

1-5 新生児外科における経腸栄養剤の開発

遠藤昌夫*

小児においては、未熟児、新生児、離乳期以前と以降などで、腸管における消化吸收、および体内での代謝経路に異なった特徴を有している。また、最も治療を必要とする頻度の高い新生児、乳児期においては、母乳や調整粉乳というほぼ完成された流動食が存在し、それに耐えられない病態が経腸栄養法の適応となる。これらのことが、小児用経腸栄養剤の開発を困難にしている。本研究では、現在市販されている、あるいは臨床試験中の各種経腸栄養剤を新生児に応用し、その効果について検討した。さらに、新生児および乳児の代謝的特徴からみて至適と考えられる成分栄養剤を試作し、実験的に検討した。

I. 対象および方法

1) 臨床的検討

慶応義塾大学病院小児外科病棟において、1978年以降に経験した小児外科患者で、新生児期より経腸的栄養補給を必要とした15例に、その適応に応じて各種の栄養剤を投与した。使用した栄養剤は、既に市販されているものとして、エレンタール、balanced ED (Bal. ED)、試験中のものとしてはT-330、ED-Pを用いた。使用した各栄養剤の組成を、人乳および市販粉乳と比較して表1、2、および図1に示した。Bal. EDは、エレンタールを小児用に改変したもので、溶解したエレンタールに静注用脂肪乳剤およびデキストリンを加えて脂肪を熱量比で18%、Cal/N比を250に調整したものである(表3)。

検討事項は以下の項目とした。成分栄養食投与時の尿浸透圧および血液尿素窒素値の変化。消化管よりの窒素(N)、炭素(C)の吸収率。血漿脂肪酸構成比におよぼす影響。血漿遊離アミノ酸

分画におよぼす影響。アミノ酸混合物と低分子ペプチドの吸収率の比較。

2) 実験的検討

表1、2、図1に示す小児用推奨組成を試作し、離乳前期のラットに投与してその効果を検討した。同腹のWistar系ラット10匹を2匹ずつ5群に分け、生後13日齢、体重約20gの時点で、表4に示す成分栄養剤の投与を開始し、21日齢に離乳させた。A、B群では炭水化物にデキストリンを用い、B群では静注用脂肪乳剤を熱量比で20%になるように添加した。C、D群では乳糖を用い、D群が推奨組成になっている。アミノ酸配合比、電解質、微量元素、ビタミンの配合比は総て推奨組成と同じにした。A~D群にはそれぞれの栄養剤を1Kcal/mlに溶解し、1日8回、2~3時間毎に0.5~1.2mlを食道内に経管注入した。対照としたE群は母ラットに付け、母乳を自律哺乳させた。各群において実験期間中の体重変化、下痢の発生状況、および発育の状態について観察した。

II. 結果

1) 尿浸透圧および血液尿素窒素値(BUN)におよぼす影響

生後3週間から3か月の乳児にエレンタール、Bal. ED、および対照として市販粉乳を投与した結果では、投与濃度の上昇に伴って尿浸透圧およびBUNの上昇傾向が見られた。Cal/N比が160と低いエレンタールでは常用投与の20%濃度では、500~700mOsm/lと高浸透圧尿となり、これを常用調整乳の場合と同じ200~300mOsm/lに抑えようとする、10%濃度となって投与熱量に不足をきたした。BUNは常用調整乳の場合に比して常に高く維持された。Bal. EDでは以上の点が是正された(図2)。

* 慶応義塾大学医学部外科学教室

表1. 各種経腸栄養剤の主栄養素の組成

	炭水化物	含N物質	脂肪
人乳	乳糖	カゼイン 33% 乳清タンパク 50% (ラクトアルブミン 25% ラクトグロブリン 17%)	人乳脂肪
市販粉乳	乳糖	乳カゼイン 50% 乳清タンパク 50%	乳脂肪
T-330	デキストリン	卵白水解物 20% 4~9ペプチド 70% 2~3ペプチド 10% アミノ酸	大豆油 50% コーン油 50%
エレンタール	デキストリン	合成結晶アミノ酸	大豆油
Bal. ED	デキストリン	合成結晶アミノ酸	大豆油 6% イントラリピッド 94%
ED-P	デキストリン	合成結晶アミノ酸	大豆油
小児用推奨組成	乳糖 100% または 乳糖 50% デキストリン 50%	合成結晶アミノ酸 または 低分子ペプチド混合物	大豆油 (懸微粒子乳化脂肪)

表2. アミノ酸配分比の比較 (重量%)

	Holt	FAO/WHO	人乳	T-330	エレンタール	ED-P	小児用推奨組成
Val	5.22	6.31	6.08	6.44	5.33	5.47	7.00
Leu	11.38	10.74	10.02	8.65	6.84	10.24	11.00
Ile	5.91	4.70	5.25	6.37	4.89	5.29	8.00
Lys	5.12	6.98	6.90	7.18	5.41	7.74	7.00
Met	2.24	1.94	1.80	3.98	4.93	1.62	1.50
Thr	4.32	5.91	4.43	4.47	3.98	5.06	3.00
Phe	4.47	3.50	3.94	6.21	6.63	3.16	3.00
Trp	1.09	1.14	1.64	1.97	1.15	1.90	1.50
(Sum)	39.75	41.22	40.06	45.27	39.16	40.48	42.00
His	1.69	1.88	2.30	2.44	2.82	2.86	3.00
Cys	2.25	1.95	1.81	2.21	—	2.20	2.00
Tyr	6.31	4.95	5.58	4.05	0.84	4.46	3.00
(Sum)	50.00	50.00	49.75	53.97	42.82	50.00	50.00
Ala			3.94	5.35	6.84	7.06	6.00
Arg			3.61	5.83	7.08	9.79	8.00
Asp			8.87	9.45	11.10	4.26	11.00
Glu			18.06	12.59	—	7.62	12.00
Gln			—	—	14.70	—	—
Gly			2.31	3.33	3.84	2.31	2.00
Ser			4.11	6.51	8.82	9.01	5.00
Pro			9.36	3.27	4.80	9.95	6.00
(Sum)			50.25	46.33	57.18	50.00	50.00
E/N			0.99	1.16	0.72	1.00	1.00

図1. 各種経腸栄養剤の組成 (100 Kcalあたり)

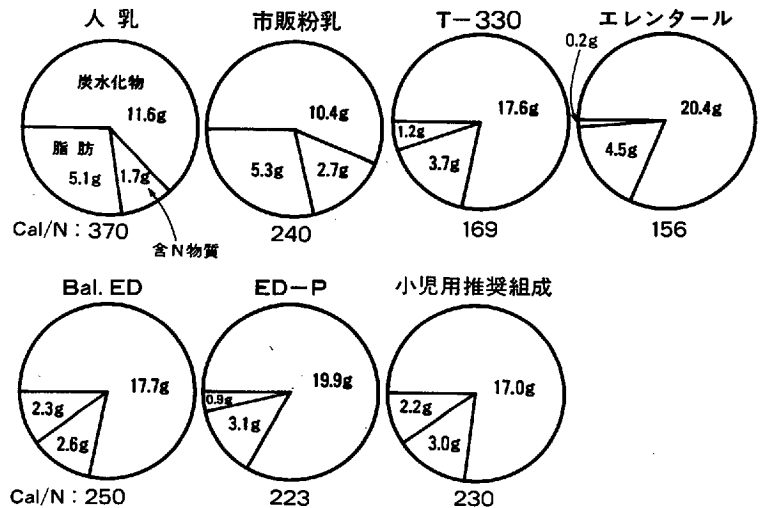


表3. Balanced EDの組成

	kcal	T-N (g)	糖質 (g)	脂質 (g)	Na (mEq)	K (mEq)	Mg (mEq)	Ca (mEq)	P (mEq)	Cl (mEq)
エレンタール 16g/60ml*	62	0.4	12.7	0.106	2.26	1.11	0.66	1.57	0.78	2.92
10% Intralipid 16ml	18	(アミノ酸 2.63)		2.2						
20% 滋養糖 25ml (or デキストリン)	20		5.0							
IM 第一リン酸カリ 2ml						2.0			2.0	
23g/103ml**	100	0.4	17.7	2.3	2.26	3.11	0.66	1.57	2.78	2.92

* 成人用に1パック80gを300mlに溶かしたもの

(Cal/N=250)

** 精製水を加えて16~18%濃度にして投与

表4. 乳児期ラットに対する小児用推奨組成ED投与の試み

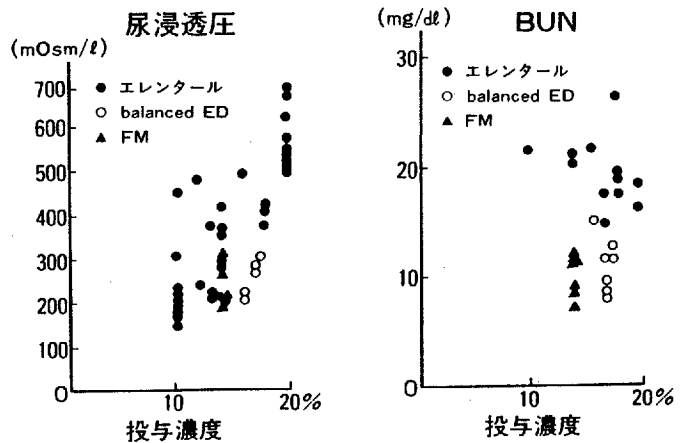
方法：同腹のWistar系ラット10匹を2匹づつ5群に分け、生後13日令より21日令までEDを投与

	炭水化物 (Cal.%)	脂肪 (Cal.%)	アミノ酸 (Cal.%)	浸透圧 (mOsm/kg)
A (D)	デキストリン 88	0	12	750
B (DF)	デキストリン 68	20	12	700
C (L)	乳糖 88	0	12	1150
D (LF)	乳糖 68	20	12	1000
E (Control)	39	45	16	

A-D群は各EDを1kcal/1mlに溶解し、9:00A.Mより1:00A.Mまで0.5~1.2ml/回を2~3時間毎に経管注入投与した。

E群は母ラットに付け、母乳を自律哺乳させた。

図2. 乳児における成分栄養食投与時の尿浸透圧および血液尿素窒素値 (生後3週間から3カ月の乳児)



2) 消化管よりのN, C吸収率

新生児にED-Pを投与した際の便中NおよびCを柳本CNコーダー・NC 500を用いて測定し、投与N, C量との差から消化管における吸収率を計算した。Nの平均吸収率は90%であったが、Cは84%とやや低く、50%程度の吸収率しか示さない症例も見られた(図3)。

3) 血漿脂肪酸構成比におよぼす影響

乳児にED-Pおよびエレンタールを投与した際の血漿脂肪酸構成比を見た。エレンタールでは体重増加率が高くなるにしたがってtriene/tetraene比は著明に上昇して、生化学的必須脂肪酸欠乏状態を呈した。ED-Pではtriene/tetraene比は0.4を超えなかったが、体重増加良好例

図3. 新生児に対するED-P使用時のN, C, 吸収率

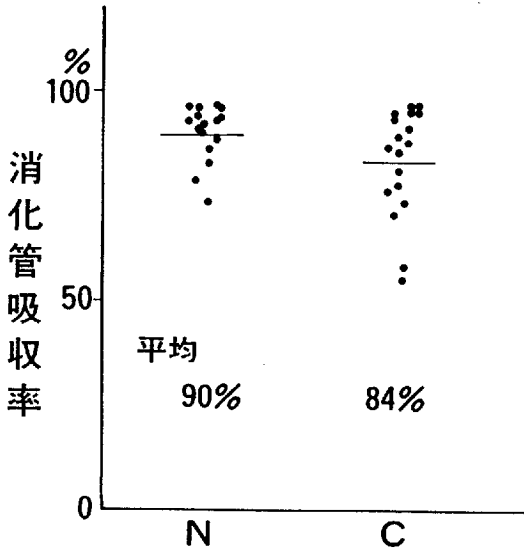
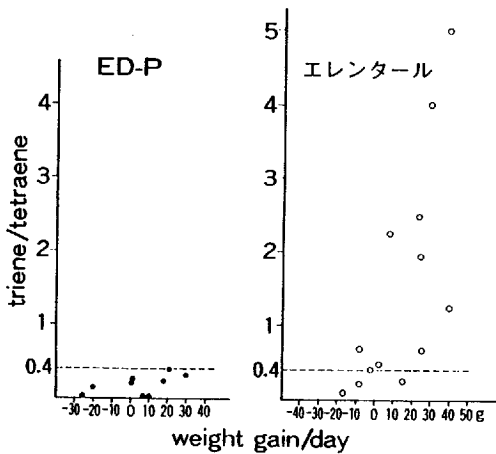


図4. 乳児における体重増加率と血漿脂肪酸構成比

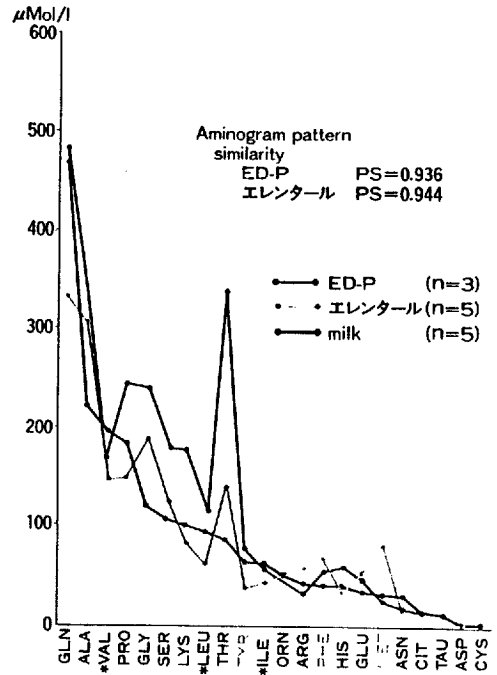


では上昇傾向が見られた(図4)。

4) 血漿遊離アミノ酸分画におよぼす影響

成分栄養食の投与中における血漿遊離アミノ酸分画を市販粉乳の持続注入中に得られたアミノ酸分画と比較してみた(図5)。Cal/N比を250にしたエレンタールではBCAAが低めで、メチオニン、フェニールアラニンが高く、チロシンが低値となった。市販粉乳持続投与中のアミノ酸分画との類似度係数は、0.944であった。ED-PではBCAAの低値が改善され、メチオニン、フェ

図5. 新生児、乳児における成分栄養食持続注中入の血漿アミノグラム

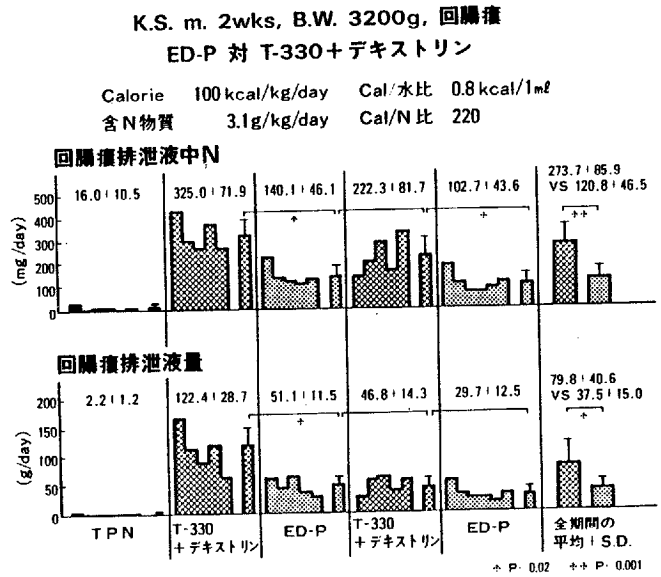


ニールアラニン、チロシンも市販粉乳投与時の値に近づいたが、プロリン、セリン、リジン、スレオニンなどが高値を示し、類似度係数は0.936とエレンタールの場合よりもやや低値を示した。

5) アミノ酸と低分子ペプチドのN吸収率の比較

回腸瘻を有する乳児にED-PとT-330を投与して、腸瘻からの排液中のNを測定した。T-330にはデキストリンを加え、Cal/N比を調整し、両者とも投与熱量を100 Kcal/Kg/日、含N物質を3.1 g/Kg/日に揃え、各5~6日間のクロスオーバー法で比較した(図6)。TPN試行中は排液量、N排泄量とも極少量であった。T-330からED-Pに変えるとN排泄量は減少し、再びT-330を開始すると増加する傾向が見られた。全期間の平均では、T-330投与中では273.7 ± 85.9 mg/日、ED-Pでは120.8 ± 46.5 mg/日と、両者間にはP < 0.001で有意差が認められた。

図6. アミノ酸と低分子ペプチドにおける
N吸収率の比較



6) 実験的検討

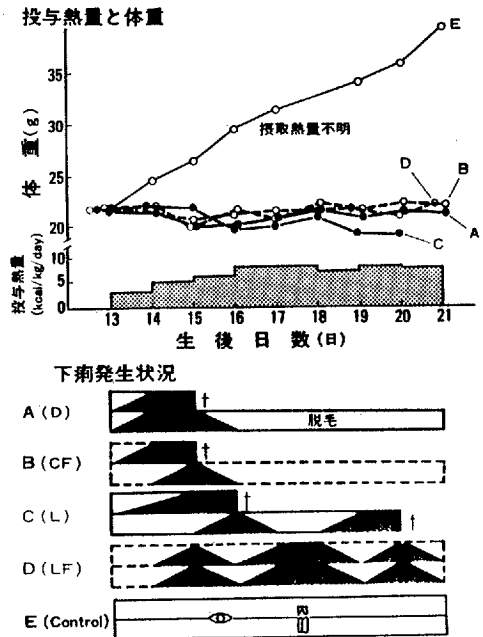
離乳期のラットに対する成分栄養食投与中の体重変化と、下痢の発生状況を図7に示した。対照の順調な体重増加に比して、成分栄養食群はいずれもほとんど体重増加が得られなかった。下痢の発生状況では、デキストリン使用群はいずれも初期に激しい下痢を併発し、A、B群で各1匹が間もなく死亡した。しかし、残る各1匹では3日目に下痢は消失し、以後全身状態は良好に保たれた。

乳糖を用いた群では、初期の下痢は抑えられたが、その後中等度の下痢が出没し、C群の2匹は脱水と栄養失調のため脱落した。推奨組成のD群では、下痢を伴いながらも2匹とも生存し、離乳後の発育も順調であった。生存した各ラットについては、開眼、乳歯発生時期に差は見られなかった。

III 考 察

小児用推奨組成は、新生児および乳児にエレンタール、Bal. ED、ED-Pを使用した経験から、理論的に導きだしたものである。炭水化物には乳糖をもちい、脂肪には超微粒子の乳化長鎖脂肪酸トリグリセリド、含N物質にはアミノ酸混合物を用いた。脂肪の含量は、ED-Pではまだ triene

図7. 乳児期ラットに対する小児用推奨組成ED
投与の試み



/tetraene比が上昇する傾向にあること、Bal. EDの長期使用では全く必須脂肪酸欠乏症状が認められなかったことから、熱量比で20%とした。アミノ酸の構成比ではBCAAを増量し、アスパラギン酸、グルタミン酸に関しては、それらが吸収に

際して多くアラニンに変換されるので、TPN時のような考慮は必要性が少ないと考えて増量し、ED-Pでアスパラギン酸、グルタミン酸を減量したため代わりに増量し、血漿アミノ酸分画で高値をしめして類似度係数を下げる結果となったプロリン、セリン、リジン、スレオニンを減量した。

この推奨組成をもちいた動物実験では、投与初期の下痢発生は抑えられたが、母乳を自律哺乳させた対照に比して体重増加がみられず、更に検討を重ねる必要性が示された。

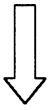
IV. 結 論

現在市販されている、あるいは臨床治験中の各種経腸栄養剤を小児の臨床に応用し、また推奨組成を実験的に検討して以下の結論を得た。

新生児、乳児用の経腸栄養剤としては、離乳期以前ではCal/水比は0.8程度に、Cal/N比は200~300にする必要がある。用いる栄養素としては、炭水化物にはデキストリンか乳糖か？ 含N物質としてはアミノ酸混合物か低分子ペプチドか？ 脂肪投与量は熱量比で20%は必要と思われるが、その投与方法は？ などの点で、未だ検討の余地が残されていると考えられた。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



結論

現在市販されている,あるいは臨床治験中の各種経腸栄養剤を小児の臨床に応用し,また推奨組成を実験的に検討して以下の結論を得た。

新生児,乳児用の経腸栄養剤としては,離乳期以前ではCa1/水は0,8程度に,Ca1/N比は200~300にする必要がある。用いる栄養素としては,炭水化物にはデキストリンか乳糖か?含N物質としてはアミノ酸混合物か低分子ペプチドか?脂肪投与量は熱量比で20%は必要と思われるが,その投与方法は?などの点で,未だ検討の余地が残されていると考えられた。