

原 著

当院における極低出生体重児に対する Early Aggressive Nutrition が 生後2週間の成長と IGF-I に与える効果

昭和大学医学部小児科学講座

佐々木 寛* 滝 元宏 宮沢 篤生
中野 有也 櫻井基一郎 三浦 文宏
水野 克己 板橋家頭夫

抄録：インスリン様成長因子 (insulin-like-growth factor-I: IGF-I) は成長や中枢神経系の発達に重要な役割を果たすことが知られている。そこで、当院で行っている early aggressive nutrition (以下 EAN) が IGF-I に与える影響について検討を行った。2008年8月から2010年3月までに当院に入院した極低出生体重児44名のうち、先天奇形や死亡例を除きかつ臍帯血および生後2週間の IGF-I 測定が可能であった25例を対象に成長や栄養摂取量との関連について検討を行った。その結果、1) 生後2週間の体重 SD スコアは出生時に比べて -1.0 SD (95% CI: $-1.2 \sim 0.8$ SD, $P < 0.001$) 低下したが、この間の血清 IGF-I 値には有意な変化は見られなかった。2) 生後2週の IGF-I 値を従属変数とし、在胎週数、出生体重、性別、生後2週間の累積蛋白質摂取量、累積エネルギー摂取量、最低体重から生後2週までの体重増加率を独立変数として重回帰分析を行ったところ、有意に関連する要因は出生体重 ($\beta = 0.672$, $P = 0.008$) と体重増加率 ($\beta = 0.366$, $P = 0.036$) であった。以上より、EAN 施行下では体重 SD スコアが減少しても IGF-I 値は出生レベルに維持されており、この時点の IGF-I 値を規定するのは出生体重と細胞外液量縮少後の体重増加であることが示された。

キーワード：インスリン様成長因子, early aggressive nutrition, 極低出生体重児

近年、極低出生体重児の NICU 入院中の成長遅延が後の成長や発達後に大きな影響を及ぼす可能性が指摘され¹⁾、できるだけ胎児と同等の成長や栄養蓄積を目指すことが重要と考えられている²⁾。しかし、実際には退院する段階でも修正週数相当の発育がみられない子宮外発育不全 (Extrauterine Growth Restriction: EUGR) 児が多く、わが国においてもその発生率が高い³⁾。EUGR の発生を防ぐためには慢性肺疾患や動脈管閉存症などの合併症を極力避けると同時に出生後早期の栄養状態を改善させることが重要と考えられており、母乳による経腸栄養とともに、出生時から静脈栄養を併用するという early aggressive nutrition という方法がわが国でも導入されるようになってきている。

一般に栄養状態の評価には、体重や頭囲、身長などの身体測定が広く知られているが、成長因子であ

るインスリン様成長因子 (IGF)-I やレプチンなども有用な指標として知られている⁴⁾。なかでも IGF-I は胎児期、新生児期の成長や脳、中枢神経系の発達に非常に重要な役割を果たしている成長因子であり⁵⁾、近年は未熟児網膜症との関連性も指摘されている⁶⁾。

胎児期における IGF-I は母体からの IGF-I が胎盤における栄養物質輸送機能を活性化し、胎児へのアミノ酸や糖などの栄養輸送を促進することにより胎児肝で IGF-I が産生される。その母体からの IGF-I は妊娠中期から後期にかけて急激に上昇するため、より早産で出生した児ほど成熟児に比べて IGF-I は低値である⁷⁾。また、出生に伴い臍帯が結紮されると同時に胎盤からの糖やアミノ酸の供給が急激に低下し栄養飢餓に陥るため、さらに IGF-I は低下し上がることはない。

*責任著者

理論上、IGF-Iの低下を防ぐためには出生直後から適切な栄養管理をする必要があるが、EANと生後早期の成長やIGF-Iレベルでの関連性については未だ不明な点が多い。当院で極低出生体重児に対してルチーンに行っているEANは生後2週間程度でほぼ終了することから、その間の栄養摂取量と成長、IGF-Iとの関連性について前方視的に検討した。

研究方法

1. 対象

対象は、2008年8月～2010年3月までに昭和大学病院総合周産期母子医療センターNICUに入院した出生体重1500g未満の極低出生体重児44名のうち、両親に本研究内容を文書および口頭で説明し同意が得られ、臍帯血採取および生後2週間での血液検査が可能であった25例である。また本研究は昭和大学医学部倫理委員会の承認を得て実施された(番号605)。

2. 方法

1) われわれの施設では極低出生体重児に対するEANとして、出生時よりアミノ酸2～3g/kg/日、日齢1より脂肪製剤による静脈投与を行い、さらに可能な限り早期から母乳による経腸栄養を行う。

2) EANは生後2週間ほどでほぼ終了することから、出生時臍帯血、および生後2週に動脈血もしくは静脈血よりIGF-Iを測定した。IGF-Iは血清分離後に凍結保存しHuman IGF-I Quantikine ELISA Kit (R&Dsystems社)を用いて測定した。

3) 出生体重および生後2週の体重を在胎期間別出生体重標準値⁸⁾をもとにSDscore (SDS)を算出し、生後2週の体重SDSと出生体重SDSの差を Δ SDSとした。

4) 生後2週までの累積蛋白摂取量および累積エネルギー摂取量を計算した。母乳のエネルギー量および蛋白量の算出はItabashiらの報告⁹⁾を参考に求めた。人工乳は低出生体重児用ミルク (GPP)を使用した。

5) SDSに関連する要因因子を求めるために、在胎週数、性別、出生体重、生後2週のIGF-I、生後2週までの累積蛋白摂取量、エネルギー摂取量をもとに多変量解析を行った。

3. 統計学的解析

統計学的解析は統計ソフトSPSSを使用した。統

計量は平均値±標準偏差(範囲)で示した。各パラメータ相互の相関はPearsonの相関係数およびSpearmanの順位相関係数、多変量解析には重回帰分析を用いた。p値が0.05未満を有意差ありと判定した。

結 果

1. 対象患者背景 (Table 1)

対象の平均出生体重は1021g±286g(409g～1469g)、平均在胎週数は29.3±2.6週(24.5～33.9週)であった。不当軽量児 (Small for Gestational Age: 以下SGA)は9名(36%)含まれていた。Table 2に生後2週の成長、栄養摂取量を示す。生後2週間の累積蛋白摂取量は39.9±5.6g/kg(21.3～49.0g/kg)、累積エネルギー摂取量は1149±135kcal/kg(983～1416kcal/kg)であった。

2. 体重SDSとIGF-Iの推移

出生時IGF-Iは出生体重と有意に関連していた(Table 3, Fig. 1)。体重SDSは出生時と比べ生後2週では平均1SD低下していた(95%CI: -1.2～0.8SD, P<0.001)(Fig. 2)。臍帯血IGF-Iは24.4±12.8ng/ml(7.0～52ng/ml)、生後2週でのIGF-Iは30.6±21.4ng/ml(7.0～84ng/ml)であり、この間のIGF-Iに有意な変化は認められなかった(Fig. 3)。またSGA児と在胎相当体重児 (Appropriate for Gestational Age: 以下AGA)で臍帯血と生後2週でのIGF-Iの変化率を検討したが、両群で有意な差は認めなかった。

3. 生後2週のIGF-I値に関連する因子 (Table 4)

生後2週のIGF-Iを従属変数とし、在胎週数、出生体重、性別、生後2週間の累積蛋白摂取量、累積エネルギー摂取量、最低体重から生後2週までの

Table 1 Patients characteristic (n = 25)

	mean	1 SD
gestational age (weeks)	29.3	2.6
birth weight (g)	1021	286
birth weight SDS	-1.4	1.5
height SDS	-1.4	1.6
head circumference SDS	-0.5	1.1
sex ratio	12:13	
SGA (%)	9 (36%)	

Table 2 Growth and nutritional intake until 2 weeks after birth

	mean	1 SD
postnatal day at lowest body weight	3.7	2.1
body weight SDS at 2weeks after birth	- 2.4	1.2
ΔSDS *1	- 1	0.5
weight gain rate from lowest body weight (g/kg/day)	14.2	8.3
total amount of glucose intake (parenteral/enteral) (g/kg/2weeks)	118 (58/60)	10 (15/20)
total amount of lipid intake (parenteral/enteral) (g/kg/2weeks)	57.2 (10.3/46.8)	12.4 (7.2/16.4)
total amount of protein intake (parenteral/enteral) (g/kg/2weeks)	39.9 (18.5/21.4)	5.6 (8.8/7.5)
total amount of shortage of protein intake (g/kg/2weeks)*2	9.1	5.6
total amount of energy intake (parenteral/enteral) (kcal/kg/2weeks)	1149 (400/749)	135 (173/262)
total amount of shortage of energy intake (kcal/kg/2weeks)*2	531	135
amino acid intake until 24 hours after birth (g/kg/day)	1.9	0.4

*1 ΔSDS: the difference SDS at birth and 2weeks after birth

*2 fetal requirement: protein; 3.5 g/kg/day, energy; 120 kcal/kg/day

Table 3 Multiple regression analysis of variables for contributing to cord blood IGF-I

	B	Standard Error	β	t	p
gestational age	3.072	0.864	0.634	3.555	0.002
sex (man)	- 5.703	4.284	- 0.227	- 1.331	0.197
birthweightSDS	5.551	1.48	0.634	3.724	0.001
R2 = 0.500; Adj R2 = 0.428 (p = 0.002)					
	B	Standard Error	β	t	p
gestational age	- 0.537	1.009	- 0.111	- 0.533	0.6
sex (man)	- 5.004	4.151	- 0.199	- 1.205	0.241
birthweight	0.035	0.009	0.781	4.071	0.001
R2 = 0.536; Adj R2 = 0.470 (p = 0.001)					

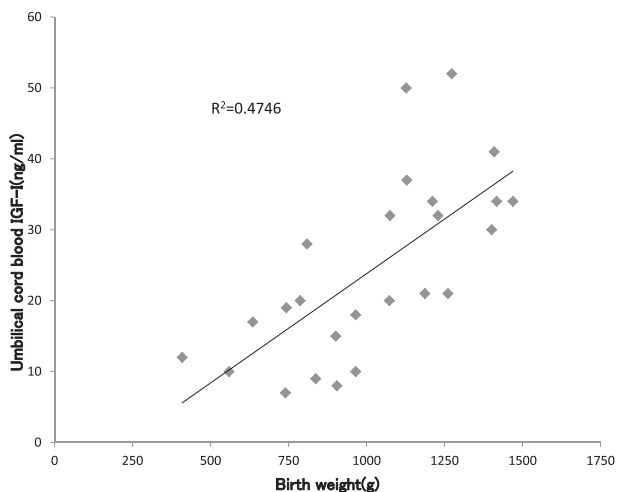
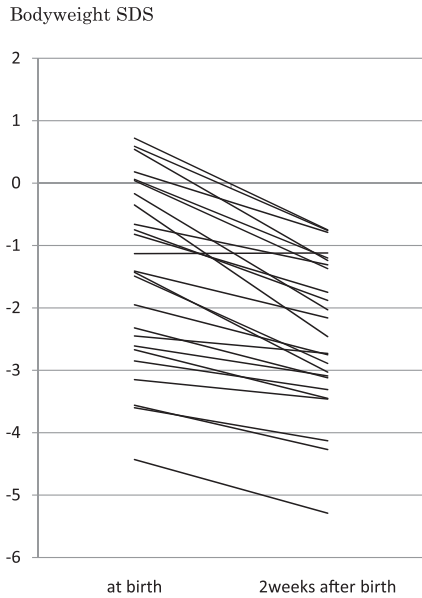


Fig. 1 Correlation of umbilical cord blood IGF-I and the birth weight

体重増加率を独立変数として重回帰分析を行ったところ、有意に関連する要因は出生体重 ($\beta = 0.672$, $P = 0.008$) と体重増加率 ($\beta = 0.366$, $P = 0.036$) であった。

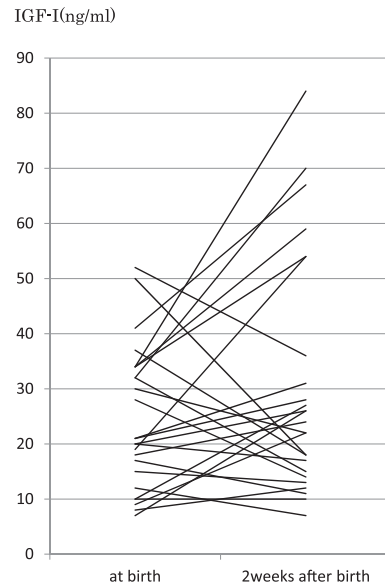
考 察

極低出生体重児に対してルチーンに行っている EAN と出生後早期の成長、栄養状態の指標とされる IGF-I との関連性を前方視的に検討した。今回のわれわれの検討により、EAN 施行下では体重 SD スコアが減少しても IGF-I 値は出生レベルに維持されており、この時点の IGF-I 値を規定するのは出生体重と細胞外液量減少後の体重増加率であることが示された。



P<0.001

Fig. 2 Change of the weight SDS until 2 weeks after birth



P=0.130

At birth : 24.4±12.8 (ng/ml)

2weeks after birth : 30.6±21.4 (ng/ml)

Fig. 3 Change of the IGF-I concentration until 2 weeks after birth

Table 4 Multiple regression analysis of variables for contributing to IGF-I at 2 weeks after birth

	B	Standard Error	β	t	p
gestational age (week)	- 3.433	1.92	- 0.425	- 1.788	0.091
sex (man)	7.274	7.162	0.174	1.016	0.323
birth weight (g)	0.05	0.017	0.672	3.008	0.008
weight gain rate from lowest body weight (g/kg/d)	0.94	0.415	0.366	2.263	0.036
total amount of protein intake (g/kg/2weeks)	- 0.496	0.731	- 0.13	- 0.679	0.506
total amount of energy intake (kcal/kg/2weeks)	0.059	0.034	0.371	1.735	0.1

R2 = 0.612; Adj R2 = 0.482 (p = 0.005)

一般に小児や成人では蛋白やエネルギー摂取に伴い IGF-I が上昇することが知られているが、出生体重の小さな児はその未熟性や合併症などにより出生後のいわゆる急性期の栄養管理が困難で、IGF-I の維持が困難と考えられている。

Hansen らの報告¹⁰⁾によれば、在胎 31 週未満の早産児 64 名を対象に摂取栄養量と IGF-I、出生後の成長との関連を調べた結果、出生後の体重減少期に摂取した蛋白、エネルギー量と IGF-I、体重 SD スコアとの間に関連は認められなかった。一方、体重増加に転じた後は、栄養摂取量と体重 SD スコア

との間に正の関連性がみられている。この報告のように、出生体重の小さい児では、その未熟性や合併症により急性期の栄養管理が困難とされ、EAN の短期的な効果は認めにくい。一方、今回の研究では、EAN を施行することにより IGF-I は出生レベルに維持されていた。

生後 2 週間の IGF-I 値は在胎週数別基準値⁷⁾と比べても低かったことから、現状の EAN により IGF-I を胎児レベルと同様に維持することは困難であると考えられる。今回の 25 例を対象に実施された EAN により、検討期間に摂取した蛋白量は平均 2.9 g/kg/

day で、エネルギー量は 82 kcal/kg/day であった。これは、胎児必要量（蛋白必要量 3.5 g/kg/day, エネルギー必要量 120 kcal/kg/day)¹¹⁾ からみると、理論上、蛋白質が約 0.6 g/kg/day, エネルギー摂取量が約 40 kcal/kg/day 不足していることになる。したがって、今回の検討で IGF-I が有意に増加していなかった理由として、当院で行っている EAN ではまだ蛋白やエネルギー摂取量が十分でなかった可能性が考えられる。その他、生後早期は栄養摂取量の多寡に関わらず反応が不十分である可能性¹²⁾ も否定できない。では、われわれの施設で行っている現状の EAN は効果がないと言えるのであろうか。一般的に栄養状態が著しく低下することにより、IGF-I レベルは低下するが、今回の対象の平均値は有意な増加はなかったものの逆に有意な低下も認められておらず、Eero K の報告¹³⁾ による極低出生体重児の生後 2 週の IGF-I が概ね 10 ~ 20 µg/ml であったことと比較しても、今回の IGF-I は決して低くはないといえる。理論的には現状の EAN は胎児必要量にとっては少ないことが分かったが、IGF-I への効果はあると考えられる。これは、EAN を行うことにより、生理的体重減少後の体重増加につながり、結果的に IGF-I を上昇させている可能性が考えられる。

IGF-I は主に肝臓で産生される成長ホルモン (GH) 依存性の成長因子であり、低出生体重児においても GH の生理的分泌や栄養状態を評価することができる¹⁴⁾。近年、IGF-I が児のその後の中枢神経の発達を促進させることや、IGF-I が低値な場合未熟児網膜症 (Retinopathy of Prematurity : ROP) を引き起こす可能性が示唆されており出生後に IGF-I を低下させないような管理が望まれる¹⁵⁾。

出生時臍帯血 IGF-I は妊娠中の母体の栄養状態や低酸素に影響をうけ、胎児発育と密接に関わっている¹⁶⁾。また子宮内発育遅延児も正常新生児に比べると IGF-I は低いと報告されている¹⁷⁾。今回の検討においても既出の報告と同様に出生時の臍帯血 IGF-I は出生体重と相関しており出生前の胎内環境は出生時の IGF-I を左右する重要な要素であると言える。

生後早期の IGF-I は出生体重と体重増加率に関与しているため、急性期にさらに摂取蛋白やエネルギーを増加させるような栄養管理を行った時によりよい体重増加につながり、IGF-I が上昇するかを検討することは今後の課題である。Emrah C らによれば、

在胎 34 週未満の児に対して、出生時にアミノ酸 3 g/kg/日と脂肪 2 g/kg/日を使用した群 (aggressive PN 群) とアミノ酸 1.5 g/kg/日と脂肪 1 g/kg/日を使用した群 (conventional PN 群) に分けて IGF-I と身体発育を比較検討した結果、40 週時点の発育と IGF-I は aggressive PN 群の方が有意に高かったと報告している¹⁸⁾。

また超低出生体重児に対して生後早期に FFP を投与することで、IGF-I が増加する¹⁹⁾ ことや、早産児に対して rhIGF-I を投与することで、実際に内因性の IGF-I が増加することも明らかになっている²⁰⁾。早産児に対する今後の新たな栄養管理法として注目される。

今回の研究の限界として対象症例が 25 例と少ないことと対照群をおいていないことがあげられる。また長期的に IGF-I を測定し、IGF-I に影響するといわれている ROP などの合併症の発症率低下につながるかなど EAN の効果を検討する必要もある。今後さらに症例数を増やして検討すること、新たな EAN を行った際に IGF-I の変化について今回の結果と比較検討することが課題である。

現状の EAN 施行下では体重 SD スコアが減少しても IGF-I は出生レベルに維持されており、この時点の IGF-I 値を規定するのは出生体重と細胞外液量減少後の体重増加であることが示された。成人における縦断的研究では高 IGF-I はメタボリックシンドロームの発症と関連する²¹⁾ ことや前立腺がんや乳がんの発生を高めるとの指摘もあるものの、元来 IGF-I が低値である極低出生体重児においては、EUGR や ROP 発症のリスクを減らし、中枢神経の発達を促すためにも IGF-I を低下させないような管理が必要と考える。出生前からの母体管理と共に生後早期の体重増加をさらに促すような栄養管理法の検討も行う必要がある。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003;111:986-990.
- 2) American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-

- weight infants. *Pediatrics*. 1985;75:976-986.
- 3) Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, *et al.* Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Int*. 2008;50:70-75.
 - 4) Ng PC, Lam CW, Lee CH, *et al.* Leptin and metabolic hormones in preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F198-F202.
 - 5) Ye P, D'Ercole AJ. Insulin-like growth factor actions during development of neural stem cells and progenitors in the central nervous system. *J Neurosci Res*. 2006;83:1-6.
 - 6) Lofqvist C, Engstrom E, Sigurdsson J, *et al.* Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit. *Pediatrics*. 2006;117:1930-1938.
 - 7) Langford K, Nicolaidis K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod*. 1998;13:1389-1393.
 - 8) 板橋家頭夫, 藤村正哲, 楠田 聡, ほか. 新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について. 日小児会誌. 2010;114:1271-1293.
 - 9) Itabashi K, Miura A, Okuyama K, *et al.* Estimated nutritional intake based on the reference growth curves for extremely low birth weight infants. *Pediatr Int*. 1999;41:70-77.
 - 10) Hansén-Pupp I, Lofqvist C, Polberger S, *et al.* Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2011;69:448-453.
 - 11) Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol*. 2002;29:225-244.
 - 12) Engstrom E, Niklasson A, Wikland KA, *et al.* The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res*. 2005;57:605-610.
 - 13) Kajantie E. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1 and postnatal growth in very-low-birth-weight infants. *Horm Res*. 2003;60Supple3:124-130.
 - 14) Smith WJ, Underwood LE, Keyes L, *et al.* Use of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein measurements to monitor feeding of premature infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3982-3988.
 - 15) Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate*. 2005;88:237-244.
 - 16) Verhaeghe J, Van Herck E, Billen J, *et al.* Regulation of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 concentrations in preterm fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:485-491.
 - 17) Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Gourgiotis D, *et al.* Insulin-like growth factor (IGF)-1 and insulin in normal and growth-restricted mother/infant pairs. *Mediators Inflamm* (Internet). 2007;2007:42646. (accessed 2013 May 13) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1852886/pdf/MI2007-42646.pdf>
 - 18) Can E, Bulbul A, Uslu S, *et al.* Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants. *Pediatr Int*. 2012;54:869-874.
 - 19) Hansén-Pupp I, Engstrom E, Niklasson A, *et al.* Fresh-frozen plasma as a source of exogenous insulin-like growth factor-I in the extremely preterm infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:477-482.
 - 20) Corpeleijn WE, van Vliet I, de Gast-Bakker DA, *et al.* Effect of enteral IGF-1 supplementation on feeding tolerance, growth, and gut permeability in enterally fed premature neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:184-190.
 - 21) Friedrich N, Nauck M, Schipf S, *et al.* Cross-sectional and longitudinal associations between insulin-like growth factor I and metabolic syndrome: a general population study in German adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:452-462.

EFFECTS OF EARLY AGGRESSIVE NUTRITION IN VERY-LOW-BIRTH-WEIGHT
INFANTS ON GROWTH AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I LEVELS
IN THE FIRST TWO WEEKS OF LIFE

Hiroshi SASAKI, Motohiro TAKI, Tokuo MIYAZAWA,
Yuya NAKANO, Motoichiro SAKURAI, Fumihiro MIURA,
Katsumi MIZUNO and Kazuo ITABASHI

Department of Neonatology, Showa University Hospital

Abstract — Insulin-like growth factor-I (IGF-I) is regulated by nutrition and plays an important role in growth and development. The objective of this study was to examine the effects of Early Aggressive Nutrition (EAN) in very-low-birth-weight (VLBW) infants on growth and the serum IGF-I levels in the first two weeks of life. The study included 25 VLBW infants admitted to our NICU between August 2008 and May 2010. The plasma IGF-I concentrations were measured at birth and two weeks after birth, and the correlation between these values and nutritional intake and growth was analyzed. Standard deviation scores (SDS) for body weights were calculated based on a birth weight criterion classified according to gestational age. SDS degree (Δ SDS) was defined as the difference between SDS at birth and two weeks after birth. SDS values for the body weight calculated at two weeks after birth decreased compared to those calculated at birth; on the other hand, IGF-I levels did not differ significantly. At two weeks after birth, IGF-I levels were associated with birth weight ($\beta = 0.672$, $p = 0.008$) and body weight gain ($\beta = 0.366$, $p = 0.036$), although there was no association with gestational age, sex, total protein, or energy intake. These results indicate that EAN maintains IGF-I level at birth and two weeks after birth based on the birth weight and body weight gain.

Key words: insulin-like-growth factor-I: IGF-I), early aggressive nutrition, very low birth weight infant

[受付 : 4 月 30 日, 受理 : 6 月 23 日, 2014]