

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16300

研究課題名(和文)胎児子宮内発育遅延の病因病態に関する研究 - 血管炎との関連について -

研究課題名(英文)Association of intrauterine growth restriction with vasculopathy

研究代表者

井上 普介(Inoue, Hirosuke)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90467902

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：当院NICUに入院した新生児87名(胎児子宮内発育遅延IUGR児28名、非IUGR児59名)で、各種炎症性サイトカインおよび血管炎マーカータンパク質を測定し比較した。IUGR児で有意に高値である炎症性サイトカインおよび血管炎マーカータンパク質は無かったが、在胎週数がIUGR児よりも非IUGR児で有意に若く、早産に伴う炎症の影響が推定された。ICAM-1(中央値：IUGR児130 ng/mL、非IUGR児104 ng/mL)およびVCAM-1(IUGR児2009 ng/mL、非IUGR児1995 ng/mL)はIUGR児で高値の傾向を認め、IUGR児における血管病変の存在が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低出生体重児は全出生のおよそ10%で、近年増加傾向である。低出生体重児の健康問題は重要な公衆衛生課題である。子宮内発育遅延は低出生体重児の重要な原因の一つで、将来的な動脈硬化など生活習慣病との関連が示唆されている。本研究では子宮内発育遅延児の血管病変について調査し、新生児期から血管病変が存在することが示唆された。血管病変に対し新生児期から介入できれば、近年増加傾向にある低出生体重児の将来の健康に寄与できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We measured and compared various pro-inflammatory cytokines and serological markers of vasculitis in 87 newborn infants (28 IUGR and 59 non-IUGR infants) admitted to our NICU. Although no pro-inflammatory cytokines or serological markers of vasculitis were significantly higher in IUGR than non-IUGR infants, the gestational age was significantly younger in non-IUGR infants than in IUGR infants, suggesting the presence of effects of inflammation associated with preterm birth. ICAM-1 (median: 130 ng/mL in IUGR, 104 ng/mL in non-IUGR) and VCAM-1 (2009 ng/mL in IUGR, 1995 ng/mL in non-IUGR) tended to be higher in IUGR than non-IUGR infants, indicating the presence of vascular lesions in IUGR infants.

研究分野：小児医学

キーワード：子宮内発育遅延 低出生体重児 血管病変 血管炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

IUGR (Intrauterine growth restriction) とは母体内で胎児の発育が劣っている状態であり、その胎児は子宮内死亡や低酸素血症の危険性が高い。IUGR はヒトの全妊娠の 5~8% で発症し、その病因として胎児の先天的・遺伝的異常、母体の栄養障害および胎盤機能不全などが挙げられるが、約半数でその病因は特定されていない。

IUGR の多くが妊娠週数に比較して低体重児 (Small-for-gestational age; SGA) となり、SGA 児は新生児期より壊死性腸炎、未熟児動脈管開存症、気管支肺異形成など心血管合併症の危険性が高く、将来的にも生活習慣病 (動脈硬化など) に罹患しやすい。その理由として、IUGR 児の血管病変の影響が示唆されている。

これまで研究代表者らは、母獣マウスの自然免疫活性化により胎仔の血管炎と発育障害を発生することを報告した。

以上から、ヒトにおいても母体の自然免疫系の活性化により胎児の血管炎と発育障害を来し、さらに新生児期から長期にわたり心血管系に影響を及ぼす可能性が見出された。

### 2. 研究の目的

ヒト胎児 IUGR と血管病変との関連を解明すること。

### 3. 研究の方法

(1) 当院 NICU に入院し、臍帯血または入院時血液の残血清を採取・保存できた新生児 87 名で、各種炎症性サイトカインおよび血管炎マーカータンパク質を ELISA 法およびフローサイトメーターを用いたビーズアッセイ法で測定した。対象を IUGR 児 28 名および非 IUGR 児 59 名に分け、統計学的に比較した。

(2) 新生児児血管病変の 1 つで早産児の重要呼吸器合併症である気管支肺異形成症 (Bronchopulmonary dysplasia: BPD) に着目した。全国の周産期母子医療センターネットワークデータベースを用いて、2003~2016 年に出生した胎 28 週未満の児を対象に、SGA と BPD との関連を解析した。

### 4. 研究成果

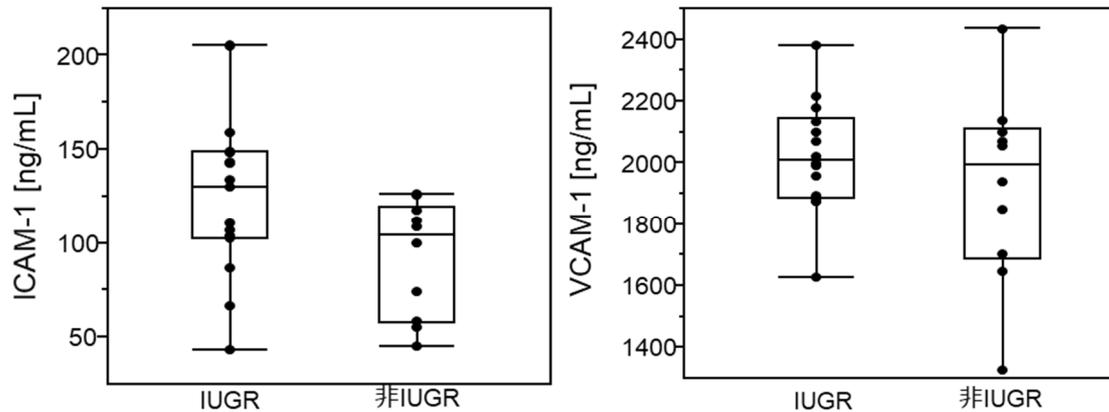
(1) SGA 児で有意に高値である炎症性サイトカインおよび血管炎マーカータンパク質は無かったが、在胎週数 (中央値) が SGA 児 (35 週) よりも非 SGA 児 (27 週) で有意に若く、早産に伴う炎症の影響が推定された。統計学的に有意ではなかったが、ICAM-1 (中央値: SGA 児 130 ng/mL、非 SGA 児 104 ng/mL) および VCAM-1 (SGA 児 2009 ng/mL、非 SGA 児 1995 ng/mL) は SGA 児で高値の傾向を認めた (下表、下図)。

	IUGR 児, N=28	非 IUGR 児, N=59	p value
在胎週数 [週]	35 (29-40)	27 (23-41)	<0.01
男児	14 (50%)	32 (54%)	0.71
出生体重 [grams]	1552 (494-2576)	1064 (536-3544)	0.02
Apgar スコア 5 分値	9 (3-9)	8 (3-10)	0.02
臍帯血 pH	7.296 (7.14-7.579)	7.332 (7.009-7.636)	0.81
IL-12p70 [pg/mL]	0 (0-424)	0 (0-13621)	0.65
TNF- [pg/mL]	0 (0-204)	0 (0-745)	0.31
IL-10 [pg/mL]	0 (0-1510)	18 (0-23218)	<0.01
IL-6 [pg/mL]	0 (0-33)	13 (0-20000)	<0.01
IL-1 [pg/mL]	0 (0-20.1)	0 (0-20000)	0.1
IL-8 [pg/mL]	13 (0-730)	131 (0-21639)	<0.01
IP10 [pg/mL]	100 (0-10437)	963 (0-10000)	0.02
MCP1 [pg/mL]	149 (0-2543)	529 (0-44412)	<0.01

MIG [pg/mL]	3 (0-8162)	539 (0-4685)	<0.01
RANTES [pg/mL]	16694 (1208-57811)	12445 (1767-50000)	0.72
ICAM-1 [ng/mL]	130 (43-205)	104 (45-126)	0.07
VCAM-1 [ng/mL]	2009 (1626-2379)	1995 (1327-2434)	0.5
Tenascin-C Large [ng/mL]	612 (609-1654)	1211 (466-1957)	1

値は中央値（範囲）を示す。

P 値はカイニ乗検定またはマンホイットニー検定で求めた。



(2) 修正週数 36 週時点の生存児 17126 名のうち、SGA 児は 3463 名 (20.2%) で、そのうち 56% が BPD を発症した。SGA 児であることは、他の周産期危険因子の中で BPD の独立した危険因子であった (調整オッズ比 1.40、95% 信頼区間 1.22-1.61)。SGA 児は、2003 年 16.8% から 2016 年 22.2% と経年的に有意に増加していた (下表)

変数	合計N	BPD, n (%)	粗オッズ比 p-value	調整オッズ比 p-value	2003-2016 n=17,126 (%)	2003 n=660 (%)	2016 n=1,122 (%)	p-value for trend
4週間以上の酸素投与								
Yes	14,514	7,534 (51.9)	9.85 (8.27-11.72)	6.98 (5.80-8.41)	14,514/17,126 (84.7)	560/660 (84.8)	960/1,122 (85.6)	<0.001
No	2,612	258 (9.9)	<0.001	<0.001				
4週間以上の侵襲的人工換気								
Yes	11,091	6,444 (58.1)	4.82 (4.39-5.30)	3.42 (3.04-3.86)	11,091/17,126 (64.8)	464/660 (70.3)	645/1,122 (57.5)	<0.001
No	6,035	1,348 (22.3)	<0.001	<0.001				
出生体重 <750g								
Yes	7,980	4,813 (60.3)	3.14 (2.90-3.41)	1.62 (1.43-1.84)	7,980/17,108 (46.6)	289/660 (43.8)	561/1,105 (50.8)	<0.001
No	9,128	2,974 (32.6)	<0.001	<0.001				
SGA								
Yes	3,463	1,951 (56.3)	1.73 (1.56-1.91)	1.40 (1.22-1.61)	3,463/17,104 (20.2)	111/660 (16.8)	245/1,105 (22.2)	<0.001
No	13,641	5,834 (42.8)	<0.001	<0.001				
4週間以上の非侵襲的人工換気								
Yes	8,006	3,754 (46.9)	1.11 (1.03-1.20)	1.38 (1.25-1.52)	8,006/17,126 (46.7)	92/660 (13.9)	725/1,122 (64.6)	<0.001
No	9,120	4,038 (44.3)	<0.001	<0.001				
絨毛膜羊膜炎								
Yes	7,053	3,501 (49.6)	1.34 (1.23-1.45)	1.29 (1.17-1.43)	7,053/16,987 (41.5)	213/660 (32.3)	472/1,091 (43.3)	<0.001
No	9,934	4,217 (42.5)	<0.001	<0.001				
在胎週数 <26週								
Yes	8,119	4,719 (58.1)	2.68 (2.47-2.91)	1.18 (1.04-1.33)	8,119/17,126 (47.4)	317/660 (48.0)	554/1,122 (49.4)	0.10
No	9,007	3,073 (34.1)	<0.001	<0.001				
施設あたり患者数 <20症例/年								
Yes	8,520	3,997 (46.9)	1.12 (1.04-1.21)	1.16 (1.06-1.27)	8,520/17,126 (49.7)	232/660 (35.2)	677/1,122 (60.3)	<0.001
No	8,606	3,795 (44.1)	<0.001	<0.001				
治療を要した動脈管開存症								
Yes	9,410	4,557 (48.4)	1.30 (1.20-1.41)	1.12 (1.02-1.23)	9,410/17,095 (55.0)	285/660 (43.2)	628/1,118 (56.2)	<0.001
No	7,685	3,217 (41.9)	<0.001	0.002				

( Nakashima et al., J Pediatr 2021 )

以上から、IUGR 児の血管病変の存在が示唆され、実際に IUGR により出生した SGA 児は血管病変疾患の 1 つである気管支肺異形成症の発症リスクであった。今後、SGA 児が BPD を発症するメカニズム、および血管病変に着目した BPD の病態について、解明する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kurata Hiroaki, Ochiai Masayuki, Inoue Hirotsuke, Kusuda Takeshi, Fujiyoshi Junko, Ichiyama Masako, Wakata Yoshifumi, Takada Hidetoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Inflammation in the neonatal period and intrauterine growth restriction aggravate bronchopulmonary dysplasia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatrics & Neonatology	6. 最初と最後の頁 496 ~ 503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2018.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kinjo T, Inoue H, Kusuda T, Fujiyoshi J, Ochiai M, Takahata Y, Honjo S, Koga Y, Hara T, Ohga S	4. 巻 54
2. 論文標題 Chemokine levels predict progressive liver disease in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Neonatol.	6. 最初と最後の頁 53-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2018.09.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inoue H, Ochiai M, Sakai Y, Yasuoka K, Tanaka K, Ichiyama M, Kurata H, Fujiyoshi J, Matsushita Y, Honjo S, Nonaka K, Taguchi T, Kato K, Ohga S; Neonatal Research Network of Japan.	4. 巻 142
2. 論文標題 Neurodevelopmental Outcomes in Infants With Birth Weight 500 g at 3 Years of Age.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatrics.	6. 最初と最後の頁 e20174286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1542/peds.2017-4286	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakashima Toshinori, Inoue Hirotsuke, Sakemi Yoshihiro, Ochiai Masayuki, Yamashita Hironori, Ohga Shouichi	4. 巻 230
2. 論文標題 Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 119 ~ 125.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpeds.2020.11.041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ochiai Masayuki, Kurata Hiroaki, Inoue Hirotsuke, Ichiyama Masako, Fujiyoshi Junko, Watabe Shinichi, Hiroma Takehiko, Nakamura Tomohiko, Ohga Shouichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Transcutaneous blood gas monitoring among neonatal intensive care units in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 169 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taira Ryoji, Inoue Hirotsuke, Sawano Toru, Fujiyoshi Junko, Ichimiya Yuko, Torio Michiko, Sanefuji Masafumi, Ochiai Masayuki, Sakai Yasunari, Ohga Shouichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Management of apnea in infants with trisomy 18	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Medicine & Child Neurology	6. 最初と最後の頁 874 ~ 878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dmcn.14403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsushita Yuki, on behalf of the Neonatal Research Network of Japan (NRNJ), Sakai Yasunari, Torio Michiko, Inoue Hirotsuke, Ochiai Masayuki, Yasuoka Kazuaki, Kurata Hiroaki, Fujiyoshi Junko, Ichiyama Masako, Taguchi Tomoaki, Kato Kiyoko, Ohga Shouichi	4. 巻 39
2. 論文標題 Association of perinatal factors of epilepsy in very low birth weight infants, using a nationwide database in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Perinatology	6. 最初と最後の頁 1472 ~ 1479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41372-019-0494-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuoka Kazuaki, Inoue Hirotsuke, Egami Naoki, Ochiai Masayuki, Tanaka Koichi, Sawano Toru, Kurata Hiroaki, Ichiyama Masako, Fujiyoshi Junko, Matsushita Yuki, Sakai Yasunari, Ohga Shouichi	4. 巻 212
2. 論文標題 Late-Onset Circulatory Collapse and Risk of Cerebral Palsy in Extremely Preterm Infants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 117 ~ 123.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpeds.2019.05.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurata Hiroaki, Ochiai Masayuki, Inoue Hirosuke, Ichiyama Masako, Yasuoka Kazuaki, Fujiyoshi Junko, Matsushita Yuki, Honjo Satoshi, Sakai Yasunari, Ohga Shouichi, on behalf of the Neonatal Research Network of Japan	4. 巻 54
2. 論文標題 A nationwide survey on tracheostomy for very low birth weight infants in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Pulmonology	6. 最初と最後の頁 53~60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ppul.24200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------