

原著

早産児の血清 IgG 値に影響を与える因子
— 出生時と退院時における血清 IgG 値の後方視的検討 —橋本 真¹⁾ 大野 真由美¹⁾ 五十嵐 リサ¹⁾ 堤 裕幸¹⁾

要旨 早産児では母体から IgG の移行が少なく、出生時の血清 IgG 値が低値である。しかし早産児の血清 IgG 値に影響を与える因子はわかっていない。今回、当院 NICU で出生した在胎 30 週未満の児において、出生時 50 例（在胎週数の中央値 27.2 週）および退院時 33 例（修正週数の中央値 36.4 週、日齢の中央値 63）の血清 IgG 値を後方視的に検討した。出生時の血清 IgG 値は在胎週数と正の相関を示したが（ $r=0.699$, $p<0.001$ ）、妊娠合併症や母体への薬剤投与の有無、性別、初産/経産、SGA/AGA/HGA では出生時血清 IgG 値に有意な差を認めなかった。退院時血清 IgG 値は 31 例（94%）で出生時より低下しており、200 mg/dl 未満の症例は 26 例（79%）であった。児への薬剤投与や輸血の有無、動脈管開存症・脳室内出血の有無、栄養方法、体重増加（良好/不良）では退院時血清 IgG 値に有意な差を認めなかった。今回の結果からは早産児の血清 IgG 値に影響を与える母体および胎児因子、生後の経過および治療を明らかにすることはできなかった。早産児では、退院時においても低 IgG 血症が持続していた。

はじめに

免疫グロブリンのなかで IgG は中和抗体やオプソニンとして重要な液性成分である。しかし胎児の IgG 産生能は低く、そのほとんどは母体からの受動免疫によるものである。早産児では母体から IgG の移行が少なく、感染症をきたしやすい¹⁻³⁾。

これまでに出生時の血清 IgG 値は在胎週数と相関関係があること、正常産児と同様に早産児でも血清 IgG 値が生後 2~4 カ月に最低値となること⁴⁻⁶⁾が示されている。しかし、出生時血清 IgG 値に影響を与える在胎週数以外の母体および胎児因

子、出生後の血清 IgG 値の推移に影響する児の臨床経過および治療はわかっていない。

われわれは今回、早産児の血清 IgG 値に影響を与える因子を明らかにするため、在胎 30 週未満の児における出生時および退院時の血清 IgG 値を後方視的に検討した。

1. 対象と方法

本検討の対象は 2012 年 1 月 1 日~2015 年 12 月 31 日の間に当院で出生し、NICU において入院加療を行った児およびその母体である。そのなかで臨床的に感染症を含むさまざまな合併症の頻度が

Key words : 早産児, 免疫グロブリン, 低 IgG 血症, 易感染性, 液性免疫

1) 札幌医科大学医学部小児科学講座

〔〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目〕

高く、長期間の集中治療管理が必要な在胎30週未満の児を検討対象とした。

血清IgG値は出生時に臍帯血もしくは児血で測定し、修正34週以降（以下、退院時）に児血で再検した。

児およびその母体の臨床経過、検査所見は電子診療録を用いて後方視的に調査した。

出生時の血清IgG値を測定できなかった症例は、すべての検討から除外した。退院時の血清IgG値を測定できなかった症例は、出生時の血清IgG値のみ検討対象とした。また生後に免疫グロブリン製剤を投与した症例は、検討対象から除外した。

出生時血清IgG値に影響を与える因子は前期破水の有無、妊娠高血圧症候群の有無、母体への薬剤投与の有無、初産・経産、性別、SGA・AGA/HGAにより対象児を2群に分け、両者の血清IgG値を比較することで検討した。また母体血清蛋白値および在胎週数と出生時血清IgG値の相関分析を行い、影響を検討した。

退院時血清IgG値に影響を与える因子は出生後の薬剤投与（ステロイド剤、抗菌剤）の有無、輸血の有無、脳室内出血の有無、動脈管開存症の有無、full-feeding（100 ml/kg/日）に達した日齢（生後10日未満・生後10日以降）、栄養方法（母乳・混合/人工乳）、体重増加良好/不良により対象児を2群に分け、両者の血清IgG値を比較することで検討した。また在胎週数と退院時血清IgG値の相関分析を行い、影響を検討した。

母体への薬剤投与（ステロイド剤、抗菌剤）は出生の時点で児に影響する可能性を考慮し、児を娩出する前1週間以内のとき投与ありとした。母体の血清蛋白値は、児を娩出する前の最後の測定値とした。

生後の薬剤投与（ステロイド剤、抗菌剤）および輸血は回数・量・種類にかかわらず、出生後から退院時血清IgG値測定の間で行われた児をありとした。

脳室内出血は、頭部超音波検査で出血を認めた児をありとした。動脈管開存症はインドメタシンの投与もしくは、外科的治療をした児をありとした。

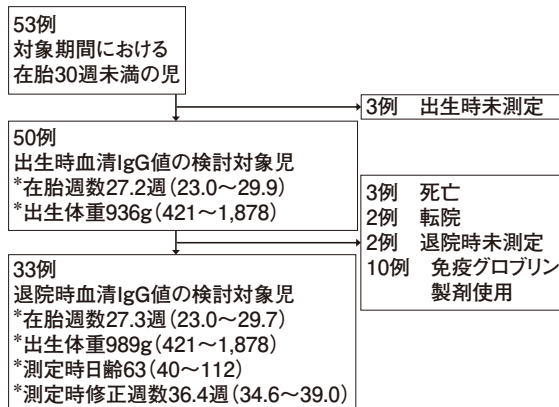


図1 患者背景

*中央値（範囲）

児の体重増加は、退院時血清IgG値を測定した時点（修正週数）の体重が「在胎期間別出生時体格標準値」の10パーセンタイル以上のとき良好、10パーセンタイル未満のとき不良とした。

統計学的解析はIBM SPSS statistics version 22を使用した。2群間の有意差検定は独立したサンプルにはMann-WhitneyのU検定、対応したサンプルにはWilcoxonの符号付き順位検定を行い、有意確率（ p 値）0.05未満を有意差ありとした。相関分析は p 値0.05未満を相関関係ありとし、Pearsonの相関係数（ r ）で相関関係の強さを確認した。

本研究は臨床研究審査委員会にて審査を受け承認を得た（番号272-157）。

II. 結 果

1. 患者背景（図1）

出生時血清IgG値は50例、退院時は33例を検討対象とした。なお、対象症例はすべて帝王切開で出生していた。

2. 出生時血清IgG値

出生時IgG値の中央値は322 mg/dl（最小値66 mg/dl、最大値714 mg/dl）、200 mg/dl未満の症例は8例（16%）であった。

在胎週数と出生時血清IgG値は正の相関関係を認めた（ $r=0.699$, $p<0.001$ ）（図2）。

前期破水の有無、妊娠高血圧症候群の有無、母体への薬剤投与（ステロイド剤、抗菌剤）の有無、

初産・経産，性別，SGA・AGA/HGA では，出生時血清IgG値にいずれも統計学的有意差を認めなかった（表1）。

なお，母体へのステロイド剤投与は，全例が胎児の肺成熟を目的としたベタメタゾン（リンデロン®）の筋肉内注射による2回投与であった。また，母体の自己免疫疾患合併および免疫調整剤（免疫抑制剤，免疫グロブリン製剤，生物学的製剤）の投与はなかった。

出生時血清IgG値と母体血清蛋白値にも相関関係はなかった（ $r=-0.141$ ， $p=0.33$ ）。なお，母体血清蛋白値は児娩出当日から20日前（中央値0.5日前）で測定していた。

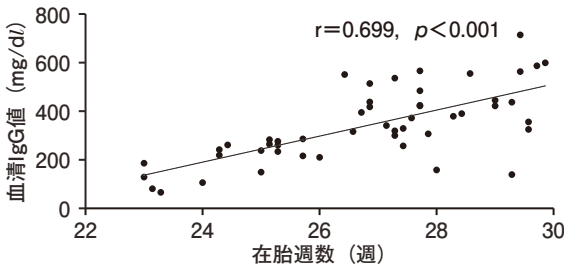


図2 在胎週数と出生時血清IgG値（N=50）
正の相関関係を認める。

3. 退院時血清IgG値

退院時血清IgG値の中央値は115 mg/dl（最小値23 mg/dl，最大値772 mg/dl）であった。退院時血清IgG値は，31例（94%）で出生時より低下していた（図3）。2例（6.1%）は退院時に血清IgG値が上昇していた。退院時血清IgG値が200 mg/dl未満の症例は26例（79%），100 mg/dl未満は14例（42%）であった。

在胎週数と退院時血清IgG値には相関関係を認めなかった（ $r=0.148$ ， $p=0.41$ ）（図4）。

生後の薬剤投与（ステロイド剤，抗菌剤）の有無，輸血の有無，脳室内出血の有無，動脈管開存症の有無，full feedingに達した日齢，栄養方法，体重増加では退院時血清IgG値にいずれも統計学的有意差を認めなかった（表2）。

なお，生後のステロイド剤は循環不全に対するヒドロコルチゾン投与が27例，慢性肺炎患に対するデキサメタゾン投与が5例であった（重複症例あり）。ヒドロコルチゾンの初回投与量の中央値は体重1 kg当たり2.56 mg/日（最小1.57 mg/日，最大6.19 mg/日），投与期間の中央値は3日間（最小1日間，最大112日間）であった。デキサメタゾンの初回投与量の中央値は体重1 kg当たり0.30 mg/日（最小0.13 mg/日，最大0.38 mg/日），投

表1 出生時の血清IgG値（N=50）

		血清IgG値 (mg/dl) 中央値 (範囲)	p値
前期破水	あり (n=25)	276 (66~599)	0.084
	なし (n=25)	376 (139~714)	
妊娠高血圧症候群	あり (n=7)	390 (329~551)	0.094
	なし (n=43)	300 (66~714)	
母体への ステロイド剤投与	あり (n=26)	318 (81~714)	0.85
	なし (n=24)	349 (66~587)	
母体への 抗菌剤投与	あり (n=32)	285 (66~714)	0.39
	なし (n=18)	349 (139~587)	
初産，経産	初産 (n=28)	293 (66~599)	0.48
	経産 (n=22)	327 (129~714)	
性別	男児 (n=26)	330 (139~714)	0.23
	女児 (n=24)	306 (66~587)	
SGA, AGA/HGA	SGA (n=7)	395 (329~566)	0.056
	AGA (n=41)/	300 (66~714)	
	HGA (n=2)		

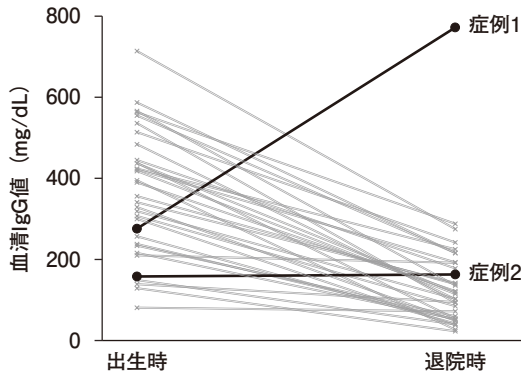


図 3 出生時と退院時の血清 IgG 値 (N=33)

●：退院時に血清 IgG 値が上昇した症例。
 ×：退院時に血清 IgG 値が低下した症例。
 退院時に血清 IgG 値はほとんどの症例 (31 例, 94%) で低下している。上昇した症例は 2 例 (6.1%) あった〔症例 1：出生時 (在胎 25 週 2 日) 276 mg/dl, 退院時 (修正 35 週 2 日) 772 mg/dl 症例 2：出生時 (在胎 28 週 0 日) 158 mg/dl, 退院時 (修正 36 週 0 日) 163 mg/dl〕。

と期間の中央値は 5 日間 (最小 2 日間, 最大 8 日間) であった。

III. 考 察

本研究において, 早産児の血清 IgG 値に影響を与える母体および胎児因子, 生後の臨床経過および治療を明らかにすることはできなかった。

第 1 に, 在胎週数以外の母体および胎児因子は出生時の血清 IgG 値に影響がなかった。本研究では, 過去の報告と同様に在胎週数と出生時血清

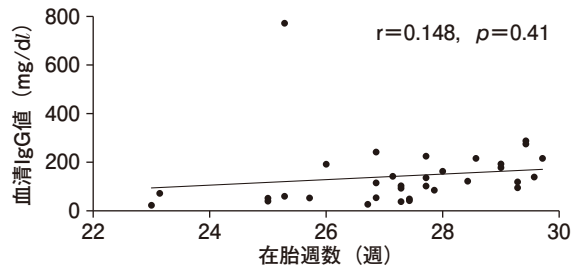


図 4 在胎週数と退院時血清 IgG 値 (N=33)

相関関係を認めない。

表 2 退院時の血清 IgG 値 (N=33)

		血清 IgG 値 (mg/dl) 中央値 (範囲)	p 値
ステロイド投与	あり (n=27)	102 (23~772)	0.21
	なし (n=6)	160 (49~275)	
抗菌剤投与	あり (n=24)	99 (23~772)	0.094
	なし (n=9)	139 (85~288)	
輸血	あり (n=22)	98 (23~772)	0.26
	なし (n=11)	163 (42~275)	
脳室内出血	あり (n=6)	132 (52~192)	0.91
	なし (n=27)	103 (23~772)	
動脈管開存症	あり (n=21)	85 (27~288)	0.19
	なし (n=12)	138 (23~772)	
Full-feeding	生後 10 日	119 (23~288)	0.61
	未満 (n=17)		
	生後 10 日以降 (n=16)		
栄養方法	母乳 (n=28)	119 (23~772)	0.23
	混合 (n=4)/ 人工乳 (n=1)	54 (38~142)	
体重増加	良好 (n=20)	109 (38~288)	0.96
	不良 (n=13)	128 (23~772)	

IgG 値には相関関係を認め⁴⁻⁶⁾、在胎週数以外に児の免疫能へ影響を及ぼすものとして、胎内発育遅延、性別、低蛋白血症・妊娠高血圧症候群などの母体疾患、ステロイド・抗癌剤などの薬剤投与があげられる¹⁾。胎内栄養不良、母体の低栄養・血清蛋白値の低値、薬剤投与は母体および胎児の免疫能の低下をきたす。また胎盤機能不全では母体からの受動免疫が低下する。しかし本研究においては、在胎週数以外の母体および胎児因子で出生時の血清 IgG 値に有意な差および相関関係を認めなかった。このことは新生児、特に早産児における免疫能は極めて未熟な状態であるものの、IgG が重要な要素である液性免疫に関しては、在胎週数以外の母体および胎児因子の影響が小さいことを示唆した。

第 2 に、生後の臨床経過および治療は血清 IgG 値の推移に影響がなかった。本研究では、退院時の血清 IgG 値がほとんどの症例で低下していた。しかし、生後の臨床経過および治療により有意な差を認めなかった。また、退院時の血清 IgG 値は 200 mg/dl 未満の異常低値である症例が多くを占めた。新生児期から乳児期の血清 IgG 値の推移は母体から胎盤を通して移行する IgG 量、IgG の半減期 (3~4 週間)、児が生後に自身で IgG を産生する時期および量で決まる。このなかで今回検討した臨床経過および治療は、IgG の半減期や児の IgG 産生能に有意な影響を及ぼさないことを示唆した。また早産児では、退院時においても低 IgG 血症が持続していることを示した。

一方で、退院時の血清 IgG 値は出生時と異なり、在胎週数と相関関係がなかった。さらに 2 例 (6.1%) のみであるが、血清 IgG 値が退院時に上昇した症例があった。上昇した症例は、いずれも今回の検討項目以外に血清 IgG 値に影響を与える可能性がある因子 (感染症、薬剤投与、ワクチン接種、肝機能・腎機能障害、血液凝固異常、先天奇形など) も認めなかった。退院時の血清 IgG 値が上昇した原因は特定できなかった。今回の検討項目以外に血清 IgG 値の推移に関連している因子があることは否定できない。

低 IgG 血症は一般的に感染症の危険性を高くするが、新生児においては不明な点も多い。早産児

において 200 mg/dl 未満では感染症の危険性が増加するとの報告⁷⁾がある一方で、100 mg/dl 未満でも重症な感染症はなかったとする報告⁸⁾もある。またコクランレビューでは、在胎 37 週未満の早産児、もしくは出生体重 2,500 g 未満の低出生体重児において免疫グロブリン製剤の使用は敗血症および重症感染症の頻度をわずかに減少させるのみであり、他の臨床的なアウトカムとの減少とは関連がなかったとしている⁹⁾。早産児においては血清 IgG 値のみで液性免疫能を正確に評価することができない可能性や、他の免疫学的な防御機構が機能している可能性がある¹⁰⁾。早産児における低 IgG 血症が長期間にわたり感染症の危険性を高めるかどうかは、今後の検討課題である。

本研究には 2 つの限界がある。第 1 に、血清 IgG 値の測定が出生時と退院時のみであることである。出生時から退院時に血清 IgG 値は低下していたものの、それまでどのような推移で低下したのか、また退院後さらに低下していたのかは今回の結果のみではわからない。第 2 に、退院時血清 IgG 値にはバイアスが存在する可能性がある。退院時血清 IgG 値は修正 34 週以降の任意の時期における測定であるため、測定時の日齢には最大 72 日、修正週数には最大 4.4 週の差があった (図 1)。そのため、退院時血清 IgG 値が測定時の日齢や修正週数に影響を受けた可能性がある。

今回の結果では、出生時の血清 IgG 値は在胎週数が短いほど低値であるが、その他の母体および胎児因子は影響がなかった。また生後の臨床経過や治療も、血清 IgG 値の推移に影響がなかった。早産児では、退院時においても低 IgG 血症が持続していた。今後、低 IgG 血症が新生児の免疫能にどのような影響を与え、実際に感染症の危険性を増大させるかどうかは検討する価値がある。

おわりに

早産児の血清 IgG 値に影響を与える母体および胎児因子、生後の臨床経過および治療を明らかにすることはできなかった。早産児では退院時においても低 IgG 血症が持続していた。

開示事項はありません。

文 献

- 1) 仁志田博司：免疫系と感染の基礎と臨床，新生児学入門 第4版，医学書院，東京，2012，332-358
- 2) 高橋尚人：胎児・新生児の免疫系の発達，周産期医 41：502-503，2011
- 3) 盆野元紀，他：早産児の免疫能，小児診 72：1589-1594，2009
- 4) 藤岡 仁，他：低出生体重児における免疫グロブリン値の推移，徳島市民病医誌 5：17-21，1991
- 5) Ballow M, et al：Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants：concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res* 20：899-904, 1986
- 6) Alkan Ozdemir S, et al：Reference values of serum IgG and IgM levels in preterm and term newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29：972-976, 2016
- 7) Cates KL, et al：The premature infant as a compromised host. *Curr Probl Pediatr* 8：1-63, 1983
- 8) Sasidharan P：Postnatal IgG levels in very-low-birth-weight infants. Preliminary observations. *Clin Pediatr* 27：271-274, 1988
- 9) Ohlsson A, et al：Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013
- 10) Williams CB, et al：Immunology of the fetus and newborn. *Avery's diseases of the newborn*, 9th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012, 445-467

Factors affecting serum immunoglobulin G levels in preterm infants ; a retrospective study on serum IgG levels at birth and hospital discharge

Shin HASHIMOTO¹⁾, Mayumi ONO¹⁾, Lisa IGARASHI¹⁾, Hiroyuki TSUTSUMI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, School of Medicine, Sapporo Medical University*

Serum IgG levels are low in preterm infants, because they are lower when transferred from mother to fetus until 33 weeks of gestation. Indeed, little is known about the factors affecting serum IgG levels at birth or the changes in those levels afterwards.

In order to clarify these aspects, the authors conducted a retrospective study on serum IgG levels in 50 and 33 infants of less than 30 weeks of gestational age from birth and at hospital discharge, respectively. Serum IgG levels at birth were correlated positively with gestational age ($r=0.699$, $p<0.001$), but were not associated with any maternal or fetal factors. At hospital discharge, 31 infants (94%) had serum IgG levels lower than birth levels and 26 infants (79%) had below 200 mg/dl. Serum IgG levels were not related to the clinical course and treatment of infants. This study confirmed that maternal and fetal factors, clinical course and treatment of infant do not affect serum IgG levels. Low serum IgG levels in preterm infants persisted at birth until hospital discharge.

(受付：2016年5月9日，受理：2016年7月21日)

* * *