

1 試験の背景

1.1 本邦における周産期医療と早産研究

近年、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、特に早期早産児の死亡率はいまだ高く、先天性奇形を除く周産期死亡の約75%は早産児が占めている。また早産児の長期予後には、脳質周囲白質軟化症、未熟児網膜症あるいは気管支肺異形成等の様々な問題のあることも指摘されている。1,000 g未満の超低出生体重児では、その20%以上が精神発達に問題を残しているとの報告¹⁾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妊娠管理が重要である。

早産に関する研究において、その原因および病態の進行に腔・頸管の不顕性感感染や絨毛膜羊膜炎が関与していることが明らかとなってきた。また、早産に関する新しい検査法も臨床に導入されつつある。その1つは経腔超音波法による子宮頸部の観察と頸管長の計測である。

1.2 早産の病態

自然早産のほとんどは前期破水、切迫早産から発生する。最近の研究から前期破水、切迫早産は絨毛膜羊膜炎が背景にあることが明らかになってきた。絨毛膜羊膜炎の発生ルートとしては頸管炎が主に卵膜主体に上行波及すると前期破水を引き起こし、子宮筋、脱落膜主体に炎症が進展すれば切迫早産を惹起すると考えられる。絨毛膜羊膜炎では頸管、子宮筋、脱落膜に白血球が浸潤し子宮収縮物質が産生され子宮収縮や頸管熟化が発生する。絨毛膜羊膜炎の炎症反応が早産時の臨床像を形成している。最近では早産の病態を子宮内炎症症候群 (intrauterine inflammatory response syndrome (IUIRS)) それに引き続く胎児炎症症候群 (fetal inflammatory response syndrome (FIRS)) という概念で捉えるようになってきた¹⁻²⁾。したがって、早産管理においても抗炎症対策の重要性が注目されている。

1.3 早産の治療の問題点

早産の病態に炎症が中心的役割を果たしていることからその治療において頸管炎、絨毛膜羊膜炎などの炎症を抑制することが重要となる。現在切迫早産治療薬として使用されている β 2アゴニスト剤は β 2レセプターに作用しadenyl cyclaseを活性化しcyclic AMPを増加、ミオシン軽鎖のリン酸化を抑制することにより子宮収縮を抑制する。絨毛膜羊膜炎ではエンドトキシン、インターロイキン-8、インターロイキン-1、TNF、PAFなどの炎症物質が産生され、これらが子宮筋、頸管に作用し子宮収縮や頸管熟化が発生する。 β 2アゴニスト剤は炎症物質を減少させる薬剤ではない。したがって、 β 2アゴニスト剤による治療は頸管炎、絨毛膜羊膜炎に対しては対症療法的といえる。頸管炎、絨毛膜羊膜炎を治療するため抗生物質療法、抗炎症療法が注目されている。

1.4 抗生物質療法、抗炎症療法

頸管炎、絨毛膜羊膜炎の治療は炎症物質を減少させるか、あるいは病原微生物を除去するかどちらかになる。まず抗生物質療法が考案されたが、その効果については議論が分かれている³⁻⁴⁾。その理由の1つとしてある抗生物質がかならずしも頸管炎、絨毛膜羊膜炎の起因菌に感受性があるとは限らないことである。また抗生物質の耐性菌が増加していることもあげられる。第2に頸管炎、絨毛膜羊膜炎は必ずしも細菌感染だけから発生するものではない。すなわち絨毛膜羊膜炎=感染症ではない。組織の伸展刺激、子宮腔部びらんなどからの出血、凝血などによっても炎症性物質は発生し、好中球が遊走し炎症が惹起される。特に血管外に出た血液は炎症惹起物質である。理論的には絨毛膜下血腫などの微生物によらない炎症には抗生物質は無効である。以上のような抗生物質療法の限界により、現在抗

炎症療法が注目されている。

抗炎症剤はインドメタシンに代表される cyclooxygenase (COX) inhibitor がある。これはアラキドン酸カスケードを抑制するものであり、その他の炎症メディエーターであるサイトカイン産生、活性酸素、炎症性プロテアーゼは直接的には抑制しない。また COX inhibitor は胎児動脈管閉鎖作用、胎児腎血流量減少作用などの胎児に対する有害事象をもつことから緊急避難的な使用にとどまっている。

1.5 早産治療薬としての UTI

早産の抗炎症薬は胎児に安全であることが必須条件である。その観点から注目されているのが尿中トリプシンインヒビター（ウリナスタチン）である。ウリナスタチンはヒト尿から精製されたプロテアーゼインヒビターでショックや急性膵炎の治療薬としてすでに臨床の場で使用されている。各種尿のウリナスタチン濃度を検討すると胎児尿では極めて高濃度にあり乳児尿、成人尿と減少する。胎児尿では成人尿の50倍近く多量のウリナスタチンを含む。ウリナスタチンは羊水中で重要な役割をもつことがその量的な関係からも容易に推察される⁵⁾。ウリナスタチンの作用機序として従来は好中球エラスターゼやトリプシンなどの炎症性プロテアーゼを抑制することが中心的作用と考えられていた。しかし最近プロテアーゼインヒビター以外の生理活性をもつことが報告された。

妊娠中期のマウスに LPS を投与し早産マウスを作成し、それにウリナスタチンを腹腔内に投与すると早産発生は有意に抑制された。その機序としてウリナスタチンの頸管熟化抑制、卵膜保護作用、子宮収縮抑制であることが確認された⁶⁻¹⁷⁾。

ヒトの臨床研究では Kanayama らがウリナスタチン腔坐薬療法とリトドリン点滴療法の randomized control study において子宮収縮再発率、妊娠維持率がウリナスタチン群で有用であったことを報告している¹⁸⁾。

1.6 本試験の意義

ウリナスタチンは進行した子宮口開大型（頸管熟化型）の切迫早産に有効であることが報告されている¹⁹⁻²³⁾。頸管熟化は頸管の炎症反応により惹起されることからウリナスタチンは頸管の炎症、感染を認める切迫早産に効果があることが予想される。しかし、不顕性感染、炎症を認める症例について抗炎症剤を長期投与した study はない。COX inhibitor による切迫早産の治療の報告はあるものの、動脈管の閉鎖の副作用から短期投与にとどまっている。胎児に対して安全性の高い抗炎症剤が望まれていた。ウリナスタチンは胎児成分でありかつ炎症性サイトカインを始めとする多様な炎症性メディエーターを抑制することから頸管炎、絨毛膜羊膜炎には有効であることが考えられている。今回の研究により感染、炎症をともなう早産ハイリスクの予防法としてウリナスタチン局所療法の evidence が確立されることが期待される。

1.7 試験デザインの根拠

1.7.1 試験デザインの根拠

Iams らは経膈超音波検査により妊娠24週頃の頸管長を計測し、それが短縮している患者で早産率が高いこと、また頸管短縮の程度が強いほど早産率が上昇することを報告した²²⁾。頸管に感染あるいは炎症を認めかつ頸管長が短縮している妊婦に対する早産の予防対策のひとつとして膈・頸管の局所療法が行われている¹⁹⁻²³⁾。局所療法には膈の消毒、洗浄が一般的に行われ、さらに膈内への抗生物質、抗炎症物質（ウリナスタチン）投与なども行われている。膈内への抗生物質の投与についての研究は散見されるが結果は賛否両論である³⁻⁵⁾。本邦では胎児に安全な抗炎症物質であるウリナスタチンが存在するため、ウリナスタチンの腔坐薬あるいはウリナスタチンの膈洗浄が普及している。子宮口開大が進んでいる症例や胎胞形成例などの進行した切迫早産に有効であるとの報告が多い²⁰⁻²¹⁾。しかし多施設の盲検試験での evidence がまだ存在しない。

以上の経緯から、本試験では頸管長の短縮がみられ、腔頸管に不顕性の感染、炎症を認め早産の可能性のある妊婦を腔洗浄＋ウリナスタチン投与群（A群）、腔洗浄＋プラセボ投与群（B群）にダブルブラインドによるランダム化を行い妊娠31週6日まで治療を行う。その経過の観察をし、生存時間解析によりA群、B群間の早産予防に関する有効性の差を検証することとした。局所投与を盲検化してA群では洗浄後にウリナスタチン含有タンポンを3時間子宮腔部に留置、B群では洗浄後に生理食塩水含有タンポンを3時間子宮腔部に留置することとした。

なお、患者背景因子、有効性および安全性の評価項目は Drakeley ら²⁵⁾ および Belej-Rak ら²⁶⁾ による頸管縫縮術の早産予防に関するシステマティックレビューの結果を参考に、本試験において有用と考えられる評価項目を選定した。

1.7.2 試験対象集団の根拠

1) 妊娠中期妊婦（スクリーニング時16週0日～26週6日）

周産期医療が著しい進歩を遂げているにもかかわらず、早期早産児の死亡率はいまだに高く、また生存した場合も精神神経発達に様々な問題を残していることが報告されている。その点を重視し、本研究においても早期からの管理を行うべく、妊娠中期妊婦を対象として設定した。

2) 患者の頸管長 25.0mm 以下

頸管長の短縮は、その程度が強いほど早産率が高いと報告されている²⁴⁾。

どの程度の短縮例を研究の対象とするかについては、早産のリスクと治療の必要性を鑑み、頸管長 25.0mm 以下を対象とした。

3) 不顕性感染、炎症陽性

ここでいう不顕性感染、炎症とは、腔炎の範疇に入らず腔内細菌叢を構成する細菌の種類の変化のことであり、一般に細菌性腔症と呼ばれている状態である²⁷⁻²⁸⁾。近年の報告から²⁹⁾、早産の原因として重要視されるようになった絨毛膜羊膜炎が腔、頸管からの上行性感染、炎症によると考えた場合、絨毛膜羊膜炎の前段階とされている頸管炎や細菌性腔症は早産のリスクファクターの1つと想定される。局所に感染、炎症が存在する患者とそうではない患者とは異なるメカニズムで早産に至ると考えられ、前者ではそのこと自体が頸管長短縮の誘因となっている可能性が高い。したがって早産予防のためにはその感染、炎症を治療することが重要であると考えられる。そのため不顕性感染、炎症を有する患者を対象とした。

1.7.3 試験治療の根拠

本試験においては、妊娠中期で、腔・頸管の不顕性感染、炎症がある妊婦を対象とする。妊娠早期に頸管長が短縮しておりかつ腔・頸管に感染炎症を認める例は早産のリスクが極めて高い。これらのハイリスク妊婦に対する早産予防の管理法として腔洗浄が一般的に行われている。しかし腔洗浄は細菌、炎症物質を洗い流すものであり、感染、炎症を沈静化するものではない。ハイリスク妊婦に対して腔・頸管の感染炎症を抑制することは早産予防効果があると考えられるが、抗炎症薬は上述のごとく胎児に有害事象を起こしやすいので諸外国では行われていない。しかし本邦では胎児に安全な胎児由来抗炎症物質のウリナスタチンが存在するのでこれを用いたハイリスク妊婦への抗炎症対策が可能である。

以上の経緯より、本試験における試験治療法は腔洗浄＋ウリナスタチン投与群（A群）、腔洗浄群＋プラセボ投与群（B群）の2群とし両群の比較を行うこととした。

2 試験の目的

2.1 目的

経膈超音波検査において頸管長短縮と診断され、不顕性感染のある妊娠中期の妊婦に対して行うウリナスタチン腔内投与群がプラセボ投与群に比較して早産予防に有効かどうか検証する。また、治療の安全性についても有効性と同様に比較する。

2.2 試験デザイン

無作為化ランダム化二重盲検 2 群並行比較試験

本試験で実施する治療の概要を以下に示す。プラセボ群（B群）を二重盲検対照群とする。

- (1) ウリナスタチン腔内投与実施群（A群）
- (2) プラセボ実施群（B群）

3 対象

妊娠中期（16週0日～26週6日）の妊産婦健康診査において、経膈超音波検が 25.0mm 以下と診断された妊婦のうち、不顕性感染が陽性で、以下の選択基準の全てを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を試験登録適格例とする。

3.1 選択基準

以下の選択基準を全て満たす患者を対象とする。

- (1) 妊娠 16 週 0 日～26 週 6 日の妊婦
- (2) 経膈超音波検査で頸管長 25.0mm 以下と診断
- (3) 不顕性感染^{注1}が陽性、かつ分娩様式を左右する可能性のある感染症（例えば、HIV、HSV、コンジローマ等）に罹患していない妊婦
- (4) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解のうえ、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者（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妊婦）
- (5) 主要臓器の機能が保たれていることを、以下の臨床検査値により確認する。
 - 1) 白血球数 3,000/mm³ 以上, 20,000/mm³ 以下
 - 2) 血小板数 50,000/mm³ 以上
 - 3) ヘモグロビン 8.0g/dL 以上
 - 4) AST (GOT) 各実施医療機関の基準値上限の 2.5 倍以下
 - 5) ALT (GPT) 各実施医療機関の基準値上限の 2.5 倍以下
 - 6) BUN 25mg/dL 以下
 - 7) 血清クレアチニン 2mg/dL 以下

3.2 除外基準

以下の除外基準のいずれかに抵触する場合、本試験には組み入れない。

- (1) 三胎以上の多胎
- (2) 前置胎盤
- (3) 常位胎盤早期剥離
- (4) 重篤な胎児異常
- (5) Fetal well-being が確認できない患者
- (6) 今回の妊娠において既に頸管縫縮術施行済みの患者
- (7) 切迫早産^{注2}の兆候がある患者
- (8) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者
- (9) その他、担当医師が不適切と判断した場合

注1 不顕性感染の定義

以下の (1) または (2) のいずれかを満たす場合、不顕性感染と診断する。

- (1) Fem Exam キットにより細菌性膣症が認められる (Fem Exam : 別添資料 4 参照)
- (2) Elastase が定性的に陽性 (子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ検出用キット : 別添資料 4 参照)。

注2 切迫早産 (妊娠 22 未満は切迫流産) の定義

以下の (1) から (4) を認める場合、切迫早産 (切迫流産) と診断する。

- (1) 1 時間に 6 回以上の規則的な子宮収縮
- (2) 腔鏡診で胎胞を視認
- (3) P-PROM (Preterm Premature Rupture of the Membrane) ^{注3}
- (4) 絨毛膜羊膜炎 (CAM : Chorioamnionitis) ^{注4}

注3 P-PROM の定義

以下の (1) または (2) のいずれかの場合、P-PROM と診断する。

- (1) 明らかな羊水流出
- (2) 以下の 3 項目全てを満たす場合
 - 1) Pooling (後膣円蓋部への羊水貯留)
 - 2) チェック PROM 陽性 (膣分泌液中インスリン様成長因子結合蛋白 1 型陽性)
 - 3) 膣分泌物のアルカリ化(エムニケーター陽性)

注4 絨毛膜羊膜炎の定義

以下の (1) または (2) のいずれかを認める場合、絨毛膜羊膜炎と診断す。

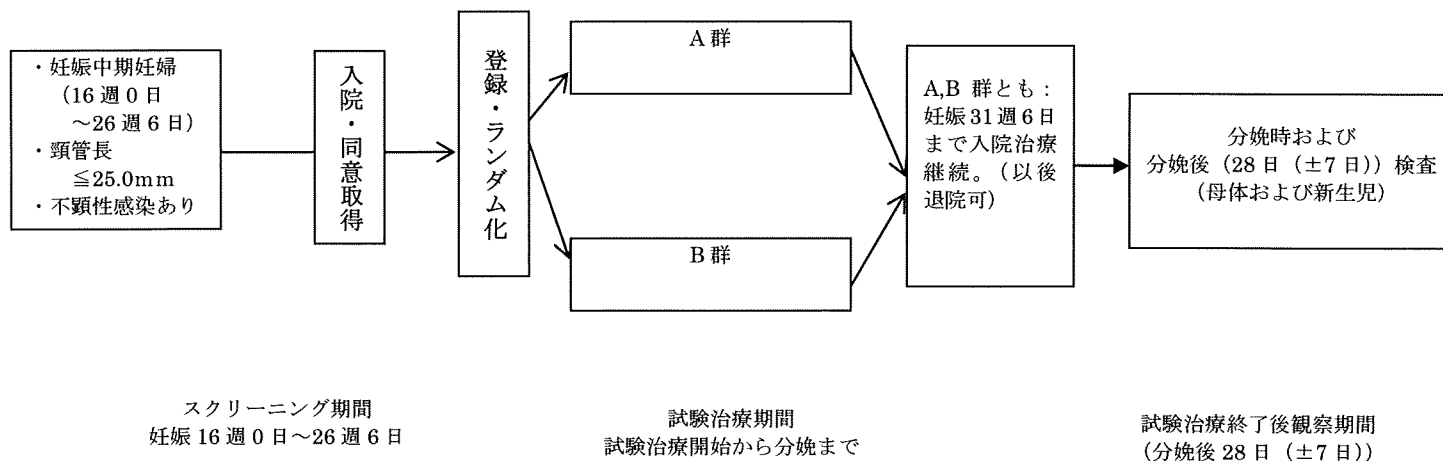
- (1) 他の感染がなく、38 度以上の発熱がある場合は、以下の 4 項目のうち 1 つ以上が認められる。
- (2) 38 度以上の発熱がない場合は、以下の 4 項目の全てが認められる。
 - 1) 母体頻脈 100/分以上
 - 2) 子宮の圧痛

3) 白血球増多 (15,000/mm³以上)

4) 膣分泌物、水様性帯下いずれか1つ以上が悪臭 (アミン臭) を有する場合

4 試験治療の計画・方法

4.1 試験治療のアウトライン



4.2 試験期間

4.2.1 スクリーニング期間

- (1) 妊娠 16 週 0 日から 26 週 6 日の間に、妊産婦健康診査において、毎回経膣超音波検査を行い、経膣超音波検査により頸管長が 25.0mm 以下であり、かつ不顕性感染が陽性であると診断された場合、試験責任医師または試験分担医師は、患者説明同意文書を用いて本試験に関して説明のうえ、患者本人から文書による同意を取得する。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、選択および除外基準への適格性を判定した後に患者登録し、ランダム化割り付けを受ける。
- (3) 割付後各施設は薬剤調合者が割付に従い薬剤を調整し、割付結果 (薬剤名) を告知することなく治療担当医師に渡す。

4.2.2 試験治療期間

試験治療期間は、試験治療開始から分娩時までとする。

- (1) 最短の場合：妊娠 26 週時点で入院し、分娩までの期間
- (2) 最長の場合：妊娠 16 週時点で入院し、分娩までの期間

試験治療期間中に中止基準に該当する事象が起こった場合は、担当医師が試験中止と判断した時点を試験治療期間終了とする。

4.2.3 試験治療中止（7 試験治療中止基準参照）

- (1) 母体および胎児の健康に支障を来す可能性が発生した場合、あるいは患者が試験参加中止を申し出た場合は、試験責任医師または試験分担医師は、試験を中止し医学的に適切な処置をとる。また、可能なかぎり観察を継続する。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、試験治療中止後、速やかに事務局に試験治療中止を連絡する。

4.2.4 試験治療終了後観察期間

- (1) 試験治療終了患者において、試験治療終了後の観察期間（後観察期間と略す場合あり）は分娩日から起算して28日（±7日）までとする。

4.3 試験治療

4.3.1 入院期間

ウリナスタチン腔内投与群（A群）、プラセボ投与群（B群）共通

- 1) 入院までは自宅で可能なかぎり安静とする。
- 2) 頸管長短縮診断時検査を行う（6.1.1参照）。
- 3) 頸管長短縮の診断後後、速やかに実施医療機関に入院する。
- 4) 妊娠31週6日まで入院治療を継続する。それ以後に退院可とする。退院の際には自宅安静を指導する。ただし、病状によって入院期間の延長を考慮する。
- 5) 入院後よりトイレ、洗面のみ、歩行可とする。入院5日目以後変化がなければシャワー可とする。

4.3.2 ウリナスタチンまたは生理食塩水湿潤綿球作成方法（A群、B群共通）

- (1) 薬剤調合担当者は割付結果がA群であった場合、10ml ディスポシリンジ及び18G針を用いてウリナスタチン50,000単位を生食100mlボトルに溶解する。割付結果がB群であった場合、生食100mlボトルを一度開栓し18G針を一度栓に刺す。以上のいずれかのボトルを割付結果を告知することなく治療担当医師に渡す。使用までは4℃以下の冷暗所に保管する。
- (2) 治療担当医師は各ボトルより毎日10mlをシリンジで採取し、直径約2.5cm綿球に浸潤させて治療に用いる。

4.3.3 温生食による腔洗浄法（A群、B群共通）

- (1) 温生食500ml（細口型）を用意する。・腔鏡で子宮腔部を展開する。・生食ボトルの口を折り、ボトルの腹を圧迫して数回に分け、腔内に生食を注ぐ。
- (2) ボトルへの圧迫により、水流で子宮腔部、腔内を洗浄する。

参考 薬価：日本薬局方生理食塩液500ml；122円

生理食塩液「ヒカリ」細口開栓型 500ml (光製薬株式会社)

4.3.4 処置および管理 (A 群, B 群共通)

全ての患者 (A 群および B 群) においては、登録後 1 週間以内に割り付けられた治療を実施する。プラセボ投与群 (B 群) においては、ウリナスタチンを生理食塩水に置き換える。

- (1) 治療直前の観察・検査を行う
- (2) 生理食塩水 500ml で腔内を洗浄する (4.3.3 参照)。洗浄時に子宮頸管に帯下の付着を認める場合、乾綿球で拭う。
- (3) ウリナスタチンまたは生理食塩水湿潤 (10ml) 綿球タンポンを子宮腔部に接触する程度に置く (綿球: 直径約 2.5cm, 綿球タンポンは約 10ml の水を吸収する。)
- (4) タンポンの糸を腔外に残し、腔鏡を外す。
- (5) タンポンは 3 時間後に抜去。(投与開始時間は問わない)

参考: シルキー綿球 No. 25 T (糸付き, 一袋 50 個入り) 10 袋入り定価 5500 円,
可能ならば個別包装 (一個ずつ包装) のものを使用。

4.4 併用薬および併用禁止薬

本試験の継続が困難となることが予想される病態, 合併症と併用薬による対応については, 7 Rescue arm とその処置を参照。

5 患者登録および割り付け方法

試験責任医師または試験分担医師は、以下の手順により患者を登録する。

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、別添の被験者同意説明文書により十分な説明と質疑の後に、患者本人から文書による同意を取得する。
- (2) 試験責任医師が保管する患者リストに、同意取得日および患者名と患者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。
- (3) 試験責任医師または試験分担医師は、患者に対し診断時検査を全て行い適格性を確認する。
- (4) 適格性が確認できた場合、試験責任医師または試験分担医師は同意取得日から7日以内に下記の患者登録先にインターネット経由でアクセス（暗号化対応済み）し、適格性確認に必要な情報を入力し患者を登録する。

患者登録先：大学病院医療情報ネットワーク研究センター
(URL：<http://square.umin.ac.jp/topp/>)

患者登録責任者：日本早産予防研究会事務局 篠塚憲男
〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8 昭和大学医学部産婦人科学教室内
TEL：03-3784-8551 FAX：03-3784-8355
eMail address：norio@shinozuka.com

- (5) 割り付け因子は、診断時検査時期（診断時妊娠週数）、頸管長（「10.0mm 以下」、「10.0mm を超える」）、早期流産の既往（有、無）、双胎（有、無）および実施医療機関とする。
- (6) 入力の結果、適格性確認の画面が表示されたら、割り付け結果および患者登録番号を確認する。
- (7) 薬剤調合担当者は登録後速やかに割り付け結果に応じた薬剤調合管理を行う。治療担当責任医師または試験分担医師は、登録後速やかに割り付け結果に応じた患者管理を行う（4.3 参照）。
- (8) 試験責任医師または試験分担医師は、患者登録情報に誤りが発覚した場合は、速やかに上記の患者登録先にアクセスし、登録情報の修正を行うとともに、事務局へも修正情報を連絡する。

6 観察スケジュールおよび観察・検査項目

試験責任医師または試験分担医師は、以下の項目について観察・検査し、診療記録にデータを残す。各観察および検査項目の詳細は、「6.2 観察および検査項目」項に示す。

6.1 観察スケジュール

6.1.1 頸管長短縮の診断時検査（妊娠 16 週 0 日～26 週 6 日）

- (1) 年齢（生年月日）
- (2) 身長
- (3) 体重
- (4) バイタルサイン（体温，母体脈拍数，血圧）
- (5) 妊娠歴（既往流・早産歴（割り付け因子），分娩歴）
- (6) 既往歴
- (7) 合併症（頸管縫縮術実施の有無，頸管の炎症，精神病または精神症状の合併）
- (8) 早産に関する前治療歴（有無，内容）
- (9) 併用薬，併用療法
- (10) 嗜好（喫煙，飲酒）
- (11) 胎児・胎盤異常の有無（三胎以上の多胎，前置胎盤，常位胎盤早期剥離，早期に娩出を要する重篤な胎児異常）
- (12) Fetal well-being
- (13) 切迫早産兆候の有無（6.2.2 参照）
- (14) 子宮頸管長の計測（割り付け因子）（経膈超音波：6.2.3 参照）
- (15) 不顕性感染の有無（FemExam, Elastase：6.2.4 参照）
- (16) 膈分泌物培養（6.2.5 参照）
- (17) 感染症検査（梅毒血清反応（ガラス板法，TPHA 法），HBs 抗原・抗体，HCV 抗体，HIV-1,2 抗体）
- (18) 血液学的検査（白血球数，血小板数，Hb），CRP
- (19) 血液生化学的検査（総蛋白，AST（GOT），ALT（GPT），LDH， γ GTP，BUN，血清クレアチニン，尿酸，Na，K，Cl）
- (20) 血液型（ABO，Rh）
- (21) 心電図

6.1.2 治療開始前

- (1) 切迫早産兆候の有無
- (2) 子宮頸管長
- (3) 有害事象

6.1.3 治療開始後 1 週間から妊娠 32 週目まで毎週

- (1) 血液学的検査（白血球数，赤血球数，Hb，Ht，血小板数），CRP：毎週観察する。

- (2) 不顕性感染の有無：毎週観察する。
- (3) 膣分泌物培養：毎週観察する。
- (4) 子宮頸管長：毎週観察する。
- (5) 切迫早産（切迫流産）兆候の有無（6.2.2 参照）：毎週観察する。
- (6) 子宮収縮抑制剤の使用の有無（7.1-3 参照）：毎週観察する。
- (7) 有害事象：毎週観察する

6.1.4 妊娠 34 週および 36 週時

- (1) 子宮頸管長：34 週のみ
- (2) 切迫早産兆候の有無（6.2.2 参照）：毎週観察する。
- (3) 子宮収縮抑制剤の使用の有無（7.4 参照）：毎週観察する。
- (4) 有害事象

6.1.5 妊娠 37 週以後から分娩前まで（毎週観察する）

- (1) 有害事象

6.1.6 試験治療中止時

- (1) 試験治療中止の理由
- (2) 試験治療中止日時
- (3) 子宮頸管長：35 週以降は不要
- (4) 切迫早産（切迫流産）兆候の有無：35 週以降は不要
- (5) 不顕性感染の有無：35 週以降は不要
- (6) 有害事象

6.1.7 分娩時（母体）

- (1) 分娩日
- (2) 分娩様式，分娩理由，所要時間，出血量
- (3) 子宮復古の良，不良
- (4) 頸管裂傷の有無
- (5) 後産所見（6.2.6 参照）

6.1.8 分娩時（新生児）

- (1) 新生児の性別，身長，体重，頭囲，胸囲
- (2) Apgar score（6.2.7 参照）
- (3) 臍帯血ガス分析（pH，PaCO₂，PaO₂，HCO₃⁻，BE）
- (4) 新生児転帰（生，死，転科）

6.1.9 分娩後（母体）（28±7 日）

- (1) 子宮復古の良，不良

- (2) 産道および周辺臓器の損傷・瘻孔などの有無
- (3) 胎盤病理所見 (Blank 分類) : 37 週未満の場合

6.1.10 分娩後 (新生児) (28±7 日, 評価項目の詳細 6.2.8 参照)

- (1) 新生児転帰 (生, 死, 転科)
- (2) 基本情報
- (3) 児の評価 (分娩後新生児室で管理する情報)
- (4) 児の評価 (分娩後 NICU で管理する情報)

6.1.11 児の発育調査 (1 歳 6 カ月時, 評価項目の詳細 6.2.9 参照)

- (1) 病歴・現疾患
- (2) 経過した感染症
- (3) 罹患傾向
- (4) 現疾患
- (5) 身体発育
- (6) 精神運動発達
- (7) 聴覚障害
- (8) 視覚障害
- (9) コメント

6.1.12 児の発育調査 (3 歳時, 評価項目の詳細 6.2.9 参照)

1 歳 6 カ月時の児の発育調査項目と同じ。

6.2 観察および検査項目

6.2.1 胎児・胎盤異常

- (1) 三胎以上の多胎
- (2) 前置胎盤
- (3) 常位胎盤早期剥離
- (4) 重篤な胎児異常

6.2.2 切迫早産, P-PROM および絨毛膜羊膜炎

(1) 切迫早産 (ただし妊娠 22 週未満の場合は切迫流産)
以下の 1) から 4) のいずれかを認める場合, 切迫早産 (切迫流産) と診断する。

- 1) 1 時間に 6 回以上の規則的な子宮収縮
- 2) 腔鏡診で胎胞が確認可能
- 3) P-PROM
- 4) 絨毛膜羊膜炎 (CAM)

(2) P-PROM

以下の 1) または 2) のいずれかを認める場合、P-PROM と診断する。

- 1) 明らかな羊水流出
- 2) 以下の 3 項目全てを満たす場合
 - ・ Pooling (後腔円蓋部への羊水貯留)
 - ・ チェック PROM 陽性 (腔分泌液中インスリン様成長因子結合蛋白 1 型陽性)
 - ・ 腔分泌物のアルカリ化(エムニケーター陽性)

(3) 絨毛膜羊膜炎

以下の 1) または 2) のいずれかを認める場合、絨毛膜羊膜炎と診断する。

- 1) 他の感染がなく、38 度以上の発熱がある場合は、以下の 4 項目のうち 1 つ以上が認められる。
- 2) 他の感染がなく、38 度以上の発熱がない場合は、以下の 4 項目の全てが認められる。
 - ・ 母体頻脈 100/分以上
 - ・ 子宮の圧痛
 - ・ 白血球増多 (15,000/mm³ 以上)
 - ・ 腔分泌物、水様性帯下いずれか 1 つ以上が悪臭 (アミン臭) を有する場合

6.2.3 子宮頸管長測定 (経腔超音波検査)

以下の手順に従って、頸管長を測定する。

- (1) 排尿後に頸管長を測定する。^{注1}
- (2) 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。^{注2}
- (3) 内子宮口を同定する。^{注3、4}
- (4) 頸管部の描写が可能なかぎりプローブを引き戻す。^{注5}
- (5) Pressure test を施行する。^{注6}
- (6) Pressure test を通じて最も短く描出された頸管長を計測する。^{注7}
- (7) 計測部位は以下とする。^{注8、9}
 - 1) 組織学的内子宮口が閉鎖している場合：組織学的内子宮口から外子宮口までの距離 (子宮下部は含めない)
 - 2) 組織学的内子宮口が開大している場合：羊水腔の下端 (functional internal os) から外子宮口までの距離
 - 3) 計測は曲線のトレース、または 2 直線の合計とする。
- (8) Funneling の状態は参考所見とする。^{注10}

手順 (1) ~ (8) に関する注意事項

注 1：子宮下部と頸部は周辺組織の圧迫により容易に形状が変化するため、膀胱が充満していると、上方からの圧迫により子宮下部の前後壁が密着しやすく、また本来開大している組織学的内子宮口が閉鎖して描写される可能性がある。

注 2：プローブはできるだけ前腔円蓋に挿入するよう努めるが、頸部の向き等により不能なときはこのかぎりではない。頸部中央の縦断像が描出できなければ、頸管腺組織および頸管の同定ができず、頸管短縮を見落とす可能性がある。頸管の全長を正しく描出

することが重要である。

- 注 3：頸管腺組織は、頸部中央の縦断像で周囲の組織と比較して hypoechoic（まれに hyperechoic）に描写される細長い紡錘形または帯状の部分として同定する。その組織の中央の線上の無エコー部分が頸管である。頸管腺組織の子宮体部側の端の中央を組織学的内子宮口とする。頸管短縮例では頸管腺組織が不明瞭なこともあるが、funneling の形状から見当をつけることができる。
- 注 4：外子宮口は頸管の最下端部（尾側）とする。通常そのさらに下方（尾側）には腔後壁が hyperechoic な曲線として描出される。
- 注 5：プローブを腔内に深く挿入し頸部を押すと、プローブ自体の圧迫により注 1 の状態が生じるので、プローブを引き戻す操作が必要となる。
- 注 6：検者が用手的に子宮底を下方（尾側）に圧迫する（transfundal pressure）か、または恥骨上部を後方（背側）に圧迫する（suprapubic pressure）手技で圧力をかけ、頸管の動的変化（dynamic change）を人工的に作製する。圧迫は 20～30 秒行う。
- 注 7：Dynamic change で短くなった頸管を計測することで早産に対する予知精度が向上すると報告されている³⁰⁾。Pressure test でも同様である³⁰⁾。
- 注 8：閉じている頸管部分の長さが重要との考え³⁰⁾に基づく。
- 注 9：頸管は曲線状の患者が多く、一直線に計測すると誤差が大きくなる。頸管が著しく短縮している場合は一直線に計測してもよい。
- 注 10：Funneling を考慮しても、頸管長単独より早産長予知精度は向上しない³⁰⁾。内子宮口開大例では、頸管の開大部と子宮下部との違いが不明瞭で funneling の幅や深さの計測は不正確である。

6.2.4 不顕性感染

以下の条件のいずれかを満たす場合を不顕性感染陽性とする。

- (1) Fem Exam により細菌性膣症が認められる（Fem Exam キットの内容および検査方法の詳細を別添資料 4 に示す）。
- (2) Elastase が定性的に陽性（Elastase 測定用キットの例として、エラスターゼ テスト テイゾー 発売元：協和メディックス株式会社、製造元：三和化学研究所の詳細を別添資料 5 に示す）。

6.2.5 膣分泌物培養

- (1) 乳酸菌（あり，なし）
- (2) 大腸菌（あり，なし）
- (3) その他の細菌（あり，なし，内容）

6.2.6 後産所見

- (1) 胎盤，臍帯，卵膜，合計重量

6.2.7 Apgar score

Apgar Score	0	1	2
心拍数	ない	100 以下/分	100 以上/分
呼吸	ない	弱い泣き声 不規則な浅い呼吸	強く泣く 規則的な呼吸
筋緊張	だらんとしている	いくらか四肢を曲げる	四肢を活発に動かす
反射	反応しない	顔をしかめる	泣く/咳嗽
皮膚色	全身蒼白または暗紫色	体幹ピンク 四肢チアノーゼ	全身ピンク

6.2.8 分娩後（新生児）（28±7 日）

6.2.8.1 基本情報

- (1) 性別（男，女，不明）
- (2) 出生年月日
- (3) 在胎期間（週・日）
- (4) 出生体重（g）
- (5) Apgar score（1 分値，5 分値）
- (6) pH
- (7) 胎児数（第 子）
- (8) 胎児心拍異常（あり，なし，不明）
- (9) 身長（cm），頭囲（cm），胸囲（cm）
- (10) 出生時処置：
 - 1) 酸素投与（あり，なし，不明）
 - 2) 挿管（あり，なし，不明）
- (11) 絨毛膜羊膜炎（あり，なし，不明）
- (12) 出生時 IgM（mg/dL）

6.2.8.2 児の評価（分娩後新生児室で管理）

- (1) けいれん（あり，なし）
- (2) 筋緊張の低下（あり，なし）
- (3) 黄疸（あり，なし）
- (4) 哺乳力の低下（あり，なし）
- (5) 体重増加不良（あり，なし）
- (6) 腹部膨満（あり，なし）

- (7) メレナ (あり, なし)
- (8) 発熱 (あり, なし)
- (9) 低体温 (あり, なし)
- (10) 発疹 (あり, なし)
- (11) 呼吸障害 (あり, なし)
- (12) 心雑音 (あり, なし)
- (13) 肝腫大 (あり, なし)
- (14) 低血糖 (あり, なし)
- (15) NICU 転科 (あり, なし)

6.2.8.3 児の評価 (分娩後 NICU で管理)

- (1) 酸素投与日数
- (2) CPAP 日数
- (3) 人工換気日数
- (4) RDS (I, II, III, IV, なし, 不明)
- (5) 気胸 (あり, なし, 不明)
- (6) 肺出血 (あり, なし, 不明)
- (7) MAS (あり, なし, 不明)
- (8) CLD (I型, II型, III型, III'型, IV型, V型, VI型, なし)
- (9) HIE (あり, なし, 不明)
- (10) IVH (grade I, II度, III度, IV度, なし, 不明)
- (11) Cystic PVL (あり, なし, 不明)
- (12) けいれん (あり, なし, 不明)
- (13) 早期敗血症 (あり, なし, 不明)
- (14) NEC (あり, なし, 不明)
- (15) ROP (II度, III期初期, III期中期, III期後期以上, なし)
- (16) ROP 治療 (あり, なし, 不明)
- (17) 聴力障害 (あり, なし, 不明)
- (18) 先天異常 (あり, なし, 不明, その内容:)
- (19) 手術の有無 (あり, なし, 不明)
- (20) ショック (あり, なし, 不明)
- (21) DIC (あり, なし, 不明)
- (22) PDA の有無 (あり, なし, 不明)
- (23) PDA インダシン (あり, なし, 不明)
- (24) PDA 結紮術 (あり, なし, 不明)
- (25) 低血糖 (あり, なし, 不明)
- (26) 黄疸 (あり, なし)

- 1) 光線療法（あり，なし）
 - 2) 交換輸血（あり，なし）
 - 3) 転帰（生存，死亡）
- (27) 主要診断名
- (28) 備考
- (29) 長期フォロー

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）

「乳幼児精神発達質問紙」³¹⁾を使用する。

観察・検査スケジュール

	頸管長短縮 診断時検査	治療開始前	治療開始 1週間後～32週 (毎週)	妊娠34.36週	妊娠37週	妊娠37週以後～出産 前 (毎週)	試験治療 中止時	分娩時	分娩後 (28±7日)	児の発育調査 (1歳6カ月時)	児の発育調査 (3歳時)
年齢(生年月日)	●										
身長(母体)	●										
体重(母体)	●										
バイタルサイン(母体)	●										
妊娠歴	●										
既往歴	●										
合併症	●										
早産に関する前治療歴	●										
併用薬・併用療法	●										
嗜好	●										
胎児・胎盤異常	●										
Fetal well-being	●										
切迫早産兆候	●	●	●	●			● (35週以後は不要)				
子宮頸管長	●	●	●	● (34週のみ)			● (35週以後は不要)				
不顕性感染	●		●				● (35週以後は不要)				
尿分泌培養	●		●								
感染症検査	●										
血液学的検査, CRP	●		●								
血液生化学的検査	●		●								
血液型	●										
心電図	●										
子宮収縮抑制剤使用の有無			●	●							
子宮口の観察					●						
有害事象		●	●	●	●	●	●				
試験中止理由							●				
試験中止日時							●				
分娩日								●			
分娩様式、分娩理由、所要時間、出血量								●			
分娩誘発処置								●			
不顕性感染症以外の感染症罹患								●			
子宮復古								●	●		
頸管裂傷								●			
後産所見								●			
産道および膈刃組織の損傷・瘻孔									●		
胎盤病理所見(Blank分類)									● (※37週未満の場合)		
新生児転帰								●	●		
新生児性別、身長、体重、臍囲、胸囲								●			
Apgar score								●			
顕帯ガス分析(新生児)								●			
分娩後基本情報									●		
児の評価(新生児室で管理する情報)									●		
児の評価(NICUで管理する情報)									●		
病歴・現疾患										●	●
経過した感染症										●	●
罹患傾向										●	●
現疾患										●	●
身体発育										●	●
精神運動発達										●	●
聴覚障害										●	●
視覚障害										●	●
コメント										●	●

7 Rescue arm とその処置

試験責任医師または試験分担医師は、以下の病態が発現した場合、記載された手順により適切な診断および医学上の処置をとる。これらの病態は早産防止の試験治療を受けたにもかかわらず早産に至るリスクが高まったと判断された場合、rescue arm に移行する。rescue arm における処置は A, B 群に共通のものとする。

7.1 胎胞膨隆

- (1) ベッド上安静
- (2) 子宮収縮に対しては塩酸リトドリンの投与を中心とし、さらに不可能な場合には硫酸マグネシウムの使用を考慮する（別添資料 2 および 3 参照）
- (3) 腔洗浄または縫縮術

7.2 Preterm PROM

- (1) 腔分泌物を採取または羊水穿刺により、細菌の培養検査を行う。
- (2) 抗生剤投与
腔分泌物または羊水穿刺による培養検査の感受性の結果が出るまで、予防的に ABPC 2g/日投与を行う。
- (3) Tocolysis
塩酸リトドリンの投与を中心とし、さらに不可能な場合には硫酸マグネシウムの使用を考慮する。

7.3 絨毛膜羊膜炎

- (1) 抗生剤投与
腔分泌物または羊水穿刺による培養検査の感受性の結果が出るまで、予防的に ABPC 2g/日投与を行う。

7.4 子宮収縮抑制不能

- (1) 併用薬（子宮収縮抑制剤）
塩酸リトドリンの投与を中心とし、さらに不可能な場合には硫酸マグネシウムの使用を考慮する。

1) 対応

- ① 妊娠 22 週未満の場合：患者の意向を尊重し、患者への十分なインフォームドコンセントのもとに、妊娠の継続または中断を決定する。
- ② 妊娠 22 週以後の場合：妊娠 22 週から 25 週 6 日までは患者の意向を尊重したうえで各施設の治療指針に従う。26 週以降は CAM と診断するまでは、Tocolysis に努め、妊娠期間の延長を図る。

2) ステロイド

- ① 妊娠 34 週未満で早産が予測される場合使用する。
- ② 絨毛膜羊膜炎が否定されるケースで、胎児の肺、心血管系、消化器系などの成熟効果を

期待して使用する場合は、ベタメサゾン（リンデロン：別添資料 5 参照）12mg を 24 時間おきに 2 回筋注する。ただし、反復投与は禁止とする。

8 試験治療中止基準

8.1 試験治療中止基準

- (1) 試験責任医師または試験分担医師は、以下の試験治療の中止基準に該当する場合は当該患者の試験治療を中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過等を記録するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。
- (2) 試験責任医師または試験分担医師は、各実施医療機関の治療指針に従い、適切な医療上の処置を当該患者に対して行う。
- (3) 試験責任医師または試験分担医師は、試験治療中止の場合も、可能なかぎり試験治療中止後の観察を行う。
- (4) 試験責任医師または試験分担医師は、試験治療中止後、速やかにデータセンターに試験治療中止を連絡する。
- (5) データセンターは、報告受領後、速やかに事務局に試験治療中止を連絡する。

〔試験治療中止基準〕

- (1) 患者から試験参加の辞退の申し出があった場合
- (2) 患者の同意撤回があった場合
- (3) 登録後に適格性を満たさないことが判明した場合
- (4) 登録後に前置胎盤と診断された場合
- (5) 登録後に重篤な胎児異常が見つかった場合
- (6) 上記の (4) ~ (5) 以外の有害事象により、試験の継続が困難な場合
- (7) 合併症の増悪、偶発症の発現により試験の継続が困難な場合
- (8) 試験全体が中止された場合
- (9) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

9 有害事象

9.1 有害事象および副作用の定義ならびに調査

9.1.1 有害事象および副作用の定義

- (1) 有害事象とは、試験参加を同意した後、患者に生じた全ての疾病またはその徴候（臨床検査値、バイタルサインの異常を含む）とする。
- (2) 試験治療との因果関係の有無は問わない。
- (3) 有害事象のうち、試験治療との因果関係が「関係なし」と判定された以外の、「関係あり」あるいは「関係が否定できない」有害事象を、副作用と定義する。