

論文の内容の要旨

論文題目 新生児低酸素性虚血性脳症の重症度診断のための臨床研究：sLOX-1 値の有用性について

氏名 大島 拓也

周産期の新生児死亡や新生児の脳障害の主要な原因は、出生時仮死に引き続いて起こる新生児低酸素性虚血性脳症（nHIE：neonatal hypoxic ischemic encephalopathy）であり、世界中で毎年 1000 出生あたり 1.5 から 2.96 人程度発生している。nHIE は、新生児仮死に引き続き生じる急性の呼吸循環障害による脳障害である。低酸素及び虚血によって脳障害が生じ、多くは可逆性に回復するが、高度に障害が及ぶと不可逆的な転機を来し、脳性麻痺、てんかん、精神運動発達障害などに発展する重篤な疾患である。

nHIE の臨床は、まず患児は出生後早期に Sarnat 分類による重症度の評価がなされ、軽症（mild）、中等症（moderate）、重症（severe）の何れかに診断され、治療方針が決定される。Sarnat 分類は客観的に数値化された評価項目がほとんどなく、正確に児の状態を評価するためには経験を要する項目が多くを占める。Sarnat 分類による重症度判定には、新生児医療に熟練した医師の診察が必要であり、新生児科医でも重症度の判断に迷うことも少なくない。

nHIE の治療の基本は低体温療法である。これは、低体温による免疫系や循環動態の変化が新生児にとっては高い侵襲となることを考慮し、中等症または重症の症例を対象として、生後 6 時間以内に開始し、深部体温を 33.5℃程度に下げ、72 時間治療期間を経てゆっくりと復温する。

nHIE の低体温療法は、1990 年代から行われ、様々なプロトコルや体温調節機器の改良を重

ね、現在では全国に普及した標準的な治療法となっている。

nHIE の低体温療法の効果は、死亡率の低下や重篤な後遺症の発生率の低下など一定の有効性が報告されている。一方、低体温療法を行った症例の死亡または生後 18 ヶ月時点での重度の発達障害の頻度が 31~48%に上るとの報告もある。幹細胞輸血やエリスロポエチン投与などを低体温療法と組み合わせた治療法も試みられたが、その効果は評価が定まっていない。低体温療法は、その有効性は限定的であるが、現在唯一の治療法である。

もう 1 つの課題は、低体温療法は生後 6 時間以内に開始する必要があるということである。新生児搬送（出生した施設で低体温療法が施行できない場合）、入院後の検査や点滴確保などの治療および準備、ご家族への低体温療法の説明と同意などに時間を要するため、生後 6 時間以内に迅速に nHIE の診断や重症度を判定し低体温療法を開始することが困難なことが少なくない。そこで、低体温療法の選択に利用できる診断マーカーの開発が求められている。

これまでの nHIE モデル動物を用いた先行研究から、低体温治療により低下する分子として Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) が報告されている。LOX-1 を介した細胞内シグナル伝達が行われ、プロテアーゼの作用により LOX-1 の細胞外の部分が切り離され、血液中に soluble form of LOX-1 (遊離 LOX-1 : sLOX-1) として遊離される。

ヒト臨床の後方視的研究では、出生 6 時間以内の血漿 sLOX-1 値が nHIE の重症度診断と短期予後予測に有用である可能性が示されている。

本研究では、前方視的多施設共同研究により出生直後の血漿 sLOX-1 値が nHIE の重症度診断

に臨床応用が可能な因子であるかどうかを明らかにする。

前述の通り、nHIE の重症度診断は評価者の主観的な判断に依存している領域が多く、その判断は低体温療法の適否に関わってくる。本研究の成果は、この重要な判断に臨床現場で使用可能な数値化された指標を提供することにある。出生直後の血漿 sLOX-1 値の臨床応用は、未来の周産期医療の姿を変える可能性が高く、期待される。

研究の対象は、新生児低酸素性虚血性脳症と診断された症例および低酸素性虚血性脳症はないが研究協力施設で出生または入院となった症例である。検体は臍帯血、あるいは対象児の血液で、全国 23 の各研究協力施設の通常診療の際に採取した。採取された検体は、直ちに凍結血漿として保存し、匿名化作業ののち記号と保存検体を国立精神・神経医療研究センター疾病研究第二部へ移動し、sLOX-1 測定後、生物統計学的解析を行った。加えて、通常経過観察の診療記録による予後評価を行った。本臨床研究のうち、今回は退院時までの臨床情報について解析を行い、血漿 sLOX-1 値が nHIE の重症度診断に有用であるかについて検証を行った。健常新生児の臍帯動脈血由来、および健常新生児と nHIE の症例の出生時の血管血由来の血漿 sLOX-1 値をサンドイッチ ELISA 法により測定した。

研究参加登録者 193 例中 2 例を除外し、研究参加対象者は 191 例であった。内訳は、UCB 群が 50 例、CTL 群が 38 例、HIE が 103 例であった。血漿 sLOX-1 値の測定結果は、UCB 群は中央値 497pg/ml (IQR : 337-693)、CTL 群は中央値 613pg/ml (IQR : 474-925)、Mild 群は中央値 1030pg/ml (IQR : 658-1547)、Moderate 群は中央値 1026pg/ml (IQR : 710-2051)、Severe

群は中央値 1444pg/ml (IQR : 766-3927) であった。sLOX-1 値の実数を自然対数に変換して、外れ値の影響が少ない分布で統計学的解析を行なった。

UCB 群と CTL 群の群間比較では、 $P=0.054$ (対比推定値 : 0.35、95%信頼区間 : -0.01-0.70) であり、統計学的な有意差はみられなかった。この結果から、健常新生児の臍帯動脈血と児血の血漿 sLOX-1 値には有意差がないことが分かった。UCB 群と HIE 群 (対比推定値 : 1.02、95%信頼区間 : 0.72-1.32)、CTL 群と HIE 群 (対比推定値 : 0.67、95%信頼区間 : 0.35-1.00) の群間比較では、 $P<0.001$ であり有意差がみられた。この結果から、健常新生児と比較して nHIE の症例では有意に血漿 sLOX-1 値が高いことが分かった。UCB+Mild 群と Moderate+Severe 群 (対比推定値 : 0.74、95%信頼区間 : 0.43-1.04)、および CTL+Mild 群 と Moderate+Severe 群 (対比推定値 : 0.56、95%信頼区間 : 0.25-0.88) の群間比較では、 $P<0.001$ であり有意差があった。Mild 群対 Moderate+Severe 群の群間比較 (対比推定値 : 0.34、95%信頼区間 : -0.03-0.71) では、 $P=0.075$ であり明らかな有意差がなかった。トレンド検定においても、対照群を UCB 群 (対比推定値 : 4.22、95%信頼区間 : 2.68-5.75)、あるいは CTL 群 (対比推定値 : 3.17、95%信頼区間 : 1.59-4.76) においても、HIE の重症度に比例して血漿 sLOX-1 値も有意に上昇することが分かった ($P < .001$)。

これらの解析結果から、nHIE の重症度判定に血漿 sLOX-1 値が有用であると考えられた。以上の結果から、血漿 sLOX-1 値が nHIE の重症度診断のバイオマーカーとして有用であり、Sarnat 分類を支持する検査になる可能性があることが分かった。