

原 著

ラット小腸広範切除後における大豆油脂肪酸組成
ジグリセリドエマルジョン含有経腸栄養剤の有用性

†佐原 稚基 谷村 弘 馬庭 芳朗
梅本 善哉 下村 知雄

脂肪吸収障害モデルにおいて、全く新しい脂肪栄養素材であるジグリセリド (DG) エマルジョンを含有した経腸栄養を行い、その栄養学的有用性を検討した。

小腸広範切除ラットを作成し、十二指腸瘻より DG エマルジョンを添加した成分栄養剤 (ED) を4日または7日間持続投与し、体重、便湿重量、血清蛋白、血清総脂質中脂肪酸分画、窒素平衡、尿中3-メチルヒスチジンを測定し ED 単独や半消化態栄養剤 (LRD) 群と比較した。その結果、DG エマルジョンを含有しても ED と同等の栄養効果が得られ、また必須脂肪酸欠乏状態を是正した。LRD と比べると、体重変化率や窒素平衡で良好な傾向を示し、血中プレアルブミンとレチノール結合蛋白は有意に高値となった。

以上より、DG エマルジョンを含有する経腸栄養は新しい栄養素材になり得るといえる。

小腸広範切除、経腸栄養、ジグリセリド

緒 言

現在、外科栄養において、静脈栄養とともに経腸栄養法の有用性は広く認められており、腸管粘膜の形態や機能維持など生体防御の観点からも重要な役割を果たしている¹⁻³⁾。

しかし、経腸栄養剤に含まれる脂肪に関しては、カロリー供給源として重要であるにもかかわらず、糖やアミノ酸に比べて消化管から吸収されにくい⁴⁾ため、特に消化吸收機能の低下した病態では制限されてきた。そのため、臨床的に消化吸收障害のある患者には、脂肪をほとんど含有しない成分栄養剤のみの投与か、脂肪吸収効率を高めるために中鎖脂肪酸トリグリセリド (medium chain triglyceride, MCT) を配合した製剤を利用したり、静注用脂肪乳剤の経腸投与を試みるといった

工夫が行われてきた。したがって、必須脂肪酸の供給はもとより、エネルギー源として十分なカロリーを与えることができるように、消化吸收効率の優れた脂肪素材をバランスよく配合した製剤の開発が望まれる。

そこで、われわれは全く新しい脂肪栄養素材として消化管からの迅速な吸収が期待できるジグリセリド (diglyceride, DG) を微細に乳化したジグリセリドエマルジョン (DG エマルジョン) を開発した。

今回、脂肪吸収障害モデルとして小腸広範切除ラットを作成し、これに DG エマルジョンを含有した経腸栄養を行い、その栄養学的有用性を検討した。

対象と方法

1. ジグリセリドエマルジョンの作成

DG エマルジョンの作成は、まず大豆油脂肪酸

1996年3月26日受付：8月16日採用決定

†和歌山県立医科大学第2外科：和歌山市七番丁27
(〒640)

第32回日本外科代謝栄養学会発表 (1995年7月)

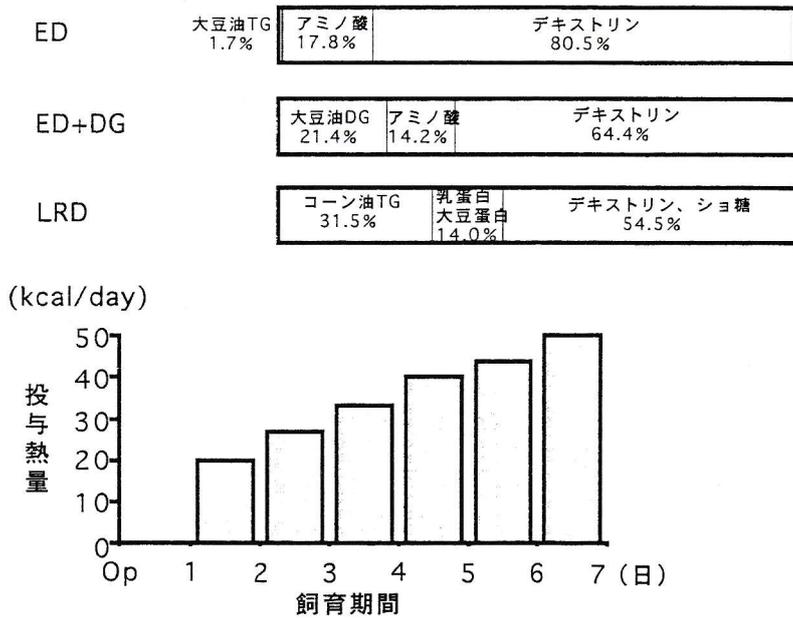


図1 経腸栄養剤の組成と1日投与量

とグリセロールを原料として，1，3位置固定化リパーゼを用いた酵素法によりジグリセリドを合成した。このジグリセリドを卵黄レシチン，グリセロールとともにマントンゴーリン高圧ホモジナイザーを用いて機械的に精乳化し，平均粒子径が0.23 μmと微細なものとした10% DGエマルジョンを作成した。

2. 小腸広範切除ラットにおける栄養学的効果に関する検討

1) 小腸広範切除モデルの作成

予め24時間絶食とした8週齢Wistar系雄性ラット (n=36) を用い，ネンブタールの腹腔内投与による麻酔下に開腹して腸間膜を結紮後，Treitz 靭帯より肛門側15 cm および回腸末端より口側10 cm の小腸を残して，60%の小腸を切除した⁴⁾。同時に，十二指腸瘻も作成して小腸広範切除モデルとした。

2) 小腸広範切除モデルにおけるDGエマルジョン添加成分栄養剤の有用性の検討

脂肪が総投与カロリーの20%となるように，

1) エレンタール® (ED) に作成したDGエマルジョンを混じた，ED+DGエマルジョン群と，2) ED単独群，および3) 半消化態栄養剤としてエンシュアリキッド® を投与するLRD群において，小腸広範切除24時間後より，十二指腸瘻から同じ投与カロリーで各栄養剤を持続経腸投与して，その栄養学的有用性を比較検討した (図1)。

すなわち，各群について，それぞれ4日または7日間投与し (各群 n=6) ，体重と便湿重量を計測するとともに，血清蛋白 (アルブミン，プレアルブミン，レチノール結合蛋白)，血清総脂質中脂肪酸分画，窒素平衡，尿中3-メチルヒスチジンを測定した⁵⁻⁸⁾。

統計学的処理はWilcoxon検定を用い，p<0.05を有意差ありとした。

結 果

1. 体重の推移

体重の変化率は，各群とも漸減し術直後の値まで回復しなかった。LRD群は，EDやED+DG群に比べて，体重の減少が大きかった (図2)。

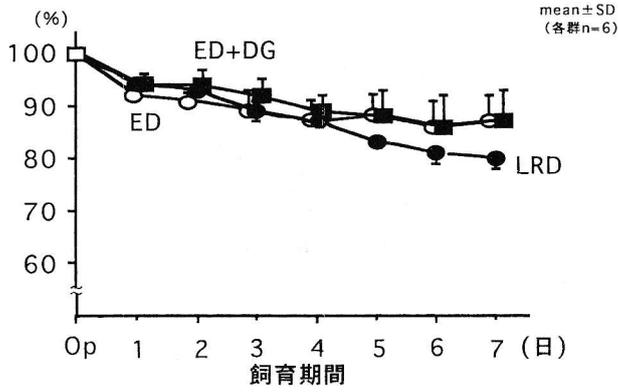


図2 経腸栄養剤投与後の体重の推移

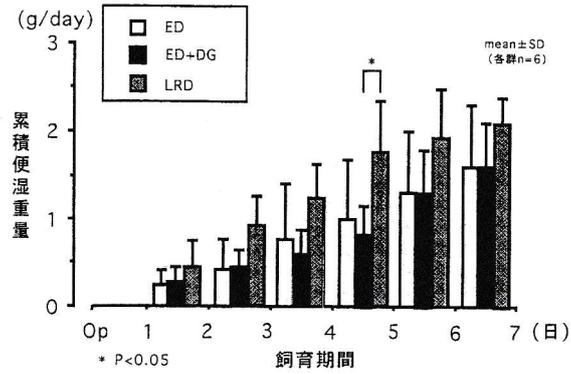


図3 経腸栄養剤投与後の排便量

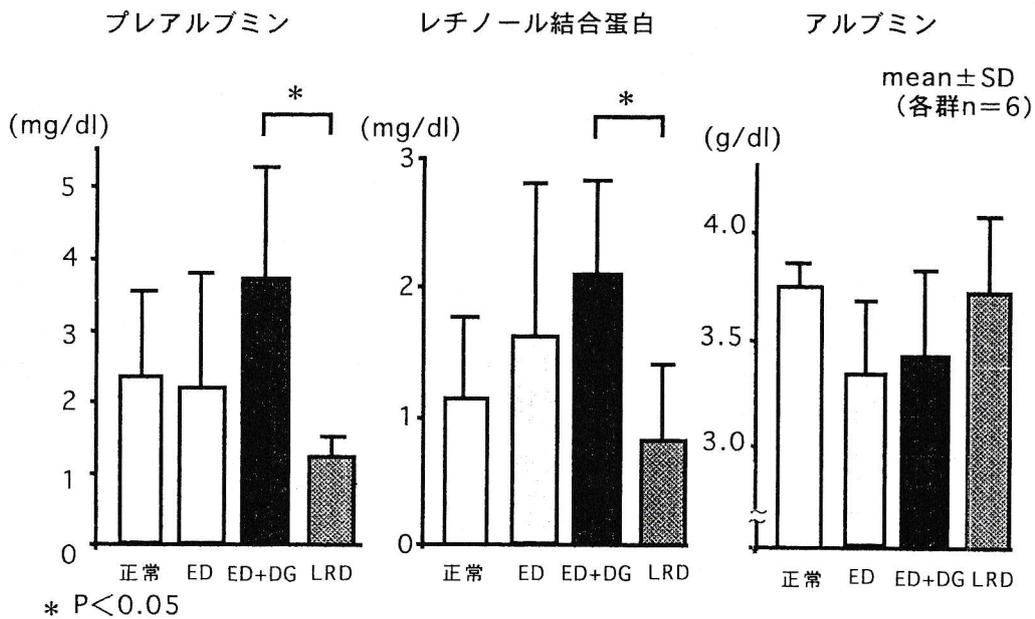


図4 経腸栄養剤投与7日目の血清蛋白

2. 便湿重量

5日間の累積便湿重量は、ED+DG群はLRD群に比べて有意に低値であった ($p < 0.05$)。7日間の累積便湿重量は、ED群は 1.6 ± 0.7 g, LRD群は 2.1 ± 0.3 g, ED+DG群は $1.6 \text{ g} \pm 0.5$ gと、EDとED+DG群は同程度であり、LRD群では他の2群と比べて大きい値を示した (図3)。

3. 血清蛋白

術後7日目のプレアルブミンは、ED群 $2.1 \pm$

1.5 , LRD群 1.2 ± 0.3 , ED+DG群 3.0 ± 1.4 mg/dlと、ED+DG群は他群に比べて高値であり、LRD群と有意差を認めた ($p < 0.05$)。

レチノール結合蛋白は、ED群 1.6 ± 1.2 , LRD群 0.8 ± 0.6 , ED+DG群の 1.9 ± 0.7 mg/dlであり、これもED+DG群はLRD群に比べて有意に高値を示した ($p < 0.05$)。しかし、血清アルブミン値は各群とも差を認めなかった (図4)。

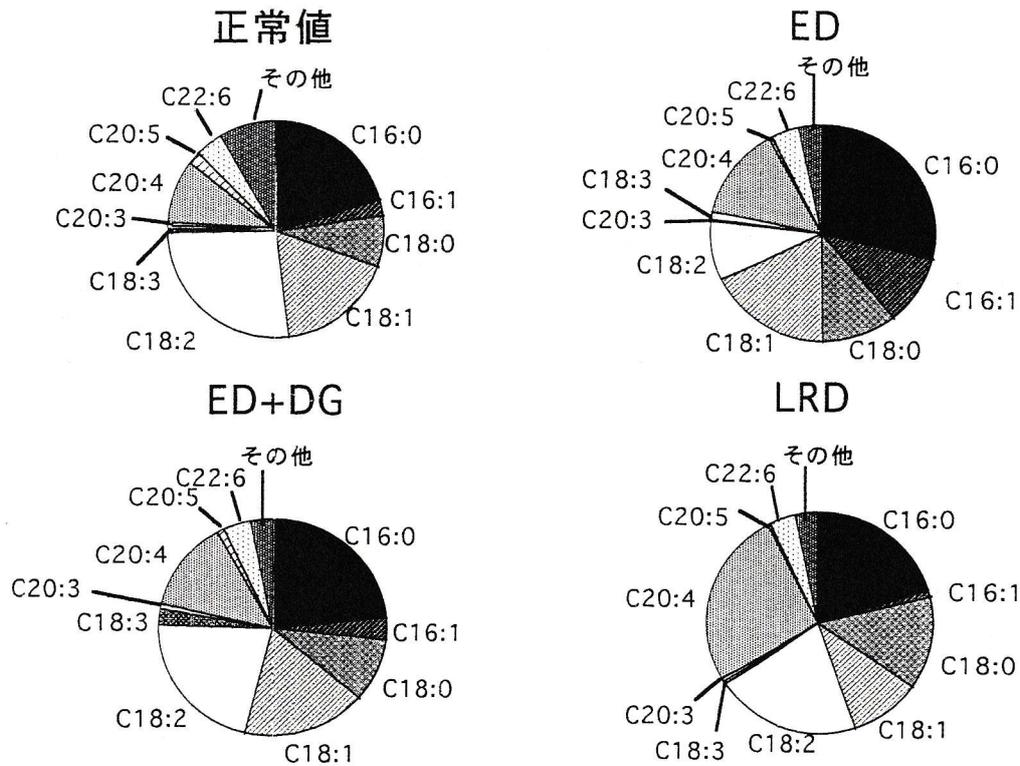


図5 経腸栄養剤投与7日目の血清脂肪酸組成

4. 血清総脂質中脂肪酸組成の変化

ED群は、無脂肪に近いパルミチン酸 (C16:0)、パルミトオレイン酸 (C16:1)、オレイン酸 (C18:1) の割合が多く、リノール酸 (C18:2) は $8.64 \pm 1.9\%$ と、LRD群、ED+DG群の 21.2 ± 3.9 、 $21.6 \pm 5.2\%$ に比べて有意に低下した ($p < 0.05$)。

LRD群ではアラキドン酸 (C20:4) の割合が他群に比べて多く保たれていた。

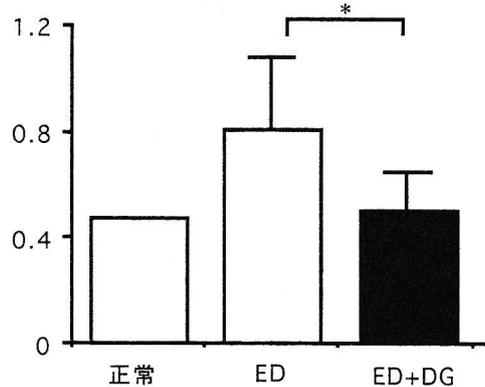
ED+DG群では α -リノレン酸 (C18:3)、エイコサペンタエン酸 (C20:5) の割合が多い傾向を示した (図5)。

$\omega 9/\omega 6$ 比は、ED群が 0.81 ± 0.27 、ED+DG群は 0.50 ± 0.15 であり、ED群はED+DG群より有意に高値であった ($p < 0.05$) (図6)。

5. 窒素平衡

いずれの群も術後3日目まで負のバランスであったが、ED群とED+DG群では術後4日目か

$\omega 9/\omega 6$



* $P < 0.05$

図6 経腸栄養剤投与7日目の血清総脂質中 ω -9系脂肪酸と ω -6系脂肪酸の割合

らは正に転じた。しかし、LRD群では術後6日目まで負のままであった (図7)。

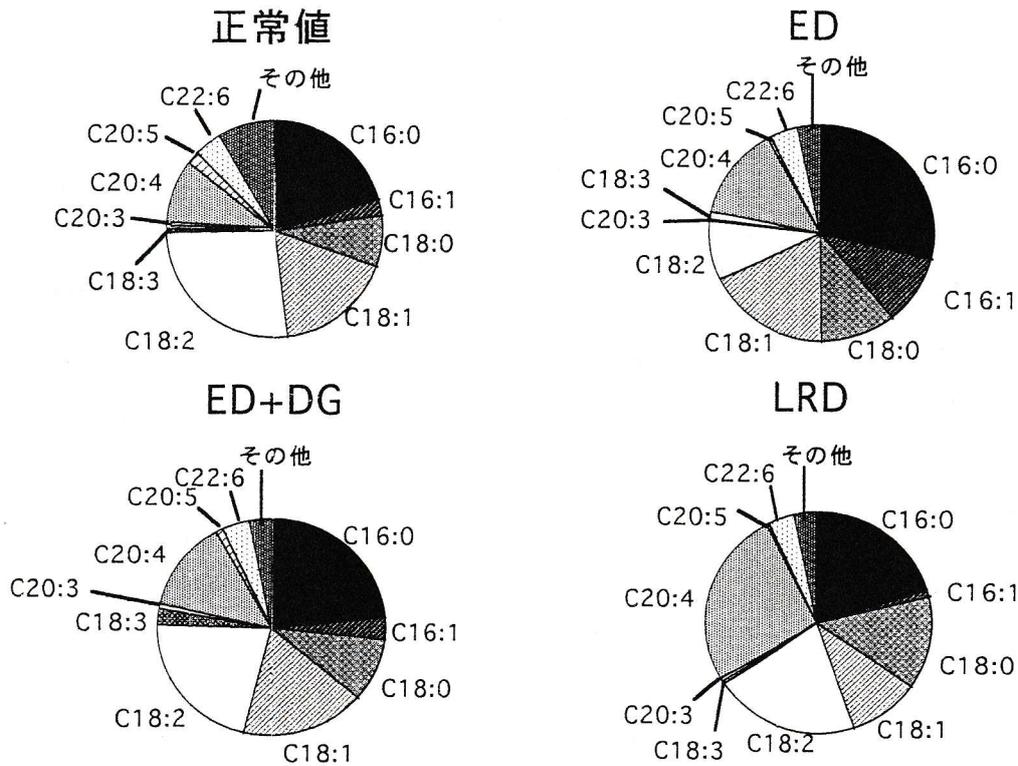


図5 経腸栄養剤投与7日目の血清脂肪酸組成

4. 血清総脂質中脂肪酸組成の変化

ED群は、無脂肪に近いパルミチン酸 (C16:0)、パルミトオレイン酸 (C16:1)、オレイン酸 (C18:1) の割合が多く、リノール酸 (C18:2) は $8.64 \pm 1.9\%$ と、LRD群、ED+DG群の 21.2 ± 3.9 、 $21.6 \pm 5.2\%$ に比べて有意に低下した ($p < 0.05$)。

LRD群ではアラキドン酸 (C20:4) の割合が他群に比べて多く保たれていた。

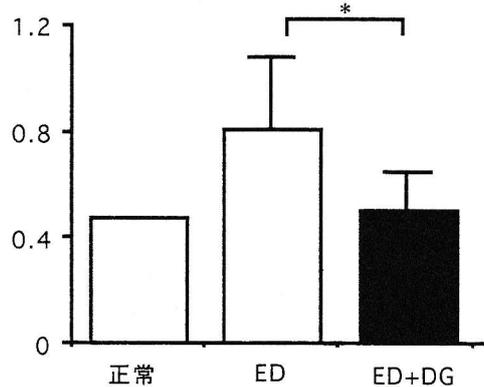
ED+DG群では α -リノレン酸 (C18:3)、エイコサペンタエン酸 (C20:5) の割合が多い傾向を示した (図5)。

$\omega 9/\omega 6$ 比は、ED群が 0.81 ± 0.27 、ED+DG群は 0.50 ± 0.15 であり、ED群はED+DG群より有意に高値であった ($p < 0.05$) (図6)。

5. 窒素平衡

いずれの群も術後3日目まで負のバランスであったが、ED群とED+DG群では術後4日目か

$\omega 9/\omega 6$



* $P < 0.05$

図6 経腸栄養剤投与7日目の血清総脂質中 ω -9系脂肪酸と ω -6系脂肪酸の割合

らは正に転じた。しかし、LRD群では術後6日目まで負のままであった (図7)。

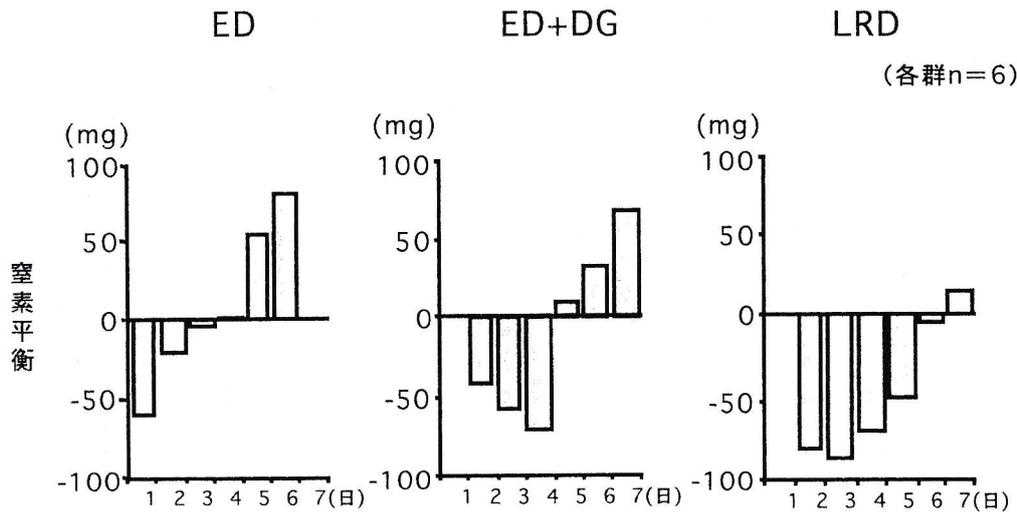


図7 経腸栄養剤投与後の窒素平衡

6. 尿中3-メチルヒスチジン

4日目の値は、ED群、LRD群、ED+DG群でそれぞれ 22.6 ± 16.0 , 15.4 ± 11.0 , 24.0 ± 9.0 nmol/ml, 7日目ではそれぞれ 13.0 ± 9.9 , 16.8 ± 13.5 , 12.7 ± 7.3 nmol/ml であり、いずれも差を認めなかった (図8)。

考 察

臨床の実際において、周術期の栄養管理として静脈栄養を行う場合には脂肪乳剤が併用されているが、経腸栄養では副作用として下痢が危惧されるので、脂肪は吸収の容易な素材のものが要求される。特に、炎症性腸疾患や短腸症候群のような病態では、脂肪の消化吸收障害が顕著であり、脂肪は増悪因子とされ、クローン病では寛解導入や維持期には脂肪を含まないEDの投与が第一選択の治療法となっているが、長期にわたると脂肪乳剤の静脈内投与も必要となる。

しかし、潰瘍性大腸炎に対して ω -3系多価不飽和脂肪酸の抗炎症作用や、クローン病では ω -3/ ω -6比による粘膜障害予防の可能性が報告されており⁹⁾、投与する脂肪の種類や形態によっては病態を悪化させることなく良好な吸収を得ることができる可能性がある。

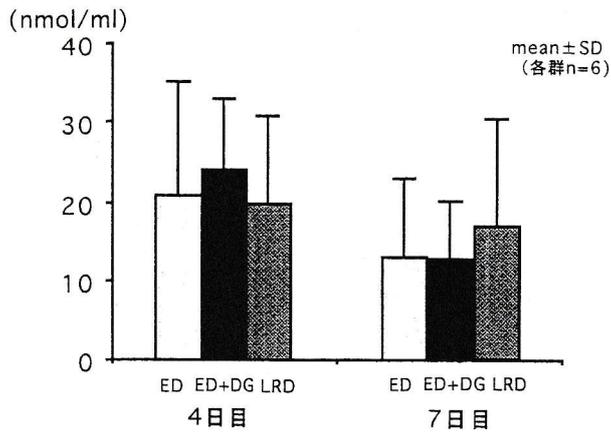


図8 経腸栄養剤投与後の尿中3-メチルヒスチジン

小腸広範切除の術後には、長期にわたる綿密な栄養管理を必要とし^{10,11)}、吸収面積の絶対的減少により脂肪の吸収障害は高度となるが、胆汁や膵液、消化管ホルモンとともに管腔内栄養素が粘膜の萎縮や刷子縁酵素活性の低下を抑えるだけでなく残存腸管の代償機能を高め、脂肪のなかでは長鎖脂肪酸がその作用が強いことが知られている¹²⁾。また、小児の場合は摂取カロリーに占める脂肪の割合が高く、必須脂肪酸欠乏状態に陥りやすいため¹³⁾、脂肪乳剤を経腸的に投与することは臨床的に積極的に試みられている^{14,15)}。このような意味

から、EDにも必須脂肪酸の供給およびエネルギー源として、脂肪をバランスよく含有するものがあれば好都合である。

現在、多くの種類の経腸栄養剤が開発されている。しかし、その脂肪組成は、三大栄養素の1つであるにもかかわらず、EDでは消化を必要とせず消化液の分泌刺激もしないという製剤の位置付けのため極端に制限されており、逆に脂肪を十分含有する半消化態栄養剤ではその脂肪の粒子径が粗大であるという問題点がある。

われわれは、これらの問題を克服すべく静注用脂肪乳剤のように脂肪をO/Wエマルションの形で経腸投与し、その粒子径や組成の違いによる吸収動態を検討してきた^{16,17)}。

今回用いたDGは、その栄養生理機能として、ラットに経口投与した際の血中TGの低下作用やカイロミクロン中のコレステロールの低下作用が指摘されているが¹⁸⁻²⁰⁾。現在までその栄養学的な研究は行われていない。

われわれの検討では、DGエマルションをラットに静注した場合には、肝に代謝終末像である液胞を早い時間帯より認めることから、生体内での代謝が迅速であることを明らかにし^{21,22)}、経腸投与した場合には、血中脂質の変動および電子顕微鏡の観察から、その消化吸収はトリグリセリド(TG)よりも良好であることを確認している。

本研究は、脂肪としてジグリセリド(DG)を用いたO/Wエマルションを経腸投与し、従来は脂肪の投与を制限せざるを得なかった消化吸収障害を有する病態における栄養学的評価を行い、新しい脂肪素材としてのDGエマルションの有用性を検討した。

すなわち、EDに脂肪としてDGエマルションを総カロリーの20%添加し、小腸広範切除ラットに持続経腸投与して栄養学的評価をED単独と比較した場合、EDでは脂肪含量が極端に制限されているため、脂肪吸収が障害された状態でもエネルギー供給に与える影響は少ないと考えられるが、ED+DGは大豆油DGとして脂肪を21.4%含有

しており、その分消化不良となって十分な栄養学的効果が得られないことも予想される。しかし、体重、血清蛋白、窒素平衡、尿中3-メチルヒスチジンにおいて、ED+DGはED単独の場合と同等の効果が得られ、便湿重量も増加しなかった。

この事実は、脂肪吸収障害のある腸管において、DGエマルションであれば、少なくともカロリーの20%程度なら脂肪を含有するデメリットはなく、病態を増悪させずにEDと同様の栄養状態を維持することができることを示唆している。しかも、ほとんど無脂肪といってよいEDでは7日間で ω -6系必須脂肪酸であるリノール酸の割合が著しく低下し、 ω -9/ ω -6比も高値となったのに対して、大豆油脂肪酸を原料に合成したDGエマルションを添加すれば、必須脂肪酸も供給できるので、必須脂肪酸欠乏状態を是正することができた。

市販のLRDとして、コーン油としてカロリー比で31.5%の脂肪を含有しているエンシュアキッド[®]では、7日目の血清脂肪酸組成においてリノール酸やアラキドン酸の割合は良好に保たれているが、体重や窒素平衡ではED+DGの方が良好であり、便湿重量もED+DGが少ない結果となった。血清蛋白ではプレアルブミンとレチノール結合蛋白はED+DGで有意に高値となり、この病態における2つの栄養剤の比較では明らかにED+DGがLRDに比べて栄養学的に優れているといえる。

この場合、両群とも総投与カロリーは同じでも、窒素源はLRDでは乳蛋白や大豆蛋白として14.0%、ED+DGではアミノ酸として14.2%、糖質はLRDではデキストリン、ショ糖として54.5%、ED+DGではデキストリンで64.4%であり、脂肪はLRDではコーン油TGとして31.5%、ED+DGでは大豆油DGとして21.4%となっている。

すなわち、脂肪のみならず糖や窒素源の種類と配合比が異なるため、各栄養素の消化管からの吸収効率の差がそれぞれ関与した結果も考慮しなけ

ればならないが、小腸広範切除後という脂肪の吸収障害が最も顕著である状況を重視するとき、脂肪として DG エマルジョンを配合したことが大きく影響したと考えたい。

小腸切除ラットにおいて、MCT はエネルギー源として有効に利用されるため²³⁾、脂肪としてこの MCT や窒素源としてペプチドを含有した経腸栄養剤の栄養学的な有用性が示されている²⁴⁾。今回、新しい脂肪素材として作成した DG エマルジョンは、このような MCT の迅速な吸収能に加え、必須脂肪酸も供給できるとう特性を持ち、全く新しい優れた経腸栄養素材となり得ることを指摘したい。

結 語

1. 小腸広範切除ラットに DG エマルジョン添加成分栄養剤を持続投与した結果、たとえ脂肪をカロリーの 20%含有しても、少なくとも体重変化率、便湿重量、窒素平衡、尿中 3-メチルヒスチジンに対する効果は ED と同様であった。

2. DG エマルジョンを含むことで ED でみられた必須脂肪酸欠乏状態を是正し得た。

3. LRD と比べると、便湿重量は ED+DG が少なく、体重変化率、窒素平衡も良好な傾向を示した。血中プレアルブミンとレチノール結合蛋白は有意に高値であり、明らかに栄養アセスメント上有用性が示された。

本研究の要旨は、第 32 回日本外科代謝栄養学会 (1995) にて発表した。

参考文献

- 1) Wilmore DW, Smith RJ : The gut : A central organ after surgical stress. *Surgery* 104 : 917-923, 1988.
- 2) John CA, Eric A, Moss GS : Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 104 : 185-190, 1988.
- 3) Alexander JW, Boyce S, Babcock GF : The process of microbial translocation. *Ann Surg* 22 : 496-512, 1990.
- 4) Lambert R : *Surgery of the digestive system in the rat*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, pp 413-419, 1965.
- 5) Dumas BT, Watson WA, Biggs HG : Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta* 31 : 87-96, 1971.
- 6) 右田俊介 : 一元放射状免疫拡散法の実施. *臨床検査* 20 : 259-271, 1976.
- 7) Franku NK, Kristi AB, William JR : Pyrochemiluminescence : Realtime, cost-effective method for determining total urinary nitrogen in clinical nitrogen-balance studies. *Clin Chem* 34 : 2518-2520, 1988.
- 8) 平山千里, 村脇義和, 堀 立明 : 生化学的検査. メチルヒスチジン. *日本臨床* 47 : 436-438, 1989.
- 9) 正田良介, 松枝 啓 : クローン病栄養療法の新しい展開. *臨床栄養* 84 : 148-152, 1994.
- 10) Sumikawa M, Nishimura O, Koga S : The effect of diet on the residual small intestine following massive resection. *Jpn J Surg* 18 : 308-315, 1988.
- 11) Purdum PP, Kirby DF : Short-bowel syndrome : A review of role of nutrition. *JPEN* 15 : 93-101, 1991.
- 12) 畠山勝義, 山寺陽一, 岡本春彦ほか : 短腸症候群の栄養管理. *臨床外科* 44 : 645-652, 1989.
- 13) AAP Committee on Nutrition : Commentary on breast-feeding and infant formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatrics* 57 : 278-285, 1976.
- 14) 小村順一, 矢野博道, 松本英則ほか : 小児外科領域における高カロリー輸液と経腸的成分栄養法の進歩と問題点. *JJPEN* 4 : 278-285, 1982.
- 15) 亀岡一裕, 嵩原裕夫, 古味信彦ほか : 小児外科領域における成分栄養剤の臨床的研究. *JJPEN* 9 : 601-606, 1987.
- 16) 佐原稚基, 谷村 弘, 馬庭芳朗ほか : 新組成 O/W エマルジョンの経腸投与における有用性. *消化と吸収* 15 : 76-78, 1992.
- 17) 佐原稚基, 谷村 弘, 馬庭芳朗ほか : 脂肪乳剤の経腸投与一組成および粒子径の違いによる吸収動態の検討. *外科と代謝・栄養* 28 : 259-266, 1994.
- 18) Murata M, Hara K, Ide T : Alteration by diacylglycerols of the transport and fatty acid composition of lymph chylomicrons in rats. *Biosci Biotech Biochem* 58 : 1416-1419, 1994.
- 19) 本多啓恵, 鬼沢孝司, 大辻一也ほか : ラット血清脂質代謝におよぼす食餌性ジグリセリドの影響. *脂質生化学*

- 学研究 33 : 45-48, 1991.
- 20) 柳田晃良, 村田昌一：油脂と健康をめぐる最近の話題. ジグリセリドの栄養生理. 臨床栄養 79 : 657-662, 1991.
- 21) 馬庭芳朗, 谷村 弘, 佐原稚基ほか：ジグリセリドエマルジョンの開発と静注後の脂肪粒子の代謝動態. 外科と代謝・栄養 27 : 252, 1993.
- 22) 谷村 弘, 馬庭芳朗, 瀧藤克也ほか：肝疾患の脂質代謝. 病態と治療. 脂肪乳剤に関する最近の知見. 中外医学社, 東京, pp 137-149, 1994.
- 23) 林 直樹, 吉原大二, 柏原典雄ほか：小腸切除ラットの術後早期における中鎖脂肪酸トリグリセリドの吸収とエネルギー代謝. 薬理と臨床 1 : 123-129, 1991.
- 24) 中村 治, 吉原大二, 柳井 稔ほか：経腸栄養剤SNN-6010の有用性に関する基礎的研究—小腸切除ラットによる栄養学的評価, 薬理と臨床 1 : 75-87, 1991.

Usefulness of enteral nutrition containing diglyceride emulsion in a soybean oil fatty acid composition after massive resection of the small intestine in rats

†Masaki SAHARA, Hiroshi TANIMURA, Yoshio MANIWA,
Yoshiya UMEMOTO and Tomoo SHIMOMURA

Enteral nutrition containing a novel fatty nutrient, diglyceride (DG) emulsion was administered to fat absorption disorder models and the nutritional usefulness was examined.

Massive resection of the small intestine was performed on 36 rats. An elemental diet (ED) supplemented with DG emulsion was continuously administered through the duodenal fistula for 4 or 7 days. The body weight, fecal wet weight, serum protein level, fatty acid fractions in the serum total lipids, nitrogen balance and urinary 3-methylhistidine level were measured and compared among the groups receiving ED alone and a low residue diet (LRD) (n=6, each group).

The nutritional effects of ED containing DG emulsion were similar to those of ED. However, the essential fatty acid deficiency was corrected. The rate of change in body weight as well as nitrogen balance were good, and serum prealbumin and retinol binding protein levels were significantly higher than those in the group receiving LRD (p<0.05).

These findings suggest that enteral nutrition containing DG emulsion is useful from the perspective of nutritional assessment, and can be used as a novel nutrient.

Jap. J. Surg. Metab. Nutr. (JJSMN) 30 : 329-336, 1996.

enteral nutrition, diglyceride, massive resection of small intestine

†The Second Department of Surgery, Wakayama Medical School : 27, Shichibancho, Wakayama, 640, Japan