

|         |                                        |    |
|---------|----------------------------------------|----|
| 4.2.3   | 試験治療中止（7 試験治療中止基準参照）                   | 17 |
| 4.2.4   | 試験治療終了後観察期間                            | 17 |
| 4.3     | 試験治療                                   | 17 |
| 4.3.1   | 入院期間                                   | 17 |
| 4.3.2   | 手術当日の処置および管理（A 群，B 群共通）                | 17 |
| 4.3.3   | 手術後の処置および管理（A 群，B 群共通）                 | 18 |
| 4.3.4   | 抜糸（A 群，B 群共通，37 週時）                    | 18 |
| 4.4     | 各群の試験治療の詳細                             | 18 |
| 4.4.1   | マクドナルド法（A 群）                           | 18 |
| 4.4.2   | シロッカー法（B 群）                            | 18 |
| 4.4.3   | 安静療法群（C 群）                             | 19 |
| 4.5     | 併用薬および併用禁止薬                            | 19 |
| 5       | 患者登録および割り付け方法                          | 20 |
| 6       | 観察スケジュールおよび観察・検査項目                     | 21 |
| 6.1     | 観察スケジュール                               | 21 |
| 6.1.1   | 頸管長短縮の診断時検査（妊娠 16 週 0 日～25 週 6 日）      | 21 |
| 6.1.2   | 手術前（手術当日を第 0 日とする）                     | 21 |
| 6.1.3   | 手術翌々日（第 2 日）                           | 22 |
| 6.1.4   | 手術後（C 群については入院後）1 週間から妊娠 32 週目（毎週観察する） | 22 |
| 6.1.5   | 妊娠 34 週および 36 週時                       | 22 |
| 6.1.6   | 妊娠 37 週時（抜糸時）                          | 22 |
| 6.1.7   | 妊娠 37 週以後から分娩前まで（毎週観察する）               | 22 |
| 6.1.8   | 試験治療中止時                                | 22 |
| 6.1.9   | 分娩時（母体）                                | 22 |
| 6.1.10  | 分娩時（新生児）                               | 23 |
| 6.1.11  | 分娩後（母体）（28±7 日）                        | 23 |
| 6.1.12  | 分娩後（新生児）（28±7 日，評価項目の詳細 6.2.8 参照）      | 23 |
| 6.1.13  | 児の発育調査（1 歳 6 カ月時，評価項目の詳細 6.2.9 参照）     | 23 |
| 6.1.14  | 児の発育調査（3 歳時，評価項目の詳細 6.2.9 参照）          | 23 |
| 6.2     | 観察および検査項目                              | 24 |
| 6.2.1   | 胎児・胎盤異常                                | 24 |
| 6.2.2   | 切迫早産，P-PROM および絨毛膜羊膜炎                  | 24 |
| 6.2.3   | 子宮頸管長測定（経膈超音波検査）                       | 24 |
| 6.2.4   | 不顕性感染                                  | 25 |
| 6.2.5   | 膈分泌物培養                                 | 26 |
| 6.2.6   | 後産所見                                   | 26 |
| 6.2.7   | Apgar score                            | 26 |
| 6.2.8   | 分娩後（新生児）（28±7 日）                       | 26 |
| 6.2.8.1 | 基本情報                                   | 26 |
| 6.2.8.2 | 児の評価（分娩後新生児室で管理）                       | 27 |
| 6.2.8.3 | 児の評価（分娩後 NICU で管理）                     | 27 |
| 6.2.9   | 児の発育状態の調査（1 歳 6 カ月時および 3 歳時共通）         | 28 |

|        |                                    |    |
|--------|------------------------------------|----|
| 7      | Rescue arm とその処置                   | 30 |
| 7.1    | 胎胞膨隆                               | 30 |
| 7.2    | Preterm PROM                       | 30 |
| 7.3    | 絨毛膜羊膜炎                             | 30 |
| 7.4    | 子宮収縮抑制不能                           | 30 |
| 8      | 試験治療中止基準                           | 31 |
| 8.1    | 試験治療中止基準                           | 31 |
| 9      | 有害事象                               | 31 |
| 9.1    | 有害事象および副作用の定義ならびに調査                | 31 |
| 9.1.1  | 有害事象および副作用の定義                      | 31 |
| 9.1.2  | 有害事象の調査                            | 32 |
| 9.1.3  | 有害事象発生時の対応                         | 33 |
| 9.2    | 重篤な有害事象の取り扱い                       | 33 |
| 9.2.1  | 重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第 66 の 7 に準じて定義） | 33 |
| 9.2.2  | 重篤な有害事象の発現時の対応                     | 34 |
| 10     | 実施計画書からの逸脱の報告                      | 34 |
| 11     | 試験の終了、中止および中断                      | 34 |
| 11.1   | 試験の終了                              | 34 |
| 11.2   | 試験の中止および中断                         | 35 |
| 12     | 試験実施期間                             | 35 |
| 13     | データの収集                             | 35 |
| 14     | 統計解析                               | 36 |
| 14.1   | 解析対象集団の定義                          | 36 |
| 14.2   | 背景因子                               | 36 |
| 14.3   | 有効性の評価項目と解析の概要                     | 36 |
| 14.3.1 | 主要評価項目                             | 36 |
| 14.3.2 | 副次評価項目                             | 37 |
| 14.4   | 安全性の評価項目                           | 37 |
| 14.5   | 分娩時および分娩後検査                        | 37 |
| 14.6   | 検定法および検定の有意水準                      | 37 |
| 14.7   | 問題症例および不完備データの取り扱い                 | 37 |
| 15     | 目標患者数および設定根拠                       | 38 |
| 15.1   | 手術群と安静療法群の比較                       | 38 |
| 15.2   | 術式間の比較                             | 39 |
| 16     | 患者の人権および安全性・不利益に対する配慮              | 40 |
| 16.1   | 人権への配慮（プライバシーの保護）                  | 40 |
| 16.2   | 安全性・不利益への配慮                        | 40 |
| 17     | 患者の費用負担                            | 40 |
| 18     | 賠償保険への加入                           | 40 |
| 19     | 倫理的事項                              | 41 |
| 19.1   | 倫理規準                               | 41 |
| 19.2   | 患者への説明および文書による同意取得                 | 41 |

|         |                                  |    |
|---------|----------------------------------|----|
| 20      | 記録の保存.....                       | 42 |
| 20.1    | 保存の対象となる記録・資料.....               | 42 |
| 20.2    | 実施医療機関および事務局における記録の保存.....       | 42 |
| 20.2.1  | 実施医療機関における記録の保存.....             | 42 |
| 20.2.2  | 試験代表者および事務局における記録の保存.....        | 42 |
| 20.2.3  | 日本臨床研究支援ユニットデータセンターによる記録の保存..... | 42 |
| 21      | 研究結果の公表.....                     | 42 |
| 22      | 監査.....                          | 43 |
| 23      | 研究資金および利益について.....               | 43 |
| 23.1    | 研究資金.....                        | 43 |
| 23.2    | 利益の衝突.....                       | 43 |
| 23.3    | 特許権等.....                        | 43 |
| 24      | 試験実施計画書等の変更.....                 | 43 |
| 24.1    | 試験実施計画書の変更.....                  | 43 |
| 24.2    | 試験実施計画書の実施医療機関固有の変更.....         | 44 |
| 24.3    | 説明同意文書の変更.....                   | 44 |
| 25      | 研究組織.....                        | 45 |
| 25.1    | 研究代表者.....                       | 45 |
| 25.2    | 事務局.....                         | 45 |
| 25.3    | 実行委員会.....                       | 45 |
| 25.4    | プロトコール検討委員会.....                 | 46 |
| 25.5    | ホームページ作成委員会.....                 | 46 |
| 25.6    | 患者説明用ビデオ作成委員会.....               | 47 |
| 25.7    | 患者登録および患者情報送信先.....              | 47 |
| 25.7.1  | 登録登録および患者情報入力先.....              | 47 |
| 25.7.2  | 患者登録および患者情報入力に関する問合せ先.....       | 47 |
| 25.8    | データセンター.....                     | 47 |
| 25.8.1  | データマネジメント責任者.....                | 47 |
| 25.8.2  | データマネジメント担当者.....                | 47 |
| 25.9    | 統計解析責任者.....                     | 47 |
| 25.10   | 独立データモニタリング委員会.....              | 48 |
| 25.11   | 監査委員会.....                       | 48 |
| 25.11.1 | 監査責任者.....                       | 48 |
| 25.11.2 | 監査担当者.....                       | 48 |
| 26      | 試験参加医療機関一覧.....                  | 49 |
| 27      | 引用文献リスト.....                     | 52 |

- 別添資料 1 塩酸リトドリン製剤（商品名：ウテメリン注 50mg, 錠 5mg）添付文書  
 別添資料 2 硫酸マグネシウム製剤（商品名：マグネゾール）添付文書  
 別添資料 3 Fem Exam キット添付文書  
 別添資料 4 子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ検出用キット（商品名：エラスターゼテスト  
 テイゾー, ファグノス・エラスターゼ Dip）添付文書  
 別添資料 5 リン酸ベタメタゾンナトリウム注射液（商品名：リンデロン注）添付文書  
 別添資料 6 患者説明ビデオ

## 試験計画の概要

### 課題名

頸管長短縮例に対する頸管縫縮術の有効性の検証

### 副題

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

### 試験計画番号

TOPP-C-0401

### 試験デザイン

ランダム化非盲検 3 群並行比較試験

### 試験治療法

#### (1) 頸管縫縮術マクドナルド法実施群 (A 群)

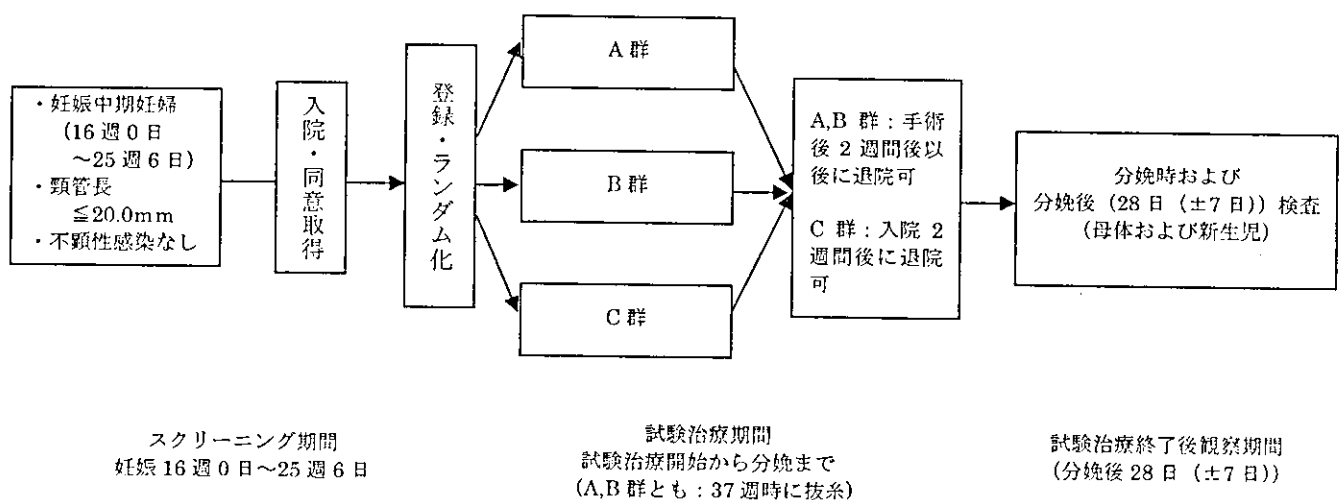
腔壁を切開することなく、子宮腔部の上方を 1 本の縫合糸で 4 カ所に糸をかけて、頸管内を頸管拡張器 5 号が通る程度に縫合する頸管縫縮術。縫合の位置が低く、内子宮口の外側となる (4.4.1 参照)。

#### (2) 頸管縫縮術シロッカー法実施群 (B 群)

弛緩開大した内子宮口をナイロン糸・テフロン紐などで輪状に、頸管内を頸管拡張器 5 号が通る程度に縫縮する頸管縫縮術。膀胱を剥離して、子宮支帯を越えて内子宮口の高さで子宮頸を縛る (4.4.2 参照)。

#### (3) 安静療法群 (C 群) (4.4.3 参照)

### 試験治療のアウトライン



## 目的

経腔超音波検査において頸管長短縮と診断され、不顕性感染のない妊娠中期の妊婦に対して行う頸管縫縮術が、頸管縫縮術を行わない安静療法群に比較して早産予防に有効かどうか検証する。また、マクドナルド法とシロッカー法の有効性を探索的に比較する。さらに、術式の安全性についても有効性と同様に比較する。

## 対象

妊娠中期（16週0日～25週6日）の妊婦定期検診において、経腔超音波検査により頸管長が20.0mm以下と診断された妊婦。

## 登録基準

### 【選択基準】

以下の選択基準を全て満たす妊婦を対象とする。

- (1) 妊娠16週0日～25週6日の妊婦
- (2) 経腔超音波検査で頸管長20.0mm以下と診断された妊婦
- (3) 不顕性感染<sup>注1</sup>が陰性、かつ分娩様式を左右する可能性のある感染症（例えば、HIV、HSV、コンジローマ等）に罹患していない妊婦
- (4) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解のうえ、妊婦本人の自由意思による文書同意が得られた妊婦（20歳未満の場合は、配偶者（20歳以上の）または親権者の文書同意が得られた妊婦）
- (5) 主要臓器の機能が保たれていることを、以下の臨床検査値により確認する。
  - 1) 白血球数 3,000/mm<sup>3</sup>以上, 20,000/mm<sup>3</sup>以下
  - 2) 血小板数 50,000/mm<sup>3</sup>以上
  - 3) ヘモグロビン 8.0g/dL以上
  - 4) AST (GOT) 各実施医療機関の基準値上限の2.5倍以下
  - 5) ALT (GPT) 各実施医療機関の基準値上限の2.5倍以下
  - 6) BUN 25mg/dL以下
  - 7) 血清クレアチニン 2mg/dL以下

### 【除外基準】

以下の除外基準のいずれかに抵触する場合、本試験には組み入れない。

- (1) 三胎以上の多胎
- (2) 前置胎盤
- (3) 常位胎盤早期剥離
- (4) 重篤な胎児異常
- (5) Fetal well-beingが確認できない妊婦
- (6) 今回の妊娠において既に頸管縫縮術施行済みの妊婦
- (7) 切迫早産の兆候がある妊婦
- (8) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される妊婦
- (9) その他、担当医師が不適切と判断した場合

## 評価項目

### 【有効性の評価項目】

#### (1) 主要評価項目

以下の項目を主要評価項目とし、1) については生存時間解析により、2), 3) については割合の差により頸管縫縮術実施群（A 群および B 群）と安静療法群（C 群）を検証的に比較する。また、治療法選択の目的で A 群と B 群の比較を行う。

- 1) 分娩週数
- 2) 新生児死亡率
- 3) 新生児罹患率

#### (2) 副次評価項目

以下の副次評価項目について頸管縫縮術実施群（A 群および B 群）と安静療法群（C 群）を探索的に比較する。また、A 群と B 群を探索的に比較する。

- 1) 子宮収縮抑制剤の使用割合
- 2) 平均出生体重

### 【安全性の評価項目】

以下の安全性の評価項目について頸管縫縮術実施群（A 群および B 群）と安静療法群（C 群）を比較する。次いで A 群と B 群を比較する。

- 1) 有害事象発現割合（試験治療群別の有害事象発現割合、ならびに頸管縫縮術との因果関係別の有害事象発現割合）
- 2) 妊婦の不顕性感染症罹患率
- 3) 妊婦の不顕性感染症以外の罹患率

## 目標患者数

|                      |   |       |
|----------------------|---|-------|
| 頸管縫縮術マクドナルド法実施群（A 群） | ： | 300 名 |
| 頸管縫縮術シロッカー法実施群（B 群）  | ： | 300 名 |
| 安静療法群（C 群）           | ： | 300 名 |
| 合計                   | ： | 900 名 |

## 患者登録期間および試験実施期間

患者登録期間：2005 年 1 月～2007 年 12 月

試験実施期間：2005 年 1 月～2008 年 6 月

**患者登録先**

登録情報送信先：大学病院医療情報ネットワーク研究センター

患者登録先 URL : <http://square.umin.ac.jp/topp/>

患者登録に関する問合せ先：日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU : Japan Clinical Research Support Unit) データセンター

患者登録責任者：福井直仁

日本臨床研究支援ユニットデータセンター

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業お茶の水ビル 2F

TEL : 03-5298-8551 FAX : 03-5298-8535

eMail address : fukui@crsu.org

**患者情報入力先**

患者情報入力先：大学病院医療情報ネットワーク研究センター

患者情報入力先 URL : <http://square.umin.ac.jp/topp/>

データマネジメント責任者：福井直仁

日本臨床研究支援ユニットデータセンター

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業お茶の水ビル 2F

TEL : 03-5298-8551 FAX : 03-5298-8535

eMail address : fukui@crsu.org

**事務局**

昭和大学医学部産婦人科学教室 大槻克文（東京早産予防研究会）

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

TEL : 03-3784-8551 FAX : 03-3784-8355

eMail address : topp@med.showa-u.ac.jp

## 観察・検査スケジュール

[illegible]

## 1 試験の背景

### 1.1 本邦における周産期医療と早産研究

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いまだ高く、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、脳質周囲白質軟化症、未熟児網膜症あるいは気管支肺異形成等の様々な問題のあることも指摘されている。1,000 g 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<sup>1)</sup>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妊娠管理が重要である。

早産に関する研究において、その原因および病態の進行に膣・頸管の不顕性感染や絨毛膜羊膜炎が関与していることが明らかとなってきた。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 1 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。

### 1.2 子宮頸管と早産の関係

1996 年 Iams ら<sup>2)</sup>は経膣超音波検査により妊娠 24 週頃の頸管長を計測し、それが短縮している患者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<sup>3-8)</sup>、頸管短縮は特に早期早産の予知に対する 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。頸管が短縮すると、膣・頸管の感染あるいは炎症の上行性波及が物理的に容易となり、これが早産の誘因の 1 つと考えられている。また、頸管の短縮がみられる患者は、多くの場合内子宮口開大を伴う。子宮口の開大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。一方、この子宮頸管に炎症が波及すると、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ため、子宮頸管の炎症も早産の誘因の 1 つと考えられている。しかし、臨床的には炎症や不顕性感染が証明されない頸管長短縮例が認められる。また、その様な症例における早産予防をするための対応策が望まれている。

### 1.3 頸管無力症と頸管短縮

従来、歩行等が刺激となり、子宮収縮を伴わず自然に内子宮口が開大し前期破水・早産に至る頸管無力症に対し、頸管の開大圧力に対する物理的抵抗力を高める頸管縫縮術が行われて来た。頸管無力症に対するそれらの術式は既に確立しておりシロッカー法とマクドナルド法があり (4.4 参照)、患者の選択が正しければどちらも有効な早産予防法といわれている。

頸管短縮と内子宮口の開大は頸管無力症の病態に相応することから、頸管無力症に対する標準的処置である頸管縫縮術のシロッカー法とマクドナルド法が、経膣超音波で検出された頸管短縮例においても早期早産予防に有効であると推測されるが、現在までのところ検証的な研究はされていない。

### 1.4 経膣超音波測定による頸管短縮例に対する縫縮術

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<sup>9-11)</sup>。一方 prospective study としてはこれまで 3 件が報告されている。Heath ら<sup>12)</sup>は妊娠 22~24 週に 2,567 例のスクリーニングを行い、頸管長 15 mm 以下の 43 例をシロッカー術を施行する群と待期的に対応する群に分け、それぞれの早産率を比較した。その結果シロッカー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、当該研究には、頸管縫縮術を施行するかどうかがランダム化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<sup>13, 14)</sup>は妊娠 16~24 週のスクリーニングにおいて頸管長が 25 mm 未満または funneling (羊膜の頸管内侵入) が 25% 以

上の患者をランダム化し、マクドナルド術を施行した患者と手術以外ほぼ同様の入院管理を行った患者で早産率を比較し両者に差のないことを、2000年に61例、2001年に患者を追加し113例の対象で報告している。他方、Althuisiusら<sup>15, 16)</sup>は頸管無力症のリスク因子を有する患者を主な対象に検査を行い、頸管長が25mm未満の患者をランダム化し、マクドナルド術を施行した群とそうでない群に分け早産率を比較し、マクドナルド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、頸管短縮例におけるマクドナルド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、一般症例にお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り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。不顕性感染や局所に炎症のある患者では、頸管縫縮術自体がそれらを増悪させるリスクが高いといわれている。

### 1.5 マクドナルド法とシロッカー法

さらに、我々はマクドナルド法とシロッカー法の2つの術式の差についても検討が必要と考える。これまで、頸管無力症と診断された患者に対しマクドナルド法とシロッカー法を行った場合の早産予防の効果は、両者で差がないと報告されているが<sup>17)</sup>、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患者で、しかも妊娠早期に予防的な手術が行われており、本研究で検討する妊娠中期の頸管短縮例における縫縮術とは対象も手術時期も異なる。シロッカー法は内子宮口近くで頸管を縫縮する方法で、一方マクドナルド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さら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、2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おいてシロッカー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。

### 1.6 本試験の意義

以上の経緯より、妊娠中期の頸管長が短縮し、不顕性感染を認めない妊婦に対する早産予防のための標準的治療法についての検討は重要である。本試験によって早産予防目的の標準的治療法が明らかとなれば、早産の中でもいまだ死亡率が高いといわれている早期早産の予防にも貢献し、新生児死亡率を低下させる可能性があると思われる。また、早産予防のための妊婦管理ガイドラインの作成への貢献も可能となると考える。

### 1.7 試験デザインの根拠

#### 1.7.1 試験デザインの根拠

経腔超音波検査により頸管長の短縮が認められる妊娠中期の患者に対して行われる早産予防の一般的な治療法は、マクドナルド法あるいはシロッカー法などの頸管縫縮術の実施、あるいは安静による経過観察であるが、頸管縫縮術の実施の有無、さらに頸管縫縮術式間に関してもいずれが早産の予防に有効であるか検証されていない。

以上の経緯から、本試験では頸管長の短縮が認められ、不顕性感染を認めない早産の可能性のある妊婦をマクドナルド法実施群(A群)、シロッカー法実施群(B群)および安静療法群(C群)にランダム化のうえ分娩までの経過を観察し、生存時間解析により頸管縫縮術群(A群およびB群)と安静療法群(C群)間の早産予防に関する有効性の差を検証することとした。さらに、頸管縫縮術群に安静療法群よりも高い有効性が検証された場合は術式間(A群対B群)の有効性の差について探索的に検討することとした。頸管縫縮術実施のため盲検化は不可能であった。

なお、患者背景因子、有効性および安全性の評価項目はDrakeleyら<sup>18)</sup>およびBelej-Rak

ら<sup>19)</sup>による頸管縫縮術の早産予防に関するシステマティックレビューの結果を参考に、本試験において有用と考えられる評価項目を選定した。

### 1.7.2 試験対象集団の根拠

#### 1) 妊娠中期妊婦（スクリーニング時 16 週 0 日～25 週 6 日）

周産期医療が著しい進歩を遂げているにもかかわらず、早期早産児の死亡率はいまだ高く、また、生存場合も精神神経発達に様々な問題を残していることが報告されている。その点を重視し、本研究においても早期からの管理を行うべく、妊娠中期妊婦を対象として設定した。

#### 2) 患者の頸管長 20.0mm 以下

頸管長の短縮は、その程度が強いほど早産率が高いと報告されている<sup>2)</sup>。どの程度の短縮例を研究の対象とするかについては、早産のリスクと治療の必要性の兼ね合いを鑑み、頸管長 20.0mm 以下を対象とした。

#### 3) 不顕性感染陰性

ここでいう不顕性感染とは、膣炎の範疇に入らず腔内細菌叢を構成する細菌の種類の変化のことであり、一般に細菌性膣症と呼ばれている状態である<sup>20-22)</sup>。それらの症例では感染や炎症を伴わない。近年の報告<sup>23,24)</sup>から、早産の原因の 1 つとして重要視されるよう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 1 つと想定される。局所に感染や炎症が存在する患者では、そうでない患者とは異なるメカニズムで早産に至ると考えられ、そのこと自体が頸管長短縮の誘因となっている可能性が高い。したがって、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。そのため、不顕性感染を有する患者は試験対象集団から除外した。

### 1.7.3 試験治療の根拠

本試験においては、妊娠中期で、不顕性感染および局所炎症がなく、かつ頸管短縮を有する妊婦のみを対象とする。妊娠早期の頸管無力症に対する流産予防の標準的治療法は頸管縫縮術のマクドナルド法とシロッカー法であり、この 2 つの術式間には差がないといわれているが<sup>17)</sup>、妊娠中期の頸管長短縮例に対する早産予防を目的とした術式間の比較はされていない。加えて、頸管長短縮例においては頸管縫縮術を実施する場合と手術を行わず安静により経過観察を行う場合の早産予防効果の比較もされていない。

以上の経緯より、本試験における試験治療法を頸管縫縮術マクドナルド法実施群（A 群）、頸管縫縮術シロッカー法実施群（B 群）および安静療法群（C 群）の 3 群とし、縫縮術実施群（A 群および B 群）対安静療法群（C 群）間の比較および縫縮術式間の比較（A 群対 B 群）を行うこととした。

## 2 試験の目的

### 2.1 目的

経腔超音波検査において頸管長短縮と診断され、不顕性感染のない妊娠中期の妊婦に対して行う頸管縫縮術が、頸管縫縮術を行わない安静療法群に比較して早産予防に有効かどうか検証する。縫縮術の有効性が検証された場合は、マクドナルド法とシロッカー法の有効性を探索的に比較する。さらに、術式の安全性についても有効性と同様に比較する。

### 2.2 試験デザイン

ランダム化非盲検 3 群並行比較試験

本試験で実施する縫縮術の概要を以下に示す。以下の縫縮術実施群の他に安静療法群(C 群)を非盲検対照群とする。

- (1) 頸管縫縮術マクドナルド法実施群 (A 群)
- (2) 頸管縫縮術シロッカー法実施群 (B 群)
- (3) 安静療法群 (C 群)

## 3 対象

妊娠中期 (16 週 0 日～25 週 6 日) の妊婦定期健診において、経腔超音波検が 20.0mm 以下と診断された妊婦のうち、以下の選択基準の全てを満たし、除外基準のいずれにも該当しない妊婦を試験登録適格例とする。

### 3.1 選択基準

以下の選択基準を全て満たす妊婦を対象とする。

- (1) 妊娠 16 週 0 日～25 週 6 日の妊婦
- (2) 経腔超音波検査で頸管長 20.0mm 以下と診断された妊婦
- (3) 不顕性感染<sup>注1</sup>が陰性、かつ分娩様式を左右する可能性のある感染症 (例えば、HIV、HSV、コンジローマ等) に罹患していない妊婦
- (4) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解のうえ、妊婦本人の自由意思による文書同意が得られた妊婦 (20 歳未満の場合は、配偶者 (20 歳以上の) または親権者の文書同意が得られた妊婦)
- (5) 主要臓器の機能が保たれていることを、以下の臨床検査値により確認する。
  - 1) 白血球数 3,000/mm<sup>3</sup> 以上, 20,000/mm<sup>3</sup> 以下
  - 2) 血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 以上
  - 3) ヘモグロビン 8.0g/dL 以上
  - 4) AST (GOT) 各実施医療機関の基準値上限の 2.5 倍以下
  - 5) ALT (GPT) 各実施医療機関の基準値上限の 2.5 倍以下
  - 6) BUN 25mg/dL 以下
  - 7) 血清クレアチニン 2mg/dL 以下

### 3.2 除外基準

以下の除外基準のいずれかに抵触する場合、本試験には組み入れない。

- (1) 三胎以上の多胎
- (2) 前置胎盤
- (3) 常位胎盤早期剥離
- (4) 重篤な胎児異常
- (5) Fetal well-being が確認できない妊婦
- (6) 今回の妊娠において既に頸管縫縮術施行済みの妊婦
- (7) 切迫早産<sup>注2</sup>の兆候がある妊婦
- (8) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される妊婦
- (9) その他、担当医師が不適切と判断した場合

#### 注1 不顕性感染の定義

以下の (1) または (2) のいずれかを満たす場合、不顕性感染と診断する。

- (1) Fem Exam キットにより細菌性膣症が認められる (Fem Exam : 別添資料 3 参照)
- (2) Elastase が定性的に陽性 (子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ検出用キット : 別添資料 4 参照)。

#### 注2 切迫早産 (妊娠 22 未満は切迫流産) の定義

以下の (1) から (4) のいずれかを認める場合、切迫早産 (切迫流産) と診断する。

- (1) 1 時間に 6 回以上の規則的な子宮収縮
- (2) 膣鏡診で胎胞を視認
- (3) P-PROM (Preterm Premature Rupture of Membrane) <sup>注3</sup>
- (4) 絨毛膜羊膜炎 (CAM : Chorioamnionitis) <sup>注4</sup>

#### 注3 P-PROM の定義

以下の (1) または (2) のいずれかの場合、P-PROM と診断する。

- (1) 明らかな羊水流出
- (2) 以下の 3 項目全てを満たす場合
  - 1) Pooling (後膣円蓋部への羊水貯留)
  - 2) ROM (Rupture of Membrane) チェック陽性
  - 3) 膣分泌物のアルカリ化 (エムニケーター陽性)

#### 注4 絨毛膜羊膜炎の定義

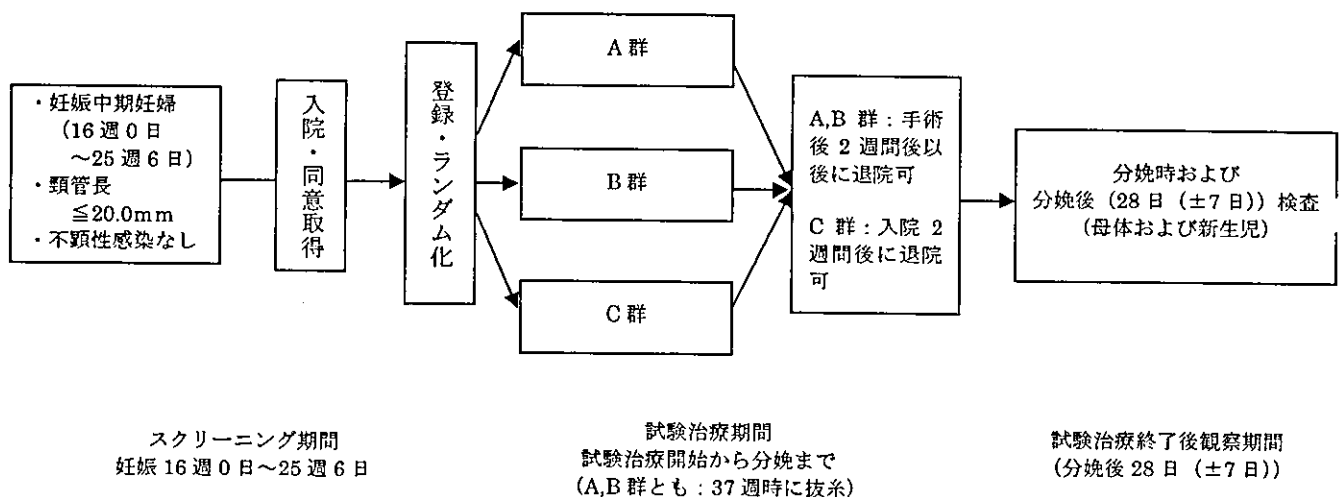
以下の (1) または (2) のいずれかを認める場合、絨毛膜羊膜炎と診断する。

- (1) 他の感染がなく、38 度以上の発熱がある場合は、以下の 4 項目のうち 1 つ以上が認められる。
- (2) 38 度以上の発熱がない場合は、以下の 4 項目の全てが認められる。
  - 1) 母体頻脈 100/分以上

- 2) 子宮の圧痛
- 3) 白血球増多 (15,000/mm<sup>3</sup>以上)
- 4) 膣分泌物、水溶性帯下いずれかが悪臭 (アミン臭) を有する場合

## 4 試験治療の計画・方法

### 4.1 試験治療のアウトライン



### 4.2 試験期間

#### 4.2.1 スクリーニング期間

- (1) 妊娠 16 週 0 日から 25 週 6 日の間に、妊婦定期健診において経膣超音波検査により頸管長が 20.0mm 以下と診断された妊婦に対し、試験責任医師または試験分担医師は、患者説明同意文書を用いて本試験に関して説明のうえ、患者本人から文書による同意を取得する。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、選択および除外基準への適格性を判定した後に患者登録し、ランダム化割り付けを受ける。

#### 4.2.2 試験治療期間

試験治療期間は、試験治療開始から分娩時までとする。

- (1) 最短の場合：妊娠 26 週時点で入院し、分娩までの期間
- (2) 最長の場合：妊娠 16 週時点で入院し、分娩までの期間

試験治療期間中に中止基準に該当する事象が起こった場合は、担当医師が試験中止と判断した時点を試験治療期間終了とする。

#### 4.2.3 試験治療中止（7 試験治療中止基準参照）

- (1) 母体および胎児の健康に支障を来す可能性が発生した場合、あるいは患者が試験参加中止を申し出た場合は、試験責任医師または試験分担医師は、試験を中止し抜糸等の医学的に適切な処置をとる。また、可能なかぎり観察を継続する。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、試験治療中止後、速やかにデータセンターに試験治療中止を連絡する。
- (3) データセンターは、報告受領後、速やかに事務局に試験治療中止を連絡する。

#### 4.2.4 試験治療終了後観察期間

- (1) 試験治療終了後の観察期間（後観察期間と略す場合あり）は分娩日から起算して 28 日（±7 日）までとする。

### 4.3 試験治療

#### 4.3.1 入院期間

##### (1) 頸管縫縮術実施群（A 群，B 群共通）

- 1) 入院までは自宅で可能なかぎり安静とする。
- 2) 頸管長短縮診断時検査を行う（6.1.1 参照）。
- 3) 頸管長短縮の診断後速やかに実施医療機関に入院する。
- 4) 原則として、手術日から起算して 2 週間以後に退院可とする。退院の際には自宅安静を指導する。ただし、病状によって入院期間の延長を考慮する。

##### (2) 安静療法群（C 群）

- 1) 入院までは自宅で可能なかぎり安静とする。
- 2) 頸管長短縮診断時検査を行う（6.1.1 参照）。
- 3) 頸管長短縮の診断後速やかに実施医療機関に入院する。
- 4) 2 週間入院管理とする。その後は診察所見、病状によって退院可とする。退院の際には自宅安静を指導する。
- 5) 入院後よりトイレ、洗面のみ、歩行可とする。入院 5 日目以後変化がなければシャワー可とする。

#### 4.3.2 手術当日の処置および管理（A 群，B 群共通）

頸管縫縮術群（A 群および B 群）においては、登録後 1 週間以内に割り付けられた術式を実施する。

- (1) 手術直前の観察・検査を行う（6.1.2 参照）。
- (2) 手術前処置（手術開始予定時刻の約 2 時間前までに、以下の処置を行う）  
輸液 500mL の持続点滴静注を開始し、輸液投与継続のまま、手術室へ移送する。
- (3) 手術  
割り付けられた頸管縫縮術（マクドナルド法（A 群）、シロッカー法（B 群））を、腰椎麻酔または硬膜外麻酔下で実施する（4.4 参照）。

#### 4.3.3 手術後の処置および管理 (A 群, B 群共通)

##### (1) 手術当日 (0 日目)

- 1) 術直後より輸液 1500~2000mL, 術後 12 時間より生理食塩液 100mL+アンピシリン 1g を約 30 分で 1 回持続点滴静注する。
- 2) 輸液 500mL に塩酸リトドリン (別添資料 2 参照) 50~150  $\mu$ g/分 (1 日最大 200mg まで) を添加し, 翌朝まで持続点滴静注する。

##### (2) 手術の翌日 (術後 1 日目)

- 1) 朝より, 輸液 1500~2000mL, 生理食塩液 100mL+アンピシリン 1g を, 朝夕 2 回持続点滴静注する。
- 2) 輸液 500mL に塩酸リトドリン 50~150  $\mu$ g/分を添加し, 翌朝まで持続点滴静注する。ただし, 状況によっては術後 5 日目までは塩酸リトドリンを使用可とする。

##### (3) 手術の翌々日 (術後 2 日目)

- 1) バルーンおよび留置針を抜去する。
- 2) 安静とし, トイレおよび洗顔のみ可とする。シャワーは手術後 5 日目より可とする。

#### 4.3.4 抜糸 (A 群, B 群共通, 37 週時)

原則として, 妊娠 37 週時に外来で抜糸する。

### 4.4 各群の試験治療の詳細

#### 4.4.1 マクドナルド法 (A 群)

- (1) ジュモン腔鏡にて腔を伸展, 消毒薬綿球 (0.02%ベンザルコニウム) で腔内消毒する。
- (2) 子宮腔部前唇 12 時方向と 9 時方向を塚原鉗子で把持し, その間の子宮腔部を伸展させ, 12 時の部位より大き目のメイヨ針に 5mm テフロンテープをつけたものを刺入, 9 時の部位まで貫通させる。この際, 針が頸管筋層内に深く入らないように, 針先を確認しながら運針する。
- (3) 同様に, 子宮頸部の 9 時~6 時, 6 時~3 時, 3 時~12 時に運針し, 12 時の位置で 3 重に結紮。子宮口に指を入れ子宮口が閉鎖していることを確認する。
- (4) 腔内消毒, 膀胱内にバルーンカテーテルを留置する。

#### 4.4.2 シロッカー法 (B 群)

- (1) ジュモン腔鏡にて腔を伸展, 消毒薬綿球 (0.02%ベンザルコニウム) で腔内消毒する。
- (2) 子宮腔部前唇 12 時方向を塚原鉗子で把持し, 子宮口を押し込めることにより腔粘膜と子宮腔部粘膜移行部を確認。その 5mm 下方に子宮腔部に沿って, 約 3cm に渡り生理食塩液を 20G 針デイスポ注射器で 10mL 注入する。
- (3) 子宮腔部後唇 6 時方向を塚原鉗子で把持し, 子宮口を押し込めることにより腔粘膜と子宮腔部粘膜移行部を確認する。同様に, 生理食塩液を 20G 針デイスポ注射器で 10mL 注入する。

- (4) 塚原鉗子を子宮腔部前唇 12 時方向にかけかえ、十分前腔円蓋を伸展し生理食塩液注入部に沿ってメスにて、2～3cm 横切開を加える。切開を進めるうちに膀胱腔中隔を認め、これをさらに切開する。切開部にジュモン腔鏡を入れ上方に圧迫して膀胱を挙上し、頸管筋膜を露出させる。
- (5) クーパーにて膀胱を内子宮口の位置まで上方に鈍的に剥離する。
- (6) 示指にて左右膀胱子宮靱帯・傍結合織を頸管に沿って剥離する。
- (7) 塚原鉗子を子宮腔部後唇 6 時方向にかけ、後腔円蓋を伸展し生理食塩液注入部に 2～3cm の横切開をメスにて加える<sup>注</sup>。
- (8) 切開部をクーパーにて鈍的に剥離し直腸を下方に圧排する。
- (9) 左手示指を後腔円蓋切開部より 9 時方向に入れ、クリーブランド結紮誘導器を前腔円蓋より頸管に沿って刺入、左手示指先でクリーブランド先端を誘導し、後腔円蓋切開創より露出させる<sup>注</sup>。
- (10) クリーブランドの先端を開き、5mm テフロンテープの先端を把持し、そのままクリーブランドを引き抜きテフロンテープを前腔円蓋切開創まで移動させる。テープの先端を短コッヘル鉗子で把持する<sup>注</sup>。
- (11) 同様に、子宮頸管の左側にテフロンテープを貫通させ、子宮腔部前唇の位置でテープを 3 回結紮、子宮口に指を入れ子宮口が閉鎖していることを確認する。
- (12) 腔壁切開創をバイクリル吸収糸で縫合し、テフロンテープは 3cm ほど結紮部分より上方を切断する。
- (13) 腔内消毒、膀胱内にバルーンカテーテルを留置する。

注：これらの操作は省略化とする。

#### 4.4.3 安静療法群（C 群）

診断後速やかに入院し、2 週間入院管理とする。その後は退院も可とする。退院の際には自宅安静を指導する。

#### 4.5 併用薬および併用禁止薬

本試験の継続が困難となることが予想される病態、合併症と併用薬による対応については、7 Rescue arm とその処置を参照。

## 5 患者登録および割り付け方法

試験責任医師または試験分担医師は、以下の手順により患者を登録する。

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、別添の被験者同意説明文書により十分な説明と質疑の後に、患者本人から文書による同意を取得する。
- (2) 試験責任医師が保管する患者リストに、同意取得日および患者名と患者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。
- (3) 試験責任医師または試験分担医師は、患者に対し診断時検査を全て行い適格性を確認する。
- (4) 適格性が確認できた場合、試験責任医師または試験分担医師は同意取得日から7日以内に下記の患者登録先にインターネット経由でアクセス（暗号化対応済み）し、適格性確認に必要な情報を入力し患者を登録する。

患者登録先：大学病院医療情報ネットワーク研究センター  
(URL : <http://square.umin.ac.jp/topp/>)

患者登録責任者：日本臨床研究支援ユニット データセンター 福井直仁  
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業お茶の水ビル 2F  
TEL : 03-5298-8551 FAX : 03-5298-8535  
eMail address : fukui@crsu.org

- (5) 割り付け因子は、登録時妊娠週日数（16週0日～20週6日、21週0日～25週6日）、頸管長（「10.0mm以下」、「10.0mmを超える」）、早期流産の既往（有、無）、双胎（有、無）および実施医療機関とする。
- (6) 入力の結果、適格性確認の画面が表示されたら、割り付け結果および患者登録番号を確認する。
- (7) 試験責任医師または試験分担医師は、登録後速やかに割り付け結果に応じた患者管理を行う（4.3参照）。
- (8) 試験責任医師または試験分担医師は、患者登録情報に誤りが発覚した場合は、速やかに上記の患者登録先にアクセスし、登録情報の修正を行うとともに、事務局へも修正情報を連絡する。

## 6 観察スケジュールおよび観察・検査項目

試験責任医師または試験分担医師は、以下の項目について観察・検査し、診療記録にデータを残す。各観察および検査項目の詳細は、「6.2 観察および検査項目」項に示す。

### 6.1 観察スケジュール

#### 6.1.1 頸管長短縮の診断時検査（妊娠 16 週 0 日～25 週 6 日）

- (1) 年齢（生年月日）
- (2) 身長
- (3) 体重
- (4) バイタルサイン（体温，母体脈拍数，血圧）
- (5) 妊娠歴（既往流・早産歴（割り付け因子），分娩歴）
- (6) 既往歴
- (7) 合併症（頸管縫縮術実施の有無，頸管の炎症，精神病または精神症状の合併，その他の合併症）
- (8) 早産に関する前治療歴（有無，内容）
- (9) 併用薬，併用療法
- (10) 嗜好（喫煙，飲酒）
- (11) 胎児・胎盤異常の有無（三胎以上の多胎，前置胎盤，常位胎盤早期剥離，早期に娩出を要する重篤な胎児異常）
- (12) Fetal well-being
- (13) 切迫早産兆候の有無（6.2.2 参照）
- (14) 子宮頸管長の計測（割り付け因子）（経膈超音波：6.2.3 参照）
- (15) 不顕性感染の有無（FemExam，Elastase：6.2.4 参照）
- (16) 膈分泌物培養（6.2.5 参照）
- (17) 感染症検査（梅毒血清反応（ガラス板法，TPHA 法），HBs 抗原・抗体，HCV 抗体，HIV-1,2 抗体）
- (18) 血液学的検査（白血球数，赤血球数，Hb，Ht，血小板数），CRP
- (19) 血液生化学的検査（総蛋白，AST（GOT），ALT（GPT），LDH， $\gamma$  GTP，BUN，血清クレアチニン，尿酸，Na，K，Cl）
- (20) 血液型（ABO，Rh）
- (21) 心電図

#### 6.1.2 手術前（手術当日を第 0 日とする）

- (1) 切迫早産兆候の有無
- (2) 子宮頸管長
- (3) 有害事象

#### 6.1.3 手術翌々日（第2日）

- (1) 血液学的検査（白血球数，赤血球数，Hb，Ht，血小板数），CRP
- (2) 子宮頸管長
- (3) 切迫早産兆候の有無
- (4) 有害事象

#### 6.1.4 手術後（C群については入院後）1週後から妊娠32週目（毎週観察する）

- (1) 血液学的検査（白血球数，赤血球数，Hb，Ht，血小板数），CRP：手術後1週目および妊娠28週目のみ実施する。
- (2) 不顕性感染の有無：手術後1週目および妊娠28週のみ実施する。
- (3) 膣分泌物培養：手術後1週目および妊娠28週目のみ実施する。
- (4) 子宮頸管長：毎週観察する
- (5) 切迫早産（切迫流産）兆候の有無（6.2.2 参照）：毎週観察する。
- (6) 子宮収縮抑制剤の使用の有無（7.1-3 参照）：毎週観察する。
- (7) 有害事象：毎週観察する

#### 6.1.5 妊娠34週および36週時

- (1) 子宮頸管長：34週のみ
- (2) 切迫早産（切迫流産）兆候の有無（6.2.2 参照）：毎週観察する。
- (3) 子宮収縮抑制剤の使用の有無（7.4 参照）：毎週観察する。
- (4) 有害事象

#### 6.1.6 妊娠37週時（抜糸時）

- (1) 子宮口の観察（開大度，展退度）
- (2) 縫合糸の培養
- (3) 有害事象

#### 6.1.7 妊娠37週以後から分娩前まで（毎週観察する）

- (1) 有害事象

#### 6.1.8 試験治療中止時

- (1) 試験治療中止の理由
- (2) 試験治療中止日時
- (3) 子宮頸管長：35週以降は不要
- (4) 切迫早産（切迫流産）兆候の有無：35週以降は不要
- (5) 不顕性感染の有無：35週以降は不要
- (6) 有害事象

#### 6.1.9 分娩時（母体）

- (1) 分娩日