



Title	Prediction scores based on neonatal inflammatory markers for chorioamnionitis and funisitis in extremely low gestational age neonates
Author(s)	吉松, 秀隆
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/95961">https://hdl.handle.net/11094/95961</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏名 Name	吉松 秀隆
論文題名 Title	Prediction scores based on neonatal inflammatory markers for chorioamnionitis and funisitis in extremely low gestational age neonates (超早産児における新生児炎症マーカーを用いた絨毛膜羊膜炎、臍帯炎の予測スコア)
論文内容の要旨	
<p>【目的】</p> <p>早産の原因として子宮内感染症は重要な病態と考えられている。子宮内感染症の診断のゴールドスタンダードは胎盤、臍帯の病理組織学的検査であり、絨毛膜羊膜炎と臍帯炎の所見を確認することが推奨されている。在胎28週未満の超早産例では、高率に組織学的絨毛膜羊膜炎が存在し、その場合、胎児や出生後の早産児に様々な合併症を引き起こす。しかし病理診断には時間を要するため、合併症に対する早期進行予防や治療介入が難しい。そのためこれまで早産児では、病理診断の代わりに出生早期の血液炎症マーカーを用いた絨毛膜羊膜炎と臍帯炎の予測の研究がなされてきたが、複数のマーカーを用いた検討は少ない。そこで今回炎症マーカー(血中プロカルシトニン(PCT)値、高感度C反応性蛋白(hs-CRP)値、白血球数、好中球数)と絨毛膜羊膜炎・臍帯炎の関連性について、発生頻度および重症度の高い超早産児を対象として検討した。さらに得られた関連性を元に、炎症マーカーによる絨毛膜羊膜炎・臍帯炎の診断スコアが作成可能か検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>対象を2012年1月から2020年5月に熊本大学病院NICUに入院した在胎28週未満の超早産児とした。</p> <p>まず対象を胎盤のRedline病理分類所見にもとづいて 1)胎盤炎症に基づくMaternal inflammation response (MIR)1以下と2以上、2) 臍帯炎症に基づくFetal inflammation response (FIR)1以下と2以上、のそれぞれ2群に分け、その臨床背景を検討した。</p> <p>次に生後72時間以内の臍帯血及び新生児血中の各炎症マーカー値を散布図にプロットした。経時的変化について中央値及び95%タイル曲線を作成し、各測定値の比較に適した時間を設定した。</p> <p>最後に入院時及び設定時間において、各炎症マーカーの中央値をMIR2以上とMIR1以下の2群間で、またFIR2以上とFIR1以下の2群間でそれぞれ比較した。ROC曲線を用いてMIR2以上、FIR2以上のカットオフ値を算出した。得られたカットオフ値を用いて多変量解析を行い、MIR2以上、FIR2以上の予測スコアを作成した。</p> <p>【結果】</p> <p>対象は103症例で生後72時間以内に得られたサンプル数は延べ310検体であった。</p> <p>MIR及びFIRの重症度による新生児臨床背景の比較では、在胎週数や出生体重に有意差はなかった。母体臨床背景では、MIR2以上及びFIR2以上が各1以下に比較して、子宮内感染や絨毛膜羊膜炎に関連する各項目において有意に頻度が高かった。合併症に関しては、MIR2以上、FIR2以上の群で臨床的早発型敗血症の割合が有意に高かった。MIR2以上の群では慢性肺疾患、未熟児網膜症の割合も有意に高かった。</p> <p>生後72時間以内の臍帯血及び新生児血中の各炎症マーカー値の経時的変化ではいずれのマーカーも上に凸の曲線とその頂値を含んでいたため、比較時期を出生時と生後12～36時間に設定した。</p> <p>MIR各群での各炎症マーカーの値について、生後2時間以内、生後12～36時間で比較した結果、いずれの時間帯においても、各炎症マーカー値は、MIR2以上がMIR1以下に比べて有意に高かった。FIR各群でも同様に、いずれの時間帯においても、各炎症マーカー値は、FIR2以上がFIR1以下に比べて有意に高かった。</p> <p>ROC曲線を用いた解析ではMIR2以上の予測に適している炎症マーカーは入院時では臍帯血PCT、生後12～36時間では白血球数、FIR2以上の予測には入院時ではPCT、生後12～36時間では好中球数が優れていた。</p> <p>得られたカットオフ値を用いて多変量解析を行ったところMIR2以上は、入院時のPCT値、生後12～36時間のhs-CRP値、白血球数の組み合わせスコアにより96.4%の感度で、FIR2以上は、入院時及び生後12～36時間のPCT値、白血球数の組み合わせスコアにより96.3%の感度で予測できた。</p> <p>【総括】</p> <p>超早産児における絨毛膜羊膜炎・臍帯炎は、生後36時間以内のPCT値、hs-CRP値、白血球数の各カットオフ値に基づいた組み合わせスコアにより予測が可能であった。今後前向きコホートによる検証が必要である。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 吉松 秀隆			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	木村 正
	副 査	大阪大学教授	遠藤 誠之
	副 査	大阪大学教授	奥山 宏臣

## 論文審査の結果の要旨

申請者は超早産児の予後不良因子である胎児炎症反応症候群の早期評価法の確立を目指し、その原因である中等症以上の絨毛膜羊膜炎及び臍帯炎の有無について、生後可及的速やかに診断できるスコアの作成を最初の目的として研究を開始した。臍帯血及び生後12～36時間の新生児血液中の血液炎症マーカーとして白血球数、顆粒球数、CRP値、及びプロカルシトニン値について、中等症以上の絨毛膜羊膜炎及び臍帯炎を予測するcut off値を設定した。次にこれらの検査結果について絨毛膜羊膜炎及び臍帯炎への影響度を多変量解析により算出し、その組み合わせから診断スコアを作成し、絨毛膜羊膜炎について感度96.4%、特異度79.2%、臍帯炎について感度96.3%、感度78.9%で予測できることを示した。この研究結果は絨毛膜羊膜炎、臍帯炎の早期発見、さらに新生児疾患への早期治療介入に繋がる可能性があり、今後の新生児医療の発展に寄与するものと思われる。したがって学位の授与に値すると考えられる。