

全国規模で医療機関が参加してこの課題に対応しようというのが本研究の主旨である。その際、参加施設における試料の採取ならびに取扱いに関する手順の統一がなされなければ、均一化された適確な評価は困難となる。そこで、本臨床研究を適確に推進するため、研究開始に先立ち参加各施設から集められる試料の取扱いについて統一基準の作成を本研究の目的とした。その結果、以下の統一基準についてコンセンサスが得られた(1) CVS を採取試料とし、(2) スポット・スメアは直径 3mm 程度として固定液は 95%エタノール使用する。

#### E. 結論

産科医療に係る意欲ある人材が、全国規模で集学的に現下の問題に対応する目的で立ち上げられたのが「日本早産予防研究会(岡井・斎藤合同班)」である。早産症例の 50~60%が感染症を背景にもっていることを考慮すると、“信頼性の高い予知法が確立されれば何らかの予防措置を講じるための方策はある”との確信に基づき分担研究課題として「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(斎藤班)」を提起した。本研究を推進することにより短・中期的な時限で早産・低出生体重児増加を抑制することが可能であり、中・長期的な戦略として周産期医療現場の現状改善と併せて車の両輪になるものと期待される。しかしながら、本邦における早産及び低出生体重児発症要因に関する全国規模の綿密な調査がない現状である。更に、早産・早産前期破水の発症起点としての BV の疫学調査すら少数施設参加によるものだけであって、全国規模での調査は行われていない。本研究では、早産の主たる惹起要因である感染症の起点としての BV を中心に総合的に詳細な要因分析を実施するにあたり、参加施設における試料の採取ならびに取扱いについて手順の統一と均一化を図るため基準作成を行いコンセンサスが得られた。本研究の中で少数例ではあるが事前検討の結果、本邦における現状は欧米とは大きく異なることが示された(斎藤班全体の間接統計でも同様の傾向が得られている)。すなわち、本邦では BV-like, Grade I-PMN の検出頻度が高く、この事実と早産増加との間に密接な関連性があるものと考えられる。こうした結果は、本邦における独自の調査研究の必要性を強く示唆するものと言える。

あわせて、本研究の中でその背景の分析に基づき発症メカニズムを解明して、予防対策に繋がる予知法の確立を命題としている。

(謝辞)

今回の事前検討にあたり施設使用にご高配を頂きました医療法人社団・飯野病院の飯野孝一院長、同施設の倫理審査委員会諸氏ならびに事務局関係各位に深謝致します。また、NS 及び MC 評価にご協力を頂きました三菱化学メディエンスの関係各位のご協力・ご尽力に感謝致します。

(参考文献：引用順)

- Kurki T et al. *Obstet Gynecol*, 80: 173-177, 1992  
 Meis PJ et al. *Am J Obstet Gynecol*, 173: 1231-1235, 1995  
 Ogino M et al. *Clin Chem*, 45: 2019-2022, 1999  
 Usui R et al. *J Pediat Med*, 30: 458-466, 2002  
 Sakai M et al. *Am J Obstet Gynecol*, 52: 106-112, 2004  
 Thorsen P et al. *Am J Obstet Gynecol*, 178: 580-587, 1998  
 Nugent PR et al. *J Clin Microbiol*, 29: 297-301, 1991  
 Verstraelen H et al. *Am J Obstet Gynecol*, 196: 528.e1-528.e6, 2007

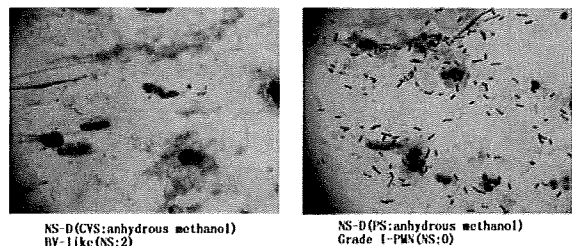


写真 1. Nugent score (NS) and modified criteria (MC).  
 CVS; cervicovaginal secretion, PS; pool sample

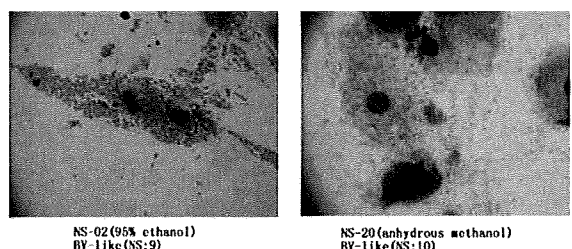


写真 2. Nugent score (NS) and modified criteria (MC).  
 Sample:cervicovaginal secretion

表 1 .

**Modified classification of Gram-stained vaginal smear (Verstraelen et al, 2007)**

- (1) **Grade I:** normal microflora
- (2) **Grade I-like:** atypical gram-positive rods (except for *Lactobacillus*; *Bifido*- or *Corynebacterioform*, primarily *Bifidobacterium* spp.)
- (3) **Grade I-PMN:** *Lactobacilli*-dominated smears showing heavy leukorrhea of unknown causes (purulent Grade I)
- (4) **BV-like:** bacterial vaginosis-like (Nugent score II, III; BV pattern except for *Gardnerella*, *Bacteroides*)

(1) normal Gram stain, (2)~(4) abnormal Gram stain

表 2 .

No	NS	MC
1	1	Grade I
2	9	BV-like
3	5	BV-like
4	1	Grade I
5	0	BV-like
6	1	Grade I
7	1	Grade I
8	8	BV-like
9	0	Grade I
10	0	Grade I-PMN
11	0	Grade I-PMN
12	0	Grade I-PMN
13	4	Grade I-like
14	1	Grade I
15	1	BV-like
16	2	Grade I-PMN
17	0	Grade I-PMN
18	0	Grade I
19	0	Grade I-PMN
20	10	BV-like

No 95% ethanol

1-10

No anhydrous methanol

11-20

\* Sample: CVS  
(cervicovaginal secretion)

\* NS: Nugent score

\* MC: modified criteria  
(Verstraelen et al, 2007)

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

- 1. 論文発表  
なし
- 2. 学会発表  
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  
なし

分担研究報告 8

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

分担課題： 当院及び津軽地域連携施設における早産減少に向けての  
妊婦健診プログラムの試み

研究分担者： 真鍋 麻美 弘前病院産婦人科

研究要旨

早産は周産期医療に携わる医療者にとって避けては通れない重大な疾患である。青森県の早産率は高く、当県の周産期医療成績不振の要因となっている。今回私たちは、2006年より津軽地域の周産期中核病院として連携施設との共通プログラムを作成しその前後での早産率を比較検討した。

A. 研究目的

早産の予知予防は一施設の問題ではなく、地域全体の問題である。当院では2006年に早産の予知予防に向けて妊婦健診のパスを作成した。主な内容は全妊婦に対して妊娠12週（経腔超音波検査、必要に応じて腔内細菌培養採取）、24週（頸管長測定、エラストーゼ、フィブロネクチン、必要に応じて腔内細菌培養）を行い、ハイリスク群に対して1、2週間ごとの診察もしくは入院管理とし、子宮収縮抑制剤、ウリナスタチン膈錠やフラジール膈錠による治療を行った。地域連携施設にもハイリスク症例に関する情報提供とともに、ウリナスタチン膈錠を当院より処方し同様の治療と厳重管理、もしくは紹介を依頼した。今回パス作成前後の早産について検討を行い、当院妊婦健診プログラムの有用性を検討した。

B. 研究方法

パス作成前3年間（2003年2004年2005年）パス作成後3年間（2006年2007年2008年）の当院及び紹介早産例を検討した。

津軽地区の周産期中核施設であり、切迫早産症例はほぼ全例紹介を受けている。当院よりさらに高次施設に搬送されたもの（年間0～2件）については当院発生早産例として検討した。また、今回の検討では単胎のみを対象とした。

（倫理面での配慮）

本研究は独立行政法人国立病院機構弘前病院にて承認を得て実施された。

C. 研究結果

1. 妊娠37週未満の分娩例原因別検討ではいわゆる早産、前期破水の割合はパス作成前約53.9%～64.2%作成後約42.6%～50.7%と減少を認めた。（表1）

2. 当院妊婦健診管理の早産発生率はパス作成後に約2.7%～3.3%と作成前の約3.9%～5.8%より減少を認めた。（表2）
3. 紹介患者を含めた全早産割合も作成前約7.7%～9.2%作成後約6.4%～6.6%と減少を認めた。（表2）
4. 全早産患者の分娩週数別検討ではパス作成後に妊娠32週未満の早産数に減少を認めた。（図1）

D. 考察

連携施設との情報交換や治療を共有した妊婦健診プログラムを作成することは早産発生率の減少に有用であると思われた。

E. 結論

当院および地域連携施設との共同プログラムを実施することで各施設の早産率の改善が認められた。

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
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  
なし

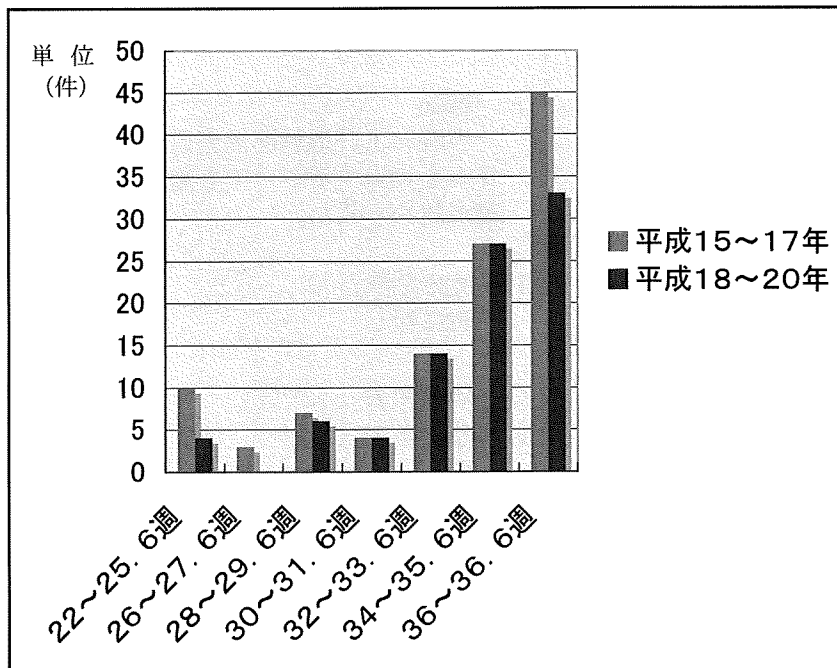
表1 早産内訳

	全分娩数	早産数	早産 PROM	双胎	前置胎盤	早期剥離	PIH	IUGR FD	前回帝切	その他
平成15年	473	70	40	9	4	2	6	8	1	
平成16年	437	63	34	9	3	4	3	10	3	
平成17年	410	56	36	6	3	2	5	1	2	1
平成18年	455	68	29	11	7	4	9	3	4	1
平成19年	470	63	32	11	1	6	6	5	4	
平成20年	483	62	31	12	6	1	5	4	3	

表2 早産率（当院管理及び紹介を含めた全早産率）

	全分娩数	早産 PROM	当院管理	当院発生早産	早産率 (%)	全早産率 (%)
平成15年	473	40	298	13	4.36	8.46
平成16年	437	34	264	10	3.79	7.78
平成17年	410	38	259	17	6.56	9.27
平成18年	455	30	255	8	3.13	6.59
平成19年	470	30	276	9	3.26	6.38
平成20年	483	32	289	10	3.46	6.63

図1 早産の週数別検討



分担研究報告 9

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

分担課題： preterm PROM 症例における膣分泌物細菌培養結果と周産期予後との関連

研究分担者： 多田 克彦 国立病院機構岡山医療センター産婦人科

研究要旨

2004年1月～2007年4月までに当院で分娩となった単胎症例で、preterm PROM に起因し妊娠35週未満で分娩に至った66例を対象に、細菌性膣症に対する検討を行った。入院時に採取した膣分泌培養結果よりGV群（*Gardnerella vaginalis* が検出された群：12例）、LB群（*Lactobacillus* のみ検出された群：9例）、その他群（上記以外の群：45例）の3群に分け、周産期因子との関連を検討した。26週未満破水群（15例）の中でGV群が占める割合は6例（40%）と、26週以上破水群（51例）の中でGV群が占める割合（12%）より高かった（ $p<0.05$ ）。絨毛膜羊膜炎の発生率は、LB群では1/9例（11%）と、GV群の67%、その他群の51%と比べて低かった（ $p<0.05$ ）。児に慢性肺疾患（Ⅲ型）を合併した8例中4例に *Gardnerella vaginalis* が検出され、全例が27週未満の分娩であった。早期産予防には、膣分泌物中の *Gardnerella vaginalis* の存在を念頭に置いた管理が重要であると思われた。

A. 研究目的

細菌性膣症は上行性感染等により絨毛膜羊膜炎を発症し、早期産、前期破水（preterm premature rupture of the membranes: pPROM）に至る要因である。いかなる膣内細菌環境が炎症を引き起こすのか、また細菌性膣症を治療することで早期産を予防しえるかは重要なポイントである。今回、当科で管理した妊娠35週未満のpPROM症例において、入院時に採取した膣分泌物細菌培養結果と周産期因子との関連に対する検討を行った。

B. 研究方法

2004年1月～2007年4月までに当科で管理を行った単胎で、PROMに起因し妊娠35週未満で分娩に至った66例を対象とした。入院時に採取した膣分泌物培養結果より、*Gardnerella vaginalis* と、膣内常在菌である *Lactobacillus* に焦点をあて、*Gardnerella vaginalis* が検出されたものをGV群（12例）、*Lactobacillus* のみが検出されたものをLB群（9例）、それ以外の症例をその他群（45例）に分類した。なお今回の検討ではマイコプラズマ属の検査は行っていない。さらに分娩時週数の観点から26週未満破水群（15例）と26週以上破水群（51例）の2群に分けて検討した。全例胎盤病理の検討を行いBlanc分類Ⅱ度以上のものを絨毛膜羊膜炎陽性とした。

（倫理面への配慮）

本研究は国立病院機構岡山医療センター倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

66症例の膣分泌物培養で最も多く検出されたのは、膣内常在菌である *Lactobacillus* であり、16例に検出された。*Lactobacillus* 以外の細菌で最も多く検出されたのは、*Gardnerella vaginalis* であり、12例に認められた。

破水時期との観点では、*Gardnerella vaginalis* は26週未満破水群15例中6例（40%）に検出されたのに対し、26週以上破水群51例中では6例（12%）しか認められず、26週未満破水例で有意（ $p<0.05$ ）に高い検出率であった。

絨毛膜羊膜炎の発生率は、GV群では12例中8例（67%）、その他群では45例中23例（51%）であったが、LB群では9例中1例（11%）と発生率が他の2群に比べて有意（ $p<0.05$ ）に低く、*Lactobacillus* のみしか検出されない症例では絨毛膜羊膜炎の発生は少ないという結果であった。

児の予後に関わる慢性肺疾患との関係を検討した。今回の慢性肺疾患はすべてⅢ型であった。絨毛膜羊膜炎陰性群では慢性肺疾患の発生病例がなく、8例の慢性肺疾患はすべて絨毛膜羊膜炎陽性群から発生していた。8例の慢性肺疾患例はすべて妊娠27週未満の出生で、8例中4例(50%)に *Gardnerella vaginalis* が検出されていたことが特徴的であった。

#### D. 考察

多くの報告で細菌性膣症と早期産、pPROM、絨毛膜羊膜炎との関係が指摘され、さまざまな検討が行われている。今回は *Gardnerella vaginalis* に着目し、超早産や児の予後を左右する慢性肺疾患との関連性について検討を行った。26週以上の破水群では *Gardnerella vaginalis* の検出率は12%と低率であったのに対し、26週未満の破水群では40%と有意に高く検出されたのが特徴的であった。また、今回の慢性肺疾患症例はすべてⅢ型(Wilson-Mikity症候群)であり、これは胎内における慢性の上行性感染症、すなわち絨毛膜羊膜炎を土台に発症する疾患と考えられている。今回の検討でも、絨毛膜羊膜炎陰性症例からの慢性肺疾患の発生はなく、8例すべて絨毛膜羊膜炎陽性症例からの発生であった。さらに慢性肺疾患合併例を詳細に検討すると、分娩時週数はすべて27週未満であり、8例中4例に *Gardnerella vaginalis* が検出されていたのが特徴的であった。

以上をまとめると、*Gardnerella vaginalis* は絨毛膜羊膜炎を原因とした早い週数の破水に関与し、このような症例では慢性肺疾患Ⅲ型を発症する可能性が示唆された。新生児治療の劇的な進歩にもかかわらず、妊娠26週未満の児の予後は未だ不良である。また、2005年のハイリスク新生児医療に関する全国調査でも、慢性肺疾患で死亡した児の多くがⅢ型であり、母体感染や炎症に由来した超低出生体重児の死亡原因は12%に達すると指摘されている。内診所見や子宮頸管所見が不良で、*Gardnerella vaginalis* が検出された症例を嚴重に管理するだけで、新生児予後の改善につながる可能性が示唆された。

#### E. 結論

*Gardnerella vaginalis* は、絨毛膜羊膜炎を原因とした早い週数の破水の原因菌として最も重要である可能性がある。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

高丸永子、熊澤一真、杉生良奈、片山典子、塚原紗耶、高田雅代、中西美恵、多田克彦、妊娠35週未満の前期破水症例における膣内細菌の検討、現代産婦人科2008; 57: 37-40

##### 2. 学会発表

1) 高丸永子、熊澤一真、片山典子、塚原紗耶、片山修一、高田雅代、中西美恵、多田克彦：「妊娠35週未満のpreterm PROM症例における細菌性膣症の検討」第31回日本産科婦人科学会岡山地方部会、平成18年11月19日、岡山市。

2) 高丸永子、熊澤一真、片山典子、塚原紗耶、片山修一、高田雅代、中西美恵、多田克彦：「妊娠35週未満の前期破水症例における細菌性膣症に対する検討」第60回日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会、平成19年9月9日、広島。

#### 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



研究成果の刊行に関する一覧表

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
高丸永子、 熊澤一真、 杉生良奈、 片山典子、 塚原紗耶、 高田雅代、 中西美恵、 多田克彦	妊娠35週未満の前期 破水症例における膣 内細菌の検討.	現代産婦人科	57	37-40	2008

分担研究報告 10

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

分担課題： 妊娠時細菌性膣症スクリーニング・治療は  
子宮頸管縫縮術の減少をもたらすか？  
北海道地方における多施設アンケート調査結果

研究分担者： 島野 敏司 札幌社会保険総合病院産婦人科  
川村 光弘 稚内市立総合病院産婦人科  
園田 智子 札幌医科大学公衆衛生学教室  
水上 尚典 北海道大学産婦人科

研究要旨

我々は、北海道地方において、2004年度の臨床に対し子宮頸癌、性器クラミジア、細菌性膣症健診が妊娠時にどれだけの頻度で行われているかを調査した。また、これら3つの健診と子宮頸管縫縮術との関係を検討した。アンケート用紙を送付後、36の診療所（対象症例は6744人）から、56の分娩施設（対象症例は24050人）から回答をいただいた。子宮頸癌、性器クラミジア、細菌性膣症健診を受診したすべての妊婦さんに行っている施設は診療所でそれぞれ67%、69%、33%であり、分娩施設で88%、88%、57%であった。3つの健診と子宮頸管縫縮術との関係では、細菌性膣症健診との間にのみ有意な関係が認められた。即ち、細菌性膣症健診が行われていない施設における緊急頸管縫縮術の頻度は0.8%で、全例行っている、または疑い症例におこなっている施設の頻度0.2%、0.3%に比べ有意に高かった（ $P=0.0006$ ）。緊急頸管縫縮術は、妊娠時細菌性膣症健診を行い適切に治療すれば、減少するかもしれないことが、示唆された。

A. 研究目的

我々は、2004年度の臨床に対し、北海道地方において子宮頸癌、性器クラミジア、細菌性膣症健診が妊娠時にどれだけの頻度で行われているかを調査した。また、これら3つの健診と子宮頸管縫縮術との関係を検討した。

B. 研究方法

アンケート用紙を、70の診療所と113の分娩施設に郵送した。結果は無記名で回収した。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道周産期談話会、世話人会で、倫理上の問題は承認され、施行された。尚、同内容は同研究会2005年8月でも発表された。

C. 研究結果

36の診療所から回答をいただき対象症例は6744人であり、56の分娩施設から回答をいただき対象症例は24050人であった。2004年度の北海道の総分娩数は44020人であり、54.6%が対象となった。子宮頸癌、性器クラミジア、細菌性膣症健診を受診したすべての妊婦さんに行っている施設は診療所でそれぞれ67%、69%、33%であり、分娩施設で88%、88%、57%であった。性器クラミジア健診率は高く、診療所、分娩施設で有意差はなかったが、子宮頸癌、細菌性膣症健診率は、分娩施設が診療所に比べ有意に高かった。尚、3者健診陽性者は、これら施設で適切に治療された。

#### D. 考察

3つの健診と子宮頸管縫縮術との関係では、子宮頸癌、性器クラミジア検診では、その頻度と何ら関係がなかったが、細菌性膣症健診との間では有意な関係が認められた。即ち、細菌性膣症健診が行われていない施設における緊急頸管縫縮術の頻度は0.8%で、全例行っている、または疑い症例におこなっている施設の頻度0.2%、0.3%に比べ有意に高かった(P=0.0006)。予防的頸管縫縮術の頻度0.7%(165/24050)で、緊急頸管縫縮術の頻度は0.3%(67/24050)であった。双胎における予防頸管縫縮術は89.3%(50/56)の施設で行われていなかった。

#### E. 結論

緊急頸管縫縮術(妊娠中期子宮頸管開大症例)は、妊娠時細菌性膣症健診を行い適切に治療すれば、減少するかもしれないことが、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

Shimano S., Kawamura M., Sonoda T., Minakami H.: Possible association between screening BV at the prenatal visit and reduced cervical cerclage: multi-center questionnaire in Hokkaido, Japan. J Obstet Gynaecol. in press.

##### 2. 学会発表

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

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Shimano S., Kawamura M., Sonoda T., Minakami H.	Possible association between screening BV at the prenatal visit and reduced cervical cerclage: multi-center questionnaire in Hokkaido.	J. Obstet Gynaecol		in press	

## 研究成果の刊行に関する一覧表

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

研究成果の刊行物・別刷



特記すべきことなし

