

新生児・乳児の栄養管理に関する研究

—分担研究総括報告—

分担研究者 奥 山 和 男

要 約：本分担研究班は、3年間にわたり健常児および病的児も含めた新生児・乳児の栄養管理の実状と問題点を中心に研究を行ってきた。その主な内容は、各個研究として「未熟児代謝性骨疾患」、「身体発育や精神発達と栄養管理」、「母乳添加物質」、「脂肪酸と蛋白」、「未熟児貧血」、「健常および疾患合併乳児の栄養管理」に関する研究、および共同研究として「極小未熟児の生後の発育曲線の作成」に大別される。最終年度の報告にあたり、各個研究や共同研究の本年度の成果および3年間のまとめを行い、さらにこれらの成果をふまえた上で今後への提言を行った。

見出し語：新生児、乳児、栄養管理、極小未熟児、発育曲線

研究目的：新生児・乳児の栄養管理に関する研究は古くから行われてきており、それらは一見確立したかのように見えるが、未だに多くの未解決の問題を含んでいる。さらには、極小未熟児や重篤な疾患を合併する新生児・乳児の生存率の向上とともに栄養管理上の新しい問題も生じてきており、新生児・乳児の栄養管理の実状と問題点の把握およびその対応が急がれている。

我々は昨年度の本研究班の各個研究において、未熟児代謝性骨疾患の診断法としてのMD/MS法が有用であることや治療法としてL型乳酸カルシウムや添加母乳・混合栄養が効果があること、初期の栄養管理が未熟児の身体発育に影響を与えること、SFDとAFDの身体発育には相違が認められること、慢性肺疾患や先天性心疾患が発育に影響を及ぼすこと、母乳強化物質の有

用性、母乳の脂肪酸分析により未熟児を出産した母親の母乳が未熟児に合目的であること、未熟児貧血に対してエリスロポエチンが有効であることなどを明らかにした。また、共同研究として極小未熟児の生後の発育曲線作成についての研究活動も開始した。

最終年度である本年度は、極小未熟児の生後の発育曲線を作成すること、および各個研究をさらに進展させ3年間の総括と研究成果をふまえたうえでの提言を目的としている。

研究方法：極小未熟児の生後の発育曲線の作成は、研究協力者らの共同研究として行った。具体的には、全国のNICUを有する施設に対して生存退院した極小未熟児の個別調査を行い、そのデータを基に研究協力者の一人である栗谷（久

留米大情報処理部)のもとで統計学的解析を行った。

各個研究は、次のようなテーマについて行われた。清野(岡山大学小児科)は極小未熟児における骨塩量について、山口(東京女子医大母子総合医療センター)と中村(神戸大小児科)は極小未熟児の身体発育と栄養の関連について、和田(名市大小児科)は超未熟児の栄養とIQの関連について、志村(静岡県立こども病院新生児科)は慢性肺障害児の栄養管理について、板橋(昭和大小児科)は蛋白強化母乳の効果について、赤松(日赤医療センター新生児科)は極小未熟児の栄養管理法に関する本邦の実態について、多田(東邦大新生児研究室)は未熟児貧血の管理について、守田(川崎医大小児科)は乳児蛋白所用量について、南部(天使病院小児科)は新生児や乳児の栄養に関する愁訴について研究を行った。

本年度の研究成果と3年間のまとめ：

〔共同研究〕極小未熟児の生後の発育曲線の作成

昨年度より本共同研究が発足した。昨年は、準備段階としてその骨子について検討を行い、本年度に昨年の検討に基づき発育曲線を作成することにした。全国のNICU47施設から集計した3歳時点の神経学的予後が良好なAFD極小未熟児379名を対象に、出生体重600gより100g毎に体重と頭囲について実測値より重回帰式を求めNICU入院中の極小未熟児の生後の発育曲線を作成した。これらの児は、慢性肺障害やPDAなどの極小未熟児の多くみられる合併症を有した平均的なプロフィールをもった児であり、本発育曲線は我国における一般的な極小未熟児の発育パターンを表したものと見える。従来より、極小未熟児の発育の評価は胎児発育曲線や、現在の未熟児医療の実状とはかけ離れた時代に米国で作成された生後の発育曲線が使用されていたが、いずれもその利用に問題があった。今回作成されたような多数例の極小未熟児の生後

の発育曲線は、世界でも例がなく今後本曲線が広く利用されることが期待される。

〔各個研究〕

1. 未熟児代謝性骨疾患の診断と治療

清野は、過去2年間の研究において新生児の骨塩量の定量にMD/MS法が有効であることを報告し、さらに成熟新生児の骨密度は生後一様に増加するものではなく、生後3ヵ月で最低値となりその後漸増し1年で元の値に復することを示した。平成3年度は、極小未熟児を対象に生後の骨密度の変化およびL型乳酸カルシウムの効果について検討した。その結果、明らなくなる病性変化を伴わない児でも骨密度は成熟児に比べ著明に減少していること、生後1ヵ月の骨密度は血清リンと正の相関を示しており早期の骨密度の減少はリンの欠乏が主体であること、栄養の供給が十分となっている生後3ヵ月以後は他の要因が関与している可能性が考えられるが、少数例の検討ながらL型乳酸カルシウムが骨密度の改善に有効であることなどの結論が得られた。

2. 極小未熟児の身体発育と栄養

山口は、過去2年間の研究において極小未熟児の身体発育、栄養管理について検討し、出生体重1000g以上と1000g未満では1000g以上群の方が、AFDとSFDの比較では1000g以上のAFD群が修正6ヵ月時点のcatch upが良いこと、1000g未満ではAFD・SFDともにcatch upに時間を要すること、生後のエネルギー摂取量が100kcal/kg/日に達する時間が長いほどcatch upが遅く初期の栄養管理が重要であることなどについて報告した。本年度は乳児期・幼児期の体格・栄養状態を評価した結果、極小未熟児は痩せの傾向が強く、特に超未熟児でその傾向が顕著であることが示された。

中村は過去2年間の研究で独自に作成した母乳添加物質が長期人工換気を要する児の発育にも有用であることを報告している。今回は、修

正6ヵ月でcatch upした超未熟児としなかった超未熟児で初期の栄養管理を検討し、生後2～3週間の栄養摂取が後の身体発育にも影響を及ぼしていることを明らかにした。

3. 超未熟児の栄養とIQの関連について

和田は、過去2年間の研究において超未熟児のcatch upの時期と栄養について検討を行っている。その結果、厚生省身体発育基準値の-2SDを超えた時点をcatch upとすると超未熟児の多くが修正年齢1.5歳でcatch upすること、AFDとSFDではcatch upの時期が異なりそれらを同一には論じることができないことが明らかにされた。本年度はさらに栄養と発達について検討を加え、超未熟児の栄養摂取状況とIQには関連性があることが明らかにされ、新生児期・乳児期早期の栄養が神経学的発達に重要な影響を及ぼすことが示唆された。また、抗リン脂質抗体陽性の母体から出生した超未熟児SFD児ではIQ値が低く、このような児では出生前の因子が大きく関与している可能性が伺われた。

4. 慢性肺障害児の栄養管理について

志村は、慢性肺障害を有する極小未熟児の発育がそうでない児と比べ著しく劣っており、これは慢性肺障害児のエネルギー消費量の多さに起因していることを過去2年間の研究で明らかにした。今回は、過去2年間の検討をふまえ慢性肺障害児に対して水分摂取量を増加させずにエネルギー摂取量を増加させる手段としてMCTオイルの投与を行った。しかしながら、嘔吐や四肢の腫脹などの副反応を伴うことが多く発育面でも十分な効果を見ることはできなかった。そこで、今後の問題として慢性肺障害の修復機転を促すビタミンAや必須脂肪酸の供給、よりエネルギー量の高い乳汁などの工夫が必要であると指摘している。

増本（愛媛県立中央病院）も2年間の研究により、慢性肺疾患児の発育が遅れることを報告し

ている。彼らは同様にMCTオイルを投与しているが、志村とは結果が異なり、体重増加面ではMCTオイルの効果があつた。しかし、身長の発育には変化がないことからプロポーシジョンの点ではかえって悪くなることを指摘しており、慢性肺疾患児の栄養管理にはバランスのよい栄養補給が必要であると述べている。

5. 蛋白強化母乳の効果について

板橋らは極小未熟児の母乳栄養の問題点を補い、なおかつ母乳栄養の利点を生かす目的で3年間を通じて蛋白強化母乳の効果に関する検討を行ってきた。初年度は牛乳蛋白のみの母乳添加の効果を検討したが、体重増加や体重増加に占める蛋白蓄積は母乳単独の場合より良好であったものの、未熟児くる病には効果を認めなかったことより、2年目からは米国で市販されているEnfamil Human Milk Fortifierを使用しさらに検討を加えた。その結果、Enfamil Human Milk Fortifierの母乳への添加は、体重増加や蛋白蓄積の効果に加えて未熟児の骨密度も増加させること、腸内細菌叢への影響が少ないなどの利点が確認された。しかし、一部の症例で血清カルシウムやリンが高値となり、尿中リン排泄が増加することや蛋白強化母乳の浸透圧が高値であるなどの問題点が認められた。そこで、これらの問題点を改善すべく蛋白強化パウダーの新しい組成を提示した。今後、新しい組成の蛋白強化パウダーを作成し臨床での効果を検討することが、より質の高い未熟児の栄養管理につながるものと期待される。

6. 極小未熟児の栄養管理に関する本邦の実態について

赤松は過去2年間にわたって極小未熟児の代謝性骨疾患の乳児期の発育に及ぼす影響について検討してきたが、1施設での解析には限界があり、また交絡因子を調整する統計的な解析が困難であることが判明した。そこで、本年度は未

未熟児代謝性骨疾患の認識や治療法の施設間の差異を知ることで問題提起とすることを目的に、全国のNICUにアンケート調査を行った。全国の103施設からの回答を集計した結果、未熟児代謝性骨疾患の認識は高いものの施設間での診断法や管理法に大きな差を認めた。また、経静脈栄養を生後1週以内より開始している施設は少ないこと、初回経腸栄養時に使用する液や細管栄養の手技・方法、経腸栄養に添加する薬剤などにも施設間に差異があることなども明らかになった。

7. 未熟児貧血の管理について

多田は、過去2年間の研究で未熟児貧血に対してはエリスロポエチンが有効であり輸血の回数を減少させることが期待されることを報告してきた。本年度はフェリチンや血清鉄についても検討を加えた。その結果、エリスロポエチンによる造血作用にともないフェリチンや血清鉄の低下が認められたことから、極めて未熟な時期に出生した児では潜在的な鉄欠乏状態を生じている可能性があり、今後栄養的に鉄の摂取量を確保する方策を講じる必要性が極めて高いことが示唆された。

8. 乳児の蛋白所用量について

長鎖多価不飽和脂肪酸は神経系の発育に重要な働きを持つといわれている。しかし、未熟児では体組織中の含有量は少なく出生後は外界からの供給に頼らざるを得ない。そこで、守田は過去2年間にわたり、成熟児を出産した母親の母乳と未熟児を出産した母親の母乳中の長鎖多価不飽和脂肪酸の分析を行ってきた。その結果、未熟児を出産した母親の産後早期の母乳中の ω -3、 ω -6脂肪酸は多く、リノール酸では特に顕著であった。この結果は、胎生期の必須脂肪酸の蓄積が不十分な未熟児にとって有利なものであることが判明した。

我国における乳児の蛋白所容量は、欧米での

推奨量などに比べ高く設定されており、そのため調整粉乳の蛋白質含有量も高い。そこで、本年度は適正な発育ができるのであればより調整粉乳中の蛋白質含有量を減らし得るのではないかと考え、母乳中に多いNPNを強化し真の蛋白質を減量した試作人工乳により栄養学的検討を行った。その結果、試作乳で哺育された児の窒素出納や尿中BUN、脂肪出納などは現行の調整粉乳と同程度であり、体重増加も良好であることが判明し、現行の調整粉乳の蛋白含有量をより減量できる可能性が示唆された。

9. 乳児の栄養に関する不定愁訴について

南部は、初年度では自施設における正常新生児の栄養管理について検討し、母乳栄養児の体重増加は良好であることや、種々の不安を訴える母親への指導としては「母乳栄養のすすめ」よりは「母と子の生活」の指導をすすめることがより重要であると指摘した。平成2年度は心疾患を有する乳児の栄養管理について検討し、これらの児の体重増加が少ないこと、および母乳栄養児の頻度が少ないこと、心不全が持続している児では生後3ヵ月以降体重増加が不良となることを明らかにした。本年度は、健常乳児およびNICU退院後のリスク児の乳児検診における愁訴について検討した。その結果、リスク児ほど検診時の愁訴が多く、栄養や消化器症状、心身発達に関する不安は健常児の10%に比べ30~50%と高率であり、これらの愁訴に対しては、たとえ些細に見えてもスタッフの適切な対応が重要であると述べている。

考案および今後への提言：新生児・乳児の栄養管理について、3年間にわたり各方面からの検討を加えてきた。特に極小未熟児の栄養管理およびその後の身体発育や発達との関連性については、これらの児の生命予後の改善とともに避けては通れない問題であり、早急に解決すべき必要から本分担研究でも多くの研究者の協力を

得て検討を行ってきた。これらの研究から、極小未熟児の身体発育や精神運動発達は子宮内環境や生後の合併症、特に慢性肺疾患などの影響を受けるとともに、生後早期の栄養管理の如何がその後の発育や発達に大きな関わりを持つことが示されたことは、救命を中心に焦点が当てられていた未熟児医療が、救命に加えて栄養にも眼を向けなければならないこと示唆するものである。しかし、3年間の本分担研究によっても理想的な生後の未熟児の発達はどのようなものがよいのか、それと関連して未熟児の栄養所用量はどの程度あればよいのかなどについての疑問は未解決のままである。

アメリカ小児科学会栄養委員会は、未熟児の発育は子宮内発育に沿ったものであることが理想であるという前提で未熟児の栄養所容量について提唱している。しかし、生後の極小未熟児が子宮内発育に沿って発育していくためには、発育途上にある消化・吸収・代謝機能に負担を強いてしまう可能性が高い。一方、ヨーロッパ小児消化器・栄養学会では、主に人工乳を中心にした検討から、子宮内発育とは同等とまではいかなくともそれに少しでも近づけることを目標として栄養所用量の指標を提示している。我国の多くの新生児医療に従事している医師も基本的にはこのような考え方に同調しているものと思われる。

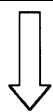
だが、いずれの考え方も長期的には発育や発達にどのような効果を及ぼすかの結論は得られておらず、現段階ではいわゆる仮説といわざるを得ない。いずれにせよ、一つの栄養学的な指標のもとに栄養管理を行うやり方は、未熟児の発育の理想の解明に一步でも近づくことができる可能性があると考えられる。しかるに、今後、我国でも独自に未熟児の栄養管理に関するガイドラインを設定すべきであると考ええる。

幸い、今回本分担研究の共同研究として極小未熟児の（入院中の）生後の発育曲線が作成された。本発育曲線は、3歳時点での発達が正常な

極小未熟児を対象に作成されたものであり、別の見方をすれば極小未熟児の生後の発育がこの発育曲線に沿うように栄養管理を行えば、少なくとも低栄養が中枢神経系の発達に影響を及ぼす可能性が少ないともいえる。もちろんこの発育曲線に沿って児が発育したからといっても、例えば未熟児代謝性骨疾患の発症が皆無になるわけでもないが、極小未熟児の一つの発育の指標となり得ると思われる。さらには、この発育曲線を手がかりに極小未熟児の栄養所用量の許容範囲を示すことができるかもしれない。

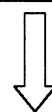
極小未熟児の栄養管理ばかりではなく、新生児・乳児の栄養管理も問題点が山積している。母乳栄養は多くの医療スタッフの協力により、再び普及してきてはいるが、家族構成の変化と少産少死の時代を背景に、母親はこれまで以上に多くの不安を抱えているように思われる。母親は母乳栄養が児にとって良いことが分かっている、母乳が十分に分泌されているか、児が満足しているかどうか、母乳のトラブルにどう対処してよいのかどうか、などの不安はつきずその不安感のために人工乳に依存してしまうことはよく経験されることである。その他、離乳食の問題でも不安材料の枚挙にいとまがない。我々は、このような母親に対して如何に対応すべきかの答を迫られているといっても過言ではない。現状では、些細な母親の訴えにも耳を傾け、栄養管理面ばかりでなく生活面についても指導していくことが重要であるが、例えば母親学級に小児科医が積極的に関わっていくことや prenatal visit などを通して出産前の教育を充実させることも重要であると考えられる。また現行の乳児の栄養所用量についても必ずしも十分と言うわけではなく、さらに科学的に検討をすすめていく必要があると考えられる。

最後になりましたが、極小未熟児の生後の発育曲線の作成に御協力頂きました全国の NICU の諸先生方に感謝致します。



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:本分担研究班は、3年間にわたり健常児および病的児も含めた新生児・乳児の栄養管理の実状と問題点を中心に研究を行ってきた。その主な内容は、各個研究として「未熟児代謝性骨疾患」、「身体発育や精神発達と栄養管理」、「母乳添加物質」、「脂肪酸と蛋白」、「未熟児貧血」、「健常および疾患合併乳児の栄養管理」に関する研究、および共同研究として「極小未熟児の生後の発育曲線の作成」に大別される。最終年度の報告にあたり、各个研究や共同研究の本年度の成果および3年間のまとめを行い、さらにこれらの成果をふまえた上で今後への提言を行った。