

ハイリスク児の予防に関する研究

(分担研究：ハイリスク児の予防に関する研究)
分担研究者：田中 憲一

(要約) ハイリスク児(低出生体重児)の出生には早産が最も重要であり、早産の予防対策は急務である。早産の原因となりうる感染に関する検査、早産に先行して起こる子宮頸管の変化をみる経膈超音波断層法等による早産の予知の可能性につき前方視的に解析した。まず、日本人正常妊婦の子宮頸管長の基準値が策定された。この基準値より頸管長が短縮している場合有意に早産の発症が増加しており、頸管長測定が早産予知に意義を有することが示された。また妊娠中期に感染に関する頸管培養検査、白血球数測定に先の頸管長測定を加えて総合的に評価することにより、最大で18%に達する早産のPositive predictive valueが得られた。これら感染に関する検査は、切迫早産症例の母児の予後推定にも有用であった。今後頸管長測定・感染に関する検査の精度を高めこれを普及させていくことが必要と考えられた。

見出し語：早産、予知、感染、頸管長、流産

緒言：

平成4・5年度までの研究で、ハイリスク児(低出生体重児)の出生は早産によるものが多く、早産防止対策が急務であるが、現在の妊婦健診体制は早産の予防に対しては不十分であることを指摘した。一方早産の原因として子宮局所の感染の重要性が示された。今年度は早産を実際に予知・防止していくことが可能であるか否かを検討することを目的に、以下の2つのリサーチクエスチョンを設定した。

- 1) 早産防止のためにどのような健康診査・保健指導をおこなうべきか？
- 2) 早産妊婦の社会的背景はなにか？

早産は、子宮頸管の開大・展退に引き続き発生するので、頸管の状態の観察は早産の予知に役立つと思われる。そこでまずStudy1として日本人正常妊婦の頸管長の基準値を設定し、頸管長の測定が早産の予知に意義を有するか否かにつき検討した。次いで前年度までに得られた早産と感染が関連するという知見に基づき、Study2として妊娠初期～中期における感染に関連した臨床検査による早産予知の可能性を前方視的に検討した。さらにStudy3として実際に切迫早産が発症した場合に、母児の予後の推定にかなる検査が有用であるか検討を行なった。

- さらに今年度は流産に関し以下のリサーチクエスチョンが加わった。
- 3) 流産防止のためにどのような健康診査・保健指導をおこなうべきか？

そこでまず流産症例の背景因子を詳細に分析して流産の危険因子を明らかにする目的で、Study4として流産例と正常妊娠との比較検討を行なった。

研究方法：

Study 1 (日本人妊婦における子宮頸管長の基準値の設定とその意義)

平成6年1月から9月までの期間に、協力10施設において妊娠15～34週の単胎で合併症のない妊婦の 1) 頸管長=CD距離 2) 内子宮口開大度=AB距離 3) 卵膜陥入度=CE/DEX100% を経膈超音波断層法にて計測した(図1)。またこれら妊婦の妊娠の転帰(早産・正産)を追跡調査し、頸管長と妊娠転帰の相関について解析した。

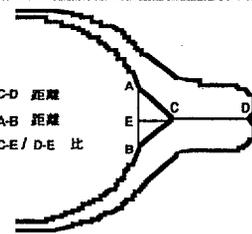
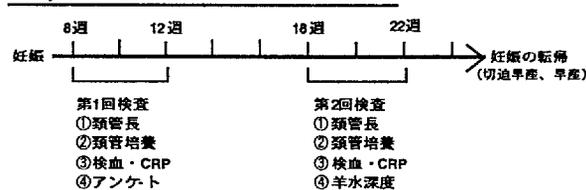


図1. 頸管の計測

Study 2 (早産の予知に関する前方視的研究)



平成6年1月から5月までの期間に、協力10施設において妊娠8～12週の単胎で合併症のない妊婦に対し、同意のもとで2回下記の諸検査

を実施した(第1回目=妊娠8～12週、第2回目=妊娠18～22週)。これら妊婦の妊娠の転帰(早産)、新生児の予後と検査結果につき解析した。

Study 3 (切迫早産の管理に有用な検査に関する研究)

平成6年1月～9月の期間に協力10施設において、切迫早産の診断で入院管理した妊娠22～35週の270例を対象とした。入院時に陣痛・子宮口開大の状態、頸管培養、白血球数・CRP値を測定し、分娩後胎盤の病理組織学的検索を行なった。この検査成績と、妊娠の転帰・新生児の予後(感染の併発など)との関係につき解析した。

Study 4 (流産に関する実態調査)

平成5年～6年の各施設での流産症例全例(455例)および対照として流産例の前より無作為に抽出した正常妊娠例(159例)のカルテ調査により、種々の背景因子を明らかにした。

研究成績：

Study1 : (1) 10施設で計729例(初産婦408例、経産婦321例)がエントリーされた。妊娠転帰は24例(初産婦15例、経産婦9例)が早産、705例が正産であった。(2) 正常全妊婦における頸管長は、妊娠週数の進行とともに漸減し、 $y=41.21-0.22x$ で表され、相関係数： $-0.18(P<0.01)$ と有意の負の相関を示した(図2)。標準偏差は7.2mmであり、従って妊娠20週における頸管長の正常値は30～44mm、妊娠30週で28～42mmとなった。(3) 内子宮口開大度、卵膜陥入度は妊娠週数とともに漸増した。(4) 正産例と早産例の頸管長の平均は、それぞれ 35.8 ± 7.3 、 31.7 ± 8.1 mmと早産例で有意に短縮し、この差は初産婦でより顕著であった。(5) 各妊娠週数における頸管長のMean-1SD以下を異常と設定すると、正産例の14.5%(102/705)に対し、早産例の33.3%(8/24)がこれに該当し、早産のPositive predictive value (PPV)は7.3%となった。特に初産婦ではPPVが10.4%と高く、早産予知に有用と思われた(図3)。(6) 内子宮口開大度では、mean+2SDを異常と設定すると、全妊婦で8.8%、経産婦で11.1%に達する早産のPPVが得られた。

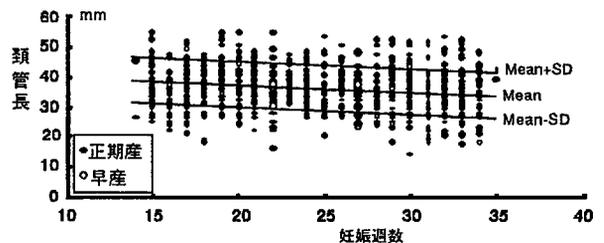


図2. 妊娠週数と頸管長(全妊婦)

Study2 : (1) エントリー症例298例のうち12例(4.0%)が早産となった。(2) 経膈超音波検査では、早産例の頸管長は第1回目検査では対照(正産例)と差を認めなかったが、第2回目検査では有意に短縮していた(図4)。また内子宮口開大度も第2回目検査において早産例で高値であった。さらに、第1・第2回目検査での頸管長の差をとると、10mm以上

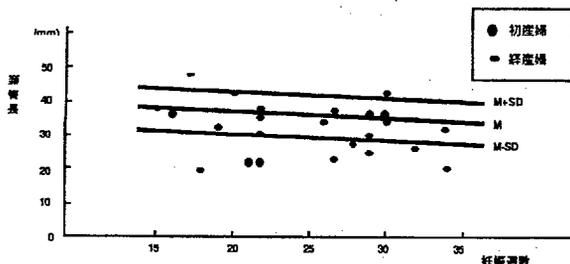


図3. 早産例における子宮頸管長

頸管が短縮した例で12.8%が早産に至った。(3)白血球数(図5)も、第2回目検査において早産例で有意に高値であった。(4)第2回目検査の頸管培養陽性率でも、対照の46.3%に対して早産例で63.6%と高かった。また第2回目検査で頸管培養の結果を他の検査と組み合わせると、図6に示すように頸管長短縮(29mm以下)、白血球増多(10000/mm³以上)に、培養陽性が加わった場合早産率がそれぞれ18.8%、12.5%と高いPPVが得られた。逆に早産12例のうち、頸管長・白血球数・頸管培養が全て正常なものは1例のみであった。

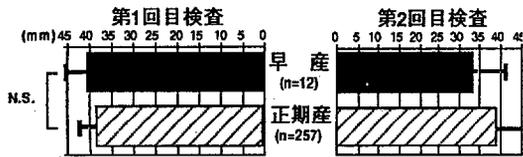


図4. 妊娠の転帰と子宮頸管長

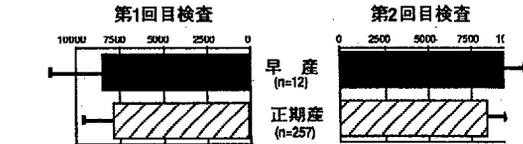


図5. 妊娠の転帰と白血球数

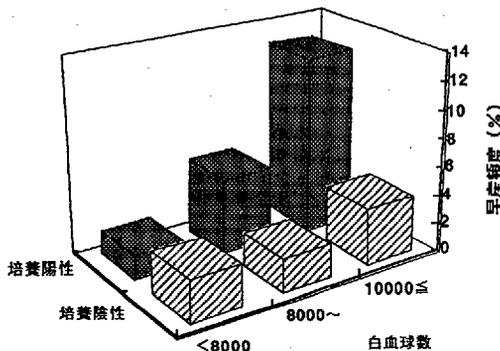


図6. 頸管培養・白血球数と早産の頻度

Study 3 : (1) 270例の転帰は、妊娠30週以前の早産28例、31週以後の早産83例、正産期159例であった。(2) 妊娠の転帰別の入院時検査成績は、早産、特に妊娠早期の早産例では、CRP値2.0mg/dl以上、白血球12000/mm³以上、頸管培養2菌種以上陽性の占める割合が有意に高かった(図7)。(3) 上記のCRP値・白血球数・培養所見を示す例、また早期の早産例では新生児感染も有意に高率であった

Study 4 : (1) 正常妊娠例に比較して流産例では有意に、妻・夫の年齢が高い、身長に比し体重が重い、結婚後の期間が長い、月経不順が多いことが認められた。(2) 流産例の73例で絨毛の染色体分析がなされ、うち50例(68.5%)が異常であり、流産の多くは染色体異常が原因であった。既往流産なしの場合染色体異常は90.1%と高率だが、以下1-2回が73.9%、3回以上が48.1%と減少し、反復する流産では他に原因があると推定された。

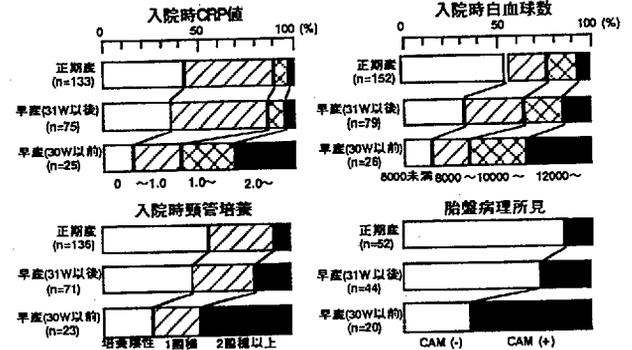


図7. 妊娠の転帰別検査成績

考察

従来子宮頸管の評価は内診所見で行われてきたが、経陰超音波断層法による計測は、頸管長の測定が客観的に行なえるうえ、内診では得られない内子宮口の開大・形態変化をも評価することが可能である。正常妊娠における頸管長の報告は海外の症例でのものが散見されるが、妊婦の身長・体型の影響を受けるため、わが国独自の基準値も必要であり、多施設で729例を扱った今回のStudy1のデータはこの目的で利用しようと考えられる。さらに頸管長短縮例では、特に初産婦において有意に早産率が高かったことより、早産予知に頸管長測定は意義があると考えられ、今後妊婦健診に経陰超音波検査を取り入れることが推奨される。しかし今回は大学病院・大病院のみからのデータであり、今後全分娩の4割を担当する一般診療所でも実施できるように普及させることが、頸管長測定の精度管理とともに重要であろう。Study2では頸管培養、白血球数、CRP値など感染に関連した検査で早産予知の可能性を検討した。また頸管の開大・展退は上行感染の誘因となるので、頸管長の測定も局所の易感染性を示すといえる。その結果、妊娠初期の検査単独では早産の予知は困難であったが、妊娠中期(18~22週)の頸管長・白血球数の検査は予知に有用であった。また妊娠初期から中期に至る頸管長等の変化の分析や、感染に関する複数の検査を組み合わせ評価することにより、早産の予知効果はより高まった。以上から早産の原因となる感染は妊娠中に罹患することが示唆され、妊婦の生活・行動様式に関する調査によって有益な情報が得られると思われる。今後助産婦等による面談式の徹底したアンケート調査が必要であろう。また今回のStudy2で用いた検査項目は、どの施設でも行える一般的なもののみであるが、今後早産予知の感度・特異性を上げるには、頸管内顆粒球エラスターゼ等の感染に対する詳細な生化学的検査等を加えることが必要と考えられる。Study3でもStudy2と同様の感染に関する検査によって妊娠の継続期間や児の感染症罹患が予知できることが明らかになった。特に極低出生体重児の出生につながる妊娠30週以前の早産で感染の関与がより強く、切迫早産管理では感染対策が重要であることが示された。しかし切迫早産の入院基準・治療方針等は各施設で統一されておらず、これらに関する早急なガイドラインの設定も必要であろう。流産に関するStudy4では、流産の68.5%は胎児の染色体異常という不可避な原因によることが示された。しかし、反復する流産では染色体正常の率が高く、原因検索の必要性があると考えられた。また高齢、肥満、結婚後長期経過後の妊娠、月経不順も流産の背景として重要であり、これらの因子を持つ夫婦に対しては適切な保健指導が必要である。

結論

- 1) 日本人正常妊娠の頸管長の基準値が729例のデータより、策定された。頸管長の短縮と早産の発症には有意な相関が認められ、特に初産婦で頸管長の短縮が早産予知に10.4%のpositive predictive valueをもつことから、頸管長測定は早産の予知に有用と考えられた。
- 2) 早産の予知に関する前方視的研究にて、妊娠中期の感染に関する検査(頸管培養・白血球数)および頸管長測定の組み合わせにより早産の予知が可能であることが示唆された。
- 3) 切迫早産症例においても感染に関する検査が、妊娠の転帰・児の予後の推定に有用であることが示された。これは妊娠早期の早産ほど顕著であった。
- 4) 流産は、胎児染色体異常という不可避な原因でおこる場合が多いが、反復流産では他の原因検索が必要と考えられた。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



(要約)ハイリスク児(低出生体重児)の出生には早産が最も重要であり、早産の予防対策は急務である。早産の原因となりうる感染に関する検査、早産に先行して起こる子宮頸管の変化をみる経膈超音波断層法等による早産の予知の可能性につき前方視的に解析した。まず、日本人正常妊婦の子宮頸管長の基準値が策定された。この基準値より頸管長が短縮している場合有意に早産の発症が増加しており、頸管長測定が早産予知に意義を有することが示された。また妊娠中期に感染に関する頸管培養検査、白血球数測定に先の頸管長測定を加えて総合的に評価することにより、最大で 18%に達する早産の Positive predictive value が得られた。これら感染に関する検査は、切迫早産症例の母児の予後推定にも有用であった。今後頸管長測定・感染に関する検査の精度を高めこれを普及させていくことが必要と考えられた。