

吸収不良症候群における大豆たん白質の臨床評価

CLINICAL EVALUATION OF SOY PROTEIN FOR THE PATIENT WITH MALABSORPTION

近持信男・細田友則・馬場忠雄・細田四郎（滋賀医科大学）

Nobuo CHIKAMOCHI, Tomonori HOSODA, Tadao BAMBA and Shiro HOSODA

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

ABSTRACT

Anticancer drugs make the injury of gastrointestinal mucosa with various degrees depending on the dosage. We investigated the absorption of dipeptide and amino acids from the impaired small intestinal mucosa of the rats, by using short-circuit current method after 3 days of intraperitoneal injection of 300 mg/kg of cyclophosphamide (CPM). Kinetic parameters of Jmax and Km were calculated for Gly-Gly, Gly, Pro and Lys in control and CPM groups. Jmax value of Gly was significantly decreased in CPM group, but not of Gly-Gly, Pro and Lys. There were no differences in Km values of Gly-Gly, Gly, Pro and Lys between two groups. The results indicate that peptide transport carrier is more resistant to CPM than amino acid transport carriers. This means peptide is more useful than amino acids on small intestinal mucosal damage. Clinical nutritional assessment was studied in a patient with malabsorption and protein losing enteropathy due to Crohn's disease. He was given only elemental diet of 2400 kcal/day and then a diet replaced a part of elemental diet with 70-120 g of soy protein. During the administration of soy protein, serum albumin was increased and CRP was improved and general condition was getting better. In conclusion, soy protein may be useful to maintain the nutritional state as well as the improvement of malabsorption, by the appropriate combination with elemental diet. *Nutr. Sci. Soy Protein, Jpn.* 12, 133-139, 1991.

吸収不良症候群¹⁾には種々の疾患が含まれるが、その発現機序はさまざまである。臨床史上最もよく見られるのが消化障害性の吸収不良であり、膵疾患・胆道疾患に伴うものや胃切除などの手術後の消化酵素と食塊との混和のタイミングの不適當などによるものである²⁾。消化障害性吸収不良は消化酵素の大量投与により吸収不良は改善する³⁾。小腸疾患によるものには小腸粘膜の病変により吸収面積が減少したものや腸管手術により短くなった短腸症候群がある。このような吸収面積減少型の吸収不良は粘膜病変の治療と消化の必要がなく吸収が容易な経腸栄養剤が栄養管理として用

いられる^{4,5)}。先天的に小腸での吸収が障害されるものに酵素欠損症や原因不明のものがあるが頻度は非常に少ない。このような疾患の栄養管理にも経腸栄養の効果が期待されている。

経腸栄養の窒素源としてのペプチドやアミノ酸の腸粘膜における吸収動態を壁間輸送電位などより検討し^{6,7)}、腸管内基質ペプチドにより刷子縁膜酵素の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との結果から、ペプチドを窒素源とした栄養剤の有用性⁸⁾を示唆した。今回ラットで実験的に抗癌剤シクロホスファミド⁹⁾による小腸粘膜

されたものと考えられた (Fig. 2)。イミノ酸輸送系によりナトリウムと共輸送される Pro についてみると、CPM 群で輸送量の低下傾向がみられたが、カイネテ

障害粘膜によるペプチドおよびアミノ酸の吸収

結 果

Table 1. Effect of CPM on mucosal parameters

Mucosal parameters	Jejunum		Ileum	
	control	CPM 100	control	CPM 100
CPM dose, mg/kg BW i.p.				
Mucosal wet weight, g/10 cm	0.613±0.041	0.467±0.031**	0.452±0.046	0.406±0.024
Mucosal protein, mg/mL	7.102±0.527	6.929±0.115	7.058±0.558	5.647±0.214**
ALP, IU/mg protein	0.846±0.072	0.591±0.030**	0.341±0.083	0.097±0.011**
Maltase, IU/mg protein	0.292±0.042	0.296±0.029	0.319±0.047	0.322±0.040
Transepithelial conductance, mS/cm ²			15.58±2.81	18.67±1.89**
				20.54±3.78**
			Mean±SD (n=6) *p<0.05 **p<0.01	

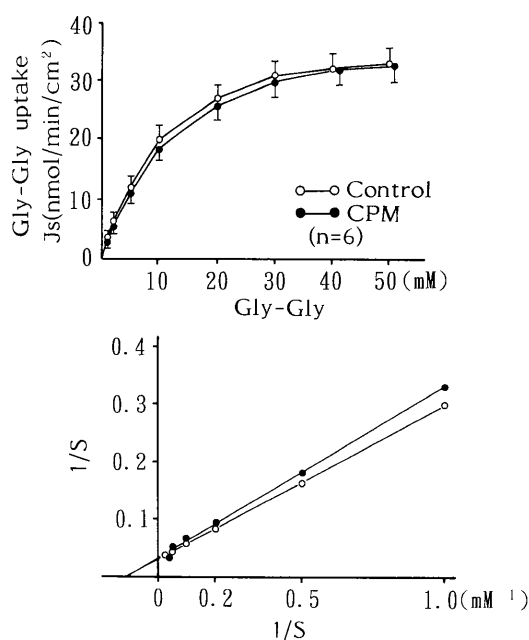
ニックパラメーターの K_m , J_{max} は両群で有意差をみとめなかった (Fig. 3)。塩基性アミノ酸輸送系により輸送される Lys についてもカイネティックパラメーター K_m , J_{max} は CPM 投与によっても変化せず、吸収障害はみられなかった (Fig. 4)。以上をまとめると、CPM 投与により Gly-Gly の吸収は障害されなかったのに比べ、Gly の吸収は障害されたことから、Gly の輸送担体はペプチドの輸送担体に比べ、CPM の障害に対して感受性が高いことが示唆された。一般にアミノ酸輸送系に比べ、ペプチド輸送系は障害に対し強いとされており、ペプチド栄養の利点の一つが証明されたと考えられる。

吸収不良症における大豆たん白質の臨床評価 症例

大豆たん白質をエレンタールと併用し、有用であった症例を供覧する。39歳男性クローン病で、主訴は下痢と発熱である。昭和61年3月に腹痛で市民病院に入院し、検査の結果クローン病と診断された。経静脈高エネルギー療法 (IVH)、ステロイド、サラゾピリン、成分栄養などで治療されていたが、昭和63年当科に転院した。昭和63年8月から12月まで入院加療したが、

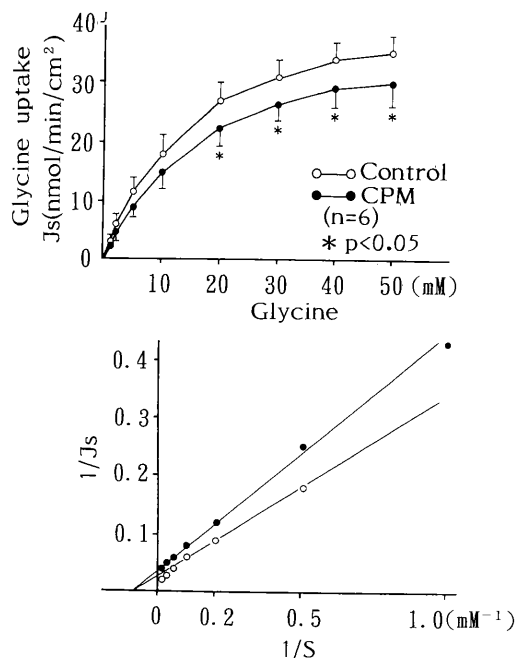
平成2年10月下痢、発熱、腹痛が増強し再入院となった。下痢は1日5回、体温38.5℃、血便なし、体重減少なし。現症では身長159.6 cm、体重44.4 kg、貧血軽度、黄疸なし。胸部では心肺異常なく、腹部で圧痛をみとめた。肝脾は触知せず、腫瘤なし。肛門部病変は認めなかった。

入院時検査成績で検便は潜血(±)、アメーバ(-)、結核菌培養陰性であった。赤沈は22 mm/h、血色素は10.7 gで軽度貧血をみとめた。白血球数は7300で、血小板数は61万と増加していた。血清たん白は4.8 g/100 mL、アルブミンは2.8 g/100 mL、コレステロールは104 mg/100 mL と著明な栄養低下がみられた。肝機能、腎機能は正常であった。微量元素の Zn が34 μ g/100 mL と低値であった。ツ反応は陰性であった。ビタミン類はほぼ正常範囲にあり、ラビッドターンオーバープロテインはプレアルブミン、レチノール結合たん白がやや低下していた。乳糖負荷試験、D-キシロース試験で吸収障害がみられた。尿外分泌機能は正常であった。たん白漏出試験の α 1-アンチトリプシンクリアランスは21 mL/day と漏出がみられた。画像診断の注



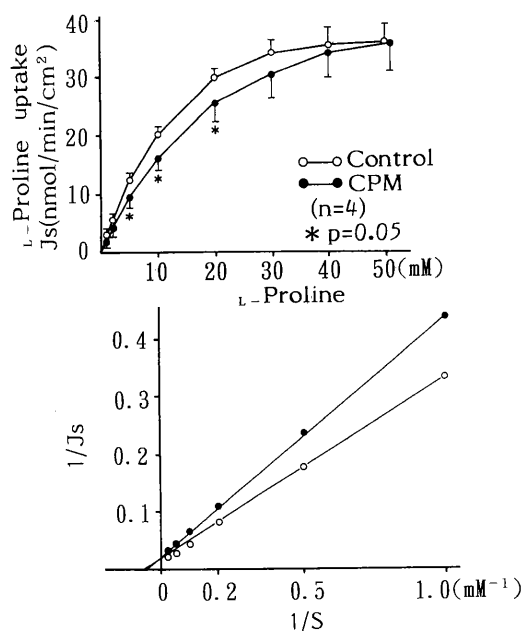
	Control	CPM
K_m	10.90 ± 2.49	13.06 ± 1.79
J_{max}	40.16 ± 2.05	41.82 ± 3.56

Fig. 1. Kinetic study of Gly-Gly uptake.



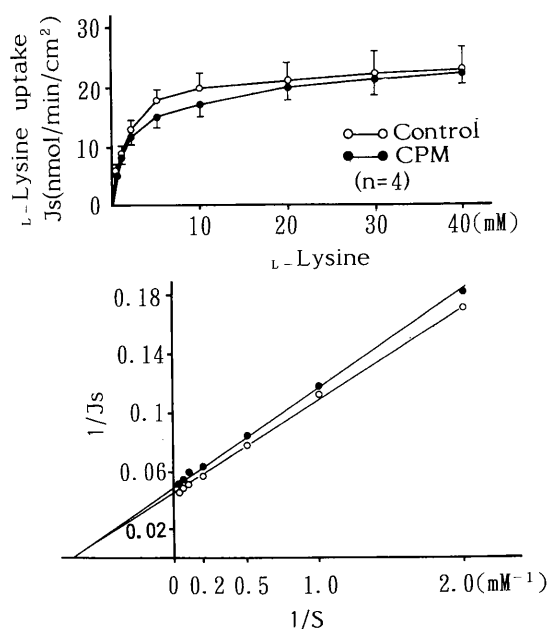
	Control	CPM
K_m	14.64 ± 4.00	14.93 ± 3.24
J_{max}	45.32 ± 3.03	$36.63 \pm 3.21^{**}$

Fig. 2. Kinetic study of glycine uptake.



	Control	CPM
Km	16.62±3.37	19.55±3.11
Jmax	52.58±6.83	47.27±7.06

Fig. 3. Kinetic study of L-proline uptake.



	Control	CPM
Km	2.83±0.84	2.70±0.64
Jmax	22.78±3.99	20.74±2.51

Fig. 4. Kinetic study of L-lysine uptake.

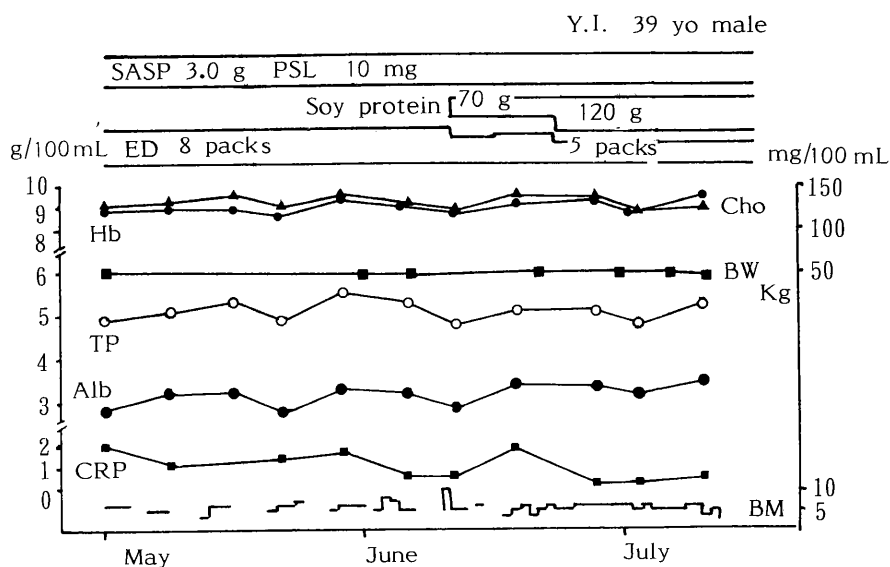


Fig. 5. Clinical course of Crohn's disease.

Table 2. Changes in free amino acids and rapid turnover protein in serum

	Amino acid concentration in				ED	Soy peptide
	Serum					
	5/Apr.	5/Jun.	15/Jun.	10/Jul.		
	nmol/mL				mg/100 g	mg/g protein
Urea			7626	8226.6		
Gln			590.5	444.0	2415	198
Ala			630.8	526.6	1124	42
Val	323.3	405.8	293.4	282.7	876	46
Gly			214.3	240.7		41
Pro			222.9	215.6	788	53
Lys	259.0	409.9	245.6	242.3	1110	61
Thr			232.6	131.5	654	38
Leu	140.6	154.7	146.1	133.8	1124	78
Ser			183.3	127.0	1449	53
His	76.9	111.7	106.0	85.1	626	24
Arg	134.2	173.4	110.3	105.2	1406	74
Ile	110.7	115.8	89.0	87.4	803	46
Tyr	69.2	80.7	92.3	80.6	138	35
Phe	119.4	133.8	91.1	117.2	1089	52
Orn		210.3	143.7	165.0		
Trp		86.8	76.4	58.9	189	14
Asn			51.1	60.5		
Tau			128.6	48.7		
Cys-Cys			19.4	14.8		13
Cit			39.4	37.8		
Glu			118.3	89.5		
Met	81.4	120.4	48.5	39.5	810	12
α ANBA			27.3	21.9		
Asp			5.1	7.1	2379	117
PA	45.0	38.0		40.5		
RBP	4.9	5.1		5.1		
Tf		336		369		

腸造影で上行結腸から横行結腸にかけて腸管短縮，狭窄，潰瘍や偽憩室がみられ，下行結腸にも狭窄病変がみられた。小腸二重造影では回腸に縦走潰瘍が散在していた。回盲部では縦走潰瘍や内瘻もみられた。99mTc-人血清アルブミンによるたん白漏出シンチグラムでは5.5時間後に明らかに回腸と盲腸が造影されており，たん白の漏出が認められた。以上から脾外分泌障害のない，吸収不良とたん白漏出を認めた小腸病変を有するクローン病である。薬物治療としてサラゾピリン3g，プレドニソロン10mgの経口投与を行い，さらに栄養治療として成分栄養2400kcalの投与を行った（Fig. 5）。長期間栄養療法を行っているが，血清たん白，アルブミンなどは低値を持続し正常範囲にまでは増加しなかった。アルブミンは最高3.2mg/100mLで，排便回数は平均5回，CRPも陽性であった。6月

10日より大豆たん白質70gの経口摂取を開始し，その後，成分栄養のカロリーを制限し，エネルギー量はほぼ同量にした。臨床検査の値ではアルブミンが3.5g/100mLまで増加し，CRPも改善した。大豆たん白質を併用することによって，排便回数も変化なく，特に病態の悪化はなかった。アミノ酸分析の測定を大豆たん白質投与前後で行ったが，やや低下傾向にあるが，グルタミン以外はほとんど正常範囲に入っていた（Table 2）。ラビッドターンオーバープロテインも正常範囲を推移していた。

考 察

小腸粘膜障害を有するクローン病などの疾患は吸収不良を伴い栄養低下を来す。栄養低下は疾病からの回復を障害する因子であり，そのため栄養管理は疾患の

治療上重要なものである。小腸粘膜病変を有する場合には栄養素の吸収が障害されるため、吸収の容易な形の成分栄養剤がよく使われる⁴⁾。成分栄養は窒素源としてアミノ酸が用いられるが、小腸ではアミノ酸よりペプチドのほうがさらに吸収が優れていると報告⁹⁾がされている。そこで障害小腸粘膜におけるペプチドおよびアミノ酸の吸収について粘膜の酵素活性や吸収のカイネティックパラメーターの面から検討を行った。5-fluorouracil (5-FU)¹³⁾, methotrexate (MTX)¹⁴⁾, cyclophosphamide (CPM)⁹⁾などの抗癌剤の副作用として消化管に対する小腸粘膜障害が報告されており、実験的にサイクロホスファミド CPM 300 mg/kg をラット腹腔内に投与し、小腸粘膜障害を作成した。小腸粘膜のたん白量や酵素活性をみると、CPM 群で明らかに低下しており、粘膜障害が確認された。この小腸粘膜を用いてペプチドおよびアミノ酸の取り込みを短絡電流法により検討した。ジペプチド Gly-Gly について回腸粘膜での取り込みをみると、カイネティックパラメーターで半飽和濃度 K_m と最大輸送能 J_{max} ともコントロール群、CPM 群の両群に差はなかった。アミノ酸の取り込みをみると Gly は CPM 群でコントロール群に比べカイネティックパラメーターの K_m は変化なかったが、 J_{max} が有意に低下しており、CPM により輸送担体が障害されたものと考えられた。Pro, Lys についてはコントロール群と CPM 群の両群で J_{max} に差は認めなかった。Gly の取り込みが CPM 投与により障害されたのに対し、Gly-Gly の取り込みは変化しなかったことから、アミノ酸の種類により反応は異なるが、アミノ酸輸送担体は抗癌剤 CPM に対して感受性が高く、ジペプチドのそれよりも影響を受け易い可能性が示唆された。いいかえれば、障害粘膜においてはアミノ酸の吸収よりジペプチドの吸収の方が良いとの結果である。抗癌剤の投与量にも関係するが、アミノ酸に比べペプチドの吸収は比較的保たれているとの報告もある¹⁵⁾。またスブルー症候群でアミノ酸の吸収は障害されているが、ジペプチドの吸収はほぼ正常に保たれているとの報告もあり¹⁶⁾、腸疾患における経腸栄養剤の窒素源としてアミノ酸よりペプチドの有用性が示唆された。

障害を認めない吸収不良、たん白漏出を伴うクローン病患者に大豆たん白質を成分栄養剤とともに摂取させ、その効果を検討した。患者は成分栄養2400 kcal で治療を受けていたが、血清たん白、アルブミンは低値を持続し、排便回数は1日5回であった。大豆たん白70-120 g を成分栄養剤と併用し、カロリーを同じに保ったところ、排便回数、体重、血清たん白量は変化

なかったが、成分栄養剤のみのときに比べ、アルブミンの増加や炎症反応 CRP の低下もみられ、病態の悪化はみられなかった。患者の病態は複雑で大豆たん白質の効果か投与窒素量の増加によるものか判断はむずかしいが、より良好な栄養管理ができて有効であった。経腸栄養剤は主として経鼻チューブによって栄養素を投与し、経口摂取を制限するため、咀嚼しながら食べるという満足感がえられないが、大豆たん白質を摂取することで少しでも経口摂取するという満足感がえられるものと考えられる。今後症例を重ね検討したい。

ま と め

CPM による障害小腸粘膜でのアミノ酸およびジペプチドの吸収に及ぼす影響について短絡電流法を用いて検討した。CPM 300 mg/kg 腹腔内投与ラットの小腸粘膜は絨毛高や絨毛数の減少、粘膜湿重量、たん白量、ALP, maltase 活性の低下、粘膜コンダクタンスの増加がみられた。ジペプチド Gly-Gly の取り込みは CPM 投与によっても障害されなかったが、アミノ酸 Gly の取り込みは有意に障害された。障害小腸粘膜ではある種のアミノ酸の吸収が障害される可能性が示唆され、ジペプチド投与による経腸栄養剤の有用性がみいだされた。臨床的に消化障害のない、吸収不良、たん白漏出を伴うクローン病症例に成分栄養剤と併用して大豆たん白をもちいて栄養効果を観察した。大豆たん白併用により血清アルブミンの増加がみられ、炎症反応や排便回数などの悪化はみられなかった。

文 献

- 1) 細田四郎 (1985): 消化吸収障害の診断基準案作成. 厚生省特定疾患 消化吸収障害調査研究班, 昭和60年度業績集, p 22.
- 2) 石川 誠, 高橋恒男 (1982): 疫学調査報告. 厚生省特定疾患 消化吸収障害調査研究班, 昭和57年度業績集, p 15.
- 3) 細田四郎, 近持信男 (1989): 消化吸収障害と長期栄養管理. 臨床消化器内科, 4, 103-114.
- 4) 近持信男, 馬場忠雄, 細田四郎 (1984): 脂肪消化吸収障害からみた病態と栄養管理. 消化と吸収, 7, 37-39.
- 5) 馬場忠雄, 近持信男 (1989): 短腸症候群. JJPEN, 11, 829-833.
- 6) 布施建治, 馬場忠雄, 細田四郎 (1987): 低分子ペプチド食投与のアミノ酸吸収に及ぼす影響と機序について—モルモット壁間輸送電位測定による検討—, 日消誌, 86, 26-31.

- 7) 小畑寛純, 馬場忠雄, 細田四郎 (1989): 小腸刷子縁膜小胞へのD-グルコース, L-ロイシン, L-ロイシルグリシン取り込みに及ぼす影響. 腸管内基質オリゴペプチドとアミノ酸の影響. 日消誌, **86**, 865-875.
- 8) Silk, D. B. A., Fairclough, P. D. (1980): Use of a peptide rather than free amino acid nitrogen source in chemically defined elemental diets. *J. Parent. Ent. Nutr.*, **4**, 548-553.
- 9) 亀岡一裕 (1985): Cyclophosphamide 投与下の経腸栄養剤の窒素源の腸管吸収に関する研究—組織アミノグラムからみたオリゴペプチドとL型結晶アミノ酸の比較. 四国医誌, **41**, 112-130.
- 10) Ussing, H. H. and Zerahn, K. (1951): Active transport of sodium as the source of electric current in the short circuited isolated frog skin. *Acta Physiol. Scand.*, **23**, 110-127.
- 11) Himukai, M., Kameyama, A. and Hoshi, T. (1983): Interaction of glycylglycine and Na⁺ at the mucosal border of guinea-pig small intestine. *Biochim. Biophys. Acta*, **732**, 659-667.
- 12) Abe, M., Hoshi, T. and Tajima, T. (1987): Characteristics of transmural potential change associated with the protein-peptide cotransport in toad small intestine. *J. Physiol. (London)*, **394**, 481-499.
- 13) 武藤哲郎 (1988): ラットの小腸絨毛に対する5-fluorouracil の影響. 日大医誌, **47**, 737-744.
- 14) 赤堀秀樹 (1985): Methotrexate 投与による吸収不良状態のラット小腸粘膜—形態学的並びに酵素組織化学的検討—. 杏林医師会誌 **16**, 503-511.
- 15) 萩平 博, 中坊幸弘 (1989): 病的状態のラット小腸によるアミノ酸吸収. 消化と吸収, **12**, 60-62.
- 16) Adibi, S. A., Fogel, M. R. and Agrawal, R. M. (1974): Comparison of free amino acid and peptide absorption in the jejunum of sprue patients. *Gastroenterology*, **67**, 586-591.