

頸管粘液中エラストラーゼを用いた早産の早期診断に関する研究

分担研究：早産予防研究

研究協力者：金山尚裕

協同研究者：徳永直樹、寺尾俊彦

要約：早産の主たる原因は膣、頸管からの上行性感染、炎症の波及による絨毛羊膜炎である。早産の予防には膣、頸管の炎症の早期診断が必要である。我々は炎症の鋭敏なマーカーである顆粒球エラストラーゼを用い、頸管粘液中顆粒球エラストラーゼが早産のマーカーになるか否かを検討した。365例の妊婦の頸管粘液を妊娠22wより妊婦検診の毎に採取した。その結果、切迫早産、前期破水を起こした症例では頸管粘液中エラストラーゼ値は発症する4週間前より上昇した。頸管粘液中エラストラーゼの測定により早産予防の可能性が示唆された。
見出し語：絨毛羊膜炎、頸管粘液、顆粒球エラストラーゼ

緒言：未熟児出生の最大の原因は早産であり、その約7割が前期破水と切迫早産から発生する。前期破水、切迫早産の原因は近年、精力的研究により絨毛羊膜炎であることが明らかになってきた。そこで絨毛羊膜炎を早期発見することが早産予防にもっとも重要であると考えられるようになってきた。絨毛羊膜炎は膣、頸管からの上行性感染、炎症の波及であることから、膣、頸管の炎症を診断することにより早期診断が可能であると推測される。そこで頸管粘液中胎児性フィブロネクチンを測定することにより早産を予防する試みがすでに米国、欧州では始まっている(1)。胎児性フィブロネクチンによる早産の診断は絨毛羊膜炎の結果卵膜中に存在する胎児性フィブロネクチンが分解され腔内に放出されるのでそれを検出するものである。したがって胎児性フィブロネクチンは絨毛羊膜炎の診断精度は高いもの、絨毛羊膜炎の早期診断は困難である。早産の早期診断には頸管の炎症を捉えることが必須である。我々は炎症の鋭敏なマーカーである顆粒球エラストラーゼに着目し、頸管粘液中で顆粒球エラストラーゼを測定することにより早産の早期診断が可能であるか検討した。

研究方法：妊娠22週から36週までの妊婦365例の頸管粘液を綿棒にて採取した。それを1mlの磷酸緩衝液中で攪拌しフィルターにてろ過しこれを検体とした。顆粒球エラストラーゼを顆粒球エラストラーゼ測定 ELISA エラスパック(三和化学)にて測定した(2)。

研究成績：正常満期産症例では検診期間(妊娠22-36週)で頸管粘液中顆粒球エラストラーゼ値は $1.6\mu\text{g/ml}$ 以下を推移し、 $0.22\pm 0.02\mu\text{g/ml}$ (mean \pm SE)であった。一方切迫早産を発症した妊婦33例では発症時 $1.45\pm 0.29\mu\text{g/ml}$ で高値を示した。さらに興味深いことは切迫早産を発症する4週間前が $2.71\pm 1.05\mu\text{g/ml}$ 、1週間前が $2.36\pm 0.08\mu\text{g/ml}$ と切迫早産発症前よりエラストラーゼ値が高値を示した点である(図1)。また前期破水を発症した16例でも同様の傾向が認められた。すなわち前期破水発症の4週間前が $3.54\pm 1.54\mu\text{g/ml}$ 、2週間前が $5.12\pm 2.59\mu\text{g/ml}$ と前期破水発症前よりエラストラーゼ値が高値を示した(図2)。切迫早産、前期破水発症後は顆粒球エラストラーゼ値は治療により低下した例、高値を維持した例に分かれた。最終的に早産に至ったものはエラストラーゼ値が高値を維持するものが多かった。

考察：今回の結果から多くの切迫早産、前期破水は頸管の炎症が先行して存在することが具体的に証明されたといえる。顆粒球エラストラーゼは顆粒球が活性化し脱顆粒球を起こした時に検出される。頸管にエラストラーゼが検出されることは白血球からエラストラーゼを始めとしサイトカイン、活性酸素など様々な炎症性メディエーターが産生されているとことを意味する。その結果として炎症が脱膜、子宮に及べば子宮収縮が惹起され切迫早産が発症し、炎症が主に卵膜に波及すれば卵膜が分解され

前期破水発生すると思われる。いずれにしても妊娠中に頸管の炎症を診断することはその後発生すると予想される絨毛羊膜炎を早期に診断することになる。絨毛羊膜炎を早期に診断できればその結果として切迫早産、前期破水の早期診断、予知が可能となる。実際我々の結果は切迫早産、前期破水例では発症の4週間前より頸管の炎症が存在していたことを示している。妊婦検診は通常妊娠20週台では4週に1度、30週台では2週に1度行われているがその都度頸管粘液中顆粒球エラストラーゼを測定すれば切迫早産の早期診断、前期破水の予知が可能であると推測される。頸管炎の段階ならば我々の経験から局所の抗生物質、抗炎症剤投与により短期間にはほぼ100%治療できる。その結果、絨毛羊膜炎の発生が抑制され、早産の発症が減少するであろう。我々の施設では頸管粘液中顆粒球エラストラーゼを定期的に測定し高値例に局所療法を行っているが切迫早産、前期破水発症が劇的に減少している。

頸管の細菌培養も同時に施行したが切迫早産、前期破水を起こす例では病的細菌が検出される率が高かった。しかし菌種を分析してもある特異の細菌が検出されるわけではなかった。病的細菌が検出された例ではほとんどの例でエラストラーゼが高値であった。またエラストラーゼの推移が病態をよく反映していた(3)。病的細菌よりも浸潤してきた白血球が切迫早産、前期破水の病態形成に関与していることを示唆している。ゆえに早産の早期診断では炎症マーカーを使用するほうが細菌検査より普遍的で診断精度が高いと考えられる。頸管粘液中の生化学的マーカーが早産マーカーとしては適しているといえよう。頸管粘液中顆粒球エラストラーゼや胎児性フィブロネクチンは簡易キットも作成されておりこれらの使用により早産の診断に客観性が増すと思われる。

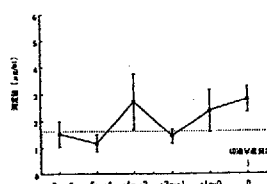


図1 切迫早産発症までの頸管粘液中顆粒球エラストラーゼ測定値の推移 (33症例)

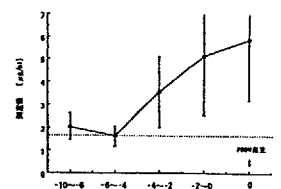


図2 PROM発症までの頸管粘液中顆粒球エラストラーゼ測定値の推移 (16症例)

参考文献

1. Lockwood CJ et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Eng J Med 325:669-674,1992.
2. 森岡章博、他.EIA法による新しい顆粒球エラストラーゼ測定キットの開発とその臨床的有用性. 臨床化学, 22: 786,1993.
3. 寺尾俊彦、他. 妊婦頸管粘液中顆粒球エラストラーゼ測定の臨床的意義-CAMの早期診断について-産婦人科の実際, 42:2021-2031,1993.



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:早産の主たる原因は膣、頸管からの上行性感染、炎症の波及による絨毛羊膜炎である。早産の予防には膣、頸管の炎症の早期診断が必要である。我々は炎症の鋭敏なマーカーである顆粒球エラスターゼを用い、頸管粘液中顆粒球エラスターゼが早産のマーカーになるか否かを検討した。365例の妊婦の頸管粘液を妊娠22wより妊婦検診の毎に採取した。その結果、'切迫早産、前期破水を起こした症例では頸管粘液中エラスターゼ値は発症する4週間前より上昇した。頸管粘液中エラスターゼの測定により早産予防の可能性が示唆された。