

低出生体重児栄養における乳汁蛋白質の種類と その効果に関する研究

—蛋白質の量と質をかえた6種類の人工乳と凍結人乳で
哺育された低出生体重児の血漿アミノ酸濃度
および尿中排泄アミノ酸量について—

川崎医科大学 小児科
(指導：守田哲朗教授)

小 淵 聖 子

(昭和61年3月26日受付)

Nutritional Availability of Milk Formulae with Different Protein Composition in Low Birthweight Infants

—Plasma and Urinary Amino Acid Concentrations in
Low Birthweight Infants Fed Different Six Milk
Formulae and Frozen Breast Milk—

Seiko Kobuchi

Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

(Accepted on March 26, 1986)

乳汁蛋白質の質や量の違いが低出生体重児の血漿および尿中の遊離アミノ酸にいかなる影響を及ぼすかについて検討する目的で、6種類の人工乳(A乳：蛋白質1.60 g/dl, ホエー蛋白質0.35 g/dl, カゼイン1.25 g/dl; B乳：1.60 g/dl, 0.96 g/dl, 0.64 g/dl; C乳：1.85 g/dl, 0.41 g/dl, 1.44 g/dl; D乳：1.85 g/dl, 1.11 g/dl, 0.74 g/dl; E乳：2.19 g/dl, 0.61 g/dl, 1.58 g/dl; F乳：2.19 g/dl, 1.31 g/dl, 0.88 g/dl)と凍結人乳で低出生体重児56名(各群8名ずつ)を哺育し、血漿遊離アミノ酸濃度および尿中排泄遊離アミノ酸量を比較測定し、次の結果をえた。

1) Thr は血漿濃度と尿中排泄量いずれも高ホエー蛋白質乳哺育のB, D, F 3群がそれぞれ対応する高カゼイン乳哺育のA, C, E 3群より有意に高値であった。これはThr摂取量の反映であると解した。

2) Lys, Phe, Tyr の血漿濃度はC, E 両群がD, F 両群より高値であったが、この差はLysのE, F 両群間においてのみ有意であった。これは低出生体重児ではこれらアミノ酸代謝が高カゼイン乳哺育において高ホエー蛋白質乳哺育より円滑に進まないことにあるが、本研究は体重が成熟児に近い2,500 g前後であったので、代謝がある程度成熟し、有意差がみられなくなったのであろう。

3) **Tau** は血漿濃度と尿中排泄量のどちらも凍結人乳哺育の G 群が C, D, E 3 群より有意に高値であったが, F 群との間では差がなかった。人工乳群間の血漿濃度は, D, F 両群が対応の C, E 両群より高値を示し, 高ホエー蛋白質乳哺育では含硫アミノ酸代謝の円滑な進行が示唆された。

4) 人工乳哺育群では上記以外のアミノ酸はほとんどが血漿濃度と尿中排泄量のどちらもアミノ酸代謝の違いというより, むしろ, 摂取アミノ酸量を反映するように思われた。

5) G 群ではほとんどの必須アミノ酸と Cys, Tyr の血漿濃度が人工乳哺育群より低値であった。

6) 尿中排泄量はほとんどのアミノ酸が血漿濃度を反映した。

以上, 低出生体重児の人工栄養ではアミノ酸代謝の面でも高ホエー蛋白質乳のほうが優れており, また, 1,600 g 以上の対象児の限りでは凍結人乳による哺育も可能であった。

This study was designed to investigate the influence of plasma and urinary free amino acids depending on various quantities and qualities of milk protein. Fifty-eight low birthweight infants (8 infants in each group) were fed frozen breast milk and six different formulae (A milk: protein 1.60 g/dl, whey protein 0.35 g/dl, casein 1.25 g/dl; B milk: 1.60 g/dl, 0.96 g/dl, 0.64 g/dl; C milk: 1.85 g/dl, 0.41 g/dl, 1.44 g/dl; D milk: 1.85 g/dl, 1.11 g/dl, 0.74 g/dl; E milk: 2.19 g/dl, 0.61 g/dl, 1.58 g/dl; F milk: 2.19 g/dl, 1.31 g/dl, 0.88 g/dl, respectively), and plasma and urinary free amino acid concentrations were determined.

The results obtained were as follows:

1) The plasma and urinary concentration of threonine was significantly higher in the B, D and F groups fed a high whey protein milk formula than in the A, C and E groups fed a high casein milk formula, depending upon the intake.

2) The plasma concentrations of lysine, phenylalanine and tyrosine were higher in the C and E groups than in the D and F groups, but a significant difference between lysine concentrations was seen only in the E and F groups. These differences were thought to be due to the poorer amino acid metabolism in low birthweight infants fed high casein milk formulae. However, no significant differences in amino acid concentrations were observed in any of the groups because the low birthweight infants in this study weighed nearly 2500 g and their metabolism was mature.

3) The plasma and urinary concentrations of taurine were significantly higher in the G group fed frozen breast milk than in the C, D and E groups. The plasma concentration of taurine was higher in the D and F groups than in the C and E groups, indicating smooth metabolization of sulfur amino acids in the infants fed a high whey protein milk formula.

4) The differences in the plasma and urinary concentrations of the other amino acids mentioned above among the milk formula groups were rather due to the intake of the amino acid rather than to differences in metabolism.

5) The plasma concentrations of almost all essential amino acids, cystine and tyrosine in the G group were lower than in the milk formula groups.

6) The urinary excretions of almost all amino acids depend on the plasma concentrations.

These results suggested that high whey protein formulae were better in amino acid metabolism for low birthweight infants, and that frozen breast milk could be used in feeding infants of more than 1600 g.

Key Words ① Low birthweight infant ② Powdered milk formulae
③ Frozen breast milk ④ Plasma and urinary amino acid concentration

はじめに

人乳には比率のうえでホエー蛋白質が多く、カゼインが少ないが、牛乳には人乳の約3倍の蛋白質が含まれ、カゼインが多い。人工乳の蛋白質組成は人乳のそれを模倣してホエー蛋白質優位にするのがよいのか、あるいはカゼイン優位のままでかまわないのか、これの検討はまだ十分であるとは思えない。

最近、低出生体重児の人工栄養には高ホエー蛋白質乳のほうがよいとする報告^{1)~8)}が つぎつぎと発表されており、また、わが国の低出生体重児用調製粉乳の蛋白質組成もホエー蛋白質優位になる機運にある。

一方、免疫、感染防止の立場から低出生体重児にも人乳栄養をという主張が台頭している。しかし、低出生体重児の蛋白質、エネルギーの所要量は高く、成熟人乳の哺育では体重増加が不良で、^{9),10)}時に、低ナトリウム血症、¹¹⁾低蛋

白血症、¹²⁾クル病¹³⁾などもみられ、栄養学的効用を疑問視する意見も多い。

そこで、著者は乳汁蛋白質の質や量の違いが低出生体重児の血漿および尿中の遊離アミノ酸にいかなる影響を及ぼすかについて検討する目的で、蛋白質の質および量組成を変えた6種類の人工乳と凍結人乳で低出生体重児を哺育し、アミノ酸摂取量、血漿遊離アミノ酸濃度、尿中排泄遊離アミノ酸量、体重増加量などを比較測定した。

研究方法

1. 研究対象

川崎医科大学小児科学教室未熟児センターに収容した低出生体重児のうちから、周産期、新生児期に特記すべき異常が認められなかった56名を対象にし、8名ずつAからGまでの7群に分けた (Table 1)。

Table 1. Materials

	A 群		B 群		C 群		D 群		E 群		F 群		G 群	
	出生体重 (g)	胎齢 (週)	出生体重 (g)	胎齢 (週)	出生体重 (g)	胎齢 (週)	出生体重 (g)	胎齢 (週)	出生体重 (g)	胎齢 (週)	出生体重 (g)	胎齢 (週)	出生体重 (g)	胎齢 (週)
1	2370	35	1820	39	2400	34	2030	36	1215	31	1980	37	2318	37
2	1830	37	1325	34	2060	35	1960	38	1865	35	2090	33	2505	38
3	1860	33	1720	36	2280	35	1580	30	1800	32	2000	35	2315	38
4	1290	29	1795	36	1900	37	1950	33	2080	35	1865	39	1875	31
5	2000	38	1700	31	1720	37	1940	41	1660	31	1540	31	1516	32
6	1780	40	1560	41	2150	38	2150	38	1860	39	1625	33	2368	38
7	1900	37	2150	38	2000	34	1410	38	1810	34	1845	37	2145	36
8	1955	32	1680	32	1700	34	1820	35	2030	34	1610	33	2320	40
平均	1873	35.1	1719	35.9	2026	35.5	1855	36.1	1790	33.9	1819	34.8	2170	36.3
σ	298	3.6	234	3.4	250	1.6	245	3.4	267	2.6	205	2.7	323	3.2

Table 2. Composition of milk formulae

	A	B	C	D	E	F
蛋白質 g/dl	1.60	1.60	1.85	1.85	2.19	2.19
アルブミン	0.35	0.96	0.41	1.11	0.61	1.31
グロブリン						
カゼイン	1.25	0.64	1.44	0.74	1.58	0.88
脂肪 g/dl	3.72	3.72	3.50	3.50	2.60	2.60
糖質 g/dl	7.45	7.45	7.94	7.94	9.56	9.56
灰分 g/dl	0.27	0.27	0.43	0.43	0.36	0.36
エネルギー kcal/dl	69.0	69.0	70.7	70.7	70.4	70.4
電解質組成 mg/dl						
Ca	44	45	65	64	70	64
P	40	38	53	53	45	44
Na	18	21	32	37	30	32
K	85	69	93	96	80	78
Mg	6	6	7	8	7	7
Cl	51	40	66	30	64	79

Table 3. Amino acid composition of powdered milk formulae ($\mu\text{mol/dl}$)

	A	B	C	D	E	F
Lys	969	1004	1064	1105	1201	1236
His	316	280	347	308	382	345
Arg	346	301	380	331	417	371
Tau	2	4	3	5	4	6
Asp	1063	1251	1167	1376	1347	1540
Thr	694	860	762	946	888	1058
Ser	812	803	891	884	998	989
Glu	2682	2517	2945	2771	3273	3100
Pro	1552	1295	1704	1426	1861	1595
Gly	426	439	468	483	528	540
Ala	689	858	757	944	883	1056
Cys	68	89	80	103	119	122
Val	1015	913	1114	1005	1230	1124
Met	250	226	279	249	336	278
Ile	728	796	800	876	911	980
Leu	1283	1374	1409	1512	1599	1692
Tyr	453	384	497	423	544	473
Phe	488	450	536	495	594	554

2. 乳汁組成および授乳方法

研究に供した乳汁はAからFまでの6種類の粉乳汁と凍結人乳(G乳)である。粉乳汁の粗化学的組成および電解質組成を **Table 2**

に、アミノ酸組成を **Table 3** にそれぞれ示した。A乳とB乳は蛋白質含量が1.60g/dl(以下、比較的低蛋白質と記載)の乳汁、C乳とD乳はそれが1.85g/dl(以下、中等度蛋白質)の乳汁、E乳とF乳はそれが2.19g/dl(以下、比較的高蛋白質)の乳汁である。また、A、C、Eの3乳はカゼイン含量の多い(以下、高カゼイン)乳汁、B、D、Fの3乳はホエー蛋白質の多い(以下、高ホエー蛋白質)乳汁である。さらに、A乳とB乳、C乳とD乳、E乳とF乳はそれぞれ蛋白質の質を除く他の成分組成は電解質Clを除きほぼ均一にした。また、凍結人乳(G乳)は山内の方法¹⁴⁾に従い採取したものをを用いた。すなわち、搾乳器で搾乳した母乳を母乳バッグに入れ、自宅の電

気冷蔵庫の製氷部分で冷凍させ、これを適当な間隔で病院に持参させた。病院では専用の冷蔵庫に保存し、解凍は使用直前に水道水で行った。

これら乳汁で各群対象児を哺育したが、A乳とB乳は体重がおよそ2,000g、C乳とD乳は1,800g、E乳とF乳は1,500g、G乳は出生時からそれぞれ投与を開始した。初期栄養は山内の方法¹⁵⁾に準じて行ったが、full feeding到達後は乳汁は必ずしもエネルギー量120kcal/kg/day、水分量150ml/kg/dayの基準にこだわらず多少多めに与えた。また、児の体重が2,000gに達するまでは保育器(温度33~36°C、湿度60~70%)内で、その後は室内温度25~27°C、湿度30~40%の環境下でそれぞれ哺育した。

3. 測定事項

(1) 試料の採取

各児の体重が2,400~2,500gに達したとき、代謝ベッドを用いて24時間中に排泄した尿を採取し、また、A、B両群を除く他の5群については同一日の哺乳前空腹時に静脈血を採取した。

(2) 測定項目および方法

a. 遊離アミノ酸の血漿濃度、尿中排泄量お

よび乳汁のアミノ酸組成

① アミノ酸分析の前処理：血漿はヘパリン採血して分離した。血漿1容に対し1%ピクリン酸5容で除蛋白した後、上清液をDowex 2×10 Cl⁻型樹脂で過剰のピクリン酸を除去、溶出液を濃縮乾固させ、pH 2.2クエン酸緩衝液で5mlに定容し分析に供した。尿は5mlを2N-NaOHでpH 11.5~12.0に調整した後、デンケーター中で真空吸引し、アンモニアを除去した。つづいて6N-HClでpH 1.9~2.2に調整した後、pH 2.2クエン酸緩衝液で10mlに定容し分析に供した。粉乳は蛋白質として2~5mgを含む試料に6N-HCl 10mlを加えて封管し、110°C、24時間加水分解した。開管後、濾液を40°Cで減圧乾固し、pH 2.2クエン酸緩衝液で25mlに定容し分析に供した。

② アミノ酸分析：柳本製L-7型アミノ酸自動分析器、樹脂はYanaco-SCX1001を用い、次の条件で分析を行った。

(i) 塩基性アミノ酸の分析条件

Column: 8.2φ×100 mm

緩衝液: クエン酸緩衝液 (Na 0.35N)
pH 5.28, 時間 80分

(ii) 中性および酸性アミノ酸の分析条件

Column: 8.2φ×500 mm

緩衝液: クエン酸緩衝液 (Na 0.20N)
pH 3.25, 時間 59分
クエン酸緩衝液 (Na 0.20N)
pH 4.25, 時間 77分

(i), (ii)ともカラム温度は56°C, 反応温度は97°Cで行った。

b. 1日体重増加量

体重2,000~2,500gと2,500~2,900gの期間に分けて算出した。出生体重が2,000gを越えた児については出生後減少した体重が出生時のそれに復帰してから後の成績につき検討した。

(3) 測定値の検討

上記各項目測定値を蛋白質の質を変えた乳汁哺育のA群とB群, C群とD群, E群とF群それぞれの間で比較, また, 蛋白質の量を変えた高カゼイン乳哺育のA群とC群, C群とE群,

A群とE群, 高ホエー蛋白質乳哺育のB群とD群, D群とF群, B群とF群それぞれの間で比較, さらに, 人乳哺育のG群と人工乳哺育のAからF群までの間で比較し, いずれも推計学的に有意差検定(t分布)¹⁶⁾を行った。

研究成績

以下, 各測定項目別にAからGまで各群の検体数(n), 平均値(M), 標準偏差値(σ)および有意差検定(t分布)を表示した。

1. アミノ酸摂取量 (Table 4)

人工乳哺育群について検討したが, 摂取量は乳汁摂取量(ml/kg/day)がF群を除く他の各群間に差がなかったため, 各乳のアミノ酸組成を反映し, 高カゼイン乳哺育ではほとんどのアミノ酸がE群, C群, A群の順に, 高ホエー蛋白質乳哺育ではF群, D群, B群の順にそれぞれ高値であった。高カゼイン乳哺育のA, C, E 3群とそれぞれ対応の高ホエー蛋白質乳哺育のB, D, F 3群との間では His, Arg, Pro, Val, Met および Tyr において前者が, また, Asp および Thr において後者がそれぞれ有意に高値であった。

2. 遊離アミノ酸の血漿濃度 (Table 5)

(1) 人工乳哺育各群間の比較

高カゼイン乳哺育のC, E両群間ではE群において, 高ホエー蛋白質乳哺育のD, F両群間ではF群においてそれぞれ Tau と Thr が有意に高値であったが, 他のアミノ酸には差がなかった。高カゼイン乳哺育群と対応の高ホエー蛋白質乳群間では Lys, Arg, Tyr, Phe が前者において, Tau, Thr, Ala, Cys, Ile, Leu が後者においてそれぞれ高値であったが, それらの差は Thr の C, D両群間と E, F両群間, Tau, Ala, Ile の C, D両群間, Lys, Cys の E, F両群間でそれぞれ有意であった。

(2) 人乳哺育群と人工乳哺育各群間の比較

人乳哺育のG群は Tau のみが C, D, Eの3群より有意に高値であったが, 比較的高蛋白質・高ホエー蛋白質乳哺育のF群との間では差がなかった。必須アミノ酸はほとんどのものが

Table 4. Amino acid intakes in powdered milk formula groups ($\mu\text{mol}/\text{dl}$)

		A n=8	B n=8	C n=8	D n=8	E n=8	F n=8
哺乳量 ml/kg	M σ	209 14	214**F 10	201 24	203 16	202 19	188 18
Lys	M σ	2027 136	2147 105	2138 256	2243 178	2425**A 233	2322 221
His	M σ	661*B 44	599 29	697 83	625 50	771**AF 74	648 62
Arg	M σ	724**B 49	664 31	764*D 91	673 55	842**AF 81	697 66
Tau	M σ	4 0.3	9**A 0.4	6 1	10**C 1*B	8**AC 1	11**E 1*B
Asp	M σ	2224 150	2676**A 131	2345 280	2792**C 221	2719*C 261**A	2894 279
Th	M σ	1452 98	1839**A 90	1531 183	1919**C 153	1793*C 172**A	1988 189
Ser	M σ	1699 114	1718 84	1791 214	1794 142	2015**A 193	1858 177
Glu	M σ	5611 377	5384 263	5919 707	5624 445	6558**AF 674	5825 555
Pro	M σ	3247**B 218	2770 135	3425*D 409	2894 229	3757*A 361	2997 286
Gly	M σ	891 60	939 46	941 112	980 78	1066**A 102	1015 97
Ala	M σ	1442 97	1835**A 90	1521 182	1916**C 152	1783*C 171**A	1984 189
Cys	M σ	142 10	190**A 9	161*A 19	209**C 17*B	240**AC 23	229**B 22
Val	M σ	2124*B 143	1953 95	2239 268	2040 162	2483*F 238**A	2112 201
Met	M σ	523*B 35	483 24	561 67	505 40	678**ACF 65	522 50
Ile	M σ	1523 102	1703**A 83	1608 192	1778 141	1839*C 176**A	1841 175
Leu	M σ	2684 181	2939*A 144	2832 338	3068 243	3228*C 310**A	3179 303
Tyr	M σ	948**B 64	821 40	999*D 119	858 68	1098**F 105*A	889 85
Phe	M σ	1021 69	963 47	1077 129	1005 80	1199**A 115	1041 99
総計	M σ	28949 1947	29611 1446	30555 3651	30903 2421	34503**A 3343	32053 3054

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

G群において人工乳哺育の各群より低値であったが、それらの差は Thr, Val, Met にのみ有意であった。また、非必須アミノ酸の Asp, Cys, Tyr も G群が有意に低値であった。

3. 遊離アミノ酸の尿中排泄量 (Table 6)

(1) 人工乳哺育各群間の比較

尿中排泄量は $\mu\text{mol}/\text{mg}$ Creatinine 値で比較したが、ほとんどのものにおいて血漿濃度を反映した。高カゼイン乳哺育群相互間では Cys の A, C 両群間と A, E 両群間, Leu の A, C 両群間, 高ホエー蛋白質乳哺育群相互間では Gly の B, D 両群間と D, F 両群間にそれぞれ

Table 5. Plasma amino acid concentrations in powdered milk formula groups (C-F) and frozen human milk group (G) ($\mu\text{mol/dl}$)

		C n=8	D n=8	E n=8	F n=8	G n=8
生後日数	M	26	29	31	30	22
	σ	5	14	7	8	9
Lys	M	27.1	19.4	25.0**FG	17.9	16.8
	σ	12.1	3.7	5.8	3.4	4.0
His	M	6.8	7.1	7.1**G	7.3	6.2
	σ	1.3	1.4	1.5	1.4	1.4
Arg	M	8.2	4.6	7.7	8.5	7.8
	σ	2.1	2.8	2.4	2.5	1.9
Tau	M	1.4	3.8*C	2.8*C	7.4	7.4**CE
	σ	0.8	2.0	1.2	6.0	2.5*D
Asp	M	3.5*G	3.7**G	2.9	2.7	1.9
	σ	1.3	0.8	1.2	0.9	1.0
Thr	M	21.9	41.0**CG	25.7*CG	43.3**EG	20.4
	σ	3.2	9.3	1.7	5.9	4.7
Ser	M	15.6	15.6	13.4	15.3	16.3*E
	σ	4.3	4.1	2.6	4.1	1.8
Glu	M	45.9	54.5*F	39.8	34.1	46.3
	σ	11.7	7.8	10.5	10.9	10.8
Pro	M	20.5	21.7	20.4	18.1	24.4
	σ	4.7	2.0	3.5	7.3	6.6
Gly	M	21.1	22.9	19.5	23.3	22.4
	σ	5.1	5.1	3.3	4.8	2.9
Ala	M	27.6	36.5*C	31.1	31.1	35.7
	σ	4.8	5.9	9.7	7.9	8.0
Cys	M	1.2*G	2.0**G	1.3**G	1.8*E	0.6
	σ	0.2	0.7	0.3	0.3**G	0.5
Val	M	21.6*G	21.9**G	21.1	20.4	16.3
	σ	3.7	0.9	4.9	4.4	3.8
Met	M	3.6*G	3.1*G	2.9*G	3.2*G	1.2
	σ	1.6	1.0	1.0	1.1	0.9
Ile	M	7.4	9.1*CG	7.4	7.7	6.7
	σ	1.3	0.9	1.1	2.9	2.0
Leu	M	12.6	14.3	11.9	13.0	12.8
	σ	3.2	0.9	2.7	4.4	3.1
Tyr	M	16.4*G	12.5	13.2*G	12.2*G	7.0
	σ	8.5	4.8	4.5	2.4	2.7
Phe	M	6.1	5.3	5.6	5.4	4.8
	σ	1.4	1.6	0.9	1.8	0.9
総計	M	268.5	299.0	258.4	263.0	254.8
	σ	58.9	21.0	44.9	40.0	36.4

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

有意差があった。Tau と Thr の差は有意でなかった。高カゼイン乳哺育群と対応の高ホエー蛋白質乳群間では Ser の A, B 両群間と E, F 両群間, Gly の C, D 両群間, Leu の A, B 両群間でそれぞれ有意差があった。総排泄アミノ酸量は B, D, F 群がそれぞれ対応の A, C,

E 群より高値であり、それらの差は A, B 両群間と E, F 両群間において有意であった。

(2) 人乳哺育群と人工乳哺育各群間の比較

G 群は Tau が人工乳哺育各群より有意に高値, His が A 群, C 群, F 群との間, Ser が B 群, F 群との間, Ala が B 群, C 群, D 群, F

Table 6. Urinary excretion of amino acids in powdered milk formula groups (A-F) and frozen human milk group (G) ($\mu\text{mol}/\text{mgCrn}$)

		A n=8	B n=8	C n=8	D n=8	E n=8	F n=8	G n=8
生後日数	M	33	31	26	29	31	30	22
	σ	11	6	5	14	7	8	9
Lys	M	2.09	2.96	3.35	3.79	2.55	3.53	1.71
	σ	1.20	1.69	1.78	3.32	1.33	1.90	0.97
His	M	4.04**G	4.09	4.81**G	3.36	3.79	4.28	1.57
	σ	1.42	1.77	2.23	1.24	0.98	1.35	0.59
Arg	M	0.11	0.25	0.31	0.25	0.17	0.22	0.36
	σ	0.09	0.17	0.20	0.26	0.12	0.09	0.30
Tau	M	0.06	0.08	0.12	0.12	0.10	0.18	6.31**ABC
	σ	0.14	0.18	0.19	0.21	0.12	0.33	2.45 DEF
Asp	M	0.26	0.46	0.58	0.45	0.53	0.88	1.52
	σ	0.34	0.55	0.64	0.70	0.36	0.62	1.72
Thr	M	2.01	4.73	1.55	6.09	3.08	6.20	1.99
	σ	1.49	2.78	1.22	5.40	1.66	2.69	1.19
Ser	M	1.36	2.78*A	1.63	2.88	1.71	2.69*EG	1.34
	σ	1.33	1.77 G	1.87	2.42	1.47	1.61	1.14
Glu	M	0.93	2.39	2.29	2.30	1.72	2.78	2.83
	σ	1.07	2.40	1.33	2.55	0.77	2.34	2.74
Pro	M	1.22	1.67	1.79	3.19	1.43	1.90	2.36
	σ	1.21	1.27	0.78	1.09	1.35	0.81	1.12
Gly	M	11.57	15.49	12.92	17.24*BC	12.03	16.62	9.15
	σ	4.13	4.01	2.62	5.13 F	3.86	4.66	2.06
Ala	M	3.38	3.74	4.06*G	4.44**G	3.28	4.52**G	3.81**B
	σ	0.87	2.50	0.59	1.98	1.35	1.87	1.52
Cys	M	0.30*G	0.57	0.73*A	0.56	0.44*A	0.52	0.28
	σ	0.26	0.44	0.67	0.36	0.40	0.40	0.21
Val	M	0.67	0.96	1.46	0.99	1.23	1.04	1.41
	σ	0.30	0.52	0.58	0.61	0.42	0.53	0.78
Met	M	0.18	0.16	0.22	0.12	0.08	0.11	0.23
	σ	0.33	0.18	0.21	0.18	0.11	0.15	0.16
Ile	M	0.27	0.41	0.39	0.39	0.27	0.27	0.56
	σ	0.24	0.28	0.21	0.34	0.20	0.14	0.37
Leu	M	0.41	0.78*A	1.00*A	0.72	0.55	0.70	0.97
	σ	0.25	0.30	0.55	0.52	0.20	0.25	0.68
Tyr	M	0.33	0.47	0.41	0.52	0.43	0.64	0.40
	σ	0.25	0.24	0.27	0.50	0.23	0.39	0.18
Phe	M	0.35	0.36	0.30	0.35	0.35	0.24	0.35
	σ	0.28	0.25	0.21	0.24	0.28	0.15	0.19
総計	M	29.53	42.32*A	37.90	47.74	33.74	47.31*E	37.18
	σ	8.06	12.64	7.96	20.09	8.38	12.87	9.52

* P<0.05

** P<0.01

群との間、Cys が A 群との間でそれぞれ有意に低値であった。総排泄アミノ酸量には有意差はなかった。

4. 1 日体重増加量 (Table 7)

体重 2,000~2,500 g の期間では A 群, B 群, C 群および G 群が他の 3 群より低値であった

が、その差は C 群と D 群, A 群と E 群, G 群と D 群, G 群と F 群との間において有意であった。体重 2,500~2,900 g の期間では各群間の差は僅少になり、G 群と F 群においてのみ有意であった。

Table 7. Daily body weight gain (g)

群		体 重	体 重
		2000~2500g	2500~2900g
A	M	32.4	44.7
	σ	5.8	9.0
B	M	34.6	49.7
	σ	11.8	9.3
C	M	34.3	47.8
	σ	9.2	7.1
D	M	43.7*C	48.1
	σ	7.5**G	12.0
E	M	42.2*A	49.4
	σ	10.4	12.3
F	M	40.8**G	53.4**G
	σ	2.9	6.6
G	M	34.3	44.5
	σ	4.7	5.5

* P<0.05

** P<0.01

考 按

わが国の乳児人工栄養では調製粉乳の使用が一般的である。調製粉乳の蛋白質組成は製品により若干の差はあるが、あらかじめ、レンネット酵素で処理され、ついで脱塩操作の加えられたホエーが原料牛乳と脱脂乳と共にその製造に使用され、高ホエー蛋白質組成にしてあり、また、蛋白質の濃度も減らしてある。

1976年、Räihä ら¹⁾ は出生体重2,100 g 以下の低出生体重児を蛋白質の量と質の異なる4種類の人工乳と人乳とで比較哺育し、血清尿素窒素値、尿滲透圧値、血清蛋白質値はいずれも乳汁蛋白質の質には関係なく、量の増加に関連して上昇したが、遅発性代謝性アシドーシスが高カゼイン乳哺育児にしばしば発症し、しかも重症であったと報告した。しかも彼らは高ホエー蛋白質組成であるならば低出生体重児でも人工乳の蛋白質含量は1.5 g/dl でもよいと述べた。著者の教室では乳児栄養、特に蛋白質とアミノ酸栄養の研究に主力をそそいでいるが、酒井⁶⁾ や小林ら⁸⁾ も Räihä らの研究を追試検討し、高ホエー蛋白質乳のほうが高カゼイン乳より低出生体重児にアシドーシスを起こしにくいことを証明した。しかし、酒井⁶⁾ は蛋白質濃度1.60

~1.85 g/dl の人工乳哺育群では乳汁摂取量が180 ml/kg でもたりず、しばしば200 ml/kg を上回って要求する児があったことから、この蛋白質濃度では薄すぎると述べた。

一方、血漿アミノ酸の研究からも幼若乳児期における乳汁蛋白質の効用が検討されている。Rassin ら^{2),4)} Gaul ら³⁾ は Räihä らと同一対象児について、血漿および尿中遊離アミノ酸濃度を経時的に測定し、血漿濃度では、ほとんどのアミノ酸、特に必須アミノ酸において人工乳哺育群が人乳哺育群より高値を示し、人工乳哺育では高蛋白質乳群が低蛋白質乳群より、高カゼイン乳群が高ホエー蛋白質乳群よりそれぞれ高値であり、各群とも生後数週間経時的に上昇したといい、また、尿中の濃度は血漿濃度を反映して増減したと報告した。この成績も遅発性代謝性アシドーシスの成績同様、乳児栄養学的に重要な問題を提示している。そこで、著者も蛋白質の量と質組成を変えた6種類の人工乳と凍結人乳とで低出生体重児を哺育し、体重が2,400~2,500 g に達したときの遊離アミノ酸の血漿濃度および尿中排泄量を比較測定した。

まず、血漿アミノ酸濃度の成績から考察すると、人工乳哺育各群間では高ホエー蛋白質乳哺育群において Lys, Arg, Tyr, Phe が対応の高カゼイン乳哺育群より低値であったが、それらの差は Lys の E, F 両群間においてのみ有意であった。低出生体重児は後述のように、Met, Cys, Tau などの含硫アミノ酸の代謝が未発達であるが、Tyr, Phe, Ser, Val, Leu, Ile などの代謝も未発達であることが知られている。^{4),17)} Rassin ら^{2),4)} も Lys, Arg, Tyr, Phe に加えて、Ser, Val, Leu, Ile も高ホエー蛋白質乳群において有意に低値であったとし、これらの代謝は摂取する乳汁の影響が大きく、人工乳では高ホエー蛋白質乳哺育において比較的円滑に進むと報告している。著者の成績との多少の違いは著者の対象児の体重が成熟児に近い2,500 g 前後(生後日数30日)であり、この頃になると、代謝もかなり発達したことにもよると考えられる。しかし、Järvenpää と Räihä

ら¹⁸⁾は低出生体重児に使用したと同じ乳汁で成熟乳児を比較哺育し、低出生体重児にみられた血漿濃度の差はほとんどのアミノ酸において出生後4~6週で消失するか、僅少になったが、Lys, Tyr, Pheにおける差は12週後でもなお残ったと述べ、著者の見解とは多少違った成績を報告している。今日、この方面の研究はきわめて少ないので、今後の成果を待つとして、これ以上の論評はさし控えたい。

つぎに、凍結人乳哺育のG群ではほとんどの必須アミノ酸とCys, Tyrの血漿濃度が人工乳哺育群より有意に低値であった。中でもTyrの差はG群の7.0 μ mol/dlに対してC~F群の12.2~16.4 μ mol/dlと著しかった。低出生体重児はD-hydroxyphenylpyruvic acid oxidase活性が未発達であるので、一過性高Tyr血症がしばしばみられるが、研究に供した人工乳のTyr含量はやや多過ぎるのかもしれない。しかし、Rassinら⁴⁾は高蛋白質高カゼイン乳哺育群において血漿PheとTyr、特にTyrがD-hydroxyphenylpyruvic acid oxidaseの低下に加えて、高カゼイン乳にPheとTyrが多かったため、異常高値(85 μ mol/dl)を示したと報告しているが、著者の成績では高蛋白質・高カゼイン乳哺育のE群においてそれほどの高値を示したものはなく、また、他の人工乳との間にも有意差がなかった。これは高カゼイン乳の蛋白質濃度2.19g/dlがRassinらの3.0g/dlに比べ、著しく低値であったためと思われる。

つぎに、Thrの血漿濃度は高ホエー蛋白質乳群のほうが有意に高値であった。また、高カゼイン乳哺育のC、E両群間ではE群において、高ホエー蛋白質乳哺育のD、F両群間ではF群においてそれぞれ高値であった。これらの差は乳汁中のThr含量が高ホエー蛋白質乳において高カゼイン乳より著しく多いので、Thr摂取量の影響であると思われる。Rassinら²⁾も著者と同様の見解を述べている。

つぎに、含硫アミノ酸濃度では、まず、Cysの濃度が高ホエー蛋白質乳哺育のD、F両群において対応の高カゼイン乳哺育のC、E両群より高値であった。Gaullら³⁾も著者と同様の成

績をえている。D群のCys摂取量はC群より多かったが、F群のそれはE群より反対に少なかったもので、摂取量が血漿濃度に影響したとは思えない。一方、Met摂取量はCys血漿値と反対にC、E両群がD、F両群より多く、MetからCySHへの転換に制限のあることが示唆された。牛乳のCys含量は人乳の約半量であり、また、低出生体重児や新生児ではcystathionineからCySHへの転換酵素cystathioninaseの活性低下が示唆されていることから、^{19)~22)}Cysはこれら児では必須アミノ酸であるとも考えられ、調製粉乳への強化がなされている。

Tauについても、人乳中には多量に存在するが、牛乳にはほとんどなく、²³⁾また、胎児の肝臓、脳にはCySHからTauへの転換酵素cysteine sulfinic acid decarboxylaseの活性低下も証明されており、³⁾Tauも必須アミノ酸であるとする意見もある。^{3), 24), 25)}本研究でのTau濃度もD、F両群が対応のC、E両群より高値であった。体重2,500g(生後日数30日)ではcysteine sulfinic acid decarboxylase活性がある程度発達し、Cys摂取量の多い高ホエー蛋白質乳哺育群のTau合成が円滑に進んだとも考えられる。一方、人乳哺育のG群は人工乳哺育のC、D、E3群より有意に高値であったが、比較的高蛋白質・高ホエー蛋白質乳哺育のF群との間では差がなかった。最近、Tauも人乳中の含量にならって調製粉乳に強化される機運にあるが、著者の成績からすると、高ホエー蛋白質組成でF乳程度の蛋白質含量であれば、CySHから生合成されるので強化の必要がないとも考えられる。しかし、Tauの血漿濃度は著者の成績はもちろん、諸家の成績をみても^{3), 8), 26), 27)}個人差の幅が大きく、また、Järvenpääら¹⁸⁾の生後12週の成熟児においても高カゼイン乳哺育児の血漿Tauが高ホエー蛋白質乳哺育児のそれよりまだ低値であったという成績からしても、著者の成績だけでTauの強化を否定するわけにはいくまい。何れともあれ、低出生体重児哺育には高ホエー蛋白質乳のほうが含硫アミノ酸代謝をも円滑に進めるの

で優れていることは確かである。

つぎに、人工乳哺育群では上記以外のアミノ酸の血漿濃度はほとんどがアミノ酸代謝の違いというより、むしろ、摂取アミノ酸量を反映するように思われた。

最後に、各遊離アミノ酸の尿中排泄量は Rassin ら^{2),4)} Gaull ら³⁾ の指摘しているように、ほとんどのアミノ酸において血漿濃度を反映していた。

おわりに

著者は蛋白質の量と質組成を変えた6種類の人工乳と凍結人乳で低出生体重児を比較哺育した結果、アミノ酸代謝の面でも高ホエー蛋白質

乳のほうが高カゼイン乳より優れており、また、1,600g以上の対象児の限りでは凍結人乳による哺育も可能であった。乳汁蛋白質の質の差、人乳哺育などは低出生体重児では最大の課題であるので、今後なお、多方面にわたる検討が必要である。

終わりに、守田哲朗教授の御指導と御校閲を深謝します。また、教室員諸氏と三宅正恵技術員の御協力を感謝します。なお、本研究は糧食研究会研究費および川崎医科大学プロジェクト研究費の補助によるものである。

本論文の要旨は昭和55年10月、第7回日本小児栄養発育研究会、昭和56年2月、第95回必須アミノ酸研究協議会において発表した。

文 献

- 1) Rähä, N. C. R., Heinonen, K., Rassin, D. K. and Gaull, G. E.: Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants: I. Metabolic responses and effects on growth. *Pediatrics* 57: 659—674, 1976
- 2) Rassin, D. K., Gaull, G. E., Heinonen, K. and Rähä, N. C. R.: Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants: II. Effects on selected aliphatic amino acids in plasma and urine. *Pediatrics* 59: 407—422, 1977
- 3) Gaull, G. E., Rassin, D. K., Rähä, N. C. R. and Heinonen, K.: Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants: III. Effects on sulfur amino acids in plasma and urine. *J. Pediatr.* 90: 348—355, 1977
- 4) Rassin, D. K., Gaull, G. E., Rähä, N. C. R. and Heinonen, K.: Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants: IV. Effects on tyrosine and phenylalanine in plasma and urine. *J. Pediatr.* 90: 356—360, 1977
- 5) Berger, H. M., Scott, P. H., Kenward, C., Scott, P. and Wharton, B. A.: Curd and whey protein in the nutrition of low birthweight babies. *Arch. Dis. Child.* 54: 98—104, 1979
- 6) 酒井章文: 乳児栄養における乳汁蛋白質の種類とその効果に関する研究(蛋白質の量と質をかえた8種類の乳汁で哺育された低出生体重児の窒素代謝, 溶質負担, 血液酸塩基平衡および1日体重増加量について). *日児誌* 84: 845—857, 1980
- 7) 井上満夫: 乳児栄養における蛋白質と脂質の相互利用性に関する研究(蛋白質の量と質をかえた7種類の乳汁で哺育された低出生体重児の窒素代謝および脂肪代謝について). *川崎医学会誌* 7: 120—132, 1981
- 8) 小林嘉一郎, 横林文子, 金 幸元, 河野幸治, 高木 研, 守田哲朗: 低出生体重児における高ホエー蛋白質乳の栄養学的効果. *日児誌* 89: 140—150, 1985
- 9) Davies, D. P.: Adequacy of expressed breast milk for early growth of preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 52: 296—301, 1977
- 10) Fomon, S. J. and Ziegler, E. E.: Protein intake of premature infants.: Interpretation of data. *J. Pediatr.* 90: 504—506, 1977
- 11) Kumar, S. P. and Sacks, L. M.: Hyponatremia in very low weight infants and human milk feedings. *J. Pediatr.* 93: 1026—1027, 1978

- 12) Ronnholm, K. A. R., Sipila, I. and Sümes, M. A.: Human milk protein supplementation for the prevention of hypoproteinemia without metabolic imbalance in breast-milk fed, very lowbirth-weight infants. *J. Pediatr.* 101: 243—247, 1982
- 13) Rowe, J. C., Wood, D. H., Rowe, D. W. and Raisz, L. G.: Nutritional hypophosphatemic rickets in a premature infant fed breast milk. *N. Engl. J. Med.* 300: 293—296, 1979
- 14) 山内逸郎：母乳銀行。楠 智一，飯田喜彦，松田一郎，高田令子編：小児栄養治療。東京，南江堂。1983, pp. 440—446
- 15) 山内逸郎：未熟児の栄養。医学シンポジウム 16, 未熟児。東京，診断と治療社。1967, pp. 261—294
- 16) 仮谷太一：医学・生物学の統計学。東京，共立出版。1979, pp. 146—171
- 17) Råihä, N. C. R.: Protein in the nutrition of the preterm infant. *Biochemical and nutritional considerations.* *Adv. nutr. Res.* 3: 173—206, 1980
- 18) Järvenpää, A-L., Rassin, D. K., Råihä, N. C. R. and Gaull, G. E.: Milk protein quantity and quality in the term infant. II. Effects on acidic and neutral amino acids. *Pediatrics* 70: 221—230, 1982
- 19) Sturman, J. A., Gaull, G. E. and Råihä, N. C. R.: Absence of cystathionase in human fetal liver: Is cystine essential? *Science* 169: 74—75, 1970
- 20) Gaull, G. E., Sturman, J. A. and Råihä, N. C. R.: Development of mammalian sulfur metabolism: Absence of cystathionase in human fetal tissues. *Pediatr. Res.* 6: 538—547, 1972
- 21) Pasgal, T. A., Gillam, B. M. and Gaull, G. E.: Cystathionase: Immunochemical evidence for absence from human fetal liver. *Pediatr. Res.* 6: 773—778, 1972
- 22) Zlotkin, S. H. and Anderson, G. H.: The development of Cystathionase activity during the first year of life. *Pediatr. Res.* 16: 65—68, 1982
- 23) Rassin, D. K., Sturman, J. A. and Gaull, G. E.: Taurine and other free amino acids in milk of man and other mammals. *Early Hum. Dev.* 2: 1—13, 1978
- 24) Gaull, G. E.: Taurine in the nutrition of the human infant. *Acta Paediatr. Scand.* [Suppl.] 296: 38—40, 1982
- 25) Rigo, J. and Senterre, J.: Is taurine essential for neonates? *Biol. Neonate* 32: 73—76, 1977
- 26) Lindblad, B. S., Alfvén, G. and Zetterström, R.: Plasma free amino acid concentrations of breast-fed infants. *Acta Paediatr. Scand.* 67: 659—663, 1978
- 27) Volz, V. R., Book, L. S. and Churella, H. R.: Growth and plasma amino acid concentrations in term infants fed either whey-predominant formula or human milk. *J. Pediatr.* 102: 27—31, 1983