

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	二井 光麿
<p>学位論文題目</p> <p>Reticulocyte hemoglobin content changes after treatment of anemia of prematurity (未熟児貧血治療後の網赤血球ヘモグロビン量の変化)</p> <p>共著者名</p> <p>岡本 年男、杉山 達俊、青山 藍子、長屋 建と共著</p> <p>Pediatrics International 令和4年8月15日 First published</p> <p>研究目的</p> <p>乳児期の鉄欠乏は、神経発達に影響を及ぼすとされている。特に早産児は、十分な鉄の貯蔵がないまま出生するため、鉄欠乏状態に陥る危険性が高い。一方で、鉄過剰に伴い発生する活性酸素種が早産児の肺や脳に重篤な合併症を引き起こすことも明らかとなっており、早産児においては、より正確に鉄の過不足を評価することが重要である。しかし、早産児は体格が小さく検体量に限りがあるため、従来汎用されてきた、血清鉄や血清フェリチンなどを繰り返し測定することは難しく、少ない検体量で、鉄の過不足を的確に評価する指標が望まれていた。近年、自動血球分析装置の改良により、極少量の血液で鉄の過不足をリアルタイムに評価可能な、網赤血球ヘモグロビン量(Reticulocyte hemoglobin content、以下RET-He)が普及し、早産児における有用性も報告されている。しかし、これまでに未熟児貧血治療中のRET-Heの変化について詳細な検討を行った報告はなく、早産児の鉄動態には不明な点も多い。そこで我々は、早産極低出生体重児における未熟児貧血治療中のRET-Heの経時的変化を詳細に検討し、早産児におけるヘモグロビン合成の特性を明らかにすることを目的に本研究を行った。</p> <p>材料・方法</p> <p>2014年1月から2019年12月までの6年間に、旭川医科大学病院の新生児集中治療室に入院した早産極低出生体重児54例を対象とし、出生時(T0)、組み換えヒトエリスロポエチン(以下rHuEPO)製剤投与開始時(T1)、鉄剤内服開始時(T2)、鉄剤内服開始後1～2週(T3)、3～4週(T4)、5～6週(T5)、7～8週(T6)にRET-Heおよび従来の貧血・鉄動態評価に関連する血液検査項目(ヘモグロビン(以下Hb)、網赤血球率(以下Ret)、平均赤血球容積(以下MCV)、血清鉄(以下Fe)、血清フェリチン(以下FER))を測定し、その経時的変化を検討した。また、各測定時点において、RET-Heとその他の血液検査項目の相関関係についても検討を行った。なお本研究においては、Hb 12g/dL未満とな</p>			

った症例に対し、rHuEPO製剤(200単位/Kg、週2回皮下注、8週間)の投与を行い、rHuEPO製剤投与開始後、Feが低下傾向となった時点より、ピロリン酸第二鉄を4~6mg/kg/日で経口投与することとした。

成 績

HbはT0で最も高く(中央値16.6g/dl、範囲13.6-23.7g/dl)、生後急速に低下した。HbはrHuEPO投与にも関わらず、T3で最低値(中央値10.5g/dl、範囲8.6-13.6g/dl)となり、T4以降で上昇に転じていた。Retも生後急速に低下したが、rHuEPO投与後急速に上昇し、T3に最高値(中央値74%、範囲31-158%)を示し、T4以降徐々に低下していた。MCVはT0で最も高く(中央値118.6fl、範囲105.2-141.8fl)、その後は徐々に低下し、T6まで上昇傾向は認めなかった。RET-HeはT0で最も高く(中央値、33.5pg、範囲25.2-39.5pg)、生後は急速に低下した。特にT1以降、RET-Heは急速に低下し、T3で最低値(中央値24.3pg、範囲19.3-33.6pg)となった。T2以降、RET-He低値は遷延し、T4より緩やかに上昇傾向となった。Feは生後低下傾向であったが、T2以降急速に上昇した。FERはT1で最も高く(中央値、58.6ng/mL、範囲10.5-361.5ng/mL)、その後低下傾向となり、T6からようやく上昇に転じた。

また、各測定時期におけるRET-Heと従来の貧血・鉄動態評価に関連する血液検査項目との相関を検討したところ、HbはT5においてRET-Heと弱い正の相関($r=0.423$ 、 $p=0.016$)を、RetはT6においてRET-Heと弱い負の相関($r=-0.539$ 、 $p=0.012$)を認めるのみであった。一方、FeはT4を除いてRET-Heと正の相関を認め、FERは生後早期にはRET-Heと相関を認めなかったが、T4以降正の相関を認めていた。

考 案

RET-Heは造血レベルにおける鉄の過不足をリアルタイムに反映するため、鉄欠乏状態の早期発見に有用な指標とされている。本研究においても、rHuEPO製剤開始後にRET-He及びFe、FERが著しく低下しており、赤血球造血が亢進し、鉄の需要が高まったことで、鉄欠乏が急速に進行する様子を捉えたものと考えられた。

本研究の最も重要な知見は、鉄剤内服開始後もRET-Heの上昇傾向を暫く認めず、低値が遷延したことである。鉄剤内服開始後、乳児における従来の鉄欠乏診断基準を満たした患者は3名のみであり、本研究における鉄剤投与量も、過去の報告と比較し妥当であった。しかし、このようなRET-He低値が遷延したことは、早産極低出生体重児においては、想定より長い期間、鉄欠乏状態に晒されている可能性が考えられた。過去の報告では、早産児は摂取した鉄を消化管より高率に吸収するが、Hb合成に速やかに使用される割合は極僅かで、多くの鉄は、脳を含む他臓器に取り込まれるとされている。よって早産児では、貯蔵鉄があるにも関わらず、鉄のHb合成への利用率が低いために、鉄剤投与後もRET-He低値が遷延するのではないかと考えられた。さらには、rHuEPO製剤による造血亢進と鉄需要の増加も、RET-He低値の遷延に関与したと考えられた。すなわち、rHuEPO製剤は造血と鉄需要を増加させるが、骨髄への鉄輸送が間に合わず、

結果として造血レベルでの機能性鉄欠乏を生じていた可能性を考えた。rHuEPO製剤の増量による機能性鉄欠乏は、これまで成人領域においては報告されており、早産児においても同様の現象が起こることが推察された。

また、本研究では生後早期にはFERはRET-Heと相関を認めなかったが、T4以降は正の相関を認めていた。通常、FERはRET-Heと相関するとされているが、早産児では生後早期からT3まで相関が認められなかった。このことは、早産児は生後早期には鉄を十分に利用できない可能性があり、rHuEPO製剤の投与により造血が亢進しても、この状態が続く可能性があることを示唆していた。rHuEPO製剤は、早産極低出生体重児の赤血球輸血を回避するためのものであったが、実際には早産極低出生体重児の鉄代謝能力を超えて造血を亢進させる可能性がある。従ってrHuEPO製剤の投与量とタイミングは、ケースバイケースで設定し、機能性鉄欠乏の状態では、その投与量を減らすなどの対応が必要と考えられた。早産児の鉄代謝は成人とは異なり、未だ不明な点が多い。今後、この代謝メカニズムの更なる解明が期待される。

結 論

本研究では、未熟児貧血治療中のRET-Heの経時的変化を検討した。未熟児貧血治療中はRET-He低値が遷延していた。このようなRET-Heの変化には、早産児の鉄代謝やrHuEPO製剤が関与している可能性が示唆された。したがって、未熟児貧血は、早産児の鉄代謝能力を考慮しながら、ケースバイケースで評価し治療する必要がある。

(最終項)

引 用 文 献

1. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA*. 1999;281(23):2225-30.
2. Ennis KM, Dahl LV, Rao RB, Georgieff MK. Reticulocyte hemoglobin content as an early predictive biomarker of brain iron deficiency. *Pediatr Res*. 2018;84(5):765-9.
3. Widness JA, Lombard KA, Ziegler EE, Serfass RE, Carlson SJ, Johnson KJ, Miller JE. Erythrocyte incorporation and absorption of ⁵⁸Fe in premature infants treated with erythropoietin. *Pediatr Res*. 1997;41(3):416-23.

参 考 論 文

1. 二井光麿ら. 早産児における網赤血球ヘモグロビン等量(RET-He)の臨床的有用性の検討. 日本新生児成育医学会誌雑誌, 29(1), 33-39, 2017
2. Nii M, Asai H, Nohara F, Okamoto T, Nagaya K. Severe hyponatremia in a neonate with Costello syndrome and CoA during PGE1 infusion. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1): e14984.
3. 二井光麿ら. 母児間輸血症候群を契機に診断した胎盤内絨毛癌の1例. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 49(1), 323-327, 2013.

(参考論文5編以内を掲載すること。)

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	二井 光磨
審査委員長 加藤 育民 			
審査委員 奥村 利博 			
審査委員 谷野 美智政 			
学位論文題目			
Reticulocyte hemoglobin content changes after treatment of anemia of prematurity (未熟児貧血治療後の網赤血球ヘモグロビン量の変化)			
掲載雑誌 : Pediatrics International (2022) 64, e15330			
<p>(本論文が評価される点及び審査結果を600字から800字以内で簡潔に記載すること。)</p> <p>日本における出生数は、少子化が進み、令和4年では77万人と減少しているが、高齢出産や母体・胎児の異常を含め、未熟児での出生数は必ずしも減少はしてはいない。未熟児においては、各臓器が十分に成熟していない状態で誕生することが多く、出生体重が少ないほど重篤な障害を起こしやすいことから新生児集中治療室での対応を受ける場合も多い。未熟児は、呼吸障害、腸の未熟性、血液の不足(貧血)などにより、出生後の成長に影響を及ぼすことがあり、厳重な管理が必要である。</p> <p>本研究は、未熟児貧血治療に対し、組み換えヒトエリスロポエチンと鉄剤を投与しながら、血液中の網赤血球ヘモグロビン量の経時的変化を検討し、ヘモグロビン合成の特性を明らかにすることを目的としている。結論として、早産児の鉄代謝能を侵襲の少ない微量の末梢血を用いて網赤血球ヘモグロビン量を通じて観察できることが確認されている。</p> <p>本論文提出者は、長年臨床において新生児医療に従事し、その基礎、臨床的原理をよく理解されていることが確認できている。大学院博士課程論文発表会においても、本研究内容を参加者に十分説明し、質問に対する的確な回答をされていた。今後も、新生児、特に未熟児の貧血に関して症例を加えながら更なる研究を発展していく方と考えられる。</p> <p>また、本研究は、2022年に Pediatrics International に掲載されており、学位論文としての価値ある研究と考える。</p>			