

講 演

早産低出生体重児の栄養管理

昭和大学医学部小児科学講座

板橋 家頭 夫

最終講義

2018年3月17日 14:00～14:30 昭和大学入院棟地下1階臨床講堂

○司会 それでは、続きまして、小児科学講座小児内科学部門、板橋家頭夫教授より、「早産低出生体重児の栄養管理 過去・現在・未来」というお話をいただきます。よろしくお願ひ致します。

○板橋 では、始めたいと思います。副題は取らせていただきました。過去の話をして、なかなか得るものが少ないので、この部分を端折って話して行きたいと思います。私の専門が新生児集中治療で、とくに小さく生まれた新生児の栄養や成長を中心に、ながらく診療・研究をしてきましたので、今日はその話をしてまいりたいと思います。今日のお話の中心は「発達と栄養の問題」です。

小児科以外の先生方もいらっしゃるので、先にキーワードを説明します。出生体重が2,500g未満を低出生体重児、1,500g未満を極低出生体重児、1,000g未満を超低出生体重児と言います。これは在胎期間に関係ありません。また、在胎37週未満を早産児、28週未満を超早産児と呼びます。

1. 中枢神経系の成長・発達と栄養

私が医師になったのは1979年ですが、この頃の早産児の生育限界は在胎24週未満でした。現在は22週未満まで拡大されています。在胎22週の脳は、ちょうどコーヒー豆のような感じで脳溝は極めて少なく未成熟な状態です。一方、成人の脳は、ウォールナツのように脳溝も多いのはご存じの通りです。

在胎22週から2歳までの間で90%ぐらい脳が発育すると言われてます。NICUでの診療の対象となる22週以降の時期というのは、活発に中枢神経系が発育する時期にあたります。また、脳が均一に発育するわけではないので、脳の各部位もそれぞれ発育の始まりやピークが異なります。そのため、

NICU入院中の早産児の脳はいかなる時期であれダメージを受けると、その後の精神運動発達に影響する可能性が高いのです。

栄養素というのは、単に組織や器官のサイズを大きくするという神経解剖的効果のみならず、神経伝達物質や受容体産生というような神経生化学的機能、代謝・シグナル伝達などの神経生理学的機能に影響します。発達過程では成人に比べ脳の可塑性は高いと言われてますが、栄養障害の耐性は成人のほうが圧倒的に高いことから、早産児では栄養障害が可塑性を凌駕して脳発育に影響します。

単に栄養を供給するだけで脳は育ちません。健常に育って行くためには、成長因子の存在が必要で、それも栄養から賄われる部分でもあります。一方、この成長因子などが正常に機能を果たすためには、感染症や炎症を予防することも重要です。残念ながら、NICUに入院しているような早産児はしばしば敗血症や壊死性腸炎、あるいは慢性炎症の一つである慢性肺疾患を発症します。これらが成長因子の機能を妨げます。重症感染症や慢性炎症は蛋白質の異化を亢進させます。その結果、分岐鎖アミノ酸が減り、加えてmTORなどのシグナル伝達が悪くなりますので、アクチン重合やチューブリンの軸索蛋白質の産生低下などが起こりますし、またIGF-1の産生も低下します。

鉄は中枢神経系の発育に重要な役割を担っています。炎症によってヘプシジンが増加して鉄の利用が妨げられます。炎症によりIL-6が増加し、それが肝臓でのヘプシジンの合成を促します。それにより、フェロポーチンという酵素の機能が妨げられることによって、鉄の利用が悪くなり脳の発育に影響します。

2. 早産児の成長と神経学的予後

最初に早産低出生体重児の成長と神経学的予後についてお話したいと思います。現在、私は小児科学会の新生児委員会の委員長を務めています。この委員会では1,000 g未満で生まれた超低出生体重児の死亡率の全国調査を5年ごとに実施しています。2000年から2010年にかけて、超低出生体重児全体でみると死亡退院率は21.5%から12.2%と、約10%近く低下しています。とくに出生体重が400g台、500g台の極めて小さな児の死亡率が劇的に下がっています。この成績は世界でトップであり、小さく生まれた子が生きるとい時代はもう当たり前になってきました^{1,2)}。

しかし、生命予後が良いからといって安心できるとは限りません。生存した児で問題になるのが、一つは子宮外発育不全 (EUGR)、つまり生後の発育不良です³⁾。もう一つは神経学的な問題です。神経学的異常はEUGRと関係します。超低出生体重児を対象にした米国の調査によれば、体重増加率や頭囲増加率を4等分にして、予後との関係を見ると、体重増加率や頭囲増加率が少ないほど神経学的異常の発生率が高いという結果が出ています。

当初、私たちは体重を増やすことに一所懸命になっていたのですが、出生体重が1,500 g未満の極低出生体重児を対象に行った最近のわれわれの研究では、交絡因子を調整しますと、修正40週の体重は脳白質容量とは関連性がなく、頭囲や身長SDスコアというような除脂肪体重 (lean body mass) の指標と関係するということが明らかになりました^{4,5)}。このような報告は最近になって海外からもいくつか出てきております。したがって、私たちは、神経学的予後の代替指標は、体重よりは身長や頭囲のほうがよいだらうと考えています。

私たちのNICUでは、極低出生体重児に対して生まれた直後から十分量のアミノ酸を含む静脈栄養と少量の母乳を使って経腸栄養を行っています。これをearly aggressive nutritionといいます。児の状態が安定した生後1~2週頃には、母乳単独では蛋白質やカルシウム、リンなどがとくに不足しがちになることから、母乳に母乳強化物を添加する強化母乳栄養を開始します。これが日本で最先端の栄養管理法です。しかし、このような栄養管理が実施さ

れている在胎28週以下の早産児の成長を修正40週 (出産予定日) あたりで評価したところ、EUGRの割合は体重が約20%、頭囲が5%であったのに対して、身長は41%と現状の栄養管理でも除脂肪体重を増やすことはなかなか難しいという結論が得られました⁶⁾。なお、頭囲のEUGRの発生率が低かったのは、おもにbrain sparing effectや頭部の変形によると考えられます。SDスコアで評価すると、NICU入院中に多くの児では体重は修正30週頃にV字回復しますし、頭囲も同じようになりますが、身長はずっと横ばいのままという状況です。この理由の一つとして私たちが注視しているのが、IGF-1です。早産児の生後のIGF-1は、基準値 (在胎期間別で生まれた臍帯血のIGF-1値) よりずっと低く推移していきます。

早産児で出生後IGF-1が上昇しない理由に、感染症や炎症、栄養摂取量や栄養の利用率の悪さ、低酸素曝露があげられています。こういった要因によりIGF-1が上昇しないと神経学的な異常のみならず、未熟児網膜症の原因になりますし、在宅酸素が必要になる慢性肺疾患のリスクを上げます。また、長期的にみると、メタボリックシンドロームのリスクも上げます。さらには、精神神経疾患や慢性腎臓病のリスクも上げるということで、IGF-1を何とか生まれた後も胎児レベルを維持していく必要があるのではないかと考えています。

先ほど示したように私たちの施設の検討では、SDスコアで見るとどの在胎週数で出生した児でも体重や身長、頭囲は修正30週前後で最低値になります。海外の検討によれば修正30週以前では栄養摂取量を増やしても血清IGF-1が上昇しないことが知られています。一方、修正30週以降になると栄養摂取量が増えるほどIGF-1が増加します。したがってこの前半の栄養によってもIGF-1が増加しにくい時期については、現在まだ日本国内でも治験は行われていませんが、IGF-1を投与することで成長や発達予後、長期予後を向上させることができるのではないかと期待されます。

3. 早産児の栄養管理—現状と将来展望—

1) 強化母乳栄養

強化母乳栄養が国内で初めてスタートしたのは私たちのNICUからです。私の恩師であります奥山

和男教授の時代に、乳業メーカーの協力を得て母乳強化パウダーを開発しました⁷⁾。日本で唯一使われている母乳強化パウダーです。母乳単独の栄養では蛋白質不足による発育不良や、カルシウム、リン不足により未熟児くる病をはじめとする未熟児代謝性骨疾患が発症しやすいことから、これら不足する栄養素を加えた強化母乳栄養が必要です。

それならば栄養含有量の豊富な人工乳を使えばいいかという話になりますが、人工乳には早産児を感染症から守ってくれるような物質は乏しく、人工乳の栄養成分の吸収の問題もあります。また、早産児では、母乳哺育の方が人工乳の哺育に比べて発達指数が高いことがわかっています。このような理由により、母乳強化パウダーを用いた強化母乳栄養は人工栄養より多くの利点があります。小さく生まれた児が増加するにつれて、当初開発したHMS-1では成長に対する効果が不十分であることが明らかになってきましたので、2013年にHMS-1からさらにグレードアップしたHMS-2が開発・発売され、現在主流となっています。

それでもEUGRの問題は解決していません。その理由は、三大栄養素、とくに蛋白質が母乳によっては著しく差があるためです。標準的な母乳強化は、規定の母乳中の栄養含有量を想定しそこに標準量の母乳強化パウダーを添加するやり方ですが、母乳分析器で母乳中の蛋白質を測定すると、強化しても予想した蛋白摂取量に達していないことがほとんどです。一方、エネルギー摂取量はほぼ満足すべきレベルとなっています。エネルギー摂取量に比べて相対的に蛋白質摂取量が低い状態の乳汁を与えていきますと、除脂肪体重の増加が緩慢で、その一方で脂肪量蓄積が増えてしまいます。とくに内臓脂肪量が増えることが懸念されます。

そこで考え出されたのが個別化母乳強化です。個別化強化の方法には二つの方法があります。一つはtargeted fortificationで、母乳分析を行いながら不足する蛋白質を補充する方法です。私たちのNICUでは、2mlの母乳サンプルで蛋白質、脂肪、炭水化物、エネルギーが近赤外で簡単に測定できる機器を有しています。この機器は大学病院ではおそらく昭和大学病院と江東豊洲病院しか保有していないと思われる。約10年前に海外の学会に行った時に、これを用いた発表があったものですから、その発表

者を通じて研究費で個人輸入して導入した経緯があります。極低出生体重児の安定期のエネルギー摂取量は120 kcal/kg/day、蛋白質は4 g/kg/dayが目標となります。もう一つがadjustable fortificationで、血液中のBUNを測定しそれを蛋白質代謝のサロゲートマーカーとして不足する蛋白質を増やすやり方です。どちらの方法が優れているかというのはよくわかっていなかったため、科研費で研究費を得て比較対照試験を行いました。その結果を簡単に示します。

どちらの方法でも蛋白質とエネルギーは目的とする摂取量を与えることができました。さらに、成長についても両群で差はなく、修正40週(予定日)の身長もほぼSDスコアがゼロですので、おそらく胎児レベルの除脂肪体重を確保することができたのではないかと推測されます。今までの標準的な方法と個別化強化母乳栄養を比較してみると、個別化強化は圧倒的に身長を増やすことができることが示されました。このような研究を教室の先生方に継続してもらい、今後個別化強化が長期予後にも良い効果をもたらすことを明らかにしてもらいたいと思います。

2) 早産児と腸内細菌叢

早産児の栄養管理のうえでもう一つ重要なのが腸内細菌叢です。Gut-brain axisの重要性については皆さんご存知だと思います。早産児であってもやはり同じで、腸内のさまざまな成分やシグナル等が脳の成長・発達に影響しますし、また脳からの刺激による主にコルチゾールなども消化管の機能に影響します。したがって早産児では腸内環境を整えるということは非常に重要なことと認識されています。

壊死性腸炎や感染症、人工乳の使用により腸の上皮細胞のgap junctionが開きやすくなり、さまざまな物質が血流に入っていくことによって、長期的には脳の白質傷害、自閉症スペクトラム、成人期の慢性疾患のリスクが高まる可能性が指摘されています。早産児の白質傷害は、脳の傷害の中でも最も多く、なかでもびまん性傷害のタイプが圧倒的に多いといわれています。このタイプは栄養管理と関連すると考えられています。海外のデータを見ても、壊死性腸炎や敗血症を合併すると、白質傷害のリスクが著しく増加することが知られています。新生児のこの腸内細菌叢の発達には、母体要因や出生後の要因など様々な要因があり、これらがdysbiosisを招

きます。Dysbiosis を起こす要因を減らして行くということも早産児の栄養管理や、ひいては脳の発達にとって重要なことです。現在は、その一環としてプロバイオティクスの投与が普及しています。

3) 早産 SGA 児

子宮内発育が悪く早産で出生した small for gestational age (SGA) 児の栄養管理や成長・発達遅滞も現在重要な課題となっています。Neonatal Research Network という全国のデータベースを検討した私たちの報告では、在胎 28 週未満で生まれた超早産児で子宮内発育の悪かった SGA 児は、敗血症や壊死性腸炎、重症の未熟児網膜症、重症の慢性肺疾患のリスクが高いことが示されました⁸⁾。超早産 SGA 児は、極めて未熟なうえに、なおかつ子宮内発育が悪いという両方のハンディキャップを持ちながら生まれてきているわけですので、これらの児を健常児として育てることは実際には至難の業です。早産 SGA 児は子宮内発育が悪くなかった早産児に比べると、発達予後も不良です。どのような産科的な管理や介入、出生後の管理を行えば予後を上させることができるのかは今後の課題です。

4. 早産児の予後

小さく生まれた児の長期予後を見ますと、残念ながら、言語や運動、学業、社会性など、さまざまな部分において正常産正常出生体重で生まれた子たちに比べてハンディキャップがあることは否めません。成長についても問題があります。当院 NICU に入院し生存退院した極低出生体重児で 20 歳になった時点の身長は、両親の身長から計算された目標身長に比べて約 0.7 SD 小柄でした。通常は両親の身長を超えることのほうが多いのですが、残念ながら小柄になってしまいます。

とくに SGA 児は低身長になりやすいと言われていています。私たちが行った全国調査では、在胎 32 週未満の早産 SGA 児では 3 歳時点の低身長の割合は 25% と、在胎 32 週以上の 10% に比べて高率に認められました。また、この検討では、SD スコアでみると 3 歳以後にはあまり増加することはないことが示されています⁹⁾。この結果から 3 歳時点で SGA 性低身長症の診断がつけば、成長ホルモン療法が行うというガイドラインが導き出されました。

早産児では糖尿病のリスクも高いことが指摘され

ています。私たちの NICU に入院した極低出生体重児のうち 20 歳時点のインスリン抵抗性を評価した検討では、空腹時のインスリン値はコントロールに比べて有意に高く、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR についても有意に高いことが示されました。その後年齢を重ねていくと 2 型糖尿病になって行くリスクがあるのではないかと懸念されます。

成人では内膜中膜複合体 (IMT) が動脈硬化の指標の一つとして利用されています。教室の研究で、5 歳の時点で早産児と正常産児を比較したところ、早産児の IMT が有意に高いことが明らかになりました¹⁰⁾。早産児では、将来的に動脈硬化のリスクが一般よりは高くなるのではないかと危惧されます。

私たちが経験した腎障害の 2 症例について述べます。在胎 25 週、842 g で生まれたケースと、24 週、618 g で生まれたケースです。いずれも思春期頃から蛋白尿が出現し、うち 1 人は高血圧を伴っていました。生検で巣状糸球体硬化症が判明しました¹¹⁾。メタアナリシスでは、低出生体重児は慢性腎臓病 (CKD) のリスクが高いことが報告されています。その理由の一つとして発達期の栄養障害の関与が推測されています。ネフロン数は在胎 34 週から 36 週までに固定しますので、それ以前に生まれた早産児では出生後に十分な栄養が与えられない、あるいは IGF-1 が上がってこないなどの理由でネフロン数が減ったまま成長し、思春期になって血漿流量が増えることでこういった巣状糸球体硬化の変化が出現するのではないかと考えられています。

早産児に対する新生児集中治療の目標は、インタクトサバイバル (後遺症なき生存) です。具体的には、一般のポピュレーションと同程度の成長や発達を遂げ、同程度の罹病率であり、同程度の社会生活を営むことです。最近、developmental origins of health and disease (DOHaD) という考え方が普及するとともに、エビデネティックな変化による次世代への影響を回避することも新たに加わっていると考えています。

おわりに

新生児医療や小児医療は 15 歳までに限定された医療ではなく、ライフコースの端緒となる重要な時期の医療であり、さらには次世代への影響までを見

据えた医療へと変貌してきています。小さな子どもたちを対象とした医療が、実は極めてスケールの大きなものであることをようやくにして知った次第です。これまでいろいろ研究をしてきましたが、本当にわかっているのは氷山の一角で、水面下には多くの不明な点がまだまだ存在します。小児科学講座の先生方や日本の新生児科医、小児科医の先生方の努力で、その水面下にあるものがひとつずつ明らかになっていくことを切に願います。

39年間、小児科医として多少なりとも診療や医学研究に携わってることができました。その道のりで、いつもその成果が次代を担う子どもたちやその家族の幸せの道標になればと考えていました。

小児科学講座の後輩や先輩、多くの昭和大学の先生方、新生児医療・小児医療に携わっている全国の先生方に支えられて今日を迎えることができたと思っています。この場を借りて厚く感謝申し上げます。ご清聴ありがとうございました。

○司会 板橋先生、本当に研究のライフワークのごく一端をご紹介いただきましてありがとうございます。また今後、院長職として、厳しく私たちが2年間ご指導お願い致します。本当に今日はありがとうございます。花束贈呈でございます。(花束贈呈)

文 献

- 1) Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, *et al.* Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics*. 2009; **123**:445-450. Erratum in: *Pediatrics*. 2009; **123**:1611.
- 2) 板橋家頭夫, 宮沢篤生, 和田和子, ほか. 日本小児科学会新生児委員会報告 2010年に出生した超低出生体重児の死亡率. 日小児会誌. 2016; **120**:1254-1264.
- 3) Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, *et al.* Extrauter-
- ine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks. *Pediatr Int*. 2008; **50**:70-75.
- 4) Watanabe Y, Itabashi K, Taki M, *et al.* Body length and occipitofrontal circumference may be good indicators of neurodevelopment in very low birthweight infants: secondary publication. *Acta Paediatr*. 2018; **107**:975-980.
- 5) Itabashi K, Miura F, Uehara R, *et al.* New Japanese neonatal anthropometric charts for gestational age at birth. *Pediatr Int*. 2014; **56**:702-708.
- 6) 小林 梢, 櫻井基一郎, 板橋家頭夫, ほか. 早産低出生体重児におけるNICU入院中の身体測定値SDスコアの推移に関する検討. 日未熟児新生児会誌. 2015; **27**:77-83.
- 7) Hayashi T, Satoh H, Soga T, *et al.* Evaluation of bone density in newborn infants by computed x-ray densitometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; **23**:130-134.
- 8) Yamakawa T, Itabashi K, Kusuda S, *et al.* Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants. *Early Hum Dev*. 2016; **92**:7-11.
- 9) Itabashi K, Mishina J, Tada H, *et al.* Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age: comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev*. 2007; **83**:327-333.
- 10) Shimizu T, Fujii T, Iwasaki J, *et al.* Abdominal aortic intima-media thickness in preschool children born preterm. *Pediatr Cardiol*. 2014; **35**:121-125.
- 11) Hibino S, Abe Y, Watanabe S, *et al.* Proteinuria caused by glomerular hypertension during adolescence associated with extremely premature birth: a report of two cases. *Pediatr Nephrol*. 2015; **30**:1889-1892.