

L-グルタミンのお話

L-glutamine scientific topics



アイドゥ製品はインターネットでお求めいただけます。

<http://www.shop-ai-do.jp/>

6,000円以上
お買い上げで **送料無料**



Find us on
Facebook

Ameba
ブログ



アイドゥ

検索

Advance
Innovation
DOing

AiDO

アイドゥ株式会社

〒510-0943 三重県四日市市西日野町 256 <http://www.ai-do.jp> info@ai-do.jp

TEL.059-329-6920 FAX.059-329-6917

あっ!! というような製品をご提案します!!

1. Lグルタミンとは？

Lグルタミンは侵襲期の必須アミノ酸であり、特に腸の栄養源となり、腸管免疫を高める役割を有している。またアミノ酸の中で一番吸収が早いアミノ酸であり、血液中には、アミノ酸の中で一番多く含まれている。静脈栄養など腸を使用しない期間が長くなると腸機能が低下し、再度腸を動かすためには、腸の栄養源であるグルタミンの必要性が高まる。また化学療法や放射線、薬剤などの治療により体は大きな侵襲を受け、その結果血液中のグルタミンが大量に消費され、かつ小腸のバリア性が破綻を起こす。その結果感染症を発症したりして死亡率が向上する。このような際にもグルタミンを投与することで血液中のグルタミンの補てんと腸管バリアを強化が図れる。

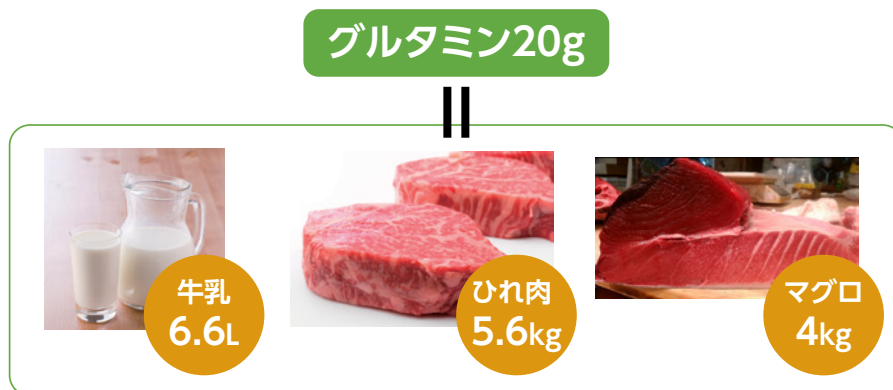
水に溶かして加熱すると加水分解してグルタミン酸になるため、液体栄養剤には、添加することができず、なじみの少ないアミノ酸になっている。

海外には、静脈投与できるグルタミン誘導体があるが、日本国内での認可はなく、必然的に粉流通して必要時に水溶解して利用する形になる。また食品中から取ろうとしても下記にあるように食品中の含有量は少なく、醗酵法で生産されたLグルタミンを利用することになる。

近年までの報告では、体重当たり 0.3-0.5g/kg のグルタミン投与による有効性が数多く報告されている。ただし肝臓や腎臓障害のある患者に対する高容量投与は、十分検討の上、利用する必要がある。

免疫力の70%は腸に関連すると言われており、腸のメンテナンスにより数多くの臨床利用ができるのでご参考ください。

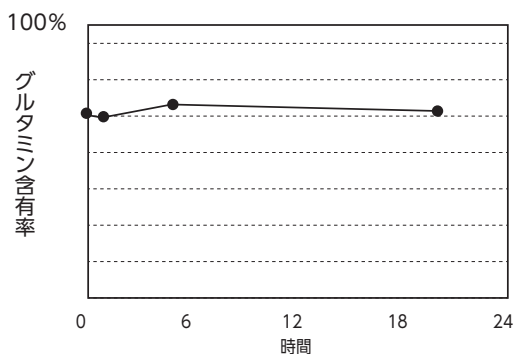
2. 食品中のグルタミン量



3. グルタミンの物性

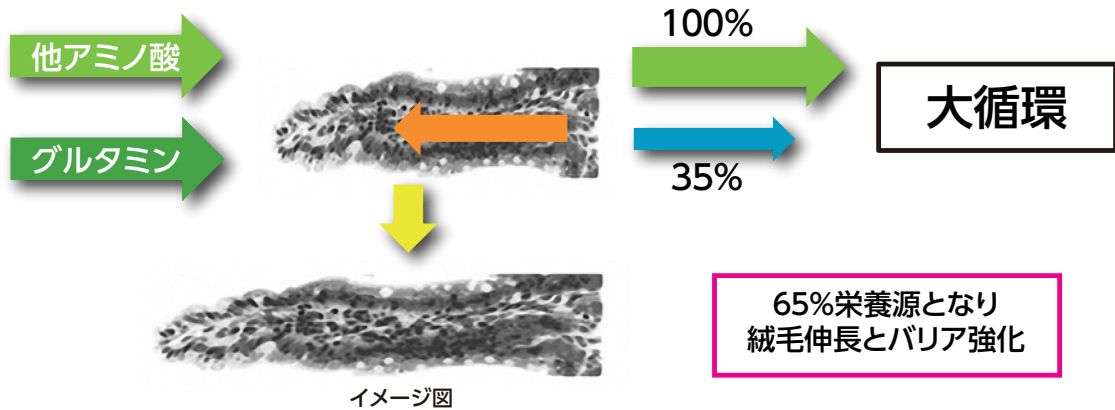
グルタミンは水溶解性が低く、水溶液を加熱すると加水分解しやすい。

- ◆水100gに対するグルタミンの溶解する量：4.25g（25℃）
- ◆水溶液を加熱するとグルタミン酸に加水分解される。
- ◆加熱なしの水溶液中でのグルタミンの安定性（下図）

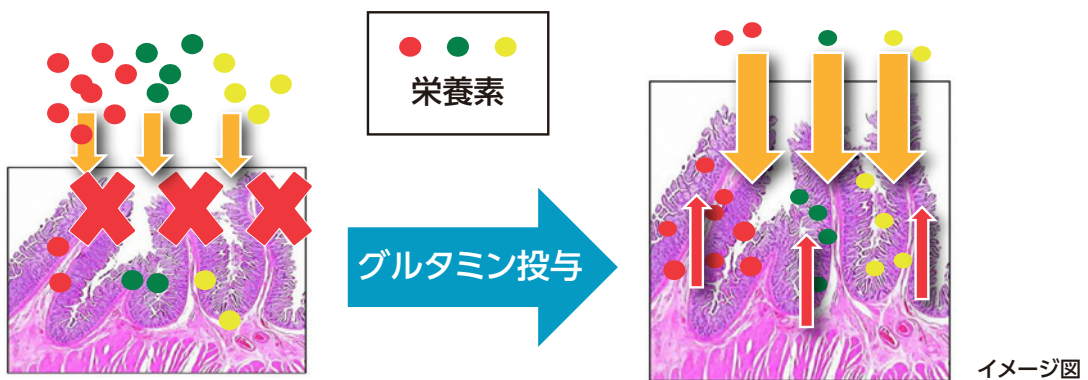


グルタミン10%溶液として保存後含有率を測定した。減衰することなく、最終70時間まで安定していた。

4. グルタミンおよびアミノ酸の小腸吸収



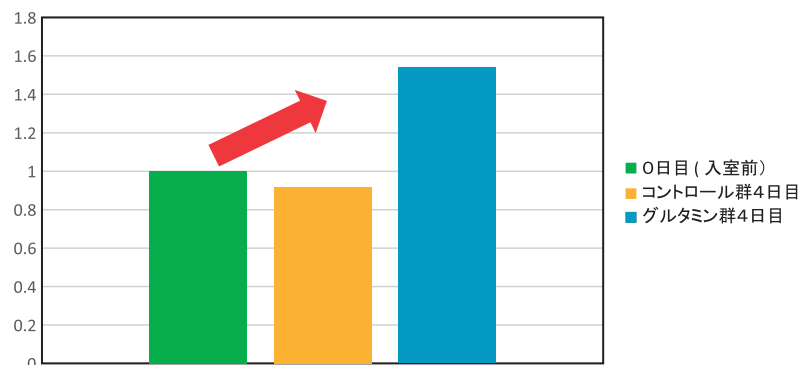
腸管バリアを強化することでBT (Bacterial Translocation) の発生予防する。また絨毛の伸長に伴い、栄養吸収効率が改善される。



低栄養など栄養吸収不良の際には、最適である。

5. 急性重症患者へのグルタミン投与とDAOの推移

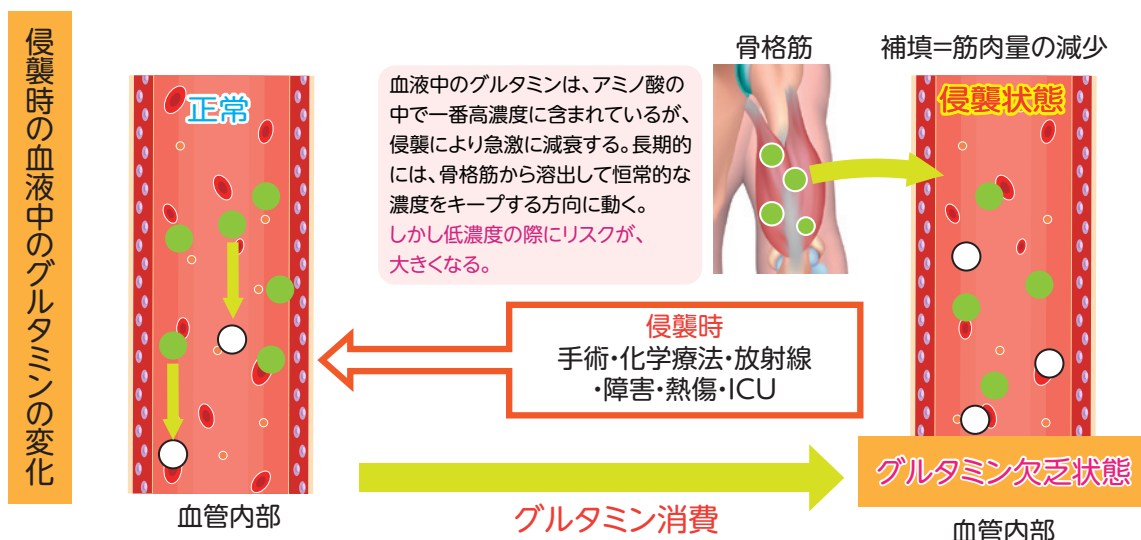
入室前のDAOを1とした時の4日目(各6名)のDAOの平均値比較



急性期重症患者に対してグルタミンを投与(0.3-0.7g/kg/日)したときのDAO値の変動。血液中のDAO値(ジアミンオキシターゼの活性)は、小腸絨毛の活性と相関する。N=6 各種処置前を1としてグルタミン摂取群は、処置後低下したDAO値が、4日目に全例が0.6まで上昇した。グルタミン非投与群は4日目において0.6以上は、6例中2例でDAO値の上昇は緩慢であった。グルタミン群は、4日目で入室前よりも平均で高値になった。

佐藤千秋、日本静脈経腸栄養学会誌 31(5);1099-1104;2016 加筆

6. 侵襲時の血液中のグルタミン濃度の変化



7. 血液中の主なアミノ酸濃度

アミノ酸	μ mol/L	高濃度および関連アミノ酸のみ
グルタミン	596-896	血液中の濃度
アラニン	180-528	
グリシン	130-326	
バリン	152-322	
ロイシン	98-180	
イソロイシン	44-105	
アルギニン	62-149	

断然多い

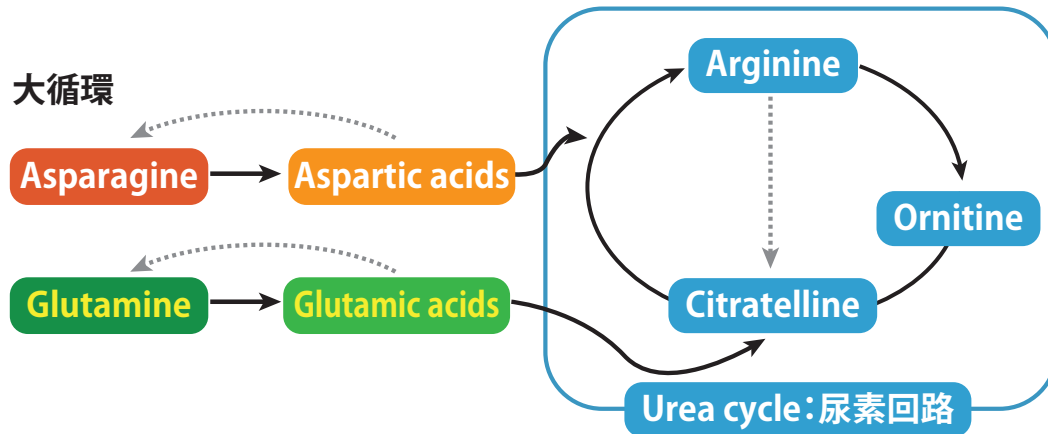


8. 血液中のグルタミン濃度と死亡率の関係

血液中のグルタミン濃度	死亡率の相対リスク
<400μmol/L	2.41
>930μmol/L	4.11
596-896μmol/L	1 (正常範囲)

血液中のグルタミン濃度が欠乏したり、過剰になると死亡率が上昇する。

9. アミノ酸 (グルタミン) の代謝



<小腸絨毛中>

小腸絨毛中で消費されるグルタミンはグルタミン酸⇒ α ケトグルタル酸となり、絨毛のエネルギーとなる。

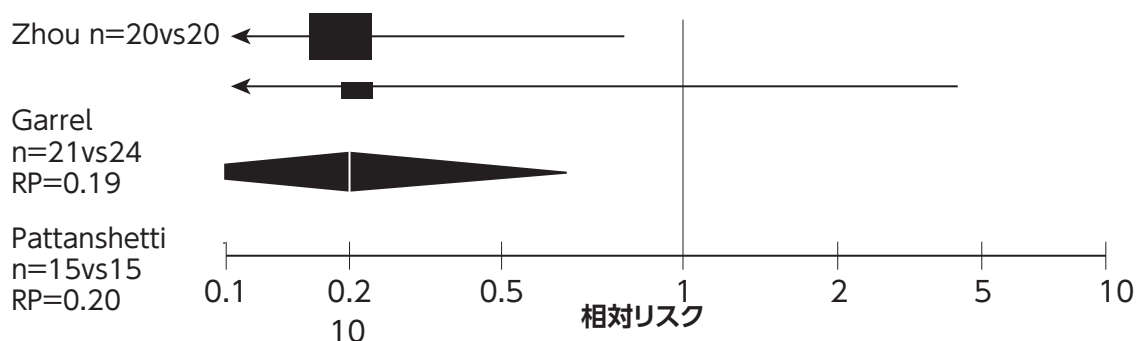
グルタミン酸になる際に出るNH₂ (アミノ基) は他の基質とともにプロリン、アラニン、シトルリンなどに変化して血液中に入っていく。

グルタミン摂取により、いろいろなアミノ酸が産生し、各アミノ酸の役割を果たしている。低栄養や褥瘡時には、プロリン、アルギニン、グルタミンなどが重要な基質になる。そのためグルタミン摂取は、褥瘡対策としても重要な栄養素である。

10. 熱傷

Van zanten et al, Critical Care,19;24,2015

重症患者へのグルタミン投与のシステマティックレビューのサブ解析にて熱傷のみを解析。対象 3 報の論文をまとめるとグルタミン群 56 例、コントロール群 59 例で重症熱傷時の病院死亡率の相対リスクは **0.19**



	n	治療日数	死亡者数	緑膿菌陽性患者数
コントロール	19	29 ± 17日	8	7
グルタミン (26 g / 日)	16	33 ± 17日	0	0

p < 0.01

グルタミンを平均 26 g 摂取することで緑膿菌感染者 (二次感染) がゼロになり、死亡者数がゼロになった。

Garrel D et al. / Crit Care Med, Oct;31(10):2444-9,2003

11. グルタミン摂取による粘膜炎改善に関するメタ解析

A. がん治療時のグルタミン摂取による粘膜炎に関するシステマティックレビュー（コクランレビュー）

Cochrane database of systematic review April 2011

- ◆ 131論文・10514名の患者を解析した。
- ◆ 重篤な粘膜炎の相対リスク（静脈+経口） 0.25
- ◆ いろいろな成分の評価を行い、粘膜炎に対しては、
- ◆ 粘膜炎全体に関して相対リスク（経口） 0.78
- ◆ グルタミンを含む10成分が有効である。
- ◆ 中等及び重篤な粘膜炎の相対リスク（経口） 0.88
- ◆ 粘膜炎全体に関して相対リスク（静脈+経口） 0.33
- ◆ 重篤な粘膜炎の相対リスク（経口） 0.69
- ◆ 中等及び重篤な粘膜炎の相対リスク（静脈+経口） 0.33

Glutamine versus placebo			
Outcome or subgroup title	NO. of studies	Statistical method	Effect size
Mucositis(any) oral	5	Risk ratio(ranndom,95%CI)	0.78(0.57,1.08)
Mucositis(moderate plus severe) oral	5	Risk ratio(ranndom,95%CI)	0.88(0.69,1.12)
Mucositis(severe) oral	5	Risk ratio(ranndom,95%CI)	0.69(0.37,1.29)

B. がん治療時のグルタミン摂取による粘膜炎のシステマティックレビュー

Caitlin Sayles, Nutrition in Clinical Practice ; Vol 31 NO2 April;171-179,2016

- ◆ 11論文を解析した。
- ◆ 粘膜炎のグレード2-4の発生頻度が、有意に低下する。
- ◆ 粘膜炎の期間、体重減少も有意に低下する。
- ◆ 最も一般的な投与量は、グルタミン30g（10g×3回）、7.5-24gの報告もある。

C. 頭頸部がん患者への放射線治療時のグルタミン投与のシステマティックレビュー

Leung HW, Nutri. Cancer Jul.;68(5):734-42,2016

- ◆ 5論文、234名の頭頸部がん患者の放射線治療時の粘膜炎についてメタ解析した。
- ◆ 放射線治療に伴う粘膜炎のリスクと症状がグルタミン摂取で有意に低下した。
- ◆ 相対リスクは0.17

D. HSCT（造血幹細胞移植）時のグルタミン摂取による粘膜炎のメタ解析

M Crowther ,Bone marrow Trans.; 44:413-425,2009

- ◆ 17論文をメタ解析した。
- ◆ グルタミン摂取により粘膜炎スコアが有意に低下し、-0.38になった。
- ◆ オピオイドの日数も-1.95日で有意に短縮された。
- ◆ GVHDの相対リスクは、0.42になった。
- ◆ 100日目の死亡率には差がなかった。
- ◆ グルタミンの摂取量は1日当たりの摂取量は、20g以上が大半であった。

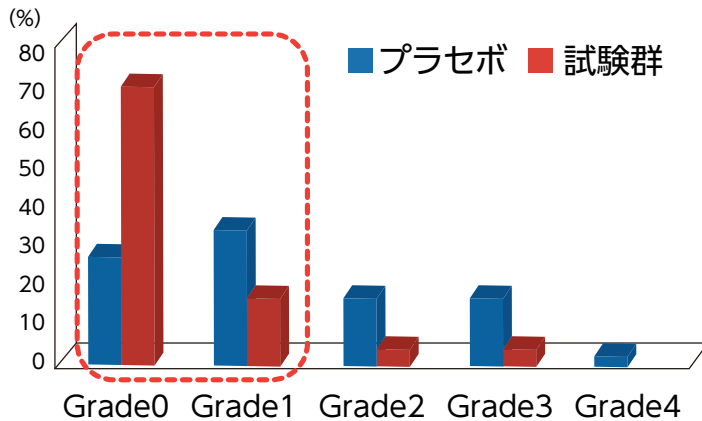


コラム1:

クライオセラピー（Cryotherapy：冷却療法）は、薬物投与開始5分前から30分間程度氷片を口に含み、口腔内を冷やす方法である。口腔内を冷却することで末梢血管を収縮させ、抗がん剤が粘膜細胞に達する量を減少させる。グルタミン同様にコクランレビューに報告されている。（下表システマティックレビュー）またグルタミンの経口摂取においても粘膜炎に対する効果が報告されている。この2つの両方を組み合わせてグルタミンを水溶液にしたものをアイスボックスで凍らせてクライオセラピーを行えば、より効果的と考えられる。

Outcome or subgroup title	NO. of studies	Statistical method	Effect size
Mucositis(any)	5	Risk ratio(ranndom,95%CI)	0.74(0.57,0.95)
Mucositis(moderate plus severe)	5	Risk ratio(ranndom,95%CI)	0.53(0.31,0.91)
Mucositis(severe)	5	Risk ratio(ranndom,95%CI)	0.36(0.17,0.77)

12. グルタミン摂取による化学療法時の口内炎改善



5FU/LV化学療法を受けた患者51人
(2群比較)
CTCAE Ver3による評価
Grade 0:正常
Grade 1:治療を要しない有害事象
Grade 2:中等度の有害事象
Grade 3:高度の有害事象
Grade 4:生命を脅かす有害事象



試験群vsプラセボ
Grade 2-4: p<0.001

*CTCAE Ver.3

Kwon Choi, clinical Nutrition 26,57-62,2007

試験群は、Grade 0 (症状なし) 73%、Grade 0+1 (最小限の症状) で90%以上を占める。

化学 (5FU/LV) 療法の少なくとも3日前から15日間の1日30g (10g×3回) のL-グルタミン摂取により、粘膜炎の程度が試験群で有意に改善された。

13. 頭頸部がん患者への化学療法放射線治療時のグルタミン摂取による粘膜炎改善効果

32名頭頸部がんによる化学療法放射線治療患者 放射線量：最大70Gy
アラニルグルタミン (日本未認可) 0.4g/kg/日化学療法時毎日静脈投与

	プラセボ	グルタミン	P値
粘膜炎強度	1.33	0.82	0.044
重度粘膜炎数	10	2 (14%)	0.007
WHO 4 数	5	0	0.042
Feeding tube必要数	9	2 (14%)	0.020
Mucositis Grade *	2.5-4.0	1-3	0.035
Pain Intensity	1.3	6.3	0.008
沈痛薬の必要	>		

Leandro C.A., Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys, 65, N05 : 1330-1337,2006

14.短腸症候群

クローン病や潰瘍性大腸炎による腸切除後の QOL 低下は大きな問題となっている。しかし抜本的な対策もなく、有効な報告が待たれている。

◆成長ホルモンとグルタミン摂取による短腸症候群に対するシステムティックレビュー

70名の患者、4報告の解析により、短期の体重増加、除脂肪体重、熱量吸収、窒素吸収について成長ホルモンは、グルタミンと併用しても併用しなくても有効であった。

guo MX, Curr. Ther. Res. Clin. Exp., Jun;72(3):109-119,2011

◆SBSモデルラットにおいてグルタミンまたは経口抗菌剤投与における評価報告

グルタミン摂取により、血液中の抗 LPS IgG 抗体は有意に減少し、大便および空腸の粘膜 sIgA は、増加し、大便中の抗 LPS 特異 IgA は、増加した。

Tian J,2008,Am. J. Physiol. Gastro. Liver Phy.,Feb;296(2)348-355,2009

15. 対象別グルタミン投与目安量

ケース	投与量/日	日数
腸の活性化	7-20g	5-7日間
低栄養時	7-14g	5-7日間
IBD	7-20g	継続
化学療法時	0.3-0.5g/kg	化学療法の3日前から2週間
放射線治療時	0.3-0.5g/kg	照射期間継続
熱傷時	0.3-0.5g/kg	2-4週間
手術前後	0.3-0.5g/kg	術前2日術後3日間



16. グルタミンの他の生理効果

- ◆ピロリ菌対策
- ◆アルコール二日酔い対策
- ◆褥瘡対策
- ◆手術時の縫合対策（傷口の縫合）
- ◆食中毒・インフルエンザ対策

17. 注意を要する対象患者:

- ◆肝機能障害
- ◆腎機能障害（高投与の場合、BUN（尿素窒素）の上昇の可能性）

コラム2：ショッキングなグルタミン投与報告

REDOXS STUDY:

2013年 New England J. by Heyland
(4群各300例)

対象者：ICU多臓器不全患者

PN（静脈）0.35g/kg/日+経腸30g/日

グルタミン投与（*）

ICUの死亡率増加(1.3倍) ⇒現在添加量を減らして対象条件限定で再試験中

*アミノ酸インバランスが指摘されている。体重80kgとして202.5g/日(2.5g/kg/日):書籍『重症患者の治療の本質は栄養管理にあった』より
体重50kgとして経腸0.6g/kg/日+静脈0.35g/kg/日=合計0.95g/kgとなり、近年までのガイドラインや各種論文の2倍量投与の試験となっている。ICU多臓器不全患者であれば、腎や肝臓不全も多く、これらの患者に対して過剰なグルタミン投与は、当然であるが、リスクを伴う。