

平成 21 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18591797
 研究課題名（和文） 炎症から見た早産、妊娠高血圧症候群の新たな治療戦略
 研究課題名（英文） New strategy to manage preterm delivery and pregnancy-induced hypertension in view of inflammation
 研究代表者
 塩崎 有宏（SHIOZAKI ARIHIRO）
 富山大学・大学病院・講師
 研究者番号：00235491

研究成果の概要：

妊娠高血圧腎症(PE) 70 例において免疫の指標となる Th1/Th2 比をフローサイトメトリーで求めた。正常妊娠 59 例でも同様に Th1/Th2 比を求め、正常妊娠の 75%以上を Th1 優位、25～75%を Th1/Th2 比正常、25%以下を Th2 優位と規定した。その結果 3 群間で臨床症状を比較したところ、重症型の蛋白尿は Th2 優位型 PE で 75%と Th1 優位型 PE の 32.6%に比し有意に高率であり、重度の蛋白尿を呈する症例では Th2 優位型 PE が多いことを初めて明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,000,000	0	1,000,000
2007 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	600,000	3,600,000

研究分野：周産期医学全般

科研費の分科・細目：7308 産婦人科

キーワード：妊娠高血圧症候群、妊娠高血圧腎症、早産、炎症、免疫

1. 研究開始当初の背景

現在、周産期死亡の 70%以上が早産によるものであるが、さらに 32 週未満の早産児では約 20%に何らかのハンディキャップを残す。また、妊娠高血圧症候群の中でも早期発症型のもは、子宮内胎児発育遅延や胎児ジストレスをきたすことが多く、児の予後は極めて不良である。したがって、早産および妊娠高血圧症候群の予防は周産期死亡率、ハンディキャップ率を減少させることになり、ハンディキャップ児にかかる莫大な医療費の削減にもつながる。しかし、残念ながら早産や妊娠高血圧症候群の有効な予防法、予知法、な

らびに治療法は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では炎症という立場から、早産および妊娠高血圧症候群の病因、病態を明らかにするとともに、妊娠時の母体の炎症が胎児に与える影響につき明らかにする。さらに、最適な早産ならびに妊娠高血圧症候群の予防法、予知法、ならびに治療法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 患者同意のもと採血しえた正常血圧妊

婦（正常群）44例（24～42週）、妊娠高血圧腎症（PE）群70例を対象とした。末梢血から単核球を分離し、flow cytometryにて単核球中のTh1細胞率、Th2細胞率ならびにTh1/Th2比を測定した。さらに正常群のTh1/Th2比の上位1/4（7.1）ならびに下位1/4（4.7）をカットオフ値とし、Th1/Th2比7.1以上のPE例をTh1/Th2高値（Th1型）PE群、4.7以上7.1未満のPE例をTh1/Th2比正常型PE群、4.7未満のPE例をTh1/Th2低値（Th2型）PE群に分け、臨床症状ならびに検査結果を後方視的に検討した。

(2) 患者同意のもと頸管粘液中IL-8ならびに頸管・腔分泌物を採取しえた血圧正常妊婦865例、PE発症群24例を対象とした。分娩前の頸管中IL-8値をELISA法にて測定し、360ng/mLをカットオフ値とし、さらに腔・頸管分泌物の細菌培養検査を行い、後方視的に比較検討した。

4. 研究成果

(1) PE群ではTh1型PEが46例と大半を占め、従来の報告と一致したが、Th1/Th2比正常型PE群が16例、Th2型PE群も8例に認められた。3群間で臨床症状を比較したところ、初産率、Body-Mass Index、血圧、発症週数には差を認めなかったが、重症型の蛋白尿はTh2型PEで75%とTh1型PEの32.6%に比し有意に高率であり、重症の蛋白尿を呈する症例ではTh2優位のPEが多いことが判明した。またTh1/Th2比正常群では、肝機能異常、血小板減少を呈する症例は皆無であり、臨床症状がTh1/Th2比により差を認めることを初めて証明した。（現在投稿準備中）

(2) PE症例46症例のうち、頸管粘液中IL-8値を測定できたPE症例は24症例であった。分娩前の頸管中IL-8値360ng/mLをカットオフ値とすると14/24（58.3%）が陽性であり、正常妊娠例の値（113/865、13.2%）に比して有意に高い値を示した。PE妊婦では正常血圧妊婦例に比しオッズ比9.3頸管中IL-8値が陽性（ $\geq 360\text{ng/mL}$ ）になりやすいことが判明した。また、PE症例46症例のうち、腔・頸管分泌物の細菌培養を施行できたPE症例は26症例であった。PE26症例のうち常在菌である*Lactobacillus*のみが検出されたのはわずかに3症例であり、*Lactobacillus*と好気性菌同時検出例は9症例、*Lactobacillus*と嫌気性菌同時検出例は12症例、*Lactobacillus*が存在しなかったのは2症例であり、PE26症例のうち21例（80.7%）に*Lactobacillus*以外の菌が存在するか、あるいは、*Lactobacillus*が存在しないことが判明した。これらの結果より、PEと頸管内の炎症が関与することを認められた。

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11件）

- ① Nakashima A, Shiozaki A, Myojo S, Ito M, Tatematsu M, Sakai M, Takamori Y, Ogawa K, Nagata K, Saito S: Granulysin produced by uterine natural killer cells induces apoptosis of extravillous trophoblasts in spontaneous abortion. Am J Pathol. 査読有 173(3): 2008 Sep; pp653-64
- ② Saito S, Nakashima A, Myojo-Higuma S, Shiozaki A: The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy. J Reprod Immunol 査読有、77: 2008 Jan; pp14-22
- ③ Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A: Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. J Reprod Immunol. 査読有、76(1-2): 2007 Dec; pp30-39.
- ④ Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz D, Suzuki D, Sakai M, Ito M, Shima T, Shiozaki A, Rolinski J, Saito S: Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia. Clin Exp Immunol. 149(1):139-45. 2007 Jul、査読有
- ⑤ Saito S, Shiozaki A, Sasaki Y, Nakashima A, Shima T, Ito M: Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in fetomaternal tolerance. Semin Immunopathol 29: 115-122; 2007 Jun、査読有
- ⑥ Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y: The role of the immune system in preeclampsia. Mol Aspects Med. 28(2):192-209;2007 Apr、査読有
- ⑦ Yoneda S, Sakai M, Sasaki Y, Shiozaki A, Hidaka T, Saito S: Interleukin-8 and glucose in amniotic fluid, fetal fibronectin in vaginal secretions and preterm labor index based on clinical variables are optimal predictive markers for preterm delivery in patients with intact membranes. J Obstet Gynecol Res 33: 38-44; 2007 Feb、査読有
- ⑧ 塩崎 有宏, 齋藤 滋: 切迫早産とその取り扱い方. 産婦人科治療増刊 周産期診療プラクティス、96 Suppl: 564-569;

- 2008、査読無
- ⑨ 塩崎 有宏、斎藤 滋：免疫と妊娠高血圧症候群、産婦人科の実際 57 (1)：23-30；2008、査読無
- ⑩ 塩崎 有宏、斎藤 滋：前回早産 妊娠・分娩既往歴に基づくリスク予測と診療のコツ ペリネイタルケア、26：662-667；2007 (7月号)、査読無
- ⑪ 伊奈 志帆美、酒井 正利、塩崎 有宏、斎藤 滋：子宮内感染 一超低出生体重児の予後に影響する出生前の要因 周産期医学 37：439-442；2007、査読無
- 〔学会発表〕 (計 18 件)
- ① Ito M, Nakashima A, Ina S, Okabe M, Yoneda S, Shiozaki A, Nikaido T, Saito S: IL-17 in the pathogenesis of preterm labor. American society for reproductive immunology, 2008. 6. 10-14, Chicago, USA.
- ② Saito S: Symposium 2, "Preeclampsia" The role of immune system in pre-eclampsia. 15th Congress of the federation of Asia and Oceania perinatal societies, 2008. 5. 22-24, Nagoya (Invited speaker).
- ③ Saito S: Luncheon seminar. Prevention of preterm birth and treatment for women in preterm labor. 15th Congress of the federation of Asia and Oceania perinatal societies, 2008. 5. 22-24, Nagoya (Invited speaker).
- ④ Saito S: Local regulation of uterine lymphocytes in human. 14th congress on gestational trophoblastic diseases, 2007.11.11-14, Fukuoka (Invited Lecture).
- ⑤ Saito S: Clinical management for prevention of preterm birth and fetal inflammatory response syndrome (FIRS). 3rd Congress of Asian society for pediatric research. 2007. 10. 6-8, Tokyo (Invited Lecture).
- ⑥ Nakashima A, Shiozaki A, Myojo S, Ito M, Tatematsu M, Saito S: Decidual natural killer cell derived granulysin induces apoptosis of extravillous trophoblast in miscarriage. 13th International Federation of placental associations meeting 2007, 2007. 8. 17-22, Kingston, Canada.
- ⑦ Saito S, Sakai M, Shiozaki A, Yoneda S: Cervical inflammation is an indicator for treatment to prevent preterm labor. 20th Asian and oceanic congress of obstetrics and gynecology. 2007. 9.21-25, Tokyo (Invited speaker).

- ⑧ Saito S: Regulatory T cells and regulatory NK cells in normal pregnancy and spontaneous abortion cases. 5th European congress of reproductive immunology. 2007. 8. 30-9.2, Berlin (Invited Lecture).
- ⑨ Saito S: The balance between immunostimulation and immunoregulation during pregnancy. 10th International congress of reproductive immunology. 2007.6.10-14., Opatija, Croatia (Invited Lecture).
- ⑩ Ito M, Sasaki Y, Suzuki D, Sakai M, Shima T, Shiozaki A, Saito S, Darmochwal-Kolarz D: Proportion of peripheral blood and decidual-CD4+CD25bright regulatory T cells and the expression of Toll like receptor on interstitial extravillous trophoblast in pre-eclampsia. 10th International congress of reproductive immunology, 2007. 6. 10-14, Opatija, Croatia.
- ⑪ 塩崎 有宏、稲田 貢三子、伊藤 実香、伊奈 志保美、明星 須晴、米田 哲、斎藤 滋：Th1/Th2 比正常型PEの臨床症状。第 29 回日本妊娠高血圧学会。2008 年 10 月、福島
- ⑫ 塩崎 有宏、伊藤 実香、米田 徳子、立松 美樹子、明星 須晴、米田 哲、斎藤 滋：Th1/Th2 バランスからみた妊娠高血圧腎症の臨床症状。第 44 回日本周産期・新生児医学会学術講演会。2008 年 7 月、横浜
- ⑬ 塩崎 有宏、米田 哲、斎藤 滋：周産期免疫：常態と病態 2 妊娠高血圧症候群。日本産婦人科・新生児血液学会シンポジウム。2008 年 6 月、福岡
- ⑭ 塩崎 有宏、米田 哲、斎藤 滋：周産期免疫：常態と病態 2 妊娠高血圧症候群。日本産婦人科・新生児血液学会シンポジウム。2008 年 6 月、福岡
- ⑮ 塩崎 有宏、橋本 佳子、米田 徳子、立松 美樹子、伊奈 志帆美、稲坂 淳、若杉 聡美、米田 哲、斎藤 滋：長期間蛋白尿が持続したTh2 型妊娠高血圧腎症の 1 例 第 28 回日本妊娠高血圧学会総会・学術集会、2007 年 10 月、愛媛
- ⑯ 塩崎 有宏、酒井 正利、田畑 実香、立松 美樹子、佐々木 泰、岡田 俊則、斎藤 滋：Th1 型PEとTh2 型PEでは臨床経過が異なる 第 43 回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会、2007 年 7 月、東京 (会長賞受賞)
- ⑰ 塩崎 有宏、酒井 正利、伊藤 実香、立松 美樹子、佐々木 泰、岡田 俊則、斎藤 滋：Th1 型PEとTh2 型PEでは臨床経

過が異なる 第59回日本産科婦人科学会
総会・学術講演会、2007年4月、東京

- ⑱ 塩崎 有宏、佐々木 泰、鈴木 大輔、斎藤 滋：T細胞免疫からみた妊娠高血圧症候群。第27回日本妊娠高血圧学会シンポジウム「妊娠高血圧症候群と免疫」、2006. 10. 7、新潟

[図書] (計4件)

- ① 塩崎 有宏、斎藤 滋：東京医学社、45。
絨毛膜羊膜炎の検査。周産期医学増刊
周産期臨床検査のポイント 38：2008；
200-206
- ② 塩崎 有宏、酒井正利、斎藤 滋：中外
医学社、1。妊娠の生理。産婦人科学テ
キスト 2008年、pp380-420
- ③ 塩崎 有宏、酒井 正利、斎藤 滋、金
芳堂、症例2 早産、佐川典正、小西郁生、
杉野法広編、プライマリケア産婦人科、
ベットサイドで役立つ30症例、2007年、
p8-15
- ④ 塩崎 有宏、酒井 正利、斎藤 滋、メ
ジカルビュー社、前期破水の診断、佐藤
和雄監、早産 最新の知見と取り扱い、
2007年、p81-85

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩崎 有宏

富山大学・大学病院・講師

研究者番号：00235491

(2) 研究分担者

斎藤 滋

富山大学・大学院医学薬学研究部・教授

研究者番号：30175351