

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461646

研究課題名(和文) 超早産児に対する個別化した強化母乳栄養の臨床的検討

研究課題名(英文) Clinical outcomes fed by individualized human milk fortification in extremely preterm infants

研究代表者

板橋 家頭夫 (Itabashi, Kazuo)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：00223074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：在胎28週未満で出生した超早産児に対し行われる強化母乳栄養(human milk fortification、以下HMF)では、母親の母乳中の栄養素(とくに蛋白質)の個人差や変動が多く、その結果蛋白質摂取不足により、出生後の発育不良(子宮外発育不全)を回避できないことがしばしばである。今回の検討によって、BUNを指標としたadjustable HMFと母乳分析により目標蛋白質摂取量に近似させるtargeted HMFの二種類の蛋白質の個別化強化はともに子宮外発育不全を回避できることや、これらの方法には有意な差がないことが示された。個別化強化母乳栄養は超早産児の予後向上に寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Extrauterine growth restriction (EUGR) is associated with poor neurodevelopmental outcome in extremely preterm and/or very low birth weight infants. EUGR is associated with inadequate protein intake. Individualized human milk fortification has two approaches, adjustable human milk fortification and targeted human milk fortification. However, it remained unknown which is better fortification to prevent EUGR. Our study aim is to compare the effects on postnatal growth during NICU stay among these two approaches. There were no differences in SD scores for body weight, body length (BL) and head circumference (HC) at term equivalent age among two individualized fortification regimens. By individualized fortification, not only body weight and HC but also BL was equal to the reference fetus at term equivalent age. Higher protein intake by these two individualized fortification regimens may improve growth outcomes without linear growth depression in extremely preterm infants.

研究分野：新生児医学

キーワード：超早産児 強化母乳栄養 個別化強化 蛋白質添加 発育

1. 研究開始当初の背景

(1) lean body mass (LBM) と神経学的予後

早産低出生体重児では、出生後の成長遅滞と神経学的異常は密接に関連している。NICU 入院中の体重や頭囲の増加と神経学的異常の関連性に注目が集まりがちであるが、我々の検討では、修正 40 週の脳白質容量は体重より身長、頭囲との関連性が有意であった[1]。他の検討でも中枢神経系の発達、脂肪を含む体重よりは、むしろ LBM との関連性が強いことが報告されている。LBM の増加や中枢神経系の発達には蛋白質が重要な栄養素である。我々の施設では 2006 年より強化母乳栄養に加えて early aggressive nutrition を超早産児の栄養管理法として導入している。しかし、在胎 28 週以下の AGA 児の入院中の体重、頭囲、身長の推移を SD スコアの変化を検討すると、修正 40 週の成長が基準の 10 パーセントイルを下回る子宮外発育不全 (EUGR) の発生率は、全体で体重が 20.3%、頭囲が 5.0% であったのに対して、身長は 41.4% と体重の約 2 倍となっていた[2]。このように early aggressive nutrition と強化母乳栄養を併用しても EUGR は完全には回避できず、また体重に比べて身長の EUGR が高率に発生しやすいことが示されたことから、現状の栄養管理では蛋白質の附属が重要な課題であることがうかがえる。このような状況では、LBM の増加や中枢神経系の十分な発達が得られないばかりでなく、蛋白質に比して相対的に多いエネルギー摂取量が内臓脂肪の増加を招き、招来メタボリック症候群や non-communicable diseases に進展する可能性がある。

(2) 通常の母乳強化の課題

現状の強化母乳栄養法ではとくに蛋白質の摂取不足が著しい。この理由は、母乳中の蛋

白質含有量を規定値として強化母乳栄養による栄養摂取量を想定したためである。実際の母乳中の蛋白質含有量は泌乳期や個人差などによって大きく変動する。そこで個別化した母乳強化が検討されている。個別化した母乳強化法には、母乳分析の結果を基にして不足分を強化する targeted fortification と蛋白質の需要と供給のバランスについて BUN を指標として補充する adjustable fortification がある[3,4]。いずれの方法も NICU 入院中の成長は従来の強化法に比べて良好であると報告されているが、両者を比較検討した報告はない。

2. 研究の目的

本研究では、EUGR のリスクが高い超早産児 (< 在胎 28 週) を中心に、targeted fortification と adjustable fortification のどちらが NICU 入院中の成長に対して効果があるかを比較検討する。

3. 研究の方法

研究計画の概要を図 1 に示した。

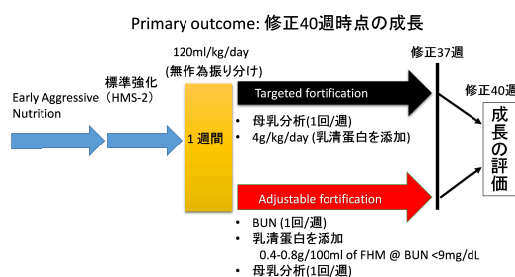


図 1 . 研究計画の概要

(1) 対象と振り分け

2015 年 5 月から 2016 年 12 月までに昭和大学病院 NICU に入院した超早産児あるいは極低出生体重児を検討対象とした。当初、対象を超早産児に限定していたが、NICU 内の院内感染のアウトブレイクがあり約 1 年間入

院制限を行ったことから十分な症例を確保することが困難となった。そこで、超早産児だけではなく出生体重 1500 g 未満の極低出生体重児まで対象を拡大した。

死亡症例、5 分値の Apgar Score が 3 点以下、染色体異常症例、母乳栄養が施行できない症例（外科疾患、新生児・乳児消化管アレルギーなど）は除外した。個別化強化は、通常の強化母乳栄養が 120ml/kg/day に到達し安定して授乳が可能であることを確認後、targeted human milk fortification (THMF) と adjustable human milk fortification (adHMF) の 2 群に無作為に振り分けた。

(2) 個別化強化母乳栄養の実際

すべての対象では、無作為割り付けまでは、当院で実施されている early aggressive nutrition および HMS-2 による通常の強化母乳栄養が実施された。

a. THMF

検討期間中 1 週間に 1 回、各児に与える冷凍母乳について母乳分析器 (Miris 社) を用いて測定した。含有蛋白量をもとに HMS-2 による強化母乳栄養によっても目標の 1 日蛋白質摂取量が 4g/kg/day に到達しない場合には、不足分を乳清蛋白質でさらに強化し、修正 37 週まで継続した。

b. adHMF

BUN の目標値を 9~14mg/dL と設定し、9mg/dL を下回る場合は強化母乳 100ml あたり乳清蛋白質を 0.4g 添加した (添加量の上限は 0.8g/dL)。また、BUN が 14mg/dL を超えた場合は添加蛋白質量を減量した。THMF と同様に修正 37 週まで継続した。

(3) 評価項目

予定日 (修正 40 週) あたりの身体計測値に基づく SD スコア、個別化強化開始から修正

37 週までの蛋白質およびエネルギー摂取量、血液生化学検査値、腹部膨満や下痢などの消化器症状について THMF 群と adHMF 群で比較した。二群間比較は paired t test およびカイ二乗検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

(4) 倫理委員会の承認

研究開始前に昭和大学医の倫理委員会の承認を得た。

4. 研究成果

(1) 対象の背景

THMF 群と adHMF 群の臨床的背景を表 1 に示した。例数はそれぞれ 13 例で、両群間には在胎週数や出生体重、SGA の割合、個別化強化開始日齢および個別化強化期間に有意な差は認められなかった。

表 1 .THMF 群と adHMF 群の臨床的背景の比較

	THMF (N=13)	adHMF (N=13)
在胎期間 (weeks)	26.6 (24.9-29.9)	28.1 (26.4-31.4)
出生体重 (g)	875 (728-1151)	937 (880-1381)
SGA	2 (15%)	4 (31%)
個別化強化開始 (days)	28 (24-34)	26 (20-30)
個別化強化期間(days)	42 (24-52)	32 (17-45)

中央値 (四分位)

(2) 蛋白質およびエネルギー摂取量の比較

表 2 に示すごとく、個別化強化開始から修正 37 週までの蛋白質およびエネルギー摂取量は有意な差はなく、両群ともに蛋白質摂取量はほぼ目標値に近似していた。

表 2 . THMF 群と adHMF 群の栄養摂取量の比較

	THMF (N=13)	adHMF (N=13)	P
Protein (g/kg/day)	3.9 (3.4 - 4.0)	4.2 (3.7 - 4.5)	0.11
Energy (kcal/kg/day)	121 (117 - 127)	121 (111 - 144)	0.82

中央値 (四分位)

(3) THMF 群と adHMF 群の修正 40 週の身体発育の比較

修正 40 週時点の体重、身長、頭囲の SD スコアは両群間で差はなく、体重、頭囲のみならず身長も EUGR とはならなかった(表 3)。

表 3 . THMF 群と adHMF 群の修正 40 週時点の発育の比較

予定日の体格	THMF (N=13)	adHMF (N=13)	p
体重 (SD)	-0.6 (-0.7 - -0.2)	-0.1 (-0.5 - 0.5)	0.16
身長 (SD)	0.0 (-0.9 - 0.9)	-0.2 (-1.1 - 1.2)	0.91
頭囲 (SD)	0.3 (-0.3 - 1.0)	0.5 (-0.5 - 1.0)	0.95

中央値 (四分位)

(4) 血液生化学検査値、消化器症状

両群間で血液生化学検査値に有意な差はなく、また消化器症状の発生もみられなかった。

(5) 結論

乳清蛋白質補充による個別化母乳強化は、修正 40 週には胎児レベルの LBM に近づけることが可能であり、これにより長期予後の改善が期待される。

< 引用文献 >

1. Watanabe Y, Itabashi K, Taki M, et al. Body length and occipitofrontal circumference may be good indicators of neurodevelopment in very low birth weight infants. Acta Paediatr. 2018:

107:975-980.

2. 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. 日本未熟児新生児学会雑誌 2015; 27:77-83.
3. Polberger S. III. Individualized Fortification of Human Milk: Targeted Fortification. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 61(Suppl 1):S3-4.
4. Arslanoglu S. IV. Individualized Fortification of Human Milk: Adjustable Fortification. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 61(Suppl 1):S4-5.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

1. Murase M, Itabashi K, et al. The better way of individualized human milk fortification: targeted fortification or adjustable fortification? Pediatric Academic Sciences (PAS), May 2018, Toron
2. 板橋家頭夫 . 早産低出生体重児の栄養管理 . 第 53 回日本周産期・新生児医学会 学術集会 (会長講演) ,2017 年, 7 月 (横浜市) .

[図書] (計 0 件)

[産業財産権] (計 0 件)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

板橋 家頭夫 (ITABASHI, Kazuo)
昭和大学・医学部・教授

研究者番号：00223074

(2) 研究分担者

なし