

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791039

研究課題名(和文) 胎児期の低栄養が早産児の消化管機能に及ぼす影響の検討

研究課題名(英文) Influence of fetal growth restriction on gastrointestinal function in preterm infants

研究代表者

東海林 宏道 (SHOJI HIROMICHI)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：30365621

研究成果の概要(和文)：胎児期の低栄養が早産児における消化管機能に及ぼす影響について研究を進めるにあたり、まず退院時の脂質代謝に関する検討を行った。胎児発育不全を伴う児では伴わない児に比べ、Tcho/HDL 比、LDL/HDL 比、apo B/apo AI 比が有意に高値であったことから、胎内環境が早産児の脂質代謝に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To determine the influence of fetal growth restriction on markers of metabolic syndrome (MS), we assessed lipid and apolipoprotein metabolism at discharge in preterm infants. Blood samples were collected at discharge from preterm infants divided into a group whose birth weight was small for their gestational age (SGA group) and a group whose birth weight was appropriate for their gestational age (AGA group). Serum T-cho, HDL, LDL, apo AI and apo B levels were measured, and the ratios of T-cho/HDL, LDL/HDL and apo B/apo AI were calculated. T-cho/HDL, LDL/HDL and apo B/apo AI ratios were significantly higher in the SGA group than in the AGA group. Our data suggest that poor fetal growth may affect lipid metabolism (the markers of MS) in preterm infants.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児新生児医学

キーワード：未熟児医学、新生児医学、小児栄養学、上部消化管学

1. 研究開始当初の背景

子宮内発育不全 (intrauterine growth restriction: IUGR) は、胎盤が適切な胎児発育を得るために十分な栄養素を供給できなかった場合に起こり、出生した児の多くは SGA (small for gestational age) 児となる。SGA で出生した早産児では腸管運動低下を伴う場合があり、胎便関連性腸閉塞や壊死性腸炎など消化管合併症の頻度も高い。近年、胎児期や新生児期の栄養状態と成人期のメタボリックシンドローム (MS) 発症との関連が注目されている。実際 SGA で出生した小児はインスリン感受性に障害があるとされる。一方で、SGA の早産児に対する確立し

た栄養管理指針はなく、AGA (appropriate for gestational age) 児と区別なく行われている現状がある。これまで胎児期の低栄養やインスリン抵抗性が早産児における生後早期の消化管機能、消化管ホルモン分泌に及ぼす影響についての検討は充分ではない。

2. 研究の目的

①早産児の未熟性や子宮内発育が出生時のインスリン抵抗性や脂質代謝に及ぼす影響について検討を行った。

②子宮内発育が早産児における NICU 退院時の脂質代謝に及ぼす影響について検討を

行った。

③腸管機能に影響を与える栄養法の違いとの関連を調査するため、退院時における栄養法別の糖質・脂質代謝について検討を行った。

④IUGR モデルラットを作成し、栄養制限の有無が脂質代謝に及ぼす影響について検討した。

3. 研究の方法

①-1 在胎 35 週以下の早産児 85 例（平均在胎週数 31.6 週、平均出生体重 1,454.3g）を対象とし、NICU 入院時に採血を行い、TG、T-cho1、HDL、LDL、apo AI、apo B 値を測定し、Tcho/HDL 比、LDL/HDL 比、apo B/apo AI 比と在胎週数、出生体重、出生体重基準値に対する標準偏差 (SD) との間の相関関係の有無について検討した。

①-2 在胎 31 週以下の早産児 52 例を対象とし、出生体重基準値をもとに対象を 2 群に分類。-1.5SD 以上の児を AGA 群 (33 例、平均在胎週数 27.5 週、平均出生体重 1,043.3g)、-1.5SD 未満の児を SGA 群 (19 例、平均在胎週数 28.1 週、平均出生体重 722.9g) とした。NICU 入院時に採血を行い、血糖値、血清インスリン値から QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) を算出し、両群間で比較検討した。また血糖値、インスリン値、QUICKI と在胎週数、出生体重、出生体重基準値に対する標準偏差 (SD) との間の相関関係の有無について検討した。

②早産児 37 例（平均在胎週数 33.1 週、出生体重 1,685.1g）を対象とし、出生体重基準値をもとに対象を 2 群に分類。-1.5SD 以上の児を AGA 群、-1.5SD 未満の児を SGA 群とした。NICU 退院前（平均修正週数 37.5 週）に採血を行い、TG、T-cho1、HDL、LDL、apo AI、apo B 値を測定し、Tcho/HDL 比、LDL/HDL 比、apo B/apo AI 比を両群間で比較検討した。

③早産児 49 例（平均在胎週数 33.6 週、出生体重 1,723.6g）を対象とし、NICU 退院前（平均修正週数 37.9 週）に採血を施行。血糖値、血清インスリン値から HOMA-IR を算出した。また②同様の脂質代謝の指標を測定した。採血時の栄養法から母乳率が 80%以上の児を母乳群 (29 例)、母乳率が 80%未満の児を混合・人工乳群 (20 例) とし、両群間で比較検討した。

④妊娠 Sprague-Dawley rat に対して妊娠 13 日目～21 日目まで、浸透圧ポンプを用いて血管収縮作動薬である 9, 11-Epithio-11, 12-methano-thromboxane A2 を腹腔内投与

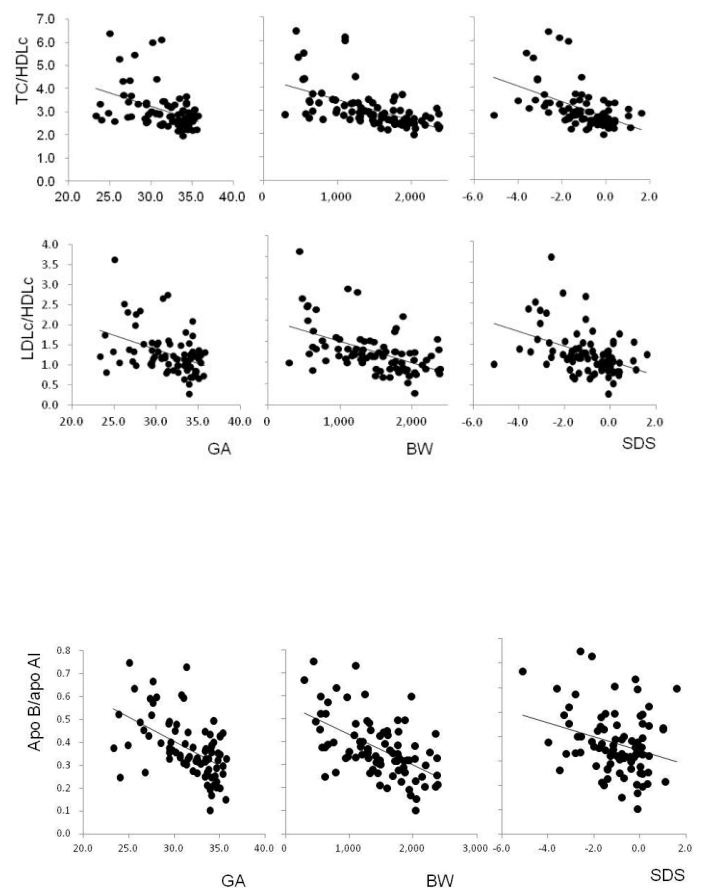
(20ng/h) し、IUGR モデルラットを作成した
1) 通常飼育 IUGR 群、2) 低栄養 IUGR 群：母ラットに養育させる仔の数を人為的に増やす、3) 過栄養 IUGR 群：母ラットに養育させる仔の数を人為的に減らす。新生仔ラットに対し出生後 6, 9, 12 週で血圧測定を行い、生後 13 週で採血を行った。

4. 統計解析

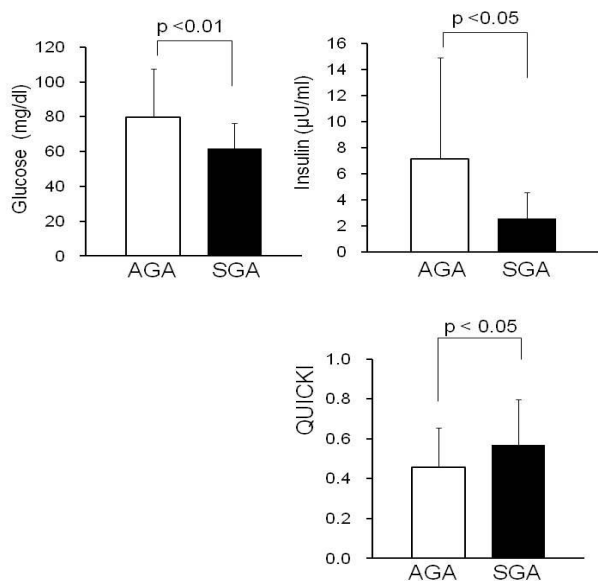
異なる二群の検定はデータが正規分布とみなされる場合は Student's t-test を、非正規分布の場合は Mann-Whitney U test を使用した。p<0.05 を有意差ありと判定した。解析は StatView 5.0 software と SPSS software for Windows version 11.0 を用いて行った。

4. 研究成果

①-1 在胎 35 週以下の早産児において、出生時の Tcho/HDL 比、LDL/HDL 比、apo B/apo AI 比は在胎週数、出生体重、出生体重 SD 値とそれぞれ有意な負の相関を認めた。



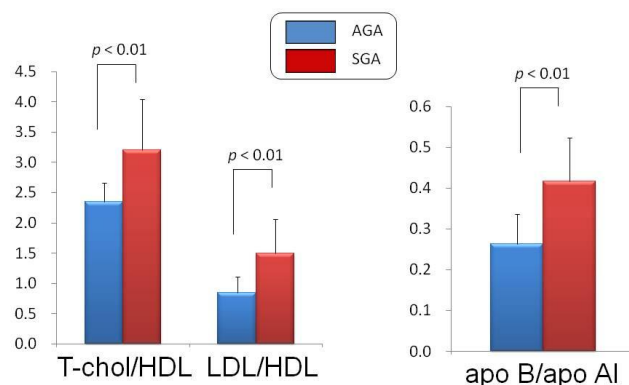
①-2 在胎 32 週の早産児において、AGA 群では出生時の血糖値、インスリン値は SGA 群に比べ有意に低値を示し、QUICKI は有意に高値を示した。また、血糖値、インスリン値、QUICKI と在胎週数、出生体重との間に相関関係は認めなかったが、出生体重 SD 値との間に有意な相関関係を認めた。



	Glucose	Insulin	QUICKI	CPR
SD score for birth weight	r 0.31*	0.34*	-0.38**	0.33*
Gestational age	r -0.30*	-0.19	0.22	-0.14
Birth weight	r -0.05	0.08	-0.09	0.12
Ponderal index	r -0.04	0.25	-0.20	0.25

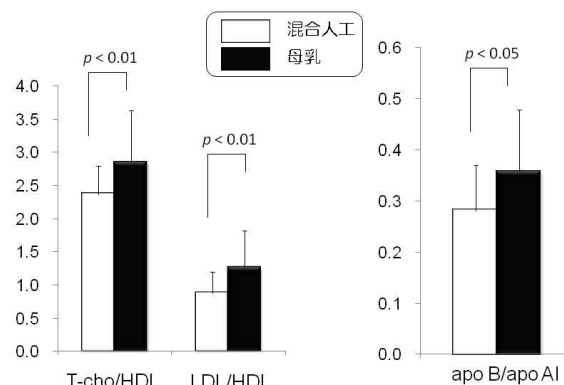
②血中 TG 値、T-chol 値は両群間に有意差を認めなかったが、SGA 群では AGA 群に比べ HDL、apo AI が有意に低く、LDL および apo B が有意に高値であった。また、Tcho/HDL 比、LDL/HDL 比、apo B/apo AI 比は SGA 群において AGA 群に比べ有意に高値であった。

退院時のT-chol/HDL, LDL/HDL, apo B/apo AI比



③母乳群では混合人工乳群に比べ、退院時の HOMA-IR は有意に低値を示した。また、母乳群では LDL、apo B が有意に高く、Tcho/HDL 比、LDL/HDL 比、apo AI/apo B 比は混合人工乳群に比べ有意に高値であった。

早産児における退院時のT-chol/HDL, LDL/HDL, apoB/apoAI値



④IUGR モデルラットでは、control に比し出生体重が低値であった。過栄養 IUGR 群では他の群に比し、血圧が高くなる傾向を示し、生後 13 週の TG, Tcho 値が他の群に比し有意に高値を示した。

これまでの検討により、胎児発育不全や出生後の栄養法は、早産児における出生時ないしは生後早期のインスリン抵抗性や脂質代謝に影響を及ぼしていることが証明された。これらの指標は成人領域でメタボリックシンドローム発症のリスク因子としても知られ、胎内環境や未熟性と将来のメタボリックシンドローム発症との関連という観点からも興味深い研究結果と考えられる。インスリン抵抗性や脂質代謝が早産児の消化管機能に及ぼす影響について胃電図や腹部超音波を用いた検討を現在継続中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 4 件)

1. 東海林宏道ら、NICU 退院時における早産児の脂質代謝に関する検討. 第 20 回日本脂質栄養学会、埼玉, 2011.9.2.
2. 東海林宏道ら、退院時における低出生体重児のインスリン抵抗性に関する検討. 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 札幌, 2011.7.12.
3. 東海林宏道ら、低出生体重児における生下時の生活習慣病リスク因子に関する検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.14.
4. Shoji H, et al. Influence of fetal growth restriction on glucose metabolism at birth in very premature infants. 10th world congress of perinatal medicine, Uruguay., 2011,11,10.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東海林 宏道 (SHOJI Hiromichi)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号 : 30365621