



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1955号
学位記番号	第1385号
氏名	中村 泰久
授与年月日	令和5年3月24日
学位論文の題名	<p>Influence of Intrauterine Inflammation, Delivery, and Postnatal Feeding on the Temporal Changes of Serum Alpha 1 Acid Glycoprotein Levels in Extremely-Low-Birth-Weight Infants (子宮内炎症、分娩、栄養が超低出生体重児の血清 <math>\alpha</math>1AG 値の経時変化に与える影響)</p> <p>Nutrients. 2022 Dec 4;14(23):5162</p>
論文審査担当者	<p>主査： 杉浦 真弓 副査： 長谷川 忠男, 山崎 小百合</p>

## 論文内容の要旨

【背景】 新生児感染症はいまだに超低出生体重児の主要な死亡原因である。新生児感染症に対する多くのバイオマーカーが研究されている。Alpha 1 acid glycoprotein ( $\alpha$ 1AG)は炎症マーカーの一つであり、本邦では $\alpha$ 1AGを用いてAPRスコアという新生児感染症のスコアリングツールが使用されている。一部の新生児感染症の症例では臨床症状が出現する前に $\alpha$ 1AGが上昇することが報告され、腸管などの細菌叢の乱れとの関連が示唆されている。子宮内の炎症暴露や生後の微生物への感作、全身への感染に関連した $\alpha$ 1AGの経時的変化を詳細に解明することは早期の新生児感染症のバイオマーカーとしての価値や細菌感染に対する生体応答が明らかになると思われる。しかし早産児における $\alpha$ 1AG産生を調節する因子は十分に特定されていない。また、 $\alpha$ 1AGは生後上昇することが報告されており、日齢との相互作用を十分考慮する必要があると考えられる。我々は出生前の炎症、分娩、生後の栄養が $\alpha$ 1AGの経時的変化に及ぼす影響を明らかにするために単施設後方視的観察研究を行った。

【方法】 2011年5月から2017年8月に名古屋市立大学医学部附属西部医療センターNICUに入院した75例の超低出生体重児を対象に解析を行った。診療録から母体情報(妊娠高血圧症候群、前期破水、ステロイド投与、抗菌薬投与、絨毛膜羊膜炎、臍帯炎の有無)、出生情報(在胎週数、分娩様式、出生体重およびzスコア、アプガースコア)、生後臨床情報( $\alpha$ 1AGを含む血液検査データ、血液培養、抗菌薬投与、経腸栄養、プロバイオティクス、腸管穿孔、脳室内出血、外科治療を要した動脈管閉存症の有無)を得た。 $\alpha$ 1AGは日齢0から5まで毎日測定するが、児の状態が安定していれば医師の裁量で測定を省略した。 $\alpha$ 1AGを従属変数とし、各臨床変数との関係を個体内反復を加味した一般化推定方程式を用いて検討した。日齢との交互作用について検討を行い、有意差が認められた変数に対して、生後早期(0.3日)および後期(3.9日)における $\alpha$ 1AGとの関係を解析した。

【結果】 絨毛膜羊膜炎(18.817、8.5~29.133、 $<0.001$ 、回帰係数、95%信頼区間、p値)、臍帯炎(10.841、0.22~21.463、0.045)、経膣分娩(13.046、1.643~24.449、0.025)、経腸栄養(14.471、2.096~26.846、0.022)、プロバイオティクス(21.794、6.724~36.863、0.005)は早期 $\alpha$ 1AG上昇と関連していた。妊娠高血圧症候群(17.324、9.958~21.249、0.001)、在胎週数(2.416、0.965~3.868、0.001)は後期 $\alpha$ 1AG上昇と関連していた。前期破水(-16.85、-25.122~-8.578、0.001)、臍帯炎(-10.067、-18.639~-1.494、0.021)、出生体重zスコア(-6.119、-8.736~-3.502、0.001)、経腸栄養(-7.721、-15.276~-0.167、0.045)は後期 $\alpha$ 1AG低下と関連していた。

【考察】 超低出生体重児の生後の $\alpha$ 1AGの変化は日齢、成長、分娩、炎症、経腸栄養と関連していた。絨毛膜羊膜炎や臍帯炎、経膣分娩、経腸栄養やプロバイオティクスが生後早期の $\alpha$ 1AGを上昇させ、前期破水や臍帯炎は生後後期の $\alpha$ 1AGを低下させた。胎児が子宮内で炎症にさらされ、生後速やかに外来微生物に感作されることで $\alpha$ 1AGが上昇し、その後産生が抑制される可能性が考えられた。また、妊娠高血圧症候群、出生体重の低zスコア、在胎週数が高いことが後期 $\alpha$ 1AG上昇と関連していた。妊娠高血圧症候群とzスコア、在胎週数には互いに相関関係があるため、どの因子が後期 $\alpha$ 1AGを上昇させるのか特定できなかつた。よって子宮内発育不全のような遷延した胎盤機能不全が炎症を介さないメカニズムで $\alpha$ 1AGを産生するのか、さらなる検討が必要と思われる。

## 論文審査の結果の要旨

【背景】 新生児感染症はいまだに超低出生体重児の主要な死亡原因である。新生児感染症に対する多くのバイオマーカーが研究されている。Alpha 1 acid glycoprotein ( $\alpha$ 1AG)は炎症マーカーの一つであり、本邦では $\alpha$ 1AGを用いてAPRスコアという新生児感染症のスコアリングツールが使用されている。一部の新生児感染症の症例では臨床症状が出現する前に $\alpha$ 1AGが上昇することが報告され、腸管などの細菌叢の乱れとの関連が示唆されている。子宮内の炎症暴露や生後の微生物への感作、全身への感染に関連した $\alpha$ 1AGの経時的変化を詳細に解明することは早期の新生児感染症のバイオマーカーとしての価値や細菌感染に対する生体応答が明らかになると思われる。しかし早産児における $\alpha$ 1AG産生を調節する因子は十分に特定されていない。また、 $\alpha$ 1AGは生後上昇することが報告されており、日齢との相互作用を十分考慮する必要があると考えられる。我々は出生前の炎症、分娩、生後の栄養が $\alpha$ 1AGの経時的変化に及ぼす影響を明らかにするために単施設後方視的観察研究を行った。

【方法】 2011年5月から2017年8月に名古屋市立大学医学部附属西部医療センターNICUに入院した75例の超低出生体重児を対象に解析を行った。診療録から母体情報(妊娠高血圧症候群、前期破水、ステロイド投与、抗菌薬投与、絨毛膜羊膜炎、臍帯炎の有無)、出生情報(在胎週数、分娩様式、出生体重およびzスコア、アプガースコア)、生後臨床情報( $\alpha$ 1AGを含む血液検査データ、血液培養、抗菌薬投与、経腸栄養、プロバイオティクス、腸管穿孔、脳室内出血、外科治療を要した動脈管開存症の有無)を得た。 $\alpha$ 1AGは日齢0から5まで毎日測定するが、児の状態が安定していれば医師の裁量で測定を省略した。 $\alpha$ 1AGを従属変数とし、各臨床変数との関係を固体内反復を加味した一般化推定方程式を用いて検討した。日齢との交互作用について検討を行い、有意差が認められた変数に対して、生後早期(0.3日)および後期(3.9日)における $\alpha$ 1AGとの関係を解析した。【結果】 絨毛膜羊膜炎(18.817、8.5~29.133、 $< 0.001$ 、回帰係数、95%信頼区間、p値)、臍帯炎(10.841、0.22~21.463、0.045)、経膈分娩(13.046、1.643~24.449、0.025)、経腸栄養(14.471、2.096~26.846、0.022)、プロバイオティクス(21.794、6.724~36.863、0.005)は早期 $\alpha$ 1AG上昇と関連していた。妊娠高血圧症候群(17.324、9.958~21.249、0.001)、在胎週数(2.416、0.965~3.868、0.001)は後期 $\alpha$ 1AG上昇と関連していた。前期破水(-16.85、-25.122~-8.578、0.001)、臍帯炎(-10.067、-18.639~-1.494、0.021)、出生体重zスコア(-6.119、-8.736~-3.502、0.001)、経腸栄養(-7.721、-15.276~-0.167、0.045)は後期 $\alpha$ 1AG低下と関連していた。【考察】 超低出生体重児の生後の $\alpha$ 1AGの変化は日齢、成長、分娩、炎症、経腸栄養と関連していた。絨毛膜羊膜炎や臍帯炎、経膈分娩、経腸栄養やプロバイオティクスが生後早期の $\alpha$ 1AGを上昇させ、前期破水や臍帯炎は生後後期の $\alpha$ 1AGを低下させた。胎児が子宮内で炎症にさらされ、生後速やかに外来微生物に感作されることで $\alpha$ 1AGが上昇し、その後産生が抑制される可能性が考えられた。また、妊娠高血圧症候群、出生体重の低zスコア、在胎週数が大きいことが後期 $\alpha$ 1AG上昇と関連していた。妊娠高血圧症候群とzスコア、在胎週数には互いに相関関係があるため、どの因子が後期 $\alpha$ 1AGを上昇させるのか特定できなかった。よって子宮内発育不全のような遷延した胎盤機能不全が炎症を介さないメカニズムで $\alpha$ 1AGを産生するのか、さらなる検討が必要と思われる。

【審査の内容】 約20分間のプレゼンテーションの後に、第一副査の長谷川教授から $\alpha$ 1AGの本来の機能や成人でのバイオマーカーとしての役割、使用されたプロバイオティクスの内容について等計7項目の質問をした。第二副査の山崎教授からは2例の敗血症患児の詳細な臨床データについて、本研究でみられた現象は正常産でも起こりうるのか、母体因子と $\alpha$ 1AGとの関連について等計22項目の質問がなされた。最後に主査の杉浦教授からAPRスコアの有用性について、 $\alpha$ 1AGやサイトカインの

胎盤移行性について、今後の臨床応用について等計 12 項目の質問がなされた。いずれに対しても概ね満足いく回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解していると判断した。本研究は超低出生体重児における子宮内炎症や分娩、生後の栄養が  $\alpha$  1AG に与える影響について解析、解明した論文であり医学的意義をもつ。以上をもって本論文の著者には、博士（医学）の称号を与えるに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 杉浦 真弓

副査 長谷川 忠男、山崎 小百合