

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791124

研究課題名(和文) 早産児における脂質栄養が脂質代謝と慢性肺疾患に与える影響

研究課題名(英文) Effects of lipid nutrition and lipid metabolism on chronic lung disease in very low birth weight infants

研究代表者

菅沼 広樹 (Suganuma, Hiroki)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：60568004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円、(間接経費) 630,000円

研究成果の概要(和文)：早産児における慢性肺疾患と脂質との関係を検討した。早産児における出生時の呼吸障害と脂質との関係では、血中の中性脂肪値やapoA-I値が呼吸障害を有する児では低値であった。また、慢性肺疾患を有する極低出生体重児では、生後14日と生後28日の赤血球脂肪酸組成においてアラキドン酸が高値、リノレイン酸が低値であった。このことから早産児における肺成熟や慢性肺疾患の病態の中には脂質と何らかの関係がある可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relation with chronic lung disease and lipid profiles in preterm infants. The relations with respiratory disorder and lipids profile at birth in preterm infants revealed that serum triglyceride levels and apoA-I levels significantly decreased in preterm infants with respiratory disorder. The fatty acid composition of the erythrocyte membrane was analysed at 14 and 28 days of age. The Arachidonic acid levels significantly increased, whereas alpha-linolenic acid significantly decreased, in very low birth weight infants with chronic lung disease at both time points. The results showed that lipids may influence the development of chronic lung disease and lung maturity in preterm infants.

研究分野：医学

科研費の分科・細目：小児科・新生児

キーワード：早産児 慢性肺疾患 脂質

1. 研究開始当初の背景

慢性肺疾患 (CLD) の発症要因は、未熟な肺構造、人工呼吸管理や酸素投与による barotrauma、volutrauma、サーファクタント欠乏、未熟な抗酸化作用、動脈管開存症など多岐にわたる。最近では、子宮内感染、特に絨毛膜羊膜炎などの周産期感染症との関連が指摘されている。発症予防策として非侵襲的呼吸管理や水分制限、栄養改善等のほかに、吸入ステロイド、カフェイン、ビタミン A や一酸化窒素などの薬物治療も行われている。最近では high-dose ドコサヘキサエン酸 (DHA) の経静脈投与により CLD の発症率が改善したとの報告もある。

胎児肺と脂質代謝との関係では、在胎 32 週を過ぎると VLDL-TG の蓄積が急速に増加することが知られているが、呼吸窮迫症候群など肺サーファクタントが欠乏する病態においては臍帯血の VLDL-TG が低下するとの報告もある。動物実験では VLDL からの中性脂肪の供給が胎児の肺成熟に重要であると報告されている。

一方、早産児にとって脂質は重要なエネルギー源としてだけでなく、成長や発達に不可欠な栄養素の一つである。特に DHA などの長鎖多価不飽和脂肪酸は細胞膜の構成成分であり、中枢神経や網膜に多く含まれる。早産児の予後に与える脂質の影響としては、DHA の低下と慢性肺疾患の関係、アラキドン酸 (AA) 低下と敗血症との関連が報告されている。新生児の脂質供給源としては母乳や人工乳による経腸栄養が重要となる。早産児では腸管の未熟性から経腸栄養が困難な場合があり、急性期における脂肪摂取は脂肪乳剤による経静脈栄養が主なものとなる。しかし、早産児における経腸栄養または脂肪乳剤による脂肪栄養が CLD に与える影響について検討された報告はない。

近年、呼吸障害を有する早産児では、正期産児に比べ出生時の血中脂質に違いがあると報告されている。しかし、出生時のみの検討で経時的検討はなく、CLD が問題となる時期の脂質代謝については不明である。早産児に対する適切な栄養管理は、CLD の病状進行を防止するために必要不可欠である。早産児における生後早期の脂質代謝を経時的に評価することで CLD と脂質代謝との関連について明らかにする。

2. 研究の目的

(1) 早産児における呼吸障害と児の脂質プロファイルがどのような関係にあるかを検討する。

(2) 極低出生体重児を CLD の有無で分け、修正 40 週における赤血球脂肪酸組成との関係を検討する。

3. 研究の方法

(1) 当院 NICU に入院した在胎 32 から 35 週の早産児 81 例を対象とした。気管挿管による人工換気群、デバイス装着による用圧換

気の有無により 3 群に分類した。

挿管群 (TI 群: 17 例)、デバイス群 (D 群: 18 例)、非人工換気群 (CT 群: 46 例)。出生時の血清 apoA-I、A-II、B、C-II、C-III、TG、T-cho、HDL-cho、LDL-cho 値を測定し、3 群間で比較検討した。

(2) 当院に入院した VLBWI のうち CLD の有無により 2 群 (CLD n=11、CT n=32、SGA は除外) に分類し、出生時、生後 2 週、生後 4 週、修正 36 週の赤血球膜脂肪酸組成を測定し、リノール酸、 \square リノレン酸 (ALA)、AA、DHA、EPA レベルについて両群間で比較検討した。CLD の定義は、修正 36 週において酸素投与を必要とすることとした。

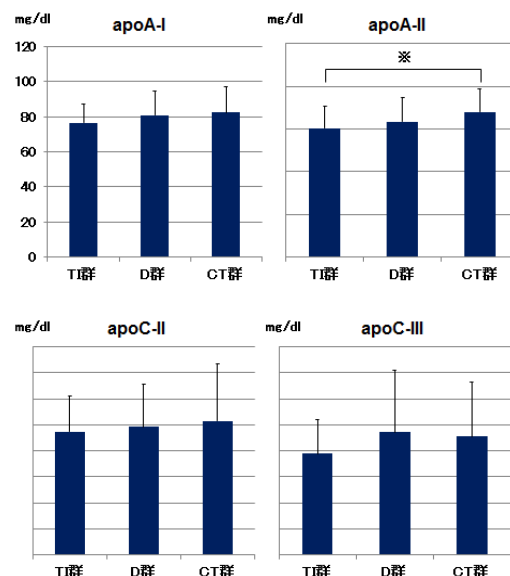
4. 研究成果

(1) 児の臨床背景を図 1 に示す。3 群間で臨床背景に差は認めなかった。

	TI群(n=17)	D群(n=18)	CT群(n=46)
出生時在胎週数(週)	33.7 ± 1.0	33.3 ± 0.9	34.1 ± 1.0
体重(g)	2,045 ± 214	1,965 ± 255	1,999 ± 412
Ponderal index(kg/m ³)	24.6 ± 2.0	23.6 ± 2.3	24.0 ± 3.1
APGAR5 分値	8.6 ± 0.8	8.7 ± 0.6	9.1 ± 0.5
サーファクタント投与(例)	6(35%)	0	0
母体ステロイド投与(例)	4(23%)	7(38%)	9(19%)
PIH(例)	4(23%)	0	7(15%)
DMK(例)	0	0	0
年齢(歳)	30.9 ± 5.4	31.6 ± 5.0	30.4 ± 5.1
非妊時BMI(kg/m ²)	21.6 ± 4.6	21.0 ± 2.9	21.9 ± 5.2

図 1. 3 群間の臨床的背景 Mean ± SD

apoA-I は 3 群間で差を認めなかった。apoA-II は CT 群に比べ TI 群で有意に低値であった。apoC-、apoC- は 3 群間で差を認めなかった。apoB は D 群に比べ TI 群で有意に低値であった。TG は CT 群に比べ TI 群で有意に低値であった。T-cho、HDL-cho、LDL-cho はいずれも 3 群間で有意差を認めなかった (図 2)。



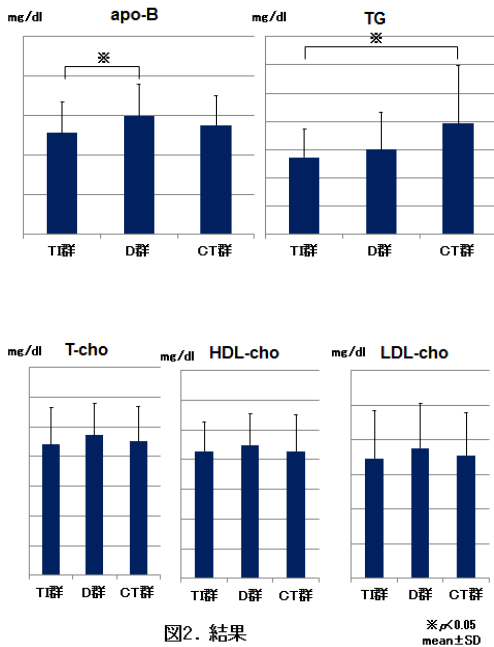


図2. 結果

* $p < 0.05$
mean \pm SD

以上のことから在胎 32 から 35 週で出生した児の呼吸障害と脂質は何らかの関係があることが考えられる。胎児期の肺ではアポ蛋白は肺の成熟に関係し、リポ蛋白は肺の成熟に必要な脂質を運搬する役割がある。そのため、呼吸障害を有する児では肺におけるアポ蛋白の発現に関しても未成熟な可能性がある。肺成熟にはリポ蛋白の中でも VLDL からの TG の肺への供給が重要な要素である。今回の検討で TG が呼吸障害児で低値であったことも病態に関与している可能性がある。TG は肺におけるサーファクタント産生に必要な脂肪酸を供給するため、TG の低値は肺の未熟性を示している可能性もある。出生時の血清アポ蛋白、TG を測定することで早産児の肺の成熟度、重症な呼吸障害を予測するマーカーとなり得る可能性がある。今後胎児の肺成熟における脂質輸送の果たす役割を明らかにすることで、呼吸障害の成因の 1 つが究明できる可能性があると考えられた。

(2) 対象の出生週数は CT 群 28.5 ± 2.7 週、CLD 群 25.3 ± 2.5 週であった。出生体重は CT 群 $1,166 \pm 252$ g、CLD 群 794 ± 287 g と有意差を認めた。出生時の各脂肪酸レベルに有意差を認めなかった。生後 2 週では AA (CLD 14.2%/wt、CT 11.7%/wt) と ALA (CLD 0.12%/wt、CT 0.22%/wt) に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。生後 4 週でも同様に AA (CLD 14.5%/wt、CT 11.8%/wt) と ALA (CLD 0.11%/wt、CT 0.24%/wt) に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。AA/DHA はすべての日齢で差を認めなかった。n-6/n-3 は生後 2 週、4 週で有意差を認めた。修正 36 週では各脂肪酸レベルに有意差を認めなかった (図 3)。

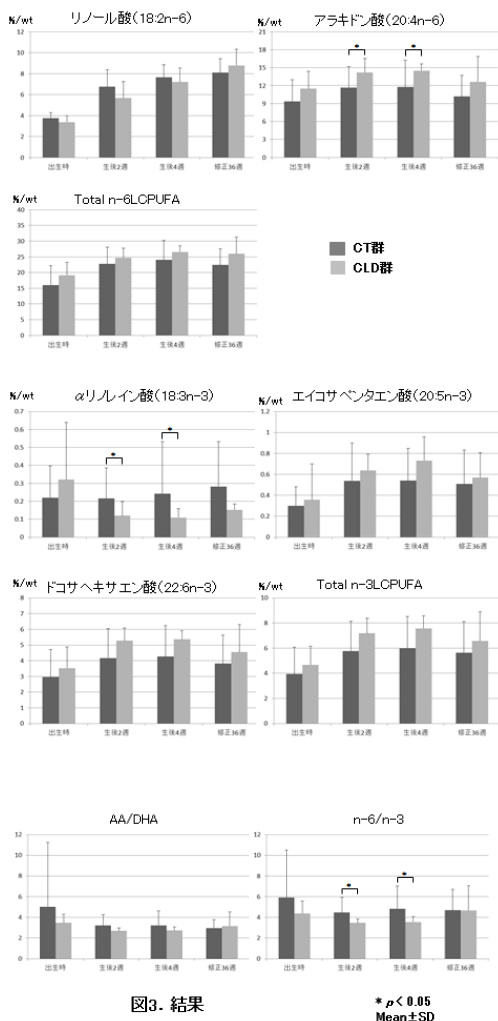


図3. 結果

* $p < 0.05$
Mean \pm SD

慢性肺疾患を有する早産児では、生後 2 週、生後 4 週において赤血球脂肪酸組成に差を認めた。アラキドン酸は炎症誘導性のエイコサノイド、特にロイコトリエン B₄、プロスタグランジン E₂、トロンボキササン A₂ などの産生に関連している。慢性肺疾患の発症には多因子による影響が考えられているが、この時期のアラキドン酸の差は肺における何らかの炎症反応と関係している可能性もある。一方、n-3 系の脂肪酸は抗炎症作用が報告されている。脂肪酸における炎症誘導と抗炎症は n-6/n-3 比が重要であるとされている。AA や DHA はリノール酸と リノレン酸から産生されるがいずれも体内で合成できないために必須脂肪酸とされている。そのため、早産児では経腸栄養や中心静脈栄養により脂肪酸を摂取する必要がある。この時の n-6/n-3 比のバランスが体内における n-6/n-3 比に影響を与える。慢性肺疾患の進展に炎症性の機序が考えられるような病態では n-6/n-3 比を考慮した栄養摂取が重要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

Suganuma H, Ikeda N, Ohkawa N, Nagata S, Shoji H, Shimizu T. Fat emulsion given to

very low-birthweight infants increases urinary L-FABP. *Pediatr Int.* 2014 Apr;56(2):207-10. doi: 10.1111/ped.12223. [学会発表](計4件)

菅沼 広樹、極低出生体重児における脂肪乳剤投与がリポ蛋白プロファイルに与える影響、第58回日本未熟児新生児学会学術集会、2013年11月、石川

每熊 敦子、人工呼吸管理を必要とした早産児における脂質代謝 サーフアクタント投与の有無による検討、第58回日本未熟児新生児学会学術集会、2013年11月、石川

Hiroki Suganuma, Effect of feeding type on lipoprotein profiles in very low birth weight infants at discharge, International Congress of Pediatrics, 2013年8月、オーストラリア

菅沼 広樹、栄養法の違いが極低出生体重児のリポ蛋白プロファイルに与える影響、第116回日本小児科学会学術集会、2013年4月、広島

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅沼 広樹 (SUGANUMA, Hiroki)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：60568004