

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

科学研究費助成事業

研究成果報告書



令和 元年 6 月 27 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21666

研究課題名（和文）低出生体重児の低亜鉛血症の病態解析と対応に関する研究

研究課題名（英文）Serum zinc levels in low birth weight infants : A preliminary study

研究代表者

船山 理恵（Funayama, Rie）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・器官病態系内科部 消化器科・臨床研究員

研究者番号：10769409

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 800,000 円

研究成果の概要（和文）：出生時体重1500g未満の新生児32名を対象に亜鉛、その他の微量元素（Mg、P、Ca、Cr、Mn、Fe、Cu、Se、Mo）の血液中濃度を、出生時（臍帯血）、日齢7、日齢30、修正週数35週、修正週数40時点ごとに測定した。亜鉛の血液中濃度（院内検査）は、出生時： $94.4 \pm 16.5 \mu\text{g/dL}$ （ $n=7$ ）、日齢7： $86.3 \pm 14.5 \mu\text{g/dL}$ （ $n=22$ ）、日齢30： $73.5 \pm 4.8 \mu\text{g/dL}$ （ $n=28$ ）と推移し、出生時に対して低下する傾向を示した。Fe、Mnも同様の低下傾向を示した。Mg、P、Ca、Cuは緩やかな上昇の傾向を示した。Seは日齢7時点では低下するが、日齢30では出生時にまで回復した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦での低出生体重児ならびに超低出生体重児の血清亜鉛濃度を経時的に追跡した報告は少なく、その実態は明らかではなかった。亜鉛補充の必要性を検討するための基礎情報も不足していた。本研究では、日齢ごとの、亜鉛やその他の微量元素の血液中濃度値を得ることができた。今後、これらの基本情報に母乳や調整粉乳、TPNからの亜鉛摂取量を追加し解析する。亜鉛補充の必要性の有無を含め、低出生体重児の健やかな成長と発達を促すための栄養管理の在り方を検討していく。

研究成果の概要（英文）：Thirty-two low-birthweight-infants in National Center for Child Health and Development were recruited in this study. The serum zinc level was measured at the times of 0 day-old, 7 and 30 days-old. Additionally, measurement of serum concentrations of Magnesium, Phosphorus, Calcium, Chromium, Manganese, Iron, Copper, Selenium and Molybdenum were performed by using ICP-MS. Compared to serum zinc level at 0 day-old, those at 7 or 30 days-old showed decrease gradually; $94.4 \pm 16.5 \text{ mcg/dL}$, $86.3 \pm 14.5 \text{ mcg/dL}$ and $73.5 \pm 4.8 \text{ mcg/dL}$, respectively. Iron and Manganese tended to decrease as well as Zinc. Though Selenium decrease from 0 day-old to 7 days-old, it recovered at 30 days-old to same degree at 0 day-old. The other trace elements showed a trend to increase gradually.

研究分野：栄養学

キーワード：亜鉛 低出生体重児 母乳 微量元素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児における低亜鉛血症は、体重増加不良、低身長、皮膚炎、味覚障害、易感染性などを引き起こすことが知られており、特に、低出生体重児では亜鉛が潜在的に不足しているといわれている。欧米を中心に低出生体重児に対する亜鉛投与の必要性が指摘されている。AAP (American Academy of Pediatrics)、ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) は低出生体重児用調製粉乳の亜鉛含有量について 500-1100 μ g/100kcal にすることを提言し、さらに ESPGHAN は低出生体重児 (1800g 未満、日本の定義と異なる) に対する 1 日当たりの亜鉛推奨量も示している。欧米では、低出生体重児における亜鉛欠乏への対策が講じられていると思われる。

一方、本邦でも、低出生体重児の血清亜鉛濃度が低値傾向にあることが報告されているが、同児に対する亜鉛推奨量は共有されていない。国内で市販されている低出生体重児用ミルクには亜鉛 600-700 μ g/100kcal が含まれるが、これは公的な提言に基づいたものではなく、同児の亜鉛必要量を満たしているかどうかは明らかではない。母乳の亜鉛含有量に着目してみると、初乳では 470 μ g/ml と高濃度に含まれるが、産後 90 日以降の成熟乳では 65 μ g/ml と、著しい減少傾向を示す。HMS- / には亜鉛が含まれていないため、亜鉛の補充はできない。亜鉛欠乏の懸念はあるものの、現状では、その対策が適切に講じられていない。

低出生体重児における血清亜鉛濃度を経時的に追跡した報告は数少なく、亜鉛補充の必要性を検討するには基礎情報や補充の方法自体が不足している。

本研究では、極低出生体重児および超低出生体重児における栄養管理の適正化を目指し、亜鉛の血液中濃度および摂取量などの基礎的知見を集積することとした。

2. 研究の目的

極低出生体重児および超低出生体重児を対象に、亜鉛およびその他の微量元素の血液中濃度を経時的に収集する。

3. 研究の方法

(1) 対象について

代諾者から本試験への参加を文書で同意を得た出生時体重 1500g 未満の極低出生体重児および超低出生体重児を対象とした。ただし、医師により短腸症候群、消化管の奇形があると診断された場合、消化管の手術後もしくは消化管の手術が予定されている場合は本研究の対象から除外することとした。

(2) 採血スケジュールと評価した微量元素濃度

出生時 (臍帯血)、日齢 7、日齢 30、修正週数 35 週、修正週数 40 週にて血清を収集した。亜鉛およびその他の微量元素 (マグネシウム、リン、カルシウム、クロム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、セレン、モリブデン) の濃度を ICP-MS を用いて測定した。亜鉛と鉄は、当センターの検査科へも出検し、通常臨床で用いる測定値も得た。

(3) 母乳中の微量元素濃度の評価について

母乳の提供について同意が得られた場合に、日齢 7 時点、日齢 30 時点、修正週数 35 週、修正週数 40 週時点の母乳を収集した。測定した微量元素は、血清と同様に、亜鉛、マグネシウム、リン、カルシウム、クロム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、セレン、モリブデンの 10 種とした。測定は、ICP-MS を用いて行った。

(4) 倫理的配慮

本研究は、国立成育医療研究センターおよび帝京大学にて倫理審査を受け、承認を得たうえで実施した（倫理審査承認番号：国立成育医療研究センター1438、帝京大学 18-229 号）。

4. 研究成果

(1) 対象者について

平成 30 年 1 月より平成 31 年 1 月に登録された低出生体重児 32 名を対象とした。平均在胎週数は 29 週 6 日(22 週 4 日-36 週 1 日)、平均出生時体重は 1049 ± 341 g(343-1496g)であった(1000g 未満 12 名、1000-1500g 未満 20 名)。出生時体重より、SGA (Small for Gestational age) 15 名、AGA(Appropriate for gestational age)16 名、HFD(Heavy for Dates) 1 名と分布した。

(2) 血清中の亜鉛、その他の微量元素濃度について

血液中の亜鉛濃度の推移を図 1 に示す。亜鉛の血液中濃度(院内検査)は、出生時: 94.4 ± 16.5 μ g/dL(n=7)、日齢 7: 86.3 ± 14.5 μ g/dL(n=22)、日齢 30: 73.5 ± 4.8 μ g/dL(n=28)と推移し、出生時に対して低下する傾向を示した。低亜鉛血症(血清亜鉛濃度 80 μ g/dL 未満)の割合は、日齢 7 では 31.6%(6/19 例)、日齢 30 では 65.2%(15/23 例)と増加傾向を認めた(図 2)。他の微量元素濃度(ICP-MS による測定値)は、精査が必要であるため別途報告するが、傾向としては鉄、マンガンは亜鉛と同様の低下傾向を認め、マグネシウム、リン、カルシウム、銅は緩やかな上昇傾向を示した。セレンは日齢 7 時点では低下するが、日齢 30 では出生時の値と同程度まで回復する傾向を示した。

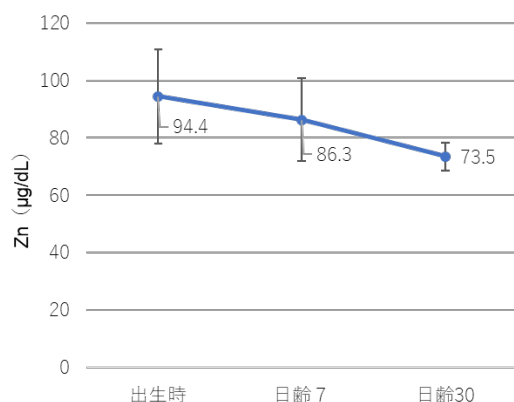


図 1 血清亜鉛濃度の推移

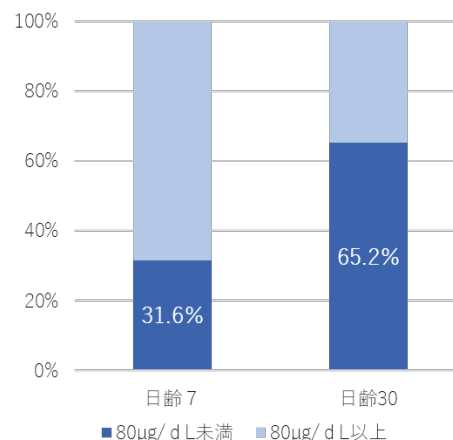


図 2 低亜鉛血症の割合の比較

(3)母乳中の微量元素濃度について

表 2 に、母乳中の微量元素濃度の推移を示す。いずれの微量元素濃度も日齢 7 時点に比較して日齢 30 時点にかけて減少傾向を示した。

表 2 母乳 100g あたりの微量元素濃度

	Mg(mg/100g)	P(mg/100g)	Ca(mg/100g)	Fe(mg/100g)	Cu(mg/100g)	Zn(mg/100g)
日齢 7	3.4±0.6	17.0±3.7	36.8±10.0	0.09±0.06	0.08±0.07	0.5±0.2
日齢 30	2.4±0.5	14.5±3.1	30.7±5.0	0.05±0.02	0.07±0.02	0.3±0.1
	Mn(μg/100g)	Se(μg/100g)	Cr(μg/100g)	Mo(μg/100g)		
日齢 7	1.1±0.4	2.2±0.4	2.4±2.4	2.5±1.5		
日齢 30	0.8±0.3	1.8±0.4	0.8±0.6	0.4±0.3		

(4)得られた成果の活用および今後の展望

本邦での低出生体重児ならびに超低出生体重児の血清亜鉛濃度を経時的に追跡した報告は少なく、その実態は明らかではなかった。亜鉛補充の必要性を検討するための基礎情報も不足していた。本研究では、日齢ごとの、亜鉛やその他の微量元素の血液中濃度値を得ることができた。現在、経口からの摂取量に追加で、経静脈的投与を合わせた総摂取量と血液中濃度の関連、母乳のみと人工調整ミルクと母乳の併用での比較、AGA と SGA での比較を進めている。得られた結果に基づいて、亜鉛補充の必要性の有無を含め、低出生体重児の健やかな成長と発達を促すための栄養管理の在り方を検討していく。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

6 . 研究組織

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。