

Ⅱ. 新生児・未熟児の栄養に関する研究

総 括 報 告 書

北里大学小児科 坂 上 正 道

研 究 目 的

新生児期における栄養の重要性は、単に運動エネルギーの補給や生命生の恒常性を維持する目的に止まらず、一生涯の体格および機能の基礎となる急激な発育・成長が行われる重要な時期である点から更に強調されるべき問題である。開発途上国に於いては、未だ栄養が新生児・乳幼児において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、従来見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の不足に伴う疾患がクローズアップされる様になった。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を適応し得ない病態生理のあることが明らかとなった。一方、経口栄養の不可能な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する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、正確な科学的評価を加え、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

奥山らは58年度、極小未熟児のクル病発生機序、発症要因について報告し、59年度には、乳汁の種類により生後の骨発育において質的、形態学的な相違があることを示した。今年度は、母乳栄養中にみられる低Pi血性クル病、Osteopeniaに対するPi補給の予防効果についての研究を行いその結果、Pi補給によりPi欠乏に基づく低Pi血症、高Ca血症、高Ca尿症など生化学的検査所見の改善がみられ、Osteopeniaの軽症化に有効であったが、クル病発症を減少させるまでには至らなかった。このことは、母乳栄養では骨の基質となる蛋白質、Ca、Piの絶対的な不足があるためであり、母乳に少量のPiを補給しても低Pi血症の予防や高Ca尿症防止によるCa Retentionの増強効果には有効であるが、クル病予防の観点からは十分でないことを報告した。井村らは、過去2年間極小未熟児を対象に各種栄養法に

における活性型VitaminD($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$, $1\alpha25(\text{OH})_2\text{D}_3$)の効果について検討を加えて来た。その結果母乳栄養だけでは活性型Vit. Dの効果が得られず、Ca, Pi補給の必要性を強調した。そこで今年度は母乳栄養のCa, Pi不足を補う目的で極小未熟児を混合栄養で哺育し、活性型Vit. Dの効果について検討を加えてみた。 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$, $1\alpha25(\text{OH})_2\text{D}_3$ のクル病予防効果はほぼ同程度で、母乳単独に比べクル病発生頻度を有意に減少できた。また $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$, $1\alpha25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の投与においては高Ca血症などの副作用が認められないことを報告し、母乳栄養でのCa, Pi補給の重要性を改めて強調した。松尾らは、主に未熟児クル病の病態の把握や診断法の基礎となる未熟児の血液・尿の生化学的検査値の設定とALP値のクル病診断としての意義について検討した。その結果、ALP基準値とクル病症例の値とのOver lap (false negative 62.7%)がみられ、このような所見は他の成因によるクル病には見られず、極小未熟児クル病に特徴的な所見であると報告している。また極小未熟児のクル病の診断は、もっぱら骨X線像に頼らざるを得ず、クル病の早期診断は困難であり、血清ALP値およびX線所見以外の診断指標の確立が重要であると述べている。未熟児のクル病性骨変化は、Ca, Pi, Vit.Dの不足だけではなく、その他の物質の不足が関与している可能性がある。多田は、Zn, Cuに着目し、極小未熟児のZn, Cuの動態について検討を加えてきた。今年度は超未熟児にZn, Cuを添加し、これらの代謝について検討した。Zn 1-2mg/kg/Dayの添加で血中Znの低下を防止できたが、Cuについては未添加、40-80, 100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Day}$ の群で血中濃度に差を認めず、Cuの推奨投与量決定の難しさを示した。また、548gの超未熟児に $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Zn 1mg/kg, Cu 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を補充し混合栄養で哺育したところ、経過中血中Pi, Zn, Cu, ALP値などは正常に保たれ、骨変化も軽度であった症例を報告した。

2) 新生児・未熟児の経静脈栄養に関する研究

新生児の経静脈栄養に関する研究グループは、昭和58,59年度に引続いて各栄養素の投与効果を具体的に検討した。先ず各々の栄養素を投与する場合の製剤を検討しこれを質的に改善しながら与え、その臨床的效果を比較することにより現状のものより優れた組成の製剤を開発することに努めた。また、投与方法に関しても、同一製剤でありながら投与速度を変えただけで生体反応に大きな違いが生じることを明らかにし、この点からも至適投与法を検討した。野瀬らはアミノ酸製剤について検討し、独特の組成の製剤を開発した。投与目標として「アミノ酸の血中レベルの正常化」を設定して投与したところ、市販製剤に比して肝障害も少なく、血中レベルでも異常高値を示したアミノ酸は皆無であった。松尾らは、栄養学的効果の指標として血中プレアルブミン値の変動を取上げている。また脂肪乳剤を投与すると血中カルニチンの低下を来すことより、カルニチンを補給する意義について述べている。後藤は経静脈栄養を実施した症例における長期予後を検討している。投与目標を「神経学的後遺症を減少せしめること」とし、厳密な意味で対照をとることが出来ない点に問題があるとしながらも、慎重に検討して実施した場合には少なくともnegativeなことにはならないと評価している。和田らはこれまでの検討結果から新生児の栄養を経静脈栄養のみでコントロールすることは難しく、補助的な意味で用いるべきものとしている。脂肪乳剤について投与法を検討した結果、投与速度を早めると同時に血糖の上昇が起るので0.2ml/kg/hr以下に抑えるべきであるとしている。

3) 母乳栄養に関する研究

武田らは妊娠後半期乳頭刺激の母乳確立に及ぼす影響について、妊娠37~41週の正常満期妊婦を対象に、分娩監視装置装着下に電動搾乳器による乳頭刺激が母乳哺育に及ぼす影響について研究した。その結果、分娩前の乳頭刺激による乳管開通には副作用もみられず、産褥期における母乳栄養の確立に対して促進的に働くということが示唆された。本研究の母乳哺育普及におよぼす効果は大きいと考えられる。

また山内らは、母乳のリパーゼBile Salt Stimulated Lipase (BSSL)の乳児栄養学的意義について研究し、特に泌乳期とBSSL活性、乳脂量、乳蛋白質量とBSSL活性、母乳熱処理、凍結保存とBSSL活性、脂肪分解機序を検討し、その結果極小未熟児の栄養としての人乳の加熱消毒はBSSLの破

壊をもたらすので避けるべきであり、また同様の見地から、各々の新生児の母親の母乳を生あるいは冷凍保存で使用するのが適当であると指摘している。竹内らのグループは、ハイリスク新生児への母乳栄養推進を検討し、母乳確保のための対策を進めた結果昭和58年のNICUの母乳投与率69.5%が昭和60年には90%に上昇した。

同時に母乳栄養児と人工栄養児との尿中有機酸を比較したところ、多量の有機酸が母乳栄養児では尿中に排泄されていることを指摘した。また橋本らは、母乳で哺育した超未熟児、極小未熟児の子後についての調査を実施し次の結論を得た。昭和51年から57年までに出生した超未熟児60名、極小未熟児100名について母乳と人工乳の遠隔予後（最低3年以上）について調査を行ったところ、その結果、超未熟児において母乳栄養群でクル病が有意に多く、人工栄養群では感染症が多いという結果が示された。しかし他では特に差は認められなかった。

4) 新生児壊死性腸炎(NEC)の予防と対策

仁志田らは、消化管機能の未熟な低出生体重児におけるエネルギー源としてMCTオイルの有効性について検討した。3.0 ml/kgを1日数回に分けてミルクとともに注入することにより、極小未熟児、とくに1000~1500g未満の児においては、水分負荷を増すことなくカロリー源として利用出来ると報告している。なお、黄疸、嘔吐、腹満、下痢のみられる場合は避けるとしている。堀内らは、NICUにおけるC1. difficileの分離、Enterotoxin, Cytotoxinの測定を行い、高率に菌の分離とEnterotoxinの証明がなされ、NICU内の環境、あるいは介護者から伝播するとしている。病原性については、Cytotoxinの証明率が低く、またその力価が低いことから否定的としている。今後、壊死性腸炎の病因とこの菌の病源性につき検討する場合には、Cytotoxinの測定が重要という。内藤らは、RDSの回復期に反復する無呼吸発作以外、仮死、PDA、人工換気、感染症、交換輸血、臍動脈カテーテルさらに授乳といった誘因なく突然消化管穿孔と言う形で発症した1650gの壊死性腸炎症例を報告し、きわめて僅かな誘因のみでも発症する可能性があることに注意を呼びかけている。志村らは、59年度のアンケート調査で注目された授乳前発症の壊死性腸炎症例についてさらにその臨床像を詳しく調査した。

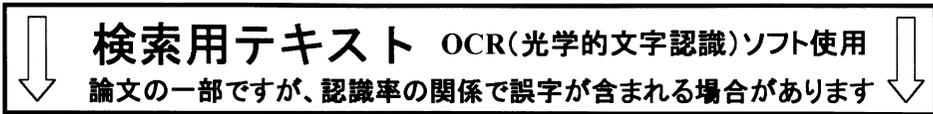
40例の分析であるが、早産、極小未熟児に多く、腸管虚血をもたらす病態のみが主要な病因としている。臨床症状に乏しく生後早期に突然穿孔という形で発症することが多く予後不良であった。今後、極小未熟児の救命率向上とともに注意すべき病態と思われるとしている。

最後に3年目の総括として、初年度の診断指針、2年目の治療指針につづき、壊死性腸炎の発生予防指針を作製した。

5) 超未熟児の水・電解質バランス

黒柳らは、超未熟児の不感蒸泄量が生後数日間にはきわめて多いことより、これを適切な範囲内におさえる事が超未熟児の輸液管理上のキーポイントとなるため、皮膚からの不感蒸泄を防ぐために、保育器を加湿しておくことは従来と同じであるが、さらに患児の体をプラスチックフード(酸素投与フード)でおおって体表を流れる空気流量を減少させることにより不感蒸泄量を減少させようと試みしてみた。これにより超未熟児の不感蒸泄量は成熟児とほぼ同じ、20~40 ml/kg/day程度におさえることに成功した。またこの場合保育器内の加湿も60~70%と中程度で済みスキーンケアも良好であると報告している。増本らは超未熟児の至適輸液量の決定に関して問題となる大量の不感蒸泄により生じた脱水による高Na血症と、逆に輸液過剰によりPDAや肺機能不全を生ずることにある。そこで出来るだけ輸液量を制限しながら、しかも高Na血症、脱水を生じさせない輸液管理法を行う必要がある。そのためには大量の不感蒸泄を保育器内の加湿によって防ぎながら、少量のTrialdoseで輸液をスタートし、臨床経験に従って輸液量をコントロールすれば、In take - Out pntの量が少なくなり、輸液管理が容易になると考えてこの方法を検討してみた。この方法で体重や血液、尿生化学の値も正常値で推移し超未熟児の輸液管理に適している方法である事が判明した。田沼らは58年度の報告により、超未熟児がMg欠乏状態にある事を示しているが、リンパ球内Mg量が、体内Mg量の指標となりうる事が判明したため、

今回は早期新生児（特に超未熟児）を対象にリンパ球内 Mg 濃度を測定した。ついで Mg 含有輸液投与と感染症の予後との関係について検討を加えたところ、超未熟児では、体内 Mg 蓄積量が少ない事がわかった。また Mg 含有輸液を与えると数日内で成熟児と同じ Mg の体内含有量となる事が判った。その上 Mg 含有輸液を与えた群の方が感染症にかかりにくく、罹患しても死亡率が有意に低いことが判明した。したがって極小未熟児、超未熟児には早期から Mg を投与すべきであると述べている。



研究目的

新生児期における栄養の重要性は、単に運動エネルギーの補給や生命生の恒常性を維持する目的に止まらず、一生涯の体格および機能の基礎となる急激な発育・成長が行われる重要な時期である点から更に強調されるべき問題である。開発途上国に於いては、未だ栄養が新生児・乳幼児において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、従来見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の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を適応し得ない病態生理のあることが明らかとなった。一方、経口栄養の不可能な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、正確な科学的評価を加え、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