

主題 ○子どもの感染症, 現在 (いま)

周産期の炎症と未熟児特有疾患*

西 巻 滋**

はじめに

NICU に入院する児の多くは早産児・未熟児である。なぜ、早産になるのか。そこには絨毛膜羊膜炎の関与が大きく、在胎週数が早くなればなるほどそれは強い。では、なぜ、絨毛膜羊膜炎が起こるのか。そこには細菌性陰症があると考えられ、*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus* などが原因菌にあげられる。絨毛膜羊膜炎により炎症性サイトカインが増え、プロスタグランジン産生を促し、頸管熟化や破膜（前期破水）を経て、子宮収縮そして分娩へと至る。このように NICU に入院する早産児は出生前に炎症に曝されている危険性が高い患者だといえよう。

I. 早産児は出生前に炎症に曝されている

近年の周産期医療の進歩により、妊娠が継続されることは児の成熟には望ましいが、一方で、炎症の存在する環境に長時間曝された未熟児を誕生させた。そのような早産児を取り巻く環境について、以下が提唱されている¹⁾。

① IUIRS (intrauterine inflammatory response syndrome)

母体に絨毛膜羊膜炎を認め、母体発熱、子宮収縮、子宮内膜炎、付属器炎があるも、羊水中や子

宮内に病原体を検出できない状態。

② FIRS (fetal inflammatory response syndrome)

子宮内の炎症（多くは絨毛膜羊膜炎）が胎児に波及し、高サイトカイン血症に陥った状態。

一方で、その環境に曝されている胎児や早産児の免疫応答は未熟である。それは自身を守るための免疫の「量」が少ないだけでなく、その「質」も悪い。酒井らは超早産児でも絨毛膜羊膜炎があると、炎症性サイトカイン IL-1, IL-6, IL-8 産生は高く、逆に炎症抑制性サイトカイン IL-10 産生は低いと報告している。このバランスの悪さが過度の炎症の持続を生み、FIRS 発症につながると指摘している²⁾ (図 1)。

II. 未熟児に特有な疾患とは

未熟児の疾患を考えるときに、その臓器は出生時には未完成で発育途中だという点を考慮しなければならない。臓器が脆弱であるために出生前後の侵襲から傷害を受けやすい。また早産で出生し胎外生活を強いられるが、それへ適応しながら自身の臓器も成長させねばならず、そこに不具合があれば、臓器の機能障害をきたすだけでなく、臓器の正常な発育も阻害され、疾患として顕在化する。

炎症が関与する未熟児特有の疾患には、慢性肺疾患 (CLD) と脳室周囲白質軟化症 (PVL) が代

* Fetal inflammation and premature infant disease

Key words : FIRS, 絨毛膜羊膜炎, 未熟児, 慢性肺疾患, 脳室周囲白質軟化症

** 横浜市立大学医学部小児科

[〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9]

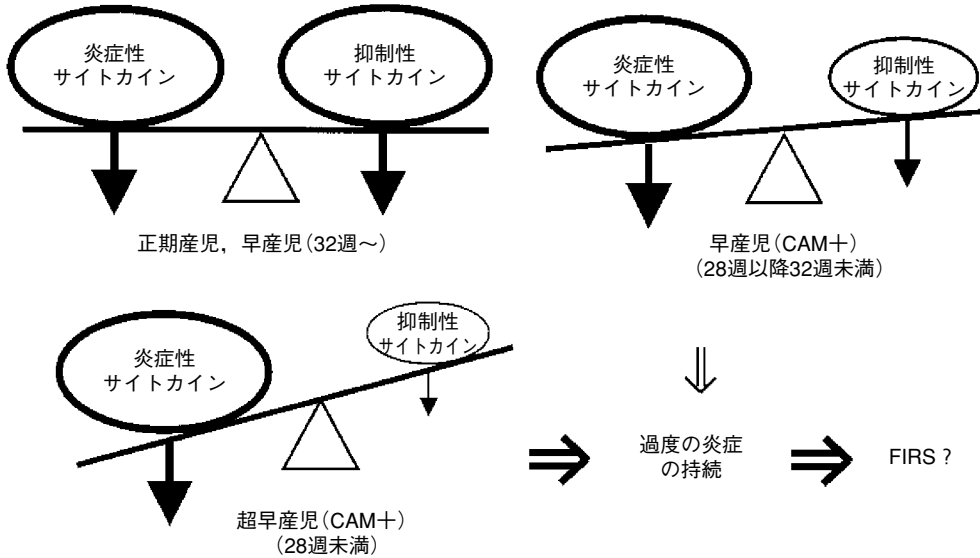


図 1

在胎 28 週未満の早産児では、絨毛膜羊膜炎 (CAM) があると FIRS (fetal inflammatory response syndrome) になりやすい。(文献 2 より引用)

表的である。その他には、脳室内出血 (IVH)、未熟児網膜症 (ROP)、壊死性腸炎 (NEC)、特発性小腸穿孔 (SIP)、動脈管閉鎖遅延 (PDA) などがあるが、紙面の都合で割愛させていただく。

1. 慢性肺疾患 (CLD)

CLD 罹患児では、呼吸管理や酸素投与が必要であり、NICU の長期入院や在宅酸素療法を強いられる場合も少なくない。退院後も呼吸器の感染症やアレルギーのリスクが高い。

旧来は出生後に受けた ventilator induced lung injury による肺損傷が病態の主であった。それには、oxygen toxicity (酸素毒性)、atelectrauma (無気肺の肺胞の手前の終末気管支が過進展を起こし断裂)、barotrauma (高い換気圧による損傷)、volutrauma (肺胞の過進展が血管内皮細胞や肺胞上皮細胞の透過性を亢進)、biotrauma (volutrauma を契機に起こる炎症反応による損傷) などで損傷を受けた細葉の病像がある。これは old BPD (bronchopulmonary dysplasia) と位置づけられている³⁾。

それらに加えて、最近では出生前に受けた炎症による肺胞発育の阻害 (arrest of lung development) も重要視されている。これは炎症に曝されたより未熟である児の出生・生存が可能になったため

ある。羊水、臍帯血や児末梢血、気管洗浄液などで、サイトカインや炎症関連物質が高いとの報告が多い。また投与されたステロイド剤の影響も報告されている。これは new BPD と位置づけられている³⁾ (図 2)。

2. 脳室周囲白質軟化症 (PVL)

在胎 33~35 週未満の 7~8% に認められ、脳性麻痺 (CP) の原因の 1/3 を占める (CP の原因疾患として一番多い)。在胎週数の時期によって脳血管や神経細胞の発育段階が違い、深部白質の穿通動脈の終末領域は虚血に陥りやすい。そこに低酸素性虚血性障害や子宮内感染症による炎症と興奮性神経毒性がかかわり、深部白質損傷をきたし、脳室周囲の白質は壊死、嚢胞化し、最終的にグリオシスとなる。

前期破水や絨毛膜羊膜炎、臍帯炎があると頻度は上がる。また、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 などの高値も報告されている。胎内での炎症によって、すでに出生時には将来の神経学的後遺症が決定されている感すらある (図 3)。

III. 未熟児の FIRS の把握をどうするか

FIRS の病態が高サイトカイン血症であるので、

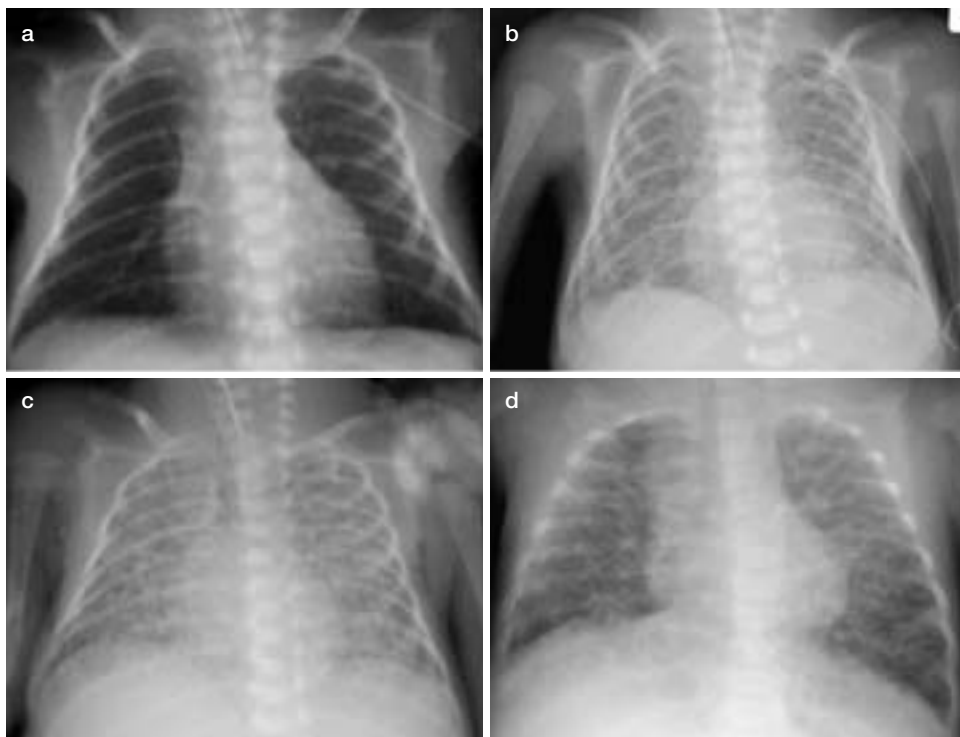


図 2

- a : 25 週, 758 g 入院時 RDS なし. 在胎 25 週, 758 g で出生した未熟児, RDS はなく肺野は明かかった.
- b : 日齢 4, 索状陰影出現. 日齢 4 には索状陰影が出現しだした.
- c : 月齢 1, 索状陰影増強. 索状陰影は増強し, 人工呼吸器の条件を上げざるを得なかった. 慢性肺疾患と診断した.
- d : 月齢 3, 索状陰影+気腫状変化. 索状陰影に加え気腫状変化を認めた.

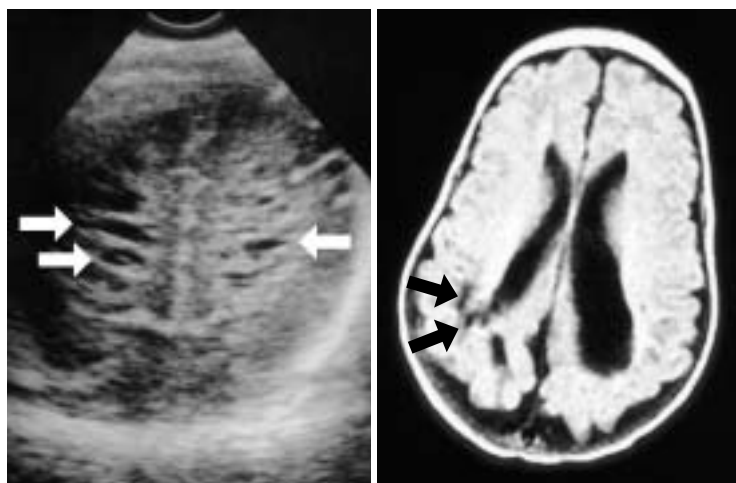


図 3

日齢 35 に頭部超音波検査で, 広範囲に櫛状から嚢胞状に PVL を認めた (左: 矢印).

修正 42 週に頭部 MRI 検査で, 左側脳室は壁が不整で拡大し, 右側脳室三角部周囲白質は嚢胞を認めた (右: 矢印).

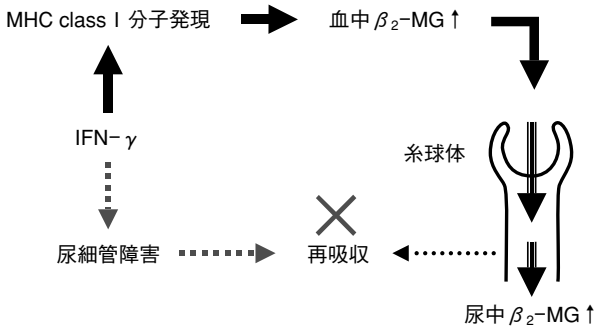


図 4

血中 β_2 -MG は IFN- γ により産生される主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) class I 抗原の構成蛋白質の一つであり、炎症時に増加した血中 β_2 -MG は尿細管の再吸収能を超えると尿中に増加する。すなわち、サイトカインそのものを測定するのではなく、サイトカインによる炎症誘導蛋白である尿中 β_2 -MG を測定することで、サイトカインの代替として侵襲や炎症の足跡を把握する。(文献 4 より引用)

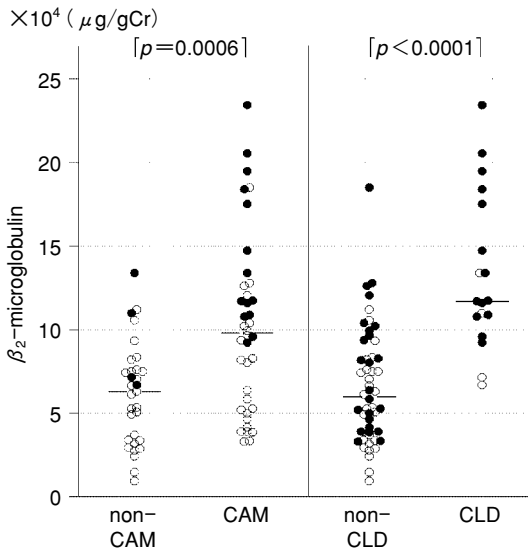


図 5

生後 2 日以内の尿中 β_2 -MG は、絨毛膜羊膜炎がある群 (CAM 群) で有意に高かった。同様に、慢性肺疾患がある群 (CLD 群) でも有意に高かった。(文献 5 より引用)

羊水、臍帯血、児末梢血、気管洗浄液などを検体としてサイトカインが測定されている。しかしサイトカインの測定には、時間、施設、技術、費用など、制限が大きい。どこの NICU でも簡単に短時間で炎症や FIRS を把握できないかと考えた。

1. 尿中 β_2 -microglobulin による FIRS の把握

われわれは、尿中 β_2 -microglobulin (β_2 -MG) の測定で炎症の程度を把握することを試みた。血中 β_2 -MG は IFN- γ により産生される主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) class I 抗原の構成蛋白質

の一つであり、炎症時に増加した血中 β_2 -MG は尿細管の再吸収能を超えると尿中に増加する。すなわち、サイトカインそのものを測定するのではなく、サイトカインによる炎症誘導蛋白である尿中 β_2 -MG を測定することで、サイトカインの代替として侵襲や炎症の足跡を把握するのである (図 4)。

その計測・評価の実際は、新鮮尿を検体にラテックス凝集免疫法などで β_2 -MG 値 (単位: $\mu\text{g/l}$) を測定し、その値をアルカリピクリン法などで測定した尿中 creatinine (Cr) 値 (単位: mg/dl) で除し、算出する。酸性尿 ($\text{pH}<5.5$) では、データが不安定なので注意する。

$$\frac{\beta_2\text{-MG } (\mu\text{g/l})}{\text{Cr } (\text{mg/dl})} \times 100 \text{ (単位: } \mu\text{g/gCr)}$$

2. 慢性肺疾患における尿中 β_2 -microglobulin

1) 出生後早期

在胎 32 週未満の児 69 例で、生後 2 日以内の尿を検体に測定した⁵⁾。

絨毛膜羊膜炎 (CAM) の有無で分けると、CAM がなかった 31 例では 6.3 万 ($\mu\text{g/gCr}$) であったが、CAM があった 38 例では 9.8 万 ($\mu\text{g/gCr}$) であり、有意に高値だった ($p=0.0006$)。このことから、生後早期の尿中 β_2 -MG を検査することで、胎内での炎症の有無を振り返ることができた。

慢性肺疾患 (CLD) の有無で分けると、CLD がなかった 51 例では 6.1 万 ($\mu\text{g/gCr}$) であったが、CLD があった 18 例では 11.7 万 ($\mu\text{g/gCr}$) であり、有意に高値だった ($p<0.0001$)。Cut-off 値は 10 万 ($\mu\text{g/gCr}$) と計算され、将来の CLD 発症が予見できた。特に negative prediction に優れており、

それは臍帯血 IL-6 値の測定と比べても遜色なかった⁶⁾(図 5)。

2) 出生後経過

尿中 β_2 -MG の生後の経過を観察すると, CLD があつた児では 1 週目に減少した後, 再度, 増加するダイナミックな動きを示した。さらに, 長期酸素投与が必要だつた例や死亡例ではその増加が強かつた。このことから, 生後の尿中 β_2 -MG を検査することで, 重症度が判断できた⁶⁾(図 6)。

文 献

- 1) Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al : The fetal inflammatory response syndrome. Am J Obstet Gynecol 179 : 194-202, 1998
- 2) 酒井正利, 米田 哲, 渡邊弘道, 他 : 超早産の病態, 予後及び予防への展望 超早産におけるサイトカイン. 日周産期・新生児会誌 40 : 746-750, 2004
- 3) Jobe AH : The new BPD : an arrest of lung development. Pediatr Res 46 : 641-643, 1999
- 4) 島 義雄, 西巻 滋, 藤田敦士, 他 : Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) と早産における羊水過少の関係. 日未熟児新生児会誌 15 : 217-223, 2003

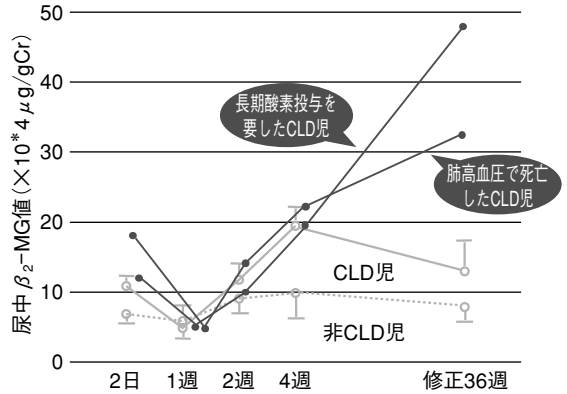


図 6

慢性肺疾患があつた児 (CLD 児) の尿中 β_2 -MG 値は, 生後 1 週目に減少した後, 再度, 増加するダイナミックな動きを示した。長期酸素投与例や死亡例ではその増加が強かつた。(文献 6 より引用)

- 5) Nishimaki S, Shima Y, Sato M, et al : Urinary β_2 -microglobulin in premature infants with chorioamnionitis and chronic lung disease. J Pediatr 143 : 120-122, 2003
- 6) 西巻 滋 : 尿中 β_2 -microglobulin を用いた未熟児慢性肺疾患の管理. 小児科 48 : 237-245, 2007

* * *