

平成15年度厚生労働科学研究

(子ども家庭総合研究事業)

報告書 (第7 / 11)

- 0030336 主任研究者 渡邊 修一郎
(健やか親子21推進のための学校における思春期の心の問題に関する相談システムモデルの構築)
- 0030337 主任研究者 岡村 州博
(地域における分娩施設の適正化に関する研究)
- 20030339 主任研究者 岡井 崇
(多施設共同ランダム化比較試験による早産予防の為の妊婦管理ガイドラインの作成)
- 0030340 主任研究者 本城 秀次
(母子関係障害についての精神医学的・発達心理学的研究
—母子関係障害解決・予防のための基礎研究—)
- 0030342 主任研究者 杉山 登志郎
(被虐待児の医学的総合治療システムのあり方に関する研究)
- 0030350 主任研究者 寺川 直樹
(女性の各ライフステージに応じた健康支援システムの確立に向けた総合的研究)
- 0030351 主任研究者 北村 俊則
(周産期母子精神保健ケアの方策と効果判定に関する研究)

厚生労働科学研究
(子ども家庭総合研究事業)

「多施設共同ランダム化比較試験による早産予防の為の
妊婦管理ガイドラインの作成」

平成15年度研究報告書

平成16年 3 月

主任研究者 岡 井 崇

目 次

I. 総括研究報告

「多施設共同ランダム化比較試験による早産予防の為の妊婦管理ガイドラインの作成」
に関する研究

----- 153

岡井 崇

平成15年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
総括研究報告書

『多施設共同ランダム化比較試験による早産予防の為の妊婦管理ガイドラインの作成』

主任研究者 岡井 崇 / 昭和大学産婦人科学教室 教授

研究要旨

周産期医療に於いて、我々が現在取り組むべき最も重要な課題の一つは早産の予防である。日本の周産期死亡率は世界一低い水準に達しているが、妊娠 30 週未満での早産児の死亡率は高く、先天奇形を除く周産期死亡の約 75%は早産児が占めており、仮に生存したとしても、早産児は様々な困難を抱えていることが指摘されている。1000g 未満の超低出生体重児の長期予後では、その 20%以上が精神発達に問題を残しているとの報告もみられ、これらの児の予後を改善するためには、新生児医療の進歩に期待するのみではなく、早産そのものを減少させる事が重要なことは言うまでもない。最近の研究から、切迫早産に関する新しいマーカーや検査法も臨床に導入されつつあるが、それらの新知見や検査法を実地臨床の場で早産予防にいかに関活用するかについては未だ模索段階にあるのが現状で、そのための臨床研究の進展が急がれている。また、この分野では外国の研究成果に頼るのではなく、日本の周産期医療の実情に即した日本独自の研究を実施することが不可欠である。しかし、日本では各施設の規模が小さいため、これまで EBM の基礎となる良い臨床研究の報告は見られない。そこで今回、東京近郊の総合周産期センター及び大学病院を中心としてグループを結成し、周産期の最も重要なテーマである早産予防の為の本格的 RCT（ランダム化比較試験）を行うこととした。

<分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関
における職名>

岩下 光利

・杏林大学医学部産婦人科教授

杉本 充弘

・日本赤十字社医療センター産婦人科・部長

上妻 志郎

・東京大学医学部産婦人科助教授

名取 道也

・国立成育医療センター産婦人科部長

中林 正雄

・総合母子保健センター愛育病院院長、部長

多田 裕

・東邦大学医学部新生児科教授

仁志田 博司

・東京女子医科大学母子総合医療センター
教授

木内 貴弘

- ・ 東京大学医学部附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター助教授

山本 樹生

- ・ 日本大学医学部産婦人科教授

竹下 俊行

- ・ 日本医科大学産婦人科教授

井坂 恵一

- ・ 東京医科大学産婦人科教授

朝倉 啓文

- ・ 日本医科大学第二病院産婦人科助教授
助教授

若麻績 佳樹

- ・ 東京都立墨東病院産婦人科部長

田中 政信

- ・ 東邦大学医学部産婦人科講師

吉田 幸洋

- ・ 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院産婦人科教授

松田 義雄

- ・ 東京女子医科大学母子総合医療センター
助教授

篠塚 憲男

- ・ 帝京大学医学部産婦人科講師

大浦 訓章

- ・ 東京慈恵会医科大学産婦人科講師

竹内 正人

- ・ 日本赤十字社葛飾赤十字産院部長

田中 守

- ・ 慶應義塾大学医学部産婦人科講師

谷口 義実

- ・ 東京医科歯科大学医学部産婦人科・助手

A. 研究目的

<研究の背景>

近年、わが国の周産期医療は著しく進歩し、

周産期死亡率は世界一低い水準に達しているが、早産児、特に早期早産児の死亡率は未だ高く、先天性奇形を除く周産期死亡の約75%は早産児が占めている。また早産児の長期予後には様々な問題のあることも指摘されている。1,000g未満の超低出生体重児では、その20%以上が精神発達に問題を残しているとの報告¹⁾も見られ、これらの児の予後を改善するためには、新生児医療の進歩に期待するのみではなく、早産そのものを減少させる妊娠管理が重要なことは言うまでもない。

以上の背景のもと、早産に関する研究も進んでおり、その原因及び病態の進行に膣・頸管の不顕性感染や絨毛膜羊膜炎の関与していることが明らかとなって来た。また、早産に関する新しい検査法も臨床に導入されつつある。その一つは経膣超音波法による子宮頸部の観察と頸管長の計測である。

1996年 Iams ら²⁾ は経膣超音波を用い妊娠24週頃の頸管長を計測し、それが短縮している症例で早産率が高いこと、また、頸管短縮の程度が強いほど早産率が上昇することを報告した。その後も妊娠中期の頸管長と早産率との関係に関する研究結果が多数報告され³⁻⁸⁾、頸管短縮は特に早期早産に対する sensitivity の高いことが明らかとなって来た。

子宮頸管には膣内感染の子宮内への上行性波及を防御する機構が存在する。従って、頸管の短縮は、早産の誘因の一つと考えられている膣・頸管の感染あるいは炎症の上行性波及を容易にする可能性がある。また、頸管の短縮は多くの例で内子宮口開大を伴い、これは胎児を子宮内に保持する物理的な力の低下を意味するものでもある。炎症の波及は頸管の熟化を促進し、胎児を保持する力を弱め、

内子宮口は開大し頸管は短縮する。一方頸管の短縮は更に感染・炎症の波及を容易にする。この悪循環が早産に繋がる病態として注目されつつある。

一方、頸管短縮と内子宮口の開大は古くから唱えられて来た疾患概念としての頸管無力症の病態に相応するとの考えも存在する。この考えに従えば、経膈超音波で検出される頸管の短縮所見は、本来的に頸部の組織構築あるいは細胞外組織の性状・機能が異常で、子宮収縮がなくとも、歩行等の動きにより自然に内子宮口が開大し前期破水・早産を引き起こす頸管無力症の病態を捉えていることになる。従来、頸管無力症は既往早産の経過に基づき診断され、頸管無力症と診断された症例では、今回妊娠での早産を予防するため、頸管の開大圧力に対する物理的抵抗力を高める目的の頸管縫縮術が行われて来た。頸管縫縮術にはShirodkar法とMcDonald法（詳細後述）があるが、頸管無力症に対するそれらの術式は既に確立しており、症例の選択が正しければどちらも有効な早産予防法であるとの意見が多い。この理論に従うならば、経膈超音波で検出された頸管短縮例に頸管縫縮術を施行することは早産予防に有効な筈である。しかし、頸管無力症の古典的診断基準は既往の早産を重視するもので、それとは別の症例、すなわち超音波検査で検出された頸管短縮例に頸管縫縮術が有効かどうかは別に検証する必要がある。

頸管短縮例に対する頸管縫縮術の有効性に関して retrospective study では一致した見解は得られていない⁹⁻¹¹⁾。一方 prospective study としてはこれまで3件の研究が報告されている。Heathら¹²⁾は妊娠22~24週に2,567例のスクリーニングを行い、頸管長15mm以下

の43例をShirodkar術を施行する群と待機的に対応する群に分け、それぞれの早産率を比較した。その結果Shirodkar術を施行した群で妊娠32週未満の早産が著明に減少したことを報告している。しかし、本研究には、頸管縫縮術を施行するかどうかを randomize されず医師の好みで選択されたという難点が存在する。一方、Rustら^{13, 14)}は妊娠16~24週のスクリーニングに於いて頸管長が25mm未満又はfunneling(羊膜の頸管内侵入)が25%以上の症例を randomize し、McDonald術を施行した症例と手術以外ほぼ同様の入院管理を行った症例で早産率を比較し両者に差のないことを、2000年に61例、2001年に症例を追加し113例の対象で報告している。他方、Althuisiusら^{15, 16)}は頸管無力症のリスク因子を有する症例を主な対象に検査を行い、頸管長が25mm未満の症例を randomize し、McDonald術を施行した群とそうでない群に分け早産率を比較、McDonald術施行群で早産率が有意に低いことを報告している。

上記の報告から判断すると、頸管短縮例に於けるMcDonald術は既往の早産や子宮奇形・円錐切除術後など頸管無力症のリスクの高い群では有効であるが、一般症例に於いては無効であることが示唆される。しかし、ここで問題なのは、Rustらの研究では、術前に施行した膈内細菌の検査や局所の炎症の検査を取扱いに反映させないで、予後に影響する因子として両群間で膈内細菌の種類や炎症の頻度に差がなかったことを分析している点である。不顕感染や局所に炎症のある症例では、頸管縫縮術自体がそれらを増悪させるリスクを孕んでいる。従って我々は、不顕感染や局所の炎症のない頸管短縮例、すなわちより純粋な頸管無力症の病態と思われる症例のみを

頸管縫縮術の対象とすれば異なる成績が得られる可能性があり、一般妊婦の頸管短縮例に於ける頸管縫縮術の有効性を否定する上記の示唆を結論とすることには慎重でなければならないと考えている。

更に、我々はShirodkar法とMcDonald法の違いについても重視している。これまで、頸管無力症と診断された例での早産予防の成功率には、Shirodkar法とMcDonald法で差がないと報告¹⁷⁾されているが、これらの研究対象は古典的基準で頸管無力症と診断された症例で、しかも妊娠早期に予防的な手術が行われており、本研究で検討する頸管短縮例に於ける縫縮術とは対象も手術時期も異なる。Shirodkar法は内子宮口近くで頸管を縫縮する方法で、一方McDonald法は外子宮口で頸管を縫縮する方法である。頸管短縮例の多くは内子宮口が開大しており、その進行を阻止し頸管長の更なる短縮を防ぐためには、できるだけ本来の内子宮口近くで縫縮を行うのが良いと考えられ、二つの術式の差についても検討が必要である。このことはHeathらが一般の頸管短縮例に於いてShirodkar術を施行し早産率の著しい低下を得ていることから示唆される。

他方、局所に炎症が存在する症例では、そのこと自体が頸管短縮の誘因となっている可能性が高い。従って早産予防のためにはその病態を治療することが重要と考えられる。ここでいう不顕感染とは、膣炎の範疇に入らない膣内細菌叢を構成する細菌の種類の変化のことであり、一般に細菌性膣症と呼ばれている状態である¹⁸⁻²⁰⁾。近年の報告から、早産の原因の一つとして重要視される様になった絨毛膜羊膜炎が膣・頸管からの上行性感染によると考えた場合、絨毛膜羊膜炎の前段階とさ

れている頸管炎や細菌性膣症は早産のリスクファクターの一つと想定される。

Hillierら²¹⁾は米国7施設によるcohort studyに於いて10,397例の早産リスクの無い妊婦を対象に妊娠23~26週に細菌性膣症の有無を調査し、その結果と早産との関連性について検討した。その結果、1)細菌性膣症の頻度は16%であった。2)多変量解析で細菌性膣症と早産(妊娠36週以前で出生体重2,500g未満)には関連性が認められた。3)細菌性膣症のうち最も早産と関連性が高かったのは*Bacteroides*と*Mycoplasma hominis*の混合感染例であった。と報告している。また、Meisら²²⁾も米国10施設によるcohort studyで、2,934例の妊婦を対象に妊娠24週と28週の2回細菌性膣症の有無を調査し、早産との関連性について検討した。その結果、1)細菌性膣症の頻度は、妊娠24週:23.4%、妊娠28週:19.4%であった。2)妊娠28週における細菌性膣症の存在は、早産(妊娠35週未満)と関連性があったと報告しており、いずれの報告からも細菌性膣症と早産との関連性が示唆されている。

そこで、妊娠中に細菌性膣症を治療することによって実際に早産を予防することができるかどうかは次の焦点となって来た。Guisseら²³⁾は、ルーチンの細菌性膣症のスクリーニングとそれに対する抗生剤投与には早産予防の効果を認めなかったと報告している。また、同報告には、ハイリスクの妊婦については細菌性膣症のスクリーニングと抗生剤治療は早産の減少に役立つ可能性があるが、細菌性膣症の治療によって早産が増加する可能性もあるので注意が必要であるとも記載されている。

以上の様に、細菌性膣症と早産との関連性

は示唆されているものの細菌性膣炎を妊娠中に治療することの早産予防効果については未だ不明な点が多い。早産予防を目的とした細菌性膣症の治療として抗生剤投与が良いのかどうかも疑問である。少なくとも頸管短縮例では、既に炎症のカスケードが動き始めていると考えれば、炎症を抑制することが細菌の増殖を抑制すること以上に重要となる可能性がある。また、原因は不明であるが、細菌性膣症が証明されず局所に炎症反応が見られる症例も少なくない。そのような症例での早産も予防する必要があることを考慮すれば、局所の炎症波及を抑制することの重要性は高いといえる。

現在、日常の臨床で使用されている抗炎症剤の一つに urinary trypsin inhibitor (UTI) がある。UTI は炎症によって遊走した好中球より遊離されるエラスターゼなどの炎症性プロテアーゼを阻害する作用の外に、頸管熟化抑制作用、子宮収縮抑制作用、卵膜保護作用などを有することが報告されている。また、UTI は、胎児尿中に極めて高濃度に存在し、羊水中に排出される。これは、炎症による卵膜の破綻を内側から防御する生理的妊娠維持機構の一端を担う働きとして注目されている²⁴⁾。従って、UTI を膣内に投与すれば、その炎症波及と防御の生理的機構を補強できる可能性があり、それは早産予防の理にかなった方法といえる。このような理由で、UTI の膣内投与は既に国内の多数の施設で試用が始まっているが、その有効性についての evidence level の高い証拠は未だ得られていない。

以上の背景を踏まえ、我々は、妊娠中期の頸管短縮症例の早産予防に関する下記の多施設共同ランダム化比較試験を企画した。

<研究の目的>

本比較試験の目的は以下の2点である。

- (1) 妊娠中期の経膣超音波検査で頸管短縮と診断された妊婦 (normal risk 及び high risk を含む) で、不顕感染と局所の炎症がない症例の早期の早産予防に頸管縫縮術が有効かどうか、また有効とすれば Shirodkar 法と McDonald 法で有効率に差があるかどうかを検証すること。
- (2) 同上で、不顕感染または局所の炎症所見が認められた症例の早期の早産予防に抗炎症剤 (UTI) の膣内投与が有効かどうかを検証すること。

B. 研究結果

[平成15年度の成果]

今回の多施設共同研究を行うにあたり、研究代表者らは2年前に研究グループを結成し、既に研究組織に加わっている各施設の代表者が10回にわたり研究者会議を開き、最適且つ緻密な研究デザインの構築を行ってきており、研究計画の詳細なプロトコルの作成、RCTの開始に向けての倫理委員会への提出資料並びに患者へのインフォームドコンセントの内容検討などの準備をすすめた。具体的に今年度は、以下の3点について成果を挙げた。

1. 研究プロトコルの作成
2. 研究実施体制の確立
3. 協力施設・都内産婦人科医師への啓発

1. 研究プロトコルの作成：

具体的には大きく分けて以下の2つの研究を行うこととした。

(研究1) 妊娠20週前に経膣超音波法による子宮頸部の観察と頸管長の計測を行い、頸管長短縮例でなお且つ不顕性感染を有しな

い患者に対して、頸管縫縮術の有用性の検討を行う。

(研究2) 頸管長短縮例でなお且つ不顕性感染を有する患者に対して、UTI (Urinary trypsin inhibitor: 頸管の熟化と卵膜の破綻細菌性腔症や頸管炎などの局所の炎症を防御する生理的活性物質として注目されている) の腔内投与を行い、その早産予防薬としての有効性の評価を行う。

<プロトコールの概要>

(1) 対象患者 と研究方法

妊娠 16 週未満に受診した妊婦に当該施設が本研究班に参加していること及び Study の趣旨の概略を説明しておく。(説明文は統一のものを使用する)

Study への参加の同意を得た全ての妊婦を対象とする。但し、除外基準は別記 1 に定める。

1. Study Group ではすべての症例に、妊娠 16 週 0 日～19 週 6 日と妊娠 22 週 0 日～25 週 6 日の 2 回の経腔超音波による頸管長計測を行う。患者の取り扱いは頸管長計測値に基づき別記 3 の指針に従う(別記 2)。(但し、第 1 回目の超音波検査で頸管長 20mm 以下は入院とし、2 回目の外来検査は行わない)
2. Study への参加の同意を得た妊婦を頸管長計測値が 20mm を切った段階で不顕性感染の有無により 2 群に分ける(それぞれの取り扱いについては別記 3)。
3. 2 回の超音波検査で異常の無いものはどの群にも入れず、通常の外來管理とする。
4. Study に加わらない妊婦も含めて、切迫早産の徴候が出現した時は、それぞれの施設における従来どおりの取り扱い方針と

する。

5. Study に加わらない妊婦も含めて、問診でリスクファクターを抽出し(統一の用紙を使用)、結果の分析に用いる。リスク因子の有無は取り扱いには反映させない。
6. 頸管長短縮例では治療経過等および結果を統一の用紙に記入する。
7. 別記 1 の場合は研究を終了とする。
8. 各群とも治療が終了した後も原則として妊娠 28 週までは入院とする。(但し、治療後の患者の状況が非常に良い場合は 28 週以前の退院も可。End Point は 32 週 0 日とする)

備考: 自宅安静を原則として指導し、それが不可能な場合は入院とする。

(2) 評価項目

End Point は 32 週 0 日の段階での早産の有無。

(3) 被検者数

参加施設における取り扱い分娩数
(1 年間) = 10,000 例
早産率を 5% として最大 500 症例
3 年間で最大 1,500

別記 1

(除外基準)

1. 品胎以上
2. 前置胎盤
3. 常位胎盤早期剥離
4. 重篤な胎児異常(早期に娩出を要する)
5. Fetal well-being が確認できない症例
6. 今回の妊娠において既に頸管縫縮術施行済
7. 切迫早産の徴候(*)
8. その他 Study に適さない症例

☆Study が始まった後に 3, 5, 7, 8, の場合は

Study を中止する。

☆過去の頸管縫縮術既往、円錐切除後の妊娠例は Study の対象とする。

*** (切迫早産徴候)**

- 1) 規則的な子宮収縮と進行性の頸管変化が認められ、早産の危険性が高いと考えられる状態
- 2) 外子宮口からの胎胞脱出
- 3) PROM
- 4) CAM (**)

**** (CAM の診断基準)**

他の感染を否定したうえで、

38 度以上の発熱と以下の 4 項目の内少なくとも一つ以上を認める場合、発熱がない場合には 4 項目が全て揃っている場合と定義する。
臨床症状：母体頻脈 (100/分以上)、子宮の圧痛、白血球増多 ($15,000/\text{mm}^3$)、膣分泌物・水様性帯下の悪臭

別記 2

(頸管長の計測値による取り扱い方針)

第 1 回目の経膣超音波検査 (妊娠 16 週 0 日～19 週 6 日)

・頸管長 20.0mm 以下は入院とする。その後の取り扱いは群毎の指針に従う。

・頸管長 20.1mm～30.0mm は外来で intensive care (1～2 週に 1 度の経膣超音波)。頸管長 20.0mm 以下となった時は入院とする。その後の取り扱いは群毎の指針に従う。

・この検査で頸管長が 30.1mm 以上の場合、妊娠 22 週 0 日～25 週 6 日に再度経膣超音波による頸管長計測を行う。

第 2 回目の経膣超音波検査 (妊娠 22 週 0 日～

25 週 6 日)

・頸管長 20.0mm 以下は入院とする。その後の取り扱いは群毎の指針に従う。

・頸管長 20.1mm～30.0mm は外来で intensive care (1～2 週に 1 度の経膣超音波)。頸管長 20.0mm 以下となった時は入院とする。その後の取り扱いは群毎の指針に従う。

・頸管長 30.1mm 以上は通常外来ケア。

別記 3

(各群の取り扱い)

頸管長 20.0mm 以下の症例は入院・安静とし、不顕性感染の有無 (別記 4) を全例チェックする。

I 群： 不顕性感染 (－)

A：頸管縫縮術を施行する (マクドナルド氏式)。

B：頸管縫縮術を施行する (シロッカー氏式)。

C：頸管縫縮術を施行しない。(1 週間は入院とする)

II 群： 不顕性感染 (+)

A 群：UTI 使用。

B 群：UTI 使用しない。

膣分泌物培養は全例施行

2. 研究実施体制の確立：

以下の実施体制を検討・確立した。

- (1) 実施医療機関の選定
- (2) 施設毎研究責任医師の決定
- (3) 臨床検査方法の決定
- (4) 手術方法・術前術後管理方法の統一
- (5) 症例登録方法の決定

- (6) 症例割付け方法の決定
- (7) データ マネジメントと解析方法の検討
- (8) 研究モニタリング委員会の設立
- (9) 安全情報通知方法の検討
- (10) 効果安全評価委員会の設立を検討

上記各項目の確立に当たっては、NPO 法人
日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)、大学
病院医療情報ネットワーク (UMIN) と協力し検
討した。

(1) 実施医療機関

<主たる参加医療施設>

杏林大学医学部附属病院
慶應義塾大学病院
国立成育医療センター
順天堂大学医学部附属順天堂医院
順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院
昭和大学病院
総合母子保健センター愛育病院
帝京大学医学部附属病院総合周産期母子医療
センター
東京医科歯科大学医学部附属病院
東京医科大学病院
東京慈恵会医科大学付属病院
東京女子医科大学病院
東京大学医学部附属病院
東京都立墨東病院
東邦大学医学部附属大森病院
日本医科大学病院
日本医科大学第二病院
日本医科大学附属多摩永山病院
日本赤十字社医療センター
日本赤十字社葛飾赤十字産院
日本大学医学部附属板橋病院

(2) 施設毎研究責任医師

岩下 光利
(杏林大学医学部附属病院)
田中 守
(慶應義塾大学病院)
名取 道也
(国立成育医療センター)
中村 靖
(順天堂大学医学部附属順天堂医院)
吉田 幸洋
(順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院)
岡井 崇
(昭和大学病院)
中林 正雄
(総合母子保健センター愛育病院)
篠塚 憲男
(帝京大学医学部附属病院総合周産期母子
医療センター)
谷口 義実
(東京医科歯科大学医学部附属病院)
井坂 恵一
(東京医科大学病院)
大浦 訓章
(東京慈恵会医科大学付属病院)
松田 義雄
(東京女子医科大学病院)
上妻 志郎
(東京大学医学部附属病院)
若麻績 佳樹
(東京都立墨東病院)
田中 政信
(東邦大学医学部附属大森病院)
竹下 俊行
(日本医科大学病院)
朝倉 啓文
(日本医科大学第二病院)

中井 章人

(日本医科大学付属多摩永山病院)

杉本 充弘

(日本赤十字社医療センター)

竹内 正人

(日本赤十字社葛飾赤十字産院)

山本 樹生

(日本大学医学部付属板橋病院)

(3) 臨床検査方法

- ・Elastase (定性) : 各施設で共通のキットを使用。
- ・FemExam : 各施設で共通のキットを使用。
- ・膣分泌物培養 : 目的菌を特定。
- ・その他の検査は集中測定を原則とする。

(4) 手術方法・術前術後管理方法

- ・Shirodkar 法と McDonald 法の術式を統一。
- ・術前術後管理プロトコールを作成。

(5) 症例登録方法

- ・学病院医療情報ネットワーク (UMIN) を利用。
- ・インターネットで 24 時間可能とする。

(6) 症例割付け方法

- ・学病院医療情報ネットワーク (UMIN) のシステムを使用。
- ・インターネットで 24 時間可能とする。

(7) データ マネジメントと解析方法の検討

- ・日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) に委託。

(8) 研究モニタリング委員会

- ・委員 :

盛本太郎 (旗の台レディースクリニック)、
大橋克洋 (荏原産婦人科医会会長)、
他

- ・モニタリング報告書原案検討中。

(9) 安全情報通知方法

- ・有害事象発生時は厚生労働省、実施医療機関、治験薬提供者へ所定の様式を用いて研究協力者へ通知。

(10) 効果安全評価委員会

- ・監査ならびに効果安全評価を行う委員会の設立を検討中。

3. 協力施設・都内産婦人科医師への啓発 :

東京早産予防研究会として、会員のみでの研究発表会 (学術集会) を既に 2 回開催。 “早産予防” というテーマに則した文献のレビューとそれについての discussion を行い、会員の知識と考え方の整理に貢献。さらに東京都内の産婦人科医の方々に案内を送付し、第 3 回学術集会を公開として、平成 15 年 5 月 24 日 (土) に東京早産予防研究会第 3 回学術集会として開催。プログラムとして、一般演題 (十題) 及び、解説講演「経膈超音波による頸管長計測とその意義」(岡井崇) と富山医科薬科大学産婦人科学教室の斉藤滋による特別講演「炎症から早産を考える」を企画致し、100 名を超える先生方の御参加を頂いた。

C. 今年度の会議記録 (概略)

<研究者 会議>

第 1 回研究者会議 (平成 15 年 4 月 4 日)

- ・第 NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット (Japan Clinical Research Support Unit) との契約について

- ・ Study Design について
- ・ 切迫早産（中井先生）、CAM の診断（松田先生）
についての課題

第 2 回研究者会議（平成 15 年 5 月 1）

- ・ Study Design について

第 3 回研究者会議（平成 15 年 6 月 12 日）

- ・ Study Design について

第 4 回研究者会議（平成 15 年 7 月 3 日）

- ・ 研究スタート前の準備事項の整理
- ・ Retrospective Study について

第 5 回研究者会議（平成 15 年 8 月 7 日）

- ・ Study Design 整理
- ・ 研究の背景について
- ・ 頸管長の計測方法について
- ・ 「早期の早産」の正式呼称の確認「超早産児」
- ・ シロッカー手術の術式及び術前術後の管理
- ・ UTI 使用の可否について
- ・ エラスターゼキットについて
- ・ FemExam 購入について

第 6 回研究者会議（平成 15 年 9 月 11 日）

- ・ 日本臨床研究支援ユニットとの交渉進捗状況、
他（報告）
- ・ 研究準備事項のうち前回審議事項の追加・訂正
部分の確認（確定）
- ・ 研究準備事項のうち今回審議事項

第 7 回研究者会議（平成 15 年 10 月 23 日）

- ・ 倫理委員会への提出書類の雛型の作成
- ・ TOPP 参加施設であることの患者への説明文書
- ・ Study への参加同意書
- ・ 問診表

第 8 回研究者会議（平成 15 年 11 月 28 日）

- ・ 日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）との交渉
進捗状況（報告）
- ・ 研究進行上必要な委員の選出：
 - プロトコール作成委員
 - データマネジメント委員
 - 独立データモニタリング委員
 - オーディット：資格について CRSU に確認
- ・ 持田製薬との交渉（ミラクリッド製剤提供）に
ついて（報告）
- ・ 患者からの同意を得やすくするための配慮につ
いての検討

第 9 回研究者会議（平成 16 年 1 月 7 日）

- ・ 持田製薬との交渉（ミラクリッド製剤提供）に
ついて（報告）
- ・ UMIN との交渉進捗状況（報告）
- ・ 出生児の追跡調査プロトコール作成について

第 10 回研究者会議（平成 16 年 2 月 26 日）

- ・ CRSU との契約交渉について（報告）
- ・ ミラクリッド製剤の治験について（報告）
- ・ プロトコール変更について（報告）
- ・ 「出生児の追跡調査プロトコール」作成につい
て
- ・ 今後の作業の確認
- ・ 「頸管縫縮術の有用性に関する検討」について
「ミラクリッド製剤の有用性に関する検討」
- ・ 持田製薬、CRSU、厚生労働省との継続協議

<プロトコール作成委員会 会議>

第 1 回プロトコール作成委員会（平成 15 年 12 月
15 日）

- ・ 研究進行上必要な委員の役割について確認
- ・ 登録・割り付け

- ・ミラクリッド製剤について
- ・必要な症例（サンプル）数の推計
- ・データ登録について
- ・出生児の予後についての追跡

第2回プロトコール作成委員会（平成16年2月19日）

- ・プロトコール作成支援について
- ・Study Designの再確認と被験者数（必要症例数）の検討
- ・「頸管縫縮術の有用性の検討」について
- ・「ミラクリッド製剤の有用性の検討」について

D. 文献

1. 母子保健の主なる統計. (財団法人母子衛生研究会 編), 母子保健事業団, 2003
2. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Eng J Med* 334: 567-572, 1996
3. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ: Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 177(4):723-30, 1997
4. Taipale P, Hiilesmaa V: Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *TaiObstet Gynecol* 92(6):902-7, 1998
5. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM: Patients with an ultrasonographic cervical length < or =15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 182(6):1458-67, 2000
6. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network: Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 19;286(11):1340-8, 2001
7. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH: Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18(3):200-3, 2001
8. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM: A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18(3):204-10, 2001
9. Hassan SS, Romero R, Maymon E, Berry SM, Blackwell SC, Treadwell MC, Tomlinson M: Does cervical cerclage prevent preterm delivery in patients with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 184(7):1325-9; discussion 1329-31, 2001
10. Novy MJ, Gupta A, Wothe DD, Gupta S, Kennedy KA, Gravett MG: Cervical cerclage in the second trimester of pregnancy: a historical cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 184(7):1447-54; discussion 1454-6, 2001
11. Berghella V, Haas S, Chervoneva I, Hyslop T: Patients with prior second-trimester loss: prophylactic cerclage or serial transvaginal sonograms? *Am J Obstet Gynecol* 187(3): 747-51, 2002
12. Heath VC, Souka AP, Erasmus I, Gibb DM, Nicolaides KH: Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12: 318-22, 1998
13. Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, Benham BN, Balducci J: A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol* 183(4):830-5, 2000
14. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J: Revisiting the short cervix detected by

- transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001 185: 1098-1105, 2001
15. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Bekedam DJ, Hummel P: Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 183(4):823-9, 2000
 16. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP: Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest. *Am J Obstet Gynecol* 185: 1106-120, 2001
 17. Caspi E, Schneider DF, Mor Z, Langer R, Weinraub Z, Bukovsky I: Cervical internal os cerclage: description of a new technique and comparison with Shirodkar operation. *Am J Perinatol* 7(4):347-9, 1990
 18. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK: Nonspecific vaginitis Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74: 14-22, 1983
 19. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL: Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 29: 297-331, 1991
 20. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK: Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol* 18: 170-177, 1983
 21. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG 2nd, Rao AV, et al.: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J* 28: 1737-1742, 1995
 22. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, Johnson F, Iams JD, Thom E, Andrews WW: The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 173: 1231-1235, 1995
 23. Guise JM, Mahon SM, Aickin M, Helfand M, Peipert JF, Westhoff C: Screening for bacterial vaginosis in pregnancy: *Am J Prev Med* 20(3 Suppl): 62-72, 2001
 24. Kanayama N, el Maradny E, Yamamoto N, Tokunaga N, Maehara K, Terao T: Urinary trypsin inhibitor: a new drug to treat preterm labor: a comparative study with ritodrine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 67: 133-138, 1996