

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25年 5月 1日現在

機関番号：16401
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011 ～ 2012
 課題番号：23791708
 研究課題名（和文） 周術期の炭水化物摂取による消化管粘膜保護作用とインスリン抵抗性改善作用の検討
 研究課題名（英文） Effect of preoperative carbohydrate loading on intestine mucosa and insulin resistance
 研究代表者
 矢田部 智昭（YATABE TOMOAKI）
 高知大学・教育研究部医療学系・助教
 研究者番号：60437720

研究成果の概要（和文）：周術期管理の向上のために近年、術前炭水化物負荷が広く実践されている。今回、基礎研究において、術前炭水化物負荷が消化管粘膜を保護する可能性について明らかにした。また臨床のボランティア研究において、周術期の感染症の原因となるインスリン抵抗性を改善できることを明らかにできた。この新たな知見は、今後の周術期管理の更なる向上に寄与する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Anesthesiologists and surgeon practice preoperative carbohydrate loading because it improves a perioperative management. In this basic study, we revealed that preoperative carbohydrate loading might protect the intestine mucosa. Furthermore, carbohydrate loading improved the insulin resistance in the volunteer study. This knowledge might contribute to improvement of a perioperative patients' outcome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：周術期管理，術前炭水化物負荷，インスリン抵抗性，腸管機能

1. 研究開始当初の背景

周術期患者の予後向上を目的に術後回復能力強化プログラムである Enhanced Recovery After Surgery (ERAS™)が2005年に紹介されて以来、世界中で実践されるようになってきている (Fearon KC, et al. Clin Nutr. 2005;24:466-77.)。ERAS™に含まれる推奨項目を図1に示す。この中で特に、12.6%炭水化物負荷を術前に摂取する術前炭水化物負荷が、空腹感や不安の軽減、インスリン抵抗性改善といった効果があるために有用とされている。

本邦ではこの12.6%炭水化物含有飲料が入手できないために、多くの施設で18%炭水化物含有飲料を利用して術前炭水化物負荷を

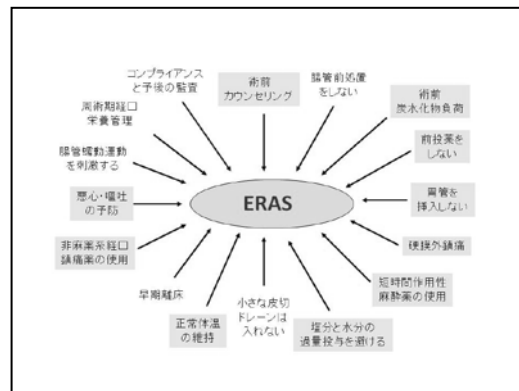


図1 ERAS™に含まれる推奨項目

行っている。我々はこれまでに、術前炭水化物負荷にはまだ分かっていない利点があるのではと考え、食事誘発性熱産生による術中の低体温予防効果がある可能性について報告した (Yatabe T, et al. J Anesth. 2011;25:558-62.)。

ERAS™ を実践することで患者予後が向上することは報告されてきているが、まだ世界的にみても、その機序についてのエビデンスが少ないのが現状である (Coolsen MM, et al. World J Surg. 2013 in press)。そこで、我々は術前炭水化物負荷が持つ患者予後改善の機序についてさらに探求しようとするに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、術前炭水化物負荷、特に、本邦で使用されている 18%炭水化物含有飲料が持つ患者予後改善につながるメカニズムを明らかにすることである。

具体的には、次の 2 つのテーマとなる。まず、術前炭水化物負荷が腸管粘膜に与える影響についての検討である。グルタミン、ファイバー、オリゴ糖を含んだ GFO 製剤が消化管に対して保護作用を有することが報告されている (東口高志, ほか. 外科と代謝・栄養 2009;43:51-60)。我々は腸管に流体が通ることが腸管粘膜にとって重要であると考え、基礎研究で炭水化物含有飲料が腸管粘膜保護作用を有するという仮説を立て、これを検証する。

もう 1 点がインスリン抵抗性改善効果に関する研究である。すでに 12.6%炭水化物含有飲料ではインスリン抵抗性改善効果が証明されている (Svanfeldt M, et al. Clin Nutr. 2005;24:815-21.)。しかし、18%炭水化物含有飲料については検討されていない。そこで、18%炭水化物含有飲料にも 12.6%炭水化物含有飲料と同様にインスリン抵抗性改善を有すという仮説を立てて、これを検証することとした。

3. 研究の方法

(1) 消化管粘膜に与える影響

炭水化物負荷が消化管粘膜に与える影響を検討するために雄ラットを用いた基礎研究を行った。12 時間の明暗環境で飼育した。

①介入：採血 48 時間前から絶食とし、次の群分けの飲料水のみ摂取可とした。

②群分け：水の摂取のみ (対照群)、経口補水液、炭水化物含有飲料、GFO 製剤、海洋深層水

③評価項目：48 時間の介入後、腸管粘膜を採

取し、HE 染色を行い、絨毛長を測定した。また、同時に採血も行い、腸管粘膜の状態を強く反映する DAO 活性を測定した。

(2) インスリン抵抗性への影響

炭水化物負荷がインスリン抵抗性に与える影響について健常被験者を対象に検討を行った。研究プロトコルを図 2 に示す。

①デザイン：クロスオーバー研究

②群分け：検査前日夕食以降、絶食とし、21-24 時までと当日朝に炭水化物含有飲料を摂取する群と、水のみを摂取する対照群を 1 名の被験者が 1-4 週空けて行った。

③評価項目：人工臓器を用いて高インスリン血症正常血糖グルコースクランプを行い、糖投与速度をインスリン抵抗性の指標とした。また、異化亢進の指標として、総ケトン体濃度を測定した。

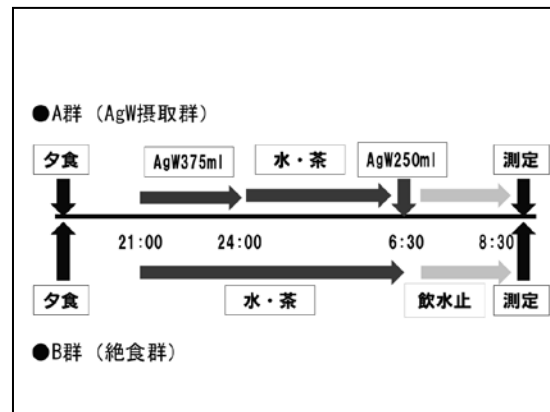


図 2. 研究プロトコル

AgW は 18%炭水化物含有飲料を示す。測定は高インスリン血症正常血糖グルコースクランプ法の開始を示す。夕食の内容に関しては規定はしていない。

4. 研究成果

(1) 消化管粘膜に与える影響

血漿 DAO 活性は 18%炭水化物含有飲料を摂取した群において有意に高かった。絨毛長は有意差が見られなかった。

欧米で使用されている 12.6%炭水化物含有飲料の摂取で消化管の機能が保持され、術後の経口摂取が早期に回復するとの報告がある (Luttikhof J, et al. Clin Nutr. 2012 in press)。この機序として、炭水化物を摂取することで、肝臓にエネルギーが蓄積され、飢餓や侵襲時にエネルギーが動員できることが考えられている。この点から、本研究で 18%炭水化物含有飲料が他飲料に比して、DAO 活性が高かったのは、炭水化物量が多かったことが起因しているといえる。

(2)インスリン抵抗性への影響

典型的なグルコースクランプ法の結果を図3に示す。

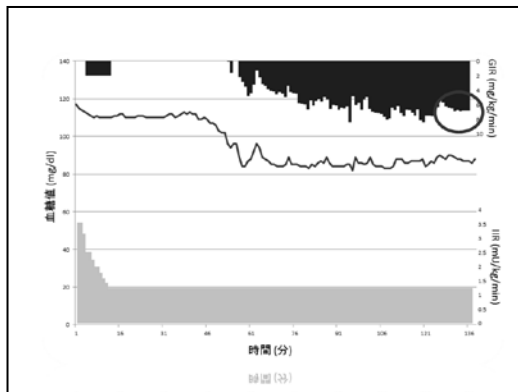


図3. 典型的なクランプ

中央の線が血糖値，下からの縦棒がインスリン注入量（IIR; Insulin infusion rate, mU/kg/min），上からの縦棒がグルコース注入量（GIR; Glucose infusion rate, mg/kg/min）を示す。丸で囲んだ部分のグルコース注入量の平均をもって，インスリン抵抗性の指標とした。

18%炭水化物含有飲料を摂取した群において，有意にインスリン抵抗性が改善された。総ケトン体濃度は18%炭水化物含有飲料摂取群で有意に低かった。

欧米で使用されている12.6%炭水化物含有飲料の摂取でインスリン抵抗性が改善することはすでに報告されていた（Svanfeldt M, et al. Clin Nutr. 2005;24:815-21.）。しかし，本邦で使用されている18%炭水化物含有飲料での報告は本研究が初めてである。また，ほぼ同様の炭水化物を摂取したにも関わらず，12.6%炭水化物含有飲料の摂取以上にインスリン抵抗性が改善した。このことから，18%炭水化物含有飲料に添加されている，アルギニンがインスリン抵抗性改善にさらに有利に働いた可能性が示唆された。

(3)2年間の研究の総括

術前炭水化物負荷は近年，世界中の多くの施設で実践されている。しかし，エビデンスが少ないのが現状である。この中で，今回，消化管の機能維持，インスリン抵抗性改善という2つの利点を明らかにできたことは重要な意味を持つと考える。

消化管機能が維持されることは，術後早期の経口摂取再開が可能になることにつながる。またインスリン抵抗性が改善することは術後の感染症の危険性を大きく低下できることを意味する。経口摂取再開が遅れたり，感染症を発症した場合，患者にとって不利益

なだけでなく，入院医療費を増大させて医療経済的にも悪影響を及ぼす。しかし，術前炭水化物負荷というわずかな医療費の先行投資によって，患者合併症を軽減でき，医療費を抑制できる可能性が本研究を通して明らかにすることができた。

今後の研究の方向性として，以下のことを考えている。今回の研究はいずれも基礎研究，あるいはボランティア研究であった。従って，このことが，臨床においても同様の効果をもたらすのかについて検討をしていく必要がある。今後は，インスリン抵抗性の改善，消化管機能の改善の指標として悪心，嘔吐，食事摂取に与える術前炭水化物負荷の効果を前向きな臨床研究で明らかにしていきたい。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 1 件）

- ① Tamura T, Yatabe T, Kitagawa H, Yamashita K, Hanazaki K, Yokoyama M. Oral carbohydrate loading with 18% carbohydrate beverage alleviates insulin resistance. Asia Pac J Clin Nutr. 22:48-53, 2013. DOI: 10.6133/apjcn.2013.22.1.20. 査読有

〔学会発表〕（計 4 件）

- ① 矢田部智昭, 横山正尚. 術前経口補水療法が腸管粘膜に与える影響に関する基礎的研究. 第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会 2013.2.21-22 金沢
- ② 山中大樹, 矢田部智昭, 山下幸一, 横山正尚. 18%炭水化物含有飲料によるインスリン抵抗性改善効果に関する検討. 日本臨床麻酔学会第32回大会 2012.11.1-3 郡山
- ③ 矢田部智昭. 飲んで治す！アルジネードウォーターが変えるインスリン抵抗性. 日本臨床麻酔学会第32回大会 2012.11.1-3 郡山
- ④ T. Tamura, T. Yatabe, K. Yamashita, M. Yokoyama. Oral carbohydrate loading with 18% carbohydrate beverage alleviates insulin resistance. ESPEN2012 2012.9.8-11 Barcelona Spain

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢田部 智昭 (YATABE TOMOAKI)

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号：60437720