

シンポジウム2 早産の予防

妊娠中期の早産予防戦略を指向した、妊娠32週未満の 単胎早産2,500例における case control study

東京女子医科大学助教授 松田 義雄

目 的

わが国の新生児死亡率は世界最高水準にあり、周産期医療レベルは海外から高い評価を受けている。それでも、早産児の予後は十分とはいえず、とりわけ予後不良児が多くみられる1,000g未満の超低出生体重児は、近年増加しており、周産期医療上の課題となっている。この超低出生体重児の増加は、とりもなおさず妊娠中期の早産の増加を反映しており、妊娠中期早産の早期診断と予防・治療法の確立が急務となっている。

早産の主因として腔内感染の上行性波及による子宮内感染と頸管無力症が注目されている。前者では、頸管分泌物中の顆粒球エラストラーゼ、胎児性フィブロネクチンや炎症性サイトカインの測定がその早期診断に有用とされている。われわれもこれらの測定が子宮内感染のみならず、新生児感染の早期診断にも有用で、さらに、トリブシンインヒビターであるウリナスタチンの腔内投与が有効であることを報告してきた。一方後者では、受診時頸管が既に開大し、胎胞が形成されているような症例もあり、その早期診断が難しいため治療に難渋することが多い。しかし近年、経膈超音波法による子宮頸管長の測定の有効性が報告され、予防的な頸管縫縮術の有効性も検討されている。

一方、わが国では子宮内感染と頸管無力症による早産の頻度やこれらのハイリスク妊娠から出生した児の予後および治療法を評価する randomized controlled trial (RCT) や大規模な case control study は極めて少ない。すなわち、早産予防のガイドライン作成のための evidence となる基礎データはないに等しい。

そこで本研究では、早産予防のガイドラインを

作成することを目的として、統一された形式で記載された分娩個票を集計した日産婦周産期登録データベースと、多施設における case control study から、その基礎となる早産の実態の解明と妊娠中期における早産予防戦略の提言を試みた。

方 法

統一された形式の分娩個票が入力された日産婦周産期登録データベースを利用して、平成13年の51,650分娩中37週未満に分娩となった、奇形や染色体異常が認められない単胎5,905例を調査の対象とし、わが国の主要施設における早産の実態を解析した。すなわち、これらの症例から妊娠週数と周産期死亡との関連を検討し、さらに分娩を妊娠32週未満($n=1,754$)と32週以降($n=4,151$)の2群に分けて、早産の原因となった疾患別に児の予後を比較検討した。

次いで、周産期医療センターや大学病院などの高次医療施設17施設の共同研究で、平成13および14年に取り扱った27,686例の中から、妊娠32週未満で分娩となった単胎750例を抽出した。そのうえで、周産期死亡、NICUを死亡退院となった症例と生存児のintraventricular hemorrhageとperiventricular leukomalaciaを含む脳障害症例を予後不良とし、これらを目的変数として、入院時と分娩時の妊娠週数、緊急搬送などの管理形態、ハイリスク妊娠、子宮内感染、胎盤感染、Apgar scoreなどの各項目との関連性を単変量または多変量解析を行い検定した。

成 績

1. 日産婦周産期登録データベースを用いた case control study の解析結果

(1) 妊娠32週未満の単胎5,905例の周産期死亡は348例、早期新生児死亡以外の死亡退院は37

例であった。妊娠週数ごとの生存率は、妊娠22週(16.4%)から25週(80.4%)にかけて1週ごとに有意な上昇を認めたが、それ以降の週数では生存率に有意差はみられず、妊娠32週では97%の生存率となった。

(2) 児死亡とハイリスク妊娠との関連を妊娠週数から検討した。32週以降に比べて32週未満の子宮内胎児死亡に多くみられたのは、臍帯脱出や過捻転などの臍帯因子(26% vs. 13%, $p=0.04$)と感染(9% vs. 1%, $p=0.029$)であったが、常位胎盤早期剝離によるものは32週以降に多くみられた(11% vs. 41%, $p<0.0001$)。後期新生児死亡を含む新生児死亡では、常位胎盤早期剝離によるものは32週以降に多くみられた(2% vs. 29%, $p<0.002$)

(3) 早産の主な要因の頻度を、妊娠32週未満とそれ以降で、比較したところ、切迫早産は増加し(30.8% vs. 34.5%, $p<0.007$)、前期破水(27.5% vs. 28.3%)と妊娠中毒症(16.1% vs. 15.9%)は不変であった。一方、頸管無力症と子宮内感染は、妊娠32週未満で頻度が有意に多く、それ以降は激減した(頸管無力症: 11.2% vs. 3.6%, $p<0.0001$; 子宮内感染: 12.7% vs. 2.9%, $p<0.0001$)。

(4) 妊娠32週未満で分娩となった比率は、頸管無力症(57.5%)と子宮内感染(64.7%)が、他疾患に比べて有意に多かった(切迫早産27.4%, 前期破水29.1%, 妊娠中毒症30%: いずれも $p<0.0001$)。

2. 多施設の症例を用いた case control study の解析結果

(1) 妊娠32週未満の単胎750例のうち、胎児死亡は77例、新生児死亡は71例、脳障害は67例であった。早産に至った背景は、切迫早産(27%)、前期破水(16%)、頸管無力症(14%)、母体適応(15%)、胎児適応(11%)、前置胎盤(4%)と常位胎盤早期剝離(4%)であった。切迫早産と他の疾患の

予後を比較したところ、死亡が有意に多かったのは頸管無力症($p=0.04$)、胎児適応($p<0.0001$)と常位胎盤早期剝離($p<0.0001$)。であり、他の疾患では有意差はみられなかった。

(2) 頸管無力症(A群, $n=108$)の予後を、切迫早産 and/or 前期破水(B群, $n=332$)と比較した。妊娠20週未満からの院内管理群では、両群に差がみられなかったが、他施設からの緊急搬送群ではA群で死亡が有意に多くみられた(17/79 vs. 25/266, $p=0.006$)。

(3) A群において、子宮内感染の合併は、B群に比べて、有意に少なかったが(44/108 vs. 176/332, $p=0.04$)、感染の有無で児の予後に差はみられなかった。また、A群における周産期死亡の頻度を、頸管縫縮術とウリナスタチン投与で比較したところ、差はなかった。

(4) 多変量解析の結果、児の予後に関与する因子は頸管無力症(OR: 1.32, 95%CI, 1.02~1.68)に加え、分娩時週数(1週増加ごとに0.68のリスク減)と5分値Apgar score(1点増加ごとに0.78のリスク減)であった。

独創点

本研究により、(1)妊娠32週未満の早産2,504例の解析により、わが国の主要施設における妊娠中期の早産の実態、(2)原因となる頸管無力症と子宮内感染症の疫学データと治療成績から、その予後が不良であること、(3)頸管無力症では子宮内感染の有無で児の予後に差がみられないが、緊急症例で予後が不良なことの3点を初めて明らかにした。

以上から、頸管無力症に対する予防的頸管縫縮術とウリナスタチン投与の有効性を検討するRCTの施行が急務であることの必要性を提言しうる。