

人体内的 必須脂肪酸의 缺乏

윤 태 현 · 장 유 경*

한림대학 임상영양연구소, *한양대학교 식품영양학과
(1982년 8월 10일 수리)

Essential Fatty Acid Deficiency in Human

Tai Heon Yoon and You Kyung Jang*

Clinical Nutrition Research Center, College of Hallym, Seoul.

**Department of Food and Nutrition, College of Home Economics,
Hanyang University, Seoul, Korea.*

(Received August 10, 1982)

Abstract

The recent work on symptomatology and therapy of essential fatty acid(EFA)deficiency has been reviewed, EFA deficiency is due to an absence of dietary linoleic acid which cannot be synthesized endogenously in man.

The diagnosis of EFA deficiency is based on clinical features such as the appearance of scaly skin rash, sparse hair growth or failure to thrive, which occur late in the course of EFA deficiency and biochemical features occurring within two weeks of fat-free diet. The amount of linoleic acid required to prevent EFA deficiency varies with age of the patient and route of fat administration.

序 論

지방산 중에서 일부 지방산들은 인체 내에서 합성될 수 없으므로 식이로 섭취하여야 하는데, 이와 같은 지방산을 필수 지방산(essential fatty acids, EFA)이라 한다. 비록 linoleic acid가 생체 내에서 arachidonic acid로 전환되지만 EFA에는 linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid가 포함된다. EFA 결핍은 인체 내에서 내인적으로 합성될 수 없는 식이 linoleic acid의 부족으로 일어나므로 linoleic acid는 EFA결핍의 예방 및 치료에 주요한 지방산이다.

EFA결핍의 최초 보고에 의하면 1929년 Burr 와 Burr¹⁾는 무지방 식이를 장기간 투여한 쥐에서 치명적인 질병 상태를 발견하였는데 이 질환은 linoleic acid와 아마 다른 EFA의 부족으로 야기되었을 것이라고 지적하였다. 이 후에도 여러 종류의 동물²⁾에서 EFA결핍의 증세가 관찰 되기도하였다. EFA 결핍은 단백질, 비타민, 무기질 등과 같은 영양소

결핍에 비하면 쉽게 나타나지는 않지만, 장기간의 저지방 식이나 포화 지방 식이를 준 유아³⁾에서, 여러 가지 임상적 요인으로 무지방의 비경구 영양(fat-free parenteral nutrition)을 급여한 유아나 성인에서⁴⁻¹²⁾, 그리고 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)에서¹³⁾ 발견된다고 각각 보고 되었으며, 경미한 결핍 상태이긴 하지만 영양 부족에 걸린 어린아이들¹⁴⁾에게서도 보고되었다.

EFA가 체내에 결핍되면 생화학적으로 비정상적인 상태를 일으킬 뿐만 아니라, 피부가 거칠어지기도 하고, 상처가 잘 아물지도 않고, 머리카락도 빠지기도 하며, 간 및 신장의 손상, 모세관 취약성 증가, 혈소관 감소증 등의 여러 증세를 나타내고 있다. ^{11,15)}본 총설에서는 EFA결핍 증세는 물론 그 예방 및 치료 방법에 대하여 살펴 보고자 한다.

필수 지방산의 종류

여기에 속하는 지방산들은 linoleic acid(18:2 ω

6), linolenic acid(18 : 3 ω 3), arachidonic acid(20 : 4 ω 6)가 있다. 이들 필수 지방산 -CH=CH-CH₂-CH=CH- 처럼 각각의 이중 결합사이에 최소한 1개의 methylene기가 들어간 구조를 갖고 있다. 그런데 어린이 및 동물 실험 결과 linoleic acid가 충분히 공급되면 arachidonic acid를 따로 섭취할 필요가 없다고 한다. 다시 말하면 arachidonic acid는 체 내에서 linoleic acid로부터 합성될 수 있으므로 EFA가 아니다 라고 일부에서 주장하고 있다.¹⁶⁾여러가지 polyenoic acid의 EFA활성을 보면 Fig. 1과 같다.

Potency

139	-----COOH	20 : 4 ω 6
115	-----COOH	18 : 3 ω 6
102	-----COOH	20 : 3 ω 6
100	-----COOH	18 : 2 ω 6
46	-----COOH	20 : 2 ω 6
34	-----COOH	18 : 4 ω 6
20	-----COOH	19 : 4 ω 6
9	-----COOH	19 : 2 ω 6
6	-----COOH	19 : 3 ω 6
9	-----COOH	18 : 3 ω 3
62	-----COOH	21 : 4 ω 7
49	-----COOH	19 : 4 ω 5
	-----COOH	18 : 3 ω 4
	-----COOH	20 : 3 ω 9
	-----COOH	22 : 3 ω 8

Fig. 1 Structures of all-cis polyunsaturated acids and their potencies as essential fatty acids.¹⁷⁾

필수 지방산의 필요량

성장기의 유아에게 필요한 linoleic acid의 실제적

수준(보통 총 EFA량과 동일시 함)에 관하여 여러 학자들 사이에 일치된 의견을 보이지 않고 있다. Cuthbertson¹⁸⁾은 linoleic acid의 1일 허용량을 100 kcal당 65mg(칼로리의 약 0.6%)으로 권장하고자 하였다. 그런데 Crawford¹⁹⁾등은 Cuthbertson¹⁸⁾이 고찰한 그 자료에 의하면 linoleic acid의 필요량은 적어도 칼로리의 1%를 의미한다고 주장하였다. 미국의 유아 영양 위원회에서는 linoleic acid의 최저 수준을 총 칼로리의 3%로 설정하고 있으며, 또한 급속한 성장과 myelinization동안 구조 지방질의 합성에 필요한 고도 불포화 지방산을 공급하여 주기 위해서는 linoleic acid를 칼로리의 3~6%수준으로 까지 높여 주는 것이 바람직하다고 하였다.²⁰⁾ 정상 성인에 있어서 linoleic acid의 최저 필요량은 아직 확정되어 있지 않다.

EFA결핍을 예방하는 데 필요한 linoleic acid량은 환자의 연령이나 지방 투여 방법에 따라 다르다. EFA결핍으로 일어나는 피부질환 및 생화학적 비정상적인 상태는 최소한 총 칼로리의 1%를 linoleic acid로 주었을 때 예방이 되었고, 동일 유아에게 linoleic acid 수준을 4%로 주었을 경우 triene/tetraene (20 : 3 ω 9 / 20 : 4 ω 6)의 비가 최적의 상태에 있었다 한다.²¹⁾ 그러므로 경구적으로 유아의 linoleic acid의 최저 및 최적 필요량은 각각 섭취된 총 칼로리의 1%, 4%인 것으로 Holman²²⁾이 주장하였다. 비경구적으로는 linoleic acid로서 총 정맥 칼로리의 2%가 유아⁷⁾ 및 성인⁴⁾의 생화학적인 EFA결핍을 치유시키는 데 필요하다고 하였다.

필수 지방산의 결핍 증세

Fig. 2에서 보는 바와 같이 정상적인 상태하에서 인체는 linoleic acid로부터 prostaglandin E₂와 pros-

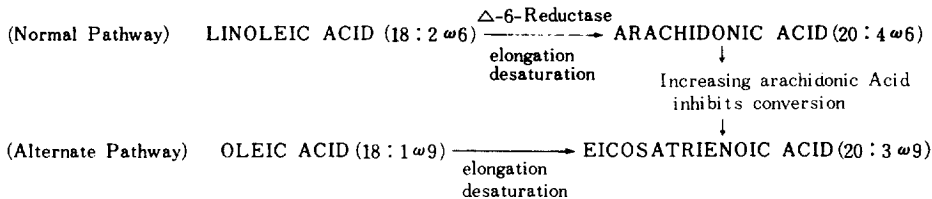


Fig. 2 Schematic outline of normal and alternate pathways for elongation-desaturation. Deficiency of the linoleic acid the enzyme Δ-6-reductase limits arachidonic acid production and allows continued formation of eicosatrienoic acid.¹⁵⁾

taglandin F_{2α}의 전구체인 arachidonic acid로 전환시킨다. 그러나 linoleic acid가 부족할 경우 동일한 효소system은 oleic acid(18 : 1 ω 9)로부터 prostaglandin합성의 강력한 저해제인 5, 8, 11- eicosatrienoic acid(20 : 3 ω 9)로 elongation 및 desaturation시킨다. Söderhjelm²³⁾ 등은 혈청 및 조직중의 triene /

tetraene (20 : 3 ω 9 / 20 : 4 ω 6)의 비로서 체내의 EFA의 상태를 알 수 있으므로 체내의 EFA의 결핍 정도를 나타내는 데 이용할 수 있으리라는 의견을 제시하였다. 이 비 외에도 EFA결핍의 상태 혹은 그 정도를 알아 볼 수 있는 것으로 ① double bond index (DBI) ② 18 : 1 / 18 : 2의 비 ③ 18 : 2 ω 6

/20:4 ω6의 비 ④ ω6 acid의 총 함량 ⑤ ω3 acid의 총 함량 ⑥ ω9 acid의 총 함량 ⑦ momoenoic acid의 총 함량 ⑧ 포화 지방산 총 함량 ⑨ 다중 회귀방정식 (multiple regression equation) ⑩ 眼壓 측정 등이 있다. ^{24, 25)} 이들 중에서 20:3 ω9/20:4 ω6의 비가 가장 많이 이용되고 있는데 혈장 (혹은 혈청) 및 조직에서 이 비가 0.4 이상 (유아의 경우 0.2 이상) 이면 EFA 결핍이라고 말하고 있다. 지금까지 알려진 EFA 결핍의 증세를 살펴 보면 다음과 같다.

첫째 혈 중의 linoleic acid와 arachidonic acid의 수준이 감소하고 5, 8, 11-eicosatrienoic acid의 수준이 높아지는 생화학적 비정상적인 상태가 나타난다. 이 상태는 EFA 결핍의 초기 증세를 의미하는 것으로 무지방 완전 비경구 영양 (total parenteral nutrition, TPN)을 공급받은 후 유아는 평균 13일, 어린 아이는 20-35일, 성인은 10-58일 (평균 30일) 경에 나타나기 시작한다. ¹¹⁾ 좀 더 자세히 살펴보면 EFA 결핍에 있어서 dienoic acid의 감소는 대체로 linoleic acid (18:2 ω6)의 감소이고, trienoic acid의 증가는 주로 eicosatrienoic acid (20:3 ω9)의 증가로 인한 것이며, tetraenoic acid의 감소는 arachidonic acid (20:4 ω6)의 감소 때문이다. 이들 주요 변화 이외에도 많은 기타의 지방산들의 비율이 변한다. 또한 총 지방질 추출물에서 뿐만 아니라 인 지방질, 트리글리세라이드, 콜레스테롤 에스터 그리고 유리 지방산 등의 지방산 조성의 변화가 일어나며, 인 지방질과 총 지방질에서 가장 심하게 일어난다. 그러나 총 지방질 분석으로 EFA 결핍의 상태를 알아보는 것은 보다 간단한 방법이기 는 하지만, 총 지방질은 비율 변화의 가능성이 있는 여러 지방질로 구성되어 있는 혼합물이므로 인 지방질 분석이 보다 바람직하다. ²⁵⁾

둘째 성장 지연, 피부염, 탈모 그리고 세균 감염에 걸리기 쉽다.

셋째 간, 신장, 난관, 고환 등에서 조직 변화가 일어난다.

이 외에도 상처가 잘 아물지 않는다거나 적혈구 세포막의 손상, 혈소판 감소증, 모세관 취약성, 피부의 탄력성 소실, 미토콘드리아 기능 변화, 안압 하강 등을 들 수 있다. ^{11, 24)} 이런 임상적 증세 발현이나 조직 변화 등은 생화학적 비정상적인 상태가 발현된 후 약 7일 ¹¹⁾ 후부터 서서히 나타난다고 한다.

필수 지방산의 결핍 증세의 치료

1. 치료에 많이 사용되고 있는 지방 유탕액의 종류 및 조성

지방 유탕액은 사용된 지방이나 유탕액의 조제 원료에 따라 임상적으로 사용할 수 있는지의 여부가 결정된다. 비경구 영양에 사용된 최초의 유탕액은 면실유 유탕액 (Lipomul[®])으로 치명적인 지방 과부하 증후군을 포함한 독성 반응을 유발시켜 현재는 사용되고 있지 않다. ²⁶⁻²⁸⁾ 근래 많이 사용되고 있는 10% 대두유 유탕액 (Intralipid[®] 10%)은 유탕제로서 독성이 없는 계란 phosphatide를 사용하고 있으며, 지방 입자의 크기가 0.5μ로 혈장 clearance를 돕는다. ^{11, 28, 29)} 최근에 개발된 새로운 유탕액인 10% 잇꽃 기름 (safflower oil) 유탕액 ¹⁵⁾ (Liposyn[®] 10%)은 외과 영역에서 사용되고 있다. Table 1에서 볼 수 있는 바와 같이 유탕액은 100ml당 약 110kcal 정도의 열량을 가지고 있으며, 유탕액의 조성은 기름; 10%, 계란 phosphatide; 1.2%, 글리세롤; 2.5%이고 그 나머지는 물로 구성되어 있다. 유탕액에 포함된 식물성 기름의 지방산 중 linoleic acid의 함량은 대두유 유탕액

Table 1. Composition of fat emulsions

Fat emulsion	Component (%)	Fatty acid composition (%)	Calories (Kcal/100ml)	Storage temp.	pH	Reference
Soybean oil emulsion (INTRALIPID 10%)	soybean oil 10 egg phosphatide 1.2 glycerol 2.5 water 86.3	linoleic 51, oleic 23, palmitic 11, linolenic 7, stearic 4	110	2~8°C	7.2~7.9	11, 15 30, 31
Safflower oil emulsion (LIPOSYN 10%)	safflower oil 10 egg phosphatide 1.2 glycerol 2.5 water 86.3	linoleic 77, oleic 13, palmitic 7, stearic 2.5	110	room temp.	80	15, 31

에서는 51%, 잇꽃 기름 유탕액에서는 77%로 유탕액의 지방산 중 거의 대부분을 차지하고 있다.

치료 방법

1) 정맥주사용 지방 유탕액을 사용하는 방법

이 치료 방법은 EFA 결핍의 완화나 치유에 가장 효과적이라는 것이 밝혀졌다. ^{32, 33)}

Freund ²¹⁾ 등은 무지방 TPN을 공급받고 있는 각종 질환 환자 25명에게 intralipid[®] 10% 500ml를 1주일에 2-3회 준 결과 Fig. 3에서 볼 수 있는 바와 같이 20:3 ω9/20:4 ω6의 비가 무지방 TPN시의 그 값인 0.78에서 0.21로 감소되는 양호한 성적을 얻었다 한다. 최근에 다발성 장기 누공 (multiple ent-

erocutaneous fistulas), 장염 (radiation enteritis), 유미성 복수증 (chylous ascites) 등의 환자들에 대하여 총 섭취 열량의 4%를 잇꽃 기름 유탁액 중의 linoleic acid로 공급되었음하여 매일 또는 격일로 21-28일 동안 공급하였더니 EFA의 결핍 증세 (생화학적 비정상적인 상태)가 정상으로 회복되었다는 보고도 있다.¹⁵⁾ 20:3 ω9/20:4 ω6의 비가 정상을 벗어 났을 때 10% 대두유 유탁액으로 정상화시키는데 보통 7일에서 10일(총 칼로리의 25%를 지방 유탁액으로 공급하였을 경우)정도 걸린다.¹¹⁾ 그러나 이 시기에서 즉시 유탁액 공급을 중지하면 2주일 이내에 20:3 ω9/20:4 ω6의 비가 다시 EFA의 결핍수준에 도달되므로 EFA가 심히 고갈된 작조식이 원상 복구하도록 하기 위하여 공급 기간을 다소 연장시켜 주는 것이 좋다.

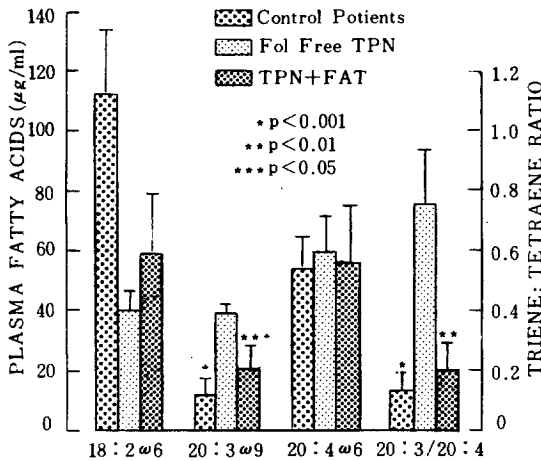


Fig. 3 Plasma levels of linoleic acid(18:2 ω6), arachidonic acid (20:4 ω6), 5, 8, 11 eicosatrienoic acid(20:3 ω9) and the triene:tetraene ratio in patients before and during fat-free total parcentral nrvitration and after supplementation with Intralipid 10%. There is a drop in linoleic acid with a rise in cicosatricnoic acid and the triene:tetracnc ratio during fat-free TPN with partial reversal of these changes upon replction with Intralipid 10%.²¹⁾

낭포성 섬유증에서는 장에서의 지방 흡수 불량과 linoleic acid대사 장애로 인하여 혈장의 linoleic acid의 수준이 심히 저하되어 있으며, 땀으로 과잉의 NaCl소실이 있다. Chase 등³¹⁾은 5명의 어린이(5-10세)들에게 10% 대두유 유탁액(20ml/kg/2weeks)을 1년 동안이나 공급하여 주었으나 혈장 및 적혈구 세포의 linoleic acid, arachidonic acid의 수준이 정상 범위(mean±2SD)에는 미치지 못하였지만 10% glucose를 준 대조군에 비하여 신장도 크고 체중도 증가하는 등 양호한 결과를 나타내었다

한다.

2) 기름의 경구 투여에 의한 방법

이 방법은 잇꽃 기름과 같이 EFA가 풍부한 기름을 많이 사용한다. EFA가 결핍된 성인에게 잇꽃기름의 경구 투여로 20일 이내에 혈청 지방산 패턴을 정상으로 회복시켜 주었다고 한다.⁸⁾ 유아에서도 역시 이 방법에 의하여 지방산 패턴을 정상 수준으로 올리는데 약 20일 정도 걸린다.⁷⁾ 그러나 Lloyd-Still¹³⁾ 등은 EFA결핍을 나타낸 11명의 낭포성 섬유증 환자들에게 잇꽃 기름(1g/kg/day)를 1년 동안 경구 투여하였으나 혈장 지방산 패턴을(20:3 ω9/20:4 ω6의 비와 monoenoic acid의 총 합량) 정상 수준으로 회복시키지 못하였다고 한다. 이와 같은 결과는 linoleic acid의 흡수 불량과 desaturase의 활성이 낮아 linoleic acid가 arachidonic acid로의 전환 불량이 기인한 것이라고 이들은 설명하고 있다.¹⁴⁾

3) 기름의 피부 도포에 의한 방법

O'Neill¹¹⁾ 등 Press³⁵⁾ 등 Böhlles³⁶⁾ 등 및 Friedman³⁷⁾ 등은 해바라기 기름이나 잇꽃 기름의 피부 도포는 EFA결핍의 치료에 유용할 것이라고 제안하고 있다. 피부염과 같은 증세의 치료에는 이런 방법에 의해서 효과를 발휘할 수 있으며, 또한 피부 도포로도 혈장 인 지방질의 불포화 지방산 조성의 변화가 일어난다. 심한 EFA결핍으로 완전히 고갈된 저장 지방을 보충시켜 주기 위하여 linoleic acid의 장기간의 피부 도포가 필요하리라 여겨진다. 이런 치료 형태는 낭포성 섬유증을 앓는 환자와 같이 만성 지방 흡수 불량의 증세를 갖은 사람들이나 칼로리는 적당하지만 EFA가 부족한 식이를 먹고 있는 유아들은 물론 무지방 영양을 요구하는 여러 임상 조건하에서 EFA결핍을 예방하는 유익한 방법이 될 것이다.³⁷⁾ 하지만 이 방법이 항상 효과적인 것만은 아니다. 일부 연구자들은 EFA결핍으로 인한 피부염이나 혈장 지방산의 패턴에 이상이 있을 때에도 해바라기 기름의 피부 도포로 치유되지 않았다고도 한다.²⁵⁾

4) Prostaglandin류의 주사 및 도포

EFA가 결핍되고 있는 쥐에는 피부염증이 악화되어 있는데^{38,39)} 극미량의 여러 prostaglandin류를 주사하여 주면 피부염증 반응을 증진시키며,⁴⁰⁾ prostaglandin E₂ 도포로 쥐의 피부 질환이 치유된다고 한다.⁴¹⁾ 그러나 이 방법은 아직 동물 실험 단계에 있는 것으로서 많은 연구가 뒷받침 된 후에 임상에서의 이용이 가능하리라 여겨진다.

5) 혈액이나 혈청의 수혈

여기에는 충분한 EFA를 함유하고 있지 않기 때문에 EFA결핍의 치료에 아직은 비효과적인 방법이다.^{42,43)}

要 約

알맞은 수준의 linoleic acid 섭취시에는 5, 8, 11-icosatrienic acid가 혈장에서 미량 검출되지만 식이에 linoleic acid가 없거나 부족할 경우 5, 8, 11-icosatrienoic acid가 증가하고 반면에 linoleic acid와 arachidonic acid는 감소한다. 뿐만 아니라 피부염, 탈모, 미토콘드리아 기능 변화, 모세관 취약성, 조직 변화 등의 변화가 일어난다. EFA결핍의 발현에 식이의 EFA부족 그 자체는 물론 단백질 부족, 고콜레스테롤혈증을 일으키는 인자들, 당뇨병, 다발성 경화증, 동맥 경화증 등 여러 요소들이 영향을 미치고 있다. EFA결핍은 특히 여러 가지 임상적 요인으로 인하여 장기간의 무지방 비경구 영양을 공급받는 환자에서 자주 보고되고 있는데, 거의 대개 지방 유타액의 정맥 주사로 예방내지 치료한다. EFA결핍을 미연에 방지하기 위한 linoleic acid의 섭취량은 환자의 연령이나 지방 유타액의 투여 방법에 따라 다르지만 EFA 결핍으로 인한 생화학적 이상징적인 상태의 경우 경구적으로 최소한 총 칼로리의 1%를, 비경구적으로는 2%를 공급하여 주면 될 것이다.

文 獻

- Burr, G. O. and Burr, M.M.: *J. Biol. Chem.*, **82**, 345 (1929)
- Guarnieri, M. and Johnson, R. M.: *Adv. Lipid Res.*, **8**, 115 (1970)
- Hansen, A. E., Wiese, H. F., Boelsche, A. N., Haggard, M. E., Adam, D. J. D. and Davis, H.: *Pediatrics*, **31**, (Suppl. I), 171 (1963)
- Collins, F. D., Sinclair, A. J., Royle, J. P., Coats, D. A., Maynard, A. T. and Leonard, R. F.: *Nutr. Metab.*, **13**, 150 (1971)
- Pensler, L., Whitten, C. F., Paulsrud, J. and Holman, R. T.: *J. Pediatr.*, **78**, 1067 (1971)
- Caldwell, M. D., Jonsson, H. T. and Othersen, H. B.: *J. Pediatr.*, **81**, 894 (1972)
- Paulsrud, J. R., Pensler, L., Whitten, C. F., Stewart, S. and Holman, R. T.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **25**, 897 (1972)
- Richardson, T. J. and Sgoutas, D.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**, 258 (1975)
- Wene, J. D., Conner, W. E. and Den Besten, L.: *J. Clin. Invest.*, **56**, 127 (1975)
- Fleming, C. R., Smith, L. M. and Hodges, R. E.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **29**, 976 (1976)
- O'Neill, J. A., Caldwell, M. D. and Meng, H. C.: *Ann. Surg.*, **185**, 535 (1977)
- Goodgame, J. T., Lowry, S. F. and Brennan, M. F.: *Surgery*, **84**, 271 (1978)
- Lloyd-Still, J. D., Johnson, S. B. and Holman, R. T.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 1 (1981)
- Holman, R. T., Johnson, S. B., Mercuri, O., Itarte, H. J., Rodrigo, M. A. and De Tomas, M. E.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 1534 (1981)
- Bivins, B. A., Rapp, R. P., Record, K., Meng, H. C. and Griffen W. O.: *Ann. Surg.*, **191**, 307 (1980)
- Wilson, E. D., Fisher, K. H. and Garcia, P. A.: *Principles of Nutrition*, 4th ed, John Wiley and Sons, Inc., New York, 72 (1979)
- Holman, R. T.: In *CRC Handbook Series in Nutrition and Food*, Recheigl, M., Jr., Ed., CRC Press, Florida, 2, 509 (1978)
- Cuthbertson, W. F. J.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **29**, 559 (1976)
- Crawford, M. A., Hassam, A. G. and Rivers, J. P. W.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**, 2181 (1978)
- Food and Agriculture Organization of the United Nations, *Dietary fats and oils in human nutrition*, Report of an expert consultation jointly organized by FAO and WHO, Rome, Italy, september, 21 (1977)
- Weise, H. F., Hansen, A. E. and Adam, D. J.: *J. Nutr.*, **66**, 345 (1958)
- Holman, R. T., Caster, W. D. and Wiese, H. F.: *Am. J. Clin. Nutt.*, **14**, 70 (1964)
- Söderhjelm, L., Wiese, H. F. and Holman, R. T.: In *Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids*, Holman, R. T., Ed., Pergamon Press, Oxford, **9**, 555 (1971)
- Freund, H., Floman, N., Schwartz, B. and Fisher, J. E.: *Ann. Surg.*, **190**, 139 (1979)
- Holman, R. T.: In *CRC Handbook Series in Nutrition and Food*, Recheigl, M., Jr., Ed., CRC Press, Florida, **3**, 335 (1978)
- Levenson, S. M., Upjohn, H. L. and Sheely, T. W.: *Metabolism*, **6**, 807 (1957)
- Alexander, C. S. and Ziene, L.: *Arch. Intern. Med.*, **107**, 514 (1961)
- Meng, H. C.: *Drug Intelligence Clin. Pharm.*, **6**, 321 (1972)
- Wretling, A.: *Surg. Clin. North*, **58**, 1055 (1978)

30. Sheppard, A. J., Iverson, J. L. and Weihrauch, J. L. : In *Handbook of Lipid Research*, Kuksis, A., Ed., Plenum Press, New York, 1, 358 (1978)
31. Avery, G. B. and Fletcher, A. B. : In *Neonatology*, Avery, G. B., Ed., J. B. Lippincote Co., Philadelphia, 2, 1036 (1981)
32. Riella, M. C., Broviac, J. W., Wells, M. and Scribner, B. H. : *Ann. Intern. Med.*, **83**, 786 (1975)
33. Holman, R. T. : In *Fat Emulsions Parenteral Nutrition*, Meng, H. C. and Wilmore, D. W., Ed., American Medical Association, Chicago, 5 (1976)
34. Chase, H. P., Cotton, E. K. and Elliot, R. B. : *Pediatrics*, **64**, 207 (1979)
35. Press, M., Hartop, P. J. and Prottey, C. : *Lancet*, **1**, 597 (1974)
36. Böhles, H., Bieber, M. A. and Heird, W. C. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **29**, 398 (1976)
37. Friedman, Z., Shochat, S. J., Jeffrey-Maisels, M., Marks, K. H. and Lamberth, E. L. : *Pediatrics*, **58**, 650 (1976)
38. Denko, C. W. : *Pharmacology*, **12**, 331 (1974)
39. Bonta, J. L., Paunhan, M. J. and Adolfs, M. J. P. : *Prostaglandins*, **14**, 295 (1977)
40. Van Dorp, D. A. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **180**, 181 (1971)
41. Ziboh, V. A. and Hsia, S. L. : *J. Lipid Res.*, **13**, 458 (1971)
42. Friedman, Z., Danon, A., Stahlman, M. T. and Oates, J. A. : *Pediatrics*, **58**, 640 (1976)
43. Connor, W. E. : *Ann. Intern. Med.*, **83**, 895 (1975)