

|         |   |
|---------|---|
| 氏名・(本籍) | 山本 翔子 (神奈川県)  |
| 専攻分野の名称 | 博士(医学)  |
| 学位記番号   | 医博甲第 1073 号   |
| 学位授与の日付 | 令和 4 年 9 月 29 日   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当  |
| 研究科・専攻  | 医学系研究科医学専攻  |
| 学位論文題名  | A STUDY OF SERUM ACID SPHINGOMYELINASE ACTIVITY AND<br>CLINICAL SEVERITY IN INFANTS WITH RESPIRATORY<br>SYNCYTIAL VIRUS BRONCHIOLITIS<br><br>(RS ウイルス細気管支炎の乳児における血清酸性スフィンゴミエリナーゼ<br>活性と臨床的重症度の研究) |
| 論文審査委員  | (主査) 植木重治 教授<br>(副査) 海老原敬 教授      水野大 准教授   |

## 学位論文内容要旨

A STUDY OF SERUM ACID SPHINGOMYELINASE ACTIVITY AND CLINICAL SEVERITY IN  
INFANTS WITH RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS BRONCHIOLITIS  
(RS ウイルス細気管支炎の乳児における血清酸性スフィンゴミエリナーゼ活性と  
臨床的重症度の研究)

申請者氏名 山本 翔子

### 研究目的

Respiratory syncytial virus (RSV) 細気管支炎は乳児の入院の主な原因であるが、対症療法以外の効果的な治療戦略はない。疾患重症度に関連するバイオマーカーを特定し治療管理向上を図る研究はこれまでいくつもなされてきたが、細気管支炎管理に有用なバイオマーカーは未だ特定されていない。酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM) は、スフィンゴ脂質代謝において重要な役割を果たすリソソーム酵素であり、分泌型酸性スフィンゴミエリナーゼ (S-ASM) 活性は、様々な疾患のサイトカイン放出や炎症、酸化ストレスに関連すると考えられている。我々は以前、一般的な急性疾患の小児患者 50 名における S-ASM 活性測定研究を行い、RSV 細気管支炎患者では他の疾患群より 2 倍以上 S-ASM 活性が高値であると報告していた。本研究では、RSV 細気管支炎の乳児における S-ASM 活性の上昇と臨床的重症度との関連を検討した。

### 研究方法

2018 年 8 月から 2020 年 1 月までの間に秋田厚生医療センターに入院した RSV 細気管支炎の乳児 31 名と、RSV 陰性の有熱疾患乳児 9 名、同センターを受診した発熱のない健康な乳児 8 名における S-ASM 活性を測定した。RSV 細気管支炎群には、在胎期間 35 週以下の早産児や気管支肺異形成症の治療歴がある児、血行動態に異常のある先天性心疾患や免疫不全を有する児、ダウン症候群の児は含まれず、パリーブスマブの投与を受けた者もいなかった。RSV 感染の有無は患児の鼻汁を用い抗原検出試験で確認し、RSV 細気管支炎の臨床診断は、基準に基づき咳嗽、呼吸数増加、陥没呼吸、呼吸時間の延長、喘鳴、胸部 X 線検査での肺過膨張像等から行った。RSV 感染群は、入院期間中連日、酸素飽和度、呼吸数、喘鳴、呼吸補助筋の使用度をそれぞれ 0-3 点、計 12 点満点で評価し重症度スコアを記録した。また、既存の研究で RSV 細気管支炎の重症度と負の相関が示唆されていた Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 値と Interleukin (IL)-18 値も測定し、他の血液学的データや臨床項目、重症度スコアと併せ S-ASM 活性との関連をそれぞれ検討した。解析は IBM SPSS 統計ソフト (バージョン 26.0) を用い、結果は平均±

標準偏差として示した。各群間の中央値の比較にはクラスカル=ウォリス検定を使用し、血清 S-ASM 活性と臨床試験の測定値との相関関係はスピアマンの順位相関係数を使用し調べた。統計的有意性は $<0.05$ とした。

### 研究成績

血清 S-ASM 活性は、RSV 細気管支炎の乳児 31 名では  $9.5 \pm 5.4$  nmol/mL/h、対照群である RSV 陰性の有熱疾患の乳児 9 名と健康な乳児 8 名ではそれぞれ  $4.3 \pm 1.9$  nmol/mL/h と  $4.0 \pm 1.4$  nmol/mL/h であり、RSV 細気管支炎群では対照の 2 群より有意に ( $p < 0.005$ ) 高値であった。IFN- $\gamma$  値は、RSV 気管支炎群で  $9.2 \pm 11.0$  pg/mL、RSV 陰性の有熱疾患群で  $14.5 \pm 23.4$  pg/mL、健康群で  $1.5 \pm 0.0$  pg/mL であり、健康な乳児と比較して RSV 細気管支炎群 ( $p < 0.005$ ) と RSV 陰性の有熱疾患群 ( $p < 0.05$ ) では有意に高値であった。IL-18 値は、RSV 気管支炎群で  $431.3 \pm 276.3$  pg/mL、RSV 陰性の有熱疾患群で  $260.9 \pm 77.5$  pg/mL、健康群で  $240.8 \pm 137.8$  pg/mL であり、3 群間で有意な差は認められなかった。RSV 細気管支炎群において、血清 S-ASM 活性と重症度スコアの間には有意な相関は認めなかった。また、RSV 細気管支炎群の血清 S-ASM 活性との検討では、IFN- $\gamma$  値 ( $\rho = -0.448$ ,  $p = 0.012$ ) とのみ有意な負の相関を認めたが、他の臨床項目や血液学的データの間には有意な相関は認められなかった。

### 結論

血清 S-ASM 活性が RSV 細気管支炎の乳児で有意に上昇したことを示し、ASM の活性化と RSV 細気管支炎との関連が示唆された。血清 S-ASM 活性は、臨床的に有用な可能性のあるバイオマーカーであるが、その臨床的な重要性に関してはさらなる研究が必要と考えられた。

# 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査：植木重治

申請者：山本翔子

論文題名：A STUDY OF SERUM ACID SPHINGOMYELINASE ACTIVITY AND  
CLINICAL SEVERITY IN INFANTS WITH RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS  
BRONCHIOLITIS

(RS ウイルス細気管支炎の乳児における血清酸性スフィンゴミエリナーゼ活性と臨床的重  
症度の研究)

## 要旨

Respiratory syncytial virus(RSV)細気管支炎は乳児の入院の主な原因であるが、細気管支炎管理に有用なバイオマーカーは未だ特定されていない。酸性スフィンゴミエリナーゼ(ASM)は、スフィンゴ脂質代謝において重要な役割を果たすリソソーム酵素であり、分泌型酸性スフィンゴミエリナーゼ(S-ASM)活性は、様々な疾患のサイトカイン放出や炎症、酸化ストレスに関連すると考えられている。本研究では、RSV 細気管支炎の乳児 31 名と、RSV 陰性の有熱疾患乳児 9 名、発熱のない健康な乳児 8 名における S-ASM 活性を測定した。また、既報で RSV 気管支炎の重症度と負の相関が示唆されていた Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )値と Interleukin (IL) -18 値も測定し、他の血液学的データや臨床項目、重症度スコアと併せ S-ASM 活性との関連をそれぞれ検討した。血清 S-ASM 活性は、RSV 細気管支炎の乳児 31 名では  $9.5 \pm 5.4$  nmol/mL/h、対照群である RSV 陰性の有熱疾患の乳児 9 名と健康な乳児 8 名ではそれぞれ  $4.3 \pm 1.9$  nmol/mL/h と  $4.0 \pm 1.4$  nmol/mL/h であり、RSV 細気管支炎群では対照の 2 群より有意に ( $p < 0.005$ ) 高値であった。IFN- $\gamma$  値は、RSV 気管支炎群で  $9.2 \pm 11.0$  pg/mL、RSV 陰性の有熱疾患群で  $14.5 \pm 23.4$  pg/mL、健康群で  $1.5 \pm 0.0$  pg/mL であり、健康な乳児と比較して RSV 細気管支炎群 ( $p < 0.005$ ) と RSV 陰性の有熱疾患群 ( $p < 0.05$ ) では有意に高値であった。IL-18 値は、RSV 気管支炎群、RSV 陰性の有熱疾患群、健康群で有意な差は認められなかった。RSV 細気管支炎群において、血清 S-ASM 活性と重症度スコアの間に有意な相関は認めなかった。また、RSV 細気管支炎群の血清 S-ASM 活性との検討では、IFN- $\gamma$  値 ( $\rho = -0.448$ ,  $p = 0.012$ ) とのみ有意な負の相関を認めた。

## 1) 斬新さ

以前の検討で一般的な急性疾患の小児患者における S-ASM 活性測定研究を行い、RSV 細気管支炎患者では他の疾患群より 2 倍以上 S-ASM 活性が高値であると報告していた。本研究はこれをさらに検証するとともに、他の気道感染症をふくむ有熱疾患や健常児との比較を行っている。この結果、血清 S-ASM 活性が RSV 細気管支炎の乳児で有意な差をもって上昇していることを確認した。また、RSV 細気管支炎群の血清 S-ASM 活性は、血清 IFN- $\gamma$  値と有意な負の相関があることを見いだしている。

## 2) 重要性

本研究の結果から、ASM の活性化と RSV 細気管支炎との関連を示唆するものであり、今後の RSV 細気管支炎の診断向上に寄与する可能性や、病態形成における ASM や IFN- $\gamma$  の意義について将来的な研究の基盤となるものと考えられた。

## 3) 研究方法の正確性

倫理的な手続きに則った上、研究が実施されている。事前に決定したクライテリアに基づき、RSV 感染の有無は患児の鼻汁を用い抗原検出試験と臨床症状から診断されている。RSV 感染群では、入院期間中連日、酸素飽和度、呼吸数、喘鳴、呼吸補助筋の使用度をそれぞれ 0-3 点、計 12 点満点で評価し重症度スコアを記録した。S-ASM の測定やサイトカインの測定はこれまでに確立された方法に基づいて実施された。適切な統計手法によって検定された。

## 4) 表現の明瞭さ

それぞれのデータは適切な図表とグラフを用いて提示されている。また研究の背景に加え、文献的に病態についての考察がなされ、今後の研究の展望が示された。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。