

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462566

研究課題名(和文) 絨毛膜羊膜炎におけるプロカルシトニンの変動と周産期領域における意義の解明

研究課題名(英文) Procalcitonin Levels in Umbilical Venous Blood: Association between Chorioamnionitis Severity and Neonatal Outcome

研究代表者

金子 政時 (Kaneko, Masatoki)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：40264387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：プロカルシトニン(PCT)は、敗血症とその他の全身性炎症疾患とを区別するバイオマーカーとして成人領域では臨床応用されている。今回は、PCTの周産期領域での応用を目指して研究を行った。その結果、子宮内感染症において臍帯血PCT値は上昇することを明らかにし、バイオマーカーとしての有用性を示した。しかしながら、PCTは細菌感染症以外にも胎児の低酸素ストレスによっても上昇することや真菌による子宮内感染症では、その上昇は軽度であるため、その値の解釈には注意を要することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Procalcitonin (PCT) helps identify or rule out severe bacterial infection in adult. It provides a relatively high degree of certainty in the differential diagnosis of sepsis, severe sepsis or septic shock in adult. The purpose of this study was to assess umbilical PCT level in predicting chorioamnionitis. As a result, PCT levels in the umbilical blood reflect the severity of CAM and are associated with neonatal outcomes such as neonatal sepsis, neonatal death, and severe IVH. However, umbilical PCT level elevated in the case of hypoxic insult in utero. Furthermore, umbilical PCT level showed the mild elevation in chorioamnionitis caused by fungal infection. When PCT level is used as a biomarker for diagnosis chorioamnionitis, we should pay attention to its interpreting.

研究分野：産婦人科学

キーワード：プロカルシトニン 絨毛膜羊膜炎 新生児敗血症 新生児予後

1. 研究開始当初の背景

成人においては、敗血症を含む全身の重症感染症でプロカルシトニン (PCT) 値が上昇し、重症感染症の早期診断に利用され、その結果として早期の抗菌剤による対応を可能にしている。PCT は、他の炎症性マーカーより早期に反応して上昇し、半減期が長い。さらに短時間で結果を得ることが可能であり、成人においては広く臨床応用されている。

一方で、早発型新生児敗血症は、高い mortality にも関わらず、その診断は臨床症状の繊細な観察と CRP 等の感染症マーカーの組み合わせに頼っている現状である。また、絨毛膜羊膜炎 (CAM) は、早産や子宮内感染、引いては早発型新生児敗血症に関係する病態であるが、その早期診断法と適切娩出時期の決定法に関しては確立されていない。近年、CAM の胎盤病理所見を、組織にみられる母体反応と胎児反応別に stage と grade 分類することが Redline らによって提唱された。この分類を用いて新生児予後との関係をより詳細にみようとした試みである。

そこで、CAM において PCT 値はどのような変動を示すのかを胎盤病理所見の観点から明らかにすると共に、PCT 値の周産期領域での応用の可能性について検討することとした。

2. 研究の目的

絨毛膜羊膜炎における臍帯血および新生児血のプロカルシトニン (PCT) の変動を明らかにして、周産期領域における PCT の意義を明らかにする。

3. 研究の方法

当該周産期センターおよび関連施設に入院した全新生児の臍帯血および生後 24 時間以内の新生児血を採取し、PCT、CRP、

IL-6、IL-8 値を測定する。全ての胎盤は病理学的検索を行い、Redline らの分類に従って母体および胎児反応別に stage と grade 分類を行った。胎盤病理組織学的所見と母体血、臍帯血および生後 24 時間以内の新生児血と PCT、CRP、IL-6、IL-8 値との関連を検討する。PCT 値の測定は、エクルーシス試薬ブラムス PCT を用いて電気化学発光免疫測定法にて測定した。

4. 研究成果

CAM において胎盤の炎症所見の強さと臍帯血 PCT 値が相関することが明らかになった。具体的な結果は以下の通りである。

胎盤所見・胎児反応 Stage 別 PCT 値 (ng/mL) (Table1)

Stage0; 0.23 ± 0.16 、Stage1; 4.84 ± 10.9 、Stage2&3; 21.36 ± 31.4 であり、Stage0 と 2&3 および Stage1 と 2&3 との間で有意な差を認めた ($p < 0.01$)。

胎盤所見・胎児反応 grade 別 PCT 値 (Table2)

Grade0; 0.23 ± 0.17 、Grade1; 4.3 ± 10.04 、Grade2; 36.34 ± 35.68 と Grade2 の PCT 値は他の grade と比較して有意に高値をしめした ($p < 0.01$)。

さらに、PCT 値と新生児予後との関係を検討した。具体的な結果を以下に示す。

(Table3)

新生児敗血症の頻度 (総数 13 例); PCT 値 < 0.5 ng/mL 2 例、 $0.5-2$ ng/mL 1 例、 $2-10$ ng/mL 6 例、 10 ng/mL 以上 4 例

新生児気管挿管症例数 (総数 22 例); PCT 値 < 0.5 ng/mL 6 例、 $0.5-2$ ng/mL 5 例、 $2-10$ ng/mL 6 例、 10 ng/mL 以上 5 例
脳室内出血 3 度、4 度の頻度 (総数 9 例);

PCT 値 < 0.5 ng/mL 2 例、 $0.5-2$ ng/mL 1 例、 $2-10$ ng/mL 3 例、 10 ng/mL 以上 3 例
死亡数 (総数 5 例); PCT 値 < 0.5 ng/mL 1

例、0.5-2 ng/mL 0 例、2-10 ng/mL 3 例、10 ng/mL 以上 1 例
脳室周囲白質軟化症（総数 7 例）；PCT 値 <0.5 ng/mL 6 例、0.5-2 ng/mL 0 例、2-10 ng/mL 1 例、10 ng/mL 以上 0 例
新生児敗血症、新生児気管挿管症例数、脳室内出血、死亡の頻度は、PCT 値が高くなるほど増加することが判った。

しかしながら、真菌感染症による CAM では、胎盤の炎症所見の程度が強いにも関わらず PCT 値は比較的軽度の上昇に留まった。さらに、常位胎盤早期剥離のような胎内低酸素環境に曝せられた後に出生した新生児においては、CAM が無いにも関わらず PCT 値は高値を示した。

この結果を受けて CMA 以外の胎盤病理学的所見と PCT 値との関係を調べた。その結果、胎盤に Fetal vessel thrombosis の所見がみられる場合の臍帯血 PCT 値は、 6.75 ± 16.6 ng/mL と正常胎盤の臍帯血 PCT 値 0.23 ± 0.16 ng/mL と比較して有意に高値を示すことが判った ($p=0.034$)。この原因として Fetal Vessel Thrombosis の所見がみられた症例においては、臍帯ガス pH 値が低い症例があり、胎内の低酸素症との関係が示唆された。CAM の症例の臍帯血 PCT 値は 5.77 ± 15.3 ng/mL であり、正常胎盤の PCT 値と比べて有意に高値であった ($p=0.008$)。

臍帯血 PCT 値が分娩時期の決定に使用可能かを検討する上で、まず臍帯血 PCT 値に影響を与える産科的因子について 145 名を対象に検討した。その結果、CAM の進行度や炎症の強さが増すにつれて胎児頻脈、遅発一過性徐脈、基線細変動の減少を示す症例の頻度が増えたが、PCT 値との関連でみると、PCT 値は、胎児頻脈や基線細変動の減少を示す症例で有意に高値を示した。PCT 値の上昇は、児の予後との関連を認めることから、臨

床上、胎児心拍数モニタリングで胎児頻脈や基線細変動を認めるようになってからの娩出では遅すぎる可能性を示唆した。（症例報告）

30 歳、3 経妊 2 経産。家族歴・既往歴；特記すべきことなし。胎動を自覚しない事を主訴に受診。胎児心拍数モニタリングでは、基線細変動なし、一過性頻脈なし。胎児超音波所見では、胎動・呼吸様運動なし。胎児奇形なし。胎児胎盤機能不全と診断して妊娠 25 週に帝王切開を施行し、774g の女児を娩出した。臍帯動脈血 pH 7.29 であった。臍帯血及び新生児血 PCT 値は、それぞれ 48.4 と 45.15 ng/mL であり 4 生日には 2.87 ng/mL まで低下した。CRP 値は、同期間中、正常範囲で推移した。臍帯血 IL-6 19.1 pg/mL、tumor necrosis factor-6 4.4 pg/mL と上昇を認めたと、4 生日にはそれぞれ 9.1 及び 2.7 pg/mL と低下した。臍帯血及び 0 生日の新生児血チトクローム c は、それぞれ 115.8 及び 295.8 ng/mL と高値を示した。胎盤所見では、fetal vessel thrombi を広範囲で認めた。生後 3 ヶ月の Computed tomography 所見では低酸素脳虚血所見を認めた。生後 7 か月の時点で、spastic quadriplegia を認めている。

本症例でみられた胎児心拍数モニタリング所見は、胎内ですでに脳障害が発生した結果と考えられた。敗血症や全身性の感染症と異なり、PCT 値は上昇し CRP は正常という乖離した所見が認められた。低酸素刺激によりサイトカインが上昇するという報告やアポトーシスの存在を示すチトクローム c の上昇は、胎内での低酸素脳虚血の存在を支持するものと思われる。本症例の PCT 値上昇は低酸素刺激により上昇するものと考えた。

以上のことから、PCT 値を周産期領域

で応用する際には、細菌感染症以外にも胎児の低酸素ストレスによっても上昇することや真菌による CMA の場合には上昇が軽度であるため、臨床応用する際には、値の解釈には注意を必要とすることを明らかにした。

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 3 件)

1 . 金子政時 . 絨毛膜羊膜炎とプロカルシトニン . 周産期医学 46 巻、11 号、1317-1321、2016 . (査読なし)

2 . M Kaneko, A Yamauchi, R. Yamashita, S Yuichiro, Y Kodama, H Sameshima. Did antepartum hypoxic insult caused by fetal vessel thrombosis influence the procalcitonin level in umbilical blood? A case report. J. Obstet. Gynecol. Res. 41 (11), 1839-1842, 2015. (査読あり)

3 . 金子政時 . 絨毛膜羊膜炎が胎児心拍数モニタリング、臍帯血ガスおよびプロカルシトニン値に及ぼす影響 . 周産期新生児誌 . 50 巻、1 号、40-42、2014. (査読無し)

[学会発表] (計 7 件)

1 . 金子政時、大橋昌尚、山田直史、村岡純輔、児玉由紀、鮫島浩 . 臍帯血プロカルシトニン値と胎盤組織所見との関連性に関する検討 . 第 68 回日本産科婦人科学会 ポスター 東京国際フォーラム、東京都千代田区 平成 28 年 4 月 21 日 ~ 24 日

2 . M. Kaneko, M. Ohhashi, N. Yamada, J. Muraoka, H. Sameshima. Placental pathological findings that reflect the elevation of procalcitonin level in

the umbilical venous blood. SGI 3rd Annual Scientific Meeting. Montreal, Canada. March 16-19, 2016.

3 . 金子政時 . 周産期診療におけるプロカルシトニンの有用性 . 絨毛膜羊膜炎におけるプロカルシトニンの意義 . 第 67 回日本産婦人科学会 ランチョンセミナー パシフィコ横浜、神奈川県横浜市 2015 年 4 月 10 日

4 . 金子政時、大橋昌尚、甲斐克秀、山田直史、鮫島浩 . 胎盤組織所見と臍帯血プロカルシトニン値との関連に関する研究 . 第 51 回日本周産期・新生児医学会 口演 ヒルトン福岡シーホーク 福岡県福岡市 平成 27 年 7 月 10 日 ~ 12 日

5 . M. kaneko, T Suzuki, S. Matsuzawa, H. Sameshima, T Ikenoue. Procalcitonin levels in umbilical venous blood reflect the severity of chorioamnionitis and correlate with neonatal outcomes. SGI 61st Annual Scientific Meeting. Florence, Italy, March 26-29, 2014.

6 . 金子政時 . 絨毛膜羊膜炎が胎児心拍数モニタリング、臍帯血およびプロカルシトニン値に及ぼす影響 . 第 49 回日本周産期・新生児医学会 シンポジウム パシフィコ横浜、神奈川県横浜市 平成 25 年 7 月 14 日 ~ 16 日

7 . M. Kaneko, R. Yamashita, S. Matsuzawa, K. Akeno, Y. Kodama, H. Sameshima, T. Ikenoue. Procalcitonin levels in umbilical cord blood reflect severity of histological chorioamnionitis and associate with early-onset neonatal sepsis. 31st Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease,

Milan, Italy May 28- June 1, 2013.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

金子 政時 (Kaneko Masatoki)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号: 40264387

(2)研究分担者

山口 昌俊 (Yamaguchi Masatoshi)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号: 90174630

(3)連携研究者

なし

研究者番号:

(4)研究協力者

なし

Table 1. PCT level according to placental inflammatory response

Placental response	total	PCT level (ng/ml)			
		< 0.5	0.5 - 2	2 - 10	≥10
	145	129 n (%)	5 n (%)	6 n (%)	5 n (%)
Maternal response					
Stage 3, Grade 2 ; n (%)	7	2 (1.6)	1 (20)	1 (16.7)	3 (60)
Stage 2, Grade 2 ; n (%)	2	0	0	2 (33.3)	0
Stage 2, Grade 1 ; n (%)	10	7 (5.4)	0	2 (33.3)	1 (20)
Stage 1, Grade 1 ; n (%)	9	6 (4.7)	1 (20)	1 (16.7)	1 (20)
without response; n (%)	117	114 (88.4)	3 (60)	0	0
Fetal response					
Stage 3, Grade 2 ; n (%)	1	0	0	1 (16.7)	0
Stage 2, Grade 2 ; n (%)	5	1 (0.8)	0	1 (16.7)	3 (60)
Stage 2, Grade 1 ; n (%)	4	2 (1.6)	1 (20)	1 (16.7)	0
Stage 1, Grade 1 ; n (%)	16	11 (8.5)	0	3 (50.0)	2 (40)
without response; n (%)	119	115 (89.1)	4 (80)	0	0

Table 2. Relationship between inflammatory response and PCT

Inflammatory response	PCT (ng/ml)
Maternal stage	
without response	0.22±0.15*
Stage 1	5.97±14.18*
Stage 2	2.75±4.0*
Stage 3	29.45±34.52
Maternal grade	
without response	0.22±0.15 †
Grade 1	4.15±10.09 †
Grade 2	22.16±30.84
Fetal stage	
without response	0.23±0.16*
Stage 1	4.84±10.90*
Stage 2&3	21.36±31.40
Fetal grade	
without response	0.23±0.17 †, ‡
Grade 1	4.30±10.04 †
Grade 2	36.34±35.68

* p <0.01 vs Stage 3 or Stage 2&3, † p <0.01 vs Grade 2,

‡ p <0.05 vs Grade 1, Data shows mean ± SD

Table 3. Relationship between PCT and neonatal outcome

Outcome	total	PCT (ng/ml)			
		< 0.5 n=129 (%)	0.5 - 2 n=5 (%)	2 - 10 n=6 (%)	≥10 n=5 (%)
Early-onset sepsis	13	2 (1.6)	1 (20)*	6 (100)* †	4 (90)* †
Intubation	21	6 (4.7)	5 (100)*	6 (100)*	5 (90)*
IVH or	9	2 (1.7)	1 (20)	3 (50)*	3 (60)* †
Death < 28 days of life	5	1 (0.8)	0 (0)	3 (50)* †	1 (20)*
PVL	7	6 (4.7)	0 (0)	1 (17)	0 (0)

IVH; intraventricular hemorrhage, PVL; periventricular leukomalecia

* p < 0.01 vs group of < 0.5 ng/ml, † p < 0.01 vs group of 0.5 - 2 ng/ml