

200923004A

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 21 年度

総括・分担研究報告書

平成 22 年 4 月

主任研究者 岡井 崇

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 21 年度

総括・分担研究報告書

平成 22 年 4 月

主任研究者 岡井 崇

# 目次

## 項目

I.	総括研究報告書	
	「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基づく 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	
	＜研究者会議＞	
	第 11 回研究者会議（兼、日本早産予防研究会第 53 回世話人・幹事会） （平成 21 年 6 月 20 日）	
	＜実務者会議＞	
	第 3 回実務者会議 （平成 21 年 5 月 14 日）	
	第 4 回実務者会議 （平成 21 年 7 月 2 日）	
II.	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	
	齋藤 滋	・・・・・・・・・・285
	(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	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	・・・・・・・・・・325
IV.	研究成果の刊行物・別冊	・・・・・・・・・・329

## 総括研究報告書

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・研究所長

杉本 充弘

日本赤十字社医療センター・センター長

上妻 志郎

東京大学・産婦人科・教授

中林 正雄

恩賜財団母子愛育会総合母子保健センター  
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

楠田 聡

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  
胎児医学研究所・代表  
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  
宮坂 尚幸  
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・准教  
授  
松原 茂樹  
自治医科大学附属病院・産婦人科・教授  
渡辺 博  
独協医科大学病院総合周産期母子医療セ

ンター・教授  
石川 浩史  
神奈川県立こども医療センター・  
産婦人科・産婦人科部長  
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  
池田智明  
国立循環器病センター周産期治療部  
・部長  
小口 秀紀  
トヨタ記念病院・産婦人科・部長  
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  
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  
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  
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

萩野 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

北川 道弘  
国立成育医療センター・周産期診療部・  
部長

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

堤 康央  
大阪大学大学院薬学研究科 プロテオミ  
クス/毒性学・教授

#### 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) プレバイオティッ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。分担齊藤らは、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25 mm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イションを行う。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、プロトコール

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21年度の成果]

本研究を開始するに当たって、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て、研究開始のための準備を整えたうえで、症例登録を開始し3年が経過した。今年度は、Ⅰ.パンフレット作製、Ⅱ.研究内容説明用DVD作成、Ⅲ.ホームページ作製；<http://square.umin.ac.jp/topp/>、Ⅳ.日本早産予防研究会学術集会開催（平成21年；下記）ならびに教育講演・特別講演依頼、Ⅴ.全国の講演会・シンポジウムなどに積極的に参加し本研究の重要性について啓発を行った。①第45回日本周産期・新生児医学会学術集会 ワークショップ（2009：福島）、②第26回分娩管理研究会 教育講演（2009：平野）、③平成19年小田原産婦人科医会 特別後援（2009：朝倉）、④平成21年神奈川母性衛生学会 シンポジウム（2009：深見）、⑤第61回日本産科婦人科学会学術集会クリニカルカンファレンス（2009：大槻）。

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三回学術集会」を開催した。（会長：日本医科大学多摩永山病院教授、平成21年6月20日、日本都市センターホテル（東京、港区））

今年度の会議記録

<研究者 会議>

第11回研究者会議（兼、日本早産予防研究会第53回世話人・幹事会）

（平成21年6月20日）

<実務者 会議>

第3回実務者会議

（平成21年5月14日）

第4回実務者会議

（平成21年7月2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。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通達され、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：研究が始動し症例の登録が始まり、軌道に乗り始めている。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) 松田義雄：VII 管理 [I] 妊娠時C 関連疾患の病態と管理3. 常位胎盤早期剥離. 妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン メジカルビュー社、149-153, 2009
- 2) 松田義雄：VII 管理 [II] 分娩周産期および分娩時A 分娩のタイミングと様式、ならびに妊娠継続とターミネーションの条件. 妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン メジカルビュー社、158-168, 2009
- 3) 渡辺 博：正常分娩の経過、微弱陣痛、遷延分娩、早産. よくわかる病態生理 12 婦人科疾患(久保田俊郎編) 日本医事新報社92-106, 2009.
- 4) 渡辺 博：高年初産婦. 今日の治療指針2009(山口徹・北原光夫・福井次矢編) 医学書院943-944, 2009

##### 2. 論文

- 1) Asakura H, Fukami T, kurashina R, Tateyama N, Takeshita T: Significance of cervical gland area in predicting preterm birth for patients with threatened preterm delivery: Comparison with cervical length and fetal fibronectin. Gynecol Obstet invest. 68;1-8, 2009.
- 2) Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, Suzuki M; Statistical model predicting a short duration to birth in women with preterm labor at 22-35 weeks' gestation: the importance of large vaginal Gram-positive rods. J Perinat Med. 37;244-250, 2009.
- 3) Hosono S, Mugishima H, Fujita H, Hosono A, Okada T, Takahashi S, Masaoaka N, Yamamoto T: Blood pressure and urine output during the first

- 120 h of life in infants born at less than 29 weeks' gestation related to umbilical cord milking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 94; 328-31, 2009.
- 4) Yonezawa R, Okada T, Kitamura T, Fujita H, Inami I, Makimoto M, Hosono S, Minato M, Takahashi S, Mugishima H, Yamamoto T, Masaoka N: Very low-density lipoprotein in the cord blood of preterm neonates *Metabolism.* 58;704-7, 2009.
  - 5) Yukari Asamiya, Shigeru Otsubo, Yoshio Matsuda, Naoki Kimata, Kan Kikuchi, Naoko Miwa, Keiko Uchida, Mineo Mineshima, Minoru Mitani, Hiroaki Ohta, Kosaku Nitta, Takashi Akiba: Importance of low BUN level for birth weight and gestational age in pregnant patients undergoing hemodialysis *Kidney International.* 75;1217-1222, 2009.
  - 6) Watanabe M, Masaoka N, Nakajima Y, Nagaishi M, Yamamoto T: Changes of expression of glucose transporters in the fetal lamb brain after MCI-186 administration to the maternal circulation with 10-min persistent umbilical cord occlusion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 23;1-8, 2009.
  - 7) Nakayama K, Otsuki K, Yakuwa K, Hasegawa A, Sawada M, Mitsukawa K, Chiba H, Nagatsuka M, Okai T: Recombinant human lactoferrin inhibits matrix metalloproteinase (MMP-2, MMP-3, and MMP-9) activity in a rabbit preterm delivery model. *J Obstet Gynaecol Res.* 34; 931-4. 2009.
  - 8) 福島明宗、西郡秀和、金杉知宣、杉山徹、松本 敦、佐々木智子、葛西健郎、千田勝一: 岩手県における早産予防対策の効果. *日本周産期新生児学会雑誌*, 45:1025-1028, 2010.
  - 9) 福島明宗: 特集 妊婦健診・分娩体制を再考する、2. 地域における新たな周産期医療提供への取り組み、4) 地方での試みー岩手県における早産予防対策とその効果ー. *周産期医学* 40:201-48, 2010.
  - 10) 平野秀人、真田広行、利部徳子、細谷直子: 多胎妊娠-母児のリスクとその管理 早産リスクと予防. *臨床婦人科産科*63:251-255, 2009.
  - 11) 平野秀人: Preterm PROMと絨毛膜羊膜炎. *産婦人科治療* 98;377-381, 2009.
  - 12) 平野秀人: 周産期医療とinflammatory response. *周産期医学*39, 695-700, 2009.
  - 13) 中井章人: 特集; 早産とその予防; 早産とは; 早産の定義と概念. *産婦人科治療* 98;329-336, 2009.
  - 14) 川端伊久乃、中井章人: 妊娠と臨床検査; 切迫早産・破水の診断. *臨床検査* 534;441-444, 2009.
  - 15) 中井章人: アウトカムから見た周産期管理; 切迫早産の早期発見と治療. *周産期医学* 39:1323-1329, 2009.
  - 16) 稲葉憲之、大島教子、林田志峯、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、稲葉未知世、根岸正実、多田和美、稲葉不知之、田所 望、深澤一雄、渡辺 博、熊 曙康、高見澤裕吉: 母体ウイルス感染と母乳哺育. *産科と婦人科* 76:62-66, 2009.
  - 17) 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、根岸正実、庄田亜紀子、稲葉未知世、深澤一雄、渡辺 博: 周産期医療関連感染とその防止策. *産婦人科治療* 99;111-114, 2009.
  - 18) 松田義雄 絨毛膜羊膜炎 ドクターサロン53:5月号, 2009.
  - 19) 大槻克文: 早産 予防・出生児の管理・手術の限界 早産予防に関する多施設共同研究の中間報告. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 44;850-856, 2009.
  - 20) 杉山将樹、他: Sivelestat Sodium Hydrate (Elaspol) の妊娠子宮頸管熟化抑制作用 *日本周産期・新生児医学会雑誌* 45:67-71, 2009.
  - 21) 大槻克文 『流産・早産からベビーを守る!』: たまごクラブ 12月号 69-77 ベネッセコーポレーション 2009.
  - 22) 大槻克文、他: 【産婦人科専攻医の研修 何を教える?何を学ぶ?(周産期編)】 早産 診断と対応のポイント. *産科と婦人科* 76;552-558, 2009.
  - 23) 大槻克文: 【周産期相談318 お母さんへの回答マニュアル(周産期編)】

頸管無力症の傾向があると言われましたが？ 周産期医学 39:186-8, 2009.

### 3. 学会発表・講演

- 1) Asakura H, Tateyama N, Nishida N, Fukami T, D Doi: Correlation between absent cervical gland area (CGA) by ultrasonographic observation and hyaluronic acid in cervical mucus in pregnant women with suffered from threatened premature delivery. FIGO South Africa 2009.
- 2) Nishida N, Mrei Yonazawa, Asakura H, Tateyama N, Fukami T: Prediction of preterm birth in comparison of TVS findings to those with positive fetal fibronectin (FFN) J. FIGO, South Africa 2009.
- 3) 福島明宗、西郡秀和、金杉知宣、杉山徹、松本 敦、佐々木智子、葛西健郎、千田勝一：岩手県における早産予防対策の効果 第45回日本周産期新生児医学会学術集会ワークショップ3 2009.
- 4) 平野秀人、真田広行、細谷直子、三浦広志：絨毛膜羊膜炎は細菌・真菌による上行性感染なのか？ 日本早産予防研究会第3回学術集会 2009.
- 5) 平野秀人、真田広行、細谷直子、三浦広志：切迫早産の診断と治療- 最近の知見 (シンポジウム)、切迫早産をめぐる最近の話題-早産は、どこまで防ぐことができるのか？第26回日本分娩管理研究会 2009.
- 6) 平野秀人、真田広行、細谷直子、三浦広志：絨毛膜羊膜炎は細菌・真菌による上行性感染なのか？第26回周産期医療研究会 2009.
- 7) 竹田善治、崎川牧子、坂元秀樹、安達知子、中山摂子、川名有紀子、湯曉暉、浦野晃義、檜垣博、鶴賀香弥、森嶋かほる、中林靖、松井大輔、中林正雄：双胎妊娠の予防的入院は妊娠期間を延長するか？日本早産予防研究会第3回学術集会 2009.
- 8) 川端伊久乃、大屋敦子、中井晶子、林昌子、三田俊二、高橋肇、里見操緒、山下恵理子、桑原知仁、中井章人、竹下俊行：切迫早産病型分類に関する研

究 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 2009.

- 9) 中井章人：頸管長計測；正しい計測法と早産予防への応用 産婦人科超音波セミナー 2009.
- 10) 広瀬典子、桑田知之、大井朝子、薄井里英、大口昭英、泉章夫、松原茂樹、鈴木光明：1絨毛膜1羊膜性双胎(MM双胎)の管理：症例報告。第69回日産婦人科地方部会 2009.
- 11) 小林真実、泉章夫、鈴木はる奈、桑田知之、薄井里英、大口昭英、松原茂樹、鈴木光明：頸管縫縮術自体が術後CRP・白血球数を増加させるか？- 術後経過予測因子としてのCRPと白血球数- 第27回産婦人科感染症研究会 2009.
- 12) 桑田知之、大草尚、薄井里英、大口昭英、泉章夫、松原茂樹、鈴木光明：経膈超音波を用いた簡便な子宮頸部硬度推定法の考案 第61回日本産科婦人科学会学術集会 2009.
- 13) 薄井里英、大口昭英、泉章夫、桑田知之、松原茂樹、鈴木光明：膈内グラム陽性桿菌 (GPR) と早産との関係- GPRの多寡が1週間以内の分娩を予知するか- 日本早産予防研究会第3回学術集会 2009.
- 14) 立山尚子、西田直子、柿栖睦美、高橋恵理佳、島田博美、松島隆、土居大祐、可世木久幸、深見武彦、朝倉啓文、竹下俊行：超音波による妊娠子宮頸管腺領域像消失所見と子宮頸管分泌液中ヒアルロン酸との関連性」 第61回日本産科婦人科学会学術集会 2009.
- 15) 深見武彦、島田博美、立山尚子、松島隆、朝倉啓文、竹下俊行：経膈超音波法による子宮頸管腺領域像の定量的評価：妊娠経過と頸管熟化度との関連性」、第45回日本周産期、新生児医学会 2009.
- 16) 立山尚子、西田直子、深見武彦、朝倉啓文：切迫早産症例における頸管腺領域像消失所見と子宮頸管粘液中ヒアルロン酸濃度との関係 日本早産予防研究会第3回学術集会 2009.
- 17) 大島教子、林田志峯、根岸正実、稲葉未知世、庄田亜紀子、岡崎隆行、渡辺博、稲葉憲之：膈分泌物中マイコプラズマ陽性妊婦における周産期予後の検討 第27回日本産科婦人科感染症研

- 研究会学術講演会 2009.
- 18) 渡辺 博：栃木県連携医療センター発  
足から見えてきた総合周産期母子医療  
センターの役割 那須郡市部産婦人科  
医会研修会 2009.
- 19) 渡辺 博、泉 章夫、多田和美、大島  
教子、松原茂樹：栃木県周産期医療連  
携センターの活動報告 第45回日本周  
産期・新生児医学会 2009.
- 20) 松田義雄：MFICU連絡協議会高得点演  
題 母体マグネシウム投与の新生児死  
亡、脳出血に及ぼす影響：多施設共同  
研究 第61回日本産婦人科学会学術集  
会 2009.
- 21) 米田 哲、伊奈志帆美、塩崎有宏、斎  
藤 滋：羊水中チオレドキシン、IL-6、  
IL-8からみたFIRS 第44回日本周  
産期・新生児医学会 ワークショップ  
5 2009.
- 22) 米田 哲、米田徳子、立松美樹子、伊  
奈志帆美、塩崎有宏、斎藤 滋：妊娠  
27週未満の胎胞形成症例と前期破水症  
例の比較検討 第44回日本周産期・新  
生児医学会 2009.
- 23) 小松篤史、上妻志郎、山口俊一、砂川  
空広、吉田史朗、兵藤博信、菊池昭彦、  
亀井良政、武谷雄二：Elastography  
による子宮頸部の硬度評価 日本超音  
波医学会第82回学術集会 シンポジ  
ウム“各領域におけるStrain Imaging  
の臨床応用とその開発” 2009.
- 24) 大槻克文：炎症・免疫システムの新た  
なparadigmによる病態の解明と治療法  
の開発 昭和大学共同研究 総括発表  
2009.
- 25) 大槻克文：ラクトフェリンによる早産  
予防の可能性 第2回臨床ラクトフェ  
リンシンポジウム 特別講演2009.
- 26) 大槻克文：母体合併症管理のup-to-da  
te 切迫早産の頸管長による予知・管  
理 第61回日本産科婦人科学会学術集  
会 クリニカルカンファレンス2009.
- 27) 小林翠、他：腹膜開放式子宮頸管縫縮  
術が妊娠期間延長に対して有効であっ  
た4症例. 第61回日本産科婦人科学会  
学術集会
- 28) 杉山将樹、他 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 FIRS予防の観  
点から. 第61回日本産科婦人科学会学

術集会 2009.

- 29) 成島三里、他：在胎27週未満の超早産  
症例についての背景因子分析. 第61回  
日本産科婦人科学会学術集会 2009.

#### 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ツカー法)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	グルタミン酸オキザ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ぺプチダーゼ
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 経腔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 週間後から妊娠 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 (経膈超音波検査)	24
6.2.4	不顕性感染	25
6.2.5	膈分泌物培養	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	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