

## グルタミン論文要旨

### A : ICU、侵襲、重症外傷関係

#### 1. 熱傷、外傷、ICU 入室患者には、グルタミンを利用すべきとの提案

グルタミンパウダーを水溶化して経口またはチューブを介して 2-3 回/日投与すべきと提案されている。その目安量は、0.3-0.5g/体重 kg/日である。

ASPEN 2009 guideline for nutrition Support Therapy F3

#### 2. 重症患者に対するメタ解析

- グルタミンの経口摂取による手術、危篤患者の死亡率リスク比 0.78。
- グルタミンの経口摂取による伝染性の合併症低下率は、リスク比 0.81。
- グルタミンの経口摂取による入院日数の短縮は、マイナス 2.6 日。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352035>

Frantisek Norvak, Heyland, Crit. Care Med 2002; 30(9)

#### 3. 多発外傷患者の敗血症・肺炎・菌血症低減

16g のグルタミンと 4g のアルギニンを含む経腸栄養剤を 5 日間以上投与してコントロール群と比較して敗血症・肺炎・菌血症発症が抑制できた。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737282>

Alexander PJ, Lancet 1998; 352

#### 4. 多発性外傷患者の肺炎・敗血症の発症低減

多発性外傷患者 55 名に対してグルタミンを 1 日 15g 経腸栄養で投与した時に肺炎・敗血症の発症が有意に低下した。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12221212>

Boelens PG, J Nutr. 2002 Sep; 132(9):2580-6.

#### 5. 成人重症患者へのグルタミンの投与に関するメタ解析

53 文献をメタ解析した。(症例 4 6 7 1 名) 33 文献の感染症に関する報告で重症患者又は大手術の際にグルタミン摂取により感染率が有意に低下した。(RR=0.79 ; p<0.00001) 36 文献では、短期間 (1 ヶ月以内) の死亡率に関する報告では、有意な差は認められなかった。入院期間に関する文献は 36 報で有意にグルタミン摂取により短縮された。(-3.46 日 ; p<0.0001) 人工呼吸器に関する文献は、14 報あり、グルタミン摂取により有意に期間が短縮された。(-0.69 日 ; p<0.04)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199493>

Tao KM, Cochrane Database Syst. Rev., 2014 9;(9) CD010050

#### 6. 重症患者（ICU）へのグルタミン投与のアウトカム

ICU 患者 50 名をグルタミン投与群（26 名）I とコントロール群（24 名）に分け、死亡率や費用を比較した。死亡率に関しては差がなく、ICU と ICU 後の平均コストは、グルタミン群 2.3 万ドルに対してコントロール群 3.1 万ドルとなり、有意に低下した。（ $p=0.036$ ）

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9990574>

Christina Jones, Nutrition, 1999; 15:108-115

#### 7. 重症小児多臓器不全の際に血液中のグルタミン濃度は欠乏する。

成人では、血液中のグルタミン濃度が  $420 \mu\text{m/L}$  より低下すると死亡率のリスクが上昇する。PICU では死亡率は低く、死亡率をエンドポイントとして使用するの、難しい。PELOD (pediatric logistic organ dysfunction score) を使用し、多臓器不全を調べた。血液中のグルタミン濃度の低い群は、高い群に比べて多臓器不全の割合が多い。（ $P=0.0001$ ）PICU 5 日以内、大半の重症小児は、血液中のグルタミン濃度は正常である。グルタミン欠乏割合は 40% であり、多臓器不全に関連した。PICU 初期のグルタミン欠乏は、多臓器不全に関連する。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500971>

Ekmark L, Amino Acids, 2015 Mar; 47(3):535-42

#### 8. ICU 時のグルタミン摂取に関するメタ解析

30 文献（3696 名の患者）から病院死亡率、ICU 死亡率、感染症発症割合をグルタミン摂取群とコントロール群を比較した。グルタミンの摂取量は、大半  $0.3\text{-}0.5\text{g/kg/日}$ 。院死亡率、ICU 死亡率、感染症発症割合の全項目で有意な差が認められなかった。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26252319>

Oladani M, 2015 Aug; 94(31):e1319

#### 9. 重症患者（ICU）に対するグルタミン療法の影響に関するメタ解析

グルタミン摂取による死亡率に関して 17 文献（3383 名の患者）よりコントロール群と比べて十分な差は認められなかった。グルタミン高容量摂取（ $0.5\text{g/kg/日}$ ）の場合、コントロール群よりも相対リスク 1.18、有意に死亡率が上昇した。（ $p=0.03$ ）院内感染に関しては、グルタミン摂取群で有意に抑制された。相対リスク 0.85（ $P=0.02$ ）外科手術による ICU 群では、院内感染が有意に抑制された。相対リスク 0.70（ $p=0.04$ ）

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401636>

Chen QH, Cliti. Care 2014 Jan 9; 18(1):R8

#### 10. 重症患者（ICU）への経腸栄養によるグルタミン摂取の効果に関するメタ解析

死亡率に関して有意な差はなかった。腸の透過性については、グルタミン摂取により有意に

低下した。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440684>

Mottaghi A, Asia Paac. J Clin. Nutri., 2016; 25(3):504-12

#### 11. ICU 患者に対するグルタミン・抗酸化剤に関する報告 (REDOX Study)

グルタミン(グルタミンは静脈より 0.35g/kg/日、経腸より 30g/日)および抗酸化剤(セレン 500  $\mu$ g +  $\beta$ カロチン(10mg)、ビタミン E(500mg)、ビタミン C(1,500mg)、亜鉛 20mg)を含む 2×2 の RCT 試験。(グルタミン群、抗酸化剤群、グルタミン+抗酸化剤群、コントロール群。) 40 施設の ICU 患者 1223 名の患者に投与した。グルタミン群と非グルタミン群との 28 日後の死亡に関するオッズは 1.28 (P=0.05) となり、有意に上昇した。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594003>

Heyland D, 2013 N. Eng. Med, 368; 16 April 18:1489-97

#### 12. ICU 患者への静脈へのグルタミン・セレン投与の報告 (SIGNET)

ICU 患者 502 名 (48 時間以上・レベル 2-3) にグルタミン (20.2g/日) またはセレン (500  $\mu$ g/日)、その両方、両方なしの 4 群にて 7 日間投与して検討した。静脈へのグルタミンやセレンの投与による最初の 14 日間の新しい感染、6 ヶ月後の死亡率、抗生剤の使用日数、SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score などの観点では、有意な差が認められなかった。ただし 5 日間以上静脈にセレンを投与された患者の新しい感染は、低下した。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415104>

Andrews PJ, BMJ, 2011 Mar 17; 342: d1542

#### 13. ICU 時の血液中のグルタミン濃度に関する観察研究

ICU 時にグルタミンの投与により好ましくない報告があるが、あまり血液中のグルタミン濃度を調べている報告は少ない。2つの試験を行った。SIGNET 報告に合わせて Study A は ICU の時に 1 日あたり 60kg 体重以下の人の場合、アラニルグルタミン誘導体をグルタミンとして 24 時間で 40g、60-80kg の場合は、60g 投与した。Study B は、ICU から解放後 24-72 時間同様に投与した。Study A において 1 年後の生存率と血液中のグルタミン濃度の関係を調べたところ死亡者は生存者に比べて有意 (P=0.0049) にグルタミン濃度が高く、正常値よりも高値であった。Study B では、生存者と死亡者の間に有意な差が認められず、共にグルタミン投与中の血液中の数値は、正常範囲内であった。ICU 後のグルタミン濃度は、グルタミン欠乏の指標にならない。ICU 時の血液中のグルタミン濃度とグルタミン効用についてはまだ十分に理解されていない。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488701>

Marie Smedberg, Critical Care 2014 18:677

14. ICU 期のグルタミン・グルタチオンとアウトカムとの関係

ICU 時の血液中のグルタミン濃度が  $400 \mu\text{mol/L}$  未満または、 $930 \mu\text{mol/L}$  より大きくなると 6 ヶ月後の死亡率の相対リスクは 3.22 ( $P < 0.001$ )。  $930 \mu\text{mol/L}$  より大きくなると相対リスク 4.11 ( $P = 0.043$ )。血液中のグルタチオン/総計のグルタチオン (rGSH/tGSH)  $> 0.65$  になると相対リスク 2.17 ( $P = 0.032$ )

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248298>

Rodas PC, Clin. Sci. , 2012 Jun;122(12):591-7

15. ICU 期の血液中のグルタミン欠乏とアウトカム

ICU 期において患者 80 名を調べた。血液中のグルタミン濃度が、 $420 \mu\text{mol/L}$  未満の時それ以上と時と比べて死亡率が有意に上昇した。 ( $p = 0.013$ ) 血液中のグルタミン濃度が  $420 \mu\text{mol/L}$  未満は、有意に年齢が高くなり、ショック死の割合が高くなった。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11280678>

Oudemans-van Straaten HM, Intensive Care Med, 2001; 27:84-90

16. 小児の ICU 患者へのセレン、亜鉛、グルタミン投与とホエータンぱく質投与における比較試験 (CRISIS Study)

1-17 歳の 72 時間以上 ICU 管理の患者に対してセレン ( $40 \mu\text{g/日}$ )、亜鉛 ( $20\text{mg/日}$ )、グルタミン ( $0.3\text{g/kg/日}$ ) 投与群とホエー ( $0.3\text{g/kg/日}$ ) 投与群で比較した。感染症や敗血症の発生について差は認められなかった。また 28 日後の死亡率においても差は認められなかった。人工呼吸器の期間なども差が認められなかった。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079954>

Carcillo JA, Pediatr. Crit. Care Med. , 2012 March; 13(2):165-73

17. 腹部回復手術

腹部回復手術患者 428 名に対して手術の 1 日前から術後少なくとも 5 日目まで静脈よりグルタミンとして  $0.25\text{g/kg/日}$  投与群と非投与群で体重減少、術後の合併症、感染性の死亡率などを比較したが、差が認められなかった。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801932>

Gianotti L, 

1
---

 Ann Surg. 2009 Nov; 250(5):684-90

18. ICU 期にグルタミン投与により感染症低下

ICU 期にアラニルグルタミンを静脈より  $0.5\text{g/kg/日}$  投与群と非投与群で比較した。感染性の合併症や血糖管理が、有意に改善した。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21336131>

Grau T, Crit Care Med. 2011 Jun; 39(6):1263-8

19. 重症患者に対する免疫栄養についてのメタ解析

24 文献 (3013 名) を解析した。SIRS/sepsis/ARDS などを持つ ICU おいて死亡率 (相対リスク 0.63 p=0.004)、感染率 (0.42)、LOS(低拍出症候群:相対リスク 0.45)の発生は有意に低下した。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626628>

Marik PE, Intensive Care Med. 2008 Nov; 34(11):1980-90

20. 2013 年のカナダの臨床栄養ガイドライン:現在の推奨事項と最新情報

重症患者において静脈栄養の場合、グルタミンは考慮されるべきです。しかしショックを伴う重症患者と多臓器不全の患者には、グルタミンを使用すべきでない。重症患者における経腸栄養の場合のグルタミン摂取については、データが不十分です。

[https://www.researchgate.net/profile/Margot\\_Lemieux/publication/259114498\\_](https://www.researchgate.net/profile/Margot_Lemieux/publication/259114498_)

Rupinder Dhaliwal, RD, BAsc, *Nutr Clin Pract.*, 2014; 29:29-43

21. 免疫調節効果のある栄養素:集中治療室で彼らが果たすべき役割は何か?

敗血症患者の矛盾するデータは、懸念とさらなる評価を必要とします。論争はアルギニンの使用に集中しています。グルタミンは、高用量または非経口経路 (>0.20~0.30 g/kg/日または>または=30 g/日) で投与すると有益です。

オメガ3とオメガ6多価不飽和脂肪酸の両方を提供することは、免疫調節において重要です。免疫調節成分の最良の用量と組み合わせは、不明のままです。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16552219/>

Suleiman Ali, *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006 Apr;19(2):132-9

22. ICU-AW の薬剤予防と治療の評価:メタ解析

合計 11 の RCT が介入群の 1 865 人の患者と対照群の 1 894 人に登録され、品質評価の結果、4 件の研究が A レベル、7 件の研究が B レベルであることを示し、登録された文献の全体的な質が高かったことを示しています。

メタアナリシスは、集中的なインスリン療法が ICU-AW を予防できることを示しました (相対リスク (RR) = 0.761, P = 0.000) でした。フェニルアラニンの損失とグルタミン摂取量は減少しました。他の薬物 (成長ホルモン、グルタミン、デクスメデトミジン、ネオスチグミン、オキサンドロロン、および免疫グロブリン静注を含む) と対照群との間の ICU-AW の予防と治療に有意差はありませんでした。

結論:集中的なインスリン療法は ICU-AW を予防できますが、低血糖のリスクは増加し

ます。

成長ホルモン、グルタミン、デクスメデトミジン、ネオスチグミン、オキサンドロロン、および静脈内免疫グロブリンを含む他の薬物は、ICU-AW の予防と治療に明らかな利点がないため、ICU-AW の予防と治療に推奨される薬物はありません。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386003/>

Liping Yang, Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue . 2020 Mar; 32(3):357-361

### 23. 周術期院内感染予防対策

周術期院内感染の予防については、1) ムピロシンの局所治療、2) 周術期の厳しい血糖コントロール、3) 免疫栄養について述べた。大規模な前向き無作為化試験では、ムピロシンの経鼻投与により、黄色ブドウ球菌が鼻孔にある患者のサブグループで術後黄色ブドウ球菌の院内感染を効果的に軽減できることが示されました。手術後の、特に手術後の初期の厳格な血糖コントロールも、術後感染の減少に有効である可能性があります。敗血症性 ICU 患者では、厳密な血糖管理によって ICU と病院の死亡率が低下します。アルギニン、オメガ 3 脂肪酸、グルタミン、RNA などのいくつかの特定の栄養基質は、宿主の免疫機能を調節することが示されています。

そのような免疫栄養素で強化された経腸栄養剤は、米国およびヨーロッパで市販されており、現在日本で入手可能です。無作為化比較試験の最近のメタ分析では、選択的外科患者へのこれらの処方投与により、感染性合併症の発症リスクが約 50%大幅に減少し、入院期間全体が短縮されることが示されています。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15565899/>

Ryoji Fukushima, Nihon Geka Gakkai Zasshi . 2004 Nov; 105(11):696-701

### 24. 集中治療室患者におけるグルタミンの役割：作用機序と臨床転帰

集中治療室の患者は、グルタミンの枯渇とその後の合併症のリスクが高い。いくつかの管理された研究とメタアナリシスは、グルタミンの補給が、重症の外科患者の臨床転帰に有益な効果があると結論づけました。これらの結果は、炎症反応、酸化ストレス、細胞保護、および腸のバリアに対するグルタミンの影響によって説明されるかもしれません。さらに、グルタミンはインスリン抵抗性を減らすことにより、グルコース代謝を改善することもあります。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15762090/>

Moïse Coëffier, Nutr Rev . 2005 Feb; 63(2):65-9

### 25. グルタミンと重要な患者：年齢の終わり？

過去数年間、グルタミンは重篤な患者の状態を「非必須」アミノ酸から「ほぼ必須または必須」に変更しました。

これは、院内感染、ICUでの滞在、入院での滞在、死亡率への有益な効果を強調する一連の研究とメタ解析のおかげです。重症患者に対するグルタミンの影響を検討した2つの多施設共同研究（REDOXSとMetaPlus）の後、コメントは次のように変更されました：「ショックまたは多臓器不全の重症患者にはグルタミンを使用しないことを強くお勧めします」このアプローチの安全性についての重要な質問（高用量の経腸グルタミンと非経口グルタミンの組み合わせ）は無視されるべきではない」、つまり「委員会は静脈内グルタミンの推奨度を下げること決定する」；現在、グルタミンは「考慮されるべき」であると述べています。重度の外傷患者を対象とした別の多施設共同研究によると、私たちのグループ（理論的にはグルタミン作用の恩恵を受けたグループ）と143人の患者によると、通常非経口投与では目に見える利益はありませんでした。グルタミンの有用性に関するこの相違は、重症患者における多施設共同研究の考え方の変化があり、おそらくその使用を歓迎する臨床ガイドラインが、適時修正されるべきである。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26667682/>

P Marsé Milla, Nutr Hosp . 2015 Dec 1; 32(6):2374-9

26. 重症患者の非経口栄養療法における補足グルタミンジペプチドの有効性と費用対効果：イタリアのデータに基づくシミュレーションモデル

アラニル-グルタミンジペプチドの平均結果は、標準のTPNよりも効果的でコストが低くなります：死亡率の低下（24.6%±1.6%対34.5%±2.1%）、感染率（13.8%±2.9%対18.8%±3.9%）、および病院のLOS（24.9±0.3対26.0±0.3日）では、患者あたりの総コストが低くなります（23,409±3,345対24,161±3,523ユーロ）。

結論：アラニル-グルタミンジペプチドは、臨床転帰を改善し、同時にイタリアの病院の節約になると期待されています。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22617735/>

Lorenzo Pradelli, Int J Technol Assess Health Care . 2012 Jan; 28(1):22-8

27. 重症患者の臨床転帰に対するグルタミン強化経腸栄養の影響：無作為化比較試験の系統的レビュー

院内感染率：489人の患者間の院内感染イベントが3つのRCTで報告されました。

RR = 0.72、95%CI 0.52-0.99、P = 0.04。グルタミン群の院内感染率は対照群よりも28%低かった。臓器機能障害率に関して、グルタミン群と対照群の間に統計的差異は見られませんでした（P> 0.05）。ICU滞在の長さに関して、グルタミン群と対照群の間に統計的差異は見られませんでした。入院期間は、重度のやけどを負った患者を対象とした3つのRCTでグルタミン群の患者の入院期間は、対照群よりも7.24日短く、平均差は-7.24、P = 0.02。

結論：重症患者へのグルタミン強化経腸栄養の投与は、院内感染率を低下させ、入院期間を短縮する可能性があります。 重大な病気の患者の死亡率とその費用対効果を低下させるグルタミン強化経腸栄養の効率を検証するには、大量のサンプルを用いた研究が必要です。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19951553/>

Hua Jiang, Zhonghua Shao Shang Za Zhi . 2009 Oct; 25(5):325-30

## 28. 免疫調節効果のある栄養素：集中治療室で彼らが果たすべき役割は何か？

経腸免疫調節栄養製剤の累積的研究は、火傷、外傷、または消化器外科集団などの外科的重病患者における利益を報告している。敗血症患者の矛盾するデータは、懸念とさらなる評価を必要とします。特に、論争はアルギニンの使用に集中しているようです。グルタミンは、高用量または非経口経路 (> 0.20~0.30 g/kg/日または>または= 30 g/日) で投与すると有益です。オメガ3 とオメガ6 多価不飽和脂肪酸の両方を提供することは、免疫調節において重要です。免疫調節成分の最良の用量と組み合わせは不明のままです。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16552219/>

Suleiman Ali, Curr Opin Anaesthesiol . 2006 Apr; 19(2):132-9

## 29. 重症患者におけるセレンによる薬理学：私たちは何を知っていますか？

いくつかのランダム化臨床試験 (RCT) は、セレン療法を集中治療室 (ICU) の患者集団における単剤療法または抗酸化カクテルとして評価し、最近では、いくつかのメタ分析により、最も重症の患者におけるセレン療法の利点が示唆されました。しかし、グルタミンと抗酸化剤による薬剤投与に関する最大の RCT である酸化ストレスによる死亡の減少 (REDOXS) 研究では、経腸経路および非経口経路によって提供される抗酸化剤による臨床転帰の改善を見つけることができず、腎機能障害のある患者に危害を加えることが報告されました。

その後、経腸的に追加のグルタミンとセレンを投与する **MetaPlus** 研究では、患者の死亡率の増加を示しました。セレンの治療効果は、用量、投与経路、および他の栄養素と一緒に投与されるかどうか、研究対象の患者集団に依存する可能性があります。現在、**SIRS** での静脈内 (IV) セレンの薬物動態プロファイルを評価している小規模な研究はほとんどないため、特に腎機能障害のある患者を含め、**MOD** の患者では、より多くのデータが必要です。現在の知識によると、高用量の五水和亜セレン酸ナトリウムは、IV ボーラス注射 (1000-2000 µg) として投与され、一時的な酸化促進、細胞毒性、および抗炎症効果を引き起こし、その後 1000-1600 µg/d、最大 10~14 日間の持続注入が続く。それにもかかわらず、最適な用量と有効性は依然として議論の余地があり、決定的に確立する必要があります。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524883/>

William Manzanaras, Nutr Clin Pract . 2015 Feb;30(1):34-43.

### 30. 手術後に複雑な患者に栄養を与える方法：何が新しい？

初期の経腸栄養が推奨されますが、最近のデータは非経口栄養により重点を置いています。これらの患者はおそらく数日間栄養摂取量が少ないため、非経口栄養の処方  
は、不十分または不可能な経腸栄養の場合に有効であると思われます。長鎖トリグリ  
セリドの摂取量を減らす脂質エマルジョンを使用する必要があります。

さらに、魚油の投与を検討する必要があります。静脈内グルタミンは、新しい感染症  
と入院期間を減少させ、ショックのない患者にのみ処方されるべきです。いくつかの  
研究とメタ解析は、重症患者への非経口セレン補給が死亡率を低下させる可能性があ  
ることを示唆しています。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24999793/>

Cécile Chambrier, Curr Opin Crit Care . 2014 Aug;20(4):438-43.

### 31. ICUにおける免疫調節栄養素と標準的な高タンパク質経腸栄養および院内感染が 豊富な高タンパク質経腸栄養：無作為化臨床試験 (MetaPlus 試験)

ICU の入院から 48 時間以内に開始され、ICU が最大 28 日間滞在している間、標準的  
な高タンパク質経腸栄養と免疫調節栄養素が豊富な高タンパク質経腸栄養の比較。  
主要なアウトカム指標は、新しい感染の発生率でした。副次的エンドポイントには、  
死亡率、逐次臓器不全評価 (SOFA) スコア、人工呼吸期間、ICU と入院期間です。

ICU で人工呼吸器を使用して呼吸している成人患者の中で、高タンパク質栄養剤  
(HP) と比較した。免疫強化高タンパク質栄養剤 (IMHP) は、感染性合併症やその  
他の臨床的エンドポイントを改善せず、6 か月で調整された死亡率の増加から示唆さ  
れるように有害である可能性があります。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096691/>

R H van Zanten, JAMA . 2014 Aug 6;312(5):514-24.

### 32. 重大な病気におけるグルタミン、魚油および抗酸化物質：MetaPlus 試験の事後安 全分析

グルタミン・n-3 脂肪酸、抗酸化剤を含む高タンパク質栄養剤 (IMHP) 摂取は、ベー  
スラインから 4 日目までのグルタミン、ビタミン E、ビタミン C、および (EPA  
+DHA) / 長鎖脂肪酸 (LCF) 比の血漿レベルの統計的に有意な増加をもたらしまし  
たが、(EPA + DHA) / LCF のベースラインから 4 日目までの変化のみ。6 か月の死亡率  
(HR 1.18、95%CI 1.02-1.35、P = 0.021) に関連して統計的に有意であり、病院 ICU 患  
者の IMHP 経腸栄養の有害な治療効果のメディエーターとして識別されました。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27957725/>

Zandrie Hofman, Ann Intensive Care . 2016 Dec; 6(1):119

33. 重症患者の静脈栄養にてグルタミン、セレン、またはその両方の投与する無作為化試験 (SIGNET Study)

対象者：集中治療室および高依存性病棟に 48 時間以上いる 502 人の成人。胃腸障害があり、非経口栄養が必要です。

介入：最大 7 日間、静脈へグルタミン (20.2 g/日) またはセレン (500µg/日)、あるいはその両方。

5 日以上<sup>1</sup>の補充を受けた患者 (オッズ比 0.53 (0.30)) を除いて、セレン補充は新しい感染症を発症している患者 (126/251 v 139/251、オッズ比 0.81 で有意な影響を与えませんでした。 (0.93) 患者が 5 日以上<sup>1</sup>の補充を受けた場合でも (オッズ比 0.99) 同様です。グルタミンが新しい感染症 (134/250 v 131/252、オッズ比 1.07) に及ぼす全体的な影響はありませんでした。6 か月の死亡率は、セレン (107/251 v 114/251、オッズ比 0.89) またはグルタミン (115/250 v 106 / 252、1.18) で有意差はありませんでした。

結論：静脈栄養にグルタミンまたはセレンを補給した場合、一次 (治療意図) 分析では、新しい感染症や死亡率への影響は示されませんでした。5 日以上にわたってセレンを補った静脈栄養を受けた患者は、新しい感染の減少を示しました。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415104/>

Peter J D Andrews · BMJ . 2011 Mar 17;342:d1542

34. 重症患者におけるグルタミンと抗酸化物質：大規模無作為化試験 (REDOX 試験) の事後分析

多臓器不全の人工呼吸器を装着した 1223 人の成人患者は無作為化され、グルタミン、抗酸化剤、グルタミンと抗酸化剤の両方、または人工栄養とは別に投与されたプラセボが投与されました。 3 つのアクティブな治療群 (グルタミンのみ、抗酸化物質のみ、およびグルタミン+抗酸化物質) のそれぞれを、プラセボと 28 日間の死亡率で比較しました。プラセボ、グルタミン、抗酸化剤、および併用療法群における 28 日間の死亡率は、それぞれ 25%、32%、29%、および 33% でした。28 日死亡率とプラセボの調整オッズ比はグルタミン群 1.5 (95%信頼区間、1.0-2.1、P = .05)、抗酸化剤群 1.2 (0.8-1.8、P = .40)、およびグルタミン+抗酸化剤群 1.4 でした。

事後サブグループ分析では、グルタミンと抗酸化剤の両方が、ベースラインで腎機能障害のある患者に最も有害であるように見えました。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24803474/>

Daren K Heyland · JPEN J Parenter Enteral Nutr . 2015 May; 39(4):401-9.

### 35. ICU のグルタミン：供給が必要なのは誰ですか？

多くの ICU 患者は、グルタミンが欠乏しており、血漿中のグルタミン濃度が低くなっています。グルタミン供給による有益な効果は、これらの患者で証明できました。一部の病状、特に急性右心不全の病状では、グルタミンの血漿中濃度が上昇しており、グルタミンの供給は悲惨で毒性の負担となる場合があります。

ICU でのグルタミンの使用を再評価することは、特に、未解決のショックまたは右心不全の状態、賢明です。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290873/>

Antje Gottschalk, Clin Nutr . 2013 Aug;32(4):668-9

## B：熱傷

### 1. 熱傷患者の CRP・敗血症の低下、死亡率・炎症程度の改善

熱傷患者に 0.57g/kg/日のグルタミンの経腸投与により、熱傷患者の CRP・グラム陰性菌由来の敗血症の低下、死亡率・全体的な炎症程度が改善された。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11700398>

Wischmeyer PE, Crit. Care Med 2001; 29(11):2075-80

### 2. 重度の熱傷に対する効果

40 人の熱傷患者(体表面熱傷範囲は 20%から 40%でⅢ度熱傷、または体表面熱傷範囲は 50%から 80%)にグルタミン(gln)を含む経腸栄養剤を 0.35g gln/kg 体重/日摂取させる群と、標準的な経腸栄養摂取させる群とに分けた。グルタミンを摂取させた群の病院滞在日数(p=0.026)、入院費(p=0.031)が有意に低下した。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12903886>

Zhou YP, JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003, Jul-Aug; 27(4):241-5

### 3. 成人の熱傷患者に対する効果

成人の熱傷患者を、コントロール群とグルタミンを 26g/日、33±17 日間摂取する群とに分けた。コントロール群 19 人対グルタミン摂取群 16 人に対し、熱傷から 72 時間以内の死亡者は 8 人対 0 人となり、グルタミン摂取群の死亡率が有意に低下した(p=0.01)。また、コントロール群は緑膿菌陽性の患者が 7 人に対し、グルタミン摂取群は 0 人となった(p=0.01)。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14530749>

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

### 4. 重度の熱傷患者に対する腸管粘膜への効果

48 人の重度の熱傷患者(総熱傷表面積 30~75%、全層性熱傷面積 20~85%)を熱傷コントロール群(B 群)とグルタミン摂取群(0.5g/kg、G 群)とに分け、14 日間経過観察を行った。血漿

グルタミン濃度は G 群が B 群に対し有意に増加した ( $p < 0.01$ )。また、病院滞在日数は B 群が  $55.68 \pm 17.36$  日に対して G 群は  $46.59 \pm 12.98$  日となり、有意に小さな値となった ( $p < 0.05$ )。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019120>

Peng X, Burns. 2004 Mar; 30(2):135-9

5. 重症患者に対する経腸グルタミン摂取に関するシステマテックレビューおよびメタ解析  
重症患者 1079 名を含む合計 11 研究を確認した。病院での死亡率、感染率、ICU 期間には差が認められなかった。しかし入院日数には、有意な差が確認された。熱傷に限る解析では、病院での死亡率、入院日数の有意な減少が見られた。外傷では、その差は確認されなかった。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26283217>

R H van Zanten, Criti. Care 2015; 19: 294-309

6. 重症熱傷患者を対象にしたグルタミン摂取に関するメタ解析

216 の報告を調べて RCTs 4 報 155 名の患者で調べた。コントロール群とグルタミン摂取群において有意な差が確認されたのは、グラム陰性菌の患者数 (オッズ比 0.27;  $p = 0.04$ ) 病院死亡率 (オッズ比 0.13;  $p = 0.004$ ) で他は確認できなかった。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313017>

Lin JJ, Burns 2013 JUN 39(4):565-70

7. 重症熱傷のラットに対する心臓機能と心筋障害

重症熱傷ラットに対してグルタミンを 1.5g/kg/日 (3 日間) とコントロール群アラニン摂取群の比較で比較した。グルタミン摂取により心臓のミオサイトでの ATP・GSH 合成促進とエネルギー代謝改善により心筋の構造と機能低下を防いだ。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22977661>

Yan H, Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2012; 5(7):651-9

8. 経腸グルタミン摂取による熱傷患者における感染症死亡率の低減

30 名の患者を 2 群に分け、グルタミン 0.5/kg/日を栄養剤に添加した群とコントロール群で比較した。グルタミン群は、陽性の血液中の菌株 (0.20 vs 0.73;  $p = 0.065$ ) や創傷菌株 (1.0 vs 3.53;  $p = 0.001$ ) の発生を減少させた。創傷回復がよくなり、病院在院日数 (22.73 vs 39.73;  $p = 0.003$ ) は有意に減少した。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23133153>

Pattanshetti VM, Inian J. Surg. 2009 Aug; 71 (4):193-7

## 9. ESPEN ガイドライン 2019 ICU

集中治療室におけるグルタミンの投与について熱傷 20% 以上の際に栄養剤と一緒にグルタミン 0.3-0.5g/kg 10-15 日間投与を推奨。(B)

重症外傷の際は、グルタミンを 0.2-0.3g/kg 最初の 5 日間投与を推奨。複雑な外傷治療の際は、10-15 日間投与。(0)

熱傷、外傷以外の ICU 患者には、投与を推奨しない。

[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)32432-4/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)32432-4/fulltext)

Pierre Singer, Clin. Nutri. 2019 Feb 38(1):48-79

## 10. 熱傷の重篤な患者におけるグルタミン補充のための治療試験のメタ解析

155 人の患者を含む 4 つの RCT のみが含まれていました。グルタミン群と対照群の両方で、総火傷表面積 (TBSA) (MD = 2.02、95%CI -2.17、6.21、p = 0.34) は類似していました。グルタミン補充は、グラム陰性菌血症の患者数の統計的に有意な減少 (OR 0.27、95%CI 0.08-0.92、p = 0.04) および病院死亡率 (OR = 0.13、95%CI 0.03、0.51、p = 0.004)、しかし、他の結果については、グループ間に統計的差異は認められませんでした。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313017/>

Hai-tao Ren Burns, 2013 Nov;39(7):1493-4

## 11. 2003 年重症の成人患者における栄養サポートのためのカナダの臨床診療ガイドライン

重病患者の栄養サポートを検討する場合は、PN よりも EN を使用することを強くお勧めします。ICU への入院後 24~48 時間以内に開始され、患者が半側臥位でケアされ、アルギニン含有経腸製品が使用されない、標準的な高分子経腸製剤の使用をお勧めします。EN の配信を最適化し (目標レートで開始し、胃の残余量のより高いしきい値を使用した給餌プロトコルの使用、運動剤の使用、および小腸給餌の使用)、EN のリスクを最小限に抑える戦略 (頭の上昇) ベッドの) を考慮する必要があります。急性呼吸窮迫症候群の患者には、魚油、ボラージ油、抗酸化剤を含む製品の使用を検討する必要があります。

重度の火傷や外傷のある患者には、グルタミンに富む処方を検討する必要があります。EN を開始するときは、PN を EN と組み合わせて使用しないことを強くお勧めします。PN を使用する場合、可能な場合はグルタミンを補充することをお勧めします。PN の利点を最大化し、リスクを最小化する戦略 (低カロリー用量、脂質の差し控え、および厳格な血糖コントロールを達成するための集中的なインスリン療法の使用) を検討する必要があります。

間接熱量測定の使用。EN の最適 pH;微量元素、抗酸化剤、または繊維の補充;脂肪と炭水化物の最適な混合;閉鎖給餌システムの使用;連続的またはボラス給餌;プロバイオ

ティクスの使用;脂質の種類;脂質送達モードについては推奨できるだけのデータは不十分です。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12971736/>

Daren K Heyland, JPEN J Parenter Enteral Nutr . Sep-Oct 2003;27(5):355-73

12. 重要な病気の患者の臨床転帰に対するグルタミン強化経腸栄養の影響：無作為化比較試験の系統的レビュー

7つの RCT がすべての選択基準を満たしていました。死亡率：545人の患者の死亡事象が5件のRCTで報告されました。

死亡リスクに関して、グルタミン群と対照群の間に統計的差異は見られませんでした (P> 0.05)。

院内感染率：489人の患者間の院内感染イベントが3つのRCTで報告されました。

グルタミン群の院内感染率は対照群よりも28%低かった。臓器機能障害率に関して、グルタミン群と対照群の間に統計的差異は見られませんでした (P> 0.05)。入院期間：患者の集中治療室 (ICU) 入院期間は、メタ解析できませんでした。ICU 滞在の長さに関して、グルタミン群と対照群の間に統計的差異は見られませんでした。重度の熱傷の3つの論文では、グルタミン群の患者の入院期間は、対照群よりも7.24日短く、平均差は-7.24、95%CI -13.28～-1.19、P = 0.02。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19951553/>

Hua Jiang, Zhonghua Shao Shang Za Zhi . 2009 Oct; 25(5):325-30

## C：がん関係

### 1. 化学療法時の口内炎予防

化学療法で5FUを投与される患者51名に対して少なくとも3日前から1日30gのグルタミンを15日間摂取した群としない群の比較により、有意に口内炎の発症が抑えられた。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949180>

Kwon Choi, Clin. Nutr. (2007) 26:57-62

### 2. 放射線治療時の口内炎改善

頭部・頸部癌で放射線治療を受けている患者(1.8GY/Fr5回/週)17名の2群比較をRTOG/EORTC(NCI)により行った。1日4回(毎食前および就寝時)にグルタミン2gを30mlの生理食塩水に溶解して3分間うがいしたところ口腔粘膜炎客観評価の各ステージの期間が有意に短縮された。また最大値も有意に低くなった。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701731>

Huang EY, J Radiation Oncology Biol. Phys., 2000 Feb 1 ; Vol.46, NO.3:535-539

### 3. 頭頸部癌患者で化学療法時の口内炎重症度の改善

頭頸部癌患者で化学療法（5FU1回/週）+70gy以上の放射線治療を受けている患者が、0.4g/kg/日のグルタミン経口投与で、口内炎発症時の重症度を軽減した。WHO 4いじょうはプラセボで5名、試験群は0名であった。痛み、OMS>1.49以上などもグルタミン群で有意に改善した。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765532>

Cerchietti LC, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006; 65(5):1330-7.

### 4. 食道がん患者蛙へのグルタミン+エレンタール摂取による化学療法時の口内炎予防

食道がん患者30名を3群に分けて化学療法時の口内炎について調べた。コントロール群、グルタミン群（マーズレンで1日約9g）、グルタミン+エレンタール群は、（グルタミン約9g+エレンタール）3群ともエネルギーは30kcal/kg/日に調整し、化学療法の1週間前から開始し、化学療法2サイクルまで継続した。口内炎はCTCAE法Ver.3にて行い、採血により各種マーカーも調べた。CTCAEグレード2以上は、コントロール60%、グルタミン群70%であったが、グルタミン+エレンタール群は10%となり、有意に口内炎の程度を抑制した。体重の変化、DAO活性が他の群よりも有意に高い値となった。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26266659>

Tanaka Y, Support care Cancer 2016 Feb; 24(2):933-41

### 5. 直腸結腸がん患者へのグルタミン摂取の影響に関するシステマテックレビュー

9報のRCTを含む2015年までに発表された研究をレビューした。

直腸や結腸癌患者で化学療法を受ける際にグルタミン摂取により口内炎が低減できる。下痢や窒素バランスの調整により免疫が強化する。病院での在任日数を短縮させる。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26759580>

Jolfaie NR, J Res Med Sci., 2015 Sep;20(9):910-8

### 6. 白血病で管理された化学療法を受ける患者に対するグルタミンジペプチドの静脈投与に関するRCT試験

54名の患者が参加した。20gのグルタミンを含む静脈栄養剤と含まない栄養剤で比較した。好中球の減少期間の中央値は、コントロール群22.5日に対してグルタミン群は18日と有意に低くなった。CD+4やCD+8については差がなかった。好中球減少による熱や免疫性の基準については差がなかった。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990264>

Scheid C, Nutrition 2004 Mar.; 20(3):249-54

7. 化学療法・放射線治療時のがんの成人患者に対するグルタミン経口摂取による粘膜炎の改善に関するメタ解析

グルタミン摂取において 15 報告のうち 11 報告が有効との報告である。粘膜炎の指標の有意な減少（期間・程度）最も多いグルタミンの摂取量は 1 日 10 g × 3 回で 7.5g-24g/日。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26507188>

Sayles C, Nutri. Clin. Praact., 2015 Oct 27:0884533615611857

8. 頭頸部がんの手術患者 44 名にグルタミンを経腸投与した試験

グルタミン摂取群とコントロール群で血液中のアルブミン値、除脂肪体重、QOL（生活の質）が有意に改善された。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992652>

Azman M, Head Neck 2015 Dec; 37(12):1799-807

9. グルタミン摂取により化学療法＋放射線治療を受ける頭頸部がん患者の重篤な粘膜炎を改善する。

40 名の患者で 66 – 70 Gy の放射線を受け 6 週間に 1 回化学療法を受ける患者治療中を通して毎日 1 日 10 g × 3 回グルタミンを摂取し、比較した。CTCAE グレード 4 は、コントロール群で 25%、グルタミン群は 0% であった。痛みのスコア、最大粘膜炎についてもグルタミン群で有意に改善した。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25351453>

Tsujimoto T, Oncol. Rep 2015 Jan; 33(1):33-9

10. 肺がんの化学療法＋放射線治療の患者に対するグルタミン摂取による逆流性食道炎に関する報告

患者は、グルタミン粉末を 8 時間に 10g 摂取した。肺がん患者の化学療法・放射線治療に際して逆流性食道炎合併所のリスクをグルタミン摂取により有意に抑制できた。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531398>

Algara M, Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2007 Oct 1;69(2):342-9

11. 放射線治療によっておこる粘膜炎の予防・緩和に関するグルタミンの役割

頭頸部がん患者（合計 70 名）の放射線治療時 2 時間前に 10g のグルタミンを 1000ml の水に溶かして放射線前に飲用する。グレード 3・4 ともに有意に割合が低下した。グレード 3 以上の期間も有意に短縮された。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665438>

Chattopadhyay S, South Asian J Cancer 2014 Jan;3(1):8-12

12. 肺がん患者で放射線治療による逆流性食道炎を起こした患者に対するグルタミンの効果

重篤な放射線治療による逆流性食道炎に対して 1 日 30g のグルタミン摂取により有意に逆流性食道炎が抑制された。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24592140>

Tutanc OD, Contemp. Oncol. 2013 ; 17(6):520-4

13. 肺がん患者の放射線治療時の逆流性食道炎をグルタミン摂取で低減する

32 名の患者が参加し、16 名が 8 時間でグルタミンを 10 g 摂取した。食道炎の期間はグルタミン群で 0.93 週、コントロール群で 2.5 週となり有意に短縮された。グレードも同様にグルタミン群 0.68、コントロール群 1.87 となり有意に低下した。体重ロスについても改善された。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640390>

Gul K, Asian Pac J Cancer Prev., 2015;16(1)53-8

14. 進行性の食道がん患者の 化学療法・放射線治療の免疫や腸管バリアに関するグルタミン摂取の研究

128 名の患者でグルタミンは 1 日当たり 30 g 摂取する。グルタミン摂取によりリンパ球数、PHA（赤血球凝集細胞に接着するレクチン）、ユンカナバリン A（リンパ球を刺激する物質）は有意に増加した。グルタミン摂取により腸の透過性を改善した。放射線治療後 7 日目の血液中のグルタミン濃度は、コントロール群に比べて有意に高値を示した。

その結果放射線治療中の食道がん患者のリンパ球の維持、腸のバリア性の維持にグルタミンは有効である。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9563534>

Yoshida S, Ann. Surg. 1998 Apr; 227(4):485-91

15. 放射線誘発重度口腔粘膜炎の緩和におけるグルタミン：メタ解析

このメタアナリシスの目的は、頭頸部がん患者の放射線療法によって引き起こされた重度の粘膜炎を治療するためのグルタミンの有効性を評価することでした。

このメタアナリシスでは、グルタミン治療は、プラセボまたは治療なしの場合と比較して、放射線療法によって誘発される OM のリスクと重症度の軽減に関して統計的に有意な利点を示しました（リスク比 0.17、95%CI 0.06-0.47）。

グルタミンは放射線療法または化学療法中の OM のリスクと重症度を大幅に軽減します。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045857/>

Henry W C Leung, Nutr. Cancer 2016 Jul; 68(5):734-42.

16. 放射線腸炎の管理におけるグルタミンの治療的役割：13 の無作為化対照試験のメタ解析

合計 13 の RCT が含まれ、979 人の患者が参加しました。メタアナリシスの結果は、グルタミンの総有効性が対照群と比較して放射線腸炎の患者の方が高かったことを示しましたが、統計的に有意な差はありませんでした (OR = 3.07、95%CI : 0.79-11.96; P > 0.05)。グルタミンはまた、てんかん、腹部のけいれん、および排便における血に関して、放射線腸炎の症状を有意に改善することができませんでした (P > 0.05)。

結論：グルタミンの実施は、放射線腸炎患者の重症度と症状を改善できません。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427169/>

De-Dong Cao, Oncotarget . 2017 May 2; 8(18):30595-30605

17. 癌患者の口腔粘膜炎の管理における経口補充の影響：無作為化臨床試験のメタ解析

このレビューに含まれている研究の大部分は、グルタミンと亜鉛を使用して口腔粘膜炎の発生を遅らせること、および化学放射線療法を受けている患者のグルタミン、亜鉛、およびエレンタールで口腔粘膜炎の重症度を軽減することでの利益を示しました。メタ解析は、亜鉛群の口腔粘膜炎のリスクが対照群よりもわずかに低いことを示しました。(RR : 0.71、95%CI : 0.53-0.96、P = 0.02、n = 982) 一方で、グルタミン群は、コントロールと同じリスクです (RR : 0.91、95%CI : 0.78-1.05、P = 0.19、n = 314)。

結論：亜鉛は、発生を遅らせ、重症度を軽減するため、口腔粘膜炎の管理において有望な戦略です。一方、グルタミンとエレンタールは、がん患者の口腔粘膜炎の予防および/または治療において強い証拠はありませんでした。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172573/>

Amanda Gomes de Meneses, J Oral Pathol Med . 2020 Feb;49(2):117-125.

18. 経口グルタミンは頭頸部癌の成人患者における放射線誘発性口腔粘膜炎を予防するための臨床的利点がないかもしれない：無作為化比較試験のメタ解析

メタアナリシスは、経口グルタミンが口腔粘膜炎 (OM) の発生率を有意に減少させることができず (リスク比[RR] = 0.98、95%信頼区間[CI] = 0.94-1.02)、中等度または重度の OM の発症を軽減できないことを示した (中等症から重症の OM : RR = 0.81、95% CI = 0.59-1.12; 重症の OM : RR = 0.45、95%CI = 0.13-1.52)。しかし、経口グルタミンは、オピオイドの使用を減らす可能性があります (RR = 0.84、95%CI = 0.71-0.99)。OM の発症を遅らせる経口グルタミンの役割は、定量的 (平均差[MD] = 4.11 日、95% CI = 3.49-4.73) と定性的結果の間で矛盾する結果があるため不明のままです。

結論：グルタミンの経口投与は、放射線療法単独または化学療法と同時に受ける HNC 患者の放射線誘発 OM の発生率と重症度を予防または軽減するための臨床的利点がない可能性があります。経口グルタミンが OM の発症を遅らせることができるかどうかは不確かです。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32363198/>

Ting Shuai· Front Nutr . 2020 Apr 17; 7:49

#### D：移植関係

##### 1. 骨髄移植の化学療法時に口内炎などの改善

骨髄移植患者 21 名に対して *swish-and-swallow* でグルタミンを 4 時間ごとに投与し、1 日 24g 摂取したところ、グルタミン摂取区は、モルヒネの使用がなくなり、粘膜炎の程度や期間が減少した。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10917373>

Cockerham MB, Ann Pharmacother. 2000 Mar; 34 (3):300-3

##### 2. 小児の患者の口内炎改善

小児の骨髄移植患者において 28 日間 0.6g/kg/日のグルタミン経口投与で口内炎発症時の重症度を軽減した。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086046>

Aquino VM, Bone Marrow Transplant. 2005; 36(7):611-6.

##### 3. 造血幹細胞移植時のメタ解析

17 報の RCT 論文を解析した。造血幹細胞移植時、グルタミンの経口摂取は、粘膜炎を減少させ（平均粘膜炎スコア 0.38）、オピオイド日数を -1.95 日、GVHD（臓器移植に伴う合併症）の相対リスクは 0.42 まで低下する。感染リスクは、相対リスク 0.75、100 日後の死亡率には、影響がなかった。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19270730>

Crowther M, Bone Marrow Transplant, 2009 Oct; 44(7):413-425

##### 4. 骨髄移植中の激しい腹痛に対する低用量のグルタミン摂取の影響

193 名の骨髄移植患者をグルタミンまたはプラセボ（グリシン）を摂取することで比較検討した。グルタミンまたはグリシンは 1g/m<sup>2</sup> を 1 日 4 回口の中でグチュグチュしてから飲用した。自家移植の場合、プラセボと比較してグルタミン群は、オピオイドの期間がプラセボ群に比べて 10 日間から 5 日間へと 5 日間有意に短縮された。また口の痛みも有意に改善された。同胞間移植の場合は、オピオイド期間が、グルタミン群で有意に増加した。主観的な痛みには差はみられなかった。グルタミン群は、プラセボと比較して全患者で 28 日後の生存

率が有意に改善した。(p=0.006)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722068>

Anderson PM, Bone Marrow Transplant, 1998 Aug; 22(4):339-44

5. 造血幹細胞移植時の小児の粘膜炎予防としてグルタミン経口摂取の 2 重盲検試験  
化学療法を受ける造血幹細胞移植(120名)の小児にグルタミンまたはグリシン(プラセボ)  
を 2g/m<sup>2</sup> (最大 4 g) 28 日目まで 1 日 2 回摂取して比較した。粘膜炎は修正 Walsh scale  
を使用した。グルタミン群は、粘膜炎スコア 3.0、グリシン群 3.8 (p=0.07)  
であった。静脈への麻薬投与回数は、グルタミン群 12.1 回、グリシン群 19.3 回 (P=0.03)、  
静脈栄養の期間はグルタミン群 17.3 日、グリシン群 27.3 日 (P=0.01) であった。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086046>

Aquino VM, Bone marrow Transplant, 2005 Oct; 36 (7):611-6

6. 異質の肝細胞移植患者へのグルタミンの静脈投与における短期間の生存率に関するランダムスタディ

53 名の異質の移植患者に対してグルタミン入りの PN とグルタミンの入っていない PN  
(プラセボ) 投与で比較した。

180 日目の生存率は、グルタミン群 74%、プラセボ群 46% (P=0.03)、100 日目の P=0.05。  
大半の死亡は、100 日目までで発生し、プラセボ群 39%、グルタミン群 15%。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18317456>

da Gama Torres HO, Bone Marrow Transplant, 2008 Jun; 41(12):1021-7

7. ラットの肝移植時のグルタミン摂取の検討

異質の肝臓移植を受けたラットにグルタミン (0.4g/kg) またはプラセボ (生理食塩水) を  
6 日間投与して比較した。6 日目の血液中のグルタミン濃度は、プラセボ群と比べて有意に  
増加した。血液中の TNF- $\alpha$ 、エンドトキシン、バクテリア数 (E Coli など)、  
バクテリアトランスロケーションは、6 日目のプラセボに比べて有意に低下した。sIgA は  
有意に増加した。絨毛の高さ、面積ともに 3 日目・6 日目ともプラセボ群に比べて上昇した。  
NF- $\kappa$ B はグルタミン群 3・6 日目においてプラセボ群よりも有意に低下した。グルタミン  
摂取は、エンドトキシンやバクテリアトランスロケーションを低下させ、肝移植に際して  
効果的である。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027347>

Shu XL, Eur. Rev. Med Pharmacol Sci., 2014; 18(14):2054-64

8. 肝移植を受けている患者の周術期免疫栄養：無作為化対照試験のメタ解析。

周術期の免疫栄養サポート (グルタミン、 $\omega$ -3 多価不飽和脂肪酸、アルギニン、リボ核

酸) と標準栄養で比較した。周術期免疫栄養は感染性合併症のリスクを大幅に低減し (RR : 0.51; 95%CI : 0.27 から 0.98, p = 0.04)、術後入院日数を短縮しました[加重平均差 (WMD) : -3.89; 95%CI : -7.42 から -0.36; p = 0.03]。

さらに、周術期の免疫栄養は、血中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) のレベルを低下させることにより肝機能を改善しました (WMD : -25.4; 95%CI : -39.9 から -10.9, p = 0.0006) 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、総ビリルビン (TB)、直接ビリルビン (DB) レベルで統計的に有意な差は見つかりませんでした。死亡率と拒絶反応に統計的に有意な差はありませんでした。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26693741/>

Qiucheng Lei, Asia Pac J Clin Nutr . 2015; 24(4):583-90

9. 免疫栄養は骨髄移植レシピエントにおける移植片対宿主病の発生率の低下に関連している：メタ解析

骨髄移植 (BMT) レシピエント 681 人を含む 10 件のランダム化比較試験が解析されました：免疫栄養を受けている 332 および標準栄養を受けている 349。免疫栄養は、移植片対宿主病 (GVHD) (Graft-versus-host disease) の発生率の 19% 低下と関連しています (相対リスク [RR] = 0.810、95%CI : 0.695-0.945、P = .007)。N-アセチルシステイン、セレン、エイコサペンタエン酸と比較したグルタミンのサブグループ分析では、GVHD または感染の発生率に有意差は見られませんでした (RR = 0.913、95%CI : 0.732-1.139、P = .419; RR = 0.951、95% CI : 0.732-1.235; P = .708、)。免疫栄養による感染の発生率に有意差はありませんでした (RR = 1.016、95%CI : 0.819-1.261、P = .885)。

結論：免疫栄養の使用は、BMT レシピエントにおける GVHD のリスクの低下と関連しており、免疫サポートの改善とフリーラジカルの除去の要因である可能性があります。免疫栄養剤サプリメントを提供することは、BMT レシピエントの日常的なケアにおける貴重な補助であり、一般的で致命的な合併症を軽減するのに役立ちます

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27503936/>

Harshitha Kota · JPEN J Parenter Enteral Nutr . 2017 Nov;41(8):1286-1292

10. 肝臓移植患者のための栄養介入

経腸栄養と静脈栄養とグルタミンジペプチドの組み合わせは、標準的な静脈栄養と比較して、肝移植後の入院期間を短縮するのに有益であるように思われました (平均差 (MD) -12.20 日、95%CI -20.20 ~ -4.00)。

静脈栄養と分岐鎖アミノ酸の使用が標準の静脈栄養と比較して臨床転帰に影響を及ぼしたという弱い証拠があります。標準のブドウ糖溶液と比較して集中治療室での滞在期間を短縮するのに有益でした (MD- 2.40、95%CI -4.29 ~ -0.51 および MD -2.20 日、

95%CI -3.79~-0.61)。

静脈栄養にオメガ 3 魚油を追加すると、肝臓移植後の入院期間が短くなり (平均差-7.1 日、95%CI -13.02 から-1.18)、肝臓後の集中治療室での滞在期間が短くなるという弱い証拠があります。移植 (MD -1.9 日、95%CI -1.9~-0.22)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895962/>

Gero Langer, Cochrane Database Syst Rev . 2012 Aug 15 ;(8):CD007605

## E : 下痢

### 1. クロストリジウム・ディフィシル(CD)誘発性下痢の改善

ラットの腸の陰窩上皮細胞株を CD が産生する毒素(toxin B)に曝露させた。24 時間後には toxin B が 0.01ng/ml 曝露された細胞の面積が有意に低下したが、アラニルグルタミンを 10mM 添加した場合は有意に増加した(p<.001)。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359592>

Rodrigues RS, J. Infect Dis. 2013 May 15; 207 (10):1505-15

### 2. 幼児の急性下痢の改善

生後 6~24 ヶ月の急性下痢の幼児 63 人に 0.3g/kg/日のグルタミンを服用させ、プラセボ 65 人と 7 日間比較した。グルタミン摂取群は下痢の平均期間が有意に低下した(p=0.004)。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15097437>

Yalcin SS, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 May; 38(5):494-501

### 3. エイズ患者の下痢改善

下痢のエイズ患者をコントロール群、グルタミン(Gln)摂取群(30gGln+15g グリシン/日)、アラニルグルタミン(Ala-Gln)摂取群(44gAla-Gln/日)に分け、7 日間臨床検査を行った。Ala-Gln 摂取群の 9 人中 8 人(p=0.05)、Gln を摂取した 30 人中 26 人(p=0.01)の患者の便の頻度、軟度が改善された。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15227625>

Bushen OY, Clin. Infect Dis. 2004 Jun 15; 38(12):1764-70

### 4. 化学療法薬による下痢の改善

70 人の大腸がん患者を、グルタミン摂取群(18g/日)とプラセボ群とに分け、化学療法を行う 5 日前から摂取を行い、15 日間継続させた。腸の吸収率、透過率はプラセボ群が有意に減少した(p=0.02)。化学療法薬(フルオロウラシル/フォリン酸)の投与で誘発される下痢が改善された。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11115819>

B Daniele, Gut. 2001; 48:28-33

## 5. 化学療法による下痢のメタ解析

化学療法によって誘発される下痢へのグルタミンの効果について、8つの論文のメタ解析を行った。合計 298 人の患者は、グルタミン摂取群 147 人、プラセボ群 151 人に分けられた。グルタミン摂取群はプラセボ群に対して、下痢の期間が有意に低下した(重量平均差-1.06, 信頼区間 95%)。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705427>

Juxian Sun MD, Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2012; 21(3):380-385

## 6. 急性重症疾患時の 2 種類のグルタミン製剤の排便状態の比較

グルタミン 3g、食物繊維 (ポリデキストロース)、オリゴ糖を含有する GFO 群とグルタミン 10g、グァーガム文化遺物 5g 含有するグルタミン F を急性重症疾患からの回復期に GFO は 1 日 3 包、グルタミン F は、1 日 1 包摂取し、ブリストルスケールにて便性を比較した。2-7 日目においてグルタミン F 群で GFO 群に比べて有意に低く、cBSFS(ブリストルスケールフォームスコア 6/7 の割合=泥状便又は水様便の割合)は、GFO 群に比べてグルタミン F 群は、有意に低い値になった。(=泥状便、水様便の割合が少ない)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ggi.13121>

Nobutoshi Fushimi, Geriatr Gerontol Int . 2017 Dec; 17(12):2514-2519.

## F : 絨毛

### 1. 内毒素血症のラットへのグルタミン摂取の効果

生後 18 日の 80 匹のラットを、内毒素血症群とグルタミン摂取群(2g/kg/日)とに分けた。内毒素血症はリポ多糖(LSP)によって誘発され、LSP 注入から 6、72 時間後のグルタミン摂取群の血漿中のジアミン酸化酵素(DAO)活性は有意に減少した( $p < 0.05$ )。また、LSP 注入から 6、24、72 時間後、7 日後のグルタミン摂取群の腸の DAO 活性は有意に増加した( $p < 0.05$  or 0.01)。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959048>

Chang X, Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2010 Oct; 12(10):809-11

### 2. LSP 注入されたラットに対するグルタミンの効果

250~280g のラットをコントロール群、LSP 群(10mg/kg/日)、LSP-GLN 群(飲料用水にグルタミン 2%含有)の 3 群に分け比較した。LSP-GLN 群は LSP 群に対し、空腸の腸重量、空腸と回腸の粘膜重量・粘膜の DNA、絨毛の高さが有意に増加した。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574581>

Sukhotnik I, J. Surg. Res. 2007 Dec; 143 (2):379-84

### 3. グルタミンによる免疫強化

250~300g のラットをコントロール群とグルタミン摂取群(1g/kg/日)とに分け、コントロール群には偽手術、グルタミン群には胆管結紮を施し、7日間経過観察を行った。グルタミン群には術後もグルタミンを与え続けた。術前、術後期間において、グルタミン群の細菌移行が有意に少なくなった ( $p<0.001$ )。また、閉塞性黄疸による絨毛の萎縮が有意に軽減された。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765668>

Zulfikaroglu B, Clin. Nutr. 2003 Jun; 22(3):227-81

### 4. 腸切除されたウサギへのグルタミンの効果

腸切除された 30 匹のウサギを、コントロール群(完全静脈栄養摂取)、L-グルタミン静脈内投与群に分け、経過観察を行った。L-グルタミン静脈内投与群において、平均絨毛高さ、陰窩の深さが有意に増加した( $p=0.0001$ )。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426906>

Tekin A, Turk J. Gastroenterol. 2010 Sep ;21(3):236-43

### 5. 出血性ショック状態のウサギへのグルタミンの効果

生後 26±3 日のウサギ 18 匹をコントロール群、低グルタミン投与群(L-Gln 群、0.5g/kg/日)、高グルタミン投与群(H-Gln 群、1.0g/kg/日)に分け、出血性ショック状態を誘発させ 7 日間経過観察を行った。蘇生後、6~24 時間で L-Gln 群と H-Gln 群の血漿 DAO 値と血清 IL-8 値がコントロール群と比較し有意に減少した。また、L-Gln 群と H-Gln 群との差は認められなかった。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16522245>

Rao XP, Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2006 Feb; 8(1):66-70

### 6. グルタミン摂取による血中 DAO 活性の変化

DAO (ジアミノオキシダーゼ) は、小腸の絨毛上部に活性が高く、小腸粘膜の増殖制御に関与している。今回救命救急センター入室患者(APACHE II score 10 以上)を対象にグルタミン (0.4-0.8g/kg) を経腸投与した。グルタミン摂取により DAO 活性の上昇があり、経腸栄養への移行が順調であった。グルタミン投与群は、投与 4 日目から全例 (6/6) で 0.6 以上まで上昇回復したが、非投与群は、4 日目に 0.6 まで回復は、(2/6)で DAO の回復は緩慢であった。

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jспен/31/5/31\\_1099/\\_article-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jспен/31/5/31_1099/_article-char/ja/)

佐藤千秋ら, 日本静脈経腸栄養学会雑誌, 2016; 31(5):1099-1104

### G. 心臓外科手術

#### 1. 心臓バイパス手術時のグルタミン摂取による効果

手術 3 日前からグルタミン 0.5g/kg、手術当日は、0.25g/kg を手術の 4 時間前までに摂取、コントロール群は、デキストリン各群 14 名、グルタミン摂取により、心臓障害指標（血中トロポニン(12hr)、クレアチニンフォスフォキナーゼ(12hr)、CPK-Mb(1/12/24hr)）の有意な改善、また死亡率、合併症も有意に低下した。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421779/>

Mariana Chávez-Tostado, Nutri Hosp. 2017 Mar 30; 34(2):277-283

#### 2. 心臓手術前の血中グルタミン濃度と術後感染症との関係（観察研究）

90 名の患者の心臓手術前後の血中グルタミン濃度は、術前  $0.42 \pm 0.10$  mmol/L および術後  $0.38 \pm 0.09$  mmol/L で有意に低下した。 ( $p < 0.001$ ) 体外循環の期間または大動脈閉塞時間と血漿グルタミンレベルの変化との間に相関関係はありませんでした。ロジスティック回帰分析は、術後経過中の陽性培養の存在と術前血漿グルタミン濃度との間に有意な相関関係を示しました ( $p = 0.04$ )。

<https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13019-016-0549-1>

Hanneke Buter, J Cardiothorac Surg . 2016 Nov 25; 11(1):155.

#### 3. 心臓手術患者へのグルタミン摂取による血中グルタチオンレベルへの影響

60 名の心臓手術に対してグルタミン群 (0.5g/kg)、コントロール群の比較にて術後の血中グルタチオン濃度を比較したところコントロール群は、グルタミン群に比べて有意に血中グルタチオン濃度が低下した。グルタミン投与群は血中グルタミン濃度も他群に比べて有意に上昇した。

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-6576.2009.02084.x>

J M Engel, Acta Anaesthesiol Scand, 2009 Nov; 53(10):1317-23.

#### 4. ICU 時のグルタミン・グルタチオンとアウトカムとの関係

ICU（集中治療室）患者におけるグルタミン欠乏は、病院の死亡率の独立した予測因子であることが示されています。今日、グルタミン補給は非経口栄養の ICU 患者に推奨されています。グルタミンに加えて、グルタチオンは、MOF（多臓器不全）の ICU 患者における制限因子である可能性があります。グルタミンとグルタチオン欠乏の有病率を研究するために、観察研究が行われました。結果は、死亡率と死亡率の従来の予測因子である APACHE II（急性生理学および慢性健康評価 II）および SOFA（逐次臓器不全評価）に関連して分析されました。

APACHE II と SOFA の患者入院スコアと 6 か月までの死亡率が登録され、血中グルタミン濃度と入院時の全血グルタチオンの状態を分析しました。

入院時、血中グルタミン濃度は、入院時の従来リスクスコアリングから完全に独立しており、正常以下の濃度は死亡率の独立した予測因子でした。さらに、グルタチオンの酸化還元状態も独立した死亡率予測因子でしたが、ここでは正常な比率が、危険因子でした。どちらの場合も、死亡リスクは主に ICU 後の期間に限定されていました。ICU 入院時のグルタミンの血中濃度が低いことは、ICU 後の死亡率の独立した危険因子です。ICU 後にグルタミン補充を延長することの潜在的な利益は、前向きに評価されるべきです。

#### 6 ヶ月後の死亡率リスクとグルタミン濃度

血中グルタミン濃度<420 相対リスク 2.02 (P=0.029)

血中グルタミン濃度<400 相対リスク 2.41 (P=0.007)

血中グルタミン濃度>930 相対リスク 4.11 (P=0.043)

50%死亡率と APACHE II とグルタミン濃度は、400-930 の場合 APACHE II =29.5、それ以外の時 APACHE II =20。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3294430/>

Paul Castillo Rodas, Clin Sci (Lond) , 2012 Jun;122(12):591-7

#### 5. 心臓疾患に関する L グルタミンの新しい役割

新たな証拠は、L-グルタミン (Gln) が心臓血管の生理学および病理学において基本的な役割を果たすことを示しています。DNA、ATP、タンパク質、脂質の合成の基質として機能することにより、Gln は、増殖、遊走、アポトーシス、老化、および細胞外マトリックス沈着を含む血管細胞の重要なプロセスを推進します。

さらに、Gln は、ヘムオキシゲナーゼ-1、熱ショックタンパク質、およびグルタチオンの発現を誘導することにより、循環において強力な抗酸化作用および抗炎症作用を発揮します。Gln はまた、L-アルギニン前駆体として一酸化窒素合成を最適化することにより、心血管の健康を促進します。重要なことに、Gln は、高血圧、高脂血症、耐糖能異常、肥満、糖尿病などの心血管疾患の多数の危険因子を軽減します。多くの研究は、Gln の補給が心血管疾患、虚血再灌流障害、鎌状赤血球症、固有の刺激による心臓の損傷を防ぎ、心不全患者に有益である可能性があることを示しています。

TCA 回路への Gln の過剰なシャント (別の血管への短絡) は、異常な血管新生反応と肺動脈の発達を促進する可能性があります。

[www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2092/pdf](http://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2092/pdf)

William Durante, Nutrients 2019, 11, 2092;

#### 6. グルタミンは心臓手術が予定されている糖尿病患者の利益を促進しますか？

この二重盲検プラセボ対照無作為化研究には、ポンプ内冠状動脈バイパス移植手術が予定された 2 型糖尿病の 64 人の患者が含まれていました。プロトコルグループ (32

人の患者) とコントロールグループ (32 人の患者) グルタミン (0.4 g / kg / 日 N (2) -L-アラニル-L-グルタミンの 20%溶液 ( "Dipeptiven (®) " Fresenius Kabi、ドイツ)) およびプラセボ (0.9%NaCl)、それぞれ。血漿中の術中トロポニン I 濃度を主要エンドポイントと見なした。

結果：トロポニン I の周術期ダイナミクス、インスリン抵抗性、インスリン感受性、 $\beta$  細胞機能、血糖、血漿トリグリセリド遊離脂肪酸濃度、および血行動態に違いは見つかりませんでした。

結論：私たちの結果は、CPB のもとで手術を受けた DM の心臓病患者における 0.4 g / kg / 日の用量での静脈グルタミン投与に起因すると考えられる周術期インスリン抵抗性に対する心臓保護特性と調節効果を確認できませんでした。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23253886/>

Vladimir V Lomivorotov, Heart Lung Circ . 2013 May; 22(5):360-5

#### 7. 術前グルタミン負荷は心臓手術における内毒素血症を防止しません

心内膜血 (ECC) 中および後の内毒素血症および腫瘍壊死因子 (TNF) の血中濃度に対するグルタミン補充の影響、および心臓手術後の全身および局所 (内臓および下肢) の血行動態および代謝に対する内毒素血症の影響を調べました。

静脈へのアラニルグルタミン投与は、心臓手術中または術後の内毒素血症を予防しませんでした。腫瘍壊死因子(TNF)レベルの上昇は、一般的であり、内毒素血症のない一部の患者でも観察されました。内毒素血症は、局所的または全身の代謝パターンまたは血行動態を変化させなかった。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9113185/>

R Suojaranta-Ylinen, Acta Anaesthesiol Scand . 1997 Mar;41(3):385-91

#### 8. 体外血液循環の条件下で操作される虚血性心疾患患者におけるグルタミンの心保護効果

CB の下で操作された、虚血性心疾患患者の周術期使用中のグルタミン心収縮効果の研究で行われました。研究グループの患者 (n = 25) にグルタミン (20%溶液 N (2) -L-アラニン-L) があつた-グルタミン ( "Dipeptiven" Fresenius Kabi、ドイツ) ; 0.4 g / kg / 日。対照群 (n = 25) の患者にはプラセボ (0.9%NaCl 溶液) が投与されました。術後 1 日目に、トロポニン I の濃度はグルタミン群でプラセボ群と比較して有意に低かった (1.280 (0.840-2.230) 2.410 (1.060-6.600) ng / ml; p = 0.035)。 グルタミン群の CB の 4 時間後も、心臓指数の有意に大きくなりました (2.58 (2.34-2.91) l / min / m<sup>2</sup> 対 2.03 (1.76-2.32)) l / min / m<sup>2</sup>。 p = 0,002) とストロークインデックス (32.8 (27.8-36.0.) ml / m<sup>2</sup> 対 26.1 (22.6-31.8) ml / m<sup>2</sup>; p = 0.023)。 全身血管抵抗指数は、グルタミン群 (1942 (1828-2209) dyn xs / cm (-5) / m<sup>2</sup> vs 2456 (2400-

3265) dyn xs / cm (-5) / m2; p = 0.001) で有意に低かった。

結論。周術期の最初の 24 時間における N (2) -L-アラニン-L-グルタミンの周術期の使用は、CB の下で操作される虚血性心疾患の患者に心臓保護効果をもたらします。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22834281/>

V V Lomivorotov, Anesteziol Reanimatol . Mar-Apr 2012;(2):14-8

9. グルタミンジペプチドを補った静脈栄養の、重篤な外科患者の院内感染を減らす効果

これは、膵臓壊死、心臓、血管、または結腸の手術の手術後に静脈栄養と SICU ケアを必要とする SICU 患者におけるアラニル-グルタミンジペプチド補充静脈栄養の二重盲検無作為化対照試験でした。被験者 (n = 59) は、1.5 g / kg / d 標準グルタミンフリーアミノ酸 (STD-PN) または 1.0 g / kg / d 標準アミノ酸+ 0.5 g / kg / d グルタミンジペプチドを提供し、等カロリー/一酸化窒素の非経口栄養を受けました (GLN-PN)。血漿グルタミン濃度はすべてのグループで低く、GLN-PN によって増加しました。

GLN-PN は、膵臓壊死手術後の感染率を変化させなかった (17 人の STD-PN および 15 人の GLN-PN 患者)。非膵臓手術患者 (12 STD-PN および 15 GLN-PN) では、GLN-PN は院内感染全体 (STD-PN 36 対 GLN-PN 13、P <.030)、血流感染 (7 vs 0、P <.01)、肺炎 (16 vs 6、P <.05)、および黄色ブドウ球菌 (P <.01)、真菌、および腸内グラム陰性菌に起因する感染症 (各 P <.05) について有意に低下した。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596310/>

Concepción F Estívariz, JPEN J Parenter Enteral Nutr . Jul-Aug 2008; 32(4):389-402

10. グルタミンは心肺バイパス後の虚血性心疾患患者において心臓保護的である心肺バイパス法 (CPB) による心臓手術を受けた 50 人の患者が含まれていました。研究グループの患者 (n = 25) には、1 日あたり 0.4 g / kg GLN (Dipeptiven、20%溶液) が投与されました。対照群 (n = 25) の患者にはプラセボ (0.9%NaCl) が投与されました。手術後の最初の術後日に、トロポニン I の中央値はプラセボ群よりも研究群で有意に低かった (p=0.035)。心肺バイパス (CPB) の 4 時間後、心臓インデックスの中央値は、研究グループの患者の方が高かった。(p=0.002) 脳卒中指数の中央値は、GLN を受けた患者でも高かった (P = .023)。全身血管抵抗指数の中央値は、プラセボ群よりも研究群の方が有意に低かった (P = .001)。

結論：最初の 24 時間のグルタミン (GLN) の周術期投与は、CPB 後の虚血性心疾患 (IHD) 患者に心臓保護効果があります。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22167767/>

Vladimir V Lomivorotov, Heart Surg Forum . 2011 Dec;14(6):E384-8.

11. **crystalloid** および血液心臓麻痺を用いた冠動脈バイパス手術を受けている患者における心筋グルタミンの細胞内濃度の変化

最初の生検で測定されたグルタミンの安静時のレベルは、クリスタロイドと血液型でそれぞれ  $8.5 \pm 0.5$  mmol (n = 18) と  $8.3 \pm 0.5$  mmol (n = 12) でした。血漿中のグルタミンの濃度は、**cold crystalloid** 心停止では  $0.42 \pm 0.02$  mM、**blood** 心停止では  $0.44 \pm 0.02$  mM でした。以前の研究で、**cold crystalloid** による虚血性の心停止が、40分を超えて収集された心室生検のグルタミン細胞内濃度の低下を引き起こしたことを示しました。この研究では、**cold crystalloid** を使用して30分の**cold crystalloid** 後だけ有意な低下を示しています。

**blood car&oplegia** による虚血性心停止は、細胞内グルタミン濃度の有意な低下を引き起こしませんでした。血液の心停止には、アミノ酸の流出に対抗するグルタミンが含まれています。これは、グルタミンの低下が**crystalloid** 心停止からのグルタミンの欠如によって誘発された流出によるものであることを示唆しています。

ATPの大幅な低下は、**cold crystalloid** グループでのみ見られました。ATPの低下は、Naポンプを阻害することにより、細胞内Na<sup>+</sup>濃度の上昇をもたらします。**cold crystalloid** 心停止での心筋細胞内グルタミン濃度の低下は、**crystalloid** 溶液からのアミノ酸の不在と細胞内Na<sup>+</sup>濃度の上昇によって引き起こされる流出によるものであることを示唆しています。細胞外グルタミンの存在と細胞内Na<sup>+</sup>濃度の上昇の低下がグルタミン流出に対抗するため、この低下は、**cold blood** 心停止で防止されました

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8879031/>

M S Suleiman, Biochem Soc Trans . 1996 Aug;24(3):487S.

## H. 短腸症候群

1. グルタミンはオートファジーを誘導する。

グルタミンは、LC3-II とオートファゴソームの数を増加させました。グルタミン誘導LC3-II 形成は、mTOR および p38 MAP キナーゼ経路の不活性化と並行しており、mTOR および p38 MAP キナーゼの阻害により、グルタミン欠乏細胞でのLC3-II 誘導が可能になりました。

グルタミン飢餓下では、熱ストレス後のLC3-II 回復または酸化ストレス下での増加は大幅に鈍化した。グルタミン欠乏は熱ストレス後のカスパーゼ-3 と PARP 活性を増加させ、これは、mTOR および p38 MAP キナーゼの阻害剤での処理によって阻害されました。

グルタミンは、ヒートストレス下のアポトーシスを抑制し、ストレス下のオートファジーを誘導する。そして細胞の生存に寄与する。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2673957/>

Toshio Sakiyama, Gastroenterology. 2009 Mar; 136(3):924-32

## 2. IBD に対するグルタミンの効果

大腸炎発症前にグルタミン摂取することで炎症指標の低下、炎症障害に至る結腸組織の抵抗力の増加に寄与する。

<https://link.springer.com/article/10.1023/B:DDAS.0000043390.12150.8b>

Eran Israeli, Digestive Diseases and Sciences, 2004; 49, 1705–1712

## 3. IBD におけるグルタミンの薬理的な効果

薬理的用量の**ボーラス GLN は DSS 誘発大腸炎を生体内で軽減し、出血曲線下面積 (8.06±0.87 vs 10.38±0.79、P <.05) および下痢 (6.97±0.46 vs 8.53±0.39、P <.05) を減少させました。**

これは結腸粘膜での強化された HSP25 と HSP70 に関連していた。In vitro で、GLN は細胞生存を強化し、アポトーシス促進性のカスパーゼ 3 とポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼの切断によるポストサイトカイン傷害を減少させました。

サイトカイン誘発性一酸化窒素シンターゼ発現および核因子-κBp65 サブユニットの核移行は、0.5 mmol / L を超える GLN 濃度で著しく減衰した。

GLN は、細胞 HSP25 と HSP70 を用量依存的に増加させた

グルタミンは、結腸上皮の細胞防御、炎症障害に対する抗炎症、抗アポトーシスに重要である。グルタミン処理によるヒートショックプロテインの発現増加は、保護的な効果に基づいている。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21378248/>

Hongyu Xue, JPEN J Parenter Enteral Nutr . 2011 Mar; 35(2):188-97.

## 4. 短腸症候群患者のリハビリの特別な療法の提示

最適な食事と成長ホルモン (0.1 mg / kg) と経口グルタミン (30 g / 日) のプログラムにより、適応プロセスが強化され、多くの患者が PN から離脱することができます。

しかしながら、空腸・回腸が非常に短く (50cm 未満)、結腸がない場合は、体液と電解質が過剰に失われ、そのような患者を PN から離脱させるには、腸管移植が唯一の治療法となるかもしれません。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14642856/>

Milmore DW, Best Pract Res Clin Gastroenterol . 2003 Dec; 17(6):895-906.

## 5. 組換えヒト成長ホルモンによる成人短腸症候群の治療：臨床研究のレビュー

1 件のランダム化比較試験と 6 件の非盲検試験で、組換え人成長ホルモンによる治療により、結腸がなく大腸切除を受けた患者を含む大多数の患者が、PN (静脈栄養) を

排除または大幅に軽減することもできました。最適な臨床的利点は、組換え人成長ホルモンを特殊な経口食と、おそらくグルタミンと組み合わせて投与した場合に達成されるようです。これらの研究の結果は、最適化された医学的および食事療法と組み合わせた短期的な組換えヒト成長ホルモン治療が、腸の吸収と機能を強化し、最適化された医学的および継続的な治療を継続できることを示唆しています。この食事療法は、SBS の幅広い患者さんの PN（静脈栄養）条件を減らす可能性があります。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16770166>

Bernard Messing, J Clin Gastroenterol May-Jun 2006;40 Suppl 2:S75-84

#### 6. 蜂蜜、グルタミンおよびそれらの組み合わせが大規模切除後のイヌ小腸上皮細胞増殖に及ぼす影響

グルタミン/蜂蜜の組み合わせ、グルタミンと蜂蜜は、体重評価の 3~15 日目から体重が徐々に増加しました。しかし、対照群は他の群と比較して体重が著しく減少した。経口グルタミン/蜂蜜の組み合わせは、体重増加、腸粘膜の成長および順応に基づいて、残留腸絨毛の高さ (27.71 $\mu$ m)、絨毛重量 (14.51 $\mu$ m)、陰窩の深さ (11.25 $\mu$ m)、および絨毛密度 (3.40 $\mu$ m) の全体的な効果が、最も優れていました。グルタミンは蜂蜜よりも良い結果を示し、絨毛の高さ (38.08 $\mu$ m)、幅 (8.48 $\mu$ m)、陰窩の深さ (40 $\mu$ m) が大幅に増加しました。組織学的に、改善された絨毛の分岐がグルタミン/蜂蜜の組み合わせで観察されました。私たちの結果から 蜂蜜/グルタミンの組み合わせがグルタミンや蜂蜜の単独に比べて治療上の利点があり、短腸症候群患者にとって好ましい治療法である可能性があることを示しました。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23652234/>

O D Eyarefe, Niger J Physiol Sci . 2012 Dec 18; 27(2):189-93.

#### 7. グルタミン治療は、TNBS 誘発大腸炎における小胞体ストレスとアポトーシスを減衰させます。

グルタミン (25 mg / dL) を 2 日間または 7 日間、直腸経路で毎日投与しました。酸化ストレス (TBARS 濃度と酸化/還元型グルタチオン比) と ER ストレスマーカー (CHOP、BiP、カルパイン 1、カスパーゼ 12 発現) の両方が、TNBS 点滴の 48 時間以内に大幅に増加し、グルタミンは、その変化の程度を弱めました。グルタミンはまた、TNBS 点滴によって誘発される ATF6、ATF4 およびスプライスされた XBP-1 mRNA レベルの有意な増加を抑制しました。TNBS-大腸炎は、p53 とチトクローム c 発現の大幅な増加、および Bcl-xL 発現と Bax / Bcl-2 比の低下をもたらしました。

これらの現象は、グルタミンによって大幅に抑制されました。アミノ酸による処理はまた、カスパーゼ-9、カスパーゼ-8、およびカスパーゼ-3 活性の有意な減少をもたらしました。Phospho-JNK および PARP-1 の発現も TNBS 処理ラットで有意に高く、

グルタミンによる処理は JNK リン酸化および PARP-1 タンパク質分解を有意に減少させました。

上皮細胞における ER ストレスとアポトーシスに対するグルタミンの影響に直接取り組むために、ER ストレス誘導物質であるブレフェルジン A とツニカマイシンを、グルタミン (5 mM と 10 mM) で処理した Caco-2 細胞に加えました。PERK、ATF6 の有意な強化は、IRE1、BiP をリン酸化し、ブレフェルジン A とツニカマイシンによって誘導される切断されたカスパーゼ 3 の発現は、グルタミンによって部分的に防止されました。得られたデータは、ER ストレスシグナル伝達と抗アポトーシス効果の変調が、グルタミンによる TNBS 誘発大腸炎の損傷からの保護に寄与することを示しました。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23209735/>

Irene Crespo, PLoS One . 2012; 7(11):e50407

8. グルタミン単独または短鎖脂肪酸との組み合わせは、ラットでの大腸切除後の腸の適応を高めることができません

70%の小腸切除を受けた後、30匹の Wistar ラットが無作為に割り付けられ、標準のラット固形飼料 (対照群、n = 10) またはグルタミンを 3.05%単独で補足した同じ食餌 (グルタミン群、n = 10) または併用 SCFA を含む溶液 (グルタミン+ SCFA グループ、n = 10) 術後 14 日目に動物を殺した。粘膜の重量、陰窩の深さ、絨毛の高さ、壁の幅、および DNA の粘膜含有量を基礎条件 (切除された腸標本) で評価し、空腸と回腸の両方の部位で術後 14 日に収集した小腸標本と比較しました。

すべてのグループは、体重の進化において同様のパターンを示した。すべてのグループで、形態学的所見と DNA 含有量の両方が、空腸と回腸の両方で、基礎条件よりも実験の最後に有意に高かった。

他の2つのグループ (グルタミン = 649 +/- 88 マイクロおよびグルタミン+ SCFA = 656 +/- 92; p < 0.01) よりも対照グループ (808 +/- 95 マイクロ) の方が高かった空腸壁幅を除く、14 日後、両方の腸部位ですべての変数に差はありませんでした。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17293957/>

José de Souza Neves, Acta Cir Bras . 2006; 21 Suppl 4:2-7

9. 短腸症候群に対する成長ホルモン、グルタミンおよび修正食の臨床的証拠：臨床試験のメタ解析

258 人の患者を対象とした 13 件の試験が含まれた。組み合わせた結果は、成長ホルモン (GH)、グルタミン (GLN)、および HCLF(高炭水化物低脂質)ダイエットが体重に正の治療効果があることを示しました (加重平均差 P < 0.00001)、排便量 (P = 0.001)、除脂肪体重 (P = 0.0007)、炭水化物の吸収 (P < 0.00001)、窒素の吸収 (P =

0.0002)、D-キシロースの吸収 ( $P < 0.00001$ )、およびオフ TPN (総非経口栄養) (オッズ比  $P < 0.00001$ )。しかし、エネルギーの吸収 ( $P = 0.32$ )、および脂肪の吸収 ( $P = 0.17$ ) 脂肪量の改善はありませんでした ( $P = 0.14$ )。

ほとんどの患者は、GH の高用量 ( $0.14 \text{ mg / kg / 日}$ ) での治療中に発生することが知られている副作用がありました。低用量 (<または  $= 0.1 \text{ mg / kg / 日}$ ) の GH による積極的な治療中に深刻な悪影響は発生しませんでした。低用量の GH、GLN、および HCLF ダイエットの組み合わせによる治療は、短腸症候群の患者に大きな悪影響を与えることなく効果的です。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734715>

Yong Zhou, Asia Pac J Clin Nutr . 2005; 14(1):98-102

#### 10. 短腸症候群患者の腸の順応に対する成長ホルモン、グルタミン、および経腸栄養の影響

短腸症候群 (小腸の残りの長さ、 $59 \pm 9 \text{ cm}$ ; 平均  $\pm$  SEM) の 12 人の患者は、成長ホルモン ( $0.05 \text{ mg / kg / 日}$ )、経口グルタミン ( $30 \text{ g / 日}$ )、および 4 週間の経腸栄養を受けました。腸管吸収能力と生化学的パラメーターを治療前と治療後に調査した。体組成は生体電気インピーダンス分析により決定された。

腸管吸収能力とタンパク質の血漿レベルは、治療後に有意に改善されました。体重、除脂肪体重、総水分量、および体細胞量も、大きな悪影響を与えることなく増加しました。3 か月の追跡調査では、患者の栄養状態も良好に維持され、この期間中の死亡はありませんでした。

結論：短腸症候群の適切な患者が選択された場合、4 週間の腸リハビリ療法は腸吸収を有意に改善しました

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623283/>

Mingxiao Guo, Turk J Gastroenterol . 2013; 24(6):463-8

#### 11. 食事性グルタミンと経口抗生物質はそれぞれラット短腸症候群における腸バリア機能の指標を改善する

SBS のラットモデルにおける腸のバリア機能の指標に及ぼす食事のグルタミン (GLN) または経口抗生物質 (ABX) の影響を検討しました。

成体ラットは 60% 遠位小腸+近位結腸切除術 (RX) または腸切除 (TX; コントロール) を受けました。ラットは、手術後 20 日間、I-GLN を含むまたは含まない食餌をペアで与えられました。対照食餌を与えられた一部の RX ラットには、経口 ABX (ネオマイシン、メトロニダゾール、およびポリミキシン B) が投与されました。便分泌免疫グロブリン A (sIgA) を連続的に測定しました。21 日目に、腸間膜リンパ節 (MLN) をグラム陰性菌用に培養しました。空腸の IgA 陽性形質細胞、糞便レベルの

フラジェリンおよびリポ多糖 (LPS) 固有の sIgA、および血清総、抗フラジェリンおよび抗 LPS IgG レベルが測定されました。RX は、MLN へのグラム陰性菌の BT (バクテリアトランスロケーション) を引き起こし、血清総および抗 LPS IgG を増加させ、便総 sIgA を増加させました。RX 後、食餌療法 GLN は BT (バクテリアトランスロケーション) を MLN に鈍らせる傾向があり、血清中の抗 LPS IgG レベルを大幅に低下させ、便と空腸の両方の粘膜 sIgA を増加させ、便の抗 LPS 特異的 IgA を増加させました。経口 ABX は、RX による BT (バクテリアトランスロケーション) を排除し、血清中の総および抗 LPS IgG レベルを大幅に減少させ、便の総 IgA を大幅に減少させ、便の LPS 特異的 IgA を増加させました。ラットにおける部分的な小腸結腸切除術は、腸からのグラム陰性菌の BT (バクテリアトランスロケーション) および LPS に対する付随する適応免疫反応に関連しています。腸のバリア機能障害のこれらの指標は、それぞれ食餌療法の GLN または経口 ABX の投与によって改善または鈍化します。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095767>

Junqiang Tian, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol . 2009 Feb; 296(2):G348-55

## I: その他

### 1. H.Pylori に対する効果

マウスの実験で約 7% グルタミンを含有するエサの摂取によりプラセボ群よりもピロリ炎の各種指標が有意に変化した。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261732>

Hagen SJ, J. Nutr. 2009 May; 139(5):912-8

### 2. 病気の子供に対するグルタミン摂取の効果

さまざまな疾病を持つ新生児から青年までの子供に対するグルタミンの効果について、メタ解析を行った。小児患者におけるグルタミン投与の利点については、エビデンスが不十分です。これには、未熟児、胃腸疾患の乳児、クローン病の小児、短腸症候群、栄養失調/下痢、癌、重度の火傷/外傷、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、鎌状赤血球貧血、嚢胞性線維症、1 型糖尿病が含まれます。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22175008>

Mok E, J. Nutr. Metab. Volume2011, Article ID 617597, 41 pages

### 3. 呼吸器疾患における外因性グルタミン：神話か現実か？

最近のレビューとメタ分析は、救急患者の一般的な集団または異なる傷害モデルにおけるグルタミンの作用と作用機序に焦点を当てています。外因性グルタミン投与は、ARDS、喘息、および肺癌治療中に有益である可能性があり、したがって、これらの状

態における潜在的な治療ツールとなります。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26861387/>

Gisele P Oliveira, *Nutrients* . 2016 Feb 4; 8(2):76.

#### 4. 胃手術後の患者の消化管運動活動に対するグルタミンの影響

対象は、胃癌の部分的胃切除術を受け、術後治療に基づいてグルタミン群（3g/日）と対照群の2群の1つにランダムに割り当てられた31人の患者でした。手術の12日後に圧力測定記録を行い、血漿グルタミン濃度を術前と術後12日に測定しました。

結果：グルタミン群の十二指腸の運動活動は、消化不良状態の対照群の運動活動よりも有意に大きかった。グルタミン群における第III相運動活動（消化管間移動運動収縮）の発生率は、対照群よりも有意に高かった（60対19%）。

グルタミングループは、コントロールグループと比較して血漿グルタミンレベルの有意に小さい減少を示しました。

結論：グルタミンは、ヒトの胃切除後の運動回復剤として機能する可能性があります。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21279511/>

Erito Mochiki · *World J Surg* . 2011 Apr;35(4):805-10

#### 5. グルタミンは腹部手術後の術後イレウスの期間を短縮する：意識のある犬の実験的研究

12匹のイヌが遠位胃切除術を受け、術後の治療に基づいてそれぞれ2つのグループの1つにランダムに割り当てられました：水注射（コントロール）グループとグルタミン注射グループ。水（40 ml）またはL（+）-グルタミン（1 g / 40 ml 水）は、7日間の手術後12時間ごとに胃管を通して残留胃に注入されました。血漿中およびグルタミンの腸内細胞内濃度、ならびに胃腸運動性の変化を測定した。血漿および細胞内グルタミンレベルは、手術後の両方のグループで減少しました。グルタミン群は、対照群と比較して血漿グルタミンレベルの有意に小さい減少を示しました（ $P < 0.05$ ）。

すべての犬は手術後に消化管運動障害を示した。手術とグルタミン群の空腹期伝播性強収縮（IMC）の平均時間は、対照群よりも有意に短かった（それぞれ  $22.4 \pm 3.1$  時間 vs  $37.8 \pm 4.0$  時間;  $P < 0.05$ ）。

結論として、グルタミンは腹部手術後の運動回復剤として機能し、それにより術後イレウス（POI）の期間を短縮することができます。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18754091/>

Tetsuro Ohnuo, *Dig Dis Sci* . 2009 Jun; 54(6):1208-13.