

【2】

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | 市川純子 <small>いち かわ じゅん こ</small> |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 甲第662号 |
| 学位授与の日付 | 平成28年3月9日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項 (小児科学) |
| 学位論文題目 | An investigation of the safety of a lipid emulsion in very-low-birth-weight infants based on cytokine levels (極低出生体重児のサイトカイン血中濃度に基づく脂肪乳剤投与の安全性に関する検討) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 深澤 一雄 (副査) 教授 石井 芳樹 教授 土岡 丘 |

論文内容の要旨

【背景】

極低出生体重児の予後は、新生児医療の進歩に伴い急速に改善している。一方、それらの児の精神運動発達が大きな社会問題となりつつある。原因は多岐にわたるが、出生後の栄養の欠乏、とりわけ脳神経発達に不可欠な脂肪酸の欠乏も重要な要素と考えられている。極低出生体重児では、経腸栄養が進みづらく、脂肪酸欠乏を防ぐためには脂肪製剤を経静脈的に投与する必要がある。本邦で主に使用されている脂肪製剤は大豆由来の ω -6系の多価不飽和脂肪酸であり、免疫系への関与で炎症を誘発することが指摘されている。従って、極低出生体重児への脂肪製剤の投与は、呼吸状態や感染の悪化から、生命予後を悪化させるという危惧から敬遠されているのが実情である。

【目的】

極低出生体重児を対象に、脂肪製剤の投与前後で、IL-6 (interleukin-6)、IL-8 (interleukin-8)、MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1)、TNF- α (tumor necrosis factor- α)、T-Bil (total bilirubin)、D-Bil (direct bilirubin)、CRP、インスリンの測定を行い、呼吸状態や感染症の悪化の有無、黄疸の悪化などの臨床所見を比較することで、脂肪製剤が感染症や炎症の悪化を招いているかどうかを検討する。

【対象と方法】

本研究は、獨協医科大学倫理委員会の承認を得て行った。2013年10月～2014年10月の間、獨協医科

大学病院で出生した在胎週数32週未満、極低出生体重児（出生体重1500g未満）を対象とした前向きコホートである。保護者へは説明文に従い十分な説明を行った後、自由意思による参加の同意を得ることとした。また、経静脈的栄養で脂肪製剤を投与する群(Study group)と、投与しない群(Control group)に患者をランダムに分けた。先天異常や大奇形を有している児、全身状態が不良で経静脈栄養を施行できない児、その他担当医が不適切と判断した児は除外した。脂肪製剤の投与方法は、日齢1に精製大豆油0.5g/kg/日で開始し、以後1g/kg/日、1.5g/kg/日と連日増量し、上限を1.5g/kg/日とした。また、脂肪製剤はシリンジとルート双方を遮光した状態で投与した。脂肪製剤を投与する前の日齢1と投与後の日齢8で血液検査を行い、IL-6、IL-8、MCP-1、TNF- α 、T-Bil、D-Bil、CRP、インスリンを測定した。さらに、調査期間内にレスピレーター使用の有無、サーファクタント投与の有無、日齢1、日齢8、日齢10で使用した吸入酸素濃度（FiO₂：fraction of inspiratory oxygen）の平均値、感染症の悪化での抗菌薬投与の有無、黄疸の治療で光線療法を行った期間などを2群間で比較検討した。ただし、臨床的に呼吸状態や全身状態の悪化などを認めた児においては、主治医の判断で本試験を中断することとした。

統計処理は各々の数値変数について、検出限界以下を0として扱い、正規分布を仮定しないWilcoxonの順位和検定を用いた。カテゴリカル変数については、Fisherの正確検定を用いた。

【結 果】

合計32人の極低出生体重児が調査に参加した。Study groupは17人、Control groupは15人であった。両群間共に脂肪製剤投与前後の日齢1、8においてIL-6、IL-8、MCP-1、TNF- α 、T-Bil、D-Bil、CRP、インスリンに有意差は認めなかった。また、レスピレーターの使用、サーファクタントの使用、酸素使用量、感染症の悪化、光線療法を行った期間においても両群間で有意差は認めなかった。

【考 察】

出生後早期の極低出生体重児に対する経静脈的脂肪製剤投与に伴うサイトカインの変動を論じた報告はなく、本報が世界で初めてとなる。本検討では極低出生体重児を対象に、経静脈的な脂肪製剤投与群と非投与群に分け、炎症性サイトカインであるIL-6、IL-8、TNF- α 、MCP-1に加えT-Bil、D-Bil、CRP、インスリンを脂肪製剤の投与前後で測定した。さらに、臨床的变化として、呼吸障害の評価でレスピレーターの使用の有無、サーファクタントの使用の有無、酸素使用量、感染症の悪化で抗菌薬を必要としたか、さらには光線療法を行った期間を両群間で比較した。現在までに脂肪製剤投与と呼吸状態について、経静脈的に脂肪製剤を投与したほうが日齢8での酸素使用量が増加したという報告や、脂肪製剤を投与したことで呼吸の悪化や肺出血が増加したという報告がある。さらに脂肪製剤の投与で、インスリン抵抗性の増加や胆汁うっ滞性の肝機能障害をもたらしたという報告もある。一方、極低出生体重児に出生後早期から積極的に栄養を投与することは、学童期の成長発育や頭囲径の増大に有意差をもたらすという報告もある。極低出生体重児は、生後早期に経腸栄養が進みにくく、限られた総水分量でより効率的に栄養を摂取する必要があることから、経静脈的な脂肪製剤の投与は必要であると言える。今回、極低出生体重児に対し、出生後早期に経静脈的に脂肪製剤を投与したが、炎症性サイトカインの増加を介した呼吸状態や感染症、黄疸の悪化などは招かなかった。

一方で今回設定した脂肪製剤の量では、両群間において満期における頭囲や体重の増加に有意差を生じなかったことから、今後脂肪製剤の投与量を増やす必要があると考えられた。また、魚油に含まれる ω -3系多価不飽和脂肪酸のエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸は酸化されにくいとされており、欧米では、低出生体重児への投与が安全であり、かつ成長発育や神経発達を良い方向へ促すという報告も散見されている。今後脂肪製剤の投与方法の工夫、魚由来の脂肪製剤の導入も課題である。

【結 論】

本検討では、出生後早期の極低出生体重児に対する脂肪製剤投与による炎症性サイトカインの有意な増加や、呼吸障害、感染症、黄疸の悪化は認めなかったことから、脂肪製剤投与の安全性が明らかになった。今後、極低出生児に対して出生後早期からより積極的に脂肪製剤を投与することができ、子宮外発育不全の予防、ひいては児の神経発達予後の改善につながることを期待できる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

極低出生体重児の予後は、新生児医療の進歩に伴い急速に改善している。一方、それらの児の精神運動発達が大きな問題となっている。原因の一つに出生後の栄養の欠乏、とりわけ脳神経発達に不可欠な脂肪酸欠乏も重要な要素である。極低出生体重児に対し、early aggressive nutritionの概念が普及する中、本邦で主に使用されている経静脈的脂肪製剤は大豆由来の ω -6系多価不飽和脂肪酸であることから、免疫系へ関与し炎症を誘発することが指摘されている。従って極低出生体重児への脂肪製剤の投与は敬遠されている。申請論文では、極低出生体重児32人を対象に、経静脈的に脂肪製剤を投与する群 (Study group) 17人と、投与しない群 (Control group) 15人に患者をランダムに分け、脂肪製剤投与前 (日齢1) と投与後 (日齢8) で、IL-6 (interleukin-6)、IL-8 (interleukin-8)、MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1)、TNF- α (tumor necrosis factor- α)、T-Bil (total bilirubin)、D-Bil (direct bilirubin)、CRP、インスリンの測定と、人工呼吸器の使用、サーファクタントの使用、酸素使用量、感染症の悪化、光線療法を行った期間などの臨床所見を比較し、脂肪製剤が感染症や炎症の悪化を招いているかを検討している。結果、両群間共に脂肪製剤投与前後で、生化学データや臨床症状に有意差を認めなかったことを明らかにしている。これらの結果から、経静脈的脂肪製剤の安全性を明らかにし、今後極低出生児に対して出生後早期から積極的に脂肪製剤を使用することで、子宮外発育不全の予防、児の神経発達予後の改善に繋がることを期待できると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、極低出生体重児に対する脂肪製剤の投与方法を、静脈経腸栄養ガイドライン第3版に準じて行っており、血液検体は、採取後すみやかに遠心分離 (13,000g、10分間、4℃) し、2時間以内に-80℃で凍結保存している。その後、生化学データの測定と臨床所見を比較している。適切な対照群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

出生後早期の極低出生体重児に対する経静脈的脂肪製剤投与に伴うサイトカインの変動を論じた報告はなく、本報が世界で初めてとなる。この点において、本研究は新規性・独立性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、極低出生体重児を適切な対照群の設定の下、確立された血液検体処理を行い、さらに臨床データも比較し、統計解析を用いている。そこから導き出された結論として、脂肪製剤が炎症性サイトカインや、呼吸障害、感染症、黄疸の悪化を招かなかつたとしており、これは妥当な結論であると評価できる。

【当該分野における位置付け】

極低出生体重児への脂肪製剤の投与は、呼吸状態や感染の悪化により、生命予後を悪化させるという危惧から敬遠されている。一方で極低出生体重児の幼児期以降の神経学的予後の改善の観点から、出生後早期から行うearly aggressive nutritionの重要性が高まっている。申請論文では、脂肪製剤の投与で、生化学データや臨床症状に悪影響を及ぼさなかつたことを示しており、今後、極低出生体重児に出生後早期から積極的に脂肪製剤を投与することで、子宮外発育不全の予防や児の神経発達予後の改善に繋がる事が期待できることから、大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、新生児学や栄養学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な治験を得ている。その研究成果は、当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は、独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Pediatrics International

58 : 556-61, 2016