

出生早期の新生児における体温及び栄養管理が体重減少と 黄疸発現に及ぼす影響

¹⁾久保田生命科学研究所

²⁾久保田産婦人科麻酔科医院

³⁾東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学教室

⁴⁾医療法人相生会 福岡みらい病院臨床研究センター

久保田史郎¹⁾²⁾, 財津將嘉³⁾, 吉原達也²⁾⁴⁾

福岡医学雑誌 第111巻 第1号 別刷

(令和2年3月25日)

Reprinted from FUKUOKA ACTA MEDICA,
VOLUME 111, NUMBER 1, MARCH 2020.

総 説

出生早期の新生児における体温及び栄養管理が体重減少と 黄疸発現に及ぼす影響

¹⁾久保田生命科学研究所

²⁾久保田産婦人科麻酔科医院

³⁾東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学教室

⁴⁾医療法人相生会 福岡みらい病院臨床研究センター

久保田史郎¹⁾²⁾, 財津將嘉³⁾, 吉原達也²⁾⁴⁾

はじめに

出生直後の新生児期は、胎内から胎外へと環境が大きく変化する時期である。新生児は呼吸・循環様式を劇的に変化させ、その環境変化へ適応しようとする。しかし、この時期は呼吸・循環が破綻しやすい時期でもあり、この間の体温・栄養管理は新生児の状態を安定させるために非常に重要である。

新生児は体表面積が大きく、皮下脂肪が薄いため低体温に陥りやすい。一般に分娩室は母体やスタッフに快適な 25℃ 程度に設定されており、体温管理を怠ると低体温となる危険性がある。新生児の低体温は循環動態の不安定化をもたらし、さらに熱産生のためにエネルギー消費を増加させ低血糖の危険性を高める。

母乳栄養は児にとって優れた栄養源であり、母乳哺育が広く推進されている。母乳以外は原則与えないとする完全母乳哺育も実施されている。しかし母乳は、特に初産婦では生後数日間は新生児の必要エネルギー量を補うには十分でないことが多く、必要に応じて人工乳を追加する混合栄養も多く採用されている。一般的に、完全母乳哺育児では体重減少率が高いことが知られている。栄養不足が過度になった場合は、低血糖や高ナトリウム性脱水、黄疸のリスクを増加させ、中枢神経障害を招く可能性が指摘されている。

我々は、出生後の 1-2 時間以上の時間、酸素・エネルギー消費が最小となる中性環境温度 (32-34℃) で管理し、その後室温環境へ戻す方法を行ってきた。それは、この方法が新生児の呼吸・循環・自律神経バランスを早期に安定させるのに最適と考えているためであり、自律神経の安定のため腸管運動が活発となり、それは早期哺乳開始を可能とし、胎便排出を早める。また、栄養管理として、出生 1 時間後に 5% 糖水 (10 mL/kg) を、その後 3 時間毎に母乳を与え、母乳が不足する場合は、新生児の基礎代謝量 (50 kcal/kg/日) のカロリー摂取ができるように人工乳を追加する方法を行ってきた。この体温・栄養管理方法の結果、最大体重減少率は平均 1.9% と減少し、生後 4 日目の血清ビリルビン値は 8.5 g/dL、光線療法実施率は 0.3% と激減したことをこれまでに報告してきた。

本稿では、新生児早期の体温と栄養管理方法が、新生児の臨床経過へ及ぼす影響について考察する。

1. 新生児の栄養管理

母乳栄養は新生児にとって極めて優れた栄養源である。初乳には免疫グロブリンが多く含まれ、新生児早期の免疫に重要な役割を果たす。母乳は栄養源としてのバランスに優れ、母乳育児は母子間の愛着形成や児の感染症や生活習慣病の予防などにも効果的と報告されている¹⁾。1989 年に WHO と UNICEF は「母乳育児成功のための 10 カ条」を発表、米国小児科学会は 2005 年に母乳育児推進を提言した。日本では

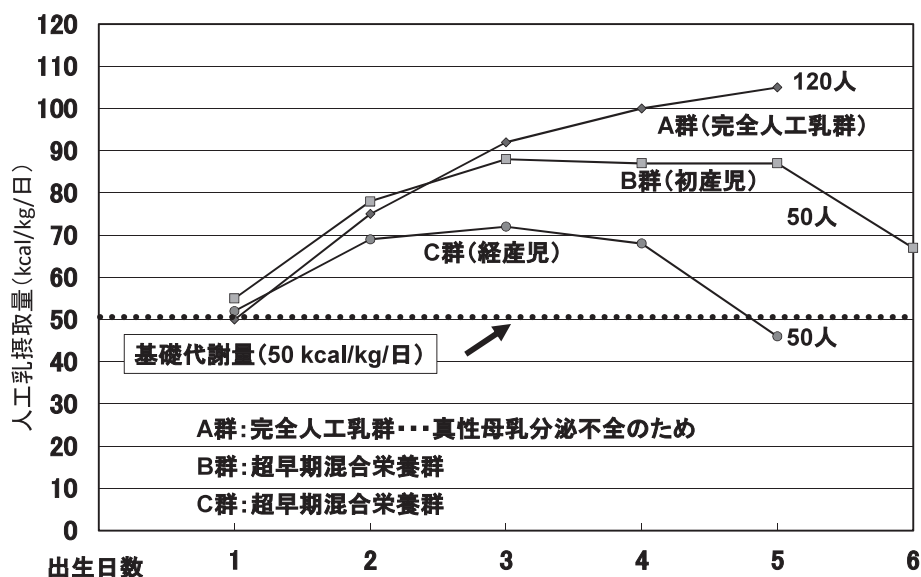


図1 初産婦児および経産婦児における人工乳摂取量の平均値の推移. 完全人工乳群 120例 (A群), 混合栄養群 (初産婦児) (B群) 50例, 混合栄養群 (経産婦児) (C群) 50例の人工乳摂取量の平均値 (kcal/kg/日) を出生日数毎にプロットし線でつないだ.
臨床体温 23, 20-34 (2005)¹²⁾ より一部改変し掲載.

2007年に「授乳・離乳の支援ガイド」が策定されるなど、世界中で母乳哺育が推進されている。「母乳育児成功のための10カ条」の第6条にあるように母乳以外の水分、糖水、人工乳を原則与えない完全母乳哺育 (Exclusive breastfeeding) も実施されている。WHOとUNICEFは生後6ヶ月までの完全母乳哺育を推奨しており、その実施率を50%以上とすることを目標としている²⁾。実施率は国や地域、施設により異なるが、一般に退院時には完全母乳実施率が高く、その後徐々に低下していく³⁾⁴⁾。2018年の米国疾病予防管理センター (CDC) の報告⁵⁾では、2009-2016年における生後3ヶ月までの完全母乳哺育率は40%前後、生後6ヶ月までは20%前後であり、その割合は年々増加している。2015年 (平成27年) 度の厚生労働省の調査⁶⁾では生後1, 3ヶ月時点における完全母乳哺育率はいずれも50%超であり、世界的に広く実施されていることが伺える。

母乳が新生児にとって優れていることは明らかであり、当院でも禁忌でなければ母乳哺育を行っている。しかし、完全母乳哺育児では新生児期早期の体重減少率が大きいことが知られている^{7)~11)}。一般に、母乳分泌は、出生後しばらくは新生児の水分や栄養補給としては十分でない。特に初産婦では出生後3日間はほとんど母乳が分泌されないことが多く、経産婦においても新生児の基礎代謝量 (50 kcal/kg/日) を補うには十分ではない¹²⁾。図1は初産婦児および経産婦児における人工乳摂取量の平均値の経時変化である。当院では新生児の基礎代謝量 (50 kcal/kg/日) を目標にまず母乳を与え、母乳が不足する分を人工乳で補っているが、出生1日目では初産婦児であっても経産婦児であっても完全人工乳群と人工乳摂取量が変わらない。すなわち出生1日目ではほとんど母乳が出ていないことを示している。経産婦児では生後2日目以降母乳分泌が増えるため徐々に人工乳摂取量が減少していくが、初産婦児では生後3日目までは完全人工乳群とほとんど変わらず、3日目までは母乳分泌が非常に少ないと考えられる。最近の研究では、完全母乳哺育児では、50%の新生児は出生時の体重に戻るのに10日間程度かかっている¹³⁾。過度の体重減少は、低血糖や黄疸、高ナトリウム性脱水のリスクを増加させる^{14)~19)}。低血糖や黄疸は神経学的障害のリスクとなるが、高ナトリウム性脱水も脳浮腫やけいれん、神経学的障害、死亡などを引き起こす¹⁵⁾¹⁶⁾。一方、人工乳哺育は、完全母乳哺育と比較して体重減少率が低く、黄疸の発生率も低いとされる¹⁹⁾²⁰⁾。人工乳を使用することは、母乳哺育の失敗や、過度の体重増加、将来の糖尿病リスクにつながるとの議論が

あるが¹⁾、早期の限られた人工乳の使用は母乳哺育の確立に影響しないとする報告もある²¹⁾。母乳分泌量が十分であれば母乳哺育のみでよいが、特に出生後1週間は母乳摂取前後の体重測定を行うなど実際の母乳摂取量や体重変動を勘案し、母乳が足りない場合は人工乳を追加することを考慮すべきと考える。

胎児は胎盤を通して常にブドウ糖が供給されるため、胎児血糖値は母体血糖値とほぼ連動している。正常母体の血糖値は63-99 mg/dL (3.5-5.5 mmol/L) 程度であり、胎児血糖値は母体より9 mg/dL (0.5 mmol/L) 程度低い²²⁾。出生後に臍帯を切断されブドウ糖の供給が絶たれた児の血糖値は、2-4時間で急激に低下する。新生児の低血糖の定義は一定していないが、おおよそ30-50 mg/dL (1.7-2.8 mmol/L) 程度とされることが多い。新生児の低血糖のリスク因子として、高インスリン状態などのブドウ糖の消費過剰やブドウ糖の産生・供給不足が挙げられる。糖尿病母体から出生した児や在胎不当過大児 (Large-for-Gestational-Age : LGA 児) は高インスリン状態のリスクであるが、在胎不当過小児 (Small-for-Gestational-Age : SGA 児) や新生児仮死なども一過性高インスリン血症性低血糖のリスク因子となる。しかし、母体にも新生児にも異常がないと考えられる場合でも低血糖が起こることは珍しくなく、母乳栄養児ではさらに低値となりやすい²²⁾。特に完全母乳哺育では健康な満期産児であっても、出生後1-6時間に40 mg/dL 未満の無症候性低血糖を10%で認めたとの報告がある²³⁾。高インスリン血症性低血糖症の診断基準の一つに、低血糖時のインスリン値が2-5 μ IU/mL 以上²⁴⁾があるが、我々の施設で経膈分娩で出生した新生児145人のうち20人(14%)で臍帯血インスリン値が4 μ IU/mL 以上であった²⁵⁾。前述のように母体血糖値と胎児血糖値は連動するが、インスリンは胎盤を通過しないため、胎児が高血糖に曝露された場合には胎児はインスリン分泌を増加させる。そのため、母体に妊娠糖尿病がなくても、母体の血糖値が上がった状態で出生した児ではインスリン値が増加する。帝王切開前に5%ブドウ糖入りの輸液を投与された母体から出生した児では、0%または1%のブドウ糖入り輸液と比較して、出生後の臍帯血糖値は有意に高く、生後8時間までに低血糖に陥りやすいと報告されている²⁶⁾。新生児低血糖が遷延した場合には永続的な神経障害を引き起こす可能性がある。米国小児科学会やWHOは低血糖のリスクを持つ児や低血糖の症状を示した児では血糖値のスクリーニングをすべきとしている²³⁾が、低血糖となった児が必ずしも低血糖症状を示すわけではない。新生児の一過性高インスリン血症には妊娠中の母体の栄養状態が関与しており、妊娠中の15 kg以上の体重増加や野菜不足、高脂質食などがリスクとされている²⁷⁾。しかし、単糖類や二糖類は吸収が早く、加糖飲料や砂糖の含有が多い菓子の摂取後には一過性の血糖上昇とインスリン分泌の増加が見られるため²⁸⁾²⁹⁾、そういった飲食物の摂取により分娩前に血糖上昇が起きれば、新生児に一過性のインスリン上昇が起こる可能性はある。低血糖によるリスクの深刻さを考慮すると、すべての児において低血糖を予防することが重要である。

2. 出生後の体温管理

新生児は体表面積が大きく、皮下脂肪が少ないため、体温低下を起こしやすい。新生児は胎内での自分自身の熱産生があるため、母体より0.5-1 $^{\circ}$ C程度高い38 $^{\circ}$ C前後の中枢温で出生する¹²⁾³⁰⁾。出生時の寒冷刺激は啼泣を始めるきっかけとなるが、生後1時間以内に2-3 $^{\circ}$ C程の体温低下を起こす。新生児の熱喪失のメカニズムは、放熱、伝導、対流、蒸散である。蒸散では1gの水分が皮膚から失われる毎に0.6 kcalの熱が失われ、出生後に何も世話をされずに室内に放置された児は1分間に150 kcalものエネルギーを失うという³⁰⁾。一般的に、分娩室の室温は母体とスタッフに快適な25 $^{\circ}$ C前後に設定されていることが多く、新生児の体温に考慮して設定されてはいない。体温低下は早産児だけでなく満期産児においてもリスクであり、臨床転帰を規定する因子になりうる。

体温の低下した児は熱産生を行い、37 $^{\circ}$ C前後の恒温状態へ移行させる。新生児の体温上昇のメカニズムはnon-shivering thermogenesisである³⁰⁾³¹⁾。体温が低下すると、交感神経活性によりノルエピネフリンや甲状腺刺激ホルモン(TSH)が増加し、TSHはT3とT4を増加させ、褐色脂肪細胞において脂肪酸化と熱産生を起こす³²⁾。この熱産生の過程で多くのカロリーを消費することになる。体温低下により交感神経活性が高まった新生児では、末梢血管が収縮するため末梢温は低いままとなる(図2)¹²⁾。腸管血流も低

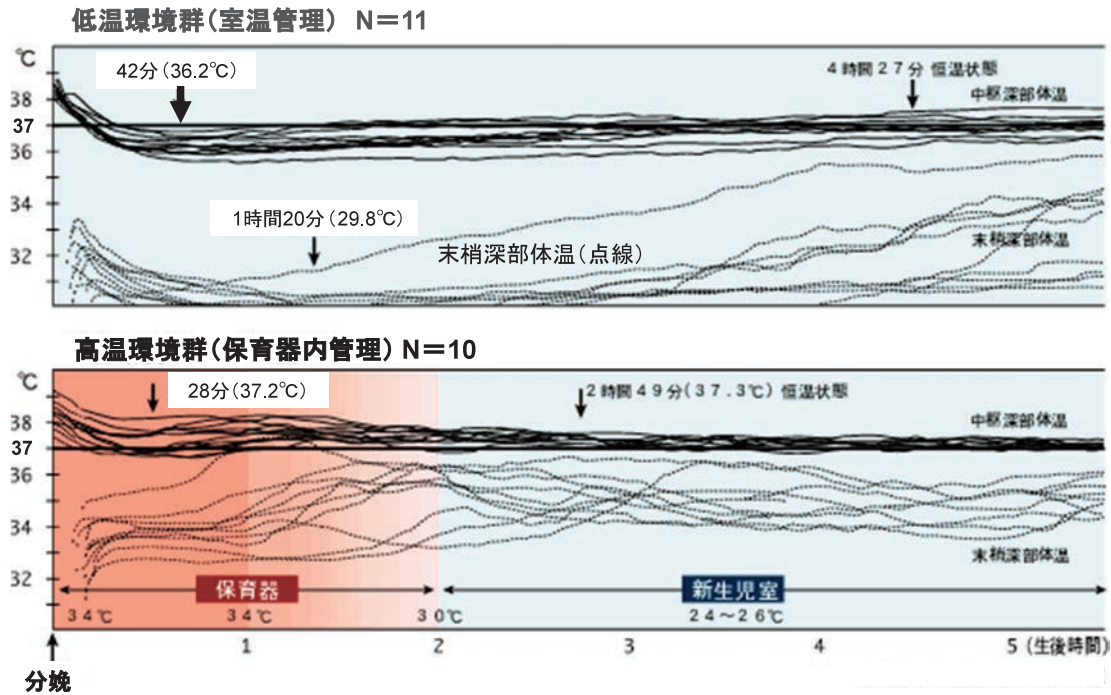


図2 出生後の中枢深部体温と末梢深部体温の変化。室温(24-26℃)で管理した低温環境群11例と2時間保育器内(出生後1時間まで34℃、1-2時間は30℃)で管理した高温環境群10例の出生後の中枢深部体温と末梢深部体温を、中枢体温は直腸、末梢体温は足底で測定した。出生後2時間以内での平均最低体温は、低温環境群では出生後42分で36.2℃、高温環境群では出生後28分で37.2℃であり、高温環境群で高かった。低温環境群はその後中枢体温が徐々に増加し、3-4時間後に37℃前後まで上昇した。末梢体温は低温環境群では1時間20分後に平均値が最低(29.8℃)となり、中枢温が37℃程度まで上昇した出生後3-4時間後より徐々に上昇していることが読み取れる。高温環境群の末梢体温は出生後より34℃前後であり、リズムカルに変動していることがわかる。臨床体温 23, 20-34 (2005)¹²⁾より一部改変し掲載。

下し、腸蠕動運動が起こりにくくなる。我々は、出生後に通常の室温で管理された児(A群)と出生後2時間保育器で保温された児(B群)に、出生後8時間で5%糖水20mLを与えたところ、保温管理された児でのみ血糖値が増加したことを報告している(図3)¹²⁾。これは、通常の室温で管理された児では胃内容物排出速度が低下していたため、糖水が十分に吸収されなかったのが原因と考えている。実際、室温管理した児では、哺乳後にしばしば嘔吐(初期嘔吐)する¹²⁾。新生児の胃容量は、日齢1で2mL/kg、日齢2では4mL/kg、日齢3では8mL/kg、日齢4では14mL/kg、日齢5では17mL/kg、すなわち日齢1の胃容量は5mL程度とする意見もあるが³³⁾、当院では出生後1時間に5%糖水10mL/kg、その後3時間毎に母乳と人工乳を児が満足するまで飲ませているが嘔吐することは少ない。図4は出生後2時間保温した3,392gの満期産児に出生後1時間で5%糖水40mLを与えた前後の超音波像であるが、3時間後には完全に胃内容物が消失していることがわかる。当院で保温管理した児50例の観察では、出生後1時間に糖水、4、7時間に人工乳を与えた後に嘔吐を認めたのはわずかに1例であった¹²⁾。図3のC群は2時間の保温管理を行った児に生後1時間に5%糖水を、生後4時間と7時間後に人工乳をそれぞれ20mL与えた児の血糖値変動であるが、それぞれの摂取後に血糖値が上昇していることがわかる。妊娠10ヶ月の胎児は1日500mL程度の羊水を嚥下しているとされているが¹²⁾、消化管閉鎖などの異常がなければ子宮内で吐くことは通常ない。出生後にしっかりと保温管理を行うことで、出生後間もない時期より経口摂取可能であると考えている。

低体温は、体温上昇のためのカロリー消費増加と、母乳や人工乳摂取後の吸収遅延を招くため、低血糖のリスクも増加させる可能性がある。図3の室温管理されたA群では、生後1-2時間に35mg/dL以下の

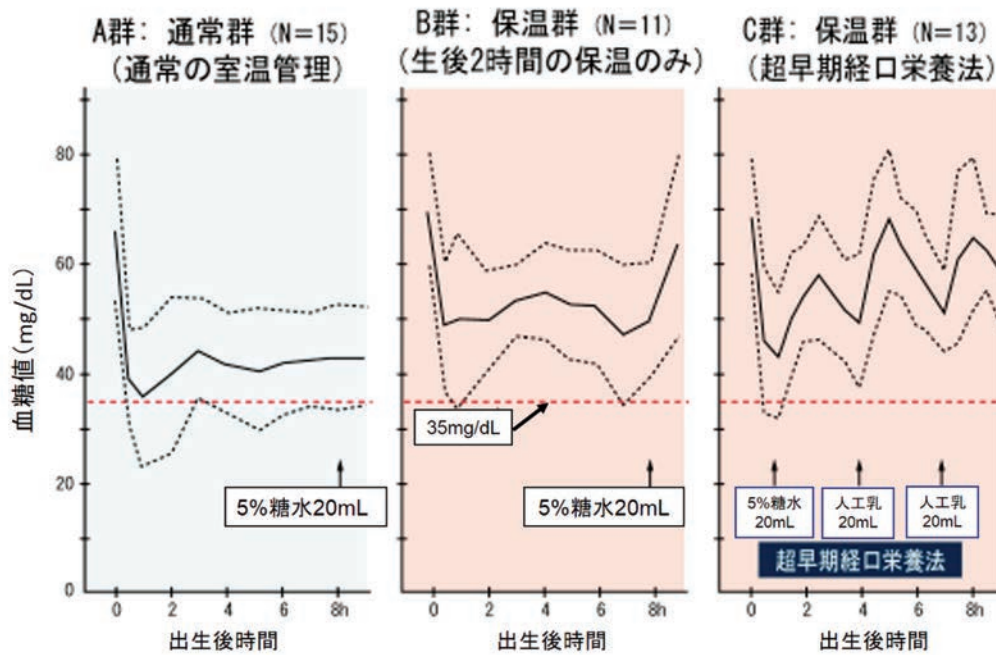


図3 出生後9時間までの血糖値の変化. 通常の室温(24-26℃)で管理を行った群(A群)15例, 生後2時間保育器(出生後1時間は34℃, 1-2時間は30℃)で管理した群11例, 保育器での2時間の保温に加えて出生後1時間に5%糖水20mL, 4, 7時間後に人工乳20mLを与えた群(C群)13例の血糖値の平均値(実線)±標準偏差(破線)をプロットした. A群とB群では出生後8時間に5%糖水20mLを与えた. 臨床体温 23, 20-34 (2005)¹²⁾より一部改変し掲載.

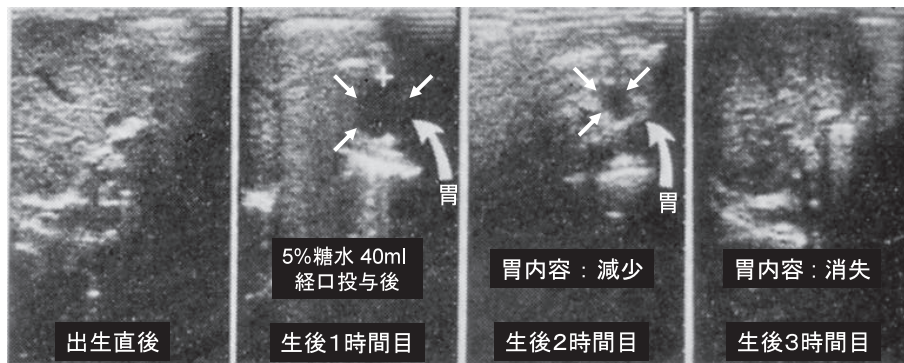


図4 妊娠38週5日で出生した3,392gの児の出生直後から出生後3時間までの心窩部超音波像. 生後2時間保育器内(出生後1時間は34℃, 1-2時間は30℃)で保温した児に, 出生後1時間で5%糖水40mLを与えた. 摂取直後は胃内に摂取した糖水の像が見られるが, 3時間後には完全に胃内容が消失していることが確認できる.

低血糖となった児が相当数いることが見てとれる. また, 腸管運動の低下は, 胎便排出の遅延につながる. 胎便排出遅延はビリルビンの腸肝循環を増加させ, 黄疸を増加させる³⁴⁾. このように, 低体温は, 低血糖や黄疸のリスクを増加させると考えられる. 低体温を予防するために, 我々は次に述べるように, 出生後2時間は保育器での保温を行ってきた.

3. 早期混合栄養と新生児早期の温めるケア

上記のように新生児の体重減少や低体温は, 低血糖や, 黄疸などのリスクとなる. 久保田産婦人科麻酔

科医院（2017年閉院）では、新生児の基礎代謝量（50 kcal/kg/日）を満たすように栄養管理を行ってきた。すなわち、出生後1時間においてビタミンKを含む5%糖水を10 mL/kgを与え、その後3時間毎に母乳を与えた¹⁹⁾²⁰⁾。哺乳母乳量が不十分な場合は、児が満足するだけの人工乳を追加した。基礎代謝量（50 kcal/kg/日）を満たすために、低出生体重児では入院中は高カロリーの人工乳（16 kcal/20mL）を用い、正出生体重児では生後48時間まで高カロリー人工乳を、その後は通常の人工乳（13kcal/20 mL）を用いた。

当院では体温管理も重視してきた。出生後、短時間の母児接触を行った後、2分以内に保育器での管理を開始し、最低2時間は体温管理を行ってきた。すなわち、2,500 g以上の正出生体重児では、出生後1時間は中性環境温度である34°Cで管理し、次の1時間は30°Cで管理した後、24-26°C程度の室温へ戻した。2,000-2,499 gの低出生体重児ではさらに2-12時間、2,000 g未満の児では12-24時間の28°Cの保育器内での管理を行った後に室温の部屋に戻した。中性環境温度とは酸素消費量と消費カロリーが最小となる温度であり、出生直後の新生児では34°C前後である³⁵⁾。我々は以前、出生後の新生児を2時間32-34°Cの保育器で管理した後に室温の部屋に移すことにより、24-26°Cの室温で管理された児よりも中枢温が早く安定し、足底温が早く上昇することを報告している³⁶⁾。これは、中性環境温度での管理のほうが交感神経と副交感神経のバランスがとれるまでの時間が短くなり、新生児が恒温状態へ早く移行できることを意味している。当院では、この管理方法により生理的体温低下を1°C以内とすることができた¹²⁾³⁶⁾（図2）。交感神経活性の低下は腸蠕動運動の活性化をもたらし、初期嘔吐を減少させるため早期の経口摂取を可能とし、さらに、胎便排出を早める結果となった¹²⁾。また、Yoshimuraらは、中性環境温度で管理した児では、室温（25-26°C）で管理した児と比べて動脈管が早く閉鎖するために、肺循環が早く安定化することを報告している³⁷⁾。

以上のような体温と栄養管理により、我々は、新生児の体重減少率と黄疸の発生率が著しく低下することを報告してきた¹⁹⁾²⁰⁾。当院で出生した11,224人の新生児のデータ解析の結果、最大体重減少率の平均（SD）は1.9（1.5）%であった。一方、日本の先行研究では、体重減少率の平均は4.0-8.4%と報告されている³⁸⁾³⁹⁾。米国小児科学会は完全母乳哺育における過度の体重減少のカットオフポイントとして7%を推奨している⁴⁰⁾が、当院のデータでは7%以上の過度の体重減少率であった児はわずか0.4%であった。

一般に、低出生体重児は不感蒸泄による水分喪失が大きいため体重が減少しやすい。先行研究における新生児の体重推移曲線によると、出生体重が軽い児ほど体重増加が悪い傾向にある^{41)~45)}。しかし、当院では、2,500 g未満の低出生体重児においても最大体重減少率は正出生体重児と違いがなかった¹⁹⁾。体重減少が最大となる出生後日数の平均（SD）は1.4（0.9）日であり、ほとんどの新生児は4日以内に出生時の体重に戻っていた¹⁹⁾。体重減少が最大となった後の体重増加は、出生体重に関わらず40g/日前後であり、生後1ヶ月までの体重変化は出生体重によらずほぼ平行に推移していた（図5）¹⁹⁾。出生体重からの体重変化率で見ると、体重が低い児のほうがむしろ体重増加率は高い結果となった（図6）¹⁹⁾。出生後の保温管理により早期に経口摂取を開始し、混合栄養により十分なカロリーが摂取できれば、低出生体重児であっても点滴管理を行わずにすむことも多く、母児接触の増加や医療費削減、NICU不足対策となる可能性がある。

当院における生後4日目に測定した血清ビリルビン値の平均（SD）は、8.5（2.7）mg/dLであった¹⁹⁾²⁰⁾。一方、アジア諸国からの先行研究では、平均ビリルビン値は10-13mg/dL程度と報告されている⁸⁾³⁸⁾⁴⁶⁾。さらに、当院では生後4日目のビリルビン値が15 mg/dL以上であった児は1.3%、光線療法実施率は0.3%と非常に低い水準であった²⁰⁾。一般にアジア人では黄疸の頻度が高いことが知られている。アジア人の新生児で高ビリルビン血症が多い原因の1つとしてUDP グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 211G > A 遺伝子多型があり、日本人、中国人、朝鮮民族で頻度が高い⁴⁷⁾⁴⁸⁾。有機アニオントランスポーター（OATPs）の遺伝子変異も高ビリルビン血症のリスクを高めると報告されている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。しかし、Satoらは体重減少率が5%以上の場合にのみ、これらの遺伝子変異が高ビリルビン血症のリスクになるとしている⁴⁷⁾。我々のデータからは、4%以上の体重減少が新生児黄疸のリスクを増加させることが示されている²⁰⁾。また、グルコースの投与が小腸でのUGT1A1の発現を誘導し、高ビリルビン血症を予防すること

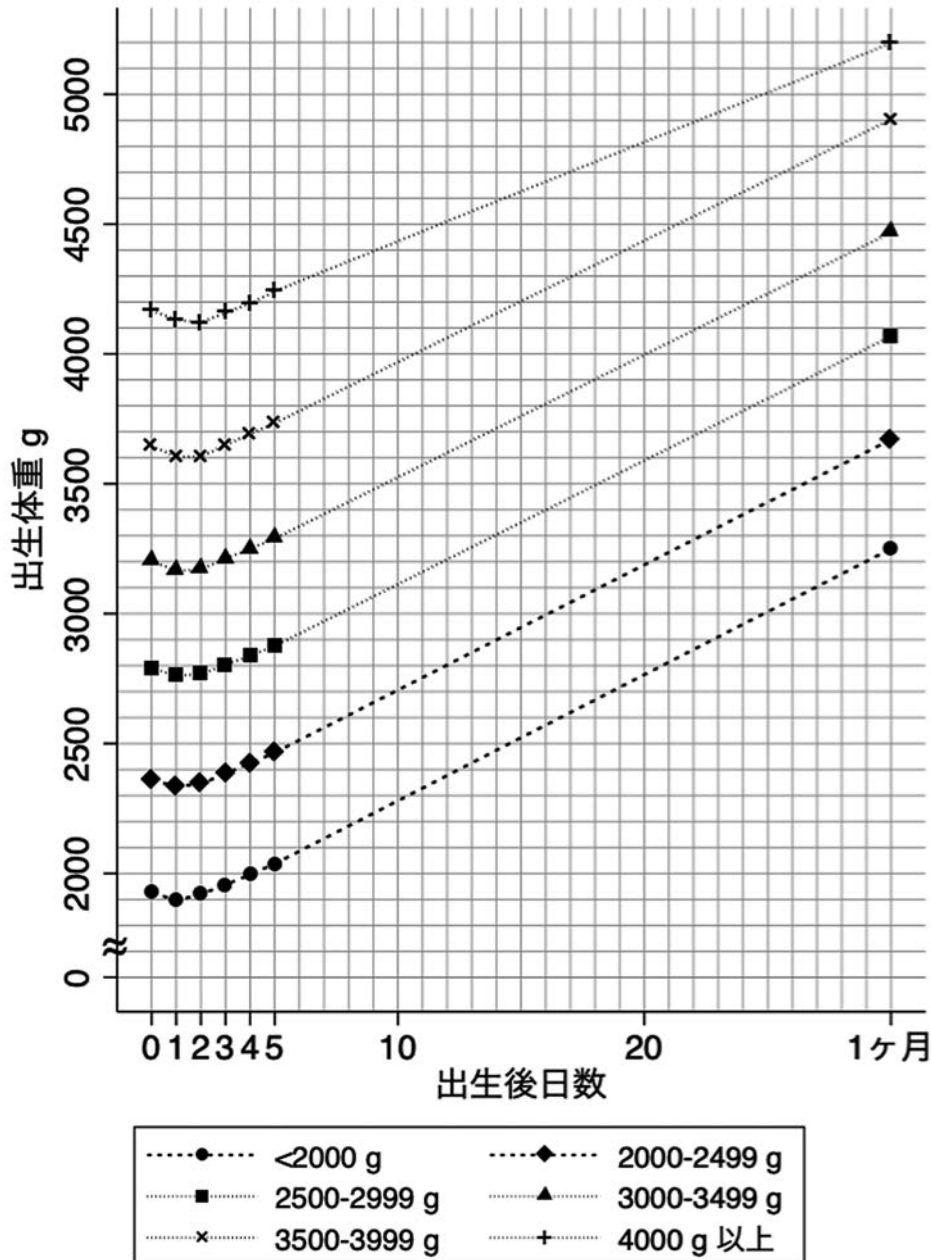


図5 出生体重別体重増加曲線。当院で1989年から2017年に出生した11,224例の新生児の出生日(0日)から出生後5日までの体重と1ヶ月健診時(およそ生後30日)の体重を後視法的に解析し、500g毎の体重カテゴリー(<2,000g:20例, 2,000-2,499g:660例, 2,500-2,999g:5,001例, 3,000-3,499g:4,752例, 3,500-3,999g:757例, 4,000g以上:34例)において体重の平均値を算出し線でつないだ。ただし、5日目及び1ヶ月後の値はそれぞれ10,336例及び8,071例の新生児データより算出した。
Nutrients 2019, 11, 592¹⁹⁾より許可を得て掲載。

がマウスモデルで報告されている⁴⁹⁾。このようにカロリー摂取不足は、黄疸の原因となり得ることが報告されており、当院の出生後早期からの糖水補給と基礎代謝量を補う栄養管理は黄疸の予防になり得ると考えている。

以上のように、出生後の積極的な保温と早期から基礎代謝量を補う栄養管理は、体重減少率を最小限とし、黄疸を予防すると考えられる。新生児の体重減少は、「生理的体重減少」と呼ばれるが、我々は基礎代

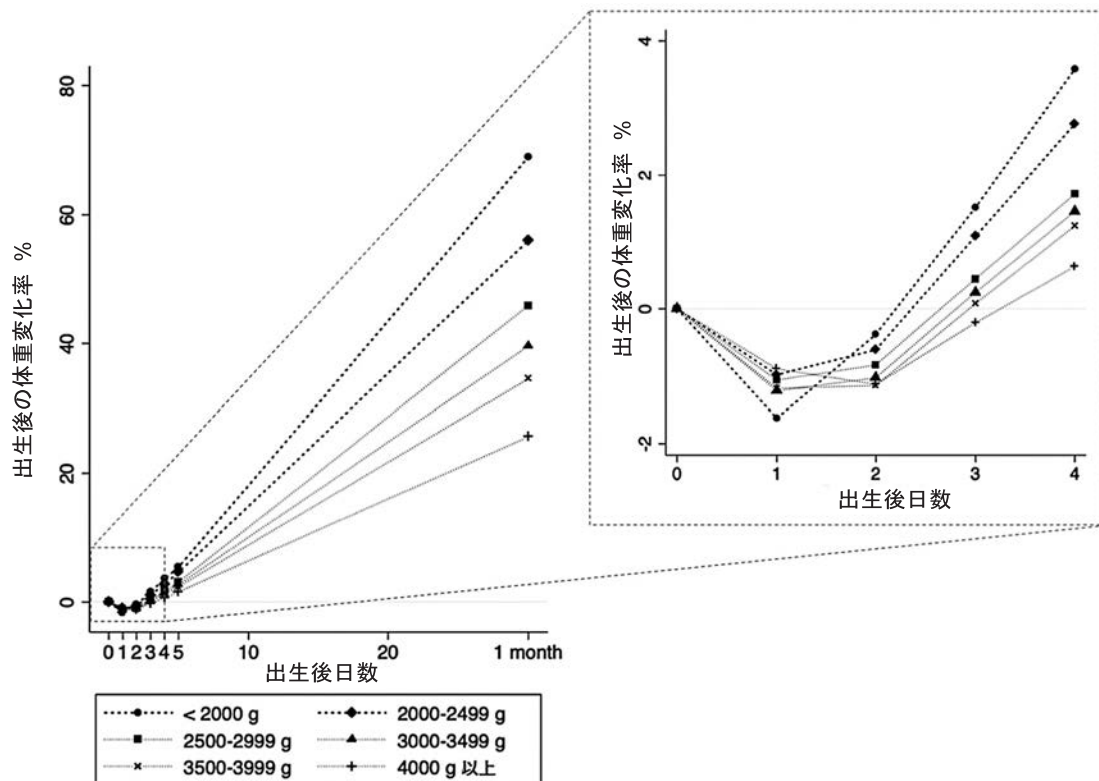


図6 出生体重別体重変化率の推移. 当院で1989年から2017年に出生した11,224例の新生児の出生日(0日)から出生後5日までの体重と1ヶ月健診時(およそ生後30日)の体重を後視的に解析し, 500g毎の体重カテゴリ(< 2,000g: 20例, 2,000-2,499g: 660例, 2,500-2,999g: 5,001例, 3,000-3,499g: 4,752例, 3,500-3,999g: 757例, 4000g以上: 34例)において出生体重に対する体重変化率を線をつないだ. 体重変化率は次の式より算出した $[(\text{各出生日の体重} - \text{出生体重}) / \text{出生体重}] \times 100\%$. ただし, 5日目及び1ヶ月後の値はそれぞれ10,336例及び8,071例の新生児データより算出した.

Nutrients 2019, 11, 592¹⁹⁾ より許可を得て掲載.

謝量を補った状態での体重減少が真の「生理的体重減少」だと考えている. 世界的に新生児の早期退院の流れがあるが, 過度の体重減少や光線療法のために再入院になることがある. 日本人の新生児では欧米諸国の新生児よりもビリルビン値の上昇が遅く, 生後4-5日目に最高値に達することが多いこともあり, 一般に日本では欧米諸国より新生児の退院が遅いが, それでも退院の延期や再入院が必要となることは少なくない. 当院の方法は, 黄疸の発生率を著しく減少させるため, 光線療法やNICU管理を減少させ, 医療費の減少にもつながると期待できる⁵⁰⁾⁵¹⁾. さらに, 退院後にビリルビン値が上昇することによる神経障害の危険性が減少すると考えられる. また, 光線療法や新生児の入院延長, 再入院などのため母児が長時間離れる機会を減少させることにもつながる. 出生後にすべての施設で保育器での体温管理を行うことは困難かもしれないが, 少なくともエアコンなどを使用して室温を中性環境温度に管理することや出生後すぐに羊水を拭き取る, 新生児のための寝具や衣類を温めておくことなどは, 十分に可能であると考えられる. これらは, 低・中所得国においては, 体温低下を防ぐ代替手段になりうると思われる⁵²⁾.

当院の方法には異論もある. 出生後2時間の保育器管理は, 早期母児接触の機会を減らすとの指摘がある. 前述のように, 当院では短時間の母児接触の後に母親の隣に置いた保育器内で児を管理していたが, 確かに保育器内で管理する2時間は早期母子接触ができていなかった. ビリルビンは抗酸化作用を持つため⁵³⁾, ビリルビンの減少にはデメリットもあるとの意見もあるが, それはまだ議論のあるところである⁵¹⁾. 我々の方法はビリルビンを減らすことを目的としているわけではなく, 新生児の自律神経が早期に安定するように体温管理を行い, 基礎代謝量に見合う栄養を与えるものである. その結果, 血清ビリルビン値の

分布が全体的に低いほうに少しだけシフトすることにより、平均値が少しだけ低下し、最終的には光線療法が必要な児の数が激減した²⁰⁾。このように、多くの人が少しずつリスクを減少させることで集団全体に大きな恩恵をもたらす手法をポピュレーションアプローチ⁵⁴⁾と呼ぶが、我々の方法が光線療法実施率を著しく減少させたことは、まさにこの手法と言える。

おわりに

本稿で見てきたように、新生児早期の保温管理と基礎代謝量を満たす混合栄養法は、体重減少を最小限とし、黄疸の発生率を低下させると考えている。しかし、体重変化と黄疸発生率以外のアウトカムについてベストな管理かどうかは不明である。一般的に、新生児早期の体重減少や黄疸は生理的現象と考えられており、その予防に関しては議論がある。しかし、母乳栄養は非常に大切であり、母乳育児の成功のためにはこれらの予防もまた重要であると考えられる。今後も新生児にとってよりよい管理方法を検討し続けることが重要である。

参 考 文 献

- 1) Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GVA, Horton S, Krusevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC and Lancet Breastfeeding Series Group : Breastfeeding in the 21st century : epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 387 : 475-490, 2016.
- 2) World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025 : Breastfeeding Policy Brief (WHO/NMH/NHD/14.7). 2014.
- 3) Oribe M, Lertxundi A, Basterrechea M, Begiristain H, Marina LS, Villar M, Dorransoro M, Amiano P and Ibarluzea J : [Prevalence of factors associated with the duration of exclusive breastfeeding during the first 6 months of life in the INMA birth cohort in Gipuzkoa]. *Gaceta sanitaria*. 29 : 4-9, 2015.
- 4) Cox K, Giglia R, Zhao Y and Binns CW : Factors associated with exclusive breastfeeding at hospital discharge in rural Western Australia. *Journal of human lactation*. 30 : 488-497, 2014.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding Report Card. 2018.
- 6) 厚生労働省. 平成 27 年度 乳幼児栄養調査結果の概要. 2016.
- 7) Flaherman V, Schaefer EW, Kuzniewicz MW, Li SX, Walsh EM and Paul IM : Health Care Utilization in the First Month After Birth and Its Relationship to Newborn Weight Loss and Method of Feeding. *Academic pediatrics*. 18 : 677-684, 2018.
- 8) Chen CF, Hsu MC, Shen CH, Wang CL, Chang SC, Wu KG, Wu SC and Chen SJ : Influence of breast-feeding on weight loss, jaundice, and waste elimination in neonates. *Pediatrics and neonatology*. 52 : 85-92, 2011.
- 9) Macdonald PD, Ross SRM, Grant L and Young D : Neonatal weight loss in breast and formula fed infants. *Archives of disease in childhood*. 88 : F472-476, 2003.
- 10) Martens PJ and Romphf L : Factors associated with newborn in-hospital weight loss : comparisons by feeding method, demographics, and birthing procedures. *Journal of human lactation*. 23 : 233-241, 2007.
- 11) Fonseca MJ, Severo M, Barros H and Santos AC : Determinants of weight changes during the first 96 hours of life in full-term newborns. *Birth*. 41 : 160-168, 2014.
- 12) 久保田史郎 : 環境温度が赤ちゃんの体温調節機構に及ぼす影響について, *臨床体温* 23 : 20-34, 2005.
- 13) Paul IM, Schaefer EW, Miller JR, Kuzniewicz, Li SX, Walsh EM and Flaherman VJ : Weight Change Nomograms for the First Month After Birth. *Pediatrics*. 138 : e20162625, 2016.
- 14) Macdonald PD, Ross SRM, Grant L and Young D : Neonatal weight loss in breast and formula-fed infants. *Archives of disease in childhood*. 472-477, 2003.
- 15) Unal S, Arhan E, Kara N, Uncu N and Aliefendioğlu D : Breast-feeding-associated hypernatremia : retrospective analysis of 169 term newborns. *Pediatrics international*. 50 : 29-34, 2008.
- 16) Koklu E, Gunes T, Ozturk MA, Kose M, Kurtoglu S and Yuksel F : A review of 116 cases of breastfeeding-associated hypernatremia in rural area of central Turkey. *Journal of Tropical Pediatrics*. 53 : 347-350, 2007.
- 17) Oddie SJ, Craven V, Deakin K, Westman J and Scally A : Severe neonatal hypernatraemia : a population based study. *Archives of disease in childhood*. 98 : F384-387, 2013.
- 18) Lavagno CB, Camozzi P, Renzi S, Laba SAG, Simonetti GD, Bianchetti MG and Milani GP : reastfeeding-Associated Hypernatremia : A Systematic Review of the Literature. *Journal of human lactation*. 32 : 67-74, 2016.

- 19) Kubota S, Zaitzu M and Yoshihara T : Growth Patterns of Neonates Treated with Thermal Control in Neutral Environment and Nutrition Regulation to Meet Basal Metabolism. *Nutrients*. 11 : 592, 2019.
- 20) Zaitzu M, Yoshihara T, Nakai H and Kubota S : Optimal Thermal Control with Sufficient Nutrition May Reduce the Incidence of Neonatal Jaundice by Preventing Body-Weight Loss among Non-Low Birth Weight Infants Not Admitted to Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology*. 114 : 348-354, 2018.
- 21) Flaherman VJ, Narayan NR, Hartigan-O'Connor D, Cabana M, McCulloch CE and Paul IM : The Effect of Early Limited Formula on Breastfeeding, Readmission, and Intestinal Microbiota : A Randomized Clinical Trial. *The Journal of pediatrics*. 196 : 84-90, 2018.
- 22) Güemes M, Rahman SA and Hussain K : What is a normal blood glucose? *Archives of Disease in Childhood*. 101 : 569-574, 2016.
- 23) Samayam P, Ranganathan PK, Kotari UD and Balasundaram R : Study of Asymptomatic Hypoglycemia in Full Term Exclusively Breastfed Neonates in First 48 Hours of Life. *Journal of clinical and diagnostic research*. 9 : SC07-10, 2015.
- 24) 長谷川泰延, 田中敏章, 神崎晋, 杉原茂孝, 横谷進, 田中弘之, 原田正平, 藤枝憲二 : 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン. *日本小児科学会雑誌*. 110 : 1471-1474, 2006.
- 25) 久保田史郎 : 環境温度が赤ちゃんの体温調節機構に及ぼす影響について, *鹿児島県母性衛生学会誌* 13 : 1-9, 2008.
- 26) Fukuda I, Matsuda H, Sugahara S and Kazama T : The effect of intravenous glucose solutions on neonatal blood glucose levels after cesarean delivery. *Journal of Anesthesia*. 27 : 180-185, 2013.
- 27) Louvigne M, Rouleau S, Caldagues E, Souto I, Montcho Y, Bouvagnet AM, Baud O, Carel JC and Gascoin G : Association of maternal nutrition with transient neonatal hyperinsulinism. *PloS one*. 13 : e0195383, 2018.
- 28) Oetlé GJ, Emmett PM and Heaton KW : Glucose and insulin responses to manufactured and whole-food snacks. *The American journal of clinical nutrition*. 45 : 86-91, 1987.
- 29) Tey SL, Salleh NB, Henry J and Forde CG : Effects of aspartame-, monk fruit-, stevia- and sucrose-sweetened beverages on postprandial glucose, insulin and energy intake. *International journal of obesity*. 41 : 450-457, 2017.
- 30) Soll RF : Heat loss prevention in neonates. *Journal of perinatology*. 28 Suppl 1 : S57-S59, 2008.
- 31) Stern L : The newborn infant and his thermal environment. *Current problems in pediatrics*. 1 : 1-29, 1970.
- 32) Stern L, Lees MH and Leduc J : Environmental temperature, oxygen consumption, and catecholamine excretion in newborn infants. *Pediatrics*. 36 : 367-373, 1965.
- 33) 林時伸 : 母乳不足感を訴える母親への対応, *周産期医学*. 42 : 209-212, 2012.
- 34) de Carvalho M, Hall M and Harvey D : Effects of water supplementation on physiological jaundice in breast-fed babies. *Archives of disease in childhood*. 56 : 568-569, 1981.
- 35) Hey EN and Katz G : The Optimum Thermal Environment for Naked Babies. *Archives of disease in childhood*. 45 : 328-334, 1970.
- 36) Kubota S, Koyanagi T, Hori E, Hara K, Shimokawa H and Nakano H : Homeothermal adjustment in the immediate postdelivered infant monitored by continuous and simultaneous measurement of core and peripheral body temperatures. *Biology of the neonate*. 54 : 79-85, 1988.
- 37) Yoshimura T, Tsukimori K, Wake N and Nakano H : The influence of thermal environment on pulmonary hemodynamic acclimation to extrauterine life in normal full-term neonates. *Journal of Perinatal Medicine*. 35 : 236-240, 2007.
- 38) Sato H, Uchida T, Toyota K, Kanno M, Hashimoto T, Watanabe M, Nakamura T, Tamiya G, Aoki K and Hayasaka K : Association of breast-fed neonatal hyperbilirubinemia with UGT1A1 polymorphisms : 211G > A (G71R) mutation becomes a risk factor under inadequate feeding. *Journal of human genetics*. 58 : 7-10, 2013.
- 39) Itoh S, Kondo M, Kusaka T, Isobe K and Onishi S : Differences in transcutaneous bilirubin readings in Japanese term infants according to feeding method. *Pediatrics international*. 43 : 12-15, 2001.
- 40) Section on Breastfeeding. *Breastfeeding and the use of human milk*. *Pediatrics*. 129 : e827-841, 2012.
- 41) Dancis J, O'Connell JR and Holt LE : A grid for recording the weight of premature infants. *The Journal of pediatrics*. 33 : 570-572, 1948.
- 42) Brosius KK, Ritter DA and Kenny JD : Postnatal growth curve of the infant with extremely low birth weight who was fed enterally. *Pediatrics*. 74 : 778-782, 1984.
- 43) Itabashi K, Takeuchi T, Okuyama K, Kuriya N and Ohtani Y : Postnatal growth curves of very low birth weight Japanese infants. *Acta paediatrica Japonica*. 34 : 648-655, 1992.

- 44) Itabashi K, Takeuchi T, Hayashi T, Okuyama K, Kuriya N and Otani Y : Postnatal reference growth curves for very low birth weight infants. *Early human development*. 37 : 151-160, 1994.
- 45) Diekmann M, Genzel-Boroviczény O, Zoppelli L and Von Poblitzki M : Postnatal growth curves for extremely low birth weight infants with early enteral nutrition. *European Journal of Pediatrics*. 164 : 714-723, 2005.
- 46) Chen YJ, Chen WC and Chen CM : Risk factors for hyperbilirubinemia in breastfed term neonates. *European journal of pediatrics*. 171 : 167-171, 2012.
- 47) Sato H, Uchida T, Toyota K, Kakamura T, Tamiya G, Kanno M, Hashimoto T, Watanabe M, Aoki K and Hayasaka K : Association of neonatal hyperbilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLCOs polymorphisms. *Journal of Human Genetics*. 60 : 35-40, 2014.
- 48) Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW and Huang CS : Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatric Research*. 56 : 682-689, 2004.
- 49) Aoshima N, Fujie Y, Itoh T, Tukey RH and Fujiwara R : Glucose induces intestinal human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *Scientific Reports*. 4 : 6343, 2014.
- 50) Suresh GK and Clark RE : Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. *Pediatrics*. 114 : 917-924, 2004.
- 51) Maisels MJ and McDonagh AF : Phototherapy for neonatal jaundice. *The New England journal of medicine*. 358 : 920-928, 2008.
- 52) Olusanya BO, Osibanjo FB and Slusher TM : Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries : a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 10 : e0117229, 2015.
- 53) Sedlak TW and Snyder SH : Bilirubin benefits : cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics*. 113 : 1776-1782, 2004.
- 54) McLaren L, McIntyre L and Kirkpatrick S : Rose's population strategy of prevention need not increase social inequalities in health. *International journal of epidemiology*. 39 : 372-377, 2010.

(Received for publication November 9, 2019)

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

Neonatal Management of Body Temperature and Nutrition on Body Weight Loss and Neonatal Jaundice

Shiro KUBOTA¹⁾²⁾, Masayoshi ZAITSU³⁾, Tatsuya YOSHIHARA²⁾⁴⁾

¹⁾*Kubota Life Science Laboratory Co., Ltd., Saga, Japan*

²⁾*Kubota Maternity Clinic, Fukuoka, Japan*

³⁾*Department of Public Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan*

⁴⁾*Clinical Research Center, Fukuoka Mirai Hospital, Fukuoka, Japan*

After birth, the environment of infants suddenly changes from inside to outside of the uterus. Therefore, infants should immediately adapt to the new environment. However, their cardiopulmonary abilities are yet immature and vulnerable to the sudden change.

The room temperature of delivery rooms (around 25°C) is likely to be low for infants. Due to the immature abilities to produce and maintain heat, infants thus have a considerable risk of hypothermia, which can cause unstable circulatory status.

Breast milk is an excellent nutritional source for infants, and breastfeeding is currently recommended worldwide. However, in some instances, breastfeeding may not sufficiently meet the basal metabolism of infants for the first several days after birth in Japan. In general, the maximum body-weight loss is more significant in breastfed infants compared with bottle-fed infants. Excessive body-weight loss is known to increase the risks of hypoglycemia, hypernatremia, and hyperbilirubinemia. These critical neonatal situations can lead to permanent central nervous damages.

In our hospital, we applied a combination method of thermal control and nutritional regulation to meet the basal metabolism (50 kcal/kg/day). In this method, neonates were maintained in the neutral environment temperature (32–34°C) for more than 1–2 hours after birth. This thermal control stabilizes the autonomic nerve system, which has benefits on bowel movement, early initiation of oral intake, and rapid excretion of meconium. Neonates were also fed with 5% glucose solution (10 mL/kg) at 1 hour after birth, breastfed every 3 hours, and the formula was added (if applicable) to meet basal metabolism. We have reported the results of this combination method, with very low incidence rates for excessive body-weight loss (1.9%) and neonatal jaundice required phototherapy (0.3%).

Here, we review and discuss the influence of the neonatal management of body temperature and nutrition after birth on infants' clinical outcomes.

Key words : Breastfeeding, physiological body-weight loss, thermal control, neonatal jaundice, neonatal hypoglycemia