

# 新生児ビタミンEの栄養評価

研究協力者：大阪医科大学教授（小児科学教室） 美 濃 真  
共同研究者 助手（同上） 北 川 真  
共同研究者 大学院生（同上） 田 中 裕 久

## 研究目的

新生児特に未熟児の酸素中毒症の一つである未熟児網膜症の発生予防や低酸素症に付随する脳室内出血の防止にビタミンE大量投与が有効であるという報告が相次ぎ、ビタミンEの大量投与、特に静脈内投与が試みられ、壊死性腸炎や敗血症の高頻度の発生を見た事は耳新しい事であった(1-4)。アメリカではこのために静脈内投与が中止されている。ビタミンEは過剰症の少ない脂溶性ビタミンであると考えられていたが、この認識を改めさせる現象となった。ただ、同時に注射剤としてビタミンEを水様化している界面活性剤の関与もあるため結論は慎重でなければならない。ビタミンEのもつ抗酸化作用は、生体内においても、生体内に波及するラジカル反応を消去し、生体膜に及ぶ生体膜脂質過酸化反応を防止し、生体膜機能維持の役割をもつと考えられている。このような観点から、ビタミンEの生体作用は生体膜局在の $\alpha$ -tocopherolの動態で把握する必要がある。すなわち生体膜を酸化障害から防止するために必要なビタミンEを生体膜中に有効な濃度に維持することが重要であり、未熟児のビタミンE栄養の意義もこのような観点から把握する必要がある。著者らはこのようなBioavailableなビタミンEを臨床的に把握するのに赤血球ビタミンEが有用であることを提唱してきた(6-11)。本研究は、赤血球膜中ビタミンEをbioavailable tocopherolの指標と考え、未熟児のビタミンE栄養状態を再評価することを目的とした。これは、大量投与の有効性または障害性を論ずる根拠となるものであると考えた。

## 研究方法

### 1. 研究対象：

(1) 未熟児：大阪医大周産期センターおよび大阪府立母子センターの未熟児で、重症の疾患をもちず保育が順調であったものを選んだ。

(2) 健康小児：大阪医大外来受診の小児で検査上異常のない健康とみなしたものを小児の正常値確立のために選んだ。

2. 検体：一般検査のために採取した血液の血漿の一部0.2mlと血漿分離後の赤血球をビタミンE測定に供した。採血は哺乳前のもを用いた。赤血球は血漿分離後3回生理食塩水にて洗浄したものをを用いた。

3.  $\alpha$ -tocopherolの定量：石橋らの方法(12)を一部改変しておこなった。

HPLCの条件は以下のごとくである。

HPLC：Shimadzu LC-5A

Detector：Shimadzu RF-530

Column：Nucleosil 5NH2

Solvent：Isopropyl alcohol：n-hexane =  
3：97

## 研究結果ならびに考案

1. 異常の無い未熟児、健康小児、および成人の血漿ならびに赤血球中tocopherol濃度

異常の無い未熟児、健康小児、および成人の血漿ならびに赤血球中tocopherol濃度の測定結果を表1に示した。血漿tocopherol値は未熟児では従来から言われている正常値以下であり、その後は年齢依存性に上昇した。これは従来の報告と一致した知見であった。しかし、赤血球tocopherol値は年齢と無関係にほぼ一定の値を示していた。と

くに、この実験における生下時体重1,500g以上の未熟児では、血漿tocopherol値が欠乏領域にあるにもかかわらず、赤血球tocopherol値は成人値と大差は見られなかった。著者の検討で、赤血球ビタミンE値は組織ビタミンE値をよく反映することを証明しているため、これらの未熟児に赤血球tocopherol値の低下がないことは、これらの未熟児はビタミンE欠乏状態ではないことを顕わしていると考えられた。

## 2. 赤血球ビタミンE値の正常域の決定

赤血球tocopherol値は年齢と無関係にほぼ一定の値を示していた上記の事実より、正常健康小児261例の累積度数を検討し、その5パーセント以上を正常域とし、それ以下を低値と考えた。その結果を表2にしめした。表に示すように正常の下限値を115 $\mu$ g/dl packed cellsと設定した。

## 3. 未熟児のビタミンE栄養状態

### (1) 生下時体重1,500g以上の未熟児

表3に生下時体重1,500g以上の未熟児の体重別、日令別の血漿ならびに赤血球中tocopherol濃度の測定結果を示した。どの時点の未熟児にの赤血球tocopherol値が正常下限域に低下したものは見られなかった。したがって、この場合も生下時体重1,500g以上の未熟児は出生直後もそれ以後にもビタミンE欠乏状態に陥る現象は見られなかった。

### (2) 生下時体重1,500g以下の極小未熟児

表4に生下時体重1,500g以下の極小未熟児の体重別、日令別の血漿ならびに赤血球中tocopherol濃度の測定結果を示した。表に示すように生下時体重1,500g以下のものは勿論、1,000g以下の極小未熟児でも出生時には赤血球tocopherol値は正常範囲内であった。すなわちいくら小さい未熟児でも出生時はビタミンE欠乏状態ではなく出生してくるものと考えられた。しかし生下時体重1,500g以下のものはその後も赤血球値は正常範囲を維

持しているのに反し、生下時体重1,000g以下の極小未熟児では出生後4-7週の間赤血球値は欠乏域に低下した。生下時体重1,000g以下の極小未熟児はこのように出生後ビタミンE欠乏状態に陥る事を知った。おそらくこれらの未熟児ではミルクからのビタミンEの吸収が障害されているためであろうと考えている。今後の検討課題である。

## 文 献

- 1) Butler J. Am J Hospital Pharm 41, 1514-6, 1984.
- 2) Phelps DL. Pediatr 74, 1114-6, 1984.
- 3) Finer NN, Peter KL, Haynek Z, Merkel CL. Pediatr 73, 387-93, 1984.
- 4) Johnson L, Bowmen FW, Abbasi S, Herrman N, Weston M, Sacks L, Porta R, Stahl G, Delivoria-Papadopoulos M, Quinn G, Schaffer D. Pediatr 75, 619-38, 1985.
- 5) Lorch V, Murphy D, Hoersten LR, Harris J, Sinha SN. Pediatr 75, 598-602, 1985.
- 6) Mino M, Nishida Y, Kijima Y, Iwakoshi M, Nakagawa S. J Nutr Sci Vitaminol 25, 505-16, 1979.
- 7) Mino M, Kitagawa M, Nakagawa S. J Nutr Sci Vitaminol 27, 199-207, 1981.
- 8) Nishida Y, Iwakoshi M, Nakagawa S, Mino M. J Nutr Sci Vitaminol, 28, 237-46, 1982.
- 9) Mino M, Nakagawa S, Tamai H, Miki M. Ann NY Acad Sci 393, 175-8, 1982.
- 10) Kitagawa M, Nakagawa S, Mino M. Eur J Pediatr 140, 238-43, 1983.
- 11) Mino M, Kasugai O, Nagita A. Internat J vit Nutr Res 55, 47-51, 1985.
- 12) Ishibashi K, Abe K, Ohmae M, et al. Vitamins (Japan) 51, 415-22, 1977.

Table 1

Age difference in distribution of RBC tocopherol concentrations, compared with that of plasma tocopherol concentrations and its expressed in terms of total lipids (tocopherol/lipid ratio)

Groups	Number	Body wt. (g)	tocopherol		total lipids (mg/dl)	beta-lipoprotein (mg/dl)	tocopherol/ lipid ratio
			plasma ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	RBC ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ packed cells)			
Premature infants							
24 hrs	90	2300 $\pm$ 70	265 $\pm$ 12	162 $\pm$ 5	310 $\pm$ 8	157 $\pm$ 6	0.89 $\pm$ 0.04
7 days	48	2326 $\pm$ 70	432 $\pm$ 29	161 $\pm$ 7	376 $\pm$ 16	234 $\pm$ 20	1.20 $\pm$ 0.10
Children							
3-6 yrs	37	-	736 $\pm$ 27	200 $\pm$ 7	458 $\pm$ 18	352 $\pm$ 18	1.64 $\pm$ 0.05
7-10yrs	144	-	652 $\pm$ 16	175 $\pm$ 3	439 $\pm$ 7	325 $\pm$ 7	1.49 $\pm$ 0.03
11yrs	80	-	708 $\pm$ 26	176 $\pm$ 5	474 $\pm$ 10	354 $\pm$ 11	1.49 $\pm$ 0.04
Total	261	-	682 $\pm$ 13	179 $\pm$ 3	453 $\pm$ 5	338 $\pm$ 6	1.51 $\pm$ 0.02
Adults							
20-33yrs	26	-	1004 $\pm$ 65	176 $\pm$ 9	513 $\pm$ 22	429 $\pm$ 30	1.96 $\pm$ 0.10

The values are mean  $\pm$  SEM

Table 2

Distribution of RBC and plasma tocopherol levels in normal children

Distribution	tocopherol levels	
	RBC	plasma
	$\mu\text{g}/\text{dl}$ packed cells	$\mu\text{g}/\text{dl}$
3 percentile	106	403
5 percentile	114	418
10 percentile	126	443
25 percentile	150	533
50 percentile	177	640
75 percentile	205	763
90 percentile	238	945
95 percentile	249	1071
97 percentile	262	1098
range	79-320	309-1481

Table 3  
Plasma and RBC tocoferol levels in newborn infants

Birth weight (g)	Plasma tocoferol( $\mu\text{g/dl}$ )			RBC tocoferol( $\mu\text{g/dl}$ )		
	0 days	7 days	14 days	0 days	7 days	14 days
1500-2000	257.7 $\pm$ 63.6 (19)	349.7 $\pm$ 83.4 (15)	372.5 $\pm$ 155.8 (12)	153.1 $\pm$ 47.6 (19)	148.3 $\pm$ 27.9 (15)	137.4 $\pm$ 26.9 (12)
2000-2500	299.8 $\pm$ 118.1 (96)	420.3 $\pm$ 161.0 (61)	437.1 $\pm$ 203.0 (50)	166.5 $\pm$ 54.9 (96)	188.6 $\pm$ 59.7 (61)	203.5 $\pm$ 98.7 (50)
2500-3500	292.9 $\pm$ 112.7 (49)	-	484.1 $\pm$ 196.0 (12)	151.7 $\pm$ 52.4 (49)	-	205.9 $\pm$ 84.7 (12)

Values are mean $\pm$ SD, and the numbers are shown in parentheses

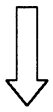
Table 4 Changes in plasma and RBC tocoferol concentrations after birth in very low birth weight infants(M $\pm$ SD)

	wks	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Plasma	<1000g	335	363	314	335	178	169	170	184	216	229	203	262	429
	(n)	$\pm 101$ (12)	$\pm 122$ (10)	$\pm 92$ (12)	$\pm 101$ (9)	$\pm 33$ (14)	$\pm 54$ (14)	$\pm 59$ (13)	$\pm 94$ (14)	$\pm 150$ (11)	$\pm 110$ (11)	$\pm 136$ (9)	$\pm 108$ (6)	$\pm 213$ (5)
	1000-1500g	316	385	281	312	329	361	391	301	347	397			
(n)	$\pm 103$ (24)	$\pm 135$ (19)	$\pm 110$ (24)	$\pm 157$ (23)	$\pm 167$ (24)	$\pm 203$ (22)	$\pm 182$ (17)	$\pm 182$ (13)	$\pm 195$ (10)	$\pm 231$ (5)				
RBC	<1000g	187	200	176	131	101	96	93	105	127	117	118	155	274
	(n)	$\pm 48$ (12)	$\pm 65$ (10)	$\pm 25$ (11)	$\pm 30$ (8)	$\pm 28$ (13)	$\pm 28$ (12)	$\pm 48$ (12)	$\pm 55$ (13)	$\pm 93$ (13)	$\pm 75$ (11)	$\pm 101$ (9)	$\pm 67$ (6)	$\pm 158$ (5)
	1000-1500g	231	200	148	145	171	191	186	185	171				
(n)	$\pm 72$ (22)	$\pm 70$ (22)	$\pm 44$ (23)	$\pm 63$ (21)	$\pm 82$ (23)	$\pm 110$ (22)	$\pm 132$ (19)	$\pm 139$ (13)	$\pm 56$ (7)					



## 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



### 研究目的

新生児特に未熟児の酸素中毒症の一つである未熟児網膜症の発生予防や低酸素症に付随する脳室内出血の防止にビタミンE大量投与が有効であるという報告が相次ぎ、ビタミンEの大量投与、特に静脈内投与が試みられ、壊死性腸炎や敗血症の高頻度の発生を見た事は耳新しい事であった。アメリカではこのために静脈内投与が中止されている。ビタミンEは過剰症の少ない脂溶性ビタミンであると考えられていたが、この認識を改めさせる現象となった。ただ、同時に注射剤としてビタミンEを水様化している界面活性剤の関与もあるため結論は慎重でなければならない。ビタミンEのもつ抗酸化作用は、生体内においても、生体内に波及するラジカル反応を消去し、生体膜に及ぶ生体膜脂質過酸化反応を防止し、生体膜機能維持の役割をもつと考えられている。このような観点から、ビタミンEの生体作用は生体膜局在の  $\alpha$ -tocopherol の動態で把握する必要がある。すなわち生体膜を酸化障害から防止するのに必要なビタミンEを生体膜中に有効な濃度に維持することが重要であり、未熟児のビタミンE栄養の意義もこのような観点から把握する必要がある。著者らはこのようなBioavailableなビタミンEを臨床的に把握するのに赤血球ビタミンEが有用であることを提唱してきた。本研究は、赤血球膜中ビタミンEをbioavailable tocopherolの指標と考え、未熟児のビタミンE栄養状態を再評価することを目的とした。これは、大量投与の有効性または障害性を論ずる根拠となるものであると考えた。