

新生児未熟児の経静脈栄養に関する研究

大阪大学小児科

野 瀬 宰
金 矢 忍

はじめに

高カロリー輸液(以下TPN)は今や、消化器疾患を有する患者には普遍的な治療手段である。一方、消化管奇形を有する新生児や呼吸障害を伴う未熟児で経口摂取が不可能あるいは不十分な児においてもTPNの導入が強く望まれている。しかし現在入手できるTPN用アミノ酸液を未熟児新生児のTPNに用いた場合、血中アミノグラムの異常をひきおこすことが指摘されており、これが発達途上にある新生児に脳障害をおこす可能性があり安全に投与できる未熟児新生児用のアミノ酸液の開発が望まれている。

新しいアミノ酸液の試作 (表1)

そこで我々は、新生児用アミノ酸液の安全性の第一条件を血中アミノグラムの正常化と考え、新しい組成のアミノ酸液を試作した。市販のアミノ酸製剤使用で高値を示したアミノ酸およびグルタミン酸(Glu)、アスパラギン酸(Asp)を減量し、代わりにGhadimi処方に基づき側鎖アミノ酸(BCAAs)とアルギニン(Arg)を増量したアミノ酸液PFIを試作した。PFIの組成はGhadimi処方(GF-I)とほぼ同様であるが、cysteineについては、溶解度が低く、PFIではGF-Iの約1/3しか含有できなかった。PFI液を実際に乳幼児新生児に投与した結果をもとに改善を加えたのがPFII液である。今回さらに改善を加えたPFIII液を試作し、市販アミノ酸液(MPF)、PFII、およびPFIII液を新生児のTPNに用いて、血中アミノグラムを中心に検討を行なった。

正常値の設定

“アミノグラムの正常化”と小児用アミノ酸液の安全性の第一条件と考える場合、コントロールを何にするかが大きな問題の1つである。そこで

まず、3時間毎の哺乳をしている正常新生児の7例について、ミルク摂取後1時間と同じ児のミルク摂取後2.5時間の血中アミノグラムを比較した。図1の如く、両者に差はなかった。次に母乳摂取後2時間の血中アミノグラムを早期空腹時のアミノグラムと比較すると、図2の如く、前者は後者に比べて比較的高アミノ酸血症にあることが判明した。従って、3時間毎の哺乳をしている新生児は常に比較的高アミノ酸血症にあり、正常値として、母乳摂取後2時間の血中アミノグラムを用いることとした。

血中アミノグラム 検討

1 対象および方法

新生児外科症例の術後安定期例で、経口摂取が不可能なため生後早期より中心静脈よりTPNをうけた16例を対象とした。(表2)
市販アミノ酸群(MPF)5例、PFII群6例、PFIII群5例である。輸液は糖21%、アミノ酸2.5%による標準処方で行ない、アミノ酸分析は日立835型アミノ酸自動分析計によって行なった。

2 結果

投与カロリーおよびアミノ酸量は3群間に差はなく、また各群ともにBUN、GOT、GPTの上昇はなかった。(表3)

各アミノ酸の血中濃度の変化を図3に示す。ほとんどのアミノ酸が投与量を減ずることで血中濃度も減少した。PheはMPFで血中レベルが異常高値を示しPFIIで投与量を減じたが血中濃度は依然やや高値で、PFIIIでさらに投与量を減じたところ、血中濃度が正常化した。一方TyrはMPF、PFII、PFIII群の順に投与量を増加したにもかかわらず血中レベルはむしろ低下した。

図4はMPF群のアミノグラムである。Thr、Gly、Phe、Lyrなどが異常高値を示した。

図5はPFⅡ群のアミノグラムで、異常高値を示すアミノ酸がなくなったが、Pro, Ala, Cys, Tyrが低値を示した。図6はPFⅡ使用中のアミノグラムで、Glyの高値Alの、Cys, Tyrの低値を除きほぼ正常のパターンに近づいた。

考 察

従来のアミノ酸液は必須アミノ酸部分はFAO/WHOの基準に従って鶏卵あるいは人乳パターンを用い、非必須アミノ酸部分はヒト血清タンパクのパターンを用いるなどある一定のモデルに似せて作成している。こうして作成されたアミノ酸液を未熟児新生児に投与するとThr, Gly, Met, Phe, Lysなどが異常高値を呈す(図4)などのアミノ酸インバランスを引き起こす。このアミノ酸インバランスの極端な例は、アミノ酸代謝異常であり、知能障害をきたすことは周知の事実であるが、肝障害や成長障害をひき起こす可能性も示されている。

そこで、我々は、新生児未熟児のTPNに用いるアミノ酸液の安全性の第一条件を“血中濃度の正常化”と考えて、その正常化をめざして、Ghadimi処方準じた新しい組成のアミノ酸液を試作し、それを使用した際の血中アミノグラムを中心に検討を加えた。

Ghadimi 処方準じた1975年Ghadimiが発表した新生児用アミノ酸液で以下の如くの特徴をもっている。①側鎖アミノ酸(BCAAs)を多量(全体の40%)含有すること。新生児の肝は未熟でアミノ酸の代謝に問題があり、かつ、TPNでは投与されたアミノ酸は肝を素通りして全身に運ばれる。一方BCAAsは、肝以外主に筋肉で

代謝されるアミノ酸で、実際に投与した場合も耐容性が大きいことから、BCAAsの含有量を増加した。②アンモニアの処理ができること。成長ホルモンの分泌を刺激すること。さらに実際に投与して耐容性の大きいことなどからアルギニンを増量し全体の10%としている。③新生児では必須アミノ酸と考えられるcysteineを増量した。④脳障害をおこす可能性のあるグルタミン酸とアスパラギン酸を減量した、ことなどである。(表1)

このGhadimi 処方に準じたPFⅠから出発してPFⅡ, PFⅢと改良を加えることにより、より適正な小児用アミノ酸液に近づいたものと考えられる。しかし、Tyr, Cysは依然低値でした。両者ともに溶解度が低く、製剤上今以上に濃度を増加させることができないため別ルートからの補足の必要性も一考を要すると思われる。また、Cysについては測定法にも問題があり、今後検討を行なう予定である。

ま と め

- ① 血中アミノグラムの正常値に健康新生児の母乳摂取後2時間のものを用いた。
- ② 新生児のTPNにおけるアミノ酸インバランスに対する対策として、BCAAsを多く含む新組成のアミノ酸液PFⅠ, PFⅡ, PFⅢを試作した。
- ③ これらのアミノ酸液を新生児のTPNに使用し、血中アミノグラムの大きな異常をきたすことなく、 2.5g/Kg/日 のタンパク源の投与が可能であった。

表 1

遊離アミノ酸組成 (mg/dl)

	GF-1 7.5%	PF I 7.3%	PF II 7.4%	PF III 7.6%	MPF 7.5%
Trp	120	120	120	120	98
Ile	800	800	800	800	420
Leu	1600	1600	1600	1600	938
Val	800	800	800	600	338
Lys	480	480	480	480	660
Met	60	60	100	150	263
Phe	400	400	300	200	701
Thr	240	240	240	240	488
Arg	1000	1000	1000	1000	593
His	200	200	200	250	450
Gly	400	400	400	400	803
Ala	400	400	500	600	465
Glu	50	50	50	80	488
Asp	50	50	50	80	285
Pro	200	200	200	400	248
Ser	400	400	400	400	165
Tyr	50	50	50	80	26
Cysteine	340	100	100	100	75
総遊離					
アミノ酸含量	7590	7350	7390	7580	7500
EAA/NEAA	1.40	1.43	1.51	1.24	1.07
BCAA/TAA	0.43	0.44	0.43	0.40	0.22

表 2

対 象

アミノ酸液	MPF (n=5)	PF II (n=6)	PF III (n=5)	対 照 (n=14)
出生時体重 kg	2.7±0.3 (2.4~3.2)	3.1±0.6 (2.2~3.4)	2.0±0.3 (1.5~2.3)	2.9±0.2 (2.7~3.3)
在胎週数 週	37±2 (34~40)	38±2 (36~40)	36.5±3 (34~40)	39±1 (38~40)
測定時年齢 日	14±5 (7~18)	17±7 (7~25)	17±9 (9~30)	17±15 (5~50)

平均±SD
(範囲)

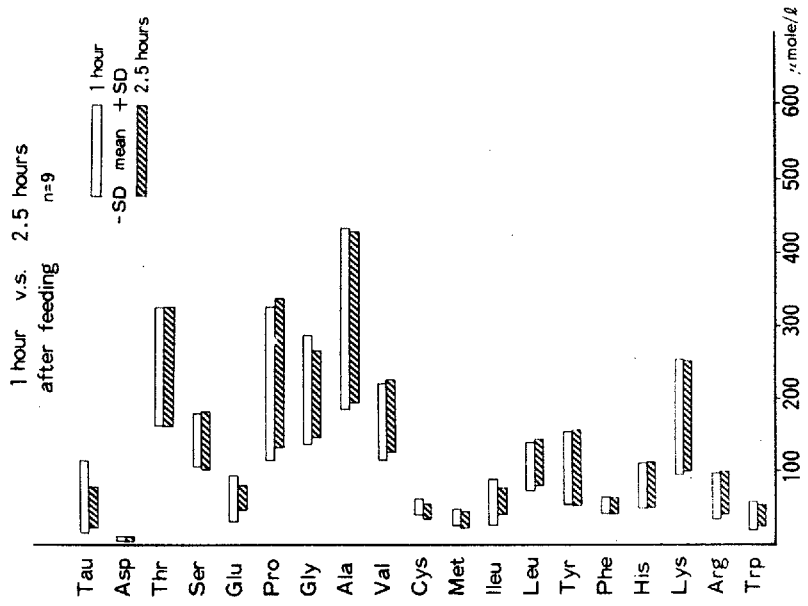
表3

結 果

	MPF (n=5)	PFⅡ (n=6)	PFⅢ (n=5)
投与カロリー量 Kcal/kg/日	89±10 (80~99)	96±8 (81~100)	98±10 (91~112)
投与アミノ酸量 g/kg/日	2.4±0.8 (1.3~3.3)	2.4±0.3 (2.0~2.9)	2.5±0.4 (1.9~3.0)
BUN mg/dℓ	12±9	16±7	11±3
GOT IU/ℓ	25±13	32±11	21±2
GPT IU/ℓ	13±7	15±4	10±5

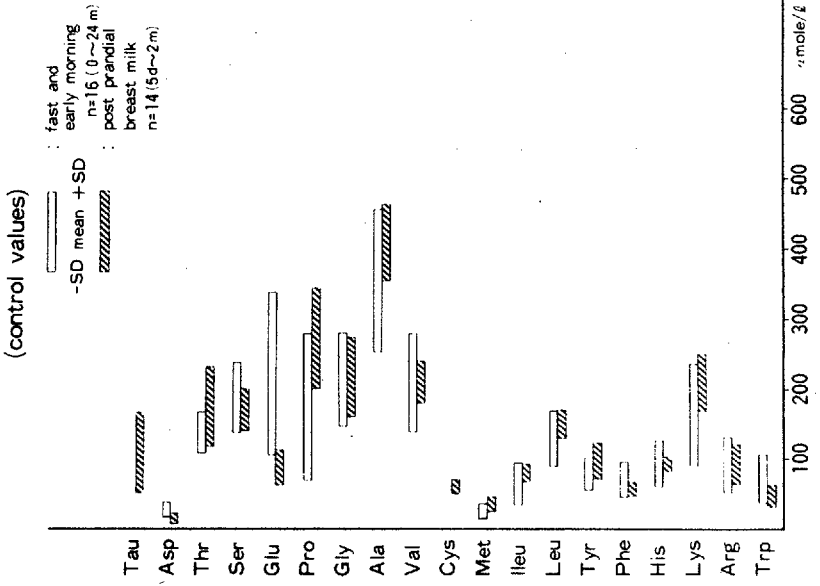
平均±SD
(範囲)

Plasma Amino Acid Values



☒ 1

Plasma Amino Acid Values



☒ 2

Plasma Amino Acid Values (MPF)

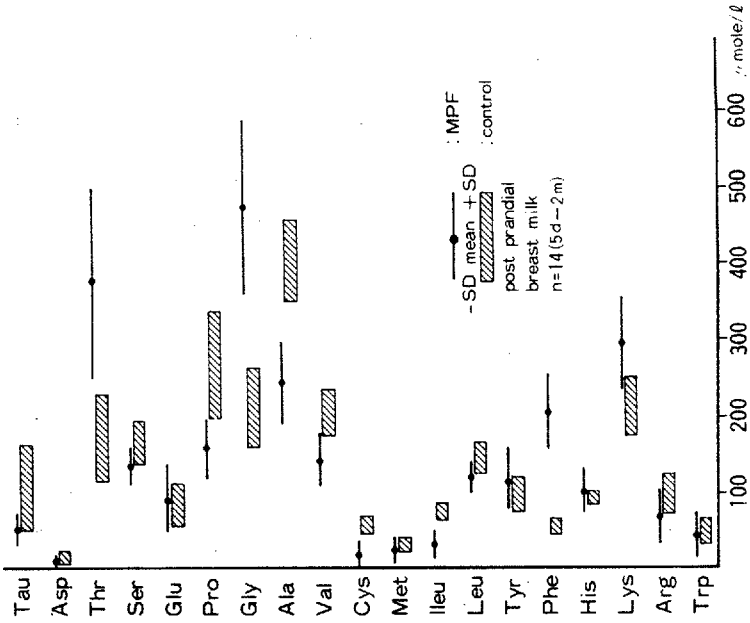


Figure 4

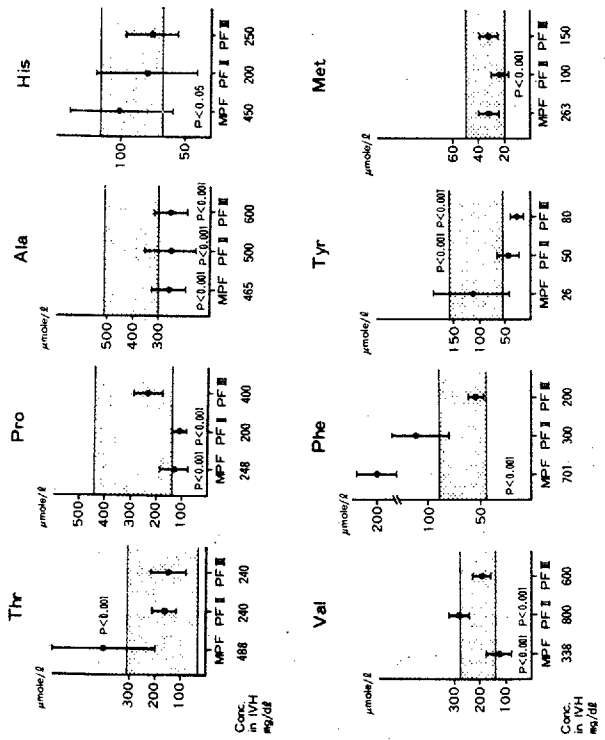
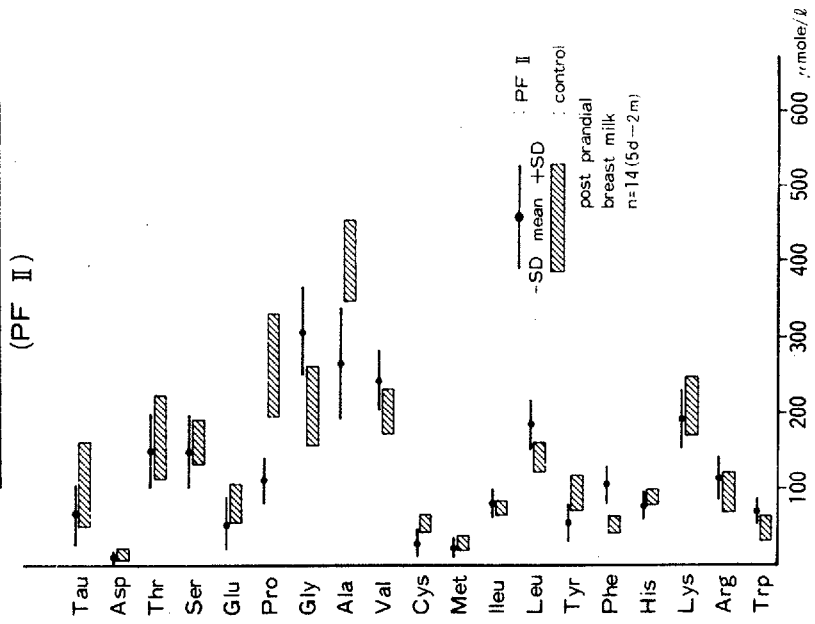


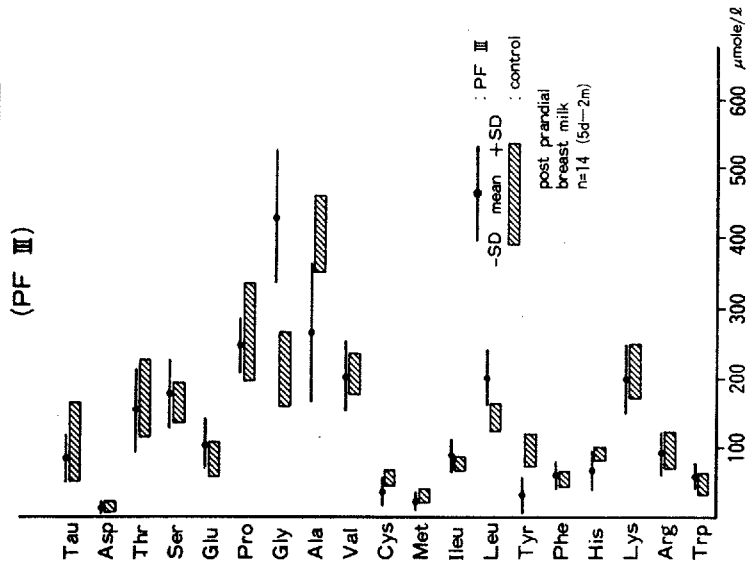
Figure 3

Plasma Amino Acid Values

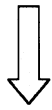


⊠ 5

Plasma Amino Acid Values



⊠ 6



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



はじめに

高カロリー輸液(以下 TPN)は今や, 消化器疾患を有する患者には普遍的な治療手段である。一方, 消化管奇形を有する新生児や呼吸障害を伴う未熟児で経口摂取が不可能あるいは不十分な児においても TPN の導入が強く望まれている。しかし現在入手できる TPN 用アミノ酸液を未熟児新生児の TPN に用いた場合, 血中アミノグラムの異常をひきおこすことが指摘されており, これが発達途上にある新生児に脳障害をおこす可能性があり安全に投与できる未熟児新生児用のアミノ酸液の開発が望まれている。