

学 位 論 文 題 名

Necrotizing funisitis: Clinical significance and
association with chronic lung disease
in premature infants

(壊死性臍帯炎：その臨床的意義と未熟児における慢性肺疾患との関連性)

学位論文内容の要旨

背景と目的

壊死性臍帯炎 (necrotizing funisitis, NF) は、主として妊娠中期の子宮内において、臍帯血管の周囲に沿って Wharton's jelly 内に円環状に生じる壊死性病変であり、同部位に一致してしばしば石灰沈着を認める亜急性もしくは慢性の強い炎症性病変である。NF と関連する病態として今までに、未熟性、死産、反復する感染症、small for gestational age、壊死性腸炎、先天梅毒、2 型単純ヘルペス感染が報告されているが一定の見解はなく、その臨床的意義は未だ明確にされていない。

近年、子宮内炎症は早産児の慢性肺疾患 (chronic lung disease, CLD) 発症に対する危険因子として注目されており、CLD の発症とその重症化は早産児の予後に重大な影響を与えているため、子宮内炎症による胎児肺損傷の発症機構を解明することは大変重要である。

本研究において我々は NF の臨床的特徴を解析し、NF が早産児における CLD の発症とその重症化に関連するかどうかを検討した。

対象と方法

対象は、1992 年 12 月～1994 年 2 月の期間において、市立札幌病院産婦人科に切迫早産の診断で入院し、妊娠 22 週～30 週に分娩に至り、同意が得られた全ての妊婦で、以下の基準を満たしたものとした：① 単胎妊娠、② 絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis, CAM) 以外の妊娠合併症がない、③ 出生時に病理学的に CAM と診断、④ 胎児、新生児に染色体異常や先天奇形を認めない、⑤ 妊娠週数が確定、⑤ 母体に合併疾患がない。

方法は前方視的観察研究で、母体が入院した時点から児が修正月齢 12 カ月に達するまで、52 項目の周産期因子について観察した。全症例で観察を終了した後、出生時の病理学的診断に基づいて対象を NF 群と非 NF 群に分け、各因子について 2 群間で統計学的に解析した。(解析因子：妊娠週数、前期破水とその期間、胎児肺成熟のための dexamethasone 投与、頸管無力症、胎児仮死、羊水過少、陣痛抑制不全、母体発熱、頸管分泌物培養、胎位、分娩様式、性別、出生体重、死産、Apgar score、臍帯動脈血 pH、small for gestational age、先天梅毒、呼吸窮迫症候群、動脈管開存、反復感染、壊死性腸炎、Wilson-Mikity 症候群、CLD、機械的人工換気とその期間、酸素投与とその期間、CLD に対する dexamethasone 投与、入院期間、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化、未熟性網膜症、生命予後、母体血と臍帯血における炎症反応、子宮内炎症の病理所見)

母体血ならびに臍帯血中の好中球数、CRP 値、neutrophil elastase - α_1 -protease inhibitor (NE-PI) 複合体濃度は、炎症反応の経過を両群間で比較するためにそれぞれ入院時と分娩直前の 2 回測定した。

病理学的診断は臨床経過をふせて病理医に依頼し、CAM と急性臍帯炎は Salafia らの診断基準、SNF は Navarro and Blanc の診断基準に基づいて診断した。

データの統計学的解析では、独立した2群間の差を検定するために、連続量では Wilcoxon's signed rank test を、離散量では Fisher's exact test を行い、危険率が5%未満($p < 0.05$)を統計学的に有意とした。

結果

今回の研究期間に妊娠22~30週で分娩した妊婦は35例で、このうち26例が病理学的CAMと診断され、双胎の6例、母体に単純ヘルペス肝炎を認めた1例、胎児が21-trisomyの1例を除外した残りの18例を本研究の対象とした。このうち5例がNFと診断され(NF群)、残りの13例(非NF群)中7例に急性臍帯炎を認めた。

出生前の因子ではNF群において胎児仮死が有意に高率であったがそれ以外の因子では有意な差は認めなかった。母体に口唇もしくは性器ヘルペスを認めた症例はなかった。

出生後の因子ではNF群は出生時の臍帯動脈血pHが有意に低値であり、CLDの発症およびdexamethasone療法の適用が有意に高率で、酸素投与期間ならびに退院時の修正日齢が有意に長かった。両群ともsmall for gestational age、出生時の感染症、先天梅毒、反復感染、壊死性腸炎を認めた症例はなかった。統計学的に有意ではなかったが、Wilson-Mikity症候群の2例、在宅酸素療法の2例および死亡した2例(いずれも重症CLDによる肺性心が死因)はすべてNF群であった($p = 0.065$)。

母体血ならびに臍帯血の検査では、入院時の母体末梢血のCRP値および出生時の臍帯静脈血中の好中球数がNF群で有意に高値であった。また非NF群では母体末梢血のNE-PI複合体が入院時と比較して分娩時に有意に上昇したが、NF群ではこのような変化はなかった。

考察

NF群では早産児のCLD発症が有意に高率であり、酸素投与期間が長期化し、dexamethasone療法が多いなどCLDが重症化する傾向が明らかとなった。また肺性心による死亡によりNFが早産児の予後に重大な影響を与えている可能性が示唆された。以上よりNFは早産児におけるCLD発症とその重症化に対する重要な危険因子の一つであると考えられる。

NFがCLD発症に与える影響には少なくとも2つの過程が考えられる。まず第一の過程として、NFを生じうる程の慢性で強力なCAMにおいては、サイトカインのような催炎症物質が羊水中に放出されて蓄積し、拡散により経気道的に直接胎児肺組織の細胞間マトリックスを損傷する可能性である。もう一つの過程は、NFの存在下では、好中球が臍帯血管内で慢性的に活性化されるために何らかの催炎症物質が胎児血流に持続的に放出され循環することになり、未熟な胎児が備える炎症に対する防御予備能が使い果たされてしまい、周生期の肺損傷に対する感受性が増大する可能性である。本研究で明らかになった、NF群において胎児仮死が多く、出生時の臍帯動脈血pHが低く、その好中球数が多いという事実は、より強い炎症性ストレスが胎児に加わったことを示唆しており、この過程の存在を支持するものと考えられる。

NFを合併したCAMの重篤な病理学的炎症所見から、われわれは、入院中に母体血炎症反応が急激に上昇するのはNF群であることを予想したが、結果はその逆であり、入院時に比較して分娩直前に著しく上昇したのは非NF群における母体血中NE-PI複合体濃度であった。入院時における母体血炎症反応ではいずれもNF群が非NF群より高値であったが、入院時と分娩直前の比較においてはNF群では有意な上昇を認めなかった。この結果は、非NF群のCAMは切迫早産徴候の出現後も子宮内炎症が増強し、分娩時にはその約半数(7/13)が急性臍帯炎に至るのに対し、NF群のCAMでは子宮内炎症は潜行性に進行し、その最大限に達してから子宮収縮や破水を生じて分娩に至る傾向にあると解釈される。これは単に急性炎症と慢性炎症の経過の差を示しているだけでなく、NFが急性臍帯炎の延長線上にある疾患ではなく、独自の病因に基づいて生じた病変である可能性を示唆しており、

NF の成因を考える上で興味深い。

過去に報告された NF と関連する病態では、未熟性以外はいずれも認められなかった。これらは NF に特異的な要因というよりは、むしろ出生前の胎児管理や新生児集中治療のレベルによってその出現頻度が左右されうる因子と考えられる。

以上、妊娠中期の CAM に合併する NF の臨床的意義について、われわれの行った前方視的研究をもとに述べた。NF の成因は現時点では全く不明であり、その CLD 発症機構を含めた病態生理の解明が今後の課題と考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 長 嶋 和 郎

副 査 教 授 小 林 邦 彦

副 査 教 授 藤 本 征一郎

学 位 論 文 題 名

Necrotizing funisitis: Clinical significance and association with chronic lung disease in premature infants

(壊死性臍帯炎：その臨床的意義と未熟児における慢性肺疾患との関連性)

壊死性臍帯炎 (necrotizing funisitis, NF) は、主として妊娠中期の子宮内において、臍帯血管の周囲に沿って Wharton's jelly 内に円環状に生じる壊死性病変であり、同部位に一致してしばしば石灰沈着を認める亜急性もしくは慢性的強い炎症性病変である。近年、子宮内炎症は早産児の慢性肺疾患 (chronic lung disease, CLD) 発症に対する危険因子として注目されており、CLD の発症とその重症化は早産児の予後に重大な影響を与えているため、子宮内炎症による胎児肺損傷の発症機構を解明することは重要である。本研究において我々は NF の臨床的特徴を解析し、NF が早産児における CLD の発症とその重症化に関連するかどうかを検討した。

対象は、1992 年 12 月～1994 年 2 月の期間において、市立札幌病院産婦人科に切迫早産の診断で入院し、妊娠 22 週～30 週に分娩に至り、同意が得られた全ての妊婦で、以下の基準を満たしたものとした：① 単胎妊娠、② 絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis, CAM) 以外の妊娠合併症がない、③ 出生時に病理学的に CAM と診断、④ 胎児、新生児に染色体異常や先天奇形を認めない、⑤ 妊娠週数が確定、⑥ 母体に合併疾患がない。

方法は前方視的観察研究で、母体が入院した時点から児が修正月齢 12 カ月に達するまで、52 項目の周産期因子について観察した。全症例で観察を終了した後、出生時の病理学的診断に基づいて対象を NF 群と非 NF 群に分け、各因子について 2 群間で統計学的に解析した。解析因子を以下に示す。妊娠週数、前期破水とその期間、胎児肺成熟のための dexamethasone 投与、頸管無力症、胎児仮死、羊水過少、陣痛抑制不全、母体発熱、頸管分泌物培養、胎位、分娩様式、性別、出生体重、死産、Apgar score、臍帯動脈血 pH、small for gestational age、先天梅毒、呼吸窮迫症候群、動脈管開存、反復感染、壊死性腸炎、Wilson-Mikity 症候群、CLD、機械的人工換気とその期間、酸素投与とその期間、CLD に対する dexamethasone 投与、入院期間、頭蓋内出血、脳室周囲白質軟化、未熟性網膜症、生命予後、母体血と臍帯血における炎症反応 (好中球数、CRP 値、好中球エラスターゼ濃度は、炎症反応の経過を両群間で比較するためにそれぞれ入院時と分娩直前に測定)、子宮内炎症の病理所見 (CAM と急性臍帯炎は Salafia らの診断基準、SNF は Navarro and Blanc の診断基準に基づいて診断)

データの統計学的解析では、独立した 2 群間の差を検定するために、連続量では Wilcoxon's

signed rank test を、離散量では Fisher's exact test を行い、危険率が5%未満($p < 0.05$)を統計学的に有意とした。

今回の研究期間に妊娠22~30週で分娩した妊婦は35例で、このうち26例が病理学的CAMと診断され、双胎の6例、母体に単純ヘルペス肝炎を認めた1例、胎児が21-trisomyの1例を除外した残りの18例を本研究の対象とした。このうち5例がNFと診断され(NF群)、残りの13例(非NF群)中7例に急性臍帯炎を認めた。

NF群においては胎児仮死が高率であり、出生時の臍帯動脈血pHが低値、CLDの発症およびdexamethasone療法の適用が高率で、酸素投与期間ならびに退院時の修正日齢が長かった。それ以外の因子では有意な差は認めなかった。母体血ならびに臍帯血の検査では、入院時の母体末梢血のCRP値および出生時の臍帯静脈血中の好中球数がNF群で有意に高値であった。また非NF群では母体末梢血の好中球エラスターゼが入院時と比較して分娩時に有意に上昇したが、NF群ではこのような変化はなかった。

以上の結果よりNFは早産児におけるCLD発症とその重症化に対する重要な危険因子の一つであると考えられる。

NFがCLD発症に与える影響として、好中球が臍帯血管内で慢性的に活性化されるために何らかの催炎症物質が胎児血流に持続的に放出され循環することになり、未熟な胎児が備える炎症に対する防御予備能が消耗し、周生期の肺損傷に対する感受性が増大する可能性がある。本研究で明らかになった、NF群において胎児仮死が多く、出生時の臍帯動脈血pHが低く、その好中球数が多いという事実は、より強い炎症性ストレスが胎児に加わったことを示唆しており、この過程の存在を支持するものと考えられる。

母体血の炎症反応マーカーの変動では、非NF群は急性炎症の経過を示し、NF群は持続性/慢性炎症の経過を示した。これは非NF群のCAMは切迫早産徴候の出現後も子宮内炎症が増強し、分娩時にはその約半数(7/13)が急性臍帯炎に至るのに対し、NF群のCAMでは子宮内炎症は潜行性に進行し、その最大限に達してから子宮収縮や破水を生じて分娩に至る傾向にあると解釈される。すなわちNFが急性臍帯炎の延長線上にある疾患ではなく、独自の病因に基づいて生じた病変である可能性を示唆するものと考えられる。

以上、妊娠中期のCAMに合併するNFの臨床的意義について、われわれの行った前方視的研究をもとに述べた。NFの成因に関する詳細は未だ不明であり、CLD発症機構を含めた病因の解明が今後の課題と考えられる。

公開発表に際し、NFに焦点を合わせた理由、臍帯における炎症の程度と広がり、炎症とサイトカインの関係、血管炎の有無、未熟胎児の臍帯に壊死性病変生じる理由、臍帯血における炎症性サイトカインの動態、NFのような炎症状態下での妊娠期間の延長の是非、NFの予知と対策、NF由来の炎症が胎児肺損傷の直接的原因である証拠の有無など、多数の質問が審査員からなされたが、申請者は何れに対しても適切な回答を行った。審査員一同は、CLDの発症におけるNFの重要性を明らかにし、NFの早期予知と対処が早産児の重症CLD発症の予防に繋がる可能性を示したことを高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。