

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

小児科 (2002.10) 43巻11号:1706～1710.

【ここまでできるようになっている!新しい小児医療】
超低出生体重児栄養状態の生化学的評価方法

長屋建, 林時仲, 藤枝憲二, 北島博之

超低出生体重児栄養状態の生化学的評価方法

長屋 建* 林 時 伸*
藤 枝 憲 二* 北 島 博 之**

要 旨

超低出生体重児において、新生児期の栄養管理はその発育発達予後に大きく影響を及ぼすといわれている。したがって適切な栄養管理が求められるがその至適栄養量はいまだ不明な点が多い。そのため栄養管理は児から得られる情報をもとに適宜栄養評価をしながら行うことが必要である。栄養状態の評価方法として生化学的評価方法は、簡便で臨床において身体計測評価法とともに有用な手段である。

はじめに

近年の新生児医療の進歩により超低出生体重児の生存率は年々高くなっている。今後われわれ新生児科医は単に生存率のさらなる改善を求めるだけではなく、良好な発育発達予後を求めなければならない。そのためには児の呼吸循環管理はもとより、栄養管理が重要な位置を占めてくる。新生児期の栄養の違いがその後の児の発育、発達に影響^{1)~7)}することがいわれており、intact survival を目指す以上、栄養は無視することはできない分野である。一方で超低出生体重児はその病態や急激な成長に伴い容易に栄養不足に陥る。

では栄養量はどの程度を目指せばよいのであろう。American Academy of Pediatrics (AAP)、European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) からそれぞれ勧告量が示されている。しかし児に

とって実際上足りているのか否かは、児から得られる情報から栄養状態を評価することが大切である。つまりただ決められた栄養量を画一的に与えるのではなく、その都度児の栄養学的評価をしながら栄養量を調節していく方法が、結果的に児の必要栄養量を満たす管理に近づけると考えられる。そのためベッドサイドでは体重、頭囲測定など身体計測による栄養評価が一般的に使われることが多い。しかし浮腫があるときなど身体計測では評価しきれないことがあるため、生化学的評価法などで栄養状態の評価をする必要がある。

われわれは蛋白負荷量に関して、血清尿素窒素 (BUN) 値を指標に管理することが児の発達予後に影響する可能性を示唆する結果を得たので、他の評価方法と併せて紹介する。

* Ken NAGAYA et al. 旭川医科大学小児科 ** 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科
[連絡先] ☎ 078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1 旭川医科大学附属病院小児科

表1 新生児、低出生体重児の栄養評価方法

1. 身体計測による評価方法
身長, 頭囲, 胸囲
Ponderal index [体重 (g) × 100 / 身長 ³ (cm)]
上腕周囲長
皮下脂肪厚
体組成測定 (BIA, DEXA)
2. 生化学的評価方法
総蛋白, アルブミン
Rapid turnover protein
アミノ酸
クレアチニン
3-methyl histidine
尿素窒素
3. バランススタディ
4. 特殊検査
放射性同位元素による栄養素の体内動態測定
カロリメトリー

I. 栄養評価方法

新生児の栄養評価方法としては、①身体測定による評価方法、②生化学的評価方法、③バランススタディなどの動的栄養代謝の評価方法、④機能検査による評価方法などがあるが(表1)。今回はそのなかでも生化学的評価方法について述べる。

II. 生化学的栄養評価方法

血清成分は各栄養マーカーの total body pool のうちごく一部にすぎない。したがって体全体の栄養量を把握するには限界があり、多くの電解質やビタミン、微量元素などはその解釈に注意を要する。血清成分のうち栄養評価に適するものは血清蛋白成分と細胞外液に多い電解質 (Na, Cl) である⁹⁾。

1. 血清蛋白

投与蛋白量と比例して血清蛋白濃度は上昇するため、血清蛋白値は投与蛋白量の過不足の評

価に用いられる。一般的に未熟な児ほど蛋白の代謝回転は速く、その値も低い。

a) アルブミン

アルブミンの半減期は成熟児で14~21日、早産児で5~7日と長く、比較的長期間の栄養状態の評価に適しているが、臨床の場でリアルタイムに栄養量の評価をするには適さないといえる。また、アルブミンは体内の水分布の影響を受けやすく水分布の異常をきたしやすい新生児期は評価に注意を要する⁹⁾。

b) rapid turnover protein

トランスフェリン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白 (retinol binding protein : RBP) は肝で生成される rapid turnover protein である。これらはアルブミンより半減期が短く (トランスフェリン 8~12日、プレアルブミン 2日、RBP 12時間)、蛋白摂取量に対して身体計測値より早く反応するため、比較的最近の蛋白摂取状態の評価に優れている。Polberger ら¹⁰⁾は蛋白負荷とトランスフェリン、プレアルブミン、RBP 値は正の相関を示し、とくに前二者は体重、身長増加とともに正の相関を認め、これらを指標に摂取蛋白量を調節することは有用であると報告している。

トランスフェリンはその80%が鉄と結合しており、蛋白の過不足にかかわらず鉄欠乏時には上昇するためその解釈に注意を要する。

プレアルブミンはサイロキシン結合蛋白の一つでRBPとともにビタミンAのキャリアとしても働いている。また感染、肝、腎疾患時には減少し、ステロイド投与時には増加することが知られている。

RBPはビタミンAの主なキャリアでその合成はビタミンAにより調節されている。早産児は他の rapid turnover protein と同様に成人より低値だが、その理由として蛋白不足以外にビタミンA不足も関係している⁹⁾。またトランスフェリンと同様にステロイド投与時には上昇し、トランスフェリンやプレアルブミンと比べ

表2 Moroらの提案するcBUNを指標とした蛋白強化方法（一部改変）

強化レベル	cBUN	強化蛋白量 (g/dl)	摂取蛋白量* (g/kg/日)
+3	<3.0	1.20	3.75
+2	3.1~6.0	1.05	3.54
+1	6.1~9.0	0.93	3.35
0	9.1~12.0	0.79	3.14
-1	12.1~15.0	0.65	2.93
-2	15.1~18.0	0.52	2.73
-3	>18.0	0.38	2.52

*授乳量を150 ml/kg/日とした場合

表3 「cBUN \geq 10 mg/dl」群と「cBUN<10 mg/dl」群の修正18カ月時の発育発達

	cBUN \geq 10 (mg/dl)	cBUN<10 (mg/dl)	p 値
体重 (kg)	9.1 \pm 1.4	9.4 \pm 1.1	NS
身長 (cm)	77.5 \pm 4.9	79.3 \pm 3.6	NS
頭囲 (cm)	47.6 \pm 6.6	47.0 \pm 1.6	NS
発達指数			
全領域	95.9 \pm 6.2	88.6 \pm 12.6	0.12
姿勢・運動	95.3 \pm 13.5	93.2 \pm 18.6	NS
認知・適応	97.7 \pm 8.6	87.3 \pm 13.8	<0.02
社会・言語	89.8 \pm 8.6	91.4 \pm 16.1	NS

蛋白摂取量との相関は弱い¹⁰⁾。

c) 血清アミノ酸

血清アミノ酸濃度は過去24時間の蛋白摂取量やその消化程度により変化し、蛋白合成のための肝への取り込み具合によっても変化する⁹⁾。また摂取蛋白の質によっても変化する¹¹⁾¹²⁾。さらに早産児での正常値をどこに設定するか（各週数での臍帯血値、成熟母乳栄養児の値、生後順調に発育した早産児の値など）で議論が分かれており gold standard がない¹²⁾。そのため個人の経時的変化の評価としては有用だがスポットでの評価としては不適當である⁹⁾。

d) クレアチン

クレアチンは筋肉量の指標であり、出生体重、出生時身長、在胎期間と生の相関を示すことが知られている¹³⁾。

e) 3-メチルヒスチジン (3-methylhistidine : 3-MH)

3-MHは骨格筋に分布し、筋蛋白異化時に放出されその後再利用されずに尿中に排泄される。クレアチニン排泄量は筋肉量と比例するため、尿中3-MH/Crは筋蛋白分解率の指標になる¹⁴⁾。大人では尿中3-MHと窒素バランスに負の相関を認める。しかし新生児では成人より体に占める筋肉量が少なく（25% vs 40%）、また

筋肉内における3-MH含有量も少ない。さらに消化管も3-MHの大きな供給源となっているという点から臨床的な有用性には欠けるとする意見がある⁹⁾。

2. 尿素窒素

BUN, 尿中尿素窒素など蛋白質の代謝産物である窒素化合物の測定も蛋白負荷量の過不足を推測するのに有用である。蛋白負荷量とBUN, 尿中尿素窒素は正の相関を示すため、蛋白負荷量の指標になる¹⁵⁾。Moroら¹⁶⁾はBUNを指標にして蛋白負荷量を調節する母乳強化方法を報告しており、固定した母乳強化方法より体重増加が良好であったとしている。また彼らはBUNは腎性因子でも高値をとることから、正常s-Crを0.5 mg/dlとしてs-Crで補正したcorrected BUN (cBUN, BUN \times 0.5/s-Cr)を指標としている（表2）。

われわれもこの指標を用い、超低出生体重児においてcBUN値が高めに推移した児とそうでなかった児で修正18カ月時の発達予後を後方視的に検討した¹⁷⁾。その結果、生後4~8週におけるcBUNの平均値が10以上で経過した児のほうが、修正18カ月時の発達指数（認知適応領域）が有意に高値であった（表3）。さらに、各周産期因子を加えてロジスティック回帰分析すると、図1に示すように5分のApgar値と生

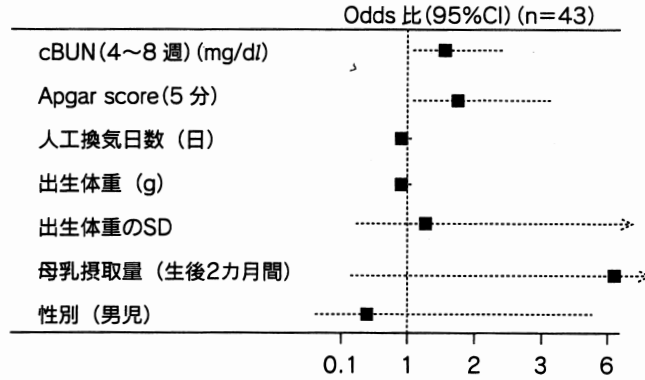


図1 DQ \geq 85 と各周産期因子との相関

検討した周産期因子は出生体重, 出生体重の標準偏差, 性別, 5 分の Apgar score, 人工換気日数, 生後 2 カ月間の母乳量の割合, cBUN 値 (生後 4~8 週間). なお在胎期間は出生体重と出生体重の標準偏差と強い相関を認めたため検討項目から除外した. cBUN 値 (生後 4~8 週間) と 5 分の Apgar score の高値が DQ \geq 85 と有意に関係していた.

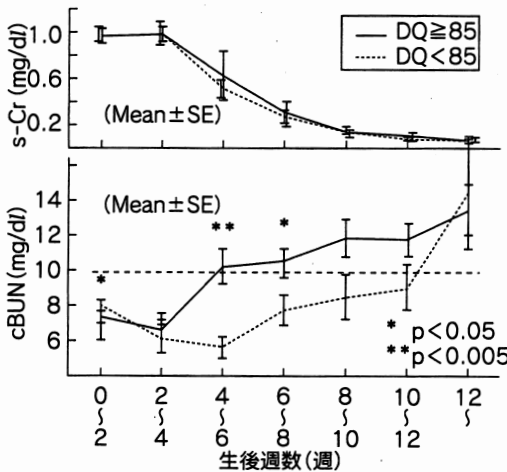


図2 発達指数 (全領域) 別にみた s-Cr と cBUN 値の推移 (平均 \pm 標準誤差)

s-Cr は両群において各期間で有意差を認めなかったにもかかわらず, cBUN 値は生後 4 週以降から「DQ \geq 85」群が高値を示し, 生後 4~6 週, 6~8 週で有意差を認めた. また「DQ<85」群が cBUN \geq 10 となったのは生後 12 週を超えてからであった.

後 4~8 週における cBUN の平均値が修正 18 カ月時の発達指数と有意に相関していた. また, 修正 18 カ月時の発達指数 (全領域) が 85 以上の群では生後 4 週以降は cBUN が 10 以上であったのに対し, 85 以下の群では生後 10 週を超えてはじめて cBUN が 10 以上となっていた (図 2).

これらから, cBUN を指標としてより早期に蛋白負荷量を高めることが, その後の良好な発達予後につながることを示唆された. したがって cBUN は超低出生体重児の栄養評価方法として有効であると考えられる.

おわりに

われわれが用いた cBUN による栄養評価はまだ始まったばかりであり, 十分な数と追跡期間を満たす対象症例を用いた検討を必要とする. 今後は発育のみならず発達予後まで考慮に入れ, 各種栄養評価方法を用い栄養管理をしていくことで, その後の発達予後にどのような影響を及ぼすのかをさらに検討していくことが重要と考えられる.

文 献

- 1) Lucas A : Programming by early nutrition ; An experimental approach. *J Nutr* **128** : 401 S-406 S, 1998
- 2) Lucas A et al : Early diet in babies and developmental status at 18 months. *Lancet* **335** : 1477-1481, 1990
- 3) Lucas A et al : Randomized trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* **317** : 1481-1487, 1998
- 4) 藤村正哲ほか : 超低出生体重児の栄養と学齢期の予後. *近畿新生児研究会誌* **6** : 16-20, 1997
- 5) Georgieff MK et al : Changes in nutritional management and outcome of very-low-birth-weight infants. *AJDC* **143** : 82-85, 1989
- 6) Morris BH et al : Feeding, medical factors, and developmental outcome in premature infants. *Clin Pediatr (Phila)* **38** : 451-457, 1999
- 7) O'Connor DL et al : Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids ; A prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics* **108** : 359-371, 2001
- 8) Gilberto R, Michael KG : Nutritional assessment. Polin RA et al (eds) ; *Fetal and Neonatal Physiology*, Vol 1, 2nd ed, WB Saunders, pp 383-394, 1998
- 9) 鈴鹿隆久 : 新生児・未熟児の栄養評価法. *小児科MOOK* **48** : 254-268, 1987
- 10) Polberger SKT et al : Eleven plasma proteins as indicators of protein nutritional status in very low birth weight infants. *Pediatrics* **86** : 916-921, 1990
- 11) Moro G et al : Growth and plasma amino acid concentrations in very low birthweight infants fed either human milk protein fortified human milk or a whey-predominant formula. *Acta Paediatr Scand* **78** : 18-22, 1989
- 12) Rigo J et al : Nitrogen balance and plasma amino acids in the evaluation of protein sources for extremely low birthweight infants. Ziegler EE et al (eds) ; *Nutrition of the Very Low Birthweight Infant*, Nestle Nutrition Workshop Series Paediatric Programme Vol 43, Lippincott Williams & Wilkins, pp 85-88, 1999
- 13) 山内芳忠 : 新生児・未熟児の栄養評価法. 板橋家頭夫 (編) ; *臨床新生児栄養学*, pp 239-248, 1996
- 14) Kalhan SC, Iben S : Protein metabolism in the extremely low-birth weight infant. *Clin Perinatol* **27** : 23-56, 2000
- 15) Polberger SKT : Urinary and serum urea as indicators of protein metabolism in very low birthweight infants fed varying human milk protein intakes. *Acta Paediatr Scand* **79** : 737-742, 1990
- 16) Moro GE et al : Fortification of human milk ; Evaluation of a novel fortification scheme and of a new fortifier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **20** : 162-172, 1995
- 17) 長屋 建ほか : 超低出生体重児のBUN値と修正1歳6カ月時の発育・発達. *未熟児新生児誌* **14** : 85-91, 2002