

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 8 日現在

機関番号：15101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2016

課題番号：25670984

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Study of lifestyle of pregnant women for preterm-birth prevention focusing on vaginal flora

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：妊婦の細菌性膣症は早産リスク因子である。本研究は妊婦の膣内細菌叢と生活習慣の関連を検討した。まず文献検討を行い、次に観察研究を行った。妊婦の膣内細菌叢は、就業、きのこ・納豆の摂取、おりものシート使用、温水洗浄便座使用、女性が受けるオーラルセックスと関連している可能性が示唆された。Nugent scoreと膣分泌物pHは膣内細菌叢の評価に用いられる。Nugent scoreと膣分泌物pHは関連していたが、膣分泌物中の炎症性サイトカイン濃度はNugent scoreより膣分泌物pHとの相関が強かった。妊婦の膣内細菌叢の評価にはNugent scoreよりpHの方が優れている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Bacterial vaginosis in pregnant women is a risk factor for premature birth. This study examined the relationship between pregnant women's lifestyle and the vaginal flora. First, we reviewed the literature. Second, we conducted observational research. It was suggested that the vaginal flora of pregnant women is related to work, intake of mushroom and Natto, use of panty-liner, use of shower toilet, and oral sex woman receives. The Nugent score and vaginal secretions pH are used to evaluate the vaginal flora. As a result, Nugent score and vaginal secretions pH was correlated, but the concentration of inflammatory cytokines in the vaginal secretions have been seen correlated more strongly with vaginal secretions pH than Nugent score. Accordingly, it is suggested that vaginal secretions pH is likely superior in evaluation to Nugent score of vaginal flora of pregnant women.

研究分野：母性看護学・助産学

キーワード：妊婦の生活習慣 膣内細菌叢 早産予防

1. 研究開始当初の背景

近年の日本の早産率上昇の背景には、増加する妊婦の細菌性膣症があると推察されている。そもそも膣には自浄作用があり、これは正常な膣内細菌叢によって保持される。特に、妊娠中は多量に分泌されるエストロゲンの影響によって膣内の酸度が増し自浄作用は良好に保たれると考えられている。それにもかかわらず妊娠期の細菌性膣症が増加している原因として、膣内細菌叢に影響する新たな因子を考える必要に迫られている。

我々は先行研究において正期産の前期破水時の分娩開始時期を臨床所見と膣内分泌物中の炎症性サイトカイン濃度から予測できることを明らかにした。その研究の過程で、前期破水事例の多くが妊娠期に細菌性膣症を疑わせる所見を呈していたことが明らかになり、妊娠期の細菌性膣症の予防は正期産における前期破水の予防に資する可能性があると考えに至った。

また、細菌性膣症は性行動と関連すると指摘する研究¹⁾や温水洗浄便座の使用が子宮頸管などの炎症に関連している可能性があるとする研究²⁾さらに、妊娠初期の細菌性膣症に妊娠前に使用したおりものシートが関連している可能性を示唆する研究³⁾があった。これらの研究結果は、現代女性の性行動を含め、清潔行動や排泄行動などのセルフケアを含めた生活習慣が膣内細菌叢の状態に強く影響している可能性を示唆するものであった。しかし、妊娠期の膣内細菌叢と様々な生活習慣の関連を多数同時に詳細に検討した研究はなかった。

女性の生活習慣は時代や社会的背景によって変化する。しかし、変化した生活習慣が健康に資するものであるかは不明であり、クリティカルに検討する必要がある。

2. 研究の目的

研究全体を通した目的は、妊娠期にある女性を対象として膣内細菌叢の状態と性行動や清潔行動、排泄行動などの生活習慣との関連を同時に検討し、細菌性膣症を含む膣内細菌叢の健康状態と生活習慣との関係を明らかにすることであった。

(1) 第1段階「関連要因探索」

先行研究から妊婦の膣内細菌叢の状態に影響を及ぼす可能性のある生物学的要因、心理社会的要因、生活習慣等、多様な要因を探索すること。

(2) 第2段階「疫学的調査と臨床観察研究」

妊娠期の女性の膣内細菌叢の状態と生活習慣(食習慣、清潔習慣、排泄習慣、性習慣等)および心理社会的要因、生物学的要因等との関連を明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) 第1段階「関連要因探索」

成人期以降の女性および妊婦の膣内細菌叢に影響を及ぼす可能性のある生物学的要因、心理社会的要因、生活習慣等の多様な要因について文献検索を行った。検索された文献から妊婦の膣内細菌叢の健全化や悪化と関連する可能性の高い要因を抽出した。

(2) 第2段階「疫学的調査と臨床観察研究」

第1段階の文献研究の結果をもとに調査紙を開発し臨床観察研究を実施した。妊娠16週までの妊婦を対象に、膣内細菌叢の状態と、膣内細菌叢の状態に影響を及ぼす可能性のある生活習慣等を観察し関連を統計学的に分析した。

調査内容は、属性(年齢、婚姻状況、就業状態等)、産科歴(妊娠分娩歴・産科合併症等)、既往歴、今回の妊娠経過、膣内細菌叢状態(Nugent score、膣分泌pH、膣分泌物中炎症性サイトカイン濃度(IL-1、IL-6、IL-8、TNF))、生活習慣(食・清潔・排泄・性習慣)、心理社会的状況(ストレス、ソーシャルサポート等)等であった。膣分泌物pH、膣分泌物中炎症性サイトカイン濃度は測定可能なもののみ対象とした。

Nugent score

膣分泌物のグラム染色による塗抹検査で乳酸杆菌を検出しスコア化するものである。研究協力施設の妊娠初期検査項目であるため、その結果を参照した。

膣分泌pH(pH)測定

妊娠初期検査を受ける妊婦に同意を得て、初期検査で内診する機会に合わせて行った。膣分泌物を滅菌スワブで採取し速やかにpHメーター(HORIBA LAQUAtwin B-712)を用いて測定した。膣分泌物採取は初期検査担当医師によって行われた。

炎症性サイトカイン(サイトカイン)測定pH測定後のスワブに採取された分泌物を速やかに保存液に浸出させ測定まで-85℃で冷凍保存した。炎症性サイトカインは専用のキット(IL-1: R&D system, Quantikine® ELISA HumanIL-1 /IL-F2、IL-6: R&Dsystem, QuantiGlo® ELISA HumanIL-6、IL-8: Thermo, Human IL-8 ELISA Kit、TNF: R&Dsystem, Quantikine® HS ELISA HumanTNF-)を用いて測定した。

4. 研究成果

(1) 第1段階「関連要因探索」

妊婦の膣内細菌叢の状態と関連可能性のある要因を文献検討によって探索した。その結果、妊婦の属性(年齢、経済・婚姻・就業状態等)、産科歴(妊娠分娩歴、産科合併症等)、生物学的要因(妊娠中体重増加、BMI、血中ビタミンD濃度、コルチゾール濃度等)、心理社会的要因(ライフイベント、ソーシャルサポート、ストレス、不安、コーピング等)、ペット飼育、清潔習慣(膣洗浄、温水洗浄便座使用、おりものシート等)、経口摂取(ブ

ロバイオティクス、ラクトフェリン、硫酸鉄、ホルモン剤等) 性習慣(初交年齢、性交人数、性交頻度、オーラルセックス等)が抽出された。

(2) 第2段階「疫学的調査と臨床観察研究」対象は妊娠7週から16週(中央値10週)までの142名、初産婦56名(39.4%)、経産婦86名(60.6%)、経産婦のうち早産既往のあるものは13名であった。初産婦30.5±5.7(19-41)歳、経産婦33.5±4.2(21-42)歳であった。

Nugent score と pH (表1、2)

対象者142名のうち116名(81.7%)がNugent score 正常群であった。pHは測定した71名のうち55名(77.5%)がpH<5であった。Nugent score 正常群かつpH<5であったものは47名(66.2%)であった。

Nugent score と pH はいずれも細菌性陰症の診断指標であるが結果が一致しているとは言い難い。相関係数もrs=0.402(p=0.001)と強い相関とはいえない。Nugent score と pH は細菌性陰症の異なる側面を評価している。Nugent score は乳酸菌の比率であり、pH は乳酸菌の産生した酸を評価している。乳酸菌の種類によって酸の産生能力が異なることがわかっている。Nugent score が良好であっても乳酸菌種によってはpHを低く保てず細菌性陰症の様相を呈することもわかってきており、今後はNugent score や pH に加え細菌叢を構成する菌種の影響を考える必要がある。

Nugent score と生活習慣と(表3、4)

妊娠中では就業・きのこ摂取・おりものシート使用の有無が関連していた。

妊娠前では夜勤(夜勤・昼夜シフト勤務)・きのこ摂取・牛乳摂取の有無が関連していた。

pH と生活習慣(表5、6)

妊娠中は納豆摂取・温水洗浄便座使用・オーラルセックス(女性が受ける)が関連していた。

妊娠前は温水洗浄便座使用が関連していた。

Nugent score と pH とサイトカイン

Nugent score はIL-1 と、pH はIL-1、IL-6、TNF と相関がみられた。

表1 Nugent score と 膣分泌物pH

Nugent score	n	%	pH	n	%
0-3	116	(81.7)	<5	55	(77.5)
4-6	11	(7.7)	5≤	16	(22.5)
7-10	15	(10.6)			

表2 Nugent score と 膣分泌物pH の関連性 (n=71)

		膣分泌物pH	
		<5	5≤
Nugent score	正常群	47(66.2%)	11(15.5%)
	中間・細菌性陰症群	8(11.3%)	5(7.0%)

表3 妊娠中の生活習慣とNugent score

		Nugent score		p値
		正常群	中間・BV群	
就業	有	71(74.7)	24(25.3)	0.020
	無	43(95.6)	2(4.4)	
きのこ摂取	有	95(85.6)	16(14.4)	0.026
	無	21(67.7)	10(32.3)	
おりものシート使用	有	58(75.3)	19(24.7)	0.026
	無	58(89.2)	7(10.8)	

表4 妊娠前の生活習慣とNugent score

		Nugent score		p値
		正常群	中間・BV群	
夜勤	有	24(66.7)	12(33.3)	0.037
	無	58(84.1)	11(15.9)	
きのこ摂取	有	104(85.2)	18(14.8)	0.012
	無	12(60.0)	8(40.0)	

表5 妊娠中の生活習慣とpH

		pH		p値
		<5	5≤	
納豆摂取	1回/週未満	29(67.4)	14(32.6)	0.016
	1回/週以上	24(92.3)	2(7.7)	
温水洗浄便座使用	有	32(88.9)	4(11.1)	0.019
	無	23(65.7)	12(34.3)	
オーラルセックス	有	18(94.7)	1(5.3)	0.031
	無	3(50.0)	3(50.0)	

表6 妊娠前の生活習慣とpH

		pH		p値
		<5	5≤	
温水洗浄便座使用	有	31(88.6)	4(11.4)	0.026
	無	24(66.7)	12(33.3)	

表7 炎症性サイトカインとNugent score と pH

	IL-1β	IL-6	IL-8	TNFα
Nugent score	0.323*			
pH	0.362**	0.436**		0.426**
IL-1β	/	0.325**	0.415**	0.317**
IL-6	/	/		0.486**

*p<0.05 **p<0.01

生活習慣と膣内細菌叢の関連性

就業状況について、有職であること特に夜勤を行うことは膣内細菌叢の乳酸菌の比率を低下させることに関連している可能性が推察された。

食習慣に関しては、きのこ摂取、納豆摂取が膣内細菌叢の正常化に関連している可能性が示唆された。

排泄習慣に関しては、妊娠中のおりものシート使用が乳酸菌比率の低いことと関連していた。膣分泌物は妊娠時にも細菌性陰症でも増加する。本研究では分泌物が増加したためにおりものシートを使用したのか、使用したために膣内細菌叢が正常性を失ったのか因果関係を特定することはできないため、今後検討が必要である。また、温水洗浄便座使用では膣内の酸性度が正常のものが多かった。

性習慣では、妊娠中に女性が受ける様式のオーラルセックスを行うものに腔内の酸性度が正常のものが多かった。海外の先行研究ではオーラルセックスは細菌性膣症のリスク因子であったが本研究では異なる結果となった。このことは、オーラルセックスが細菌性膣症の直接的要因ではなく、オーラルセックスを選択する妊婦の持つ特徴の中に真のリスク因子が存在する可能性を示唆するものであった。

Nugent score とサイトカインについては、Nugent score は IL-1 と正の相関関係があった。一方、pH は IL-1、IL-6、TNF とともに正の相関関係がみられた。IL-1 と TNF は細菌感染時にマクロファージから分泌され他の IL-6 や IL-8 などの炎症性サイトカインの産生を促進することが知られている。早産に関連した先行研究では、IL-6 や IL-8 は妊娠継続期間と関連していることが明らかとなっている。

このことから腔内細菌叢の正常性の指標としては、Nugent score より pH が優れている可能性が示唆された。

<引用文献>

- 1) Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, et al. Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis. *Obstet Gynecol.* 106(1):105-14. 2005.
- 2) 荻野満春、温水洗浄便座の習慣的使用と頸管腔分泌物内細菌叢悪化との関連性、ペリネイタルケア 29:1096-1100, 2010.
- 3) 重田優子、新井隆成、柿沼敏行、藤田欣子、妊娠初期細菌性膣炎と生活習慣との関連性について、*日本産婦人科学会誌*、58(2):5833. 2006.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計3件)

佐々木くみ子(代表)、大島麻美、鈴木康江、妊婦の生活と腔内細菌叢および腔分泌物の pH の関連、第 19 回日本母性看護学会学術集会、2017 年 6 月 11 日、武庫川女子大学(兵庫県西宮市)

佐々木くみ子(代表)、鈴木康江、妊婦の生活習慣と腔内細菌叢および腔内 pH の関連、第 36 回日本看護科学学会学術集会、2016 年 12 月 11 日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)

佐々木くみ子(代表)、大島麻美、大谷多賀子、池田智子、鈴木康江、妊婦の食生活が腔内細菌叢と腔内 pH に及ぼす影響、第 57 回日本母性衛生学会学術集会、2016 年 10 月 15 日、品川プリンスホテル(東京都港区)

6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者 平成 25 年度～26 年度

佐々木 綾子 (SASAKI Ayako)
大阪医科大学・看護学部・教授
研究者番号：00313742

西頭 知子 (NISHITO Tomoko)
大阪医科大学・看護学部・講師
研究者番号：90445049

佐々木 八千代 (SASAKI Yachiyo)
園田学園女子大学・健康科学部・講師
研究者番号：10382243

佐野 浩一 (SANO KOICHI)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：30170806

大道 正英 (OOMICHI Masahide)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：10283764

(4)研究協力者 平成 27 年度～28 年度

原田 省 (HRADA Tasuku)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：40218649

原田 崇 (HARADA Takashi)
鳥取大学・医学部・助教
研究者番号：00437550

鈴木 康江 (SUZUKI Yasue)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：10346348

大島 麻美 (OOSHIMA Asami)
鳥取大学・医学部・助教
研究者番号：90758161

大谷 多賀子 (OOTANI Takako)
鳥取大学・医学部・助教
研究者番号：20710031

池田 智子 (IKEDA Tomoko)
鳥取大学・医学部・講師
研究者番号：50444633