

# 低出生体重児における脂質投与：糖代謝への影響

名古屋市立大学医学部小児科学教室

和田 義郎, 戸 莉 創  
鈴木 重澄, 織 田 真由美

## 研究目的

新生児・未熟児学は Intact survival を目指して進歩して来ている。その中で栄養の問題特に中枢神経系の発育に対する栄養管理の重要性が古くから指摘されている。極小未熟児・超未熟児及び病的新生児では経口栄養摂取が十分に出来ず経静脈栄養に頼らざるを得ない例も少なくない。しかし経静脈栄養については、その組成、併用薬剤、投与方法の問題、又、基礎疾患の種類等により合併症や副作用の出現が数多く報告されている。

これまで、アミノ酸と肝障害について報告した。極小未熟児すなわち 1500 gm 未満でのアミノ酸輸液施行例では、GOT を指標とすると 100 IU 以上の肝障害例は有意に多く、アミノ酸投与総量と GOT 最高値との間には正の相関が認められた。又、経腸管栄養併用例では肝障害例は少なく、アミノ酸投与はできるだけ少量で短時間に終了するよう努力すべきであるという結論であった。

又、超未熟児すなわち 1000 gm 未満例で糖質利用能を検討した報告では、出生時体重の小さい程最高血糖値は高い傾向にあり耐糖能の低下が考えられた。経腸管栄養併用例では最高血糖値が低いすなわち耐糖能の向上傾向が認められた。

以上過去の報告では、極小及び超未熟児においては完全経静脈栄養は管理が困難であり経腸管摂取不足を補ういわゆる Supplementary nutrition の形を現在のところとらざるを得ない。

今回はアミノ酸、糖の検討につづき三大栄養素の一つである脂質について検討した。脂質経静脈栄養は未熟児で早期に欠乏しやすい必須脂肪酸が多く含まれカロリー源として重要な位置を占める。その反面、肺、網内系への影響、ビリルビン・アルブミン結合への拮抗作用があり、又、過剰投与により免疫能の低下が報告されているが、脂質代謝や糖代謝にも大きな影響を及ぼすことが報告さ

れている。そこで脂質について安全かつ有効な経静脈栄養法確立のための基礎データに資する目的で、脂質経静脈栄養を施行した 1750 gm 未満の低出生体重児について糖代謝との関連について検討した。

## 研究対象(表1)

昭和 52 年 1 月から昭和 59 年 12 月までの 8 年間に名古屋市立大学病院小児科未熟児病棟に入院した出生時体重 1750 gm 未満の脂質経静脈栄養をうけた児のうち投与直前と投与後 24 時間以内に血糖値を記録した症例 16 例である。なお脂質投与例のうち脂質以外の輸液内容の変化、経腸管栄養の増減、感染や呼吸状態等の著明な変化、使用薬剤の変更をみたものは対象より除外した。在胎週数は平均  $27.9 \pm 2.8$  週、出生時体重の平均は  $1063 \pm 386$  gm であった。

## 方法(表1)

脂肪経静脈栄養は原則として、1) 黄疸が落ちつき、経腸管栄養摂取が不能もしくは不足している場合、特に長期の低カロリー ( $60 \text{ cal/kg/day}$  未満) が予想される場合で、多くの例で開始は生後 2 週以降である。2) グルコースを base とした輸液でアミノ酸輸液併用の無有にかかわらず血糖値が正常範囲内にあり、3) 利尿状態などからみて腎機能が正常と考えられ、4) 血液ガス酸塩基平衡状態が正常域に保たれている場合を適応とした。使用した脂質製剤は全例 Intrafat<sup>®</sup> で、安定性を考慮し単独で末梢静脈より投与した。開始日齢は、 $22.5 \pm 13.4$  日 (平均土標準偏差)、投与速度は、 $0.543 \pm 0.347 \text{ ml/kg/hr}$  (平均土標準偏差)、総投与量は、 $0.797 \pm 0.727 \text{ g/kg}$  (平均土標準偏差) であった。

## 結 果 (表 2)

脂質投与前の平均血糖値は  $92\text{mg}/\text{dl}$ 、投与後の平均は  $181\text{mg}/\text{dl}$ であった。血糖上昇をみたのは 16 例中 13 例  $81.3\%$  であり平均上昇率は  $63\%$ 、最大上昇率は  $241.1\%$  であった。血糖上昇率  $50\%$  未満の群と、 $50\%$  以上の群で出生時体重はそれぞれ  $947 \pm 305\text{gm}$  (平均  $\pm$  標準偏差) と  $1181 \pm 399\text{gm}$ 、在胎週数はそれぞれ  $26.7 \pm 1.8$  週と  $29.1 \pm 3.1$  週、開始日齢はそれぞれ  $21.8 \pm 11.1$  日と  $22.8 \pm 13.4$  日、糖輸液量はそれぞれ  $5.35 \pm 1.77\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$  と  $7.07 \pm 1.88\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$ 、アミノ酸輸液の有無ではそれぞれ有意差はみられなかった。一方 Intrafat<sup>®</sup> の投与速度はそれぞれ  $0.37 \pm 0.29\text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$  と  $0.71 \pm 0.31\text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$ 、総投与量はそれぞれ  $0.30 \pm 0.22\text{g}/\text{kg}$  と  $1.21 \pm 0.79\text{g}/\text{kg}$  でいずれも  $5\%$  以下の危険率で有意差が認められた。次に各因子と上昇率との相関の有無を検討したが、在胎週数、出生時体重、開始日齢、糖輸液量、経腸管栄養量と血糖上昇率には有意な相関を認めなかった。脂質投与速度  $0.2\text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$  以下の群においては血糖の上昇をみたものはなく、それ以上の群 13 例において脂質投与速度と血糖上昇率は危険率  $1\%$  で正の相関を認めた。投与速度を横軸、血糖上昇率を縦軸にとると、 $Y = 147.61X - 16.5322$ ,  $r = 0.758$  であった (図 1)。また総投与量は  $5\%$  の危険率で相関を認め、 $r = 0.652$  であった。

## 考 察

母乳のエネルギーはその  $45 \sim 50\%$  を脂質に依存し又、脳細胞の発育に必須脂肪酸が重要な役割を果たしていること等から、脂肪を経静脈栄養の構成成分とすることは有用である。又、脂質は経静脈栄養素としてはカロリー源を主として脂溶性ビタミンの carrier、蛋白質節約効果作用等もその利点としてあげられる。特に未熟児では出生時の必須脂肪酸の含有量は非常に少なく、容易に欠乏に陥ることが明らかであり経口摂取の不良は児に糖やアミノ酸のみによる経静脈栄養を施行した場合は欠乏は促進される。しかし、いわゆる未熟児に対する経静脈栄養の施行はきわめて複雑な病態のもとで施行され、又、代謝関連酵素の未熟性、臓器の未熟性により容易に (相対的) 過剰投与状

態を来たし得る。過剰投与による種々合併症が報告されているが、今回の我々の調査においては脂質利用能や糖代謝との関連性に注目し、脂質投与速度  $0.2\text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$  以上では血糖上昇率との相関が認められた (図 1)。血糖上昇のメカニズムには種々の因子の関与が考えられる。Intrafat<sup>®</sup> 等の脂肪乳剤は生体内では chylomicron と同様に代謝される。すなわち lipoprotein lipase により Free Fatty Acid に水解され Carnitine の関与によりミトコンドリア内に入り  $\beta$ 酸化が行われる。(図 2)

Lipoprotein lipase 活性は未熟児でも発達しており FFA 上昇により glycolysis の抑制や gluconeogenesis を促進し、あるいは Lipogenesis を亢進させ血糖上昇をもたらすと考えられる。又、充分量の Carnitine 存在下では、 $\beta$ 酸化が亢進し、糖代謝に影響していると考えられる (図 3)。Insulin の関与については、Glucose-Fatty Acid cycle が知られている。つまり、脂肪組織では F.F.A. 放出は Glucose の取り込みや利用により抑制され、逆に Glucose 利用低下が活性 Glycerol の減少を招き T.G. 分解による F.F.A. 上昇をもたらす。一方筋組織では F.F.A. により Glucose 取り込みが抑制され Insulin による Glucose 利用も減少するというものである。又、脂肪乳剤を等張とするために加えてある Glycerol も血糖上昇の一因と思われる。又、その他 Insulin 以外のホルモンの関与も考えられる。

在胎 27 週 3 日 (Dubowitz 32 週) 出生時体重  $780\text{gm}$  の SFD 児例をあげる (図 4)。Glucose 投与  $3.0\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$  から低血糖のため  $5.6\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$  と上昇させたが、feeding intolerance があり日齢 16 に Intrafat<sup>®</sup>  $0.5\text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$  を末梢静脈より開始した。投与開始前血糖値  $81\text{mg}/\text{dl}$  から 100 分後  $120\text{mg}/\text{dl}$ 、3 時間後には  $130\text{mg}/\text{dl}$ 、中止後も上昇し、10 時間後には  $184\text{mg}/\text{dl}$  と最高値となった。T.G. は  $124\text{mg}/\text{dl}$  から  $282\text{mg}/\text{dl}$ 、F.F.A. は  $0.27\text{mEq}/\text{e}$  から  $1.96\text{mEq}/\text{e}$  と著明に増加 (図 5)、Insulin は  $4.5\text{ }\mu\text{U}/\text{ml}$  から  $6.9\text{ }\mu\text{U}/\text{ml}$  と軽度増加、Free Carnitine は  $28.7\text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$  から  $32.6\text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$  とほぼ不変であったが後者の total carnitine に対する ester 型の占める割合は  $41.5\%$  と脂肪代謝亢進状態を示

した。(図6)

ま と め(表3)

脂質投与の糖代謝に及ぼす影響を過去8年間で1750gm未満の出生時体重児のうち、経静脈脂質投与を行い測定し得た16症例で検討した。脂質投与を受けた症例の81.3%に血糖上昇が認められ最大上昇率は242.1%であった。0.2ml/kg/hr以下の投与群においては血糖上昇をみたもの

はなく、それ以上の群では投与速度と血糖上昇に有意の正の相関を認めた。以上血糖上昇は脂質投与時に注意すべきものであり、その程度によっては脳内出血等重篤な合併症をもたらすことも考えられるため、低出生体重児における脂質投与時の血糖モニタリングの重要性が示唆された。

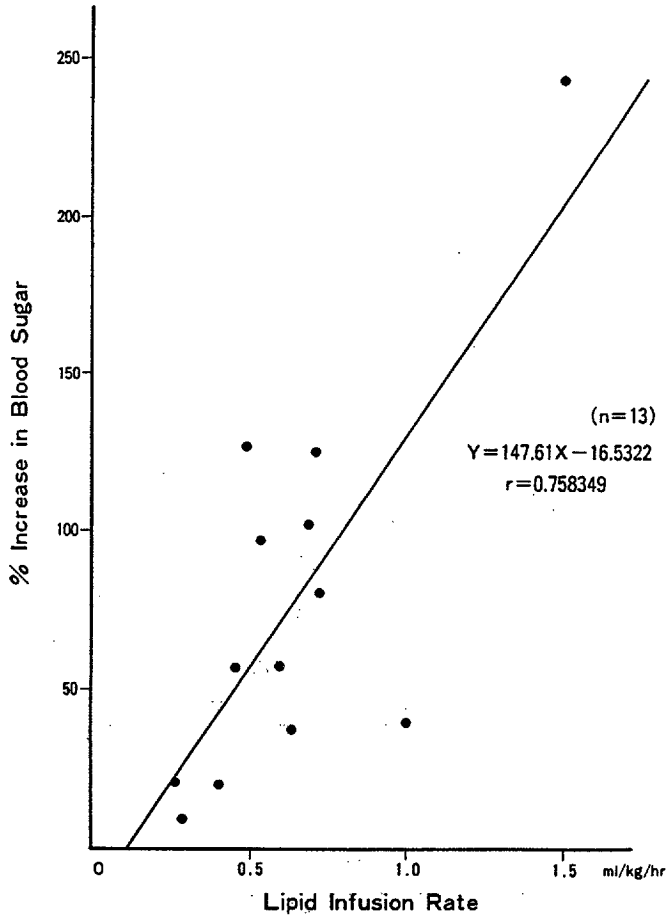
現時点では、脂質の経静脈投与は糖代謝との関連からみれば1750gm未満の未熟児においては、0.2ml/1g/hr以下が望ましいと考えられる。

表1

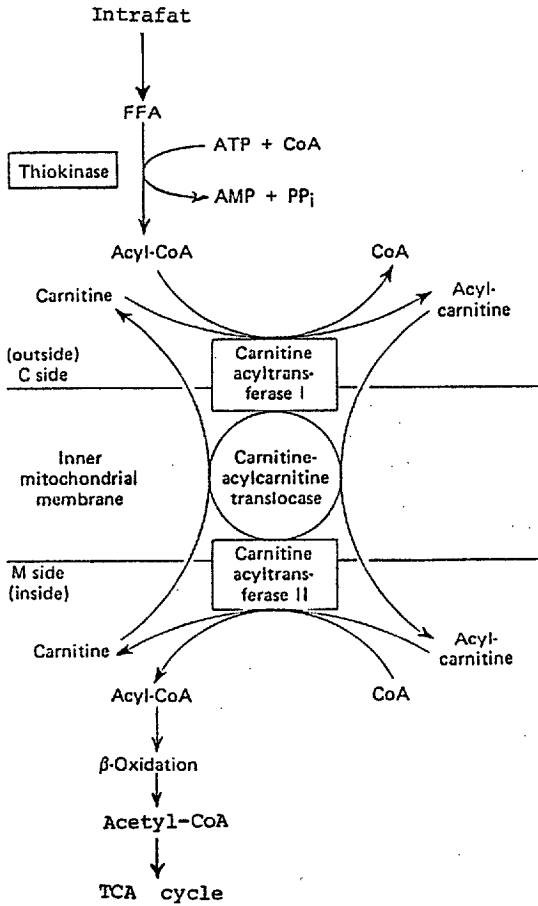
	Mean (n=16)	SD
Gestational age (w)	27.9	± 2.8
Birth weight (g)	1,063	± 386
Age (days)	22.5	± 13.4
Intrafat®		
Rate (ml/kg/hr)	0.543	± 0.347
Total dose (g/kg)	0.797	± 0.727

表2

	<50% (n=8)	≥50% (n=8)
Birth weight (g)	947±305	1,181±399
Gestational age (w)	26.7±1.8	29.1±3.1
Age (days)	21.8±11.1	22.8±13.4
Oral feeding (n)	7 (87.5%)	5 (62.5%)
Glucose loading (mg/kg/min)	5.35±1.77	7.07±1.88
Amino acid (n)	3 (37.5%)	4 (50%)
Intrafat®		
Rate (ml/kg/hr)	0.37±0.29	0.71±0.31
Total dose (g/kg)	0.30±0.22	1.21±0.79



☒ 1.



Metabolism of Long-chain Fatty Acid

図 2.

## Intrafat使用時に血糖上昇をきたす mechanismについて

### I. FFA上昇

#### 1. FFAの直接作用

- 1) Glycolysis ↓
- 2) Gluconeogenesis ↑
- 3) Lipogenesis ↑

#### 2. β-oxidation賦活化

- 1) Glycolysis ↓
- 2) Gluconeogenesis ↑

### II. Insulinの末梢でのactivity ↓

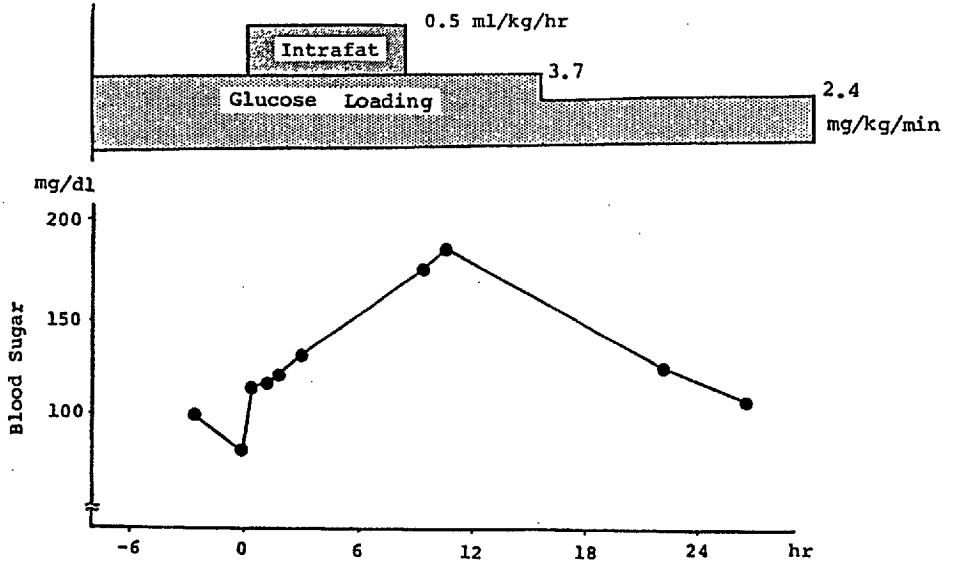
### III. Glycerol上昇

図 3.

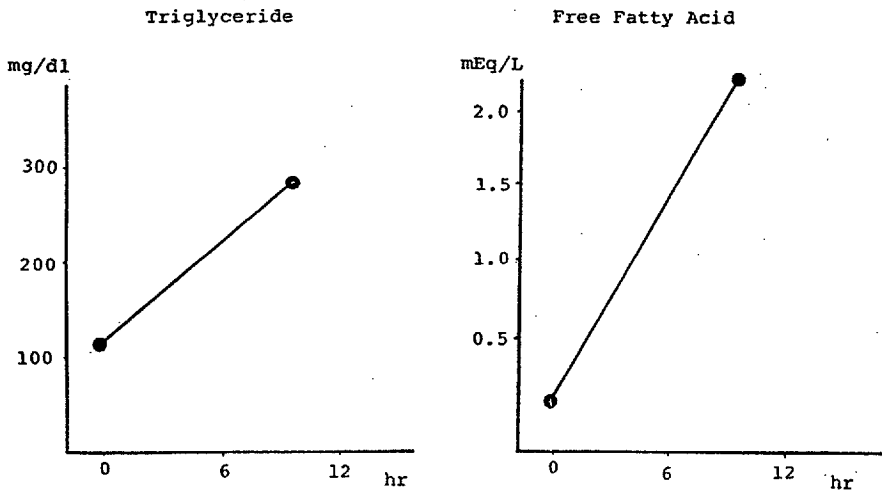
case K.K

16th day

610g



⊠ 4.



⊠ 5.

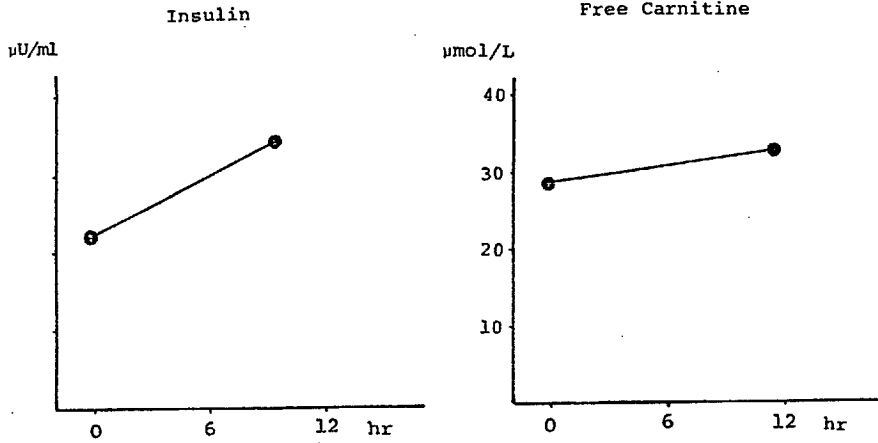
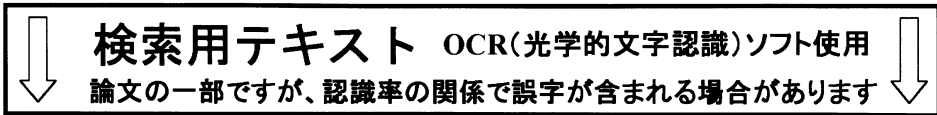


図 6.

表 3

### ま と め

1. 脂質投与の糖代謝に及ぼす影響を、過去8年間に当科未熟児病棟に入院した1,750g未満の低出生体重児のうち、経静脈脂質投与を行い血糖を測定し得た16症例につき検討した。
2. 脂質投与をうけた症例の81.3%に血糖上昇が認められ、最大上昇率は242.1%であった。
3. 0.2ml/kg/hr 以下の群においては、血糖の上昇をみたものはなく、それ以上の群では投与速度と血糖上昇率に有意の正の相関を認めた。
4. 超未熟児のみならず低出生体重児における脂質投与時の、血糖のモニタリングの重要性が示唆された。



## 研究目的

新生児・未熟児学は Intact survival を目指して進歩して来ている。その中で栄養の問題特に中枢神経系の発育に対する栄養管理の重要性が古くから指摘されている。極小未熟児・超未熟児及び病的新生児では経口栄養摂取が十分に出来ず経静脈栄養に頼らざるを得ない例も少なくない。しかし経静脈栄養については、その組成、併用薬剤、投与方法の問題、又、基礎疾患の種類等により合併症や副作用の出現が数多く報告されている。

これまで、アミノ酸と肝障害について報告した。極小未熟児すなわち 1500gm 未満でのアミノ酸輸液施行例では、GOT を指標とすると 100IU 以上の肝障害例は有意に多く、アミノ酸投与総量と GOT 最高値との間には正の相関が認められた。又、経腸管栄養併用例では肝障害例は少なく、アミノ酸投与はできるだけ少量で短時間に終了するよう努力すべきであるという結論であった。又、超未熟児すなわち 1000gm 未満例で糖質利用能を検討した報告では、出生時体重の小さい程最高血糖値は高い傾向にあり耐糖能の低下が考えられた。経腸管栄養併用例では最高血糖値が低いすなわち耐糖能の向上傾向が認められた。

以上過去の報告では、極小及び超未熟児においては完全経静脈栄養は管理が困難であり経腸管摂取不足を補ういわゆる Supplementary nutrition の形を現在のところとらざるを得ない。

今回はアミノ酸、糖の検討につづき三大栄養素の一つである脂質について検討した。脂質経静脈栄養は未熟児で早期に欠乏しやすい必須脂肪酸が多く含まれカロリー源として重要な位置を占める。その反面、肺、網内系への影響、ビリルビン・アルブミン結合への拮抗作用があり、又、過剰投与により免疫能の低下が報告されているが、脂質代謝や糖代謝にも大きな影響を及ぼすことが報告されている。そこで脂質について安全かつ有効な経静脈栄養法確立のための基礎データに資する目的で、脂質経静脈栄養を施行した 1750gm 未満の低出生体重児について糖代謝との関連について検討した。