

厚生労働科学研究費補助金

(子ども家庭総合研究事業)

『全国規模の多施設共同ランダム化比較試験と
背景因子分析に基づく早産予防ガイドラインの作成』

平成19年度

総括研究報告書

平成20年4月

主任研究者 岡井 崇

目次

I. 総括研究報告

「全国規模の他施設共同ランダム化比較試験と背景因子分析による
早産予防ガイドラインの作成」に関する研究
岡井 崇 ----- 1

- (資料1-1) 『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1-2) 『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1-3) 『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1-4) 『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1-5) 研究者会議議事録
第1回研究者会議 (兼、日本早産予防研究会第43回世話人・幹事会)
(平成19年5月12日)
第2回研究者会議 (兼、日本早産予防研究会第44回世話人・幹事会)
(平成19年7月9日)
第3回研究者会議 (兼、日本早産予防研究会第45回世話人・幹事会)
(平成19年10月6日)
第4回研究者会議 (兼、日本早産予防研究会第46回世話人・幹事会)
(平成19年12月2日)
第5回研究者会議 (兼、日本早産予防研究会第47回世話人・幹事会)
(平成20年2月7日)
- (資料1-6) 実務者会議議事録
第1回実務者会議 (平成20年1月19日)

II. 分担研究報告

1. 「早産・低出生体重児増加要因の分析とその結果に基づく予知・予防対策」
に関する研究
齋藤 滋 ----- 243
- (資料2-1) 『早産・低出生体重児増加要因の分析とその結果に基づく予知・予防
対策に関する研究』
研究計画書
- (資料2-2) 齋藤班会議 議事録
第1回齋藤班会議 議事録 (平成19年6月1日)
第2回齋藤班会議 議事録 (平成19年9月23日)
2. 「周産期統計の方法」に関する研究
明城光三 ----- 281
3. 「種々の前期破水の予知マーカー測定による臨床的有用性」に関する予備的検討
荻野満春 ----- 283

4. 「ヒト卵膜における前期破水でのMMP-7の発現と酵素活性の検討」に関する研究 竹田 省、西原沙織	-----	285
5. 「早産と満期産のヒト脱落膜におけるprostaglandin F ₂ α 受容体とUterine Activation Protein (UAP) のmRNAと蛋白の発現」に関する研究 竹田 省、牧野真太郎	-----	289
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	293
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	297

総括研究報告書

I. 総括研究報告

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

「全国規模の多施設共同ランダム化比較試験と背景因子分析に基づく
早産予防ガイドラインの作成」に関する研究

主任研究者 岡井 崇 昭和大学医学部産婦人科学教室主任教授

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。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）と早産・低出生体重時増加要因の背景因子分析とその結果に基づく予知・予防対策に関する研究を行うこととした

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

斉藤 滋

富山大学大学院医学薬学研究部・産科婦人科
・教授

岩下 光利

杏林大学・産婦人科・教授

名取 道也

国立成育医療センター 副院長・部長

杉本 充弘

上妻 志郎

東京大学・産婦人科・准教授

中林 正雄

恩賜財団愛育病院・産婦人科
院長・部長

宇賀 直樹

東邦大学・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

山本 樹生

日本大学・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

日本医科大学付属武蔵小杉病院・

産婦人科・教授

田中 政信

東邦大学・産婦人科・教授

吉田 幸洋

順天堂大学浦安病院・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
・教授

篠塚 憲男

日本赤十字社医療センター・第二産科・
医師

田中 忠夫

東京慈恵会医科大学・産婦人科・教授
診療部長

田中 守

慶応大学・産婦人科・講師

谷口 義実

東京医科歯科大学・産婦人科・助教

中井 章人

日本医科大学付属多摩永山病院・教授・
部長

福島 明宗

岩手医科大学附属病院・産婦人科・講師

松原 茂樹

自治医科大学附属病院・産婦人科・教授

渡辺 博

独協医科大学附属病院・産婦人科・教授

石川 浩史

神奈川県立こども医療センター・

産婦人科・産婦人科医長

喜多 伸幸

滋賀医科大学附属病院・産婦人科・講師

小林 浩

奈良県立医科大学附属病院・教授

藤沢 秀年

京都府立医科大学・産婦人科・准教授

谷口 晴記

三重県立総合医療センター・産婦人科・
診療部長

中田 好則

京都府第一赤十字病院・産婦人科・部長

小口 秀紀

トヨタ記念病院・産婦人科・部長

北田 文則

大阪府済生会吹田病院・産婦人科・産婦
人科部長（科長）

高倉 賢二

京都大学医学部附属病院・産婦人科・准
教授

苛原 稔

徳島大学・大学院 女性医学・教授

星合 昊

近畿大学医学部附属病院、産婦人科・
教授

中嶋 一彦

愛仁会千船病院、産婦人科・部長

森田 宏紀

神戸大学医学部附属病院、産婦人科・

助教

工藤 美樹

広島大学医学部附属病院、産婦人科・
教授

和氣 徳夫

九州大学医学部附属病院、産婦人科・
教授

吉松 淳

大分大学医学部附属病院、産婦人科・
准教授

佐藤 昌司

大分県立病院、産婦人科・部長

藤下 晃

長崎市立市民病院、産婦人科・部長

齋藤 裕

昭和大学藤が丘病院、産婦人科・教授
高橋 諄

昭和大学横浜市北部病院、産婦人科・
教授

上塘 正人

鹿児島市立病院、産婦人科・診療部長

松田 秀雄

防衛医科大学校、産婦人科・
助教（指定講師）

嘉村 敏治

久留米大学医学部附属病院、産婦人科・
教授

豊木 廣

岐阜大学医学部附属病院、産婦人科・
臨床講師

伊藤 昌春

愛媛大学医学部附属病院、産婦人科・
総合周産期母子医療センター長

平野 秀人

秋田赤十字病院産婦人科・部長

水上 尚典

北海道大学大学院医学研究科・産科生殖
医学分野・教授

明城 光三

国立病院機構・仙台医療センター・
産科婦人科・医長

荻野 満春

国立国際医療センター・産科婦人科・
地域保健医療研究部・診療登録医

高辻 雅子

国立国際医療センター・地域保健医療研
究部・研究員

北川 道弘

国立成育医療センター・周産期診療部・
部長

瀧本 秀美

国立保健医療科学院・生涯保健部・母子
保健室長

竹田 省

順天堂大学医学部 産科婦人科・

主任教授

友岡 康弘

東京理科大学基礎工学部・生物工学科・
教授

伊東 宏晃

国立病院機構・大阪医療センター・医員

下屋浩一郎

川崎医科大学・産科婦人科・教授

小川 昌宣

国立病院機構・九州医療センター・
産科婦人科・統括診療部産婦人科医師

A. 研究目的

近年、妊娠中期の経膈超音波検査で内子宮口と子宮頸管を観察することにより、早産リスクの評価が可能となって来た。一方、早産の原因としての絨毛膜羊膜炎の前段階である細菌性膣症や頸管炎などの新しい検査法も開発されている。従って、今後必要な事はこれらの新知見を実地臨床に応用し、実際に早産を予防する具体的な妊婦健診のあり方やリスク症例の管理法、切迫早産の治療法を確立することである。その方法は日本の現在の妊婦健診や周産期診療に適合するものでなければならない。本研究の目的は、日本で可能なスクリーニング法として、経膈超音波法による頸管長の計測を全症例で行い、不顕性感染のチェックに基づいて妊婦管理を行うことで実際に早産を減少させ得るか否か、また、頸管長の短縮例に頸管縫縮術が有効か不顕性感染陽性例にUTIが有効かを多施設共同のランダム化比較試験で検証することである。同時に、日本人女性の生活様態の変化、すなわち妊婦の就業率の上昇や過度のダイエットなどが背景因子として関わっているか否かを調査する。

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。申請者は4年前に研究グループ（東京早産予防研究会；現、日本早産予防研究会）を結成し、既に研究組織に加わっている各施設の代表者が30回以上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ており、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を済ませ、研究開始のための準備を整え、平成17年度後半

に東京近郊の施設で実質的な症例の蓄積を始めた。その後、全国の主要施設に呼び掛け、総参加施設数を60施設にとし、会合を開き全施設でプロトコルどおりの研究を実施するための準備を進めた。その他、研究代表者の岡井、分担者岩下らは、これまでも早産に関する以下の研究を行ってきた。1) 超音波による頸管長計測と早産予防に関する研究、2) IGFBP-Iによる早産予知に関する研究、3) プレババイオティクスを用いた早産予防効果の臨床応用に関する研究、4) 予防的ならびに治療的頸管縫縮術の適応と有効性に関する研究、など多数。分担者藤らは、上記に併行し分担研究として「早産・低出生体重時増加要因の背景因子分析とその結果に基づく予知・予防対策に関する研究」を行うべく緻密な研究計画を完成させ、大規模な多施設研究が始動した

B. 研究方法

対象：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、研究の趣旨を説明し参加を促す。その後、別紙の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膈超音波・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～26週6日までの妊婦検診で毎回経膈超音波による頸管長計測を行う。2回の超音波検査で異常の無いものはどの群にも入れず、通常の外来管理とする。患者の取り扱いには頸管長計測値に基づき25mm以下を入院管理とする (2～3%が対象となる)。入院後、頸管粘液中エラストラーゼ値や

細菌性膣症の存在などにより不顕性感染の有無によってまず2群に分け、不顕性感染のある群をさらにUTI治療群と生食治療群の2群に分ける。不顕性感染の無い群は、A～Cの3群に振り分ける。A群：頸管縫縮術(マクドナルド式)施行。B群：頸管縫縮術(シロッカー式)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マイゼーションを行う。

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。研究に加わらない妊婦も含めて、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古典的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**

：本研究への参加施設は日本全国の総合周産期センターなど約60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40,000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参加施設毎に倫理委員会の承諾を得、その上で各患者に研究の概要

を説明し、十分な理解の上で書面にての同意を得る。研究に参加しなくても不利益が無いこと、及びいつでも参加中止が出来ることを説明する。各群において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する。

C. 研究結果

[平成19年度の成果]

研究組織に加わっている各施設の代表者が数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. 研究実施体制の全国レベルへの拡大、3. 協力施設・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）、7. 実務者への啓発）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) 日本早産予防研究会ホームページ（旧早産予防研究会）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。

また、全国の産婦人科医師を対象として早産に関する学術的な知識の向上と交流を目的と

して「日本早産予防研究会第一回学術集会を開催した。（会長：東京女子医科大学産婦人科 松田義雄教授、平成19年5月12日、グランパーク（東京、港区田町））

今年度の会議記録

<研究者 会議>

第1回研究者会議（兼、日本早産予防研究会第43回世話人・幹事会）

（平成19年5月12日）

第2回研究者会議（兼、日本早産予防研究会第44回世話人・幹事会）

（平成19年7月9日）

第3回研究者会議（兼、日本早産予防研究会第45回世話人・幹事会）

（平成19年10月6日）

第4回研究者会議（兼、日本早産予防研究会第46回世話人・幹事会）

（平成19年12月2日）

第5回研究者会議（兼、日本早産予防研究会第47回世話人・幹事会）

（平成20年2月7日）

第1回実務者会議

（平成20年1月19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。本研究の成果は、妊婦の生活指導に関する厚生行政の指針ともなり、周産期死亡や心身障害児の数を減少させるだけでなく、

現状の NICU の施設不足及び専門医師不足の根本的解決にもつながる。また、それらを通して国民医療費の削減にもおおいに貢献することが期待される。尚、このガイドラインの作成は日本産科婦人科婦人科学会周産期委員会からも委託されたに近い強い支持を得ており、完成されたものは学会から全会員に到達され、実施の呼びかけがなされる予定である。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特記すべき事なし。

G. 研究発表

1. 著書

- 1) 岡井 崇 濱井 葉子「臨床検査ガイド 2007～2008」(頸管腔分泌(頸管腔分泌液中癌胎児性フィブロネクチン) 文光堂, 2007, pp. 975-977.
- 2) 篠塚憲男、他 著者多数. 切迫早産、前期破水の胎児モニタリング. : 佐藤和雄, 編. 早産 最新の知見と取り扱い. pp 36-44: メジカルビュー東京, 2007.
- 3) 岩下光利 監修「切迫早産の診断と治療」 メジカルレビュー社, 2008

2. 論文

- 1) 中井章人・切迫早産・頸管不全管理のコツ. 産科と婦人科 74巻12号・1660-1662, 2007
- 2) 篠塚憲男. 切迫早産、前期破水の胎児モニタリング. : 佐藤和雄, 編. 早産最新の知見と取り扱い. pp 36-44: メジカルビュー東京, 2007.
- 3) 白石紀美子、他・当院における早産管理と看護. 京都母性衛生学会雑誌、51巻1号、31-33, 2007
- 4) 大槻克文、他・子宮頸管縫縮術の適応別による術後経過と予後に関する検討. 産婦人科の実際、56巻13号、2167-2173, 2007
- 5) 大槻克文、他・【周産期の症候・診断・治療ナビ】産科編 診断ナビゲーション 超音波検査の異常 頸管長の短縮. 周産期医学、37巻増刊、252-256, 2007
- 6) 大槻克文、他・【母子感染とその対策】細菌性膣症・頸管炎と早産. 産婦人科治療、95巻1号、20-25, 2007
大槻克文、他・産婦人科 新画像診断 外来・病棟で役立つ画像判読のポイント】産科(周産期) 妊娠中期・後期. 産科と婦人科、74巻Suppl.、43-47, 2007
- 7) 大槻克文、他・【母体搬送】ハイリスク妊婦の母体搬送のタイミング 切迫早産. 周産期医学、36巻12号、1531-1535, 2007

3. 学会発表・講演

- 1) 松田義雄「周産期(母体・胎児)医療の今: 未来はあるか?—周産期医療の現状・周産期(母体・胎児)医療の現場では—」徳山医師会学術集会: 2007
- 2) 松田義雄「早産は防げるか?—予防、診療の新しい潮流—」第4回大分県母性衛生学会総会・学術集会 特別講演: 2007
- 3) 松田義雄「最近の早産の取り扱い—予防、

紹介のタイミング、そして治療上の注意点—」第34回日本産婦人科医会学術集会 ランチョンセミナー: 2007

- 4) 松田義雄「切迫早産の診断と治療」平成19年度周産期医療研修会: 2007
- 5) 松田義雄「マグネシウム剤の適応拡大に伴う新たな切迫早産治療と問題点」第22回岩手県産婦人科医会三陸沿岸地区研修会: 2007
- 6) 松田義雄「マグネシウム剤を加味した切迫早産治療の新しい展開」第9回さいたま新都心産婦人科懇話会: 2007
- 7) 松田義雄「切迫早産とマグネシウム: 管理の実際と問題点」第5回長崎県央カンファレンス: 2007
- 8) 松田義雄「産予防に関するエビデンスの確立に向けて」第1回日本早産予防研究会
- 9) 教育講演: 2007
- 10) 坂田麻理子「一絨毛膜性双胎の早産管理は児の予後を改善する」第43回日本周産期・新生児学会学術集会シンポジウム: 2007
- 11) 中山健、大槻克文、長谷川明俊、佐々木康、澤田真紀、八鍬恭子、満川香織、千葉博、長塚正晃、齋藤裕、岡井崇・ラビット早産モデルにおけるLactoferrinの早産抑制効果とその機序に関する検討, 第43回日本周産期・新生児学会学術集会: 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(資料1-1) 『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

日本早産予防研究会
JOPP (Japan Organization of Prevention of Preterm Delivery) STUDY GROUP

厚生労働省子ども家庭総合研究事業
「全国規模の多施設共同ランダム化比較試験試験と背景因子分析による
早産予防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：otsuki@med.showa-u.ac.jp

版 番 号：2.0 (作成年月日：2007年12月6日)

版 番 号：1.1 (作成年月日：2006年5月24日)

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
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
JOPP	Japan Organization of Prevention of Preterm Delivery	日本早産予防研究会
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	7
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~26 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	腔分泌物培養	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

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	45
	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	46
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	58
27	引用文献リスト	59

- 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：マグセント）添付文書
- 別添資料 3 Fem Exam (QUICKVUE ADVANCE) 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

試験計画番号

JOPP-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)

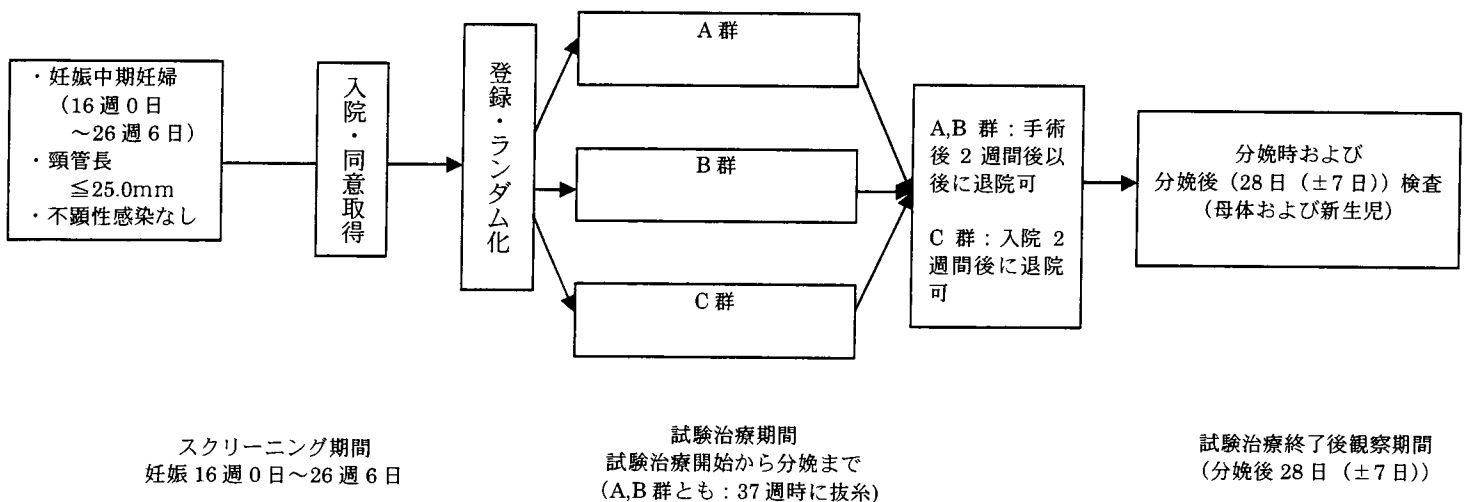
腔壁を切開することなく、子宮腔部の上方を 1 本の縫合糸で 4 ヶ所に糸をかけて、頸管内を頸管拡張器 5 号が通る程度に縫合する頸管縫縮術。縫合の位置が低く、内子宮口の外側となる (4.4.1 参照)。

(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を検証する。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～26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25.0mm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～26週6日の妊婦
- (2) 経腔超音波検査で頸管長25.0mm以下と診断された妊婦
- (3) 不顕性感染^{注1}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/mm³以上, 20,000/mm³以下
 - 2) 血小板数 50,000/mm³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