総 説

経管栄養と脂質代謝 —脳卒中患者の経管栄養も含めて—

福 生 吉 裕

日本医科大学第二内科 (〒102 東京都千代田区飯田橋 3-5-5)

Tubal Alimentation and Lipid Metabolism
Including the Procedure of Alimentation on Patients with
Cerebrovascular Disorders

Yoshihiro FUKUO

2nd Dept of Int. Med., Nippon Medical School

(3-5-5, Iidabashi, Chiyoda-ku, Tokyo, 〒102)

In today's Japan, there are approximately 200 thousand patients with post-apoplexy were treated under the tubal alimentation. However there are few suitable tubal alimentation which could be rectify to prevent the recurrence of stroke by decreasing several risk factors. Form these points, major controllable risk factors (lipoprotein metabolism, fatty acid contents and platelet aggregation activity) of several tubal alimentations were thoroughly discussed.

はじめに

臨床栄養学が新しい医療分野として飛躍的に進歩を遂げたのは、静脈の高カロリー栄養 (parenteral hyper-alimentation) と経腸の高カロリー栄養 (enteral hyper-alimentation) の開発によるところが大きい。その安全性と効果が注目を浴びている経管栄養剤について長期使用時における生体脂質への影響について述べる。まずこの経管栄養法はアポロ計画が行われた 1970 年に、宇宙食〔低残渣(渣)食〕として一躍注目を浴びた。それまでも、Greenstein¹⁾ ら (1957 年) により既に chemically defined diet (化学的既成食) として開発が進められていたものである。これらの特色は今までの経管栄養であれば下痢などの副作用のためせいぜい 1,500 kcal 程度しか投与できなかったのに対して、持続的に 2,000 ~ 3,000 kcal を投与できる所にある。この高カロリーの投与法は、外科領域において、術後の縫合不全による合併症や、低栄養状態にあるがん(癌)患者の手術成績に著しい改善を認めたのである。この高カロリーが投与できる事で著しく治療法自体も改革され、臨床栄養として新しく独立された分野に成長をしたのである。

さてこの様にひろい分野で進歩を遂げた経管栄養であるが、病態別としてみた場合若干の問題点もあり、また栄養食品のカテゴリーから抜け出せない分野も多く今後

の更なる改良が望まれる分野でもある。今回、長期経管栄養と生体脂質代謝について述べると共に、脳血管障害患者に対する長期経管栄養法の問題点についても、若干の自験例を踏まえ検討を加えてみる事とする。

1) 経管栄養の種類と組成

当初、経管栄養剤は消化機能低下状態に陥って強制的な栄養管理を必要とする患者に投与することを目的に作られた。よってその対象となる疾患は、これまで外科手術前後における補助栄養管理としての意味合いが強かったように思われる。この様な条件下で作られた経管栄養剤として、その形態は大きく分けて、3つに分けられる。すなわち a) 自然食品流動食、b) 半消化態栄養剤、c) 成分栄養剤である。

これらについて初めに概説をする。

a) 自然食品流動食

一般に各病院栄養課で独自に作られている経管栄養剤であり、普通流動食、ミキサー食、濃厚流動食に分かれている。これらの素材は、牛乳、卵黄、果汁、重湯などがその主成分である。カロリーの補給はせいぜい 1,200 kcal までであり、高カロリーの補充は望めない。ミキサー食は、三分かゆ(粥)、五分粥、七分粥、全粥をミキサーで流動食にしたものである。1,800 kcal/d 当たりまで投与できるが、繊維質が多く含まれるため、チューブの目詰まりを生じやすい。濃厚流動食は、1 kcal/mL

以上の栄養素を含むことができる。主にチューブで行われる場合が多く、しかし速度の調節が難しく、ために、早過ぎると悪心、おう(嘔)吐、腹部膨満、下痢などが生じやすい欠点がある。遅いと目詰まりを生じやすい。

b) 半消化態栄養剤

低残渣食とも言われ、これまでの天然流動食よりも消化しやすいように人工的に処理を加えた栄養剤である。現在市販のものが十数種開発されており、その成分は幾分相違がある。最初のものは昭和27年ころ、木村ら²⁾により開発がなされた。窒素源が、タンパク質である所が特徴である。このほかに、糖分、脂肪、電解質、微量元素、ビタミンが調節されて含まれている。カロリーは2,000 kcal ぐらいまであげられ、長期経管栄養剤としての条件をそなえる一方、タンパク質、脂肪は最終段階まで分解されずに残っている。このものは普通食に近い栄養効果が得られるので、食道癌のような上部消化管に通過障害を生じた疾患には適している。一方、消化吸収能の低下した疾患には困難で、下痢なども生じやすい欠点がある。また水溶性であるが、細いチューブ(内径1 mm)は目詰まりを起こす。高カロリー栄養を行うには下痢の発生のため比較的困難であり経腸の高カロリー栄養を必要とする疾患〔縫合不全、消化管外ろう(瘻)〕に

は不向きであろう。

現在市販の半消化態栄養剤としては、クリニミール、ハイネックス R (SF)、ニューメディエフ、ベスビオンなどが知られている。

c) 成分栄養剤

構成の特色はアミノ酸が主体であり、ブドウ糖、各種ビタミン、ミネラルよりなり、各種栄養の基本的な、しかも化学的に明確な成分より成り立っている。消化酵素を必要とせず、最終段階まで分解される栄養剤である。chemically defined diet とも言われ、また宇宙食として低残渣食に用いられた事、経腸の高カロリー栄養(4,000 kcal)が可能な点、消化機能障害の患者にも使用ができる事より外科治療で注目を浴びた栄養剤である。しかも摂取量の調整が正確にでき同一組成の食事を作ることが可能なため、また排便量、排便回数が少なくてすむ事より、オムツを使用する脳卒中患者の管理に広く使われ出されている。

我が国で開発された成分栄養剤にエレンタール(ED)がある。表-1に現在市販されているおもな経管食の組成を示す。それぞれの組成、カロリー、脂肪量も違うため、長期にわたって使用する場合は疾患に適した経管剤を選ぶ必要がある。

表-1 各種経管半消化態栄養剤及び成分栄養剤の組成(100 g 当たり)

形 態	半 消 化 態 栄 養 剤				成 分 栄 養 剤	
名 称	ニュー メディエフ	ハイネックス R	サスタジェン	ベスビオン	エレンタール	ポリトニック
販 売 元	森 下 製 薬	大 塚 製 薬	ブリストル マイヤーズ	藤 沢 薬 品	森 下 製 薬	大 五 栄 養
タンパク質 (g)	17.2 (大豆)	11 ミルク カゼイン	23.5 ミルク カゼイン	20	17.6 アミノ酸	22.2 アミノ酸
(ペプチド)						オリゴ ペプチド
添加アミノ酸 (g)	0.32	(-)	メチオニン シスチン トリプトファン			(ミルクカゼ イン消化物)
糖 (g)	58.3 デキストリン	70.1 デキストリン	66.5 マルトース グルコース	59.2 デキストリン グルコース ガラクトース	79.4 デキストリン	73.5 マルトース デキストリン
乳 糖	(-)	(-)	22(+)	(+)	(-)	(-)
脂 肪 (g)	17.2 大豆油	9.3 米ぬか油	3.5	15 (MCT)	0.63 大豆油	(-)
カ ロ リ ー (kcal)	460	420	390	452	375	375
ミ リ 浸 透 圧/L	400	430	764	500	760	1,032
濃 度 (%)	22.2	23.8	25.6	21	26	26.7
pH	7.0	6.6	?	6.85	6.5	5.73
纖 維	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

2) 経管栄養剤における脂肪の吸収と代謝経路

成分栄養剤を除いた流動食中の脂肪は、大部分中性脂肪の形で存在しており、それを構成する脂肪酸は炭素原子数が14個以上の長鎖脂肪酸(C_{14-18})の形である(図-1 a)。摂取された脂肪はそのままでは吸収されず、胆汁酸によるミセル形成が必要である。このミセルにすい(胰)リパーゼが作用することで、長鎖脂肪酸のトリアシルグリセリンは1 molの β -モノアシルグリセリン(MG)と2 molの脂肪酸、または3 molの脂肪酸とグリセリンに分解され、小腸粘膜より吸収される。細胞内に入ったMGと2 molの脂肪酸は小胞体上部の胞体膜を通り内こう(腔)に達すると、小胞体膜に存在するTG合成酵素により再びTGに合成されて、コレステロール、アポタンパク(apo B 48, apo A-I, apo A-IV)、リン脂質とキロミクロンを形成し、リンパ管、胸管を経て、全身循環に入る。そこではリポタンパクと結合しvery low density lipoprotein (VLDL)の形で存在している。また中鎖脂肪酸(C_6-10)は、胰リパーゼが存在しなくても小腸粘膜内のリパーゼで分解を受けそのま

ま容易に吸収され、再エステル化を受けることなく遊離脂肪酸の形で、腸粘膜内を移動し、直接門脈から吸収され肝にいたる。(図-1 b)に、中鎖脂肪酸の消化吸收経路を示した。この中鎖脂肪酸を脂肪の56%成分として取り入れた経管栄養剤にベスビオン(BV)がある。胃内でのエマルジョン形成が容易なためとリパーゼによる消化が容易なため、また胆汁酸によるミセル形成不要なため、胃切除後症候群、慢性脾疾患、胆のう(嚢)症吸収不良症候群には適している。各種半消化態経管栄養剤の脂肪構成は表-1に示してある。それぞれ相違があるため長期にわたって使用する場合はその特徴を知っておく必要がある。

3) 長期経管栄養と必須脂肪酸

自然食品流動食が使用されている間は特に問題が起らないが、長期に渡りIVHや成分栄養剤が使用される場合は必須脂肪酸の問題は重要である。この必須脂肪酸の重要性は1930年にBurr夫妻³⁾が無脂肪食をラットに与えた実験により明らかにされたものである。欠乏により多彩な症状〔成長の延長、皮膚炎、じん(腎)障害〕が生じる事が認められた。このことより、体内では合成されない脂肪酸があることが証明され、主にリノール酸の欠乏に因るとして、これを必須脂肪酸と呼ぶことになった。このリノール酸の一日の必要量は約7.5 gあるいは、総カロリー⁴⁾の4%は摂取が必要とされている⁴⁾。臨床面において、実際無脂肪IVH、や経管栄養のみであると、リノール酸は3日目には1/3、10日目には1/6に減少することが報告されている⁵⁾。このリノール酸はn-6系であるため、アラキドン酸へとchain elongationを受けて変換されていく(図-2)。

アラキドン酸は血小板凝集能こう(亢)進作用を持つトロンボキサン A_2 の母体でもあるが、リノール酸が欠乏状態であると、アラキドン酸の代わりに、イコサトリエン酸($C_{20:3, n-9}$)を生産するようになる⁵⁾(図-3)。これはリノール酸の量が少なくなると、酵素系が代わりに生体内で合成されるオレイン酸($C_{18:1, n-9}$)に作用しイコ

図-1 脂肪の吸収

図-2 高度不飽和脂肪酸とその体内代謝過程

図-3 健康人における必須脂肪酸欠乏の出現速度
(経口栄養及び静脈栄養)

サトリエン酸を産生するからである。このイコサトリエン酸が上昇するとアラキドン酸よりもより強く細胞障害性に作用することになる。臨床的にはまず血小板凝集能抑制作用を生じ⁶⁾、未熟児において出血傾向を生じやすい⁷⁾。また肺では、surfactantの成分であるホスファチジルコリンに障害をもたらし、ショック肺に陥らせやすくなる⁸⁾。またプロスタグランジン系に障害を及ぼす。さらに乳児においては必須脂肪酸欠乏は脳の発育に多大の影響を与えることが報告されている⁹⁾。この様に必須脂肪酸は色々な臓器において重要な役割を担っていると言える。また必須脂肪酸欠乏状況はカロリーと密接な関係を有し、低カロリー状態であると生じにくく、逆に高カロリー状態では必須脂肪酸欠乏状態が引き起こされやすい¹⁰⁾。この事はカロリー不足であると貯蔵脂肪中のトリアシルグリセリンから、組織内リパーゼにより脂肪酸が遊離動員され、肝臓で利用されるのに対して高カロリーが投与されると、糖質過剰のため高インスリン血症となり脂肪組織よりリノール酸の動員がスムーズに行かなくなり、リノール酸の低下が生じるとされている。

この必須脂肪酸欠乏状態の改善には、リノール酸の補充を行えば良いのであるが、その目安は、総カロリーの

2.5~4% とされている。長期経管栄養剤の投与に当たって注意しなければならない所であるが、現在市販の半消化態栄養剤であればまず欠乏状態は起こらない。成分栄養剤(エレンタル)の場合は、脂肪成分が0.6 g/100 g と低いいため必須脂肪酸欠乏状態に注意しなければならない。その対策として10% 経静脈的脂肪製剤の併用が推奨されている。

4) 各種経管栄養剤の脂質代謝への影響

a) 動物実験における経管栄養剤の検討

各種経管栄養剤の代謝についてこれまで行われた動物実験による検討から見ていくことにする。

浜野¹¹⁾はラットを用いて、SF(ハイネックス R)とED(エレンタル)を2週間投与し肝臓内の脂肪酸組成について検討を行っている。これによると、肝臓内TG量は、SF、ED両群でも普通食群に比べ高値を示したが、その増加率は、1.5%の低脂肪食であるEDの方が、脂肪を24.4%含むSFより高かった(表-2)。この実験から認められるように、生体の貯蔵脂肪(deposit fat)は低脂肪の方が、高脂肪投与より増加する。このことは、炭水化物、タンパク質から脂肪への転換が行われている事で、Acetyl CoA への degradation が低脂肪食の場合、他の栄養素から優先的に行われることを示唆している。また脂肪酸組成にも変化が見られ、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸など増加が見られるのに対し、リノール酸の減少が見られている。肝グリコーゲン量は、EDでは極端に低下を示している。これは肝における脂質代謝の変化のために肝のグリコーゲン産生に抑制が生じたものと考えられる。

なおEDに10%及び20%の脂肪を補うと肝グリコーゲン量の増加が見られ、肝TG量の上昇が抑制され逆に減少が生じることが認められた。

肝臓内での内因性脂肪合成はフィードバック機構で調整されているため、消化管のintactな生体の場合、極端な低脂肪食が投与されるとlipogenesisが亢進される。一般のヒトの場合総熱量の20~25%を脂肪で取ればこれらの代謝変化を来さないので、低脂肪食を長期に取る場合はその適応を考えるべきであろう。逆に消化器系を安静にさせなければならない肺炎や、腸瘻の場合

表-2 ラットにおけるハイネックス R 及びエレンタル投与後の筋室素、肝トリアシルグリセリン、肝グリコーゲンの変化(mg/g)¹¹⁾

	対 照 (普通食)	ハイ ネックス R SF 1003	エレンタル (ED-AC)		
			脂肪無添加	脂肪 10%	脂肪 20%
筋 室 素	27.4±4.7	27.5±4.5	25.9±4.7	20.4±1.7	20.0±0.8
肝トリアシル グリセリン	3.5±2.3	19.5±13.9	43.9±32.3	6.7±3.0	3.6±1.0
肝グリコーゲン	18.6±15.5	23.2±19.9	9.1±7.4	37.0±23.2	32.3±4.1

は低脂肪の適応となる。

b) 臨床例による検討

投与された生体側の条件にもよるが、これまで報告された臨床例による経管栄養剤の血中脂質代謝に及ぼす影響については、以下のようにまとめる事ができよう。

1) 生体脂質にほとんど影響を与えないもの。

ベスビオン (ただし T-cho), クリニミール

2) 血中脂質を下げるもの。

エレンタル (ただし T-cho)

3) 血中脂質を上昇させるもの。

ハイネックス R, ベスビオン (ただし T-G), ニューメディエフ, エレンタル (ただし T-G)

エレンタルは肺炎、かいよう(潰瘍)性大腸炎、Crohn 病、腸痙などの消化管の安静が必要な疾患に用いられる事をその目的にして作られているため、消化酵素の胰リパーゼ、と胆汁酸の分泌を抑制させるために長鎖脂肪酸を極端に制限している。エレンタル 80 g 中の脂肪は大豆油にして 0.53 g しか含まれていないため、2,000 kcal が投与されたとしてもリノール酸にして約 1.8 g/d の摂取しかない。一日の必要摂取量が 7.5 g なので長期にわたれば欠乏状態が生じる。消化管手術後にエレンタル 1,500 kcal を投与し 10 日目、20 日目に血中脂肪酸を検討した谷村らの報告¹⁰⁾によれば、脂肪乳剤を静脈的に補充してないと、投与 10 日目にしてリノール酸は 1/2 に減少し、C_{20:3, n-9} (イコサトリエン酸), C_{16:1} (パルミトオレイン酸), C_{18:1} (オレイン酸) の上昇が見られたとしている。20% 脂肪乳剤を投与された群はその様な反応は見られなかったとしている。このような報告より、エレンタルの単独投与では、リノール酸の欠乏状態が生じる恐れがあるため、この予防として、脂肪酸の静脈投与が必要となる。この適用量は 10% 大豆製剤にして、一日 150 mL 程度とされる。大豆油には 50% のリノール酸が含まれているため、150 mL であると 7.5 g のリノール酸が供給され、必要量を充たすことになる。この脂肪乳剤として現在使用されているのにイントラリピッド、イントラファット、イントラリボスなどがある。

5) 脳卒中と長期経管栄養

近年、寝たきり脳卒中患者が急速に長期経管栄養の対象にあげられてきており、在宅寝たきり患者への経管栄養の対策が求められてきている。現在寝たきり脳卒中患者は、全国で 60 万人、その内経管栄養を必要とする患者は約 20 万人強いる(昭和 61 年国民生活基礎調査、厚生省)と見られ、この数はこれからも増える可能性は多大にあり、その需要は増加してきている。しかもその経管栄養使用機関は、数か月から数年に及ぶ場合が多く、半永久的でもあるため、長期経管栄養剤の脳血管障害患

者に対する影響については、再発予防の面からも重要な関心事となってきた。この章では、脳卒中者における長期経管栄養の脂質代謝、ことに脂肪酸への影響について検討を加えてみる。さらに脳卒中患者を対象とした理想的経管栄養に付いて我々の研究の一端を述べる。

a) 経管栄養剤より見た脳卒中という病態。

再発頻度は 2 年間に 20% 前後と報告されており¹²⁾、少なくはない。そのタイプ別で見ると再発が脳出血であるのは漸減傾向を示しているが脳こうそく(梗塞)は逆に増加傾向にある¹³⁾。このことは脳出血タイプの再発におけるリスクファクターである血圧の管理は広く認識されその成果が出てきたものと考えられるが、しかし脳梗塞タイプの再発が依然低下しないのはその予防に関しての対応が充分になされていないものと考えられる。塩分摂取の制限については既実践されていて、再発のタイプが圧倒的に出血よりも梗塞が多くなっている事からもうかがえる。すなわち脳卒中者用の経管栄養剤として今後必要なのは梗塞性再発をいかに抑えるかにあると言っても過言ではない。

b) 脳卒中再発のリスクファクターとしての脂質と脂肪酸

著者らは一たん脳梗塞を生じた患者 184 名において再発のリスクファクターについて血中脂質代謝面より 2 年間の検討を行った結果、脳卒中発症後 HDL コレステロールが低下することが新たな再発を誘導するファクターになることを報告した^{14,15)}(図-4)。再発予防の栄養管理の目安として、この HDL コレステロールを低下させないことは必要なことの条件に成りうると考えられる。

図-4 HDL 低下群で再発が多いことを示している
脳卒中再発群における Retrospective な検討
(初発後 2 か月目での脂質変化)

次に脂肪酸に関して述べる。 $n-3$ の EPA は血小板凝集能抑制効果を示すと同時に脂質低下作用も有し、その多量摂取者における心筋梗塞、脳卒中の発生率はコントロール群に比べ有意に少ない。これらの $n-3$ 系 EPA は $n-6$ 系アラキドン酸由来のトロンボキサン A_2 の合成を抑制すること、脂質代謝に関しては Cho, TG の低下作用を有することより動脈硬化抑制作用を示すことなど、間接的に脳卒中の予防作用を発揮するとされている。脳梗塞を穿通枝梗塞と皮質枝梗塞に分けてその脂肪酸組成を見た成績では、パルミチン酸が高く、リノール酸が低い傾向がどちらも出ている¹⁶⁾。このことは赤血球の膜の構成成分に変化をもたらす流動性に影響を与える。すなわち、リノール酸が低下し、パルミチン酸が上昇すると赤血球変形能が低下すると考えられている。また血小板凝集能と脂肪酸組成を検討した成績では、リノール酸とパルミチン酸はどちらも血小板凝集能には影響を及ぼしていない成績も出ている¹⁷⁾。一方血小板凝集能亢進例では、アラキドン酸含有量が低く、逆に EPA 含量が高い結果であった。この事は一見矛盾する結果であるが、脳卒中発生後という環境である事を考慮し、検討を加えなければならない事柄であろう。すなわち脳卒中発生後という環境では血中脂肪酸の血小板凝集能への反応性が低下していることを示唆している。これらの検討より経管栄養剤の含有脂肪酸組成も今後重要な意味を持つものと示唆される。

さてこれまで市販の経管食 (N-MF, ED-AC) で、寝たきり脳卒中患者での血中脂質、脂肪酸、凝固線溶系への影響を調べた。その結果、院内流動食と、N-MF は T-cho, β -lipo の上昇を認め、ED-AC は著しい HDL-cho の低下を認めた^{18), 19)} (図-5)。いずれも A, I には改善をもたらさず長期に渡って経管栄養を行うことは動脈硬化の進展を助長する可能性が示唆された。脂肪酸においては、長期経管栄養者では、EPA, DHA, リノレン酸に著明な低値を認めた。血液凝固系では、長期経管栄養者はフィブリノーゲンが高く、AT-III, PLG, Protein C 抗原量は有意の低値を示した。これらの事は、現在の市販の経管栄養では血液脂質及び血液凝固系より動脈硬化促進的に作用されることが推測される。

c) 脳卒中患者のための経管栄養剤とは

図-5 各種経管栄養剤の脂質代謝に及ぼす影響

これらの検討より経管栄養剤についてみると、そのポイントは、いかに血小板凝集能抑制と、HDL-cho の上昇を図るかにあると思われる。以下に脳卒中再発予防のための理想的経管栄養剤の条件を記した。

- ① 体液 (タンパク質, 電解質, 微量元素, ビタミン類, 血糖) のアンバランスを来さないもの。
- ② 下痢, 嘔吐の少ないもの
- ③ 易消化性, 易吸収性のもの
- ④ 経済的に安価
- ⑤ 血液凝固能の亢進を来さないもの
- ⑥ HD コレステロールの低下を来さないもの

d) 試作経管栄養剤の検討

我々はこれらの指標を基に新たに経管栄養剤を調製してその効果についてこれまで検討を加えたのでここではその要旨を述べる。

(1) PUFA リッチ経管栄養剤の場合¹⁵⁾

食事から摂取する高度不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸の比の変化が血中コレステロール値や血液凝固因子に影響を与えることが古くから知られている。Keys, Hegsted らは血清コレステロールの上昇率を高度不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸との摂取量比 (P/S) から割り出せることを計算式で示し、スウェーデンの Vessby らは高脂血症

表-3 高度不飽和脂肪酸リッチ (P/S 2.0) 食の血中脂質に与える影響
(6か月間経管栄養患者での検討結果)

リポタンパク質 P/S 比	総コレステロール (mg/dL)	トリアシルグリセリン (mg/dL)	β -リポタンパク質 (mg/dL)	HDL-コレステロール (mg/dL)	動脈硬化指数 (AI)
0.2 (n=11)	226 $\pm$ 43	111 $\pm$ 40	367 $\pm$ 119	41 $\pm$ 6	4.39 $\pm$ 0.4
2.0 (n=11)	189 $\pm$ 65*	94 $\pm$ 37 ^{ns}	329 $\pm$ 98 ^{ns}	47 $\pm$ 11.3**	3.2 $\pm$ 0.3***

注) Paired t-test. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, ns=no significant.

患者の食事内容を P/S 比を 0.2 から 2.0 に変化させると LDL コレステロール値が 10% 前後低下することを報告している。我々も経管栄養食において P/S 比を 1.7 ~ 2.0 と高度不飽和脂肪酸 rich になるように経管栄養剤を調節し、また PFC (タンパク質、脂肪、糖) 比はそれぞれ 21%, 25%, 54% となるように作成した。この組成でもって 6 か月間、寝たきり脳卒中患者に投与を行い、血中脂質代謝、血小板凝集能への影響を検討した。(表-3)のごとく T-cho, β -Lipo, T-G は 10% から 15% へと改善し、HDL-cho は 6 mg/dL の上昇を認めた。動脈硬化指数も有意に低下が見られ、少なくとも脂質代謝面においては動脈硬化抑制的に作用していると考えられる。さらに血小板凝集能に対しても 71% から 27% へと有意の低下が見られた。しかし出血時間、凝固系には影響をもたらさなかった。さらに血液一般、血液生化学に対しては著変を認めず、消化器症状に関しては、嘔吐は無しであり、下痢、便秘の率も変わりは無かった。寝たきり脳卒中患者の再発予防のための経管栄養剤としてまずは高度不飽和脂肪酸 rich (1.7~2.0) の組成に保つことは必要な事と考えている。

(2) 大豆タンパク質の有効性²⁰⁾

次に同疾患の 22 名を対象に P/S 比は 1.7 に固定しておき、大豆タンパク質 rich とカゼイン rich の経管食を作成し 6 か月間投与し、脂質代謝に及ぼす効果について検討を行った。大豆タンパク質投与群はカゼイン投与群に比べ Ht, Hb の改善傾向が認められた。有意の差はではなかったが総タンパク、アルブミンの上昇も認められた。また HDL-cho 値は上昇し、アポ A I は 100 mg/dL より 137 mg/dL へと上昇し動脈硬化指数も 4.1 より 2.7 へ有意の低下を示した(図-6)。他に重く(悪)な副作用はなく、下痢、便秘の腹部症状も対照とくらべ差はなかった。脳卒中者においても、経管栄養として P/S 比を 1.7 に保ち大豆タンパクを加えることは脂質代謝の改善効果が認められた。動脈硬化を基盤とした脳梗塞患者の再発予防として栄養学的アプローチの可能性が今後期待される。

(3) EPA 魚油の効果²¹⁾

図-6 大豆タンパク及びカゼイン rich 経管食投与による動脈硬化指数の変化

血小板凝集能 ● : AM-1(EPA rich 経管食) ○ : 市販経管食

図-7 EPA rich 経管食 (AM-1) の脳梗塞患者の血小板凝集能への効果

イコサペンタエン酸 (EPA) は、アラキドン酸からのトロンボキサン (TxA_2) 合成を阻害し、一方プロスタサイクリン (PGI_3) を形成する。この PGI_3 に血小板凝集能抑制作用があるとされる。従って、動脈硬化の進展予防に対しては有効と考えられている。これまでの脳血管障害患者における市販の長期経管栄養法による血中脂肪酸分析の結果 $n=3$ 系の著しい低下を来すことによる反省と、EPA の血小板凝集能、血中脂質代謝へ及ぼす影響についての報告により、脳卒中の再発予防に対して、血中脂肪酸 EPA 濃度の上昇は有効と考えられた。そこでさらに、これまで二度に渡り EPA rich な経管栄養剤を作成し、脳梗塞患者を対象にその安全性と効果を検討した。EPA リッチ経管栄養剤を一般の市販の経管栄養剤との比較を検討した結果を示す。EPA は 2 g/d 追加した。3 か月後には、動脈硬化指数は 3 か月で 4.46 ± 2.60 より 3.99 ± 1.86 に低下した。過酸化脂質の問題が残るが、LPO 法では両群に有意の差は見られなかった。血小板凝集能では特に Collagen 凝集能が抑制され、ADP でも凝集抑制傾向が見られた。EPA はその血小板凝集作用ばかりでなく血清脂質代謝にも改善傾向を示すため、脳梗塞者の再発予防の経管栄養剤としては効果が期待される(図-7)。

おわりに

現在用いられている経管栄養剤の問題点と、我々の試作した経管栄養剤の利点と改善点を中心に生体脂質(血中脂質代謝、血中脂肪酸代謝)に及ぼす影響について述

べた。臨床栄養の分野は外科領域において急激な進歩をとげているが、まだ総て疾患別に対応されているとはいえない状況である。特に寝たきり脳卒中患者への需要は増すと考えられているが、残念ながら適切な経管栄養剤はまだまだほとんど無いと言えよう。今後再発予防ばかりでなく痴ほう(呆)防止の経管栄養剤への試みなど更に多くの病態別にあった経管栄養剤の開発が期待される。

文 献

- 1) J.P. Greenstein *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.*, **72**, 396 (1957)
- 2) 木村信良, 医療, **6** (2), 41 (1952)
- 3) G.O. Burr, M.M. Burr, *J. Biol. Chem.*, **86**, 587 (1930)
- 4) Committee on Nutrition, *Am. Acad. Pediatrics, Pediatrics*, **57**, 278 (1976)
- 5) J.D. Wene *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **56**, 127 (1975)
- 6) M.J. Silver, J.B. Smith, C.M. Ingberman *et al.*, *Prostaglandins*, **4**, 863 (1975)
- 7) M.A. Valdes-Depena, J.B. Arey, *J. Pediatr.*, **77**, 366 (1970)
- 8) R. Tabata, *Arch. Jpn. Chir.*, **48**, 571 (1979)
- 9) Z. Freidmann, *Am. J. Dis. Child*, **134**, 397 (1980)
- 10) 谷村 弘, 佐藤友信, 日笠頼則, 外科治療, **44**, 4, 413 (1981)
- 11) 浜野武史, 大柳治正, 光野孝雄, 日本静脈経腸栄養研究会誌, **1**, 14 (1986)
- 12) 輪田順一, 上田一雄ら, 脳卒中, **15** (2), 124 (1983)
- 13) 神田 直, 厚生省循環器病依託研究 59-公 3, 301 (1986)
- 14) 福生吉裕, 永島幹夫ら, 臨床成人病, **14** (8), 128 (1984)
- 15) 赫 彰郎, 福生吉裕, *Pharma Medica*, **5** (4) 48, (1987)
- 16) 宮原忠夫ら, 動脈硬化, **12**, 795 (1984)
- 17) 都島基夫ら, 血液と脈管, **15**, 281 (1984)
- 18) 福生吉裕, 小林陽二ら, 日本静脈経腸栄養研究会誌, **1**, 128 (1986)
- 19) 小林陽二, 福生吉裕ら, *JJPEN*, **7** (5), 851 (1986)
- 20) 福生吉裕, 小林陽二ら, 日本静脈経腸栄養研究会誌, **4**, 238 (1989)
- 21) S. Takagi, Y. Fukuo *et al.*, *Proceeding of Atherosclerosis*, in press. (1991)