

P1-23-2 切迫早産新規治療としてのプロテオグリカン、プロゲステロンの可能性に関する基礎研究

弘前大

福山麻美, 田中幹二, 水沼英樹

【目的】絨毛膜羊膜炎 (CAM) や子宮頸管熟化には様々な炎症性サイトカインが関与していることが知られている。細胞外基質の主要成分であるプロテオグリカン (PG) は抗炎症作用を有し、頸管熟化を遅らせる可能性があること、またプロゲステロン (P4) は、プロスタグランジンを介した子宮収縮抑制作用があるために切迫早産治療薬として既に海外では臨床応用されている。一方、我々は P4 がヒアルロン酸の合成を抑制し、かつその分解促進する作用をもつことを明らかにしている。そこで、本研究では子宮頸管培養細胞における PG 及び P4 の抗炎症作用について両者の効果を比較検討し、切迫早産治療薬としての可能性についての基礎的研究を行った。【方法】同意を得て手術時採取した子宮頸管組織片を継代培養し、得られた線維芽細胞の培地にリポポリサッカライド (LPS) を添加し炎症を惹起させた。これを、PG (1 mg/ml)、P4 (1×10⁶ M)、PG (1 mg/ml) + P4 (1×10⁶ M) 添加、無添加の 4 群にわけ、48 時間まで培養し、その後、培養液中の IL-6、IL-8 の産生量を ELISA 法により定量し比較した。【成績】同細胞の産生する培地中の IL-6 は LPS 添加により経時的に増加したが、PG 添加により 21% 減少 (p<0.05) P4 添加により 23% 減少 (p<0.05) した。また、IL-8 も PG 添加により 21% 減少 (p<0.05)、P4 添加により 24% 減少 (p<0.05) した。PG+P4 添加群では IL-6、IL-8 ともに PG 及び P 単独添加群と比較し、さらに有意な減少を示した。【結論】PG、P4 は CAM の発症や子宮頸管熟化に重要な炎症性サイトカインを著明に抑制し、PG と P4 の併用でさらに強い抑制効果が得られた。PG と P4 併用療法はより効果的な切迫早産治療となる可能性が示唆された。

P1-23-3 必須脂肪酸である ω (オメガ) 3 脂肪酸 ((EPA/DHA 等) は早産予防に寄与するマウス早産モデルを用いた検討

東京大

山下亜紀, 川名 敬, 藤井知行, 富尾賢介, 小島聡子, 佐山晴亮, 永松 健, 兵藤博信, 山下隆博, 上妻志郎, 武谷雄二

【目的】早産の誘因として子宮内の局所炎症が重要である。魚油に含まれる EPA (エイコサペンタンエン酸)/DHA (ドコサヘキサエン酸) に代表される ω3 脂肪酸 (ω3) は、ω6 脂肪酸であるアラキドン酸系の炎症作用を抑制する。本研究では、C57/BL6 系マウスに ω3 合成酵素 fat1 を導入して、ω3 を豊富に合成するようにしたトランスジェニックマウス (fat1 マウス) を用い、ω3 の早産予防効果を明らかにすることを目的とした。【方法】C57/BL6 系の wild type (WT) マウスと fat1 マウスを用いた。WT の雄と WT または fat1 マウスの雌を交配させた後、妊娠 15 日に経腔的に lipopolysaccharide (LPS) (15-50μg/200 μl/head) を子宮頸管内へ局注した。注射刺激による早産を否定するために生食 200μl を同様に局注した。48 時間以内に分娩に至った場合を早産として、WT マウスと fat1 マウスの早産率を比較した。また LPS 子宮頸管内局注後の腹腔内洗浄液中の炎症細胞数をフローサイトメトリーで検討した。【成績】早産率は、LPS15μg 投与群では WT マウス=45%、fat1 マウス=20%、LPS30μg 投与群では WT マウス=100%、fat1 マウス=50%、50μg 投与群では両マウスとも 100% であった。fat1 マウスは有意に早産しにくいことがわかった (Cochran-armitage trend test, p=0.0004)。生食を局注されたマウスは、いずれも早産しなかった。腹腔内に浸潤した炎症細胞の CD4+T 細胞と好中球は、fat1 マウスで減少していた。【結論】子宮頸管局所の炎症により誘発される早産は、ω3 が持つ局所の抗炎症作用により回避されることが考えられた。ω3 リッチの食事や薬剤を摂取することが早産予防につながると期待される。

P1-23-4 過去 5 年間ににおける在胎 22~25 週の超早産児の生存率、合併症、死因の変化について

鹿児島市立病院総合周産期母子医療センター新生児科

松井貴子, 茨 聡, 徳久琢也, 前出喜信, 青山恭子, 平川英司, 樺山知佳, 桑原三郎

【目的】過去 5 年間の在胎 22~25 週の超早産児の生存率、合併症、死因の変化について調べることで、予後の改善に影響を及ぼした要因を検討する。【方法】2005~2009 年度の 5 年間に当センターへ入院した在胎週数 22 週~25 週の児を対象とした。生存率、合併症 (慢性肺疾患、消化管疾患、未熟児網膜症、動脈管開存症、頭蓋内出血、PVL)、死亡原因について、それぞれの年度、週数について調べた。【成績】1) 2005~2009 年度の 5 年間の総入院数は 2868 人。そのうち在胎週数 22~25 週で出生したのは 134 人である。2) それぞれの年度の生存率は 68% (19/28)、70% (19/27)、75% (24/32)、100% (19/19)、82% (23/28) であった。3) 5 年間の各週数の生存率は 22 週 63% (10/16)、23 週 55% (18/33)、24 週 84% (37/44)、25 週 95% (39/41) であった。4) 合併症の発生率: a) 慢性肺疾患 29%, 52%, 47%, 32%, 32%, b) NEC, FIP, MRI などの消化器疾患で手術施行例: 11%, 16%, 9%, 0%, 4%, c) 光凝固施行未熟児網膜症例: 11%, 26%, 25%, 21%, 25%, d) 動脈管結紮術施行例: 0%, 16%, 3%, 5%, 18%, e) 頭蓋内出血例: 36%, 37%, 25%, 11%, 4%, d) PVL 症例: 11%, 4%, 6%, 5%, 4% 5) 主要死因: a) 敗血症 22%, 50%, 75%, 0%, 0%, b) 頭蓋内出血: 2005 年度の 67% 以後なし。C) NEC: 0%, 13%, 13%, 0%, 0%, d) 肺低形成および dry lung: 11%, 13%, 0%, 0%, 60% であった。【結論】年々生存率の改善がみられてきているが、敗血症、頭蓋内出血の減少がその理由の一つであると考えられた。