

## 極小未熟児のエネルギー源としての中鎖脂肪投与の検討 —中鎖脂肪投与児と未投与児の尿中 Dicarboxylic Acid の比較—

(分担研究：新生児の栄養代謝に関する研究)

星 順, 仁志田 博司, 高橋 尚人,  
加部 一彦, 渡辺 洋子, 新井 敏彦,  
坂元 正一

### 要 約

中鎖脂肪(MCT: Medium Chain Triglyceride)は長鎖脂肪(LCT: Long Chain Triglyceride)に比べて加水分解が早く胆汁酸プールの少ない極小未熟児においても有効に吸収利用される。これまで我々は安定同位元素<sup>13</sup>Cで標識したトリオクタノインを用いて呼吸テストを行い約60a5と言う極小未熟児における中鎖脂肪の良好な利用率を認めている。MCTは生体内では $\omega$ 酸化をうけやすくジカルボン酸尿症を呈することが知られている。そこでMCTを3g/kg/day投与し尿中のジカルボン酸をガスクロマトグラフィーにて測定したところMCT投与群に有意な高値を認めた。しかしジカルボン酸としての尿中への損失は0.3%と僅かであり、酸性血症等の副作用も認めず $\beta$ 酸化酵素欠損症等の脂質代謝異常症の診断を見落とし安い事以外は特に問題ないことが考察された。

見出し語: Medium-chain triglyceride, Dicarboxylic aciduria,  
Very low birth weight infant

### 研究 方 法

(対象) 東京女子医大母子総合医療センターに入院した極小未熟児のうちMCTオイル投与中の9例と投与前もしくは投与中止後の9例で、それぞれの出生体重は $894 \pm 142$ gと $1,094 \pm 287$ g、在胎週数は $26.5 \pm 1.6$ 週と $29.4 \pm 4.4$ 週、検査時体重は $1,068 \pm 297$ gと $1,339 \pm 556$ g、検査時日例は $51 \pm 25$ 日と $35 \pm 38$ 日であった。

(方法) MCTオイルは日清製油株式会社より提供を受けたもの(ODO-L)で、その組成はoctanoic acid 75%, decanoic acid 25%である。MC

Tの投与は1日に体重1kg当り3gの量でミルク注入直前に毎回胃管より注入した。採尿は採尿パックにより24時間蓄尿を行った。ジカルボン酸の測定は検体より酢酸エチルで3回抽出したものをピリジンとBSTFAにてトリメチルシリル化し、フェニルコハク酸を内部標準に用いてキャピラリーガスクロマトグラフィに供じ行った。また尿中クレアチニンの測定はアルカリ性ピクリン酸法を用いた。ジカルボン酸の尿中排血量はクレアチニン比を用い $\mu\text{mol}/\text{mmol of creatinine}$ で表した。尚、統計学的有意差検定はtwo tailed t-

\* 東京女子医科大学母子総合医療センター

test for unpaired data を用いた。

## 結 果

アジピン酸 ( $C_6$ ) の尿中濃度は MCT 投与群が  $66.7 \pm 50.1 \mu\text{mol}/\text{mmol creatinine}$ , MCT 未投与群が  $10.8 \pm 6.7 \mu\text{mol}/\text{mmol creatinine}$  であり, probability は 0.004 と有意に投与群が高値を呈した。セパシン酸 ( $C_8$ ) は MCT 投与群が  $43.2 \pm 36.0 \mu\text{mol}/\text{mmol creatinine}$ , 未投与群が  $4.3 \pm 4.5 \mu\text{mol}/\text{mmol creatinine}$  であり, probability は 0.005 と投与群が有意に高値を呈した。スベリン酸 ( $C_{10}$ ) は MCT 投与群が  $65.5 \pm 95.6 \mu\text{mol}/\text{mmol creatinine}$ , 未投与群が  $0.6 \pm 1.2 \mu\text{mol}/\text{mmol creatinine}$  であり, probability は 0.4 と 2 群間に有意差を認めなかった。またジカルボン酸として尿中に排抽される率は 1 日の投与量と尿中排抽量をモルに換算して比較すると投与した MCT オイルの約 0.3% と僅かであった。

## 考 察

中鎖脂肪は長鎖脂肪と比べて消化吸収機構に特長がある。膵リパーゼによる加水分解が非常に早く、胆汁酸塩を不可欠とせず<sup>7)</sup>、そのまま吸収され腸粘膜のリパーゼによっても加水分解をうけるさらに大部分がエステル化されることなく門脈系に入り肝で代謝をうける<sup>8)</sup>。MCT の肝における代謝は成人における<sup>14)</sup> C 呼吸テストで LCT よりも遥かに早いことが証明されている<sup>9)</sup>。このように有利な点が多いため胆汁酸プールが少ないといった<sup>10)</sup> 消化機能の未熟児においても十分利用される。Jensen<sup>11)</sup> らは極小未熟児の便中の脂肪酸をガスクロマトグラフィで定量し MCT の吸収の良さを証明し、さらに我々は<sup>13)</sup> C を用いた呼吸テストで利用の良さと早さを証明した<sup>11) 2)</sup>。しかし臨床で用いるにあたっては幾つかの問題点が考えられる。第一に毒性に関してであるが、大田ら<sup>12)</sup> によると一般薬理試験上は MCT の毒性は認められていない。第二に中鎖脂肪酸は生体内では $\omega$ 酸化、 $\omega$ 1 水酸化をうけやすく尿中に排泄されやす

いためエネルギー源として利用されない可能性がある。しかし、未熟児における MCT 投与中のこれら有機酸尿による損失は Whyte ら<sup>4)</sup> によると 0.7% と大きな問題とはならなかった。今回我々の結果でも 0.3% と同様の結果であった。第三に $\omega$ 酸化の昂進によって起こるジカルボン酸尿症による問題である<sup>4) 5)</sup>。今回の我々の得た結果からも明らかにジカルボン酸尿症は起こってくる。原因は MCT 投与によって肝ミトコンドリアでの $\beta$ 酸化が追い付かずに肝サイトソームにて $\omega$ 酸化が起こると考えられる。ジカルボン酸尿症は $\beta$ -oxidase 欠損症、カルニチン欠損症等の脂質代謝異常症やミトコンドリオパチーでみられるが、 $\beta$ -oxidase 欠損症の児に MCT を負荷したところ退行が進んだという報告があり Henderson ら<sup>6)</sup> は新生児への MCT 投与を危惧している。しかし、Passi ら<sup>13)</sup> はジカルボン酸のミトコンドリア障害は NADH dehydrogenase 他の競合阻害であるとしさらに Hu ら<sup>14)</sup> はその毒性はメラニン生成の経路と密接に関連し悪性メラノーマのメラノサイトに選択的に働くとしており、正常細胞への影響はないと述べている。重松ら<sup>15)</sup> は血中の中鎖脂肪酸の増加は toxic であるので、それを軽減し排泄するために $\omega$ 酸化や $\omega$ 1 水酸化が進む可能性を考察している。また Lima ら<sup>16)</sup> は MCT 投与によるジカルボン酸尿症は脂質代謝異常を見落とし易いこと以外は危険である証拠はないと述べている。以上のように賛否両論ではあるが少なくとも具体的に MCT の副作用を証明する文献はなく、また我々も副作用を呈した症例を経験していない。

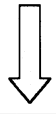
次に実際に体重増加等に効果を認めるか否かであるが、Whyte ら<sup>17)</sup> によると低出生体重児において十分にカロリーが入っていれば、脂質は MCT でも LCT でも利用と蓄積共に変わりなかったことを記述し、岡本ら<sup>18)</sup> によると極小未熟児において MCT rich なミルクを用いても体重増加に差は認めなかったという。しかし山下ら<sup>19)</sup> は低出生体重児において良好な体重増加を得たと報告し、

岡田ら<sup>20)</sup>によると極小未熟児において投与カロリー - 130 Kcal/kg/day 以下では MCT 投与群に有意の体重増加を認めている。すなわち LCT を MCT に置換しただけでは体重増加に差は認めにくい energy booster としては有意差を認めている。

以上纏めると energy booster としての MCT 投与は水分摂取制限があり十分なカロリー摂取が不可能ある児に最適であるが、ジカルボン酸尿を呈する点から脂質代謝障害が隠されるためその診断に注意する必要があると言える。

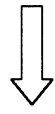
#### 文 献

- 1) 山田多佳子, 他: 医学のあゆみ 141(10): 801-2, 1987.
- 2) 星 順, 他: 新生児誌 24: 649-52, 1988.
- 3) Mortensen, P. B.: Dan Med Bull 31: 121-145, 1984.
- 4) Whyte, R. K., et al.: Pediatr Res 20: 122-5, 1986.
- 5) Mortensen, P. B., et al.: Clin Chim Acta 103: 33-37, 1980.
- 6) Henderson, M. J., et al.: Arch Dis Child 61: 610-1, 1986.
- 7) Greenberger, N. J., et al.: J Clin Invest 45: 217-27, 1966.
- 8) Ruppin, D. C., and Middleton, W. R. J.: Drugs 20: 216-24, 1980.
- 9) 奥田邦雄, 他: 日本消化器病学会雑誌 65: 102, 1970.
- 10) Watkins, J. B., et al.: N Engl J Med 288: 431-4, 1973.
- 11) Jensen, C., et al.: Am J Clin Nutr 43: 745-51, 1986.
- 12) 大田克美, 応用薬理 4: 871-82, 1970.
- 13) Passi, S., et al.: Biochem Pharmacol 33: 103-8, 1984.
- 14) Hu, F., et al.: Br J Dermat 114: 17-26, 1986.
- 15) Shigematsu, Y., et al.: Clin Chem 27: 1661-4, 1981.
- 16) Lima, L. A. M., et al.: J Parenter Enteral Nutr 11: 600-1, 1987.
- 17) Whyte, R. K., et al.: J Pediatr 108: 964-71, 1986.
- 18) Okamoto, E., et al.: Am J Dis Child 136: 428-31, 1982.
- 19) Yamashita, F., et al.: Kurume Med J 16: 191-201, 1969.
- 20) 岡田明美, 他: 小児科臨床 38: 119-22, 1985.



## 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



### 要約

中鎖脂肪(MCT:Medium Chain Triglyceride)は長鎖脂肪(LCT:Long Chain Triglyceride)に比べて加水分解が早く胆汁酸プールの少ない極小未熟児においても有効に吸収利用される。これまで我々は安定同位元素  $^{13}\text{C}$  で標識したトリオクタノインを用いて呼気テストを行い約 60a5 という極小未熟児における中鎖脂肪の良好な利用率を認めている。MCT は生体内では酸化を受けやすくジカルボン酸尿症を呈することが知られている。そこで MCT を  $3\text{g/kg/day}$  投与し尿中のジカルボン酸をガスクロマトグラフィーにて測定したところ MCT 投与群に有意な高値を認めた。しかしジカルボン酸としての尿中への損失は 0.3%と僅かであり、酸性血症等の副作用も認めず 酸化酵素欠損症等の脂質代謝異常症の診断を見落とし安い事以外は特に問題ないことが考察された。