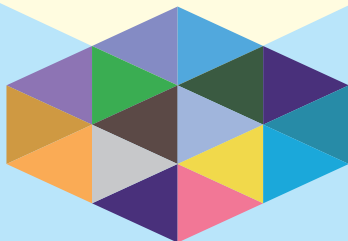


周産期・新生児 栄養代謝の 基礎知識を 使いこなそう!

河井 昌彦 著

京都大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター・病院教授



序 文

周産期医療に従事する者の共通の願いは、生まれてくる児がより良い成長・発達を遂げることであろう。そのために、出生後早期からの「栄養」が重要な役割を担っている…ということに疑問を挟む方はいないと思う。

しかし、この「栄養」は手ごわいもので、よく分かっていないのが実情である。

近年注目されているアミノ酸に関して、「このくらいなら大丈夫!」「いやいやもっと、沢山与えた方が良いに決まっている!」「いや、もしかしたら投与が過ぎるのも問題かも?」…など、さまざまな意見が飛び交っており、コンセンサスが得られているとは言い難い。

栄養に関する RCT でその有効性を示さない限り、エビデンスに基づいた栄養方法の確立はあり得ないが、早産児の予後は栄養以外の要因による影響も大きいので、栄養法の差異が発達予後に影響するか否かを RCT で評価することは、不可能に近い。そこで、本書では、「栄養」およびその「代謝」について、「学問的に考えること」にこだわってみた。生化学・生理学など基礎医学の知識が一般臨床を変える原動力になる、と信じての試みだが、本書が胎児新生児の理解を深めることに、ひいては、子どもたちの予後の改善に少しでも貢献することを願っている。

平成 31 年 4 月

京都大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター
センター長・病院教授 河井昌彦

目次

第1章 糖質	1
1. 糖質に関する基礎知識	1
2. 胎児期の糖代謝	12
3. 出生後の糖代謝	22
4. 糖代謝異常症	38
第2章 蛋白質	48
1. 蛋白質・アミノ酸に関する基礎知識	48
2. 胎児期のアミノ酸代謝	64
3. 早産児とアミノ酸	69
第3章 脂質	74
1. 脂質に関する基礎知識	74
2. 周産期における脂質	88
3. 脂質と疾患	93
第4章 ビタミン	99
1. ビタミンA (レチノイド)	99
2. ビタミンB	102
3. ビタミンC	116
4. ビタミンD	118
5. ビタミンE	125
6. ビタミンK	127

目次

第5章 ミネラル・微量元素	130
1. カルシウム・リン・マグネシウム	130
2. 鉄 (iron)	141
3. 亜鉛 (zinc)	144

第6章 新生児・早産児に対する栄養法のまとめ (実践編)	149
-------------------------------------	-----

索引	153
----	-----

糖 質

1 糖質に関する基礎知識

糖質・脂質・蛋白質は3大栄養素と称され、この3つがヒトにとって最も重要な栄養素である。これら3つの代謝は相互に影響し合いながら進んでいる。また一方で、これらはそれぞれ他とは異なる特徴を有しており、当然どれか1つが欠けても正常な生理機能を営むことはできない。そこで、本書では、最初に3大栄養素の特徴について、主として胎児あるいは生後早期の新生児の目線で考えて行くこととする。

3大栄養素の中で順位づけするとすると、エネルギー源として最も重要な

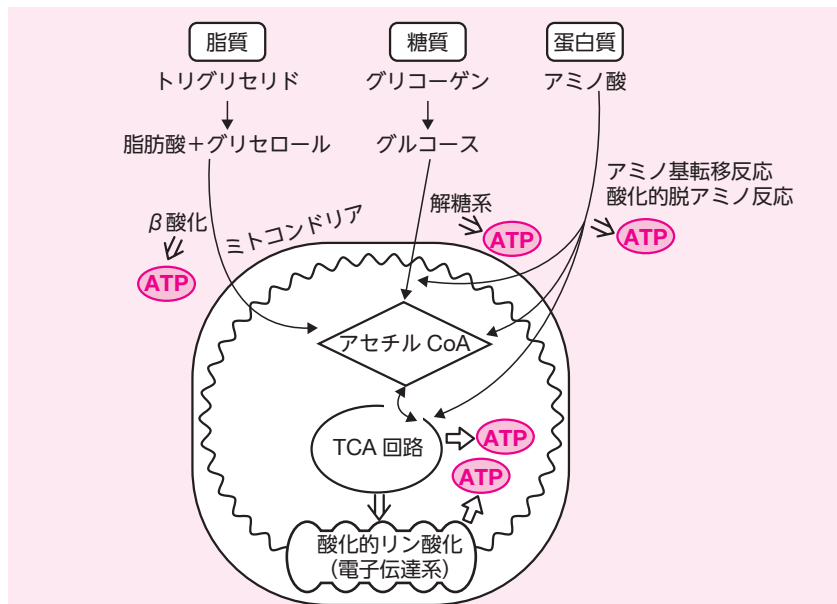


図 1-1 3大栄養素の異化

糖質は解糖系・脂質はβ酸化・アミノ酸はアミノ酸代謝を経て、TCA回路に入り、電子伝達系によって多量のATPを産生する。これが、3大栄養素の異化過程の本流である。

のは糖質だろう。糖質の重要性の多くは成人・胎児に共通しているが、「成人にとっての糖質」と「胎児にとっての糖質」にはいくつかの相違点も存在する。まずは、「糖質」の基礎知識を整理しよう。

▶ 炭水化物とは？ 糖質とは？

糖質のことを炭水化物とも言う。これはなぜかと言うと、元々、糖質とは「ブドウ糖（＝グルコース）」のことだった。これは、多量に存在し、入手しやすいことから当然と言えば、当然のことである。そして、グルコースの化学式は $C_6H_{12}O_6$ なので、グルコースは炭素の水和物、すなわち $C_6(H_2O)_6$ と考えられていた。

実際の構造が明らかになり、グルコースは決して炭素の水和物ではないことは明らかになった後も、一度決まった名前はなかなか変えることができない。その後、グルコース以外の多種の糖質が発見されたが、これらは皆、炭素骨格に多数のヒドロキシル基（-OH）を持っていることが特徴であり、このような構造物を炭水化物と称するようになったのだそうだ（菅原ら，2010）。

▶ グルコースとは？

糖質の代表とされるグルコースだが、他の単糖（ガラクトース・フルク

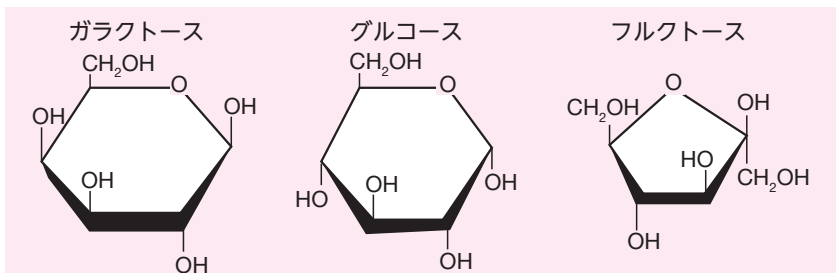


図 1-2 単糖類

単糖類にはグルコースの他に、ガラクトース・フルクトースがあり、すべて化学式は $C_6H_{12}O_6$ だがその構造は大いに異なっている。このような構造の違いが、生化学的な性格の違いとなる。

トース)とは異なる特徴がある。その中で、生体内で安全な形、すなわちグリコーゲンとして貯蔵可能だという点が、グルコースの最も重要な特徴だと、私は考えている。

グルコースと比較するために、フルクトース（果糖）について考えてみよう。果糖という名前からも分かるように、これはグルコースより甘く、菓子類や果物に多く含まれている。ただし、フルクトースは生体内でグリコーゲンとして貯えておくことはできない。

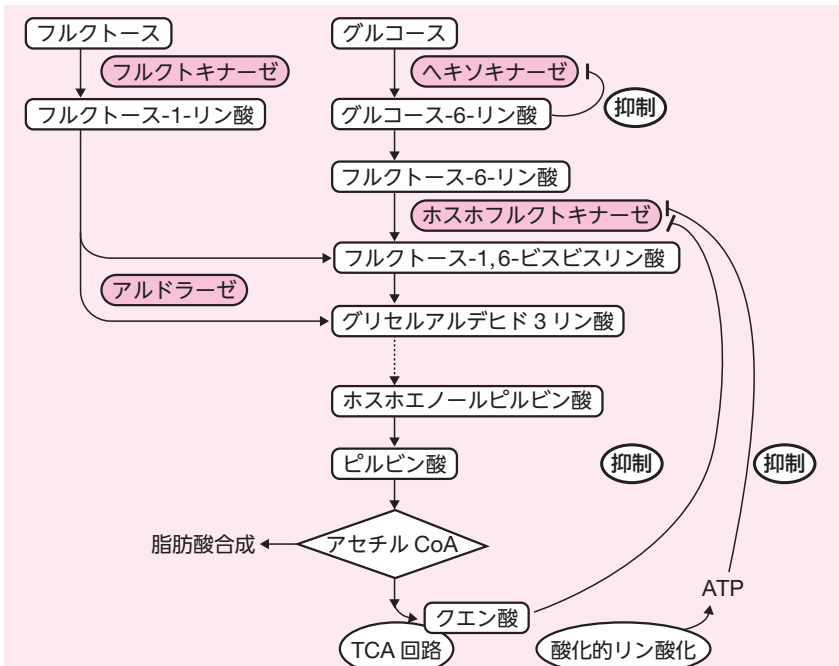


図 1-3 摂取したフルクトースの代謝

右段にグルコースの代謝（解糖系・糖新生系）、左段に食事として摂取したフルクトースの代謝経路を示した。解糖系はヘキソキナーゼ・ホスホフルクトキナーゼがフィードバック機構を有しているため、グルコース摂取量が多くなると、解糖系が一気に進まないようにコントロールされている。一方、フルクトースの場合、これらのステップを経ずにフルクトース-1,6-ビスリン酸（F1,6DP）、グリセルアルデヒド 3 リン酸に変換されるため、レギュレーションを受けることなくピルビン酸に変換されてしまう。ピルビン酸はせっせとアセチル CoA に変換されるが、エネルギー産生の必要がなくなると、一気に脂肪酸合成へと突き進むのである。

このため、小腸で吸収されたフルクトースは、門脈を介して肝臓に到達し、速やかにリン酸化される。この産物がフルクトース-1-リン酸で、フルクトース-1,6-ビスリン酸を経て、解糖系に入りピルビン酸を生成する。ピルビン酸はエネルギーを必要としている時には、TCA回路に入り、エネルギー産生に欠かせない中間代謝産物である。しかし、多量のフルクトースを摂取すると、ピルビン酸の処理が追い付かず、ピルビン酸がだぶついてしまう。だぶついたピルビン酸の多くは、アセチル CoA を経て脂肪酸の合成へと回される。残りのピルビン酸は乳酸へと変換され、乳酸アシドーシスをもたらすことにもなりかねない。

もっとも、フルクトース-1,6-ビスリン酸は糖新生系に入り、グルコースに変換される経路もあるが、糖新生系が作動するのは原則空腹時に限られる。すなわち、フルクトースを多量に摂取した時には糖新生系は作動しないのだ。つまり、フルクトースは脂肪になるか、乳酸になるか二者択一しか選択肢はないのだ。貯蔵型のないフルクトースがいかに厄介なものかご理解いただけたであろうか？ すなわち、ケーキバイキングなんて、代謝の敵なのである。

フルクトースの馬鹿食いがいかに困った問題であるかはさておき、グルコースには安全な蓄積型（＝グリコーゲン）が存在することが大きな利点だということはお分かりいただけたでしょうか？

▶ グリコーゲンとは？

グリコーゲンはヒトを含む動物にとって、最も重要な貯蔵型のエネルギー源である。グリコーゲンは肝臓と筋肉に蓄えられるが、その意味合いは少し異なる。

肝臓に蓄えられたグリコーゲンは、グルコースの基であり、必要時（＝空腹時）に、グリコーゲンから分解され産生されたグルコースが血中に出て、全身で利用される。一方、筋肉に蓄えられたグリコーゲンは、筋肉が運動する際に、グルコース-6-リン酸へと変換され解糖系に入り、その際放出されるエネルギーが筋肉で使用される。

運動している筋肉は酸素供給が悪く、嫌気性代謝しか営めないため、解糖系で産生されたピルビン酸はアラニンに変換された後、血液中に放出されて

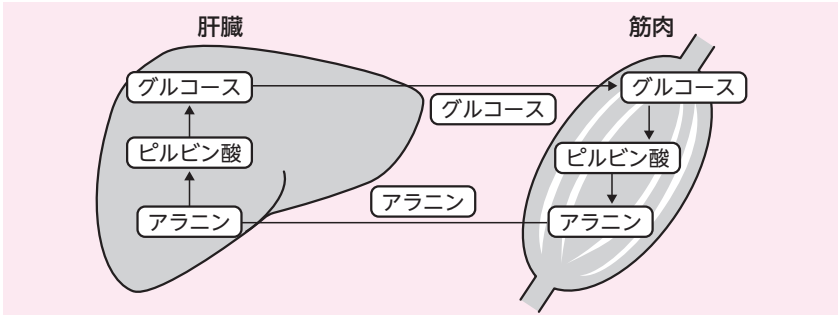


図 1-4 グルコース・アラニン回路

嫌気性代謝のみを行う骨格筋では、グルコースは解糖系によるグルコースからピルビン酸までの変換で、エネルギーを生み出し、その後、骨格筋から放出されたアラニンが肝臓で糖新生によってグルコースに戻される。マラソン選手のように、長時間走り続けることができるのは、この回路によって、骨格筋には常に嫌気性状態でも利用可能なグルコースが供与され続けるからなのだ。なお、実はこの説明は必ずしも正しくないことが最近分かってきたが、それは本章の最後「乳酸は疲労物質か？」をご覧ください。

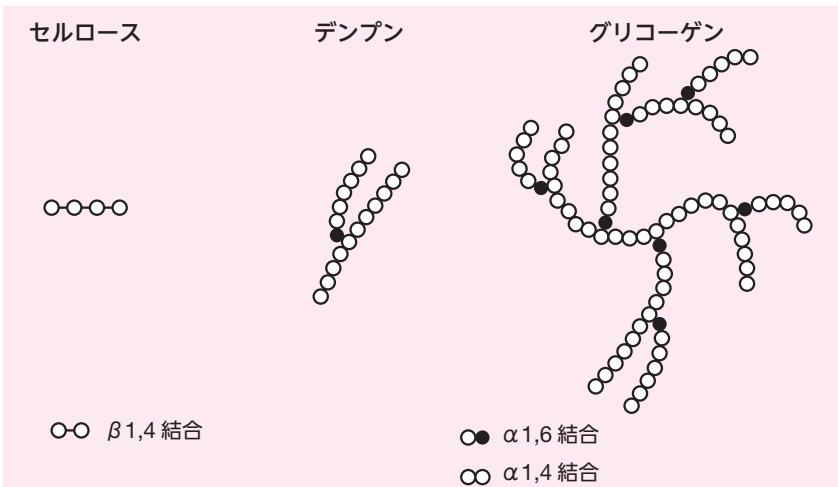


図 1-5 グリコーゲンの構造

グルコースを構成成分とする多糖類には、セルロース・デンプン・グリコーゲンがある。ヒトはセルロースの β 1,4結合を分解することはできないので、セルロースをエネルギー源として利用することはできない。デンプンとグリコーゲンはともに、 α 1,4結合と α 1,6結合から成っており、結合の種類には差がない。この2つの大きな違いは、グリコーゲンの方が圧倒的に枝分かれ構造が大きい点にある。激しい活動を行う動物には、一気に多量のグルコースを必要とするため、分枝構造の多いグリコーゲンが必要なのである。

肝臓に至り、そこで糖新生系で再びグルコースに変換される。これが、有名な「グルコースアラニン回路」である。

グリコーゲンの構造上の特徴は枝分かれ構造が多い点にある。グリコーゲンには、 α 1,4結合によって成り立つ直鎖の所々に α 1,6結合による分枝鎖が備えられている。枝分かれ構造が多数あることによって断端が多数できており、その結果、グルコースが必要な状況に置かれると、多数の断端から同時にグルコースを切り出すことができる。

このように、低血糖に陥った際に、グリコーゲンから多量のグルコースを一気に多量に放出することができるのは、この枝分かれ構造の賜物なのである。

▶ 糖新生とは？

糖新生はアミノ酸・乳酸・脂質（グリセロール）などからグルコースを産生する系である。肝臓と腎臓が糖新生を行う組織として重要だが、絶食時には小腸でも糖新生が起こる。解糖系はグルコースからピルビン酸への経路、糖新生系はピルビン酸からグルコースを産生する系であり、解糖系と糖新生系は逆方向の系だが、糖新生系は解糖系を全て逆方向にたどっていくわけではない。

より重要なことは**糖新生系がエネルギーを必要とする系**だということである。ただでさえ、グルコースが不足してエネルギーが必要なときに作動するのが糖新生系であり、わざわざなけなしのエネルギーを消費してまでグルコースを作らなければならないという事実が、生体にとってグルコースがいかに重要であるかを示している。さて、糖質からのエネルギーが期待できない状況下で、糖新生系に持続的にエネルギーを供給するのは脂肪酸の β 酸化である。このため、糖新生系の酵素異常症のみならず、脂肪酸 β 酸化異常症においても空腹時の低血糖が問題となるのだ。

▶ グルコース代謝に関わるホルモン調節機構

このような、グリコーゲン→グルコース、あるいはその逆のグルコース→

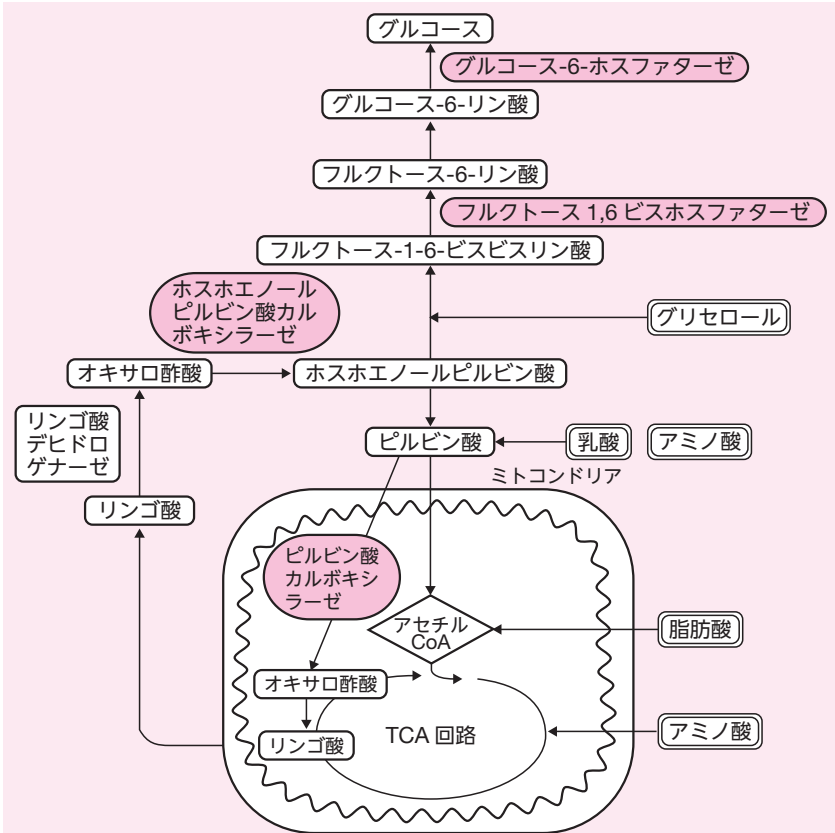
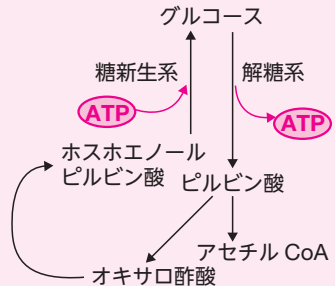


図 1-6 糖新生系

解糖系と糖新生系の酵素の多くは共通だが、一部糖新生系と解糖系の酵素が異なる。糖新生系の酵素異常症は、図に示した4つの酵素の欠損症であり、空腹時の低血糖が主症状となる。

図 1-7 解糖系と糖新生系の相違点

糖新生系は、アミノ酸・脂質（グリセロール）・乳酸などからグルコースを産生する系だが、この系はエネルギーを消費する系であり、燃料がなければ作動しない。そして、その燃料となるのは脂肪酸の酸化であり、脂質の利用が糖新生の鍵となる。



グリコーゲン、といった化学反応を調節しているのが内分泌の調節機構である。その主役は、インスリンとインスリン拮抗ホルモンとも呼ばれるグルカゴン・コルチゾール・成長ホルモン・エピネフリンなどである。

インスリン

インスリンは血糖高値を感知して膵β細胞から分泌される。分泌されたインスリンは GLUT4（後述）を介して、血中グルコースを脂肪細胞・骨格筋・心筋細胞内に取り込ませる。その結果、血中グルコース濃度は低下する。そして、血中グルコース濃度が約 80mg/dL 未満まで低下したら、インスリンの分泌は抑制される。このように、血糖値の維持において中心的な役割を担っているのがインスリンであり、それが破綻した状態が糖尿病や高インスリン性低血糖症ということになる。

もちろん、インスリンの作用はグルコースを脂肪細胞・骨格筋・心筋細胞内に取り込ませるだけではない。筋細胞においては、取り込ませたグルコースからグリコーゲンを合成し、これを蓄積させる。一方、脂肪細胞に

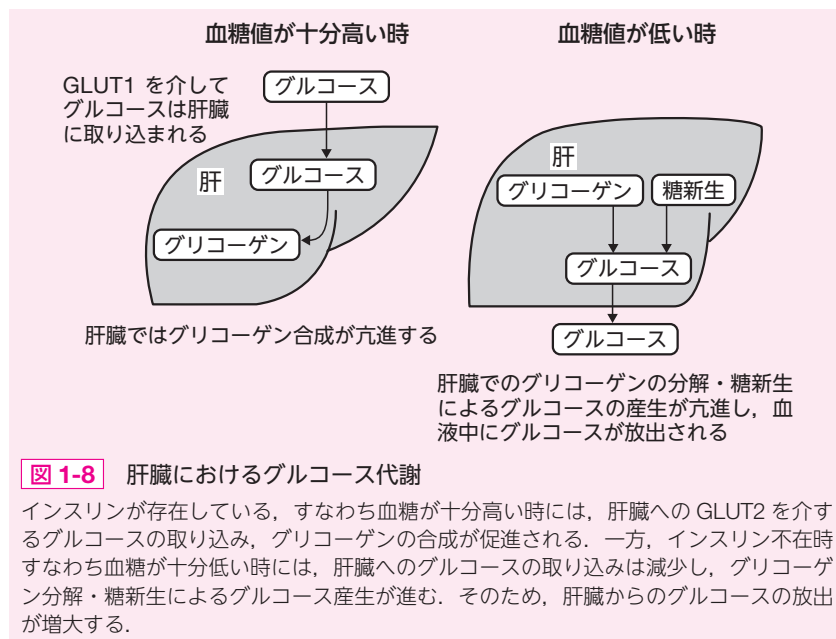


図 1-8 肝臓におけるグルコース代謝

インスリンが存在している、すなわち血糖が十分高い時には、肝臓への GLUT2 を介するグルコースの取り込み、グリコーゲンの合成が促進される。一方、インスリン不在時すなわち血糖が十分低い時には、肝臓へのグルコースの取り込みは減少し、グリコーゲン分解・糖新生によるグルコース産生が進む。そのため、肝臓からのグルコースの放出が増大する。

においては、取り込ませたグルコースからグリセロールの合成を高め、トリグリセリドの合成を促進し、これを蓄積させる。

ここで重要な点は、血糖調節機構の重要な要の1つである肝臓は GLUT4 を持たないという事実である。だが、GLUT4 を持たない肝臓にはインスリンは作用しないのかということ決してそんなことはない。高血糖刺激に応じてインスリンは分泌されるが、分泌されたインスリンは肝臓において、グルコースからグリコーゲンへの合成を促進する。その結果、肝細胞内のグルコース濃度が低下し、グルコースの肝細胞への取り込みが促進されることとなる。

すなわち、肝臓には GLUT4 は存在しないが、やはりインスリンによって肝臓へのグルコースの取り込みも促進されるのだ（河井，2013）。

グルカゴン

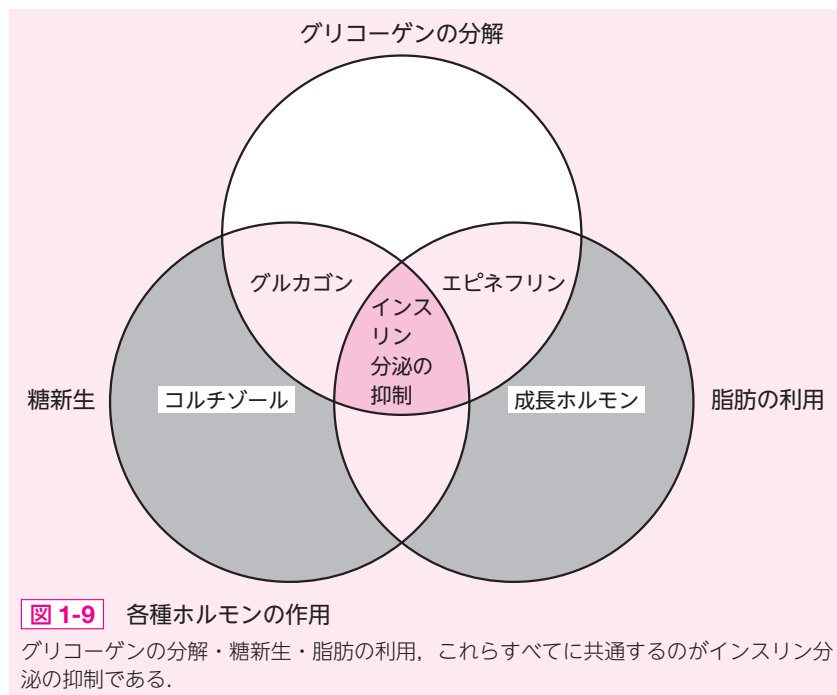
グルカゴンは膵臓の α 細胞から分泌されるホルモンで、低血糖によって促進される一方、高血糖では抑制される。グルカゴンは肝臓でのグリコーゲンの分解を促進し、グルコースを産生する。加えて、蛋白質由来のアミノ酸・脂質由来のグリセロールからグルコース産生、すなわち糖新生系を活性化する。グリコーゲンの分解・糖新生によって生じたグルコースは血液中に放出される。

高血糖時には、インスリンの分泌が亢進するとともにグルカゴンの分泌が抑制され、血糖値は低下する。一方、低血糖時には、インスリンの分泌が抑制されるとともにグルカゴンの分泌が促進され、血糖値は上昇する。この重要な血糖値の維持機構は上記のような作用によって成し遂げられているのだ。

その他のインスリン拮抗ホルモン

エピネフリン・コルチゾール・成長ホルモン（GH）の作用は、簡単に図で示す。それぞれ、作用点は異なるが、結果として血糖上昇作用を有する。これらのホルモンがいかに血糖値に影響を及ぼしているか、いくつか例を挙げる。

GH 完全欠損症の児では、新生児期に低血糖が問題となる。このため、



重度の低血糖を呈する児の鑑別診断にはGHの検索が欠かせない。多くのGH完全欠損症は下垂体周囲の解剖学的異常を伴うことが多いため、GH完全欠損を疑う場合、MRIによる画像検査も必須となる。

新生児期には、GH分泌が亢進しており、日内変動も認めないことから、随時採血による血清GH濃度が7ng/dL未満であれば、GHDの可能性が極めて高いと報告されている) (Binderら, 2010)。

コルチゾール産生障害の代表は先天性副腎過形成 (congenital adrenal hyperplasia : CAH) だろう。CAHの90%を占めるのが21水酸化酵素 (21hydroxylase) 欠損症だが、その主症状の1つにも低血糖症が挙げられる。この場合、皮膚の色素沈着を伴うことが特徴なので、低血糖でかつ皮膚が黒い場合には、最初に頭に浮かべるべき病態である。

カテコラミン分泌不全症というのはまずお目にかかることはないが、その逆は少なくない。敗血症の初期兆候の1つに高血糖が挙げられる。それま

で血糖値の落ち着いていた児が突然、高血糖を呈する場合、まず考えなければならぬのは感染症の罹患である。感染に罹患し、カテコラミンの分泌促進が生じると血糖値が上昇するためだ。このように、インスリン拮抗ホルモンの異常は血糖値の変動に直結しうるのである。

文献

- 1) 菅原二三男監訳. マクマリー生物有機化学 生化学編 第3版. 炭水化物. 丸善, p717, 2010.
- 2) 河井昌彦. 肝臓における糖質(グルコース)代謝. イラストで見る診る学ぶ新生児の栄養・代謝. メディカ出版, pp66-67, 2013.
- 3) Stanley CA. Hypoglycemia in the neonate. Paediatr Endocrinol Rev 2006; 4: 76-81.
- 4) Binder G, et al. Rational Approach to the Diagnosis of Severe Growth Hormone Deficiency in the Newborn. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2219-2226.

周産期・新生児 栄養代謝の基礎知識を使いこなそう！

2019年4月15日 第1版第1刷 ©

著者 河井昌彦 KAWAI, Masahiko
発行者 宇山閑文
発行所 株式会社金芳堂
〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町34番地
振替 01030-1-15605
電話 075-751-1111(代)
<http://www.kinpodo-pub.co.jp/>
組版 上島 美紀
印刷 亜細亜印刷株式会社
製本 有限会社清水製本所

落丁・乱丁本は直接小社へお送りください。お取替え致します。

Printed in Japan
ISBN978-4-7653-1781-8

JCOPY

<(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

●本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。