

シンポジウム 2-4

細菌性膣症と早産について
—腸内細菌叢の変化も含めて—齋藤 滋, ○塩崎有宏
富山大学産科婦人科

周産期医療が進歩し、周産期死亡率が大幅に減少した現在においても、早産は周産期死亡の約60%を占める。早産の約25%は母体の臨床症状の悪化や、胎児機能不全による人工的早産であるが、75%は自然早産である。児の出生週数が早ければ早い程、児の予後が悪くなるが、在胎週数28週未満（児体重1,000g未満に相当）では60%以上に細菌感染による絨毛膜羊膜炎が観察される。これらの感染は膣から頸管、子宮内へ上行性に波及する。炎症が子宮内に及ぶと、局所でサイトカイン、ケモカイン等が産生され、プロスタグランジン産生が亢進し、またオキシトシン受容体誘導、MMP産生亢進も生じ、子宮収縮、卵膜脆弱化による前期破水が生じる。さらに炎症が胎児に及ぶと、胎児炎症反応症候群を引き起こし、脳性麻痺、精神発達遅延、慢性肺疾患、壊死性腸炎を引き起こす。これらの感染は上行性に波及するため膣内細菌叢が変化する細菌性膣症は早産のリスク因子として知られている。我々の成績では、膣内の *Lactobacillus* が消失し、嫌気性菌が優位になると頸管内の interleukin 8 (IL-8) 濃度が上昇し、早産のリスクが高まる。近年の細菌性膣症の妊婦における頻度は確実に増加しており、島野らの報告では1990年で10.2%、1995年で約15%、2000年で約20%であった。我々の厚生労働研究班の成績では2008-2010年で27.9%とその頻度が急激に増加している。Oginoらはトイレの温水洗浄便座が普及するにつれて、細菌性膣症が増加したのではと推察している。Cochrane Libraryでは妊娠20週までに細菌性膣症に対して抗菌薬治療を行うと早産は予防できるが、それ以降であれば無効としている。そのため、早期のスクリーニングと妊娠20週までの治療が必要である。

我々は、従来の細菌培養検査にかわって、5'末端を蛍光ラベルするPCR法で16S-rRNA領域を増幅するterminal restriction fragment length polymorphism (T-RFLP)法を用いて、膣分泌物と糞便の細菌叢を切迫早産例と正常妊婦とで比較した。その結果、*Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*などの嫌気性菌、その他の好気性菌が同定された。糞便中のT-RFLPの分布は4つのクラスターに分類され、切迫早産例ではB, C, Dのクラスターに分布し、クラスター分析で正常妊婦とは全く異なる分布を示した。一方、膣分泌物では3つのクラスターに分類されたが、糞便ほどの有意差は認められなかった。今回、初めて早産例、切迫早産例で腸内細菌叢が異なることが判った。今後は制御性T細胞やTh17細胞などとの関連性につき検討していきたいと考えている。また、腸内細菌叢の改善が切迫早産の治療につながるかについても検討したい。

Preterm delivery and intrauterine infection causes by bacterial vaginosis or abnormal intestinal flora

Shigeru Saito, ○ Arihiro Shiozaki

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toyama

Preterm delivery is the chief problem in obstetrics today, accounting for 60% of perinatal mortality. Preterm delivery (PTD) is classified into artificial PTD for the purpose of rescue of baby or mother (~25%) and spontaneous PTD accounting for 75%. Bacterial positive-PTL cases are the major cause of spontaneous PTD well associated with histological chorioamnionitis, and frequency of histological chorioamnionitis is very high in PTD less than 30 weeks of gestation. Microbes may invade the uterus by migration from the vagina through cervical canal. When microbes reach to the uterine cavity, many cytokines and chemokines are produced, and the inflammation induce prostaglandin synthesis, matrix metalloproteinase (MMP) synthesis and up regulation of oxytocin receptor on uterine smooth muscle resulting in uterine contraction and premature rupture of the membrane. When these inflammation reach to the fetus, they cause fetal inflammatory response syndrome such as cerebral palsy (CP), mental retardation etc. Bacterial vaginosis (BV) is defined as a decrease in the *Lactobacillus* species and a massive increasing in other organisms. Our data showed that absence of vaginal Lactobacilli and presence of more than three species of anaerobes were associated with increased cervical IL-8 and increased risk of PTD.

Recent reports showed the frequency of BV in pregnant women increases year by year, and recent data in the study of the Ministry of Health and Welfare and Labor, Japan showed 27.9% of BV in pregnant women in Japan. Cochrane Library showed antibiotic therapy before 20 weeks of gestation could reduce the PTL, therefore early screening and quick therapy are important for preventing PTL.

Our group has studied the flora of feces and vaginal fluid by use of terminal-restriction fragment length polymorphism (T-RFLP). Multivariate analysis revealed that fetal microbiota in preterm labor especially in PTD cases were quite different from that in healthy pregnant women.

There is a possibility that the balance of the intestinal flora might be one of the risk factors of PTD.