

## Serum cytokine concentrations, chorioamnionitis and the onset of bronchopulmonary dysplasia in premature infants

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金子, 真利 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000213">https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000213</a>

## 論文内容要旨

しめい 氏名	かねこ まさとし 金子 真利
学位論文題名	Serum cytokine concentrations, chorioamnionitis and the onset of bronchopulmonary dysplasia in premature infants (早期産児における血清サイトカイン濃度および絨毛膜羊膜炎と気管支肺異形成症の発症について)
<p>【背景】気管支肺異形成症（BPD）は早期産児に多く発症する疾患である。BPDの発症は未熟な肺を母地として種々の炎症性サイトカインや細胞増殖因子、その他のケミカルメディエーターが複雑に関与し、最終的に構造的、機能的障害を残すという過程が推測されているが、その詳細は未解明な部分が多い。これまでの研究で、母体絨毛膜羊膜炎（CAM）における臍帯血でのいくつかの炎症性サイトカイン上昇が示されていることから、CAMはBPDの発症および重症化の誘因となることが推測されている。しかしその一方で、CAMは呼吸窮迫症候群から保護的に働くことで、結果としてBPDの発症リスク低下させることを示す先行研究も存在し、CAMによる胎児・新生児の高サイトカイン血症がその後のBPD発症に直接あるいは間接的に関与するか否かは明らかではない。</p> <p>【目的】早産児の血清サイトカインを経時的に測定し、CAMで変動したサイトカインがその後のBPD発症に関与するか否か、あるいはCAMと無関係なサイトカインが、その後のBPD発症に関与するか否かを明らかにすることとした。</p> <p>【方法】2008年4月から2013年3月の間に当院に入院した在胎32週未満の早期産児で、人工呼吸器管理のため気管挿管された児を対象とした。対象児から日齢0および7に血清を採取し、Luminexシステムによるフローサイトメトリー法を用いて30種類のサイトカインを同時に測定し、CAMの影響、およびBPDの発症との関連を調査した。</p> <p>【結果】対象児36例のうち、母体CAM群（CAM群）は17例、母体非CAM群（NCAM群）は19例であった。在胎36週未満の死亡5例を除いた31例のうち、BPD発症群（BPD群）は16例、BPD非発症群（NBPD群）は15例であった。</p> <p>CAM群とNCAM群での比較において、日齢0で30種類のうちの7種類のサイトカインでCAM群が高値を示していたが、日齢7ではいずれのサイトカインも低下して、両群間に有意差は認めなかった。</p> <p>BPD群とNBPD群での比較では、日齢0のIL-12p70がBPD群で低値（BPD群379.8 pg/ml 対 NBPD群641.9 pg/ml, <math>p=0.009</math>）であった。この傾向は日齢7でもみられたものの、統計学的有意差は認めなかった。IL-12p70についてロジスティック回帰分析を行ったところ、日齢0の血清IL-12p70上昇はBPD発症のリスクを低下させていた（オッズ比, 0.98; 95% CI, 0.96–0.99; <math>p=0.015</math>）。</p> <p>【結論】早期産児において、CAMによる血清サイトカインの上昇は一過性であり、BPD発症の直接因子ではないことが示唆された。血清IL-12p70濃度低下がBPD発症に関与していたことから、胎児期もしくは新生児期の免疫反応の減少がBPD発症に関与している可能性が示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

## 学位論文審査結果報告書

平成 29 年 7 月 6 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位審査を終了したので報告いたします。

氏名：金子真利

学位論文題名

Serum cytokine concentrations, chorioamnionitis and the onset of bronchopulmonary dysplasia in premature infants (邦題名；早期産児における血清サイトカイン濃度および絨毛膜羊膜炎と気管支肺異形成症の発症について)

著者は、早期産児の気管支肺異形成症 (BPD) と母体絨毛膜羊膜炎 (CAM) による胎児・新生児の高サイトカイン血症の関連性を調べるため、在胎 23 週から 32 週の早期産児 36 例から採血し、血清サイトカイン濃度を経時的に測定した。その結果、日齢 0 において、CAM 群 (17 例) の 7 種類のサイトカインが非 CAM 群 (19 例) に比べ高値を示していたが、日齢 7 ではいずれのサイトカインも低下して、両群間に有意差は認めなかった。一方、日齢 0 の血清 IL-12p70 濃度が BPD 群 (16 例) で非 BPD 群 (15 例) よりも低値であり、ロジスティック回帰分析で日齢 0 の血清 IL-12p70 濃度の低下は BPD の発症リスクを増加させていた。本研究より、CAM による早期産児の血清サイトカインの上昇は BPD 発症の直接因子ではないことが示され、また、早産児の血清 IL-12p70 濃度低下が CAM とは無関係な BPD 発症の新たな予測マーカーになりうる可能性が示された。

論文審査時には、1. 児の血清サイトカインの由来は何か。母体の血清サイトカインとの相関はあるか 2. CAM 群に限定した場合の血清サイトカインと BPD 発症の関連性はあるか 3. 過去の報告 (Ref 5; Paananen ら) との整合性について 4. 本研究の臨床応用の展望について、質問がなされた。それぞれ、1. 母体サイトカインと考えられるが、母体サイトカインは測定しておらず、母体血清サイトカインと児血清サイトカインの相関が明らかでないことは Limitation である。2. 同解析も行い、IL-12p70 のみで有意差を示していることを確認しているが、層別化による症例数の減少から、統計学的パワー不足により、在胎週数の影響が除外できなかった。3. 先行研究では、RDS 発症率と人工換気施行率の違いがあることが結果に影響している可能性がある。4. 切迫早産や CAM に対する児娩出のタイミングとして、母体血清 IL-12p70 は一つのマーカーになりうるかどうかを、臨床医への指標として応用する余地はあると考える、との返答であった。

質問に対する回答が確認できたため、本論文は学位相当と判断された。

論文審査委員

主査 藤森 敬也

副査 ケネス E. ノレット

副査 齋藤 純平