

クリニカルカンファランス 4) 周産期

科学的な視点から分娩の生理と病理を探る

3) 子宮峡部の生理と病理

浜松医科大学附属病院
伊東 宏晃座長：浜松医科大学
金山 尚裕

はじめに

分娩の三大要素として娩出力、産道、娩出物が知られている。周期的な子宮体部の収縮、すなわち陣痛と軌を一にして子宮頸部が軟化・開大して分娩が進行する。子宮峡部は強力に収縮する子宮体部と軟化・開大、熟化する子宮頸部との間隙に位置し、収縮と熟化という相異なる生理的変化のいわばジョイントして機能することで円滑な分娩を可能にする。分娩における子宮峡部の病的な過伸展は「収縮輪の異常上昇」と呼ばれ切迫子宮破裂徴候として知られている。過伸展した子宮峡部が全層破綻すると子宮破裂となり、部分破綻(裂傷)した場合は不全子宮破裂とも呼ぶべき病態となる。いずれにおいても危機的な産後出血を来すハイリスクとなる。今回、具体的な臨床例の考察から、分娩における子宮峡部の生理的役割とその病的破綻による産後出血のメカニズム、さらには鑑別診断と対処方法について概説を試みる。

症例から学ぶ

症例 I (不全子宮破裂症例)

著者が十数年前に経験し、子宮峡部に生じた部分破綻(裂傷)が大量の産後出血を来す可能性に着目する契機となった症例である。

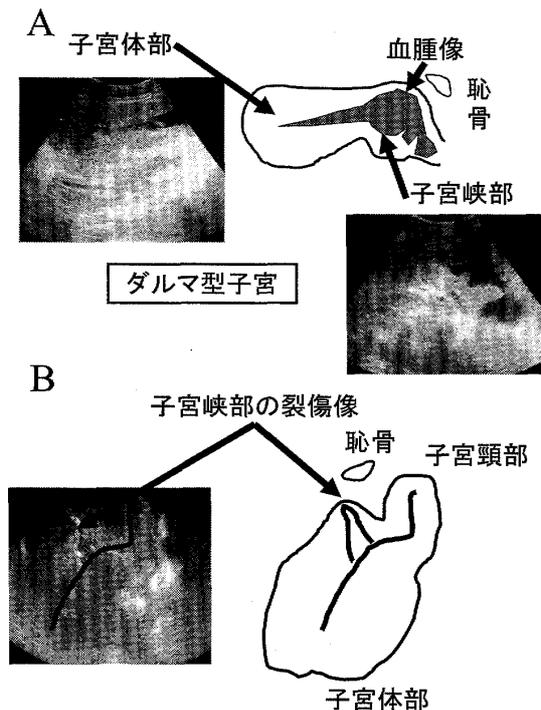
34歳の初任初産婦。無月経となり妊娠と診断され某医 A で妊婦検診を受けていた。妊娠38週2日に陣痛発来し某医 A に入院し、微弱陣痛となりオキシトシンによる陣痛促進を受けた。クリステレル圧出法2回にて、3,446g 女児を分娩したが、産後2時間の出血が1,940mL となり、オキシトシン5単位点滴静注、メチルエルゴメトリン(メテナリン®)0.2 mg 静注を行った。さらに、産後出血が続き腔内にホルムガーゼを挿入、輸血(濃厚赤血球10単位、新鮮凍結血漿10単位)行うも全身状態が悪化し三次施設に搬送となった(計測できた後産期出血3,070mL)。三次施設搬入時の血圧78/40mmHg、脈拍120回/分(shock index [SI]: 1.53)、Hb 5.0g/dL、Ht 17.6%、PLT 7.5万/ μ L、産科 DIC スコア6点であった。図1A に三次施設入院時の経腹超音波像とシェーマを示す。子宮体部の収縮は良好であるが、子宮峡部に血液の貯溜を認めた。著者はこのような画像所見を「ダルマ型子宮」と呼んでいる。図1B に子宮峡部の血腫を除去した直後の経腔超音波像を示すが、経

Physiology and Pathology of the Uterine Isthmus in Parturition

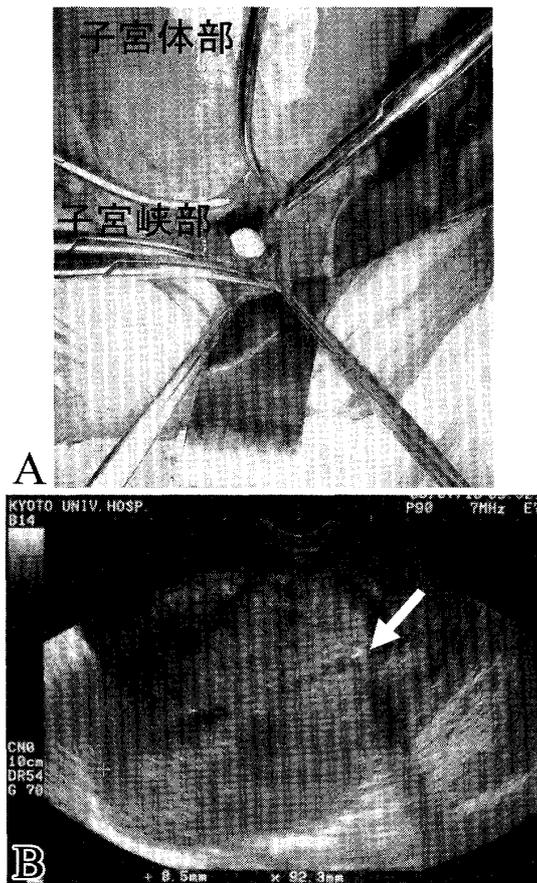
Hiroaki ITOH

Hamamatsu University Hospital, Shizuoka

Key words : Pregnancy · Uterine rupture · Postpartum hemorrhage



(図1) 症例1の三次施設搬入時における経腹超音波所見(A)および子宮内の血腫除去後の経腔超音波所見(B).



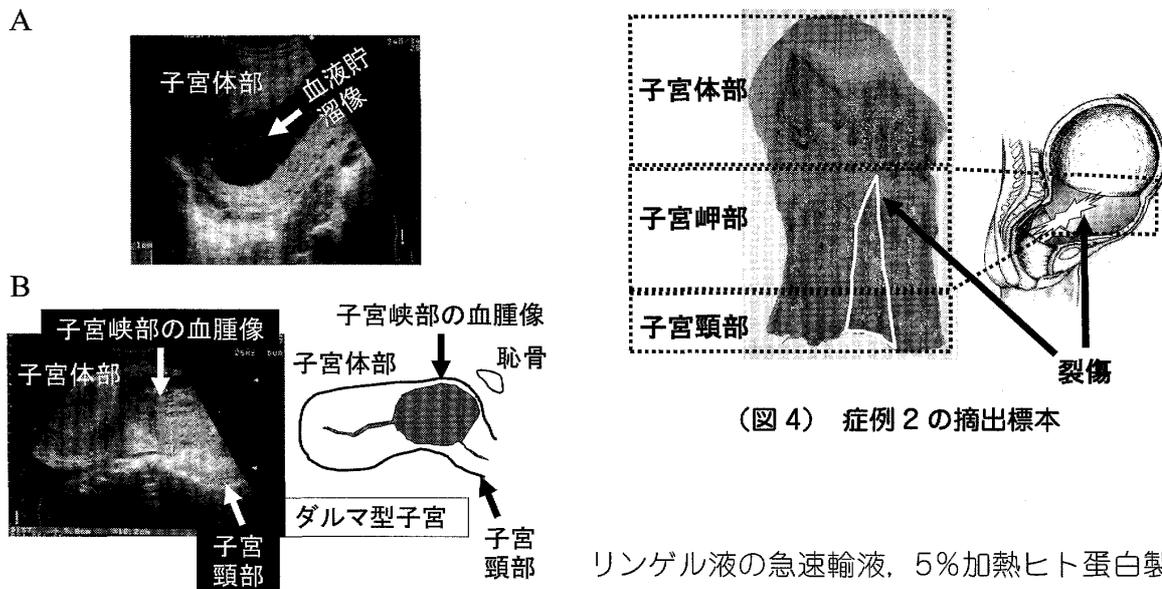
(図2) 症例1の開腹所見(A)ならびに修復手術5日後の経腔超音波所見(B). 子宮峡部の筋層は漿膜直下まで断裂していた。Bの白矢印は縫合修復した創部を示す。

腔分娩した初産婦であるにもかかわらず、帝王切開創部と類似した断裂様の画像を認めた。この画像所見より分娩時に子宮峡部に裂傷を来したことが制御困難な後産期出血を来したと考え、創部の修復を目的として開腹術を施行した。図2Aに開腹所見を示すが、子宮峡部の筋層は漿膜直下まで断裂していたため縫合により修復した。術前、術中、術後に合計濃厚赤血球20単位、新鮮凍結血漿20単位、血小板15単位の輸血を施行したが、経過は良好であった。図2Bに修復手術後5日の経腔超音波像を示すが、あたかも帝王切開術後のような画像を認めた。

症例Ⅱ(不全子宮破裂症例)

子宮峡部に生じた部分破綻(裂傷)が危機的な産後出血を来した症例である。

42歳の2回経産婦。無月経となり妊娠と診断され某医Bで妊婦検診を受けていた。妊娠40週6日に陣痛発来し某医Bに入院し、微弱陣痛となりオキシトシンによる陣痛促進を受けた。吸引分娩にて、3,032g女児を分娩したが、産後12分で血圧70/30mmHg、脈拍98回/分(SI:1.40)となり、ヨウドホルムガーゼを挿入するも出血の制御が困難であった。さらに子宮頸管にStrumdorf縫合を行うも著効なく、分娩後2時間20分で某病院Cへ搬送。搬送決定までの総輸液量は5%ブドウ糖500mLであった。某病院CはNICUを完備するがICUはなく麻酔科の常勤医師はいない。救急車内において急激に全身状態が悪化した。某病院C搬入時所見は、意識レベルJCSⅢ-100(刺激に覚醒せず、払いのける動作)。収縮期血圧50、脈拍140/分(SI:2.80)、Hb3.2g/dL、Ht9.8%。受け入れの時点で三次施設への転送を救急隊に提案するも全身状態が悪く搬送できなかった。乳酸化



(図3) 症例2の三次施設搬入時における経腹超音波所見(A)および子宮内の血腫除去後の経腹超音波所見(B).

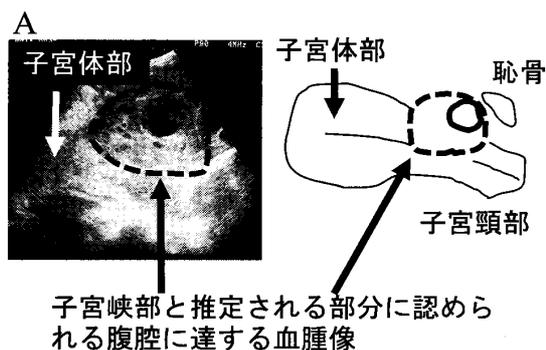
リンゲル液の急速輸液, 5%加熱ヒト蛋白製剤250mLを5本, 未交差の濃厚赤血球8単位, 新鮮凍結血漿8単位の輸血を行うも心停止となる. 心臓マッサージ, 挿管, 蘇生術を行った後に三次施設へ搬送した. 本症例では分娩後に出血が多い時点において乳酸化リンゲル

液の輸液が充分に行われなかったことも二次施設搬入時に急速に循環動態が悪化した一因であった可能性が考えられた. 分娩後3時間30分に三次施設搬入となったが, 意識レベルJCSⅢ-300(刺激に全く反応しない), 瞳孔散大, 血圧89/50mmHg, 脈拍115回/分(SI: 1.29), 自発呼吸なし, 脳波にて大脳皮質, 脳幹に広範な低酸素性障害を認めた. 産科DICスコア15点. 図3Aに示した三次施設搬入時の経腹超音波像では, 一見弛緩した子宮体部の中に血液貯溜像が認められ弛緩出血を疑った. しかし, 内診しながら用手的に子宮体部の収縮を促すと図3Bの超音波像とシェーマに示すように比較的良好に収縮する子宮体部と血液が貯溜する子宮頸部, 上述した「ダルマ型子宮」像を呈したことから, 子宮峡部の部分破綻による不全子宮破裂による危機的な後産期出血である可能性が高いと判断した. 産道裂傷などによって多量の後産期出血を来した場合に図3Aに示すように子宮体部が一見弛緩出血様の超音波像を呈することを経験することがある. 不全子宮破裂症例がこのような超音波像あるいは内診所見から弛緩出血と誤認され, 「子宮収縮剤によっても出血を制御しがたい弛緩出血」と診断されていることを危惧している. 必ず子宮内部の凝血塊や遺残胎盤などを除いた後に, 用手的に子宮体部の収縮を促してから鑑別診断を行うことが望ましい. 本症例では大量の輸血を行ったが性器出血の制御は困難であった. すでに脳死の状態であったが, 家族の強い希望により性器出血の制御を目的に産褥3日に子宮全摘術を行った. しかし, 全身状態が悪化して産褥10日に死亡された. 図4に摘出した子宮を示すが, 子宮峡部が極端に過伸展・延長しており, 子宮峡部から頸部にかけて深い裂傷を認めた.

症例Ⅲ(子宮破裂)

子宮峡部に生じた全層破綻すなわち子宮破裂を来した症例である.

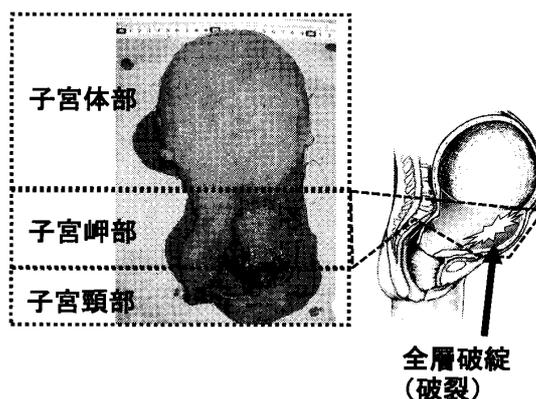
36歳の1回経産婦. 無月経となり妊娠と診断され某医Dで妊婦検診を受けていた. 妊娠40週6日に無痛分娩目的で某医Dにおいて分娩誘発を行った. 硬膜外麻酔下, 内測法により子宮内圧を測定しつつ, オキシトシンの投与を受けた. 吸引3回, クリステレル圧



子宮峡部と推定される部分に認められる腹腔に達する血腫像



(図5) 症例3の三次施設搬入時における経腹超音波所見(A)と開腹時所見(B)



(図6) 症例3の摘出標本(文献21より転載)

出術3回にて、3,445g 女児を分娩(出血183g)分娩直後に激しい腹痛を認めたためジクロフェナクナトリウム(ボルタレン®)座薬50mgを投与した。分娩後1時間で血圧60/30mmHg、脈拍100/分(SI: 1.67)となり、乳酸化リンゲル液1,500mL、ヘスパンダー1,000mL、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム(サクシゾン®)500mgを投与した。分娩後2時間、腹部膨満を認め三次施設へ搬送した。三次施設搬入時は、意識清明、血圧95/37mmHg、脈拍117回/分(SI: 1/23)、Hb 3.0g/dL、Ht 10.5%、産科DICスコア13点。図5Aに入院時の経腹超音波所見とシエーマを示す。子宮峡部と推定される部分に認められる腹腔に達する血腫像を認め、子宮破裂を疑いただちに開腹術を施行した。図5Bに示す開腹時所見のように、子宮峡部の全層破綻、子宮破裂を来していた。図6に摘出標本とシエーマを示す。

提示した3症例から学ぶこと

分娩を誘発や促進により子宮峡部が過伸展していると想定される場合、とりわけ吸引分娩やクリステル圧出術などにより子宮峡部が物理的な損傷を受けることがある。子宮峡部が全層破綻を来した場合には子宮破裂となる。一方、子宮峡部が部分破綻を来した場合には、不全子宮破裂とも呼ぶべき病態となるが正式な名称はない。不全子宮破裂は、重篤な後産期出血を来すことがあるが、その鑑別診断は必ずしも容易ではない。

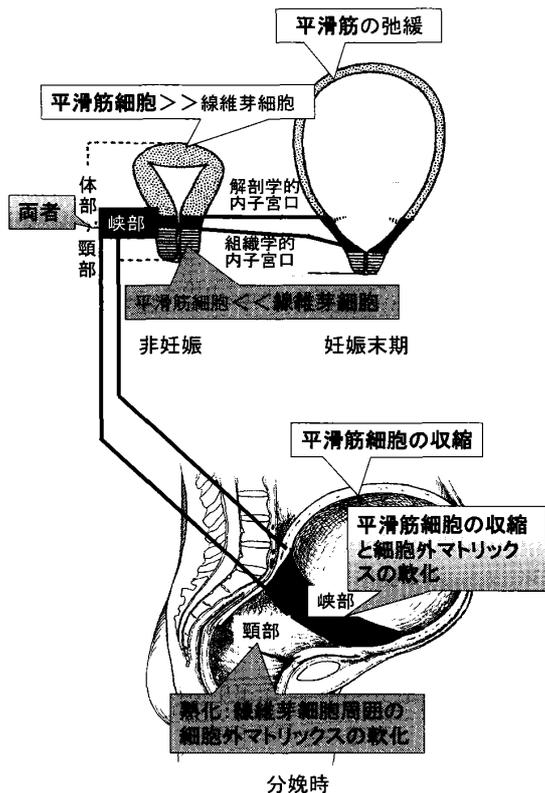
分娩における子宮峡部の生理

I. 収縮ユニットとしての子宮体部

分娩時に子宮体部と子宮頸部は全く相異なる変化を来す。子宮体部の主に構成するのは平滑筋細胞であり、種々のシグナルに反応して収縮や弛緩を来すことが特性である(図7)。分娩時に子宮の平滑筋細胞は相互に強固に固着して協調して収縮することで、周期的な陣痛となり強力に児を娩出する。

II. 細胞外マトリックス変化のユニットとしての子宮頸部

子宮頸部を主に構成するのは線維芽細胞であり、基本的に収縮や弛緩することはない(図



(図7) 子宮の主要な構成細胞の分布(A)と分娩時における生理的变化(B)

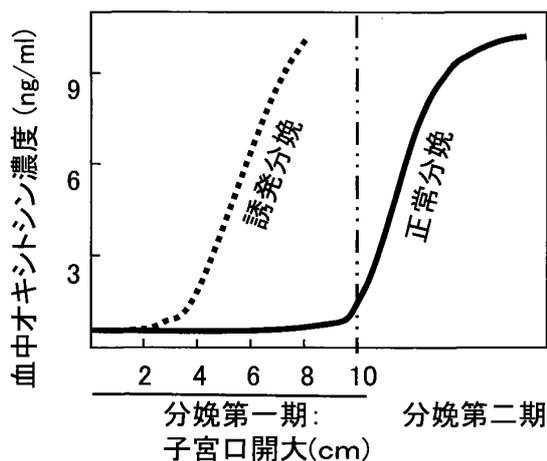
7). 線維芽細胞の特性のひとつに、種々のシグナルに反応して周囲の細胞外マトリックスの形態を変化させることがある。線維芽細胞自らが細胞外のコラーゲンを産生するのみならず、コラーゲン分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼを産生する。一方、線維芽細胞は種々のケモカインを産生して自らの周辺に白血球の遊走を促して細胞外マトリックスに変化をもたらす。このような線維芽細胞の特性を生かして、分娩が近づくと子宮頸部に好中球を主とする大量の白血球が遊走し脱顆粒することで、急速に細胞外マトリックスに変化をもたらす^{1)~9)}(図7)。細胞間隙をつなぐコラーゲン線維束はエラストールによって細網化され⁵⁾、引き続き種々のマトリックスメタロプロテアーゼにより分解される^{5)~14)}。このようなコラーゲンの分解と同時に、ヒアルロン酸など保水性の高いグリコサミノグリカンに細胞外マトリックスは置換されていく^{1)~4)15)~18)}。すなわち、子宮頸管熟化の本態は細胞外マトリックスの急激な変化によって線維芽細胞相互の間隙が開大・軟化することである(図7)。Ligginsはこのような

子宮頸部の変化を生理的な炎症反応であると提唱している²⁾。

Ⅲ. ジョイントユニットとしての子宮峡部

子宮峡部とは子宮頸部近傍の組織学的内子宮口から子宮体部近傍の解剖学的内子宮口間に位置し、子宮体部に分類される(図7)。子宮頸部近傍の組織学的内子宮口において子宮内膜は子宮頸管内膜移行する。子宮頸部は主に線維芽細胞から構成される。子宮頸部近傍の組織学的内子宮口付近より徐々に平滑筋細胞の比率が増加し、子宮体部近傍の解剖学的内子宮口付近でほぼ平滑筋細胞が主体となる¹⁹⁾。このような解剖学的な特性から、分娩期の子宮峡部では白血球の浸潤に引き続く細胞外マトリックスの変化という性質が、平滑筋細胞による収縮という異なる性質に徐々に移行していく(図7)。子宮峡部は非妊時数mm長さであるが、分娩時には子宮頸部と同じ細胞外マトリックスの軟化により約10cmにまで伸展され、子宮頸部と共に Passive segment を形成する²⁰⁾。子宮体部近傍の解剖学的内子宮口付近は収縮する子宮体部と Passive segment の境界であり、いわゆる収縮輪に相当する。このように、分娩において生理的に伸展した子宮峡部は、強力に収縮する子宮体部と軟化開大する子宮頸部のいわばジョイントとして作用し、円滑な児の娩出を可能とする。

このような子宮峡部の特性は Vaginal Birth After Cesarean (VBAC) に応用されている。帝王切開術において最も頻用される子宮下部横切開はこの子宮峡部を切開し児を娩出するが、次の分娩において VBAC を試みるのが可能となる切開方法として知られている。子宮下部横切開を受けた女性が、次の妊娠において経膈分娩をこころみ場合、細胞外マトリックスの軟化が生じるため瘢痕部に比較的柔らかくに牽引力がかかることが瘢痕



(図8) 分娩における子宮口開大度と血中のオキシトシン濃度の推移(文献21より転載)

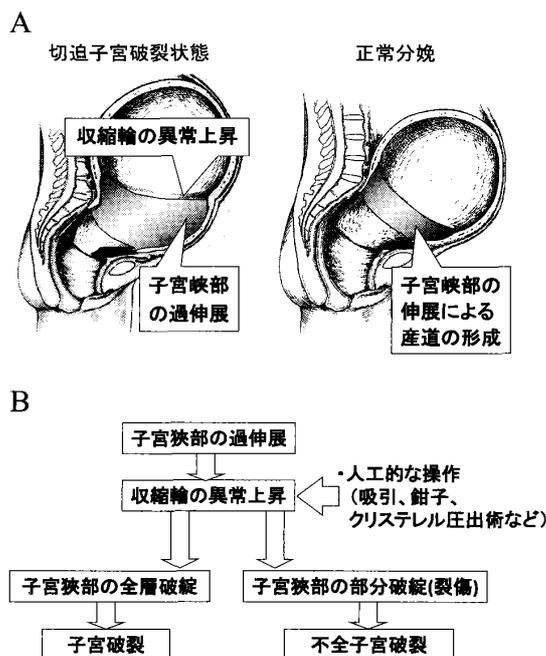
部の破裂予防に寄与している可能性が考えられる。一方、子宮体部に体部縦切開などを加えた場合、次の分娩において子宮体部の細胞外マトリックスの間隙は強固に保持されていることから、瘢痕に直接的に牽引力がかかることが瘢痕部の破裂のリスクを高めている可能性が想定される。

分娩における子宮峡部の病理

分娩時に子宮峡部は子宮頸部と同じ細胞外マトリックスの変化により約10cmに伸展して産道を形成する。軟化伸展する子宮峡部と収縮ユニットである子宮体部の境界である解剖学的内子宮口はいわゆる「収縮輪」を形成するが、収縮輪の異常な上昇所見(Bandl病的収縮輪)は「切迫子宮破裂徴候」として知られている。収縮輪が異常に上昇することは子宮峡部の過伸展により生じる。症例2の摘出子宮の子宮峡部は過伸展して分娩後の子宮体部よりも長くなっている(図4)。

著者の個人的な経験に基づく見解であるが、このような子宮峡部が過伸展を来す事例は分娩誘発あるいは分娩促進を行った時に経験することが多い。実際今回紹介した3症例すべてオキシトシンによる分娩誘発あるいは促進を受けている。オキシトシンは血中半減期が数分であることなどから多くの施設で分娩誘発・促進に用いられている。しかし、オキシトシンに直接的な頸管熟化作用はない²¹⁾。実際、分娩経過において、子宮口が全開大した後にオキシトシンの血中濃度が上昇することが知られている(図8)²¹⁾。このような視点から鑑みるとオキシトシンとは分娩最終段階にける強力な娩出と授乳のためのホルモンともいえよう。一方、分娩誘発・促進を行う大半の症例においてオキシトシン製剤の点滴静注を開始する時点で子宮口は全開大していないことから、非生理的なオキシトシン血中濃度の上昇を来すことになる²¹⁾。回旋異常など何らかの原因で先進児頭が十分に下降しない場合に強力な子宮体部の収縮が加わることで子宮峡部の過伸展すなわち収縮輪の異常な上昇が生じるリスクが高くなると考えられる(図9A)。

収縮輪が異常に上昇した状態で、とりわけ吸引分娩、鉗子分娩などの機械分娩あるいはクリステレル圧出法などを行った場合、過伸展した子宮峡部が物理的な損傷を受けること



(図9) 分娩における子宮峡部過伸展がもたらす病態

がある(図9B)。子宮峡部が全層破綻した場合は子宮破裂となる(図9B)。一方、子宮峡部が部分破綻した場合、不全子宮破裂とも呼ぶべき病態となり、重篤な後産期出血を来すことがある。収縮輪が異常に上昇した状態(臍高にまで達することもある)は内測法、外測法いずれの分娩監視装置によっても予見あるいは検出することは困難である。良好な陣痛にかかわらず分娩が遷延している場合、とりわけ分娩誘発・促進を行っている場合には、腹部の視診・触診により収縮輪の異常上昇の有無に留意することが好ましい。そして、収縮輪の異常な上昇を認めた場合、母児の状況を詳細に判断して、緊急帝王切開術を施行する、あるいは吸引分娩や鉗子分娩などの機械分娩やクリステル圧出法を避けてできる限り緩徐な分娩を心がけることが選択肢となる。

不全子宮破裂と鑑別を要する病態として、平成10年の日本母性保護産婦人科医会(現日本産婦人科医会)研修ノートに記載されている「子宮頸管挫滅創」がある²²⁾。不全子宮破裂は子宮峡部の病変であるが、「子宮頸管挫滅創」はより子宮頸管側の内側に位置する裂傷病変である。両者を厳密な区別するためには摘出標本による検討が必要である。しかし、「子宮頸管挫滅創」は子宮内のガーゼ充填法あるいはメトロイリントル子宮内挿入による圧迫で出血が制御できることが多い²²⁾。臨床の場で多量の後産期出血に出会い、臨床所見や経過から不全子宮破裂の可能性を疑った場合には、まず子宮内へのガーゼ充填法あるいはメトロイリントル子宮内挿入による圧迫を行い出血が制御できれば子宮頸管挫滅症として保存的に経過を観察し、出血が制御できなければ不全子宮破裂の可能性を強く疑うという臨床的な鑑別診断を行うことを勧めたい。

<不全子宮破裂を鑑別診断するポイント>

子宮体部の収縮が比較的良好でありながら止血困難な後産期出血に遭遇したら

1. Shock index[脈拍数/最高血圧]に留意しつつ、乳酸化リンゲル液の急速輸液(必要に応じて輸血)を行いながら鑑別診断を行う。
2. 手動的に胎盤や卵膜の遺残がないか確認する。
3. 十分に腔鏡で視野を確保し、子宮頸部に裂傷がないか、膣壁に血腫がないか確認する。
4. 子宮内の血腫を除去した後の所見で、比較的収縮が良好な子宮体部と子宮峡部に血液貯留像あるいは血腫像を認める「ダルマ型子宮」の場合に不全子宮破裂を疑う(超音波所見あるいは造影CT所見が有用)。
5. 不全子宮破裂を疑う場合には、子宮内へのガーゼ充填や子宮内へのメトロイリントル挿入などを試み、子宮頸管挫滅創と臨床的に鑑別する。
6. 止血困難であれば、不全子宮破裂の可能性が高いと考え、迅速に三次施設に搬送する。

子宮峡部の産科学を発展させる必要性

直立歩行と大脳の発達により人類は文明を築き上げて哺乳類の頂点に立った。これを妊娠維持という視点から鑑みた場合、直立歩行時には分娩軸方向に働く重力に抵抗して胎児を子宮内に収納するため(大半の哺乳類は歩行時に分娩軸方向と重力は垂直である)、子宮頸部は強固に閉鎖する必要がある。また、分娩では著しく発達した大脳を娩出するために、子宮頸部ならびに子宮峡部が十分に広い産道を形成することが極めて重要な役割を果たす。このように子宮頸部は、妊娠維持期間において重力に抗して強固に閉鎖し、分娩時には発達した大脳を円滑に娩出すべく広く開大する必要がある。子宮頸部において強固な閉鎖から急速な軟化・開大にいたるという二律背反ともいべき生理的変化が可能と

なる大きな要因に、子宮体部とのジョイントともいふべき子宮峡部の生理的変化が寄与している可能性が考えられる。

また、子宮峡部は子宮動脈の本管が流入して上行枝、下降枝に分岐する場所であり、妊娠子宮に対する血液供給のいわばハブとして機能している。峡部の損傷において大量の後産期出血を来すことが多い一因として豊富な血流供給も上げられよう。仙骨から子宮に至る神経の多くは峡部周辺から子宮へ走行することから、妊娠子宮の神経支配においても子宮峡部は一種のハブとして機能している可能性がある。分娩時の頸管や腔壁の開大刺激はこれらの神経叢を介して脳下垂体後葉からオキシトシンの分泌を促すことが知られており Ferguson 反射と呼ばれる²³⁾。子宮峡部に物理的な損傷が有る場合にはこのような生理的な神経反射に何らかの病的な影響を及ぼす可能性も否定できない。

分娩時において子宮体部の収縮に関して分娩監視装置の発達によりある程度まで客観的な評価が可能となっている。また、子宮頸管の熟化に関して内診所見による Bishop スコアなどにより客観的な診断方法が確立されている。しかし、両者のジョイントともいふべき子宮峡部に関しては「収縮輪の異常な上昇」あるいは「圧痛」(必ずしも認められないこともある)のみが臨床所見として知られるのみであり、分娩経過におけるその変化を客観的に評価する方法論はいまだ確立していない。今後、子宮峡部の生理的・病的変化のメカニズムを解明し、臨床的な診断方法を開発する「子宮峡部の産科学」が発達することが期待される。

おわりに

分娩において生理的に伸展した子宮峡部は、強力に収縮する子宮体部と軟化開大する子宮頸部のいわばジョイントとして作用し、円滑な児の娩出を可能とする。子宮峡部が過伸展を来すことは「収縮輪の異常上昇」として呼ばれ、切迫子宮破裂徴候として慎重な取り扱いが必要となる。分娩経過における生理的あるいは病的な子宮峡部の変化を客観的に評価する方法論はいまだ確立していないことから「子宮峡部の産科学」とも呼ぶべき領域を研究する必要性を提案したい。

追記

今回紹介した3症例は実際の内容を一部修正した。

謝辞

発表の機会を与您いただきました第63回日本産科婦人科学会 星合 昊会長、座長の労をお執りいただきました金山尚裕教授、臨床例を取り扱った京都大学産婦人科ならびに浜松医科大学産婦人科の皆様 に深謝いたします。

《参考文献》

1. Junqueira LC, Zugaib M, Montes GS, Toledo OM, Krisztan RM, Shigihara KM. Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 273—281
2. Liggins GC. Cervical ripening as an inflammatory reaction. In: *The cervix in pregnancy and labor. Clinical and biochemical investigation.* Ellwood DA, Anderson ABM (eds), Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1981; 1—9

3. Ulbjerg N, Ulmsten U, Ekman. The ripening of the human uterine cervix in terms of connective tissue biochemistry. *Clin Obstet Gynecol* 1983 ; 26 : 14—26
4. Ulbjerg N, Ekman G, Malmstrom A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1983 ; 147 : 662—666
5. Ito A, Hiro D, Sakyo K, Mori Y. The role of leukocyte factors on uterine cervical ripening and dilation. *Biol Reprod* 1987 ; 37 : 511—517
6. Kanayama N, Terao T. The relationship between granulocyte elastase-like activity of cervical mucus and cervical maturation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991 ; 70 : 29—34
7. Kelly RW. Pregnancy maintenance and parturition : the role of prostaglandin in manipulating the immune and inflammatory response. *Endocr Rev* 1994 ; 15 : 684—706
8. Osmer RG, Adelman-Grill BC, Rath W, Stuhlsatz HW, Tschesche H, Kuhn W. Biochemical events in cervical ripening dilatation during pregnancy and parturition. *J Obstet Gynaecol* 1995 ; 21 : 185—194
9. Takemura M, Itoh H, Sagawa N, Yura S, Korirta D, Kakui K, Hirota N, Fujii S. Cyclic Mechanical Stretch Augments both Interleukin-8 and Monocyte Chemoattractant Protein-3 Production in the Cultured Human Uterine Cervical Fibroblast Cells. *Mol Hum Reprod* 2004 ; 10 : 573—580
10. Sato T, Ito A, Ogata Y, Nagase H, Mori Y. Tumor necrosis factor α (TNF α) induces pro-matrix metalloproteinase 9 production in human uterine cervical fibroblasts but interleukin-1 α antagonizes the inductive effect of TNF- α . *FEBS Lett* 1996 ; 392 : 175—178
11. Norman JE, Thomson AJ, Greer IA. Cervical ripening after nitric oxide. *Hum Reprod* 1998 ; 13 : 251—252
12. Ledingham MA, Denison FC, Riley SC, Norman JE. Matrix metalloproteinases-2 and -9 and their inhibitors are produced by the human uterine cervix but their secretion is not regulated by nitric oxide donors. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 2089—2096
13. Yoshida M, Sagawa N, Itoh H, Yura S, Korita D, Kakui K, Hirota N, Sato T, Ito A, Fujii S. Nitric oxide increases matrix metalloproteinase-1 production in human uterine cervical fibroblast cells. *Mol Hum Reprod* 2001 ; 7 : 979—985
14. Yoshida M, Sagawa N, Itoh H, Yura S, Takemura M, Wada Y, Sato T, Ito A, Fujii S. Prostaglandin F 2α , cytokines and cyclic mechanical stretch augment matrix metalloproteinase-1 secretion from cultured human uterine cervical fibroblast cells. *Mol Hum Reprod* 2002 ; 8 : 681
15. Danforth DN, Veis A, Breen M, Weinstein HG, Buckingham JC, Manalo P. The effect of pregnancy and labor on the human cervix : changes in collagen, glycoproteins, and glycosaminoglycans. *Am J Obstet Gynecol* 1974 ; 120 : 641—651
16. Kobayashi H, Terao T. Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by hu-

- man uterine fibroblasts. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : C1151—1159
17. Kobayashi H, Sun GW, Tanaka Y, Kondo T, Terao T. Serum hyaluronic acid levels during pregnancy and labor. *Obstet Gynecol* 1999 ; 93 : 480—484
 18. Takemura M, Itoh H, Sagawa N, Yura S, Korita D, Kakui K, Kawamura M, Hirota N, Maeda H, Fujii S. Cyclic mechanical stretch augments hyaluronan production in cultured human uterine cervical fibroblast cells. *Mol Hum Reprod* 2005 ; 11 : 659—656
 19. Rorie DK, Newton M. Histologic and chemical studies of the smooth muscle in the human cervix and uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1967 ; 99 : 466—446
 20. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Parturition. *Williams Obstetrics*. 23 edn. New York : McGRAW-HILL, 2010 ; 136—172
 21. 伊東宏晃. 子宮頸管熟化と分娩誘発. *日産婦誌・研修コーナー* 2006 ; 59 : 5—6
 22. 産道裂傷. 日本母性保護産婦人科医会（現日本産婦人科医会）研修ノート No. 60. 1998 ; 37
 23. Higuchi T, Uchide K, Honda K, Negoro H. Oxytocin release during parturition in the pelvic-neurectomized rat. *J Endocrinol* 1986 ; 109 : 149—154