めて良好な検査成績を示し、アミノ酸のⅢ群のような低アルブミン状態の傾向はみられなかった。また、体重増加も 4 群のなかで、抜群によい。（Ⅲ群が著しい体重減少を示したのは濃厚な液体食（固形成分 68%）にしたための摂取量不足およびそれに伴う脱水によるものと考えられる）。一般血液検査からも貧血もなく、肝機能、腎機能も血清学的には異常を思わせるものはない。しかし、血糖値は著しく高値であり、Ⅱ群のブドウ糖食群よりも高値を示した。しかも、検尿でケトン体の出現をみたのはこの群のみである。この自由飲食させた場合の 1 日摂取量からみた熱量の比較からも 50ml/日/匹の摂取量は栄養過多の傾向にあるものといえよう。このことは臨床的に経管栄養を疾患の回復を急ぐあまり患者の意志を超えて強制投与をすれば、何らかの少くとも糖尿病に近い代謝障害が出現するであろうことを示唆している。胆石形成については試験の匹数が少ないこともあり、再検討を行なう予定である。

さて、chemically defined diet の適応については Randall の綜説²⁰⁾があるが、その特徴が、殆んど消化を必要としない栄養素から成り立っているの、直ちに吸収され、上部消化管の比較的短い範囲で吸収されると同時に排泄される残渣の少ないことにある。した

がって、これを用いている患者では糞便の量は著しく減少するとともに回数も週または月単位と減少して来る。さらに、最近その投与方法に二つの工夫がなされて一層臨床効果をあげている。その1つは24時間連続的に注入することで単位時間当りの投与量を減少させることであり、未熟児²³⁾はもちろん成人の広範囲腸切除例²⁴⁾²⁵⁾、腸痙攣成例²⁶⁾、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性膀胱炎などにも適応を拡げつつある²⁷⁾。そのために恒温槽と無菌性保持と攪拌装置のついた注入ポンプ(ヌトリポンプ)なども考案されている²⁸⁾。もう1つは従来の胃内への注入(nasogastric)ではなく、幽門をこえて空腸内へ(transpyloric nasojejunal)注入することにより呼吸系の合併症の減少と一定量の注入の効果を安定させることに成功している。

一時世界的に流行したDudrickの経静脈高カロリー輸液法の絶対適応と考えられていた疾患もまた大部分がこの技術的工夫により再び経管栄養法の適応になりつつある^{29)~32)}。むしろ純粋に栄養学的にみても経管栄養の方が秀れているとの報告すらある³³⁾³⁴⁾³⁵⁾。

経口栄養法の最大の合併症は下痢であり、その原因は高蛋白による滲透圧負荷によるものと乳糖不耐性によるものが考えられている³⁶⁾。残念なことには本邦における流動食は殆んどすべて乳糖を含んでいるので下痢が頻発しやすい欠点をなお残している。

結局、本邦でこれから開発されるべきいわゆるchemically defined dietには、その内容を単純な化学的成分にすればするほど充分に慎重でなければならないことを、本実験は示唆しているものであろう。

結 語

従来、経静脈高カロリー輸液の素材として用いられて来た化学的に成分の明白な栄養素のみを混合したものを、経口的に投与する試みがなされ、chemically defined, liquid, elemental diet と呼ばれている。

われわれは実験的胆石を試験に形成せしめるため種々の化学的組成の単純な栄養素からなる合成食(胆石形成食)を作成し、その代謝を研究して来たが、かかる観点より市販のchemically defined dietの一つであるDelmark社製の缶詰液体食を検討して以下の結論を得た。

1) 市販固形食を対照として比較すると、体重増加は1.5倍と著しく良好であった。その1日1匹当りの摂取量は平均50mlであり、下痢は全く認められなかった。

2) 一般血液検査ではすべて市販固形食よりも良好であった。胆石形成食群では白血球数の比較的多増があった。

3) 血清総蛋白、特にアルブミンが最も高くA/G比が1.2と最も良好な状態にあった。

4) GOT, GPT は市販固形食群と相異なく、胆石形成食群でやや高かった。また総コレステロール、アルカリ・フォスファターゼ、ビリルビン値には有意の差がなかった。

5) 胆石形成食群では当然胆石形成を高率にみとめたがDelmark 缶詰液体食群では10匹中1匹に胆石の形成をみた。実験動物数が10匹と少数であり、その形成胆石も小さいものがただ1ケでしかも結石とはいいたくない泥状物に近いものであったところから、今後再検討の必要があろう。しかしchemically defined dietによる胆石形成の有無と云う問題は残したことになる。

6) Delmark 缶詰液体食群では血糖値平均164mg/dl(122~208mg/dl)と高値であり、ケトン尿をも伴うことから、カロリー摂取過剰状態にあると考えられた。しかし、尿糖は認められなかった。

7) ハムスターでは市販固形食群でも蛋白尿が認められるが、Delmark 缶詰液体食群でも蛋白尿が認められた。しかしBUNの上昇は認められなかった。

8) 米国で市販されているいわゆる“elemental diet”を中心に経口的なchemically defined dietの問題点を論じ、本邦における本剤開発の基礎的研究の重要性を強調した。

本実験の遂行に並々ならぬ御協力を賜った技官飯田恭子嬢に感謝する。

参 考 文 献

- 1) 日笠頼則：経管栄養の方法。今日の治療指針 1974年版 p. 601, 医学書院
- 2) 谷村 弘：経管栄養の方法。今日の治療指針 1976年版 p. 612, 医学書院
- 3) 谷村 弘, 日笠頼則：高カロリー輸液の現況と将来の展望。外科治療, 34: 180, 1976.
- 4) 谷村 弘, 日笠頼則：栄養輸液。第19回日本医学会総会会誌, p. 1043, 1975 (京都)
- 5) 谷村 弘, 日笠頼則：輸液(外科領域)。治療, 57: 672, 1975.
- 6) Bury, K. D., Stephens, R. V. and Randall, H. T.: Use of a chemically defined, liquid, elemental diet for nutritional management of fistulas of the alimentary tract. Am. J. Surg., 121: 174, 1971.

- 7) Tanimura, H. Experimental studies on the etiology of cholelithiasis. *Arch. Jap. Chir.*, **34**: 1160, 1965.
- 8) Tanimura, H. et al. : Initiating factors of cholesterol gallstones and pancreatitis. *Arch. Jap. Chir.*, **45** : 3, 1976.
- 9) 谷村 弘, 日笠頼則 : 胆石症-コレステロール結石. *日本臨床*, **30** : 234, 1972.
- 10) 谷村 弘 : 実験動物の作り方-胆石症. *代謝*, **11** : 1551, 1974.
- 11) 瀬戸山元一, 谷村 弘他 : 第62回日本消化器病学会総会 (東京), 1976.
- 12) 瀬戸山元一, 谷村 弘 : 発表予定
- 13) Levenson, S. M. et al. : Strange hemolytic anemia and pancreatic acinar atrophy and fibrosis. *Federation Proc.*, **30** : 1785, 1971.
- 14) Kark, R. M. : Liquid formula and chemically defined diets. *J. Am. Diet. Ass.*, **64** : 476, 1974.
- 15) Rhea, J. W. et al. : Nasojejunal (transpyloric) feeding : a commentary. *J. Pediatrics*, **86** : 451, 1975.
- 16) Dudrick, S. J. and Duck, J. H. : Nutritional complications in the surgical patients. In *Management of surgical complications* by Curtis, P. A. and Hardy, J.D. 3rd Ed. W.B. Saunders Co. 1975.
- 17) Bury, K. D. Elemental diets. In *total parenteral nutrition* by Fischer, J. E. Little, Brown, Boston, 1976.
- 18) Sabiston, D. C. : *Davis-Christopher Textbook of Surgery*. 10th Ed. W. B. Saunders. Co. 1972.
- 19) Wene, J. D. et al. : The development of essential fatty acid deficiency in healthy men fed fat free diets intravenously and orally. *J. Clin. Invest.*, **56** : 127, 1975.
- 20) 日笠頼則, 谷村 弘, 里村紀作 : 静脈内に投与された脂肪の代謝. *総合臨床*, **25** : 1257, 1976.
- 21) 谷村 弘, 日笠頼則 : 非経口栄養剤. *新内科学大系*, 7A p. 339, 中山書店, 1976.
- 22) Randall, H. T. : Enteric feeding. In *manual of surgical nutrition*. W. B. Saunders. Co. 1975.
- 23) Higgs, S. C. et al. : A comparison of oral feeding and total parenteral nutrition in infants of very low birth weight. *S. Afr. Med. J.* **48** : 2169, 1974.
- 24) Christie, D. L. and Ament, M. E. : Dilute elemental diet and continuous infusion technique for management of short bowel syndrome. *J. Pediatrics*, **87** : 705, 1975.
- 25) Voitk, A. J. et al. : The ability of an elemental diet to support nutrition and adaptation in the shortgut syndrome. *Ann. Surg.*, **181** : 220, 1975.
- 26) Hill, G. L. et al. : Effect of a chemically defined liquid elemental diet on composition and volume of ileal fistula drainage. *Gastroenterology*, **68** : 676, 1975.
- 27) Rivard, J. Y. et al. : Clinical experience in using elemental diet in the management of various surgical nutritional problems. *Can. J. Surg.*, **18** : 90, 1975.
- 28) Levy, E. : La réanimation entérale a faible débit continu, Matériel et technique. *Ann. Chir.*, **28**: 567, 1974.
- 29) Levy, E. et Loygue, J. : La réanimation entérale a faible débit continu. *Ann. Chir. (Paris)* **28** : 565, 1974.
- 30) Levy, E. et al. : La réanimation entérale a faible débit continu, appliquée aux hémorragies digestives hautes (50cas). *Ann. Chir.* **28** : 595, 1974.
- 31) Levy, E. et al. : La réanimation entérale a faible débit continu, appliquée aux grandes dénutritions (260 cas). *Ann. Chir.*, **28** : 577, 1974.
- 32) Levy, E. et al. : La réanimation entérale a faible débit continu, appliquée aux entérites aiguës graves post-opératoires. *Ann. Chir.*, **28** : 601, 1974.
- 33) Young, E. A. et al. : Comparative nutritional analysis of chemically defined diets. *Gastroenterology*, **69** : 1338, 1975.
- 34) Allardyce, D. B. and Groves, A. C. : A comparison of nutritional gains resulting from intravenous and enteral feeding. *Surg. Gyn. Obst.*, **139** : 179, 1974.
- 35) Hindmarsh, J. T. and Clark, R. G. : The effects of intravenous and intraduodenal feeding on nitrogen balance after surgery. *Brit. J. Surg.*, **60** : 589, 1973.
- 36) Walike, B. C. and Walike, J. W. Lactose content of tube feeding diets as a cause of diarrhea. *Laryngoscope* **83** : 1109, 1973.