

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K12289

研究課題名(和文) 早産予防に寄与する生活習慣を促進する健康教育プログラムの開発と評価

研究課題名(英文) Development and evaluation of a health education program to promote lifestyle habits that contribute to the prevention of preterm birth

研究代表者

佐々木 くみ子 (SASAKI, Kumiko)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：00284919

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、妊娠期の生活習慣と膣内・腸内細菌叢と妊娠転帰の関連性の検討に基づく早産予防につながる妊娠期の生活習慣に関する健康教育プログラムの開発・評価を予定していた。しかし、COVID-19の流行により研究が中断し、研究期間内に当初の目的を達成することが困難となった。研究目的の一部を達成するために、妊婦の膣内細菌叢に影響する生活習慣の中でも、特に「妊娠期の食物摂取と膣内細菌叢」に着目し文献検討を行った。膣内細菌叢に好ましいと考えられる影響を及ぼすものとして、特定のプロバイオティクスとビタミンDの摂取が推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊婦の細菌性膣症は早産リスクとなる。妊婦の膣内細菌叢を整えることが早産予防につながると考えられる。我々の先行研究では、妊娠初期の膣内細菌叢と食習慣(大豆発酵食品、キノコ類等)に関連があった。また、妊婦の膣内細菌叢は腸内細菌叢と関連することも示唆されている。食生活は腸内細菌叢にも影響する。本研究は、膣内細菌叢の正常化に特定のプロバイオティクスやビタミンDが寄与する可能性があることを明らかにした。この結果は、妊婦の食生活に関する健康教育に活用できる。

研究成果の概要(英文)：The study was planned to investigate the association between lifestyle habits during pregnancy and vaginal and intestinal microbiota and pregnancy outcomes, followed by the development and evaluation of a health education program to promote lifestyle habits that can prevent preterm delivery. However, the study was interrupted due to the COVID-19 epidemic. This made it difficult to accomplish the original objectives within the research period. Therefore, we decided to accomplish some of the research objectives. A literature review was conducted on lifestyle habits that affect the vaginal microflora of pregnant women. The literature review focused specifically on "food intake and vaginal microflora during pregnancy". The results suggested that certain probiotics and vitamin D intake were suggested as foods that have a positive effect on the vaginal microflora.

研究分野：母性看護学・助産学

キーワード：膣内細菌叢 食物摂取 プロバイオティクス ビタミンD

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本の早産率は増加傾向にあり、早産のリスク要因である細菌性膣症も増加している(厚生労働省,2008)。細菌性膣症とは膣内細菌叢のバランスが崩れた状態のことである。細菌性膣症の関連要因には、食・性・清潔習慣など、多様な妊婦の生活習慣が推測されているが、未だ決定的な関連要因は不明である。

(2) 我々の先行研究では、妊娠初期の膣内細菌叢の状態に影響している可能性が高い生活習慣は、食習慣・嗜好品：大豆発酵食品、キノコ類、喫煙、(乳発酵食品) 排泄習慣・清潔習慣：温水洗浄便座使用、おりものシート使用、性習慣：妊娠前の性交頻度、妊娠前のオーラルセックスであった。(「膣内細菌叢に着目した早産予防のための妊婦の好ましい生活習慣の検討」挑戦的萌芽研究,平成25~27年度,課題番号2567098)。

(3) 近年、腸内細菌叢が膣内細菌叢の正常化に影響している可能性があることがわかってきた。このことから、膣内細菌叢に加え、生活習慣と腸内細菌叢との関連も検討する必要性が示唆される。また、膣内細菌叢を含め細菌叢は、一旦形成されると変化しにくいことも指摘されている。何等かの介入によって正常化した細菌叢を維持するには継続的介入が必要になる。妊婦の生活習慣への介入研究を実施する場合は、好ましい生活習慣を妊娠期間中継続して行う長期的介入研究が必要となる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、妊娠期の生活習慣と膣内細菌叢の変化および妊娠転帰の関連を明らかにし、その結果を基に、膣内細菌叢の正常化に寄与する生活習慣に関する健康教育プログラムを開発し評価することであった。新型コロナウイルス感染症の流行拡大により妊婦を対象とした長期的な観察研究を行うことが困難となったため、研究目的を妊娠期の生活習慣と膣内細菌叢の変化および妊娠転帰の関連を明らかにした上で、膣内細菌叢の正常化に寄与する生活習慣に関する健康教育プログラムを開発することに変更し、研究方法も併せて変更し、後ろ向き臨床観察研究を開始した。しかし、その後も感染拡大が続き、研究対象地域での妊婦への感染も増加したため、妊婦を対象とする臨床観察研究の継続を断念した。研究目的の一部を達成するために、妊娠期の膣内細菌叢と関連している可能性の高い妊婦の食物摂取に注目し文献研究を行った。

文献研究の目的は、妊娠期に摂取する食物種類(サプリメントや栄養素を含む)、摂取方法、摂取開始時期、摂取期間が、妊婦の膣内細菌叢に及ぼす影響について文献検討を通して明らかにすることとした。

3. 研究の方法

文献検索のデータベースは、CINAHL、Pub Med、Web of Science、医中誌 Web を使用した。検索語および検索式は、食物 AND (膣内細菌叢/細菌性膣症) AND (妊婦 OR 妊娠 OR 早産) とし、さらに、抄録あり、英語または日本語、ヒト対象、2013 年以降に発表された論文に限定し、検索した。各データベースから収集された結果を統合し、重複文献と原著論文以外を除外した上で、タイトル、抄録、本文を読み込み、研究目的に合致する論文を分析対象論文として選択した。

分析対象論文について、著者名、発行年、研究デザイン、対象者、食物種類、摂取方法、摂取開始時期、摂取期間、膣内細菌叢の評価方法、主な結果を抽出した。

4. 研究成果

4 つのデータベースを検索した結果、289 編の文献が抽出され、重複論文 48 編を除外した。論文の種類を確認し、タイトルと抄録を読み込み、原著論文以外の論文と妊娠期の食物摂取と膣内細菌叢について検討した研究以外の論文 218 編を除外した。次に、本文を読み込み、食物と膣内細菌叢の関連の評価が困難な論文 3 編、妊娠前の食物摂取と妊婦の膣内細菌叢との関連を検討した論文 1 編を除外した。分析対象論文は 19 編()であった。

(1) 研究デザイン

無作為比較化試験が 15 編()であった。そのうち盲検法が 9 編()であった。症例対照研究が 3 編() 便宜的比較化試験が 1 編()であった。

(2) 対象者

比較化試験の 16 編のうち、合併症のない妊婦を対象とした研究あるいは全妊婦を対象とした研究が 10 編() B 群溶結性連鎖球菌 (GBS) 陽性妊婦を対象とした研究が 2 編() 早産リスクが高い妊婦を対象とした研究が 1 編() 細菌性膣症のある妊婦を対象とした研究が 1 編() ヌージェントスコア (膣分泌物を顕微鏡検査し乳酸菌等の数や有無を得点化する方法) 4 以上の妊婦を対象とした研究が 1 編() 非妊時 BMI 25 の妊婦を対象とした研究が 1 編() であった。

(3) 食物種類

プロバイオティクス(適量摂取で人の健康に与える影響を与える微生物)について検討した研究論文が14編()、食事中の栄養素が2編()、穀物が1編()、ビタミンDが1編()、鉄剤が1編()、魚油[ドコサヘキサエン酸(DHA)とエンコサペンタエン酸(EPA)]が1編(プロバイオティクスと併用)()であった。プロバイオティクスでは、ラクトバチルス属が最も多く検討され、特に、ラクトバチルス・ラムノサスとラクトバチルス・ロイテリの組み合わせが5編()と多かった。次に、ビフィドバクテリウム属が含まれる研究が4編()、ストレプトコッカス属が2編()であった。

(4) 摂取方法・摂取開始時期・摂取期間

摂取方法については、食事内容を分析した2編()以外は、プロバイオティクス、ビタミンD、穀物、魚油、鉄剤を食事に加えて摂取し、毎日摂取する研究が15編()、週6日摂取するものが1編()、週1日摂取する研究が1編()であった。週1日摂取は、鉄剤に関する研究であった。

摂取開始時期については、平均開始時期が第2三半期(妊娠28週未満)までに開始された論文が11編()、平均開始時期が第3三半期(妊娠28週以降)であった論文が5編()、そのうち36週以降に摂取を開始した研究は2編()、妊娠前から摂取を開始していた論文が1編()であった。

摂取期間は研究によって多様であった。食事内容を分析した2編()以外の摂取期間は、2-4週間程度の研究が4編()、6-8週間程度の研究が4編()、12週間以上の研究が9件()であった。

(5) 腔内細菌叢の評価方法

メタ16S解析(PCRを用いて遺伝子情報から細菌種を特定する解析方法)を用いて細菌の種類や多様性を評価した研究が11編()、ニュージेंटスコアを用いた研究が5編()、GBSの検出あるいはコロニー数を用いた研究が3編()、腔内感染症の有病率を評価した研究が3編()、乳酸菌の検出を評価した研究が2編()、腔内のpH・腔分泌物を評価した研究が1編()であった。

(6) 主な腔内細菌叢への影響

腔内細菌叢への影響がなかったと結論した研究は、プロバイオティクスを用いた研究8編()、鉄剤を用いた研究1編()であった。

腔内細菌叢への影響があったと結論した研究では、プロバイオティクス内服で乳酸菌による腔内細菌叢の形成率が高い(ストレプトコッカス・フェカリスとクロストリジウム・バチリカムとバチルス・メセンテリカス)()、妊娠末期のGBSの検出率やコロニー形成率が低下した[ラクトバチルス・サリバリウス CECT9145()、ラクトバチルス・アシドフィリスとビフィドバクテリウム・ラクティスとビフィドバクテリウム・ロンガン()]、ガードネレラ・バジナリスが減少しラクトバチルス・イナースとプレボテラ・コプリが増加した(ラクトバチルス・ラムノサス GR-1とラクトバチルス・ロイテリ RC-14)()と報告されていた。これらは、腔内細菌叢が正常化する方向への変化と解釈することができる。一方、プロバイオティクスの内服によりウレアラプラズマ属とガードネレラ属が増加したと報告した研究(ビフィドバクテリウム・ロンガムとラクトバチルス・デルブリッキ亜種ブルガリクスとストレプトコッカス・サーモフィルス)も1編()あった。この結果は、正常化する方向への変化とは異なる変化といえる。

また、ビタミンDの摂取率が高い妊婦でGBS陽性割合が低い()、ビタミンDの血中濃度が40ng/mL以上ではラクトバチルスやビフィドバクテリウムが多い()と報告されていた。魚油の摂取でコリネバクテリウムが増加した()、全粒穀物食群では精製穀物食群に比較し腔内細菌叢の多様性が低い()、低脂肪乳製品の摂取量が多いほど腔内細菌叢の乳酸菌タイプがラクトバチルス・イナース群よりラクトバチルス・クリスパタス群に入る可能性が高い()ことも報告されていた。

【分析対象論文】

Jordan E Bisanz, et al. Microbiota at Multiple Body Sites during Pregnancy in a Rural Tanzanian Population and Effects of Moringa-Supplemented Probiotic Yogurt. Appl Environ Microbiol 2015; 81(15). 4965-75.

Christian Gille, 他. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2016; 215(5). 608.e1-608.e7.

Christine C Akoh, et al. Prevalence and Risk Factors for Infections in a Pregnant Adolescent Population. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017; 30(1). 71-75.

Loretta Brabin, et al. Effects of long-term weekly iron and folic acid supplementation on lower genital tract infection - a double blind, randomised

controlled trial in Burkina Faso. *BMC Med.* 2017; 15(1). 206.

Ekaterina Avershina, et al. Diversity of vaginal microbiota increases by the time of labor onset. *Sci Rep.* 2017; 7(1). 17558.

Paula Olsen, et al. *Women Birth.* 2018; 31(1). 31-37.

Nami Kirihara, et al. Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 44(2). 241-247.

Amy McMillan, Stephen Rulisa, Gregory B Gloor, Jean M Macklaim, Mark Sumarah, Gregor Reid. Pilot assessment of probiotics for pregnant women in Rwanda. *PLoS One.* 2018; 13(6). e0195081.

Kimberly K Jefferson, et al. Relationship between vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy. *J Perinatol.* 2019; 39(6). 824-836.

Virginia Martín, et al. Rectal and Vaginal Eradication of *Streptococcus agalactiae* (GBS) in Pregnant Women by Using *Lactobacillus salivarius* CECT 9145, A Target-specific Probiotic Strain. *Nutrients.* 2019; 11(4). 810.

S Husain, et al. Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJOG.* 2020; 127(2). 275-284.

Siwen Yang, et al. Effect of Oral Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the Vaginal Microbiota, Cytokines and Chemokines in Pregnant Women. *Nutrients.* 2020; 12(2). 368.

Enav Yefet, et al. A Randomized Controlled Open Label Crossover Trial to Study Vaginal Colonization of Orally Administered *Lactobacillus Reuteri* RC-14 and *Rhamnosus* GR-1 in Pregnant Women at High Risk for Preterm Labor. *Nutrients.* 2020; 12(4). 1141.

Xinyuan Liang, et al. The effect of probiotic supplementation during pregnancy on the interaction network of vaginal microbiome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021; 47(1). 103-113.

Donugama Vasundhara, et al. Vaginal & gut microbiota diversity in pregnant women with bacterial vaginosis & effect of oral probiotics: An exploratory study. *Indian J Med Res.* 2021; 153(4). 492-502.

Emma M Rosen, et al. Is prenatal diet associated with the composition of the vaginal microbiome?. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022 ; 36(2). 243-253.

Noora Houttu, et al. Potential pathobionts in vaginal microbiota are affected by fish oil and/or probiotics intervention in overweight and obese pregnant women. *Biomed Pharmacother.* 2022; 149. 112841.

Haipeng Sun, et al. A randomized controlled trial of the effects of whole grains versus refined grains diets on the microbiome in pregnancy. *Sci Rep.* 2022; 12(1). 7509.

Lisa Hanson, et al. A randomized controlled trial of an oral probiotic to reduce antepartum group B *Streptococcus* colonization and gastrointestinal symptoms. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023; 5(1). 100748.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	鈴木 康江 (SUZUKI Yasue) (10346348)	鳥取大学・医学部・教授 (15101)	
研究分担者	原田 崇 (HARADA Takashi) (00437550)	鳥取大学・医学部・講師 (15101)	
研究分担者	大谷 多賀子 (OOTANI Takako) (20710031)	鳥取大学・医学部・助教 (15101)	
研究分担者	大島 麻美 (OOSHIMA Asami) (90758161)	鳥取大学・医学部・助教 (15101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関