

出生体重1000g未満の超未熟児のくる病 予防に関する研究

東京都立築地産院小児科

多田 裕

研究目的

未熟児のくる病を予防するために、くる病発症の危険が最も大きい出生体重1000g未満の超未熟児につき、ビタミンD(1 α -D₃)投与や栄養法のくる病発症に及ぼす影響を検討した。

研究方法

出生体重1000g未満の児につき、血清アルカリフォスターゼ値の変動を指標に、ビタミンD(1 α -D₃)、P、亜鉛、銅の摂取や栄養法につき検討した。

血清アルカリフォスターゼ値(AI-Pase)はKing-Armstrong単位、Pはリン・モリブデン酸法、亜鉛・銅は原子吸光法により測定した。

研究結果

1) 母乳栄養児の血清AI-Pase値の変動

入院中母乳のみで哺育した超未熟児4例のAI-Pase値の変動をみると、哺乳量、体重増加とも著しくなる頃にAI-Pase値上昇の傾向が認められた。経過中80~110日頃にAI-Pase値の低下が認められる例があり、これは亜鉛欠乏によるものと考えられ、亜鉛投与により血清亜鉛値は上昇し、これにつれてAI-Pase値も異常な高値となった。

2) 血清AI-Pase値と血清P濃度

1 α -D₃使用中の超未熟児17例の血清中のAI-Pase値とP濃度の間には $y = 47.58 - 1.79x$ ($r = 0.3$)の関係があり、Pが低値のものほどAI-Paseが高値であった。

血清P濃度により、3.5mg/dl以下、3.6~5.0mg/dl、5.1mg/dl以上の三群に分け、AI-Pase値を母乳栄養中と人工または混合栄養中で分けて計算した結果が表1である。

3.5mg/dl以下の血清P濃度は母乳栄養中の超未熟児に測定されることが多く、AI-Pase値も、

59.4 \pm 21.4K.A.単位と人工または混合栄養中の40.8 \pm 8.4K.A.単位より高値であった。

3.6~5.0mg/dlの血清P濃度は、母乳栄養中にも、混合(人工)栄養中にも認められ、この時のAI-Pase値は、母乳42.0 \pm 8.1K.A.単位、混合(人工)栄養36.1 \pm 8.3K.A.単位と両群の差は小となり、3.5mg/dl以下の血清P濃度の場合より低いAI-Pase値であった。

5.1mg/dl以上の血清P濃度は、混合または人工栄養中に測定されることが多く、母乳栄養では5.0mg/dl以下の値が多かった。5.1mg/dl以上のPの値の時のAI-Pase値は31.2 \pm 9.2K.A.単位と5.0mg/dl以下の場合より低値であった。

3) 亜鉛および銅添加の効果

超未熟児の血清亜鉛(Zn)濃度は出生後1ヶ月までは成人とほぼ等しい値であるが、以後次第に低下し、生後2~3ヶ月にはいちじるしい低値となる。

出生体重1000g未満の超未熟児29例で測定した血清亜鉛濃度は、生後61~90日:44.2 \pm 22.1 μ g/dl, 91~120日:35.3 \pm 14.0 μ g/dl, 121~180日:40.0 \pm 13.2 μ g/dlである。

異常低値と考えられる40 μ g/dl未満の値も、61~90日では57.9%、91~120日では68.8%に認められた。

未熟児くる病の指標としたAI-Pase値は、Znの低下とともに低値となり、Znを投与すると血清Zn値の正常化とともにAI-Pase値が異常値にまで上昇する例が多い。そこで、Znが低値となった例では、Zn1mg/kg/日と銅(Cu)100 μ g/kg/日を経口的に投与し、57年からは未熟児用ミルクに亜鉛2.35mg%、銅281 μ g%(15%溶液100ml中に亜鉛0.35mg、銅42.15 μ g)を添加し、亜鉛と銅を投与した。

このような治療を行っている際の血清Zn値は、生後61~90日:65.0 \pm 25.3 μ g/dl, 91~120

日； $53.7 \pm 19.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ ，120～180日； $67.6 \pm 21.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ と上昇し， $40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 未満の低Zn値は1回測定されたのみであった（図1）。

血清銅は，出生直後には低値で以後次第に上昇するが，超未熟児では上昇の程度が少なく，31～60日； $42.0 \pm 8.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ ，61～90日； $52.3 \pm 14.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ ，91～120日； $49.9 \pm 11.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ と上昇は少なく，121～180日になってはじめて $61.6 \pm 6.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ に上昇する。

$40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の血清Cu値は31～60日50.0%，61～90日18.8%，91～120日14.3%に認められた。

銅を補った結果は，血清Cu値が $40 \mu\text{g}/\text{dl}$ 未満を示す例は減少したが，平均値では銅を添加しない場合に比し有意の上昇は認められなかった。

考 察

未熟児では，くる病を発症しやすく，通常乳幼児に必要とされるビタミンD量では不足であるとされる。

そこでわれわれは，活性型ビタミンDである $1\alpha\text{-D}_3$ を $0.02 \sim 0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 投与し，くる病に対する予防効果を検討した。

未熟児の中でも，出生体重が 1000g 未満の超未熟児では，ビタミンDの投与のみではくる病の予防効果は十分でなく，血清P濃度が低下していることが超未熟児では多く，これも超未熟児のくる病発症に関連が深いと考えられた。血清Pの低値は，母乳のみで哺育した超未熟児に多く，この場合には，経口的にPを投与する必要がある。そこで，母乳に加えて未熟児用ミルクを与えたところ，P含有量が多いためか，血清P濃度は上昇しAl-Paseが低下した。

一方，Al-PaseはZnを含む酵素であり，血清Zn濃度の低下にともないAl-Paseの低下が認め

られる超未熟児が多かった。低Zn血症は母乳栄養児，混合または人工栄養児にともに認められ，その頻度は超未熟児では68.8%にも及ぶため，Zn単独あるいは銅とともに経口投与したり，ミルクに添加することにより血清亜鉛濃度は正常に保たれた。亜鉛が欠乏し，Al-Paseが低下することが，臨床的にいかなる影響を及ぼすかは明らかでないが，Al-Paseを指標にくる病の発症や治療の効果を判定する上では，血清Zn濃度を正常に保たなければならない，超未熟児では，母乳や亜鉛添加のないミルクでは欠乏をきたすので注意が必要である。銅欠乏の症例でも，くる病に類似した骨のX-P上の変化が認められるとされるので，銅についても検討したが，銅添加の結果，血清銅濃度に大きな差がなく，臨床症状からも銅欠乏を思わせる所見は認められなかった。

以上のように，超未熟児に対しては，くる病を予防するためにビタミンDの投与は必要であるが，同時に，P，Znなど他の栄養素に対する検討も必要である。

要 約

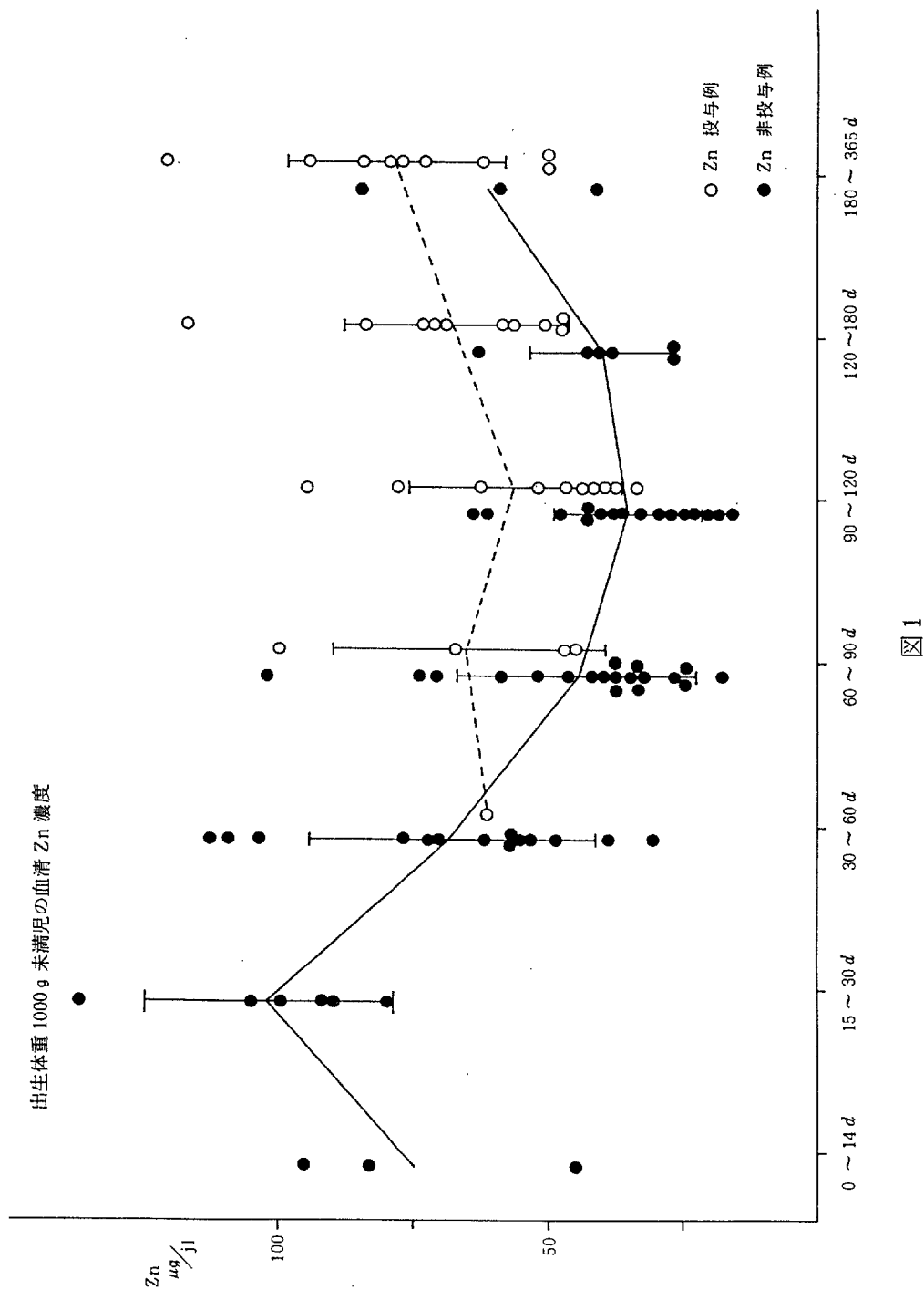
(1) 超未熟児のくる病予防上の $1\alpha\text{-D}_3$ の効果を検討した。 $1\alpha\text{-D}_3$ の投与量は $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ とし，Al-Pase上昇後は $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ とした。

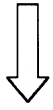
(2) Al-Paseの変動を指標にくる病予防効果を見ると，低P血症を認める時にはAl-Paseが高値となり，Vit Dと同時にPを十分に投与することが必要であり，特に母乳のみで哺乳中の超未熟児ではPの補充が必要であった。

(3) Al-Pase値は亜鉛欠乏のために低値となる例もあり，亜鉛添加も超未熟児に対しては必要であるとの結果が得られた。

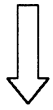
表1. $1\alpha\text{-D}_3$ 使用中の血清P濃度とアルカリフォスターゼ値
(出生体重 1.0kg 未満17例)

栄養法 \ 血清P濃度	$\sim 3.5\text{mg}/\text{dl}$	$3.6 \sim 5.0\text{mg}/\text{dl}$	$5.1\text{mg}/\text{dl} \sim$
母 乳	59.4 ± 21.4 (n=18)	42.0 ± 8.1 (n=20)	40.9 (n=2)
人工又は混合	40.8 ± 8.4 (n=5)	36.1 ± 8.3 (n=22)	31.2 ± 9.2 (n=53)





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



要約

- (1)超未熟児のくる病予防上の1,25-(OH)₂D₃の効果を検討した。1,25-(OH)₂D₃の投与量は0.02 μg/kg/日とし、Al-Pase 上昇後は0.1~0.2 μg/kg/日とした。
- (2)Al-Pase の変動を指標にくる病予防効果を見ると、低 P 血症を認める時には Al-Pase が高値となり、Vit D と同時に P を十分に投与することが必要であり、特に母乳のみで哺乳中の超未熟児では P の補充が必要であった。
- (3)Al-Pase 値は亜鉛欠乏のために低値となる例もあり、亜鉛添加も超未熟児に対しては必要であるとの結果が得られた。