

蛍光を用いた胎便吸引症候群 (MAS) の特異的診断法に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 成瀬, 寛夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/938

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 85号	学位授与年月日	平成 2年 3月26日
氏名	成瀬寛夫		
論文題目	蛍光を用いた胎便吸引症候群(MAS)の特異的診断法に関する研究		

論文の内容の要旨

〔目的〕 胎便吸引症候群(Meconium Aspiration Syndrome; 以下MAS)は“胎便で汚染された羊水を下気道に吸引した結果起こる呼吸窮迫症状を主徴とした症候群”であり、新生児に重篤な呼吸器障害をきたす。MASの診断には臨床所見、胸部X線撮影所見、およびMASの新生児が独特な褐色の尿を排泄することから、この尿の405 nmの吸光測定によって得られるUrinary Meconium Index(以下UMI)が用いられてきた。しかし、UMIを用いた診断法はMASに特異的ではなく、何ら呼吸器障害を呈さずにUMIが高値を示す症例も多く、より正確な診断法が求められてきた。そこで、胎便に特有なZn-コプロポルフィリンの蛍光特性を利用したMASの診断法を開発し、その有用性について検討した。

〔方法〕 405 nmの励起光に対して580 nmと630 nmに蛍光ピークを有するZn-コプロポルフィリンが胎便中に存在し、一方620 nmに蛍光ピークを有するZnを含みぬコプロポルフィリンは胎児尿、早期新生児尿や羊水中に認められる。新生児の尿中に胎便成分であるZn-コプロポルフィリンの580 nmの蛍光ピークを検出し、そのピークの蛍光強度を測定することによりMASの診断が可能であるか検討した。Zn-コプロポルフィリンの排泄量を定量化するために新しい指数Urinary Fluorescence Meconium Index(以下UFMI) $= F_{580} - (F_{560} + F_{600}) / 2$ を定義した(Fは蛍光強度)。対象として、新生児を以下の3群に分類し、生後24時間まで排尿毎に尿を採取し、UFMIとUMI $[UMI = 50 \times (A_{405} - (A_{390} + A_{420}) / 2)]$ (Aは吸光度)を測定し、比較検討した。Ⅰ群: 出生時胎便による羊水混濁を認め、明らかに臨床的にMASと診断された症例(n=3)、Ⅱ群: 臨床的にMASと診断されないが、出生時胎便による羊水混濁を認めた症例(n=18)、Ⅲ群: 出生時胎便による羊水混濁を認めず、臨床的にMASと診断されない症例(n=25)。

〔結果〕 UFMIとUMIの測定結果は

Ⅰ群: UFMI = 82.0 ± 16.7 UMI = 2.14 ± 1.16

Ⅱ群: UFMI = 28.8 ± 17.3 UMI = 1.98 ± 1.72

Ⅲ群: UFMI = 7.8 ± 7.4 UMI = 1.09 ± 0.85

であり、UMIの値は3群間でオーバーラップしており、特に、MAS例であるⅠ群と非MAS羊水混濁例であるⅡ群の間ではUMI値に明らかな差はみられなかった。それに対し、UFMI値は3群の相互間で有意差をもって解離しており、新生児の臨床所見とも一致していた。

〔考察〕 MASの診断において、従来用いられてきたUMIと比べて、UFMIの方が精度が良いことがわかった。その理由は次のように考えられる。UMIは405 nmの吸光測定であり、新生児尿中に存在するコプロポルフィリンと胎便中に存在するZn-コプロポルフィリンの両者を同時に測定している点である。つまり、コプロポルフィリンの吸収のピークは405 nm、Zn-コプロポルフィリンの吸収のピークは408 nmにあり、UMIでは両者を混同して測定していることになり、従って胎便が存在しない清澄羊水のみを吸引した場合にも高値となるので偽陽性率が高くなるものと考えられた。また、UFMIは胎便に固有な成分であるZn-コプロポルフィリンの580 nmの蛍光ピークに着目した検出法であり、新生児尿中のコプロポルフィリンを測定していない点で精度が良くなるものと考えられる。よって、UMIと比較して、UFMIがより有効なMASの診断法となることが判明した。

論文審査の結果の要旨

胎便吸引症候群 (Meconium Aspiration Syndrome, MAS と略) とは“胎便で汚染された羊水を下気道に吸引した結果おこる新生児呼吸障害”のことをいう。本症候群は分娩時に胎便による羊水混濁のある場合や、気道吸引物中に胎便の混入が認められる新生児呼吸障害例においては、臨床的に診断することはさほど困難ではない。しかし MAS を疑われる多くの例では、これらの臨床情報が得られず、いわゆる ‘wet lung’ とよばれる臨床的な診断しか得られないことが多い。羊水に由来するコプロポルフィリンを尿の吸光分光スペクトルにより検出し、Urinary Meconium Index (UMI) を算出し、MAS の診断法とすることは Dehan ら (1978) によって導入されたが、その臨床応用の結果は満足すべきものではなく、診断法としては広く用いられるには至っていない。

申請者らは胎便で汚染された混濁羊水と、正常な清澄羊水とでは蛍光スペクトルに違いがあることを見出した。胎便中に特異的に存在する蛍光物質の本態については胎便よりの抽出成分をクロマトグラフィーにより精製した後、¹H-NMR、マス・スペクトル、原子吸光法などを用いて、この物質が Zn-コプロポルフィリン (Zn-コプロポルフィリン I) であることを同定した。また三次元蛍光分析により、この物質が励起光 405 nm に対して、580 nm と 630 nm に蛍光発光のピークを有することを見出し、この蛍光特性は MAS 新生児尿の蛍光特性と同一である事を明らかにした。

以上の基礎的研究の成果をもとにして、申請者は MAS 患児尿中の Zn-コプロポルフィリンの検出を示す指数として、Urinary Fluorescence Meconium Index (UFMI) = $F_{580} - (F_{600} + F_{630}) / 2$ を提唱し、これを同一尿の UMI と比較した。

生後 24 時間までに採取した新生児尿を、臨床的に明らかに MAS と診断された I 群、胎便による羊水混濁を認めたが、臨床的には MAS と診断されなかった II 群、羊水混濁を認めず、臨床的にも MAS と診断されなかった III 群に分け、それぞれの UFMI、UMI を算出し、比較した。UMI は 3 群でオーバーラップし、従来提唱されてきた $UMI \geq 2$ を MAS とする方法を適用すると、I 群の MAS を 3 例中 2 例見逃し、III 群においても MAS 相当値の数値がでるなど、診断的価値が乏しかった。他方、UFMI は、I 群 82.0 ± 16.7 、II 群 28.8 ± 17.3 、III 群 7.8 ± 7.4 と相互間に有意差がみられ、とくに I 群の UFMI は全例高値を示し、高い診断的価値があることが示唆された。

この原因として、UMI は 405 nm の吸光度スペクトル検出法であるため、新生児尿正常成分であるコプロポルフィリンと胎便成分である Zn-コプロポルフィリンを同時に検出してしまい特異性に乏しく、UFMI は Zn-コプロポルフィリンの 580 nm の蛍光ピークのみを検出しているため特異性が高いと考えられた。

この研究成果に対して

1. Zn-コプロポルフィリンの尿中排泄絶対量の測定
2. 出生後 UFMI の経時的経過
3. Zn-コプロポルフィリンの生合成および代謝臓器への分布について
4. UFMI 測定の自動化への試み

などの諸点について、質疑が行われ、申請者から研究の現状と質問に対する見解が述べられた。

その結果、本研究は新生児尿中胎便成分としての Zn-コプロポルフィリンの簡易検出に着目し、特異性の高い UFMI による新しい MAS の診断法を開発したものであり、医学博士の授与に値するものと審査委員全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	五十嵐	良雄			
	副査	教授	川島	吉良	副査	教授	藤瀬 裕
	副査	助教授	青島	玲児	副査	助教授	長谷川 宏幸