

シンポジウム2 母子感染の診断と対応

Preterm labor, preterm PROM における病原微生物、
特に嫌気性菌の意義に関する研究

岐阜大学助手 三 鴨 廣 繁

目 的

周産期死亡の原因として、早産による低出生体重児の占める割合は依然として大きい。特に、preterm labor/PROM の原因として、細菌性腔症などの原因菌を含めた細菌による不顕性子宮内感染症、さらに羊水感染症、胎児感染症は重要な地位を占めているのでその適切な診断、早期治療による予防が臨床上の重要な課題であると考えられる。我々は、preterm labor/PROM の予防の試みとして、妊娠中期に腔分泌物および子宮頸管粘液中の細菌の菌量、エンドトキシン値、サイトカイン値を測定しリスク因子を探し出し、スクリーニングの時期、カットオフ値、抗菌薬による治療開始および終了時期を設定することを目的として本研究を施行した。また、我々が新たに開発した実験感染モデルを用いて臨床結果の確認を施行した。

方 法

1. 細菌学的検討：妊婦腔分泌物および妊婦子宮頸管粘液検体を採取後、希釈系列を作成し、定量培養を施行した。培地として9種類の非選択培地および選択培地を用いた。

2. 感染局所における *S. agalactiae* および *S. agalactiae* 抗原の存在：*S. agalactiae* 選択培地を作成し、妊婦腔分泌物および妊婦子宮頸管粘液中の *S. agalactiae* の存在を検討した。また同時に、*S. agalactiae* の抗原の存在を検討した。

3. 感染局所におけるエンドトキシン値：妊婦腔分泌物、妊婦子宮頸管粘液中のエンドトキシン値を測定した。

4. 感染局所におけるサイトカイン値：妊婦腔分泌物、妊婦子宮頸管粘液中の炎症性サイトカインである IL-6値、IL-8値を測定した。

5. 羊水の細菌発育阻止作用の検討：患者の同意を得て他の適応で得られた正常妊娠の羊水(妊娠16週, 24週, 28週, 32週, 36週, 38週)に対して、好気性菌 *S. agalactiae*, *E. coli*, 嫌気性菌 *P. magnus*, *B. fragilis*, *P. bivia*, *F. nucleatum* の発育阻止作用を37°Cおよび発熱時を想定して40°Cで検討した。

6. 実験感染モデルを用いた検討：ラット早産モデルを作成し、嫌気性菌の病原性および炎症性サイトカインの変動を検討した。

7. preterm labor/PROM を来した症例に対する抗菌薬の治療効果：preterm labor/PROM を来した症例に対して、広域スペクトラムを有するアモキシシリン750mg, 分3又は嫌気性菌に強い感受性のあるクリンダマイシン450mg, 分3を投与して子宮収縮抑制効果を検討した。

成 績

妊婦腔分泌物および妊婦子宮頸管粘液を臨床検体として、妊娠20週310例, 妊娠30週320例, 妊娠34週310例, 妊娠36週210例の合計1,150例の検討を行った。このうち、preterm labor/PROM など来した例は合計120例であった。

1. 妊婦腔分泌物および妊婦子宮頸管粘液ともに、いずれの妊娠各時期においても preterm labor/PROM/羊水感染症例では、正常例に比較して、検出菌株数が有意に増加していた。また、妊婦子宮頸管粘液から検出された細菌は、必ず妊婦腔分泌物からも検出されており、上行性感染を支持する結果となっていた。好気性菌では、*S. agalactiae*, *E. coli*, 嫌気性菌では、*Bacteroides* 属, *Prevotella* 属, *Fusobacterium* 属が主な検出菌であった。

2. 妊婦1,150例の検体のうち、妊婦腔分泌物中

の250例(21.7%)に、妊婦子宮頸管粘液中の183例(15.9%)に *S. agalactiae* の存在が認められた。また、妊婦1,150例の検体のうち、妊婦腔分泌物中の230例(20.0%)に、妊婦子宮頸管粘液中の195例(17.0%)に *S. agalactiae* 抗原の存在が認められた。preterm labor/PROMなどの羊水感染を来した120例では妊婦子宮頸管粘液中の40例(33%)に *S. agalactiae* 抗原の存在が認められた。

3. preterm labor/PROMなどの羊水感染を来した120例中の60例(50%)で妊婦子宮頸管粘液中のエンドトキシン値が高くなる傾向が認められたが、腔分泌物中のエンドトキシン値には、明らかな傾向は認められなかった。なお、妊婦子宮頸管粘液中のエンドトキシン値のカットオフ値は、100 pg/ml に設定することでpreterm labor/PROMなどの羊水感染の予測が可能になるものと考えられた。

4. preterm labor/PROMなどの羊水感染を来した120例中の60例で妊婦腔分泌中および妊婦子宮頸管粘液中の炎症性サイトカインIL-8値が高くなる傾向が認められたが、IL-6値では、明らかな傾向は認められなかった。なお、妊婦腔分泌中および妊婦子宮頸管粘液中の炎症性サイトカインIL-8値のカットオフ値は、5,000pg/ml に設定することでpreterm labor/PROMなどの羊水感染の予測が可能になるものと考えられた。

5. 妊娠16週の羊水では細菌発育阻止作用を認めなかった。好気性菌では、妊娠24週の羊水から、嫌気性菌では、妊娠36週の羊水から細菌発育阻止作用が認められた。*S. agalactiae*, *F. nucleatum* に対しては、細菌発育阻止作用は認められなかった。培養温度を上昇させると羊水の細菌発育阻止作用は増強された。

6. 好気性菌単独、嫌気性菌単独の場合に比較して、嫌気性菌との複数菌感染によって有意に早産率が上昇した。

7. アモキシシリン投与群、クリンダマイシン投与群のいずれも無治療群に比して有意に治療効果(妊娠期間の約2倍の延長)が認められた。特に、クリンダマイシン投与群においては、嫌気性菌に対する抗菌力を反映して、治療効果が認められた。

結 論

preterm labor/PROMの原因に嫌気性菌が重要な意味をもつことが明らかになった。その主な原因となる *S. agalactiae*, *E. coli* および嫌気性菌の培養・同定には技術および時間的な問題があり、実際の臨床に応用することは限られた施設以外では不可能である。しかしながら、今回の結果から、妊婦腔分泌物および妊婦子宮頸管粘液中のエンドトキシン値、IL-8値の測定はどの施設においても実施可能な検査であり、これらの検体の採取は高度な技術を必要とせず、母体に侵襲度がほとんどない方法であるため、preterm labor/PROMの予測と予防に対して極めて有用な方法になると考えられた。

また、羊水の細菌発育阻止作用は、好気性菌では、妊娠24週の羊水から、嫌気性菌では、妊娠36週以降の羊水からしか認められず、pretermにおける嫌気性菌には十分留意する必要があることが明らかになった。preterm labor/PROMの予防/治療に関しては、嫌気性菌に対して強い抗菌力を示すクリンダマイシン投与により、無治療群に比して有意に妊娠期間の延長が認められたことから、クリンダマイシン投与は有用であることが明らかになった。