

後障害防止の観点からみた新生児栄養管理に関する研究

分担研究者 上谷 良行 神戸大学小児科助教授
研究協力者 板橋家頭夫 埼玉医科大学総合医療センター
総合周産期母子医療センター新生児部門助教授

研究要旨 新生児の後障害防止のために重要な位置を占める栄養管理、特に NICU 退院後の栄養管理について検討した。退院後の哺乳量の縦断的調査においては横断的調査と同様に体重当たり300ml 以上摂取する場合があります、フォローオンミルクの使用に際して注意を要する。今回わが国独自のフォローオンミルクを開発した。その試作乳の飲用性と安全性について検討するための予備哺育試験を実施したところ、飲用性もよく、便性も問題なく安全に使用可能であった。今後このフォローオンミルクを用いて有効性と安全性を多施設共同比較試験を実施する予定である。

A. 研究目的

後障害防止に向けた新生児医療のあり方を追及する上で、脳の発達臨界期でもある新生児期の栄養管理は最も重要な位置を占める。新生児早期の栄養管理についてはこれまでに多くの検討が行われてきたが、新生児集中治療施設(NICU)を退院してからの栄養管理についてはほとんど検討されていないといっても過言ではない。今回はハイリスク新生児、主として早産児が後障害なく成長するために NICU 退院後の栄養管理がいかにあるべきかを追及することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1. 退院後の症例の哺乳量調査（縦断的調査）

前年度実施した哺乳量の横断的調査に続き、退院後の症例について哺乳量の縦断的調査を実施し、実際の栄養摂取について検討した。

対象は在胎週数33週未満、出生体重1800 g 未満の NICU 退院児で、調査項目としては 乳汁の種類、摂取量を退院後6ヶ月まで縦断的に調査した（前年度作成した哺乳量調査のための哺乳日誌を利用した）。具体的には生後4週まで毎週3日ずつ、以後月1回来院前または後3日間調査する。 月1回血液・生化学検査（CBC, Ca, P, Al-P） 月1回身体発育測定（体重、身長、頭囲） 月1回服用薬剤、特にビタミン D、鉄剤、Ca・P 製剤の服用について調査した。

2. 退院後ミルク（フォローオンミルク）の試作と予備哺育試験

昨年度試作したフォローオンミルクの有用性・安全性を検討するための多施設共同研究を実施する前段階として、予備哺育試験を実施した。神戸大学周産

母子センター、高槻病院、埼玉医大総合医療センターの3施設を退院した在胎33週未満、出生体重1800 g 未満の5症例に家族の同意のもとに退院直後より試作乳を投与し、哺乳量、身体発育、血液・生化学検査について退院後3ヶ月まで調査した。

3. フォローオンミルクの有用性・安全性を検討するための多施設共同研究

試作したフォローオンミルクの飲用性・有用性・安全性を確認することを目的として、退院後の早産児に対して試作乳（試験群）と市販調製粉乳（対照群）を投与し、その身体発育、貧血の程度、くる病の発生に及ぼす効果を2重盲験法にて比較検討する多施設共同研究を計画した。今回17施設の協力を得てそのプロトコールを作成した。

C. 研究結果

1. 退院後症例の哺乳量の縦断的調査

縦断的調査集計結果のまとめを表1に示す。21症例の哺乳量調査が可能であった（平均在胎週数29.3週、平均出生体重1275 g）。退院後月齢と修正月齢とはほとんど差はなかった（分娩予定日近くに退院した）。生後6ヶ月までの総哺乳量は月齢とともに増加した。体重当たりの哺乳量は、修正2週が最も多く209ml/kg/d で、次第に減少した。修正1ヶ月では最大317ml/kg/d にまで及ぶことがあり、修正2ヶ月までは最大哺乳量が200ml/kg/d を越えていた。また、血液生化学検査値の推移をみると、ヘモグロビン値は月齢が進むにつれて上昇し、Ca, P 値は特に変化しなかったが、Al - P 値は修正1、2ヶ月で最高値をとった後徐々に低下した。これらの所見は昨年度の哺乳量の横断的調査とほぼ同様の結果であった。

2. 退院後ミルク（フォローオンミルク）の予備哺

育試験

投与した5例の結果のまとめを表2に示す。哺乳量は超低出生体重児の双胎2例がやや少ないものの、他の症例では体重当たり200mlを越え特に飲用性に問題は認めなかった。貧血の程度、くる病についても問題はなく、栄養の指標であるプレアルブミン値、血清アルブミン値も良好であった。その他の血液生化学検査でも問題はなく、便性、便回数にも特に問題となる点は認められなかった。身体発育についても哺乳量調査での体重増加と比較して遜色ないものであった。

3. フォローオンミルクの多施設共同研究

プロトコルの概要は以下の通りである。1) 対象: 出生体重1800g未満、修正1ヶ月までに退院可能、人工栄養の低出生体重児。2) 方法: 試験群(試験乳)と対照群(調製粉乳)の無作為割付、2重盲検法

3) 評価: 各月の哺乳量、1・3・6ヶ月のくる病発生頻度と骨密度、1・3ヶ月の貧血の頻度、3・6ヶ月の身体発育で評価する。長期の評価は1歳6ヶ月、3歳、6歳の身体発育と知能発達で行う。

プロトコルについて更に調整し、各施設での準備ができ次第症例登録を開始する予定である。

D. 考察

新生児、特に低出生体重児の生存率の向上により、その長期の予後が注目されている。すなわち、今や新生児医療も救命の時代からより良いQOLを目指す時代になった。超低出生体重児の予後の全国調査においても頻度は多くはないものの、さまざまな後障害を持つことが報告され、これらの児に対するサポートと発生予防に向けた周産期医療の向上が重大な課題であると指摘されている。新生児期の栄養、特にNICU退院後の栄養については後障害の防止という観点からすれば極めて重要な位置を占めるものであるものの、わが国においては今まで十分に検討されたとはいえず、既に退院後の低出生体重児のためのフォローオンミルクが市販されている欧米と大きな隔りがある。そこで昨年度は本研究において退院後の栄養管理の中心となるべきフォローオンミルクをわが国独自で開発することを目指して哺乳量の横断的調査等の基礎資料の収集を行ってきた。今年度は引き続き哺乳量の縦断的調査を実施した。その結果、横断的調査と同様に総哺乳量は6ヶ月まで増加するものの、体重当たりの哺乳量は修正2週で最大209ml/kg/dとなり、以後減少した。また、修正1ヶ月で最大317ml/kg/dにまで哺乳量がおよぶことがあり、フォローオンミルクの使用に際しては過

剰摂取に対して特に注意が必要であることが再確認された。

今回、欧米で既に開発されているフォローオンミルクを参考にわが国独自のフォローオンミルクを開発した。この試作乳の使用に際しては最終的にはこれまで用いられている調製粉乳と比較して、身体発育やくる病、貧血の頻度などの点で有利であることが確認される必要があると考えられる。従って、その最終的な比較試験の実施に先駆けて予備哺育試験を5例の低出生体重児に両親の同意のもとに実施した。対象のうち2例の症例は超低出生体重児の双胎であり、発育に関してはハイリスクである。その結果、双胎2例の哺乳量はやや少ないものの他の症例の哺乳量は2ヶ月で体重当たり200mlを越えており、飲用性は問題がない。症例4では退院1ヶ月で292ml/kg/dの哺乳量であるが、継続的に300ml近くを摂取するわけではなく、今回の試作乳の組成であれば問題はない。実際、体重増加、血液生化学検査でも異常値はなく、蛋白栄養の指標であるプレアルブミン値も決して高値ではなかった。便性および便回数も特に問題になるようなことはなく、安全に使用されていると判断した。予備哺育試験の結果を踏まえて、この試作乳の有効性と安全性について多施設共同研究すべく、17施設の協力を得てプロトコルを作成した。今回の比較試験ではこれまで用いられてきた調製粉乳と試作乳とを2重盲検法で比較する方針である。退院後早期の身体発育などに対する効果のみならず、長期間の効果についても検討する必要があると考え、6歳までのフォローアップを実施する計画で臨んでいる。今後は細かい部分でのプロトコルの調整を行い、各施設での準備ができ次第、順次試験を開始する予定である。

E. 結論

早産・低出生体重児の後障害防止及びQOLの向上のためにNICU退院後の栄養管理は重要であり、その主体となるフォローオンミルクの導入が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 上谷良行未熟児の栄養. 小児科診療62(11):184-64852. 1999

2. 学会発表

1) 上谷良行、板橋家頭夫: NICU退院後の栄養管理 - 哺乳量調査結果 - 第35回日本新生児学会(於高松)平成11年6月

表1 退院後の哺乳量縦断的調査結果

	哺乳量			哺乳量/kg			体重
	平均(SD)	最大	最小	平均(SD)	最大	最小	平均(SD)
修正2週	649(170)	1075	470	209(55)	272	155	3211(566)
修正1ヶ月	731(163)	1010	448	198(45)	317	136	3832(567)
修正2ヶ月	740(131)	1040	520	157(30)	250	116	4866(823)
修正3ヶ月	773(197)	1260	540	142(26)	190	94	5537(1065)
修正4ヶ月	809(164)	1100	510	133(25)	184	97	6171(1024)
修正6ヶ月	807(182)	1200	470	115(29)	175	74	7194(1055)

	Hb	Ca	P	Al-P	Drug
	平均(SD)	平均(SD)	平均(SD)	平均(SD)	
修正2週	*	*	*	*	Fe-2, VitD-2
修正1ヶ月	10.0(1.2)	9.6(0.6)	6.6(0.7)	1270(436)	Fe-7, VitD-5
修正2ヶ月	11.9(1.0)	10.0(0.5)	6.4(0.4)	800(385)	Fe-5, VitD-2
修正3ヶ月	12.1(0.7)	10.0(0.3)	6.4(0.5)	1042(452)	Fe-5, VitD-2
修正4ヶ月	11.4(0.4)	10.1(0.8)	5.6(1.1)	411(91)	Fe-0, VitD-3
修正6ヶ月	12.8(1.1)	10.1(0.5)	6.0(0.6)	709(331)	Fe-1, VitD-0

表2. 退院後ミルク投与予備試験結果

症例

case	GA	BW	MV	O2	DX
1	30w2d	1272	5	26	VLBW, RDS
2	27w2d	944	0	59	ELBW,twin,RDS
3	27w2d	915	3	74	ELBW,twin,CLD
4	31w5d	1636	0	2	LBW,VSD,TTN
5	30w3d	1480	0	22	VLBW,TTN

退院前

case	哺乳量	体重	/kg	Hb	Ht	RBC	Ca	P	Al-P	GOT	GPT	TP	Alb	PreA	くる病	薬剤	便回数
1	400	2374	168	8.8	28.0	298	9.0	6.1	1185	32	15	3.8	2.9		なし	Fe	6回
2	490	2642	185	8.0	24.0	266	8.9	6.6	993	31	16	4.1	3.2	12.8	あり	Fe,D3	1~2
3	420	2406	175	8.7	26.6	314	9.0	5.7	1106	43	19	4.1	3.2		あり	Fe,D3	1~3
4	310	2128	146	10.8	31.2	349	9.7	6.5	409	17	5	4.4	3.4			Fe,EPO	1
5	500	2632	190	8.7	25.4	269	9.0	6.0	640	15	6	4.1	4.0	9.8	なし	なし	1~2

1ヶ月後

case	哺乳量	体重	/kg	Hb	Ht	RBC	Ca	P	Al-P	GOT	GPT	TP	Alb	PreA	くる病	薬剤	便回数
1	800	3710	216	10.0	31.0	360	10.2	5.8	1165	27	19	4.5	3.4	13.1	なし	なし	5~6
2	593	3978	149	10.3	29.1	351	9.9	7.5	1297	26	17	5.1	4.0	16.3		Fe,D3	1
3	563	3752	150	9.9	27.8	345	10.1	7.2	1232	25	16	5.0	3.8	14.6		Fe,D3	1
4	800	2740	292	10.0	29.8	371	10.2	6.7	467	33	27	5.4	4.2	13.4		なし	1
5																	

2ヶ月後

case	哺乳量	体重	/kg	Hb	Ht	RBC	Ca	P	Al-P	GOT	GPT	TP	Alb	PreA	くる病	薬剤	便回数
1	1000	4800	208													なし	2
2	600	4624	130	11.8	32.2	404	10.0	7.3	1358	32	25	5.4	4.1	15.7		Fe,D3	1
3	645	4515	143	10.9	31.1	396	9.5	7.5	1215	27	22	5.2	4.1	17.6		Fe,D3	1
4	820	4005	205	11.9	34.9	445	10.3	6.5	781	31	34	5.4	4.2			なし	1
5																	

3ヶ月後

case	哺乳量	体重	/kg	Hb	Ht	RBC	Ca	P	Al-P	GOT	GPT	TP	Alb	PreA	くる病	薬剤	便回数
1	1100	6245	176	12.7	37.5	480	10.5	6.6	987	40	38	5.8	4.2	21.3	なし	なし	1~2
2	657	5264	125	12.3	34.1	430	10.5	7.0	1357	38	41	5.7	4.2	19.5	なし	なし	0~1
3	618	5468	113	11.4	32.2	412	10.5	7.2	1062	26	23	5.4	3.9	16.2	あり	Fe,D3	0~1
4																	
5																	