

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18790762
 研究課題名 (和文)
 早産児・極低出生体重児の出生時高サイトカイン血症が発達に及ぼす影響の検討
 研究課題名 (英文)
 Serum chemokine levels and the developmental outcome in very low-birth weight infants
 研究代表者
 金城 唯宗 (KINJO TADAMUNE)
 九州大学・大学病院・臨床助教
 研究者番号：70419539

研究成果の概要：早産児において、胎児期や出生時の炎症によって脳性麻痺などの危険性が高まることが指摘されている。炎症によって、体内でサイトカインとケモカインという物質が上昇し、神経系の発達に影響することが考えられる。そこで、1500g 未満の極低出生体重児の発達とサイトカイン・ケモカインの検討を行った。結果は、出生時に CXCL8 が上昇し、出生後 1 か月時に CCL2 が上昇不十分であることが、3 歳時の運動発達に影響することが考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,100,000	0	1,100,000
2007 年度	1,000,000	0	1,000,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	360,000	3,660,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、胎児・新生児医学

キーワード：極低出生体重児、ケモカイン、長期予後

1. 研究開始当初の背景

近年、fetal inflammatory response syndrome (FIRS) という概念が周産期医療の分野で注目されている。Dudleyらは絨毛膜羊膜炎がありながら、羊水中や子宮内に病原体が検出できない状態を intrauterine inflammatory response syndrome と命名した¹⁾。さらに、Gomezらは、子宮内の炎症が胎児に波及し、胎児が高サイトカイン血症に陥った状態を FIRS と命名し、臍帯血中 IL-6 が 11pg/ml 以上をその診断基準とした²⁾。Gomez

らは同時に羊水中の IL-6 濃度も測定し、羊水中 IL-6 が高値であることが FIRS の存在を示唆する結果を得ている。Yoonらは羊水中の IL-6 と IL-8 が高値であることが脳性麻痺のリスクファクターとなり得ること³⁾、羊水中の IL-6、IL-1 β 及び TNF- α 濃度が高値の母親から出生した児の脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia: PVL) 発症のリスクが高いことを報告している⁴⁾。

絨毛膜羊膜炎と新生児の長期予後に関する報告では、正期産児においては脳性麻痺のリスクが 2～12 倍に上昇するとされている。早産

の原因として絨毛膜羊膜炎が主要要因であることは定説となりつつある。早産児においても絨毛膜羊膜炎がPVLのリスクファクターの可能性を示唆している報告がある。一方、絨毛膜羊膜炎はFIRSの原因となり得ると考えられる。そこで、我々はFIRSが示唆される所見として早産児・極低出生体重児の前期破水症例を後方視的に検討してみた。病理診断によるBlanc分類stage 1以上を絨毛膜羊膜炎とし、3歳時に新版K式による発達検査を行い、姿勢・運動、認知・適応、言語・社会、合計の発達指数を評価した。その結果、言語・社会面で絨毛膜羊膜炎があった症例で有意な発達の遅れがみられた。

この結果よりFIRSが早産児の発達に影響している可能性があると考えられた。

【参考文献】

- 1) Dudley DJ. Cytokines in preterm and term parturition. Hill AH ed. Cytokines in human reproduction. New York:Wiley-Liss, 2000:171-202
- 2) Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998;179:194-202
- 3) Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. Am J Obstet Gynecol. 2000;182:675-681
- 4) Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol. 1997;177:19-26

2. 研究の目的

上記の結果より、絨毛膜羊膜炎が早産児の発達へ影響していることが示唆され、FIRS例では発達指数が低くなることが予想される。FIRSと予後の報告はPVLや脳性麻痺との関連報告はあるが、早産児における発達との相関は明らかではない。FIRSは胎児への炎症の波及であり、定義上、臍帯血中のIL-6上昇であるが、IL-1 β 、IL-8、TNF- α などの他の炎症性サイトカイン上昇も考えられる。そこで今回、出生時の臍帯血中のIL-6>11pg/mlをFIRSに準じていると考え、他の炎症性サイトカインも含めてIL-6>11pg/ml症例を高サイトカイン血症とし、早産児・極低出生体重児臍帯血における高サイトカイン血症症例と非高サイトカイン血症症例とで発達指数を比較し、高サイトカイン血症が発達に影響を及ぼすこと

を明らかにする。このことで、子宮内感染が疑われる症例では週数を鑑みて早期の胎外治療への移行を検討したり、今後の胎内における高サイトカイン血症に対する治療法の検討など、後遺症なき生存率の向上に役立つものとする。さらに、どの領域の発達に特に影響が及ぶかが明らかとなれば、出生後の児の発達が予見でき、早期介入などに役立つと考える。

3. 研究の方法

対象は、当院総合周産期母子医療センターに入院した在胎 24 週以降の極低出生体重児かつ appropriate-for-dates 児で、染色体異常や奇形症候群、出生後月齢 1 の採血までにステロイドを投与された症例は除外した。対象症例は 18 人であった。血清は、出生時および全身状態の安定した月齢 1 に採取し、-30°Cで保存した。サイトカインはIL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 、ケモカインはCXCL8(IL-8)、CCL2(MCP-1)、CXCL9(MIG) およびCXCL10(IP-10)をflow cytometer(Cytometric bead array, CBA)を用いて測定した。測定値<10 pg/ml は 0 とした。3歳時発達検査は新版K式発達検査を用い、臨床心理士が判定した。姿勢・運動領域、認知・適応領域および言語・社会領域の3領域で発達指数(DQ)を評価し、85以上を正常とした。周産期・急性期因子として母体出生前ステロイド投与、絨毛膜羊膜炎、帝王切開分娩、在胎週数、出生体重、性別、アプガースコア、呼吸窮迫症候群、人工換気日数および酸素投与日数を調査した。3歳時新版K式の結果と測定したサイトカイン値・ケモカイン値および周産期・急性期因子との関連について、解析を行なった。統計解析は、ノンパラメトリック手法を用いて行い、相関はSpearman順位検定を行った。

4. 研究成果

DQを ≥ 85 と<85に分けたとき、DQ<85群の出生時CXCL8は高く($p=0.0302$)、月齢1のCCL2は低かった($p=0.0380$) (表1)。いずれも姿勢・運動領域と関連した。他のサイトカインとケモカインに差はなかった。

周産期・急性期因子の検討では、アプガースコア5分値と姿勢・運動領域に正の相関が得られた(相関係数[CC]=2.191, $p=0.0285$)。アプガースコアは、出生時CXCL8および月齢1のCCL2を含むケモカインと関連しなかった。

出生時CXCL8は姿勢・運動領域のDQと負の相関があり(CC=-2.416, $p=0.0157$)、CXCL8<50 pg/mlの児は、全例DQ ≥ 85 であった(図1)。月齢1のCCL2は姿勢・運動領域のDQと

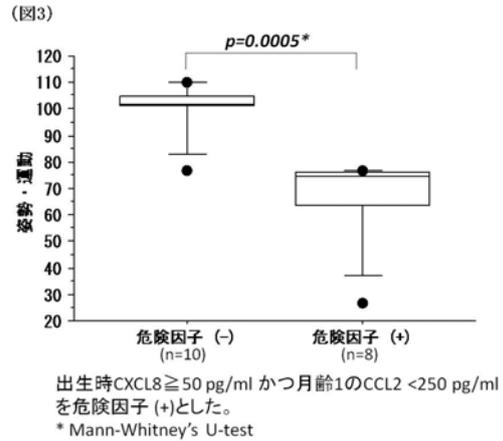
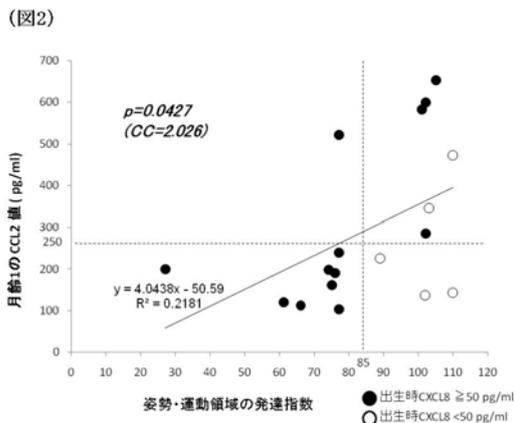
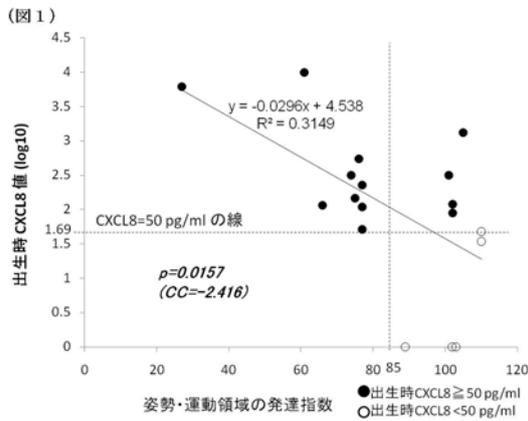
正の相関があり (CC=2.026, p=0.0427), CCL2 ≥ 250 pg/ml の症例では 7 例中 6 例が DQ ≥ 85 であった (図 2)。

そこで、出生時 CXCL8 ≥ 50 pg/ml かつ月齢 1 の CCL2 < 250 pg/ml を姿勢・運動領域の発達に影響を及ぼす危険因子とすると、危険因子のある群で有意に DQ は低値であった (p=0.0005, 図 3)。

表1 姿勢・運動領域の発達指数(DQ)とIL-8値およびMCP-1値

	DQ ≥ 85	DQ < 85	p 値*
出生時のCXCL8値	47.4 (0-1324.6)	228.4 (51.8-9879.1)	0.0302
月齢1のCXCL8値	0 (0-54.1)	0 (0-7289.1)	0.7252
出生時のCCL2値	529 (150.6-877.8)	606 (74.6-7135.9)	0.6272
月齢1のCCL2値	345 (142.2-653.2)	190.9 (103.8-521.4)	0.0380

*Mann-Whitney's U-test
値は中央値(範囲)



Gomez ら[1]は FIRS の概念を提唱し、羊水や臍帯血の炎症性サイトカイン高値が脳性麻痺および運動発達と関連することを報告した。Hansen-Pupp ら[3]は超早産児 67 人を検討し、出生時臍帯血中 CXCL8 の上昇とアプガースコア 5 分値 7 未満が脳性麻痺と関連していると報告した。今回の検討でも出生時 CXCL8 値とアプガー5 分値が姿勢・運動領域の DQ に関連することが示された。これまで、急性期を過ぎた月齢 1 のケモカインと極低出生体重児の発達を検討した報告はない。私たちは、月齢 1 の CCL2 値が姿勢・運動領域の DQ に正の相関があることをはじめて明らかにした。

CCL2 は神経前駆細胞の遊走分化の誘導に関与することが報告され[4][5]、ケモカインの神経調節因子としての働きが注目されている。Meng ら[6]は、ヒト胎児の小脳および脳幹部で妊娠 27 週から 36 週に CCL2 の発現が亢進し、小脳や脳幹部の成熟に関与する可能性を報告した。私たちの結果も月齢 1 の CCL2 値が神経発達に関連し、出生時の CXCL8 値が高くて、月齢 1 の CCL2 値が十分上昇していれば、姿勢・運動領域の発達指数の低下を防ぐ可能性のあることが考えられた。

【文献】

- [1] Gomez R et al. Am J Obstet Gynecol. 179(1);194-202, 1998.
- [2] Huang HC et al. Early Hum Dev. 77;29~36, 2004.
- [3] Hansen-Pupp I et al. Pediatr Res. 64;183-188, 2008.
- [4] Liu XS et al. J Neurosci Res. 85(10);2120-2125, 2007.
- [5] Yan YP et al. J Cereb Blood Flow Metab. 27;1213-1224, 2007.
- [6] Meng SZ et al. Brain Dev. 21;30~35, 1999.

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕（計 1 件）

① 金城唯宗. 極低出生体重児の血清ケモカイン値と神経学的予後の検討. 第 19 回日本産婦人科・新生児血液学会. H21 年 6 月 13 日. 札幌.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金城 唯宗 (KINJO TADAMUNE)

九州大学・大学病院・臨床助教

研究者番号：70419539