

厚生労働科学研究費補助金

(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 16 年度

総括研究報告書

平成 17 年 4 月

主任研究者 岡井 崇

厚生労働科学研究費補助金

(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 16 年度

総括研究報告書

平成 17 年 4 月

主任研究者 岡井 崇

目次

項目	頁 (通し番号)
1. 総括研究報告書	
分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名	・・・1
A. 研究目的	・・・2
＜研究の背景＞	・・・2
＜研究の目的＞	・・・5
B. 研究方法	・・・5
C. 研究結果	・・・6
D. 評価	
1.達成度について	・・・6
2.研究成果の学術的意義	・・・7
3.今後の展望について	・・・7
E. 研究発表	・・・7
F. 今年度の会議記録＜研究者 会議＞	・・・9
G. 文献	・・・9
2. 『頸管長短縮例に対する頸管縫縮術の有効性の検証』	
研究計画書	・・・12
3. 同 症例登録フォーム	・・・93
4. 「早産予防の臨床研究」参加への案内パンフレット	・・・116
5. 『頸管長短縮例に対するウリナスタチン腔内投与の有効性の検証』	
研究計画書	・・・117
6. 研究者会議議事録	・・・170
＜研究者会議＞	
第12回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第22回世話人・幹事会）（平成16年5月6日）	
第13回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第23回世話人・幹事会）（平成16年6月10日）	
第14回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第24回世話人・幹事会）（平成16年7月8日）	

- 第17回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第27回世話人・幹事会）（平成16年10月7日）
- 第18回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第28回世話人・幹事会）（平成16年11月4日）
- 第19回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第29回世話人・幹事会）（平成16年12月2日）
- 第20回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第30回世話人・幹事会）（平成17年1月6日）
- 第21回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第31回世話人・幹事会）（平成17年2月3日）
- 第22回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第32回世話人・幹事会）（平成17年3月3日）

総括研究報告書

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前教授

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

宇賀 直樹

- ・ 東邦大学医学部新生児科教授

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

金山 尚裕

- ・ 浜松医科大学産婦人科教授

齋藤 滋

- ・ 山医科薬科大学産婦人科教授

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教授
教授

田中 政信

- ・ 東邦大学医学部産婦人科教授

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腔・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。その一つは経腔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⁾は経腔超音波を用い妊娠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。

子宮頸管には腔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。腔・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 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、術前に施行した腔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腔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、腔炎の範疇に入らない腔内細菌叢を構成する細菌の種類の変化のことであり、一般に細菌性腔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腔・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腔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 週に細菌性腔症の有無を調査し、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) 細菌性腔症の頻度は 16% であった。2) 多変量解析で細菌性腔症と早産 (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) 細菌性腔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 回細菌性腔症の有無を調査し、早産との関連性について検討した。その結果、1) 細菌性腔症の頻度は、妊娠 24 週 : 23.4%、妊娠 28 週 : 19.4% であった。2) 妊娠 28 週における細菌性腔症の存在は、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腔症と早産との関連性が示唆されている。

そこで、妊娠中に細菌性腔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かどうかは次の焦点となって来た。Guise ら²³⁾ は、ルーチンの細菌性腔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腔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、細菌性腔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。その様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 を腔内に投与すれば、その炎症波及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 の腔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) の腔内投与が有効かどうかを検証すること。

B. 研究方法

本研究参加の分娩取り扱い施設を妊娠 16 週未満に受診した妊婦に、Study の趣旨を説明し参加を促す。その後、基準を満たす全ての妊婦を対象とする (Study Group)。Informed consent の用紙は統一のものを使用する。但し、除外症例はあらかじめ設定しておき最初から除外する。その他の除外症例はデータ解析の段階で検討する。同意が得られない例では経膣超音波・炎症マーカーのチェックは行わず、切迫早産徴候が出た場合のみの治療とする。方法: Study Group ではすべての症例に、妊娠 16 週 0 日～25 週 6 日までの妊婦検診で毎回経膣超音波による頸管長計測を行う。頸管長計測値が 20mm 以下の症例を入院管理とする (2～3%が対象となる)。入院後、頸管粘液中エラスターゼ値や細菌性膣症の存在により不顕性感染の有無を調べ、それによってまず2群に分ける。不顕性感染のある群はUTI

投与群とプラセボ投与群の2群に分ける(ダブル・ブラインド)。不顕性感染の無い群は、A～Cの3群に振り分ける。A群：マクドナルド式頸管縫縮術施行。B群：シロッカー式頸管縫縮術施行。C群：安静療法群(頸管縫縮術非施行群)。症例の登録・割付には全てコンピューター化によるランダム化を行う。全ての症例で切迫早産の徴候が出現した時は、Rescue armに入ることとし、プロトコールに定めた取り扱い方針で管理する。Study Groupでは全ての症例で生活様態につい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。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。各群とも治療が終了した後も妊娠28週までは原則入院とし、それ以降は切迫早産の徴候が無い場合は退院、外来管理とする。更に、分娩後も児の予後について出生後3年間追跡調査を行う。研究の管理：本研究への参加予定施設は東京近郊の総合周産期センターなど20施設であり、これら施設とその関連施設を併せると合計年間取り扱い分娩数は約10,000症例以上となる。そこでこのRCTが適切に行われているかをオーディット委員会が常時チェックする。それぞれの群の早産率(各因子毎)、合併事象、新生児経過等を逐次追跡し、統計処理は疫学の専門家が担当する。得られたデータを基に早産の背景因子の分析結果に合わせ早産予防のための妊婦管理ガイドラインを作成する。倫理面への配慮：研究開始にあたっては各参加施設毎に倫理委員会の承諾を得、その上で各患者さんへ研究の概要を説明し、十分に理解を得た上で書面にて同意をいただく。研究に参加しなくても不利益が無い事、及びいつでも参加

中止が出来ることをお話する。各群における早産発生率に明らかな統計学的な有意差が出た段階で、明らかに高い群は選択肢から消去する。研究に参加する各施設でインターネットを用いて当研究専用のホームページから症例の登録と割付を行うが、その際にはパスワードを幾重にも設定し、個人情報の漏出に留意する。

C. 研究結果

[平成16年度の成果]

研究組織に加わっている各施設の代表者が32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た。研究計画の詳細なプロトコールの作成、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、研究開始のための準備を整え、今年度後半に漸く実質的な症例の蓄積が始まった。具体的に今年度は、以下の4点(1.研究プロトコールの作成、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、4.各施設倫理委員会の承認の取得、5.研究協力を促すビデオ及びパンフレットの作成、6.研究の開始(症例登録の開始))について成果を挙げた。

D. 評価

1) 達成度について：本研究は製薬会社に頼らない医師主導の本格的臨床試験であり、研究実施に至る前に様々な課題を克服する必要があった。今年度は研究開始のための準備を整え、今年度後半に漸く実質的な症例の蓄積が始まった。各施設において倫理委員会を既に通過させ研究は開始している。さらに対象となる妊婦にこ

の研究を理解していただくためのパンフレットとDVD（ビデオ）を作成して配布した。以上、今年度の成果としては、周産期領域では日本で初めての医師主導の他施設共同臨床研究を開始することができた。今後は症例の蓄積と中間解析に重点を置く予定である。

- 2) 研究成果の学術的意義・社会的意義について：早産予防の為の臨床研究では多くの症例を研究対象とする必要がある。既に欧米諸国からは多施設共同の多症例に基づく臨床研究の報告がなされ始めているが、本格的な RCT は少なく、具体的な成果を挙げる為の方法に議論が白熱している。早産の予防は各国の医療体制や社会環境にも関わる極めて臨床的な課題であり、外国の研究成果をそのまま当てはめる事はできない。したがって、日本の優れた妊婦健診制度と妊娠管理の方式に合わせた独自の早産予防対策を日本の周産期医療の現状の中に組み入れる必要がある。本研究の特色は、この重要なテーマに対してこれまで日本で全く行われていない本格的な RCT を行うことである。また、本研究では新生児の follow up も実施し、最終的に神経学的後遺症の減少につながるかも検討する。既に研究組織に加わっている各施設の代表者が32回にわたり研究会議を開き、最適且つ緻密な研究デザインの構築を行って、研究計画を完成させた。本研究は、参加全施設を合わせて年間10,000例以上におよぶ症例を対象とするため高額の研究費が必要となるが、早産の手掛かりとして近年漸く明らかとなった子宮頸管の状態や膣・頸管の不顕性感染などに注目し、新しい早

産予防対策を立てるための EBM を得ることが目的の大規模研究で、各施設の協力体制も既に出来ている。必ず良い成果が挙がるものと確信している。

- 3) 今後の展望について：本年度、漸く研究が始動し症例の登録が始まり、軌道に乗り始めた。今後、研究参加施設を全国レベルとして、症例の増加を図り、早い段階で有意義な成果を出したい。監査を随時行い、さらには高度なデータマネジメントを行い、質の高いエビデンスに基づいたガイドラインの作成を目指す。

E. 研究発表（業績）

1) 国内（口頭発表、原著論文による発表、その他）の主なもの

1. 松田義雄・妊娠中期の早産予防戦略を指向した、妊娠32週未満の単胎早産2,500例における case control study・第54回日本産科婦人科学会学術講演会・平成17年(2005)
2. 岡井 崇・超音波による産科スクリーニング・第24回埼玉産婦人科看護研修学院卒後研修会・(埼玉, 2004.8)
3. 松田義雄・超早産の臨床統計・第40回日本周産期・新生児学会シンポジウム・(2004.7),
4. 岡井 崇・早産を減らすために－その予知と対策－・第253回東京産婦人科医会臨床研究会・(東京, 2004.7)
5. 岡井 崇・妊娠中後期の超音波スクリーニング・日産婦学会千葉地方部会・日産婦医会千葉県支部合同研修会・(幕張, 2004.6)
6. 岡井 崇・婦人科領域における超音波スクリーニングについて・愛知県産婦人科医会 第8回学術研修会(特別講演)・(名古屋, 2004.2)
7. 岡井 崇・周産期領域の超音波診断・第22回産婦人科MEセミナー・(東京, 2004.2)

8. 岡井 崇・妊娠管理における超音波診断—最近のトピックス—第12回 武庫川産婦人科セミナー（特別講演）・（兵庫，2004.1）
9. 岡井 崇・経膈超音波による頸管長計測とその意義・第5回 日本イアン・ドナルド超音波講座・（仙台，2003.11）
10. 岡井 崇・妊娠中期における超音波スクリーニング（招請講演）・第204回 広島市臨床産婦人科医会・（広島，2003.11）
11. 岡井 崇・産婦人科の診断基準・日本超音波医学会第26回関西地方会・（姫路，2003.8）
12. 岡井 崇・産婦人科における超音波スクリーニングについて（特別講演）・平成15年度福岡県産婦人科医会臨時研修会・（福岡，2003.7）
13. 岡井 崇・（会長講演）経膈超音波による頸管長計測とその意義・東京早産予防研究会第3回学術集会・（東京，2003.5）
14. 岡井 崇・妊娠中期における超音波診断（特別講演）・福岡県産婦人科医会学術講演会・（福岡，2003.5）
15. 岡井 崇・産婦人科超音波—最近の話題—第13回山形産婦人科ME研究会・（山形，2003.4）
16. 岡井 崇・産婦人科における超音波スクリーニングについて・第117回和歌山市産婦人科部会研修会・（和歌山，2003.4）

論文

17. 松田義雄・超早産の臨床統計・日本周産期・新生児学会誌・2004・40(4)：743-745,
18. 松田義雄・切迫早産の取り扱い（第56回日本産科婦人科学会卒後研修プログラム・日本産科婦人科学会雑誌・2004・56(9)：N620-624,
19. 大槻克文、長谷川明俊、佐々木康、岡井 崇・病態にかかわる免疫異常 2 —早産と局所免疫— 臨産・平成16年（2003）・57(8)・1053-1057,

20. 戸莉 創、岡井 崇・超早産の病態、予後及び予防への展望 シンポジウム 3 - まとめ 日本周産期・新生児医学会雑誌・平成17年（2004）・40巻（4）・741-742,
21. 大槻克文・21世紀の周産期医療「早産管理」・東京母性衛生学会雑誌・平成17年（2004）・20(1)：23-30,
22. 長谷川明俊、大槻克文、佐々木康、澤田真紀、千葉 博、長塚正晃、岡井 崇・マウス早産モデルにおける Recombinant human lactoferrin の早産防止効果・日本周産期・新生児学会誌・平成17年（2004）・40(1)：35-39,
23. 大槻克文・Lactoferrin による超早産予防の可能性・日本周産期・新生児学会誌・2004・40(4)：759-762,
24. 松岡隆、市塚清健、長谷川潤一、市原三義、関沢明彦、岡井崇・産科超音波をめぐる最近のトピックス：超音波の更なる技術革新・産婦人科治療・平成17年（2004）・89(5)・518-522,
25. 長谷川明俊、佐々木康、澤田真紀、大槻克文、岡井 崇・早産はどこまで予防できるか—最近の検査法、管理法・周産期医学・平成17年（2004）・34(3)：285-289,
26. 市塚清健、岡井崇・基本的な臨床検査・超音波検査、臨床研修指導医の手引き 産婦人科・診断と治療社・平成17年（2004）・87-98,
27. 岡井 崇、名取 道也、秦 幸吉、他／編集—伊東絃一、平田経雄・産科婦人科超音波医学超音波医学 TEXT・医歯薬出版・平成17年（2004）

2) 国内（口頭発表、原著論文による発表、その他）の主なもの

1. Hasegawa A, Otsuki K, Sasaki Y, et al.・

Preventive effect of recombinant human lactoferrin in a rabbit preterm delivery model American Journal of Obstetrics and Gynecology (in press) 2005

2. Sasaki Y, Otsuki K, Hasegawa A, et al. • Preventive effect of recombinant human lactoferrin on lipopolysaccharide - induced preterm delivery in mice. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 ;83:1035-8.
3. Matsuda Y • Preterm delivery and the role of cytokines • XX International Congress The fetus as a patient. • Fukuoka 2003.4
4. Okai ,T • Diagnostic Significance of the Second Trimester Ultrasonography For Assessing Possibility of Fetal Chromosomal Abnormalities • The 8th Japan-Korea Joint Conference of Obstetrics and Gynecology. • Fukuoka 2003.4

F. 今年度の会議記録

<研究者 会議>

- 第12回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第22回世話人・幹事会）（平成16年5月6日）
- 第13回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第23回世話人・幹事会）（平成16年6月10日）
- 第14回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第24回世話人・幹事会）（平成16年7月8日）
- 第15回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第25回世話人・幹事会）（平成16年8月5日）
- 第16回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第26回世話人・幹事会）（平成16年9月9日）
- 第17回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第27回世話人・幹事会）（平成16年10月7日）
- 第18回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第28回世話人・幹事会）（平成16年11月4日）
- 第19回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第29

回世話人・幹事会）（平成16年12月2日）

第20回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第30

回世話人・幹事会）（平成17年1月6日）

第21回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第31

回世話人・幹事会）（平成17年2月3日）

第22回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第32

回世話人・幹事会）（平成17年3月3日）

G. 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. Tai Obstet 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

『頸管長短縮例に対する頸管縫縮術の有効性の検証』

研 究 計 画 書

東京早産予防研究会
TOPP (Tokyo Organization of Prevention of Preterm Delivery) STUDY GROUP

厚生労働省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ための
妊婦管理ガイドラインの作成」

頸管長短縮例に対する頸管縫縮術の有効性の検証

妊娠中期で頸管長が短縮し、かつ不顕性感染のない妊婦に対する早産予防を目的とした頸管縫縮術(マクドナルド法とシロッカー法)の有効性及び安全性を比較し検証するための安静療法群を対照とするランダム化非盲検3群並行比較試験

試験実施計画書

研究代表者：昭和大学医学部産婦人科学教室教授
岡井 崇
TEL：03-3784-8670
FAX：03-3784-3732

事務局：昭和大学医学部産婦人科学教室
大槻 克文
TEL：03-3784-8551
FAX：03-3784-8355
eMail：topp@med.showa-u.ac.jp

版 番 号：1.0（作成年月日：2004年11月4日）

機密情報の管理に関して

本試験に関する試験実施計画書、患者説明同意文書、その他の資料（以下、本試験関連情報）は機密情報であり、本試験の関係者（試験責任医師、試験分担医師、試験協力者、実施医療機関、IRB（倫理審査委員会）、独立データモニタリング委員会等）に対してのみ提供されます。

本試験関連情報は、本試験の内容を患者に対して説明する場合を除き、研究代表者による文書での事前の同意が得られていないかぎり、第三者への開示または本試験の目的以外の使用をすることができません。

略号一覧

略号	省略していない表現	
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BE	Base Excess	塩基過剰
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CAM	Chorioamnionitis	絨毛膜羊膜炎
CRP	C Reactive Protein	C 反応蛋白
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎表面（抗原）
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSV	Herpes Simplex Virus	単純ヘルペスウイルス
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
IRB	Institutional Review Board	倫理審査委員会
J-CRSU	Japan Clinical Research Support Unit	日本臨床研究支援ユニット
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生児集中治療部
NNT	Numbers Needed to Treat	—
P-PROM	Preterm Premature Rupture of Membrane	早産期の前期破水
PPS	Per Protocol Set	試験実施計画書に適合した対象集団
PROM	Preterm Rupture of Membrane	前期破水
RDS	Respiratory Distress Syndrome	新生児呼吸窮迫症候群
ROM	Rupture of Membrane	破水
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOP	Standard Operating Procedures	標準業務手順書
TOPP	Tokyo Organization of Prevention of Preterm Delivery	東京早産予防研究会
TPHA	<i>Treponema pallidum</i> Hemagglutination Test	梅毒トレポネーマ血球凝集試験
UMIN	University Hospital Medical Information Network Center	大学病院医療情報ネットワーク研究センター

本試験における試験治療法の略称

略称	試験治療法
A 群	頸管縫縮術マクドナルド法実施群
B 群	頸管縫縮術シロッカー法実施群
C 群	安静療法群

目 次

略号一覧	1
試験計画の概要	6
課題名	6
副題	6
試験計画番号	6
試験デザイン	6
試験治療法	6
試験治療のアウトライン	6
目的	7
対象	7
登録基準	7
評価項目	8
〔有効性の評価項目〕	8
〔安全性の評価項目〕	8
目標患者数	8
患者登録期間および試験実施期間	8
患者登録先	9
患者情報入力先	9
事務局	9
1 試験の背景	11
1.1 本邦における周産期医療と早産研究	11
1.2 子宮頸管と早産の関係	11
1.3 頸管無力症と頸管短縮	11
1.4 経膈超音波測定による頸管短縮例に対する縫縮術	11
1.5 マクドナルド法とシロッカー法	12
1.6 本試験の意義	12
1.7 試験デザインの根拠	12
1.7.1 試験デザインの根拠	12
1.7.2 試験対象集団の根拠	13
1.7.3 試験治療の根拠	13
2 試験の目的	14
2.1 目的	14
2.2 試験デザイン	14
3 対象	14
3.1 選択基準	14
3.2 除外基準	15
4 試験治療の計画・方法	16
4.1 試験治療のアウトライン	16
4.2 試験期間	16
4.2.1 スクリーニング期間	16
4.2.2 試験治療期間	16