

カレントレビュー

3. 周産期

b. 早産既往妊婦の管理

Management of Pregnancy with History of Preterm Delivery

藤井 絵里子 村田 雄二

Eriko FUJII and Yuji MURATA

はじめに

日本における全分娩のうち、早産は7%を占め、アメリカ合衆国における11%と比較すると低頻度ではあるが、世界と同様に増加傾向である。

周産期死亡の70%は早産であり、とくに新生児罹患率・死亡率で問題となるのは32週以前の早産である。したがって、早い時期に早産を予知し、これを予防あるいは治療することによって早産を減少させることは、重要な課題である。

早産には、前置胎盤・常位胎盤早期剥離・妊娠中毒症・子宮内胎児発育制限 (IUGR) など、母体又は胎児側に生じた医学的理由により、人工的・選択的に早産させる場合 (indicated preterm birth) と、preterm premature rupture of the membranes (pPROM) あるいはその他の要因を原因として自然に早産に至るもの (spontaneous preterm birth) と2つに分類できる。Indicated preterm birth は早産全体の約1/3を占め、

前置胎盤・常位胎盤早期剥離などによる出血および、妊娠中毒症などによる高血圧が主な原因となっており、原因となる疾患および病態の管理が重要となる。自然早産では、pPROM とその他の原因が早産全体の1/3ずつを占め、多胎や羊水過多など、妊娠の度に異なるリスクもあれば、頸管無力症など妊婦本人の素因として毎回の妊娠でリスクファクターとなるものなど、さまざまな要因が考えられる。

平成9, 10年度の日産婦周産期委員会報告¹⁾によれば、早産となった症例の21.1%に早産の既往を認めた。統計的にも、前回早産であった場合に次回も早産である確率は、前回正期産に比し高率である。したがって、前回早産の既往のある妊婦については、早産を繰り返さないように、早産のハイリスク因子を検索し、今回の妊娠において、予防・治療を考慮し、早産の徴候をできるだけ早期に捉えて、特に注意して管理をする必要がある。

早産のハイリスク因子^{2)~10)}

1. 経済的・社会的背景
2. 妊娠中の行動・嗜好
3. 産科的既往歴
4. 産科学的合併症
5. 合併症妊娠

大阪大学医学部産科学婦人科学教室

〒565-0871 吹田市山田丘2-2

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka

Key words : Previous preterm delivery · Risk factor · Prediction · Management

表 1

第1回妊娠	第2回妊娠	次回妊娠時の早産率(%)
正	/	5
早	/	15.4
正	早	23.5
早	正	12.0
早	早	32.0

Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. Br J Obstet Gynecol 1985; 92: 921—928, より引用

1. 経済的・社会的背景

人種的には、黒人と黒人以外の人種では、有意に黒人で早産が多いが、他の因子、たとえば後述する細菌性陰症 (bacterial vaginosis = BV) の罹患率が黒人で3倍と有意に高率であることなども関連する。

また、患者自身が家庭に「貧困である」という印象をもったり、学歴が高校教育以下である場合にも、有意に早産が多かった。18歳未満の妊娠や35歳以上の経産婦においても、また、非妊娠時の体重が55kg未満の経産婦、あるいはBMI (body mass index) が19.8以下の妊婦についても早産率の有意な増加を認めた。

2. 妊娠中の行動・嗜好

喫煙により、早産のリスクは高くなるが、次回妊娠までに禁煙をした場合は、非喫煙者と同様のリスクまで低下するという報告がある¹⁰⁾。

3. 産科的既往歴

a) 早産：早産の既往は、次回妊娠時の大きな早産のリスクファクターである。表1は1985年のCarr-Hill and Hallのデータを引用したものであるが、一般に早産の既往は次回妊娠の早産のリスクを増加させるが、1回目が早産で、2回目が正期産であった場合に次回の妊娠では12.0%であるのに対して、逆に1回目が正期産、2回目が早産であった場合の次回リスクは23.5%と2倍になり、直前の分娩時期によって、より大きく影響される。

b) 流産の既往も、リスク増加因子である。

4. 産科学的合併症

a) 子宮の異常：頸管無力症は先天的素因のほか、円錐切除術後にも発生し子宮筋腫や子宮奇形*などの子宮の形態異常も早産のリスクである。

[*胎児期に患者自身がDES (diethylstilbestrol) によって曝露されたことによる子宮奇形は日本では稀である。DES曝露では、解剖学的に正常な腔頸管の解剖をもち、流早産既往のない例でも頸管無力症を呈する場合もあり、El-Azeem et al.によると、DES曝露妊婦はコントロール妊婦との比較において、21～26週の間有意に短い子宮頸管長を示していた¹¹⁾。]

b) 妊娠初期の出血があった場合早産率は2倍になる。

c) 子宮筋収縮の頻度も正期産症例と比べて、早期産症例で有意に増加していた¹²⁾。性交は、オーガズムを伴うと子宮収縮を認めるが、正常妊娠では約2～3時間後には平常状態に戻る。

d) 細菌感染：腎盂腎炎が早産のリスクファクターであることは古くから知られた事実であった。細菌尿の存在は約2倍に早産を増加させる因子であり⁹⁾、未治療の無症候性細菌尿を有する妊婦は40%のリスクで腎盂腎炎に進行するが、治療をすればその70～80%を予防することができる。

BVは早産ハイリスク妊婦において、早産・pPROMとの関連が報告されている。National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) は2,929人を対象として早産予測に関するstudyを行い、BV又はTrichomonasによる腔内感染と、自然早産の関連を報告した。その結果、Trichomonasとの関連はなかったが、妊娠28週の時点で、BVが存在した場合は、早産との関連を示した(odds ratio = OR 1.85; p < 0.01)。

e) 前期破水(PROM)は早産全体の約30%を

占め、PROM後は28～34週で24～48時間以内に50%が、1週間以内に80～90%が早産となり、26週未満でも50%が1週間以内に早産となる。

f) 胎児要因：胎児奇形(無脳児, 中枢神経異常)や多胎妊娠での早産率も高くなる。

g) 羊水過多は30～40%が早産となる。

h) ART (Assisted Reproductive Technology) による多胎妊娠の確率は40%と高く, 全多胎妊娠の22%を占め, 早産の原因となる¹³⁾¹⁴⁾。しかも, 胎児数・妊婦の年齢・産科的既往歴などの因子を対応させた比較においても, ARTによる妊娠は自然妊娠の場合より早産率の高いことも報告されており, ARTにおける早産のリスク要因が多胎のみではなく, 不妊自体に早産に関連する何らかの因子が存在している可能性が示唆されている。

5. 合併症妊娠

母体の合併症は早産のリスクとなる場合がある。

a) SLEのような抗リン脂質抗体と関連する疾患では, 抗核抗体・ループスアンチコアグラント・抗カルジオリピン抗体などの産生が中～高度な場合には, 流産・早産を繰り返す危険が高くなる。pPROMがコントロール群より多く, その結果として早産が増加するという報告もみられる¹⁵⁾。

b) 糖尿病を合併している場合は, 羊水過多があれば早産のリスクとなる。

c) 甲状腺機能亢進症もコントロール不良の場合には, 流・早産の原因となる

早産の予知

1. Risk Scoring Indicates

2. Biophysical Method

3. Biochemical Method

1. Risk Scoring Indicates

早産には種々のリスクファクターがあり, いろいろなファクターを併せもつ場合も少なくない。

そこで, 疫学的情報に基づくリスクスコアがCreasy et al.によって1980年に考案され, その後も諸家により異なったscoring systemが検討された。これは, 種々の早産要因に対してそのリスクの高さに基づいて, 1～10のスコアをつけ, その合計点によって, 今回妊娠の早産リスクを評価しようというものであった。しかし, positive predictive valueが15～30%, sensitivityが40～60%に過ぎず, これはおよそ半数以上の妊婦は明らかなリスクを示さないまま自然早産に至るということを示している。NICH (National Institute of Child Health) and HDMFM (Human Development Maternal-Fetal Medicine Units) networkによる新しいアセスメントシステムにおいても, 29～33%の positive predictive value, 18～24%の sensitivity とリスク評価の向上にはつながらなかった³⁾。

2. Biophysical Method

a) 内診

NICHDによる早産予知に関する検討によると, 内診所見により, 24週で1cm以上の子宮口の開大は, 35週以前の早産とよく相関し, 相対的危険度(relative risk=RR)は初産婦でRR:13.4, 経産婦でRR:5.8であった³⁾。内診所見による頸管の変化はBishop Scoreのほか, Cervical Score [=内診による子宮頸管長-開大度cm]もNewman(1991)によって, 双胎294症例において検討され, 0以下のscoreであったものの positive predictive valueは66～75%であった。

b) 経膈超音波検査

経膈超音波検査による子宮頸管の検査は, 内診では診断困難な子宮頸部の変化を客観的に評価するうえで有効な検査である。Iams et al. は, 経膈超音波で測定した子宮頸管長の短縮は早産のリスクを増加させることを報告し¹⁶⁾, そのほかにも, Cervical Index [= (漏斗長+1)/頸管長cm]のような評価法も考案されている¹⁷⁾(ここでの漏斗長とは, 開大した内子宮口の位置から,

表2 妊娠24週の時点での子宮頸管の変化(子宮頸管長 vs 内診)と35週未満の自然早産の予知

	子宮頸管長			内診所見	
	≤ 20mm	≤ 25mm	≤ 30mm	Bishop Score ≥ 4	Cervical Score < 1.5
Sensitivity %	23.0	37.3	54.0	27.6	13.4
Specificity %	97.0	92.2	76.3	90.9	97.7
PPV %	25.7	17.8	9.3	12.1	20.7
NPV %	96.5	97.0	97.4	96.5	96.1

* 子宮頸管長は経膈超音波検査によって測定された。

* Cervical Score = 内診による子宮頸管長 - 開大度 cm

* PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value

Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous preterm delivery, *N Engl J Med* 1996; 334: 567-572, Newman and NICHD Maternal Fetal Medicine Network: The preterm prediction study: Comparison of the Cervical score and Bishop score for the prediction of spontaneous preterm birth. (Abstract No. 293) *J Soc Gynecol Invest* 1997; 4: 152A より, 編集引用した。

閉じている頸管部分までの漏斗状形態を呈する部分の長さのことを表す)。

24週時での早産(<35週以前)の相対的危険度を, 内診と経膈超音波法において検討すると, 内診法では Cervical Score 1.5以下で, RR: 5.3 (95%CI: 3.4, 8.5), 4点以上の Bishop Score で, RR: 3.5 (95%CI: 2.4, 5.0)であった。また, 経膈超音波法では, 頸管長<25mmで RR: 6.19 (95%CI: 3.84, 9.97)であった。いずれの評価法においても表2に示すように, 単独評価では positive predictive value, sensitivity とともに低値であった。

c) 持続子宮収縮モニタリング

家庭用持続子宮収縮モニタリングシステムが, 早産の予知に有用かどうかを検討する試みは, いくつかの randomized study の後, 早産ハイリスク患者に用いた場合には早産の早期発見につながり, 早産を減少させるという結果が発表された。しかしながらその後, 医療スタッフによる患者への頻回のコンタクトが早期発見につながる主因であるとの見解が出され, 持続モニタリング自体の効果に関しては疑問視された。1995年に報告された CHUMS (the collabora-

tive home uterine monitoring study) group の結果でも, このシステムは早産ハイリスク患者での早産の早期診断・早産率の減少にはつながらなかったとしている¹⁸⁾。

3. Biochemical Method

a) Oncofetal fibronectin (癌胎児性フィブロネクチン = fFN) は, 絨毛膜トロホプラスト細胞で産生され, 羊水中および絨毛膜と脱落膜の接触面に存在し, 絨毛羊膜炎の刺激や機械的損傷により腔頸管粘液内に分泌される。50ng/ml 以上を positive と定義した場合, 28週までに早産となった妊婦の半数は22~24週の時点で positive を示していた。しかしながら, Cox et al. によれば, 早産に対する positive predictive value は内診による頸管開大による予測の方が勝っているという結果であった。これには頸管への機械的刺激や感染により, 診断が影響されることなどが考えられる。しかしながら, negative predictive value は95%と非常に高く, negative の結果が得られた場合には, 約2週間以内に早産に至る可能性は極めて少ないと予測される^{19)~22)}。また, bacterial vaginosis が存在すると, fFN はほぼ2倍になる。

b) その他のマーカー

Moawad et al. は、24週の妊婦から採取された血清を用いて、種々の血清学的マーカー：alkaline phosphatase, alphafetoprotein, β 2-microglobulin, corticotropin releasing factor, C-reactive protein, ferritin, IL-6, Intracellular adhesion molecule-1(ICAM-1)と早産に対する関係を調べたが、その結果では、alkaline phosphatase と alphafetoprotein のみが有意に早産と関連し、OR はそれぞれ3.2と3.5であった²³⁾。また、Mclean et al.によれば、second trimester における血清 corticotropin releasing factor および alphafetoprotein 濃度は早産症例で有意に高かったと報告している。ほかに、頸管腔分泌液中の顆粒球エラスターゼ測定による PROM の予

知²⁴⁾、また、唾液中エストリオール(血漿中エストリオールを反映)濃度を測定し、2.1ng/ml 以上の濃度を positive として早産のマーカーとする新しい検討も報告されている²⁵⁾²⁶⁾。

以上のように、早産の予知に関してさまざまなマーカーが検討されてきたが、強く関連している因子は以下に示す3つの因子であった。

- ・ 腔頸管粘液中の fFN が陽性 (RR: 6.7, 95% CI: 4.9, 9.2)

- ・ 経腔超音波検査による子宮頸管長が25mm 未満 (RR: 6.5, 95% CI: 4.5, 9.3)

- ・ 35週未満での自然早産歴 (RR: 4, 95% CI: 4.4, 9.2)

これらの予知因子を組み合わせて総合的に評価することが、現在のところ早産予知に最も有

表3 35週以前に自然早産となる可能性*

*早産歴、妊娠24週における fibronectine 検査および経腔超音波法による子宮頸管長測定による検討。

分娩歴	早産 (< 37 wks)	正期産
分娩歴のみ	0.15	0.03
分娩歴 + fibronectine		
negative	0.13	0.02
positive	0.48	0.13
分娩歴 + 頸管長		
≤ 25 mm	0.31	0.08
26~35mm	0.16	0.04
> 35 mm	0.08	0.02
分娩歴 + fibronectine + 頸管長		
*fibronectine negative		
≤ 25 mm	0.25	0.06
26~35mm	0.14	0.03
> 35 mm	0.07	0.01
*fibronectine positive		
≤ 25 mm	0.64	0.25
26~35mm	0.45	0.14
> 35 mm	0.28	0.07

fibronectine : positive = ≥ 50 ng/dl. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study : Recurrence risk of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1998 ; 178 : 1035より, 編集して引用。

用であると考えられる (表3)。

早産の予防・予防的治療

1. Bed Rest
2. 頸管縫縮術
3. 感染
4. 子宮収縮抑制剤

1. Bed Rest

ベッド上安静が子宮収縮に関しては減少させることが報告されているにもかかわらず, Goldenberg et al. の検討によれば, ベッド上安静は早産の減少に対しては無効であった²⁷⁾。また, 双胎妊娠において, ベッド上安静の早産減少効果を検討した4つの control study においても, いずれも26週以降の入院安静に統計的な有効性は認められなかった。しかしながら, 胎児の成熟にとって重要な時期に, 子宮収縮を認める場合や25mm未滿に頸管長が短縮している症例では, 性交などを含めた活動性の制限の必要性も検討されるべきであろう。

2. 頸管縫縮術

頸管縫縮術は従来より流早産を繰り返す妊婦において予防的に行われてきたが, 1984年に行われた Lazer, そして Rush et al. の2つの randomized trial において, 早産の予防効果は認められなかった。RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) は12カ国, 前回早産又は頸管縫縮術の既往をもった1,292症例において, 妊娠16週で頸管縫縮術を行ったグループと, 施行しなかったグループについて母児の予後を調査した。その結果, 33週以前の早産はコント

ロール群で17%であったのに対して, 縫縮術施行群では13%と, 統計的には有意であったが, わずかな効果が認められたに過ぎず, 新生児死亡率に関しては両群間での統計的有意差は認められなかった²⁸⁾。縫縮群では, 入院や tocolysis が必要であったり, 帝王切開などの外科手術や産後発熱などが有意に高かった。以上より, 頸管縫縮術は37週未滿に3回以上の早産既往のあるような, 限られたハイリスク症例群において有効であるとされている。

また, 妊娠中期に3回以上の胎児喪失があったような症例では, 妊娠10~14週で経腹的頸管縫縮術が施行される場合があり, これは, 手術施行前の胎児生存率が6.1%に対して85.2%と極めて高い改善率を示した。しかしながら, 開腹による手術侵襲や, 分娩に際してはほとんどが帝王切開となることなどの欠点がある。子宮動脈を巻き込むことによる IUFD, IUGR および pPROM の発症は稀であったと報告されているが, 適応には十分な症例検討を要する²⁹⁾。

3. 感染

a) 細菌性腔頸管感染

現在までに *Clamidia trachomatis*, *Trichomonas*, Group B streptococci, *Neisseria gonorrhoeae* など, 種々の微生物の存在が早産および pPROM 患者の腔内から同定されている。

BV は通常の lactobacillus 優位の腔細菌叢が *Gardnerella vaginalis* や *Mycoplasma hominis* などの嫌気性菌と置き換わった状態をいうが, 母体の BV の存在は自然早産, pPROM のリスクを2~3倍に増加させる³⁰⁾³¹⁾ (表4)。

これらの微生物がどのような経路から子宮内に至るかは明らかにはなっていないが, MacDonald and Casey は, 妊娠経過に伴う胎盤内分泌の作用によって開大した子宮頸管より上行性に羊水や卵膜に至ると説明し³²⁾, 他の研究者らは, まず腔からの上行感染により, 脱落膜・卵膜・羊水に到達した微生物が炎症反応を引き起

表4 Bacterial Vaginosis の病原菌

嫌気性菌	通性嫌気性菌
Bacteroides	<i>Gardnerella vaginalis</i>
Prevotella	<i>Mycoplasma hominis</i>
Peptostreptococcus	<i>Eubacterium</i>
Mobiluncus	

表5 Bacterial Vaginosis における抗生物質の投与と PTD (preterm delivery), PTL (preterm labor) /PROM に対する影響の検討

著者	症例数	妊娠週数	BV 診断	抗生物質	結果
McGregor 1991	117	PTL < 34wks	Gram 染色	Clindamycin vs. placebo	Clindamycin は BV (+) 症例で妊娠週数を延長
Morales 1994	80	PTL or PROM 歴 13 ~ 20wks		Flagyl vs. Placebo	Flagyl 投与は PTL/PROM 減少に関与
Joesoef 1994	746	14 ~ 26wks	Gram 染色	Clindamycin 陰剤 vs. Placebo cream	BV の臨床的治癒, PTD/PROM に無効
McGregor 1994	271	16 ~ 27wks	Gram 染色	Clindamycin 陰剤	BV は減少, PTD/PROM に無効
Hauth 1995	624	PTL ハイリスク 22 ~ 24wks	Gram 染色 clinical	Flagyl + Erythro vs. Placebo	投薬は PTD 率の減少に関与
McGregor 1995	1,260	22 ~ 29wks 32wks	clinical	Clindamycin	投薬は PTL/PROM の減少に関与
Hiller 1995	10,397	PTL < 23 ~ 26wks	pH Gram 染色	BV (+) の診断後に 感受性薬剤	BV (-) と比較し, PTD 減少
McDonald 1997	879	19 and 24wks	Gram 染色	Metronidazole (経口)	全体では PTD に効果なし, 前回早産例では PTD 減少

こし、この刺激が分娩・破水へと先導すると説明している。

最近の報告によれば、早産の原因となる微生物は、脱落膜・絨毛膜・胎児に不顕性の感染をもたらす前から、さらに早産や pPROM の兆候が顕性化する何週間・何カ月も前から、すでに子宮内膜に存在している³³⁾³⁴⁾。

このような結果から、BV に対して抗生物質を投与し、治療することは、早産や pPROM の減少に役立つと考えられるが、Chlamydia, Ureaplasma, GBS に対する治療³⁵⁾、早産既往のある妊婦への26~32週における clindamycin 2% vaginal cream の予防的投与³⁶⁾、早産既往のある妊婦への16~24週における metronidazole 2g の予防的投与³⁷⁾などの randomized study では、いずれも早産の減少効果が認められなかった。しかし、Hauth et al. による placebo-controlled study では、早産既往妊婦への metronidazole と erythromycin 投与は早産を減少させ³⁸⁾、また、McGregor et al. はスクリーニング・治療・予防に基づく検討では clindamycin の投与が BV 関連の早産や pPROM を50%減少させたと

報告している³⁹⁾ (表5)。

ACOG からの勧告(1997年)⁴⁰⁾では、
・妊婦の *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* に対する治療
・妊娠中に症状を呈する BV に対する治療
・切迫早産(破水, 未破水)患者の GBS に対して、新生児感染予防を目的として抗生物質投与
・早産のハイリスク妊婦および切迫早産患者に対して、BV のスクリーニングと治療を勧めている。スクリーニングの最適時期に関しては明らかにされていないが、second trimester が適当であろうとされている。

b) 尿路感染症

前述のように、腎盂腎炎は明らかに早産のリスクファクターであり、無症候性細菌尿 (GBS を含む) をスクリーニングし、細菌尿が存在する場合にこれを治療することは低出生体重児の出生率を1/3減少させ⁴¹⁾、早産予防につながる⁴²⁾。1998年の Villar J et al. による randomized control study においても、無症候性細菌尿を治療することで、早産の相対的危険率が RR: 0.67 になったとされている⁴³⁾。1997年の ACOG か

らのコメントにおいても、妊娠中の細菌尿に対しての治療が勧告されている⁴⁰⁾。

c) 切迫早産, pPROM

未破水の切迫早産に対しては、妊娠期間の延長を目的としての抗生剤投与は現在の見地からは避けるべきであろう。24~32週のpPROMに対しては、妊娠期間の延長を目的として、抗生物質が考慮されるべきである^{44)~46)}。また、GBSに対しては、新生児感染予防のための抗生物質投与が勧告されている。

4. 子宮収縮抑制剤

a) β 交感神経刺激剤

32週未満での早産および、24~27週での新生児死亡に対して ritodrine (ウテメリン[®]) は有意な有効性を示さず、アメリカでは1995年以降、内服の ritodrine は供給されなくなった。さらに ritodrine (ウテメリン[®])、terbutaline (ブ리카ニール[®]) の輸注ポンプによる皮下持続投与に関しても、母体の肺水腫・顆粒球減少症・耐糖能異常や、また新生児に関して、12週以上の長期使用例で心筋壊死などの重篤な副作用の報告があるうえに、最近の randomized placebo-controlled study においても、妊娠期間の延長が認められなかった。 β 交感神経刺激剤の妊娠期間の延長は欧米の報告では24時間~3日程度であり、治療の有用性を考慮し投与する場合は、副作用に厳重に注意する。

b) 硫酸マグネシウム

早産に対する硫酸マグネシウムの効果は β 交感神経刺激剤と比較検討されてきたが、有効性に関する新しい見解は少ない。しかしながら、 β 交感神経刺激剤、硫酸マグネシウムの単剤投与よりもこれら2剤を併用した方が比較的效果があるという結果が1994年、Kosasa et al.⁴⁷⁾ によって報告されている。

c) プロスタグランジン合成阻害剤

Indomethacin は79%の切迫早産の患者の分娩を72時間以上延長させた⁴⁸⁾。Tulzer et al.⁴⁹⁾ の

報告では indomethacin による tocolysis により、31~34W の胎児で61%、27~30W で43%の動脈管の収縮が認められ、27W 未満では動脈管に対する作用は観察されなかった。壊死性腸炎、脳室内出血、GFR 減少による無尿・乏尿・2次的羊水量の減少などの副作用も多く報告されている。しかしながら、1997年、Macones and Robinson は、tolcolysis をしない場合との比較において、24~32W においては indomethacin の使用の有益性を示唆している⁵⁰⁾。

d) カルシウム拮抗剤

Nifedipine は子宮筋の収縮を抑制し、有意に妊娠期間を延長させる。最近の報告でも、ritodrine と比較して、有意に妊娠期間を延長させ、また副作用も有意に少なかった⁵¹⁾。動物実験においては、子宮胎盤血流量減少に起因する pO_2 、pH の低下の報告があったが、ヒトでは Doppler による血流量測定において、nifedipine 治療による子宮胎盤血流量の変化は認められず、出生時に低酸素血症を示す所見も観察されなかった⁵²⁾。

e) オキシトシン拮抗剤

Randomized, blind, placebo-controlled trial では、atosiban の2時間持続注入はコントロールに比べて有意に preterm の子宮収縮を減少させた⁵³⁾。1996年に Goodwin et al. は、bolus 投与によって atosiban の効果は増強され、ritodrine よりも副作用が少なかったと報告している。

まとめ

早産の既往は明らかに次回早産の大きなリスクファクターであるにもかかわらず、既往早産の原因を明らかにするのは困難である。また原因が明らかとなっても、次回も同じ原因で早産になるとは限らず、その管理は極めて複雑である。しかも、その予知法・予防法・治療法においても確実なものがない、というのが現状であろう。

現時点では、詳細な問診による早産リスクのスクリーニングを行い、ハイリスク妊婦には内診・経膈超音波による子宮頸管長の測定・腔頸管粘液中の fetal fibronectine 測定などを組み合わせることにより、早産をできるだけ早期に予知するように努める。また、ハイリスク妊婦ではBV、無症候性細菌尿等の検索・治療を施行する。そして、切迫早産や pPROM に至った場合には、妊娠週数・感染・母体・および胎児の予後を考慮しつつ、症例に応じた治療法を選択する以外に手段はないと思われる。

文 献

1. 平成9,10年度周産期委員会報告. 日産婦誌 1999; 51: 246—254
2. Hickey CA, Cliver SP, Mcneal SF, Goldenberg RL. Low pregravid body mass index as a risk factor for preterm birth: Variation by ethnic group. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 206—216
3. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1885—1895
4. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 590—596
5. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 597—602
6. Creasy RK. Preterm birth prevention: Where are we? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1223—1230
7. Carr-Hill RA, Hall MH. The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 921—928
8. Saling E. Prevention of prematurity. A review of our activities during the last 25 years. *J Perinat Med* 1998; 25: 406—417
9. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: Recurrence risk spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1035—1040
10. Cnattingius S, Granath F, Petersson G, Harlow BL. The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *N Engl J Med* 1999; 341: 943—948
11. El-Azeem S, Samuels P, Iams JD. Cervical ultrasound length and outcome in pregnancies complicated by in utero exposure to diethylstilbestrol (DES). (Abstract No. 145) *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: S51
12. Iams JD, for the NICHD Network of Maternal Fetal Medicine Research Units. Uterine contraction frequency and preterm birth. (Abstract No. 670) *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1043
13. Wilcox LS, Kiely JL, Melvin CL, et al. Assisted reproductive technologies: Estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United States. *Fertil Steril* 1996; 65: 361—366
14. FIVNAT. Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. *Fertil Steril* 1995; 64: 746—756
15. Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 396—399
16. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567—572
17. Gomez R, Galasso M, Romero R, et al. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 956—964
18. The Collaborative Home Uterine Monitoring Study (CHUMS) Group. A Multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: Active versus sham device. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1120—1127
19. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, et al. for the NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. The preterm prediction study: Fetal fibronectine testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 643—648
20. Morrison JC, Morrison JC, NaeF III RW, Botti JJ, et al. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectine and uterine activity. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 649—655
21. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectine as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: A multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 13—18
22. Lukes AS, Thorp JM, Eucker B, Pahel-Short L. Predictors of positivity for fetal fibronectin in patients with symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*

- col 1997 ; 176 : 639—641
23. *Moawad AH*, for the NICHD MFMU networks. The preterm prediction study : The value of serum alpha-fetoprotein and alkaline phosphatase in prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 ; 178 : S194 (Abstract No. 696, 1998 Meeting of the Society of perinatal obstetrician)
 24. 金山尚裕, 寺尾俊彦. 子宮頸管粘液中顆粒球エラストラーゼ定性測定試薬の基礎的性能および臨床有用性の評価. *基礎と臨床* 1997 ; 31 : 85—91
 25. *Voss H*. Saliva as a fluid for measurement of estriol levels. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : S226—S231
 26. *Heine RP, McGregor JA, Dullien VK*. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assesment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : S214—S218
 27. *Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, et al*. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 131—136
 28. Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynecologists Working Party on Cervical Cerclage. Final reporting of the Medical Council /Royal College of Obstetricians and Gynecologists Multicenter Randomized Trial of Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993 ; 100 : 516—523
 29. *Gibb D, MF, Salaria DA*. Transabdominal cervicoisthmic cerclage in the management of recurrent second trimester miscarriage and preterm delivery. *Br J Obstetrics and Gynaecology* 1995 ; 102 : 802—806
 30. *Hilier SL, et al*. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1737—1742
 31. *Meis PJ, Goldenberg RL, et al*. The preterm prediction study : significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 1231—1235
 32. *MacDonald PC, Casey ML*. Preterm birth. *Sci Am* 1996 ; 3 : 42
 33. *Goldenberg RL, Andrews WW*. Intrauterine infection and why preterm prevention programs have failed (editorial). *Am J Public Health* 1996 ; 86 : 781—783
 34. *Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al*. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor-alpha) and neonatal brain white matter lesions and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 19—26
 35. *Klebanoff MA, Regan JA, Rao VR, et al*. Outcome of the vaginal infections and prematurity study. Results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 1540—1545
 36. *Vermeulen GM, Bruinse HW*. Prophylactic administration of clyndamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk : a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999 ; 106 : 652—657
 37. *Carey JC, Klebanoff MA, et al*. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 534—540
 38. *Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, et al*. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1732—1736
 39. *McGregor JA, French JI, Parker R, et al*. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections : results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 157—167
 40. *Gibbs RS, Schenbach DA*. Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 375—380
 41. *Smaill F*. Antibiotic versus no treatment for asymptomatic bacteriuria. In *Pre-Cochrane Reviews. The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database. Issue 2*. Oxford : BMJ Publishing Group, 1995
 42. *Mittendorf R, Williams MA, Kass EH*. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 927—932
 43. *Villar J, Gulmezoglu AM, Onis M*. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth : an overview of randomized controlled trials. *Obstet-Gynecol Surv* 1998 ; 53 : 575—585
 44. *Reimer T, Ulfig N, Friese K*. Antibiotics : Treatment of preterm labor. *J Perinat Med* 1999 ; 27 : 35—40
 45. *Mercer BM, Arheart KL*. Antimicrobial therapy in expectant management of premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995 ; 346 : 1271—1279
 46. *Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al*. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA* 1997 ; 278 : 989—995
 47. *Kosasa TS, Busee R, Wahl N, et al*. Long term tocolysis with combined terbutaline and magnesium sulfate : A ten year study of 1000 patients. *Obstet Gy-*

- necol 1994 ; 84 : 369—373
48. *Besinger R, Niebyl J, Keyes WG, et al.* Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 164 : 981—986
49. *Tulzer G, Gudmundsson S, Tews G, et al.* Incidence of indomethacin-induced fetal ductal constriction. *J Maternal Fetal Invest* 1992 ; 1 : 267
50. *Macones GA, Robinson CA.* Is there justification for using indomethacin in preterm labor? An analysis of neonatal risk and benefits. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 819—824
51. *Papatonis DNM, van Geijn HP, Ader HJ, et al.* Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor : A randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 230—234
52. *Murray C, Haverkamp AD, Orleans M, et al.* Nifedipine for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 52—56
53. *Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, et al.* Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1996 ; 88 : 331—336
54. *Creasy RK, Resnik R.* *Maternal-Fetal Medicine*. 4th edition, 1999 Saunders
55. *Cunningham FG, et al.* *Williams Obstetrics*, 20th edition, 1997 Appleton & Lange

Abstract

Although preterm delivery is a critical issue in perinatal management, we have currently no definite methods to predict, prevent and treat the preterm delivery. Prior preterm delivery is an obvious risk for the next preterm labor, however, the causes of preterm delivery are multiple, and may differ in each pregnancy.

Urogenital infection must be screened and treated in the patients at risk. We should carefully monitor the cervical changes and the biochemical marker such as oncofetal fibronectine in the cervical mucous.
