

早産の予知・予防に関する研究

分担研究：「新生児医療の向上からみた周産期医療の実施に関する研究」

分担研究者：田中 憲一（新潟大学医学部産科婦人科学教室）

要約：低出生体重児の出生の最大の原因である早産の予知・予防法を確立する目的で、種々の臨床検査の早産予知における意義を前方視的に検討した。まず子宮頸管長に関して216例の正常妊婦のLongitudinalな測定から、子宮頸管長の正常値を設定した。前方視的研究中に頸管長の短縮から早産治療を行い妊娠の継続に成功した症例が4例あった。また切迫早産罹患例での検討において、子宮頸管のケミカル・メディエーター(顆粒球エラスターゼ、癌胎児性フィブロネクチン)の早産予知における有用性が明かになった。また妊娠中の性行為が早産に多少なりとも関与していることが示唆された。

見出し語：早産、予知、予防、子宮頸管長、顆粒球エラスターゼ、癌胎児性フィブロネクチン

はじめに

低出生体重児の出生の最大の原因である早産は厚生省の統計でもここ数年10年微増傾向にあり、産科側による早産の予防・在胎期間の延長への努力が、新生児医療の向上に極めて重要である。しかし現段階において早産の予知・予防に対して確立された方法はない。近年早産の発症には子宮局所の感染が関与することが明かになっている。そこで本研究では、まず正常妊婦に対して感染症に関連した種々の臨床検査を行い、前方視的に早産予知に対する有効性を検討した(Study A)。また早産予知に有効な検査法であれば、実際に切迫早産に罹患している患者の

妊娠の予後の推定にも役立つと考えられるので、

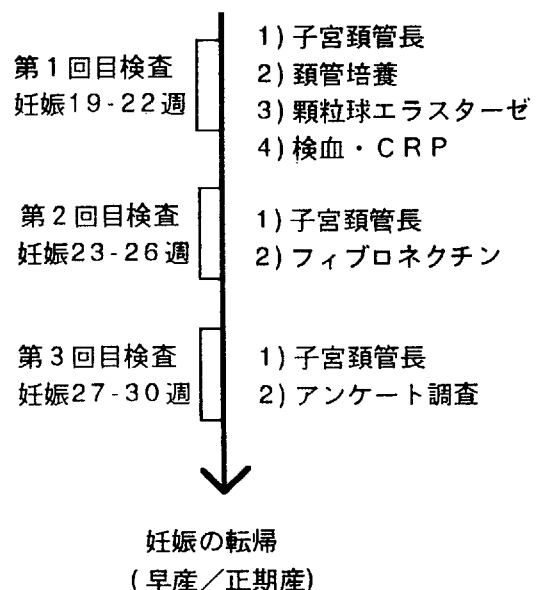
切迫早産症例に対しても同様な検査を実施した(Study B)。

研究対象および方法

Study A (正常妊婦を対象とした早産の予知に関する前方視的研究)

平成7年10月から平成8年1月までの期間に、協力8施設において妊娠19～22週の単胎で合併症のない妊婦に対し、同意のもとで図1のように3回にわたり下記の諸検査を実施した。特に第3回目検査では性行為を含む妊娠中の生活様式等に関する面接式アンケート調査も含めた。これらの検査結果と妊娠の転帰(早産または正期産)の関係につき解析した。

図1 Study A 研究方法



Study B (切迫早産の予後推定に有用な検査に関する研究)

Study Aと同期間に、協力8施設において切迫早産の診断で入院管理した妊娠22～34週の58例を対象とした。入院時に頸管長、頸管培養、白血球数・CRP値、顆粒球エラスターゼ値、癌胎児性フィブロネクチンを測定し、またStudy Aと同様のアンケート調査も実施した。この検査成績と、妊娠の転帰(早産または正期産)との関係を分析した。また早産例のアンケート調査の結果をstudy Aで正期産に至った例を対照として解析した。

研究成績

Study A: (1) 子宮頸管長は図2のように、妊娠の進行に伴い漸減し、23週以後では約30mm(平均-標準偏差)が正常下限と考えられた。(2) 大部分の症例が妊娠継続中であり、早産に至った症例は現時点ではないが、切迫早産の診断にて入院加療を要した症例が4例あった

表1 経過中に切迫早産にて入院加療を要した症例

	1	2	3	4
年齢	31	34	29	26
妊-産	2-1	0-0	0-0	0-0
検査週数	27週	25週	28週	29週
症状	なし	なし	なし	なし
内診子宮口	1cm	閉鎖	閉鎖	閉鎖
頸管長	10	20	18	17
エラスターゼ(μG/ml)	4.6	4.9	0.5	3.2
治療	頸管縫縮術	頸管縫縮術	Ritodrin点滴	局所洗浄
転帰	36週継続中	34週継続中	33週継続中	35週継続中

(表1)。4例とも自覚症状は軽微で内診所見でも大きな異常を認めず、頸管長測定で初めて異常が指摘された。また症例1,2,4ではエラスターゼ値も高値であった。



図2 妊娠週数に伴う頸管長の推移(N=216)

Study B: (1) 58例の転帰は、早産24例(妊娠30週以前の早産12例、31週以後の早産12例)、正期産34例であった。(2) 妊娠の転帰別に入院時フィブロネクチン陽性率をみると(図3)、早産例特に30週以前の早期の早産例で有意に高率であった。(3) 同様にエラスターゼ陽性率も早産例で高率であった(図4)。

図3 フィブロネクチン陽性率

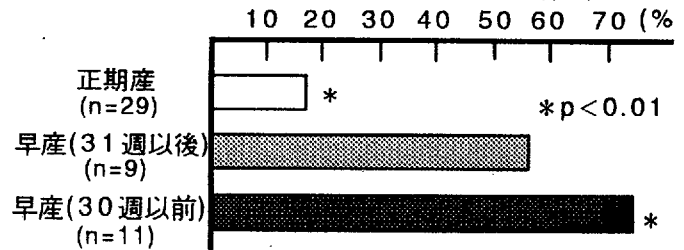
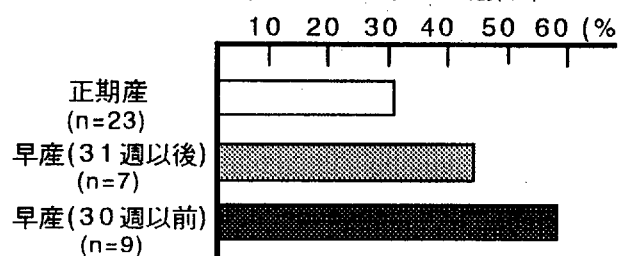


図4 エラスターゼ陽性率



(4) 頸管培養とエラスターゼを組み合わせると、培養陽性にエラスターゼ陽性が加重されると早産率が高率となった(図5)。(5) 各検査の入院後1週間以内の早産予知に関する鋭敏度/特異度をみると、エラスターゼで70.0%/72.4%、フィブロネクチンで83.3%/78.4%といずれも従来の頸管培

養・白血球数・CRP値による鋭敏度・特異度に比し良好であった。(5)面接式アンケート調査で、Study Bの早産例(n=17)では35.3%で発症前1週間以内に性行為があり、これは対照としたStudy Aの正常妊婦(n=151)でのアンケート聴取時の1週間以内の性行為の頻度11.9%に比し有意(P<0.02)に高率であった。

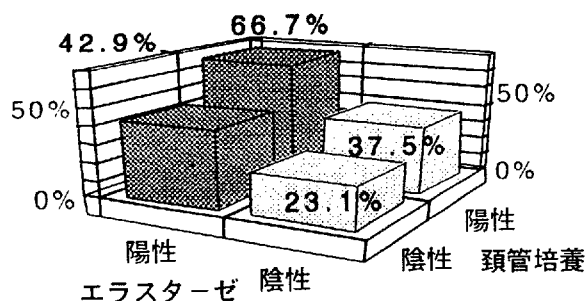


図5 頸管培養／エラスターゼと早産率

考 察

早産は、子宮頸管の変化(開大・短縮)に引き続いて起こるので、これを客観的に測定できる経膈超音波断層法による頸管長測定の有用性が期待されている。しかしこれまでの頸管長の正常値に関するデータは、cross-sectionalに測定されたものが多く、同一症例を縦時的(longitudinal)に測定した今回のStudy Aのデータはスタンダードとして有用であろう。今回はstudy Aの開始からの期間がまだ5カ月であり、妊娠の帰結が未定の症例が大部分であるが、今後転帰が明かになるにつれ、どの検査が早産予知に有用か前方視的に解明されると思われる。なお、本来早産予知のためのこれら検査の有用性をみるには、結果を治療方針に反映させないことが望ましいが、倫理的に容認され難い。今回のエントリー症例中に頸管の短縮が発見され、入院管理のうえ薬剤投与や頸管縫縮術が施行されて妊娠継続した症例も4例あり、頸管長測定が早産防止に役立った実例と考えられる。

早産とりわけ極・超低出生体重児の出生に繋がる早期の早産は、子宮内感染が重要な原因であることが指摘されている。発熱・白血球数・CRP値

といった全身所見は顕性の感染に至った場合のみ出現するので早産の予知には有効性が低く、また子宮局所の感染マーカーでも従来の頸管培養のみでは特異性が低い。今回のStudy Bで局所のマーカーとしてエラスターゼ・フィブロネクチンを導入することで予知効率が上昇することが明らかになった。今後妊娠中期の妊婦健診で頸管長測定と併せて、これら検査を行うことが推奨される。また早産例で高率に性行為(特にコンドーム非使用)が関与していたことから、今後この事実の確認作業を行うとともに、助産婦等による妊婦の生活指導にこうした情報も取り入れていく必要があると思われる。

現時点での妊婦健診において、早産予知のための臨床検査は一部の研究機関を除いて行われていない。今後妊婦健診において妊娠中期のある一点で、頸管長、顆粒球エラスターゼ、癌胎児性フィブロネクチンの測定を組み入れていくこと、さらに妊娠中の性行為に関して適切な保健指導を行っていくこと(いたずらに禁じるということではなく)が望まれる。こうした施策によって実際どの程度早産の減少がみられるのか、今後とも追跡していく必要がある。



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:低出生体重児の出生の最大の原因である早産の予知・予防法を確立する目的で、種々の臨床検査の早産予知における意義を前方視的に検討した。まず子宮頸管長に関して 216 例の正常妊婦の Longitudinal な測定から、子宮頸管長の正常値を設定した c 前方視的研究中に頸管長の短縮から早産治療を行い妊娠の継続に成功した症例が 4 例あった。また切迫早産罹患例での検討において、子宮頸管のケミカル・メディエーター(顆粒球エラストーゼ、癌胎児性フィブロネクチン)の早産予知における有用性が明らかになった。また妊娠中の性行為が早産に多少なりとも関与していることが示唆された。