

米田哲, 青木藍子, 鮫島梓, 米田徳子, 島友子, 伊藤実香, 立松美樹子, 塩崎有宏, 齋藤 滋	ワークショップ4「切迫 早産の治療」妊娠28週 未満の胎胞形成症例の 特徴と治療的頸管縫縮 術の成績.	日本周産期・ 新生児医学会 雑誌	45	1051-1054	2009
齋藤滋	「臍内細菌培養の意義」 今月の主題 妊娠と臨 床検査 話題	医学書院, 臨 床検査	53	463-465	2009
齋藤滋	「炎症を中心とした免 疫反応」周産期医療と inflammatory response.	周産期医学	39	675-679	2009
齋藤滋	「早産リスクの評価法 —絨毛膜羊膜炎の関与 も含めて—」	日本医事新報	4457	55-59	2009
齋藤 滋	アウトカムからみた周 産期管理「細菌性臍症 / GBS保菌者/ 絨毛膜 羊膜炎の管理と治療」	周産期医学	39	1331-1334	2009
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.	98	337-342	2009
米田徳子, 島友子, 米田哲, 塩崎有宏, 齋藤滋	ハイリスク妊婦への情 報提供実例集「前期破 水」	周産期医学	39	349-353	2009
塩崎有宏, 齋藤滋	常位胎盤早期剥離と絨 毛膜羊膜炎.	産婦人科の実 際	58	2113-2122	2009
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
塩崎有宏, 齋藤 滋	絨毛膜羊膜炎の検査	周産期医学	38	200-206	2008
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

(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

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、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（も）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。

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

○仙台医セ：国立病院機構・仙台医療センター

○弘前医セ：国立病院機構・弘前医療センター

○厚生連高岡：厚生農業協同組合連合会高岡病院

○愛育：母子愛育会総合母子保健医療センター

○飯野病院：医療法人・飯野病院

○順天堂：順天堂大学医学部

○杏林大：杏林大学医学部

○東邦大：東邦大学医学部

○理科大：東京理科大学

○浜松医：浜松医科大学

○大阪医セ：国立病院機構・大阪医療センター

○岡山医セ：国立病院機構・岡山医療センター

○九州医セ：国立病院機構・九州医療センター

○札幌社会保険：札幌社会保険総合病院

○岩手医：岩手医科大学

○富山大：富山大学医学部

○国立医セ：国立国際医療センター

○成育医セ：国立成育医療センター

○国立保健：国立保健医療研究科学院

○昭和大：昭和大学医学部

○日医大：日本医科大学

○女子医：東京女子医科大学

○埼玉医セ：埼玉大学総合医療センター

○大阪母子：大阪府立母子保健総合医療センター

○川崎医：川崎医科大学

○呉医セ：国立病院機構・呉医療センター

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

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

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

III 児 胎数 双胎の種類 DD MD MM 不明 胎盤重量 g
 児の性別 男 女 身長 cm 体重 gr 頭周囲 cm 胸囲 cm
 Apgar値 1分 5分 (臍帯動脈pH) * LFD(SGA) AFD(AGA) HFD(LGA)
 児転帰 生産 死産 児診断 NICU管理 なし あり
 形態異常 胎児水腫 新生児仮死 RDS PVL
 新生児転帰 生 死 染色体異常 未熟児網膜症 IVH 敗血症 CLD 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%は早産未熟児が占めている。また、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(、取る)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 発生活予知能についても「前向き試験」を実施する。以上の分析結果を基に、早産や pPROM と最も関連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関連する因子を抽出し、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

~~（附記）（なお、）細菌性膣症の治療の第一選択として（は）メトロニダゾール内服—
—250mg 分 2 朝夕 7 日間処方推奨される（する）。~~

3.2 除外基準

- (1) 妊娠 22 週までに流産に至った症例
- (2) (その他、) 担当医師が不適切と判断した場合
- (3) 妊産婦が自由意志により本研究から離脱した場合 ← 追記

4. 研究の計画・方法

4.1 研究のアウトライン

初診時～妊娠12週	妊娠 8～12週	妊娠 20～24週	妊娠24週以降	分娩時	分娩後
<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究同意の確認 (同意書) ・ 問診表¹⁾ 身長 体重 妊娠歴 早産歴 流産歴 死産歴 不妊治療歴 喫煙歴 母体基礎疾患 教育歴 服薬歴 	頸管分泌物Gram染色 ²⁾ ・ 感染症検査 梅毒 HBV HCV クラミジア HIV HTLV	頸管分泌物Gram染色 ²⁾ 子宮頸管長測定 ³⁾ 頸管粘液IL-8, IL-6, sIL-6R, fFN, IGF-BPI, Lf, GE, Cp ⁴⁾ プロテオミクス解析	妊娠合併症の有無	分娩週日 分娩時母体年齢 分娩時母体体重 分娩様式 胎盤病理所見*5) (早産、FGR児、一部の正常産例) 新生児 胎数 性別 体重 身長 頭周囲 胸囲 Apgar値	新生児転帰

*卵膜、胎盤(脱落膜、絨毛膜、羊膜含む)、臍帯(病理を少なくとも1ヶ所作製)

1) 問診表による背景因子の調査(添付資料1)

外来担当医が研究の説明を行なった後に、研究に同意していただいた参加者に同意書を手渡し、記載していただく。担当医は登録番号を記載し、データをインターネット経由で入力する。問診表は第3者への開示はせず電子カルテにも記載しない。参加施設代表者は責任を持って問診表を管理し、情報の漏洩がないようにする。

2) 頸管分泌物 Gram 染色による Nugent score と Verstralen score の評価

(P12、13 図 1、図 2、表 1

参照)

クスコ診で、膣分泌物を綿球で除いた後、綿棒を頸管内に約 10 秒間挿入し、綿棒をスライドグラスに一点のみ接触させ(直径 3mm 程度)、タッチスメアを作製後、エタノールで固定して Gram 染色を行ない、Nugent score 7 点以上を細菌性膣症と診断する。なお、白血球もカウントし、Verstraelen らのスコアも併記する。なお、Lactobacillus 消失した際も記載する。

頸管分泌物 Gram 染色の検査は三菱化学メディエンスにて行ない、結果は中央管理とする。なおこれに伴う検査費用は研究費を充当する。各医療機関で BV の検査を施行して、治療した際には報告書にその旨を記載する。

3) 子宮頸管長測定(経膣超音波検査)

以下の手順に従って、頸管長を測定する。

- I. 排尿後に頸管長を測定する。
- II. プローブを前膣円蓋に挿入し、左右に動かし、頸部の中央を描出する。
- III. 内子宮口を同定する。
- IV. 頸管部の描写が可能なかぎりプローブを引き戻す。
- V. 最も短く摘出された頸管長を計測する。
- VI. 計測部位は以下とする。

- 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

VII. Funneling の状態は参考所見とする。

- 4) 子宮頸管粘液中 interleukin (IL)-8、IL-6、sIL-6R、ceruloplasmin (Cp)、lactoferrin (Lf)、oncofetal fibronectin (fFN)、insulin-like growth factor binding protein I (IGF-BPI)、顆粒球エラスターゼ(GE)、プロテオミクス解析および顆粒球数（P13 図2 参照）

頸管周囲の分泌物を十分に除去後、綿棒（JMS 社製：研究班から支給）を頸管内に約 10 秒間静置（ごしごし擦らない）。綿棒でスライドグラス（研究班から支給）に 1ヶ所軽く押しつけた後（決して広げず押しつけるのみ：直径 3mm 程度）、その後サンプルバッファーが入った容器（研究班から支給）内で綿棒を数回攪拌。

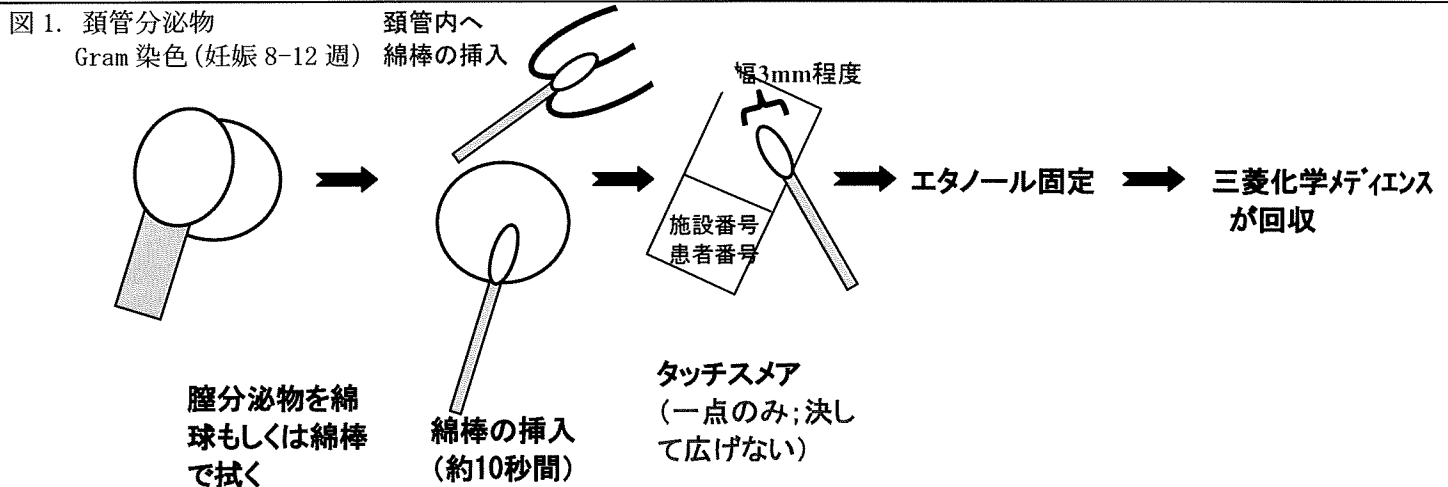
スライドグラスはエタノール固定後、施設番号と患者番号を記し、三菱化学メディエンスに提出。サンプルバッファーはキャップをしめた後、施設番号と患者番号を記し-20℃にて保管。後ほど、50 検体になった時点で富山大学産科婦人科までクール宅急便にて送付（着払い）。これらの測定結果は中央管理とし、医療機関には知らせない。

(注) バイオ・ハザード回避の観点から HBV,HCV,HIV 陽性例は測定対象から除外する。

- 5) 絨毛羊膜炎、臍帯炎の評価（P14 表2 参照）

卵膜、胎盤（脱落膜、絨毛膜、羊膜を含む）、臍帯から病理標本を作製する。

絨毛膜羊膜炎の評価は Blanc の分類で、臍帯炎の評価は中山の分類（中山雅弘他 産婦治療 56：4 10-413, 1988）で行なう。



頸管分泌物の評価

- i) Nugent score にて細菌性膣症を評価する。

表 1. Nugent score

スコア	Lactobacillus 形態 large Gram-positive rods	G vaginalis および Bacteroides 型形態 Small gram-variable rods gram-negative rods	Mobiluncus 形態 curved gram-variable rods
0	4+	0	0
1	3+	1+	1~2+
2	2+	2+	3~4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

スコア	細菌数/oil immersion field
0	0
1+	<1
2+	1~4
3+	5~30
4+	30 以上

Nugent RP et al. J Clin Microbiol 29:297-301, 1991

Nugent score 7 点以上を細菌性膣症とし、Lactobacillus 消失もその頻度を調査する。その他 Lactobacillus 以外のグラム陽性桿菌や好中球についても検討する。

ii) Verstraelen らの提唱したスコア (Am J Obstet Gynecol 196, 528e1-528e6, 2007) にても評価する。

- ① Grade 1 (正常膣内細菌叢パターン)
- ② Grade 1-like (Lactobacillus 以外のグラム陽性桿菌パターン)
- ③ Grade 1-PMN (Lactobacillus 陽性だが好中球優位なパターン)
- ④ BV-like (Nugent score 陽性)

図 2. 頸管分泌物 Gram 染色と頸管粘液の採取 (妊娠 20-24 週)

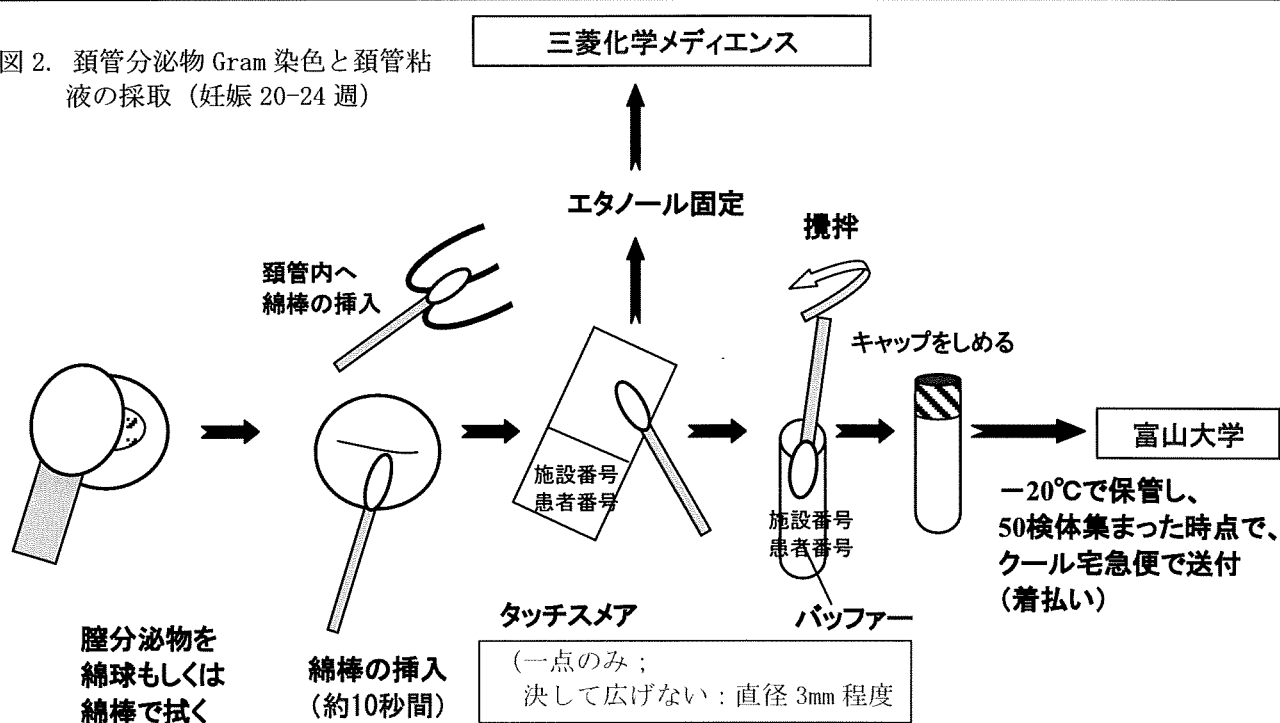
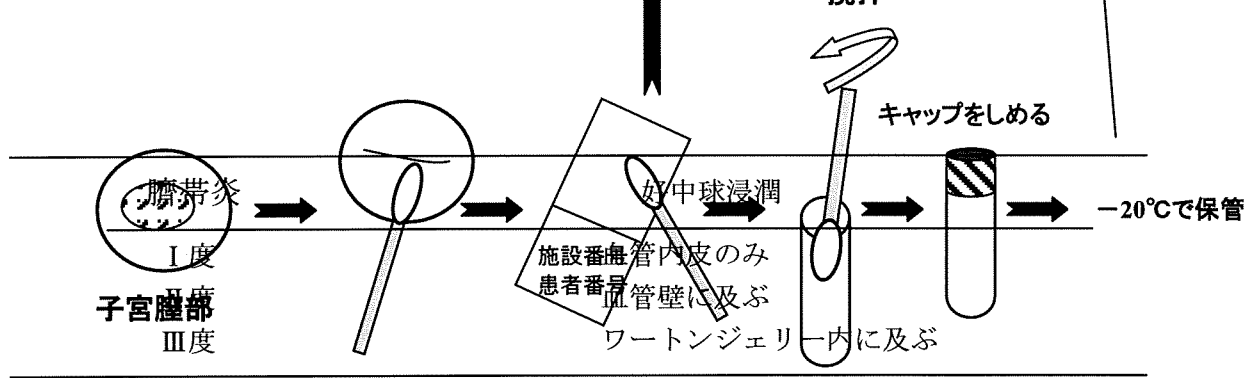


表 2.. 絨毛膜羊膜ならびに臍帯炎の評価 (Blanc の分類、中山の分類)

絨毛膜羊膜炎	好中球浸潤
I 度	脱落膜のみ
II 度	脱落膜、絨毛膜
III 度	脱落膜、絨毛膜、羊膜



膺分泌物を拭く

綿棒の挿入
(頸管内に10秒)

タッチスメア
(一点のみ)

4・2 試験期間

- 1) 2007年7月から2009年7月の期間、妊娠12週6日までに受診した子宮内妊娠が確認された妊産婦に対して試験責任医師または試験分担医師は、患者同意文書を用いて本試験に関して説明の上、被験者本人から自筆による同意文書を取得する。
- 2) 登録妊産婦が出産後、出産・低出生体重児調査表に記載し、試験責任医師、試験分担医師あるいは試験協力者は下記の情報入力先にインターネット経由でアクセスし、情報を入力する。なお患者氏名は使用せず、施設番号・ID番号で登録し、患者氏名が同定されないようにする。

なお、母体搬送や帰省分娩等のため他施設で分娩となった際、可能な限り情報を収集して記載する。

情報入力先：

stk7357@med.u-toyama.ac.jp

4・3 妊娠中の管理

- 1) 基本的には妊娠期間の妊婦管理については、各医療機関の裁量に任せる。但し、細菌性膣症に抗生剤治療や頸管長短縮例に対し頸管縫縮術を行なった際は、早産・低出生体重児調査表に記載する。細菌性膣症に対する抗生剤使用や頸管長短縮例に対する頸管縫縮術については、未だエビデンスがないため裁量に任せる。

(附記) 細菌性膣症に対する治療の第1選択としてメトロニダゾール(250mg)経口剤2錠・分2朝夕7日間処方推奨される。

(附記) 頸管長短縮例については、「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」に可能な限り登録する。

5. 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分担医師は以下の項目につき観察・検査し、早産・低出生体重児調査表に記載する。

5・1 観察スケジュール

5・1-1 初診時(妊娠12週6日まで)

添付資料1の問診表を参加者に手渡し、担当医師が情報を記載する。

- ① 身長
- ② 体重(非妊時)
- ③ 妊娠歴(流・早産歴、死産歴、FGR歴、妊娠高血圧既往歴)
- ④ 円錐切除術歴の有無
- ⑤ 嗜好(喫煙、飲酒)
- ⑥ 不妊治療の有無
- ⑦ 子宮内妊娠の確認
- ⑧ 母体基礎疾患の有無

- ⑨ 収入、教育歴、労働環境、服薬歴の確認

5・1-2 妊娠 8～12 週

- ① 頸管分泌物 Gram 染色（タッチスメア）（Nugent score、ラクトバチルス¹の消失、好中球増加）「三菱化学メディエンス」
- ② 超音波断層法による妊娠週数の確定
- ③ 感染症のチェック

5・1-3 妊娠 20～24 週

- ① 頸管分泌物 Gram 染色「三菱化学メディエンス」
- ② 頸管粘液の採取（IL-8, IL-6, sIL-6R, Cp, fFN, IGF-BPI, Lf 測定、GE 測定、プロテオミクス解析は後日、研究班の斎藤、荻野、高辻、大槻等が担当）
- ③ 子宮頸管長の測定

5・1-4 妊娠全期間

- ① 妊娠合併症の有無

5・1-5 分娩後

- ① 分娩週日（早産の際は人工早産か自然早産か）
- ② 分娩時母体年齢
- ③ 分娩時母体体重、体重増加
- ④ PROM の有無
- ⑤ 単胎妊娠か多胎妊娠か
- ⑥ 分娩様式
- ⑦ 陣痛促進剤の有無
- ⑧ 早産例、低出生体重児には、卵膜、胎盤（脱落膜、絨毛膜、羊膜を含む）、臍帯の病理を提出する。

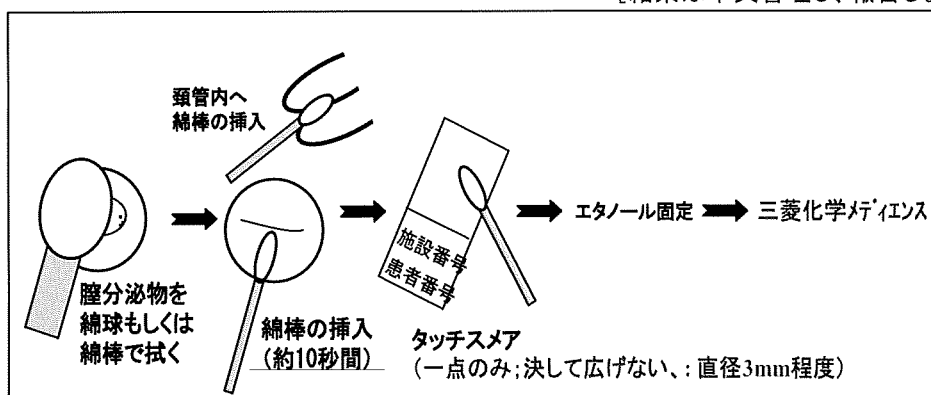
5・1-6 新生児

- ① 胎数
- ② 性別
- ③ 身長
- ④ 体重
- ⑤ 頭周囲径
- ⑥ 胸囲
- ⑦ Apgar 値
- ⑧ 胎盤重量
- ⑨ LFD (SGA) , AFD (AGA) , HFD (LGA) の有無（厚生省心身障害研究、新生児の疾患とケアに関する研究班 1998 年による：添付資料 2 参照）
- ⑩ 児の転帰
- ⑪ 児の NICU 管理有無
- ⑫ 児の合併症
- ⑬ 新生児の転帰

5・1-7 フローチャート

各施設の担当医に研究内容を徹底するようフローチャートを配り、検査漏れがないようにする。

初診時	妊娠8~12週	妊娠20~24週	分娩時	集計
<ul style="list-style-type: none"> ・研究の説明 ・ICの取得 ・問診表の記載 ・研究IDの取得 (施設番号-登録番号)* (例:012-0123456) 施設番号 登録番号 (ID番号)	<ul style="list-style-type: none"> ・頸管分泌物タッチスメア ⇒アルコール固定後、三菱化学メディアンス社へ [結果は中央管理し、報告しません] ・感染症チェック (どの時期でもよいが、妊娠期間中に) →HBV, HCV, HIV, HTLV-I陽性者は研究から除く 	<ul style="list-style-type: none"> ・頸管長測定 ・頸管分泌物 { <ul style="list-style-type: none"> ・タッチスメア ⇒アルコール固定後、三菱化学メディアンス社へ ・綿棒中の粘液をバッファー中に溶出 ⇒ -20℃で保管し、50検体集まった時点で、クール宅急便で富山大学へ [結果は中央管理し、報告しません]	<ul style="list-style-type: none"> ・新生児情報 ・母体情報 ・早産、IUGR(FGR) 例では胎盤、卵膜、臍帯の病理提出 	↓ 富山大学臨床統計学 でデータ解析 早産、IUGR(FGR) 児の危険因子の解析



* 三菱化学メディアンス、富山大学へサンプルを送る際、個人が同定されないように研究IDを記載して下さい。各施設で研究IDと病院IDが照合できるようにして下さい。後日、富山大学事務で一括管理し、管理者を置きます。

6. データの収集

(1) 試験責任医師、試験分担医師あるいは試験協力者は下記の患者情報入力先にインターネット経由でアクセスし、本試験で得られたデータを入力する。なお、データ入力するパソコンは富山大学産科婦人科内に設置し、データの流出がないよう他の目的には使用しない。データ管理は富山大学講師の塩崎有宏が行なう。

情報入力先:

stk7357@med.u-toyama.ac.jp

7. 統計解析

7・1 主要評価項目

以下の項目を主要評価項目とし、解析する。なお、統計解析は富山大学統計・情報科学教授の折笠秀樹が行なう。

- (1) 早産の危険因子
(早産とは在胎22週0日から36週6日までと定義する)
単変量解析で解析後、多変量解析で危険因子を同定する。
- (2) 低出生体重児の危険因子

(低出生体重児とは 2500g 未満の児；極低出生体重児とは 1500g 未満の児；超低出生体重児とは 1000g 未満と定義する)

単変量解析で解析後、多変量解析で危険因子を同定する。

(3) 危険因子の定義

若年妊婦とは 19 歳以下の妊婦と定義する。

高齢妊婦とは 35 歳以上の妊婦と定義する。

臨床的絨毛膜羊膜炎とは Lencki らの診断基準 (1994 年) を満たすものとする。

細菌性陰症とは Amsel らの診断基準 (1983 年)、Nugent らの診断基準 (1991 年) もしくは Verstraelen らの診断基準 (2007) を満たすものとする。

(4) 早産・低出生体重児の危険因子の解析方法

早産の有無と危険因子との関連性を単変量で探索的に分析し、最終的にはロジスティックモデルを用いて各危険因子の統計学的有意性と調整済みオッズ比 (95%信頼区間) を算出する。低出生体重児についても同様の解析を行う。

8. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

8・1 人権及びプライバシーへの配慮

本試験にかかわる者は、参加する全ての被験者のプライバシーを保護するため、以下の事項に配慮する。また、業務上被験者のプライバシーを知り得る者はその秘匿を保持する。

- ① 実施医療機関外にデータを提出する際は (例：被験者登録時、有害事象の報告、中央モニタリング等) 被験者識別番号等を用いて行う。
- ② 本試験の結果を公表する際は被験者を特定できる情報を含まないようにする。
- ③ 本試験の目的以外に本試験で得られた被験者のデータを使用しない。
- ④ 被験者の検体等を病院外に搬出して測定等を行う場合は匿名化・保管・破棄方法及び閲覧者の範囲等について配慮する。
- ⑤ その他、本試験実施に係るデータおよび同意文書等を取扱う際は被験者の秘密保護に充分配慮する。

8・2 安全性・不利益への配慮

- ① 本試験参加期間中に有害事象が発現した場合、試験責任医師または試験分担医師は速やかに適切な診察と処置を行う。
- ② 本試験の実施にかかわる安全性等に関する重要な情報が新たに得られた場合、試験代表者の判断のもとに (必要に応じて独立データモニタリング委員会の意見をj得る) 事務局は速やかに実施施設機関長、IRB、試験責任医師および試験分担医師に文書により報告し適切な処置を講じる。
- ③ 被験者の本試験参加の同意・意思に影響を与えうる情報の場合、試験責任医師は説明同意文書の改変・改訂を行い、事務局、実施医療機関の長に報告し IRB において試験継続の承認を得る。
- ④ 参加中の被験者に対して、改変・改訂された同意説明文書により再度文書による同意を得る。

9. 被験者の費用負担

本試験は日常診療の保険診療範囲で行われ、この研究のために新たに必要となる検査については研究費を充当するため、原則として被験者が負担する医療費の増額はなない。

10. 倫理的事項

10・1 倫理規準

- ① 本試験は、ヘルシンキ宣言 (2002 年改訂) の倫理的原則を遵守し、被験者の人権、福祉