

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10662

研究課題名(和文) 切迫早産例に対する最適な抗菌薬の投与が新生児予後を改善させるか否かに関する研究

研究課題名(英文) Could an appropriate antibiotic therapy improve neonatal outcome in preterm labor cases?

研究代表者

米田 哲 (Yoneda, Satoshi)

富山大学・附属病院・講師

研究者番号：30345590

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)：切迫早産に対する抗菌薬の投与は、母体感染症には有効であるが新生児の予後はかえって不良とするまとめられているが、羊水中病原微生物を正確に評価したうえでの投与ではない。

当院では病原微生物を迅速かつ正確に評価できるPCR法を開発したが、この評価により、羊水中病原微生物陽性例では、最適と思われる抗菌薬を一週間投与し、一方で陰性であった場合には抗菌薬を投与しない場合を適切な抗菌薬治療が行われたと定義し、後方視的に検討してみると、適切な抗菌薬治療群で約4週間の妊娠期間の延長効果があることが判明した。

羊水中病原微生物を正確に評価した抗菌薬治療は、切迫早産に対する新しい治療戦略となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Antibiotic therapy for preterm labor cases are effective for maternal infection, but it is rather worse for neonatal prognosis. However, intra-amniotic microbes are not evaluated.

A rapid and sensitive PCR system developed in our hospital could evaluate intra-amniotic microbes accurately. By using this PCR system, in positive-cases with intra-amniotic microbes, an appropriate antibiotic therapy could prolong the gestational days, whereas in negative-cases, an antibiotic had shortened the gestational period.

The intra-amniotic microbes should be detected accurately and an appropriate antibiotic therapy might be able to be a new strategy in management of preterm labor.

研究分野：切迫早産

キーワード：切迫早産 抗菌薬 羊水中微生物 ウレアプラズマ 子宮内炎症 スラッジ

1. 研究開始当初の背景

切迫早産の主たる原因に子宮内感染が考えられるため、この疾患に対する抗菌薬の有効性が見出せる可能性はあるが、現時点でのまとめによれば (Cochrane.2013.CD000246) 抗菌薬は母体感染症には有効であるが、新生児の予後を改善することはなく、むしろ有害であると述べられている。しかしながら、子宮内の病原微生物を正確に同定した上での結果ではなく、また、早期投与、抗菌薬の種類などの細かな検討はなされていない。

2. 研究の目的

未破水切迫早産の子宮内病原微生物を正確に評価した上で、抗菌薬の有効性を検証すること。

3. 研究の方法

妊娠 32 週未満での未破水切迫早産に対して、当科で開発した迅速・高感度 PCR 法 (Ueno T, PLoS One. 2015) を用いて、子宮内 (羊水中) 病原微生物を評価。抗菌薬の適切な使用を、子宮内病原微生物が、細菌のみ陽性であれば、セフェム系抗菌薬 2-3g/日を一週間、ウレアプラズマ/マイコプラズマが陽性であれば、マクロライド系抗菌薬の使用を一週間、また、これら 2 種が重複している場合には、これら 2 剤の抗菌薬を同時に投与、一方で子宮内病原微生物が陰性の場合には、抗菌薬治療をしないことと定義し、後方視的に周産期予後を解析した。

4. 研究成果

妊娠 32 週未満の切迫早産 104 例中、羊水中病原微生物の割合は、33.6% であり、特にウレアプラズマ/マイコプラズマの感染が、21.1% であった。適切な抗菌薬治療が行われた 67 例の妊娠延長日数は、56(4-111) 日であり、不適切群の 25(3-97) 日に比し有意に延長していた ($p < 0.0001$)。また、羊水中病原微生物陽性例において、適切な抗菌薬治療が行われた 20 例の妊娠延長日数は、45(4-111) 日であり、不適切群 (15 例) の 12(3-84) 日に比し有意に延長していた ($p < 0.0001$)。一方、病原微生物陰性例においては、抗菌薬使用群 (22 例) の妊娠延長日数は、33(5-97) 日であり、使用のなかった群の 57(15-115) 日に比し有意に短縮していた ($p = 0.0005$)。これらの治療による新生児の短期予後に有意な差は認められなかったが、適切な抗菌薬治療群では、不適切な抗菌薬治療群に比し、妊娠期間が約 4 週間延長し ($p = 0.0004$)、NICU 入院率は有意に減少した (52.2% vs. 78.4%, $p = 0.0087$)。これらの結果から、切迫早産と診断した場合には、羊水中病原微生物を正確に評価し、陽性であった場合には、最適と思われる抗菌薬をただちに投与すること、一方で陰性であった場合には抗菌薬を投与しないという治療戦略が、新しい治療法となりえる可能性が示唆された。

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 18 件)

- 1) Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, Sameshima A, Ito M, Shima T, Nakashima A, Yoshino O, Kigawa M, Takamori R, Shinagawa Y and Saito S. A yolk sac larger than 5 mm suggests an abnormal fetal karyotype, whereas an absent embryo indicates a normal fetal karyotype. J Ultrasound Med. 37:1233-41;2018.
- 2) 米田 哲, 米田徳子, 齋藤 滋. 切迫早産管理における羊水検査の意義. 産婦人科の実際 Vol.66: 823-8; 2017.
- 3) Ono Y, Shiozaki A, Yoneda N, Yoneda S, Yoshino O, Saito S. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Obstet Gynaecol Res. 43:1212-1216.2017.
- 4) 米田 哲. 教えて! ドクター 妊娠なんでも相談室 「おなかの張る」って、どういう状態? Anetis 春 毎日新聞 p7. 2016
- 5) 米田 哲, 米田徳子, 齋藤 滋. 絨毛膜羊膜炎. 周産期医学. 2016.46.224-5
- 6) 米田 哲, 福田香織, 齋藤 滋. 子宮内感染症 (臨床的絨毛膜羊膜炎). ペリネイタルケア. 新春増刊. 37-45.2016
- 7) 安田一平, 米田徳子, 塩崎有宏, 小野洋輔, 小林 睦, 稲坂 淳, 米田 哲, 齋藤 滋. 妊娠中期の食欲不振から診断に至ったリンパ球性下垂体炎の 2 症例. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2016.52.1115-1120.
- 8) Shiozaki A, Tanaka T, Ito M, Sameshima A, Inada K, Yoneda N, Yoneda S, Satoh S and Saito S. Prenatal risk assessment of gestational hypertension and preeclampsia using clinical information. Hypertens Res Pregnancy. 4:74-87.2016.
- 9) Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, Ito M, Shima T, Fukuda K, Ueno T, Niimi H, Kitajima I, Kigawa M, Saito S. Antibiotic therapy increases the risk of preterm birth in preterm labor without intra-amniotic microbes, but may prolong the gestation period in preterm labor with microbes, evaluated by rapid and high sensitive PCR system. Am J Reprod Immunol. 75:440-450: 2016.
- 10) Yoneda N, Yoneda S, Niimi H, Ueno T, Hayashi S, Ito M, Shiozaki A, Urushiyama D, Hata K, Suda W, Hattori M, Kigawa M, Kitajima I, Saito S.

Polymicrobial amniotic fluid infection with Mycoplasma/Ureaplasma and other bacteria induces severe intra-amniotic inflammation associated with poor perinatal prognosis in preterm labor. Am J Reprod Immunol. 75; 112-125: 2016.

- 11) **米田 哲**、福田香織、齋藤 滋. 子宮内感染症（臨床的絨毛膜羊膜炎）. ペリネイタルケア. 34 巻 20-25.2015.
- 12) **米田 哲**. 早産予防のための黄体ホルモン療法. 日本産婦人科医会報. 67 巻 10-11,2015.
- 13) **米田 哲**、稲坂 淳、齋藤 滋. 切迫早期流産・絨毛膜下血腫・早期流産 臨床婦人科産科 69 巻 増刊号 56-63, 2015.
- 14) **米田 哲**、稲坂 淳、齋藤 滋. 切迫早産時の羊水検査 産科と婦人科 82 巻 増刊号 19-22, 2015.
- 15) Ueno T, Niimi H, Yoneda N, **Yoneda S**, Mori M, Tabata H, Minami H, **Saito S**, Kitajima I. Eukaryote-Made Thermostable DNA Polymerase Enables Rapid PCR-Based Detection of Mycoplasma, Ureaplasma and Other Bacteria in the Amniotic Fluid of Preterm Labor Cases. PLoS One. 10(6):e0129032. doi: 10.1371, 2015.
- 16) Yamamoto Y, Ibara S, Tokuhisa T, Hirakawa E, **Yoneda S**, Kobayashi K, Kato E, Maruyama Y, Maede Y, Kuwabara T. Calcium concentration in hypoxic-ischemic encephalopathy during hypothermia. Pediatr Int. 57;64-7:2015.
- 17) Shiozaki A, **Yoneda S**, Iizuka T, Kusabiraki T, Ito M, Ito M, Yoneda N, Yoshimoto H, **Saito S**. Prenatal diagnosis of enterolithiasis at 18 weeks: multiple foci of intraluminal calcified meconium within echogenic bowel. J Med Ultrasonics. 42;113-116:2015.
- 18) **Yoneda S**, Shiozaki A, Ito M, Yoneda N, Inada K, Yonezawa R, Kigawa M, **Saito S**. Accurate prediction of the stage of histological chorioamnionitis before delivery by amniotic fluid IL-8 level. Am J Reprod Immunol. 73;568-576:2015

〔学会発表〕(計 20 件)

- 1) **米田 哲**、米田徳子、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋. 未破水切迫早産に対する羊水検査の意義について - 分娩時期の予測、子宮内の炎症と感染、腸内細菌との関連性 - 第 11 回 日本早産学会. ワークショップ 2017.10.14.(東京)
- 2) **米田 哲**、米田徳子、森田恵子、小野洋輔、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋. 軽度子宮内炎症を伴う未破水切迫早産例では、適切な抗菌薬治療のもと 17-OHPC

が妊娠期間延長に關与する 第 11 回 日本早産学会. 2017.10.14.(東京)

- 3) **米田 哲**、米田徳子、森田恵子、小野洋輔、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋. 軽度の子宮内炎症を伴う未破水切迫早産例では、17-OHPC が妊娠期間延長に關与する？ 第 65 回北日本産科婦人科学会. 2017.9.2.(仙台)
- 4) **米田 哲**、米田徳子、福田香織、伊東雅美、吉江正紀、塩崎有宏、齋藤 滋. 未破水切迫早産に対する長期 tocolysis が必要な症例、不必要な症例に關した検討. 第 53 回日本周産期・新生児医学会. 2017.7.17.(横浜)
- 5) **米田 哲**、齋藤 滋. Maintenance tocolysis が本当に効く症例とは、どんな未破水切迫早産症例？ 第 5 回賢英周産期フォーラム. 2017.6.10.(鹿児島)
- 6) **米田 哲**、齋藤 滋. 軽度の子宮内炎症が存在する未破水切迫早産に、プロゲステロンが有効？ 第 5 回賢英周産期フォーラム. 2017.6.10.(鹿児島)
- 7) **Satoshi Yoneda**, Arihiro Shiozaki, Noriko Yoneda, Mika Ito, Tomoko Shima and **Shigeru Saito**. Yolk sac more than 5 mm suggests abnormal fetal karyotype in the case of early miscarriage, while absent embryo suggests normal fetal karyotype (poster). 69th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. 2017.4.16. (Hiroshima).
- 8) **米田 哲**、米田徳子、福田香織、吉江正紀、塩崎有宏、齋藤 滋. 未破水切迫早産に対する黄体ホルモンの臨床的効果について - 妊娠 36 週まで妊娠延長した症例において -. 第 64 回北日本産科婦人科学会. 2016.9.17-18 (札幌)
- 9) **米田 哲**、米田徳子、生水貴人、伊東雅美、田中智子、福田香織、塩崎有宏、齋藤 滋. 子宮内病原微生物陰性例の未破水切迫早産に対する 17-OHPC 筋注治療効果に關する検討. 第 52 回日本周産期・新生児医学会 2016.7.16-18 (富山)
- 10) 吉江正紀、米田徳子、新居絵理、太知さやか、草開 妙、福田香織、**米田 哲**、塩崎有宏、齋藤 滋. 当院で管理した preterm PROM の臨床検討. 第 44 回北陸産科婦人科学会. 2016.5.22 (金沢): 優秀演題賞
- 11) **米田 哲**、齋藤 滋. こんなにおなか張ってます！入院？点滴(Tocolysis)？するのは？しないの？ 第 4 回 賢英周産期フォーラム 2016.5.21.(千葉)
- 12) **米田 哲**、齋藤 滋. 実は切迫早産に対する適切な抗菌薬治療は、有効である可能性があった！ 第 4 回 賢英周産期フォーラム 2016.5.21(千葉)
- 13) **Satoshi Yoneda**, Arihiro Shiozaki, Noriko Yoneda, Mika Ito, Tomoko Shima

and Shigeru Saito. Appropriate antibiotic therapy for preterm labor with or without intra-amniotic microbes evaluated by rapid and false positive-negative PCR system could prolong the gestational period (poster). 68th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. 2016.4.22. (Tokyo).

- 14) **米田 哲**、米田徳子、伊藤実香、島 友子、中島彰俊、吉野 修、塩崎有宏、齋藤 滋. 妊娠 12 週未満の自然流産: 超音波所見から胎児染色体異常を予測する方法に関する検討. 第 63 回北日本産科婦人科学会 2015.9.5. (福島)
- 15) **米田 哲**、米田徳子、稲坂 淳、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋. 前期破水を伴わない自然早産児の短期予後不良例と在胎週数、組織学的絨毛膜羊膜炎、羊水中 IL-8 値との関連. 第 51 回 日本周産期・新生児医学会 2015.7.10. (福岡)
- 16) **米田 哲**. 産婦人科医師として、娘・息子のパパとして、産婦人科医師の妻と共に、なぜ富山大学なのか? 第 1 回 新・私の履歴書. 富山大学准講会企画. 2015.6.12(富山大学)
- 17) **米田 哲**、伊藤実香、齋藤 滋. 産科学的には、在胎週数(未熟性)? それとも組織学的絨毛膜羊膜炎(FIRS のリスク)? どっちが大事? 第 3 回賢英フォーラム. 2015.5.16(山口)
- 18) **米田 哲**、米田徳子、副田 翔、小野洋輔、稲坂 淳、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋. Maintenance (Long-term) tocolysis の Pit Hole -羊水中病原微生物陰性の切迫早産例に対する抗菌薬の投与はかえって妊娠期間を短縮する- 第 67 回日本産科婦人科学会. 2015.4.12(横浜)
- 19) **米田 哲**、米田徳子、伊藤実香、稲坂 淳、塩崎有宏、齋藤 滋. 切迫早産症例に対する抗菌薬投与は、有効? 無効? それとも有害? 第 27 回富山県母性衛生学会. 2015.2.14. (富山)
- 20) **米田 哲**、米田徳子、稲坂 淳、伊藤実香、副田 翔、小林 睦、安田一平、塩崎有宏、齋藤 滋. 未熟性 vs. 組織学的絨毛膜羊膜炎、どちらを優先するべきなのか? 第 18 回富山県母子医療研究会. 2015.2.13. (富山県中)

〔図書〕(計 4 件)

- 1) **米田 哲**、齋藤 滋. 切迫流産・切迫早産. 1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版. 日本医事新報社.p1502-3. 2017
- 2) **米田 哲**、齋藤 滋. 早産(前期破水、無症候性頸管長短縮例の管理を含む). 症例から学ぶ周産期診療ワークブック第 2 版. p34-40.2016.
- 3) **米田 哲**、米田徳子、齋藤 滋. 妊娠中期に胎胞形成や頸管長短縮を認めたら、

どのような管理を行うべきでしょうか? 産科診療 Q&A 中外医学社. p78-82.2015.

- 4) **米田 哲**、齋藤 滋. 臨床的絨毛膜羊膜炎. 第 3 版 MFICU マニュアル. メディカ出版. p556-563. 2015.

〔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:

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米田 哲(Satoshi, Yoneda)
富山大学・附属病院・講師

研究者番号: 30345590

(2) 研究分担者

齋藤 滋(Shigeru, Saito)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号: 30175351