

Ⅱ. 新生児・未熟児の栄養に関する研究

総 括 報 告 書

分担研究者

坂 上 正 道

研 究 目 的

新生児期における栄養の持つ重要性は、単に運動エネルギーの補給や生命体の恒常性維持の目的に止まらず、一生涯の体格及び機能の基礎となる急激な発育・成長が行なわれる重要な時期（critical period）である事を踏まえた意味で理解される。開発途上国に於ては未だ栄養が新生児・乳幼児の最大の問題であるが、幸いにも本邦に於ては、先駆者達の長い研究の成果が社会・経済環境の進歩と相まって従来みられた栄養の不足やかたよりによる疾患の発生は殆どみられなくなった。しかし、近年未熟児の救命率が向上すると共に従来みられなかった新しい栄養の問題、すなわち、クル病や微量元素不足に伴う疾患がクローズアップされるようになった。さらに、出生体重1,000g未満の超未熟児においては極めて基本的な問題である、水・電解質バランスという問題さえも、より大きな未熟児や新生児の経験から得られた知識では適応し得ない病態生理を有することが明らかとなった。一方、経口栄養もかなわぬ極小未熟児が生存するようになったのは、経口栄養が確立するまでの間、経静脈的に栄養を投与方法が開発された為であるが、それに伴う肝障害を始めとしたいくつかの問題点が未だ未解決のままである。またNICUにおいて未熟児に多発する重篤な疾患である壊死性腸炎は、その原因が多因子性である事は明らかであるが、経口栄養が極めて重要な誘因の一つである事が知られており、広い意味から栄養投与方法に関与する問題としてとらえられている。一方母乳栄養は、未熟児に対する感染予防の有用性や母児相互の観点から、人工栄養に代わって再び急速に一般化しつつある。しかし、母乳栄養の復活が単に時代の変遷としてとらえられるのではなく、厳しい科学的再評価を加え、その特性および問題点を明らかにすることの重要性が認識されつつある。

以上より本研究は新生児・未熟児の栄養に関して現在臨床的に重要であり、かつ早急にその問題解決が望まれている次の五つのテーマについて研究班を構成した。

- ① 未熟児クル病の予防と治療
- ② 新生児・未熟児の経静脈栄養に関する研究
- ③ 母乳栄養に関する研究
- ④ 壊死性腸炎の予防と対策
- ⑤ 超未熟児の水・電解質バランス

研 究 結 果

1) 未熟児クル病の予防と治療

未熟児に多発するクル病の原因として、Vit. Dの不足およびその活性化の未熟性が主たる原因と考えられていたが、奥山・井村・松尾等は1,500g以下の極小未熟児を対象にCa、Pの含有量の異なる人工乳や母乳を投与しmicrodensitometryによる骨密度測定によりsubclinicalな骨含塩量の変化をとらえる方法を含め、手関節レントゲン・血中アルカリフォスファターゼ、Ca、P、Vit. D三分画濃度、尿中Ca、P排泄量などのパラメーターにより栄養法とクル病発生の機序について研究を行なった。

その結果、従来考えられていた活性型 Vit. D の不足よりも Ca、P の投与量、特に母乳栄養においては P の相対的な不足が、最も重要な因子である事が示され、Vit. D 投与のみならず、P の補充によってクル病の発生がさらに予防される可能性を示した。一方、多田はクル病の発生に関して、その不足がアルカリフォスファターゼ値のみならず、骨変化をも引き起こす事が知られている銅及び亜鉛について、新生児・未熟児における生後日数とその血清濃度の変化を測定し、それらの予防的投与方法について検討を行なった。

2) 新生児・未熟児の経静脈栄養に関する研究

経静脈栄養の適応となる未熟児・新生児は少なくないが、製剤の組成・併用薬剤・投与方法・基礎疾患の種類などとも絡んで合併症や副作用の頻度も高い。そこでより安全な製剤の開発・適応の設定・投与方法の改善を目標に以下の研究を行なった。

松尾等は必須脂肪酸欠乏の 2 例の未熟児を例示し、未熟児には必須脂肪酸が欠乏しやすい事を示した。そしてこの欠乏状態は現在市販の静注用脂肪乳剤投与により、容易に改善されることを述べた。なお脂肪乳剤投与に当っては、 $0.2\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ から徐々に増量し、ヘパリンは使用しないこと、またアシドーシスで lipolytic activity の低下をみるので注意を要することを示した。

後藤は 2 週間以上の経静脈栄養輸液を受けた 20 例の極小未熟児について検討し、アミノ酸投与総量が $50\text{g}/\text{kg}$ を越える例は全例高直接ビリルビン血症を呈したと報告し、投与量に問題のあることを強調した。また、死亡例 5 例の剖検所見にて、肝以外に肺にも胞隔肥厚や浮腫などの共通した所見を認め、肝と共に肺に対する影響にも注意すべきと報告した。

和田等も 20 例の極小未熟児で経静脈栄養輸液を受けた群とし 22 例の受けなかった極小未熟児群の肝機能を比較し、GOT が $100\text{IU}/\text{l}$ を越えた例は経静脈栄養輸液施行群で有意に多いことを報告した。また、投与アミノ酸総量と GOT 最高値および GPT 最高値とは正の相関を認め、投与量を少なくする努力の必要であることを報告した。

野瀬らは主として外科疾患児の経静脈栄養について検討し、黄疸発症は感染合併例に多いこと、アミノ酸投与量減量で黄疸発症率が低下する傾向のあること、アミノ酸分析で threonine, glycine, phenylalanine, lysine が高値をとる傾向のあることを報告した。また長期経静脈栄養輸液例では病的骨折例があり、Ca、P の投与量絶対的不足が指摘された。

以上いくつかの問題点がクローズアップされたので、来年度は新組成のアミノ酸輸液の検討、ビタミンや trace elements についての検討が期待される。

3) 母乳栄養に関する研究

山内は母乳成分が、産褥日令、前後乳、朝晩乳などの種々の条件によって変化することに検討を加え、カロリーに最も関与する脂肪が前乳に比して後乳が倍近く高くなる事より、より高カロリーを必要とする場合には前乳を捨てて後乳を投与することが有効である可能性を示した。

竹内・橋本はハイリスク児の母乳確立の現状について検討を加え、全国アンケートでは 36 NICU 中 8 (22%) のみが母乳中心であり、20 (56%) 施設が人工乳中心であることを示した。また医療従事者の熱意の差が、施設による母乳成功率の差となってあらわれていることや、NICU に母乳が届くのは母親が産科を退院する生後 7 日目前後であり、産科医への理解と協力を説く必要性を示した。

武田は、母乳確立の為に普及しつつある分娩前の乳管開通の操作が妊婦に及ぼす影響に検討を加え、4 例と症例は少ないが全例に陣発が誘発されたことを報告し、その適応にはさらに慎重であるべき注意を促した。

4) 新生児壊死性腸炎 (NEC) の予防と対策

志村は自験例及び全国より集計した data を基に、今後の研究に不可欠な壊死性腸炎の臨床的診断基準を作成した。その要約は腹部膨満、胃内容停滞、血便の臨床症状と、腸管拡張を示すレントゲン像よりなる疑診・腸壁内ガス像・門脈内ガス像を認めるレントゲン所見を確診とするものである。

内藤は自験 11 例の NEC と性別・在胎週数・出生体重・入院年度を match させた 18 例との con-

trial study を行ない、文献上 NEC の risk factor といわれる項目について検討を加えたが、いずれも統計学的に有意の差は認められなかった。しかし急激な経過をとった重症 4 例は、いずれも人工乳を急速に増量した症例であり、栄養法と NEC の関係にはさらに検討を加える必要がある事を示した。

堀内は NEC に極めて近似した臨床像を有した *Cl. difficile* の腸炎の 3 例を経験し、その流行時と非流行時の NICU 患児における *Cl. difficile* の保菌率を検索し、各々 72% 及び 43% と有意の差を認めている。しかし、正常新生児の 31% に *Cl. difficile* が常在しているところより、cytotoxin 産生能の存在に加え、hypoxia 等の児側の条件の変化が関与している事を示した。

仁志田は高カロリーミルクの高浸透圧が、NEC の頻度を高めることが知られているところより、少量かつ浸透圧に変化を加える高カロリーを供給可能な中鎖脂肪酸オイルを極小未熟児に投与し、良好な体重増加が非投与群に比して認められたことを示し、消化吸収能の不十分な未熟児における MCT オイルの有効性を確立した。

5) 超未熟児の水・電解質バランス

黒柳は超未熟児 21 例に水バランス study を行ない、高加湿下条件にもかかわらず生後 1 週間の不感蒸泄量は AFD 児 68.9ml/Kg/day 、light-for-date 児 57.4ml/Kg/day と極めて高値である事を認め、開放型保育器使用の場合はさらに高値となる危険性を示した。

増本は生後 0 日に 50ml/Kg/day より輸液を開始し、以後 65、80、 100ml/Kg/day と増加させ、血清 Na 濃度を $135\sim 145\text{mEq/l}$ に保つように努めるプロトコールを作成して、4 例に水バランス study を行なったが、生後 24～48 時間に起る利尿期に伴い、2 例に血清 Na 濃度 145mEq/l 以上を記録したことより超未熟児における水バランス control の困難さを示した。



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

新生児期における栄養の持つ重要性は、単に運動エネルギーの補給や生命体の恒常性維持の目的に止まらず、一生涯の体格及び機能の基礎となる急激な発育・成長が行なわれる重要な時期(critical period)である事を踏まえた意味で理解される。開発途上国に於ては未だ栄養が新生児・乳幼児の最大の問題であるが、幸いにも本邦に於ては、先駆者達の長い研究の成果が社会・経済環境の進歩と相まって従来みられた栄養の不足やかたよりによる疾患の発生は殆どみられなくなった。しかし、近年未熟児の救命率が向上すると共に従来みられなかった新しい栄養の問題、すなわち、クル病や微量元素不足に伴う疾患がクローズアップされるようになった。さらに、出生体重 1,000g 未満の超未熟児においては極めて基本的な問題である、水・電解質バランスという問題さえも、より大きな未熟児や新生児の経験から得られた知識では適応し得ない病態生理を有することが明らかとなった。一方、経口栄養もかなわぬ極小未熟児が生存するようになったのは、経口栄養が確立するまでの間、経静脈的に栄養を投与方法が開発された為であるが、それに伴う肝障害を始めとしたいくつかの問題点が未だ未解決のままである。また NICU において未熟児に多発する重篤な疾患である壊死性腸炎は、その原因が多因子性である事は明らかであるが、経口栄養が極めて重要な誘因の一つである事が知られており、広い意味から栄養投与方法に関する問題としてとらえられている。一方母乳栄養は、未熟児に対する感染予防の有用性や母児相互の観点から、人工栄養に代わって再び急速に一般化しつつある。しかし、母乳栄養の復活が単に時代の変遷としてとらえられるのではなく、厳しい科学的再評価を加え、その特性および問題点を明らかにすることの重要性が認識されつつある。

以上より本研究は新生児・未熟児の栄養に関して現在臨床的に重要であり、かつ早急にその問題解決が望まれている次の五つのテーマについて研究班を構成した。

未熟児クル病の予防と治療

新生児・未熟児の経静脈栄養に関する研究

母乳栄養に関する研究

壊死性腸炎の予防と対策

超未熟児の水・電解質バランス