

表 2

日本における早産・低出生体重児の経時的推移

年 度	1980	1985	1990	1995	2000	2003	2004
総出生児数	1,576,889	1,431,577	1,221,585	1,187,064	1,190,547	1,123,610	1,110,721
早産率	4.12%	4.17%	4.52%	4.91%	5.38%	5.53%	5.66%
低出生体重児							
1,000g未満	1,490 (0.094%)	2,154 (0.150%)	2,291 (0.188%)	2,610 (0.220%)	2,866 (0.241%)	3,335 (0.300%)	3,341 (0.301%)
1,500g未満	5,972 (0.379%)	6,799 (0.475%)	6,518 (0.534%)	7,313 (0.616%)	7,900 (0.664%)	8,390 (0.747%)	8,467 (0.762%)
2,500g未満	81,659 (5.178%)	78,174 (5.461%)	77,332 (6.330%)	89,112 (7.507%)	102,888 (8.642%)	102,320 (9.106%)	104,832 (9.438%)

4. 早産の要因

これまで断片的にはありますが早産のリスク因子として、晩婚化に伴う合併症妊娠の増加「年齢的要因」、不妊治療による双子、三子妊娠の増加「医原性要因」、細菌性膣症や頸管炎による「感染性要因」、喫煙やダイエットなどの「ストレス要因」などが知られていますが、これらの諸要因を全国規模で包括的に調査した報告は未だありません。

5. 研究の概要

妊娠の12週までに受診された方で本研究の主旨を十分に理解し、同意が得られた妊産婦さんを対象とさせていただきます。

妊娠初期に、これまでの妊娠歴、早産歴、赤ちゃんが低出生体重であったかなどので生活歴などを聞き取り調査し、妊娠8～12週に膣分泌物（おりもの）の細菌検査を行い、細菌性膣症の有無を検査致します。妊娠20～24週の時点で超音波検査において子宮の出口の頸管という部分の長さを計測します。また、同時に頸管の中の炎症性物質（IL-8、IL-6、エラスターゼ、セルロプラスミン、ラクトフェリン）や顆粒球の数ならびに早産予知物質〔癌胎児性フィブロネクチン（fFN）、IGF-BPI〕を測定します。

その後の合併症や分娩週数（早産かどうか）、赤ちゃんの体重等を調査して全国各地で約1万人のデータを集め、早産、前期破水、低出生体重児と最も関連性の高いリスク（危険）因子を選び出します。本研究は将来的に「早産・低出生体重児予防ガイドライン」作成にあたり多大な貢献につながることを期待されます。早産、前期破水、低出生体重児の予知・予防法を確立し、早産児や低出生体重児を減少させるためにも、皆様のご理解と本臨床研究へのご協力をお願い致します。

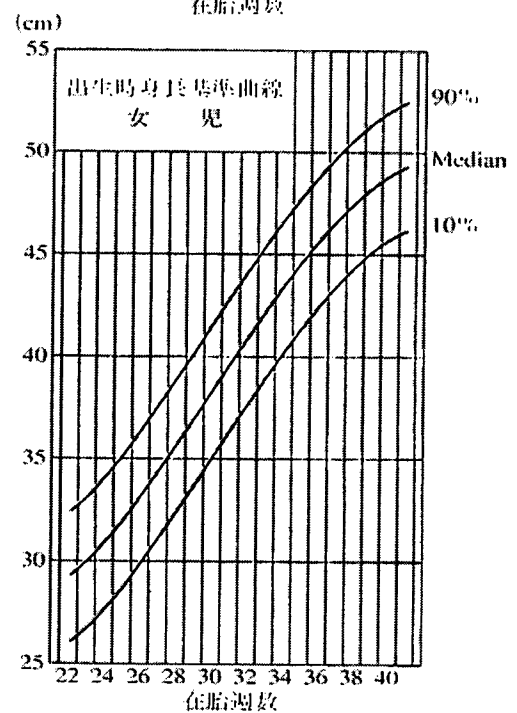
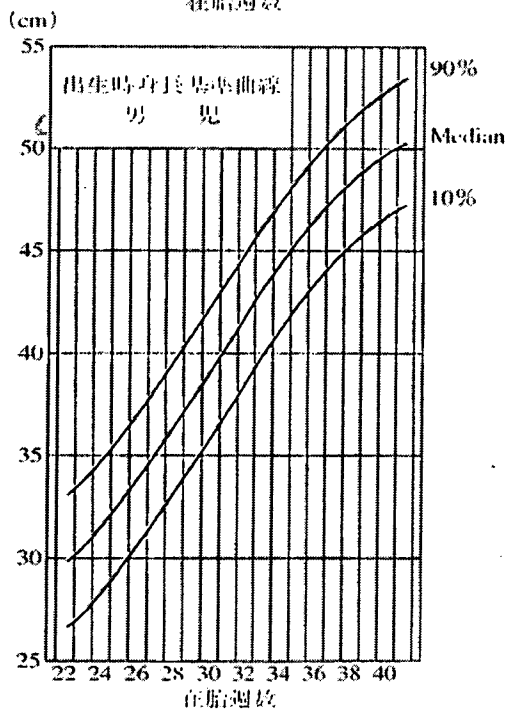
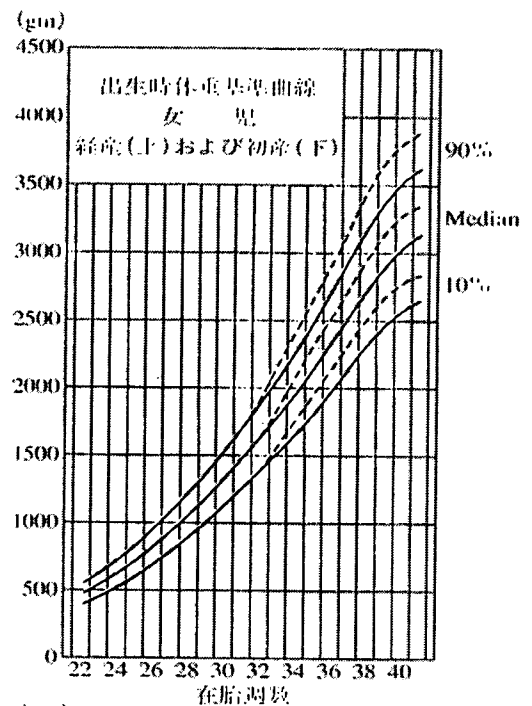
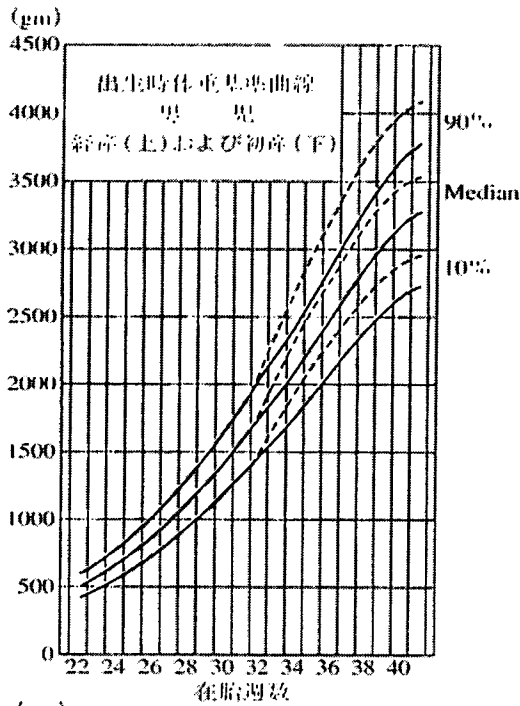
妊娠12週	妊娠8～12週	妊娠20～24週	妊娠24週以降	分娩時
聞き取り調査	頸管膣分泌液検査 (Gram染色)	子宮頸管の長さ計測 頸管粘液中の炎症マーカーの計測	合併症の有無	・分娩時週数 ・児体重

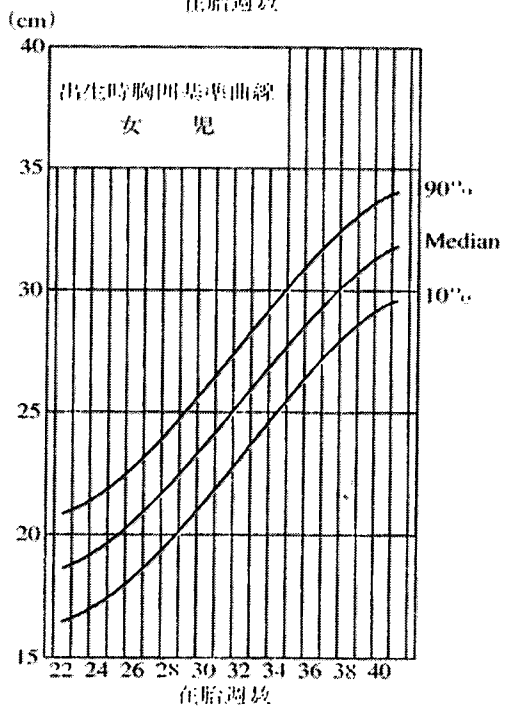
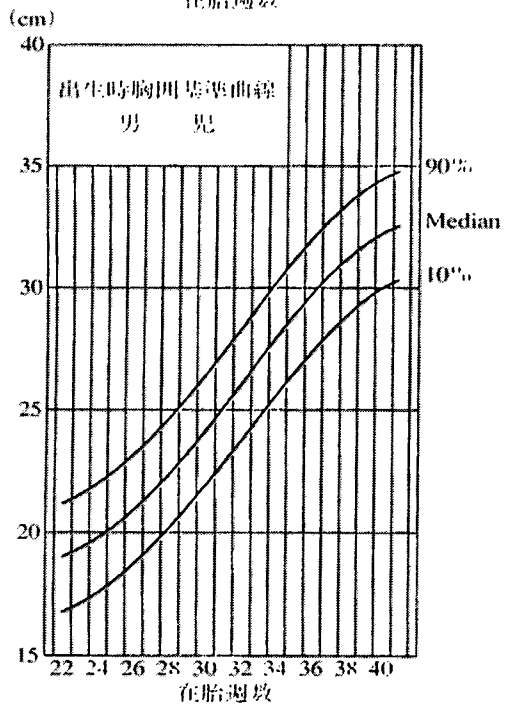
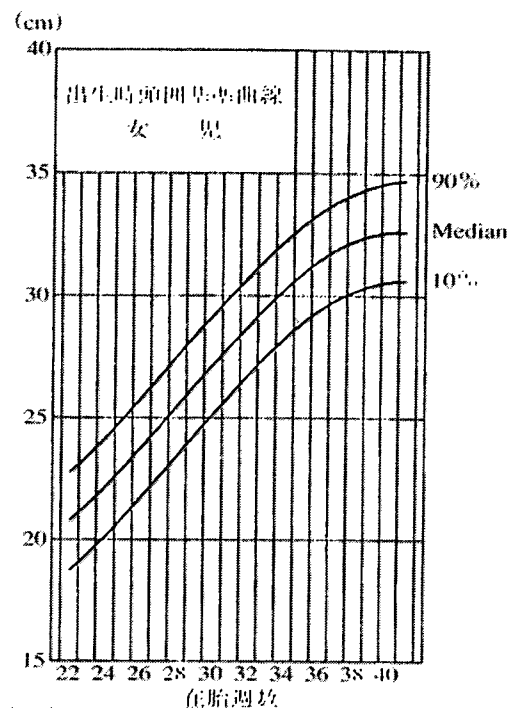
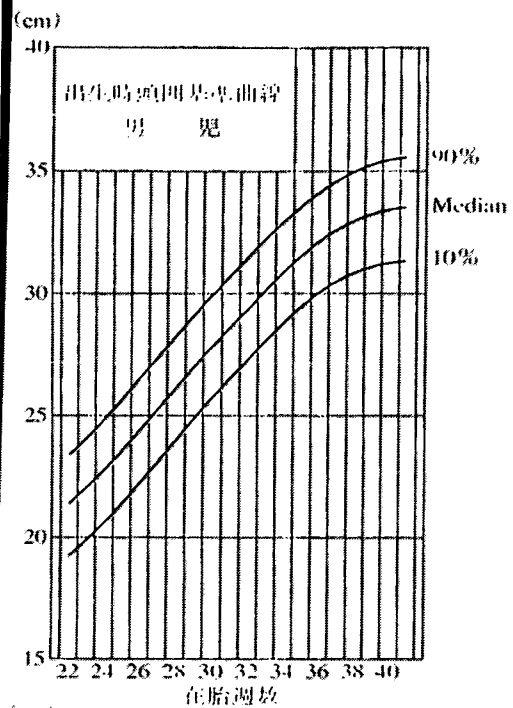
544 VII. 新生児医療に必要なデータ

# A 正常値

## 1. 生体データ

図 VI-A-1 胎児発育曲線(出生時体格基準曲線)





(厚生省心身障害研究, 新生児の疾患とケアに関する研究班, 1998)

表 VII-A-1 在胎週別出生時体重基準値(g)

在胎週数	男 児					
	初 産			経 産		
	90% tile	Median	10% tile	90% tile	Median	10% tile
22	594	514	430	594	514	430
23	676	585	489	676	585	489
24	774	670	560	774	670	560
25	888	769	642	888	769	642
26	1,016	879	735	1,016	879	735
27	1,157	1,002	837	1,157	1,002	837
28	1,311	1,135	948	1,311	1,135	948
29	1,477	1,279	1,068	1,477	1,279	1,068
30	1,655	1,433	1,197	1,655	1,433	1,197
31	1,844	1,596	1,333	1,844	1,596	1,333
32	2,043	1,768	1,477	2,082	1,802	1,506
33	2,219	1,921	1,605	2,397	2,075	1,733
34	2,406	2,083	1,740	2,682	2,322	1,940
35	2,629	2,276	1,901	2,947	2,551	2,131
36	2,848	2,465	2,059	3,187	2,759	2,305
37	3,082	2,668	2,229	3,442	2,980	2,489
38	3,307	2,863	2,392	3,679	3,185	2,661
39	3,507	3,036	2,536	3,875	3,355	2,803
40	3,665	3,173	2,650	3,998	3,461	2,891
41	3,790	3,281	2,741	4,096	3,546	2,962
在胎週数	女 児					
22	554	477	405	554	477	405
23	635	547	465	635	547	465
24	727	627	532	727	627	532
25	840	724	615	840	724	615
26	963	829	704	963	829	704
27	1,097	945	803	1,097	945	803
28	1,243	1,071	909	1,243	1,071	909
29	1,400	1,206	1,024	1,400	1,206	1,024
30	1,567	1,350	1,146	1,567	1,350	1,146
31	1,744	1,502	1,276	1,744	1,502	1,276
32	1,930	1,663	1,412	1,958	1,687	1,432
33	2,105	1,814	1,540	2,202	1,897	1,611
34	2,299	1,981	1,682	2,482	2,138	1,816
35	2,522	2,173	1,845	2,716	2,340	1,987
36	2,757	2,375	2,017	2,959	2,549	2,165
37	2,990	2,576	2,188	3,207	2,763	2,346
38	3,207	2,763	2,347	3,474	2,993	2,542
39	3,395	2,925	2,484	3,700	3,188	2,707
40	3,542	3,052	2,591	3,807	3,280	2,785
41	3,636	3,133	2,660	3,901	3,361	2,854

(厚生省心身障害研究、新生児の疾患とケアに関する研究班、1998)

表 VII-A-2 在胎週別出生時身長基準値(cm)

在胎週数	男 児			女 児		
	90% tile	Median	10% tile	90% tile	Median	10% tile
22	33.0	29.8	26.6	32.4	29.2	26.0
23	33.9	30.7	27.5	33.3	30.1	26.9
24	34.8	31.7	28.5	34.2	31.0	27.8
25	35.9	32.8	29.6	35.3	32.1	28.9
26	37.1	33.9	30.8	36.5	33.3	30.1
27	38.4	35.2	32.0	37.7	34.5	31.3
28	39.7	36.5	33.3	39.0	35.8	32.5
29	41.0	37.8	34.6	40.3	37.0	33.8
30	42.3	39.1	36.0	41.6	38.4	35.1
31	43.6	40.5	37.3	42.9	39.7	36.4
32	45.0	41.8	38.6	44.2	40.9	37.7
33	46.2	43.1	39.9	45.4	42.2	39.0
34	47.5	44.3	41.1	46.6	43.4	40.2
35	48.7	45.5	42.3	47.8	44.6	41.4
36	49.8	46.7	43.5	48.9	45.7	42.5
37	50.9	47.7	44.6	50.0	46.8	43.6
38	51.7	48.5	45.4	50.8	47.6	44.3
39	52.4	49.2	46.1	51.5	48.3	45.0
40	53.0	49.9	46.7	52.1	48.9	45.6
41	53.6	50.4	47.2	52.6	49.4	46.1

(厚生省心身障害研究、新生児の疾患とケアに関する研究班、1998)

表 VII-A-3 在胎週別出生時頭囲基準値(cm)

在胎週数	男 児			女 児		
	90% tile	Median	10% tile	90% tile	Median	10% tile
22	23.3	21.2	19.1	22.7	20.7	18.7
23	24.0	21.9	19.8	23.4	21.4	19.4
24	24.8	22.7	20.6	24.1	22.1	20.1
25	25.6	23.5	21.4	24.9	22.9	20.9
26	26.4	24.3	22.2	25.7	23.7	21.7
27	27.3	25.2	23.1	26.6	24.5	22.5
28	28.1	26.0	23.9	27.4	25.4	23.3
29	29.0	26.9	24.8	28.2	26.2	24.2
30	29.8	27.7	25.6	29.1	27.0	25.0
31	30.7	28.6	26.5	29.9	27.9	25.8
32	31.5	29.4	27.3	30.7	28.6	26.6
33	32.2	30.1	28.0	31.4	29.4	27.4
34	33.0	30.9	28.8	32.1	30.1	28.1
35	33.6	31.5	29.4	32.8	30.8	28.7
36	34.3	32.2	30.1	33.4	31.4	29.3
37	34.8	32.7	30.6	33.9	31.9	29.9
38	35.1	33.0	30.9	34.2	32.2	30.2
39	35.3	33.3	31.2	34.4	32.4	30.4
40	35.5	33.4	31.3	34.6	32.6	30.5
41	35.6	33.5	31.4	34.7	32.6	30.6

(厚生省心身障害研究、新生児の疾患とケアに関する研究班、1998)

(資料2-2) 齋藤班会議 議事録

『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』  
(齋藤班)

第1回 齋藤班会議

議事録

文責 富山大 塩崎 有宏

場所：6月1日（金）、JR東京駅地下、八重洲倶楽部

出席者：

出席予定者 敬称略

		交通費
富山大学	齋藤 滋	不要（日産婦学会出席のため）
富山大学	塩崎 有宏	要（富山-東京）
川崎医大	下屋浩一郎	要（倉敷-東京）
国際医療センター	荻野満春	東京内
仙台医療センター	明城光三	要（仙台-東京）
成育医療センター	北川 道弘	東京内
順天堂大	竹田 省	東京内
昭和大	大槻 克文	東京内
大阪医療センター	伊東 宏晃	要（大阪-東京）

議事録：

1. 齋藤班（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）の「研究計画書」「患者様用説明パンフレット」「同意書」「趣意書」の内容につき討議を行なった。

具体的には、それらの文章内容について、問題点や疑問点が指摘され、修正・削除・追加を行なった。

『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』  
(齋藤班)

第2回 齋藤班会議

議事録

日 時 平成19年9月23日

場 所 新宿ワシントンホテル

出席者 北川道弘、伊東宏晃、水之江知哉、多田克彦、島野敏司、明城光三、荻野満春、金山尚裕、松田義雄、岡井崇、中林正雄、岩下光利、大槻克文、下屋浩一郎、水上尚典、飯野孝一、末原則幸、齋藤滋、米田哲 (敬称略、順不同)

【審議事項】

1. 患者様用説明パンフレット：

これに関しては特に審議事項なし

2. 問診表：

世帯年収に関しては、

年収を全員が答えてくれるとは限らない。

『答えたくない』の項目も作るべきではないか。

地域的な差がでるのではないか。

最高額は500万円以上で十分なのではないか。

電子カルテにこの問診表を残すのはプライバシー上問題ではないか。

問診表には施設ナンバーと患者IDを付け保管しておくべきでないか。

『電子カルテには反映しない。』など明確な記載をしておくべきではないか。

3. 研究計画書 (案)：

対象を妊娠12週0日から、妊娠12週6日へ変更して欲しい。

岡井班研究のRCTへ登録された場合は、それをわかるようにして欲しい。

データベースはファイルメーカープロにしたほうが良いのではないか。

膣炎 (カンジダ、クラミジア等) の治療に追加して、頸管炎の治療の有無も入れたらどうか。

膣炎・頸管炎の治療歴がある場合、抗生剤の使用の有無を追加したらどうか。

Cervico-vagina smear で Nugent score を評価して良いのか。

頸管粘液の採取方法はしっかり決めておかないと data のばらつきが大きくなる可能性がある。

採取方法に関しては誰が見ても分かりやすいようにさらにわかりやすく図示したほうがよい。

癌胎児性フィブロネクチンの採取に関しては、テフロン、綿棒により値が変わってくる可能性がある。

富山大学ホームページに研究概要を記載し、質問事項に対応できるようにしたほうがよい。



分担研究報告書 2

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

（分担）研究者 荻野 満春<sup>1</sup>；研究指導者 箕浦 茂樹<sup>2</sup>  
国立国際医療センター・産科婦人科 診療登録医<sup>1</sup>；部長<sup>2</sup>

研究要旨：今回、予備的検討と位置付けて前期破水予知マーカーとしての臨床的有用性を検討する目的で、子宮頸管分泌液（CVS）中の胎児性フィブロネクチン（fFN）・IGF結合蛋白（IGF-BPI）・顆粒球エラスターゼ（GE）及び独自に測定法を確立した活性セルロプラスミン（Cp）を測定した。陽性率・偽陽性率・偽陰性率等を指標として評価した結果、Cpが最も適していることが判明した。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

（省略）

#### A. 研究目的

早産の主要な惹起因子の一つである感染症を背景として帰結される前期破水（PROM）の発生を予知することは、予防対策を確立する上での必須条件である。更に、PROMは正期産に於いても種々の合併症を惹起することから大きな臨床的課題でもある。しかし、現時点で種々の臨床マーカーが開発されているものの、高い信頼性を有し臨床応用に資すると期待されるものは僅かである。そこで本研究では、従来報告されてきた臨床マーカーと私共が独自に確立した測定法による臨床マーカーであるCpを同時測定して予備的検討を行った。

#### B. 研究方法

対象は外来を受診した妊産婦で、事前に研究目的であることを説明し同意が得られた20症例である。妊娠35週に、診察時膣内帯下を除去後採取したCVS中の評価項目は、IGF-BPI、GE、Cpである。fFN（ROM check®Kit）、IGF-BPI（check PROM® Kit）は（+）（-）で判定し、GE、Cpは実測値を求めた上でPROM発生の有無と比較検討した。各々のcut-off値は、指定された基準値及び既報告よりfFN:50ng/mL、IGF-BPI:25µg/mL、GE:1.60 µg/mL、Cp:1420ng/mLである。

#### C. 研究結果

対象症例20例中里帰り分娩の4例を除く16例について、PROMは5例、non-PROMは11例であった。GEはPROM群6.28±4.99 µg/mL、non-PROM群4.37±3.76 µg/mLと両者で有意差はなく（ $p=0.47$ ）、またCpはPROM群2042.60±484.77 ng/mL、non-PROM群1172.02±366.72 ng/mLとPROMで有意（ $p=0.01$ ）に高かった（mean±SD）。PROM発症予知能に関する検討の結果、陽性率（PV）-fFN:0%、IGF-BPI:40%、GE:80%、Cp:100%；偽陽性率（FPV）-fFN:0%、IGF-BPI:18.2%、GE:72.7%、Cp:18.2%；偽陰性率（FNV）-fFN:100%、IGF-BPI:60%、GE:20%、Cp:0%であった。

#### D. 考察

検討した4種類の臨床マーカーの内感受性を表すPVはGE、Cpで共に高かったが、その他2種類は臨床応用には不向きと考えられた。GEとCpについてみると、共に感受性は高いもののGEではCpに比しFPV、FNVで劣っており特異性はそれ程高くなかった。

Cpは銅輸送蛋白であると同時にferroxidase活性を有して炎症反応の初期段階から関与し、lactoferrin（Lf）や炎症による活性化PMN等から発生する[O]に対する抗酸化作用を有しているおり、略全ての器官・組織での発現が確認されている。主たる役割は、炎症部位における抗酸化作用によって器官・組織へのダメージを修復の方向へ引導し、とりわけLfとCpは協調して炎症部位で $Fe^{2+} \rightleftharpoons Fe^{3+}$ における[O]授受に関与している。Lfは生殖現象に関わる部位に特異的に発現して静菌・殺菌作用を担っており、これと協調してCpが作動し初期炎症反応に関与している。

厚生労働科学研究費補助金（『こども家庭総合』研究事業）  
（分担）研究報告書

以上の生化学的特性がCpのPROM発症予知マーカーとしての有用性を示す背景と考えられた。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

Ogino M et al. Establishment of a prediction method for premature rupture of membranes in term pregnancy using active ceruloplasmin in cervicovaginal secretions as a clinical marker.

*J Obstet Gynaecol Res*, **31**(5):421-426, 2005

Ogino M et al. Active ceruloplasmin in cervicovaginal secretions: Its association with term premature rupture of the membranes. *Clin Chem*, **45**(11): 2019-2022, 1999

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

<当面予定なし>

2. 実用新案登録

<当面予定なし>

3. その他

<特記事項なし>

分担研究報告書 3

厚生労働科学研究費補助金（『こども家庭総合』研究事業）  
（分担）研究報告書

周産期統計の方法に関する研究

（分担）研究者 明城 光三 国立病院機構仙台医療センター 情報管理部長

研究要旨

1996年より国立病院を対象として臨床産婦人科ネットワークによる周産期集計を行ってきたが、2005年集計における参加施設数の急激な減少とアンケートで「継続」に賛成の施設はほとんどなく、この形での周産期集計は2005年集計をもって中止した。精度の高い周産期統計を行うのは決して容易なことではなく、各施設医師のボランティア作業によるものでは限界があるものと思われる。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

（省略）

A. 研究目的

成育医療の分野のネットワーク構築・臨床研究用データベース収集事業である「臨床産婦人科ネットワーク」でのネットワーク構築の事例を評価することで、今後新しいプロジェクトやエビデンスを構築したい場合に、適切な対象施設選定を始めとするネットワーク構築を行うための方法論を検討することが目的である。

B. 研究方法

「臨床産婦人科ネットワーク」における周産期統計や共同研究等の活動を調査し、評価すると共に2005年の分娩に関し「臨床産婦人科ネットワーク」の構成員に周産期統計の報告とネットワーク構築に関するアンケートを依頼する。回収した調査票を解析することにより今後のネットワークのあり方についての検討を行う。アンケートの項目は、1. 臨床産婦人科ネットワークによる周産期集計をこのまま続けるべきか 2. 続ける場合今までの方法でよいかどうか 3. 中止した方がよいと考えられる場合の理由についてであった。

（倫理面への配慮）

個々の患者の個人情報とは扱わないので、特に問題はないと思われる。

C. 研究結果

「臨床産婦人科ネットワーク」発足の1996年報告には、参加施設が5カ所だけであり、データベースとしての分娩母体数は2,369例であったが、5年目となる2000年報告では43施設まで参加施設が増加し、分娩母体数も17,020件となった。その後は統廃合により国立病院数そのものの減少のためもあり、2001年報告には40施設、2002年では31施設と参加施設の減少が見られた。2003年報告はほとんどの施設において独立行政法人国立病院機構移行し参加施設は23施設、2004年は、21施設であった。2005年はさらに減少し、11施設の参加にとどまった。

集計に関するアンケートに対しては16施設から回答があり、10施設（63%）は臨床産婦人科ネットワークによる周産期集計はやめた方がよい」という回答で、その理由は「日本産科婦人科学会の周産期統計があるので不要」が最も多く、「集計が中途半端で意義が感じられない」「集計作業そのものが負担である」が続いた。

D. 考察

平成17年度で分娩を取り扱っている全国の国立病院と国立高度専門医療センターは50カ所程度と推定されるが、COIN Annual Reportへの参加率は、2002年の54%から2003年の40%、2004年の38%、2005年の22%と低下してきている。本来、産科に限らず臨床統計を取りまとめて分析することは、適正な医療を提供する上で必須事項と考えられ、社会からの要請でもあると共に、経営を含む将来の計画を立案する際

厚生労働科学研究費補助金（『こども家庭総合』研究事業）  
（分担）研究報告書

にも必須である。この集計への参加を契機として統計作業を行っている施設も少なくないものと思われる。しかし近年の産科取り扱い施設の減少と、業務の煩雑化による業務量の増加のため臨床統計までとても手が回らないものと予想され、これはアンケートで「集計作業そのものが負担である」という回答がかなりあることによっても示される。また、アンケートで日本産科婦人科学会の周産期統計があるので不要という意見が、集計をやめた方がよいという理由の中で最も多かった。

全国的な周産期統計として行われている日本産科婦人科学会の周産期統計は従来の死亡登録に代わり、2001年より全分娩の個票を集積する方法に変わっている。国立医療施設の参加状況は、2001年17施設、6949出生、2002年、2003年、2004年、2005年ではそれぞれ17施設 6016出生、14施設6046出生、13施設5431出生、11施設6117出生であった。2001年においては、臨床産婦人科ネットワークが施設数や出生数で日本産科婦人科学会の周産期統計を大幅に上回っていたが、2005年には差がなくなっている。ただこの日本産科婦人科学会の周産期統計といえども出産数は57000ほど（2005年）であり日本全体の出産数の5%程度なので、日本全体の統計とはいえないという問題がある。

E. 結論

1996年より国立病院を対象として臨床産婦人科ネットワークによる周産期集計を行ってきたが、2005年集計における参加施設数の急激な減少とアンケートで「継続」に賛成の施設が4施設のみであったため、現在の形での周産期集計は2005年集計をもって中止することとした。精度の高い周産期統計を行うのは決して容易なことではなく、各施設医師のボランティア作業によるものでは限界があるものと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 明城光三：国立病院21施設における周産期統計（2004年）、医療 60：407-410、2006
  - 2) 明城光三：国立病院11施設における周産期統計（2005年）、医療 61：501-505、2006
2. 学会発表  
特になし

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

分担研究報告書 4

厚生労働科学研究費補助金（『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』研究事業）  
（分担）研究報告書

早産と満期産のヒト脱落膜におけるprostaglandin F<sub>2</sub>α受容体とUterine Activation  
Protein (UAP) のmRNAと蛋白の発現に関する研究

（分担）研究者 竹田 省、牧野真太郎 順天堂大学産婦人科

#### 研究要旨

ヒト脱落膜での脱落膜prostaglandin F<sub>2</sub>α receptor (FP)mRNAの発現は早産例では低く、妊娠経過と共に上昇した。また、FP蛋白は羊膜、絨毛膜と脱落膜に均等に分布しており、その発現は満期産帝王切開の例で最も高かった。そのため、妊娠後期の脱落膜におけるFPが分娩に関与していることを示唆すると考えられた。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

（省略）

#### A. 研究目的

ヒト脱落膜は妊娠、分娩中のprostaglandin F<sub>2</sub>αの主な生産部位として知られている。今回、我々はヒト脱落膜が分娩にどのように寄与しているかを知るために脱落膜中のprostaglandin (PG) F<sub>2</sub>α濃度に加え、prostaglandin 15-hydroxy dehydrogenase (PGDH), prostaglandin F<sub>2</sub>α receptor (FP), matrix metalloproteinase (MMP)-2 & 9, oxytocin receptor (OTR), prostaglandin-H Synthase (PGHS)-2, そしてprostaglandin E<sub>2</sub> receptor (EP<sub>2</sub>)の発現を考察した。

#### B. 研究方法

脱落膜組織は以下の4つのグループの分娩後に採取した。

1. 早産帝王切開、
2. 早産経膈分娩、
3. 満期産帝王切開、
4. 満期産経膈分娩。

なお、帝王切開例は陣痛のなかった症例を対象とした。

（倫理面への配慮）

個々の患者の個人情報扱わないので、特に問題はないと思われる。

#### C. 研究結果

脱落膜FPmRNAの発現は早産例では低く、妊娠経過と共に上昇した。また、FP蛋白は羊膜、絨毛膜と脱落膜に均等に分布しており、その発現は満期産帝王切開の例で最も高かった。対照的にprostaglandin F<sub>2</sub>α濃度は早産帝王切開例で満期産帝王切開例に比べ優位に高かった。MMPの発現は満期産帝王切開例より満期産経膈分娩例で有意に高かった。OTR、PGHS-<sub>2</sub>、EP<sub>2</sub>は有意な変化を示さなかった。

#### D. 考察

これらの結果より、妊娠後期の脱落膜におけるFPが分娩に関与していることを示唆すると考えられた。その発現機構や役割については現在研究を継続している。

#### E. 結論

今回の検討によりヒト脱落膜が妊娠・分娩に寄与していることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし



厚生労働科学研究費補助金（『産科領域における医療事故の解析と予防対策』研究事業）  
（分担）研究報告書

G. 研究発表

1. 論文発表

Makino S., Zaragoza DB., Mitchell BF., Yonemoto H., Olson DM. :Decidual activation: abundance and localization of prostaglandin F2alpha receptor (FP) mRNA and protein and uterine activation proteins in human decidua at preterm birth and term birth. Placenta. 28(5-6): 557-565, 2007.

2. 学会発表

Makino S., Zaragoza DB., Mitchell BF., Yonemoto H., Olson DM. Decidual activation: abundance and localization of prostaglandin F2alpha receptor (FP) mRNA and protein and uterine activation proteins in human decidua at preterm birth and term birth. Society for Gynecologic Investigations 2006, Toronto, Canada

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

## 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

## 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
Makino S., Zaragoza DB., Mitchell BF., Yonemoto H., Olson DM.	Decidual activation: abundance and localization of prostaglandin F2alpha receptor (FP) mRNA and rotein and uterine activation proteins in human decidua at preterm birth and term birth.	Placenta	28(5-6)	557-565	2007
Makino S, Zaragoza DB, Mitchell BF, Robertson S, Olson DM	Prostaglandin F2alpha and its receptor as activators of human decidua Review	Semin Reprod Med.	25(1)	60-8	2007

分担研究報告書 5

厚生労働科学研究費補助金（『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』研究事業）  
（分担）研究報告書

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

（分担）研究者 竹田 省、西原沙織 順天堂大学産婦人科

研究要旨

前期破水は早産の大きな原因であるが、その機序はいまだ不明な点が多い。一部のmatrix metalloproteinase (MMP) の卵膜中のコラーゲン分解が関与していると考えられているため、我々は様々な細胞外基質を分解するMMP-7に着目した。MMP-7がヒト卵膜中に発現し、また前期破水では特に羊膜で酵素活性が上昇していることを示し、MMP-7が前期破水に関与していることが示唆された。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

（省略）

A. 研究目的

本研究は、今までにヒト卵膜での存在が証明されていないMMP-7の存在を明確にし、さらに前期破水との関連について検討することを目的とした。

B. 研究方法

正期産の陣痛未発来の帝王切開（以下CS）群、陣痛発来後経膈分娩（以下ND）群、前期破水後経膈分娩（以下PROM）群のうち承諾の得られた28例から卵膜を採取した。卵膜を羊膜、絨毛膜、脱落膜に分離してサンプルを調製し、各組織におけるpro-MMP-7、MMP-7、TIMP-1をWestern Blot法により定量評価した。さらに各組織のMMP-7の酵素活性を測定した。データはANOVA検定により解析し、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

個々の患者の個人情報扱わないので、特に問題はないと思われる。

C. 研究結果

CS群、ND群、PROM群のそれぞれにおいて、羊膜、絨毛膜、脱落膜にpro-MMP-7、MMP-7の発現が認められ、かつMMP-7の酵素活性が認められた。羊膜において、CS群に比べND群とPROM群でMMP-7の発現量は有意に減少していたが、逆に酵素活性は有意に増加していた。また、絨毛膜においてMMP-7の発現量はCS群に比べてPROM群で増加傾向を、脱落膜において有意な増加を認めた。酵素活性は、絨毛膜、脱落膜ともにCS群に比べてPROM群で増加傾向が見られた。さらに、羊膜においてTIMP-1はPROM群で有意に減少し、MMP-7/TIMP-1比は有意に上昇していた。

D. 考察

羊膜におけるMMP-7の酵素活性は、陣痛発来のあるND群、PROM群で有意に増加していたことから、羊膜におけるMMP-7の酵素活性の増加が陣痛の発生に関与していると考えられる。また、絨毛膜、脱落膜におけるMMP-7の酵素活性の上昇から、卵膜全体としては羊膜を主体としたMMP-7の酵素活性の増加が卵膜の脆弱化に関与していると推測される。さらに、羊膜においてはND群、PROM群でタンパク発現量は減少していたがTIMP-1発現量は減少が認められた。よって、破水時にはMMP-7の発現量は減少するが、TIMP-1による活性抑制が減少したためMMP-7/TIMP-1が上昇し、結果としてMMP-7の酵素活性が増加したと推測される。