

議 事 2【齋藤班】：

3. 研究進捗状況について（報告）

齋藤先生は飛行機の欠航により参加不可となったため、大槻が代理で報告。

「予想以上に細菌性膣症が多いことが分かりました。島野先生のデータでは1990年には10パーセントだった細菌性膣症が15年で35パーセントにまで増加しています。早産がさらに増加することが予想されます。」

4. そのほか

(資料 1-6)

実務者会議議事録

『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』

【岡井班】

第 2 回 実務者会議

議事録

日 時：平成 20 年 11 月 13 日（木曜日） 19：00-21：00

会 場：八重洲倶楽部（東京駅） 第一会議室

出席者：（敬称略、順不同）

松田義雄、中井章人、篠塚憲男、福島明宗、牧野康男、川端伊久乃、大槻克文、栗城亜具里、
澤田真紀、（9 名）、

欠席者：松浦玲（1 名）、

議 事：

1. 本会議の趣旨について（大槻より）
2. 研究進捗状況について、その他、問題点（報告）
 - ① 現時点で、2つのプロトコルをあわせて約 100 例の登録が行われていることが報告された。
 - ② 更に、50-100 例を追加登録していく努力をすることを確認した。
3. 非 RCT 症例の登録について（審議）
 - ① 研究参加施設に提出を依頼。内容としては、過去 3 年間に妊娠 16 週 0 日から 26 週 6 日の間に頸管長 25.0mm 以下で入院した症例の報告を依頼することとした。フォーマットは 1 週間以内に篠塚・大槻で作成し、岡井教授のメールにて発信。提出期限は 12 月上旬。
 - ② 項目としては、入院週数、頸管長、Elastase 定性、BV の有無、頸管縫縮術の有無と術式、UTI、洗浄の有無、予防投与以外の tocolysis の有無、分娩週数、児の体重など、の予定。
 - ③ 提出に協力していただいた施設には研究補助金を支給。額は別に定めることとした。
4. 症例集積のための方策について（審議）
 - ① 既に症例登録を行っていただいた施設には 5 例、未登録施設は 3 症例の登録を義務付けることとした。提出期限は 1 月末。

② 提出に協力していただいた施設には研究補助金を支給。額は別に定めることとした。

5. CRF の回収について（審議）

① 現時点までの登録症例については12月中に提出をしていただくよう催促することとした。

6. 今後の研究の展開について（審議）

全般的に、年度内（平成21年1月中に、非 RCT 症例についてはまとめることとした。

7. そのほか（審議）

① UMIN での RCT 登録を確実に行う。業務委託も可能。

② クオカードの発送準備中であることが報告された。患者さんへの配布のタイミングは症例登録後速やかに行うこととした。

③ 来年度の学出集会の形態については次回の全体会議時に審議することとした。

分担研究報告 1

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者	齋藤 滋	富山大学産科婦人科教授
	明城光三	国立病院機構仙台医療センター
	箕浦茂樹	国立国際医療センター
	荻野満春	同
	真鍋麻美	国立病院機構弘前病院
	水之江知哉	国立病院機構呉医療センター
	多田克彦	国立病院機構岡山医療センター
	小川昌宣	国立病院機構九州医療センター
	水上尚典	北海道大学生殖発達医学教授
	福島明宗	岩手医科大学産婦人科学准教授
	竹田 省	順天堂大学産婦人科教授
	中村 靖	順天堂大学医学部附属練馬病院准教授
	吉田幸洋	順天堂大学医学部附属浦安病院教授
	松田義雄	東京女子医科大学 母子総合医療センター教授
	下屋浩一郎	川崎医科大学産婦人科学教授
	金山尚裕	浜松医科大学産婦人科学教授
	島野敏司	札幌社会保険総合病院
	左右田裕生	済生会兵庫県病院
	飯野孝一	飯野病院
	中林正雄	恩賜財団母子愛育会愛育病院
	北川道弘	国立成育医療センター
	岩下光利	杏林大学産科婦人科学教授
	中井章人	日本医科大学多摩永山病院産婦人科教授
	関 博之	埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期母子医療センター教授
	末原則之	大阪府立母子保健総合医療センター
	辻 芳之	神戸アドベンチスト病院
	高島 健	北九州市立医療センター
	小島俊行	三井記念病院
	中川昌子	生長会府中病院
	岡井 崇	昭和大学産婦人科学教授

研究要旨

日本における急速な少子化の中で早産ならびに低出生体重児が急増している。その増加要因を解明するため日本全国の29病院で受妊婦の同意を文書で得た後に、細菌性膣症・頸管炎等の「感染性要因」、喫煙・ダイエット等の「ストレス要因」、不妊症等の「医原性要因」等につき調査した。現在までに1,000名を超える登録があり、妊娠初期・中期での日本における細菌性膣症の頻度が34.7%と欧米人と比しても高率であることが明らかとなった。この値は島野らが函館で調査した細菌性膣症陽性率（1990年 10.2%、1995年 15%、2000年 20%）を大きく上回るものであった。その他、好中球優位なGrade I PMN を呈する例が12.3%と高率であることも判明した。以上より早急に妊娠初期の細菌性膣症に対応する必要があることが判明した。

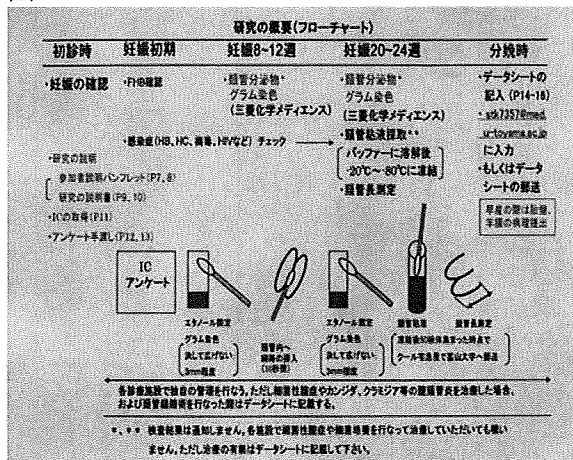
A. 研究目的

日本における急速な早産、低出生体重児の増加要因を明らかにするために細菌性膣炎・頸管炎等の「感染性要因」、喫煙・ダイエット等の「ストレス要因」、不妊症等の「医原性要因」、その他生活環境につき調査し、データベースを構築することを目的とした。これらを集積したデータを重要な研究資料とし、更に早産予防、低出生体重児予防の治療戦略を立てる基本的資料とすることを最終目標とする。

B. 研究方法

昨年度に作製した参加者用説明パンフレット、本研究に関する説明書、同意書ならびにポスター（添付資料参考）を手渡し、同意が得られた妊婦から早産危険因子調査アンケートに記入を依頼した。図1に示すフローチャートに則り、妊娠8-12週、妊娠20-24週に頸管・膣分泌物のグラム染色を施行した。頸管・膣分泌物のグラム染色の評価はVerstraelenらの報告に基づき（正常膣内細菌叢パターン）、Grade I like（ラクトバチルス以外のグラム陽性桿菌パターン）、Grade I-PMN（ラクトバチルス陽性だが好中球優位なパターン）、BV-like（Nugent score II、III、Gardnerella、Bacteroides 以外による BV パターン）とした¹⁾。

図 1



C. 研究結果

現在まで 1,000 名を超える登録があったが、妊娠 8-12 週または 20-24 週に施行した 718 例の頸管・膣分泌物のグラム染色の評価を行なった。表 1 に示す如く、正常膣内細菌叢パターンは 48.5%と Vestraelen (ベルギー) の 63.8%より低率であった。ベルギーに比べて日本の成績では Grade I like が 1.4%と低率であったが、Grade I PMN は 12.3%と高率であった。また細菌性膣症 (BV) の頻度は日本人で 34.7%とベルギーのデータの 20.8%に比して高値であった。

表 1

	今回のデータ	Vestraelenらのデータ
正常膣内細菌叢パターン (早産リスク 1)	48.5%	63.8%
Grade I like (早産リスク 7.0)	1.4%	9.5%
Grade I PMN (早産リスク 6.8)	12.3%	7.7%
BV (早産リスク 2.7)	34.7%	20.8%
判定不能	3.2%	

D. 考察

日本人における BV の正確な頻度はこれまで不明であったが、2007 年度の今回の成績で 34.7%と極めて高率であることが判明した。これまで島野らの北海道函館のデータでは BV の頻度は 1990 年で 10.2%、1995 年で 15%、2000 年で 20%と急増していたが²⁾、今回の成績では 2008 年の BV 陽性率は 34.7%と極めて高率であることが判明した。最近のコクランレビューによると妊娠 20 週までに BV の治療 (抗生剤治療) を行なうとオッズ比 0.63 にまで有意に早産を減少させることが報告されている。また Verstraelen らによると BV による早産の危険度は 2.7 倍 (95% CI 0.8-9.5) と BV 陽性者は早産が増加するが有意な増加ではなかった。一方、好中球有意である Grade I-PMN では早産リスク比が 6.8 倍 (95% CI 1.7-27.7) に Grade I like でも早産リスクが 7.0 倍 (95% CI 1.9-25.7) と有意に早産率が増加していた¹⁾。日本人における Grade

I like の陽性率は 1.4%と少数であったが、Grade I PMN は 12.3%と高率であった。

今後、これらの BV、Grade I like、Grade I PMN 陽性の症例で、早産ならびに低出生体重の発生率が高いかを検討していく必要がある。もし関連性が明らかとなれば、妊娠初期にこれらの症例に対して抗生剤治療を施行することで早産が減少するか否かを検討する必要がある。

E. 結論

日本人における早産・低出生体重児のリスク要因を調査し、718 例の頸管・膣分泌物のグラム染色を施行したところ、BV が 34.7%と極めて高値であった。その他、Grade I PMN も 12.3%と高率であった。今後、これらの所見が早産と関連するかを検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 1) 齋藤 滋: 日本における早産の実態と予防対策. 日本周産期新生児医学会誌. 44:845-849, 2008.
- 2) Yoneda-Izumi N., Toda A., Okabe M., Takashima S., Yoshida T., Konishi I., Saito S., Nikaido T.: Alpha 1 antitripsin activity is decreased in human amniotic membrane in preterm premature rupture. Mol Hum Reprod. in press.
- 3) 塩崎有宏、齋藤 滋: 絨毛膜羊膜炎の検査. 周産期医学. in press
- 4) 齋藤 滋: わが国における早産の実態とその予防対策. 産婦人科治療. in press.
- 5) 齋藤 滋: 出生体重の減少がもたらす懸念. DOHaD その基礎と臨床. 板橋家頭夫、松田義雄編集. 109-112, 金原出版, 2008.
- 6) 齋藤 滋. 抗炎症、免疫調節による脳保護. 周産期医学. 38:739-741, 2008.

- 7) Nishijo M., Tawara K., Nagakawa H., Honda R., Kido T., Nishijo H., Saito S.: 2, 3, 7, 8-Tetracholoriodiben 20-p-dioxin in maternal breast milk and new born head circumference. J. Exp. Sci and Envirom Epidemiol. 18:246-251, 2008.

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
齋藤 滋	出生体重の減少がもたらす懸念	板橋家頭夫 松田義雄	DOHaDその基礎と臨床	金原出版	東京	2008	109-112

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
齋藤 滋	日本における早産の実態と予防対策	日本周産期新生児医学会誌	44	845-849	2008
Yoneda-Izumi N., Toda A., Okabe M., Takashima S., Yoshida T., Konishi I., Saito S., Nikaido T	Alpha 1 antitripsin activity is decreased in human amniotic membrane in preterm premature rupture.	Mol. Hum. Reprod.		in press	
塩崎有宏、 齋藤 滋	絨毛膜羊膜炎の検査	周産期医学		in press	
齋藤 滋	わが国における早産の実態とその予防対策	産婦人科治療		in press	
齋藤 滋	抗炎症、免疫調節による脳保護	周産期医学	38	739-741	2008
Nishijo M., Tawara K., Nagakawa H., Honda R., Kido T., NishijoH., Saito S.	2, 3, 7, 8-Tetrachloriodiben 20-p-dioxin in maternal breast milk and newborn head circumference	J. Exp. Sci and Environ Epidemiol	18	246-251	2008

(資料 2)

『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

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

分担研究課題

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

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

分担研究代表者

富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科学教室

教授 斎藤 滋

TEL 076-434-7357

FAX 076-434-5036

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、被験者説明同意文書、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、実施施設機関長、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、本試験の内容を被験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。

試験計画の概要

課題名：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

分担研究課題：

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

研究デザイン

前向きコホート研究

研究の目的

近年、児の予後を不良にする早産・低出生体重児が増加していることから、その要因の分析と対策の構築は極めて重要である。本研究班では細菌性膣症・頸管炎等の「感染症要因」、喫煙・ダイエット等の「ストレス要因」、不妊治療等の「医原性要因」について全国規模の調査を行って、データベースを構築し、前方視的に早産・低出生体重児のリスク因子を抽出した後に、早産・低出生体重児発生の予知・予防対策の立案を最終目的とする。

対象

[選択基準]

以下の選択基準を全て満たす妊産婦を対象とする。

- (1) 妊娠 12 週 6 日までに受診し、子宮内妊娠が確認された妊産婦
- (2) 本試験の参加にあたり産科婦人科外来担当医が詳細な説明を行なった後、その主旨を十分に理解し、本人の自由意思による文書同意が得られた妊産婦（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者）

[除外基準]

- (1) 妊娠 13 週 0 日以降に受診した妊産婦
- (2) 妊娠 22 週 0 日までに流産に至った妊産婦

調査項目

[初診時調査項目]

非妊時の身長及び体重、経妊回数、経産回数、流・早産歴の有無、死産歴の有無、胎児発育制限（FGR）歴の有無、不妊治療歴の有無、喫煙歴、飲酒歴、母体基礎疾患の有無、教育歴、服薬歴、収入。これらの情報を問診票（添付資料 1、27 ページ）にて得る。

[妊娠 8～12 週時調査項目]

頸管分泌物 Gram 染色〔三菱化学メディエンス（株）〕、感染症検査*（梅毒、HBV、HCV、クラミジア、HIV、HTLV-1）

*感染症検査は妊娠期間中に検査していれば可とする

[妊娠 20～24 週時調査項目]

経膈超音波断層法による子宮頸管長の測定、頸管分泌物 Gram 染色〔三菱化学メディエンス（株）〕、頸管粘液採取〔IL-8、IL-6、sIL-6R、fFN、IGF-BPI、ラクトフェリン(Lf)、セルロプラスミン(Cp)、頸管粘液顆粒球数、顆粒球エラスターゼ(GE)測定、プロテオミクス解析は富山大学、昭和大学、国立医療セで行う〕

[妊娠全般調査項目]

感染症の有無、妊娠合併症の有無

[分娩時調査項目]

(母体)

分娩週日、分娩時母体年齢、分娩時母体体重、分娩様式

(新生児)

胎数、性別、身長、体重、頭周囲、胸囲、Apgar (値)、胎盤重量、児の転帰

(附記) 一部の症例(後段詳記)では胎盤、卵膜、臍帯の病理検査を行う。

評価項目

上記データベースをもとに早産・低出生体重児のリスク因子を解析する

目標症例数

全国の基幹施設及び協力施設で約 10,000 症例、富山大学は 500 症例を担当する。

症例登録期間および試験実施期間

登録期間：2007 年 7 月～2009 年 7 月

実施期間：2007 年 7 月～2010 年 3 月

患者情報入力先

stk7357@med.u-toyama.ac.jp

データは各施設より施設番号に ID を付記した上で、担当医が電子媒体を通じて行なう。富山大学産科婦人科にデータ入力専用のパソコンを設置し、他の目的には使用しない。データの管理は富山大学講師の塩崎有宏が行なう。

データ解析

富山大学統計・情報科学教授の折笠秀樹が早産、低出生体重児のリスク因子につき統計処理する。

事務局

富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科学教室 齋藤 滋

〒930-0194 富山市杉谷 2630

TEL: 076-434-7357 FAX: 076-434-5036

E-mail: s30saito@med.u-toyama.ac.jp

＝研究参加施設一覧＝

<臨床研究ブロック施設：代表 13 施設、協力 15 施設>

- 北海道ブロック（水上・北大）：島野（札幌社会保険）
 - 東北ブロック（明城・仙台医セ）：福島（岩手医）・真鍋（弘前医セ）
 - 北陸ブロック（斎藤・富山大）：塩崎（富山大）・折笠（富山大）・酒井（厚生連高岡）
 - 首都圏ブロック
 - * 国立医セ・グループ（荻野）：箕浦（国立医セ）・中林（愛育）・飯野（飯野病院）
 - * 成育医セ・グループ（北川）：中村（新生児）
 - * 昭和大グループ（岡井・大槻）：岩下（杏林大）・中井（日医大）・宇賀（東邦大）
 - * 女子医グループ（松田）：楠田（新生児）
 - * 順天堂グループ（竹田）：関（埼玉医セ）・吉田・中村
 - 東海ブロック（金山・浜松医）
 - 関西ブロック
 - * 大阪母子グループ（末原）：北島（新生児）・柳原・浜本・岡本
 - * 大阪医セ・グループ（伊東）：左右田（神戸医セ）
 - 中国ブロック（下屋・川崎医）：多田（産科・岡山医セ）・影山（新生児・岡山医セ）
水之江（呉医セ）
 - 九州ブロック（小川・九州医セ）：久保（新生児・九州医セ）
高島（産科・北九州市立）・関（新生児・北九州市立）
- （附記）主任及び分担研究者（施設名）：研究協力者（施設名）

<基礎研究施設：代表 3 施設>

- * 国立医セ（高辻）
- * 国立保健（瀧本）
- * 理科大（友岡）

（施設名略記一覧）

- | | |
|------------------------|------------------------|
| ○北大：北海道大学 | ○札幌社会保険：札幌社会保険総合病院 |
| ○仙台医セ：国立病院機構・仙台医療センター | ○岩手医：岩手医科大学 |
| ○弘前医セ：国立病院機構・弘前医療センター | ○富山大：富山大学医学部 |
| ○厚生連高岡：厚生農業協同組合連合会高岡病院 | ○国立医セ：国立国際医療センター |
| ○愛育：母子愛育会総合母子保健医療センター | ○成育医セ：国立成育医療センター |
| ○飯野病院：医療法人・飯野病院 | ○国立保健：国立保健医療研究科学院 |
| ○順天堂：順天堂大学医学部 | ○昭和大：昭和大学医学部 |
| ○杏林大：杏林大学医学部 | ○日医大：日本医科大学 |
| ○東邦大：東邦大学医学部 | ○女子医：東京女子医科大学 |
| ○理科大：東京理科大学 | ○埼玉医セ：埼玉大学総合医療センター |
| ○浜松医：浜松医科大学 | ○大阪母子：大阪府立母子保健総合医療センター |
| ○大阪医セ：国立病院機構・大阪医療センター | ○川崎医：川崎医科大学 |
| ○岡山医セ：国立病院機構・岡山医療センター | ○呉医セ：国立病院機構・呉医療センター |
| ○九州医セ：国立病院機構・九州医療センター | ○北九州市立：北九州市立病院 |

観察・検査スケジュール

エラー! リンクが正しくありません。

*感染症検査は妊娠期間中に検査していれば可とする

**頸管無力症は子宮収縮を認めない子宮口開大例と、頸管長短例も含める

早産・低出生体重児調査表

登録番号

初診時～12週

母身長 cm
 母体重(非妊時) kg
 母年齢 歳

教育 高等学校まで 専門学校 高専、短大、大学、大学院

世帯年収 ～199万円
 200～499万円
 500万円以上
 答えたくない

妊娠歴 なし あり

流産・早産歴 なし あり → 12週未満流産 回 12週～21週6日流産 回 22週～27週6日早産 回
 28週～31週6日早産 回 32週～36週6日早産 回

死産歴 なし あり

IUGR(FGR)歴 なし あり → 回

妊娠高血圧症候群歴 なし あり

円錐切除術 なし あり

不妊治療歴 なし あり → 排卵誘発剤 AIH 体外受精 その他()

現在の喫煙歴 なし あり → およそ 本/1日

過去の喫煙歴 なし あり → およそ 本/1日

喫煙期間 約 年間

現在飲酒歴 なし あり → 回/週

過去飲酒歴 なし あり → 回/週

労働状況 専業主婦 パートタイム フルタイム

母体基礎疾患 なし あり → 中枢神経系(含む脳血管疾患) 喘息 腎疾患 心疾患
 甲状腺疾患 骨・筋系統 子宮筋腫 膠原病 高血圧
 糖尿病 精神疾患 その他()

現在服用の薬剤 なし あり → (薬剤の名称)

妊娠8～12週

頸管分泌物Gram染色 施行 未施行

感染症 なし あり ⇒ クラミジア 淋菌 カンジダ
 その他 ()

妊娠20～24週

頸管粘液採取 施行 未施行

頸管分泌物Gram染色 施行 未施行

頸管長 _____ mm

妊娠全期間

妊娠合併症

なし 切迫流産 子痛 その他

あり ⇒ 絨毛膜下血腫 肺水腫 ()

切迫早産(外来治療) 胎盤早期剥離

切迫早産(入院治療：子宮収縮抑制剤の使用) 前置胎盤

頸管無力症* ⇒ 頸管縫縮術 あり なし 羊水減少

⇒ 岡井班エントリー あり なし 羊水過多

細菌性膣症治療** 胎児機能不全

膣・頸管炎(カンジダ、クラミジア等)の治療** GDM

臨床的絨毛膜羊膜炎(子宮内感染) DM

組織学的絨毛膜羊膜炎 膀胱炎

妊娠高血圧症候群 → Eo Lo Superimposed 腎盂腎炎

重症 軽症

Preeclampsia (妊娠高血圧腎症)

*子宮収縮を認めない子宮口開大例以外に頸管長短縮例も含める。
 **施設独自の検査を行ない治療した場合、必ず記載する。

薬物使用

なし

あり ⇒ SSRI ステロイド アスピリン 降圧剤(ACE-I or ARB) 降圧剤(その他のもの)

インスリン 甲状腺剤 てんかん治療薬 結核治療薬

その他 ()

早産・低出生体重児調査表

登録番号 _____

分娩時

妊娠	<input type="text"/> 週 <input type="text"/> 日
分娩時母体年齢	<input type="text"/> 歳
分娩時母体体重	<input type="text"/> kg
体重増加	<input type="text"/> kg
早産の場合	<input type="radio"/> 人工早産 → 適応 <input type="text"/> <input type="radio"/> 自然早産
PROM	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり → <input type="text"/> 週 <input type="text"/> 日
胎児	<input type="radio"/> 単胎 <input type="radio"/> 双胎 <input type="radio"/> 品胎 <input type="radio"/> 要胎
分娩方法	<input type="radio"/> 自然経膣 <input type="radio"/> 吸引 <input type="radio"/> 鉗子 <input type="radio"/> 予定帝切 <input type="radio"/> 緊急帝切 → 適応 <input type="text"/> <input type="radio"/> その他(<input type="text"/>)
陣痛促進剤	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり

I 児 胎数	<input type="text"/>	双胎の種類	<input type="checkbox"/> DD <input type="checkbox"/> MD <input type="checkbox"/> MM <input type="checkbox"/> 不明	胎盤重量	<input type="text"/> g
児の性別	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女	身長	<input type="text"/> cm	体重	<input type="text"/> gr
		頭周囲	<input type="text"/> cm	胸囲	<input type="text"/> cm
Apgar値	1分 <input type="text"/> 5分 <input type="text"/>	(臍帯動脈pH <input type="text"/>)*	<input type="checkbox"/> LFD(SGA) <input type="checkbox"/> AFD(AGA) <input type="checkbox"/> HFD(LGA)		
児転帰	<input type="radio"/> 生産 <input type="radio"/> 死産	児診断	NICU管理 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり		
新生児転帰	<input type="radio"/> 生 <input type="radio"/> 死	<input type="checkbox"/> 形態異常 <input type="checkbox"/> 胎児水腫 <input type="checkbox"/> 新生児仮死 <input type="checkbox"/> RDS <input type="checkbox"/> PVL			
		<input type="checkbox"/> 染色体異常 <input type="checkbox"/> 未熟児網膜症 <input type="checkbox"/> IVH <input type="checkbox"/> 敗血症 <input type="checkbox"/> CLD <input type="checkbox"/> NEC			

II 児 胎数	<input type="text"/>	双胎の種類	<input type="checkbox"/> DD <input type="checkbox"/> MD <input type="checkbox"/> MM <input type="checkbox"/> 不明	胎盤重量	<input type="text"/> g
児の性別	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女	身長	<input type="text"/> cm	体重	<input type="text"/> gr
		頭周囲	<input type="text"/> cm	胸囲	<input type="text"/> cm
Apgar値	1分 <input type="text"/> 5分 <input type="text"/>	(臍帯動脈pH <input type="text"/>)*	<input type="checkbox"/> LFD(SGA) <input type="checkbox"/> AFD(AGA) <input type="checkbox"/> HFD(LGA)		
児転帰	<input type="radio"/> 生産 <input type="radio"/> 死産	児診断	NICU管理 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり		
新生児転帰	<input type="radio"/> 生 <input type="radio"/> 死	<input type="checkbox"/> 形態異常 <input type="checkbox"/> 胎児水腫 <input type="checkbox"/> 新生児仮死 <input type="checkbox"/> RDS <input type="checkbox"/> PVL			
		<input type="checkbox"/> 染色体異常 <input type="checkbox"/> 未熟児網膜症 <input type="checkbox"/> IVH <input type="checkbox"/> 敗血症 <input type="checkbox"/> CLD <input type="checkbox"/> NEC			

III 児 胎数	<input type="text"/>	双胎の種類	<input type="checkbox"/> DD <input type="checkbox"/> MD <input type="checkbox"/> MM <input type="checkbox"/> 不明	胎盤重量	<input type="text"/> g
児の性別	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女	身長	<input type="text"/> cm	体重	<input type="text"/> gr
		頭周囲	<input type="text"/> cm	胸囲	<input type="text"/> cm
Apgar値	1分 <input type="text"/> 5分 <input type="text"/>	(臍帯動脈pH <input type="text"/>)*	<input type="checkbox"/> LFD(SGA) <input type="checkbox"/> AFD(AGA) <input type="checkbox"/> HFD(LGA)		
児転帰	<input type="radio"/> 生産 <input type="radio"/> 死産	児診断	NICU管理 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり		
新生児転帰	<input type="radio"/> 生 <input type="radio"/> 死	<input type="checkbox"/> 形態異常 <input type="checkbox"/> 胎児水腫 <input type="checkbox"/> 新生児仮死 <input type="checkbox"/> RDS <input type="checkbox"/> PVL			
		<input type="checkbox"/> 染色体異常 <input type="checkbox"/> 未熟児網膜症 <input type="checkbox"/> IVH <input type="checkbox"/> 敗血症 <input type="checkbox"/> CLD <input type="checkbox"/> NEC			

* データがあれば記載して下さい

1. 試験の背景

1・1 本邦における早産と低出生体重児の推移

わが国の周産期医療は著しく進歩し、周産期死亡率は世界一低い水準に達しているが、早産児や低出生体重児の死亡率は未だ高率で、先天奇形を除く周産期死亡の約75%は早産児が占めている。また、出生体重1,000gr未満の超低出生体重児ではその約20%以上に精神発達に問題を残しているとの報告もある。

本邦における急速な少子化の中で、早産率は1980年4.12%から2004年5.66%に急増しており、他方2,500g未満の低出生体重児も5.18%から9.44%に著しく増加している。特に、超低出生体重児は1980年に比し2004年には3.2倍、実数で1,851名増加しており、その増加要因を早急に解明しなければならない。

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%)

1・2 早産の要因

早産増加の要因には、晩婚化に伴う婦人の高年齢化に呼応した合併症妊娠の増加、生殖補助技術による複胎の増加「医原性要因」、細菌性膣症（BV）から波及して絨毛膜羊膜炎に至る「感染症要因」等が挙げられる。とりわけ、近年生殖年齢層で著増している性感染症・BV等は大きな潜在的リスク要因となっている。更に、喫煙や過度のダイエットによる低酸素・低栄養環境等のストレスは早産のみならず低出生体重児発生の要因でもある。しかし、これまで早産・低出生体重児増加に関与する諸要因を包括的且つ全国規模で前方視的に調査された我が国独自の報告はなく、早産・低出生体重児を低減させるための有効な対策が具体的に取られていないのが現状である。

1・3 本試験の意義

本研究では、日本各地の参加施設全体で約 10,000 症例を登録して妊娠初期・中期に妊産婦の BV・子宮頸管炎の実態調査を行ない、早産・pPROM との関連性について検討すると共に不妊治療、産科合併症、喫煙やダイエット等による早産と低出生体重児発生の関連性についても調査する。加えて、子宮頸管粘液中の炎症性マーカーの pPROM 発生予知能についても「前向き試験」を実施する。以上の分析結果を基に、早産や pPROM と最も相関する因子を抽出して具体的な予知・予防対策を提言し、早産・低出生体重児の発生を減少させることを最終目標とする。このことは、早産予防ガイドライン作成への貢献につながる。

2. 研究の目的

2・1 目的

日本における早産・低出生体重児の「感染症要因」・「ストレス要因」・「医原性要因」等の諸要因を前方視的な全国調査により早産・低出生体重児と最も相関する因子を抽出し、早産・低出生体重児予防に向けた具体的な対応策を提言することを目的とする。併わせて、日本各地におけるデータベースを構築して 10 年後、20 年後の状況と比較できる基礎資料を作成する。

2・2 研究デザイン

前向きコホート研究

妊婦初期に妊産婦を登録し種々の要因を調査した上で、早産・低出生体重児と関連する因子を抽出し、併わせてデータベースを構築する。

3. 研究対象

3・1 選択基準

以下の選択基準を全て満たす妊産婦を対象とする

- (1) 妊娠 13 週 0 日未満に受診した妊産婦
- (2) 本試験の参加にあたり、詳細な説明を受けた後、その主旨を十分に理解し、自筆による同意文書が得られた妊産婦（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者）

3・2 除外基準

- (1) 妊娠 22 週 0 日までに流産に至った症例
- (2) 担当医師が不適切と判断した場合

3・3 中止・脱落基準

- (1) 本研究から離脱するとの申し入れがあった場合
- (2) 妊娠経過中連絡が取れない、もしくは受診しなくなった場合

4. 研究の計画・方法

4・1 研究のアウトライン