

# 侵襲下の栄養療法は生体反応への介入あり、その攪乱を惹起する —特にグルコース投与とインスリン療法の功罪に関する新事実—

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 外科学

寺島 秀夫

侵襲下の栄養療法は、本来、合目的性に立脚する生体システムへの介入であり、そのシステムを攪乱する危険性があることを銘記しなければならない。健常人の場合、総エネルギー消費量と同等のエネルギーをすべて外因性に栄養療法として摂取することが恒常性の維持に不可欠であることは自明の理である。しかし、侵襲が加わった生体では、この原則は途端に立ち行かなくなる。筆者は、1993年以來、侵襲下エネルギー基質動態の基本原則として、「栄養療法による介入が可能となった現代において、生体のエネルギー需要は、侵襲反応として供給される“内因性エネルギー供給”と栄養療法として投与する“外因性エネルギー供給”の相互作用によって充足されること」を力説してきた（日外会誌 1993; 94: 1-12）。それ故、留意すべきポイントは、病態の重症度に応じて異化が亢進して内因性エネルギー供給は増加するので、見かけ上、外因性エネルギー投与量が安静時エネルギー消費量（REE）を下回っていても、これに内因性エネルギー供給が加わった場合、その総和はREEを超えて過剰エネルギー投与“Overfeeding”となって各種の有害事象を惹起する危険性である。この基本原理を無視した既存のエネルギー投与法は、必然的にOverfeedingとして作用し、“Glucose Toxicity”と“Nutritional Stress”による有害事象が発生するため、タンパク質代謝の改善が得られないばかりか、栄養療法自体が有害・逆効果になり兼ねない（日集中治会誌 2013; 20: 359-367）。本講演では、侵襲下のエネルギー基質動態・Overfeedingが惹起するNutritional StressとGlucose Toxicityのメカニズム・理論的なエネルギー投与法を解説するとともに、最近、筆者の研究チームが明らかにした新事実（サブタイトル）について言及したい。その要旨であるが、功罪の“功”としては、①過剰なグルコース投与による（二次的）重度高血糖は敗血症のような全身性炎症反応を劇的かつ過度に増幅してSIRSを急性増悪させる、②この反応は短時間で発現して“閾値”を有する、③インスリン療法は高血糖による“既存炎症反応の増幅作用”を強力に抑制することによってサイトカイン・ストーム及び臓器障害（急性肺障害）の回避を可能する、④肝臓の酸化ストレスを軽減する（J Surg Res, Epub ahead of print, PMID: 23932353）。一方、“罪”としては、①グルコース投与を増量させると体内のインスリン総量（内因性インスリン分泌＋外因性インスリン投与）が増加することになり、そのインスリンが骨格筋タンパク質分解抑制・ロイシンのアミノ基転移反応抑制を誘導する結果、BCAA・アラニン（糖新生の主要な基質）・条件付き必須アミノ酸（グルタミン・アルギニン）の供給減少といった“生理的なアミノ酸供給システムの障害”が発現する、②インスリンは肝臓の酸化ストレスを軽減するが、その代償として骨格筋（GLUT 4 経由）に大量のグルコースを取り込ませることになるので、骨格筋細胞では酸化ストレスの増強によって“筋タンパク質の病的分解”が発生する（under review）。要は、諸悪の根源がグルコース過剰投与（二次的にインスリンが増加）にあるわけである。栄養療法の立案に際しては、“合目的な生体反応”を十分に理解しておく必要があることを強調しておきたい。