

Diagnosis and Management of a Potential Preterm Delivery

Naomi NAKAYAMA¹⁾, Toshiyuki YOSHIKATO²⁾, Shingo MIYAMOTO¹⁾

¹⁾ *Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

²⁾ *Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital*

Abstract: Preterm delivery, which is defined as any delivery before term, is an important issue in prenatal care. The causes of preterm deliveries are multi-factorial, including such factors as cervical incompetency and chorioamnionitis. The accurate detection and careful management of these conditions can prevent preterm delivery. This study discusses the diagnosis and treatment of potential preterm delivery, while especially focusing on monitoring the cervical length using transvaginal ultrasonography and measuring the biomarkers in the cervical mucus.

Key words: Threatened preterm delivery, Cervical length and Biomarkers in the cervical mucus, Treatment, Management.

切迫早産の早期診断と治療・管理

中山 直美¹⁾ 吉里 俊幸²⁾ 宮本 新吾¹⁾

¹⁾ 福岡大学病院 産婦人科

²⁾ 福岡大学病院総合周産期母子医療センター

要旨: 正期産前に分娩となる早産は、今日の産科医療で解決すべき重要な課題である。早産の原因となる疾患としては、子宮頸管無力症や絨毛膜羊膜炎などがある。これらの疾患を分娩前のできるだけ早い時期に検出ししっかり治療することが、早産の予防につながる。今回、我々は特に経膈超音波断層法による子宮頸管長計測、子宮頸管粘液のバイオマーカーの測定に焦点をあてて、切迫早産の診断や管理について概説したい。

キーワード: 切迫早産, 子宮頸管長, 頸管液中バイオマーカー, 治療, 管理

はじめに

切迫早産とは、妊娠 22 週以降 37 週未満に下腹部痛（陣痛）、性器出血、破水等の症状に加えて、内診上子宮頸部の熟化、即ち子宮口の開大、展退度の進行、子宮口の軟化等の所見を認め、外側陣痛計で規則的な子宮収縮があり、早産の危険性が高いと考えられる状態と定義されている¹⁾。

2009 年における人口動態統計では、総出生数 1,070,035 のうち、妊娠 37 週未満の出生数は 60,989 で、5.7% を占め、1980 年の 4.1% と比べ増加傾向にある。特に妊娠 28 週未満の早産数は、1980 年の 1,818 から 2009 年の 2,717 と約 1.5 倍に増加した。これらの早産の急増は母体年齢の高齢化、生殖補助医療の進歩による多胎妊娠の増加が大きな理由となっている。その中で、近年の新生児医療の著しい発展により以前では救命し得なかった妊娠 20 週半ばで出生する早産児の救命が可能になってきたことも早産児の増加に寄与している。一方で、産科医、小児科医の減少と高齢化、NICU（新生児集中管理室）病床の不足による「妊婦のたらいまわし」が大きな社会問題となっている。

早産児の予後は向上するなかで、妊娠 32 週以前の早産児では脳質周囲白質軟化症等に起因する神経学的後遺症や未熟児網膜症等の合併症の発生が新たに着目されている。このような診療背景や社会背景から、妊娠 32 週未満の早産を予防することは、今日の産科医療のなかで解決すべき重要な課題である。そこで、切迫早産の早期診断と治療対策について概説する。

早産の原因

早産の原因は、1) 子宮頸管無力症や円錐切除術後等の頸管長短縮 2) 細菌性陰炎、頸管炎およびそれに続発する絨毛膜羊膜炎による子宮収縮の増強、3) 多胎妊娠、

羊水過多、子宮筋腫合併、子宮奇形などによる子宮筋の伸展に起因する子宮収縮の増強、4) 胎児における視床下部一下垂体—副腎系の賦活化による子宮筋の易収縮性亢進による子宮収縮の増強、等多岐に渡り、しかもこれらの因子が単一あるいは複合的に関与して早産に至る。本稿では、発生頻度が多く临床上重要な問題となる子宮頸管無力症と絨毛膜羊膜炎について言及・概説する。

1. 子宮頸管無力症

正常分娩では、通常陣痛と頸管熟化が妊娠の末期にはほぼ同じ時期に出現する。しかし、子宮頸管無力症では、子宮収縮がないまま子宮頸管の熟化だけが妊娠中期に起きる。すなわち、子宮頸管無力症は古典的には「妊娠中期」に起きる無痛性の頸管開大を指す。子宮頸管無力症となる原因は、子宮頸部の筋線維やコラーゲンの脆弱異常と考えられている。本症の発症頻度は全分娩数の 0.05 ~ 1%、流早産の原因疾患数の約 20% を占めると報告されている²⁾。

経腔超音波断層法を用いて子宮頸部（頸管）を経時的に観察すると、明らかな子宮収縮を認めないものの妊娠中期から子宮頸管長が急速に短縮してくる症例を経験する（図 1a と 1b）。このような症例では、そのまま放置していると、やがて頸管が開大し、胎胞形成を認めるようになる（図 1c）。さらに、卵膜に炎症が惹起され、前期破水、性器出血、陣痛発来等の臨床症状を認める。通常、このような状態になって初めて診断がなされることが多い。一方、頸管長の短縮が急速に進行しなかった症例においては、妊娠後期になって破水、性器出血、陣痛発来の臨床症状をとるものもあれば、そのまま妊娠末期に至るまで無症状のものもある。このような症例では妊娠末期の陣痛発来以前に既に頸管開大を認めていることが多く、ひとたび陣痛が発来すると急速に分娩に至るこ

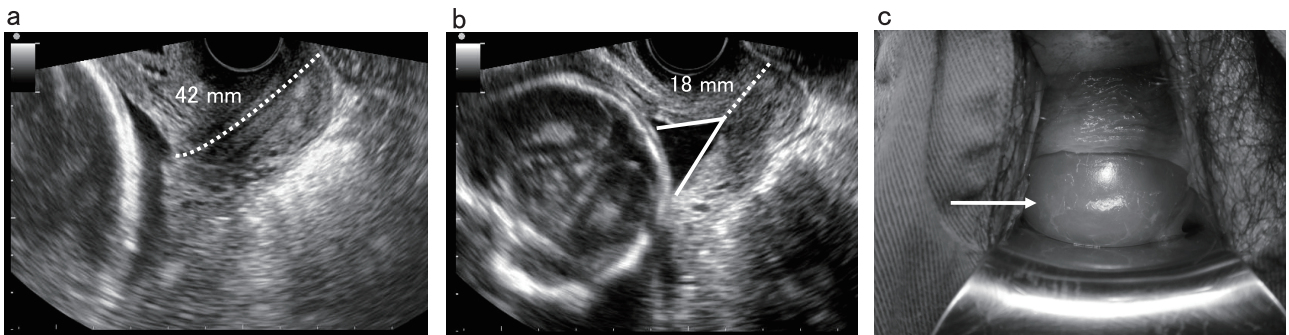


図 1 正常妊娠および子宮頸管無力症における子宮頸管の変化

- a) 経腔超音波断層法による正常子宮頸管（妊娠 28 週）。点線は、外子宮口から内子宮口を示す。
- b) 子宮頸管熟化所見（妊娠 22 週）。点線は、外子宮口から内子宮口を示し。実線は、頸管長短縮に伴う内子宮口付近の楔状変化 (funneling) を示す。
- c) 頸管無力症における胎胞形成。矢印は、露出した胎胞を示す。

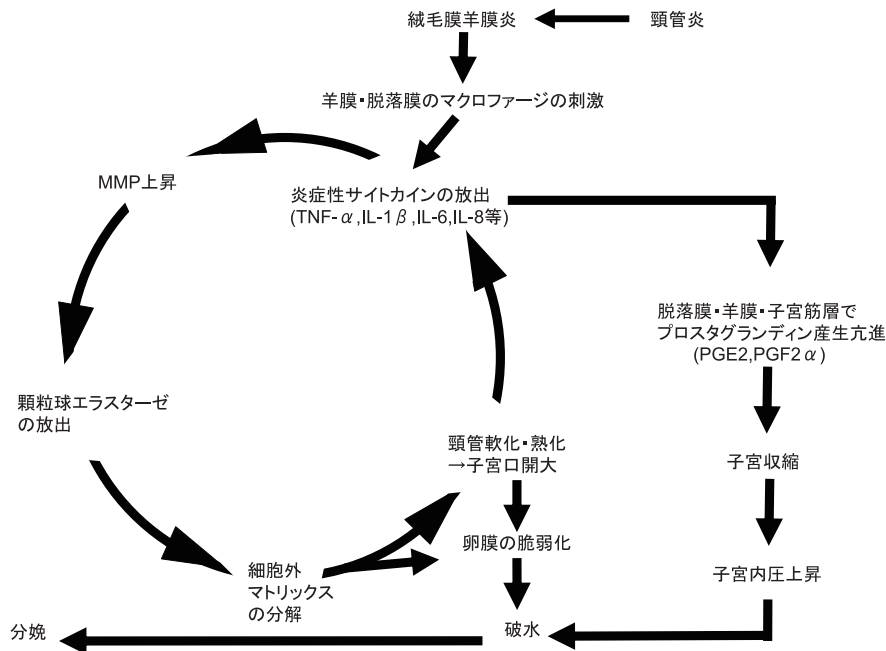


図2：局所の炎症による早産，前期破水の発生機序

表1 Tocolysis Index (切迫早産指数)

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

とが多い。

2. 絨毛膜羊膜炎

近年、絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis:CAM) が、前期破水だけでなく切迫早産・早産の原因として非常に注目されている。その理由は、子宮内感染から引き続いて起こる絨毛膜羊膜炎が早産へと余儀なく導くだけでなく、早産により娩出された児は未熟性に起因する合併症とともに新生児肺感染症や脳質周囲白質軟化症等の臓器障害の発症の原因となるからである。したがって、絨毛膜羊膜炎へと炎症が波及することを防ぐために、早期診断と適正な治療を行うことが、早産の予防とともにさらには新生児に重篤な合併症発生の減少にもつながってくる。

絨毛膜羊膜炎は、膣炎・子宮頸管炎 (細菌性膣症) からの上行感染として誘起されると考えられている。一旦、絨毛膜羊膜炎が発症すると羊膜や脱落膜のマクロファージが刺激され、炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 等) が放出される (図2)。これら炎症性サイ

トカインにより脱落膜、羊膜、子宮筋層におけるプロスタグランジン (PGE2, PGF2 α) の産生が亢進し、子宮収縮が起こる。また、局所で集簇した好中球が蛋白分解酵素を放出し、その結果卵膜のコラーゲンの分解、脆弱化が起こり破水に至る。特に羊膜緻密層におけるⅢ型コラーゲンの減少が特徴的で、その分解酵素として好中球由来のエラスターゼと胎便由来のトリプシンが関与していることが明らかになった³⁾。子宮頸管のコラーゲンの分解が起こると頸管の軟化、熟化を来とし、子宮口の開大や児頭の下等 Bishop score の進行につながる。このような悪循環が繰り返すことで、子宮の収縮や子宮頸管の熟化が加速度的に進行し、分娩へと至る。

切迫早産の早期診断

従来、切迫早産の診断、管理の指標として Tocolysis Index が用いられてきた⁴⁾(表1)。これは、子宮収縮の有無、破水の有無、出血の有無、子宮口の開大を点数化

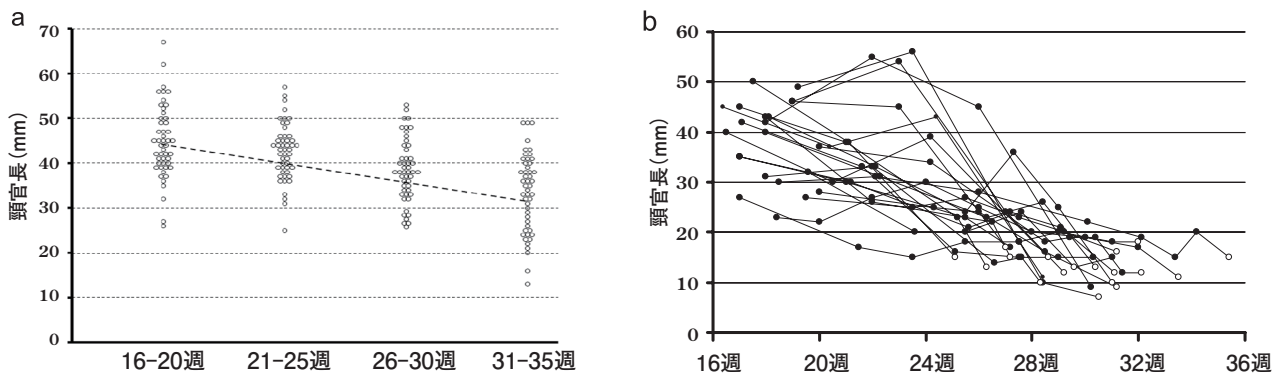


図3 妊娠経過にともなう子宮頸管長の推移

a) 正常妊娠における妊娠の進行に伴う頸管長の変化.

b) 切迫早産例における頸管長の経時的変化. ●は、各妊娠週数における子宮頸管長を示し、○は切迫早産診断時点での子宮頸管長を示す.

して評価する方法である. ここでは、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.

1. 子宮頸管長

内診所見に加え、経膈超音波断層法にて内子宮口から外子宮口までの距離（子宮頸管長）を測定することは、切迫早産の早期診断に有用である.

正常妊娠における頸管長の変化については諸説あり、妊娠32～34週まではほぼ一定で、その後徐々に短縮するという報告⁵⁻⁷⁾と、妊娠経過とともに次第に短縮するという報告^{8,9)}がある. 同一症例を妊娠16-19週から経時的に経過観察した我々のデータでは、頸管長は妊娠週数と共に次第に短縮した(図3a)⁹⁾. Iamsらによると妊娠24週で頸管長が30mm以下であった場合、40mm以上あった群と比較すると35週未満での早産のリスクは3.8倍、26mm以下では6.2倍、13mm以下では14倍高かったと報告している¹⁰⁾. また、内子宮口のU字型、V字型の開大である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. 我々のデータ解析結果からも、単に頸管長の絶対値のみではなく、その頸管長短縮過程において、頸管長短縮が出現する時期が早いもの、あるいは頸管長短縮速度が急速であるものが切迫早産ないし早産に至る可能性が高いことが分かった. 頸管長短縮を25mmと定義し、妊娠30週までに頸管長短縮を認めた例を、妊娠26週までに短縮を認めた群(早期短縮群)とそれ以降に短縮を認めた群(後期短縮群)に分けた場合、妊娠36週未満における早産率には有意差は認めなかったが、頸管縫縮術や子宮収縮抑制剤投与等の医療介入が必要であった率は、明らかに早期短縮群に多かった⁹⁾. さらに、頸管長短縮速度でみると、頸管長25mmから15mmに短縮する期間は、切迫早産群では2.5週(中央値)で、非切迫早産群の5.5

週(中央値)より有意に急速に短縮していた. さらに、切迫早産群においては頸管長が7～18mm、平均13mmをcritical pointとして子宮収縮を生じることがわかった(図3b).

2. 生化学的早産マーカー

絨毛膜羊膜炎により産生される炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8)やプロスタグランジン(PGE2, PGF2 α)が、子宮収縮に深く関わっている. 頸管粘液中顆粒球エラスターゼと腔分泌液中癌胎児性フィブロネクチンの測定が現在保険採用され、臨床的に普及している. また、IGFBP-1(Insulin-like growth factor binding protein-1)は破水のマーカーとして有用である.

1) 頸管粘液中顆粒球エラスターゼ

前述のごとく、炎症がおこると遊走してきた好中球からエラスターゼが放出されるため、頸管粘液中で検出される. 局所の炎症の化学的評価の指標となる.

切迫早産の約2週間前から上昇ははじめることから、早産発症の予知に役立つと期待されている.

2) 癌胎児性フィブロネクチン

胎児由来の細胞外マトリックス蛋白のひとつで、羊水中や卵膜、胎児血に存在し、通常腔や頸管には認められない. 卵膜損傷や脆弱化、変性時に腔や頸管内に検出される. 妊娠20週以前では生理的に高値を示すため、妊娠20週以降の早産マーカーとして用いられる. 切迫早産の約1～2週間前から上昇をはじめる.

3) ヒトインスリン様成長因子結合蛋白1型(IGFBP-1)

ヒトインスリン様成長因子に結合する蛋白のひとつで、羊水中に高濃度で存在する. 正常妊娠妊婦の腔内には極微量しか存在しないが、破水した場合には、羊水由来のIGFBP-1が腔内に漏出するため、腔分泌液中のIGFBP-1を検出することは、前期破水の指標となる.

3. 子宮収縮モニタリング

子宮収縮の増強は、切迫早産には必須の症状である。妊娠中期以降は、生理的にも Braxton-Hicks 収縮といい、無痛性の子宮収縮は認めるものの、切迫早産においてはその頻度が増加する。胎児心拍数陣痛図 (cardiotocogram: CTG) では、母体の陣痛 (子宮収縮) と胎児心拍数を同時に記録するものである。子宮収縮の計測法は通常子宮の収縮に伴って変化する母体腹壁の圧変化を母体腹壁から計測する外測法を用いる。明らかな陣痛を認める場合は、妊婦自身が感じるが、切迫早産の初期の段階では妊婦自身が必ずしも自覚していないことが多い。CTG においては子宮収縮の持続時間、頻度 (周期) を測定する。ただし、外測法では子宮内圧そのものを正確に反映していないので、それを補完する意味で、患者自身が感じる子宮収縮に伴う疼痛の有無、その程度を把握することは重要である。

早産の予防と管理

早産マーカーは、早産予知に有益ではあるものの、ローリスクの妊産婦においては、単独のスクリーニングツールにはならない。しかし、早産マーカーの測定と子宮頸管長の測定、頸管腺の消失の有無、funneling の有無等の経腔超音波断層法での所見を組み合わせることで、より高率に切迫早産の早期診断ができるようになった。

我々は、現在以下のような管理方針で外来診療を行っている。頸管長の計測はすべての妊婦に対し、妊娠 20-23 週と 24-28 週の 2 回行い、その変化を観察する。妊娠中期の流早産、切迫早産の既往を有する症例はハイリスク群とし、妊娠 16-19 週から計測を開始し、計測間隔は概ね 2 週間毎とする。頸管長 25mm 以下の場合は 1-2 週毎に計測する。

1. 頸管縫縮術

頸管縫縮術には子宮頸管無力症に対して、頸管を糸で縫縮する方法である。手術法には、内子宮付近で縫縮するシロッカー手術と外子宮口付近で縫縮するマクドナルド手術がある。頸管無力症は、妊娠中期 (妊娠 15 週) 以降に発症し、それ以前に起きることはない。前回妊娠時に子宮頸管無力症を発症した症例については、次回以降の妊娠時には予防的に妊娠 14-16 週頃に行う (予防的頸管縫縮術) のが一般的である。前述のように、近年経腔超音波断層法による子宮頸管の観察を日常臨床の場でルーチンに行うようになり、その発症が予知できるようになった。Althuisius らは頸管無力症のハイリスクの症例を対象に経腔超音波検査を行い、妊娠 27 週までに頸管が 25mm 未満になった場合に無作為に頸管縫縮術と安静加療を行った群と安静のみの群で比較したところ、妊娠 34 週未満の早産率は縫縮術群で改善した。また、隔週で経過観察

を行った頸管長に関しても縫縮術群で有意に短縮は認めなかった。Berghella らは早産歴のある 208 人に対して 25mm 未満になった症例に対して頸管縫縮術を行ったところ、妊娠 35 週以前の早産率で改善し、頸管無力症の診断が困難な中で早産既往ということがその可能性があることを示唆するものであると報告した。

2. 子宮収縮抑制剤

現在国内で子宮収縮抑制剤として保険適用となっているものは、交感神経 β 2 受容体刺激剤である塩酸リトドリン及び硫酸マグネシウムがある。

1) 塩酸リトドリン

細胞膜上の β 2 受容体作用により、細胞膜の adenylyl cyclase を活性化させることで、細胞内の second messenger である c-AMP を増加させ、細胞内カルシウム貯蔵部位 (筋小胞体) への取り込みを促進し、myosin light chain kinase を不活性化することによって平滑筋を弛緩させると考えられている。

2) 硫酸マグネシウム

元来、妊娠高血圧症候群における子癇発作の予防薬として使用されていたが、子宮収縮抑制作用を有し、切迫早産の治療薬として有用であるという報告が多数なされたために、日本では 2006 年より切迫早産に対して保険適応となった。

塩酸リトドリンと併用されることが多いが、塩酸リトドリン禁忌例等では単独投与もなされる。

3) インドメタシン (プロスタグランジン合成阻害薬)

プロスタグランジン合成酵素であるサイクロオキシゲナーゼの活性を抑制することにより、子宮収縮を抑制する。しかし同時に胎児動脈管を閉鎖し、胎児肺高血圧症を誘発する可能性が指摘され、妊娠中の投与は禁忌とされている。しかし、実際には子宮収縮抑制が必須である状態 (頸管縫縮術後、胎児治療等) では、妊娠週数の早い症例に限局し、48 時間を越える投与は控えるといった条件下で、十分なインフォームドコンセントの下で使用している。

3. プロテアーゼ阻害剤

頸管長短縮例、頸管腺消失例、funneling を認める例 (これも好中球浸潤、活性化の関与が示唆されている) は、顆粒球エラスターゼや癌胎児性フィブロネクチンを測定し、陽性例には抗サイトカイン療法としてのウリナスタチンの腔・頸管への局所投与を行うことで、早産の発症防止につながることを期待されている。ウリナスタチンは多価プロテアーゼ阻害剤である。抗エラスターゼ作用、抗トリプシン作用によって卵膜保護、頸管熟化抑制が期待できる。我々は、ウリナスタチン腔坐剤を院内で調剤して使用しているが、ウリナスタチン療法は保険適外であり、安全性、有効性について十分なインフォームドコンセントを行ったうえで使

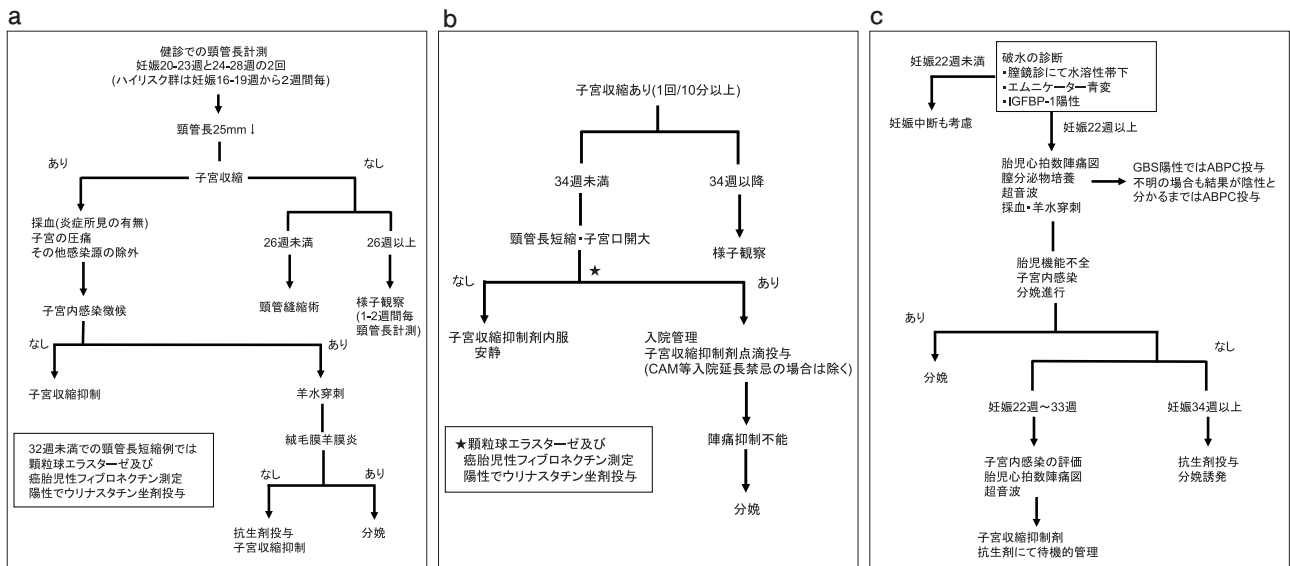


図 4 切迫早産に対する病態別の福岡大学医学部産婦人科における治療指針

a) 頸管長短縮例の当院での管理方針. b) 子宮収縮を主徴とした場合の切迫早産例の当院での管理方針. c) 前期破水例の当院での管理方針.

用することが重要である.

当院での切迫早産と前期破水の管理

当院での妊婦健診時の頸管短縮例、子宮収縮を主徴とした場合の切迫早産例、前期破水例について、それぞれ図 4 a-c に示す。頸管長は 25mm 以下を短縮群とし、管理を行う。妊娠 26 週未満で子宮収縮を認めない場合は、頸管縫合縮術を施行する。子宮収縮を認める場合は、子宮収縮抑制剤を投与し、子宮収縮が落ち着いた時点で頸管縫合縮術を考慮する。全ての群において、絨毛膜羊膜炎の診断に至った場合は、速やかに分娩とする。

おわりに

切迫早産の早期診断と対策について述べた。全ての早産を予知、予防することは不可能であるにしても、可能な限りの対策をとる事で少しでも早産児を減少させ、切迫早産での母体入院による産科満床、母体適応や胎児適応での避けられない早産児の NICU 満床による受け入れ困難である状況が少しでも改善される事を期待する。

文 献

- 2) 石原楷輔：頸管無力症．産婦人科の実際，44:1670-1674,1995
- 3) Baumgarten K, Gruber W:Tocolysis index. In Dudenhausen JW, Saling E,Eds. Perinatale Medizin Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag,197-199,1974
- 4) Kanayama N, et al: Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. Am J Obstet Gynecol,1985 Dec 15:153 (8) :899-903
- 5) Ayers JW, DeGroot, RM, Compton, AA, et al:Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy: diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. Obstet Gynecol 71:939-944,1988.
- 6) Zorzoli A,Soliani A,Perra M,et al: Cervical changes throughout pregnancy assessed by transvaginal sonography. Obstet Gynecol 84:960-964,1994.
- 7) Sekiya T, Ishihara K, Yoshimatsu K, et al: Detection rate of the cervical gland area during pregnancy by transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation. Ultrasound Obstet Gynecol 12:328-333,1998.
- 8) Okitsu O, Mimura T, Nakamura T, et al: Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography Ultrasound Obstet Gynecol 2:402-409,1992
- 9) Yoshizato T, Obama H, Nojiri T, et al: Clinical significance of cervical length shortening before 31 weeks' gestation assessed by longitudinal observation using transvaginal ultrasonography. J Obstet Gynaecol Res 34: 806-811, 2008.
- 10) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al:The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N Eng J Med 334: 567-572, 1996.

(平成 23. 3. 8 受付, 平成 23. 5. 31 受理)