

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 20 日現在

機関番号：24701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：平成 2011 年度～平成 2013 年度

課題番号：23890187

研究課題名

超低出生体重児消化管疾患術後の長期静脈栄養における新組成脂肪乳剤の肝障害予防効果

The liver damage preventive effect of the new composition fat emulsion preparations in the long-term intravenous nutrition of low-birth-weight infants after the intestinal operation

研究代表者

三谷 泰之 (MITANI YASUYUKI)

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号：40612106

研究成果の概要：

今回の研究は 10%中性脂肪として MCT と LC を 1 対 1 の等量で混合し PG（大豆レシチンである epikuron200 と glycerol から phospholipase DM で合成したリン脂質）で乳化した、新組成の脂肪乳剤を用いて行った。Wistar 系 4 週齢雄性ラットを使用し、新組成 PG 乳化 MCT/LCT 剤を含む持続静脈投与を行い、直後の血清の中性脂肪、リン脂質、HDL コレステロール、AST、ALT、直接および間接ビリルビン値の測定を行った。その結果、1.2g/kg/hr および 1.8g/kg/hr の投与速度では肝機能障害が著名で、至適速度は 0.6g/kg/hr であることがわかった。

This research was done using the new composition preparations emulsified with PG (phosphatide compounded by epikuron200 and glycerol to phospholipase DM which is soy lecithin) which mixed MCT and LC in an equivalent amount of 1 to 1 as neutral fat 10%. Using four weeks of Wistar system age maleness rat, the self-sustaining intravenous dosage containing a new composition PG emulsification MCT/LCT agent was performed, and measurement of the neutral fat, phosphatide, HDL cholesterol, AST, ALT, direct, and indirect bilirubin value was performed. As a result, an impaired liver function was prominent at the medication speed of 1.2g/kg/hr and 1.8g/kg/hr, and it turned out that optimal speed is 0.6g/kg/hr.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 23 年度	600000	180000	780000
平成 24 年度	500000	150000	650000
年度			
年度			
年度			
総計	1100000	330000	1330000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：小児外科学

キーワード：超低出生体重児、脂肪乳剤、肝障害

1. 研究開始当初の背景

日本小児外科学会が行っている新生児外科に関する全国調査の結果をみると、すべての新生児外科疾患の死亡率が低下している中で、唯一消化管穿孔の死亡率だけが上昇している。周産期医学の発達とともに超低出生体重児の全身管理が安全に行えるようになり、以前は生存さえできなかった超低出生体重児を管理する機会が増えるに伴い、新生児集中治療部での管理中に消化管穿孔を起こす頻度が増え、結果として臨床の間では消化管穿孔が原因の新生児死亡数を増加させるというジレンマに直面している。急性期の全身状態が安定しても、その後の栄養管理がうまく行かなければ長期生存は望めない。新生児期に消化管穿孔などで手術を要した患児は、理想的な栄養投与経路である経口摂取が進まず、その成長、発達に必要なカロリーを長期間静脈栄養で投与することとなる。胆汁鬱滯は高カロリー輸液を施行中の新生児、乳児によくみられるが、その原因として、腸肝循環の障害、敗血症などの問題だけでなく、輸液の成分も重要であると考えられている。高カロリー輸液の成分と肝障害との関係はいまだ十分には解明されていないのが現状である。新生児は本来、母乳により栄養を得ている。その母乳総カロリーの約 50%は脂質であることを考慮すると脂質による栄養投与は、より自然な形態であると考えられる。わが国において臨床使用可能な脂肪乳剤は LCT の混合である大豆油を卵黄または大豆レシチンで乳化し、グリセリンで浸透圧を調

整したものである。これは 1960 年代に開発されたもので、基本的な製剤の改良は全く行われていない。また、その投与量も 0.08g/kg/hr、つまり必要なカロリーの約 20%の投与が限界である。そのため消化管機能に問題のある超低出生体重児の長期静脈栄養はその必要カロリーのほとんどがブドウ糖として投与されるため、肝障害を起こしやすく、高インスリン血症から肝臓内に脂肪が蓄積し、胆汁鬱滯がおこる。その状態が継続すると、肝硬変を引き起こし、生命維持のために肝移植が必要となる。しかし、我が国では臓器移植法が改正されたものの、小児から小児への移植の普及が進んでいないのが現状である。従って残念ながら長期の静脈栄養を行わざるを得ない状況に陥り、鬱滯性肝障害から肝硬変に至り、移植を行えずして死亡する症例もみられる。従来の静脈栄養の限界による肝障害を予防するため、新たな静脈栄養剤の開発が急務であると考えている。

2. 研究の目的

長期静脈栄養の肝障害の予防が期待される、中性脂肪に迅速に肝代謝される中鎖脂肪酸を用いた新規組成脂肪乳剤を開発し、超低出生体重児の長期の intact survival に貢献することを目的としている。

3. 研究の方法

今回の研究は 10%中性脂肪として MCT と LC を等量混合し PG（大豆レシチンである epikuron200 と glycerol から phospholipase DM で合成したリン脂質）で乳化した、まったく新しい組成の脂肪乳剤を用いて行うが、PG

で乳化した脂肪乳剤については以前より我々の教室で長年研究、作製しており新組成脂肪乳剤もその手順を改良することで作製できることを既に確認している。この新しい脂肪乳剤を用いるにあたり、まず幼若ラットにおける TPN(Total Parenteral Nutrition) 下での至適な脂肪の投与量(総投与カロリーに占める割合)と至適投与法を重点的に検討する。そのデータを用い新組成脂肪乳剤の肝障害予防効果について血清及び肝組織による検討、脂質肝代謝過程の電子顕微鏡的評価、肝組織内の ATP, ADP, AMP 測定によるエネルギー代謝における有用性を証明する。

4. 研究成果

今回の研究は 10%中性脂肪として MCT と LC を 1 対 1 の等量で混合し PG (大豆レシチンである epikuron200 と glycerol から phospholipase DM で合成したリン脂質) で乳化した、新組成の脂肪乳剤を用いて行う。Wistar 系 3 週齢雄性ラットにおける TPN(Total Parenteral Nutrition) 下での至適な脂肪の総投与カロリーに占める割合を重点的に検討する予定で、内頸静脈を用いて中心静脈カテーテルを上大静脈内に挿入することを試みたが、技術的に困難で、Wistar 系 4 週齢雄性ラットを使用した。①新組成 PG 乳化 MCT/LCT 剤を含む TPN 群を 0.6g/kg/hr(ラットに対する既存の製剤の投与限界)で持続投与②新組成 PG 乳化 MCT/LCT 剤を含む TPN 群を 1.2g/kg/hr(ラットに対する既存の製剤の投与限界の 2 倍量)で持続投与③新組成 PG 乳化 MCT/LCT 剤を含む TPN 群を 1.8g/kg/hr(ラットに対する既存の製剤の

投与限界の 3 倍量)で持続投与するという 3 群に分け、それぞれに対し輸液ポンプ(ニプロ・FP-1200)を用いて 120 分間持続静脈投与を行い、直後の血清の中性脂肪、リン脂質、HDL コレステロール、AST、ALT、直接および間接ビリルビン値の測定を行った。新組成 PG 乳化 MCT/LCT 剤を含む TPN 群の投与速度は 0.6g/kg/hr で、血清の中性脂肪、リン脂質、HDL コレステロール、AST、ALT、直接および間接ビリルビン値に異常は認めず、至適投与速度であることがわかった。新規組成脂肪乳剤開発には本研究をさらに発展させる必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三谷 泰之 (MITANI YASUYUKI)

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号：40612106

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：