

preterm PROMの病態とその新しい管理法

分担研究：早産予防研究

研究協力者：金山尚裕

協同研究者：徳永直樹、寺尾俊彦

要約：未熟児出生の最大の原因であるpreterm PROMは、周産期領域で最も重要な疾患の一つである。最近その発生機序が徐々に解明されつつあり、卵膜を中心とした病的炎症反応と捉えられるようになってきた。それを誘導するものとして炎症性サイトカインが注目されている。今回preterm PROM発症後の羊水、臍帯血中のインターロイキン-8 (IL-8)、顆粒球エラスターゼを測定したところ、発症後羊水中IL-8は急上昇した。臍帯血中IL-8・顆粒球エラスターゼが高値例ほど新生児肺炎、敗血症の頻度が高かった。PROM発症後の羊水、臍帯血への高サイトカイン状態を抑制するために抗サイトカイン剤である尿中トリプシンインヒビター膣坐薬にてpreterm PROMを管理した。その結果preterm PROM発症後平均3週間の妊娠の維持が可能であった。preterm PROMの管理には従来法に加えて抗サイトカイン療法の併用が有用であると考えられた。

見出し語：preterm PROM、顆粒球エラスターゼ、インターロイキン-8、尿中トリプシンインヒビター

研究目的：preterm PROMは早産の約3-4割をしめ未熟児出生の最大の原因となっている。preterm PROMにより出生した児は感染や羊水過少という劣悪な子宮内環境から出生する結果、出生後の管理にも様々な問題が存在する。preterm PROMの取扱いは周産期分野のもっとも重要な課題の1つである。今回我々はPROM発症後の病態とその管理法について炎症性サイトカインを中心に検討してみた。

研究方法：1) 妊娠20-33週のpreterm PROM 5例を対象とした。発症後24時間以内の羊水と発症後48時間以降の羊水を採取した。次にpreterm PROM 15例の分娩時の臍帯血を採取し臍帯血中インターロイキン-8 (IL-8)、顆粒球エラスターゼを測定した。それらの値と新生児肺炎、新生児敗血症との発生との関連をみた。

2) 妊娠20-33週のpreterm PROM 12例(1992-1996)の妊婦に対して従来法 (tocolysis+抗生物質療法)に加えて尿中トリプシンインヒビター膣坐薬 (5000U/day)をpreterm PROM発症後連日投与した。その妊娠の転帰を検討した。

結果：1) 図1はPROM発症後の羊水中IL-8の変化を見たものである。発症直後に比較し、時間の経過とともにサイトカインのレベルが上昇した。図2aは新生児期に肺炎を併発した児と起こさない児の臍帯血IL-8、エラスターゼを測定した結果である。肺炎をおこした群ではIL-8、エラスターゼは有意に高値となっている。図2bは新生児敗血症性のDICを起こした児と非DIC群との比較である。DIC群では臍帯血IL-8、エラスターゼが高値を示した。

2) preterm PROMに対するUTI膣内投与の結果を表1に示した。全般的に28週以降のPROMでは2週以上の妊娠維持するものが多くまた児の予後も良好であった。

従来法は1-2週間の維持が成功か否かの境であるがUTI膣坐薬を用いると2-4週間の妊娠維持が可能になった。26週未満でも長期の妊娠維持症例が多くみられるが、残念なことになかには死亡するものも存在した。

考察：PROM後の羊水中IL-8値は時間とともに上昇した。PROM後の子宮内環境は高サイトカイン状態になることが示された。また臍帯血IL-8、エラスターゼが高値な児に新生児期肺炎、新生児敗血症性のDICが多かったことから、羊水中に上昇したサイトカインが経口のおよび経胎盤的に胎児に移行し新生児の様々な病態と関連しているのではないかと考えられた。PROM発症後羊水中の炎症性サイトカインは上昇しその結果、胎児が多量の炎症性サイトカインに暴露される。そして肺や腎臓、血液循環、凝固因子等に影響を及ぼし様々な新生児の病態を引き起こしたと考えられる。サイトカインはPROMの病態を考えるうえで中心的モデュレーターと言えよう。

炎症性のサイトカインをはじめとする炎症性メディエーターがpreterm PROMの病態の中心であるので、これを抑制することがPROM病態の改善に役立つのではないかと考えた。具体的には頸管とか羊水に多量のサイトカインが発生するので、これらの部位に抗サイトカイン物質を局所投与する方法である。抗サイトカイン剤として尿中トリプシンインヒビター(UTI)、(ウリナスタチン)に着目した。UTIはプロテアーゼ抑制作用以外に炎症性サイトカインの産生を効率よく抑制する(1-2)。このUTI坐薬を用いてpreterm PROM症例に使用したところ従来法よりより長い妊娠維持期間が得られた。preterm PROMの誘因は病原細菌をはじめさまざまなものが考えられる。しかし病態はサイトカインにより導かれた分娩現象である。したがってそ

のサイトカインを抑制することが妊娠維持、児の予後改善に寄与するものと考えられる。今後は従来法に加えて抗炎症、抗サイトカイン療法が重要であることを強調したい。特に妊娠20週前半のpreterm PROMの管理はまず妊娠維持が優先となるので従来法より長く維持できるUTI膈坐薬療法は今後preterm PROMの有用な治療法となりうるであろう。preterm PROMのもうひとつ重大な合併症である羊水過少は胎児に対して大きな侵襲となる。UTI膈坐薬で妊娠の維持がされたものの新生児死亡をきたしたのは羊水過少にともなう肺低形成である。今回羊水過少の管理法に対する検討は行わなかったが、長期妊娠維持例においては人工羊水注入などは試みられるべき治療法であろう。

文献

1. Kanayama N, Maradny EEL, Yamamoto N, Tokunaga N, Maehara K and Terao T. Urinary trypsin inhibitor: a new drug to treat preterm labor: a comparative study with ritodrine. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. (1996) 67,133-138.

2. Maehara K, Kanayama N, Halim A, Maradny EEL, Oda T, Fujita M and Terao T. Down-regulation of interleukin-8 gene expression in HL60 cell line by human Kunitz-type trypsin inhibitor. Biochem. Biophys. Res. Commun. (1995) 206, 927-934

表1 従来法+UTI坐薬により治療した妊娠中期PROM

	PROM発症週数	分娩週数	転帰
case 1	34+1	35+7	正常
2	28+0	34+1	正常
3	29+1	31+4	正常
4	25+0	25+6	DICにて死亡
5	31+5	32+3	正常
6	25+3	25+6	Wilson Mikity
7	27+1	30+0	正常
8	24+5	26+3	正常
9	19+1	23+2	早期新生児死亡
10	21+3	34+1	正常
11	22+6	28週	肺低形成にて死亡
12	19+0	25週	現在継続中

白字はUTI千単位、水色はUTI5千単位

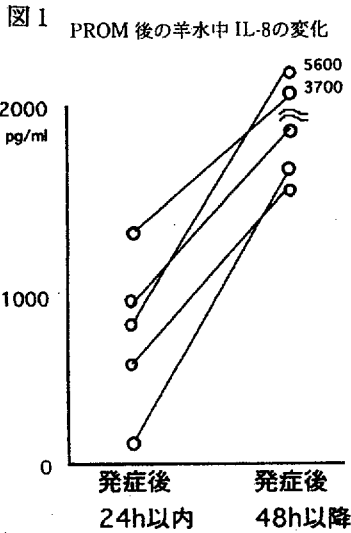


図2a preterm PROM例の臍帯血中炎症メディエーターと新生児肺炎

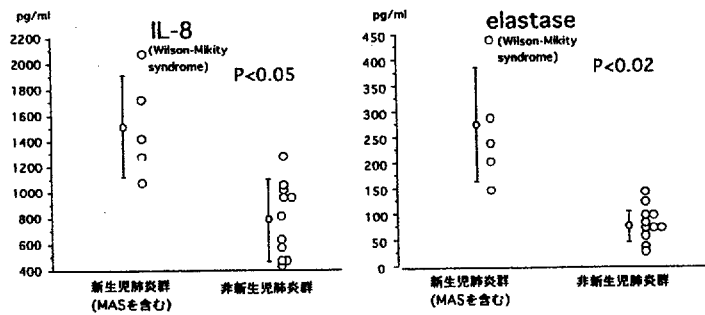
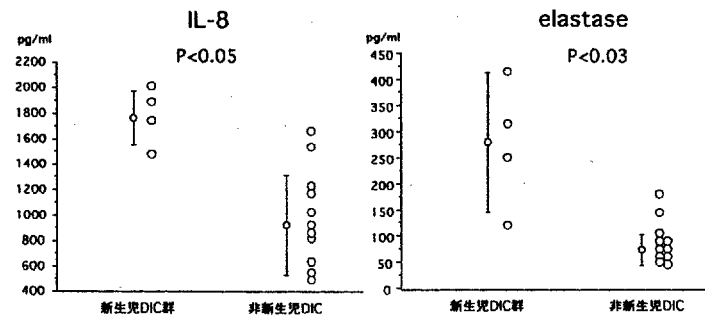


図2b preterm PROM例の臍帯血中炎症メディエーターと新生児DIC





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:未熟児出生の最大の原因である preterm PROM は、周産期領域で最も重要な疾患の一つである。最近その発生機序が徐々に解明されつつあり、卵膜を中心にした病的炎症反応と捉えられるようになってきた。それを誘導するものとして炎症性サイトカインが注目されている。今回 preterm PROM 発症後の羊水、臍帯血中のインターロイキン-8 (IL-8)、顆粒球エラスターゼを測定したところ、発症後羊水中 IL-8 は急上昇した。臍帯血中 IL-8・顆粒球エラスターゼが高値例ほど新生児肺炎、敗血症の頻度が高かった。PROM 発症後の羊水、臍帯血への高サイトカイン状態を抑制するために抗サイトカイン剤である尿中トリプシンインヒビター膣坐薬にて preterm PROM を管理した。その結果 preterm PROM 発症後平均 3 週間の妊娠の維持が可能であった。preterm PROM の管理には従来法に加えて抗サイトカイン療法の併用が有用であると考えられた。