

表6 *Ureaplasma* と CLD

year	著者	対象	培養部位	時期	結果	結論
1996	Garland	preterm	?	serial	BPDの29%がup(+), BPD(-)の4%がUp(+)	関係あり
1996	Iles	<31W	TA	毎週	Up陽性13/15(87%)がCLD、陰性11(41%)がCLD、最初の培養で37%が未発見	関係あり
1997	van Waarde	MV	TA	出生時	Up保菌はBPDと関連していたが、GA補正で関係なし	CLD関係ない
1997	DaSilva	<1501g	鼻咽頭、TA		28d,36w培養、PCR法いずれでもCLDと関連無し	CLD関係ない
1997	Cordero	<1250g	TA	serial	X-Pの変化との関連無し、	CLD関係ない
1997	Abel-Horn	<1500g	鼻咽頭、TA	at birth, 毎週	VLBWにおいてUp保菌は早産、CAM、RDS、CLDと関連、	関係あり
1997	Pacifico	<1501g	鼻咽頭、TA	生後24時間以内	up(+)=生後の呼吸障害、7日のBPDと関連	関係あり
1999	Hannaford	<28W	TA	1,4,28d	39/143(27%)陽性,GA,UP(+)=CLDIに関連	関係あり
1998	Perzigian	<1500g	TA	12h以内、PSF前	28dCLDと関係(15/22vs.30/83)、36wでは関連無し	関係あり/なし
2000	Agarwal	<1500g	TA	24時間以内	RR=2.01	関係あり
2001	Ollikainen	<34W	TA,blood	12時間以内	Up陽性33%(/145)、CLDと関連無し	CLD関係ない
2001	Heggie	<1500	下気道	出生直後24h	陽性66/175(38%)	CLD関係ない

1988年に Cassel が Uu 保菌と CLD の関連性を最初に報告し⁵⁾、1995年に Wang が metaanalysis により、Uu 保菌児の CLD 発症の relative risk が 1.72 (95%信頼限界: CI 1.5-1.9) であることを報告した⁶⁾。しかしながら、それ以降も Uu 保菌と CLD 発症の関連性については結論が出ていない (表6)。

本邦においては、CLD は呼吸窮迫症候群 (RDS) 先行型と胎内感染型に分類されているが、その原因菌に関しては不明のままである。そこで新生児・胎盤の Uu 保菌、胎盤の CAM と CLD の関連性を検討した。対象は在胎 32 週未満の早産児 110 例で、非 CLD 群、CLD 群を感染型 (厚生省分類の III, III'), 非感染型 (同 I, II, V) に分け検討した。検討項目は在胎週数、出生体重、24 時間以上の PROM の有無、帝王切開、胎盤・新生児の Uu 保菌・他の細菌保菌、臍帯血 IgM 値である。Logistic 回帰分析で CAM 陽性群は PROM の odds ratio (OR) が 10.2 (95%CI 3.10-33.56)、Uu の胎盤保菌 6.73 (1.89-23.91)、新生児

の細菌保菌 7.33 (1.22-44.13)、IgM 1.06 (1.01-1.11) であった。CLD と非 CLD 群およびその subtype との比較では、在胎週数が若いほど、出生時の白血球数が多ければ多いほど CLD を発症しやすく、非 CLD と非感染型 CLD では在胎週数のみに差があり、非 CLD と感染型 CLD では在胎週数、PROM、Uu 胎盤保菌が、また、CLD の subtype の間では、Uu 胎盤保菌と白血球数が有意な因子として抽出された (表7)。つまり、CLD を感染型と非感染型に分類し検討してはじめて、Uu 保菌が CLD の関連する有意な因子として抽出されることとなる。Theilen らも 30 週未満の人工呼吸を行っている早産児において、気道内吸引液の Uu 保菌と我々と同じような周産期因子、呼吸器の条件、胸部 X 線の変化の項目を検討して表 8 に示すような結果を得ている⁷⁾。我々が、CLD の III 型として極低出生体重児でよく遭遇する臨床像とほぼ一致する臨床像と言える。

では Uu は CLD の発症にどのように関与しているのだろうか? Uu が上行性に CAM を発症

表7

CLD vs. 非CLD		
	OR	95%CI
GA	0.43	0.30-0.61
WBC	1.06	1.01-1.11

非CLD vs. 非感染型CLD		
	OR	95%CI
GA	0.47	0.32-0.71

非CLD vs. 感染型CLD		
	OR	95%CI
GA	0.41	0.27-0.63
PROM	5.13	1.06-24.98
Uu胎盤保菌	5.78	1.38-24.11

感染型CLD vs. 非感染型CLD		
	OR	95%CI
Uu胎盤保菌	28.36	2.11-381.4
WBC	1.21	1.06-1.39

表8 気道内Uu保菌児の臨床像

Uu(+) vs. Uu(-)
周産期因子 GAが少なく、 PROMの頻度が高く CAMの頻度が高い
生後早期の経過 max WBCが多く max ANCが多い 最低MAPの日齢が低い
日齢10の慢性期の変化 MV中の児が多い FiO2が高く MAPが高い

ANC:好中球数
MAP:平均気道内圧
MV:人工呼吸

し、それが胎児に波及し全身性の炎症性反応を引き起こしその全身性変化の一部として lung inflammation が既に胎内で起こっている可能性が一つ考えられる。これは Romero らにより胎児の IL-6 高値例が臍帯炎、CLD と関連しているという報告^{8) 9)} から示唆される。また、剖検肺で CLD の変化のある症例にのみ in situ hybridization で Uu 陽性が証明されたという報告もあり¹⁰⁾、Uu が直接的に肺に作用して CLD の変化をきたす可能性も示唆される。

CLD の病態に関して、気道吸引液中の好中球・マクロファージの変化、炎症性 cytokine (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8), 抗炎症性 cytokine (IL-10, IL-4, IL-12), 接着因子, 線維化促進因子の変化について報告がなされている¹¹⁾。抗炎症性 cytokine を除いていずれも CLD 発症例では、時期は異なるものの増加していることが報告されている。また、それらの上昇に対して未熟性故に抗炎症性 cytokine の増加が不十分であることも示されており、ステロイド投与で炎症性 cytokine の上昇は抑制されるが、線維化の指標である TGF- β の増加は抑制されないとの報告も

ある¹²⁾。一方、Li らは in vitro の実験で Uu 刺激によりヒト macrophage が炎症性 cytokine を産生し、その増加は steroid, 抗炎症性 cytokine で抑制されることを証明^{13) ~ 15)} し、Kotecha は早産児の *Ureaplasma* 保菌早産児では気道吸引液中の IL-6 が高値であることを報告した¹⁶⁾。

我々は臍帯血の cytokine の検討において、CLD (-), 感染型 CLD, 非感染型 CLD に分けて検討した。在胎週数は CLD (-) 群と、各 CLD 群では有意に CLD 群の方が少なかった。Preliminary な結果ではあるが、臍帯血の cytokine はいずれの cytokine も 3 群間で有意差は見られなかったが、感染型と非感染型の CLD 群の間では、IL-6, IL-8, TNF- α が感染型 CLD で有意に高値であった (表 9)。出生直後の気道吸引液中の cytokine については症例数が少ないが、一定の傾向はなく、また、生後の経時的な気道吸引液の検討からは、生後の感染においても CRP と平行に炎症性サイトカインも上昇・低下を示した。気道吸引液中の cytokine が CLD 発症と深く関係しているとするれば、生後の感染もその大きな寄与因子であることを示唆する

表9 臍帯血中の cytokine

	n	GA(W)+	IL-6(pg/ml)*	IL-8(pg/ml)*	IL-1 β (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)*
CLD(-)	24	29.1 ±1.8	7.5 (0-500)	0 (0-1000)	0 (0-83)	12 (0-27)
非感染型 CLD	10	26.7 ±1.6	10.5 (0-83)	10 (0-70)	0 0	7.5 (4-16)
感染型 CLD	8	27.1 ±2.0	36 (6-163)	72.5 (0-1000)	0 (0-7)	15 (5-33)

平均±SD

Median(範囲)

+; p<0.05 CLD(-) vs. 非感染型

CLD(-) vs. 感染型

*; p<0.05 非感染型vs. 感染型

preliminary な結果であった。CLD の病態は複雑ではあるが、CLD を炎症の観点から検討する場合、感染と非感染例を分けて検討する必要があると思われる。

最後に、治療について簡単に述べる。Uu が早産に関係しており、CLD 発症に Uu の胎内感染の関連性が示唆されることから、母体の Uu 感染防止を目指して母体へのエリスロマイシン (EM) 投与の randomized control study の報告が散見される。しかし、Cochrane review では、Uu 陽性母体に EM を投与しても、低出生体重児の出生が減少しなかったことから、EM 投与は現在の所推奨されてはいない¹⁷⁾。同様に新生児に関しても、30 週未満の挿管児に EM を予防的に投与した場合でも、Uu 陽性例に投与した場合でも CLD 発症頻度、重症度を減少させる evidence はなく、現在のところ、予防的あるいは治療として routine に EM を投与することは推奨されていない¹⁸⁾。しかしながら、症例を選んで、つまり、母体 Uu 陽性で 27 週未満前期破水症例のように、新生児の短期および長期予後不良が予想されるハイリスク妊婦には、EM 投与を考慮しても良いように思われる。

講演の機会を与えてくださいました聖マリアンナ医科大学小児科教授・堀内 勁先生、座長の静岡県立こども病院副院長・志村浩二先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Kong F, Ma Z, James G, Gordon S, Gilbert GL. Species identification and subtyping of *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* using PCR-based assays. J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 1175-1179.
- 2) Quinn PA, Gillan JE, Markestad T, St John MA, Daneman A, Lie KI, Li HC, Czegledy-Nagy E, Klein A. Intrauterine infection with *Ureaplasma urealyticum* as a cause of fatal neonatal pneumonia. Pediatr Infect Dis-J 1985 ; 4 : 538-543.
- 3) 諏訪清隆, 本間洋子, 五十嵐浩, 桃井真里子. 新生児における *Ureaplasma urealyticum* 感染. 第一報 母体保菌の新生児への影響. 新生児会誌 1997 ; 33 : 120-125.
- 4) 諏訪清隆, 本間洋子, 桃井真里子. 新生児における *Ureaplasma urealyticum* 感染. 第二報ウレアプラズマ保菌と慢性肺疾患との関連. 新生児会誌 1998 ; 34 : 595-599.
- 5) Cassell GH, Waites KB, Crouse DT, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. Lancet 1988 ; 2 : 240-245.
- 6) Wang EEL, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity : Results of a meta-analysis. J Pediatr 1995 ; 127 : 640-649.
- 7) Theilen U, Lyon AJ, Fitzgerald T, et al. Infection with *Ureaplasma urealyticum* is there a specific clinical and radiological course in the preterm infant?. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004 ; 89 : F163-167.
- 8) Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK. A systemic fetal inflammatory response

- and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181 : 773-779.
- 9) Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, Jun JK. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 1124-1129.
- 10) Benstein BD, Crouse DT, Shanklin DR, Ourth DD. *Ureaplasma* in lung. 2. Association with bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *Exp Mol Pathol* 2003 ; 75 : 171-177.
- 11) Speer P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Seminar Neonatol* 2003 ; 8 : 29-36.
- 12) Jonsson B, Li YH, Noack G, Brauner A, Tullus K. Downregulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000 ; 89 : 1375-1380.
- 13) Li YH, Brauner A, Jonsson B, van der Ploeg I, Soder O, Holst M, Jensen JS, Lagercrantz H, Tullus K. *Ureaplasma urealyticum*-induced production of proinflammatory cytokines by macrophages. *Pediatr Res* 2000 ; 48 : 114-119.
- 14) Li YH, Yan ZQ, Jensen JS, Tullus K, Brauner A. Related Articles, Links Free Full Text Activation of nuclear factor kappaB and induction of inducible nitric oxide synthase by *Ureaplasma urealyticum* in macrophages. *Infect Immun* 2000 ; 68 : 7087-7093.
- 15) Li YH, Brauner A, Jonsson B, Van der Ploeg I, Soder O, Holst M, Jensen JS, Lagercrantz H, Tullus K. Inhibition of macrophage proinflammatory cytokine expression by steroids and recombinant IL-10. *Biol Neonate* 2001 ; 80 : 124-132.
- 16) Kotecha S, Hodge R, Schaber JA, Miralles R, Silverman M, Grant WD. Pulmonary *Ureaplasma urealyticum* is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Res* 2004 ; 55 : 61-8. Epub 2003 Nov. 06.
- 17) Raynes-Greenow CH, Roberts CL, Bell JC, Peat B, Gilbert GL. Antibiotics for *ureaplasma* in the vagina in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (1) : CD003767.
- 18) Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 ; (4) : CD003744.

厚生労働科学研究研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

免疫アレルギー疾患に係わる
胎内・胎外因子の同定に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

発行 : 平成17年3月
発行者 : 主任研究者 森川 昭廣
印刷 : 有限会社 アール印刷