

氏名	稲富直
(ふりがな)	(いなとみ ただし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 号
学位審査年月日	平成25年1月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Antenatal exposure to <i>Ureaplasma</i> species exacerbates bronchopulmonary dysplasia synergistically with subsequent prolonged mechanical ventilation in preterm infants (早産児における <i>Ureaplasma</i> 子宮内感染は長期的人工換気により相乗的に慢性肺疾患を増悪させる)
論文審査委員	(主) 教授 大道正英 教授 浮村聡 教授 佐野浩一

### 学位論文内容の要旨

#### 《背景と目的》

近年医療の発展とともに体重1500g未満で出生した極低出生体重児の生命予後は急速に改善しつつある。しかしその一方で脳性麻痺、発達障害などの神経学的に問題を認める児はむしろ増加傾向にある。その詳細について不明な点が多いが、近年、新生児慢性肺疾患(BPD)の重症度が早産児の長期的予後を左右していることが明らかになってきた。BPDは早産児特有の慢性的呼吸障害であり、早産児の肺の未熟性に起因する酸素毒性、人工換気の圧損傷や子宮内感染が誘因となって増悪することが以前から知られている。Mycoplasma属のUreaplasmaは子宮内から検出される最も頻度の高い細菌の一つであることから、同細菌による子宮内感染が早産児の肺、脳の成長発達に何らかの影響を及ぼし

ていると考えられている。また *Ureaplasma* 以外の菌も子宮内から多く検出されるが、*Ureaplasma* とその他の細菌が BPD の進展に与える影響はあまり調べられていない。以前、我々は *Ureaplasma* を含む早産児の出生直後の胃液内微生物の存在は子宮内感染や児の気道内感染を反映していると報告した。そこで、今回の研究では *Ureaplasma* と他の細菌による子宮内感染が BPD の経過に与える影響の違いを前方視的に比較検討した。

## 《方 法》

2007 年 1 月から 2010 年 3 月までに当院 NICU で在胎 29 週未満または出生体重 1000g 未満で出生した 136 人中、entry criteria を満たした児 122 人を対象とした。出生直後の胃液中から DNA を抽出し urease gene と、すべての細菌に保存されている 16s rRNA gene を PCR 法で解析した。urease gene が検出された群を *Ureaplasma*-positive 群、検出されなかった群を *Ureaplasma*-negative 群と分類した。*Ureaplasma*-negative 群をさらに 16s rRNA が検出された bacteria-positive 群、検出されなかった bacteria-negative 群に分類し各種検討を行った。BPD は National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) の診断基準により mild、moderate、severe に分類した。また、早産児の肺障害の指標の 1 つである血清 KL-6 値を臍帯血、生後 1 週間、2 週間、4 週間の静脈血で測定し、各群の肺障害の程度を比較検討した。

## 《結 果》

対象となった 122 人中、*Ureaplasma*-positive 群は 35 人(29%)、bacteria-positive 群は 31 人(25%)、bacteria-negative 群は 56 人(46%)であった。*Ureaplasma*-positive 群は negative 群と比較して、有意に在胎週数(26.4 週 vs 27.7 週)が短かった。ロジスティック回帰分析では *Ureaplasma* は BPD の有意な risk factor ではなかったが、2 週間以上の長期人工換気が必要になると、bacteria positive 群や bacteria negative 群と比して、moderate 以上の BPD の risk が有意に増加した (odds ratio 4.17 :P=0.009)。

また *Ureaplasma*-positive 群では 2 週間以上の長期人工換気が必要になると、臍帯血、

生後1週間、2週間、4週間の静脈血において血清 KL-6 値が有意に高値であった。

#### 《考 察》

Ureaplasma の出生前暴露に長期の人工換気を伴うと慢性肺疾患のリスクが相乗的に上昇した。また、肺障害マーカーである血清 KL-6 値が臍帯血中で既に高値であることから、Ureaplasma による肺障害は出生前から既に生じている可能性が示唆された。

最近の randomized-control study では、azithromycin の早期投与は Ureaplasma が気道定着している subgroup に限って BPD の頻度を低下すると報告しているが、耐性獲得の問題で全例投与は推奨されていない。また生後早期では羊水や気管洗浄液中での Ureaplasma の検出率が低く、生後早期の信頼性が高い Ureaplasma 感染の診断・治療方法を確立する必要性が指摘されている。本研究では早産児の出生直後の胃液内 Ureaplasma の存在が子宮内感染を反映し、長期の人工換気を必要とする児にとって BPD の予後を予測する因子になりうるということが明らかとなったことから、抗生剤投与などの治療法が確立すれば治療の有効性の高い児を早期に特定し迅速な治療介入を行うことで、今後の BPD の治療応用に有用であると考えられた。

## 論文審査結果の要旨

近年、周産期医療の進歩により早産児の生存率が格段に改善している。しかし生存する早産児が増加するのに伴い慢性肺疾患(BPD)の罹患率が増加している。BPDは早産児の予後に大きく関与する疾患でありながら、その病因は多様でまだ全容は明らかではなく、臨床的にも evidence のある治療方法はステロイド療法しかないのが現状である。

子宮内感染は BPD の原因とされ、Ureaplasma は子宮内から最も高頻度で検出される細菌である。この 20 年にわたり Ureaplasma が BPD のリスクファクターであると報告されてきたが、その病原性については未だ明らかになっていない。子宮内から Ureaplasma 以外の細菌も多く検出されるものの、今まで BPD に対して与える影響について、Ureaplasma と他の細菌を比較した報告はない。

本研究では早産児の出生直後の胃液を使用し PCR 法を用い、出生前に Ureaplasma に暴露された児とその他の細菌に暴露された児を分類し、Ureaplasma がその他の細菌と比して、出生前からの肺障害が強度である可能性を明らかにした。さらに Ureaplasma 陽性群では、長期間の人工換気が必要になると BPD の重症度が相乗的に増悪することを明らかにした。

また、Ureaplasma は羊水培養では検出率が低く、気管洗浄液は検体の採取が気管挿管をした児に限定されるため、より正確で簡易な出生後早期の Ureaplasma の検出方法が課題であった。本研究では出生直後の胃液を使用した PCR 法により、より簡易に Ureaplasma を早期に検出することに成功した。この方法を用いて生後早期に Ureaplasma を検出することは、BPD の予防法や治療法の開発に有用な知見を与えることができる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Pediatric research 71(3): 267-273, 2012