

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

周産期医学 (2001.11) 31巻増刊:459～461.

【周産期医学必修知識】
新生児 胎児,新生児の免疫とその異常

長屋建, 北島博之

胎児、新生児の免疫とその異常

Development and abnormality of the fetus and
neonatal immune function

Key words

新生児、免疫、免疫不全

大阪府立母子保健総合医療センター

新生児科

長屋 建（ながや けん）

新生児科部長

北島博之（きたじま ひろゆき）

新生児、特に早産児、SGA児の免疫能はあらゆる面において未熟であると言える。そのため新生児を診療する者は基本的に免疫不全者を相手にしているということを常に念頭に入れながら診療する必要がある。一言に免疫と言っても様々な機能に分類されそれらが複雑に絡み合う。ここでは各

機能別に概説する。

1. 局所免疫¹⁾

細菌は表皮を通じて生体内に侵入してくることが多いが、ヒトは角質による防御と pH を酸性に傾けることでそれを防いでいる。しかし新生児とくに早産児は角質の発達が悪く細菌が侵入しやすい状態になっている。粘膜では角質はなく、体液中に含まれる殺菌物質や粘膜下で生成される分泌型 IgA による感染防御機構があるが、新生児では分泌型 IgA の産生が極めて劣っている。この点で分泌型 IgA を多量に含む母乳による栄養は新生児に対し有利であると言える。

2. 好中球¹⁾

好中球の機能は走化能、粘着能、貪食能、殺菌能に大別される。走化能は成熟児、早産児とも成人と比べ低下している。粘着能は非刺激時の臍帯血好中球では成人より高いが、刺激時には成人より低くなる。これは刺激時に好中球表面の Mac1_α、_β などの接着因子の発現が低い為といわれている。したがって成熟児、早産児とも成人と比べ低下し

ている。貪食能は成熟児では成人と同程度だが、低出生体重児ほど IgG 抗体や補体の産生能が十分でなくオプソニン化が低下するため、貪食能は低下する。殺菌能もやはり成人より低下する。これらの点から最近新生児の感染症に対し好中球数の増加と活性化をねらって G-CSF 製剤の投与が試みられている。治療としての投与ではまだ一定の見解を得ていないが、好中球数の増加は認めるが臨床症状や死亡率の改善にはつながらないとするものが多い様である²⁾。予防投与に関しては、GM-CSF での検討において重症度は変わらないものの、特に SGA 児において敗血症発症率が減少したという報告がある³⁾。

3. 単核食細胞¹⁾

単核食細胞は細菌を処理するほかに、寿命が長いいため真菌や原虫などの処理能力を持つ。新生児においてその走行性は一般的に低下し、貪食能では成人とほぼ変わらない。殺菌能に関しては在胎期間 32 週以下では低下しているがそれ以降であれば成人と同等と考えられている。また、単核食

細胞は消化した抗原を T 細胞に提示する抗原提示能も有するが、成熟児、早産児とも単球上の HLA-DR 抗原の発現が低下しているためその作用は低下している。他、単球の持つサイトカイン産生能においては、IL-1、IL-6 は成熟児では成人並だが、早産児では成人の約 1/6 である。ただし母体感染を伴う場合、胎児単球のこれらの産生は成人並となる。IFN γ や TNF は成人より産生能は低い。

4 . NK 細胞 ¹⁾

NK 細胞は抗原の感作なしにウイルス感染細胞などに対し killer 活性を持つ。そのためその活性低下は単純ヘルペスウイルスやサイトメガロウイルスなどの重症化につながる。胎児、新生児では NK 細胞のリンパ球に占める割合は成人と同等だが、未熟な CD16⁺CD56⁻細胞や CD16⁺CD57⁻細胞の比率が高い。ふつう新生児に多い CD16⁺CD57⁻細胞は成人に多い CD16⁺CD57⁺細胞より NK 活性は強いが、実際の新生児の示す NK 活性は在胎期間に相関し早産であるほど低い。これは NK 細胞と target との接着が不十分であるためと考えられている。ま

た NK 細胞活性は IL-2 や IFN γ により増強する事が知られているが、IL-2 に対する活性増強作用は在胎期間 32 週以降の児であれば成人と同等である。しかし IFN γ に対する反応は悪く、特に在胎期間 32 週未満児では IFN γ 産生も成人の 1/100 程度である。以上から NK 活性はこの週数の児においては極めて不良でウイルス感染には極めて弱いと言える。

5. T 細胞¹⁾

T 細胞は表面マーカーより CD4+T 細胞（ヘルパー/サプレッサーインデューサー T 細胞）と CD8+T 細胞（サプレッサー/サイトトキシク T 細胞）に大別される。CD4+T 細胞はさらに CD45 分子のアイソフォームの違いにより CD4+CD45RA+細胞（ナイーブ T 細胞）と CD4+CD45RO+細胞（メモリー T 細胞）に大別される。新生児（早産児も含め）は T 細胞数としては成人と同等であるが抗原感作を受けていないため、ナイーブ T 細胞が大半を占め、メモリー T 細胞はその 1/20 である（成人は約 1 : 2）。そのため B 細胞への抗体産生誘導や種々のサイト

カイン産生能が成人と比べ不良となる。これらは生後繰り返す抗原刺激を受けることにより獲得していく。

6. B細胞¹⁾

新生児ではB細胞は数としては成人とほぼ同等に認めるが、先に述べたようにナイーブT細胞が大半を占めるためにB細胞からの抗体産生能は極めて不良である。さらに33週未満児においてはB細胞自体の未熟性がありさらに抗体産生能は低下している。従って33週未満の早産児は受動免疫に頼らざるを得ない。しかしIgGは胎盤を通過するが、その移行（能動作用による）は週数に依存し32週児でやっと成人の1/2である。またSGA児も正期産児の1/2～2/3である。この点で早産児、SGA児に対する積極的なIgG投与の必要性が考えられる。しかし最近の報告ではIgGの予防投与によって感染症は減らせても僅か、児の死亡率を減らせないと言われている⁴⁾⁵⁾。ただし臍帯血のIgGが400mg/dl以上の児はそれ以下の児より感染症が少ない⁵⁾とされ母体から受けるIgGと経静脈的

な IgG 製剤との何らかの違いを示唆する。

7. 補体¹⁾

成熟児において補体成分は成人の 40-50%しかなく成人レベルに達するのに 3-4 ヶ月を要す。しかし C1q は異なり生後数日で成人レベルに達する。これは C1 が消化管や泌尿生殖器の上皮細胞が主要産生部位であり、新生児の腸内細菌叢の定着による抗原刺激が関連していると考えられている。

8. 新生児期に問題となる免疫不全症

上記の免疫学的な未熟性から新生児、特に 32 週未満の早産児、SGA 児はいわゆる免疫不全状態といえる。先天性疾患である原発性免疫不全症は、液性免疫不全を主とするもの場合は母体からの受動免疫のため新生児期に診断されることは希で、生後 3-6 ヶ月を過ぎてからの発症がほとんどである。新生児早期から診断される疾患は、複合免疫不全などの細胞性免疫不全を主とする疾患や食細胞機能不全を伴う疾患、免疫系以外の他症状 (DiGeorge 症候群の低カルシウム血症や Wiskott-Aldrich 症候群の皮疹、血小板減少など)

を認めるものである。その臨床的特徴は 1) 感染頻度の増加、2) 難治性、3) 不測の合併症もしくは異常な表現型の発生、4) 日和見感染といえる。感染形態は気道感染が多いが、慢性下痢などの消化器症状も比較的にみられ、特に細胞性免疫異常にみられやすい⁶⁾。近年の免疫学、分子生物学の進歩により数多くのこれらの疾患が発見され、さらにその責任遺伝子が明らかになっている。最後に原因別の臨床症状と感染しやすい病原体等を表に示したが詳細は成書を参考にさせていただきたい。

表. 原発性免疫不全症の臨床症状

特徴	主にT細胞系の欠陥	主にB細胞系の欠陥	顆粒球系細胞の欠陥	補体系の欠陥
感染の初発時期	2-6ヶ月と早期	母体からのIgGの減衰する5-7ヶ月	生後早期から	どの時期でも起こりうる
特異的に侵されやすい病原体	細菌:結核菌 ウイルス:CMV,EBV,水痘、 enterovirus 真菌・原虫:カンジダ PCP、日和見感染	細菌:連鎖球菌、ブドウ球菌 ヘモフィルス、キャンピロバクター ウイルス:enterovirus* 真菌・原虫:giardia, cryptosporidia	細菌:ブドウ球菌、シュードモナス セラチア、クレブシエラ 真菌・原虫:カンジダ、 アスペルギルス、ノカルジア	細菌:ナイセリア、大腸菌
罹患部位あるいは症状	発育不良、遷延性下痢 粘膜皮膚の広汎なカンジダ症	再発する気道粘膜や肺の感染症、 慢性的な消化管症状や吸収不全、 関節炎、 enterovirusによる髄膜脳炎*	皮膚:皮膚炎、膿痂疹、蜂か織炎 リンパ節:化膿性リンパ節炎 口腔:歯周囲炎、潰瘍 内部臓器:膿瘍、骨髓炎	各種感染: 髄膜炎、関節炎、敗血症 再発する気道粘膜や肺の感染症、
特異的な所見	母親由来のあるいは非照射血 の輸血によるGVHD ワクチン接種後の反応: 広汎なBCG禍、ポリオによる麻痺 低カルシウム性テタニー#	自己免疫疾患、リンパ網内系悪性腫瘍 リンフォーマ、サイモーマ、 ワクチン接種後のポリオによる麻痺	臍帯の離脱が遅い 傷の修復が遅い	リウマチ性疾患、SLE 血管炎、皮膚筋炎、硬皮症 子球体腎炎、血管性浮腫

* X-linked (Bruton's) agammaglobulinemia

DiGeorge anomaly

CMV: cytomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virus

PCP: Pneumocystis carini

Woroniecka M, Ballou M: Office evaluation of children with recurrent infection.

In Primary immunodeficiencies: Presentation, Diagnosis and Management.

The Pediatric Clinics of North America Vol.47.pp1211-1224,2000.から引用

文献

- 1) 齊藤 滋、宮崎澄雄、関 秀俊、他：胎児・新生児の免疫機能．一条元彦、矢田純一編：周産期の感染と免疫、南江堂、東京、p1-70、1995
- 2) N Modi, R Carr : Promising stratagems for reducing the burden of neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 83 : F150-153, 2000
- 3) R Carr, N Modi, CJ Dore, et al : A randomized controlled trial of prophylactic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in human newborns less than 32 weeks gestation. Pediatrics 103 : 796-802, 1999
- 4) Sandberg K, Fasth A, Berger A, et al : Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. J Pediatr 137 : 595 - 597 , 2000
- 5) Ohlsson A, Lacy JB : Intravenous

immunoglobulin for preventing infection in
preterm and/or low-birth-weight infants
(Cochrane Review). The Cochrane Library,
Issue 2, Update software, Oxford, 2001

- 6) 松本脩三：免疫不全症候群。菊池浩吉編：医
科免疫学、南江堂、東京、p445-466、1989