

## カレントレビュー

## 3. 周産期

## a. 子宮頸管熟化の機序とその治療

## Cervical Ripening : A Review and Evidence for Clinical Practice

今井 紀昭 菅原 準一 岡村 州博

Noriaki IMAI, Junichi SUGAWARA and Kunihiro OKAMURA

## はじめに

子宮頸部は体部と異なり大部分がコラーゲンを主体とする結合組織から形成される。非妊娠時は非常に硬く、妊娠中の胎児を保持するために閉鎖している。しかし、妊娠末期には胎児を娩出するために伸展性を増し、軟化する。頸管が分娩時に軟化することを頸管熟化という。頸管熟化が早期に起こる頸管無力症では、早産を起こす可能性が高く、児の未熟成のためにいまだに予後不良である。

子宮頸管の熟化は陣痛の発来によって受動的に起こるのではなく、陣痛の始まる前から能動的に開始している。

ここでは、頸管熟化の機序について概説し、頸管の熟化の評価とその治療、特に頸管無力症に対する頸管縫縮術の是非を中心に述べる。

## 頸管の熟化の組織学的変化

子宮頸管は約85%が結合組織成分であり<sup>1)</sup>主にグリコサミノグリカン、血管、線維芽細胞を含む基質をコラーゲンが裏打ちする構造をしている。頸管を構成しているコラーゲンは主にⅠ型とⅢ型である。グリコサミノグリカンは主にデルマトン硫酸からなり、少量のヘパラン硫酸やヒアルロン酸が含まれている。デルマトン硫酸はコラーゲン線維を強固に結束させ、頸管の硬度を保っている。妊娠末期になるとコラーゲンは減少し、また構造の変化も起こる。グリコサミノグリカンでは、デルマトン硫酸が減少する一方でヒアルロン酸が増加し、頸管熟化時には2～12倍になるといわれている<sup>2)</sup>。ヒアルロン酸は浸透圧を増加させ間質の水分含有量が増加し、頸管は浮腫状に変化し軟化する。

非妊娠時では細胞成分の中心は線維芽細胞であるが、妊娠末期ではそれに加え、好中球を中心に肥満細胞やマクロファージなどが遊走しており、病理学的には頸管炎の像を呈する<sup>2)～5)</sup>。

## 頸管熟化にかかわる因子

## ①コラゲナーゼ

コラゲナーゼは頸管の主な構造であるコラーゲンⅠ型とⅢ型を分解する<sup>1)</sup>。

東北大学医学部産婦人科

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, 1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980-8574 Japan

**Key words :** Cervicitis · Urinary trypsin inhibitor · Cervical cerclage

線維芽細胞もコラゲナーゼを産生するが少量である。コラゲナーゼの主な供給源は好中球で、好中球のエラスターゼ活性は妊娠末期には約10倍になる<sup>5)</sup>。好中球由来のコラゲナーゼは matrix metalloproteinase (MMP)-8 といわれ、頸管熟化において主要な役割を果たす。

MMP-8はMMP-9(好中球由来のゼラチナーゼ)とともに子宮頸管においてはIL-8の濃度に比例して好中球から放出されることが示されている<sup>6)</sup>。

ゼラチナーゼはIV型コラーゲンや変性したI型コラーゲン(ゼラチン)を分解し、頸管熟化に関与している。

## ② エラスターゼ

エラスターゼは中性のセリンプロテアーゼで、組織融解を起こす疾患、例えば肺気腫、慢性関節リウマチ、adult respiratory distress syndrome、前期破水などに関与している<sup>7)</sup>。エラスターゼの主な供給源は好中球である。

頸管熟化においては、エラスチン線維、コラーゲンの架橋構造やⅢ型コラーゲンを分解して熟化を促進する<sup>17)8)</sup>。頸管粘液中のエラスターゼは分娩時や切迫早産時に増加しており、頸管での顆粒球の活性を反映する。エラスターゼ活性と Bishop score はよく相関し、また頸管粘液中のエラスターゼは検体も比較的侵襲的に採取できるため頸管熟化の評価に利用されるようになってきた<sup>7)</sup>。

## ③ interleukin (IL)-8

IL-8は炎症性サイトカインであり、好中球を血管から結合組織内へ遊走させかつ活性化させる。そしてコラゲナーゼやエラスターゼを含む顆粒を分泌させ、頸管の熟化や開大に影響を与えている<sup>6)</sup>。IL-8は、頸管では線維芽細胞をはじめさまざまな細胞から分泌される。

ウサギにIL-8腔坐剤を投与すると妊娠時でも非妊娠時でも頸管の水分含有量が増し、著明に軟化し開大したとの報告がある。この報告で

は、コラーゲン量は有意に減少しグリコサミノグリカンが増加した。また、好中球数も有意に増加がみられた。これらの結果からIL-8の頸管熟化不全に対する臨床応用が示唆された<sup>1)</sup>。

ヒトの子宮頸管の線維芽細胞はIL-1 $\alpha$ やtumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ に反応してIL-8を合成する。ウサギ頸管では好中球遊走化因子を線維芽細胞が産生しており、IL-1投与により用量依存性に活性が高くなることが報告されている<sup>9)</sup>。また、IL-8の産生調節因子としてプロゲステロンは重要である。子宮内膜や絨毛膜脱落細胞においてプロゲステロンはIL-8産生を抑制し、抗プロゲステロン剤はIL-8放出を促進する。このことは妊娠末期にプロゲステロン受容体がダウンレギュレートされるという説に合致する<sup>6)</sup>。

## ④ グリコサミノグリカン

頸管のグリコサミノグリカンはデルマトン硫酸、コンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸から成っている。分娩時にはデルマトン硫酸、コンドロイチン硫酸の減少、ヒアルロン酸の増加が起こる。ヒアルロン酸は妊娠末期になると2~12倍になるといわれている。

ヒアルロン酸はプロスタグランジン、IL-1、IL-8、Lippopolysaccharideや抗プロゲステロン製剤などの刺激により線維芽細胞によって作られる。ヒアルロン酸は水と高い親和性を持っており頸管の水分含有量を増加させ浮腫状にする。ヒアルロン酸は頸管熟化において炎症性メディエーターとしても働き、線維芽細胞によるコラゲナーゼをはじめとする蛋白分解酵素の産生を刺激する。また、好中球の頸管への遊走を刺激し、酵素産生も活性化させる。さらにヒアルロン酸はIL-8産生を直接的または単球からのIL-1分泌を介して促進する<sup>2)</sup>。ヒアルロン酸はヒアルロニダーゼにより分解され低分子ヒアルロン酸となるが、これはさらに強力な炎症性メディエーターになるといわれている<sup>10)</sup>。

コンドロイチン硫酸は好中球のエラスターゼ活性を抑制する。また、コンドロイチン-0-硫酸エステルと4-硫酸エステルはヒアルロニダーゼ活性を抑制することが報告されている<sup>10)</sup>。これはコンドロイチン硫酸がヒアルロニダーゼの基質となりヒアルロン酸との結合を阻害するからと考えられている。このように、コンドロイチン硫酸は頸管での炎症を抑制する可能性がある。

#### ⑤一酸化窒素(nitric oxide: NO)

NO は nitric oxide synthesizing enzymes (NOS enzymes) によってアミノ酸の L-arginine から合成される。NOS には上皮細胞にある eNOS とサイトカインによって誘導される iNOS と中枢神経系にある bNOS があり、ラットにおける研究では胎盤、子宮、頸管に影響しているのは iNOS であることがわかっている<sup>11)</sup>。

NO は活性化されたマクロファージにより産生され、プロゲステロンにより時間依存性また用量依存性に抑制される。プロゲステロンは iNOS 活性を抑制するが、マクロファージにはプロゲステロン受容体は発現していないので細胞膜に影響を与えて活性を抑制しているのかもしれない<sup>12)</sup>。

NO は in vitro では cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) を増加させることで子宮筋を弛緩させることがわかっており<sup>13)14)</sup>、NO donor を切迫早産の治療に応用する試みが行われている。

NO 阻害剤を投与したモルモットでは早産が引き起こされるが、頸管熟化が阻害され分娩遷延につながる。NO donor は抗プロゲステロン剤と同様に頸管を熟化させることが報告されており、形態学的にも抗プロゲステロン剤や妊娠末期の熟化と同様である<sup>15)</sup>。

NO は炎症を惹起する性質を持っており、急性や慢性の炎症や細胞傷害作用やアポトーシスなど生体防御反応に深く関連している。NO の

頸管熟化作用は IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインを介して MMP を活性化することによる。また、NO は COX-II の強力な誘発因子であり炎症組織においてプロスタグランジン (PG)E<sub>2</sub> を増加させることがわかっている。PGE<sub>2</sub> を介しても頸管熟化に影響している可能性がある<sup>15)</sup>。

#### ⑥プロゲステロン

プロゲステロンは妊娠中の頸管を保持するのに必要なホルモンと考えられている。

抗プロゲステロン剤はプロゲステロン受容体に結合して作用を抑制し、子宮収縮に影響なく頸管熟化に寄与する。抗プロゲステロン剤はプロゲステロン受容体に結合して作用を抑制し、子宮収縮に影響なく頸管熟化に寄与する。抗プロゲステロン剤の作用はコラーゲン線維の分解であり、特に I 型コラーゲンを可溶化する。コラゲナーゼをはじめとする蛋白分解酵素を産生する好中球や肥満細胞、マクロファージの頸管への遊走を促進する。また、線維芽細胞を活性化させ、コラゲナーゼを産生させる<sup>16)</sup>。さらに、ヒアルロン酸を増加させ<sup>10)</sup>、頸管の水分含有量を増加させる。子宮筋細胞に対しては gap junction を増加させ、オキシトシンやプロスタグランジンに対する感受性を高める<sup>14)</sup>。

プロゲステロンはマクロファージの iNOS 活性を抑制する<sup>12)</sup>。また、IL-8 産生も抑制することがわかっている。ウサギの子宮頸管においては IL-8 産生を直接に、また IL-1 に誘導される IL-8 産生も抑制することが示されている。

このようにプロゲステロンはさまざまなレベルで頸管の熟化を抑制している。

分娩前には corticotropin releasing hormone (CRH) の活性が亢進し、コルチゾールが増加することによってプロゲステロン受容体のダウンレギュレーションが起こることが報告されている<sup>17)</sup>。これによりプロゲステロンの抑制がとれ、頸管の熟化が始まると考えられる。

### ⑦ Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHA-S)

DHA-Sは胎盤におけるエストロゲン生合成の主な前駆物質であり、培養組織ではコラゲナーゼやゼラチナーゼの産生を促す。DHA-Sの投与は子宮頸管のエストロゲンを増加させる。エストロゲン/プロゲステロン比の変化がIL-8の産生や効力に影響を与える<sup>8)</sup>。ヒト頸管の培養組織ではDHA-S投与により間質でも線維芽細胞でもIL-8の増加がみられ、またIL-8受容体の発現も増加していた。DHA-SはIL-8のオートクラインを亢進させる。IL-8を介しても頸管熟化に関与している<sup>18)</sup>。DHA-Sは頸管の線維芽細胞にある受容体を介して影響を及ぼし、コラゲナーゼの合成が促進される<sup>8)18)</sup>。また、膜のホスホリピッドに影響を与えアラキドン酸からPGE2を合成させる<sup>8)</sup>。

子宮筋に対してはオキシトシンの親和性を亢進させることが報告されている。

### ⑧ プロスタグランジン

プロスタグランジンが頸管熟化に関与していることは臨床的また経験的に示唆されているが、その機序は不明である。ラットやモルモットでは分娩開始よりかなり前から頸管の軟化は始まっている。また頸管熟化は羊水中や末梢血中にプロスタグランジンが増加する前に始まることが解明されている。COX阻害剤は抗プロゲステロン剤による頸管の熟化を抑制できないが、抗プロゲステロン剤による子宮収縮は抑制されるので、プロスタグランジンを介さない頸管熟化の機序があることが示唆される<sup>15)</sup>。

### ⑨ Lipopolysaccharide (LPS)

早産においては子宮内感染がかかわっている(図1)。細菌の外毒素であるLPSによりTNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1などの炎症性サイトカインが動員されプロゲステロンの消退なしにiNOSやCOX-IIを活性化させると考えられている<sup>15)</sup>。また、LPSは直接的に絨毛細胞、脱落膜細胞、子宮平滑筋細胞のプロスタグランジン産生を刺激

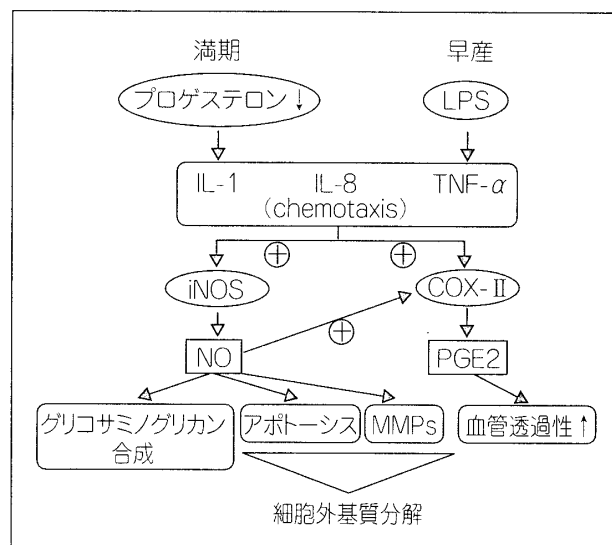


図1 満期と早産における頸管熟化(文献15より改変)

表1 Bishop score

| 点数       | 0      | 1       | 2       | 3         |
|----------|--------|---------|---------|-----------|
| 開大度 (cm) | 0      | 1       | 2       | 3         |
| 展退 (%)   | 0 ~ 30 | 40 ~ 50 | 60 ~ 70 | 80 ~      |
| 下降度 (cm) | - 3    | - 2     | - 1 ~ 0 | + 1 ~ + 2 |
| 硬度       | 硬      | 中       | 軟       |           |
| 位置       | 後      | 中       | 前       |           |

する。

### 頸管熟化の評価

#### 1) 内診

以前より最も広く行われており、Bishop score(表1)がよく用いられる。しかし、頻回の内診は感染を助長し、早産の危険を高めるといわれている。

#### 2) 経膈超音波(図3)

経膈超音波でみられる頸管長の短縮や funneling(卵膜が頸管内に陥入している所見)は頸

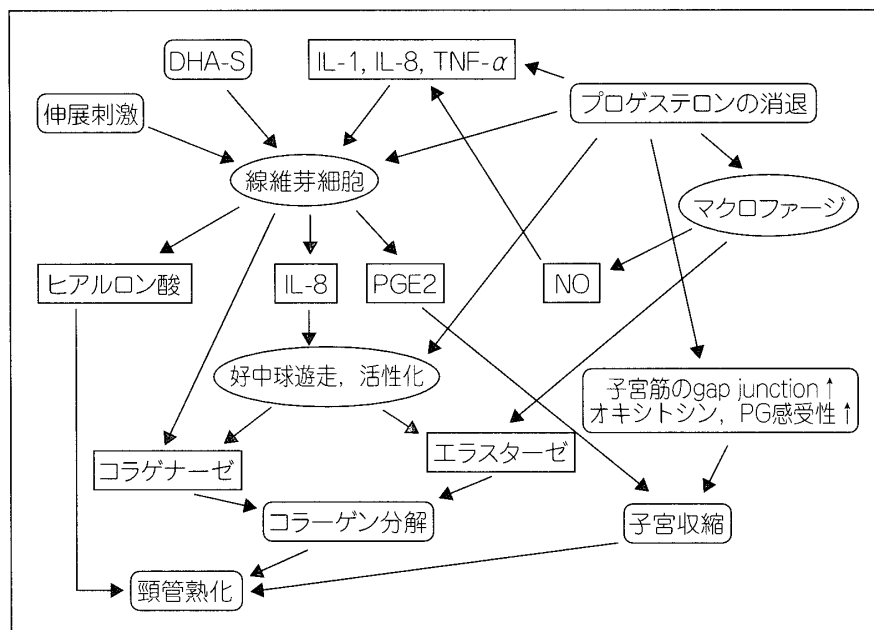


図2 子宮頸管熟化に関する因子

管熟化の指標となってきた。頸管上部を探るような内診は非常に侵襲的である。また、外子宮口が閉鎖していれば頸管上部の評価は不可能である。経膈超音波では前腔円蓋にプローブをあてるだけなので頸管に与える影響は少ないと考えられる。Imseis et al. は、内診の前後で腔分泌物の培養を行い、有意に培養結果が変化したことを報告した<sup>19)</sup>が、Jessica et al. は、症例が少なく統計学的有意差は出せないが、経膈超音波の前後では腔分泌培養に検出菌の種類、量ともに影響を与えなかったとしている<sup>20)</sup>。経膈超音波と内診の評価の比較を行った検討では、内診で頸管熟化の兆候がみられなくても頸管長の短縮や funneling がみられる症例があり、経膈超音波によってより早期に危険を発見できるとされている<sup>21)</sup>。

超音波により頸管無力症が発見できるのは17～22週といわれている。

#### ① 頸管長の短縮

Iams et al. の報告によれば、正常の頸管長は24週で  $35.2 \pm 8.3\text{mm}$ 、28週で  $33.7 \pm 8.5\text{mm}$  である。早産の危険率は頸管の長さとは反比例してい

た。24週と28週で頸管長が26mm 以下では35週未満の早産率が6.2倍と9.6倍になるとしている<sup>22)</sup>。

Hibbard et al. は、16～22週(平均  $19.9 \pm 1.5$  週)での頸管長の平均は  $38.5 \pm 8.0\text{mm}$  で10パーセント、5パーセント、2.5パーセントはそれぞれ30mm、27mm、22mm で35週未満の早産率は5.4倍、7.5倍、9.7倍になると報告した<sup>23)</sup>。

ルーチンの検査に用いる場合、早産率が低いので陰性適中率は高いが、陽性適中率が低くなることが問題である。頸管長の短縮は頸管無力症を示唆するが、早産との関連の方がより深い。

#### ② funneling

funneling は自然にみられる場合はもちろん、子宮底の圧迫によりみられる場合も頸管熟化を示唆している。Guzman et al. は、子宮底の圧迫により機能的頸管が短縮する例では、最初の観察から平均7日(2～20日)で頸管長が10mm 以下になったり、内診による頸管の開大がみられたとし、この検査は頸管無力症の予知に非常に有用であるとしている<sup>24)</sup>。また、子宮底の圧迫、

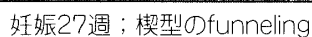
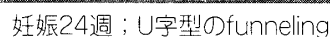
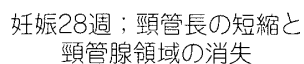
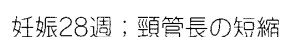
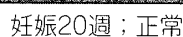


図3 経膈超音波による子宮頸管所見

Yoshimatsu et al. は頸管腺領域の描出と頸管の熟化について検討しており、1<sup>st</sup> trimester ではほぼ全例に頸管腺が描出できたが、32週以降は描

出率が低くなること、切迫早産群で有意に描出率が低いという結果を得た。また、頸管腺領域の消失したものでは内診所見も進んでおり、頸管長が短かったことから、早期の頸管腺領域の消失は頸管熟化を反映しているとしている<sup>25)</sup>。しかし、その機序は不明で、水分含有量の増加

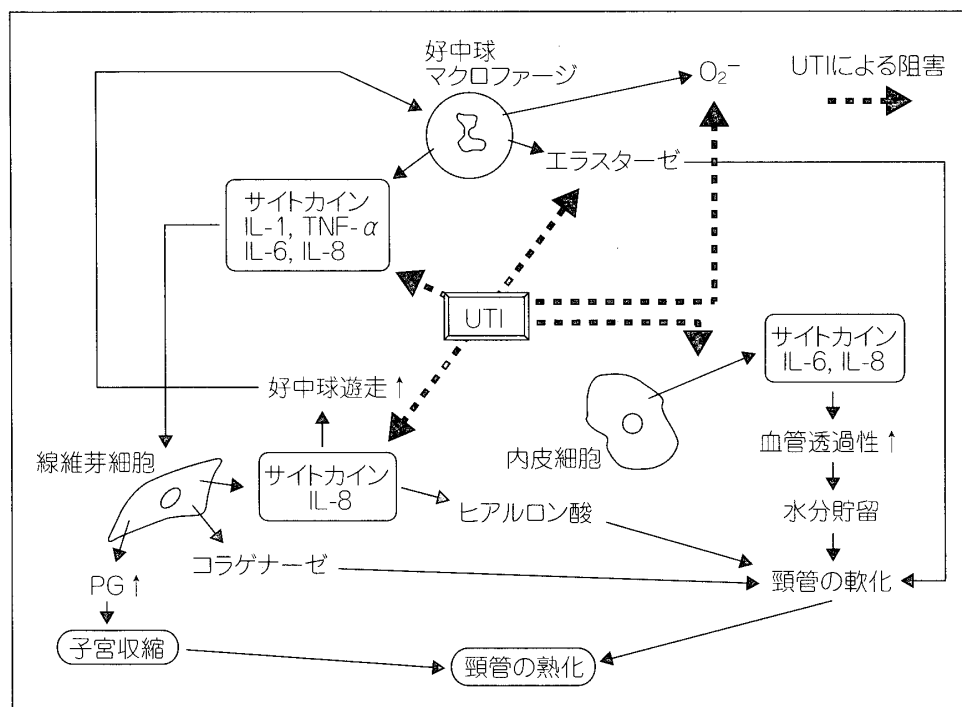


図4 切迫早産治療におけるUTIの役割(文献34より改変)

など組織学的変化がかかわっていると推測されている。

### 3) 頸管熟化のマーカー

Type IV 7S collagen (7S collagen) はIV型コラーゲンの分解により産生される。その血中濃度はIV型コラーゲンの分解を反映している。妊娠35週以降、血中7S collagen は有意に増加する。また Bishop score と相関しており、頸管熟化の評価に有用なパラメータになる可能性がある<sup>26)</sup>という報告がある。

頸管粘液中の顆粒球エラスターゼは近年、絨毛膜羊膜炎の診断として普及してきている。これは、頸管での顆粒球の活性を反映しており陣痛が始まると著明に増加する。頸管粘液中のエラスターゼ活性と Bishop score はよく相関することが示されており<sup>7)</sup>頸管熟化の評価に利用できる。

## 頸管熟化の治療

### 1) 安静臥床

卵膜や子宮頸部に伸展刺激が加わると IL-8 の産生が高まることが報告されている<sup>27)</sup>。それを裏付けるようにラミナリアやメトロインテル挿入後には頸管粘液中の IL-8 が著明に増加していることが示されている<sup>28)</sup>。

ヒトは直立歩行をするので、直立すること自体が頸管へ荷重をかけ伸展刺激になっているため、臥床によってその刺激をとることは重要である。

### 2) tocolysis

子宮収縮は子宮内容を排出しようとする働きであり、頸管へ伸展刺激を加え、頸管の熟化を促進する。子宮収縮抑制剤としては塩酸リトドリンが第一選択薬として用いられる。十分に子宮収縮が抑制できない場合、硫酸マグネシウムを併用したり、28週以前ではインドメタシンを使用する。

### 3) 抗生剤投与

早産には腔内からの上行性感染による絨毛膜羊膜炎が関与していることが明らかになった。

細菌などによる膣炎や頸管炎のあるものは当然だが、まだ症状のない細菌性膣症の症例でも抗生剤を使用し、頸管炎や絨毛膜羊膜炎の予防をすることが望ましい。

#### 4) urinary trypsin inhibitor (UTI)

胎児の尿産生が障害されている症例に前期破水が多いことから、胎児の尿中に卵膜を保護する物質が存在することが推定され、胎児や新生児の尿中には多量の UTI が存在していることが発見された<sup>29)</sup>。UTI には、エラスターゼ、トリプシン、キモトリプシン、ヒアルロニダーゼ、プラスミンといった酵素や IL-1 や IL-8 などのサイトカインを阻害する作用があることが知られている (図 4)。また、細胞内カルシウム濃度を調節することにより子宮筋の収縮を抑制することもわかっている。

Kanayama et al. は、UTI による頸管熟化の抑制について検討している。その結果では、IL-8 投与による頸管の水分含有量の増加、好中球の増加、コラーゲンの減少、コラゲナーゼ活性の増加、エラスターゼ活性の増加について、UTI は好中球の増加については部分的に、その他はすべて有意に抑制した<sup>30)</sup>。また、UTI は LPS や IL-1 に刺激される子宮平滑筋細胞からの PGE2 産生を抑制する<sup>31)</sup>。UTI はマクロファージが産生する IL-1 や TNF も抑制することが示されている<sup>32)</sup>。

切迫早産の治療に関して、塩酸リトドリンと UTI を比較したものでは、子宮収縮抑制にかかる時間は有意に塩酸リトドリンの方が短い、子宮収縮が再発する率は有意に UTI の方が少なかった。妊娠期間も UTI の方が延長される傾向にあった<sup>33)</sup>。これは、塩酸リトドリンは子宮平滑筋の収縮を抑制する対症療法なのに対して UTI は分娩に主要な役割を果たす炎症を抑える結果であろう。

このように UTI は直接的に、また子宮収縮抑制を介して頸管熟化抑制作用を発揮する。

#### 5) 頸管縫縮術

1951年に Shirodker が、また1957年には McDonald が頸管無力症の治療として頸管縫縮術を発表した。病歴から予防的に行われる頸管縫縮術に関しては3つの randomized trial が有効ではないと結論している。近年、不必要な頸管縫縮術を避けるために経膣超音波により危険性を評価し頸管縫縮術の適応を決定するための検討がいくつか行われている。

Althuisius et al. は、頸管無力症の危険因子 (34 週未満の早産や32週未満の前期破水の既往、円錐切除術の既往、diethylstilbestrol の曝露、子宮奇形など) を持った患者で27週以前に頸管長が 25mm 以下となった症例を無作為に頸管縫縮術を施行した群と施行しなかった群に分けた。縫縮群と非縫縮群の比較において、平均分娩週数 ( $37.9 \pm 1.2$  週 :  $33.1 \pm 6.4$  週,  $p=0.01$ )、頸管長短縮から分娩までの期間 ( $17.1 \pm 3.0$  週 :  $12.8 \pm 5.4$  週,  $p=0.01$ )、34 週未満の早産率 (0% : 43.8%,  $p=0.002$ )、出生時体重 ( $3,083 \pm 331$  g :  $2,224 \pm 1,127$  g,  $p=0.009$ )、新生児死亡 (5.3% : 50%,  $p=0.005$ ) の面で有意に縫縮群が優れていたと報告した<sup>35)</sup>。

Groom et al. は、2<sup>nd</sup> trimester での流早産の既往のあるものや頸管の手術を受けたことのある症例380例を検討した。59例で予防的頸管縫縮術を行い321例は経過観察とされた。14~26週の間、経膣超音波にて頸管の評価をした。頸管長 15mm 以下、進行する頸管短縮で25mm 以下になったもの、頸管長の50%以上の funneling のあるものに縫縮術を行った。手術時に、術前の頸管長が10mm 以下では66.7%、10~15mm では8%で卵膜がみえたが15mm 以上ではみえた症例はなかった。卵膜がみえたものとみえないものの比較では、頸管長にかかわらず、平均分娩週数24週2日 : 37週5日,  $p=0.003$ 、手術から分娩までの期間19日 : 117日,  $p<0.001$ 、児の生存率50% : 91%,  $p=0.02$ と有意差を認めた。つま

り、卵膜が手術時みえるような症例は予後が悪かった。これらのことから頸管長11~15mmになったら頸管縫縮術を施行した方がよいと考えられるとしている<sup>36)</sup>。

Bergehlla et al. は、14週0日から24週6日に流産したことのある患者で、頸管長の測定を14週から2~4週間ごとに行った。24週以前に頸管長が25mm以下、もしくは funneling が頸管長の25%を超えるような例で頸管縫縮術を行った。111例の観察で52例(47%)が頸管長25mm以下(平均18.1±8.1mm)となった。このうち40例(77%)が手術を受けた。2群間で平均分娩週数(34.6±6.8週:34.4±6.8週)、出生体重(2,630±1,211g:2,394±1,231g)、その他各週数ごとの早産率、1,500g以下の児の出生率、切迫早産での入院率、前期破水の率とも有意差はみられなかった。また、予防的頸管縫縮術をした群と経膈超音波で観察した群の比較も行っており、周産期予後に有意差はなかったと報告した<sup>37)</sup>。

Hassan et al. は、14~24週で頸管長が15mm以下の患者の48%が32週未満に分娩にいたることを報告し、そのような症例に頸管縫縮術の効果があるかを検討した。縫縮群と非縫縮群で週数ごとの早産率は28週未満(40%:37.8%)、32週未満(56%:42.2%)、34週未満(68%:53%)、37週未満(76%:66.7%)で有意差はなく、また、縫縮から分娩までの期間10.6週:10.0週、平均分娩週数29.0週:33.1週、出生体重1,320g:1,900gでも有意差は認めなかったが、前期破水に関しては65.2%:36.4%と縫縮群で有意に高かった。この結果より頸管が短縮したものに行う頸管縫縮術は無効と報告した<sup>38)</sup>。

Novy et al. は、27週以前で著明に子宮頸管が熟化した症例(頸管開大2cm以上5cm未満、展退60%以上、胎胞の突出など)では頸管縫縮術を行った方が平均分娩週数(25.6±1.2週:30.2±1.1週)、出生体重(811±218g:1,722±200g)、新生児のNICUでの管理期間(75.3±9.5日:31.1

±8.5日)において有意に優れていた。また、羊膜炎、破水、入院期間の延長、帝王切開率などの母体合併症には差がなかったとして頸管縫縮の有用性を述べている<sup>39)</sup>。

Rust et al. は、16~24週で頸管長が25mm以下か頸管長の25%を超えて卵膜の進入を認めるものの61例を頸管縫縮をした群とベッド上安静のみにて管理した群に無作為に分け検討した。平均分娩週数は33.5±6.3週:34.7±4.7週で有意差は認めず、さらに早産の予防率、新生児の死亡率でも有意差は認めなかった。頸管長短縮例に対する頸管縫縮術は無効と報告した<sup>40)</sup>。

このように、頸管熟化のみられるものに対する頸管縫縮術には賛否両論がある。Rust et al. の報告では、頸管長が25mm以下になった症例が19.4%しか含まれておらず、頸管無力症というよりは切迫早産の症例が多く含まれていると考えられる。過去の妊娠歴や頸管に対する手術歴など頸管無力症の危険因子をよく検討し、その中で経膈超音波にて手術適応を選ぶことは頸管縫縮術を成功させるのに有用である可能性がある。頸管長の短縮のみられる症例では頸管縫縮をすると胎盤に急性炎症所見が多くみられるとの報告もあり、周術期には抗生剤や抗炎症剤を併用することが重要である。

## おわりに

早産は周産期予後を左右する。早産には頸管の熟化が大きくかかわっており、その予防や治療は大きな課題である。近年のさまざまな研究により、頸管熟化のメカニズムが解明されてきた。その結果、いくつかの経路を阻害するような薬剤が治療薬として利用できる可能性がある。また、以前より行われている頸管縫縮術も適応をよく選択して行うことにより、有効な治療になりうると考えられ、今後の更なる検討が期待されている。

## 文 献

1. *Maradny Emad EL, et al.* Interleukin-8 induces cervical ripening in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171 : 77—83
2. *Maradny Emad EL, et al.* The role of hyaluronic acid as a mediator and regulator of cervical ripening. *Hum Reprod* 1997 ; 12 : 1080—1088
3. *Junqueira LCU, et al.* 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
4. *Uldbjerg N, et al.* Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1983 ; 147 : 662—666
5. *Kelly Rodney W, et al.* Pregnancy Maintenance and Parturition : The role of prostaglandin in manipulating the immune and inflammatory response. *Endocr Rev* 1994 ; 15 : 684—706
6. *Osmers RGW, et al.* Interleukin-8 synthesis and the onset of labor. *Obstet Gynecol* 1995 ; 86 : 223—229
7. *Kanayama N, et al.* The relationship between granulocyte elastase-like activity of cervical mucus and cervical maturation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991 ; 70 : 29—34
8. *Maradny E, et al.* Dehydroepiandrosterone sulfate potentiates the effect of interleukin-8 on the cervix. *Gynecol Obstet Invest* 1996 ; 42 : 191—195
9. *Uchiyama T, et al.* Chemotactic factor in the pregnant rabbit uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 1417—1422
10. *Obara M, et al.* Dose chondroitin sulfate defend the human uterine cervix against ripening in threatened premature labor? *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : 334—339
11. *Buhimsch I, et al.* Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod* 1996 ; 11 : 1755—1766
12. *Miller L, et al.* Progesterone inhibits inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in murine macrophages. *J Leukoc Biol* 1996 ; 59 : 442—450
13. *Lees C, et al.* Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet* 1994 ; 343 : 1325—1326
14. *Yallampalli C, et al.* Preterm birth in rats produced by the synergistic action of a nitric oxide inhibitor ( $\text{N}^G$ -nitro-L-arginine methyl ester) and an antiprogesterin (onapristone). *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 207—212
15. *Chwalisz K, et al.* Role of nitric oxide in the uterus and cervix : Implications for the management of labor. *J Perinat Med* 1998 ; 26 : 448—457
16. *Hegele-Hartung C, et al.* Ripening of the uterine cervix of the guinea-pig after treatment with the progesterone antagonist onapristone (ZK 98. 299) : an electron microscopic study. *Hum Reprod* 1989 ; 4 : 369—377
17. *Karalis K, et al.* Cortisol blockade of progesterone : a possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor. *Nat med* 1996 ; 2 : 556—560
18. *Kanayama N, et al.* Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on interleukin-8 receptor during cervical ripening. *Eur J Endocrinol* 1998 ; 138 : 587—593
19. *Imseis HM, et al.* The microbiologic effect of digital cervical examination. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 578—580
20. *Jessica K-J, et al.* The microbiological effects of endovaginal sonographic assessment of cervical length. *J Ultrasound Med* 2002 ; 21 : 727—729
21. *Zlatnik F J, et al.* Vaginal ultrasound as an adjunct to cervical digital examination in women at risk of early delivery. *Gynecol Obstet Invest* 2001 ; 51 : 12—16
22. *Iams JD, et al.* The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 567—572
23. *Hibbard JU, et al.* cervical length at 16—22 week's gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2002 ; 96 : 972—978
24. *Guzman ER, et al.* The natural history of a positive response to transfundal pressure in women at risk for cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 176 : 634—638
25. *Yoshimatsu K, et al.* Detection of the cervical gland area in threatened preterm labor using transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation and the outcome of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2002 ; 53 : 149—156
26. *Kanayama N, et al.* Relationship of serum levels of pro-type I collagen peptide, pro type III collagen peptide and type IV 7S collagen with cervical maturation. *Gynecol Obstet Invest* 1992 ; 34 : 24—26
27. *Maehara K, et al.* Mechanical stretching induces interleukin-8 gene expression in fetal membranes : a possible role for the initiation of human parturition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 ; 70 : 191—196
28. *Maradny EEL, et al.* Biochemical changes in the

- cervical mucus after application of laminaria tent. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 ; 75 : 203—207
29. *Maradny EEL, et al.* Urinary trypsin inhibitor has protective effect on the amnion. *Gynecol Obstet Invest* 1994 ; 38 : 169—172
  30. *Kanayama N, et al.* Urinary trypsin inhibitor suppresses premature cervical ripening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 ; 60 : 181—186
  31. *Maradny EEL, et al.* Effect of urinary trypsin inhibitor on myometrial contraction in term and preterm deliveries. *Gynecol Obstet Invest* 1996 ; 41 : 96—102
  32. 金山尚裕, 他. 切迫早産におけるウリナスタチン膣坐剤の効果. *日産婦誌* 1992 ; 44 : 477—482
  33. *Kanayama N, et al.* Urinary trypsin inhibitor : a new drug to treat preterm labor : a comparative study with ritodrine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 ; 67 : 133—138
  34. 寺尾俊彦. 頸管熟化の基礎と臨床. *産婦人科の世界* 1995 ; 47 : 543—551
  35. *Althuisius SM, et al.* Final results of the cervical incompetence prevention randomised cerclage trial (CIPRACT) : Therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 185 : 1106—1112
  36. *Groom KM, et al.* Ultrasound-indicated cervical cerclage : Outcome depends on preoperative cervical length and presence of visible membranes at time of cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 445—449
  37. *Berghella V, et al.* Patients with prior second-trimester loss : Prophylactic cerclage or serial transvaginal sonograms ? *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 747—751
  38. *Hassan SS, et al.* Does cervical cerclage prevent preterm delivery in patients with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 184 : 1325—1329
  39. *Novy MJ, et al.* Cervical cerclage in the second trimester of pregnancy : A historical cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 184 : 1447—1455
  40. *Rust OA, et al.* A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 830—835

## Abstract

Cervical ripening occurs actively prior the onset of labor. The uterine cervix mainly consists of the connective tissue, including collagens coated with the matrices such as glucosaminoglycans, blood vessels and fibroblasts. During cervical ripening, the amount of collagens are decreased and the contents of glucosaminoglycans are changed dramatically. At that time, in the cervix, migration of neutrophils are observed and histological cervicitis is usually confirmed. The mechanism of cervical ripening is complicatedly regulated by protease such as collagenase, elastase, cytokines, nitric oxides, and progesterone. Cervical ripening is generally estimated by bimanual examination and transvaginal ultrasonography. Ultrasonography is informative because it is less invasive and is possible to estimate the risk quantitatively. To prevent cervical ripening and following preterm labor, bed rest and tocolysis should be performed. When cervicitis caused by bacterial infection is diagnosed, antibiotic therapy would be done. Recently, it has been reported that urinary trypsin inhibitor downregulates protease activity and decreases local cytokine concentration, and at this time, it is widely used for the management of cervical ripening. Three randomized trials revealed that preventive cervical cerclage on the basis of previous history are not statistically beneficial for the prevention of preterm delivery. However, therapeutic cervical cerclage in connection with the evaluation of transvaginal ultrasonography might be effective for the treatment of cervical ripening.