

主論文の要旨

**Relationship between cytokine profiles of cord blood  
and cord S100B levels in preterm infants**

〔 早産児における臍帯血中 S100B とサイトカインとの関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
発育・加齢医学講座 産婦人科学分野

(指導：梶山 広明 教授)

丹羽 優莉

## 【緒言】

胎児期の脳障害は出生後の神経発達や精神疾患の発症に大きな影響を与え、特に早産期の成熟過程にある脳組織は炎症や低酸素血症、代謝障害などによる障害を受けやすい。絨毛膜羊膜炎に代表される炎症とそれに伴う高サイトカイン血症への暴露は胎児炎症症候群(Fetal inflammatory response syndrome : FIRS)と言われ、脳障害を起こすリスクの一つとされる。胎児の脳障害に関わる因子を明らかにすることは、社会的要請度の高い課題である一方で、胎児期脳障害の発生頻度は低く、単一施設での検討は困難である。そこで我々は代用マーカーを利用して、胎児脳障害関連因子を検討することとした。S100Bはグリア細胞に特異的に発現しているカルシウム結合タンパクで、脳障害時にその血中濃度が上昇することが知られている。脳障害マーカーとしての有用性についてはこれまでに多数の報告があり、近年においては成人や小児においてだけでなく、臍帯血中 S100B 高値と新生児低酸素脳症など胎児脳障害との関連についての報告も蓄積されつつある。今回この S100B を代用マーカーとして、胎児脳障害に関連するサイトカインや母体・分娩時の背景因子を検討した。

## 【対象および方法】

名古屋大学医学部附属病院において 2012 年 1 月から 2017 年 12 月の間に早産分娩に至った症例のうち、多胎、妊娠高血圧症、妊娠糖尿病、染色体異常、先天奇形、子宮内胎児死亡など母体、胎児合併症を認めなかった症例は 151 例であった。そのうち、同意が得られ、かつ分娩時に臍帯血を採取可能であった 64 例を対象とし検討した。周産期情報については診療録より収集し、臍帯血中サイトカインの解析には Multiplex Assay を、S100B の解析には ELISA キットを用いてそれぞれ計測を行った。既報告を参照し、対象者を臍帯血 S100B 高値群と正常値群の 2 群に分類し、結果を統計学的に検討した。

## 【結果】

母体背景については、検討した 64 例と臍帯血採取の同意がとれないまたは検体不足により除外した 87 例との間で有意差は認めなかった。

対象とした 64 例における S100B 高値群、正常値群の臨床背景を Table1 に示す。当院は三次施設のため、母体年齢は両群において高い傾向にあった。子宮収縮抑制薬使用については今回早産に注目しているので、両群においてその頻度は高かったが有意差はなかった。同様の理由で帝王切開率も両群において高値であったが、S100B 正常値群の方が有意に高かった。母体発熱や陣痛発来は S100B 高値群で有意に高い一方で、在胎週数や絨毛膜羊膜炎の頻度は S100B 高値群、正常値群で有意な差を認めなかった。サイトカインおよび臍帯血ガス分析については、S100B 高値群では pH や BE の低値の頻度が高く、検討したサイトカインのうち IL-1 $\beta$  が S100B 高値群で上昇していた (Table 2)。IL-4 は有意差を認めたものの、差としては非常に小さかった。また、臍帯血 pH、BE は S100B と負の相関を IL-1 $\beta$  は正の相関をそれぞれ認めた (Fig. 1)。さらに

ロジスティック回帰分析の結果、IL-1 $\beta$  は S100B 高値に関連した独立因子であることが判明した (Table 3)。

### 【考察】

胎児期の炎症が児の脳障害に寄与することは既知の事実であるが、今回の検討によりサイトカインの中でも特に IL-1 $\beta$  が S100B 高値と強く関連していることが示された。IL-1 $\beta$  や IL-6、TNF $\alpha$  などの炎症性誘発性サイトカインは発達中の脳に直接的な障害を与えるということがわかっている。また IL-1 $\beta$  は血液脳関門の構造を変化させる物質としても知られている。このように IL-1 $\beta$  による神経細胞傷害や血液脳関門構造変化により臍帯血中 S100B が上昇すると考えられ、臍帯血中の IL-1 $\beta$  と S100B との関連は過去の報告ともよく一致する。さらに炎症誘発性サイトカインの中でも特に IL-1 $\beta$  が S100B 上昇に強い影響を与える可能性が示唆された。

一方で今回の検討では IL-6 は低値で有意差を認めず、絨毛膜羊膜炎の有無でも有意差はなかったが、これは FIRS に至る前段階をみていると考えられた。FIRS の定義では臍帯血中 IL-6 は 11pg/ mL 以上とされ、今回の対象例の値は非常に低値であった。FIRS に至る高サイトカイン血症では IL-6 は非常に高値となり、同時に IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$  高値となり、これらが胎児脳に直接的な傷害を与え、臍帯血中 S100B が高値になると考えられる。今回の検討では、絨毛膜羊膜炎があっても胎児が強い炎症にさらされる前の段階で娩出に至っていると考えられる。その中でも IL-1 $\beta$  が有意に上昇していたということは、IL-1 $\beta$  は胎児のサイトカインレスポンスにおいて炎症のより早期に反応するサイトカインである可能性が考えられた。

また、分娩時の低酸素性虚血性脳症と S100B との関連は既に複数報告があるが、今回の検討により正常から軽度の臍帯血 pH 低下症例ならびに軽度の BE 低下を認める症例においても S100B 値は有意な相関を示すことを初めて見出した。臍帯血中 S100B 値は正常から重症アシドーシスまで幅広い範囲で胎児期の脳障害の指標として有用であると考えられた。

S100B と分娩方法については、臍帯血 S100B 値は帝王切開分娩に比べ経膣分娩の場合の方が高いと既報でも言われており、今回も同様の結果であった。また、S100 高値群の方が陣痛発来頻度が高かったこともあわせて考えると子宮収縮自体が児頭圧迫を介して中枢神経になんらかの影響を与えて S100B 上昇につながる可能性が示唆された。

### 【結語】

早産児における臍帯血中の 17 種のサイトカインと S100B との関係を検討した結果、臍帯血 IL-1 $\beta$  は S100B 高値に対する最も強い関連因子であることが示され、ひいては早産児脳障害に強い影響を与える可能性が示唆された。