

## 低出生体重児における筋原線維蛋白質代謝に 関する研究

—尿中排泄 3-methylhistidine 量を指標にして—

川崎医科大学 小児科学教室

(指導：守田哲朗教授)

高 木 研

(昭和59年6月7日受付)

### Myofibrillar Protein Metabolism in Low-birth-weight Infants

—Measured with the Urinary 3-Methylhistidine  
Excretion Rate as an Index—

Ken Takaki

Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

(Accepted on June 7, 1984)

低出生体重児の筋原線維蛋白質代謝を検討する目的で、低出生体重児 31名 (AFD 群 16名, SFD 群 15名) を、出生後 1—2日, 6—7日, 2週, 3週, 4週 の 5回, 経時的に 24時間尿を蓄尿採取し, 尿中排泄 3-methylhistidine (3MH) と creatinine (Cr) 量を測定した。

その結果, (1) 低出生体重児の尿中排泄 3MH 量を比較検討する際の単位基準は, 当 kg 体重量, Cr 比どちらでもよいが, 後者のほうがやや優れていた。

(2) 尿中排泄 3MH の当 kg 体重量, Cr 比はいずれも 4週において SFD 群が AFD 群より高値であったが, その差は有意でなかった。

(3) AFD, SFD 各群内の経時的変化の比較では両測定値とも AFD 群は各年齢間に有意差がなかったが, SFD 群では 4週において 6—7日と 2週より, Cr 比においてそれぞれ高値であった。

(4) 低出生体重児では生後 3週から 4週の筋原線維蛋白質異化率は AFD, SFD 両群とも成人値の 3.3倍であった。

以上, 成長の盛んな低出生体重児では筋原線維蛋白質のターンオーバーが成人より活発であり, また, SFD 児は子宮内発育遅滞からの回復が生後 4週頃に活発さを増すことが判明した。

To study the metabolism of myofibrillar protein in low-birth-weight infants (LBWI), urinary excretion of 3-methylhistidine (3MH) and creatinine (Cr) was

measured in 31 LBWI (AFD group: 16 infants, SFD group: 15 infants). Serial 24-hour urine was collected on days 1-2, 6-7 and three additional days at weekly intervals.

The excretion of 3MH was expressed as 3MH per kg of body weight and 3MH per Cr. Both indices were profitable in evaluating the urinary excretion, but the latter was a little better. Both indices in the SFD group at the age of 4 weeks were higher than those in the AFD group at the same age, although the difference was not significant. In the serial studies there was no significant difference in either index among various ages of the AFD group. In the SFD group, however, the urinary excretion of 3MH per Cr at 4 weeks of age was significantly higher than that at 6-7 days and 2 weeks of age. The myofibrillar catabolic rate in LBWI calculated from the urinary excretion of 3MH per Cr at 3 to 4 weeks of age was 3.3 times as fast as that in adults.

These results suggest that the turnover of myofibrillar protein in rapidly growing LBWI is faster than in adults and the recovery from intrauterine retardation in the SFD group becomes active at around 4 weeks of age.

Key Words ① Myofibrillar protein ② 3-Methylhistidine ③ Low-birth-weight infant

## I 緒 言

3-methylhistidine (以下3MHと略す)は生体内分布が特異的なアミノ酸で、大部分が筋原線維蛋白質、すなわちアクチン、ミオシンに存在する<sup>1)</sup>。このアミノ酸は筋原線維蛋白質の異化により血中に遊出されるが、その後は再利用も分解もされず、そのままの状態、ほとんどが尿中に排泄される<sup>2)3)</sup>。したがって、これの尿中排泄量の測定は筋原線維蛋白質のターンオーバーを把握するための指標として活用されている。

低出生体重児は、体重が軽い者ほど、また生後日齢が若い者ほど、筋肉の形態的発育が成熟乳児より著しく未熟であるが、一方では筋原線維蛋白質代謝も特異であり、経時的に変化することが予想される。最近、尿中3MH量を指標とした筋肉代謝の検討が低出生体重児についても活発である<sup>4)~11)</sup>が、これらの多くは出生後の1週間、しかも1-2回の測定値での検討であり、1か月余にわたる経時的観察はLunyongら<sup>10)</sup>の成績をみるにすぎない。しかも、彼らの研究も呼吸窮迫症候群から回復途上の児についてな

されたものである。

そこで、著者は周産期、あるいは新生児期に特に問題のない低出生体重児を対象に選び、尿中3MHおよびcreatinine (以下Crと略す)量を出生後1週間ごと1か月間経時的に測定し、これらを指標にして筋原線維蛋白質代謝を検討した。

## II 研究対象および方法

### 1. 研究対象

川崎医科大学未熟児センターに収容された低出生体重児のうちから、出生時に強度の仮死がなく(Apgar score 7点以上)、出生後も呼吸障害、重症黄疸などの異常所見が認められず、また事情により母乳栄養ができなかった31名を対象にし、これらを出生体重、胎齢別にappropriate for date baby (AFD) 16名とsmall for date baby (SFD) 15名の2群に分けた(**Table 1**)。平均出生体重と平均胎齢はAFD群ではそれぞれ1899g, 32.8週, SFD群では1804g, 36.9週であった。なお、胎齢は月経歴、あるいはDubowitzの基準<sup>12)</sup>で決めた。

Table 1. Materials

	AFD		SFD	
	出生体重 (g)	胎 齡 (週)	出生体重 (g)	胎 齡 (週)
1	1550	31	1850	38
2	1571	33	1786	37
3	1960	34	2150	40
4	1720	31	1826	37
5	1710	32	1900	35
6	1450	31	1790	37
7	2100	33	1100	33
8	2320	35	1678	35
9	2480	37	2030	39
10	1446	29	2030	37
11	1940	33	1958	39
12	1660	29	2060	38
13	2245	36	1220	34
14	2178	33	2078	38
15	1800	32	1608	37
16	2250	35		
平均	1899	32.8	1804	36.9

各群対象児は出生時から市販の未熟児用調製粉乳(蛋白質 2.19 g/dl, 脂肪 2.60 g/dl, 糖質 9.54 g/dl, エネルギー 70.4 kcal/dl)で哺育し, 体重が 2000 g に達した時, 市販の乳児用調製粉乳(1.82 g/dl, 3.50 g/dl, 8.08 g/dl, 71.1 kcal/dl)に変更した. 初期栄養の進め方は山内<sup>13)</sup>の方法に準じて行い, 体重 2000 g 到達後は乳汁は必ずしもエネルギー量 120 kcal/kg, 水分量 150 ml/kg の基準にこだわらず, 乳児の要求に応じて弾力的に与えた.

なお, 保育器内温度は 33~36°C, 湿度は 60~70%であった.

## 2. 研究方法

### 1) 尿試料の分析

#### a. 試料の採取

生後 1-2日, 6-7日, 2週, 3週, 4週の 5回, 24時間尿を Hendry ら<sup>14)</sup>に準じた方法により採取した. すなわち, 保育器内外での尿および糞便の分画採取は, 尿は採尿バッグで, 糞便はサランラップと air bubble plastic sheet を用いて行った. 蓄尿はあらかじめトルエンを入れた蓄尿びんに貯め, 蓄尿終了後直ちに東洋

濾紙 7号で濾過, -20°C の冷凍庫中に凍結保存し, 7日以内に測定した.

#### b. アミノ酸分析前処理

採取尿について, まず尿量, Cr 量 (Jaffe 法) を測定し, ついで尿 5.0 ml を 2N-LiOH で pH 11.5-12.0 に調整した後, 真空デシケーター中で約 6 時間真空吸引し, アンモニアを除去した. つづいて 6N-HCl で pH 2.0-2.2 に調整した後, pH 2.2 の希釈用緩衝液で 10.0 ml に定容し, その 3.0 ml をアミノ酸自動分析機に注入した.

#### c. 3MH の分析

3MH の分析は柳本 LC-5 型アミノ酸自動分析機で行った.

i) 緩衝液はリチウム濃度 0.8N, クエン酸濃度 0.1M で pH 4.30±0.02 に調整した.

ii) カラムは 0.9×60 cm で, 陽イオン交換樹脂 (Aminex A-4) を床高 30 cm までつめ, カラム温度を 37°C に保った.

iii) 流量は緩衝液 80 ml/hr, ニンヒドリン 40 ml/hr で, 保持時間は約 3 時間であった.

iv) 再生は 2N-LiOH でそのつど行った.

v) 定量はピーク面積を WH 法により計算し, アミノ酸混合標準液 B 型 (和光純薬工業) との比でもって計算した.

vi) 1日排泄量, 体重 1kg 当り排泄量および Cr 1mg 当り排泄量 (3MH/Cr 比) を算出した.

#### 2) 筋原線維蛋白質異化率の算出

尿中排泄 Cr 1mg は筋肉量 20g に相当すると仮定し<sup>15)</sup>, また筋肉量の 20% が蛋白質である<sup>16)</sup>. 筋肉蛋白質 1g 中の 3MH 含有量は低出生体重児では 2.42 μmol といわれている<sup>5)</sup>. これら数値と先に求めた 3MH と Cr の 1日排泄量とから, 次式<sup>9)</sup>を用いて筋原線維蛋白質異化率を算出した. すなわち,

$$\begin{aligned} & \text{筋原線維蛋白質異化率 (\%)} \\ &= \frac{3\text{MH } 1\text{日排泄量 } (\mu\text{mol})}{\text{Cr } 1\text{日排泄量 (mg)}} \times \frac{100}{2.42 \times 20 \times 0.2} \end{aligned}$$

#### 3) 測定値の検討

3MH 排泄量 (体重 1kg 当り排泄量と 3MH/Cr 比) と筋原線維蛋白質異化率を各年齢ごと

に平均し、AFD群とSFD群との間で比較し、推計学的に有意差検定(unpaired t test)を行った。また、各群ごとに年齢間でも比較し、有意差(paired t test)を調べた。さらに、3MH排泄量、Cr排泄量、体重それぞれの間の相関関係についても検討した。

### III 研究成績

#### 1. 尿中排泄当kg体重3MH量および3MH/Cr比の検討

各年齢における尿中に排泄された体重1kg当り3MH量および3MH/Cr比の平均値M、標準偏差σおよび変動係数(C)をTable 2に示した。

(1) 体重1kg当り排泄量：AFD群は各年齢間に有意差がなかったが、SFD群では4週が2週に比べて有意に高値であった( $P < 0.05$ )。個人値の分散は1-2日では大であったが、年齢とともに小となり、2週以降はほぼ一定した。AFD群とSFD群との間では4週において後

Table 2. Body weight and urinary excretion of 3MH and Cr

年齢 項目 群	1-2日					6-7日					2週					
	体重 g	Cr 1日量 mg	3MH		3MH/ Cr比	体重 g	Cr 1日量 mg	3MH		3MH/ Cr比	体重 g	Cr 1日量 mg	3MH		3MH/ Cr比	
			1日量 μmol	当kg 体重量				1日量 μmol	当kg 体重量				1日量 μmol	当kg 体重量		
AFD	n	16				14				16						
	M	1824	17.34	6.07	3.21	0.342	1871	17.52	6.15	3.31	0.362	1975	19.31	6.17	3.10	0.327
	σ	302	6.25	2.77	1.07	0.067	287	4.57	1.19	0.64	0.076	326	5.92	1.46	0.41	0.042
	C		45.6	33.3	19.6			19.3	19.3	21.0			23.7	13.2	12.8	
SFD	n	15				14				15						
	M	1768	18.20	6.04	3.35	0.321	1810	17.18	5.51	3.06	0.320**	2040	20.31	6.27	3.07*	0.310***
	σ	303	4.23	2.92	1.47	0.118	324	3.24	1.32	0.56	0.038	322	4.36	1.31	0.34	0.028
	C		48.3	43.9	36.8			24.0	18.3	11.9			20.9	11.1	9.0	
年齢 項目 群	3週					4週										
	体重 g	Cr 1日量 mg	3MH		3MH/ Cr比	体重 g	Cr 1日量 mg	3MH		3MH/ Cr比						
			1日量 μmol	当kg 体重量				1日量 μmol	当kg 体重量							
AFD	n	16				13										
	M	2233	21.17	7.02	3.15	0.339	2471	22.69	7.67	3.13	0.345					
	σ	369	5.24	1.24	0.36	0.051	341	4.34	1.02	0.35	0.052					
	C		17.7	11.4	15.0			13.3	11.2	15.1						
SFD	n	14				13										
	M	2309	22.20	7.31	3.18	0.333	2567	24.72	8.83	3.42	0.357					
	σ	344	4.25	1.22	0.37	0.040	356	4.52	1.94	0.42	0.043					
	C		16.7	11.6	12.0			22.0	12.3	12.0						

\*  $P < 0.05$  paired samples comparing 2 weeks versus 4 in SFD group

\*\*  $P < 0.01$  paired samples comparing 6-7 days versus 4 weeks in SFD group

\*\*\*  $P < 0.01$  paired samples comparing 2 weeks versus 4 in SFD group

者が前者より高値であったが、その差は有意でなかった。

(2) 3MH/Cr 比: AFD 群は各年齢間に有意差がなかったが、SFD 群のそれは4週が6-7日と2週より有意に高値であった ( $P < 0.01$ )。個人値の分散は SFD 群の1-2日においてのみ大であった。AFD 群と SFD 群との間では3週までは前者が後者より、4週は後者が前者よりそれぞれ高値であったが、それらの差は有意でなかった。

## 2. 筋原線維蛋白質異化率

各年齢における筋原線維蛋白質異化率の平均値Mと標準偏差σを Table 3 に示した。AFD, SFD 両群とも 3MH/Cr 比の成績と同様の結果であった。

Table 3. Myofibrillar catabolic rate (%/day)

群	年齢	1-2日	6-7日	2週	3週	4週
		M	3.53	3.74	3.38	3.50
	σ	0.69	0.79	0.44	0.53	0.54
SFD	M	3.31	3.31*	3.21**	3.44	3.69
	σ	1.22	0.40	0.29	0.41	0.44

\*  $P < 0.01$  paired samples comparing 6-7 days versus 4 weeks in SFD group

\*\*  $P < 0.01$  paired samples comparing 2 weeks versus 4 in SFD group

## 3. 尿中排泄 3MH 量, Cr 量および体重との関係

各年齢における尿中排泄 3MH 量と体重, 尿中排泄 3MH 量と尿中排泄 Cr 量, 尿中排泄 Cr 量と体重それぞれの間の相関関係を検討した。

Table 4. Relationship between 3MH and Cr and body weight (BW)

3MH:  $\mu\text{mol/day}$  Cr:  $\text{mg/day}$  BW:  $\text{kg}$

群	項目	年齢		
		1-2日	6-7日	2週
AFD	3MH V BW	$3\text{MH}=7.95\text{BW}-8.42$ $r=0.87$ $P<0.01$	$3\text{MH}=2.34\text{BW}+1.77$ $r=0.57$ $P<0.05$	$3\text{MH}=3.88\text{BW}-1.49$ $r=0.87$ $P<0.01$
	3MH V Cr	$3\text{MH}=0.39\text{Cr}-0.75$ $r=0.89$ $P<0.01$	$3\text{MH}=0.16\text{Cr}+3.42$ $r=0.60$ $P<0.05$	$3\text{MH}=0.22\text{Cr}+1.99$ $r=0.88$ $P<0.01$
	Cr V BW	$\text{Cr}=18.79\text{BW}-16.93$ $r=0.91$ $P<0.01$	$\text{Cr}=14.74\text{BW}-10.06$ $r=0.93$ $P<0.01$	$\text{Cr}=16.44\text{BW}-13.17$ $r=0.91$ $P<0.01$
SFD	3MH V BW	$3\text{MH}=5.11\text{BW}-3.00$ $r=0.53$ $P<0.05$	$3\text{MH}=2.59\text{BW}+0.82$ $r=0.63$ $P<0.05$	$3\text{MH}=3.41\text{BW}-0.68$ $r=0.83$ $P<0.01$
	3MH V Cr	$3\text{MH}=0.50\text{Cr}-3.02$ $r=0.72$ $P<0.01$	$3\text{MH}=0.34\text{Cr}-0.41$ $r=0.85$ $P<0.01$	$3\text{MH}=0.28\text{Cr}+0.68$ $r=0.91$ $P<0.01$
	Cr V BW	$\text{Cr}=10.80\text{BW}-0.89$ $r=0.77$ $P<0.01$	$\text{Cr}=8.83\text{BW}+1.19$ $r=0.88$ $P<0.01$	$\text{Cr}=11.11\text{BW}-2.36$ $r=0.82$ $P<0.01$

群	項目	年齢	
		3週	4週
AFD	3MH V BW	$3\text{MH}=2.58\text{BW}+1.26$ $r=0.77$ $P<0.01$	$3\text{MH}=2.07\text{BW}+2.55$ $r=0.70$ $P<0.01$
	3MH V Cr	$3\text{MH}=0.18\text{Cr}+3.15$ $r=0.77$ $P<0.01$	$3\text{MH}=0.18\text{Cr}+3.62$ $r=0.76$ $P<0.05$
	Cr V BW	$\text{Cr}=12.13\text{BW}-5.90$ $r=0.85$ $P<0.01$	$\text{Cr}=10.42\text{BW}-3.05$ $r=0.82$ $P<0.01$
SFD	3MH V BW	$3\text{MH}=2.68\text{BW}+1.13$ $r=0.75$ $P<0.01$	$3\text{MH}=4.69\text{BW}-3.20$ $r=0.86$ $P<0.01$
	3MH V Cr	$3\text{MH}=0.22\text{Cr}+2.44$ $r=0.76$ $P<0.01$	$3\text{MH}=0.36\text{Cr}-0.01$ $r=0.83$ $P<0.01$
	Cr V BW	$\text{Cr}=10.33\text{BW}-1.64$ $r=0.84$ $P<0.01$	$\text{Cr}=10.43\text{BW}-2.05$ $r=0.82$ $P<0.01$

回帰方程式，相関係数 ( $r$ ) および危険率 ( $P$ ) を一括して **Table 4** に示した。両群とも各年齢の全項目に有意な相関関係がみられた。なかでも Cr 排泄量と体重との相関がもっともすぐれており，SFD 群が AFD 群に比べ一定した回帰式を示した。

つぎに，体重を一定にした場合の尿中排泄 3MH 量と Cr 量との部分相関，Cr 排泄量を一定にした場合の 3MH 排泄量と体重との部分相関を相関係数と危険率で **Table 5** に示した。

**Table 5.** Partial correlation  
3MH and Cr (BW: constant)

年齢 群	1—2日	6—7日	2 週	3 週	4 週
AFD	0.48 NS	0.24 NS	0.46 NS	0.35 NS	0.47 NS
SFD	0.58 P<0.05	0.78 P<0.01	0.73 P<0.01	0.37 NS	0.43 NS

3MH and BW (Cr: constant)

年齢 群	1—2日	6—7日	2 週	3 週	4 週
AFD	0.31 NS	0.03 NS	0.35 NS	0.33 NS	0.19 NS
SFD	-0.06 NS	-0.44 NS	0.37 NS	0.32 NS	0.55 NS

SFD 群の 1—2日，6—7日，2 週において Cr 排泄量と 3MH 排泄量との間の部分相関が有意であったが，他については有意でなかった。

#### IV 考 按

3MH はラットでは，その 40—90% が N-acetyl-3MH に代謝され尿中に出る<sup>2)</sup>。N-acetyl-3MH はニンヒドリンと反応しないので，ラットについて尿中の 3MH 量の測定では尿を予め 6N-HCl で加水分解する必要があるが，ヒト成人では N-acetyl-3MH の尿中排泄量は 3MH の 4.5% と少なく<sup>8)</sup>，加水分解の必要はない。Burgoyne ら<sup>9)</sup> はヒトの低出生体重児や新生児においてもきわめて少量しか排泄しないことをみている。著者は本研究において尿の加水分解を行わなかった。

3MH はその 90% 以上が骨格筋のアクチンや

ミオシンに含有されるが<sup>1)</sup>，皮膚や消化管にも存在する。西沢ら<sup>17)</sup> はラットでは尿中排泄 3MH 量の 16.6% が皮膚と消化管由来のものであったとし，長沢ら<sup>18)</sup> もラットにおいて尿中排泄 3MH 量の 75.6% が骨格筋に，22.2% は皮膚に，2.2% が消化管にそれぞれ由来したと述べた。また，Rennie ら<sup>19)</sup> もラットで排泄量の約 50% が骨格筋以外の組織に由来したことを確かめ，これの測定が必ずしも骨格筋の筋原線維蛋白質の異化量を推定する手段とはならないと述べた。一方，Haverberg ら<sup>20)</sup> は幼若ラットと成熟ラットとについて筋原線維蛋白質異化率を  $^{14}\text{CO}_2$ ，あるいは尿中排泄 3MH 量で算出し，成熟ラットの異化率は幼若ラットのそれより両算出法とも約 50% 低値であったという成績をえ，尿中排泄 3MH 量の測定は筋原線維蛋白質の研究に有効であるとした。また，Lukaski ら<sup>21)</sup> は成人について尿中排泄 3MH 量と体内総カリウム・窒素量から計算された筋肉量，fat-free body mass (FFBM)，尿中排泄 Cr 量，筋肉を除いた FFBM などとの相関関係を検討し，3MH 量は筋肉量との相関が最高 ( $r=0.91$ ) で，ついで FFBM ( $r=0.81$ ) や Cr 量 ( $r=0.87$ ) との間でも高く，筋肉を除いた FFBM との間では  $r=0.33$  の低い相関であったと報告している。これらの成績に加えて，ヒトにおいては皮膚および消化管の 3MH 含有比率は低く，したがってこれらの尿中排泄量は少ないと考えられるので，現在，尿中排泄 3MH 量の測定はヒトでは筋原線維蛋白質の代謝回転を把握する手段として利用されている。

さて，低出生体重児の尿中 3MH 量はいかなる単位基準で比較検討されればよろしいのか。従来，1日排泄量，単位体重当り 1日排泄量，単位 Cr 当り排泄量 (Cr 比) などがこの目的に使用されているが，腎臓機能が未熟である低出生体重児では成熟新生児より，また生後日齢が若い者ほど，尿量あるいは尿濃縮度の個人差が著しく大きいので，これら排泄量を比較の基準にすることには問題があるかも知れない。そこで，著者は 3MH の 1日排泄量，当 kg 体重排泄量および Cr 比について変動係数を算出

したところ、当 kg 体重排泄量と Cr 比は1日排泄量より著しく低率であった。また、両排泄量の間では Cr 比のほうがやや勝っていた。

しかし、これら当 kg 体重排泄量と Cr 比はどちらも1—2日尿では AFD, SFD 両群とも変動係数が高値であった。Feldman ら<sup>22)</sup> は新生児において生後5日までの血漿 Cr 値は高いが、これは母体由来のものであるといい、また、Burgoyne ら<sup>9)</sup> は子宮内胎児の 3MH は Cr より容易に胎盤を介して母体に移行するので、出生時はもちろん、出生後1—2日間の尿中排泄 3MH/Cr 比は筋原線維蛋白質代謝を反映しないと述べ、さらに Seashore ら<sup>8)</sup> も出生直後の飢餓やストレスが低出生体重児の尿中 3MH/Cr 比を高くすることを見ているが、このような分娩周辺時に特異な 3MH や Cr の代謝が著者の1—2日尿における変動係数の高値をもたらしたと思われる。一方、AFD 群は6—7日尿においても高い変動係数を示した。Arant<sup>23)</sup> によれば、低出生体重児の Cr クリアランスは胎齢34週で急激に増加したといい、また、著者の対象児の平均胎齢は AFD 群が32.8週、SFD 群が36.9週であった。これらと著者の成績とを併せ考えると、AFD 群の6—7日尿には Cr クリアランス発達の遅れが関与したとも取れる。以上を総括すると、低出生体重児の尿中排泄 3MH 量を比較する際の単位基準は胎齢が34週以上であって、出生後5日を過ぎていれば当 kg 体重量、Cr 比どちらでもよいことになる。

尿中排泄 3MH の当 kg 体重量、Cr 比はいずれも、AFD, SFD 両群間の平均値の比較では4週において後者が前者より高値であったが、その差は有意でなかった。また、AFD, SFD 各群内の経時的变化の比較では両測定値とも、AFD 群は各年齢間に有意差がなかったが、SFD 群では4週が当 kg 体重量において2週より、Cr 比において6—7日と2週よりそれぞれ高値であった。すなわち、SFD 群は子宮内発育遅滞からの回復が生後4週頃に活発さを増すことを示す成績であった。Pencharz ら<sup>6)</sup> は低出生体重児を AFD 群と SFD 群に分け、臨床状況が安定し、摂取エネルギー量が120

kcal/kg になった時、 $[^{15}\text{N}]$  glycine を使って総体蛋白質 (whole body protein) の合成量と異化量、尿中排泄 3MH 量からの骨格筋蛋白質異化量をそれぞれ測定したところ、総体蛋白質の合成量と異化量は SFD 群が AFD 群よりそれぞれ26%と35%高値で、子宮内発育遅滞からの回復を反映したが、骨格筋蛋白質異化量は両群間に差がなく、これの総体蛋白質異化量に占める比率は10%にも満たなかったと述べている。この成績は低出生体重児における骨格筋の蛋白質代謝が体全体の蛋白質代謝からみると主要な部分を占めないことを示しているが、著者の成績では、2週(摂取エネルギー量は120 kcal/kg を上回った)の筋原線維蛋白質異化量は SFD, AFD 両群間に差がなく、Pencharz らの成績と一致した。さらに、彼ら<sup>7)</sup> はこの2週後においても同様の検討を行い、総体蛋白質の合成量と異化量はどちらも変化がなかったが、骨格筋蛋白質異化量の総体蛋白質異化量に占める比率は8%から24%に著増し、骨格筋蛋白質の総体蛋白質に占める解剖学的比率(約22%)にまで達したと報告している。著者の成績にはこのような急増はみられなかったし、また、Burgoyne ら<sup>9)</sup> の批判もあるが、SFD 群では筋原線維蛋白質代謝が4週頃から活発さを増すことには間違いなからう。

つぎに、尿中排泄 Cr の1mg は筋肉20gに相当すると推定されている<sup>15)</sup>。したがって、尿中排泄 3MH/Cr 比は単位筋肉当りの筋原線維蛋白質の異化をみていることになる。また、筋肉量の20%が蛋白質である<sup>16)</sup>。さらに、筋肉蛋白質1g中の3MH含有量は年齢により異なり、低出生体重児では $2.42 \mu\text{mol}^{15)}$ 、成人では $3.63 \mu\text{mol}^{14)}$ といわれている。したがって、同じ年齢間で筋原線維蛋白質代謝を比較する場合は尿中排泄 3MH の当 kg 体重量、Cr 比どちらを使用してもかまわないが、異なる年齢間での比較では前述の筋原線維蛋白質異化率を計算した上でなされなければならない。Tomas ら<sup>5)</sup> は出生体重が720gから1190gで、新生児期順調に成長しつつある低出生体重児の筋原線維蛋白質異化率は4.0%、成人のそれは<sup>4)</sup> 1.1%で

あったと報告しているが、発育の旺盛な低出生体重児では筋原線維蛋白質の異化が成人より3.6倍高いことになる。教室の寺田<sup>24)</sup>は、成人の尿中排泄3MH/Cr比は0.153であったと述べているが、これから筋原線維蛋白質異化率を算出すると、1.05%であった。著者の低出生体重児は3週から4週の異化率が3.5%前後で、寺田の成人値より3.3倍高く、これはTomasらの成績とよく一致した。

このように、発育旺盛な低出生体重児は筋原線維蛋白質の異化が成人よりも亢進したが、Millwardら<sup>25)</sup>はラットの研究においても急速な成長を遂げる時期では筋肉蛋白質異化率が高値を示したと述べている。Nagabhushanら<sup>26)</sup>は蛋白質・エネルギー栄養失調症の小児では尿中排泄3MH/Cr比が低下しており、高蛋白質高エネルギー食の治療で増加するといひ、また、Pencharzら<sup>27)28)</sup>は $[^{15}\text{N}]$  glycine を使ったの研究において、低出生体重児は総体蛋白質の異化率だけでなく、同化率も成人より高かったと述べている。成長時にみられるこのような筋肉蛋白質異化の増加をMillwardら<sup>29)</sup>は“anabolic increase in degradation”と称し、生体組織の成長には構築にともなう崩壊、すなわち、同化にともなう異化が必要であると説明している。

最後に、各年齢の尿中排泄3MH量と体重、あるいは尿中排泄Cr量との間にはどちらも $r=0.75-0.85$ 程度の比較的すぐれた相関関係があり、AFD群とSFD群とでは差がなかった。Wardら<sup>30)</sup>は5歳から12歳までの小児において尿中排泄3MH量と尿中排泄Cr量との間では $r=0.77$ 、体重との間では $r=0.92$ 、FFBMとの間では $r=0.94$ の相関関係があったとし、また、先述したLukaskiら<sup>21)</sup>は成人において尿中排泄3MH量と尿中排泄Cr量との相関関係( $r=0.87$ )は筋肉量との関係( $r=0.91$ )について高かったと述べているが、Cr排泄量との関係は著者の成績とよく一致し、新生児から成人に至るまで変化がないことが判った。

以上、成長の盛んな低出生体重児では筋原線維蛋白質のターンオーバーが成人より活発であり、また、SFD児は子宮内発育遅滞からの回復が生後4週頃に活発さを増すことが判明した。

終りにのぞみ、終始御指導と御校閲を賜った守田哲朗教授に心から深謝します。また川崎医科大学生生化学センター齊藤祐子技術員、本学小児科学教室教室員諸兄姉と三宅正恵技術員の御協力を感謝します。

本論文の要旨は昭和58年10月第5回日本臨床栄養学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) Ballard, F. J. and Tomas, F. M.: 3-Methylhistidine as a measure of skeletal muscle protein breakdown in human subjects: the case for its continued use. Clin. Sci. 65: 209—215, 1983
- 2) Young, V. R., Alexis, S. D., Baliga, B. S., Munro, H. N. and Muecke, W.: Metabolism of administered 3-methylhistidine. J. Biol. Chem. 247: 3592—3600, 1972
- 3) Long, C. L., Haverberg, L. N., Young, V. R., Kinney, J. M., Munro, H. N. and Geiger, J. W.: Metabolism of 3-methylhistidine in man. Metabolism 24: 929—935, 1975
- 4) Tomas, F. M., Ballard, F. J. and Pope, L. M.: Age-dependent changes in the rate of myofibrillar protein degradation in humans as assessed by 3-methylhistidine and creatinine excretion. Clin. Sci. 56: 341—346, 1979
- 5) Ballard, F. J., Tomas, F. M., Pope, L. M., Hendry, P. G., James, B. E. and MacMahon, R. A.: Muscle protein degradation in premature human infants. Clin. Sci. 57: 535—544, 1979
- 6) Pencharz, P. B., Masson, M., Desgranges, F. and Papageorgiou, A.: Total-body protein turnover in human premature neonates: effects of birth weight, intra-uterine nutritional status and diet. Clin. Sci. 61: 207—215, 1981



- 7) Pencharz, P. B., Masson, M., Desgranges, F. and Papageorgiou, A.: The effects of postnatal age on the whole body protein metabolism and skeletal muscle protein breakdown of premature infants. *Pediatr. Res.* 15: 486, 1981
- 8) Seashore, J. H., Huszar, G. and Davis, E. M.: Urinary 3-methylhistidine/creatinine ratio as a clinical tool: correlation between 3-methylhistidine excretion and metabolic and clinical states in healthy and stressed premature infants. *Metabolism* 30: 959—969, 1981
- 9) Burgoyne, J. L., Ballard F. J., Tomas, F. M., Dobozy, A., MacLennan, A. H., Fitzgerald, A. and Dahlenburg, G. W.: Measurements of myofibrillar protein breakdown in newborn human infants. *Clin. Sci.* 63: 421—427, 1982
- 10) Lunyong, V. E. and Friedman, Z.: Myofibrillar protein degradation in premature infants with respiratory distress as assessed by 3-methylhistidine and creatinine excretions. *Am. J. Clin. Nutr.* 36: 485—491, 1982
- 11) Pencharz, P. B., Farri, L. and Papageorgiou, A.: The effects of human milk and low-protein formulae on the rates of total body protein turnover and urinary 3-methylhistidine excretion of preterm infants. *Clin. Sci.* 64: 611—616, 1983
- 12) Dubowitz, L. M. S., Dubowitz, V. and Goldberg, C.: Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J. Pediatr.* 77: 1—10, 1970
- 13) 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
- 14) Hendry, P. G. and MacMahon, R. A.: Balance study method for small premature infants. *Science and Technology* 16: 12—14, 1979
- 15) Graystone, J. E.: Creatinine excretion during growth. In *Human Growth*, ed. by Cheek, D. B. Philadelphia, Lea and Febiger. 1968, pp. 182—197
- 16) McKeran, R. O., Halliday, D., Purkiss, P. and Royston, P.: 3-Methylhistidine excretion as an index of myofibrillar protein catabolism in neuromuscular disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 42: 536—541, 1979
- 17) Nishizawa, N., Noguchi, T., Hareyama, S. and Funabiki, R.: Fractional flux rates of  $N^{\gamma}$ -methylhistidine in skin and gastrointestinal: the contribution of these tissues to urinary excretion of  $N^{\gamma}$ -methylhistidine in the rat. *Br. J. Nutr.* 38: 149—151, 1977
- 18) Nagasawa, T. and Funabiki, R.: Quantitative determination of urinary  $N^{\gamma}$ -methylhistidine. Output as an index of myofibrillar protein degradation. *J. Biochem.* 89: 1155—1161, 1981
- 19) Rennie, M. J. and Millward, D. J.: 3-Methylhistidine excretion and the urinary 3-methylhistidine/creatinine ratio are poor indicators of skeletal muscle protein breakdown. *Clin. Sci.* 65: 217—225, 1983
- 20) Haverberg, L. N., Deckelbaum, L., Bilmazes, C., Munro, H. N. and Young V. R.: Myofibrillar protein turnover and urinary  $N^{\gamma}$ -methylhistidine output. Response to dietary supply of protein and energy. *Biochem. J.* 152: 503—510, 1975
- 21) Lukaski, H. C., Mendez, J., Buskirk, E. R. and Cohn, S. H.: Relationship between endogenous 3-methylhistidine excretion and body composition. *Am. J. Physiol.* 240: E302—E307, 1981
- 22) Feldman, H. and Guignard, J-P.: Plasma creatinine in the first month of life. *Arch. Dis. Child.* 57: 123—126, 1982
- 23) Arant, B. S.: Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J. Pediatr.* 92: 705—712, 1978
- 24) 寺田喜平: 重症心身障害者における膠原蛋白質ならびに筋原線維蛋白質代謝に関する研究. 第2編. 尿中排泄 3-methylhistidine 量を指標にした筋原線維蛋白質代謝について. *日児誌* 87: 1024—1030, 1983
- 25) Millward, D. J., Garlick, P. J., Stewart, R. J. C., Nnanyelugo, D. O. and Waterlow, J. C.: Skeletal-

- muscle growth and protein turnover. *Biochem. J.* 150: 235—243, 1975
- 26) Nagabhushan, V. S. and Narasinga Rao, B. S.: Studies on 3-methylhistidine metabolism in children with protein-energy malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 1322—1327, 1978
- 27) Pencharz, P. B., Steffee, W. P., Cochran, W., Scrimshaw, N. S., Rand, W. M. and Young, V. R.: Protein metabolism in human neonates: nitrogen-balance studies, estimated obligatory losses of nitrogen and whole-body turnover of nitrogen. *Clin. Sci. Mol. Med.* 52: 485—498, 1977
- 28) Pencharz, P. B., Parsons, H., Motil, K. and Duffy, B.: Total body protein turnover and growth in children: Is it a futile cycle? *Medical Hypotheses* 7: 155—160, 1981
- 29) Millward, D. J., Bates, P. C., Brown, J. G., Rosochacki, S. R. and Rennie, M. J.: Protein degradation and the regulation of protein balance in muscle. *Ciba Found. Symp.* 75: 307—329, 1980
- 30) Ward, L. C., Miller, M., Thomas, B. J., Cooksley, W. G. and Shepherd, R.: 3-Methylhistidine excretion in children: relationship with creatinine, body-weight and fat-free mass. *IRCS Med. Sci.* 9: 725, 1981