

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10655

研究課題名(和文) 切迫早産の新たな早期診断方法と治療に関する研究

研究課題名(英文) Study on new early diagnosis and treatment of preterm delivery

研究代表者

湯澤 映 (YUZAWA, EI)

弘前大学・医学研究科・研究員

研究者番号：40725339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：絨毛羊膜炎(CAM)は早産原因の3分の2を占める疾患である。しかしCAM発見のため子宮局所の炎症を早期に捉えることは困難であり、また早産徴候出現後では早産を抑制できないことが多い。一方、PTX3は炎症により産生される蛋白質であり、LPSなど炎症シグナルに反応して血管内皮細胞などから産生されるため、CRPなどより鋭敏に局所炎症を反映すると考えられている。

本研究はCAMに依存した早産をPTX3を利用することにより早期診断できるかを明らかにすることを目的とした。その結果、切迫早産群のPTX3値は妊娠初期、中期に比べて後期で有意に上昇していた。しかし対照群との比較では有意差は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Chorioamnionitis is main cause disease of preterm delivery. It is difficult to diagnose the inflammation of uterus early and is also difficult to treat preterm delivery after appearances of its symptom. On the other hand, PTX3 is a protein brought about by inflammation. It is produced in response to an inflammatory signal including the LPS by blood vessel endothelia. It is thought to reflect more subtly local inflammation than CRP.

A purpose of this study is to clarify whether we can diagnose preterm labor depending on CAM early using PTX3. Thus we measured PTX3 at 1st, 2nd and 3rd trimester in both preterm labor group and term delivery group.

In the preterm labor group, PTX3 level significantly rose in the 3rd trimester in comparison with 1st and 2nd trimester. However, the significant difference was not recognized by the comparison with the control group.

研究分野：周産期医学

キーワード：切迫早産 絨毛膜羊膜炎 早産マーカー PTX3

1. 研究開始当初の背景

1) 我が国の早産の現状と課題

我が国の出生数は減少傾向にあるのに対し、妊娠37週未満の早産数、2,500g未満の低出生体重児出生数は逆に増加傾向にある。新生児医療の進歩によって、早産児の予後は改善されてきているとはいえ、なお早産は周産期死亡の最大の原因(37週未満の早産が70.2%を占める)であり、また早産児にはintact survivalを脅かす多くの疾患が存在する。従って早産予防への一層の努力が求められると共に、早産の前段階である切迫早産の早期発見と治療法の確立は、早急に解決すべき問題であり、高騰している新生児医療費の節減にも直接寄与しうる。

2) ペントラキシン3 (PTX3) について

PTX3は、体内の炎症により産生される炎症性蛋白である。炎症マーカーとしては古くからCRPが知られているが、PTX3とCRPは同じPentraxin super familyに属する。PTX3はLPSやインターロイキン、TNF- α などの炎症シグナルに反応して血管内皮細胞や血管平滑筋細胞などから産生されるため、主にIL-6の刺激により肝臓で産生されるCRPと比べ、より鋭敏に局所炎症を反映すると考えられ、炎症性疾患の重症度判定や治療予後の予測に有用であると報告されている。

3) 早産の発生機序

最近の研究により早産発症には絨毛羊膜炎(CAM)を主因子とする炎症性変化が密接に関連していることがわかってきた。これまでの諸家の報告からCAMを主因とする早産の機序を以下にまとめる。

腔内病原微生物により細菌性膣症(BV)が発症。

主にBVの上行性波及によりCAMが発症し、大腸菌菌体毒素のリポ多糖(LPS)が免疫細胞を刺激。

その結果、炎症誘導型サイトカインTNF- α 、IL-1を産生。(TNF- α 、IL-1は自身細胞障害性サイトカインであり、卵膜の脆弱化にも関与。)

IL-1は炎症誘導型サイトカインIL-6の産生を促進し炎症反応が拡大。またIL-8の

産生も促進し好中球が子宮頸管局所に遊走し、頸管熟化、卵膜の脆弱化が促進。

IL-1、TNF- α はProstaglandin誘導酵素であるCOX-2を増加させ、局所でProstaglandinの産生が促進され、子宮収縮が発生する。

陣痛発来、子宮頸管熟化、破水、炎症反応の拡大とあらゆる因子が早産促進の方向に働き最終的に切迫早産は抑制不可能な状態となり早産に至る。

4) 早産予知の現状

早産予知マーカーの中では頸管粘液中フィブロネクチンと子宮頸管長測定の組み合わせが最も有効とされているが、この検査は特異度は高いものの感度は決して高くない。一方、CRPは最も汎用される炎症マーカーだがCAMが相当進行した状況でないと検出されない。早期にCAMを検出できる可能性の高い羊水中IL類の測定は羊水穿刺が必要なため侵襲が大きく日常的に頻繁に検査することは困難である。

2. 研究の目的

本研究の最終的目標は早産を早期発見・治療し、新生児死亡やその後の心身障害の減少に資することである。このため、切迫早産例と正常例のPTX3を経時的に測定することにより、PTX3の早産予知マーカーとしての可能性を検討することが目的である。

3. 研究の方法

1) 正常産群におけるPTX3、フィブロネクチン、CRPなどの経時的変化

切迫早産兆候がなく分娩も正常産となった121症例についてPTX3、フィブロネクチン(PTD)、CRP、子宮頸管長について経時的に測定し、細菌性膣症(BV)スコアも経時的に記録した。

2) 切迫早産群におけるPTX3、フィブロネクチン、CRPなどの経時的変化

頸管短縮や子宮収縮など切迫早産兆候を示したものを切迫早産群としてPTX3、フィブロネクチン(PTD)、CRP、子宮頸管長を経時的に測定し、細菌性膣症(BV)スコアも経時的に記録した。

3)各々の項目について正期産群と切迫早産群の比較検討

4. 研究成果

1) 対象者背景

正期産群では平均 38.5 週での分娩となっていたが、切迫早産群では 33 週であった。切迫早産群では 5 週間分娩週数が早く、また児の出生体重も 800g 小さかった。いずれも統計的有意差があった。

	正期産群 (N=121)	早産群 (N=20)	P 値
年齢 (歳)	33.5 ± 5.3	33.9 ± 4.5	0.727
初産	62 (51.2%)	8 (40.0%)	0.470
分娩週数	38.5 ± 1.2	33.0 ± 4.9	< 0.001
非妊時 体重 (kg)	54.5 ± 9.4	58.1 ± 12.5	0.128
出生体重 (g)	2894.8 ± 425.5	2088.4 ± 747.6	< 0.001
円錐切除 既往	4 (3.3%)	1 (5.0%)	0.540
早産既往	9 (7.4%)	4 (20.0%)	0.090
切迫早産 既往	9 (7.4%)	4 (20.0%)	0.090

2) 正期産群における PTX 3、フィブロネクチン、CRP などの経時的変化

切迫早産兆候がなく分娩も正期産となった 121 症例について PTX3、フィブロネクチン (PTD)、CRP、子宮頸管長について経時的に測定し、細菌性膣症 (BV) スコアも経時的に記録した。

その結果、PTX 3 は妊娠初期 3.4 ± 2.2、中期 3.1 ± 1.5、後期 4.5 ± 2.6 であり後期で上昇があったが、有意な上昇は認められなかった。また頸管長は経時的な短縮が認められたが、PTD については中期、後期のみの測定であったが有意な上昇はなかった。

	正期産群 (N=)
PTX 初期平均値	3.4 ± 2.2
PTX 中期平均値	3.1 ± 1.5
PTX 後期平均値	4.5 ± 2.6

PTX 全期平均値	4.0 ± 2.1
CRP 初期平均値	0.06 ± 0.05
CRP 中期平均値	0.75 ± 1.73
CRP 後期平均値	0.29 ± 0.65
CRP 全期平均値	0.39 ± 1.00
頸管長初期平均値	38.0 ± 9.5
頸管長中期平均値	33.6 ± 8.9
頸管長後期平均値	28.6 ± 10.4
頸管長全期平均値	30.6 ± 10.0
PTD 中期平均値	10.6 ± 12.1
PTD 後期平均値	10.7 ± 18.2
PTD 全期間平均値	7.6 ± 11.8
BV 初期平均値	1.1 ± 2.2
BV 中期平均値	1.1 ± 2.3
BV 後期平均値	0.9 ± 1.8
BV 全期間平均値	0.8 ± 1.5

3) 切迫早産群における PTX 3、フィブロネクチン、CRP などの経時的変化

頸管短縮や子宮収縮など切迫早産兆候を示したものを切迫早産群として PTX3、フィブロネクチン (PTD)、CRP、子宮頸管長を経時的に測定し、細菌性膣症 (BV) スコアも経時的に記録した。

その結果、PTX 3 は妊娠初期 2.7 ± 1.0、中期 2.8 ± 1.6、後期 4.6 ± 3.8 であり後期で有意に上昇していた。また頸管長は経時的な短縮が認められたが、PTD についても中後期に有意に上昇していたが、早産マーカーとしての Cut off 値には達していなかった。

	早産群 (N=)
PTX 初期平均値	2.7 ± 1.0
PTX 中期平均値	2.8 ± 1.6
PTX 後期平均値	4.6 ± 3.8
PTX 全期平均値	4.2 ± 3.4
CRP 初期平均値	0.75 ± 1.73
CRP 中期平均値	0.27 ± 0.22

CRP 後期平均値	0.30 ± 0.29
CRP 全期平均値	0.30 ± 0.27
頸管長初期平均値	35.4 ± 9.6
頸管長中期平均値	29.2 ± 9.0
頸管長後期平均値	23.0 ± 9.4
頸管長全期平均値	27.4 ± 8.4
PTD 中期平均値	6.3 ± 12.9
PTD 後期平均値	29.7 ± 45.4
PTD 全期間平均値	23.4 ± 29.8
BV 初期平均値	1.0 ± 2.3
BV 中期平均値	0.3 ± 0.4
BV 後期平均値	0.6 ± 1.0
BV 全期間平均値	0.6 ± 1.0

4) 正常産群と早産群の比較

	P 値
PTX 初期平均値	0.435
PTX 中期平均値	0.600
PTX 後期平均値	0.827
PTX 全期平均値	0.774
CRP 初期平均値	0.083
CRP 中期平均値	0.447
CRP 後期平均値	0.952
CRP 全期平均値	0.731
頸管長初期平均値	0.316
頸管長中期平均値	0.066
頸管長後期平均値	0.043
頸管長全期平均値	0.183
PTD 中期平均値	0.448
PTD 後期平均値	0.068
PTD 全期間平均値	0.018
BV 初期平均値	0.868
BV 中期平均値	0.426
BV 後期平均値	0.592
BV 全期間平均値	0.539

正常産群と切迫早産群で各時期における PTX3 の数値に有意差は見出せなかった。正常産群と切迫早産群で有意差が認められたのは妊娠後期における頸管長とフィブロネクチン (PTD) のみであった。

5) 考察

正常産群と切迫早産群で各時期における PTX3 の数値に有意差は見出せなかったが、妊娠初期、中期と後期の間では有意差を持って上昇していた。したがって今後は実際に早産になった例の直近の値を調べることにより、早産マーカーとしての有用性について検討する予定である。

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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 田中幹二 早産マーカー(生化学検査、その他) 日本早産学会 2017 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織 (1) 研究代表者

湯澤映 (YUZAWA, Ei)

弘前大学・医学研究科・研究員
研究者番号：40725339

(2)研究分担者

田中幹二 (TANAKA, Kanji)
弘前大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：20311540

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()