

切迫早産・前期破水例における羊水中サイトカイン測定の意義

北里大学医学部産婦人科学教室 (主任: 西島正博教授)

谷 昭 博

Significance of Amniotic Fluid Cytokines Measurement
in Threatend Preterm Labor and Premature
Rupture of the Membranes

Akihiro TANI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa

概要 絨毛羊膜炎, 子宮内胎児感染の早期診断および重症度判定の目的で切迫早産58例, 前期破水21例, 妊娠正期予定帝切34例の羊水穿刺により得られた羊水中 TNF α , IL-1 β , IL-6の測定を行い, 以下の結果を得た.

1. 妊娠正期予定帝切例の羊水中 TNF- α , IL-1 β , IL-6濃度はそれぞれ 22.8 ± 19.2 pg/ml, 8.1 ± 5.2 pg/ml, 166.8 ± 126.1 pg/ml (Mean $\pm$ SD)であった.

2. 子宮収縮抑制剤に抵抗性で, 羊水穿刺後48時間以内に分娩に至った例の羊水中 TNF- α , IL-1 β , IL-6濃度は, それぞれ 839.9 ± 146.2 pg/ml, 674.1 ± 163.9 pg/ml, 27.70 ± 8.53 ng/ml (Mean $\pm$ SE)で, 妊娠延長が48時間以上可能であった例に比べ有意に高値を示した.

3. 羊水穿刺後24時間以内に分娩に至った例の胎盤病理所見は Blanc の分類でいずれも stage II 以上であった. stage II であった10例の羊水中 TNF- α , IL-1 β , IL-6濃度は, それぞれ 590.5 ± 304.9 pg/ml, 76.6 ± 20.1 pg/ml, 5.22 ± 0.92 ng/ml であった. stage III の24例ではそれぞれ 1.09 ± 0.19 ng/ml, 1.36 ± 0.41 ng/ml, 31.98 ± 4.55 ng/ml であり, IL-1 β , IL-6濃度は stage II に比し有意に高値を示した. なお各 stage でいずれも未破水例と破水例の間には有意差を認めなかった.

4. 中山の臍帯炎 stage 分類では, 羊水中 TNF- α には各 stage 間に有意差を認めないが, 羊水中 IL-1 β , IL-6濃度については, stage 0 と stage I および stage II と stage III の間において有意差を認めた.

以上のことから羊水中サイトカインの測定が絨毛羊膜炎, 子宮内胎児感染の早期発見, 予後および重症度判定に極めて有用で特に羊水中 IL-6濃度が臨床所見および胎盤, 臍帯の病理所見を最も反映していると考えられた.

Synopsis The purpose of this study was to elucidate the significance of measurements of cytokines in the amniotic fluid. Amniotic fluid was retrieved by transabdominal amniocentesis from 113 women in the following groups: Preterm labor (N=58), PROM (N=21) and term elective C/S (N=34). Tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β), were measured with a commercially available ELISA. Interleukin-6 (IL-6) was measured by bioassay and newly developed "luminescencer EIA".

1. Amniotic fluid concentrations of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in cases of term elective C/S were 22.8 ± 19.2 pg/ml, 8.1 ± 5.2 pg/ml and 166.8 ± 126.1 pg/ml, respectively.

2. Significantly higher levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 were found among the cases who failed to respond to tocolysis (i.e. delivery within 48 hrs of amniocentesis). In contrast, no significant difference in such conventional markers of infection as maternal serum CRP was noted.

3. According to the degree of histopathologic chorioamnionitis (Blanc), significantly higher concentrations of IL-1 β , IL-6 were found among the of stage III cases than those in stage II irrespective of the rupture of the membranes (IL-1 β : 1.36 ± 0.41 ng/ml vs 76.6 ± 20.1 pg/ml, IL-6: 31.98 ± 4.55 ng/ml vs 5.22 ± 0.92 ng/ml). Significant correlation was also found between the concentrations of IL-1 β , IL-6 and the pathological degree of funitis (Nakayama, stage 0 < stage I, stage II < stage III).

These findings may indicate that there is a dose association between microbial invasion of the amniotic cavity and preterm labor. Therefore detection of the changes in the amniotic fluid concentrations of cytokines were supposed to be critical clues in diagnosing intrauterine infection precisely.

Key words: Preterm labor • Premature rupture of membranes (PROM) • Cytokine • Chorioamnionitis • Fetal infection

緒 言

早産未熟児といえども intact survival が期待されるようになってきているが、感染を伴う児の予後は悲観的といわざるを得ない。早産の発生に感染が関与する可能性が示唆されており、絨毛羊膜炎、子宮内胎児感染をより早期に診断し、治療することは児の短期のみならず長期予後を改善するうえで極めて重要と思われる。そこでプロスタグランジンを誘導するインターロイキン 1β (IL- 1β)、腫瘍壊死因子(TNF- α)、急性期蛋白を誘導するインターロイキン6 (IL-6) の羊水中濃度を測定し、妊娠分娩予後、胎盤臍帯病理所見との関連からこれらサイトカイン測定の臨床的意義について検討を加えた。

研究対象および方法

入院管理を必要とした切迫早産58例 (tocolysis index ≥ 4 , 妊娠週数24~35週, 平均30.3週), 前期破水21例 (tocolysis index ≥ 4 , 妊娠週数24~35週, 平均30.0週), 妊娠正期陣痛発来前の予定帝切34例を対象とした。切迫早産・前期破水例の入院時および妊娠延長群では治療開始後、治療に抵抗性の子宮収縮が出現した時点で胎児肺成熟の判定および羊水細菌培養の目的で経腹的羊水穿刺により羊水を採取する際にインフォームドコンセントを得たうえでその一部を本研究に用いた。また同時に母体血液を採取し各種炎症マーカーを測定した。治療は全例入院後子宮収縮抑制剤 (塩酸リトドリン, 硫酸マグネシウム), 抗生物質 (CTX, IPM) 投与を最低5日間行つた。また予定帝切例では帝切時に羊水を採取した。採取した羊水はただちに好気性および嫌気性培養を行うとともに4℃, 1,100×Gで5分間遠心後, -80℃に凍結保存し, IL- 1β , TNF- α , IL-6測定に供した。IL- 1β , TNF- α は Medgenix (トーレ フジバイオ) 社製 ELISA 測定キットにより, IL-6測定はマウスハイブリドーマクローン MH60BSF-2細胞を用いた BIOASSAY 法と化学発光 EIA 法 (エス・エム・アイ・プリストル 北里バイオケミカルラボラトリーズ)により測定し¹⁾, 妊娠分娩予後との関連を検討した。また羊水穿刺施行後24時間以内に分娩に至った例については胎盤・臍帯の病理組織学的

所見(胎盤の病理組織所見には Blanc 分類²⁾, 臍帯の病理組織所見には中山分類³⁾を使用)との関連について検討を加えた。

研究成績

1. 切迫早産・前期破水例の妊娠・分娩予後

切迫早産・前期破水例で入院時週数に有意差は認めないが、切迫早産例では有意な妊娠延長が認められた。子宮内感染の臨床診断は、38度以上の母体熱発、子宮の圧痛、羊水の混濁および悪臭、CTGによる持続的胎児頻脈などの臨床症状に加え、羊水培養陽性、羊水中白血球の増加、母体白血球数 $\geq 18,000/\text{mm}^3$, 母体 CRP $\geq 1,000\mu\text{g}/\text{dl}$ のいずれかを認める場合とした。入院時の母体白血球数は、切迫早産・前期破水例とも8割以上が $15,000/\text{mm}^3$ 未満を示し、母体 CRP も半数以上が $1,000\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満であつた。新生児敗血症の確定診断は、血液培養陽性例としたが、今回の対象では1例も認められなかつた。ただし、臍帯血中 IgM が $30\text{mg}/\text{dl}$ 以上又は臍帯血中 CRP $32\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上、出生24時間後の新生児 CRP が $1,000\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の症例 (新生児敗血症疑例) は切迫早産例で11例 (19.0%), 前期破水例で10例 (47.6%) に認めた (表1)。分娩前24時間以内に羊水穿刺施行でき、分娩時臍帯血検査をすべて施行し得た32例でこの新生児敗血症疑 (13例) の有無と羊水中サイトカイン濃度および母体側炎症マーカーを比較する

表1 切迫早産・前期破水例の妊娠・分娩予後

	切迫早産例 (n=58)	前期破水例 (n=21)
入院時週数*	30.3 $\pm$ 3.3週	30.0 $\pm$ 3.6週
分娩時週数**	33.5 $\pm$ 3.9週	31.0 $\pm$ 3.4週
分娩理由		
分娩進行	39	11
誘発		
選択的誘発	11	3
子宮内感染	8	7
入院時母体血検査		
白血球数 $<15,000/\text{mm}^3$	89.7%(52例)	85.7%(18例)
CRP $<1,000\mu\text{g}/\text{dl}$	79.3%(46例)	57.1%(12例)
新生児敗血症	0	0
新生児敗血症疑***	11	10

*N.S., **Sig. $p<0.05$, ***臍帯血中IgM $\geq 30\text{mg}/\text{dl}$ 又はCRP $\geq 32\mu\text{g}/\text{dl}$, 生後24時間後新生児血中CRP $\geq 1,000\mu\text{g}/\text{dl}$

表2 妊娠継続と羊水中サイトカイン濃度 (反復穿刺例を含む, Mean±SE)

羊水穿刺— 分娩時間	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (ng/ml)
48時間未満 (n=40)	839.9±146.2* ₁ † ₁	674.1±163.9* ₂ † ₂	27.70±8.53* ₃ † ₃
3～10日 (n=12)	127.8±48.1* ₁	56.9±28.2* ₂	4.41±3.01* ₃
10日以上 (n=42)	24.2±3.4† ₁	12.0±2.5† ₂	0.37±0.07† ₃

*₁, †₁, †₂, †₃p<0.0001; *₂p<0.0007; *₃p<0.003; †₂p<0.02

と, 羊水中 IL-1 β , IL-6, 母体血中 CRP に有意差を認めるが, 羊水中 TNF- α , 母体血中白血球数, 赤血球沈降速度, α_1 -アンチトリプシン値に差を認めなかった [IL-1 β (312.1±106.1pg/ml vs 1,290.9±410.4pg/ml, p<0.05), IL-6(13.2±3.0 ng/ml vs 27.9±5.4ng/ml, p<0.02), CRP (2,145.4±394.8 μ g/dl vs 6,882.4±1,477.2 μ g/dl, p<0.01) (Mean±SE)]. ただし羊水中 IL-1 β , IL-6はすべて高値を示したが, 母体血中 CRP では2例が200 μ g/dl 未満と低値を示した.

2. 妊娠正期羊水中 TNF- α , IL-1 β , IL-6濃度

妊娠正期, 陣痛発来前の羊水中 TNF- α , IL-1 β , IL-6濃度はそれぞれ22.8±19.2pg/ml, 8.1±5.2 pg/ml, 166.8±126.1pg/ml (Mean±SD) であった.

3. 妊娠継続と羊水中 TNF- α , IL-1 β , IL-6濃度

子宮収縮抑制剤に抵抗性で, 羊水穿刺後48時間以内に分娩に至った切迫早産23例, 前期破水17例の羊水中 TNF- α , IL-1 β , IL-6濃度はそれぞれ 839.9±146.2pg/ml, 674.1±163.9pg/ml, 27.70±8.53ng/ml (Mean±SE) で, 子宮収縮抑制剤にある程度反応し3日以上妊娠延長が可能であった群に比べいずれも高値を示した(表2). 母体側の炎症マーカーでは48時間以内に分娩に至った例は10日以上妊娠延長可能であった例に対し, 白血球数, CRP, 赤血球沈降速度, α_1 -アンチトリプシンとも有意に高値を示したが, 妊娠延長が3日から10日以内の例に対しては白血球数 (12,475.7±675.9/mm³ vs 8,492.9±899.1/mm³, p<0.01, Mean±SE)に有意差を認めるものの他の炎症マーカーには有意差を認めず, 白血

球数も15,000/mm³以上を示したものは48時間以内に分娩となつた症例でも切迫早産例で7例, 前期破水例で2例にしか認めなかった. また24時間以内に分娩に至った前期破水17例の TNF- α は切迫早産23例に対し有意に高値を示した (556.8±104.9pg/ml vs 1,222.9±293.4pg/ml, p<0.05, Mean±SE)が, IL-1 β , IL-6には差を認めなかった. さらに IL-6はいずれの例もコントロールの予定帝切例の Mean+2SD 以上を示したが, TNF- α , IL-1 β は必ずしも高値を示さない例もみられた.

4. 胎盤・臍帯の病理組織学的所見との関連

治療に抵抗性で早産に至った例のうち分娩前24時間以内に羊水穿刺が施行可能であった34例の胎盤病理所見はすべて Blanc 分類 stage II, すなわち絨毛膜への炎症細胞浸潤を認めた. このうち24例は羊膜まで炎症細胞浸潤を認める stage III であり, IL-1 β , IL-6濃度は stage II に比し有意に高値を示した(表3) [IL-1 β (76.6±20.1pg/ml vs 1.36±0.41ng/ml), IL-6 (5.22±0.92ng/ml vs 31.98±4.55ng/ml) (Mean±SE)]. ただし stage II, III いずれも破水の有無で羊水中 TNF- α , IL-1 β , IL-6濃度に有意差を認めなかった(表4). この時の母体側炎症マーカーでは CRP (1,579.4±555.2 μ g/dl vs 4,571.4±953.1 μ g/dl, p<0.05, Mean±SE)に有意差を認めるが白血球数, 赤血球沈降速度, α_1 -アンチトリプシン値には差を認めず, CRP も stage III でさえ5例が550 μ g/ml 未満の低値を示した. また stage III の IL-6濃度は最低値が11,500pg/ml であったが stage II は最高値でも9,500pg/ml であった. この stage III のうち

表3 胎盤病理所見と羊水中サイトカイン濃度 (Blanc 分類, Mean±SE)

	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (ng/ml)
stage II (n=10)	590.5±304.9	76.6±20.1*	5.22±0.92**
stage III (n=24)	1,092.4±186.2	1,360.3±406.8*	31.98±4.55**

*p<0.005 **p<0.0001

表4 破水の有無と羊水中サイトカイン濃度 (Mean±SE)

	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (ng/ml)
stage II 未破水 (n=6)	250.4±134.5	60.9±24.7	4.52±0.95
破水 (n=4)	1,100.8±712.2	100.2±34.6	6.26±1.89
stage III 未破水 (n=16)	934.3±183.6	1,234.4±578.7	28.86±5.40
破水 (n=8)	1,408.5±419.3	1,612.1±427.3	38.24±8.39

表5 臍帯病理所見と羊水中サイトカイン濃度 (中山分類, Mean±SE)

	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (ng/ml)
stage 0 (n=4)	227.9±124.2	25.2±15.0*	2.83±1.30†
stage I (n=7)	695.3±203.6	201.1±39.0*	11.45±2.08†
stage II (n=10)	763.8±332.4	188.6±61.7**	14.63±2.95††
stage III (n=13)	1,455.7±289.3	2,292.5±652.6**	44.37±6.52††

*p<0.005 **p<0.008

†p<0.02 ††p<0.0008

12例 (50%) が明らかな胎児感染の存在を示唆する中山分類の stage III であった。中山分類の stage 0 と stage I [IL-1 β (25.2±15.0pg/ml vs 201.1±39.0pg/ml), IL-6 (2.83±1.30ng/ml vs 11.45±2.08ng/ml)] および stage II と stage III [IL-1 β (188.6±61.7pg/ml vs 2.29±0.65ng/ml), IL-6 (14.63±2.95ng/ml vs 44.37±6.52ng/ml)] の間において羊水中 IL-1 β , IL-6 濃度に有意差を認めた (表5)。また中山分類の stage I 7 例中 4 例, stage II 10 例中 7 例, stage III では全例

が IL-6 濃度 10,000pg/ml 以上を示した。この時母体側の CRP, 白血球数, 赤血球沈降速度, α_1 -アンチトリプシン値はいずれも各 stage 間で差を認めなかった。なお羊水の好気性および嫌気性培養陽性例は未破水例に 1 例, 破水例に 2 例認め、その他に未破水例 1 例にグラム染色上細菌を認めた。

考 案

早産における子宮収縮の発来機序にはいまだ不明な点も多いが、妊娠中の性交回数と胎盤・羊水感染率との関連⁴⁾, 絨毛羊膜炎合併が多いこと⁵⁾, 細菌の頸管培養陽性率が高く⁶⁾, 羊水中プロスタグランジン F_{2 α} および E₂ 濃度が高値であること⁷⁾ などから絨毛羊膜炎をトリガーとしてプロスタグランジンが関与する可能性が示唆されている。

IL-1 は単球, マクロファージ, 好中球などの免疫担当細胞などからさまざまな刺激を受け産生され, 局所炎症反応の誘導, ホスホオリパーゼ A₂ の活性化から細胞膜リン脂質のアラキドン酸遊離とサイクロオキシゲナーゼの合成促進からプロスタグランジン合成を誘導する。IL-1 は子宮収縮の誘発に関連して早産例での羊水中濃度の上昇⁸⁾, 脱落膜細胞へのエンドトキシン刺激による産生誘導⁹⁾, 子宮口開大に伴う子宮口側の脱落膜における IL-1 mRNA の増加¹⁰⁾ といった報告がみられている。また胎盤性 corticotropin releasing factor (CRF) を誘導する¹¹⁾ という点からも子宮収縮発来の一つのトリガーとして注目されている。TNF- α はその産生細胞および作用が IL-1 と類似しており, IL-1 同様プロスタグランジンを誘導し早産への関与が示唆^{12)~16)} されている。IL-6 は IL-1, TNF 同様さまざまな細胞から産生され, さまざまな作用を示すが特に感染, 炎症時の重要な作用として, 肝細胞からの急性期蛋白産生誘導, アルブミン産生抑制が知られ, ヒトにおいて急性期蛋白質の代表とされる CRP は, 培養肝細胞においては IL-6 によつてのみ産生が誘導される。また IL-1, TNF の刺激によつても誘導されることから絨毛羊膜炎の炎症マーカーとして有望視されている^{17)~20)}。絨毛羊膜炎の炎症マーカーとしての白血球数, 赤血球沈降速度, CRP の母体血測定では, 必ずしも絨毛羊膜炎の重症度や子宮内感染の有無

を早期に適確に判定することができるとはいいい難く⁶⁾、子宮内という局所における炎症の重症度を判定するためには炎症性サイトカインといわれる TNF- α , IL-1 β , IL-6の羊水中濃度測定が有意義であると思われるが、これらサイトカインの同時測定による比較を行つた報告は少ない。今回我々は同一羊水から上記サイトカインの同時測定を行つたが、妊娠延長期間に関して、いずれも子宮収縮抑制剤に抵抗性を示し48時間以内に分娩に至つた症例では、コントロールの予定帝切例、3日以上延長可能であつた例に比べて有意に高値を示した。IL-6濃度はコントロールの Mean+2SD 以上であり子宮内に炎症が存在したことは確実と思われるが、TNF- α , IL-1 β はコントロールの正常域を示す例もみられた。このことは動物実験等では炎症局所で刺激後 TNF は約2時間、IL-1は約4時間をピークとし、その後速やかに減少し約12時間から24時間後には検出不能となり、IL-6が刺激後約12時間から24時間をピークとし数日間検出可能であるとされることから、刺激をうけてからの産生と消退までのそれぞれの時間差を反映するものと考えられる。実際にサルを用いた子宮内感染モデルによる検討でも、GBS 10⁶ cfu 注入による子宮内感染誘導後、9時間で羊水中 TNF- α の上昇、18時間で IL-1 β の上昇、それに引き続く PGE₂, PGF_{2 α} の上昇から28時間で子宮収縮の発来がみられるとされる²¹⁾。したがって臨床的に子宮収縮出現時には急性炎症の過程として TNF- α , IL-1 β のピークが過ぎ去っている場合、治療により炎症が一過性に沈静化したのち再燃しそのピークに至っていない段階が考えられる。また IL-1 β , TNF- α が持続的に上昇している症例では、プロスタグランジン誘導の持続により子宮収縮の抑制は困難であると考えられ、10日以上妊娠延長可能例の最高濃度より、TNF- α では200pg/ml, IL-1 β では100pg/ml 以上の羊水中濃度を示す場合には妊娠延長の可能性は低いと考えることもできよう。

胎盤病理所見で IL-1 β と IL-6は Blanc 分類で炎症細胞浸潤が絨毛膜までの stage II に比べ、炎症細胞浸潤が羊膜まで及ぶ stage III は有意に高

値を示した。このことはサイトカインの産生の場合、stage II までは脱落膜中のマクロファージ、リンパ球などの母体側免疫担当細胞および絨毛細胞が主体をなしていると考えられる^{9)13)~16)19)}のに対し、stage III になると羊水感染が発生し羊膜細胞と胎児側の免疫担当細胞からの産生も加わる⁸⁾¹⁸⁾²⁰⁾ためと思われる。なお TNF- α に有意差が認められないのは、その推移が早いいためかと思われる。また stage III で羊水採取時の破水の有無では濃度差が認められなかつたことは、破水の結果としての羊水感染だけではなく、未破水でも羊水感染が起き得るという報告に合致していると思われる。また中山の臍帯炎の stage 分類との間でも、確実に胎児感染を反映していると思われる炎症細胞浸潤が臍帯の膠様質まで及ぶ stage III では、IL- β , IL-6の有意の上昇がみられた。ただしここでも TNF- α , IL-1 β はその時間的推移のためか低値を示す例があり、羊水感染および胎児感染の存在を予測する意味では臨床上 IL-6測定が最も有意義で、10,000pg/ml 以上では羊水胎児感染を十分疑うことができると考えられる。さらに TNF- α , IL-1 β の同時測定によつて、持続的刺激の存在の有無や急性炎症の時間的推移が判断でき、最適な分娩時期の決定が可能になると考えられる。羊水中の細菌検出が羊水感染の証明になるが今回の検討では、早産と関連するとされる Mycoplasma, Ureaplasma などの特殊培養を行っていないため培養陽性例は3例のみであつた。

羊水中サイトカインの測定により子宮内感染の有無を早期に適確にとらえ、より適切な早産管理を行うことで、児の長期予後の改善が期待される。

稿を終えるにあたり、御指導・御校閲を賜りました恩師・西島正博教授に心より感謝いたします。また本研究に御援助・御協力戴きました島田信宏教授、臨床病理大谷英樹教授、直接御指導戴きました天野 完講師、巽 英樹講師、野田芳人講師、臨床病理西田 陽講師に深謝致します。またサイトカイン測定に御協力戴きました臨床病理市川恵子技術員、エス・エム・アイ・ブリストル石田 史氏、北里大学産婦人科教室員の方々に感謝いたします。本論文の要旨は第44回日本産科婦人科学会学術講演会、第28回日本新生児学会学術講演会において発表した。

文 献

1. 谷 昭博, 野田芳人, 天野 完, 島田信宏, 西島正博, 市川恵子, 西田 陽, 大谷英樹. 新たに開発した化学発光 EIA 法による羊水中インターロイキン 6 測定の意義. 日産婦誌 1992 ; 44 : 611—612
2. *Blanc WA*. Pathology of the placenta. Membrane and umbilical cord in bacterial, fungal and viral infections in man. Perinatal Diseases, In: Naeye R, Kissane JM, Kauiman N, eds. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981
3. 中山雅弘. 先天感染症の病理. 周産期医学 1987 ; (臨時増刊): 239—246
4. *Naeye RL*. Coitus and associated amniotic fluid infection. New Engl J Med 1980 ; 302 : 632—633
5. *Guzick DS, Wink K*. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. Obstet Gynecol 1985 ; 65 : 11—16
6. 野田芳人, 谷 昭博, 巽 英樹, 島田信宏, 西島正博, 市川恵子, 西田 陽, 大谷英樹. 切迫早産治療における絨毛羊膜炎の評価と抗生物質の併用効果に関する検討. 日新生児誌 1992 ; 28 : 445—452
7. *Romero R, Emamian M, Wan M, Quintero R, Hobbins JC, Mitchell MD*. Prostaglandin concentrations in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 1461—1467
8. *Romero R, Avila C, Brekus CA, Morotti R*. The role of systemic and intrauterine infection in preterm parturition. Ann NY Acad Sci 1991 ; 622 : 355—375
9. *Romero R, Wu YK, Brody DT, Oyarzun E, Duff GW, Durum SK*. Human decidua: A source of interleukin-1. Obstet Gynecol 1989 ; 73 : 31—35
10. *MacDonald PC, Koga S, Casy ML*. Decidual activation in parturition: Examination of amniotic fluid for mediators of the inflammatory response. Ann NY Acad Sci 1991 ; 622 : 315—330
11. *Petraglia F, Coukos G, Volpe A, Genazzani AR*. Involvement of placental neurohormones in human parturition. Ann NY Acad Sci 1991 ; 622 : 331—340
12. *Bry K, Hallman M*. Synergistic stimulation of amnion cell prostaglandin E2 synthesis by interleukin-1, tumor necrosis factor and products from activated human granulocytes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1991 ; 44 : 241—245
13. *Romero R, Mazor M, Manogue K, Oyarzun E, Cerami A*. Human decidua: A source of cachectin-tumor necrosis factor. Eur J Obstet Gynecol Repro Biol 1991 ; 41 : 123—127
14. *Mitchel MD, Edwin S, Romero R*. Prostaglandin biosynthesis by human decidual cells: Effect of inflammatory mediators. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1990 ; 41 : 35—38
15. *Casy ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC*. Cachectin/tumor necrosis factor- α formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. J Clin Invest 1989 ; 83 : 430—436
16. *Lundin S, Mitchell MD*. Prostaglandin production by human chorion laeve cells in response to inflammatory mediators. Placenta 1991 ; 12 : 353—363
17. *Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB*. Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor: Association with infection. J Clin Invest 1990 ; 85 : 1392—1400
18. *Liechty KW, Koeing JM, Mitchell MD, Romero R, Christensen RD*. Production of interleukin-6 by fetal and maternal cells in vivo during intraamniotic infection and in vitro after stimulation with interleukin-1. Pediatr Res 1991 ; 29 : 1—4
19. *Dudley DJ, Trautman MS, Araneo BA, Edwin SS, Mitchel MD*. Decidual cell biosynthesis of interleukin-6: Regulation by inflammatory cytokines. J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 74 : 884—889
20. *Santhanam U, Avila C, Romero R, Viguet H, Ida H, Sakurai S, Sehgal PB*. Cytokines in normal and abnormal parturition: Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels in women with premature rupture of membranes associated with intrauterine infection. Cytokine 1991 ; 3 : 155—163
21. *Gravett MG, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Baggia S, Witkin SS, Novy MJ*. Amniotic fluid infection and preterm labor in rhesus macaques. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166 : 290

(No. 7320 平4・12・18受付)