

## 学位論文の要旨

医学系専攻 保健学分野 医療生命科学ユニット	氏名	小林 純
題 目 Immature Platelet Fraction and its Kinetics in Neonates (新生児における未成熟血小板分画とその動態)		
要 旨 【背景】巨核球から放出された直後の RNA を多く含む血小板は網血小板 (RP) と呼ばれ、骨髄での血小板産生能を反映するとされている。RP の測定手技は煩雑であり、従来は 床現場での測定はほとんど行われていなかったが、近年、Sysmex 社の多項目自動血球分析装置 XN アナライザを用いて RP を未成熟血小板分画 (IPF) として測定する方法が開発された。IPF は血小板減少症の鑑別を始めとした種々の病態の評 に用いられている。 血小板減少症は新生児に一般 に見られる血 常である。IPF は末 血 で測定で 、血小板 血を比較 便に評 する指標となりうるが、新生児におけるデ タはほとんどない。 研究では、新生児における IPF を 床 に評 するために、出生時における IPF の基準範囲 (RI) を定義し、IPF に影響を与える要因を評 するとともに出生後の IPF の動態を分析した。 【方法】201 年10月から2020年2月に出生し、長野県立こども病院または信州大学医学部附属病院にて IPF を含む血球数算定が実施された新生児を対象に、出生時、生後14日、2 日のデ タを集めた。IPF を含む血球数算定には XN-1000または XN-9000を使用し、核酸染色用色素である oxazine を用いた血小板測定専用チャンネル (PLT-F) において、前方散乱光と側方蛍光からなる二次元プロット上で成熟血小板と未成熟血小板を区別し、全血小板に対する未成熟血小板の割合を IPF%として算出した。IPF 絶対数 (A-IPF) は、血小板数 (PLT) × IPF%から算出した。 研究の対象は様々な 床 背景を有する新生児例であるため、出生時の PLT が RI 内 ( $150\text{--}350 \times 10^9/\text{L}$ ) の新生児について、多変量解析にて在胎週数、出生 重、性別に加え、在胎不当過小児、前期破水、新生児仮死、子宮内感染、染色 常、呼吸障害、先天性心疾患の有無が IPF%に影響するかを評 した後、 解析にて抽出された因子を有さない症例から IPF%および A-IPF の RI を算出した。さらに、出生後、生後14日、2 日の PLT と IPF の変動を解析し、ヘモグロビン濃度 (Hb)、網赤血球 (RET) の変動と比較した。 【結果】533人の新生児から得られた合計 22の血 サンプルを分析し、その内訳は出生時が423、生後14日が203、生後2 日が196であった。出生時の PLT は330例が RI 内であり、46例は RI 未満、47例は RI を超えていた。多変量解析の結果、IPF%に影響を与える独立した因子として早産、新生児仮死、子宮内感染、染色 常、呼吸障害が抽出された。これらの因子を有さない92例から算出した IPF%、A-IPF の RI はそれぞれ1.3~5.7%、 $3.2\text{--}14.5 \times 10^9/\text{L}$ であった。血小板減少症のない新生児では、生後14日および2 日の PLT は出生時に比べて有意に増加していた。IPF%と A-IPF は生後14日 で クに達し、生後2 日では低下したが出生時よりも高値であった。出生時および生後14日、2 日の3ポイントのデ タが揃っている26例の新生児において、個人内でも同様		

の変動が認められ、生後14日目には IPF%は出生時の約2倍、A-IPF は約3.3倍まで増加した。一方、Hb は出生後連続的に減少し、RET は生後14日に最低値を示し、その後増加した。出生時の PLT が $100 \times 10^9/L$ 未満の血小板減少症例19例のうち、16例では IPF%が RI を超えており、免疫関連血小板減少症2例では IPF%が1.7%、26.3%と著明に高値であった。

【考察】 研究で定義した新生児の RI は、XN アナライザを用いた成人の IPF%の RI 上限を5. %、7.3%とする報告と比較して 臨床判断に影響を与える程の差はなく、出生時の IPF は成人と同等の基準で評価可能であることが示唆された。ただし、新生児では生後2週間程度は一過性に増加する変動が認められる点に注意を要する。このような新生児期における血小板パラメータの変動は、出生後のトロンボポエチン (TPO) 濃度の増加、巨核球系前細胞の TPO に対する感性的上昇などが関係している可能性がある。出生後の Hb および RET は PLT、IPF とは異なる変動を示しており、生後1ヶ月程度の新生児では血小板数と赤血球数は異なる動態を示すことが示唆された。新生児期においても免疫関連血小板減少症などの病態を反映して IPF%が変動することが確認されたが、分娩、臨床背景、免疫状態などに関する様々な要因が新生児の血小板数と IPF に影響を与えている可能性が示唆された。

研究で得られた見から、IPF は新生児の血小板数と血小板減少症を評価するための有用な指標となりうると考えられる。

研究指導 教員 信州大学学術研究院 (保健学系) 教授 石田 宏