



新生児における α 1-acid glycoprotein、sialic acid、fibronectinの臨床的評価に関する研究

永田, 忠

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1986-10-29

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1042

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001042>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	なが 永	た 田	ただし 忠	（大阪府）
学位の種類	医学博士			
学位記番号	医博ろ第899号			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位授与の日付	昭和61年10月29日			
学位論文題目	新生児における α_1 -acid glycoprotein, sialic acid, fibronectin の臨床的評価に関する研究			
審査委員	主査 教授	松 尾	保	
	教授	藤 田 拓 男	教授	伊 東 宏

論文内容の要旨

緒 言

最近、急性活動性蛋白の関連物質として α 、 β globulin 分画中の糖蛋白に多く含有されているシアル酸（以下 SA と略す）、また高分子粘着性の糖蛋白である血漿フィブロネクチン（以下 pFN と略す）は新生児感染症の主要マーカーの一つとして注目されている。

そこで著者は α_1 -acid glycoprotein（以下 α AG と略す）、SA、pFN の3物質につき新生児早期における動態とその相互関係及び新生児感染症マーカーとしての臨床的意義について検討した。

対象及び方法

1. 対 象

対象は当院新生児病棟で観察した111症例で、健康成熟新生児80例（男児47例、女児33例）、在胎週数 39 ± 1.2 週（37週～42週）、出生体重 $3,127 \pm 353$ g（2,515g～3,840g）Apgar score 1 分値7点以上で母体に基礎疾患を認めないものとした。

低出生体重児は23例（在胎29週～37週、出生体重1,510g～2,492g）であった。また極小未熟児は8例（在胎26週～33週、出生体重475g～1,492g）であった。

なお、夫々、生後0日目、3日目（ 72 ± 12 時間）、5日目（ 120 ± 12 時間）、7日目（ 168 ± 12 時間）に採血し、血清あるいはEDTA添加後血漿に分離して測定まで -40°C で凍結保存した。

2. 測定方法

- (1) α AGはヘキスト社のバルチゲンによる single radial immunodiffusion 法で測定した。
- (2) SAはノイラミニダーゼによる酵素反応を用いて測定した。
- (3) pFNは抗原抗体反応を用いた紫外部濁度測定により測定した。

結 果

1. 健康成熟児における α AG, SA, pFN レベルの日令変化

α AGの0日目, 3日目, 5日目, 7日目における値は, 平均 $\pm$ 1標準偏差で示すと, 10.5 ± 11.6 mg/dl ($n=74$), 32.9 ± 15.2 mg/dl ($n=78$), 36.4 ± 14.6 mg/dl ($n=76$), 31.8 ± 11.3 mg/dl ($n=72$) と出生後急速に増加傾向を示した。

さらにSAの値は同様に, 28.8 ± 6.5 mg/dl ($n=50$), 38.7 ± 6.4 mg/dl ($n=48$), 38.4 ± 5.0 mg/dl ($n=49$), 45.4 ± 4.9 mg/dl ($n=45$) と漸増傾向を示した。

またpFNの値は, 133.8 ± 44.9 μ g/ml ($n=70$), 154.6 ± 51.1 μ g/ml ($n=72$), 165.1 ± 51.3 μ g/ml ($n=68$), 174.6 ± 53.5 μ g/ml ($n=65$) と増加傾向を示した。

ところで, 成人の α AG, SA, pFNのレベルは夫々 47.8 ± 8.5 mg/dl, 56.6 ± 4.2 mg/dl, 258 ± 83 μ g/ml ($n=16$) で, 成熟新生児は成人に比し有意に低いレベルを示した ($P < 0.01$)。

2. 低出生体重児における α AG, SA, pFN の日令変化

低出生体重児における α AG値の0日目から7日目までの変化は, 5.2 ± 6.1 mg/dl ($n=13$), 27 ± 17.2 mg/dl ($n=14$), 27.2 ± 14.4 mg/dl ($n=13$), 25.3 ± 16.3 mg/dl ($n=13$) と成熟新生児と同様に日令とともに増加傾向を示した。

SAの変化は, 25.9 ± 5.0 mg/dl ($n=13$), 32.1 ± 6.7 mg/dl ($n=13$), 34.6 ± 6.0 mg/dl ($n=13$), 33.3 ± 3.9 mg/dl ($n=10$) と漸増傾向を示した。

しかし, pFNは, 134 ± 35.7 μ g/ml ($n=20$), 120 ± 33.7 μ g/ml ($n=15$), 135 ± 32.2 μ g/ml ($n=7$), 150 ± 50.0 μ g/ml ($n=9$) と明らかな日令による変化はみられなかった。

低出生体重児では α AG, SA, pFNの3者とも健康成熟児よりもいづれの日令においても明らかに低値を示した。

3. α AG, SA, pFN の相互関係

α AGとSAの間には $r = 0.746$ ($P < 0.05$) と正の相関がみられた。一方, pFNと α AG及びpFNとSAとの間には, それぞれ $r = 0.26$ ($P < 0.05$), $r = 0.039$ ($P < 0.10$) と明らかな相関はみられなかった。

4. 感染症児における α AG, SA, pFN 値の変化

α AG, SA, pFNの感染症マーカーとしての評価を考察するため, 症例毎にこれらの推移について検討した。

症例1 在胎40週, 出生体重2,160gの低出生体重児で, 生後2日目より呼吸状態, 体動ともに不良となり, 敗血症と診断し抗生剤等の治療を施行したが, 生後3日目に死亡した。この時, SA

及び α AGは48mg/dl , 103 mg/dl と明らかに高値を示し、一方pFNは測定感度以下と低値を示した。

症例2 在胎40週、出生体重3,520gの児で、生後3日目に熱発を認め、尿検査にて尿路感染症と診断された。 α AGレベルは、3日目90mg/dl , 5日目116 mg/dl , 7日目99mg/dl と著明な高値を示し、SAも3日目50mg/dl , 5日目80mg/dlとやはり高値を示した。しかしpFNは正常範囲内であった。

症例3 在胎33週5日、出生体重1,764gのAFD児で、仮死1度で出生したが、呼吸障害強く、培養にて黄色ブドウ球菌による先天性肺炎と診断され治療された。1日目に60mg/dl あったSAは症状の改善とともに減少し、9日目には40mg/dl となり完全に治癒した。

症例4 在胎40週5日、3,480gで出生した児であるが、生直後より多呼吸を認め1日目にCRP 1.4 mg/dl, SA32mg/dl とやや高い値を示したため、細菌感染症として治療していたが、3日目に殿部膿瘍を認め、細菌学的検査にて黄色ブドウ球菌が検出された。SAは徐々に増加し、生後6日目には58mg/dl となったがその後臨床症状改善とともに16日目には30mg/dl と低下し治癒した。

考 察

新生児期にみられる細菌感染症の進行は早く、その早期発見が予後を大きく左右する。著者は、種々の炎症性疾患で増加する急性活動性蛋白がその指標として有用か否かについて検討を試みた。

急性活動性蛋白の中でも比較的繁用される α AG及び急性活動性蛋白の関連物質で最近注目を集めているシアル酸(SA)、さらに性質を異にする物質であるフィブロネクチンの血中濃度とその変化の新生児、未熟児における特徴について検討した。

Sannらは生直後の α AG濃度は在胎週数によって異なり、生後1週間で著明に増加し、10カ月になると成人のレベルに達すると述べている。

著者の成績でもやはり生直後では、 10.5 ± 11.6 mg/dlと低値を示したが、その後漸増した。しかし、乳児期には成人レベルよりも有意に低く、健康成熟児は低出生体重児よりも高値を示した。

また、SAは α AGと同様の推移を示していた。

一方、pFN濃度も日令とともに漸増するが、生後7日目でも成人レベルよりも低値を示していた。さらに極小未熟児及び低出生体重児は、健康成熟児よりも有意に低値を示した。

ところで、 α AG、SA、pFNの相互関連性をみると α AG中のシアル酸含量は12%であり、 α AGとSAの間には強い相関性が得られた($r = 0.746$, $p < 0.05$)。しかし、 α AGとpFN、SAとpFNの間には強い相関はみられなかった。

最後に、 α AG、SA、pFNの新生児領域における測定の意義は、今回症例で示したように、細菌感染症にて α AG、SAは増加し、症状の改善とともに正常に復していた。またpFNは重症感染症では低値を示しつることより、 α AG、SAは細菌感染症の早期発見のマーカーとして、pFNは重症度の判定指標に有用と考えられた。

結 語

新生児感染症のマーカーとして急性活動性蛋白が利用されるが、 α AG, SA, pFNの動態とその評価について、健康成熟新生児、低出生体重児、感染症の児について検討した。

健康成熟新生児の α AG, SA, pFN濃度を0日目、3日目、5日目、7日目で測定したところ、3者とも日令とともに漸増傾向を示したが、成人のレベルよりも有意に低いレベルを示した。また、低出生体重児、極小未熟児では健康成熟児よりも有意に低値を示した。さらに、夫々の相互関係を調べたところSAと α AGに正の強い相関がみられた。細菌感染症の新生児では、 α AG, SAの増加を認め、重症例ではpFNの低下がみられ、 α AG, SAは細菌感染症のマーカーとして、またpFNは重症度を示すマーカーとして利用可能と考えられた。

論文審査の結果の要旨

要 旨

新生児期における細菌感染症は進行が早く、重篤化し易い、したがって、その早期発見適切なる治療は予後を大きく左右するものである。

従来、細菌感染症のマーカーとしてCRP, haptoglobin, α_1 -acid glycoprotein (α -AG) の3つをAPR scoreとして一般に試みられていた。近年、急性活動性蛋白の関連物質として α , β globulin分画中の糖蛋白に多量に含まれているシアル酸(CA)、高分子粘着性の糖蛋白である血漿フィブロネクチン(PFN)が新生児感染症の主要マーカーとして注目される様になった。

そこで、申請者は α AG, SA, pFNの3物質につき、新生児感染症のマーカーとして臨床的評価を考察するため、新生児早期における動態その相互関係について検討を行った。 α AGはヘキスト社のバルチゲンによるsingle radial immunodiffusion法、SAはノイラミニダーゼによる酵素反応、pFNは抗原抗体反応を用いた紫外部濁度法により測定した。

まず、健康成熟新生児、低出生体重児を対象に臍帯血日令、3・5・7日目の α AG, SA, pFNの動態を調べたところ、いずれの物質も日令とともに増加傾向を認めたが、日令7日目においても成人レベルに比し、有意に低値であった。また、低出生体重児は成熟新生児よりも低値を示し、その上昇度は緩慢であった。

次に α AG, SA, pFN夫々の相関関係を調べたところ、 α AGとSAは正の強い相関が認められたが、pFNと α AG, pFNとSAの間には明らかな相関性はみられなかった。この様な急性活動性蛋白の新生児期における動態の報告は極めて少なく、感染症マーカーとしての評価の上には極めて貴重な成績である。次に、申請者が経験した新生児重症感染症で α AG, SA, pFNにつき詳細にfollowし得た症例について検討した結果、 α AG, SAは感染症発症とともに増加し、症状の改善とともに低下し、新生児期レベルの値を示す様になったが、病態の重症度とは余り関係がなく、むしろpFNは重症感染症では低値を示し、 α AG, SAは細菌感染の早期発見に、pFNは重症度を反映し、その判定に有用であることを認めた。

以上の如く，本研究は新生児感染症の早期発見，重症度の判定の上に Bed side での有用な検査法である事を認める価値ある知見を集積したものであり，よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認めた。