

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 11 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592091

研究課題名（和文） 早産例における分娩監視ならびに羊水所見からみた適切な分娩時期の決定

研究課題名（英文） The appropriate timing of preterm delivery by using fetal monitoring and amniotic fluid information

研究代表者

米田 哲 (YONEDA SATOSHI)

富山大学・大学病院・講師

研究者番号：30345590

研究成果の概要（和文）：切迫早産症例における羊水中の炎症性サイトカインであるIL-8高値(>32.5ng/ml)と胎児心拍数モニタリングで観察される胎児頻脈傾向(>157bpm)は、新生児予後不良（脳性麻痺、精神発達遅延、慢性肺疾患）を予測する独立した因子であった。これは、子宮内での胎児炎症反応症候群を反映した結果である可能性があり、これらが出生前に認められる場合には、娩出方向を積極的に考慮した管理を施すことにより、新生児予後の改善に繋がる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The high value of interleukin-8 in amniotic fluid (>32.5ng/ml) and tachycardia in cardiotocogram (>157bpm) were independent risk factors for neonatal adverse prognosis (CP, MR, CLD). These might be the result of fetal inflammatory response syndrome (FIRS). Therefore, the aggressive delivery might have to be considered in these cases and the neonatal outcome would be better.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：産科

キーワード：早産、絨毛膜羊膜炎、FIRS、新生児予後

1. 研究開始当初の背景

CP（脳性麻痺）、MR（精神発達遅滞）、CLD（慢性肺疾患）等の新生児予後不良を引き起こす要因として fetal inflammatory response syndrome (FIRS; 胎児炎症反応症候群)が知られている。FIRS は母体に認められた絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis; CAM)が胎児に及んだ際に引き起こされるが、残念ながら FIRS を出生前に診断する方法は全く

知られていない。唯一、切迫早産例に臍帯穿刺を行ない、臍帯血中のサイトカインを定量することが FIRS を診断する方法として報告されているが、危険性が大きく現実的でない。また、分娩監視装置は分娩時の胎児の低酸素血症を推定する方法として広く利用されているが、早産児の FIRS のように新生児予後不良を予知する CTG 所見は未だ見出されていない。

2. 研究の目的

羊水中のサイトカインなどの早産マーカーはCAMと相関することが知られており子宮内の炎症所見としてとらえ、一方で分娩監視装置を用いた胎児心拍数陣痛図から得られた所見を利用して、予後不良（CP, MR, CLD）因子を抽出するとともに、予後不良となる前に、胎児の早期娩出の指標となる新たな基準値を設けることにより、早産新生児の予後の改善点につながることを最終的な目標とした。

3. 研究の方法

炎症は炎症性サイトカイン（IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-17 など）により引き起こされ、抗炎症サイトカイン（IL-10、TGF- β ）や抗炎症物質（チオレドキシン、ステロイドホルモン等）により消炎に至る。これまで炎症性サイトカインのみが注目されていたが、本研究では羊水中の IL-10、TGF- β 、チオレドキシン等の抗炎症物質も測定し、炎症性サイトカイン（IL-6、IL-8、IL-17）との比を算出し、FIRS や予後不良早産新生児との相関を検討する。さらにCTG所見（頻脈、loss of variability、late deceleration、variable deceleration）と早産児予後不良との相関を検討するのみならず、CTG所見と羊水中とのサイトカインやFIRSとの関連性についても検討する。従来困難であったFIRSの発症を出生前に予測し、最適な分娩のタイミングを示すことが可能か検討する。

4. 研究成果

これまでの切迫早産症例で採取した400例の羊水中の炎症性サイトカイン（IL-8、IL-6、IL-17）、抗ストレスマーカー（チオレドキシン）をELISA法で測定し、その分娩時期との関連につき検討したところ、特にチオレドキシンは強い抗酸化作用を有し、成人肺異形成（BPD）の治療薬としても注目されているが、新生児慢性肺疾患（CLD）とも強い関連があった。その他、炎症性サイトカインと抗炎症物質との比を算出し、従来行なってきた羊水中のIL-8単独を上回る絨毛膜羊膜炎やFIRSを診断する指標となりえる可能性が窺えた。

また、新生児予後不良因子としては、羊水中IL-8高値（ $>32.5\text{ng/ml}$ ）、およびCTGモニター所見のうち胎児頻脈の傾向（ $>157\text{bpm}$ ）が有意な差を認めため、羊水中の炎症、および、胎児の頻脈傾向は、子宮内でのFIRSを示唆する可能性が窺えた。これらの2つの所見が認められた場合、娩出時期を積極的に考慮することにより新生児予後の改善に期待できるかもしれない。

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9件）

- ① Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, Shima T, Ito M, Yamanaka M, Hidaka T, Sumi S, Saito S. Prediction of exact delivery time in patients with preterm labor and intact membranes at admission by amniotic fluid interleukin-8 level and preterm labor index. J Obstet Gynaecol Res. (査読あり) 2011;37:861-866
- ② 米田 哲、米田徳子、斎藤 滋 絨毛膜羊膜炎 周産期医学(査読なし) 第41巻増刊号 224-225, 2011
- ③ 米田 哲、中島彰俊、斎藤 滋 肝炎ウイルス(B型、C型) 臨床婦人科産科(査読なし) 65巻 1024-1028, 2011
- ④ 米田 哲、伊藤実香、斎藤 滋 母体感染症による影響—GBS感染症、絨毛膜羊膜炎 周産期医学(査読なし) vol141. 1471-1474, 2011
- ⑤ 米田 哲、斎藤 滋 流産 消化器外科 第33巻 763-765, 2010
- ⑥ 米田 哲、塩崎有宏、斎藤 滋 早産マーカー 産科と婦人科(査読なし) 第77巻 192-197, 2010
- ⑦ 米田 哲、米田徳子、斎藤 滋 頸管無力症既往妊婦の管理指針について 産婦人科の実際(査読なし) vol 59. 1793-1796, 2010
- ⑧ 米田 哲、塩崎有宏、斎藤 滋 肝機能異常が疑われたら レジデント(査読なし) 3: 35-39; 2010
- ⑨ 米田 哲、青木藍子、鮫島 梓、米田徳子、島 友子、伊藤実香、立松美樹子、塩崎有宏、斎藤 滋 妊娠28週未満の胎胞形成症例の特徴と治療的頸管縫縮術の成績 日本周産期・新生児医学会雑誌(査読あり) 45: 1051-54, 2009

〔学会発表〕（計15件）

- ① 米田 哲 切迫早産例における妊娠36週までの長期 tocolysis (maintenance tocolysis) が有効と考えられる症例に関する検討 北陸周産期研究会 2011. 10. 20 (金沢)
- ② 米田 哲 切迫早産例で出生前に組織学的絨毛膜羊膜炎を予測する方法に関する検討 第63回 日本産科婦人科学会総会 2011. 8. 30 (大阪)
- ③ 米田 哲 切迫早産例における妊娠36週までの長期 tocolysis (maintenance tocolysis) が有効と考えられる症例に関する検討 第47回 日本周産期新生児学会 2011. 7. 11 (札幌)
- ④ 米田 哲 切迫早産例における

Long-term tocolysis が有効と考えられる症例に関する検討 第4回日本早産予防研究会 2011.3.5 (東京大学)

- ⑤ 米田 哲 切迫早産例で出生前に組織学的絨毛膜羊膜炎を予測する方法に関する検討 第58回 北日本連合地方部会 2010.9.18 (金沢)
- ⑥ 米田 哲 無症状の頸管長短縮例において妊娠23週未満の発症、5mm以下の頸管長短縮、高度の頸管炎が早産リスクになる 第46回 日本新生児・周産期医学会 2010.7.12 (神戸)
- ⑦ 米田 哲 妊娠28週未満の頸管長短縮症例における早産リスク因子に関する検討 第62回 日本産婦人科学会総会 2010.4.24 (京都)
- ⑧ 米田 哲 頸管無力症例では子宮内の炎症(絨毛膜羊膜炎)が高度に存在する 第22回 富山県母性衛生学会 2010.2.21 (富山)
- ⑨ 米田 哲 切迫早産例における羊水マイコプラズマ・ウレアプラズマ、一般細菌、真菌感染迅速測定系の確立 第13回 富山県母子医療研究会 2010.2.12(富山)
- ⑩ 米田 哲 切迫早産例の分娩時期を予測することによる NICU 病床の有効活用 第28回 日本周産期・新生児医学会周産期シンポジウム 2010.1.25 (京都)
- ⑪ 米田 哲 「今なぜワークライフバランスなのか」シンポジウム「女性医師との結婚を考える男性医師へ。女性医師の夫の心得」～男性医師初の育児休暇取得経験を踏まえ～ 富山県医師会 2009.12.7 (富山)
- ⑫ 米田 哲 妊娠28週未満の頸管長短縮症例に関する臨床的検討 第57回 日本産科婦人科学会北日本連合地方部会(学会賞)2009.8.29 (札幌)
- ⑬ 米田 哲 頸管長短縮例に対する治療的頸管縫縮術は有効なのか? 富山地方部会 2009.7.23 (富山)
- ⑭ 米田 哲 妊娠28週未満の胎胞形成症例の特徴と治療的頸管縫縮術の成績 第45回 日本周産期・新生児医学会学術集会ワークショップ 2009.7.17. (名古屋)
- ⑮ 米田 哲 未破水切迫早産症例の分娩時期は羊水中 Interleukin(IL)-8 値と臨床症状を指標とした Preterm Labor Index(PLI)で予測できる 第61回 日本産科婦人科学会学術集会 2009.4.4(京都)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米田 哲 (YONEDA SATOSHI)
富山大学・大学病院・講師
研究者番号：30345590

(2) 研究分担者

斎藤 滋 (SAITO SHIGERU)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授
研究者番号：30175351

(3) 連携研究者

()

研究者番号：