

超未熟児の Mg 代謝 — リンパ球内 Mg 濃度について —

国立郡山病院 小児科 田 沼 悟

緒 言

昭和 58 年・59 年度の研究により、①超未熟児の血漿・赤血球内 Mg 濃度は正常新生児の値に比して低値を示し、体内 Mg 欠乏状態にあることが示唆され、その原因として、②胎児期の母体からの Mg 取り込み不足と、③ Fractional Excretion of Mg (FE-Mg) の成績より明らかなように腎尿細管での Mg 再吸収能の低下、すなわち腎の未熟性が最大の要素と考えられ、③この体内 Mg 欠乏状態の超未熟児を対象に 0.25 mEq/kg/day の Mg 含有輸液を行うと、開始後 2～3 日でまず赤血球内 Mg 濃度、次いで 5～6 日で血漿 Mg 濃度が正常値に回復すること、さらに④早期新生児期の体内 Mg 欠乏状態の指標としてリンパ球内 Mg 濃度に注目し、マウスを用いて Mg 欠乏モデルを作成し経時的にその Mg 代謝を検討した結果、リンパ球内 Mg 濃度は組織内 Mg レベルを最も良く反映していることなどを報告した^{1)~6)}。

以上の成績に基づき、今回は早期新生児(特に超未熟児 8 例)を対象にリンパ球内 Mg 濃度を測定し、次いで Mg 含有輸液と感染症の予後との関係について検討したので報告する。

研 究 方 法

1. リンパ球内 Mg 濃度の測定方法(図 1, 2)

ヘパリン加血を約 3～4 ml 採取し、PBS, Lymphoprep, 冷凍遠心法により 10^7 個のリンパ球を回収し、過塩素酸溶液(PCA)を用いて湿性灰化法にて灰化した後、SrCl₂ 溶液で 100 倍希釈して原子吸光光度計にてリンパ球内 Mg 濃度を測定した。

2. 正常新生児のリンパ球内 Mg 濃度

正常新生児 27 例を生後日数別に、(1) 0～3 日群(25 例)、(2) 4～13 日群(23 例)、(3) 14～28 日群(21 例)、(4) 80～100 日群(15 例)の 4 群に分類し、おのおの血漿・赤血球内・リンパ球内 Mg

濃度を測定した。

3. 出生体重別リンパ球内 Mg 濃度

早期新生児期の新生児 98 例を出生体重別に、(1) 999 g 未満(8 例)、(2) 1000～1499 g(15 例)、(3) 1500～1999 g(12 例)、(4) 2000～2499 g(30 例)、(5) 2500 g 以上(33 例)の 5 群に分類して、おのおの血漿・赤血球内・リンパ球内 Mg 濃度を測定した。

4. Mg 含有輸液療法

著者らは従来より体内 Mg 欠乏状態にある極小未熟児、超未熟児に対して生後 48 時間より、7.5～10% 糖液に各種電解質維持量として Na・K 各 1 mEq/kg/day, Ca 0.5 mEq/kg/day に加えて、0.25 mEq/kg/day の Mg を含む輸液療法を行っている。経口栄養開始後は total Mg intake を 0.25～0.3 mEq/kg/day にて維持している。Mg 含有輸液群と非含有輸液群での血漿・赤血球内・リンパ球内 Mg 濃度の推移を比較検討した。

5. Mg 含有輸液効果の比較

超未熟児を Mg 含有輸液群(8 例)と非含有輸液群(6 例)の 2 群に分類して、各種合併症の発症頻度、予後との関係を検討した。

成 績

測定値についての統計学的検定は 5% の危険率で行ない、t-分布によった。

1. 正常新生児のリンパ球内 Mg 濃度正常値

生後日数別に 4 群に分類したリンパ球内 Mg 濃度正常値はおのおの、(1) 群 4.6 ± 0.6 , (2) 群 4.8 ± 0.5 , (3) 群 4.9 ± 0.6 , (4) 群 $5.2 \pm 0.7 \mu\text{g}/10^8$ であり、生後日数に平行して徐々に上昇した。各群間には有意差は認めなかったが、早期新生児期のリンパ球内 Mg 濃度は 1 歳児の値に比して有意の低値を示した(表 1)。

2. 出生体重別リンパ球内 Mg 濃度

早期新生児期のリンパ球内 Mg 濃度を出生体重

別に5群に分類すると、体重と正の相関関係($r = 0.78$)を示し、さらに出生体重1500g未満群では1歳児の値に比し有意の低値を示したことから明らかなMg欠乏状態にあることが確認された(表2)。

3. Mg含有輸液療法

Mg含有輸液療法を行った極小未熟児A群(23例)と非含有輸液療法を行った極小未熟児B群(3例)を対象に、経時的に血漿・赤血球内・リンパ球内Mg濃度を測定した。A群では開始後3日でリンパ球内Mg濃度は正常値内に上昇したのに比し、B群では14~18日を経過しても正常値内に上昇しなかった(図3)。この回復は赤血球内Mg濃度の推移と極めて似ており、一方血漿Mg濃度は投与開始後5~6日で正常値へ上昇した。すなわち赤血球内・リンパ球内の細胞内液成分でのMg濃度の回復が、投与開始後2~3日で起こることが観察された。

4. Mg含有輸液効果の比較

超未熟児を、Mg含有輸液を行ったA群(8例)と非含有輸液を行ったB群(6例)に分類し、生後7~14日の血漿・赤血球内・リンパ球内Mg濃度の成績を表3に示す。血漿・赤血球内Mg濃度ともにA・B群間に有意差を認められた。

次いで両群での合併症出現頻度を表4に示す。A・B両群の合併症出現頻度に有意差は認めなかったが、敗血症の生存率はA群100%であるのに対し、B群は50%と有意差を認められた。最後に敗血症の治療内容を比較してみた。表5に示されるように、使用抗生物質、免疫製剤、Dopamine、輸血、交換輸血などに差はなく、唯一の差異はMg含有輸液の有無であった。

考 察

新生児は体内に200~300mg/kgのMgを保持しているが、大部分は細胞内に存在し、細胞外液中には数%しか存在していない。体内Mg欠乏状態の診断方法⁷⁾としてはいくつかの方法があげられているが、血漿Mgは体内Mg量の1%程度でしかないため体内Mg欠乏状態の指標としては不適当なことが多い。赤血球内Mg濃度は骨格筋Mg濃度と良く相関するので従来より指標として用いられているが、絶対的Mg欠乏下での相関は良く

ないことが指摘されるようになった。従って最善の指標として骨格筋Mg濃度の測定があげられるが、日常臨床での応用は困難なことが多い。その後経静脈的、経口的Mg負荷テストの有効性が確立されたが、本法も新生児領域では腎の未熟性の問題から不可能である。1979年Ryanら⁸⁾はリンパ球内Mg濃度が骨格筋Mg濃度と良く相関することを報告した。著者らもマウスの動物実験から、Mg欠乏状態下でのリンパ球内Mg濃度は体内Mg欠乏状態の指標として赤血球内Mg濃度より有効であることを昨年報告した。

血漿・赤血球内Mg濃度の値から、体内Mg欠乏状態にあると推察されていた超未熟児、極小未熟児のリンパ球内Mg濃度は、明らかに正常値に比して低値を示し、これらの体内Mg欠乏状態は確認された。また、0.25mEq/kg/dayのMg含有輸液は体内Mg欠乏状態の改善に非常に有効であることも示された。超未熟児を対象としたリンパ球内Mg濃度の検討は本研究が初めてのものと考えられる。

早期新生児期は末梢血液中に白血球成分は多く、しかもリンパ球がその大部分を占めるので、リンパ球内Mg濃度の測定に際して、採血量は成人より少なくてすみ利点があげられる。この点からも、新生児の体内Mg欠乏状態の指標としてリンパ球内Mg濃度の測定が秀れていると判断される。

近年の免疫学の進歩にともない、Mg欠乏状態と免疫能⁹⁾が注目され、動物実験では、①細胞性免疫での胸腺萎縮、T-cell分化障害、②液性免疫での免疫グロブリン低下、抗体産生能低下、さらに③白血球増多、好酸球増多、脾臓でのブラック形成コロニーの低下、補体系の障害などが報告されている。本研究では免疫系の詳細な分析は実施していないが、Mg含有輸液例での敗血症死亡を認めなかったことから、Mg含有輸液による免疫能改善状態が推察された。リンパ球は免疫応答の主役であることから、今後超未熟児のリンパ球内Mg濃度と免疫能の解明に努めたい。

結 語

正常新生児28例、低出生体重児65例(うち極小未熟児23例、超未熟児8例)のリンパ球内Mg濃度を経時的に測定し、体内Mg欠乏状態にある

極小未熟児 23 例に 0.25 mEq/kg/day の Mg 含有輸液を行いリンパ球内 Mg 濃度の回復過程を観察し、さらに超未熟児 14 例で Mg 含有輸液の効果を検討し以下の成績を得た。

- 1) 正常新生児の早期新生児期のリンパ球内 Mg 濃度は $4.7 \pm 0.6 \mu\text{g}/10^8$ であった。
- 2) 早期新生児期の極小未熟児、超未熟児のリンパ球内 Mg 濃度は、おのおの 3.8 ± 0.3 , $3.0 \pm 0.4 \mu\text{g}/10^8$ であり、正常値に比し有意に低下していたことから体内 Mg 欠乏状態にあることが写された。
- 3) 0.25 mEq/kg/day の Mg 含有輸液を Mg 欠乏状態にある極小未熟児、超未熟児に行うと、リンパ球内 Mg 濃度は輸液開始後 3 日で正常値に回復した。
- 4) Mg 含有輸液を行った超未熟児群での敗血症による死亡は、非含有輸液群に比し有意に低値であった。

文 献

- 1) 田沼悟：新生児早期の Mg 代謝—血漿・血球内 Mg 濃度と FE-Mg—, 昭和 58 年度新生児管理における諸問題の総合的研究報告書, 厚生省：94~104, 1984.
- 2) 田沼悟：新生児早期の Mg 代謝—Mg 欠乏状態とリンパ球 Mg 濃度—, 昭和 59 年度新生児管理における諸問題の総合的研究報告書, 厚生省：137~143, 1985.
- 3) 田沼悟, 小島滋恒, 関場慶博, 氏家二郎, 平井滋, 根本良一, 竹内真弓, 高橋和博, 鈴木仁：新生児早期の Mg 代謝. 日新生児会誌, 18 (2) : 288~300, 1982.
- 4) 田沼悟：小児科領域における Mg 代謝, マグネシウム, 3 (1) : 53~64, 1984.
- 5) 関場慶博, 高橋和博, 竹内真弓, 田沼悟, 鈴木仁：食餌性たん白・Magnesium 欠乏マウスでの Magnesium 代謝および免疫応答について, マグネシウム, 3 (1) : 35~41, 1984.
- 6) 田沼悟：未熟児における経静脈栄養, 水・電解質バランスをめぐって—特に Mg 代謝について—, 小児科臨床, 38 (7) : 1459~1465, 1985.
- 7) 糸川嘉則, 小林昭夫, 田中悟：第 4 回国際マグネシウムシンポジウムトピックス, Current Concepts in Magnesium Metabolism, 1 (3) : 16~20, 1985.
- 8) Ryan, M. F. and Ryan, M. P.: lymphocyte electrolyte alterations during magnesium deficiency in the rat. Irish. J. Med. Sci., 148 : 108~109, 1979.
- 9) 田沼悟：栄養と免疫, クリニカ, 12 (4) : 356~360, 1985.

表 1

Plasma, Erythrocyte and Lymphocyte Mg concentration in Normal Neonate

Date (days)	Number	P-Mg (mEq/L)	E-Mg (mEq/L)	L-Mg ($\mu\text{g}/10^8$)
0~3	25	1.5 ± 0.1	4.0 ± 0.6	4.6 ± 0.6
4~13	23	1.7 ± 0.1	4.0 ± 0.5	4.8 ± 0.5
14~28	21	1.7 ± 0.1	4.0 ± 0.3	4.9 ± 0.6
80~100	15	1.8 ± 0.2	4.1 ± 0.4	5.2 ± 0.7
1 year	10	1.8 ± 0.2	4.1 ± 0.5	5.7 ± 0.6

表2

Plasma, Erythrocyte and Lymphocyte Mg concentration
in the differences in the Birth weight

Weight(g)	Number	P-Mg(mEq/L)	E-Mg(mEq/L)	L-Mg($\mu\text{g}/10^6$)
~ 999	8	1.3 \pm 0.1	2.2 \pm 0.1	3.0 \pm 0.4
1000~1499	15	1.4 \pm 0.2	3.0 \pm 0.1	3.8 \pm 0.3
1500~1999	12	1.5 \pm 0.1	3.3 \pm 0.2	4.3 \pm 0.4
2000~2499	30	1.5 \pm 0.1	3.4 \pm 0.3	4.5 \pm 0.5
2500~	33	1.5 \pm 0.1	4.0 \pm 0.6	4.6 \pm 0.6
1 year	10	1.8 \pm 0.2	4.1 \pm 0.5	5.7 \pm 0.6

表3

Mg 含有輸液効果の比較(1)

	A 群	B 群
期 間	1984.4~1985.10	1982.1~1984.3
Mg 含有輸液	有	無
例 数	8	6
出生体重(g)	845 (680~976)	932 (760~995)
在胎週数(W)	28.5 (26~33)	29.7 (26~34.5)
生後7~14日の P-Mg(mEq/L)	1.6 \pm 0.3	1.3 \pm 0.2
E-Mg(mEq/L)	3.9 \pm 0.5	3.0 \pm 0.3
L-Mg($\mu\text{g}/10^6$)	4.4 \pm 0.6	

表4

Mg含有輸液効果の比較(2)

合併症	A 群	B 群
RDS	7/8	5/6
MAS	2/8	3/6
PH	2/8	3/6
PT	3/8	3/6
BPD	8/8	6/6
ICH	1/8	2/6
PDA	8/8	6/6
ARF	5/8	4/6
Hypo-G	8/8	6/6
Hyper-G	2/8	1/6
Hypo-Ca	8/8	6/6
Hyper-B	8/8	6/6
Sepsis	6/8	6/6
Sepsisの予後		
死亡	0/6	3/6
生存	6/6	3/6

表5

Sepsisの治療法の比較

治療法	A 群	B 群
	DMPPC + ABPC	DMPPC+ABPC
抗 生 剤	CPZ CTX AMK CM	GM
γ-globulin	有	有
Dopamine	有	有
輸 血	有	有
交換輸血	有	有
Mg含有輸液	有	無

Lymphocyte Mg の測定方法 (1) (Ryan's method)

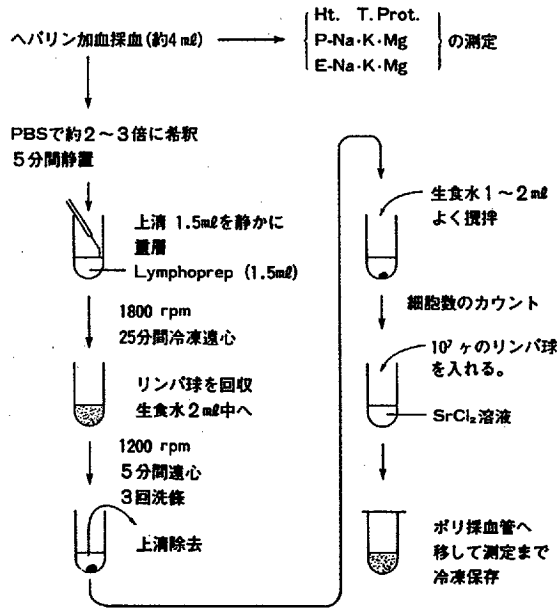


図 1.

Lymphocyte Mg の測定方法(2)

(Ryan's method)

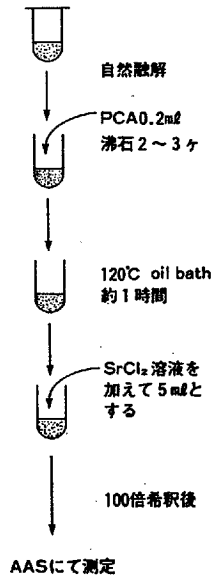


図 2.

Mg 含有輸液の効果 (出生体重1500g 未満)

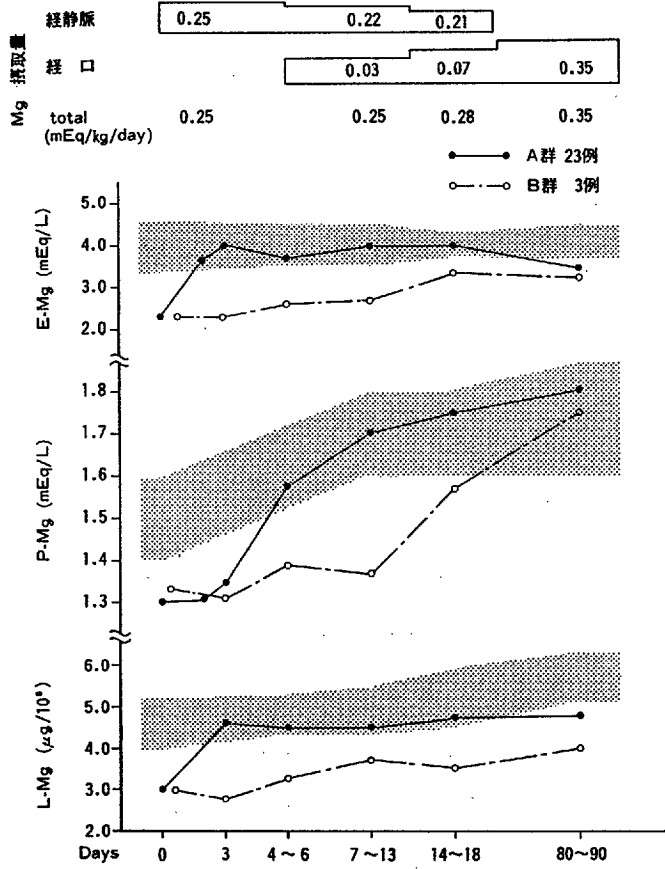
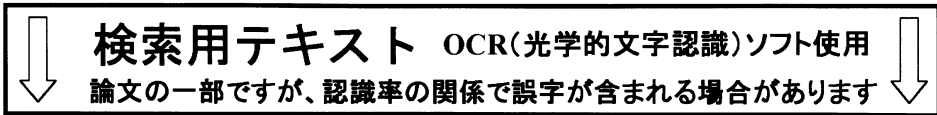


図 3.



結語

正常新生児 28 例, 低出生体重児 65 例(うち極小未熟児 23 例, 超未熟児 8 例)のリンパ球内 Mg 濃度を経時的に測定し, 体内 Mg 欠乏状態にある極小未熟児 23 例に 0.25mEq/kg/day の Mg 含有輸液を行いリンパ球内 Mg 濃度の回復過程を観察し, さらに超未熟児 14 例で Mg 含有輸液の効果を検討し以下の成績を得た。

- 1) 正常新生児の早期新生児期のリンパ球内 Mg 濃度は $4.7 \pm 0.6 \mu\text{g}/108$ であった。
- 2) 早期新生児期の極小未熟児, 超未熟児のリンパ球内 Mg 濃度は, おのおの $3.8 \pm 0.3, 3.0 \pm 0.4 \mu\text{g}/108$ であり, 正常値に比し有意に低下していたことから体内 Mg 欠乏状態にあることが写された。
- 3) 0.25mEq/kg/day の Mg 含有輸液を Mg 欠乏状態にある極小未熟児, 超未熟児に行うと, リンパ球内 Mg 濃度は輸液開始後 3 日で正常値に回復した。
- 4) Mg 含有輸液を行った超未熟児群での敗血症による死亡は, 非含有輸液群に比し有意に低値であった。