

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09535

研究課題名(和文) 妊娠中期の頸管長短縮メカニズムの解明と超早産児低減への臨床応用

研究課題名(英文) Research for mechanism of short cervix in second trimester

研究代表者

米田 哲 (Yoneda, Satoshi)

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：30345590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：無症状妊婦の子宮頸管長短縮例における高度子宮頸管炎(子宮頸管粘液中IL-8値>803.5 ng/mL)は、自然早産を引き起こす独立した有意なリスク因子であること、ウレアプラズマ/マイコプラズマと細菌の重複感染は、切迫早産のみならず子宮頸管無力症の症例においても、病態に寄与していることが判明した。

正常妊婦の頸管粘液中ウレアプラズマ/マイコプラズマ陽性率は約19%であった。Covid-19の影響で頸管粘液採取を中止していた時期があり、膈内の乳酸菌の存在および子宮頸管粘液中IL-8値との相関については検討できていないが、今後、検討予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高度の炎症を惹起するウレアプラズマ/マイコプラズマと細菌の重複感染は、超早産に強く関連している可能性がある。これらの菌は、膈内細菌が主体であると考えられるため、どの時期に、どのような方法で、高度炎症を抑制できるのか明らかにされれば、超早産を予防できる戦略が考案できる。実際に超早産予防策が確立した場合、その社会的意義は極めて大きいものと思われる。

研究成果の概要(英文)：Severe cervicitis (IL-8 levels in cervical mucus >803.5 ng/mL) in asymptomatic pregnant women with short cervix (<25 mm) is an independent risk factor for spontaneous preterm birth. In cervical insufficiency cases, superinfection such as Ureaplasma/Mycoplasma and bacteria is correlated with pathophysiology and progressing of cervical insufficiency. The positivity rate for Ureaplasma/Mycoplasma in cervical mucus of normal pregnant women was approximately 19%. Due to the influence of Covid-19, cervical mucus collection was suspended for a period of time, and we have not been able to examine the presence of lactobacilli in the vagina and the correlation with IL-8 levels in cervical mucus, but we plan to do so in the future.

研究分野：自然早産

キーワード：ウレアプラズマ/マイコプラズマ 子宮頸管長短縮 子宮頸管無力症 重複感染 子宮内炎症 子宮内感染 子宮頸管炎 超早産

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまでに、切迫早産に対する新しい治療戦略として、羊水中の炎症および感染を正確に評価し¹⁻³⁾、抗菌薬の適切な使用や黄体ホルモンの適応症例など子宮内環境に合わせた病態別治療戦略を提唱し^{4,5)}、約4週間の妊娠期間延長効果があることを報告している。しかしながら、長期予後に問題を残しやすい超早産は、入院時点ですでに高度の子宮内炎症・感染例が多く、これらの治療戦略に抵抗性を示す傾向が強いことも判ってきた。一方、超早産例では、子宮内環境が必ずしも破綻していない場合であっても、極端に子宮頸管が熟化することで引き起こされる子宮頸管無力症が存在し、切迫早産とは別の病態と考えられている。

子宮内感染の特徴としては、ウレアプラズマ/マイコプラズマと細菌の重複感染が、高度の子宮内炎症を惹起するという特徴があり³⁾、特に超早産例でこれらの重複感染の頻度が高いことが判明した³⁾。また、自然早産の主なメカニズムとして、膣炎、子宮頸管炎、絨毛膜羊膜炎と上行性の感染・炎症の波及が指摘されており、膣内のウレアプラズマ/マイコプラズマが関与している可能性があるものの、どのような条件下で上行性感染・炎症が進行するのか、あるいは子宮頸管が極度に熟化するのか、については現時点でもわかっていない。膣内には善玉菌である乳酸菌が存在し、通常、膣の自浄作用に関与し上行性感染を予防するという観点から、乳酸菌自体が影響している可能性もある。すなわち、膣内ウレアプラズマ/マイコプラズマや細菌の存在が必ずしも自然早産の原因となることはない。

また、自然早産の兆候のひとつとして、子宮頸管長の短縮が指摘されているものの、その病態自体もわかっていない。ウレアプラズマ/マイコプラズマが超早産の原因菌となる可能性を考慮すると、膣内、頸管内のウレアプラズマ/マイコプラズマや乳酸菌が、頸管炎、頸管長短縮メカニズムに関与している可能性がある。

2. 研究の目的

子宮頸管粘液中のウレアプラズマ/マイコプラズマおよび膣分泌物中の乳酸菌と子宮頸管炎との関連性を検討し、高度子宮頸管炎を惹起する条件を導き出すことを目的とした。

3. 研究の方法

方法

無症状妊婦における妊娠28週未満子宮頸管短縮症例(73例)の妊娠34週未満自然早産リスク因子について後方視的検討を行った。

方法

続いて、子宮頸管無力症の病態進行に子宮内炎症・感染が関与しているか否かについて検討することを目的として、明らかな規則的子宮収縮を認めない妊婦で胎胞が視認できる症例(95例)を頸管無力症と定義し、胎胞が小さく頸管内にとどまっているタイプと胎胞が大きく膣内に張り出したタイプに分けて、子宮内炎症、組織学的絨毛膜羊膜炎、子宮内感染につき統計学的に検討した。

方法

正常妊婦の子宮頸管粘液中のウレアプラズマ/マイコプラズマの正確な頻度について、当院で開発した高感度PCR法を用いて検出した。また、子宮頸管炎を頸管粘液中IL-8値で評価し、膣内乳酸菌(Nugent scoreにて評価)の存在と子宮頸管粘液中ウレアプラズマ/マイコプラズマの存在が、子宮頸管炎、頸管長短縮に関連があるかどうかを検討した。

4. 研究成果

*本研究は、Covid-19感染爆発による行動制限のため、1年半の子宮頸管粘液の検体採取不可期間があり、最終的な検討ができていないが、第5類に分類以降、採取を再開し、現在、286例の子宮頸管粘液がある。

研究成果

妊娠28週未満で子宮頸管長25mm未満の無症状妊婦における自然早産のリスク因子は、羊水中の軽度炎症所見(羊水中IL-8値 $>2.3\text{ng/mL}$)、高度子宮頸管炎(子宮頸管粘液中IL-8値 $>803.5\text{ng/mL}$)、子宮頸管長15mm未満および入院時の妊娠週数24週未満であることが、妊娠34週未満自然早産のリスク因子であった⁶⁾。高度子宮頸管炎が独立したリスク因子であったことから、頸管炎は、頸管長短縮メカニズムに関わっている可能性がある。

研究成果

超早産の原因になり得る子宮頸管無力症は、約半分の割合で組織学的絨毛膜羊膜炎 2 度以上を併発していた。その病態として、胎胞形成が大きいほど子宮内の炎症が強く、さらにウレアプラズマ/マイコプラズマと細菌の重複感染が有意に高率（頸管内胎胞形成例 17.8% vs. 腔内胎胞形成例 46.6%, $p=0.04$ ）であったことから⁷⁾、重複感染がその発症メカニズム、特に病態進行に関連していることが推測された。

研究成果

腔内のウレアプラズマ/マイコプラズマが、子宮頸管長短縮および子宮頸管無力症発症に関与している可能性を考慮し、まず正常妊婦の子宮頸管粘液中のこれらの感染率を調査したところ（ $n=286$ ）ウレアプラズマ/マイコプラズマの陽性率は、約 19%であった。Covid-19 の影響で頸管粘液採取を中止していた時期があり、腔内の乳酸菌の存在および子宮頸管 IL-8 値との相関については未だ検討できていないが、今後、検討していく予定である。

参考文献

- 1) **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
- 2) Yoneda N, **Yoneda S**, Niimi H, Ito M, Fukuta K, Ueno T, Ito M, Shiozaki A, Kigawa M, Kitajima I and Saito S. Sludge reflects intra-amniotic inflammation with or without microorganisms. *Am J Reprod Immunol.* 79:e12807;2018.
- 3) 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; 112-25: 2016.
- 4) **Yoneda S**, Yoneda N, Shiozaki A, Yoshino O, Ueno T, Niimi H, Kitajima I, Tamura K, Kawasaki Y, Makimoto M, Yoshida T and Saito S. 17OHP-C in patients with spontaneous preterm labor and intact membranes: is there an effect according to the presence of intra-amniotic inflammation? *Am J Reprod Immunol.* 80:e12867; 2018.
- 5) **Yoneda S**, Shiozaki A, Yoneda N, Ito M, Shima T, Fukuta 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; 440-50: 2016.
- 6) **Yoneda S**, Yoneda N, Saito S. Risk factors for preterm delivery in asymptomatic singleton pregnant women with a sonographic short cervix. *Open J Obstet Gynecol.* 2021 Dec 20;11:1711-1724 10.4236/ojog.2021.1112160
- 7) **Yoneda S**, Yoneda N, Arai EN, Niimi H, Nakashima A. Clinical characteristics and pathophysiology of cervical insufficiency according to the type of bag formation: vaginal vs. cervical type. *under submission*

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Arai EN, Yoneda S, Yoneda N, Ito M, Tsuda S, Shiozaki A, Nohira T, Hyodo H, Kumazawa K, Suzuki T, Nagasaki S, Makino S, Saito S	4. 巻 48
2. 論文標題 Probiotics including <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , and <i>Bacillus subtilis</i> may prevent recurrent spontaneous preterm delivery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 688-693
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.15166	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada H, Deguchi M, Saito S, Takeshita T, Mitsui M, Saito T, Nagamatsu T, Takakuwa K, Nakatsuka M, Yoneda S, Egashira K, Tachibana M, Matsubara K, Honda R, Fukui A, Tanaka K, Sengoku K, Endo T, Yata H	4. 巻 50
2. 論文標題 Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EClinicalMedicine	6. 最初と最後の頁 101527
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.eclinm.2022.101527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Satoshi Yoneda, Noriko Yoneda, Shigeru Saito	4. 巻 12
2. 論文標題 Risk factors for preterm delivery in asymptomatic singleton pregnant women with a sonographic short cervix	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Open J Obstet Gynecol	6. 最初と最後の頁 1711-1724
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4236/ojog.2021.1112160	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoneda N, Yoneda S, Tsuda S, Ito M, Shiozaki A, Niimi H, Yoshida T, Nakashima A, Saito S	4. 巻 29
2. 論文標題 Preeclampsia complicated with maternal renal dysfunction is associated with poor neurological development at 3 years old in children born before 34 weeks of gestation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 624323
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fped.2021.624323	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 竹内 麻優子, 米田 徳子, 津田 さやか, 塩崎 有宏, 中島 彰俊, 米田 哲	4. 巻 57
2. 論文標題 心疾患合併妊娠の検討から明らかになった妊娠管理の注意点	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本周産期・新生児医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 275-281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34456/jjspm.57.2_275	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Y, Yoneda S, Fukuta K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Management of a pregnant woman with a large cervical polyp and moderate genital bleeding in the first trimester	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 BMJ Case Rep	6. 最初と最後の頁 e258163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bcr-2023-258163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawabata I, Nagamatsu T, Yoneda S, Oi R, Matsuda Y, Nakai A, Otsuki K	4. 巻 50
2. 論文標題 Nationwide status of progestogen treatment to prevent spontaneous preterm birth: A questionnaire survey for childbirth healthcare facilities in Japan	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 873-880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15909	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 八木 萌, 伊藤実香, 森田章, 須田尚美, 津田さやか, 米田徳子, 塩崎有宏, 中島彰俊, 米田 哲
2. 発表標題 不育症に対するヘパリン療法後に脊椎圧迫骨折をきたした2例
3. 学会等名 第33回富山県母性衛生学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷 英理、生水貫人、津田さやか、松井 望、新居絵理、伊藤実香、米田徳子、塩崎有宏、中島彰俊、米田 哲
2. 発表標題 Mycoplasma hominisを起炎菌とする帝王切開術後骨盤内膿瘍の2例
3. 学会等名 富山県産科婦人科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米田 哲
2. 発表標題 妊婦さんにとっても医師にとってもメリットがある（と予測できるからこそ成り立つ）単群試験 - 夢と現実 - . シンポジウム
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米田 哲
2. 発表標題 Long-term tocolysisが有効である可能性のある切迫早産とは？
3. 学会等名 第44回日本母体胎児医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米田 哲
2. 発表標題 切迫早産：産まれ来る赤ちゃんのために産科医が認識すべきと思うこと ~ long-term tocolysisなのか？short-termなのか？はたまた、no tocolysisなのか？~
3. 学会等名 第15回 日本早産学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米田 哲
2. 発表標題 自然早産/絨毛膜羊膜炎に対するリスクマネジメント
3. 学会等名 第4回日本外科感染症学会特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山崎 優衣、伊藤 実香、津田 さやか、眞島 拓也、新居 絵里、米田 徳子、塩崎 有宏、中島 彰俊、米田 哲
2. 発表標題 管理に苦慮した巨大子宮筋腫合併妊娠の一例
3. 学会等名 第49回北陸産科婦人科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺西 穂波、米田 徳子、新居 絵理、田中 智子、青木 藍子、中島 彰俊、米田 哲、川崎 裕香子、田村 賢太郎、吉田 丈俊.
2. 発表標題 多職種の介入により児の良好な受け入れが得られた 妊娠21週前期破水の一例
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新居絵理 米田徳子 伊藤実香 津田さやか 塩崎有宏 中島彰俊 米田 哲
2. 発表標題 クロストリジウム属含有プロバイオティクスは自然流早産を予防する可能性がある
3. 学会等名 第68回北日本産科婦人科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米田 哲、新居絵理、野平知良、兵藤博信、熊澤一真、鈴木 朋、長崎澄人、牧野真太郎、齋藤 滋
2. 発表標題 Clostridium butyricumを含むプロバイオティクスの自然早産予防効果について
3. 学会等名 第14回 日本早産学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米田 哲
2. 発表標題 産科臨床研究から学び、より高い日常診療へ
3. 学会等名 第5回富山県産科婦人科学会 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米田 哲
2. 発表標題 介入試験における研究計画立案の実際 ～特定臨床研究を実際に担当して思うこと～
3. 学会等名 小林班教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米田 哲
2. 発表標題 超早産児を減らすことは可能なのか？～切迫早産に対する病態別治療戦略から見てきたこと～
3. 学会等名 第35回千葉県周産期先生児研究会 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 須田尚美、米田 哲	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 2
3. 書名 便のトラブル110番. トラブルを解決に導く! 薬の選び方と使い方. 妊婦の便のトラブル	

1. 著者名 米田 哲	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ペリネイタルケア	5. 総ページ数 8
3. 書名 子宮内感染 CTGの読みかたと対応のポイント	

1. 著者名 米田 哲、齋藤 滋	4. 発行年 2022年
2. 出版社 臨床婦人科産科	5. 総ページ数 6
3. 書名 乳酸菌と早産予防	

1. 著者名 米田 哲、津田さやか、米田徳子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 産科と婦人科	5. 総ページ数 6
3. 書名 薬物療法による自然早産予防	

1. 著者名 米田 哲	4. 発行年 2022年
2. 出版社 周産期医学	5. 総ページ数 3
3. 書名 見て、聞いて、触って、身体所見から考える妊産褥婦の異常とその対応 下腹部が痛い	

1. 著者名 米田 哲	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本医事新報	5. 総ページ数 2
3. 書名 切迫流産・切迫早産	

1. 著者名 米田 哲	4. 発行年 2022年
2. 出版社 周産期医学	5. 総ページ数 4
3. 書名 CRP上昇の未破水切迫早産 - 抗菌薬を投与する	

1. 著者名 米田 哲	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 3
3. 書名 切迫早産・早産. 産科婦人科疾患最新の治療2022-2024	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------