

シンポジウム2 母子感染の診断と対応

妊娠母体および胎児・新生児の免疫特性と母子感染防御対策

奈良県立医科大学助教授 齋藤 滋

目 的

胎児を許容するために、妊娠母体は特殊な免疫環境下にある。一方、胎児は母体とは独立した免疫系を保持しているが、その機能は甚だ未熟で病原微生物に対しての防御機構に劣る。そのため母体は児を免疫学的に支援し、児の免疫不全状態を補完しているが、早産児やIUGR児ではこの支援機構が十分に発揮できず易感染性が惹起される。また本来なら児の感染予防に働く母乳哺育が時により垂直感染を成立させる場合がある。ここでは母児間の免疫系の特殊性を臨床例やin vitro, in vivo 実験系で明らかにし、免疫学的立場から感染予防ならびに治療法の糸口を見出すことを目的とした。

方 法

I. 母体および胎児・新生児における免疫能と母子感染：(1) 妊婦末梢血および臍帯血(早産児168例, IUGR児(妊娠33~40週)31例, 正常産児104例)より単核球を分離培養し、NK活性はCr放出法で、免疫グロブリン産生はELISA法で求めた。(2) 単核球をLPS, SAC, OK432などの菌体成分およびレクチンで刺激した培養上清ならびに乳清中のIL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-8, G-CSF, M-CSF値はELISA法で、IL-2, IL-6, TGF β 値はbioassayで定量した。(3) リンパ球表面抗原ならびにサイトカイン受容体発現は、flow cytometryで検討した。

II. HTLV-I母子感染と防御対策：(1) 新生児期には母体由来の抗HTLV-I抗体が存在し、抗体法では児のHTLV-I感染を同定できないため、PCR法を用いたHTLV-I遺伝子の同定法を確立した。(2) HTLV-Iキャリア妊婦の同意のもとに、児の垂直感染率を母乳哺育群、人工乳哺育群、凍結母乳哺育群で比較した。(3) 新生仔ラットに

HTLV-I感染細胞株MT-2を腹腔内投与して感染雌ラットを作成し、非感染雄ラットと交配させ、妊娠20日目に開腹し胎仔の感染をPCR法で検討した。

成 績

I. 母体・胎児・新生児における免疫機能の特性と母子感染防御対策：(1) 母体免疫機構の特性 ①非特異免疫系：妊婦では好中球数、単球数の増加ならびに補体蛋白量の増加が認められるが、前者はM-CSFの増加に、後者はエストロゲンの増加に起因することを証明した。ウイルス感染防御に働くNK活性は妊婦では低下していた。低下した妊婦NK活性はIL-2, IFN γ で増加したが、一方活性化されたNK細胞はtrophoblastに対して傷害活性を有するようになり妊娠維持に不利益となることが想定された。②特異免疫系：妊婦血中リンパ球数は減少し、T細胞機能も低下していた。(2) 胎児・新生児免疫機能の特性 ①非特異免疫系：好中球の貪食能は24~26週で認められ、殺菌能は28週以降で出現し33週で完成する。しかし33週以降でもIUGR児では、33週未満児と同様に殺菌能の低下が認められ、細菌感染、真菌感染に対する防御力の低下が存在した。好中球を炎症局所へ遊走させるIL-8の産生は、正常産児・早産児・IUGR児では成人と同等であったが、好中球数を増加させ活性化するG-CSF産生量は正常産児で成人の2/3、早産児で1/2、IUGR児で1/3にまで低下していた。他方、正常産児・早産児・IUGR児好中球上のG-CSF受容体数はさほど低下していないため、好中球機能改善を目的としたG-CSFの臨床応用の可能性が指摘された。ウイルス感染防御に働くNK活性は成人に比し正常産児で1/3、33週未満児・IUGR児で1/4~1/5まで低下していた。低下したNK活性は33週以降の児では

IL-2, IL-12, IL-15添加で増強したが, 33週未満児・IUGR 児での増強は不十分であった。したがって, ウイルス感染に対するサイトカイン療法は正期産児では有効であるが, 早産児・IUGR 児では限界があることが判明した。②特異免疫系: 正期産児における抗体産生能は成人の1/7にまで低下していたが, 本現象は抗体産生を誘導するメモリーT細胞数減少によるB細胞分化誘導因子の産生不良に起因していた。ただし, 33週未満児・IUGR 児ではT細胞機能不全に加えてB細胞機能不全も存在し, 特にIgG産生機能は強く障害されていた。胎児の抗体産生不全を補うため, 胎盤上に存在するIgG受容体(Fc γ R)を介してIgGは母体より胎児へ移行する。ただし早産児・IUGR 児では胎盤刷子縁膜上のFc γ R発現が不良であるため, 血中IgGが低値を示すことを明らかにした。早産児・IUGR 児ではIgG産生が見込めず, また低IgG血症が存在するため感染予防を目的とした積極的なIgG製剤の投与が必要であることが確認された。IL-2R γ 鎖の欠損は重症免疫不全を引き起こす。出生直後の正期産児リンパ球のIL-2R γ 鎖発現は成人の1/4まで低下しており, 早産児やIUGR 児ではさらに低下していた。出生直後の新生児は特異免疫系が抑制された免疫不全状態にあると考えられ, 出生直後の児に対する感染予防の重要性が喚起された。③特殊な環境下での胎児・新生児免疫能: 早産児であっても絨毛羊膜炎を併発していればIL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ , G-CSF産生量が亢進し, 胎児も感染に対応していた。一方, 胎児仮死などの理由で児を急速遂娩させた場合や, IUGR 児では, サイトカイン産生が極めて不良であり, これらの児に対して, より一層の感染症対策が必要と思われた。またin vitro実験系で酸素分圧を低下させると, NK活性, サイトカイン産生能が著明に低下した。本結果は胎児に感染症が疑われる際, ただちに娩出させ, 高酸素分圧にす

ることが児の免疫力を高め治療にも繋がることを示唆する。また胎児仮死, 新生児仮死においては児の免疫能が低下していることを指摘し得た。

(3) 母乳中の感染防御因子 母乳中には多量のIgAが含まれ児の消化管感染, 呼吸器感染を防ぐが, 乳房局所でTGF β , IL-6が作用しIgA産生を誘導することを見出した。またマウスにヒト母乳乳清を経口投与したところ, NK活性ならびに抗体産生能を高めたが, これらの作用は乳清中に含まれるTGF β によることを証明した。すなわち出生後の母乳哺育は, 従来いわれていた受動免疫能の付与のみならず, 児自身の能動免疫能を積極的に亢進させ, 感染症を減少させることが示された。

II. HTLV-I母子感染と防御対策: 我々はHTLV-I感染ルート解明を他に先駆けて行い, 母子感染経路が主であることを見出し, さらに, 防御対策を確立した。すなわちPCR法で母子垂直感染率を検討したところ, 母乳哺育群では15/33(45.5%)と高率に母子垂直感染を認めた。そこで, 母乳哺育を中断する母乳介入試験を施行したところ, 生後1年後のHTLV-I感染は人工乳哺育群で3/56(5.4%), 凍結母乳群で2/31(6.5%)と垂直感染率を著明に低下させることに成功し, HTLV-I母子感染の主経路が母乳感染であることを明らかにした。他方, 臍帯血中においても5/115(4.4%)にHTLV-I遺伝子を認めた。本感染は出生後も持続すること, 本感染率は人工乳哺育群での感染率と近似すること, ならびに臍帯血でHTLV-I陰性例に人工乳哺育を行うと感染例は皆無であることより, 胎内感染であることを証明した。一方, HTLV-I感染モデルを作成し, 胎内感染率16.1%の良好なモデルを得た。このモデルに対し妊娠8日, 15日目に複数のHTLV-Iキャリアより精製したIgGを投与すると, 完全に(0/33: 0%)胎内感染が防止され, 胎内感染予防法の糸口が得られた。