

特集

脂質投与をめぐる話題

経腸栄養における乳化脂肪の意義 —ジグリセリドエマルションの特徴*—

佐原 稚基*² 谷村 弘*² 馬庭 芳朗*²
正木 和人*² 梅本 善哉*² 下村 知雄*²

はじめに

中心静脈栄養法や経腸栄養法の急速な発展により、外科侵襲期の栄養補給や栄養不良状態の改善が適切に行われるようになり、各種疾患の治療成績が向上してきたが、最近、特に消化管を介した栄養素の投与の重要性が強調され、経腸栄養剤も特徴をもった数多くのものが入手可能となった。

しかし、経腸栄養剤に含まれる脂肪は、経腸栄養の適応となるような「消化吸収能の低下している病態」では下痢の原因になるため、制限せざるを得ない場合が多かった。

その対策として、脂肪を乳化態とし、かつ、その粒子径や組成を工夫することによって、できる限り消化管に負担をかけずに十分量の脂肪が投与できる栄養素材が開発できれば、理想的である。

このような観点から、乳化態とした脂肪の消化管からの吸収動態を再検討するとともに、全く新しい組成の乳化脂肪について、われわれが行った研究成績を中心に考察してみた。

I. 乳化脂肪の消化と吸収

日常、経口摂取される脂肪はほとんどが中性脂肪である。胃のなかで、食物に含まれている各種

の界面活性物質の作用を受けて乳化される。膵リパーゼ活性の低い小児では、この胃内で舌リパーゼによる分解を受けることがとくに重要である¹⁾。

十二指腸に入った脂肪球は、胆汁酸やリゾレシチンが界面活性物質として働くことにより、ますます細かく分散され、表面積が拡大してリパーゼの作用を受けやすくなり、膵リパーゼによって水解されて遊離脂肪酸 (NFFA) とモノグリセリド (MG) になる。このように、脂肪の消化吸収は腸管内における乳化とリパーゼによる分解で始まる。

母乳や牛乳に含まれている脂肪は、もともと乳化された状態であるため、この過程が容易に進行する。牛乳の脂肪球は、トリグリセリド (TG) の芯の周囲にリン脂質とコレステロールと蛋白が取り囲み、直径は $4\mu\text{m}$ と小さく²⁾、 1ml 中に 3.6×10^9 個の脂肪球が分散しており、この極めて広い表面積によりリパーゼが効率良く作用する。

もちろん、脂肪の吸収は他の因子によっても影響を受け、リノール酸など長鎖の不飽和脂肪酸が多い母乳は、牛乳より吸収がよいとされ³⁾、パルミチン酸はその結合部位によって吸収に差が生じる。

市販の人工乳では、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) の比率を高めたり、不飽和長鎖脂肪酸を増量して吸収率を高めようという試みもされてい

* Emulsified Lipid for Enteral Nutrition —Benefit of Diglyceride Emulsion—

*² Masaki Sahara, Hiroshi Tanimura, Yoshio Maniwa, Kazuto Masaki, Yoshiya Umemoto, Tomoo Shimomura: 和歌山県立医科大学第2外科

表1 市販の乳製品（乳児用）の脂肪組成

		脂肪含有量(g/dl)	飽和脂肪酸(%)	不飽和脂肪酸(%)	中鎖脂肪酸(%)
母 乳		3.5	47.2	48.0	7.2
牛 乳		3.2	60.1	36.9	6.0
乳製品	レーベンス+2 (和光堂)	3.6	49.0	49.0	17.8
	BF-T ドライミルク (森 永)	3.5	52.1	46.7	19.0
	ソフトカード FK-T (明 治)	3.5	40.0	60.0	6.6
	ネオミルク La (雪 印)	3.6	61.3	38.7	28.2

る(表1)。

このような構成脂肪酸による吸収の差はあるものの、脂肪の吸収効率の向上のためには、乳化したものを投与する必要がある、古くから試みられてきた。とくに、エネルギーの半分近くを脂肪に依存している小児では、成分栄養剤(ED)に静注用脂肪乳剤を配合して経口投与し、良好な成績を得たとの報告がある^{4,5)}。

また、脂肪の乳化態としての剤形は drug delivery system (DDS) の研究からも注目され、油脂エマルジョンとした薬剤について消化管からの吸収性の向上が検討されている。たとえば、牛乳中脂肪球の乳化状態を維持している界面活性物質である牛乳脂肪球被膜(milk fat globule membrane, MFGM)を用いたエマルジョンは、脂溶性ビタミンや種々の薬剤の腸管吸収を促進するという⁶⁻⁸⁾。

したがって、乳化脂肪はそれ自体の易吸収性による利用効果とともに、DDSとしての発展も期待されている。

II. 市販の経腸栄養剤に含まれる脂肪の問題点

成分栄養剤は、原則として「消化を必要とせず」にそのまま消化管から吸収される」という特性のため、たとえば、エレンタールでは脂肪は100g中に0.6gと極端に制限されている。これにより脂肪性下痢を起こさず吸収が良好であるというメリットがあるものの、これだけの量では必須脂肪酸の供給はできない。

炎症性腸疾患、ことにクローン病では、EPA などn-3系多価不飽和脂肪酸の抗炎症効果が報告されている⁹⁾。クローン病の患者の寛解導入には無脂肪に近い成分栄養剤が第1選択ではあるが、長期になる場合には必須脂肪酸の静脈内投与を余儀なくされている。しかし、無脂肪が gut-associated lymphoid tissue (GALT) の賦活化を抑制することも指摘されているので¹⁰⁾、栄養素のバランスの面からも、経腸栄養剤に脂肪を添加するほうがよい。

半消化態栄養剤は、剤形は粉末や液体であるが、その多くは他の栄養素とともに25~30%の脂肪が配合されている。しかし、製剤としての安定性を維持するため、大豆レシチン、カラギーナン、グリセリン脂肪酸エステルなどの乳化剤を添加したり、製剤中の乳蛋白が乳化剤の役割をしているものもあるが(表2)、いずれにしてもその脂肪球は大きく、われわれが走査電子顕微鏡で観察すると、粒子径は0.2 μ mと極めて微細に精乳化してある静注用脂肪乳剤と比べて、かなり粗大である(図1)。

また、経腸栄養剤中の脂肪粒子はpHによっても影響を受け、胃内のような酸性条件下において母乳や静注用脂肪乳剤の粒子径がほとんど変化しないのに対し、経腸栄養剤では一過性にかなり増大する(表3)。走査電子顕微鏡ではカゼインに囲まれて一塊となった像として観察される(図2)。

さらに、これをヒト十二指腸液と混合すると、時間経過とともに粒子径は小さくなっていくが、60分後でもまだ粗大な脂肪球のままの経腸栄養剤

表2 市販経腸栄養剤の脂肪組成

	製 品 名	脂肪の種類	エネルギー比率(%)	乳 化 剤	その他の添加物
成分栄養剤 (消化態栄養剤)	エレンタール®	大豆油	1.5	グリセリン 脂肪酸エステル 大豆レシチン グリセリン 脂肪酸エステル	エリソルビン酸 炭酸ナトリウム
	エンテールド®	大豆油 コーン油	11.1		
	ツインライン®	MCT サフラワー油	25.0		
半消化態栄養剤	エンシュアリキッド®	コーン油	31.5	カラギーナン	エチルバニリン バニリン
	ベスビオン®	乳脂肪 コーン油 MCT	29.9	乳蛋白	エチルバニリン バニリン ヘーゼルナッツ バニラ香料
		クリニミール®	コーン油 ヤシ油	27.9	
	ハーモニック M®	大豆油 MCT	27.0	カラギーナン グアガム グリセリン 脂肪酸エステル アルギン酸 ナトリウム	

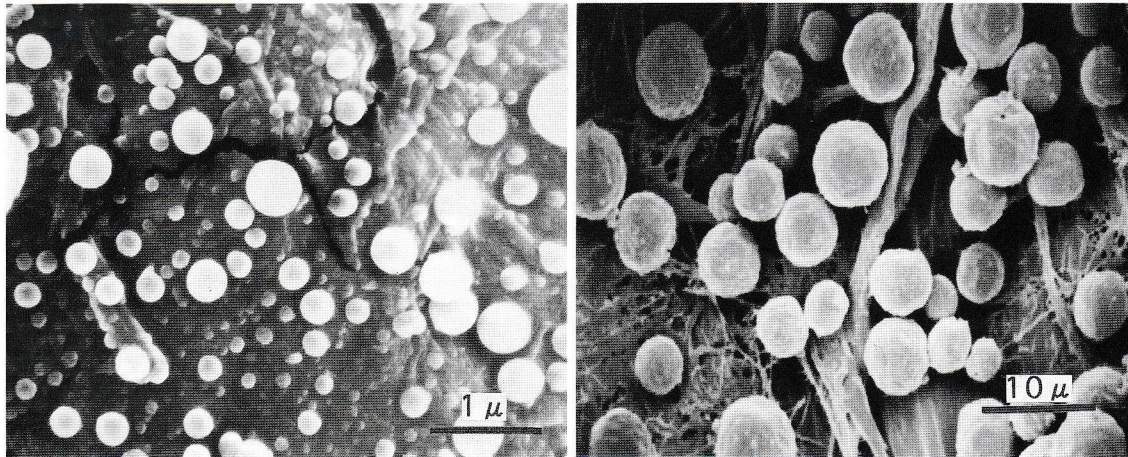


図1 経腸栄養剤および母乳の脂肪粒子 (左:サンエット88®, 右:母乳)

もあり、消化吸収上無視できない問題である (表4)。

一方、消化管からの脂肪の吸収効率を高めるために MCT を配合したものもあるが、MCT だけでは必須脂肪酸を供給できないという問題点がある。しかし、これも微細に乳化すればもっと速やかに

吸収されるようにすることができるはずである。

III. 乳化した脂肪の経腸投与時の吸収動態

Frazer らによる、粒子径が $0.5\mu\text{m}$ 以下のエマルションであれば TG のままで小腸の上皮細胞から吸収されるという報告があるにはあるが¹¹⁾、その後、

表3 pHの変化による脂肪粒子径の変化
(HCLでpH2.5としNaOHで変化させた時)

試料	pH	平均粒子径			
	pH未調整	2.5	4.5	6.5	
エンシュアリキッド®	0.49	22.83	22.83	0.51	
ベスピオン®	0.39	9.19	9.19	0.41	
クリニミール®	0.67	15.68	15.68	0.68	
サンエット88®	0.51	9.92	9.92	0.51	
ハイネックスR®	0.16	17.36	17.36	0.17	
MA-7®	0.39	5.83	5.83	0.43	
人母乳	1.62	1.62	1.62	1.62	
粉ミルク	0.40	0.38	0.38	0.40	
ベノリビッド®	0.16	0.18	0.18	0.16	

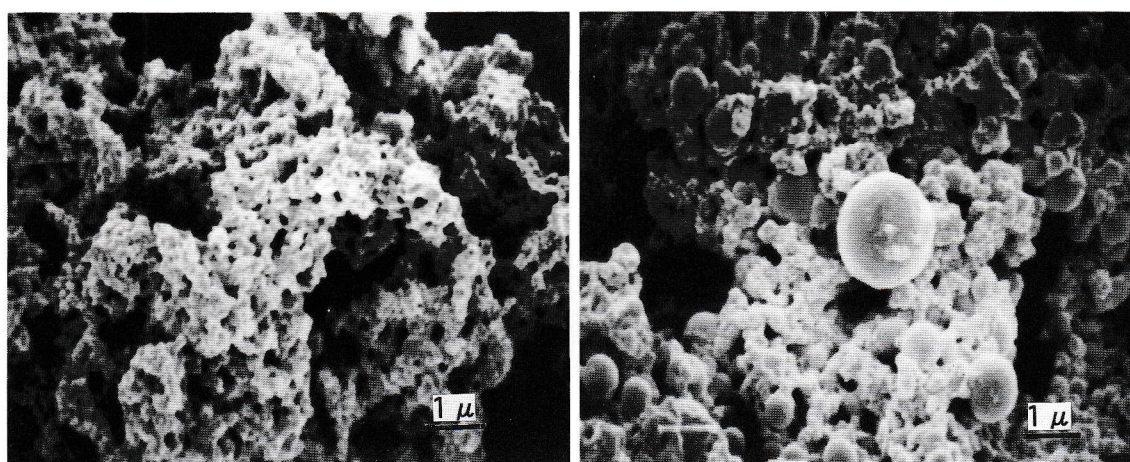


図2 酸性条件下での経腸栄養剤の脂肪粒子 (左:ハイネックスR®, 右:サンエット88®)

透過電子顕微鏡による観察でエンドサイトーシスのような吸収は認められず, TGのままで細胞内に取り込まれないとされている^{12,13)}。

われわれが, 卓上で任意の組成の脂肪乳剤が作成できる液晶乳化法^{14,15)}を応用して, 粒子径, 乳化剤や中性脂肪の異なる乳化脂肪を作成し, ラットに経腸投与して消化管からの吸収動態を検討した結果, 粒子径が2~3 μmと粗大な大豆油エマルションと, 組成は同じであるが粒子径が0.2 μmと極めて微細な静注用脂肪乳剤10% Intralipid®を比較すると, 粗大なエマルションでは血中TGとNEFAの上昇は明らかに不良であった(図3)。

また, 空腸粘膜上皮細胞を透過電子顕微鏡で観察すると, Intralipid®では微細なエマルション粒子が微絨毛の間を通過していく像が観察され(図4), 投与60分後には上皮細胞内に多数のカイロミクロンが形成されていた。他方, 粗大大豆油エマルションは60分後でもカイロミクロンの形成は不良であった(図5)。

陰イオン性界面活性剤である phosphatidyl-glycerol(P-GL)を乳化剤として精乳化したP-GLエマルションは, 粒子径が0.19 μmで界面電位も低く非常に安定した乳剤であり¹⁶⁾, これを経腸投与した場合の血中TGとNEFAは, Intralipid®と同

表4 ヒト十二指腸液と混合させた時の脂肪粒子径の変化

(pH4.5, 37°C)

経腸栄養剤	平均粒子径 (μm)				
	混合前	混合5分後	10分後	60分後	脂肪粒子の もとの大きさ
エンシュアリキッド®	22.83	6.80	2.12	0.52	0.49
ベスビオン®	9.19	1.01	0.51	0.43	0.39
クリニミール®	15.68	10.43	8.42	6.42	0.67
サンエット88®	9.22	5.05	2.42	1.12	0.51
ハイネックス R®	17.36	0.34	0.22	0.20	0.16
MA-7®	5.83	2.32	0.52	0.41	0.39

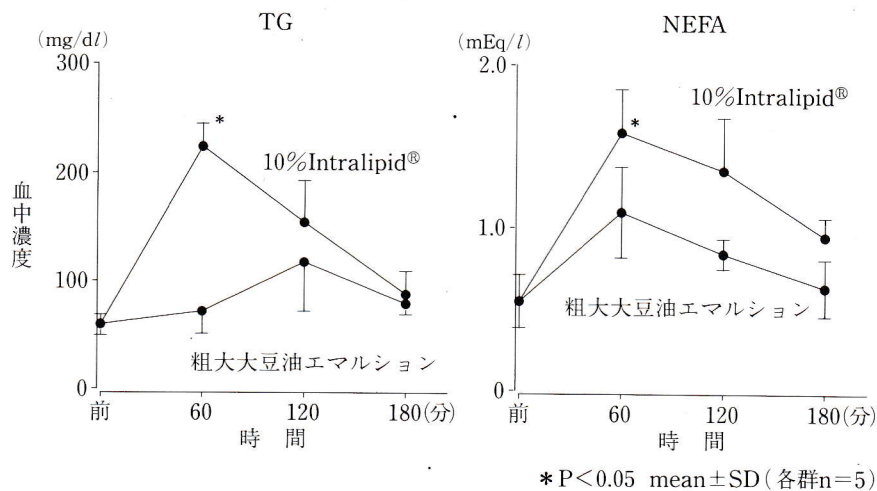


図3 粒子径の異なる乳化脂肪の経腸投与

様に良好な上昇を示した。すなわち、同じ乳化脂肪でも、吸収効率を上げるためには、静注用脂肪乳剤のように、微細に精乳化する必要がある。

大豆油の代わりにトリカブリンを用い、卵黄レシチンで精乳化した MCT エマルジョンでは、吸収経路が LCT とは異なり、脂肪酸のまま門脈から肝に運ばれて代謝されるため、血中 TG, NEFA ともに変動はみられなかった¹⁷⁾ (図6)。

IV. ジグリセリドを用いた乳化脂肪の開発

ジグリセリド (DG) は脂質合成系の代謝中間体であり、生体内では Proteinkinase C の活性化調節など、細胞の情報伝達機構に重要な役割を果たしている¹⁸⁾。このような DG の生理活性に関する報

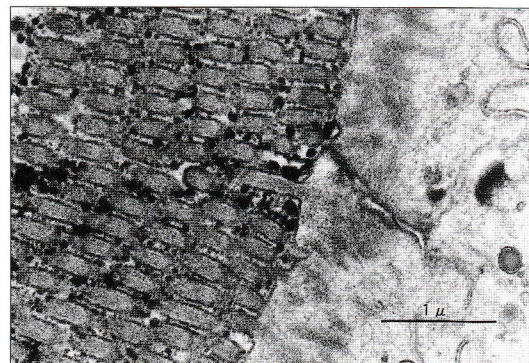


図4 10% Intralipid® の経腸投与30分後の空腸粘膜上皮細胞

微細なエマルジョン粒子は、空腸粘膜上皮細胞の微絨毛の間を通過し、基底部の細胞膜に達している。

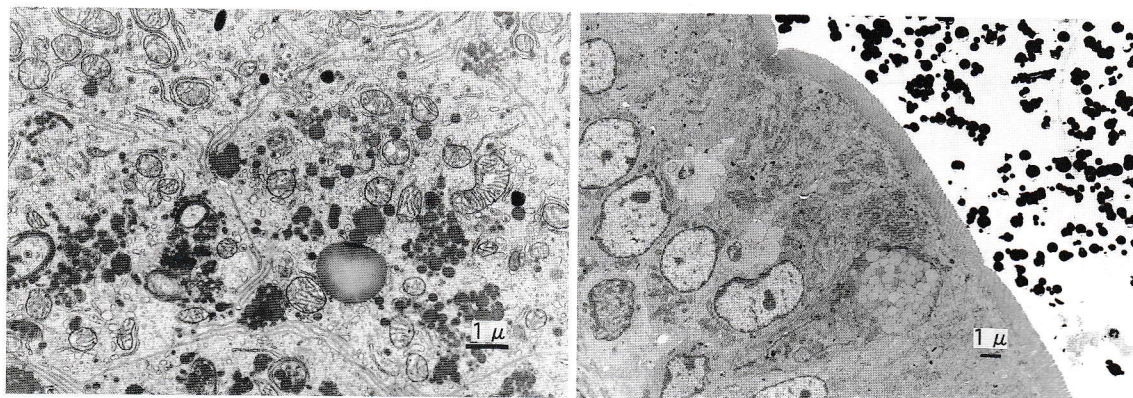


図5 10% Intralipid®と粗大豆油エマルジョン経腸投与60分後の空腸粘膜上皮細胞
(左: 10% Intralipid®, 右: 粗大豆油エマルジョン)

10% Intralipid®投与60分後では, 上皮細胞内に多数のカイロミクロンを認めるが, 粗大豆油エマルジョンでは, 投与60分後に至ってもまだカイロミクロンの形成はわずかである。

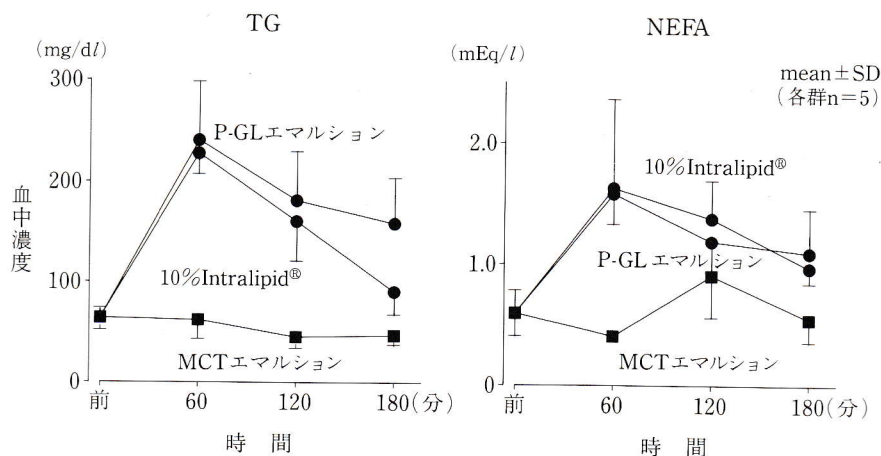


図6 組成の異なる乳化脂肪の経腸投与

告はみられるが, 栄養基質として今日まであまり検討されてこなかった。

本多らは, 食餌性 DG が肝と小腸から TG の放出を低下させることによって血中 TG が低下するとし¹⁹⁾, また, DG 胃内投与後におけるリンパ液カイロミクロン中コレステロールの低下作用も指摘されている²⁰⁾。

われわれは, TG よりも消化管内で速やかな分解と吸収が期待できる DG に着目し, これを静注用脂肪乳剤と同じように精乳化した DG エマルジョンを作成した。

この DG エマルジョンの脂肪酸はオレイン酸のみとし, 粒子径は $0.23\mu\text{m}$ と微細であった。ラットに経腸投与して, その吸収動態をみると, 血中 TG は free glycerol を除去した酵素法で測定した場合, Intralipid® と同様の変動を示した。一方, free glycerol を除去しないで測定すると, DG エマルジョンでは投与後極めて早い時期に血中 TG が著明に上昇した(図7)。これは投与早期に glycerol が血中に放出されたものと考えられ, DG エマルジョンにおける新たな吸収機序の存在が示唆された。

イミダゾール緩衝 4 酸化オスミウムで生体内脂

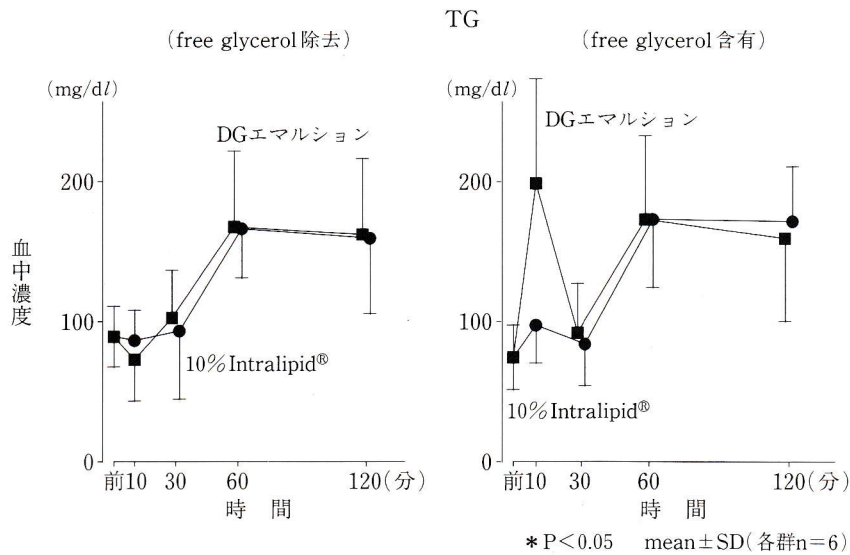


図7 DG エマルション経腸投与後の血中TGの変動
(2種類の酵素法による測定)

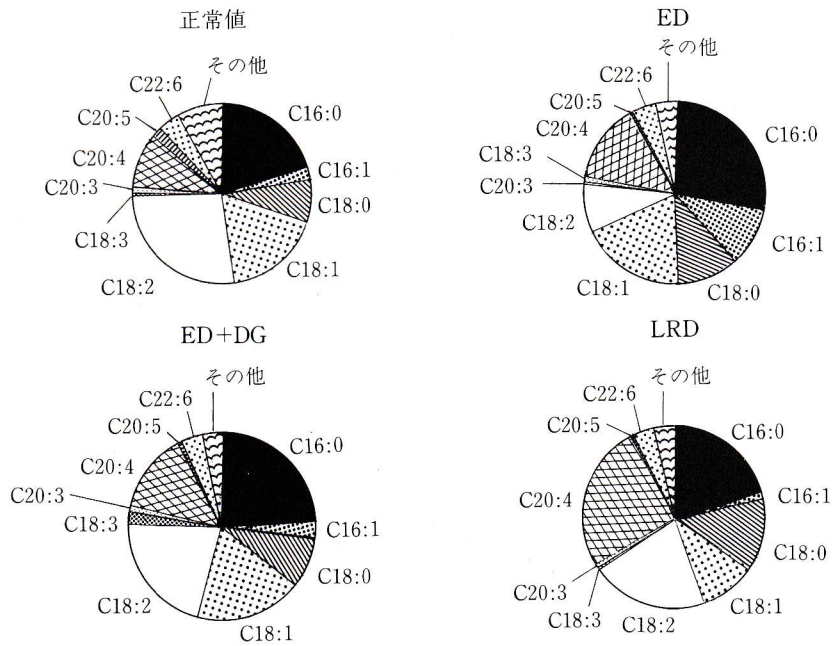


図8 経腸栄養剤投与7日目の血清脂肪酸組成

質を固定して、空腸粘膜上皮細胞における吸収動態を観察すると、DG エマルション投与30分以後では多数のカイロミクロンの形成を認め、Intralipid®よりも吸収が早い傾向が認められた²¹⁾。

小腸広範切除後では脂肪の吸収障害が顕著となるが、MCTはエネルギー源として有効に利用され²²⁾、残存腸管の代償機能を高める点では管腔内栄養素として長鎖脂肪酸もその作用を有している。

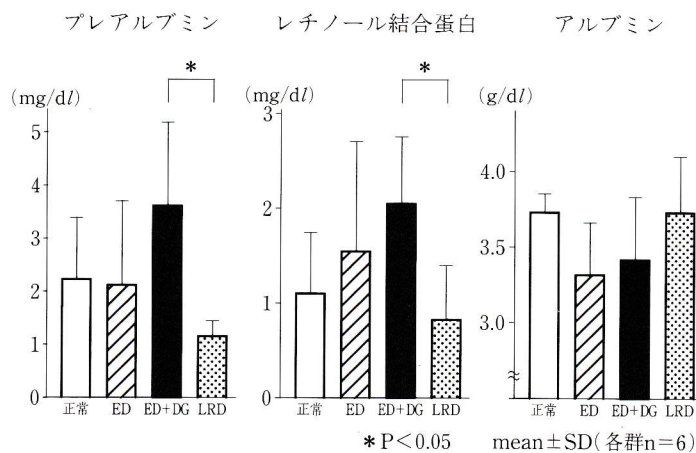


図9 経腸栄養剤投与7日目の血清蛋白

小腸広範切除ラットに、大豆油脂肪酸組成の DG エマルジョンを持続経腸投与して、ED を対照にその栄養学的評価を行った結果、ED に DG エマルジョンを添加した経腸栄養法は、ED 単独と比較すると、脂肪を20%含有するにもかかわらず、体重、血清蛋白、窒素平衡、尿中3-メチルヒスチジンでみる限り ED と同等の効果を示した。また、ED のみの投与では7日間で血中リノール酸の割合が著明に低下したのに対し、DG を含有することでこの必須脂肪酸欠乏状態を是正し得た (図8)。

さらに、半消化態栄養剤の1つであるエンシュア・リキッド®と比較すると、便湿重量は明らかに少なく、プレアルブミンとレチノール結合蛋白は有意に高く維持されていた (図9)。

すなわち、小腸広範切除後のような場合には、

脂肪の吸収障害が最も顕著であるため、脂肪として DG エマルジョンを含有する経腸栄養療法は、MCT とは異なり必須脂肪酸を供給できるというメリットがあり、栄養アセスメントの面からも有用と考えられる。

まとめ

経腸的に投与する脂肪の形態として、乳化した脂肪を使用することは有用である。しかし、同じ乳化脂肪でも、良好な吸収を得るためには微細に精乳化すべきであり、また、その組成が変わると吸収も大きく変化するので、DG エマルジョンを含有する経腸栄養剤は MCT の欠点も克服できる新たな栄養素材として期待できる。

参考文献

- 1) Hernell O, Blackberg L, Bernback S: Digestion of human milk fat in early infancy. Acta Paediatr Scand Suppl 351: 57-62, 1989
- 2) Hamosh M: Digestion in the premature infant: The effects of human milk. Semin Perinatol 18: 485-494, 1994
- 3) 山崎久美子, 佐々木和枝, 保志門澄江, ほか: 脂肪酸組成を母乳に近似させた育児粉乳投与における脂肪・リン・カルシウムの吸収の検討. NICU 4: 834-838, 1991
- 4) 山岸 稔, 小松啓子, 千葉宏一, ほか: 経腸栄養剤エレンタール投与乳幼児における脂肪乳剤ベノリピッド併用効果. JJPEN 10: 41-47, 1988
- 5) 佐川賢一, 小林輝明, 朝長文弥, ほか: 脂肪乳剤配合 ED-AC による栄養管理. JJPEN 10: 199-202, 1988
- 6) Sato H, Liu H, Adachi I, et al: Enhancement of the intestinal absorption of a cyclosporine derivative by milk fat globule membrane. Biol Pharm Bull 17: 1526-1528, 1994
- 7) Yuasa H, Sekiya M, Ozeki S, et al: Evaluation of milk fat-globule membrane (MFGM)

- emulsion for oral administration: Absorption of α -linolenic acid in rats and the effect of emulsion droplet size. *Biol Pharm Bull* 17: 756-758, 1994
- 8) 森脇俊哉, 吉川広之, 高田寛治, ほか: MFGM(牛乳脂肪球皮膜)を用いたDDS研究. -ビタミンAの消化管吸収について-. *薬剤学* 50: 263-267, 1990
 - 9) 樋渡信夫, 木内喜孝: クローン病の内科治療. 最近の話題. *Pharma Medica* 10: 45-51, 1992
 - 10) 三浦総一郎, 芹澤 宏, 土屋雅春: 経腸栄養と免疫. -特に腸管局所免疫の面から-. *JJPEN* 13: 1049-1053, 1991
 - 11) Frazer AC, Schulman JH, Stewart HC: Emulsification of fat in the intestine of the rat and its relationship to absorption. *J Physiol* 103: 306-316, 1944
 - 12) Friedman HI, Nylund B: Intestinal fat digestion, absorption, and transport. *Am J Clin Nutr* 33: 1108-1139, 1980
 - 13) Yamamoto T: Ultrastructural basis of intestinal absorption. *Arch Histol Jap* 45: 1-22, 1982
 - 14) 馬庭芳朗, 谷村 弘, 瀧藤克也, ほか: 液晶乳化法による新組成静注用脂肪乳剤の開発. *日本静脈経腸栄養研究会誌* 6: 98-99, 1991
 - 15) 馬庭芳朗, 谷村 弘, 瀧藤克也, ほか: 脂肪乳剤投与時の人工脂肪粒子の体内動態. *外科と代謝・栄養* 26: 542-545, 1992
 - 16) 瀧藤克也, 谷村 弘, 馬庭芳朗, ほか: 標識脂肪乳剤を用いた脂肪乳剤構成成分の体内動態の解明. *外科と代謝・栄養* 26: 131-137, 1992
 - 17) 佐原稚基, 谷村 弘, 馬庭芳朗, ほか: 脂肪乳剤の経腸投与-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) 加納英雄, 坂根郁夫, 山田恵子, ほか: 情報伝達におけるリン脂質代謝とそのカスケード. 7 ジグリセリドキナーゼ. *代謝* 28: 101-106, 1991
 - 19) 本多啓恵, 鬼沢孝司, 大辻一哉, 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. *脂質生化学研究* 33: 45-48, 1991
 - 20) Murata M, Hara K, Ide T, et al: Alteration by diacylglycerols of the transport and fatty acid composition of lymph chylomicrons in rats. *Biosci Biotech Biochem* 58: 1416-1419, 1994
 - 21) 佐原稚基, 谷村 弘, 馬庭芳朗, ほか: 経腸栄養における新しい栄養素材としてのジグリセリドエマルジョンの有用性. *JJPEN* 18: 395-402, 1996
 - 22) 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

* * *