



2024 年 10 月、国立大学法人「東京科学大学」が誕生します

プレス通知資料（研究成果）

本件配布先：文部科学記者会、科学記者会、本町記者会

2024 年 5 月 30 日

国立大学法人東京医科歯科大学

特定 NPO 法人新生児臨床研究ネットワーク

「ステージⅢ^{※3}の絨毛膜羊膜炎は、重症の未熟児網膜症発症リスクを低減する」 — 未熟児網膜症と絨毛膜羊膜炎の関連が明らかに —



【ポイント】

- 未熟児網膜症(ROP)^{※1}は、早産児の重篤かつ治療困難な合併症です。予防が大切であるため、リスク因子の同定が重要です。
- 絨毛膜羊膜炎^{※2}は、ROP のリスクを上げる、という報告が多いものの、明確ではありませんでした。
- 日本国内の大規模コホートデータおよび NICU 単施設の詳細な臨床データ、双方を詳細に検討することで、絨毛膜羊膜炎は重症未熟児網膜症発症のリスクをむしろ低減することを示しました。

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野の森尾友宏教授と鹿島田准教授の研究グループは、同大学公衆衛生学分野、土浦協同病院新生児科、新生児臨床研究ネットワークとの共同研究で、絨毛膜羊膜炎は、重症の未熟児網膜症発症リスクを低減することを明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金(20K22868, 15K09708)の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Journal of Pediatrics* に、2024 年 5 月 2 日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

未熟児網膜症(retinopathy of prematurity: ROP)は、場合によって失明する可能性がある早産児の重篤な合併症の一つです。良好な視力予後のためには、早期発見が重要であり、自覚症状を訴えることができない新生児に対しては、定期的な眼底検査を行います。一方、眼底検査は身体が未熟で安定しない早産児にとっては大きなストレスであり、しばしばそれを契機に全身状態が悪くなることがあります。ROP のリスク因子の同定、それに基づく最小限の検査によるスクリーニング法の開発が今も継続的に行われています。

絨毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis: CAM)は子宮内感染の一つで、妊娠中によく起こる合併症です。これまで、CAM と ROP との関連を明らかにしようと試みる研究がされてきましたが、その影響ははっきりとしませんでした。

我々はその原因が、CAM の判定基準による過剰診断や、統計学的手法の問題などによる可能性を考慮しました。そこでその問題を解決すべく、2つの後方視的検討を行いました。一つ目は、大規模な臨床データを

有する国内の新生児医療のデータベース[新生児臨床研究ネットワーク (NRNJ)]からのデータ抽出と解析、もう一つは土浦協同病院新生児科の詳細な臨床データに基づく解析です。

これらのデータをそれぞれ結果に影響を与えられとされる交絡因子を慎重に取り除き、解析を行いました。

【研究成果の概要】

1: 日本新生児研究ネットワーク(NRNJ; <https://plaza.umin.ac.jp/nrndata/indexe.htm>)を用いた検討

NRNJ は 2003 年に設立されたデータベースで、130 以上の国内の周産期センターで妊娠週数 32 週未満または出生体重 1500g 未満で出生し、出生後 28 日以内に入院したすべての乳児のデータが登録されています。この NRNJ データベースより、70,050 例の臨床データを入手し、そのうち解析に適した 38,013 例の新生児のデータを用いました。

本研究では、CAM の診断基準として、最も信頼できる方法である組織学的検査(histological examination)で確定されたもののみ(ここではそれを hCAM とします)を対象としました。交絡因子で調整しないデータでは、hCAM 患者では重症 ROP のリスクが上昇するように見えてましたが(OR:2.19)、潜在的交絡因子(性別、出生体重、妊娠期間、母体 DM、PROM)を調整すると、むしろステージ III の hCAM(=重症の CAM)は重症 ROP(ステージ $\geq$ 3、または網膜光凝固術や抗 VEGF 薬が必要)のリスク低下と統計学的に関連しました(オッズ比[OR]:0.86;95%信頼区間[CI]:0.78-0.94)。一方、ステージ 1 および 2 の軽症の hCAM と、ROP リスクとの関連は明らかではありませんでした(ステージ 1 の場合、OR:1.05;95%CI:0.93-1.18;ステージ 2 の場合、OR:0.94;95%CI:0.84-1.05)。

2: 単一施設での検討

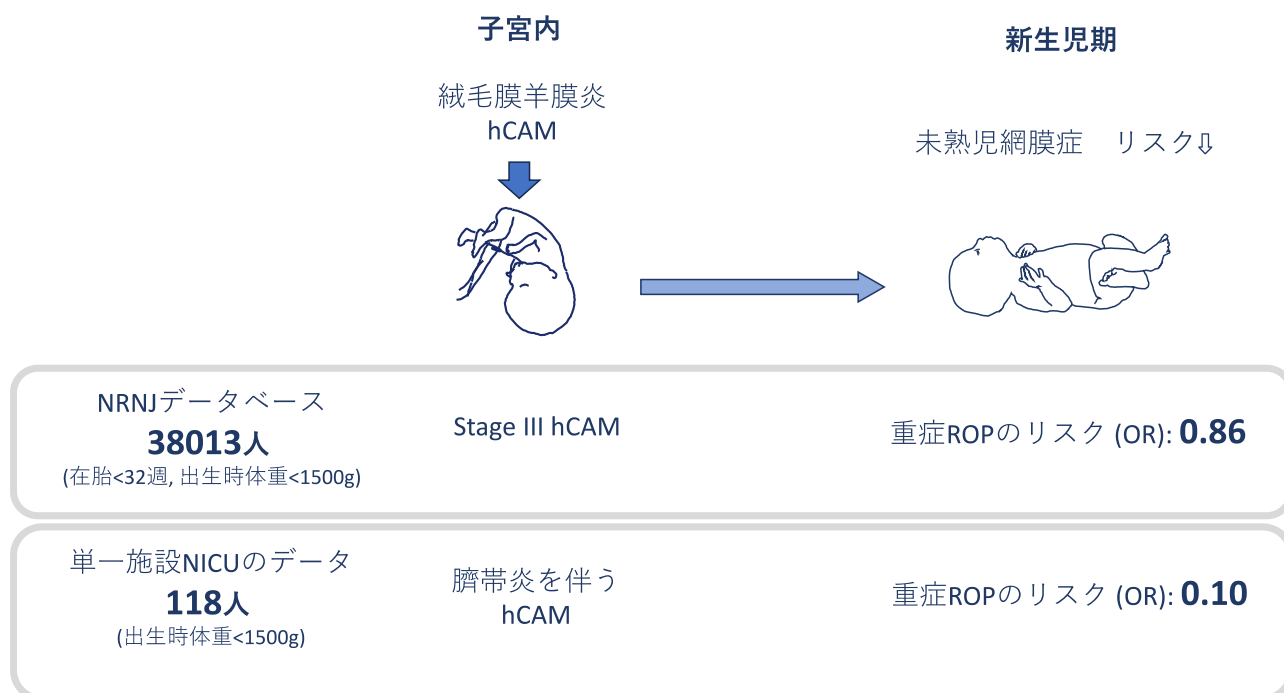
より詳細に hCAM と ROP の関連と病態を調べる目的で、2015 年 4 月から 2018 年 3 月までに土浦協同病院で出生した 118 例の新生児を対象とした検討を行いました。軽症 hCAM(ステージ I)では ROP のオッズ比が上昇(18.5;95%CI:1.06-322.69)したのとは対照的に、中等症および重症 hCAM(それぞれステージ II および III)では、ROP のオッズは有意に低下し(ステージ II、OR:0.06、95%CI:0.005-0.82;ステージ III、OR:0.10、95%CI:0.01-0.84)、中等症から重症の hCAM は ROP のリスク低下と関連していることが、こちらのコホートでも示されました。

臍帯炎は、重症の絨毛膜羊膜炎で認められ、炎症が新生児に及んでいることを示す所見です。この影響を明らかにするため、臍帯炎が ROP 発症に対する独立因子であるかどうかを評価しました。その結果、臍帯炎を伴う hCAM は ROP 発症リスクを有意に減少させました(OR:0.13;95%CI:0.02-0.97)。また、炎症の程度を示す WBC 数、CRP 値とは関連していませんでした。

最後にその機序についてです。CAM は胎生期のイベントである一方、ROP は出生後にさまざまな要因によって発症します。時系列的に乖離があるため、なんらかの胎児プログラミングが関わっていると考えられます。本論文でも言及していますが、我々の臍帯由来の間葉系幹細胞を用いた検討では、hCAM をもつ新生児から採取した検体では、酸化ストレス^{※4}に対する耐性が上昇しており、それが ROP 発症予防に寄与している

可能性があると考えています。

本研究は、東京医科歯科大学の倫理委員会の承認(M2021-028)および土浦協同病院の承認(2021FY40)を得ています。



【研究成果の意義】

本研究は世界で初めて大規模な臨床データを用い、絨毛膜羊膜炎は、重症の未熟児網膜症発症リスクを低減する可能性を示し、さらに臍帯炎の存在の有無が、独立して未熟児網膜症のリスクを下げることを示しました。今後、臨床の現場でROPのスクリーニング法に、我々の情報を踏まえた形で活用される可能性があります。

【用語解説】

※¹ 未熟児網膜症：早産児に見られる眼の疾患で、網膜の血管が十分に発達しないことにより異常な血管が生じる。進行すると網膜剥離や視力障害、失明のリスクがある。新生児は症状を訴えることができないことに加え、良好な視力予後には予防的治療が必要であることから、リスク因子に基づくスクリーニング検査が重要である。

※² 絨毛膜羊膜炎：胎児を包む絨毛膜と羊膜が感染により炎症を起こし、母体の発熱、腹痛、早産を引き起こす。出生した新生児の感染症や、早産児のさまざまな合併症と関連があることが知られている。

※³ ステージ分類 (Stage I, II, III)：絨毛膜羊膜炎は、組織学的に炎症が確認できる範囲に基づき、Stage I～IIIに分けられる (Blanc 分類)。Stage I、II では多形核白血球の浸潤がそれぞれ絨毛膜下、絨毛膜に留まっているのに対し、Stage III では胎児組織の一部である羊膜にまで浸潤が及ぶものを指す。臍帯炎は、胎児組織の一部の炎症であり、臍帯炎があったグループでROPのリスクを下げたことと、NRNJでStage IIIがROPを下げたことは整合性がある。

※⁴ 酸化ストレス：体内で「活性酸素」と呼ばれる分子が増え、細胞や組織にダメージを与える状態。活性

酸素は、体がエネルギーを作り出す過程の他、炎症によっても発生する。

【論文情報】

掲載誌: *Journal of Pediatrics*

論文タイトル: Stage III Chorioamnionitis Is Associated with Reduced Risk of Severe Retinopathy of Prematurity

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2024.114085>

【研究者プロフィール】

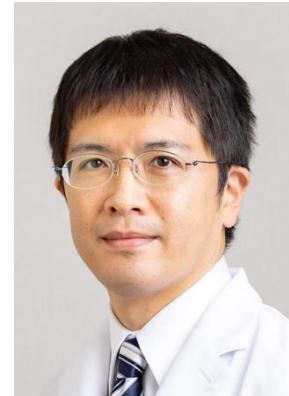
杉江 学（すぎえ まなぶ） Manabu Sugie

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

発生発達病態学分野 助教

・研究領域

小児科学 新生児学



那波 伸敏（なわ のぶとし） Nobutoshi Nawa

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

公衆衛生学分野 准教授

・研究領域

公衆衛生学 疫学 小児科学



森尾 友宏（もりお とむひろ） Tomohiro Morio

東京医科歯科大学 高等研究院

免疫・分子医学研究室 教授

・研究領域

小児科学 免疫学 再生医学 感染症



鹿島田 健一（かしまだ けんいち） Kenichi Kashimada

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

発生発達病態学分野 准教授

・研究領域

小児科学 内分泌代謝学 再生医学



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

発生発達病態学分野 鹿島田 健一（カシマダ ケンイチ）

E-mail: kakashimada.ped@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

新生児臨床研究ネットワーク

事務局

Email: nponrn-office@umin.ac.jp