

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11112

研究課題名(和文) Lactoferrinによる膣内環境改善および早産予防効果の検証

研究課題名(英文) Verification of vaginal environment improvement and preterm birth preventive effect by lactoferrin

研究代表者

大槻 克文(OTSUKI, KATSUFUMI)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：90276527

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ラクトフェリン(Lactoferrin(LF))はヒト乳汁中や好中球に多量に含有される糖蛋白質で、人体内に存在するPrebiotics(Natural Antibiotics)の一つである。LFは、抗菌・抗炎症性サイトカイン作用を有するがUrinary Trypsin Inhibitor(UTI)とは異なり副作用がほぼ皆無であり安全性が極めて高い。上記の観点に立ち、我々はLFが早産予防に効果的な薬剤となる可能性が高いと考え、本研究では今までの実績を踏まえて、特にLF膣錠をヒトに使用し、早産の予防・治療への応用及び予防の可能性、ヒトでの有用性ならびに安全性を検討し、ヒトでの有効性の機序を再確認する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

産婦人科領域では今回の研究の様に、LFなどのPrebioticsなどを用いて産婦人科的観点から早産の予防を目的とした系統的な研究は過去において国内外において全く見られない。本研究により、新たな視点から子宮内感染・早産・preterm PROMの発来機序や防御機構の一端が明らかになり、早産予防という目標を達成することにより脳障害などの心身障害を減少させることが可能となる。更には周産期医療水準の向上・周産期医療費(特に新生児・未熟児医療費)上昇の抑制に貢献し得ることと考えられる。今後、周産期領域において、LF投与による早産防止・治療への臨床応用への道が開かれることが大いに期待されると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Lactoferrin(LF) is a glycoprotein contained in large amounts in human milk and neutrophils, and is one of the prebiotics (Natural Antibiotics) present in the human body. LF has antibacterial/anti-inflammatory cytokine action, but unlike Urinary Trypsin Inhibitor (UTI), it has almost no side effects and is extremely safe. Based on the above viewpoint, we believe that LF is likely to be an effective drug for preventing preterm birth, and in this study, based on the results so far, we especially used LF vaginal tablets in humans to prevent preterm birth.  
-Re-confirm the mechanism of efficacy in humans by examining the potential for therapeutic application and prevention, its usefulness and safety in humans.

研究分野：産婦人科(周産期)

キーワード：ラクトフェリン Lactoferrin 早産 早産予防 膣炎 難治性膣炎

## 1. 研究開始当初の背景

子宮内感染による胎児への影響として、細菌などの侵襲などによる子宮内の炎症に反応した胎児の高サイトカイン血症が児の多臓器不全を引き起こすという考え方 (Fetal Inflammatory response syndrome: FIRS) が以前より報告されるようになってきている。特に子宮内感染と脳障害 (脳性麻痺) との関連について数多くの報告がされており、その予防の方策を講じることは急務である。

また、子宮内感染が早産の誘引と成り得るとの観点から、早産の予後についてみると、先天奇形を除く周産期死亡の約 75% は早産児であり、1,000g 未満の超低出生体重児は生存しても、その約 20% 以上が精神発達上の問題を残している。仮に、人工早産以外の 75% の早産と preterm PROM を予防できれば、低出生体重児を半数以下に減少させることが可能となるはずである。したがって、この解決は急務であり、早産を減少させることこそが心身障害 (脳障害など) を予防するための最善の方策である。

近年、早産の原因として、細菌性膣症や頸管炎からの上行性感染である絨毛膜羊膜炎 (CAM) が重要であるとされ、そのことは疑う余地がない。CAM は細菌感染あるいは一部その他の原因により高サイトカイン状態を引き起こし、それが頸管熟化と子宮収縮発来へとつながることから、早産防止のためには CAM の治療が重要とされて来た。一方、近年、高サイトカイン状態の成立後からの抗菌・抗サイトカイン療法の限界も指摘され、CAM に至る前段階での対策として細菌性膣症の治療による早産予防の試みがなされ始めた。しかし、抗生物質投与による早産予防の有効性に関しては否定的な報告が多い。その理由の一つとして膣内常在菌である *Lactobacillus* 自体の発育抑制が問題となっている。

以上のことから、CAM を介した早産を予防するためには、宿主の免疫力を低下させることなく膣内細菌叢を正常化し、早い段階で、炎症性サイトカインの活動を抑制することが必要であると考えられる。産婦人科領域以外ではラクトフェリン: Lactoferrin (LF) を用いたヒトに対する臨床応用としては C 型肝炎の治療、*hericobacter piroli* の発育抑制による十二指腸潰瘍治療、シェーグレン症候群に対して診断及び治療薬としての可能性等様々な報告されている。しかしながら、我々の今回の研究の様に、LF などの Prebiotics などを用いて産婦人科学的観点から早産の予防を目的とした系統的な研究は過去において国内外において全く見られない。

本研究により、新たな視点から子宮内感染・早産・preterm PROM の発来機序や防御機構の一端が明らかになり、早産予防という目標を達成することにより脳障害などの心身障害を減少させることが可能となる。更には周産期医療水準の向上・周産期医療費 (特に新生児・未熟児医療費) 上昇の抑制に貢献し得ることと考えられる。

今後、周産期領域において、LF 投与による早産防止・治療への臨床応用への道が開かれることが大いに期待されると考えられる。

## 2. 研究の目的

ラクトフェリン: Lactoferrin (LF) はヒト乳汁中や好中球に多量に含有される糖蛋白で、人体内に存在する Prebiotics (Natural Antibiotics) の一つである。LF は、抗菌・抗炎症性サイトカイン作用を有するが、*Lactobacillus* の発育を抑制しない。また、LF は Urinary Trypsin Inhibitor (UTI) とは異なり副作用がほぼ皆無であり安全性が極めて高い。

上記の観点に立ち、我々は LF が早産予防に効果的な薬剤となる可能性が高いと考え、現在までに、LF の周産期領域における早産予防薬としての有用性を検討し報告してきた。

本研究では今までの実績を踏まえて、特に LF 膣錠をヒトに使用し、早産の予防・治療への応用及び予防の可能性、ヒトでの有用性ならびに安全性を検討し、ヒトでの有効性の機序を再確認する。

### 3. 研究の方法

産婦人科領域において難治性膣炎、頸管炎と診断され、従来の治療法で症状の顕著な改善が認められない症例に対して、ラクトフェリン錠腔内投与を行うことによりそれら症状に改善効果が認められるか否かを検討する。さらに、ラクトフェリン錠腔内投与による副作用等安全性についても有効性と同様に比較する。

#### 1) 対象・実施場所

- ・対象：当該大学病院産婦人科外来および病棟において、難治性膣炎、頸管炎と診断され、従来の治療法（腔内洗浄、クロラムフェニコール錠、フラジオマイシン錠、抗真菌剤錠など）で症状の顕著な改善が認められない症例。
- ・対象者人数：全体で約 50 名
- ・実施場所：当該大学病院産婦人科外来および病棟

#### 2) 投与方法

- ・実施方法：対象患者に対してラクトフェリン使用期間を最大 4 週間として経口的に投与する。
- ・用法：一日一回～数回にわけ経口的に投与。
- ・容量：一回あたりラクトフェリン錠を 6-7 錠（100mg/錠）

#### 3) 研究・解析方法：

- ・対象とする試料（資料）と入手方法：外来または病棟にて診察時に腔鏡を用いて後膣円蓋部より綿棒を用いて腔分泌物を採取。ラクトフェリン投与前より 1 週間毎に検査目的にて採取。
- ・解析方法：自覚症状、清浄度スコア、Nugent Score、頸管粘液中 Elastase、腔分泌培養、pH などを 1 週間ごとに評価。妊産婦については分娩予後・新生児予後についても検討を行う。上記試料は研究目的にのみ使用する。

### 4. 研究成果

依然として、研究対象となる症例の確保には苦慮しているが、それでも合計 15 例には達した。1 例を除き、ほぼ全ての症例で腔内細菌叢の改善（腔内環境の改善）が認められた。

後述のように、他施設からの患者さんの紹介や共同研究申し込みも多数有り、今後、更なる症例の蓄積に努力していく。

代表研究者である大槻自身が第 10 回日本早産学会学術集会を担当し、早産に関するワークショップを多数企画した。それと同時に、自らもランチョンセミナーを担当することで、子宮頸管炎、難治性膣炎などによる早産発症予防効果について講演を行い、産婦人科領域での早産予防分野でのラクトフェリンによる早産予防効果の可能性について啓発を行った。

さらに、早産各種学会や研究会などでの積極的な発表はもちろんのこと、ラクトフェリンに関する講演の機会を多くいただき、公演先関連の先生からの問い合わせも増えてきている。

幾つかの産婦人科専門の商業雑誌でもラクトフェリンについての執筆依頼を頂くまでに至っている。

昨今、生殖医療の領域では慢性子宮内膜炎が不妊ないし流早産の原因として注目されているが、その分野においてもラクトフェリンによる慢性子宮内膜炎の改善効果が期待されており、今後の研究分野拡大について他施設の研究者と協議を進めている段階である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 大槻克文	4. 巻 87
2. 論文標題 【早産!】切迫早産の薬物治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 61-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 大槻克文	4. 巻 49
2. 論文標題 【周産期医療と細菌叢】妊婦編 プレバイオティクスと腔内細菌叢	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 156-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 大槻克文	4. 巻 72
2. 論文標題 【ここが知りたい! 早産の予知・予防の最前線】早産の予防:薬物療法 腔内環境改善を目的としたプレバイオティクスの早産予防効果は? ラクトフェリンによる早産予防効果について	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 368-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 大槻克文	4. 巻 66
2. 論文標題 【早産リスクにどう向き合うか-最近の話題-】切迫早産治療と予後の現状	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 807-813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Otsuki K, Kawabata I, Matsuda Y, Nakai A, Shinozuka N, Makino Y, Kamei Y, Iwashita M, Okai T.	4. 巻 45
2. 論文標題 Randomized trial of the efficacy of intravaginal ulinastatin administration for the prevention of preterm birth in women with a singleton pregnancy and both cervical shortening and inflammation of lower genital tract.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 85-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13796	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大槻克文	4. 巻 72
2. 論文標題 【ここが知りたい! 早産の予知・予防の最前線】早産の予防:薬物療法 腔内環境改善を目的としたプレバイオティクスの早産予防効果は? ラクトフェリンによる早産予防効果について	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 368-374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1409209285	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Otsuki K, Imai N	4. 巻 95
2. 論文標題 Effects of lactoferrin in 6 patients with refractory bacterial vaginosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 31-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/bcb-2016-0051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大槻克文	4. 巻 70
2. 論文標題 【難治性の周産期common diseaseへの挑戦】 反復後期流・早産の治療 難治性頸管無力症の診断と治療 経腔的腹膜開放式頸管縫縮術	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 54-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大槻克文	4. 巻 46
2. 論文標題 【妊娠時期別にみた分娩の対応-どうすれば児の予後を改善できるか?】 22、23週 母体・胎児 治療困難例(胎胞膨隆、CAOSなど)への対応	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 829-833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大槻克文	4. 巻 65
2. 論文標題 【周産期管理がぐっとよくなる!ハイリスク妊娠の外来診療パーフェクトブック】 産科合併症の管理 切迫後期流産・切迫早産	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1233-1241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大山香、大槻克文	4. 巻 46
2. 論文標題 周産期医学必修知識 【産科編】 [異常妊娠] 細菌性膣症	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 217-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 ラクトフェリンと早産予防効果ー基礎から臨床応用までー
3. 学会等名 第1回福岡大学周産期研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 元気な赤ちゃんと出会うために妊娠前・妊娠中に気をつけること～早産の予防を中心に～
3. 学会等名 江東区医師会区民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 ラクtofエリンの不妊対策への可能性～膣炎・子宮内膜炎への対策から早産の予防へ～
3. 学会等名 食品開発展2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 早産予防の最新知見と問題点～ガイドラインの隙間を埋める～
3. 学会等名 葛飾区産婦人科医会講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 プレバイオティックスであるラクtofエリンによる難治性膣炎に対する改善効果
3. 学会等名 第12回日本早産学会 学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 ラクtofフェリンと早産予防効果
3. 学会等名 第11回日本早産学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 早産予防の問題点と最新知見
3. 学会等名 第15回東京都周産期医療ネットワーク区西部ブロック連携会議（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大槻克文、川端伊久乃、松田義雄、中井章人、篠塚憲男、牧野康男、亀井良政、岩下光利、岡井崇
2. 発表標題 炎症を伴う単胎頸管長短縮症例に対するウリナスタチン腔内投与は早産予防に対して有用か：多施設共同ランダム化比較試験の結果より
3. 学会等名 第79回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 早産予防のUp to date
3. 学会等名 江戸川区産婦人科医会講演会（招待講演）
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 早産予防の問題点と今後の展開
3. 学会等名 多摩地区産婦人科勉強会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 早産予防の問題点と最新知見
3. 学会等名 東京都周産期医療ネットワーク区西部ブロック連携会議（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 ラクトフェリンと早産予防効果
3. 学会等名 第11回日本早産学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 ラクトフェリンと早産予防効果
3. 学会等名 第1回福岡大学周産期研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 元気な赤ちゃんと出会うために妊娠前・妊娠中に気をつけること
3. 学会等名 江東区医師会区民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 ラクトフェリンの不妊対策への可能性
3. 学会等名 食品開発展2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 早産予防の最新知見と問題点
3. 学会等名 葛飾区産婦人科医会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 ラクトフェリンの不妊対策への可能性
3. 学会等名 食品開発展2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 早産予防管理法ガイドラインの隙間を埋める
3. 学会等名 第17回北海道周産期談話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 最新の早産予防法
3. 学会等名 第13回さいたま赤十字病院周産期セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 大槻克文（分担執筆），日本産婦人科感染症学会編	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 344
3. 書名 産婦人科感染症マニュアル	

1. 著者名 大槻克文（分担執筆），永井良三編	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2079
3. 書名 今日の診断指針 デスク判 第8版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----