

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19649

研究課題名（和文）未熟児における新たな腸管発育評価法の確立と腸保護戦略

研究課題名（英文）The establishment of the new intestinal growth rating system in the premature infant and bowel protection strategy

研究代表者

奥野 貴士（Okuno, Takashi）

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・助教

研究者番号：80634188

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000 円

研究成果の概要（和文）：極低出生体重児の母乳の消化・栄養状態、腹部所見などの臨床経過を分析し、腸管発育促進作用を持つと考えられる血液・尿サイトカインを臨床検体で測定した。Bio-Plexサイトカインアッセイを用いて生後1か月以内の血清・尿中サイトカイン27種を測定し、血清IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-17、VEGFの上昇を消化不良群で認めた。未熟児の消化管発育には炎症サイトカインが関与し抗炎症反応を持つ薬剤の投与が有効である可能性が考えられた。また、新生児乳児消化管アレルギーの超低出生体重児において、症状出現時に血清IL-5とIgEの一過性上昇を認め、即時型アレルギーが関与した症例を報告した。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the clinical course such as a digestion, nutritional status of the milk of the very low birth weight infant, abdominal findings, and measured blood, urine cytokine which was thought to have intestinal growth promotion effects with clinical specimen. Using Bio-Plex cytokine assay, we measured 27 kinds of cytokine with serum and urine within one month after the life. We showed increase of serum IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, VEGF in a dyspeptic group. Inflammatory cytokine is associated with the gastrointestinal growth of the premature infant and we consider that the administration of drug with an anti-inflammatory response may be effective. In the process of the study, we reported one rare case that immediate-type allergy was associated, extremely-low-birth-weight infants of the neonatal infantile gastrointestinal allergy.

研究分野：新生児学

キーワード：未熟児腸管発育 サイトカイン 新生児乳児消化管アレルギー

1. 研究開始当初の背景

低出生体重児の栄養管理は、出生直後から胎児と同等の蛋白蓄積を目指す early aggressive nutrition を行うことによる生後早期の低栄養の回避と、母乳中心の栄養が基本となっている。しかし、生後 48 時間以内にアミノ酸静脈内投与や母乳栄養を開始しても子宮外発育遅延が未熟な児ほど高率に発生することが問題となっている。

早期経腸栄養の重要性から、生後 1 日以内に初回の母乳投与が行われるようになっている。しかし、実際の診療現場では、生直後から順調に経腸栄養が進むことは少なく (feeding intolerance)、粘稠な胎便が小腸から排泄されず経腸栄養の支障となる Meconium-related ileus (MRI) も問題となっている。強化母乳の改善や、ビフィズス菌や抗真菌薬の腸管内投与以外の消化管保護および消化管発育促進戦略は進歩していると言い難く、経腸栄養の開始と継続に対する評価法の一般化が望まれる。

これまで、各種成長因子により哺乳動物の消化管成熟が促されるとの報告は散見されるが、すべて培養細胞での結果であった。臨床研究としての検討は、G-CSF と erythropoietin を使用した人工加工羊水注入試験の報告のみである。動物実験では、羊水中で形成されるサーファクテン・ミセル溶液投与により小腸の絨毛長の有意な成長を認めることが報告されている。マウス胎児小腸内で検出されるサーファクタント A・D は臍臓で産生されたものとの指摘もあり、内因性のサーファクタントの消化管成熟への関与が示唆される。また未熟児の feeding intolerance に対してエリスロマイシン製剤やヒスタミン H2 受容体拮抗薬の投与が有効との報告はあるものの、未だ確立された治療法がないのが現状である。

2. 研究の目的

未熟児生後早期における、炎症性腸疾患

で腸管炎症を反映するとされる IL-1、IL-6、TNF、IFN などのサイトカイン、炎症性サイトカイン産生を抑制する IL-10、プロスタグランジン E2 (PGE2) などの抗炎症物質、VEGF、G-CSF、エリスロポエチンなどの成長因子の評価を行い、消化管保護と発育促進に影響する因子を明らかにする。また、消化が良好である未熟児と、不良である未熟児の超音波検査所見、哺乳量、排便量などの臨床所見を系統的に整理し、生体マーカーとの相関の有無を検討する。その上で、未熟児の胎便関連性腸閉塞、壊死性腸炎や消化管穿孔などの消化管疾患のリスクの客観的評価法、早期診断法の確立を目指す。同時に、未熟腸管に対するエリスロマイシン、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬の胃内投与による腸管運動促進作用の検討、サーファクタントの胃内投与による腸管保護作用を検討し、feeding intolerance に対する治療介入を目指す。

3. 研究の方法

(1) 福井大学医学部附属病院、総合周産期母子医療センター新生児集中治療室に入室となる極低出生体重児において、日齢 0~14 まで超音波検査、血液採取、胃液採取とあらかじめ定められた診察項目についての評価を行う。児の属性 (出生週数、出生体重、性別、分娩様式、母体への薬剤投与歴、母体感染症の有無、羊水過多・過少の有無)、児の治療経過 (呼吸器管理の有無・方法、循環作動薬の使用の有無・種類、血管拡張薬の使用の有無・種類、動脈管開存に対するインドメサシン使用の有無、合併症の有無・種類) を合わせて記録する。

超音波検査：日齢 0~7 (連日)、日齢 14 に全身血行動態、腸循環状態、腸管構造の評価を行う。

全身血行動態は、収縮期・拡張期左心室径の測定、収縮期・拡張期血圧の測定から心室圧容積関係を経時的に計算ソフトを使用し、描出する。腸循環状態は、腹腔動脈もしくは上

腸間膜動脈で、収縮期加速時間 (acceleration time: AcT)、収縮期最大流速 / 拡張末期流速比 (SD ratio)、抵抗係数 (resistance index: RI 値)、及び平均血流速度 (mean velocity) を用いて拍動係数 (pulsatility index: PI 値) を算出する。回盲部、臍部から描出できる腸管の内腔径、腸管壁厚を測定し、腸管壁構造と機能の評価を行い、腸管壁エコー像の多層性の描出が可能か否かを検討する。

身体所見：日齢 0～14(連日)の消化管機能、消化状態に関わる臨床症状の評価を行う。嘔吐回数、便の性状と量、胃残内要物の性状と量、腹部の皮膚色、腹囲の変化を記録する。臨床スコアは次の通りである。

嘔吐：あり = +2 なし = 0

便：血便 = +3 便なし = +2 3g/日未満の便 = +1 3g/日以上便 = 0

胃内容：血性 = +3 胆汁様 = +2 8ml/日以上の胃残 = +1 8ml/日未満の胃残 = 0

腸管蠕動音：消失 = +2 減弱 +1 聴取可能 = 0

腹部の皮膚色：発赤 = +3 緑もしくは青 = +2 薄い緑もしくは青 = +1 胸部の色と同じ = 0

脈：170 回/分以上 = +1 170 回/分未満 = 0

呼吸数：60 回/分以上 = +2 45 回/分以上 = +1 45 回/分未満 = 0

合計スコアが高いほど消化が進んでいないと判断する。

日齢 10 の時点で、経腸栄養 100ml/kg/日を達成していない群を消化非達成群、達成した群を消化達成群とし、両群の合計スコアを比較する。

(2)消化管保護と発育促進に影響する生体マーカーの候補因子を測定する。日齢 0、4、7、14 の血清および尿を採取する。IL-1、IL-6、TGF、IFN、IL-10、VEGF、G-CSF などの蛋白質バイオマーカーの同時測定が極少量の検体で可能な Bio Rad 社の Bio-plex を使用し測定する。

臨床スコアと生体マーカーの相関を解析する。消化非達成群と消化達成群とに分け、生体マーカーの有用性を検証する。

4. 研究成果

(1)2015年から2016年までに新生児集中治療室で治療を行った合計25名の極低出生体重児で、日齢10までに経腸栄養100ml/kg/日を達成した群(消化達成群)12名と達成できなかった群(消化非達成群)13名の臨床データ、血液検査データを比較検討した。

(2)消化非達成群で、「在胎週数が27週未満」「出生体重が1000g未満」「母の感染兆候(絨毛膜羊膜炎)」「児の出生時の血清IgM値の上昇(>5.3mg/dl)」「母乳の初回投与が日齢3以降」消化達成群より多く認めた。性別、分娩様式、母体への薬剤投与歴、羊水過多・過少、呼吸器管理、循環作動薬の使用・種類、動脈管開存に対するインドメサシン使用については消化達成群と消化非達成群で差を認めなかった。

(3)臨床スコアの平均値(日齢0、1、2、3、7の平均値)は達成群で+0.5、非達成群で+2.2であり差を認めた。

(4)腸管の超音波検査で、日齢を経ると小腸壁厚が薄くなる傾向があったが(日齢0の平均12mm、日齢7の平均0.9mm)、消化達成群と消化非達成群では差を認めなかった。

(5)Bio-Plexサイトカインアッセイを用いて生後1か月以内の血清・尿中サイトカイン27種を測定した。血清IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-17、IFN-、MIP-1、VEGFの上昇を非消化達成群で認めた。

未熟児の消化管発育には周産期の母児状態、母乳投与環境、炎症関連サイトカインの関与があり、周産期管理の改善と抗炎症反応を持つ薬剤の投与が有効である可能性が考えられた。

(6)また、研究の過程で新生児乳児消化管アレルギーの超低出生体重児において、症状出現時に血清IL-5、IL-10、IL-13、IL-17、IgEの

一過性上昇を認め、非即時型の発症が典型的とされる新生児乳児消化管アレルギーのなかに即時型アレルギーの関与が考えられる症例がみられることを報告した。

<引用文献>

Ehrenkranz RA et al. Semin Perinatol 31: 48-55, 2007
Sakurai M et al. Pediatr Int 50: 70-75, 2008
Kubota A et al. Pediatr Int 53: 887-891, 2011
Hirai C et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 34: 524-8, 2002
Sullivan SE et al. Ann Pharmacother 36: 1518-24, 2002
Nishijima K et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 303: L208-14, 2012

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

奥野貴土、IgE 依存性即時型反応の関与が示唆された新生児乳児消化管アレルギーの超低出生体重児例、第 62 回日本新生児成育医学会、2017 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

奥野 貴土 (Okuno, Takashi)
福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・助教
研究者番号: 80634188