

Critical Care における体液・栄養管理

重症患者における脂肪乳剤投与の意義と問題点

三重大学医学部第二外科

入 山 圭 二

重症患者の栄養管理において脂肪乳剤を投与することの意義と問題点に関しては、脂肪乳剤が臨床に導入されて以来今日まで、議論の尽きない分野であった。研究成果が微妙に異なっている原因を、多数の論文と我々の行ってきた研究成果を含めてreviewしてみると、次のように要約できそうである。すなわち、(1) 代謝における利用という言葉の概念が様々であること、(2) 重症患者において体内に貯蔵されている脂肪はどのように代謝されるかの理解が不十分であること、(3) 脂肪乳剤中の脂肪粒子にはブドウ糖やアミノ酸と異なり簡単な単位物質ではないという特殊性があること、(4) 研究の対象となるヒトあるいは実験動物の重症度が一定していないこと、(5) 投与した脂肪の量や投与速度が様々であること、(6) 現在ひろく世界で利用されている長鎖脂肪酸脂肪乳剤には n-6 系脂肪酸のリノール酸の含有量が多すぎること、などである。以下にこれらの問題点をふまえ、重症患者に対する脂肪乳剤投与の意義と問題点を解説してみたい。

1. 栄養基質代謝における利用とは

侵襲下に投与した脂肪乳剤は利用されるか？という課題に対して、ある研究者は利用が抑制されると報告し¹⁾、ある報告では利用度は重症度とともに低下するとし²⁾、さらには脂肪の利用は同時に投与される糖質の量に反比例するとの報告もある³⁾。ところがこれらの報告は全て脂肪の利用を酸化的利用、すなわちATP生成としてとらえている。しかし脂肪酸の利用とは β 酸化（一部はケトン体生成）=ATP生成だけを表すものではない。脂肪酸が内因性脂肪に再合成され、貯蔵される形に変化しても、エイコサノイドなどの生理活性物

質に変化しても、膜構成脂肪酸に移行しても、全て何らかの形で利用されたといえる。健康なヒトにおける利用の振り分けは生体の要求に応じて実に巧妙に調節されているが、侵襲下においてはホルモン、サイトカインあるいは同時に投与される他の栄養基質などの影響により目的とした方向に向かわないことがある。侵襲下でのエネルギー基質投与の主な目的は、酸化的利用=ATP生成であることはいうまでもない。重症患者において脂肪乳剤を効率よく酸化的利用させるためにはどのような注意点が不可欠について以下に述べる。

2. 侵襲下における体内貯蔵脂肪の動態

生体がエネルギーを必要とするときには、エピネフリンによって刺激されたホルモン感受性リパーゼにより脂肪分解が起こり、血中の遊離脂肪酸(FFA)が増加し、このFFAをエネルギー生成の燃料とする機構が備わっている⁴⁾。このホルモン感受性リパーゼ活性はインスリンによって抑制されエピネフリンによって増強され、とくに絶食状態では抑制・増強作用が顕著であることが知られている⁵⁾。これらの事実より、脂肪乳剤の粒子を効率よくFFAに加水分解することができれば、内因性のFFAと同じように代謝させ得るはずである。

3. 重症患者における脂肪粒子の加水分解

静脈栄養の基本的概念は、三大栄養素をブドウ糖やアミノ酸のような簡単な単位物質として投与することにある。ただし脂肪に関しては簡単な単位物質であるFFAとして投与することはその毒性のためできない。よって脂肪はトリグリセライド(TG)分子を芯として、これを両親媒性のリン脂質膜が取り囲んだ脂肪球として血中に投与され

る。いわゆる人工脂肪粒子である。人工脂肪粒子はそのままの形では決して代謝されることはなく、血中において脂肪粒子が分解し、さらにTGがリポ蛋白リパーゼ (LPL) によってFFAに加水分解されることが必須である。この加水分解過程に重症患者ではどのような変化が起きているのであろうか。ヒトあるいは動物において人工脂肪粒子の加水分解速度をみる方法としては、TGの血中消失率や後に述べるトリグリセライド・クランプ法がある。脂肪乳剤投与後、TGの血中消失過程において血中FFAの増加がみられることより (postinjection FFA)、われわれは投与され人工脂肪粒子の大部分は血中で加水分解されるものと考えている⁶⁾。このTG血中消失率に影響をおよぼすと考えられる因子は、血行動態、LPL活性、組織微小循環、細胞の酸化還元能ならびに炎症性サイトカインのLPL活性の抑制⁷⁾等があげられる。われわれは血中消失率と血行動態の関連を明らかにする目的で実験を行った。イヌの腹腔内を0~55°Cの乳酸加リンゲル液で還流することにより心係数を1~5L/min/M²の範囲で変動させることができる。このとき心係数と脂肪粒子の血中消失率の間に正の相関関係がみられた⁸⁾。このときLPL活性には変化がみられないので、血中消失率は血行動態によって左右されるものと判断できる。このような事実は熱傷患者⁹⁾や術後早期の患者¹⁰⁾¹¹⁾において確認されている。重症患者におけるLPL活性に関する研究については、Robin等¹²⁾は組織循環不全に陥るような重症患者ではその活性が抑制され、その結果脂肪の加水分解も障害されると報告している。われわれも乳酸/ビルビン酸比 (L/P比) を指標として酸化還元能をモニターしつつ脂肪の加水分解を検討したが、L/Pが20に達するようなredox stateが還元傾いた病態では加水分解は抑制されることを認めている⁶⁾。これらの研究より、脂肪粒子の加水分解が抑制されるのは、組織循環不全により細胞内代謝が還元傾いたかなり重篤な病態であると結論できる。言い換えれば血行動態がhyperdynamicな状態では加水分解はむしろ亢進し、遊離された脂肪酸は内因性由来のものと同様の代謝に導入され得る可能性が示唆さ

れる。ところが1977年に脂肪粒子の血中消失速度に関して、これを網内系機能評価に用いようとする報告がなされた。Kim等¹³⁾は、産褥熱の婦人から分離されたCorynebacterium parvum (C Parvum) をイヌに週2回、3週間注射し、注射前後の脂肪粒子の血中消失率を測定した。その結果注射後の消失率 (T/2) は注射前の値に比べ促進されることを見だし、その原因をC Parvumによって網内系が刺激されたことによるとした。この発表は、脂肪乳剤の血中消失率を網内系機能評価に利用する契機にはなったが、血中消失率を加水分解機能評価として重視する学者との間に混乱を招くことにもなった。Kim等の報告にはイヌの血行動態や redox stateなどの記載がないため断言はできないが、網内系機能がC Parvumによって刺激されたと考えるよりはむしろC Parvumによるhyperdynamic感染症が、血中消失率を亢進させた可能性は否定できない。

4. 重症患者における脂肪酸の酸化的利用

重症患者あるいは実験動物において、脂肪乳剤由来の脂肪酸が酸化的に利用されエネルギーを生成し、究極的には窒素節約能を発揮するかについては最も重要であり興味のあるところである。我々の検討では、イヌに作製した腹膜炎¹⁴⁾あるいはカテコラミン・ストレス下¹⁵⁾での脂肪の窒素節約能を確認している。同様に侵襲下での脂肪の酸化的利用を肯定する報告¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾がある一方、ラット腹膜炎での脂肪酸の酸化は対照群に比べ抑制されるとし¹⁾、その抑制の程度は腹膜炎の重症度と比例する報告もある²⁾¹⁹⁾。重症度の指標をいかにして客観化するかについては今後更に検討を加える必要があるが、L/P比が20を超える状態では基質の如何を問わずその酸化的利用は抑制される可能性が高い。さらにわれわれは重症患者にみられる高血糖下にブドウ糖とインスリンを併用すると、確かに血糖は低下するが、インスリンの強力な同化作用により投与されたブドウ糖は酸化的利用よりもむしろ脂質合成に傾くことを明らかにした²⁰⁾。これらの研究結果をふまえKleinberger²¹⁾は、脂肪乳剤の投与が適応とならない唯一の病態

はshock phaseであると明言するに至った。

5. 脂肪乳剤と網内系機能

脂肪乳剤が臨床使用されて以来、免疫担当細胞系への抑制作用が議論されてきた²²⁻²⁵⁾。われわれの検討では、ラットに非窒素熱源の25%を脂肪とした静脈栄養を行っても腸原性エンドトキシンの除去能にはブドウ糖単独群との間に差を認めず²⁶⁾、また培養クッパー細胞系を用いた*in vitro*での検討では、クッパー細胞の貪食能は感染によって活性化されるものの、非窒素熱源の25%を脂肪で与えた群と全てをぶどう糖で与えた群ではクッパー細胞貪食能にはpre-treatmentの影響はみられなかった²⁷⁾。これに対して非窒素熱源の50%以上を脂肪で与えるとエンドトキシン除去能は抑制されることも解ってきた²⁸⁾。古くは1976年にTovar等²⁹⁾も同様の報告をしている。最近では免疫担当細胞機能の抑制程度は、加水分解速度が速い中鎖脂肪酸脂肪乳剤の方が長鎖脂肪酸に比べて少ないという報告がみられる³⁰⁾³¹⁾。これらの事実を基に我々は次のような仮説をたてた。脂肪乳剤中の脂肪粒子は本来ヒトに対しては異物である。これらが異物として長期間血中に停滞すると免疫担当細胞系、とくにマクロファージに貪食されたり、あるいは肝細胞に直接取り込まれて細胞内加水分解を受ける。細胞内加水分解はエネルギー依存性代謝である故、負荷が過多になるとマクロファージや肝細胞本来の機能が抑制され、生体防御機構の抑制がみられるようになる。同じ外因性脂肪粒子であるカイロミクロンは生体防御機構を抑制しないことに着目し、両者の構成成分の差を検討し、それを基に人工脂肪粒子がカイロミクロンに似た構造に変化する機構を解明し、これらの研究成果の臨床応用、とくに重症患者に対するよりよい脂肪乳剤投与法開発への応用に研究を進めた。

6. 人工脂肪粒子のアポリポ蛋白結合機構とその臨床応用

カイロミクロンや肝臓由来の超低比重リポ蛋白といった脂肪粒子は、血中において脂肪を可溶化する役目と、さらには脂肪粒子の血管内代謝を調

節する役目を持つ蛋白を結合している。このように脂肪に結合してリポ蛋白を形成する蛋白成分をアポリポ蛋白と称する。アポリポ蛋白のうちとくに重要なものは加水分解を抑制するアポリポ蛋白C-II、C-IIIならびに脂肪の加水分解残基をレセプター依存性に肝細胞やマクロファージに結合するEである³²⁾。脂肪乳剤開発当初よりその血管内代謝はカイロミクロンに類似すると考えられてきたし、事実両者の血管内代謝様式は驚くほど近似している。人工脂肪粒子はアポリポ蛋白を結合していないので、そのままの形では決して代謝されることはなく、何らかの機構でアポリポ蛋白が結合すると考えた。その結果、人工脂肪粒子が血中に投与されると直ちに高比重リポ蛋白(HDL)から脂肪の血管内代謝にとって最低限必要であるアポリポ蛋白C-II、C-IIIおよびEが脂肪粒子に転送されることがわかった³³⁾。また人工脂肪粒子が加水分解されるとアポリポ蛋白C-IIとC-IIIは直ちにHDLに戻り、Eは加水分解残基に留まりこれをレセプター依存性に細胞内に取り込ませることも明らかとなった³⁴⁾³⁵⁾。これらアポリポ蛋白の転送は*in vitro*でもみられ³⁶⁾、さらには両親媒性の乳化剤を変えてもみられることにより³⁷⁾、アポリポ蛋白の親水基に対する親和性によるものと考えられる。この機構によりアポリポ蛋白を結合した人工脂肪粒子はその形態がカイロミクロンに類似したものに変化し、直ちに加水分解される。ただし、アポリポ蛋白の転送は脂肪乳剤の投与速度に関係なく無制限にみられるものではない。脂肪乳剤を様々な速度で投与すると、ある速度を超えると血中トリグリセライド値が上昇しはじめ、このことは人工脂肪粒子が加水分解されずに血中に停滞しはじめたことを意味する。この停滞している脂肪粒子には加水分解に必要なアポリポ蛋白の十分量が結合していない可能性が示唆される。すなわちHDLからのアポリポ蛋白の供給能力を超えた速度で投与されている可能性が考えられる³⁸⁾。このような加水分解されない人工脂肪粒子が異物として免疫担当細胞内で細胞内加水分解される可能性は高い。以上より、投与速度＝アポリポ蛋白転送能＝加水分解能を可能ならしめる至適投与速

度を求めることが、とくに重症患者では必要となる。我々の開発したトリグリセライド・クランプ手技を用いて求めた至適投与速度は、およそトリセライドにして0.1g/kg/hとなった³⁹⁾⁻⁴²⁾。この投与速度を守る限り免疫担当細胞の機能抑制は極めて少ないと考えられる。

7. n-6系脂肪酸の功罪

現在わが国において臨床使用可能な脂肪乳剤は大豆油を原料とした長鎖脂肪酸脂肪乳剤であり、n-6系脂肪酸であるリノール酸が構成脂肪酸の約50%以上をしめている。リノール酸は細胞膜やミトコンドリア膜の安定性を保つのに重要な役割を果たしている反面、elongaseとdesaturaseによりアラキドン酸となり、さらにアラキドン酸はlipoxygenaseとcyclooxygenase反応によりプロスタグランジン、トロンボキサンさらにはロイコトリエンといった eicosanoidsを生成する。Eicosanoidsは局所においては炎症反応を増強させたり、血管収縮増強、血小板凝集作用、免疫担当細胞機能抑制などを発揮する⁴³⁾⁴⁴⁾。これらリノール酸由来のeicosanoidsによる病態の変化を臨床的に確認するのは困難ではあるが、n-6系に代えn-3系の脂肪酸を増すことによりcell mediated immune responseが改善する実験結果もみられ⁴⁵⁾、重症患者におけるn-3系脂肪酸の臨床的意義をより明確にする研究の発展が期待される。

8. 重症患者に適した脂肪乳剤の将来展望

重症患者管理においては現有のLCTのみでは治療戦略的に不十分といえる時代にきている。ここに重症患者により効果的な脂肪乳剤、immuno-lipid emulsion開発の将来展望がある。必須条件としては、(1) エネルギー基質として有効なMCTを含むこと、(2) 必須脂肪酸としてはn-6系脂肪酸を減らしn-3系を増加させること、などである。現在わが国で開発中のLCT/MCT=1/1のうちLCTの組成を再構成することによって可能と考えられ、今後の研究の発展が期待される。

まとめ

重症患者における脂肪乳剤投与の意義と問題点について我々の研究を含めてreviewし、

1. 脂肪乳剤の加水分解は細胞の酸化還元能が還元傾向にある組織循環不全がない限り効率よく行われ、脂肪酸を放出する
2. 侵襲下ではホルモン感受性リパーゼにより内因性脂肪由来の脂肪酸が遊離し、有効な燃料となる
3. 組織循環不全がない限り、脂肪乳剤由来の脂肪酸は内因性脂肪酸と同様の代謝過程に導入できる
4. 細胞の酸化還元能が還元傾向にある組織循環不全があれば、基質の如何を問わず酸化利用は抑制される
5. 人工脂肪粒子がアポリポ蛋白を結合できる速度(0.1g.TG/kg/h)で投与すべきである
6. 高インスリン血症は脂肪酸やブドウ糖の酸化を抑制し、むしろ脂質合成に向かわせる
7. 重症患者用の脂肪乳剤として、強力なエネルギー基質となり得る(MCT含有)、細胞膜やミトコンドリア膜安定のためにn-6系脂肪酸を含むが、eicosanoids生成を回避するためその含有量を減らし、免疫担当細胞の機能を保つためにn-3系脂肪酸の量を増やした、いわゆるimmuno-lipid emulsionの開発が望まれるなどを中心に論じた。

文 献

- 1) Goodenough RD, Wolfe RP: Effect of total parenteral nutrition on free fatty acid metabolism in burned patients. JPEN 8: 357, 1984.
- 2) Chen WJ: Utilization of exogenous fat emulsion (Intralipid) in septic rats. JPEN 8: 14, 1983.
- 3) Robin AP, Nordenstrom J, Askanazi J, et al: Influence of parenteral carbohydrate on fat oxidation in surgical patients. Surgery 95: 608, 1984.
- 4) Riddell MC, Ryan WG, Schwartz TB: Human plasma free fatty acid concentration at rest and after norepinephrine infusion: effect of preceding physical activity. Metabolism 21: 1063, 1972.
- 5) Jensen MD, Haymond MW, Gerich JE, et al:

- Lipolysis during fasting: Decreased suppression by insulin and increased stimulation by epinephrine. *J Clin Invest* 79: 207, 1987.
- 6) Iriyama K, Mori H, Teranishi T, et al: Clearance rate of intravenously administered lipid emulsion in canine endotoxemia. *JPEN* 8: 440, 1984.
 - 7) Spitzer JJ, Bagry GL, Mezaros K, et al: Alterations in lipid and carbohydrate metabolism in sepsis. *JPEN* 12 (suppl to No. 6): 53S, 1988.
 - 8) Nishiwaki H, Iriyama K, Kusaka N, et al: Effects of hemodynamic changes induced by hyper- or hypothermia on intravenous lipid clearance rate and lipoprotein lipase activity in dogs. *Jpn J Surg* 13: 543, 1983.
 - 9) Wilmore DW, Moylan JA, Helmkamp GM, et al: Clinical evaluation of a 10% intravenous fat emulsion for parenteral nutrition in thermally injured patients. *Ann Surg* 178: 503, 1973.
 - 10) Lindh A, Lindholm M, Rossner S: Intralipid disappearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 14: 476, 1986.
 - 11) Iriyama K, Mori H, Teranishi T, et al: Clearance rate of intravenously administered lipid in postoperative patients. *Jpn J Surg* 13: 63, 1983.
 - 12) Robin AP, Askanazi J, Greenwood MRC, et al: Lipoprotein lipase activity in surgical patients: Influence of trauma and infection. *Surgery* 90: 401, 1981.
 - 13) Kim DK, Pfeifer J: Measurement of phagocytotic activity of reticuloendothelial system (RES) by Intralipid: Effect of C PARVM treatment. *Surg Forum* 28: 85, 1977.
 - 14) Iriyama K, Nishiwaki H, Kusaka N, et al: Nitrogen-sparing effect of lipid emulsion in septic dogs. *Jpn J Surg* 15: 321, 1985.
 - 15) Iriyama K, Teranishi T, Mori H, et al: Effects of exogenous catecholamines on glucose and fat metabolism and on triglycerides in the rat liver during total parenteral nutrition. *JPEN* 8: 412, 1984.
 - 16) Dahn MS, Kirkpatrick JR, Blasler R: Alterations in the metabolism of exogenous lipid associated with sepsis. *JPEN* 8: 169, 1984.
 - 17) Nordenstrom J, Carpentier YA, Askanazi J, et al: Free fatty acid mobilization and oxidation in trauma and infection. *Ann Surg* 198: 725, 1983.
 - 18) Holm SB, Hakansson I, Wretling A: Nitrogen-sparing effect of fat emulsion compared with glucose in the postoperative period. *Acta Chir Scand* 142: 423, 1976.
 - 19) Iriyama K, Kusaka N, Nishiwaki H, et al: Metabolism of non-protein energy-substrates in septic rats receiving parenteral nutrition. *Int Surg* 71: 5, 1986.
 - 20) Iriyama K, Kihata M, Asami H, et al: Inhibitory effects of exogenous insulin on oxidative utilization of glucose in septic rats. *Int Surg* 74: 81, 1989.
 - 21) Kleinberger G: New aspects of parenteral nutrition with fat emulsion in injured patients. *World J Surg* 10: 10, 1986.
 - 22) Nugent KM: Intralipid effect on reticuloendothelial function. *J Leukocyte Biol* 36: 123, 1984.
 - 23) Loo LS, Tang JP, Kohl S: Inhibition of cellular cytotoxicity for herpes simplex virus-infected cells in vitro and in vivo by Intralipid. *J Infect Dis* 146: 64, 1982.
 - 24) Fischer GW, Hunter KW, Wilson SR, et al: Diminished bacterial defences with Intralipid. *Lancet* 2: 819, 1980.
 - 25) Ota DM, Jessup JM, Bacock GF, et al: Immune function during intravenous administration of a soybean oil emulsion. *JPEN* 9: 23, 1985.
 - 26) Iriyama K, Nishiwaki H, Asami H, et al: Effects of total parenteral nutrition on the development of intestinal endotoxemia in rats: A comparison between glucose and lipid. *JPEN* 10: 413, 1986.
 - 27) Nishiwaki H, Iriyama K, Asami H, et al: Influences of an infusion of lipid emulsion on phagocytotic activity of cultured Kupffer's cells in septic rats. *JPEN* 10: 614, 1986.
 - 28) Hioki T, Teranishi T, Iriyama K: Inhibitory effects of an intravenous infusion of large doses of lipid emulsion on clearance of endotoxin in rats. *Mie*

- Med J 38: 43, 1988.
- 29) Tovar JA, Mahour GH, Miller SW, et al: Endotoxin clearance after Intralipid infusion. *J Pediatr Surg* 11: 23, 1976.
- 30) Sobrado J, Moldawer LL, Pomposelli JJ, et al: Lipid emulsions and reticuloendothelial system function in healthy and burned guinea pig. *Am J Clin Nutr* 42: 855, 1985.
- 31) Hamawy HJ, Moldawer LL, Georgiff M, et al: The effect of lipid emulsions on reticuloendothelial system function in the injured animal. *JEPN* 9: 559, 1985.
- 32) 入山圭二：アポリポ蛋白代謝。 *JPEN* 10: 109, 1988.
- 33) Iriyama K, Nishiwaki H, Terashima H, et al: Apolipoprotein C-II modifications associated with an infusion of artificial lipid particles. *JPEN* 12: 60, 1988.
- 34) Iriyama K, Nishiwaki H, Asami H, et al: Influences of surgical trauma on the rate of transfer of apolipoprotein CII between artificial lipid particles and plasma lipoproteins. *Surg Res Commn* 2: 89, 1987.
- 35) Tonouchi H, Iriyama K, Carpentier YA: Transfer of apolipoproteins between plasma lipoproteins and exogenous lipid particles after repeated bolus injections or during a continuous infusion of fat emulsion. *JPEN* 14: 381, 1990.
- 36) Asami H, Iriyama K: In vitro transfer of apolipoproteins from plasma lipoproteins to artificial lipid particles. *Nutrition* 6: 143, 1990.
- 37) Iriyama K, Tonouchi H, Suzuki H, et al: Linkages of apolipoproteins with emulsifiers of soybean oil: Non-ionic surfactant versus lecithin. *Surg Res Commn* 7: 53, 1990.
- 38) Iriyama K, Tonouchi H, Azuma T, et al: Capacity of high-density lipoproteins for donating apolipoproteins to fat particles in hypertriglyceridemia induced by fat infusion. *Nutrition* 7: 355, 1991.
- 39) Iriyama K, Carpentier YA: Clinical significance of transfer of apolipoproteins between triacylglycerol-rich particles in lipid emulsion and plasma lipoproteins. *Nutrition* 10: 252, 1994.
- 40) Iriyama K, Tsuchibashi T, Miki C, et al: Elimination rate of fat emulsion particles from plasma in Japanese subjects as determined by a triglyceride clamp technique. *Nutrition* 12: 79, 1996
- 41) Iriyama K, Tsuchibashi T, Urata H, et al: Elimination of fat emulsion particles from plasma during glucose infusion. *Br J Surg* 83: 946, 1996
- 42) Iriyama K: The metabolic distinctiveness of emulsified lipid particles in the bloodstream and its clinical implications. *Surg Today* 26: 673, 1996
- 43) Robinson DR, Tateno S, Patel B, et al: Lipid mediators of inflammatory and immune reactions. *JPEN* 12 (suppl to No. 6): 37S, 1988.
- 44) Wan JF, Teo TC, Babayan VK, et al: Lipids and the development of immune dysfunction and infection. *JPEN* 12 (suppl to No. 6): 43S, 1988.
- 45) Alexander JW, Saito H, Ogle CK, et al: The importance of lipid type in the diet after burn injury. *Ann Surg* 204: 1, 1986.