

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592463

研究課題名(和文) 切迫早産例に対する本邦独自の治療法を見直し、効率的な治療戦略を確立するための研究

研究課題名(英文) The study for new treatment for preterm labor by reconsidering the maintenance tocolysis

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：切迫早産の治療転機を、早産(A群)、治療終了直後分娩(B群)、治療終了後いったん退院(C群:over treatmentの可能性)に大別すると、A群では、子宮内炎症・感染が(高感度PCRで38%検出)主な原因であった。その子宮内炎症は、羊水中IL-8値によって組織学的絨毛膜羊膜炎の重症度を予測できることを初めて報告した。B群およびC群の相違点は、入院時の組織学的絨毛膜羊膜炎に満たない軽度の子宮内炎症であったため、まったく炎症がない症例ではより早期に治療を終了できる可能性が考えられた。maintenance tocolysis終了直後の分娩が、子宮内炎症と関連がある知見は初めてである。

研究成果の概要(英文)：The prognosis after treatment for preterm labor were classified into three groups, preterm birth(Group A), delivery within 2 days just after maintenance tocolysis(Group B), no delivery and waiting at home(Group C). In group A, it was important that there was severe inflammation and infection(38% positive, using highly sensitive PCR) in the amnion. And it was firstly reported that the amniotic inflammation (the values of IL-8 in the amniotic fluid) was able to predict the degree of histological chorioamnionitis(stage I or higher >9.9 ng/mL, stage II or higher >17.3 ng/mL and stage III >55.9 ng/mL, respectively). The difference between Group B and C was slight amniotic inflammation at hospitalization. Group C(amniotic IL-8 <2.6 ng/mL) was able to be considered that the maintenance tocolysis would end from earlier stage of treatment. The knowledge correlated between the delivery just after end of maintenance tocolysis and slight amniotic inflammation was for the first time.

研究分野：切迫早産

キーワード：切迫早産 子宮収縮抑制剤 子宮内炎症 組織学的絨毛膜羊膜炎 子宮内感染

### 1. 研究開始当初の背景

本邦における早産率は約 5.6%であり、米国の約 12%に比し低く、優れた早産対策がなされていると思われる。このひとつの理由として、本邦では切迫早産を早期に診断し、入院管理のうえ（保険診療に余裕がある）子宮収縮抑制剤の点滴治療を長期に行う maintenance(long-term) tocolysis という本邦独自の治療法が大きく関与していると推測される。しかしながら、この治療法には確かなエビデンスはなく、国際的にみても評価されているわけではない。これに対して欧米では、切迫早産と診断した場合には、ステロイド治療（呼吸窮迫症候群、頭蓋内出血、壊死性腸炎などの発症率を下げ、早産児の予後を改善する効果がある）の効果が期待できる 48 時間のみ子宮収縮抑制剤の点滴治療を行い(short-term tocolysis)、エビデンスのある治療法として認められている。maintenance tocolysis の必要な症例を明確に判断することが可能であれば、切迫早産の新しい治療戦略（新生児予後改善）として、期待されるだろう。

### 2. 研究の目的

前述の背景より、maintenance tocolysis 治療、および、short-term tocolysis 治療に対して、長所、短所を根本的に見直すことにより、新しい治療戦略が可能であると考え。妊娠 30 週未満の早産に対しては、最適な娩出時期について、また、妊娠 36 週までの長期治療が、より早期から中止できる症例を抽出する方法を見出し、国際的に認められる切迫早産管理の確立を最終目標とする。

### 3. 研究の方法

平成 24 年度

これまでの研究成果から、切迫早産の病態の解明、予後の改善には、切迫早産と診断された時点での羊水中のサイトカイン濃度が極

めて重要であることが判明しつつある。当大学は富山県の周産母子センターであり、切迫早産患者を多く管理しているが、羊水検査の有効性、治療方針上の必要性を患者様へ十分説明し、informed consent を得た後に、32 週未満の切迫早産例に対し既に多くの羊水穿刺を行なっている（倫理委員会で承認済）。なお、sample は-70 で保管されている。今後もさらに症例数が増加されることが期待でき、サンプル数が増加すれば、より信頼度の高い結果を得ることに期待される。

A 群（maintenance tocolysis 施行中の早産群）に関しては、CTG 所見として頻脈傾向（157bpm）、および、羊水中 IL-8 値（32.5ng/ml）で新生児予後は不良となっており（米田哲 極低出生体重児の産科学的予後不良因子に関する検討 日本周産期・新生児医学会雑誌 2005）、今後のさらなる症例数の増加により、より明確なものとしたい。また、羊水迅速病原体検出系を用いて、子宮内の感染の有無、病原体の菌種を明らかにすることにより、適切な抗菌薬使用による早産の治療が可能かどうか検証する。

また、B 群（maintenance tocolysis 終了直後分娩となった群）、C 群（maintenance tocolysis 終了後、いったん退院した群；overtreatment の可能性のある群）に関しては、これまでに我々の施設で入院管理した切迫早産のうち、妊娠 36 週までの maintenance tocolysis 治療に成功した 368 例（2000 年から 2010 年に管理した）の羊水サンプルから、炎症性サイトカイン（IL-8）を測定し、どのような相違点があるかを明らかにすることを今回の最大の研究課題とした。

平成 25 年度以降

主として学会活動を中心とし、我が国における切迫早産治療（maintenance tocolysis）の

優れている点、および、欠点につきアピールし、多くの産婦人科医にA群における意識改革、B群、C群における maintenance tocolysis の問題点・意義などにつき、理解してもらうことが、意識改革にあたり重要な活動となる。たくさんの意見を尊重し、さらに解析を加えられるような情報収集の場としても活用したい。また、子宮内感染のある症例に対して抗菌薬治療の有用性につき、検討して、多施設での共同研究も視野に入れる。最終的には、A群における管理法として、子宮内の環境を予測し、娩出のタイミングを意識した方法を、またB群と思われる症例に関しては、もっとも maintenance tocolysis が有効であると再認識し、今まで通りの切迫早産治療を、C群と予測される症例に対しては late preterm (妊娠 34 週～妊娠 36 週における早産児の呼吸障害、哺乳力低下などに関する問題)の問題があり慎重にすべきであるが、未熟性を克服した妊娠 32 週ころからの maintenance tocolysis 減量・中止が可能かどうか、新生児科医とも相談し、実際に臨床の場で実行できるような新しい切迫早産治療に関する具体的な案を考慮したい。

#### 4 . 研究成果

切迫早産の治療転機は、早産(A群)、治療終了直後分娩(B群)、治療終了後いったん退院(C群:over treatmentの可能性)に大別した。A群では、子宮内炎症・感染が主な原因であり、胎児炎症反応症候群、感染症に注意した娩出時期を検討する必要があるが、その子宮内炎症を羊水中のサイトカイン(IL-8)を用いて具体的に組織学的絨毛膜羊膜炎のどの段階であるのかを予測する方法を報告し、また、病原微生物の存在は、高感度PCRシステムを用いると38%に認められた。これら感染の有無を確認した上で抗菌薬を適切に使用することが妊娠延長期間に影響していたため、今後は切迫早産に対する有益な治療の確

立に向けて検討を続けていきたい。さらに頸管熟化傾向が強い症例に対しては、黄体ホルモン製剤が早産予防に役立っている可能性が示唆された。B群およびC群においては、子宮内の軽度の炎症(組織学的絨毛膜羊膜炎 度に満たない程度)が、maintenance (long-term) tocolysis 終了直後の分娩(31.2%)と関連があることが示唆された。自然早産の分娩時期は、その組織学的絨毛膜羊膜炎(子宮内炎症)の重症度に最も影響を受けるとされるが、本研究からもそれを支持する結果が得られ、とくに、Maintenance tocolysis 終了直後の分娩にも、この子宮内炎症が関与している可能性に関しては、新しい知見である。

#### 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10件)

1. Yoneda S, Shiozaki A, Ito M, Yoneda N, Inada K, Yonezawa R, Kigawa M, Saito S. Accurate prediction for the stage of histological chorioamnionitis before delivery by amniotic fluid IL-8 level. Am J Reprod Immunol. 73:568-576:2015
2. Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, Yonezawa R, Matsubayashi T, Seo G, Saito S. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. PLoS One. 2014 Nov 5;9(11):e111374. doi:10.1371
3. Shiozaki A, Yoneda S, Nakabayashi M, Takeda Y, Takeda S, Sugimura M, Yoshida K, Tajima A, Manabe M, Akagi K, Nakagawa S, Tada K, Imafuku N, Ogawa M, Mizunoe T, Kanayama N, Itoh H, Minoura S, Ogino M, Saito S. Multiple pregnancy, short cervix,

part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jan;40(1):53-61.

4.北澤正文、本田智子、米田 哲、安彦 郁、永田知映、中山健太郎、奥田美加、澤 倫太郎、清水幸子、片渕秀隆. 理事長推薦企画『ギネジヨの底力、ギネメンの胆力』ギネナビ～キャリアアップライフを応援します～. 日本産科婦人科学会雑誌. 66; 2566-73: 2014.

5.米田 哲. 妊娠後半期における妊娠維持機構とその破綻/早産の病態解明と新たな治療戦略. 日本産科婦人科学会雑誌. 2014; 66: 2512-21.

6.米田 哲、米田徳子、齋藤 滋: 頸管炎・絨毛膜羊膜炎と早産. 産科と婦人科 2014;81:33-37.

7.米田 哲、米澤理可、齋藤 滋: 妊婦の感染症と早産. 臨床婦人科産科 67: 71-75,2013.

8.米田 哲、稲田貢三子、齋藤 滋: 頸管長が 20mm の場合には頸管縫縮術を行わずに待機的に管理する. 周産期医学 43:971-973, 2013.

9. 米田 哲、米田徳子、稲田貢三子、稲坂 淳、大洞由紀子、佐藤幹奈、塩崎有宏、齋藤 滋: 切迫早産における妊娠 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、産婦人科の実際、61 巻 783-789、2012.

10. 米田 哲、齋藤 滋: リトドリン塩酸塩の後発医薬品から先発医薬品に切り替えて妊娠を継続しえた早産ハイリスク妊婦の 2 症例、産婦人科の実際、61 巻 1395 - 1399、2012、

〔学会発表〕(計 23 件)

1.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 )

2.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 )

3. 米田 哲. 多様なキャリアアップと大切なライフ ~私は、なぜ大学病院で勤務しているのか~ 富山県医師会企画 2014.10.8 (富山大学) 口頭

4. 米田 哲、米田徳子、副田 翔、小野洋輔、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋: 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投与はかえって妊娠期間を短縮する- 第 62 回北日本産科婦人科学会総会・学術講演会 2014.9.28. (金沢) 口頭 学会賞

5. Yoneda S, Yoneda N, Ito M, Shiozaki A, Saito S: Severe intrauterine inflammation was occurred in coinfection with *Ureaplasma / Mycoplasma* and bacteria by sensitive PCR system in preterm labor. 46<sup>th</sup> International Congress on Pathophysiology of Pregnancy. 2014.9.18-20 (Tokyo) Poster 6.

6. Yoneda S, Yoneda N, Ito M, Shiozaki A, Saito S: The effect of appropriate antibiotic therapy to preterm labor with intraamniotic infection. 46<sup>th</sup> International Congress on Pathophysiology of Pregnancy. 2014.9.18-20 (Tokyo) Oral (work shop)

7. 米田 哲、米田徳子、小野洋輔、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋: 超低出生体重児(自然早産)ほど羊水中ウレアプラズマ・マイコプラズマ陽性率が有意に高い 北陸産科婦人科学会 2014.5.31~6.1(福井) 口頭

8. 米田 哲、米田徳子、伊藤実香、塩崎有宏、

齋藤 滋：羊水中病原微生物陰性である未破水切迫早産例に対する抗菌薬投与(静注)は、かえって妊娠期間を短縮させている？第2回賢英フォーラム 2014.6.7,8(千葉)口頭

9. 米田 哲、米田徳子、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋：小さければ小さい早産児ほど(超低出生体重児ほど)羊水中ウレアプラスマ・マイコプラズマ陽性率が有意に高い第2回賢英フォーラム 2014.6.7,8(千葉)口頭

10. 米田 哲：ギネジヨの底力、ギネメンの胆力。第66回日本産科婦人科学会理事長推薦企画 2014.4.18~20(東京)口頭

11. 米田 哲：早産の病態解明と新たな治療戦略。第66回日本産科婦人科学会シンポジウム 2014.4.18~20(東京)口頭

12. 米田 哲、米田徳子、伊藤実香、伊東雅美、草開 妙、塩崎有宏、齋藤 滋：切迫早産例に対する抗菌薬の効果に関する検討 母子医療研究会 2014.2.(県中)口頭

13. 米田 哲、米田徳子、米澤理可、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋：黄体ホルモン筋注vs.子宮頸管縫縮術~妊娠28週未満の頸管内胎胞形成例(超早産ハイリスク例)に対して~ 第6回日本早産予防研究会(東京) 2013.11.(口頭)

14. 米田 哲：子育てしながら産婦人科医としてキャリアアップする秘訣~産婦人科女性医師の夫としての立場から~富山大学附属病院、富山県医師会 2013.11.(口頭)

15. 米田 哲、齋藤 滋：組織学的絨毛膜羊膜炎を出生前に診断する方法および子宮内感染微生物との相関に関する検討。第21回日本胎盤学会 シンポジウム(愛知)2013.10.(口頭)

16. 米田 哲、米田徳子、米澤理可、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋：黄体ホルモン筋注vs.子宮頸管縫縮術~妊娠28週未満の頸管内胎胞形成例(超早産ハイリスク例)に対して~ 第61回北日本産婦人科学会(旭川)

2013.9.(口頭)

17. 米田 哲、米田徳子、米澤理可、鮫島 梓、鹿見山浩、森尻昌人、塩崎有宏、齋藤 滋。迅速羊水微生物検査(PCR法)結果からみた切迫早産予後に関する検討。第49回日本周産期新生児学会(横浜)2013.7.(口頭)

18. 米田 哲、齋藤 滋。頸管内胎胞形成を伴う超早産ハイリスク妊娠(妊娠28週未満)の病態解明と治療成績について。賢英フォーラム(岡山)2013.6.(口頭)

19. 米田 哲、津田 桂、津田さやか、鮫島 梓、米澤理可、米田徳子、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋：頸管内胎胞形成を伴う切迫早産例に対する黄体ホルモン製剤の有効性に関する検討。第65回日本産婦人科学会(札幌) 2013.5.(ポスター)

20. 米田 哲、鮫島 梓、米澤理可、米田徳子、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋。頸管内胎胞形成を伴う切迫早産例に対する黄体ホルモン製剤の有効性に関する検討。母子医療研究会(富山県立中央病院)2013.1.(口演)

21. 米田 哲。頸管内胎胞形成を伴う切迫早産例に対する黄体ホルモン製剤の有効性に関する検討。日本周産期新生児学会。2012.7.8(大宮)

22. 米田 哲。切迫早産例における妊娠36週までの長期 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。2012.6.23(金沢)

23. 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。日本産科婦人科学会学術講演会。2012.4.13(神戸)

## 学会賞

1. 米田 哲、米田徳子、副田 翔、小野洋輔、伊藤実香、塩崎有宏、齋藤 滋。  
『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投与はかえって妊娠期間を短縮する-』第62回北日本産科婦人科学会総会・学術講演会 2014.9.28.(金沢) 優秀演題賞

2. The 23<sup>rd</sup> ACOG (Asian & Oceanic Congress of Obstetrics & Gynecology) Yuji Murata Award: (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 2011; 37: 861-6.) Bangkok 2013.11.

〔図書〕(計2件)

1. 米田 哲、齋藤 滋: 子宮内感染症 MFICU マニュアル メディカ出版, p469-474, 2013.

2. 米田 哲、齋藤 滋. 症例から学ぶ周産期診療ワークブック. 株式会社 メジカルビュー社, p461. 2012.

## 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

齋藤 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