

氏 名 桂 大輔

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士 (論) 第 474 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項

学 位 授 与 年 月 日 令和 4 年 3 月 1 0 日

学 位 論 文 題 目 Amniotic fluid neutrophil gelatinase-associated
lipocalin and L-type fatty acid-binding protein in
redicting fetal inflammatory response syndrome
(羊水中の NGAL、L-FABP を用いた FIRS の予測因子の検討)

審 査 委 員 主査 教授 久津見 弘

副査 教授 中野 恭幸

副査 教授 伊藤 靖

論 文 内 容 要 旨

※整理番号	478	(ふりがな) 氏 名	かつら だいすけ 桂 大輔
学位論文題目	Amniotic fluid neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid-binding protein in predicting fetal inflammatory response syndrome		
<p>【目的】</p> <p>早産は、新生児の合併症、死亡の最も重要な要因の一つである。子宮内感染は早産の主な原因であり、絨毛膜羊膜炎は母体側の感染、臍帯炎は胎児側の感染を意味しているとされる。絨毛膜羊膜炎だけでなく臍帯炎を認めた場合は胎児炎症反応症候群(FIRS; fetal inflammatory response syndrome)と診断され、脳性麻痺、脳室周囲白質軟化症、頭蓋内出血などの中枢神経障害や慢性肺疾患との関連が報告されている。臍帯炎の予測因子について、臍帯血中 IL-6 の検討はあるが、羊水中の系統的な検討は今まで行われていない。臍帯血中の IL-6 の診断には、臍帯穿刺が必要となるが、非常に侵襲性が高く一般的な手技ではない。一方、羊水検査は一般的かつ侵襲性の低い手技であり、羊水検査で FIRS の診断に至ることが可能となれば臨床的に非常に有用である。</p> <p>尿中 L 型脂肪酸結合蛋白(L-FABP; L-type fatty acid-binding protein;)、好中球ゼラチナーゼ結合性リポカイン(NGAL; neutrophil gelatinase-associated lipocalin)が急性腎障害のバイオマーカーとして有用とされ、L-FABP が組織低灌流、NGAL が炎症と相関していることが報告されている。これらのマーカーは感染、敗血症に伴う腎障害の早期診断として期待されている。羊水はほぼ胎児の尿で構成されており、羊水中の L-FABP、NGAL を測定することで、胎児の炎症を早期発見し、FIRS を早期診断できる可能性がある。本研究では、FIRS の予測因子としての羊水中の NGAL、L-FABP の有用性を検討した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【方法】

2020年8月～12月の期間に妊娠分娩管理を行った単胎妊婦を対象とした。染色体異常、複雑奇形、胎児発育不全は除外した。分娩時に羊水を採取し、NGAL、L-FABP、IL-6を測定した。分娩後臍帯静脈血も採取し、IL-6を測定した。胎盤、臍帯の病理学的検討も行い、臍帯静脈血 IL-6>11pg/ml または、絨毛膜羊膜炎かつ臍帯炎を認める場合にFIRSと診断した。FIRS群と非FIRS群に分類し、羊水中NGAL、L-FABP、IL-6だけでなく、母体白血球、CRP、患者背景(年齢、経産、体外受精、BMI (body mass index)、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、母体発熱)、妊娠・新生児予後(帝王切開率、分娩週数、出生体重、臍帯動脈血 pH、新生児集中治療室入院、新生児一過性多呼吸、新生児呼吸窮迫症候群、呼吸補助、慢性肺疾患、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、脳出血、未熟児網膜症、新生児死亡)についても比較検討を行った。採取方法(経膈分娩時の経膈的、または帝王切開時の経腹的採取)、血液混入、陣痛発来、羊水混濁による検査値への影響も検討した。dataの統計学的解析にFisher's exact probability test と the Mann-Whitney U test を使用した。また、FIRSの診断予測能を母体白血球、CRP、羊水中L-FABP、NGAL、IL-6を組み合わせてROC解析により検討した。

【結果】

計129症例(FIRS群:36例、非FIRS群:93例)を解析した。患者背景においては、FIRS群で非FIRS群よりBMI(22.8kg/m² vs 20.9kg/m², p=0.047)、妊娠糖尿病の割合(22.2% vs 6.5%, p=0.022)が有意に高かった。妊娠・新生児予後においては、両群間で有意差は認めなかった。羊水中NGAL、L-FABP、IL-6において、採取方法(経膈分娩時の経膈的採取、または帝王切開時の経腹的採取)、血液混入、陣痛発来、羊水混濁の影響を解析したところ、NGALでは採取方法(p=0.002)、L-FABPでは羊水混濁(p<0.001)が有意に影響を及ぼす結果であった。そのため、NGALは採取方法毎でも解析を行い、L-FABPでは羊水混濁症例は検討から除外した。

単変量解析にて、FIRS群で非FIRS群より母体白血球(9600/ μ L vs 7950/ μ L, P=0.008)、羊水中NGAL(581.5ng/mL vs 244.5ng/mL, p=0.001;経膈分娩, 1180ng/mL vs 529.0ng/mL, p<0.001;帝王切開, 156.0ng/mL vs 123.5ng/mL, p=0.006)、IL-6(22022pg/mL vs 2282pg/mL, p<0.001)は有意に高かったが、母体CRP、羊水中L-FABPに関しては両群間に有意差は認めなかった。FIRS診断におけるROC解析の結果、AUC値、cut off値、感度、特異度、オッズ比は、母体白血球では0.654、9600/ μ L、48.5%、77.1%、7.705、羊水中NGALでは経膈的採取で0.761、1150ng/mL、57.9%、95.7%、30.60、経腹的採取で0.726、120ng/mL、94.1%、47.7%、14.54、羊水中IL-6では0.766、6944pg/mL、74.2%、71.1%、7.705であった。それらのCut off値を用いて多変量解析を行ったところ、FIRS群で非FIRS群より母体白血球(p=0.013)、羊水中NGAL(p<0.001)、IL-6(p<0.001)ともに有意に高かった。ROC解析ではAUC値は0.869であった。

羊水中 L-FABP と新生児合併症を比較検討したところ、単変量解析において、L-FABP は新生児一過性多呼吸 (3.18ng/mL vs 1.95ng/mL, $p=0.018$) と呼吸補助を認めた群 (4.57ng/mL vs 1.94ng/mL, $p<0.001$) において、各々を認めない群より有意に高かった。新生児集中治療室入院 (2.05ng/mL vs 1.98ng/mL, $p=0.07$)、新生児黄疸 (2.69ng/mL vs 1.97ng/mL, $p=0.09$)、新生児呼吸窮迫症候群 (5.19ng/mL vs 1.97ng/mL, $p=0.066$) においても高い傾向を認めた。多変量解析では、呼吸補助群で羊水中 L-FABP ($p<0.001$) が有意に高かった。

【考察】

母体白血球、羊水中 NGAL、IL-6 は FIRS の予測因子として有用となることが明らかになったが、羊水中 L-FABP は FIRS の予測因子にはならなかった。重症感染症で組織の低灌流をしばしば認めるため、新生児合併症との関連が報告されている FIRS では、胎児組織の低灌流をきたし、L-FABP が増加することを予測したが、L-FABP の有意な増加を認めなかった。しかし、我々の研究では FIRS 群と非 FIRS 群の間で妊娠・新生児予後に有意差を認めなかった。そのため、我々の研究の FIRS 群は軽症の部類に分類され、胎児の状態悪化、組織の低灌流まで認めていなかったため、L-FABP が増加していなかったと推測された。羊水中 L-FABP と新生児合併症の比較検討において、羊水中 L-FABP が生後の新生児呼吸補助の有用な予測因子とされたことから、胎児組織の低灌流をきたすほどの重症 FIRS 症例においては、羊水中 L-FABP は増加する可能性が示唆された。

羊水中 NGAL は経腹的よりも経腔的採取で有意に高かった。帝王切開時に清潔操作での経腹的採取と比較して、経腔的採取の場合は、子宮頸管、腔からの炎症細胞が混入するため、その影響が考えられた。羊水中 L-FABP は羊水混濁症例で有意に高かった。9例あり、常位胎盤早期剥離の1例を除き、他の8例は臍帯動脈血 pH、新生児予後ともに良好であり、低灌流を示唆する所見は認めなかった。元々羊水混濁の原因は明らかではなく、多因子が関連している可能性があり、L-FABP の上昇の原因についても不明であり、今後の研究課題である。

FIRS 群で BMI、妊娠糖尿病が有意に多かったが、BMI、妊娠糖尿病は子宮内感染との関連が過去に報告されているため、矛盾のない結果であった。

【結論】

本研究では母体白血球、羊水中 NGAL、IL-6 が FIRS の予測因子として有用であること、羊水中 L-FABP は生後の新生児呼吸補助の予測因子として有用であることを明らかにした。羊水中 L-FABP は胎児の状態を反映している可能性があり、胎児の短期および長期予後を予測する有用なマーカーの開発につながる可能性がある。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	478	氏名	桂 大輔
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、羊水中の L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) と好中球ゼラチナーゼ結合性リリポカリン (NGAL) が、新生児有害事象に関連すると報告されている胎児炎症反応症候群 (FIRS) の予測因子として有用であるかを明らかにする目的で、単胎妊婦の分娩時の羊水を採取し、FIRS 群と非 FIRS 群における母体 WBC、羊水中の IL-6、L-FABP、NGAL の比較及び、新生児の臨床転帰との関連について検討し、以下の点を明らかにした。</p> <p>1) WBC と羊水 IL-6、NGAL は FIRS の有用な予測因子であるが、新生児の臨床転帰に有用な予測因子ではなかった。</p> <p>2) 羊水 L-FABP は新生児の呼吸管理の有用な予測因子である。</p> <p>分娩前に臨床的に FIRS と診断されるような対象者が含まれていないことによる限界はあるが、今後重症 FIRS 症例などのデータを加えて検討することで、妊娠経過中の羊水検査で</p> <ul style="list-style-type: none">・重症 FIRS の予測・児の臨床起点の予測・子宮内胎児の状態の客観的評価 <p>の可能性が示唆される知見を与えたものであり、また、最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数: 502字)</p> <p style="text-align: right;">(令和 4年 1月 27日)</p>			