

クローン病の栄養療法における大豆ペプチドの意義

USEFULNESS OF SOY PEPTIDE IN THE PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

馬場忠雄・近持信男・布施建治・細田四郎（滋賀医科大学）

Tadao BAMBA, Nobuo CHIKAMOCHI, Kenji FUSE and Shiro HOSODA

Second Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu 520-21

ABSTRACT

Elemental diet containing amino acid mixture is recognized as the primary therapy in the patients with Crohn's disease. As peptides are more easily absorbed than amino acids from the intestine, we studied the effect of peptides as intraluminal substrates on the brush border membrane enzymes and the absorption of amino acids and peptides in the hamster, which fed elemental diet containing either amino acid mixture (AA) or peptides (SP) for 4 weeks. Aminopeptidase activity significantly increased in the group fed SP than in the group fed AA, while maltase activity was almost the same between two groups. Potential difference of L-leucine and glycyl-leucine significantly increased in the group fed SP, and PD_{max} of them was also significantly higher in the group fed SP than in the group fed AA, but Kt value was almost the same between two groups. On the contrary, PD_{max} and Kt value of d-glucose were nearly the same between two groups. Therefore, peptide as intraluminal substrates may not only induce the aminopeptidase but also affect the amino acid transporter as well as peptide ones. Clinically, the nutritional assessment was studied in the patients with Crohn's disease, who were given the diet having total energy 1800 kcal made by soy peptide (90 g/day) as nitrogen, fat (20 g/day) and carbohydrate (290 g/day). The body weight, total protein and cholesterol levels in the patients with Crohn's disease increased and serum aminogram was well balanced during the administration of soy peptide. In conclusion, soy peptide may be useful to maintain the nutritional state and improvement of Crohn's disease patients. *Nutr. Sci. Soy Protein, Jpn.* **10**, 117-121, 1989.

臨床栄養における経腸栄養や中心静脈栄養の役割は大きく、疾病時における栄養補給ばかりでなく、クローン病においては成分栄養による経腸栄養は primary therapy となっている¹⁾。現在広く使われている成分栄養剤エレンタールは窒素源がアミノ酸混合物から成っているが、食餌組成が刷子縁膜酵素²⁾ばかりでなく、輸送系³⁾にも影響を及ぼす報告もある。そこで、窒素源がペプチドの成分栄養剤とアミノ酸混合物の成分栄養剤を用いて、腸管内基質としてのペプチドが、

小腸刷子縁膜アミノペプチターゼ活性およびペプチドとアミノ酸吸収にどのような影響を及ぼすかについて基礎的に検討した。また、臨床的に大豆ペプチドを窒素源とした食事をクローン病患者に与えて、その栄養効果についても検討した。

実験方法

ペプチドの小腸刷子縁膜酵素とアミノ酸、ジペプチドの吸収に及ぼす影響

飼料は窒素源がスモールペプチド (SP-ED) とこのペプチドを全てアミノ酸にまで分解したもの (AA-ED) で、アミノ酸組成、脂肪、電解質、ビタミンなどの組成は全て同一である。ハートレイ系雄モルモットの生後4週齢より1 kcal/ml 水溶液として、AA-EDとSP-EDのいずれかを自由摂取させた。1日摂取量および体重増加は4週まで両群間に差はない。4週間飼育後、小腸を空腸と回腸に2等分し、粘膜を採取し、アミノペプチダーゼ活性をアミノサルチル酸法およびNicholsonらの方法⁴⁾により測定した。また、ラクターゼ活性はDahlquistらの方法⁵⁾で測定した。

壁間輸送電位は、回腸2-3 cmを取り出し、星、日向らの方法⁶⁾に準じて、粘膜側溶液のL-leucine濃度を0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10 mMと段階的に高くし、 ΔPD を測定し、速度論的パラメーターの ΔPD_{max} とKtを求めた。

クローン病患者に対する大豆ペプチド食の効果

クローン病患者と非特異性小腸潰瘍患者に窒素源として大豆ペプチド90 g、脂肪20 g、糖質290 gを含む1800 kcal/dayの食事を与え、体重、排便回数、血中の総たん白、アルブミン、総コレステロール、アミノ酸濃度から評価した。

結 果

刷子縁膜アミノペプチダーゼ、マルターゼ活性

刷子縁膜アミノペプチダーゼ活性はアミノサルチル酸法で測定すると、空腸、回腸ともそれぞれSP群 (262.8 ± 17.4 , 260.3 ± 14.9 IU/g protein) はAA群 (213.5 ± 1.6 , 190.1 ± 10.3) に比べ有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) に高値であった。また、Nicholsonらの方法によって測定しても、空腸、回腸ともSP群はAA群に比べて有意に高値であった。一方、マルターゼ活性は空腸、回腸ともそれぞれSP群 (296.8 ± 24.7 , 267.4 ± 15.4 U/g protein) はAA群 (304.8 ± 20.3 ,

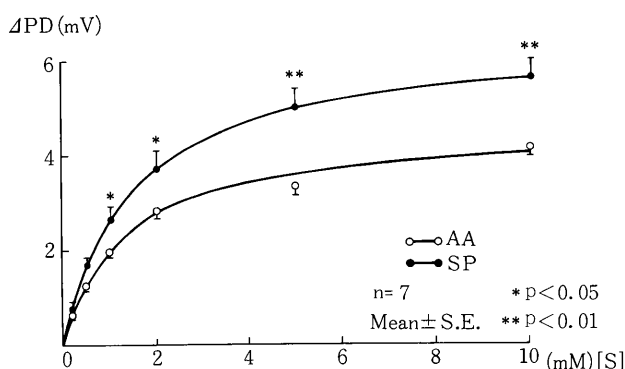


Fig. 1. Transmembrane potential difference induced by L-leucine in the small intestine of guinea pigs.

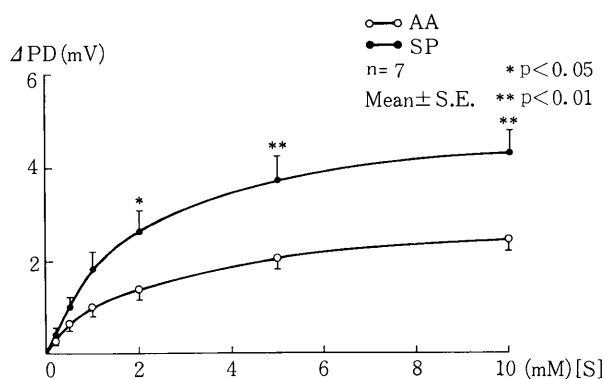


Fig. 2. Transmembrane potential difference induced by glycyl-L-leucine in the small intestine of guinea pigs.

285.6±20.7) と共に両群間に有意差は認められなかった。

壁間輸送電位

壁間輸送電位は L-leucine に関して1, 2, 5, 10 mM において SP 群では AA 群に比べて有意に上昇した (Fig. 1)。また, glycyl-leucine も同様に2, 5, 10 mM において SP 群は AA 群に比し有意に上昇した (Fig. 2)。一方, D-glucose は全濃度において有意差はなかった。

この壁間電位から求めた速度論的パラメーターをみると, L-leucine の ΔPD_{max} は SP 群 (6.50 ± 0.34 mV) は AA 群 (4.79 ± 0.23) に比べて有意 ($p < 0.01$) に上昇したが, Kt 値は SP 群 (1.52 mM) は AA 群 (1.45) と両群間に有意差はなかった。また, glycyl-leucine の ΔPD_{max} は SP 群 (6.75 ± 0.79 mV) は AA 群 (3.57 ± 0.27) に比べて有意 ($p < 0.01$) に上昇したが, Kt 値は SP 群 (4.65 ± 0.9) は AA 群 (4.14±0.84) と有意差はなかった。

クローン病患者に対する大豆ペプチド食の効果

症例, Y. K. 30才, 女, 主訴約1年前より下腹部痛と下痢 (5回/日) にて過敏性腸症候群として治療をうけていたが, 軽快せず, 平成元年1月頃より発熱 (38°C) を認め, 水様下痢 (6回/日) となり predonine 20 mg と salcyl-azosalphapridine 3.0 g の治療を受

けたが軽快せず本科入院。体重2 kg 減少/2ヶ月, 食欲良好, 便通3回/日 (泥状, 時に血液混入), 睡眠良好, 既往歴: 痔核にて手術, 診察所見: 貧血(-), 黄疸(-), 胸部, 心肺異常なし, 腹部では左側腹部に軽度圧痛あり, 肝, 脾触知せず, 下肢浮腫(-), 直腸指診: 病的所見なし, 臨床検査成績: 糞便潜血反応(-), Ht 27.8%, RBC 347×10^4 , WBC 5800, Hb 8.9 g/100 ml, PLT 368×10^3 と貧血を認めた。赤沈57 mm/hr, CRP 5.5 mg/100 ml と炎症反応陽性, ツ反応 10×10 mm, 血清総たん白6.4 g/100 ml, アルブミン3.4 g/100 ml, 総コレステロール128 mg/100 ml, GOT 20 IU, GPT 32 IU, CHE 0.46 Δ pH で軽度の栄養低下を認める。小腸X線造影で回腸に縦走潰瘍がみられ, 注腸X線検査においてもS状~下行結腸に縦走潰瘍がみられる。大腸内視鏡検査においても縦走潰瘍が skip lesion としてみられた。生検組織では nonspecific inflammatory change であった。そこで Crohn 病と診断。まずエレンタール2,400 kcal/日にて治療すると, 腹痛の軽快と排便回数の減少がみられ, また血清総たん白の低下は抑えられ, アルブミンや体重の増加もみられた。そこで食事療法に切りかえた。臨床経過を Fig. 3 に示した。ステロイドの減量にかかわらず, 症状は緩解し, 血清総たん白, アルブミンの増加, さらにトランスフェリンの増加もみられ, 大豆ペプチド

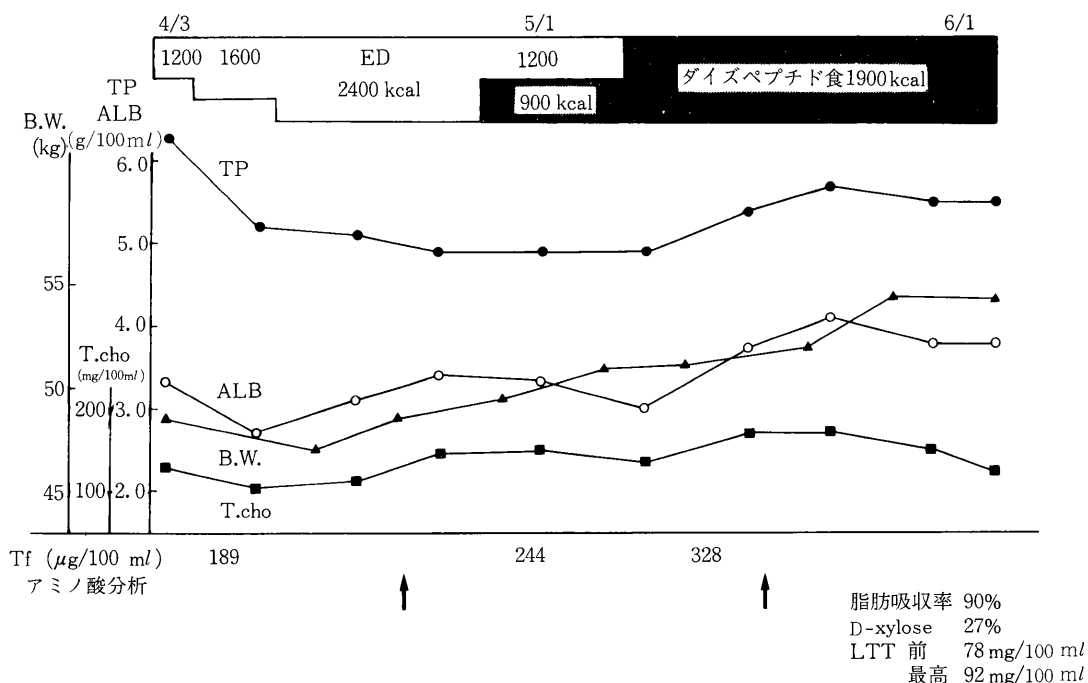


Fig. 3. Clinical course. Crohn's disease Y. K. 30 y. o. F.

Table 1. Menu for patient with Crohn's disease (Y. K.)

	Edible amount	Energy	Water	Protein	Fat	Carbohydrate
	<i>g</i>	<i>kcal</i>	<i>ml</i>	<i>g</i>	<i>g</i>	<i>g</i>
Breakfast						
Boild rice (soft)	300.0	444	195.0	7.8	1.5	95.1
Clear soup						
Shoyu	5.0	2	3.5	0.3	0.0	0.3
Lunch						
Boild rice (soft)	300.0	444	195.0	7.8	1.5	95.1
Fried food (Chinese-style)						
Soy protein	40.0	149	1.8	36.8	0.2	0.0
Shoyu	5.0	3	3.5	0.4	0.0	0.4
Vegetable oil	10.0	92	0.0	0.0	10.0	0.0
Dinner						
Boild rice (soft)	300	444	195.0	7.8	1.5	95.1
Food broiled with Shoyu						
Soy protein	30.0	112	1.4	27.6	0.2	0.0
Salt	0.5	0	0.0	0.0	0.0	0.0
Salad oil	2.0	18	0.0	0.0	2.0	0.0
Margarine (saltless)	3.0	22	0.5	0.0	2.5	0.0
Shoyu	10.0	5	7.1	0.6	0.0	0.6
Sugar	3.0	12	0.0	0.0	0.0	3.0
Hon-mirin	3.0	7	1.4	0.0	0.0	1.3
Total		1800		90	20	290

Table 2. Plasma aminogram

	AA mixture diet	Soy peptide diet
Valine	419	188
Methionine	124	20
Isoleucine	159	63
Leucine	223	111
Tyrosine	74	70
Phenylalanine	188	71
Histidine	101	67
Tryptophan	85	49
Ornithine	300	219
Lysine	352	184
Arginine	100	72

食の有効性が示された。献立は Table 1 に示した。

大豆ペプチド食中の血漿アミノ酸分析の結果はエレンタール期中に比べて、すべてのアミノ酸濃度は低下していたが、正常範囲内にあった (Table 2)。

考 察

通常の食事形態では栄養維持が困難な疾患においては、経腸栄養剤による経腸栄養療法が行われる。経腸栄養は中心静脈栄養法とは異なり、生理的であり、管

理も容易なことから日常臨床において広く用いられつつある。窒素源としてアミノ酸混合物を用いた成分栄養剤エレンタールはクローン病や短腸症候群の治療と栄養補給に使用されている。スモールペプチドはアミノ酸より吸収がすぐれていることはすでに報告⁷⁾されており、窒素源にスモールペプチドを用いる試みもある。そこで基礎的実験としてスモールペプチドとアミノ酸混合物というN源の違いが小腸粘膜刷子縁膜酵素活性およびアミノ酸やペプチド吸収にどのような影響を及ぼすかを検討した。SP と AA で isocaloric に 4 週間飼育したモルモットについて刷子縁膜アミノペプチダーゼ活性をみると、SP 群において有意に高値であった。しかし、マルターゼ活性は両群で差がなかった。これはラットの実験結果と同様であり、腸管内基質であるペプチドによって刷子縁膜アミノペプチダーゼが誘導されたことを示唆している。

l-leucine と glycyl-leucine の壁間輸送電位を SP 飼育群と AA 飼育群のモルモット小腸粘膜で測定するといずれも SP 群で有意に高値であった。△PD_{max} を求めると、l-leucine, glycyl-leucine とともに SP 群は AA 群に比し有意に高値であったが、Kt 値には両群間に差はなかった。一方対照とした glucose の△PD

max と Kt 値には SP と AA 両群で差がなかった。以上より、腸管内基質としてのペプチドにより、leucine と glycyl-leucine の輸送担体が増加したと考えられた。

すなわち、腸管内基質としてのペプチドにより、刷子縁膜アミノペプチダーゼ活性の上昇と、アミノ酸やペプチドの輸送担体の増加が生じる興味ある成績がえられ、ペプチドを窒素源とした栄養剤による経腸栄養療法の有用性が見い出された。

そこで、クローン病患者に大豆ペプチド食をエレンタールの栄養療法後に与えて、栄養効果を検討した。窒素源として大豆ペプチド 90 g, 脂肪 20 g, 糖質 290 g 計 1,800 kcal/日を基本に毎日調理を工夫して与えたが、排便回数の減少、体重、血清総たん白、アルブミン、総コレステロール、トランスフェリンの増加がみられ、エレンタールに劣らず有用であることが示された。エレンタールを中心とした経腸栄養は鼻腔からのチューブを十二指腸に挿入する経管栄養が中心で、味とか、咀嚼しながら食事することの満足感はなかった。今後、調理法の工夫によりクローン病患者の食生活が少しでも豊かになり、しかも病態を悪化させることがなければ、すぐれた食事療法であり、今後、症例を重ね検討したい。

結 論

腸管内基質としてのペプチドが刷子縁膜アミノペプチダーゼ活性を誘導し、またアミノ酸およびジペプチドの輸送担体を増加させることを明らかにした。これらのペプチドの利点を用いて、大豆ペプチド食をク

ローン病患者に与えて、その栄養評価を行い、臨床的にも有用であることを示した。

文 献

- 1) Morain, C. O., Segal, A. W. and Levil, A. S. (1980) : Elemental diets in treatment of acute Crohn's disease. *Brit. Med. J.*, **281**, 1173-1175.
- 2) Deren, J. J. Broitman, S. A. and Zamcheck, N. (1967) : Effect of diet upon intestinal disaccharidases and disaccharide absorption. *J. Clin. Invest.*, **46**, 186-195.
- 3) Wolffram, S. and Scharer, E. (1984) : Effect of feeding a high protein diet on amino acid uptake into rat intestinal brush border membrane vesicles. *Pflügers Arch.*, **400**, 34-39.
- 4) Nicholson, J. A., McCarthy, D. M. and Kim, Y. S. (1974) : The responses of rat intestinal brush border and cytosol peptide hydrolase activities to variation in dietary protein content. *J. Clin. Invest.*, **54**, 890-898.
- 5) Dahlquist, A. (1968) : Assay of intestinal disaccharidases. *Anal. Biochem.*, **22**, 99-107.
- 6) Himukai, M. and Hoshi T. (1980) : Mechanisms of glycyl-l-leucine uptake by guinea-pig small intestine. Relative importance of intact-peptide transport. *J. Physiol.*, **302**, 155-169.
- 7) Matthews, D. M. (1975) : Intestinal absorption of peptides. *Physiol. Rev.*, **55**, 537-608.