

主論文の要旨

**Antenatal corticosteroids-to-delivery interval  
associates cord blood S100B levels**

〔 出生前ステロイド投与から分娩までの期間と、  
臍帯血S100B濃度の関係 〕

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)

夫馬 和也

## 【緒言】

出生前ステロイド(ACS)は、早産児の呼吸、神経発達予後を改善するというエビデンスが蓄積されている。しかしその一方で、児の視床下部-下垂体-副腎系や、認知精神アウトカムへの長期的な影響も懸念されており、ACSが児の脳に与える影響はいまだ明らかとは言えない。特に、ACS投与から分娩までの期間(ACS-to-delivery interval)は、児の予後に直結する可能性があり、さらなる研究が求められている。

S100Bは脳のアストロサイトから放出されるカルシウム結合蛋白である。S100Bの放出は炎症や代謝などの様々なストレス環境下で増加し、また脳血液関門の不全もしくは透過性亢進も加わって末梢S100B濃度が増加すると考えられている。末梢でのS100B濃度は信頼のおける脳ストレスマーカーとして各分野で利用されている。胎児・新生児領域においても臍帯血S100B濃度は早産児の脳障害を同定する上で最も感度が高いマーカーであると報告されている。しかしながら、ACS-to-delivery intervalが胎児S100Bに及ぼす影響は検討されていない。

したがって本研究では、臍帯血S100B濃度を測定し、ACS-to-delivery intervalとの関連を調査した。さらに、臍帯血中のコルチゾール濃度、IL-6濃度、血糖値を調べ、ACSがS100B濃度にどのように影響を与えているかの検討を試みた。また、ACSがS100Bに与える長期的影響を検討するために、妊娠35週以上で出生した児のサブグループ解析を行った。

## 【対象および方法】

名古屋大学医学部附属病院において2012年から2020年の間に分娩した妊婦を対象とした。患者情報は後方視的に診療録から収集した。多胎、胎児先天性疾患、超緊急帝王切開症例、臍帯血サンプルのない患者は除外した。またACSのレジメンは産婦人科診療ガイドラインで推奨されている「ベタメタゾン12mgを24時間ごと2回筋肉注射」以外のものは除外した。患者をACSの投与状況に応じてnon-ACS群、ACS $\leq$ 7 days群、ACS $>$ 7 days群に分類した。non-ACS群は多数の正期産を含むため、ACS $>$ 7 days群と出生週数および出生年が均一になるようマッチングを行い症例数を調整した。各群のS100B、コルチゾール、IL-6の各濃度をELISA法で測定、また臍帯血糖値については分娩時に測定されたものを診療録から収集し、3群で比較した。連続変数の単変量解析はMann-Whitney U検定で行い、多重検定はBonferroni法で補正した。週数と在胎不当過少児がS100B濃度に影響を与えることが知られているため、これらを共変量とした重回帰分析を行った。 $p < 0.05$ を有意とした。

## 【結果】

最終的に150人の臍帯血を検討した(non-ACS群63人、ACS $\leq$ 7 days群58人、ACS $>$ 7 days群29人)ACS $\leq$ 7 days群には、出生週数が早く、出生体重が軽い児が多く含まれていた(Table 1)。

ACS $\leq$ 7 days群の臍帯血S100B濃度は、non-ACS群、およびACS $>$ 7 days群よりも

有意に低値だった (Figure 2)。一方、ACS >7 days 群と non-ACS 群の間に有意差はなかった。これらの結果は多変量解析後も同様であった (Table 2)。

臍帯血中コルチゾール濃度も同様に、ACS ≤7 days 群は、non-ACS 群、ACS >7 days 群よりも有意に低値であった (Figure 3)。

IL-6 濃度は 3 群間で有意差がなかった。絨毛膜羊膜炎ありのサブグループでは有意差がないものの ACS >7 days 群で低い傾向がみられた (Figure 4)。一方で S100B 濃度はこのサブグループにおける有意差はなかった。

臍帯血糖値は ACS >7 days 群が ACS ≤7 days 群よりも有意に低値であった。しかし non-ACS 群と ACS ≤7 群の間に有意差はなかった (Figure 5)。

妊娠 35 週以上で出生した児のサブグループ解析では、臍帯血中 S100B 濃度は有意差はないものの ACS 投与群で高い傾向がみられ (Figure 6)、多変量解析においても有意差はないが高い傾向がみられた (Table 3)。

## 【考察】

臍帯血中 S100B 濃度は ACS ≤7 days 群でのみ有意に低値であった。この結果は ACS が脳障害の予防に寄与し、かつその効果が時間依存的であることを示唆している。本研究は臍帯血中の脳障害マーカーが ACS-to-delivery interval によって異なる値を示すことを初めて示した論文である。今回の結果は、早産が 7 日以内に予想される 34 週未満の患者に ACS を投与するという、現在のガイドラインの推奨を裏付けるものである。

臍帯血中コルチゾール濃度の低下は ACS の効果期間を示す指標である。コルチゾール濃度の低下期間は S100B 濃度の低下期間と一致していたことは、ACS が胎児の血中 S100B 上昇メカニズムに迅速かつ持続しない効果をもたらすことを示唆している。

ACS は有意な抗炎症効果を示さなかった。絨毛膜羊膜炎のある患者サブグループでは、ACS >7 days 群で IL-6 が低下する傾向がみられており、ACS の抗炎症効果は遅発的かもしれないが、絨毛膜羊膜炎を有する患者に限られており結論できなかった。動物実験では ACS はその後の lipopolysaccharide (LPS) による炎症を抑制したが、LPS 後の ACS では抑制できないことが報じられており、今回の結果と関連しているかもしれない。

臍帯血糖値は ACS ≤7 days 群に比べ >7 days 群で有意に低値であった。In vitro では高血糖条件でアストロサイトからの S100B の放出が低下することが知られており、今回の結果と一致する。しかし、non-ACS 群と ACS ≤7 days 群との間に血糖値の差はなかった。過去の動物実験では ACS が時間単位で胎児血糖を変化させることが報告されていることから、ACS ≤7 days という区分は胎児血糖の変化をとらえるには不適當であった可能性があり、S100B との関連については時間単位の研究が必要かもしれない。

最後に、妊娠 35 週以上で出生した児のサブグループ解析では、ACS を受けた児において S100B が高い傾向がみられた。この結果は、ACS を受けた満期産児が ACS を

受けていない満期産児に比べて認知精神スコアが低いという最近の観察研究の結果を支持している。ACS後の時間経過とともに、ACSの保護作用は低下し、副作用が顕在化するのかもしれない。

**【結語】**

ACS投与後、7日以内に早産となった児では、臍帯血中のS100B濃度が低下していた。本研究はACSの投与のタイミングの重要性を強調している。ACSがどのようなメカニズムで胎児S100B濃度を変化させているかについては、さらなる研究が必要である。