

→ 篠塚先生が文書作成を担当

→ 各施設担当者がリンク可能か否かを調査し大槻へ連絡

③検索エンジンへの働きかけ

・ Google などの検索エンジンで上位になるようにできないか
(特定の私的機関への利益にはならないとの観点から)

→ 住本先生が交渉担当

④妊婦向け一般雑誌への掲載依頼

・ 「たまごクラブ」等の雑誌へ協力を要請

→ 伊藤先生が交渉担当

⑤対象となる頸管長を 20.0mm から 25.0mm に変更するか否か

上記①から④の改善対策を行い「UTI の有用性に関する臨床研究（略称）」
が開始した後まで経過を見ることとした。

3. 「UTI の有用性に関する臨床研究（略称）」倫理委員会申請状況について（確認）

各施設において概ね 10 月までに審査終了する見込みであることが確認された。

4. 第 26 回研究者会議の日時・場所について

日 時：平成 17 年 12 月 1 日（木曜日） 18:00 より

会 場：昭和大学病院 入院棟 17 階 第二会議室

5. その他

厚生労働省 平成16年度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』
(H15-子ども-006)
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)

議事録

日時：平成17年12月1日（木曜日） 18:00より

会場：昭和大学病院 入院棟17階 第二会議室

出席者（敬称略、順不同）：

研究代表者：岡井 崇、

分担研究者：名取 道也、宇賀 直樹、田中 政信、松田 義雄、篠塚 憲男、中井 章人、

研究協力者：大浦 訓章、久保 隆彦、亀井 良政、木戸 浩一郎、栗下 昌弘、坂井 昌人、
大槻 克文、八鍬 恭子、磯崎 太一、坂田 麻理子、住本 和博、谷口 義実、
野平 知良、松島 隆、和田 誠司、田嶋 敦、三宅 秀彦

議案事項

1. 第26回研究者会議 議事録の確認（承認）

（別紙1）

2. 「頸管縫縮術の有用性に関する臨床研究（略称）」実施について（確認）

症例登録状況、その他、問題点

登録症例を増やすための方策（以下「UTIの有用性に関する臨床研究（略称）」と同じ）以外は特に提示されず。

3. 「UTIの有用性に関する臨床研究（略称）」実施について（確認、審議）

倫理委員会、症例登録状況、その他問題点

1) 倫理委員会について（確認）

数施設を除き審査はほぼ終了していることが確認された。（別紙2）

2) 綿球および生理食塩水について（確認）

綿球および生理食塩水については各施設で調達。

綿球の型番については坂井先生より事務局へ連絡いただき、それを各施設に連絡。

3) 6月症例登録開始から現在に至るまで、登録患者が少ない(審議)

対策案 ①対象となる頸管長を20.0mmから25.0mmに変更するか否か

- ・「UTIの有用性に関する臨床研究(略称)」が開始した後、登録症例数が少ないため、症例の選択基準のうち「頸管長」を20.0mmから25.0mmに変更することとした。割付因子については10.0mmのまま。
- ・システムの変更についてはUMIN北村様に依頼することとし(担当大槻)、システム変更終了後に新基準にて運用する。
- ・本日欠席した施設へは大槻が個別に連絡を行う。
- ・倫理委員会対して登録・除外基準の変更(プロトコルの一部改定)については、参加施設毎に追加申請ないしは報告を行う。その際の申請書または報告書の雛形については事務局が作成し、配布する。

②対象となりうる患者の先行治療、特にリトドリンの使用について

- ・別途切迫早産兆候を認めなければ対象患者となりうることを確認。
- ・除外基準の見直しを行う。(事務局で案を検討)

③検索エンジンで上位になるための方策について

- ・Googleなどの検索エンジンへの直接的な働きかけ
(住本先生が交渉担当)
- ・Googleなどの検索エンジンで上位になるための方策
(特定の私的機関への利益にはならないとの観点から)
 - 各参加施設ホームページとのリンク(各参加施設担当者)
 - 関連学会とのリンク(事務局で依頼文書を作成し送付)
 - ・日本産科婦人科学会、関東連合、東京産婦人科医会、日本新生児・周産期学会、
 - 関連企業とのリンク
 - ・キッセイ薬品(金山先生が交渉担当)
 - ・持田製薬(金山先生が交渉担当)
 - ・東和化学(松田先生が交渉担当)
 - 妊婦対象の雑誌社とのリンク
 - ・妊婦向け一般雑誌への特集企画・掲載依頼と平行して行う。
(伊藤先生が交渉担当、本日欠席の伊藤先生へは久保先生が連絡)
 - TOPPホームページの改定
 - ・患者向けの内容を全面に出す。
 - ・雑誌社との共同企画を行い、そこで得られる各種コンテンツを使用することも検討。
- ④同意を得るための患者及びその家族への説明方法の改善・統一化
 - ・同意が得られた施設での説明手順を参考にする。
(牧野先生がマニュアル作成を担当)
 - ・以下の点を考慮
 - ・頸管長25mmは早産に対して決して危ない状況ではない

- ・ 治療方針の決定に際して「あなたの状況に合わせて研究会の方で決定します」と話す。危ない状況（rescue arm）では治療方針は決定している事を強調。
- ・ 安静も治療であることを強調する。
- ・ 深刻に話さない（若手医師が適している可能性）。
- ・ 患者説明用 DVD の使用は当面控える。

⑤妊婦向け一般雑誌への特集企画・掲載依頼

・「たまごクラブ」等の雑誌へ協力を要請

→ 伊藤先生が交渉担当（伊藤先生への連絡は久保先生が担当）

⑥その他症例を増やすために、参加施設毎に本研究を関連病院等へお知らせして患者を紹介していただくよう働きかける。

4. 第 57 回日本産科婦人科学会シンポジウム報告（報告）

松田先生より報告が行われた。

（日本産科婦人科学会雑誌 57 巻 10 号、1567-1572）

5. 第 6 回学術集会主幹について（審議）

日本医科大学竹下先生に受諾の可否についてお伺いすることとなった。

可否および日程等については決定後アナウンスを行う。

6. 第 26 回研究者会議の日時・場所について（確認）

日 時：平成 18 年 3 月 2 日（木曜日） 19:00 より

会 場：昭和大学病院 入院棟 17 階 第二会議室

7. その他

厚生労働省 平成16年度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に妊婦管理ガイドラインの作成』
(H15-子ども-006)
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)

議事録

日時：平成18年3月2日（木曜日） 19:00より

会場：昭和大学病院 入院棟17階 第二会議室

出席者（敬称略、順不同）：

研究代表者：岡井 崇、

分担研究者：岩下光利、宇賀 直樹、竹下俊行、松田 義雄、篠塚 憲男、中井 章人、磯崎 太一、

研究協力者：久保 隆彦、亀井 良政、木戸 浩一郎、栗下 昌弘、酒井 啓二、坂井 昌人、

八鍬 恭子、坂田 麻理子、住本 和博、谷口 義実、前村 俊満、

牧野 康男、田嶋 敦、宮坂 尚幸、峰岸 一宏（田中 守先生代理）

議案事項

1. 第27回研究者会議 議事録の確認（承認）

2. 「対象症例の変更報告・通知・再審査状況について（確認）

『研究計画書内容変更届』を施設毎に提出することを確認した。

3. 「頸管縫縮術の有用性に関する臨床研究（略称）」実施について（審議）

症例登録状況（別紙2）、その他、問題点

(ア)対象患者への説明法

(イ)ホームページリンク

→早産で検索したときにトップになってくる方法は？今回は早産・予防で75位。次回はもっとUpしているように。

住本先生 『リンクは『相互リンク』にしなければならない。貼られていることで評価される。』

→早急にリンクのお願いの手紙を出すように（済）

切迫早産&予防で75位（会議開催時点）

(ウ)商業雑誌

久保先生『たまごクラブ9月号に載せてくれる』

『治療法が確立していないこの問題についてはこの研究会が最先端だとアピールしたらどうか』

『ベネッセと交渉しないとホームページをたまごクラブがらみでは上位に持つてくることができない』

(エ)実施上の問題点

プロトコール通りいつているか？

- ① 磯崎先生 『TOPP-1 で安静群は ABPC2g を投与していいのか？』
→それだと drop out になってしまう。安静群は抗生剤を投与しないことを確認。
- ② 篠塚先生 『明らかな感染の時には rescue arm になるはず。』
→rescue arm の確認。→CAM 胎胞 PROM の時のみ。
- ③ 磯崎先生 『仮に抗生剤を使ってしまった場合はもうだめなのか？』
→とりあえずすぐに抗生剤をやめて試験は続行で。そのところの記載をするように。
- ④ 中井先生 『膣洗浄は安静群でしてよいか？ 』
『シロッカーとの効果がわからなくなってしまう。このことは文面にはないがにちょっと議論になった気がする。』
→顕性感染でなければもともと洗浄する必要はないのではないかと？
- ⑤ 磯崎先生 『1 週間に 1 回見るときくらいはどうか』
『安静群で途中から顕性感染になったときはどうするのか？』
『エラストーゼが陽性になったときにミラクリッドは×だけど洗浄ならよいのでは？』
→そのことは書いていない。

その他

- ⑥ 『安静群で最初は不顕性感染-で途中から+になったときはどうするか？』
→考え方①-1 毎日洗浄で
①-2 1 週間に 1 回で
- ⑦ 『②rescue arm に入るまで経過観察するか？』
→中井先生『前にシロッカー群で Fem Exam が+になったので洗浄した。』
→松田先生『rescue arm に入るには進行しているのだから、不顕性感染とはだいぶ開きがある。したがって毎日洗浄するのは不顕性感染という軽い状態を治療することとなる。』
- ⑧ 篠塚先生『各群 10 例ずつ超えてくるあたりで見直してはどうか？』
→安静群は 1 週間に 1 回の検査時の消毒は可とする。Rescue arm に入る条件に達するまではなにもしない、ことを確認。
- ⑨ 患者さんから最近同意を得られなかった施設はなし。
- ⑩ 一月にどのくらい症例が集まるかをチェックすること
- ⑪ 症例の集まり具合で他施設にも声を掛けたい。
- ⑫ 松田先生『中間解析の数をいくつに設定するか？』
→篠塚先生『まだ決めていないけど 100 例くらいでしょうか』
- ⑬ →今後は問題が生じたときは大槻先生に連絡を。

4. 「UTI の有用性に関する臨床研究 (略称)」実施について (審議)

症例登録状況（別紙3）、その他、問題点
上記4と重複

5. 登録症例を増やすための方策について（審議）

上記4と重複

6. 第6回学術集会について（報告）

担当世話人：竹下俊行先生（日本医科大学産婦人科教授）

日時：平成18年5月20日（土）午後2時より

場所：日本医科大学附属病院 C棟1階第一臨床講堂

特別講演：与田仁志（よだひとし）先生（日赤医療センター新生児科部長）

会費：1000円

7. 第29回研究者会議の日時・場所について

日時：平成18年5月20日（土）正午より

場所：日本医科大学同窓会館（橘桜会館）1F 第一会議室

8. その他

研究計画書内容変更届

提出日：平成 18 年 1 月 13 日

研究課題名：「頸管長短縮例に対する頸管縫縮術の有用性の検証」

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 およ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

倫理委員会許可番号：

研究代表者： 岡井崇

所属：医学部産婦人科

職名：教授

変更点：「登録基準」のうちの「選択基準」

変更前：経膈超音波で頸管長 20.0mm 以下と診断された妊婦

↓

変更後：経膈超音波で頸管長 25.0mm 以下と診断された妊婦

理由：当初、頸管縫縮術の有用性を厳密に評価するためには、その対象を 20mm 以下とすることがふさわしいと考えました。しかし、本研究が計画立案開始時より三年経過する間に諸外国から発表された本件に関する論文では、対象を頸管長 25mm 以下としているものが多数を占める様になりましたので、本研究においても諸外国と歩調を合わせるための変更を行うことと致しました。

研究計画書内容変更届

提出日：平成 18 年 1 月 13 日

研究課題名：「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」

妊娠中期で頸管長が短縮し、かつ不顕性感染のある妊婦に対する早産予防を目的としたウリナスタチン腔内投与の有効性および安全性を比較し
検証するためのランダム化二重盲検 2 群比較試

倫理委員会許可番号：

研究代表者： 岡井崇

所属：医学部産婦人科

職名：教授

変更点：「登録基準」のうちの「選択基準」

変更前：経膈超音波で頸管長 20.0mm 以下と診断された妊婦

↓

変更後：経膈超音波で頸管長 25.0mm 以下と診断された妊婦

理由：当初、早産予防を目的としたウリナスタチンの有用性を厳密に評価するためには、その対象を 20mm 以下とすることがふさわしいと考えました。しかし、本研究が計画立案開始時より三年経過する間に諸外国から発表された本件に関する論文では、対象を頸管長 25mm 以下としているものが多数を占める様になりましたので、本研究においても諸外国と歩調を合わせるための変更を行うことと致しました。

研究成果の刊行に関する一覧表

別添 5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大浦訓章	切迫早産	田中忠夫	産科診療トラ ブルシューテ ィング	金原出版	東京	2005	56-66

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大槻克文	子宮頸管縫縮術	臨床婦人科産 科	59	829-833	2005
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ための妊 婦管理ガイドラインの作成	産婦人科の実 際	55	77-86	2006
Nakai A	Increased level of granulocyte elastase in cervical secretion is an independent predictive fact or for preterm delivery	<i>Gynecol Obstet In vest</i>	60	87-91	2005
Hasegawa A	Preventive effect of recombina nt human lactoferrin in a rabb it preterm delivery model	<i>Am J Obstet Gyne col</i>	192	1038-1042	2005
Otsuki K	Potential of lactoferrin in the prevention of preterm delivery	<i>Taiwanese J Obst et Gynecol</i>	44	123-127	2005
Otsuki K	Recombinant human lactoferrin has a preventive effects on li popolysaccharide-induced preter m delivery and production of inflammatory cytokines	<i>J Perinat Med,</i>	30	320-323	2005
Sawada M	Cervical inflammatory cytokine s and other markers in cervica l mucus of pregnant women with lower genital tract infecti ons	<i>Int J Gynecol Obs tet</i>	92	117-121	2005

研究成果の刊行物・別冊

特集

早産—新たな予知・予防戦略—

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

岡井 崇	岩下 光利	朝倉 啓文	井坂 恵一	大田 博明
上妻 志郎	佐藤 和雄	杉本 充弘	竹下 俊行	田中 政信
中林 正雄	名取 道也	山本 樹生	吉田 幸洋	金山 尚裕
齋藤 滋	大槻 克文			

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

岡井 崇* 岩下 光利* 朝倉 啓文* 井坂 恵一* 大田 博明*
上妻 志郎* 佐藤 和雄* 杉本 充弘* 竹下 俊行* 田中 政信*
中林 正雄* 名取 道也* 山本 樹生* 吉田 幸洋* 金山 尚裕*
斎藤 滋* 大槻 克文**

周産期医療において、われわれ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。1,000 g 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と言うまでもない。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ま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 の基礎となるよ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およ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ための本格的 RCT (ランダム化比較試験) を行うこととしたので、これを報告する。

I. 研究の背景

早産に関する研究が進むにつれ、その原因および病態の進行に腔・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。その一つは経膈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⁾ は経膈超音波を用い妊娠 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)}、頸管短縮はとくに早期早産に対する sensitivity の高いこ

*Takashi OKAI et al
東京早産予防研究会世話人

**Katsufumi OTSUKI
東京早産予防研究会事務局 担当
(昭和大学医学部産婦人科学教室内)
〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8

とが明らかとなってきた。

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。したがって、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きた。頸管縫縮術にはShirodkar法とMcDonald法があるが、頸管無力症に対するそれらの術式はすでに確立しており、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はずである。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おいて頸管長が25mm未満または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、頸管短縮例における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。したがってわれわれは、不顕性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おける頸管縫縮術

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。

さらに、われわれは 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お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よいと考えられ、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おいて 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。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。ここでいう不顕性感染とは、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一つと想定される。

Hillier ら²¹⁾は米国 7 施設による cohort study において 10,397 例の早産リスクのな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 2,500 g 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きた。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。

以上のように、細菌性膣症と早産との関連性は示唆されているものの、細菌性膣症を妊娠中に治療することの早産予防効果についてはまだ不明な点が多い。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よいのかどうかは疑問である。少なくとも頸管短縮例では、すで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み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

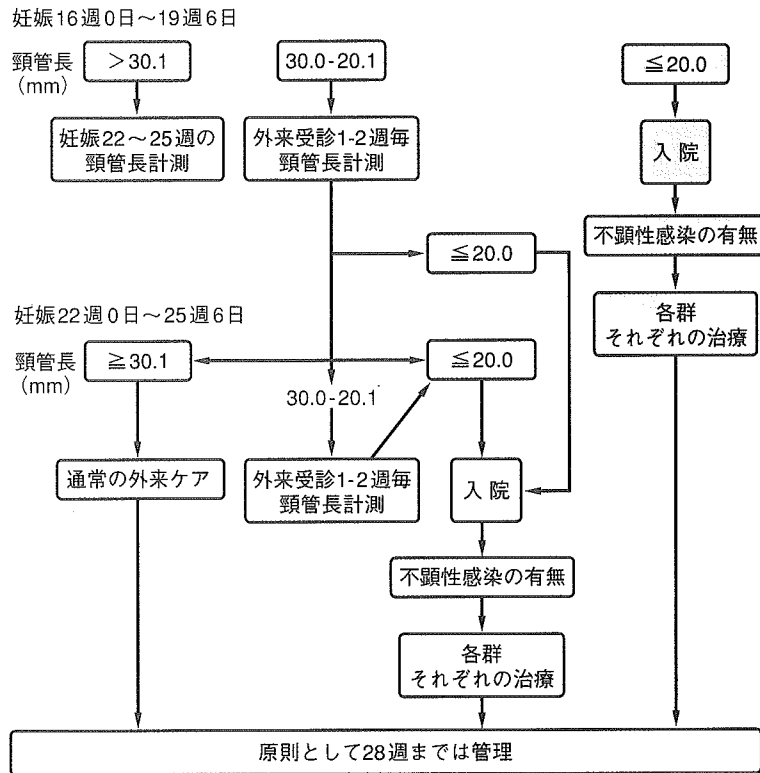
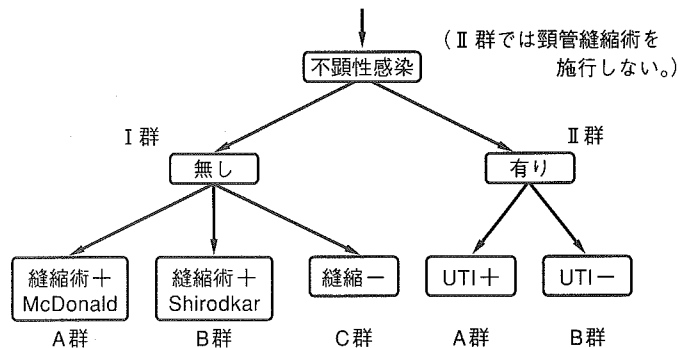


図1 スクリーニングの流れ
妊娠16週0日～25週6日



頸管縫縮術の施行は遅くとも26週6日までに施行とする。
 II群については腔洗浄は基本的な処置として施行。
 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(表1)を全例チェックする。
 I群：不顕性感染(-)
 A群：頸管縫縮術を施行する(McDonald式)
 B群：頸管縫縮術を施行する(Shirodkar式)
 C群：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

図2 各群の取り扱い



当院で出産を希望される患者さんへ

〈早産予防の臨床研究〉

— 参加へのご案内 —

当院産婦人科は、母児の安全を守りつつ快適な出産をサポートするために、職員が一丸となり昼夜を問わない努力を続けています。また、当院は問題の生じた患者さんの搬送を受け入れ、質の高い医療を提供することで、地域の周産期センターとしての役割を果たすと同時に、さらに進歩したより安全な医療に向けての臨床研究を行う社会的責任も担っています。

私たちの臨床研究は、その成果を妊婦さんと赤ちゃんに還元することを目的としています。臨床研究に参加していただくことは、世界中の妊婦さんや赤ちゃんのためになります。もちろん、臨床研究に参加して頂くかどうかはあなたの自由ですが、以下に、今この病院で行っている臨床研究について簡単に説明させていただきます。

~~~~~

現在の日本で赤ちゃんを危険にさらす最大の原因は早産です。早産で生まれた赤ちゃんは未熟なため死亡することもあり、また、あとで様々な問題が発生してくることもあり、その様な事態を未然に防ぐために、私たちは早産をできる限り予防したいと考えています。現在、超音波の検査で子宮の出口(頸管)が短くなっている妊婦さんは早産する危険が高いことがわかっています。しかし、その妊婦さんにどの様な治療を行えば早産が防げるかはまだ分かっていません。

そこで、東京都および近郊の大きな病院が参加して、共同で早産を予防するための研究を行う計画が出来ました。当院もこの多施設共同研究に参加しています。もし、あなたの頸管が妊娠中に短くなってきた場合は、この臨床研究の内容をあらためて詳しく説明しますので、御参加をお考えください。

(尚、この臨床研究は厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)の一環として行われ、東京早産予防研究会が主体となり立案されたものです。また、患者さんの人権およびプライバシーの保護には最大限の配慮がなされ、各施設の倫理委員会の承認が得られています。)

東京早産予防研究会  
<http://square.umin.ac.jp/topp/>

図3 案内パンフレット

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<sup>24)</sup>。したがって、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の腔内投与はすで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の高い証拠はまだ得られていない。

以上の背景を踏まえ、われわれは、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。

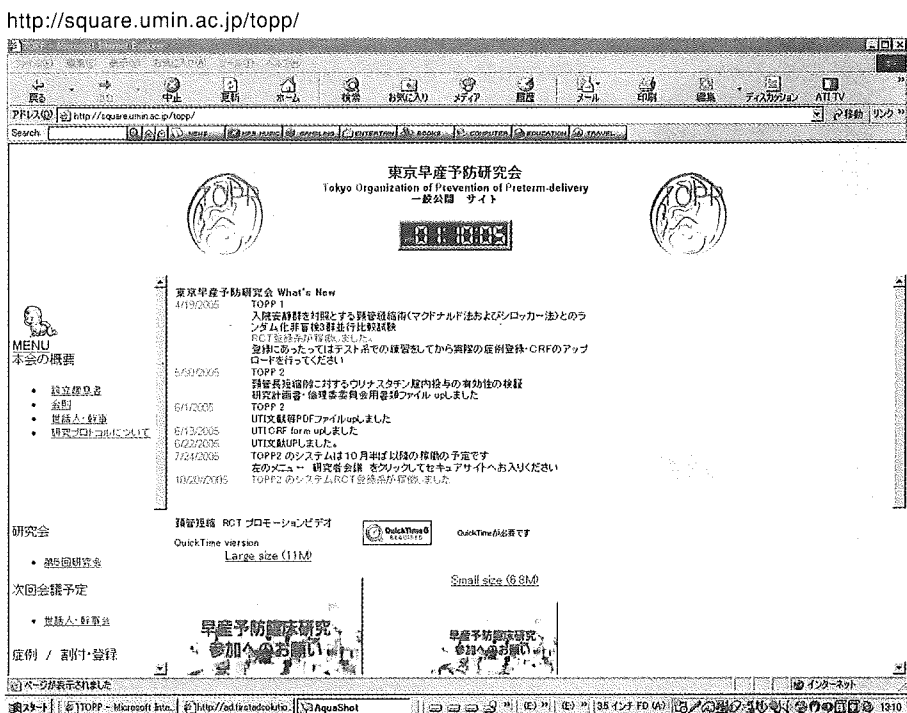


図 4 東京早産予防研究会公式ホームページ

## II. 研究の目的

本比較試験の目的は以下の2点である。

- ① 妊娠中期の経陰超音波検査で頸管短縮と診断された妊婦（normal risk および high risk を含む）で、不顕性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、不顕性感染または局所の炎症所見が認められた症例の早期早産の予防に抗炎症剤（UTI）の腔内投与が有効かどうかを検証すること。

## III. 研究の方法

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。同意が得られ、基準を満たすすべての妊婦を対象とする（Study Group）。イン

フォームドコンセントの用紙は統一のものを使用する。ただし、あらかじめ設定した除外基準を満たすものは最初から除外する。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陰超音波・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。

### 1. 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陰超音波による頸管長計測を行う。頸管長計測値が20.0 mm以下（2006年1月より25.0 mm以下に変更）の症例を入院管理とする（2～3%が対象となる）（図1）。入院後、頸管粘液中エラスターゼ値や細菌性陰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（I群、II群）に分ける。不顕性感染のある群（I群）はA群：UTI投与群とB群：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（II群）は、A～Cの3群に振り分ける。A群：McDonald式頸管縫縮術

表 1 不顕性感染 (+) の定義および治療

|       |                                                                                                                          |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) 定義 | 不顕性感染 (+) : 細菌性膣症 (+) and/or Elastase (+)<br>細菌性膣症 (+) : Fem Exam®<br>Elastase (+) : 定性                                  |
| 2) 治療 | ① 洗浄<br>原則 5% イソジンによる。1 週間のうち 3 日以上。1 コースは 1 週間。<br>② UTI<br>ミラクリッド (UTI) 5,000 U を膣内に投与 (要承諾)。<br>③ 抗生物質 (局所)<br>使用しない。 |

施行。B 群 : Shirodkar 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・割付にはすべてコンピュータ化による randomization を行う (図 2)。すべての症例で切迫早産の徴候が出現したときは, 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 ではすべ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。さらに, 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。

## 2. 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 21 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, 新生児経過などを逐次追跡し, 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。

## 3. 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ないこと, およびいつでも参加中止ができることを説明する。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 (図 3) 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, 個人情報への漏出に留意する。

## IV. 現在までの進捗状況

研究組織に加わっている各施設の代表者が過去 3 年間に 34 回にわたり研究者会議を開き, 最適か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た。今までに以下の 6 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およびパンフレットの作成 (図 4), ⑥ 研究の開始 (症例登録の開始)) について成果を挙げた。症例の登録は 2005 (平成 17) 年 4 月に開始された。