

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 17 年度

総括研究報告書

平成 18 年 4 月

主任研究者 岡井 崇

# 目次

## 項目

I.	総括研究報告書	・・・1
	(資料1) 『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	
	(資料2) 『頸管長短縮例に対する頸管縫縮術の有効性の検証』 症例登録フォーム	
	(資料3) 『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	
	(資料4) 『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』 症例登録フォーム	
	(資料5) 「早産予防の臨床研究」参加への案内パンフレット	
	(資料6) 研究者会議議事録 ＜研究者会議＞	
	第23回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第33回世話人・幹事会）（平成17年4月7日）	
	第24回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第34回世話人・幹事会）（平成17年5月21日）	
	第25回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第35回世話人・幹事会）（平成17年6月2日）	
	第26回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第36回世話人・幹事会）（平成17年9月1日）	
	第27回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第37回世話人・幹事会）（平成17年12月1日）	
	第28回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第38回世話人・幹事会）（平成18年3月2日）	
II.	分担研究報告書	・・・なし
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	・・・187
IV.	研究成果の刊行物・別冊	・・・189

# 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副院長

中林 正雄

・総合母子保健センター愛育病院院長、部長

宇賀 直樹

・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助教授

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

田中 忠夫

- ・ 東京慈恵会医科大学産婦人科教授

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

中井 章人

- ・ 日本医科大学附属多摩永山病院産婦人科

助教授

伊藤 茂

- ・ 順天堂大学医学部産婦人科・講師

#### 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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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<sup>3-8)</sup>、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管である。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<sup>9-11)</sup>。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<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<sup>13, 14)</sup>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<sup>15, 16)</sup>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<sup>17)</sup>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<sup>18-20)</sup>。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<sup>21)</sup>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<sup>22)</sup>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。Guiseら<sup>23)</sup>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、頸管熱化抑制作用、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<sup>24)</sup>。従って、UTIを膣内に投与すれば、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) (平成18年1月1日より25mm以下に変更)。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17年度の成果]

研究組織に加わっている各施設の代表者が過去38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、今年度症例登録が始まった。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。また、本研究開始後、対象患者からの同意が得にくいとの問題が発生したため、1) 東京早産予防研究会ホームページと周産期関連学会ないし研究会ホームページとの相互リンク、2) 妊婦向け商業雑誌での早産特集企画の依頼、3) 対象患者への説明方法の画一化、を行った。

今年度の会議記録

#### <研究者 会議>

第23回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第33回世話人・幹事会）（平成17年4月7日）

第24回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第34回世話人・幹事会）（平成17年5月21日）

第25回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第35回世話人・幹事会）（平成17年6月2日）

第26回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第36回世話人・幹事会）（平成17年9月1日）

第27回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第37回世話人・幹事会）（平成17年12月1日）

第28回研究者会議（兼、東京早産予防研究会第38回世話人・幹事会）（平成18年3月2日）

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）

#### D. 考察（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。

#### E. 結論

今後の展望について：本年度、漸く研究が開始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。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 田中忠夫、大浦訓章 監修・産科診療トラブルシューティング 切迫早産：56-66, 金原出版、東京(2005)
- 2) 大槻克文, 澤田真紀, 八鍬恭子, 安藤智, 小出馨子, 岡井崇・【安全な産科手術・処置をめざして】 妊娠中の手術・処置における安全対策 子宮頸管縫縮術. 臨床婦人科産科 59 巻 6 号 : 829-833 (2005)
- 3) Nakai A., Taniuchi Y., Miyake H., Nakai M., Yokota A., Takeshita T. Increased level of granulocyte elastase in cervical secretion is an independent predictive factor for preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest*, 60: 87-91, 2005
- 4) Hasegawa A, Otsuki K, Sasaki Y, Sawada M, Mitsukawa K, Chiba H, Nagatsuka M, Okai T, kato A: Preventive effect of recombinant human lactoferrin in a rabbit preterm delivery model, *Am J Obstet Gynecol*, 192: 1038-1043, 2005
- 5) Otsuki K, Hasegawa A, Sasaki Y, Sawada M, Yakuwa K, Mitsukawa K, Chiba H, Nagatsuka M Saito H and Okai T: Potential of lactoferrin in the prevention of preterm delivery, *Taiwanese J Obstet Gynecol*, 44: 123-127, 2005
- 6) Otsuki K, Yakuwa K, Sawada M, Hasegawa A, Sasaki Y, Mitsukawa K, Chiba H, Nagatsuka M, Saito H and Okai T: Recombinant human lactoferrin has a preventive effects on

lipopolysaccharide-induced preterm delivery and production of inflammatory cytokines, *J Perinat Med*, 33: 320-323, 2005

- 7) Sawada M, Otsuki K, Yakuwa K, Mitsukawa K, Nagatsuka M, Okai T: Cervical inflammatory cytokines and other markers in cervical mucus of pregnant women with lower genital tract infections, *Int J Gynecol Obstet*, 92: 117-121, 2006

##### 2. 学会発表

- 1) 澤田真紀, 大槻克文, 八鍬恭子, 長谷川明俊, 満川香織, 千葉博, 長塚正晃, 岡井崇・妊娠中の細菌性膣症における頸管粘液中炎症性物質濃度に関する検討・第 57 回日本産科婦人科学会学術講演会・(京都, 2005. 4)
- 2) 長谷川明俊, 大槻克文, 佐々木康, 澤田真紀, 八鍬恭子, 満川香織, 千葉博, 長塚正晃, 岡井崇・ラビット早産モデルにおける Lactoferrin の早産防止効果・第 57 回日本産科婦人科学会学術講演会・(京都, 2005. 4)
- 3) 岡井 崇・「No Fault Compensation - 制度のメリットとデメリット」, 日本産婦人科学会静岡地方部会 (特別講演)・(静岡, 2005. 5)
- 4) 澤田真紀, 大槻克文, 八鍬恭子, 長谷川明俊, 満川香織, 千葉博, 長塚正晃, 岡井崇・妊娠中の細菌性膣症における頸管粘液中炎症性物質濃度に関する検討・東京早産予防研究会第 5 回学術集会・(東京, 2005. 5)
- 5) 岡井 崇・「妊娠初期の超音波診断 パート 3」・第 32 回品川産婦人科臨床研究会・(東京, 2005. 6)
- 6) 岡井 崇・「産科超音波スクリーニング」・第 12 回産婦人科 ME セミナー・(大阪, 2005. 6)
- 7) 大槻克文・細菌性膣症と早産 - 早産予防と Prebiotics - 第 23 回日本産婦人科感染症研究会・(東京, 2005. 6)

- 8) 澤田真紀, 大槻克文, 八鍬恭子, 長谷川明俊, 満川香織, 千葉博, 長塚正晃, 岡井崇・妊娠中の細菌性膣症と頸管炎における頸管粘液中炎症性物質濃度に関する検討・第23回日本産婦人科感染症研究会・(東京, 2005. 6)
- 9) 大槻克文・「早産治療の適応と予後」特に頸管縫縮術とUTIの有用性について・第22回日本分娩管理研究会・(東京, 2005. 7)
- 10) 長谷川明俊, 大槻克文, 佐々木康, 澤田真紀, 八鍬恭子, 満川香織, 千葉博, 長塚正晃, 岡井崇・ラビット早産モデルにおけるLactoferrinの早産防止効果・第41回日本周産期・新生児医学会総会学術集会・(福岡, 2005. 7)
- 11) 澤田真紀, 大槻克文, 満川香織, 長谷川明俊, 千葉博, 長塚正晃, 岡井崇・妊娠中の頸管炎診断を目的とした各種頸管炎症マーカーの有用性に関する検討・第41回日本周産期・新生児医学会総会学術集会・(福岡, 2005. 7)
- 12) 岡井 崇・「産婦人科におけるHIFU治療の将来」・第13回 中四国GnRH研究会(特別講演)・(高松市, 2005. 8)
- 13) 中井章人・「早産の現状と今後の治療戦略」・平成17年度 東京オペグループ セミナー・(東京, 2005. 11)
- 14) 岡井 崇・「産科超音波スクリーニング - 母児のリスクを予知するために -」・日産婦学会大分地方部会・(大分, 2006. 1)
- 15) Otsuki K, Sasaki Y, Hasegawa A, Sawada M, Mitsukawa K, Chiba H, Nagatsuka M and Okai T・Lactoferrin concentrations in cervical mucus of pregnant women with or without infections.・25th Society for Maternal and Fetal Medicine,・Reno, USA, February 2005
- 16) Hasegawa A, Otsuki K, Sasaki Y, Mitsukawa K, Sawada M, Chiba H, Nagatsuka M and Okai T・

- Preventive Effect of Recombinant Human Lactoferrin on a Rabbit Model of Preterm Delivery.・25th Society for Maternal and Fetal Medicine,・Reno, USA, February 2005
- 17) Yakuwa K, Otsuki K, Hasegawa A, Sawada M, Mitsukawa K, Chiba H, Nagatsuka M, Okai T・Recombinant human lactoferrin suppresses premature cervical ripening.・7th International Conference of Lactoferrin,・Hawaii, USA, October 2005
- 18) Mitsukawa K, Otsuki K, Sawada M, Yakuwa K, Hasegawa A, Sasaki Y, Nagatsuka M, Okai T・Cervical inflammatory cytokines and other markers in cervical mucus of pregnant women with bacterial vaginosis.・7th International Conference of Lactoferrin,・Hawaii, USA, October 2005
- 19) Otsuki K, Hasegawa A, Sasaki Y, Sawada M, Yakuwa K, Mitsukawa K, Chiba H, Nagatsuka M, Okai T・Preventive effect of recombinant human lactoferrin in a rabbit preterm delivery model.・7th International Conference of Lactoferrin,・Hawaii, USA, October 2005
- 20) Otsuki K, Yakuwa K, Sawada M, Ichizuka K, Nagatsuka M, Kimura T and Okai T・Effect of enteric-coated lactoferrin on constipation during pregnancy.・7th International Conference of Lactoferrin,・Hawaii, USA, October 2005

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

#### I. 文献

- 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
- 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  $\leq$  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* 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	グルタミン酸オキザ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
$\gamma$ GTP	$\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ
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
目次 .....	2
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 .....	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
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 週目まで毎週	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 (経腔超音波検査)	24
6.2.4	不顕性感染	25
6.2.5	膣分泌物培養	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	38
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	41
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	43
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