

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

E. 結論

MMP-7がヒト正期産の卵膜中に発現していることが明らかとなった。また、卵膜、特に羊膜中において、TIMP-1の発現量に伴ったMMP-7の活性増加が、前期破水の発生に関与していることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishihara S., Someya A., Yonemoto H., Ota A, Itoh S, Nagaoka I, Takeda S.: Evaluation of the expression and enzyme activity of matrix metalloproteinase-7 in fetal membranes during premature rupture of membranes at term in humans. *Reprod Sci.* 15(2): 156-165, 2008.

2. 学会発表

1) 西原沙織, 米本寿志, 染谷明正, 太田篤之他, ヒト卵膜におけるmatrix metalloproteinase (MMP)-7の存在と前期破水との関連. 第59回日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 2007.4.

2) Nishihara S., Someya A., Yonemoto H., Ota A., Tanaka T., Ito S., Nagaoka I, Takeda S. Evaluation of the expression and enzyme activity of matrix metalloproteinase-7 in fetal membranes during premature rupture of membranes at term in humans. 第15回日本胎盤学会, 2007.10

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
Nishihara S, Someya A, Yonemo to H, Ota A, Itoh S, Nagaoka I, Takeda S.	Evaluation of the expression and enzy- me activity of matri- xmetalloproteinase-7 in fetal membranes during premature ru- pture of membranes at term in humans.	Reprod Sci.	15(2)	156-165	2008

研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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	出版社	ページ
岡井 崇 濱井 葉子	(頸管腔分泌(頸管腔分泌液中癌胎児性フィブロネクチン)		「臨床検査ガイド2007~2008」	文光堂	東京	2007	975-977
松田義雄	早産の疫学	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	2-10
金山尚裕	分娩発来機序と早産	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	11-18
上妻志郎	感染症からみた早産の病態	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	19-23
齋藤滋	免疫からみた早産の病態	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	31-35
三浦裕美子	胎児炎症症候群	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	40-43
吉田幸洋	早産の画像診断	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	67-73
岩下光利	早産の生化学的診断	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	74-80
塩崎有宏、他	前期破水の診断	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	81-85
中井章人	絨毛膜羊膜炎の診断	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	86-91
平野秀人	胎児感染・胎児炎症症候群の診断	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	92-97
湯元康夫、他	切迫早産の予知	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	98-103
杉本充弘	抗菌薬	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	109-115
杉村基	抗炎症薬	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	116-121
松田義雄	薬剤の副作用	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	126-130
大槻克文、他	切迫早産と頸管縫縮術	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	131-137
正岡直樹、他	前期破水の管理	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	146-148
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	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	149-153
金川武司、他	早産の分娩	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	157-166
井坂恵一	子宮奇形、子宮筋腫、子宮腺筋症と早産	佐藤和雄	早産 最新の知見と取り扱い	メジカルビュー社	東京	2007	173-176

栗下昌弘	当科における切迫 早産の管理	佐藤和雄	早産 最新の知 見と取り扱い	メジカル ビュー社	東京	2007	180-186
種元智洋 、他	当科における切迫 早産の管理	佐藤和雄	早産 最新の知 見と取り扱い	メジカル ビュー社	東京	2007	192-194
朝倉啓文	早産のリスクファ クター	佐藤和雄	早産 最新の知 見と取り扱い	メジカル ビュー社	東京	2007	218-223
田中政信 、他	早産の予防対策	佐藤和雄	早産 最新の知 見と取り扱い	メジカル ビュー社	東京	2007	224-227
山田崇弘	早産の予防対策	佐藤和雄	早産 最新の知 見と取り扱い	メジカル ビュー社	東京	2007	228-233
野平知良	早産の予防対策	佐藤和雄	早産 最新の知 見と取り扱い	メジカル ビュー社	東京	2007	234-238
大槻克文 、他	早産予防のための 多施設共同研究	佐藤和雄	早産 最新の知 見と取り扱い	メジカル ビュー社	東京	2007	239-247
齋藤 滋	産婦人科疾患	山口 徹、 北原光夫、 福井次矢	今日の治療指針 2007年度版	医学書院	東京	2007	904-905

松田義雄	切迫早産の基礎知識、定義・疫学	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	10-19
瓦林達比古、他	切迫早産の基礎知識、陣痛発来メカニズム	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	20-32
朝倉啓文	切迫早産の基礎知識、早産のリスク因子	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	33-43
平野秀人	切迫早産の基礎知識、絨毛膜羊膜炎	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	44-52
樋口隆幸、他	切迫早産の基礎知識、子宮頸管無力症	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	53-61
栗下昌弘	子宮収縮モニター	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	62-69
大槻克文、他	子宮頸管長測定	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	70-78
米田哲、他	早産マーカー	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	79-88
吉田幸洋	細菌性膣症の診断	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	89-97
山田俊、他	絨毛膜羊膜炎の診断	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	98-109
田中宏和、他	前期破水の診断	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	110-119
正岡直樹	硫酸マグネシウム	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	133-146
佐藤千歳、他	抗菌薬	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	147-157
金山尚裕	ウリナスタチン	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	158-172
久保隆彦	副腎皮質ステロイド	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	173-179
谷垣伸治、他	頸管縫縮術	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	180-188
泉章夫、他	当院における切迫早産の管理法	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	189-195
川端伊久野、他	当院における切迫早産の管理法	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	208-218
野平知良	当院における切迫早産の管理法	岩下光利	切迫早産の診断と治療	メジカルレビュー社	大阪	2008	219-224

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
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
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
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
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
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
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
Yoneda S., Sakai Y., Shiozaki A., Hidaka T., Saito S.	Interleukin-8 and glucose in amniotic fluid, fetal ibronectin in vaginal secretion and preterm labor index based on clinical variables are optimal predictive markers for preterm delivery in patients with intact membrane	J Obstet Gynaecol Res	33	38-44	2007
塩崎有宏、齋藤 滋	前回早産 妊娠・分娩 既往歴に基づくリスク予測と診療のコツ	ペリネイタルケア	26	662-667	2007
米田 哲、酒井正利、齋藤 滋	早産	臨床婦人科産科	61	50-53	2007
伊奈志帆美、酒井正利、塩崎有宏、齋藤 滋	子宮内感染—超低出生体重児の予後に影響する出生前の要因	周産期医学	37	439-442	2007

研究成果の刊行物・別刷

切迫早産・頸管不全管理のコツ

中井章人*

日本医科大学産婦人科。

はじめに

わが国の周産期死亡率は世界一低い水準に達しているが、早産児の死亡率は高く、先天性奇形を除く周産期死亡の約75%を占めている。また、1,000 g未満の超低出生体重児では、その20%以上が精神発達障害を残す。したがって、産科領域において早産予防はきわめて重要な課題となっている。しかし、過去10年間低出生体重児の頻度は増加の一途をたどり、これまでの早産管理が有効に機能していないことを証明している。

本稿では日本早産予防研究会（代表世話人：岡井崇 <http://square.umin.ac.jp/topp>）に参加し、得られた知識をもとに当科で実践している早産管理を紹介し、その効果を示す。

これまでの切迫早産管理の問題点と解決方法

1) 診断基準

これまでの切迫早産管理の問題点の一つにその診断基準があげられる。現行の切迫早産の診断基準は「妊娠22週以降37週未満に下腹痛（10分に1回以上の陣痛）、性器出血、破水などの症状に加えて、外側陣痛計で規則的な子宮収縮があり、内診では子宮口開大、頸管展退など Bishop score の進行が認められ、早産の危険が高いと考えられる状態」（産科婦人科用語解説集・日本産科婦人科学会編）とされている。しかし、この基準に従い診断された時点では、

多くの場合手遅れになる。

こうした現状に対し、近年、様々な早産予知マーカーが提唱されている。なかでも経腔超音波検査による頸管長の測定は最も有効な予知マーカーとして知られ、妊娠18～28週で頸管長2.5 cm未満では約40%が早産に至る¹⁾²⁾。しかし、頸管長が短縮した症例の多くは出血や子宮収縮を有さず、先に示した切迫早産の診断基準を満たさない。また、この状態は頸管無力症に類似するものの、同一のものではない。前述の用語解説集の定める頸管無力症は、内診によってのみ評価される頸管変化で規定されており、外出血、陣痛などのいわゆる切迫流早産徴候の自覚なく、子宮口が開大し、胎胞が形成されてくる状態と記されるに止まっている。

そこで、当科ではこうした頸管短縮例を頸管不全と呼び、従来のいわゆる切迫早産とは異なる病態と位置づけ管理を行っている。

2) 外来管理方法

一般的に、妊娠18～28週までのいわゆる安定期になれば、妊婦健康診査の際に内診を行わなくなることが多い。しかし、この時期こそが頸管不全（頸管長短縮）の好発時期にあたる。

当科では妊娠18～28週までの間、妊婦健康診査ごとに経腔超音波検査による頸管観察と頸管長の測定を実施している。その結果、頸管長が3 cm以下になれば、自宅安静に加え、1週間ごとに外来で経過観察を行う。さらに、

頸管長が2.5 cm未滿に至る場合は、入院管理に切り替える。

3) 入院管理方法

①検査(3点セット測定)

入院に前後し、頸管長短縮例では腔分泌物培養、頸管粘液中顆粒球エラスターゼ、胎児癌性フィブロネクチン(3点セット)を測定し、治療方針に反映している。詳細は他稿にゆずるが、それぞれNugentの診断基準、エラスターゼ1.6 mg/lをcut-offとして細菌性腔症、頸管炎の有無を診断する³⁾。また、フィブロネクチン50 ng/ml以上はより早産リスクが高いものと考え、嚴重管理の参考にする。

なお、頸管未短縮症例における3点セット測定の陽性率は細菌性腔症を除き、それぞれ1%未滿で、ローリスク妊婦における単独の早産予知マーカーとしての有用性は低い。これらの補助マーカーは頸管長短縮例において初めてその測定意義がでてくるものと考えている。

②治療

頸管長短縮例を対象に、感染および炎症因子の有無により治療法を選別する治療戦略を示す。

A. 非感染例

妊娠28週未滿であれば頸管縫縮術を第一選択にする。術式はShirodkar手術と比較し、効果が同等で副作用の少ないMcDonald手術かmodified Shirodkar手術を採用する。

B. 感染・炎症例

妊婦の10~20%に細菌性腔症が存在し、早産率が高いことが知られているが、抗生物質の全身あるいは局所治療の早産予防効果は不確実である⁴⁾⁵⁾。また、感染例に頸管縫縮術を行うことは妊娠期間の短縮を招く⁶⁾。そこで多くの周産期基幹施設で行われているのは腔洗浄である。当科では消毒液は用いず、生理食塩水による腔洗浄を連日行っている。

一方、エラスターゼ陽性者には生理食塩水による腔洗浄に加え、urinary trypsin inhibitor

(UTI:ミラクリッド[®])の腔内投与を行っている。UTI 50000単位を生理食塩水100 mlに溶解し、20 ml/dayで用いる。

C. 従来の切迫早産

頸管長短縮例に子宮収縮が発生しないわけではない。経験的には子宮収縮が優先するいわゆる切迫早産は妊娠28週以降に好発するが、頸管長短縮との混合型も存在する。したがって、外測陣痛計で子宮収縮が確認された場合、塩酸リトドリンあるいは硫酸マグネシウムを併用する。

早産管理の変遷とその効果

図1に当科における治療戦略の変遷と治療方法の変化を示す。当科では1998年から妊婦健康診査時の頸管長測定を導入し、2003年より本稿で示した管理方法を導入している。データを示した期間の分娩数は年間平均800件で、平均的に80~100件の母体搬送を受け入れている。当初、約80%の患者で使用されていた塩酸リトドリンは30%に減少し、年間使用量では5分の1程度になった。硫酸マグネシウムの使用頻度は10%に増加しているものの、子宮収縮を抑制しなければならない症例は約半数まで減少したことになる。

図2に31週未滿の早産率の推移を示す。頸管長測定を導入することで、2~3%であった31週未滿の早産率は2%弱になり、選別治療の導入後は0.5~1%程度にまで減少していた。

おわりに

本稿で示した個々の治療の作用機序は明らかではないものの、この成績は切迫早産管理に有益な情報をもたらすものと考えられる。今後、多施設、多症例でのprospectiveなrandomized controlled trialが行われ、これら経験側による治療の意義が明らかになることが望まれる。

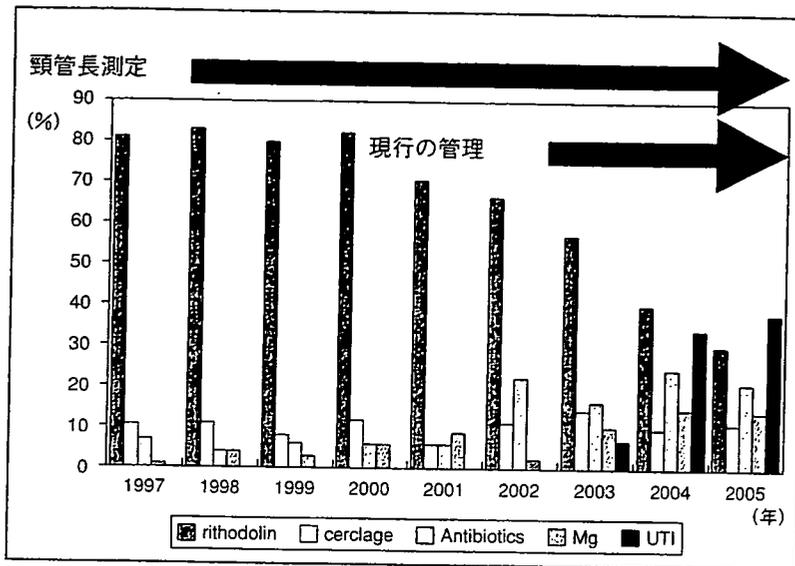


図1 切迫早産管理方法の変遷

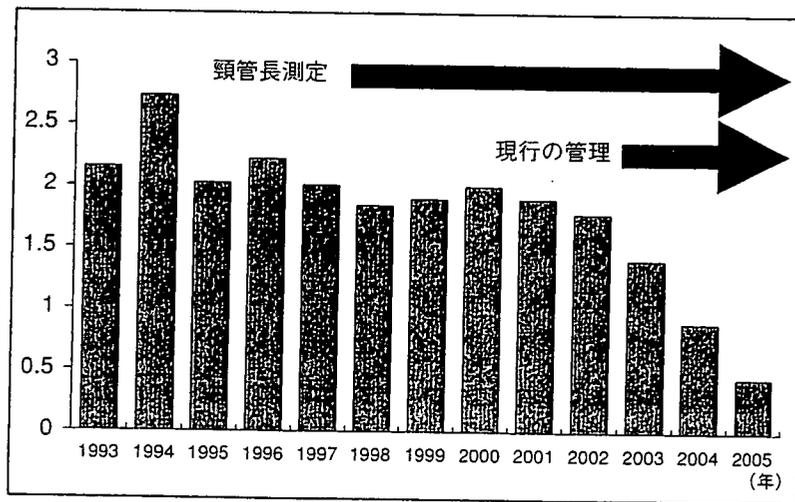


図2 管理方法の変遷と31週未満の早産率 (%)

参考文献

- 1) Iams JD, Goldenberg RT, Meis PJ, et al.: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N Engl J Med 334:567-572, 1996.
- 2) 1996 Leitich H, Brunbauer M, Kaidler A, et al.: Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. Am J Obstet Gynecol 181:1465-1472, 1999.
- 3) Nakai A, Taniuchi Y, et al.: Increased level of granulocyte elastase in cervical secretion is an independent predictive factor for preterm delivery. Gynecol Obstet invest 60:87-91, 2005.
- 4) Leitich H, Brunbauer M, et al.: Antibiotics treatment of bacterial vaginosis in

- pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 188:752-758, 2003.
- 5) Shennan A, Crawshaw S, et al.: A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. BJOG 113:65-74, 2006.
- 6) Sakai M, Shiozaki A, et al.: Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin-8 in cervical mucus. Am J Obstet Gynecol 194:14-19, 2006.

著者連絡先

〒206-8512 東京都多摩市永山1-7-1
 日本医科大学多摩永山病院産婦人科
 中井章人

連載 エッセイ
生殖おもしろ話 84

◎初経の早発化と疾患との関係◎

山形大学名誉教授
廣井正彦

はじめに

小児期より思春期に変換する生体内の動きはきわめて神秘的なものとして注目されてきたが、その基本となるものは末梢の性腺機能とともに体内時計の初動である。これは視床下部の GnRH の pulse generator の活性化の動きと関係があるものと考えられる¹⁾。

すでに、過去数 10 年にわたり初経発来の早発化の傾向が指摘されているが、これは少女の栄養状態の改善によるもので、このことが将来の健康状況との関係で考慮する必要がある。

しかし、思春期にみられる性の発育を分類した Tanner の 5 のいわゆる成熟型への到達については、早発化の証拠はないという²⁾。

初経や思春期をめぐるいろいろの課題があるが、小児期の栄養過多による overweight (過体重), obesity (肥満), adiposity (脂肪過多) が初経を含めた第 2 次性徴の早発化や、成人での疾患の罹病との関係にどのような影響を与えるかが問題である。

第 2 次性徴の発育

思春期にみられる変化には乳房の発達や陰毛の発生などが初経とともにみられる大きな変化である。

Herman-Giddens ら³⁾ は 3 ~ 12 歳の少女 17,000 以上を観察し、アメリカ人でも Africa 系が 7 歳まで 27% が乳房の発育と陰毛の発生を認

めているが、白人は 6.7% しか認めていないことより思春期の対応には人種を考慮する必要性を指摘している。

また、Biro ら⁴⁾ は家族の了解を得て内臓の脂肪過多を知る目的で腰囲を継続的に測定し、早期の発育群は腰囲が有意に大きいとしている。

Kaplowitz ら⁵⁾ は思春期の発来を Body Mass Index (BMI) の Zscore で 6 ~ 9 歳で比較すると、早期の発育群にはこの score が高値を示しているとしている。したがって思春期のガイドラインは Africa 系で 6 歳、白人で 7 歳から用いるべきであるとしている。

初経発来の推移

多くの報告によると、1970 年代までは初経の発来は早発化の傾向を示したが、その後はむしろ遅発化したとするもの、変化していないとするもの、早発化の傾向が続いているものなどいろいろな報告がある。

Bogalusa Heart Study で 1978 ~ 1979 年と 1992 ~ 1994 年との間でアメリカの少女は Africa 系で初経が 10 カ月早まり、白人は 2 カ月早まっているという^{6,7)}。

また、アメリカの平均初経年齢については National Health Examination Survey (1963 ~ 1966)⁸⁾, National Health and Nutrition Examination Survey (1988 ~ 1994)⁹⁾ および National Health Examination Survey (NHANES 99-02)

II. 診断 超音波検査の異常

頸管長の短縮

関連項目 50, 68, 70

大槻克文
Katsufumi Otsuki
栗城安具理
Aguri Kuriki

杉山将樹
Masaki Sugiyama
岡井 崇
Takashi Okai

澤田真紀
Maki Sawada

早産の原因のひとつである頸管無力症は高率に早産につながる。早産予防という観点でみると、頸管開大がみられてからでは機を逸してしまうことから、その前に頸管の状態を評価することが重要である。経膈超音波による所見は客観性に優れ、早期診断につながることで、頸管の超音波像を妊娠中に確認し評価することの意義が近年高まっている。

周産期医療の進歩により新生児予後の著しい改善がみられている昨今ではあるが、一方で早産率は毎年微増する傾向にある。早産は新生児死亡率・罹患率を高めることから、現在その原因と対策に関して多角的な研究がなされている。早産の原因のひとつである頸管無力症は「妊娠中期以降に切迫流・早産徴候を自覚しないにもかかわらず子宮口が開大し胎胞が形成されてくる状態」と定義され、先天性のものもあり、また頸管裂傷などの外傷性、その他に起因する例もあるといわれている。発症頻度は1%以下であるが、高率に早産につながることで、無症候性であること、また頸管開大がみられてからでは早産予防の機を逸してしまうことから、その前に頸管の状態を評価することの意義は大きい。内診と比較して経膈超音波による所見は客観性に優れ、なおかつ早期診断につながることで証明されている¹⁾。本稿では頸管無力症およびその他のリスク症例も含め、早産予知のための徴候として重要な頸管長短縮に関して述べる。

④ 頸管長短縮と早産

一般に正常妊婦の頸管長は妊娠初期から中期で約40mm、32週以降では25~30mmに短縮する²⁾。妊娠24週で頸管長が30mm以下、26mm以下に短縮したとき、35週未満の早産のオッズ比がそれぞれ

3.79, 6.19に上昇するという論文が1996年にIamsら³⁾によって出された。それ以来、頸管長短縮と早産との関連についての論文が多数報告されてきた⁴⁾(図1)(表)。

Taipaleら⁵⁾やOwenら⁶⁾は、頸管長短縮という指標は早産の既往があるhigh-risk妊婦には早産に対するsensitivityは高いものの、low-risk妊婦ではsensitivityは低く、ほかのbiomarkerと併用することにより有用性が増すと報告をしているが、一般妊婦におけるスクリーニングの価値も報告されている^{3,7)}。

前述のIamsらのほかにも、Guzmanら⁷⁾は15~24週の妊婦において頸管長による早産予知のROC曲線を作成し、25mmが30週以前の早産のカットオフ値として最適であるという報告をしている。以上のことより、頸管長25mmを下回った妊婦を早産のhigh-risk群として管理していく必要がある(図2)。

○ 頸管長の測定時期

頸管長測定は妊娠期間中のどのタイミングで行うべきであろうか。Guzmanらは頸管長測定時期を妊娠15~20週と21~24週と比較し、21~24週のほうが感度が高かったと報告した^{4,7)}。また深見ら⁸⁾は妊娠16~19週における子宮頸管の超音波スクリーニングが頸管無力症の発症予測に至適な時期であるとしている。このように1回の施行については意見の分かれるところではあるが、可能であれば20週前後に複数回行うのがよいと考えられる。

④ 測定方法

頸管無力症に特徴的な頸管の超音波画像は「内子宮口開大とそれに伴う頸管長の短縮」(図3)である。まず膀胱を空虚にしておくために検査前に排尿させておく。膀胱内に尿が充満していると、頸管を圧迫し実際の頸管(開大していない部分)よりも長く測定さ

表 Blinded observational studies comparing cervical length, measured by vaginal sonography, and the risk of spontaneous preterm birth (Owen ら, 2003)

author, year	gestational age at evaluation (wk)	No.	population	gestational age end point (wk)	preterm birth rate (%)	cervical length cut off (mm)	sensitivity	specificity	positive predictive value
Tongsong et al (1995)	28-30	730	unselected	<37	12.5	≤30	0.31	0.87	0.26
Iams et al (1996)	24	2915	unselected	<35	4.3	≤25	0.37	0.92	0.18
Taipale and Hiilesmaa (1998)	18-22	3694	unselected	<35	0.8	≤31	0.19	0.91	0.018
Berghella et al (1997)	14-22	96	high-risk	<35	18	≤25	0.59	0.85	0.45
Andrews et al (2000)	15-20	53	high-risk	<35	30	≤22	0.86	1.0	1.0
Owen et al (2001)	16-24	183	high-risk	<35	26	≤25	0.69	0.8	0.55

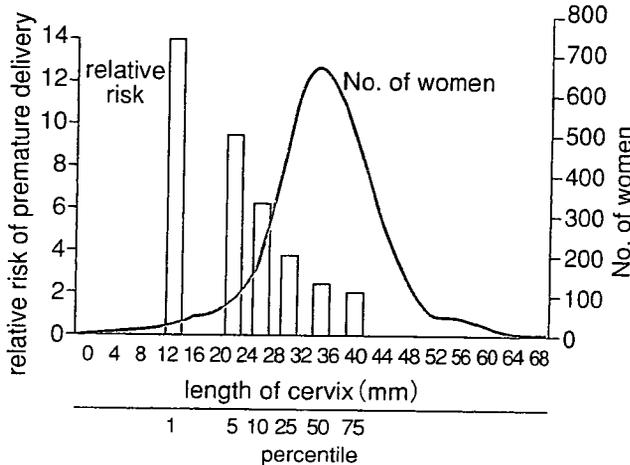


図1 頸管長短縮と早産率 (Iams ら, 1996)³⁾

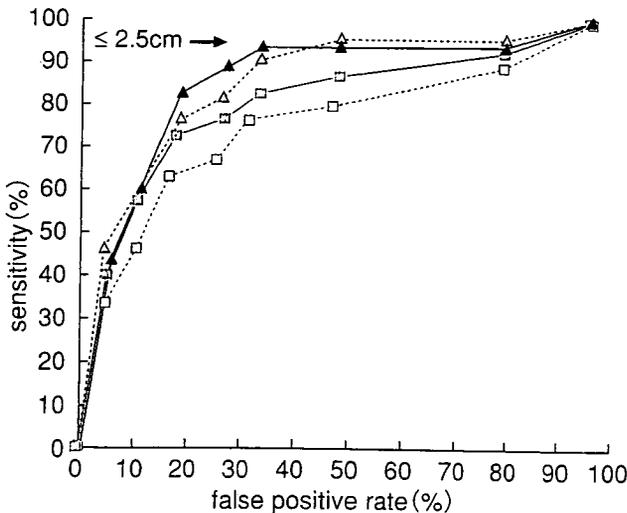


図2 子宮頸管長のROC曲線 (Guzman ら, 2001)⁴⁾
 グラフは妊娠15週から24週までのもので、子宮頸管長0.5cm, 1.0cm, 1.5cm, 2.0cm, 3.0cm, 3.5cm, 4.0cmの順にプロット。▲: 28週未満, △: 30週未満, ◻: 32週未満, □: 34週未満早産のfalse negative rateとsensitivity

れることがあるので注意したい。超音波プローブを前腔円蓋に挿入し、左右に動かし、頸部の中央を描出する。挿入した後に頸管腺を全長にわたって描出させ、頸管の長さを測定する。このときプローブを押し付けすぎると、頸管に圧がかかり正しい所見が得られず、内子宮口の開大がみられなかったり、頸管長が実際よりも長く測定されてしまう恐れがある^{9,10)}。また、1st trimester から2nd trimester 前期までは子宮下部(解剖学的内子宮口と組織学的内子宮口の間を指す)が十分展退していないため、その部分を含めて測定すると誤差が生じるので注意が必要である。実際の計測は曲線のトレース、または2直線の合計とする(図4)。

内子宮口が開大し頸管部に胎胞が陥入していることをfunnelingというが(図5)、この内子宮口開大度と相関して早産率も上昇する。Berghellaら¹¹⁾によると、早産率はfunnelingが25%未満では10%であったが、funnelingが50%を超えると70%まで上昇すると報告している。ただし、funnelingの程度と頸管長短縮の程度では、後者のほうが早産予知の精度が高いと報告されていて、残存頸管の長さがより重要な因子である。そのため、funneling所見が認められる時も頸管長計測は不可欠である。

頸管長短縮とfunnelingに加え、内子宮口が開閉する動的変化(dynamic change)も異常頸管の所見である。子宮収縮後の頸管長の動的変化の観察方法としてはpressure testが有用である。頸管長を安静状態で測定した後に検者が手動的に子宮底を下方に圧迫し、内子宮口が開いてくる様子を数十秒かけて観察するものである¹²⁾。

細菌性膣症・頸管炎と早産

Bacterial vaginosis and cervicitis for preterm delivery

大槻 克文
OTSUKI Katsufumi

本原 将樹
MOTOHARA Masaki

澤田 真紀
SAWADA Maki

岡井 崇*
OKAI Takashi

永 井 書 店

特 集 母子感染とその対策

細菌性膣症・頸管炎と早産

*Bacterial vaginosis and cervicitis for preterm delivery*大槻 克文
OTSUKI Katsufumi本原 将樹
MOTOHARA Masaki澤田 真紀
SAWADA Maki岡井 崇*
OKAI Takashi

昭和大学病院総合周産期母子医療センター産科部門 *教授

細菌性膣症・頸管炎から上行性に波及した絨毛膜羊膜炎は後期の流産、早産と強く関連していると報告されている。しかしながら因果関係は認めるものの、妊娠中の細菌性膣症・頸管炎、とくに細菌性膣症の管理方法については一定の指標が存在しないのが現状である。絨毛膜羊膜炎などの感染・炎症に基づく早産は、児の未熟性に加えて胎内感染など、新生児の重篤な疾患と関連する。ここでは早産予防の観点から、妊婦の細菌性膣症・頸管炎をとりまく問題点と管理の必要性の有無、およびその方策の要点について述べる。

Key Words

早産, 細菌性膣症, 頸管炎, 絨毛膜羊膜炎, スクリーニング

あろう。

■ 細菌性膣症の診断

細菌性膣症 (bacterial vaginosis) は、“過酸化水素を産生し (乳酸) 膣内を酸性環境に保つ *Lactobacillus* 属の優勢な細菌叢が *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus species*, *Mycoplasma hominis* などの嫌気性菌に置換された状態”, とされている¹⁾ (図1)。臨床的には Amsel²⁾ らによって提唱された clue cell (図2) の存在などを用いる診断基準があり (表1), その他, グラム染色標本を用いた顕微鏡検査法などが報告されてきており一般的となっている (表2)³⁾。しかしながら, これらの診断方法は実地臨床の場での簡便性や診断の客観性に問題がある。そのため, 米国では膣分泌物の pH とアミンを検出する試薬をセットした細菌性膣症診断用のキットが数種類販売されている。今後, 細菌性膣症のスクリーニングを普及し, 診断率を向上させ, 治療に直結させるためにも, これら簡易キットの使用も考慮されるべきで

■ 細菌性膣症・頸管炎と早産

膣内細菌叢の異常を診断するために膣内分泌物細菌培養が施行されるが, 膣から分離される微生物は多岐にわたり, そのおのおのの病原性はいまだ明らかにはなっていない。一方, 早産発症と絨毛膜羊膜炎との因果関係については疑いのないところである (Kurki ら⁴⁾, Hillier ら⁵⁾)。早期の早産であればあるほど組織学的にも絨毛膜羊膜炎の合併率が高いという報告がある⁶⁾。細菌感染や炎症によって早産が誘発されることは, すでにヒトを対象にした多くの研究や動物実験モデルにおいても証明されている。その進行過程を図3に示す⁶⁾。

絨毛膜羊膜炎が内外性器からの上行性感染によるものと考えた場合, 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, つまり bacteria による感染症ないしは炎症が前期破水および早産に

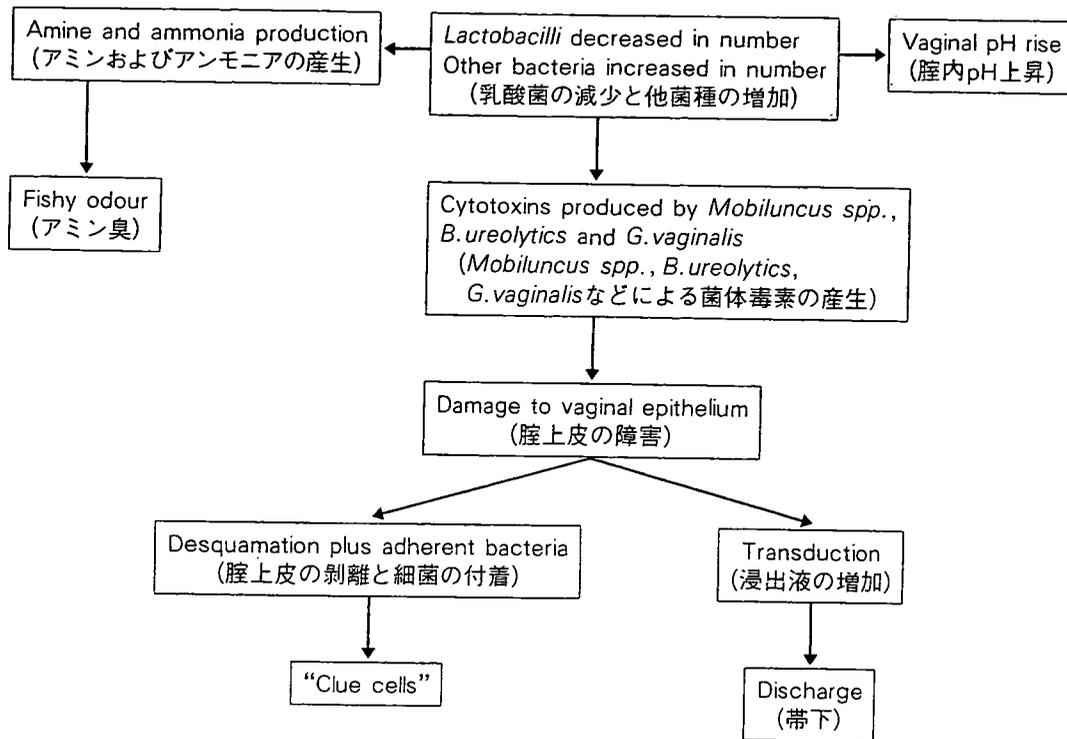


図1 細菌性陰症での臨床症状出現機序 (Taylor-Robinson D, et al, 1997¹⁾ 改編)



図2 Clue cell

表1 Amselらによる細菌性陰症の診断基準

1. 腔内 pH が4.5以上
 2. 腔分泌物への KOH 溶液添加によるアミン臭
 3. "clue cell" の検出 (腔上皮細胞への細菌の付着)
 4. 均一な灰白色の帯下
- 上記のうち3項目以上が認められたとき細菌性陰症と診断する。

表2 グラム染色標本による細菌性陰症のスコアリング (Nugent RP, et al, 1991³⁾ 改編)

スコア	<i>Lactobacillus</i> 様形態 (グラム陽性長桿菌)	<i>G. vaginalis, Bacteroides</i> 様形態 (グラム染色不定短桿菌, グラム陰性桿菌)	<i>Mobiluncus</i> 様形態 (グラム染色不定湾曲桿菌)
0	4+	0	
1	3+	1+	0
2	2+	2+	1~2+
3	1+	3+	3~4+
4	0	4+	

診断：正常群 : 0~3
 中間群 : 4~6
 細菌性陰症 : 7~10

表3 早産のリスクファクターとしての細菌性膣症 (Paige, et al : J Nurse-Midwifery 43:1998改編).

著者	年	研究対象	早産のリスク (Odds Ratio)
Gravett, et al	1986	534 pregnant women recruited in the 2nd and 3rd trimesters.	2.0
Martius, et al	1988	212 pregnant women enrolled at 20-36 weeks gestation when they presented to the labor and delivery unit.	2.3
Riduan, et al	1990	490 women were evaluated for BV at 16-20 weeks and 28-32 weeks gestation and observed through delivery.	2.0
Kurki, et al	1992	751 nulliparous women enrolled at 8-17 weeks gestation.	6.9
Hay, et al	1994	718 women at 9-24 weeks gestation were enrolled when they made their first antenatal visit.	2.8
Holst, et al	1994	49 women admitted for preterm labor (gestation 23-35 weeks) were compared to 38 women in labor at term.	2.1
Hillier, et al	1995	10,397 pregnant women recruited at 23-36 weeks gestation during routine prenatal visits.	1.4

BV : bacterial vaginosis

の報告によれば、妊娠中期以前に細菌性膣症のスクリーニングを行い、陽性例に対して治療を行った群と同時期にスクリーニングで陰性であった患者と比較し、低出生体重児の発生割合について調べたところ、スクリーニングの実施時期による有意差を認めなかったとしている。細菌性膣症・頸管炎の実際の発症時期が不詳であるがゆえに有意差を認めにくいのが現状であろうと考える。しかしながら、早産のハイリスク群において細菌性膣症を認めた症例に対して治療を行った群と行わなかった群の間では分娩予後において有意差を認めたとしている¹²⁾¹⁴⁾。また、結果として早産で出生してしまった場合の児への経産道感染のリスクを考慮すると、やはり早産のハイリスク群に対しては妊娠20週以前に細菌性膣症と頸管炎のスクリーニングを行い、積極的に治療を行っていくことが望ましいと考えられる。

以上より、現在までのエビデンスでは早産の予防のために全妊婦に対して細菌性膣症・頸管炎のスクリーニングを行うことの有効性については否定的である。しかしながら、過去の早産既往のあるものや子宮頸管長の短縮が認められるようなハイリスク妊婦に対しては、児への影響をも考慮し

て積極的に細菌性膣症・頸管炎の診断を行い、診断された場合には積極的に治療を行うべきであると考えられる。

■ 細菌性膣症の治療方法とその有効性

①抗菌療法：細菌性膣症は一般妊婦の数十パーセントが有していて、これら妊婦は細菌性膣症がない妊婦に比較し、早産の危険性が高いと示唆されている。また、妊娠中期における抗生物質の投与（経口）が早産を減少させる可能性が報告されている。細菌性膣症に対する治療として米国で主として報告されている方法は、メトロニダゾール500mgを1日2回7日間内服するというものであり、その場合90%の症例で治療効果を認めたとしている。局所療法としてのメトロニダゾールまたはクリンダマシシソクリームの塗布も推奨されている¹²⁾。意見の分かれるところである（表4）。一方Careyら¹³⁾は、メトロニダゾール治療により分娩時に*E.coli*や*K.pneumoniae*が増加している場合、早産のリスクは逆に増加していたと報告しており、早産予防を目的とした抗生物質療法に対して否定的であり、わが国では嫌気性菌に対して有

表4 早産予防を目的とした細菌性膣症に対する抗生物質治療の有効性の是非に関する報告

著者	年	研究対象数	有効性
Meis, et al	1995	2,929	無効
McGregor, et al	1995	1,260	有効
Hauth, et al	1995	624	有効
McDonald, et al	1997	1,734	無効
Begum, et al	1997	766	有効
Carey, et al	2000	41,953	無効

効であるということからメトロニダゾールの内服治療も行われているが、妊婦に対してはクロマイ膣錠を1日1回1週間前後投与する方法が主流となっている。

細菌性膣症の妊婦全例に対して抗生物質の全身投与が早産を減少させるかどうかは明らかではないが、細菌性膣症に加えて早産の危険因子を有する妊婦に対しては、抗生物質治療が有効である可能性はあると一般的には考えられている。

②膣内洗浄：0.5%イソジン液による膣内持続

洗浄の有用性の報告があるが¹⁵⁾、持続洗浄は患者の日常生活の quality を考えると实际的ではない。また、希釈イソジン液または生理食塩水で洗浄をするということの有効性に対する明らかなエビデンスもなく、各施設、医師の判断にゆだねられているのが現状である。

■ 結 末

細菌性膣症と頸管炎は早産のリスク因子の一つと考え対処すべきであり、その診断には診断キットも活用し、簡便化をはかるべきであると考え、細菌性膣症の妊婦全例に対して抗生物質の全身投与が早産を減少させるかどうかは明らかではないが、細菌性膣症に加えて早産の危険因子を有する妊婦に対しては抗生物質治療が有効である可能性がある。また、一部の頸管炎については児に対して経産道感染を引き起こす可能性があり、理想としては妊娠前から細菌性膣症・頸管炎を発見・治療することが重要と考えられる。今後、緻密な計画に基づく prospective study が必要であろう。

文 献

- 1) Taylor-Robinson D, Hay PE: The pathogenesis of the clinical signs of bacterial vaginosis and possible reasons for its occurrence. *Int J STD & AIDS* 8: 13-16, 1997.
- 2) Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al: Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 74: 14-22, 1983.
- 3) 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: 297-301, 1991.
- 4) Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, et al: Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 80(2): 173-177, 1992.
- 5) Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 28: 333(26): 1737-1742, 1995.
- 6) Yoon BH, Romero R, Park JS, et al: The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 183: 1124-1129, 2000.
- 7) Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW: Intrauterine infection and preterm delivery. *The New England Journal of Medicine* 342(20): 1500-1507, 2000.
- 8) MacDermott RI: Bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynaecol* 102(2): 92-94, 1995.
- 9) Platz-Christensen JJ, Mattsby-Baltzer I, Thomsen P, et al: Endotoxin and interleukin-1 alpha in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 169(5): 1161-1166, 1993.
- 10) Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, et al: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Eng J Med* 333: 1732-1736, 1995.
- 11) Thorsen P, Jensen IP, Jeune B, et al: Few microorganisms associated with bacterial vaginosis may constitute the pathologic core: a population-based microbiologic study among 3596 pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 178(3): 580-587, 1998.
- 12) ACOG committee opinion. Bacterial vaginosis screening for prevention of preterm delivery. Number 198, February 1998. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecolo-