

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17335

研究課題名(和文) 新生児脳症の病態に則した血清バイオマーカーに関する検討

研究課題名(英文) Study on serum biomarkers in neonatal encephalopathy

研究代表者

高橋 一雅 (Takahashi, Kazumasa)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50526895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：新生児脳症(NE)で血清バイオマーカーを測定し、予後との関連性を検討した。令和2年度は、新生児脳症(mild NE群、moderate NE群、あるいはsevere NE群)において、出生後6時間以内、日齢3、日齢7の時相の残血清を用いて血清SBDP120、血清SBDP145、血清ST2を測定した。血清SBDP120、血清SBDP145ともに、いずれの時相においても群間に差はなく、NEにおける重症度予測、予後予測に有用性はないと考えられた。一方、日齢1あるいは2の血清ST2値は、脳性麻痺を発症していないNE児に比し高く、NEの重症度を判定するマーカーとしての有用性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児脳症(NE)の重症度はSarnatやThompsonの分類により判定するが、主観的な要素が多く判断が難しい。また、NE予後を判断するバイオマーカーはあまり知られていない。日齢1の血清ST2値測定により、NE重症度と神経学的予後が客観的に判断されれば、より個々の症例にふさわしい治療法の選択が可能となるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We measured serum biomarkers in neonatal encephalopathy (NE) and examined their association with prognosis. serum SBDP120, serum SBDP145, and serum ST2 were measured in neonatal encephalopathy (mild NE, moderate NE, or severe NE) using residual serum within 6 hours after birth, at day 3, and at day 7. The SBDP120 and SBDP145 did not differ between the groups at any of the time phases and were not considered to be useful for predicting severity or prognosis in NE. On the other hand, ST2 values at ages 1 and 2 were higher in infants with cerebral palsy than in those without cerebral palsy, suggesting that ST2 may be useful as a marker to determine the severity of NE.

研究分野：小児科学

キーワード：新生児脳症 バイオマーカー スペクトリン分解産物 ST2

## 1. 研究開始当初の背景

新生児脳症(NE)は出生前後の低酸素虚血による仮死状態に起因し、児の神経学的予後を左右する重要な疾患である。適切な治療によっても、脳性麻痺あるいは発達遅滞などの神経学的後遺症を約 25%に認める。中等度以上の新生児脳症では生後 6 時間以内に低体温療法を開始するのが一般的である。新生児脳症の重症度は Sarnat 分類により評価されるが、主観的に判断する項目が多く客観的な判断が難しい。このため臨床現場では低体温療法を開始すべきかどうか判断に迷うことがしばしばである。本研究では、Tau 蛋白、spectrin breakdown product(SBDP)、および ST2 を測定し、新生児脳症重症度判定における、これら測定値の有用性を検討した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、NE における客観的診断にバイオマーカーの有用性を評価し、NE の病態解明の手がかりを得ることである。

## 3. 研究の方法

山口大学病院に入院し、NE を発症した新生児児を対象とした (Figure 1)。Sarnat の分類に従って NE を軽症、中等症、重症に分けた。日常の診療における血液検査の残血清を-25℃のフリーザーに保存した。残血清を用いて、各群の出生後 6 時間以内、日齢 3、日齢 7 の時相で血清 SBDP120 及び血清 SBDP145 を ELISA 法により測定した。出生後 6 時間以内、日齢 3、日齢 7 の時相の残血清を用いて可溶性 ST2 をキット(R&D System Human ST2/IL-33R Quantikine ELISA Kit)を用いて測定した。カルテより研究対象者の背景を抽出し、連続変数は平均値及び標準偏差、カテゴリカル変数に関しては、頻度と割合を算出して集計した。連続変数が明らかに正規分布に従わない場合は、変数を対数変換などで適切に変換し、平均値および標準偏差で集計するか、または、中央値、四分位範囲を記述統計量として使用した。

主要評価項目について、群間比較はベースラインを共変量とした、共分散分析を行い、調整された平均値、その 95%信頼区間、p 値を算出する。群内比較は、対応のある t 検定を行った。

## 4. 研究成果

NE 群 5 名、moderate あるいは severe NE 群 4 例を対象とした (Figure 1)。対象の特徴を Table 1 および Table 2 に示す。各群の出生後 6 時間以内、日齢 3、日齢 7 の時相で血清 SBDP120 及び血清 SBDP145 を測定した。血清 SBDP120 濃度、血清 SBDP145 濃度ともに、いずれの時相においても群間に差は見られなかった。これらのパラメータは、NE における重症度予測、予後予測に有用性はみられなかった。

ST2 に関して、control(n=16)、mild NE(n=5)、moderate NE(n=13)、severe NE(n=5)例において、残血清を用いて可溶性 ST2 をキット(R&D System Human ST2/IL-33R Quantikine ELISA Kit)を用いて測定した。日齢 1, 3 における血清 sST2 値は、NE 重症度に応じて有意に高値であった。日齢 7 における血清 sST2 値は、いずれの群においても低値で、群間差は見られなかった (Figure 2)。脳性麻痺を発症した児の日齢 1, 3 における血清 sST2 値は、脳性麻痺を発症していない NE 児に比し、統計学的に有意に高値であった (Figure 3)。sST2 は虚血性心疾患等の疾患で重症度と相関することが報告されている。今回、HIE の新生児においても重症度に応じて上昇することが明らかになった。NE の重症度を判定するマーカーとして有用性が示唆された。また、予後予測マーカーとしての有用性が示唆された。後ろ向き検討で、少ないデータであることは本研究の大きな limitation である。また、sST2 は神経保護効果を持つ IL-33 の作用を抑制することと併せ、今後は IL-33/ST2 経路の制御が NE の治療戦略となりうるかが課題である。

Table 1. Maternal and neonatal baseline characteristics

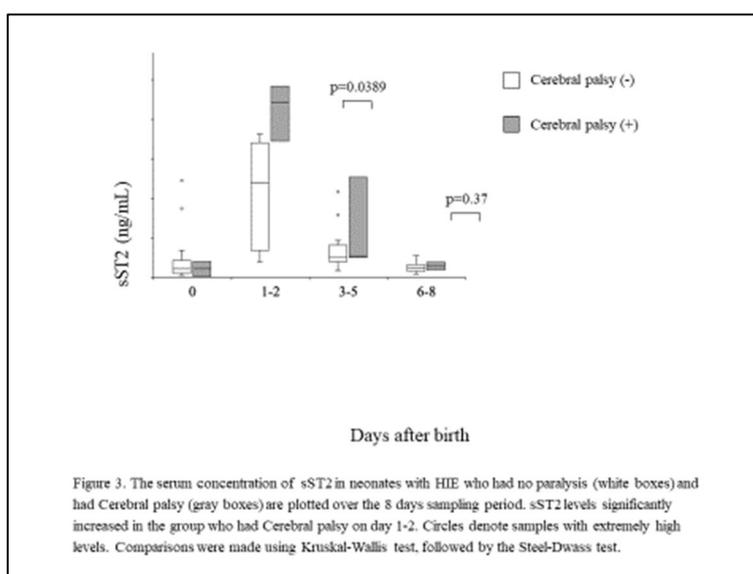
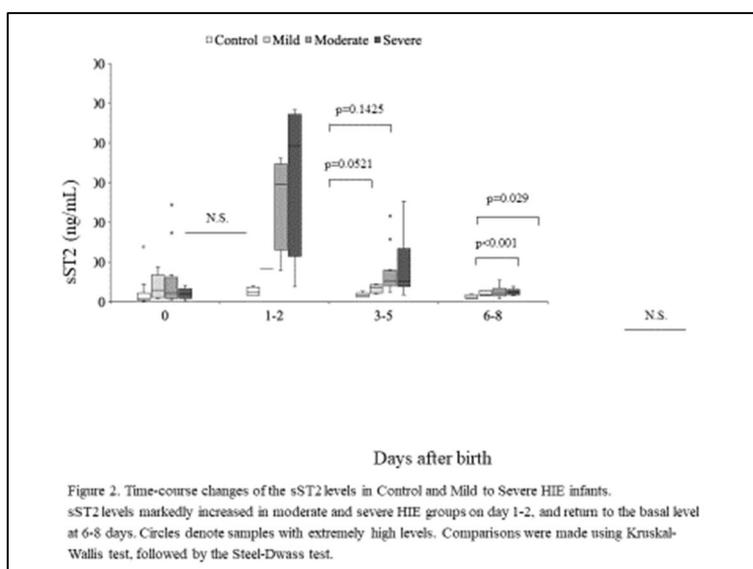
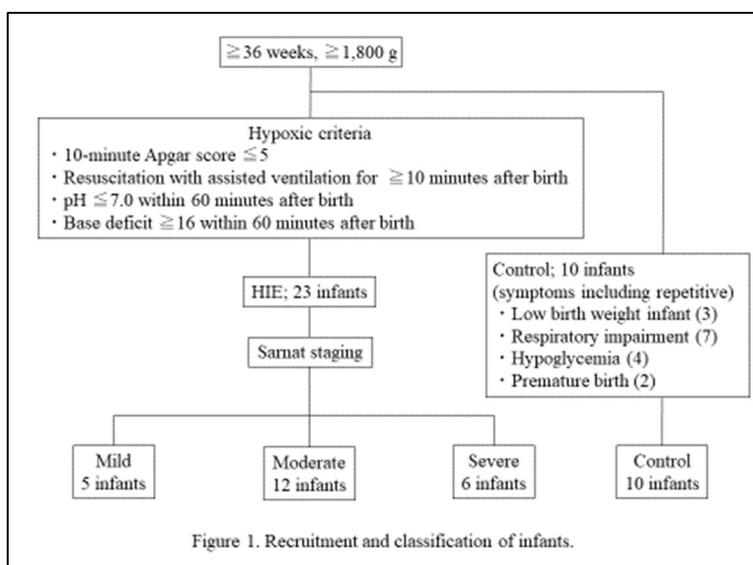
aCharacteristics	Control (n=10)	Mild NE (n=5)	Moderate NE (n=12)	Severe HIE (n=6)	P value All	vs Control		
						Mild	Moderate	Severe
<b>Mothers</b>								
Age, y, median (IQR)	29.0 (24-32)	30.0 (26-31)	24.5 (23-29)	30.5 (27-35.5)	0.42	-	-	-
Gravida, median (IQR)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-1)	2 (1-2)	0.34	-	-	-
Parity, median (IQR)	0 (0-1.75)	0 (0-2)	0 (0-0)	0.5 (0-1)	0.38	-	-	-
Nonreassuring fetal status, n (%)	0 (0)	2 (40)	8 (67)	4 (67)	<0.001	.29	.005	.025
Vaginal delivery, n (%)	4 (40)	2 (40)	4 (33)	3 (50)	0.96	-	-	-
Emergent cesarean section, n (%)	3 (30)	2 (40)	6 (67)	3 (50)	0.38	-	-	-
<b>Neonates</b>								
Body weight, g, median (IQR)	2811(2428-3186)	2780(2654-2796)	2927(2534-3306)	2940(2797-3119)	0.68	-	-	-
Gestational age, week, median (IQR)	38 (37-39.8)	39 (38-39)	39.5(38.8-40.3)	39 (37.5-39.8)	0.35	-	-	-
Male, n (%)	4 (40)	2 (40)	7 (58)	1 (17)	0.45	-	-	-
<b>Apgar score 5, n (%)</b>								
1 min	0 (0)	2 (40)	11 (92)	5 (83)	<0.001	.29	<.001	.004
5 min	0 (0)	1 (20)	11 (92)	5 (83)	<0.001	.99	<.001	.004
10 min	0 (0)	0 (0)	3 (30)	3 (75)	0.007	1	.63	.033
Intubation in delivery room, n (%)	0 (0)	1 (20)	5 (42)	5 (83)	0.003	.99	.12	.004
Resuscitation at 10 min	0 (0)	1 (20)	12 (100)	5 (83)	<0.001	.99	<.001	.004
Blood gas pH, median (IQR)	7.27(7.25-7.33)	7.02 (6.98-7.20)	6.97 (6.92-6.98)	6.80 (6.76-6.83)	<0.001	.030	.007	<.001
Outborn, n (%)	1 (10)	2 (40)	6 (50)	2 (33)	0.257	-	-	-

Comparisons were made using the Kruskal-Wallis test, followed by the Steel-Dwass test or Fisher's exact test with Bonferroni correction.

Table 2. The complications and characteristics of infants in the hospital

	Control	Mild HIE	Moderate HIE	Severe HIE	
Complications and Characteristics	(n=10)	(n=5)	(n=12)	(n=6)	P value
Neurosensory impairments, n (%)	0 (0)	1 (20)	1 (17)	3 (50)	0.052
Feeding disorder	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	0.026
Seizure requiring anticonvulsants	0 (0)	0 (0)	1 (17)	3 (50)	0.019
Hearing disorder	0 (0)	1 (20)	0 (0)	2 (33)	0.042
Cerebral palsy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	0.002
Hypothermia, n (%)	0 (0)	0 (0)	12 (100)	5 (83)	<.001
Oxygen inhalation, n (%)	3 (30)	2 (40)	7 (58)	6 (100)	0.053
Mechanical ventilation, n (%)	0 (0)	1 (20)	12 (100)	6 (100)	<.001
Severe complications, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	2 (33)	0.237
PPHN	0 (0)	0 (0)	1 (8)	1 (17)	0.533
DIC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0.212
Sepsis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
hospitalization length, days, median (IQR)	10.5 (9.3-13.5)	11 (10-22)	21 (18.0-30.0)	32.5 (23.3-41.0)	<.001
oxygen inhalation length, days, median (IQR)	0 (0-0.8)	0 (0-1.0)	5 (0-5.3)	6 (5.3-9.0)	0.0024
mechanical ventilation days, median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	6 (5.0-6.3)	10.5 (6.3-14.8)	<.001
Days to full feeding, median (IQR)	4 (3.3-4.8)	3 (3.0-5.0)	9.5 (7.8-10.0)	10.5 (10.0-11.0)	<.001

Full feeding means enteral feeding >100 ml/kg/day. The Kruskal-Wallis test were used for comparisons among 4 groups



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------