

## 研究成果の刊行物・別冊



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
斎藤 滋	大槻 克文			

金原出版株式会社

## 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。1,000g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与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。

### 1. 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<sup>2)</sup>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<sup>3)~8)</sup>、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<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 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<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<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<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<sup>21)</sup>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<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きた。Guisse 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

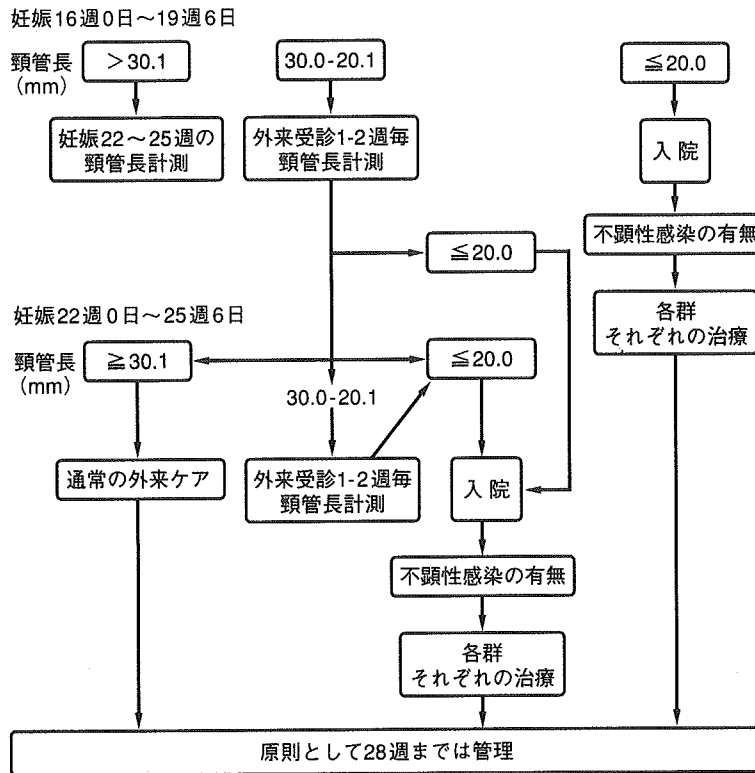
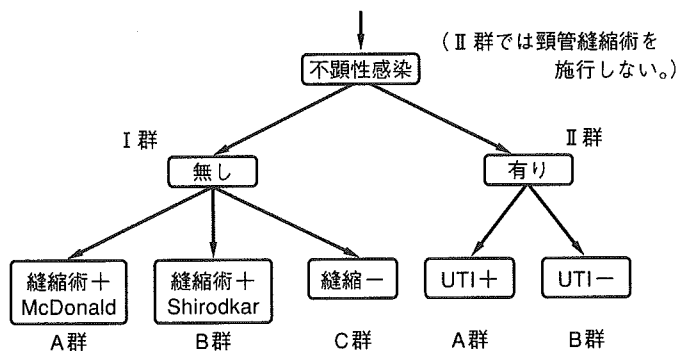


図1 スクリーニングの流れ  
妊娠16週0日～25週6日



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ず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確保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が多施設共同ランダム化比較試験を企画した。

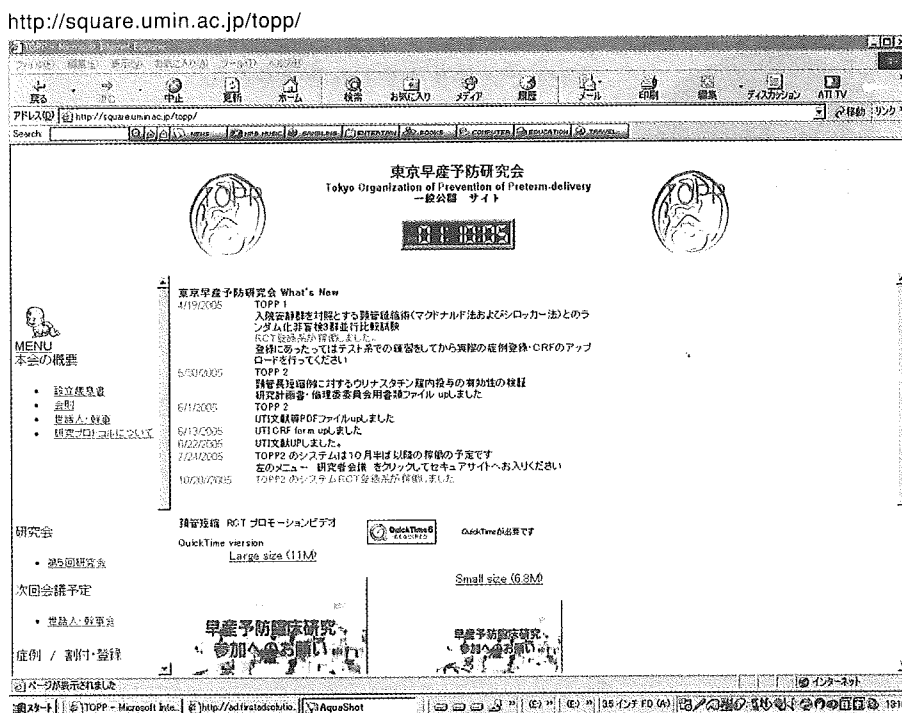


図4 東京早産予防研究会公式ホームページ

## II. 研究の目的

本比較試験の目的は以下の2点である。

- ① 妊娠中期の経腔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腔超音波・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腔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、頸管粘液中エラストラ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 (+) 細菌性膣症 (+) : Fem Exam® Elastase (+) : 定性
2) 治療	①洗淨 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。 ② UTI ミラクリッド (UTI) 5,000 U を膣内に投与 (要承諾)。 ③抗生物質 (局所) 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, プロトコー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た。今までに以下の 6 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。

## V. 研究成果の学術的・社会的意義

早産予防のため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。すで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ため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きわ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。本研究は、参加全施設を合わせて年間10,000例以上に及ぶ症例を対象とし、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すでにできている。必ずよい成果が挙がるものと確信している。

## おわりに

2005年4月に、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と考えている。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。

なお、本研究は厚生労働科学研究費補助金により実施している。

＜研究参加および協力施設＞（順不同）

杏林大学医学部産婦人科、日本赤十字社医療センター産婦人科、東京大学医学部産婦人科、国立成育

医療センター産婦人科、昭和大学病院総合周産期母子医療センター、総合母子保健センター愛育病院、東邦大学医学部新生児科、東京女子医科大学母子総合医療センター、東邦大学医学部新生児科、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、浜松医科大学産婦人科、富山大学医学部産婦人科、日本大学医学部産婦人科、日本医科大学産婦人科、東京医科大学産婦人科、日本医科大学第二病院産婦人科、東邦大学医学部産婦人科、順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院産婦人科、東京女子医科大学母子総合医療センター、帝京大学医学部産婦人科、東京慈恵会医科大学産婦人科、日本赤十字社葛飾赤十字産院、慶應義塾大学医学部産婦人科、東京医科歯科大学医学部産婦人科、東京医科大学八王子医療センター

## 文 献

- 1) 財団法人母子衛生研究会編：母子保健の主なる統計。母子保健事業団，2003。
- 2) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al : 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, et al : Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, **177**(4) : 723-730, 1997.
- 4) Taipale P, Hilesmaa V : Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol*, **92**(6) : 902-907, 1998.
- 5) Hassan SS, Romero R, Berry SM, et al : 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) : 1458-1467, 2000.
- 6) Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, et al : 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) : 1340-1348, 2001.
- 7) To MS, Skentou C, Liao AW, et al : Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **18**(3) : 200-203, 2001.
- 8) Guzman ER, Walters C, Ananth CV, et al : A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol*,

- 18(3) : 204-210, 2001.
- 9) Hassan SS, Romero R, Maymon E, et al : Does cervical cerclage prevent preterm delivery in patients with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol*, **184**(7) : 1325-1329 ; discussion 1329-1331, 2001.
  - 10) Novy MJ, Gupta A, Wothe DD, et al : Cervical cerclage in the second trimester of pregnancy : a historical cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, **184**(7) : 1447-1454 ; discussion 1454-1456, 2001.
  - 11) Berghella V, Haas S, Chervoneva I : Patients with prior second-trimester loss : prophylactic cerclage or serial transvaginal sonograms? *Am J Obstet Gynecol*, **187**(3) : 747-751, 2002.
  - 12) Heath VC, Souka AP, Erasmus I, et al : Cervical length at 23 weeks of gestation : the value of Shirodkar suture for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **12** : 318-322, 1998.
  - 13) Rust OA, Atlas RO, Jones KJ, et al : 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) : 830-835, 2000.
  - 14) Rust OA, Atlas RO, Reed J, et al : Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester : why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol*, **185** : 1098-1105, 2001.
  - 15) Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, et al : Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT) : study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol*, **183**(4) : 823-829, 2000.
  - 16) Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al : Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT) : therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest. *Am J Obstet Gynecol*, **185** : 1106-1120, 2001.
  - 17) Caspi E, Schneider DF, Mor Z, et al : Cervical internal os cerclage : description of a new technique and comparison with Shirodkar operation. *Am J Perinatol*, **7**(4) : 347-349, 1990.
  - 18) Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al : 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, 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, et al : 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, et al : Screening for bacterial vaginosis in pregnancy *Am J Prev Med*, **20** (3 Suppl) : 62-72, 2001.
  - 24) Kanayama N, el Maradny E, Yamamoto N, et al : 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.
  - 25) el Maradny E, Kanayama N, Halim A, et al : Urinary trypsin inhibitor has a protective effect on the amnion. *Gynecol Obstet Invest*, **38** : 169-172, 1994.
  - 26) Kanayama N, el Maradny E, Halim A, et al : Urinary trypsin inhibitor suppresses premature cervical ripening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **60** : 181-186, 1995.
  - 27) Maehara K, Kanayama N, Halim A, et al : Down-regulation of interleukin-8 gene expression in HL60 cell line by human Kunitz-type trypsin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*, **206** : 927-934, 1995.
  - 28) Kanayama N, Terao T, Kawashima Y, et al : Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol*, **153** : 899-903, 1985.
  - 29) Kanayama N : Intrauterine defensive mechanism of amniotic fluid and fetal membranes. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, **46** : 673-685, 1994.
  - 30) Imada K, Ito A, Kanayama N, et al : Urinary trypsin inhibitor suppresses the production of interstitial procollagenase/proMMP-1 and prostromelysin 1/proMMP-3 in human uterine cervical fibroblasts and chorionic cells. *FEBS Lett*, **417** : 337-340, 1997
  - 31) El Maradny E, Kanayama N, Halim A, et al. Effects of urinary trypsin inhibitor on myometrial contraction in term and preterm deliveries. *Gynecol Obstet Invest*, **41** : 96-102, 1996.
  - 32) Kanayama N, el Maradny E, Halim A, et al : Urinary trypsin inhibitor prevents uterine muscle contraction by inhibition of Ca<sup>++</sup> influx. *Am J Obstet Gynecol*, **173** : 192-199, 1995.
  - 33) Kanayama N, Maehara K, Suzuki M, et al : The role of chondroitin sulfate chains of urinary trypsin

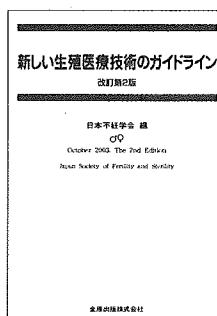
- inhibitor in inhibition of LPS-induced increase of cytosolic free Ca<sup>2+</sup> in HL60 cells and HUVEC cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **238** : 560-564, 1997.
- 34) Kaga N, Katsuki Y, Futamura Y, et al : Role of urinary trypsin inhibitor in the maintenance of pregnancy in mice. *Obstet Gynecol*, **88** : 872-882, 1996.
- 35) Kakinuma C, Kuwayama C, Kaga N, et al : Trophoblastic apoptosis in mice with preterm delivery and its suppression by urinary trypsin inhibitor. *Obstet Gynecol*, **90** : 117-124, 1997.
- 36) Futamura Y, Kajikawa S, Kaga N, et al : Protection against preterm delivery in mice by urinary trypsin inhibitor. *Obstet Gynecol*, **93** : 100-108, 1999.
- 37) Kaga N, Katsuki Y, Kajikawa S, et al : Preventive effect of ritodrine hydrochloride and/or urinary trypsin inhibitor against lipopolysaccharide-induced preterm delivery in mice. *Acta Obstet Gynecol Scand*, **76** : 811-816, 1997.
- 38) Kanayama N, el Maradny E, Yamamoto N, et al : 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.

初版以来7年間の進歩を総括し、日本不妊学会としての評価基準を示す!!  
生殖医療実施者必読のスタンダードテキスト!!

# 新しい生殖医療技術のガイドライン

## 改訂第2版

日本不妊学会 編



### 第2版のおもな改訂点

ISBN4-307-30083-1 B5判上製 490頁 42図 原色2図 2色刷 定価(本体8,600円+税)

- ① 第1版が世に出されてから今日に至るまでの生殖医学・医療技術の進歩を総括・収録するとともに、どこまでが標準的な方法として評価・採用が可能かについて、日本不妊学会としての基準を明らかにした。
- ② 日本不妊学会は、目下、生殖医療指導医制度を検討中であるが、指導医を認定する場合、医師が具備すべき最低限の知識と技能を評価する基準を示した。
- ③ 非配偶者間の生殖補助医療制度の発足を前にして、生殖医療の現場での対応に、不妊学会としての指針を提示した。

### おもな内容

総論—歴史的展望と今後— 生殖医療技術のガイドライン 配偶者間人工授精(AIH)／非配偶者間人工授精(AID)／体外受精・胚移植(IVF-ET)／顕微受精／卵管内移植(GIFT/ZIFT/PROST/TEST)／胚盤胞移植／Assisted Hatching／ヒト精子の凍結保存／胚凍結保存／卵の体外成熟(IVM)／精子・卵・胚の研究(限界)／精子採取法 1. 正常射精精液よりの精子採取法 2. 逆行性射精の精子採取法(膀胱内の精子回収) 3. 射精不能症(性交またはマスターベーションで射精不能)からの精子採取法／排卵障害に対する排卵誘発／ARTの調節卵巣刺激法／OHSSの診断と治療／内視鏡検査と治療 1. 子宮鏡・卵管鏡 2. 腹腔鏡 現況と問題点 現状のエビデンスに基づくARTの適応 1. 卵管因子 2. 男性因子 3. 免疫因子 4. 機能性不妊の取扱い—原因不明不妊— 遺伝カウンセリング／受精卵の着床前(遺伝子)診断／卵細胞質移植と核移植／クローン技術／卵および胚のdonation／代理懐胎／減数(胎)手術／X・Y精子の選別／HIV感染精液の洗浄による人工授精・体外受精／性同一性障害症例における生殖医療の可能性 日本不妊学会生殖医療従事者資格制度 付録 日本不妊学会理事会・倫理委員会の見解および報告／日本産科婦人科学会報告／略語一覧

読者対象：生殖医療指導医，生殖医療に従事する医師，看護師，胚培養士，不妊カウンセラーや不妊コーディネーター 2003・9

金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 電話03-3811-7184(営業部直通) FAX 03-3813-0288  
振替 00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>