

II. クリニカルカンファランス

2. 早産の予防・予知・診断, Tocolysis の有用性と限界
—早産の予知・診断—

名古屋大学
周産母子センター助手
板倉 敦夫

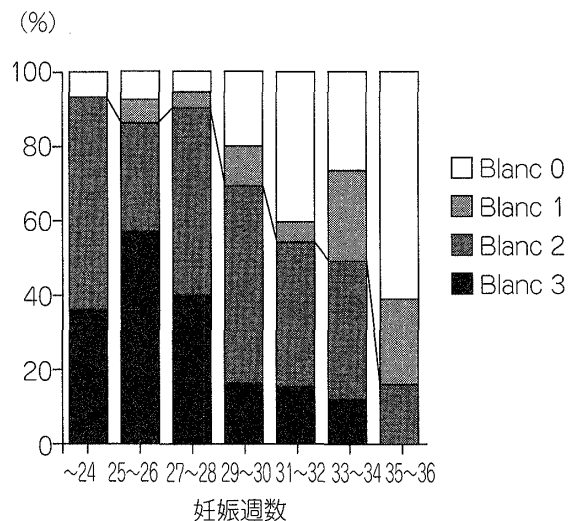
座長：自治医科大学教授
佐藤 郁夫

近年周産期管理の向上により1,000g未満の超低出生体重児でも生存可能となるなど、周産期死亡率は激減しているが、早産率はそれほど減少していない。また低出生体重児の救命率の上昇とともに、後障害を有する早期産児は増加しており、早産の予防が依然として産科管理の中で解決されるべき最重要課題であることは異論のないところである。

最近の測定法の進歩により、早産に関与する頸管内分泌物の濃度測定や、経膈超音波断面法による頸管の長さなどの客観的数値によって、早産を予知・診断する方法が考案されている。そこで、早産の予知・診断に係る物質および、頸管長について検討した成績を紹介するとともに、早産と頸管熟化のメカニズムについて解説する。

早産時の炎症反応と頸管の軟化

早産（144例）の卵膜を組織学的に検討したところ、脱落膜を超えて絨毛膜まで好中球が浸潤しているBlanc 2, 3度の絨毛羊膜炎は、週数が早いほど高率に認められ、妊娠28週以下の早産では90%にみられた（図1）。感染が原因の切迫早産例では治療に抵抗性を示し、一方Intensiveな治療は感染を助長させる可能性もある。したがって、感染がどの程度真の早産原因となっているかは不明である。ただ週数の早い時期の早産に、絨毛羊膜炎合併例が多くなっているのは事実であろう。

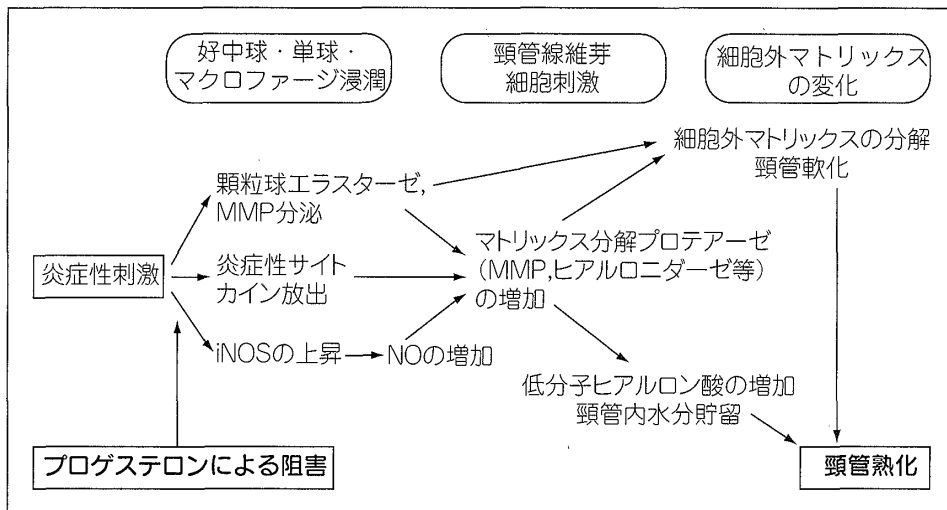


(図1) 早産卵膜の組織学的絨毛羊膜炎

Liggins は、すでに20年以上前に、分娩時の頸管軟化は炎症性反応に酷似している」と論じている¹⁾。分娩時の頸管は、組織学的には炎症反応であるが、当時はその炎症反応と頸管軟化の関係については不明であった。頸管組織には、コラーゲンを初めとする細胞外マトリックスが豊富に存在しており、頸管軟化現象は、サイトカインを初めとする局所因子を誘導し、このマトリックスを分解することが主体であると考えられている。

現在報告されている頸管軟化現象について示す（図2）。活性化された顆粒球、単球・マクロファージなどの炎症細胞が頸管組織内に浸潤し、それらから分泌される顆粒球エラストラーゼや炎症性サイトカインの働きで、頸管線維芽細胞からのコラーゲン線維等の細胞外マトリックスを分解するプロテアーゼの放出が促進される。また同時に、頸管のNO産生の促進や、グリコサミノグリカンの変化も来すことが報告されており、これら一連

現在報告されている頸管軟化現象について示す（図2）。活性化された顆粒球、単球・マクロファージなどの炎症細胞が頸管組織内に浸潤し、それらから分泌される顆粒球エラストラーゼや炎症性サイトカインの働きで、頸管線維芽細胞からのコラーゲン線維等の細胞外マトリックスを分解するプロテアーゼの放出が促進される。また同時に、頸管のNO産生の促進や、グリコサミノグリカンの変化も来すことが報告されており、これら一連



(図2) これまで報告されている頸管熟化機構

の作用によって頸管組織の軟化が起こる。これにより頸管の開大、児頭の下降といったいわゆる熟化現象が完成する。プロゲステロンには、炎症性刺激によって起こる一連の頸管熟化機構を阻止する作用、すなわち頸管の維持作用があると考えられている。

早産ハイリスク妊娠と頸管内分泌物

早産ハイリスク妊娠には、さまざまな危険因子があげられているが、不妊治療や晩婚化によって、多胎や子宮筋腫といった早産ハイリスク妊娠は、近年増加している。Tocolysis Index は、切迫早産の症状・所見をほぼ網羅しており、2点以下は外来管理、3点以上は入院加療が必要とされている(表1)。そこで早産ハイリスク妊娠

(表1) Tocolysis Index (早産指数)

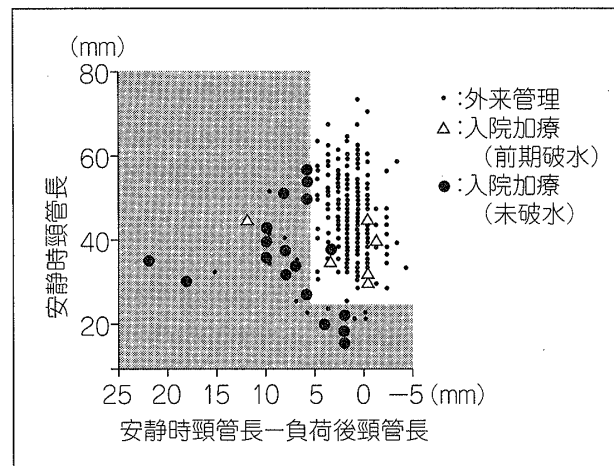
点数	0	1	2	3	4
子宮収縮	無	不規則	規則	—	—
破水の有無	無	—	高位破水	—	低位破水
出血の有無	無	有	—	—	—
子宮口開大	無	1cm	2cm	3cm	4cm

(Baumgarten, 1973)

と、Tocolysis Index 2点以下の切迫早産妊婦を対象として、最近考案された頸管内分泌物中の物質濃度による、診断・予知の有用性について検討した。

早産マーカーとして、頸管内分泌物中の癌胎児性フィブロネクチンが、すでに臨床的に使用されている。当院で施行した癌胎児性フィブロネクチン陽性例のほとんどは、Tocolysis Index 3点以上の切迫早産であった。陽性例では治療抵抗性を示すことも知られており、この検査法は治療開始のマーカーというより、早産の予後判定因子とするべきと考えられる。

ところで頸管内分泌物中顆粒球エラスターゼも、早産マーカーとして利用されはじめている。妊娠18~34週のハイリスク妊婦を対象として、顆粒球エラスターゼ定性法(三和化学社製ファグノスエラスターゼ)合計117回測定し、検査後2週間以内にTocolysis Indexが3点以上となり、入院加療を行った妊婦に対する、エラスターゼの有用性について検討した。敏感度は84%と高く、スクリーニング検査として有用と考えられたが、陽性でも外来管理可能であった、いわゆる偽陽性が多く(陽性的中度28%)、早産の診断には他の所見も考慮する必要があると考えられた。その原因として、生理的に頸管内腔に浸潤している好中球が、エラスターゼを分泌している可能性が考えられた。



(図3) 頸管長と入院加療の有無

経腔超音波検査による頸管長計測

経腔超音波断層法で、内子宮口から外子宮口までの距離を測定する、頸管長計測は、頸管無力症の診断に利用されているが、頸管長計測は早産の診断・予知にも、有用性が示唆されている²⁾。また軟化した頸管は、子宮内圧の上昇で内子宮口が楔状に開大する、Funnelingが認められることもあり、頸管の動的変化をとらえる必要があるとされている。そこでハイリスク妊婦を対象として合計403回頸管長を計測して検討した。計測方法は、まず頸管の全景を描出させ、これを安静時頸管とする。次に妊婦自身に数秒間いきませ、一度腹圧を解除させ、10数秒程度観察する。観察中に、Funnelingが認められれば、これを負荷後の頸管とし、認められない場合は、再度いきませた。それぞれの頸管長を計測し、安静時と負荷後の差を頸管短縮とした。

図3にその結果を示したが、安静時頸管長26mm以下、あるいは負荷によって6mm以上短縮した例を検査陽性とする、前期破水以外の検査後2週間以内での入院加療例に対して、敏感度94%、特異度96%と極めて有用なスクリーニング検査であると考えられた。しかし前期破水の予知は1/6(17%)にのみ可能で、この検査に限界があると考えられた。

さらに、頸管内エラスターゼと頸管長計測の相関を調べたところ、エラスターゼ測定の結果と安静時の頸管長には有意差はみられなかったが、エラスターゼ陽性例に有意に圧負荷後に6mm以上の短縮する例が多く認められた。Funnelingは、頸管無力症における外子宮口の開大以前の軟化現象と考えられているが、これらの例にもエラスターゼが検出されることにより、頸管無力症による頸管開大にも、好中球の浸潤および活性化が関与していることが示唆された。

頸管内エラスターゼや頸管長計測などの頸管所見は、従来の方法より、早期から早産の診断が可能となることが考えられた。

《参考文献》

- 1) Liggins GC. Cervical ripening as an inflammatory reaction. In: Ellwood DA, Anderson ABM, eds. The cervix in pregnancy and labour, clinical and biochemical investigation. Edinburgh: Churchill Livingstone 1981; 1: 1—9
- 2) Anderson HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 859—867