

早産の診断における頸管粘液中エラスターゼと胎児性フィブロネクチンの比較検討

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：未熟児出生の最大の原因である早産は、周産期領域で最も重要な疾患の一つである。最近早産の発生機序が徐々に解明されつつあり、それに伴い早産の新しい診断マーカーが出現し、その診断、治療法mp変わろうとしている。今回、我々は、現在研究されている診断マーカーのうち、胎児性フィブロネクチンと顆粒球エラスターゼの有効性について比較検討した。その結果外来時のスクリーニングにおいては、頸管炎、膣炎の診断および切迫早産の病態診断、予知を行ううえで顆粒球エラスターゼの測定が有用であり、入院管理における客観的な早産の病態診断、予知に胎児性フィブロネクチンの測定が有用であることが示唆された。

見出し語：絨毛羊膜炎、頸管粘液、顆粒球エラスターゼ、胎児性フィブロネクチン

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膣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。顆粒球エラスターゼは好中球から放出される炎症性プロテアーゼでこれを測定することにより局所の炎症反応を鋭敏にとらえることができる。切迫早産には頸管の炎症を捉えることが必須である。この顆粒球エラスターゼを頸管粘液中で測定することにより切迫早産の診断を行う試みが開始され臨床応用されている。その1部の結果を昨年の本報告書に述べた。胎児性フィブロネクチンと顆粒球エラスターゼの測定意義を端的に言えば炎症の攻撃因子を測定するのは顆粒球エラスターゼであり、攻撃因子による卵膜の分解産物を測定するのが胎児性フィブロネクチンといえよう。この両者のキットが切迫早産の管理上いかなる意義があるのかを比較検討することを本研究の目的とした。

研究方法：当院産婦人科へ来院した妊娠妊娠22週から36週のPROMを見ない妊婦85例を対象とし、正常妊婦群(N=57)、頸管炎、膣円(N=10)、切迫早産(N=9)に分けて、頸管、膣分泌液中の胎児性フィブロネクチン、顆粒球エラスターゼを測定した。また、一般的に測定されている炎症マーカーである血清中CRPの測定も実施した。なお、正常妊婦は、検体採取期間においてTocolysis Indexが1点以下であり、頸管炎、膣炎を疑わせる臨床症状がみられない症例。またTocolysis Indexが1点以上であっても子宮収縮抑制剤投与不要症例とした。頸管炎、膣炎は検体採取期間に

においてTocolysis Indexが1点以下であり、頸管炎、膣炎を疑わせる臨床症状がみられる場合とした。切迫早産群は検体採取期間においてTocolysis Indexが2点以上であり、治療の目的とした子宮収縮抑制剤投与が必要であった症例とした頸管炎、膣炎群、切迫早産群は、診断時の検体を採取した。胎児性フィブロネクチンの測定は綿棒で採取した分泌液を検体抽出液に約10秒静置してその上清をEIA(第一化学薬品)にて測定した(1)。また顆粒球エラスターゼは綿棒で採取した頸管粘液を抽出液に浸した後、フィルターでろ過後EIA(三和化学)にて測定した(2)。

研究成績：1、各症例群における測定結果

各症例群と各マーカー(胎児性フィブロネクチン、顆粒球エラスターゼ、CRP)の測定結果との関係を検討する目的で、正常群については、妊娠37週未満に採取した検体の測定値を、頸管炎、膣炎群および切迫早産群については、はじめて診断された時点(抗菌的治療未実施)において採取した検体の有意差を検定した。

胎児性フィブロネクチンおよびCRPについては、正常群と切迫早産群間および、頸管炎、膣炎群と切迫早産群間に有意差($P<0.001$)が存在した(図1、2)。顆粒球エラスターゼについては、正常群と頸管炎、膣炎群間および正常群と切迫早産群間において有意差($P<0.001$)が存在した(図3)。つまり、診断初期においては胎児性フィブロネクチンとCRPは切迫早産群のみで有意に高値を示し、顆粒球エラスターゼは頸管炎、膣炎群および切迫早産群で有意に高値を示した。

2、早産発生までの測定値推移

各マーカーが早産の発生を事前に予知できるか否かについて検討する目的で早産となった症例について測定値の推移を観察した。なお、各マーカーのカットオフ値は胎児性フィブロネクチンは50 ng/ml、顆粒球エラスターゼは1.6 μ g/mlと設定した。

胎児性フィブロネクチンについては早産発症の約1-2週間前より高値傾向を認めた(図4)。顆粒球エラスターゼについては切迫早産発生の約2週間前に高値傾向を認めた(図5)。

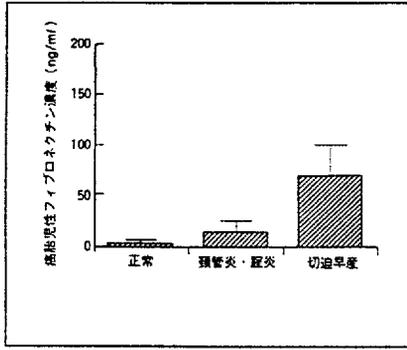


図1 胎児性フィブロネクチンの各症例群における測定結果

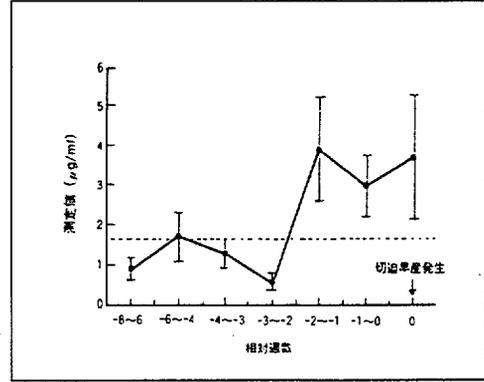


図5 切迫早産発生までの顆粒球エラスターゼ測定値推移

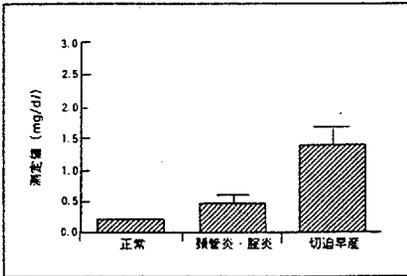


図2 CRPの各症例群における測定結果

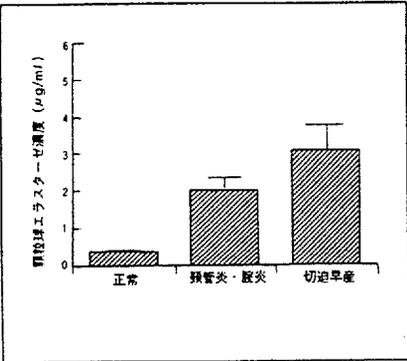


図3 顆粒球エラスターゼの各症例群における測定結果

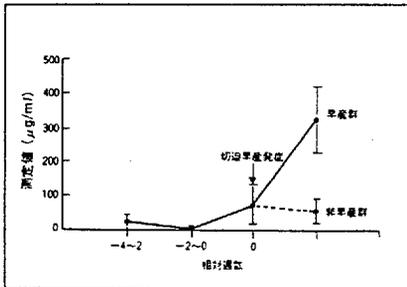


図4 切迫早産・早産発生までの胎児性フィブロネクチン測定値推移

考察：切迫早産は早産を引き起こす頻度の高い疾患である。切迫早産は頸管の炎症反応、そしてそれが波及した絨毛羊膜炎としてとらえることができる

(2)。切迫早産の診断および早産の病態把握には、妊婦の自覚症状や子宮収縮、出血、子宮口開大度等の他覚症状により推測されているが、これらは客観性にかけているといえる。また炎症マーカーのCRPも絨毛羊膜炎の診断に用いられているが、一般的な炎症マーカーであるため、絨毛羊膜炎に限らず腎盂腎炎、扁桃腺炎などの他の炎症性疾患でも陽性になることが問題であった。一方、羊水を採取して各種炎症マーカーを測定することは侵襲的で、外来検査では困難である。そこで、非侵襲的で、頸管の反応を直接反映している頸管、腔分泌液を検体とした早産マーカーが研究されてきている。今までに頸管、腔分泌液を検体とした早産マーカーには胎児性フィブロネクチンと顆粒球エラスターゼがある。

胎児性フィブロネクチンは、絨毛膜トロホプラスト細胞で産生され、絨毛膜と脱着膜の接触面、および羊水中に存在し、エンドトキシン、IL-1の刺激に対して放出される。つまり、絨毛膜に炎症反応が広がると絨毛膜の胎児性フィブロネクチンが分解され腔分泌液中に漏出されるようになる(3)。一方、顆粒球エラスターゼは顆粒球に多量に含まれるプロテアーゼの一種であり、鋭敏な炎症マーカーとして知られており、子宮頸管の炎症の診断においてもその有用性が報告されている(2)。

今回、この両者を用いて早産管理におけるそれらの有効性を検討した。その結果、胎児性フィブロネクチンは、切迫早産のうち実際早産になった例に高値を示し、顆粒球エラスターゼは、頸管炎、膣炎および切迫早産で高値を示すことが判明した。さらに、早産発生までの測定値の推移では、胎児性フィブロネクチンは早産発生の1-2週間前より高値になる。しかし、切迫早産で早産を発生した群と非発生群では顆粒球エラスターゼ値の差は認めなかった。

早産の多くは先にも述べたように、頸管および卵膜の炎症反応による病態と位置付けられる。頸管の炎症が主に垂直方向にすなわち卵膜の方向に波及した場合は前期破水をひきおこし、主に側方方向すなわち子宮筋、脱落膜方向に波及した場合は切迫早産が発症すると考えられる。そして両方またはいずれか一方の経路をへて早産が発生する。このようなメカニズムにおいて、炎症が上行波及する前の頸管炎、膣炎の場合は炎症マーカーである顆粒球エラスターゼが高値を示し、頸管からの炎症が絨毛膜に達し、もはや妊娠継続は難しい状態となっている場合は、胎児性フィブロネクチンが高値を示すと考えられる。

我々がすでに検討した、顆粒球エラスターゼ測定による頸管炎、膣炎および切迫早産の診断効率は、正診率は80.4%であった(4)。また最近の報告では、胎児性フィブロネクチン測定による早産予知の正診率は、治療群で69.2%であり、切迫早産妊婦における頸管、膣分泌物中の胎児性フィブロネクチンが高値を示したものは早産の頻度が極めて高いことが示唆されている(5)。

結論：早産を早期に診断、予知する目的で開発された頸管、地分泌液中の胎児性フィブロネクチンおよび顆粒球エラスターゼについてその特性を検討した。その結果、外来時のスクリーニングにおいては、頸管炎、膣炎の診断ならびに切迫早産の病態診断を行ううえで顆粒球エラスターゼが有用であり、入院管理における客観的な早産の病態診断、予知には胎児性フィブロネクチンの測定が有用であることが示唆された。

参考文献：

- 1) Baumgarten et al.: Tokolyseindex. in Dudenhausen E ed. Perinatale Medizin, vol 5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974
- 2) 寺尾俊彦、他：Chorioamnionitisの診断と治療. 周産期医学 21: 57, 1991
- 3) Lockwood CJ et al.: Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med 325: 669, 1991
- 4) 寺尾俊彦、他：妊婦子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ測定の臨床的意義—CAMの早期診断について—, 産婦実務 42: 2021, 1993
- 5) 一條元彦：早産リスクファクターとしての生化学的マーカー、胎児性フィブロネクチンの臨床的意義. 産婦治療 67: 212, 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:未熟児出生の最大の原因である早産は、周産期領域で最も重要な疾患の一つである。最近早産の発生機序が徐々に解明されつつあり、それに伴い早産の新しい診断マーカーが出現し、その診断、治療法も変わろうとしている。今回、我々は、現在研究されている診断マーカーのいち、胎児性フィブロネクチンと顆粒球エラスターゼの有効性について比較検討した。その結果外来時のスクリーニングにおいては、頸管炎、膣炎の診断および切迫早産の病態診断、予知を行ううえで顆粒球エラスターゼの測定が有用であり、入院管理における客観的な早産の病態診断、予知に胎児性フィブロネクチンの測定が有用であることが示唆された。