

PROMと chorioamnionitisの診断法

浜松医科大学
産婦人科教授
寺尾 俊彦

はじめに

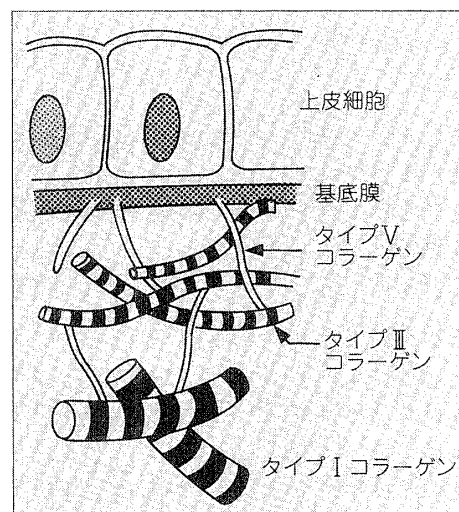
PROM (premature rupture of membrane) および chorioamnionitis はいずれも無症候性のまま発症するうえに、その予知が困難な産科疾患である。また、時には診断さえも容易でないことがある。いずれの疾患も低出生体重児の主な出生原因であるだけに、その予知、予防が大切である。

PROMの原因と chorioamnionitis との関係

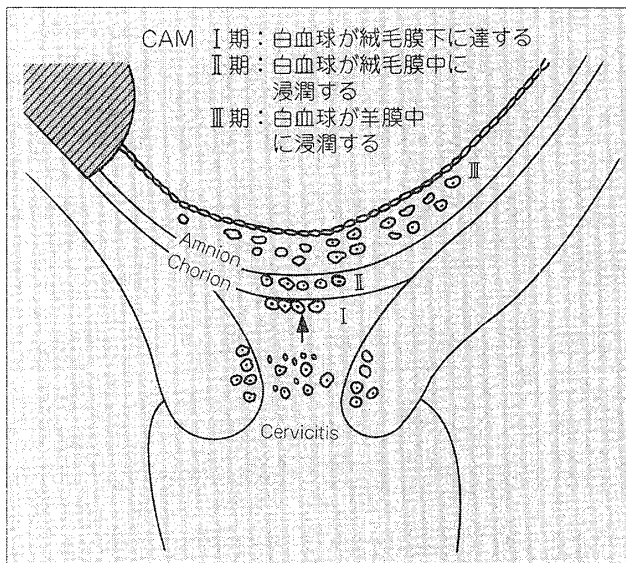
PROMの成因として、最近では腔頸管からの上行性感染により絨毛羊膜炎 (chorioamnionitis: CAM) が発生し、その結果卵膜が脆弱化し PROM が起こるという機序が重要視されるようになった。卵膜は通常、妊娠末期まで破れることなく胎児や羊水などの子宮内容物を保持しているが、これは卵膜（ことに羊膜）に存在するコラーゲンの抗張力によるものである。PROMはこの卵膜コラーゲンの抗張力が損なわれるために起こると考えられる。CAMの主要原因は、腔や頸管の細菌感染の上行性波及である。その結果微生物などの走化性物質が顆粒球、マクロファージなどを遊走させ、これがタンパク分解酵素、フリーラジカル、ロイコトルエンなど種々のケミカル・メディエーターを放出する。これらが子宮頸管や卵膜のコラーゲンを分解し、頸管の熟化・開大、脆弱化、ひいては子宮収縮の発現に関与するものと考えられる。

羊膜中のコラーゲンの構造はタイプ I, III, V が主な成分で、それらは図1のような関係にある。PROM群と非PROM群の卵膜のコラーゲン量を測定すると PROM群が有意にコラーゲン量が低値であり、中でもタイプ III コラーゲンのみが特異的に減少している。コラーゲンを分解する酵素は基質特異性が高く、タイプ III コラーゲンを選択的に分解する酵素は顆粒球エラスターゼとトリプシンである。CAMの羊膜には顆粒球のコラーゲン層への浸潤が多数認められ、また一方、胎便由来のトリプシンが羊水中に存在することが知られているので、卵膜がこれらのプロテアーゼによって障害を受け、脆弱することにより PROM が発生する可能性が高い。

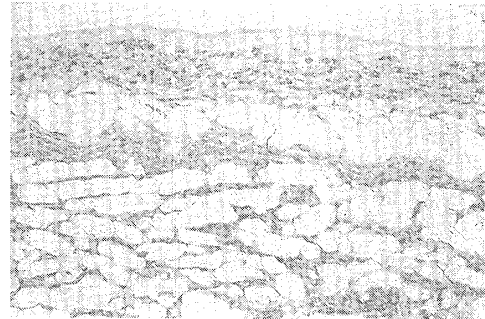
CAMでは図2のごとく、細菌が上行性に侵入するのに一致して顆粒球が浸潤している。このとき顆粒球は脱顆粒してエラスターゼを放出する。写真1は PROM症例の卵膜（組織学的にも CAMが存在している）を、抗エラスターゼ抗体を用いて染色したものである。卵膜のコラーゲン層が顆粒球エラスターゼにより分解され、空胞化して脆弱化しているのがわかる。なお、細菌自身のコラーゲナーゼには



(図1) コラーゲンの構造



(図2) 絨毛羊膜炎の発生機序と stage 分類



(写真1) PROM症例の卵膜のエラスターゼ染色。卵膜コラーゲンが分解され空胞化している

タイプⅢコラーゲンを特異的に分解する能力がないので、この分解は細菌によるものではなく、細菌刺激によって発現されたサイトカインにより遊走してきた顆粒球による分解と考えられる。したがって PROM の原因となる細菌はその菌種を問わない。

一方、胎便由来のトリプシンによる破水の可能性もある。何らかの機序で羊水中に胎便が排出されると羊水中トリプシン活性が上昇するが、通常は羊水中にはトリプシン活性を中和する阻害物質 (α 1トリプシン・インヒビターおよび胎児尿由来トリプシン・インヒビター) が存在し、卵膜の脆弱化は起こらない。しかし胎便の排出が多くトリプシン活性が異常に高い時や阻害物質が少ない時には卵膜のタイプⅢコラーゲンが分解される可能性がある。阻害物質が少ない時の例として先天性腎低形成、または尿路障害 (Potter 症候群) がある。これらの胎児異常があるときは PROM が起こりやすく、卵膜の至る所で卵膜上皮細胞に欠損がみられ、この部位に肉芽形成 (卵膜結節 amnion nodosum¹⁾) が認められる。このような箇所からの羊水の流出が高位破水であるのかもしれない。

切迫早産の原因と chorioamnionitis との関係

分娩には頸管熟化と子宮収縮 (陣痛) が必須であるが、この二つの大きな生理的变化をもたらす中心的物質はサイトカインである。切迫早産においてもサイトカインが中心的役割を演じている。ことに CAM があると、多くのサイトカインが発現され種々の作用をする。

妊娠末期に何らかの刺激 (たとえば細菌の刺激) が脱落膜細胞や脱落膜に存在するマクロファージに加わると IL- 1β が産生されるが、この IL- 1β は脱落膜細胞や子宮筋細胞に働いてプロスタグランジン E_2 や $F_{2\alpha}$ を産生させ、これが子宮収縮を惹起する。また、IL- 1β によって刺激された子宮頸管細胞やマクロファージからは IL-8 (ケモカイン) が分泌され、その結果、好中球 (顆粒球) が遊走してエラスターゼを放出するとともに、内因性コラゲナーゼが活性化されて頸管が著明に熟化する。これらのサイトカインやサイトカインによって惹起される生理活性物質の産生が内分泌環境によって制御されていて、妊娠末期にみられる胎盤のプロゲステロン産生低下 (プロゲステロン消退) によるエストロゲン・プロゲステロン比の増大がこれらの中間作動物質の産生を増幅させる。分娩の引き金となるのはこのホルモン環境に加えて、サイトカイン産生の方が形成されるからである。子

宮頸管細胞のストレッチングもサイトカイン産生を誘導する。妊娠末期の児頭の下降は頸管細胞にストレッチングという機械的刺激を加えサイトカイン産生を誘導する。卵膜剝離による分娩誘発も頸管細胞に加わるストレッチングによるものと考えられる。

頸管や子宮に感染症があると分娩が始まったり、早産になることは良く知られた現象である。早産の時期には内分泌環境にまだ変化がみられないが、感染症があるとそれをうまわまる程の大量なサイトカインが発現してくるために、妊娠末期と同様にプロスタグランジンが産生され分娩に至るものと思われる。

明らかな臨床的感染徴候（発熱、頻脈、白血球増多など）がなくても頸管には炎症反応がみられることがあり、さらに進行すると上行性に炎症が波及してCAMとなっている場合がある。早産とは中間作動物質（サイトカイン）が大量に産生され、妊娠の維持機構（内分泌環境）を凌駕するほどの排出機構（頸管熟化酵素と子宮収縮物質の産生）が起こり分娩発来に至ったものと考えられることができる。

PROMの予知

PROMは何の臨床症状を示さず突然に発症する 경우가大多数である。PROMの主な原因であるCAMが不顕性に発病するからである。

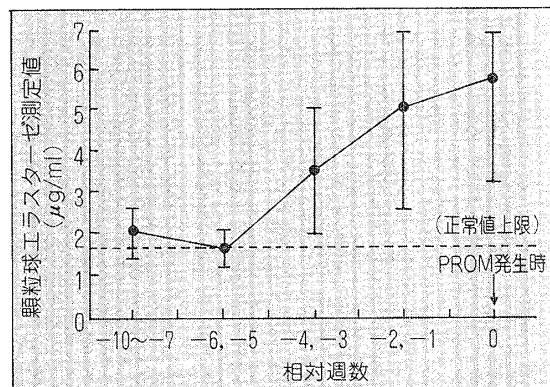
CAMは頸管炎から上行性に炎症が波及したものである。したがってPROMの予知には頸管炎の早期診断が鍵となる。頸管炎の早期診断に頸管粘液の胎児性フィブロンネクチンや顆粒球エラスターゼを測定することが行われるようになった。

胎児性フィブロンネクチンは頸管炎やCAMにおいて頸管粘液中に増加する。すでにPTDチェック®として市販（頸管腔分泌液中胎児性フィブロンネクチン精密測定、妊娠22～32週を対象）されている。

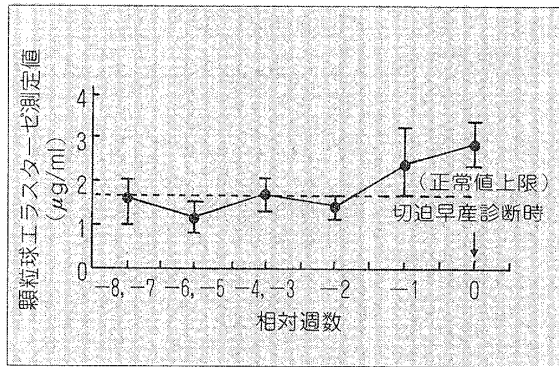
顆粒球エラスターゼの測定も頸管における炎症性変化を知るのに有用である。エラスティック®として市販された。炎症マーカーである末梢血白血球数、CRPに比し、頸管粘液中の顆粒球エラスターゼ活性はCAMの有無と相関しており、切迫早産群や前期破水群では正常群に比し有意に高値を示す。図3は定期的に頸管分泌液エラスターゼを測定していた症例の中で前期破水を発生した症例だけをとりあげて図示したものである。前期破水発生の2週間前よりエラスターゼが上昇しているのがわかる。前期破水を発生しなかった症例ではこのような変化はみられなかった。切迫早産や実際に早産になった症例においても同様で、その変化を図4、5に示す。これらが高値の場合には腔洗浄と局所の抗炎症療法を行う必要がある。全身的な炎症性変化、たとえば白血球増多、CRPの増加などは頸管炎の早期診断には繋がらない。

頸管粘液中サイトカイン（IL-8など）を測定することも、頸管における炎症性変化を知るうえで有用である。

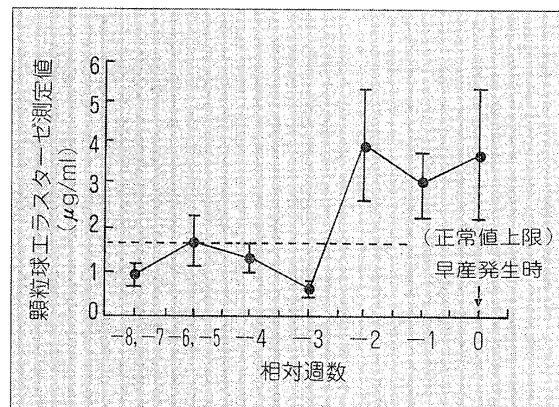
羊水中にも炎症性変化が及んでいるかどうかの診断には、羊水穿刺材料による細菌検査や羊水中のサイトカイン測定が行われる。一般に破水後はさらに上行性に羊水感染が起こり、それも時間の経過とともに進展してくるので、羊水感染の程度を把握することも大切である。起炎菌としてはグループB連鎖球菌、大腸菌、黄色ブドウ球菌、クレブシエラなどが多い。破水



(図3) PROM発生前の顆粒球エラスターゼ測定値推移(16症例)



(図4) 正常または頸管炎・腔炎から切迫早産に至った症例における顆粒球エラスターゼの測定値推移 (32症例)



(図5) 早産発生前の顆粒球エラスターゼ測定値推移 (33症例)

と診断したら内診はできるだけ避け、イソジン消毒のうえ清潔な腔鏡を用いて羊水または頸管を採取して細菌培養を行い、予防的にペニシリン系やセフェム系抗生剤の投与を開始する。全身性炎症性変化（発熱，CRP+2以上，胎児頻脈）や羊水細菌培養陽性となれば早期の娩出が望ましい。

PROMの診断

PROMの診断は通常は容易であり、羊水の流出を確認できたり、腔内に貯留する羊水臭のある水様性腔分泌物を確認できれば破水と診断できる。腔分泌物のpH（プロムチモールブルー法やニトラジン法：エムニケーター®）の測定、およびシダ状結晶の確認により9割以上は診断が可能である。しかし、時には高位破水や偽破水（偽羊水）、帯下などとの鑑別に苦慮する場合もある。最近では、通常腔内には存在せず、羊水中にのみ存在する物質を腔内に証明することにより診断精度を上げることが可能になった。そのような物質として α フエトプロテイン，STN抗原，胎児性フィブロネクチン（ロムチェック®），IGF-BP1（insulin-like growth factor binding protein 1）などがある。ロムチェック®の診断精度は98%と報告されている。また、経腹的羊水穿刺により羊水中へ色素（PSP）を注入し、3～6時間後に腔内のガーゼが染まるかどうかを観る方法も考案されている。

おわりに

早産とPROMは予防が可能な疾患であり、予防にまさる治療はないとの格言が当てはまる疾患である。PROMはなんの前ぶれもなく突然発症し、原因がわからない疾患であった。最近の研究によれば明らかな感染徴候（発熱，頻脈，白血球増多など）がなくても頸管には炎症反応がみられることがあり（頸管炎），さらに進行すると上行性に炎症が波及してCAMとなっている場合があることが判明した。子宮頸管粘液中の炎症関連物質を測定することにより，これらの変化を知ることも可能となった。きめ細かい妊婦管理によりこれらの疾患を予防し，未熟児出生がなくなる日を望んでやまない。

《参考文献》

- 1) William A Blanc. Vernix Granulomatosis of Amnion ("Amnion Nodosum") in Oligohydramnions. New York State J Med Proceedings, May 1961; 1: 1492—1496