

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09764

研究課題名（和文）ラクトフェリンによる難治性細菌性膣炎改善効果および早産予防効果の検証

研究課題名（英文）Verification of effect of lactoferrin on improvement of refractory bacterial vaginitis and prevention of premature birth

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） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では通常の細菌培養検査ならびに次世代シーケンスを用いたmicrobiome解析結果によって難治性膣炎、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:Lactoferrin(LF)錠内服投与によりこれら症状への改善効果を検討した。本研究期間終了時には25症例に使用し、1名を除く全てにおいて膣内細菌叢の改善が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、後期流産や早産の原因として、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。早産防止のためには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。また、慢性子宮内膜炎を有する不妊症患者はそうではない患者と比較し生児を得られる割合は低いことが報告されているが、それに対する画一的な治療法はない。以上のことから、CAMを介した後期流産や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、逆に免疫力を向上・補正させることで膣内細菌叢を正常化し、早い段階で、炎症を抑制する方策を検討する。

研究成果の概要（英文）：Lactoferrin (LF) is a glycoprotein abundantly contained in human milk and neutrophils, and is one of the Prebiotics (Natural Antibiotics) present in the human body. LF has antibacterial and anti-inflammatory cytokine effects, but does not inhibit the growth of Lactobacillus. LF has almost no side effects and is extremely safe. In this study, based on past achievements, LF will be used orally in humans in particular to examine and verify its application to the prevention and treatment of premature birth, its potential for prevention, and its usefulness and safety in humans. For cases diagnosed as refractory vaginitis or cervicitis by conventional bacterial culture tests and microbiome analysis results using next-generation sequencing in the field of obstetrics and gynecology, and in which no significant improvement in symptoms is observed with conventional treatment methods, We will examine whether oral administration of LF tablets has an improvement effect on these symptoms.

研究分野：産婦人科学（周産期）

キーワード：早産 切迫早産 難治性膣炎 慢性子宮内膜炎 ラクトフェリン プレバイオティクス

## 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腔内常在菌である *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腔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 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した。

#### 1) 対象・実施場所

・対象：当該大学附属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（膣内洗浄、クロラムフェニコール膣錠、フラジオマイシン膣錠、抗真菌剤膣錠など）で症状の顕著な改善が認められない症例。

#### 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した。  
・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膣鏡を用いて後膣円蓋部より綿棒を用いて膣分泌物を採取。ラクトフェリン投与前より 1 ヶ月毎に採取。  
・解析方法：自覚症状、清浄度スコア、Nugent Score、頸管粘液中 Elastase、膣分泌培養、pH などを 1 ヶ月ごとに評価。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った。

#### 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 25 例には達した。

1 例を除き、ほぼ全ての症例で膣内細菌叢の改善（膣内環境の改善）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。

本研究では通常の細菌培養検査ならびに次世代シーケンスを用いた microbiome 解析結果によって難治性膣炎、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、LF 錠内服投与によりこれら症状への改善効果を検討した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 1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 5049
2. 論文標題 専門家による私の治療 切迫流産・切迫早産	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 週刊日本医事新報	6. 最初と最後の頁 40-41
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 75
2. 論文標題 専攻医必携！術中・術後トラブル対処法ー予期せぬ合併症であわてないために 【産科編】 頸管縫縮術	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床産科婦人科	6. 最初と最後の頁 635-640
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 40
2. 論文標題 特集 切迫早産と早産 最新アップデート 助産師がいま押さえておくべき知識とケア いま知っておくべき編 リトドリンを長く使っても大丈夫？	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ペリネイタルケア	6. 最初と最後の頁 18-22
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 54
2. 論文標題 早産予防管理対策 Up to date ~最新ガイドラインの隙間への対応を考える~	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 東京産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 47-58
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 56
2. 論文標題 早産予防管理の動向	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本周産期・新生児医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1~22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34456/jjspm.56.1_1	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 50
2. 論文標題 プレバイオティクスと腔内細菌叢	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 326-330
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8件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Katsufumi OTSUKI
2. 発表標題 Obstetrical Management of Periviable Period in Japan
3. 学会等名 34th Annual Autumn Meeting of the Korean Society of Perinatology, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Katsufumi OTSUKI
2. 発表標題 Verification of lactoferrin: prevention of pregnant loss and promotion of healthy child development
3. 学会等名 15th International Conference on Lactoferrin (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 ランチョンセミナー23 生殖器内感染と後期流産・早産 –Prebioticsを用いた早産予防への新たな試み–
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 共催セミナー 早産と感染対策 –産婦人科ガイドラインの隙間を埋める–
3. 学会等名 日本産婦人科感染症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 早産予防対策 Up to date ~最新ガイドラインの隙間への対応を考える~
3. 学会等名 令和3年度岩手県産婦人科医会講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 「早産予防～第三世代へ～」早産発症予防の観点から見たラクトフェリン（プレバイオティックス）の効用について
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大槻克文
2. 発表標題 『子宮頸管高度短縮例への対応を考える』 経腔的腹膜開放式子宮峡部頸管縫縮術
3. 学会等名 第43回日本母胎胎児医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021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　－基礎から臨床応用まで－
3. 学会等名 昭和大学准教授講師会　金曜放談（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 藤井知行、永松 健	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 392
3. 書名 分娩・産褥期の正常と異常 / 周産期感染症	

1. 著者名 大槻克文	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 104
3. 書名 ペリネイタルケア2021年10月号	

1. 著者名 大槻克文	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 112
3. 書名 ペリネイタルケア2022年2月号	

1. 著者名 藤井 知行	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 440
3. 書名 週数別 妊婦健診マニュアル 第2版	

1. 著者名 日本臨床救急医学会「自殺企図者のケアに関する検討委員会」	4. 発行年 2021年
2. 出版社 へるす出版	5. 総ページ数 280
3. 書名 妊産褥婦メンタルケアガイドブック 自殺企図、うつ病、育児放棄を防ぐために	

1. 著者名 日本早産学会、中井 章人、松田 義雄、大槻 克文	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 304
3. 書名 早産のすべて	



1. 著者名 綾部 琢哉	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 752
3. 書名 標準産科婦人科学 第5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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------