

第70回日本産科婦人科学会学術講演会

専攻医教育プログラム3 周産期 2-2)

# 切迫早産/早産の診断と管理

富山大学 産科婦人科学教室

米田 哲

# 早産の分類と主な原因

分類	頻度	主な原因
自然早産	約75%	既往歴：前回妊娠で早産、頸管無力症の既往、子宮頸管円錐切除の既往 現症：やせ、細菌性腔症、無症候性細菌尿、絨毛膜羊膜炎、歯周病、 妊娠中期の頸管長短縮、切迫早産、頸管無力症、前期破水、 子宮頸管ポリープ、 <i>Ureaplasma/Mycoplasma</i> 子宮内感染 子宮容積の増大：多胎妊娠、羊水過多
人工早産	約25%	母体合併症：重篤な妊娠高血圧症候群、常位胎盤早期剥離、 前置胎盤による出血、重篤な母体合併症、不育症、血栓症 胎児機能不全：胎盤機能不全、FGR児の発育停止

\* 自然早産が約75%を占め、その原因は多岐にわたるため、多くのメカニズムがあると考えられる。

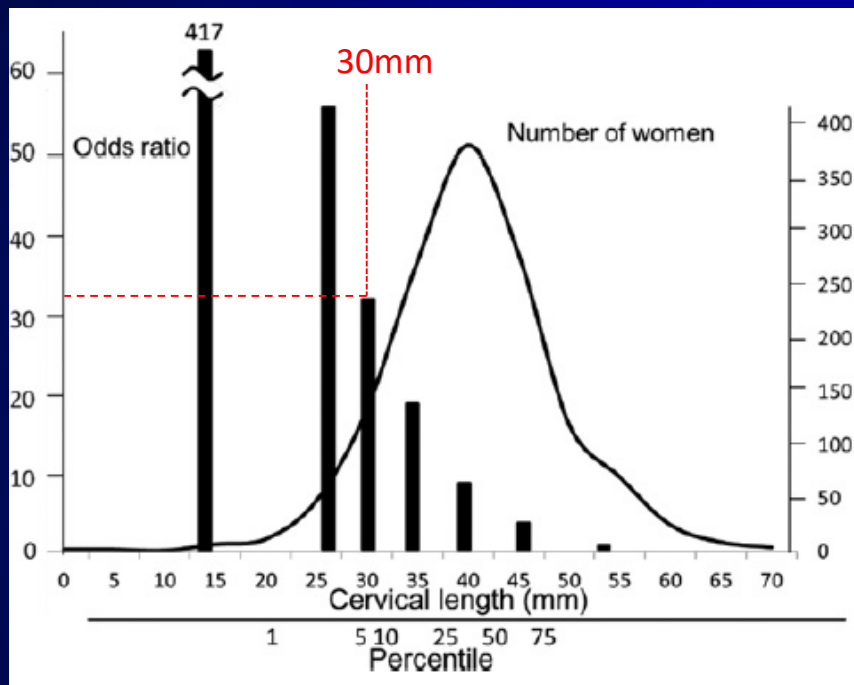
# 本邦における34週未満早産リスク因子（多変量解析）

	Odds比	95%CI	P
低学歴（中学教育まで）	10.2	0.50 - 208.09	0.1311
流早産歴	2.72	0.93 - 7.94	0.0667
切迫流産	1.75	0.44 - 7.02	0.4297
頸管長短縮(20 - 24w) (1mmあたり)	0.89 <sup>†</sup>	0.84 - 0.94	0.00001**
膠原病、気管支喘息等に対するステロイド使用	31.94	2.04 - 500.26	0.0136*
多胎妊娠	5.53	1.34 - 22.79	0.0179*
児の性別（男児）	5.06	1.35 - 19.00	0.0163*

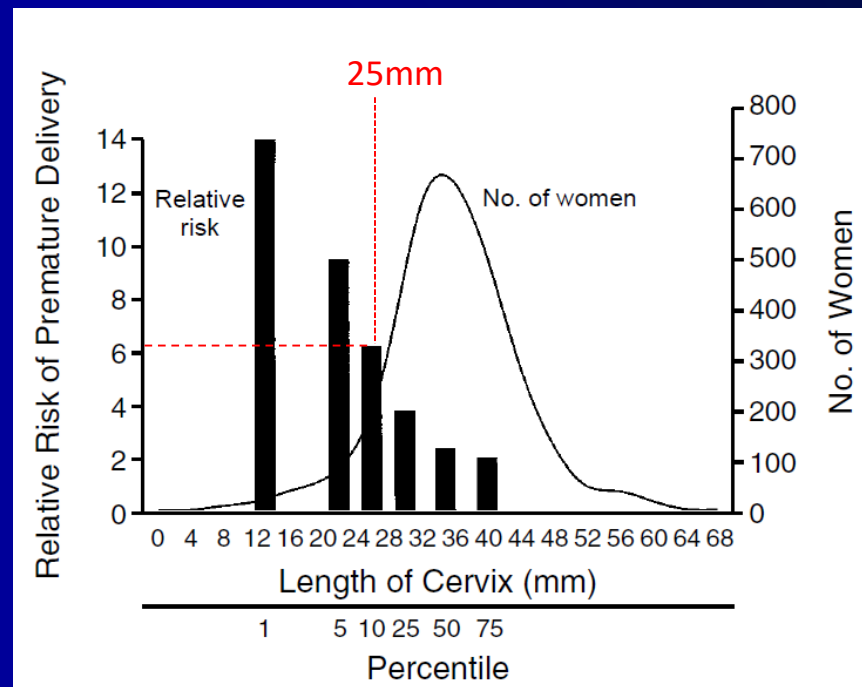
Shiozaki A, et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 40: 53–61, 2014

（<sup>†</sup> 1mm頸管長が長くなると、Odds比が0.89となる）

# 本邦における頸管長分布と34週未満早産odd比との関連性



Shiozaki A, et al. *J Obstet Gynaecol Res.*  
40: 53–61, 2014



Iams JD, et al. *N Engl J Med.*  
334: 567-72, 1996

\* 本邦においては、20～24週の頸管長 30mm未満が、34週未満の早産リスク因子である。

# 正規雇用者、パートタイマー、専業主婦の早産率

	N	34w未満 の早産率	37w未満 の早産率	34～37w未満 の早産率
フルタイム勤務	560 (42.3%)	1.6% (9/560)	6.6% (37/560)	5.0% (28/560)
パートタイマー	192 (14.5%)	1.6% (3/192)	12.5% (24/192) *	10.9% (21/192) *
専業主婦	573 (43.2%)	1.1% (6/573)	6.5% (37/573)	5.4% (31/573)

\*  $P < 0.0139$

Shiozaki A, et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 40: 53–61, 2014

\* パートタイマー勤務形態では、専業主婦、フルタイム勤務形態に比し、Late pretermの早産リスクが有意に高い。フルタイム勤務者は妊娠32-34週になると産休を取得できるからかもしれない。

# 自然早産のリスクが高く、 入院管理を要する疾患とその定義

---

**切迫早産**：妊娠22週0日から36週6日までに、規則的な子宮収縮を認め、かつ子宮頸管の熟化（短縮・開大）を認める状態。

**頸管無力症**：切迫流早産徴候の自覚がないにもかかわらず、子宮口が開大し、胎胞が形成される状態。

**早産期前期破水**：妊娠36週6日までに、卵膜の破綻により羊水が流出している状態。

---

\* **頸管長短縮（妊娠22～24週）**は、早産リスクのある超音波所見であって、疾患ではないことに注意が必要です。

# 切迫早産の診断時の注意点

---

正常妊娠であっても、規則的な子宮収縮は、**一時的に、生理的に認められることがある。**

その規則的な子宮収縮を抑制できなければ、分娩が進行し、**実際に自然早産するような症例が切迫早産である。**

---

**\* 保険病名と実際の診断名とは違うことにも注意しましょう！**

**\* また、安易にリトドリン内服薬を処方することも避けましょう！**

# 切迫早産の診断時のチェックポイント

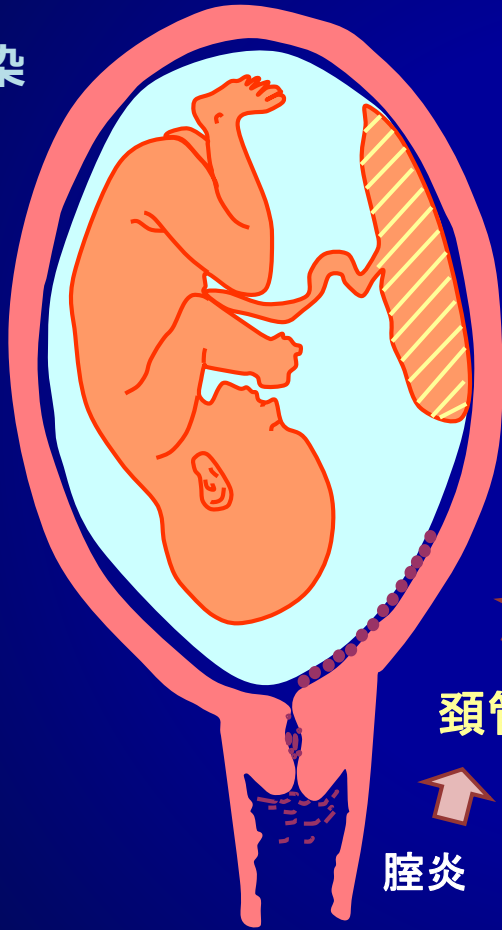
- **常位胎盤早期剥離** : 胎盤のエコー像、  
性器出血、板状硬の子宮
- **胎児感染** : 胎児頻脈
- **臨床的絨毛膜羊膜炎** : Lenkiの分類
  - 38.0度以上の発熱
  - 抑制し難い子宮収縮
  - 母体頻脈、WBC 15,000/mL以上
  - 腔分泌物の悪臭

\* 常位胎盤早期剥離をまず除外。また、胎児感染を除外。



# 切迫早産の病態

歯周病など  
血行性の感染  
(約10%)



## 子宮内感染/炎症

### 無菌性の子宮内炎症

胎便？  
子宮内血腫？  
ウイルス感染？  
子宮収縮？

組織学的絨毛膜羊膜炎

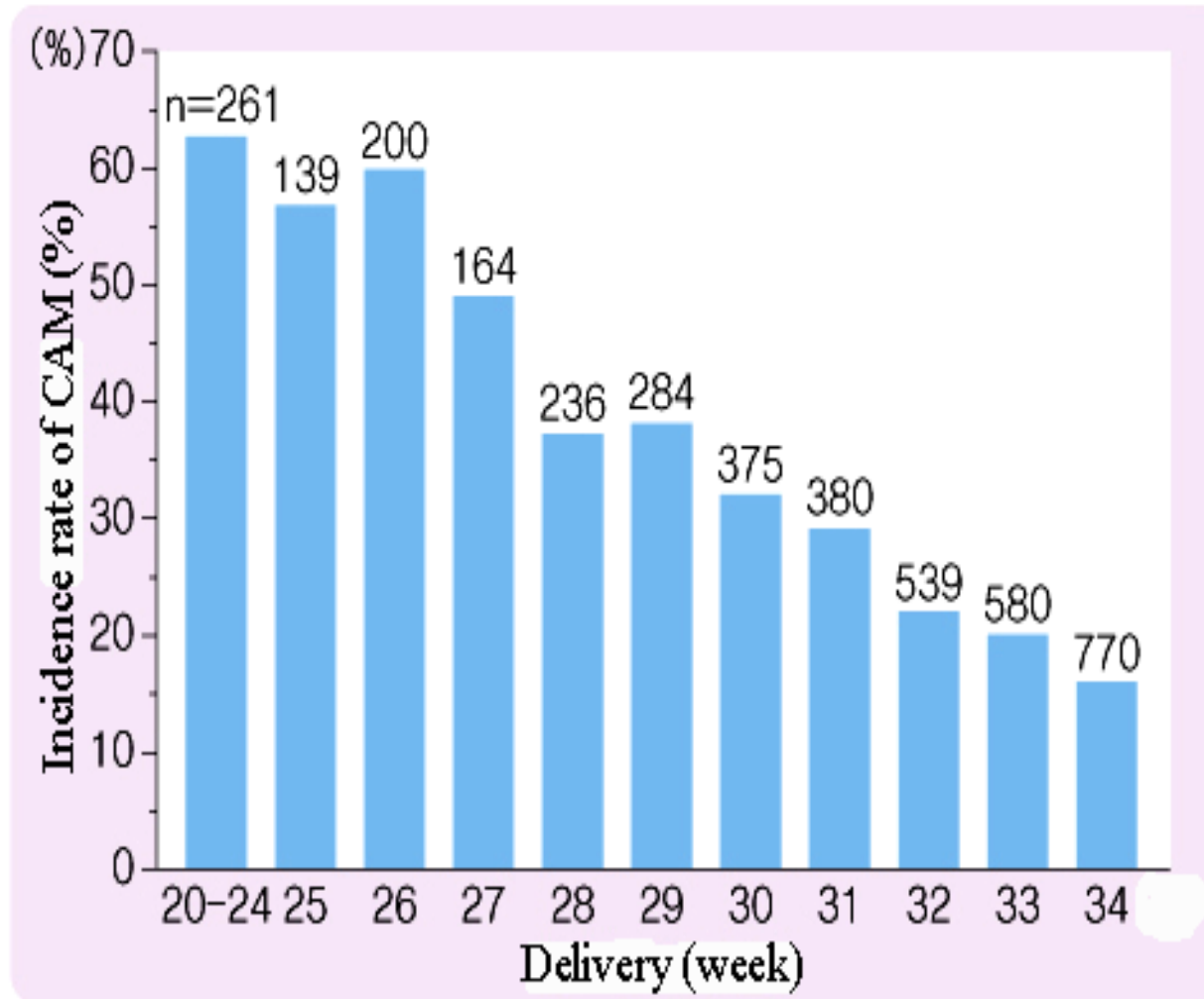
頸管炎

上行性の感染  
(約90%)

膣炎

\* 膣炎、頸管炎、絨毛膜羊膜炎と子宮内感染/炎症が、自然早産の主たる原因と考えられている。また、無菌性の炎症も原因となることがわかってきた。

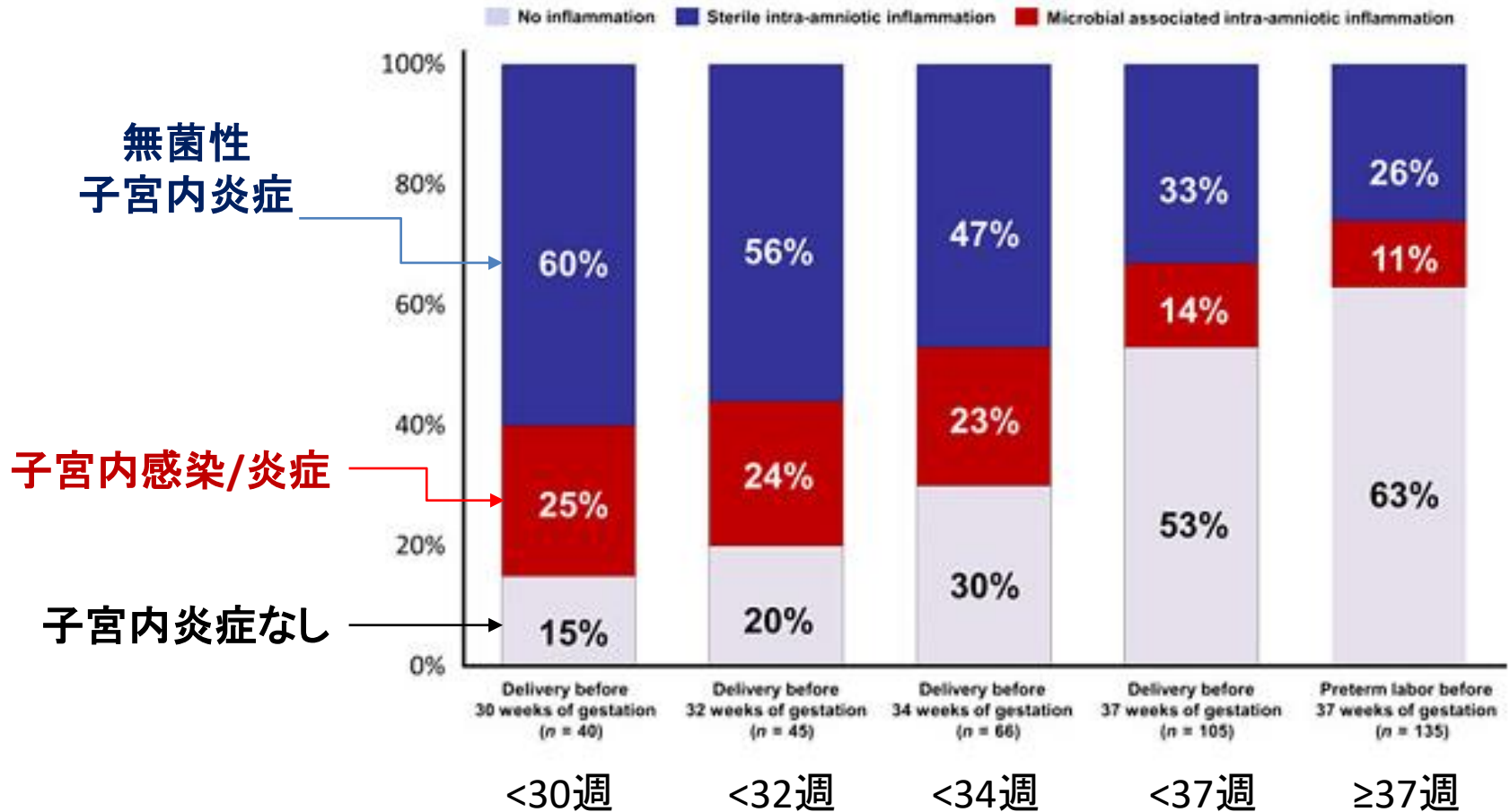
# 組織学的絨毛膜羊膜炎の頻度



Lahra MM, *Am J Obstet Gynecol.* 190:147-151;2004

\* 妊娠28週未満の自然早産例では、高率に組織学的絨毛膜羊膜炎が存在する。

# 切迫早産/早産児：無菌性子宮内炎症の頻度



Romero R, et al. *Am J Reprod Immunol.* 72:458-474;2014

\* 分娩時週数が早期であるほど、子宮内感染/炎症が存在するが、無菌性の子宮内炎症の頻度も高率であると、近年報告されている。

# 早産児のリスク

## ・未熟性

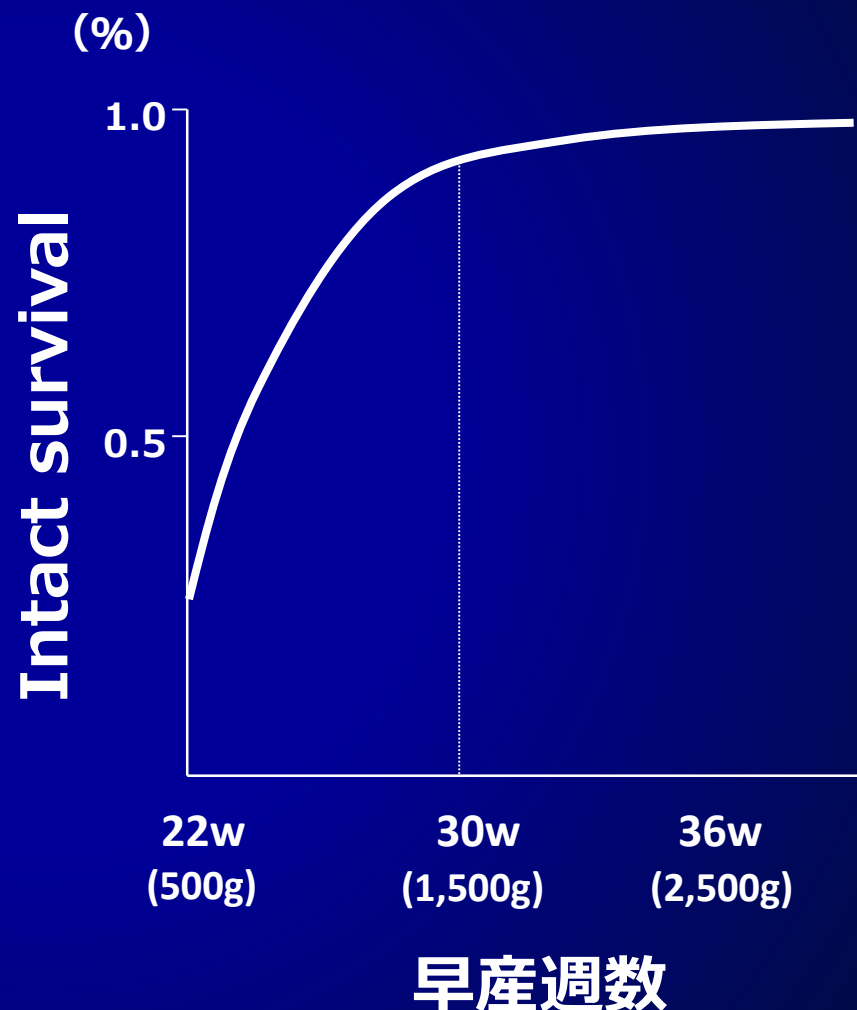
頭蓋内出血  
未熟児網膜症  
高K血症

## ・胎児炎症反応症候群

頭蓋内出血  
脳室周囲白質軟化症(PVL)  
慢性肺疾患  
壊死性腸炎

## ・新生児感染症

敗血症、Septic shock  
髄膜炎



\* 妊娠30週未満の自然早産児は、未熟性と感染/炎症の影響が強く表れやすい。

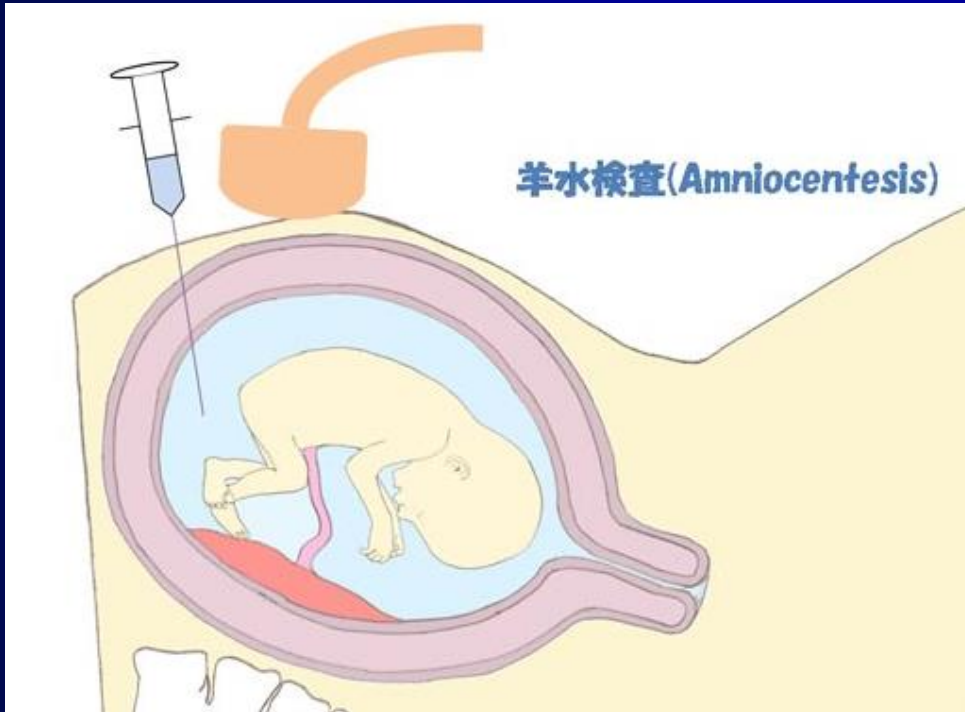
## 切迫早産の入院時のチェックポイント

- ・ **未熟性と子宮内感染/炎症**を予測

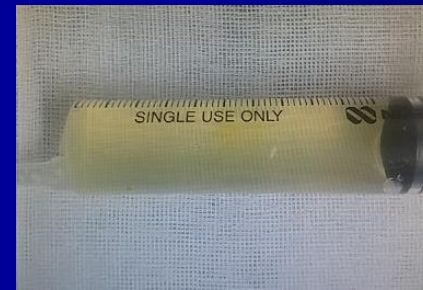
\* その診断時の妊娠週数(未熟性)が早期である程、重症度が高いと認識し、子宮内感染/炎症の評価する。

\* 残念ながら、子宮内感染/炎症の評価は臨床症状や採血からは、正確に判断できないという大きな特徴がある。

このような**子宮内病原微生物**／**炎症**を評価するためには、**羊水検査**を行う必要がある。(保険収載なし)



超音波ガイド下にて、約10mL穿刺吸引



通常は、  
淡黄色  
透明感あり



緑黄色  
混濁あり



暗褐色  
混濁あり

# 羊水中の病原微生物の正確な同定法

- universal primerを用いた高感度PCR法 -

bacterial 16S rRNA coded DNA (1<sup>st</sup> primer)



(すべての細菌が共通の配列を持つ8領域)

8 conservative regions

universal primer

Urea/Myco/bacteria  
(2<sup>nd</sup> primer)

Taq Polymerase

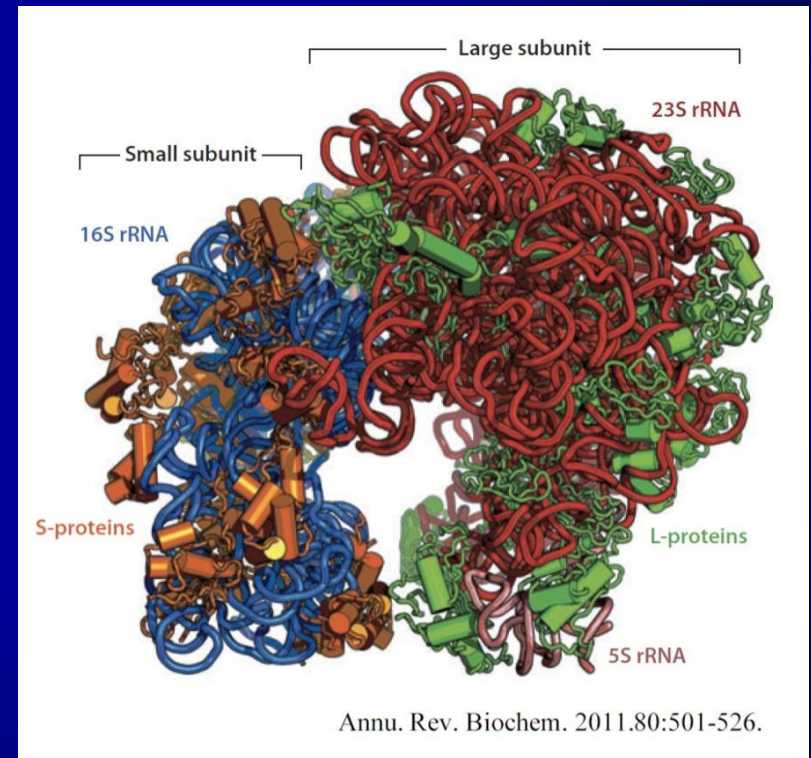
PCR for 40-60 cycles



Amplicification

Electrophoresis

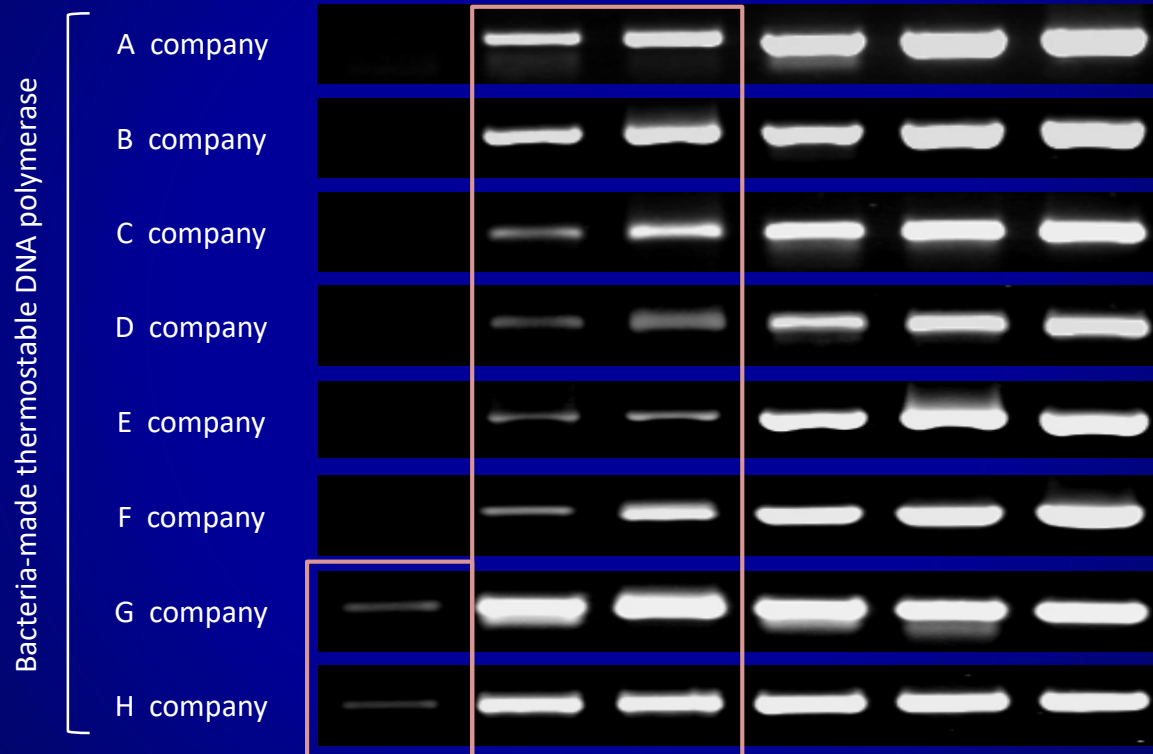
Detection of bacterial derived DNA



\* すべての病原微生物を同定できるシステムを、羊水に応用した。

# 市販のTaq polymeraseを用いた場合の問題点

DNA template*	-			+		
PCR cycle No.	30	40	60	30	40	60



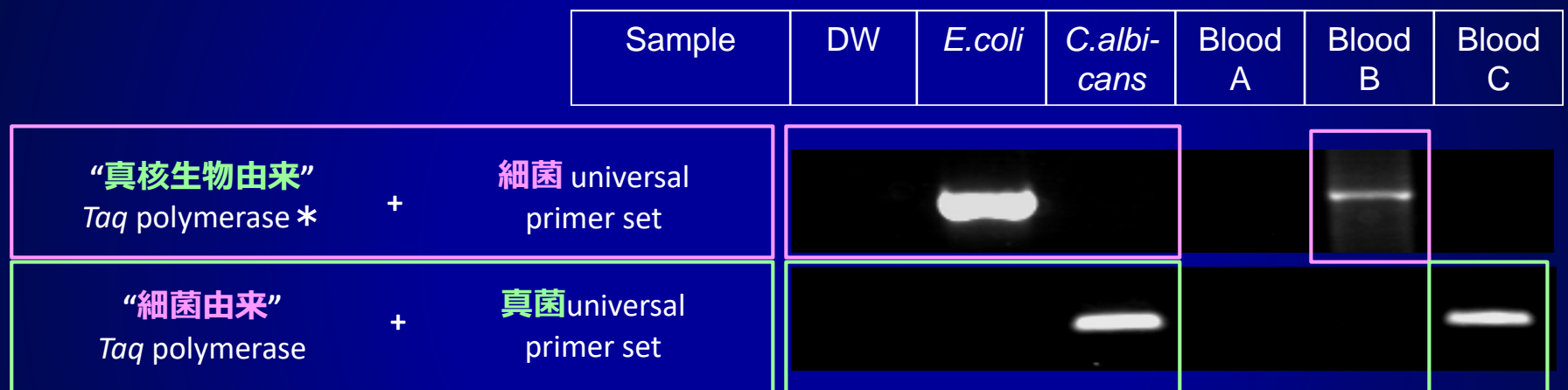
Niimi H. et al, *J Clin Microbiol.* 49:3316-20,2011

\* 病原体が存在しない場合でも、Taq polymeraseを作成する際の大腸菌のコンタミにより、偽陽性バンドが形成されてしまう大きな問題点がある。



# “真核生物由来” *Taq* polymeraseを用いた 高感度なバクテリア検出の実用例 (敗血症の検査)

60 Cycles



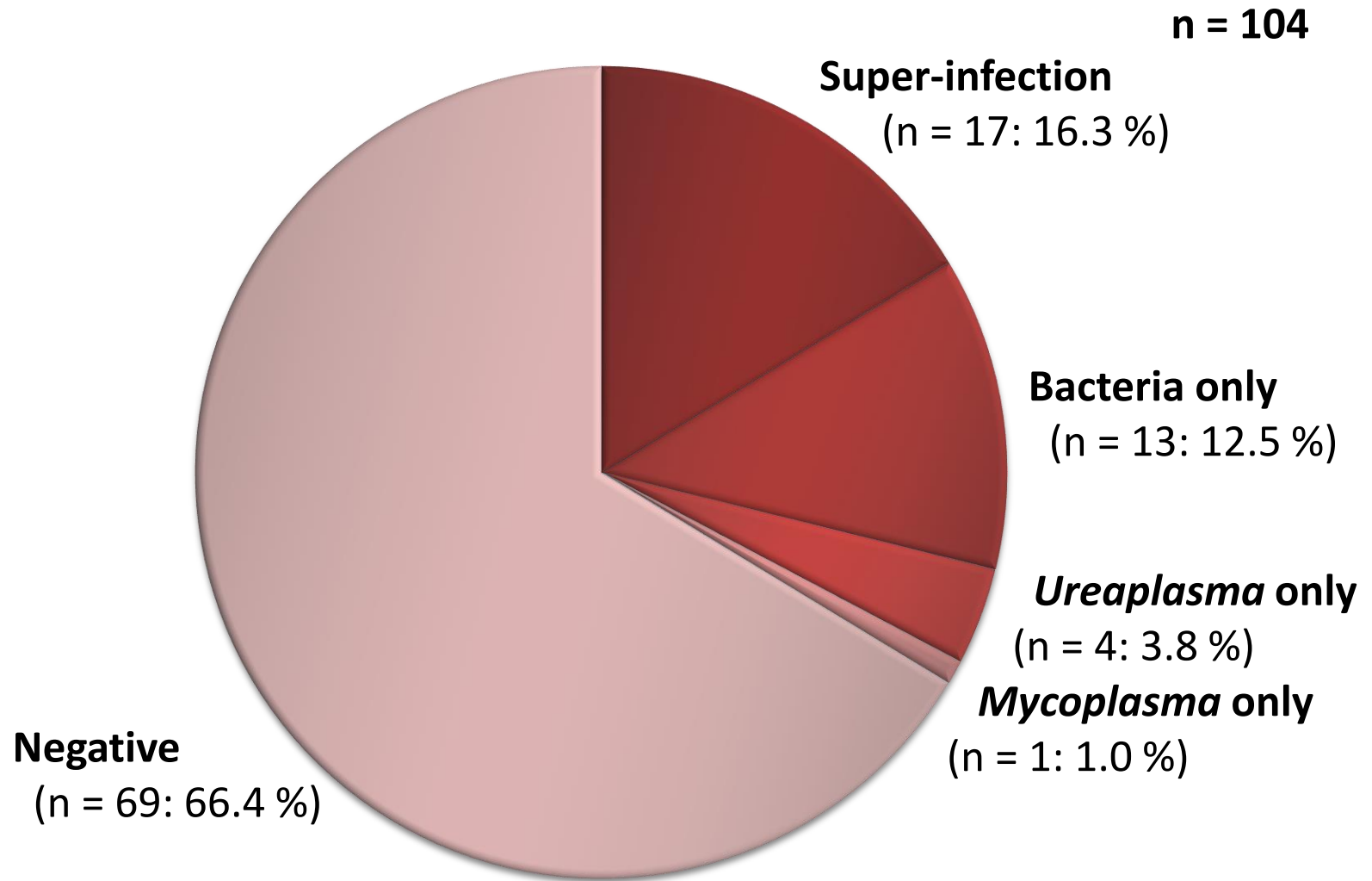
Taq polymeraseの使い分け

Blood A: 正常コントロール血液  
Blood B: 細菌陽性の血液  
Blood C: カンジダ陽性の血液

Niimi H. et al, *J Clin Microbiol.* 49:3316-20,2011

\* *Taq* polymeraseを使い分けることにより、偽陽性がなく、かつ高感度に同定可能  
(富山大学臨床検査医学 北島勲教授、仁井見英樹先生との共同研究)。

# 切迫早産の羊水中病原微生物の割合

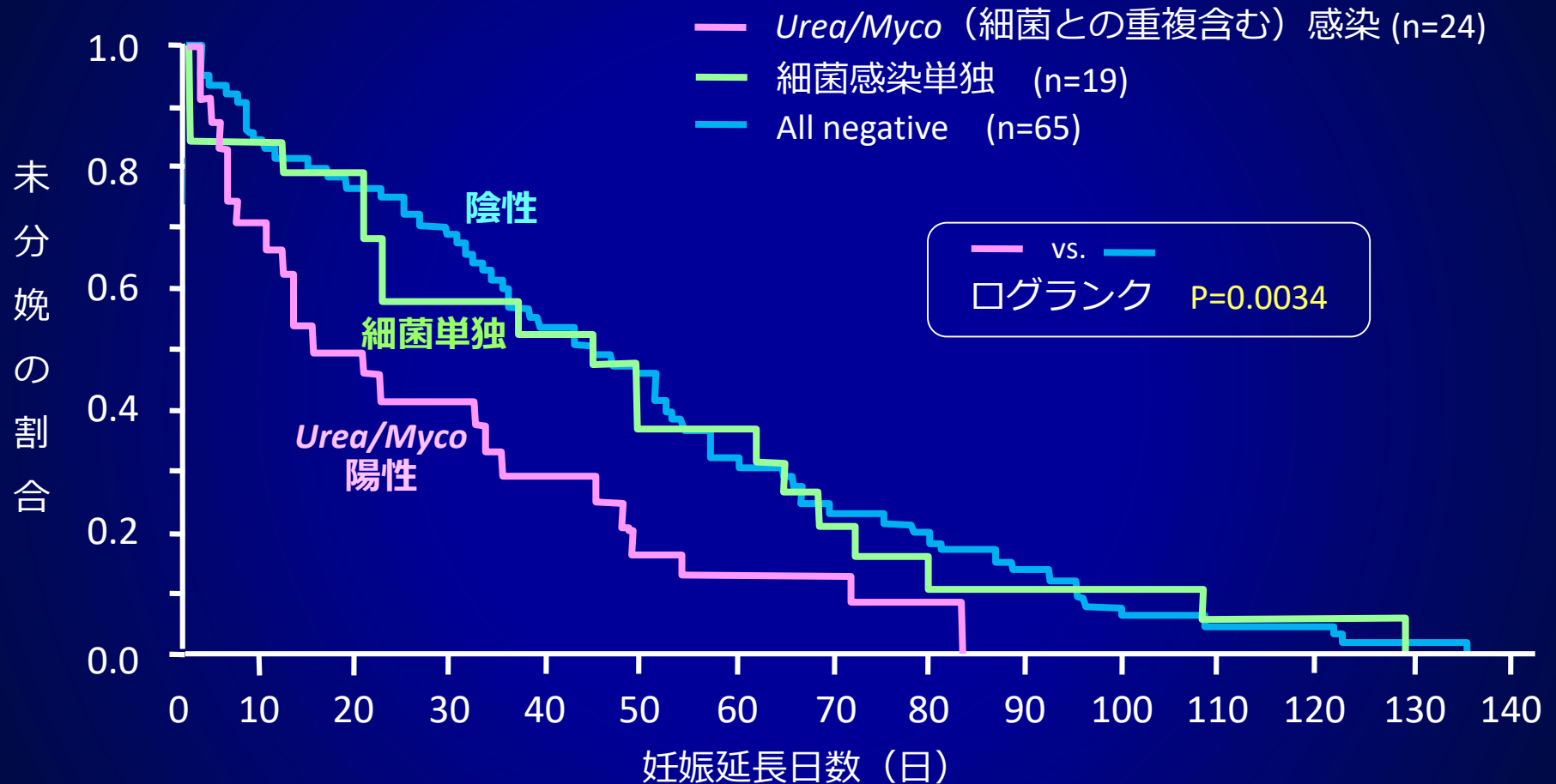


# 切迫早産：羊水中病原微生物と子宮内炎症との関連性

	重複 (Urea/Myco +細菌) (n=17)	Urea/Myco単独 (n=7)	細菌単独 (n=15)	All Negative (n=79)
hCAM stage 2,3(%)	10 (58.8%)	4 (57.1%)	4 (26.7%)	17 (21.3%)
臍帯炎	6 (35.3%)	4 (57.1%)	4 (26.7%)	12 (15%)
羊水中IL-8値 (ng/ml)	95.2 (5.7-413.7)	13.0 (2.0-164.1)	3.1 (1.0-73.7)	4.5 (0.1-381.5)
羊水中糖濃度 (mg/dl)	24 (2-50)	16 (10-23)	43 (29-69)	37 (0-91)
羊水中WBC (/μl)	11,000 (500-540,000)	20,500 (500-120,000)	19,940 (1,000-76,000)	8,375 (500-230,000)

\* Ureaplasma/Mycoplasmaと細菌の重複感染例では、高度の子宮内炎症が惹起される。

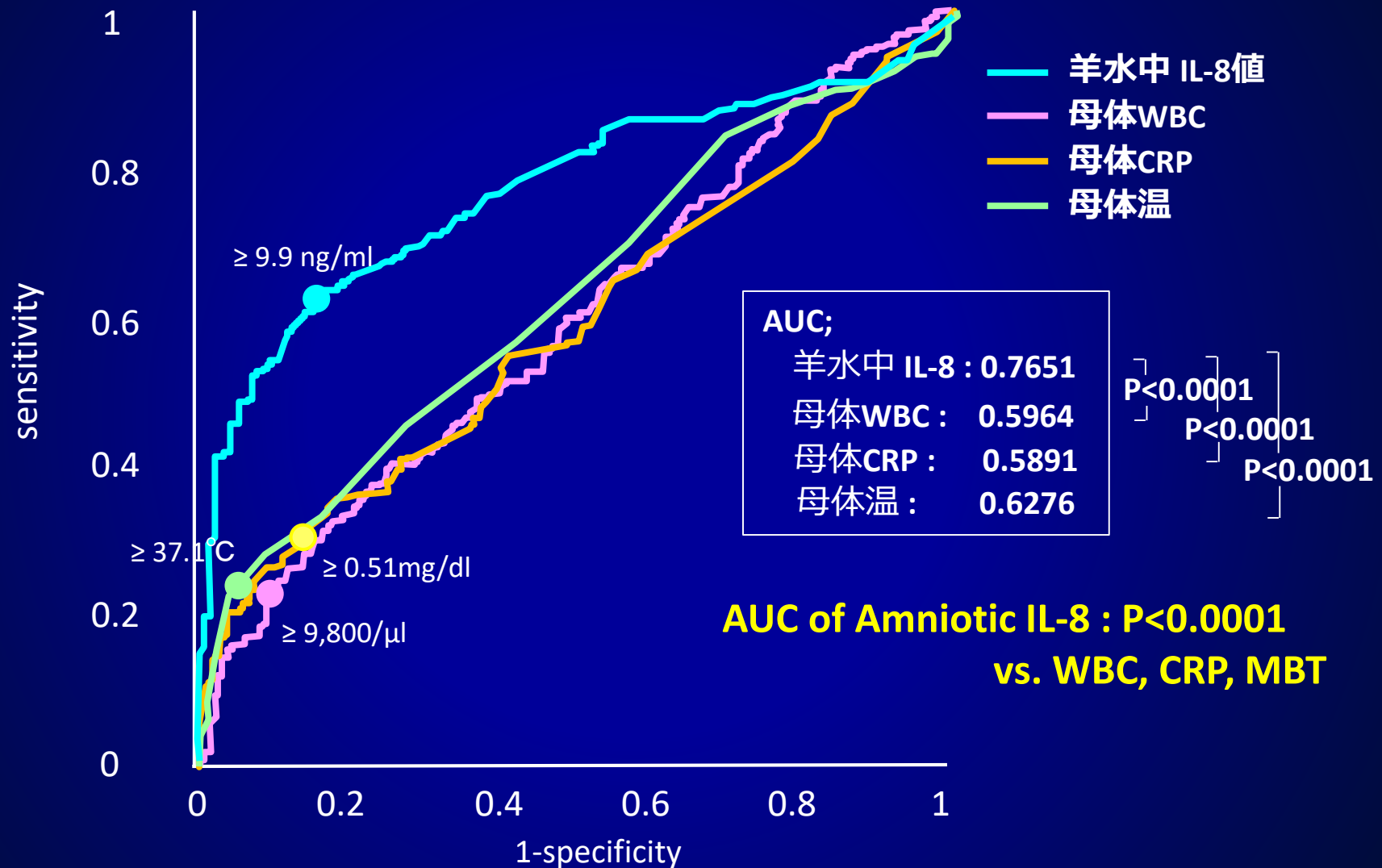
# 羊水中病原微生物別、妊娠延長日数 (Kaplan-Meier)



\* *Ureaplasma/Mycoplasma*の子宮内感染例では、妊娠延長日数は有意に短縮。

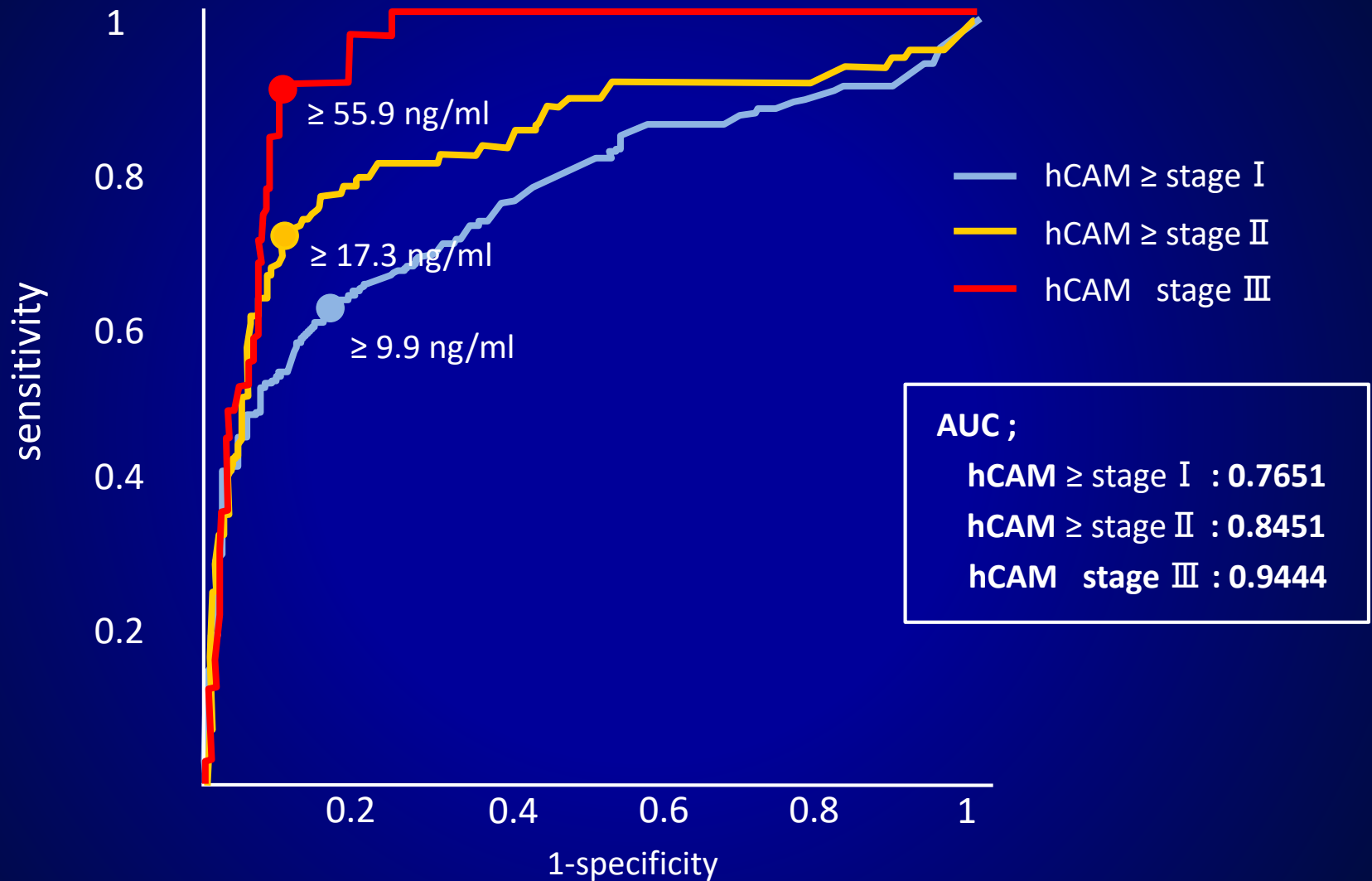
# 子宮内炎症（組織学的絨毛膜羊膜炎） を出生前に予測する方法について

# 組織学的絨毛膜羊膜炎 ( $\geq I$ 度) を出生前に予測するためのROCカーブ (n=395)



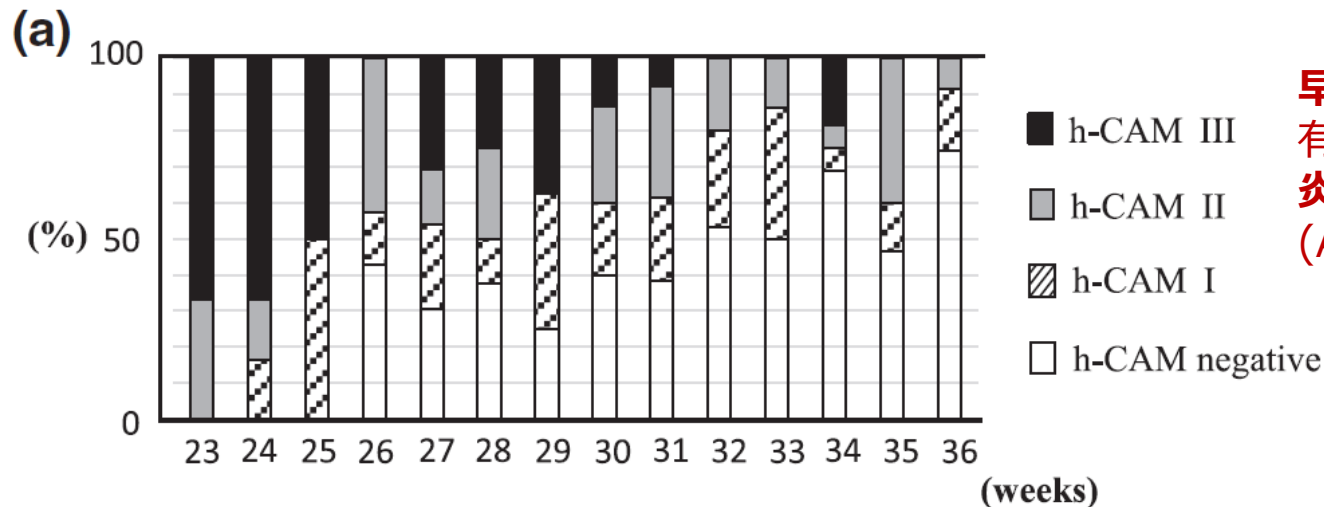
\* 羊水中のIL-8値が最も正確に組織学的絨毛膜羊膜炎を診断した。

# 組織学的絨毛膜羊膜炎の重症度を出生前に予測するカットオフ値に関するROCカーブ



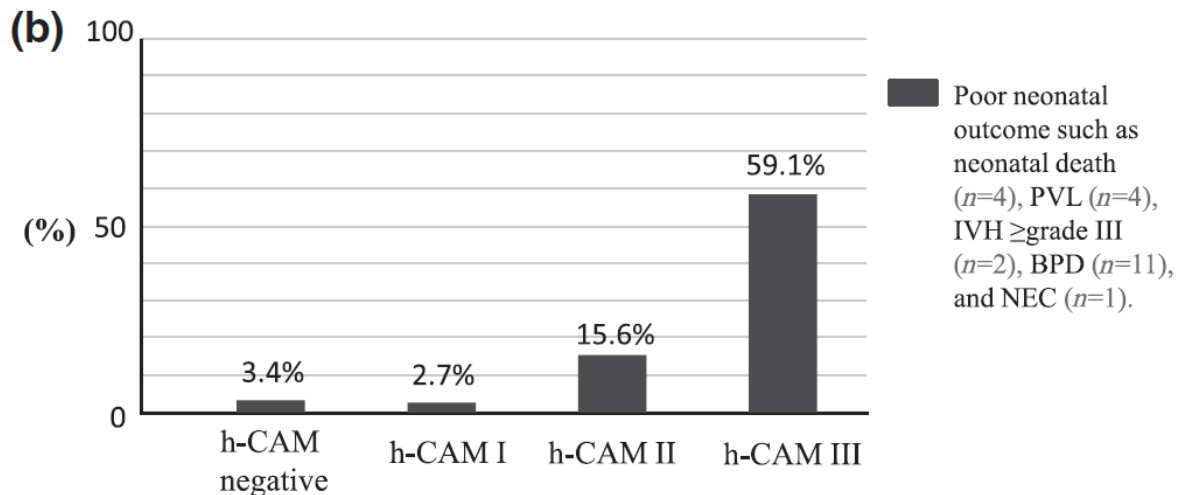
\* 羊水中のIL-8値により、hCAMのstageが予測可能であった。

# 分娩週数別にみた組織学的絨毛膜羊膜炎の重症度と頻度



早期の分娩週数であるほど、有意に組織学的絨毛膜羊膜炎の重症度が高い。  
(ANOVA;  $p < 0.0001$ )

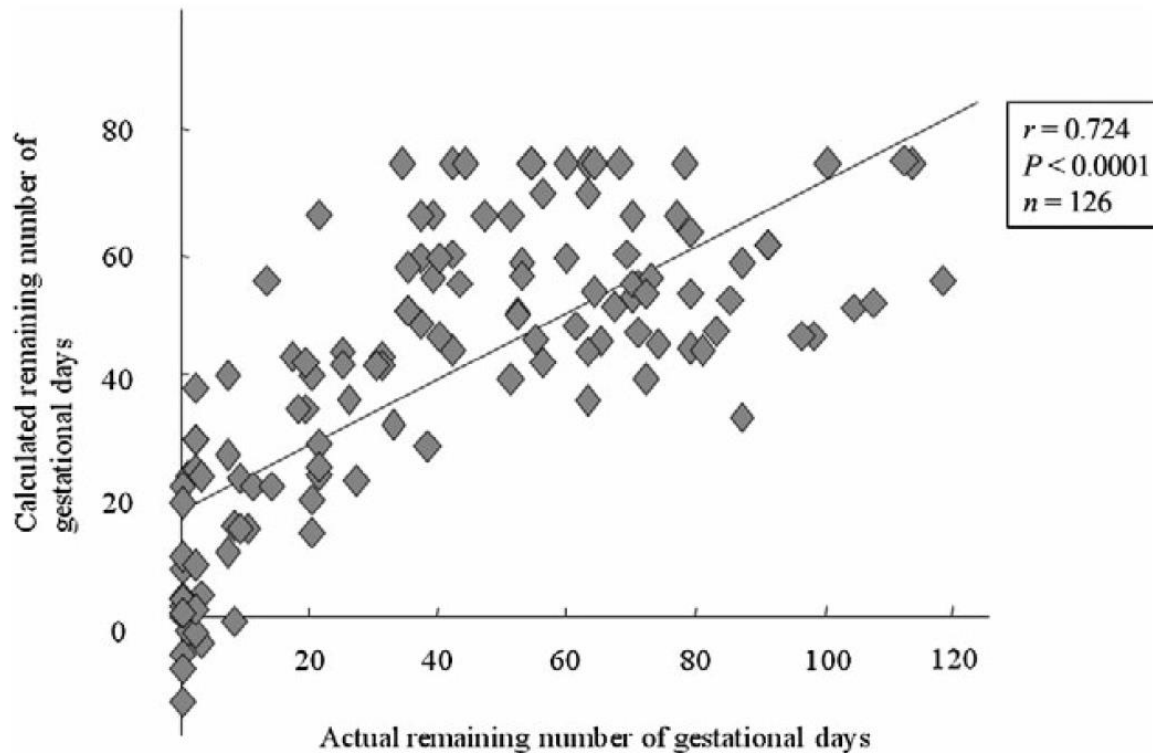
# 短期予後不良例と組織学的絨毛膜羊膜炎の関係



組織学的絨毛膜羊膜炎Ⅲ度を認めた場合の新生児短期予後不良例は、**59.1%**であった。



# 予想妊娠延長日数と実際の妊娠延長日数との相関



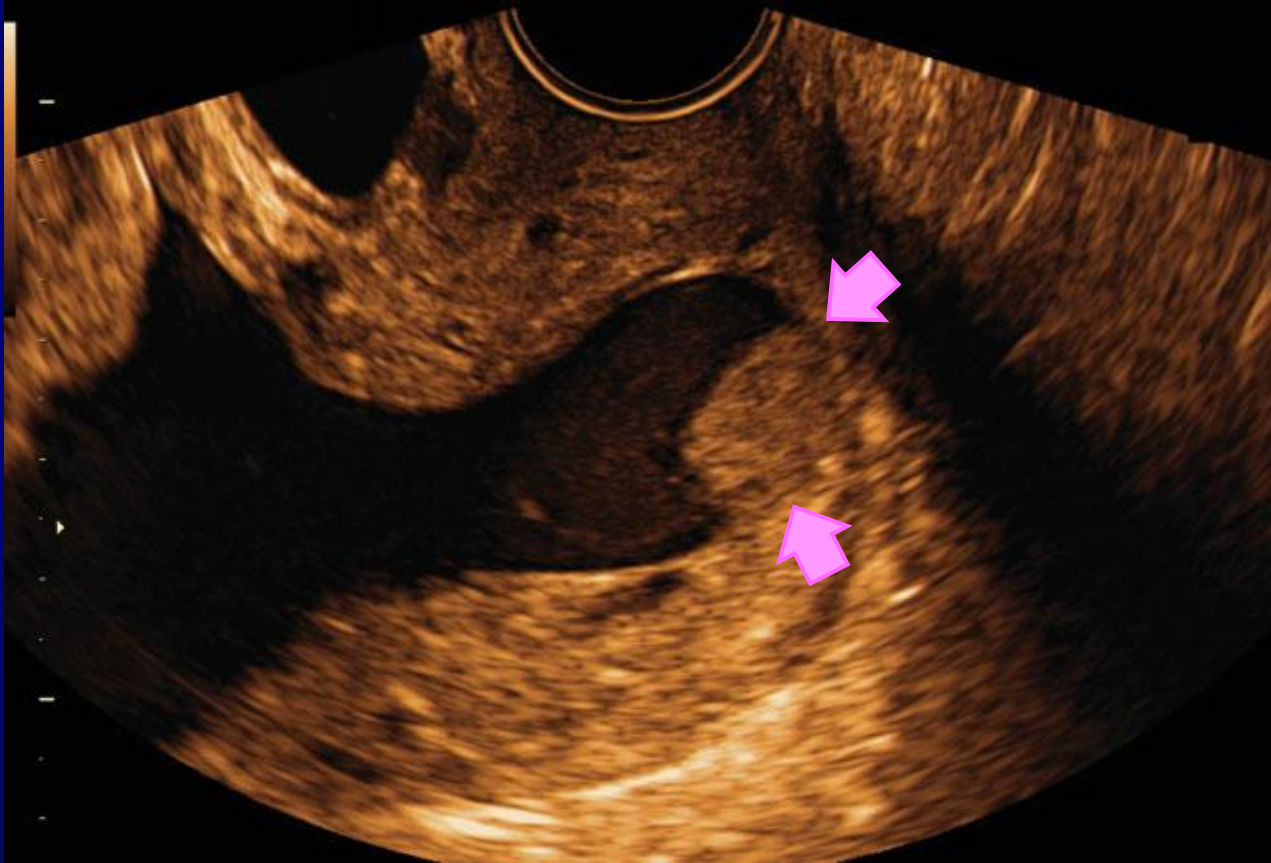
**Figure 2** Actual remaining delivery time (gestational days) =  $77.1 - 15.8 \times \log(\text{amniotic IL-8 level [ng/mL]}) - 9.2 \times (\text{PLI [points]})$ . IL, interleukin; PLI, preterm labor index.

Yoneda S. et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 10:1-6, 2011

\* 臨床症状と羊水中の炎症(IL-8値)から、おおよその分娩時期が予測できる。

# 超音波所見Sludgeは、子宮内の病原微生物を示唆する所見？

⇒しかし、sludgeと子宮内の病原微生物との関連性を多数例で検討した報告はない。



Romero R, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 30: 793-798; 2007

# Amniotic fluid sludgeと早産マーカーとの関連性

	Sludge陽性 (n=15)	Sludge陰性 (n=93)	P
<b>Preterm Labor Index(点)</b>	<b>3 (1-5)</b>	<b>2 (0-8)</b>	<b>0.0348</b>
腔分泌液中fFN値	217 (6.3-1,000)	21 (0-1,000)	0.0639
<b>羊水中IL-8値(ng/ml)</b>	<b>54.7 (0.2-381.5)</b>	<b>4.9 (0.1-431.7)</b>	<b>0.0373</b>
<b>羊水中 病原微生物</b>	<b>5 (33.3%)</b>	<b>38 (40.9%)</b>	<b>0.5805</b>
	有意差なし		
羊水中 糖濃度(mg/dL)	28 (0-91)	39 (8-87)	0.4056
羊水中 WBC (/mm <sup>3</sup> )	11,000 (1,000-120,000)	10,000 (0-540,000)	0.8688
<b>分娩週数 (週)</b>	<b>27 (22-37)</b>	<b>33 (22-40)</b>	<b>0.0044</b>
hCAM stage 2,3 (%)	8 (53%)	28 (30%)	0.0766
臍帯炎 (%)	5 (33%)	19 (20%)	0.2646

\* Sludgeは子宮内感染を反映しているのではなく、子宮内炎症を意味している。

# 切迫早産の病態：まとめ

1. 妊娠30週未満の切迫早産例では、約4割に子宮内病原微生物が存在する。
2. 細菌と*Ureaplasma/Mycoplasma*の重複感染例では、高度の子宮内炎症を惹起し、早産リスクが高い。
3. 子宮内の炎症は、早期の切迫早産ほど頻度が高く、かつ、重度である。
4. Sludgeは子宮内感染ではなく、子宮内炎症を意味する。

# 切迫早産に対する治療戦略

# 切迫早産：エビデンスのある治療

## **Short-term tocolysis：**

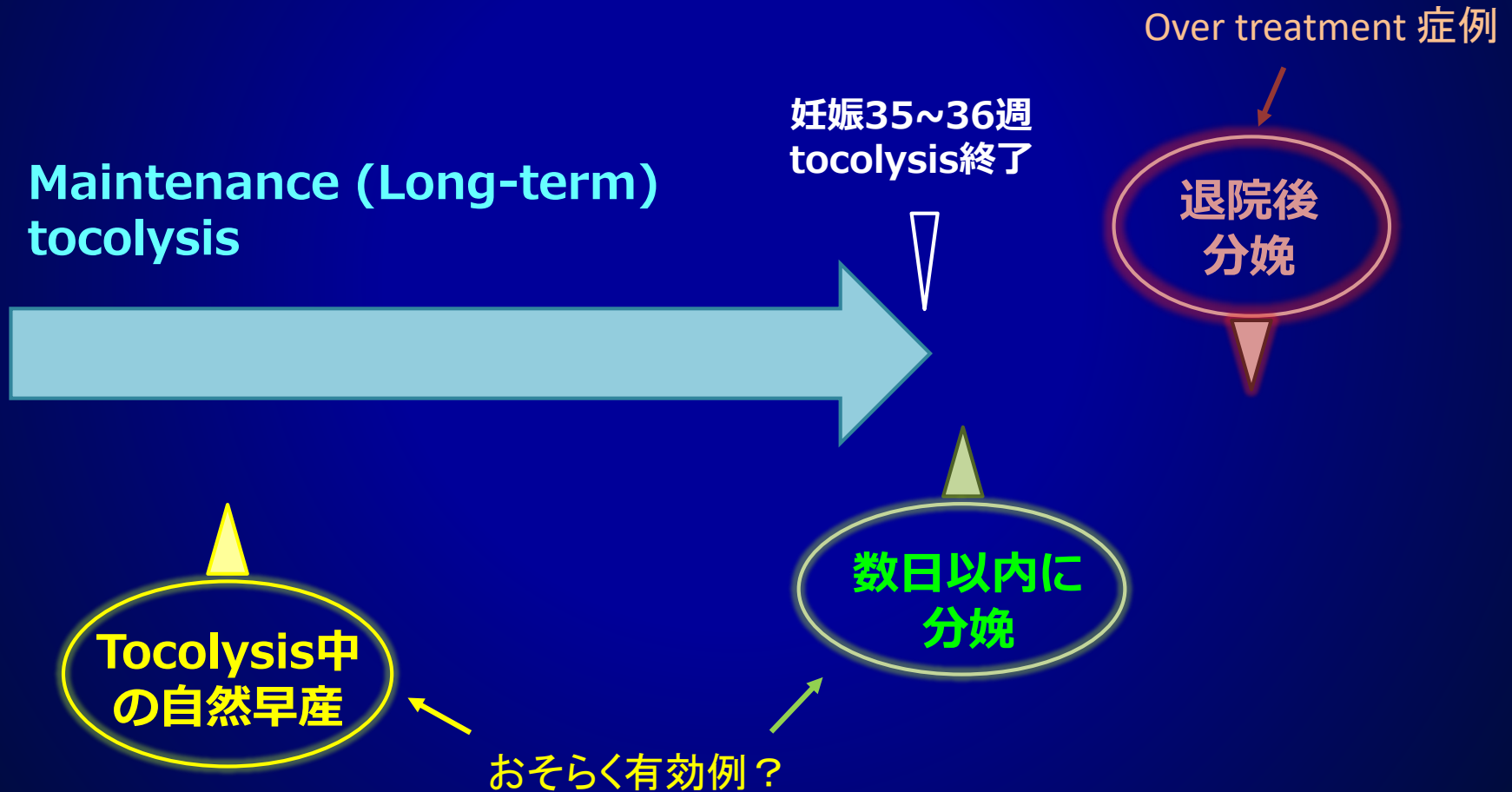
ステロイドの効果を得るまでの48時間のみ。  
高次医療機関までの搬送時の陣痛抑制目的。

## **ステロイド (ベタメサゾン)：**

一週間以内の分娩が予測された場合、胎児の肺成熟を促し、呼吸窮迫症候群のリスクを減らす。

# 本邦での切迫早産に対する治療：

児の未熟性を考慮し、長期tocolysisがなされてきた。



# 切迫早産の治療1

## ① Maintenance (Long-term) tocolysis

規則的な子宮収縮を抑制し、児の未熟性克服を目的として持続点滴投与。

1<sup>st</sup> 塩酸リトドリン      最大投与量 200  $\mu\text{g}/\text{min}$

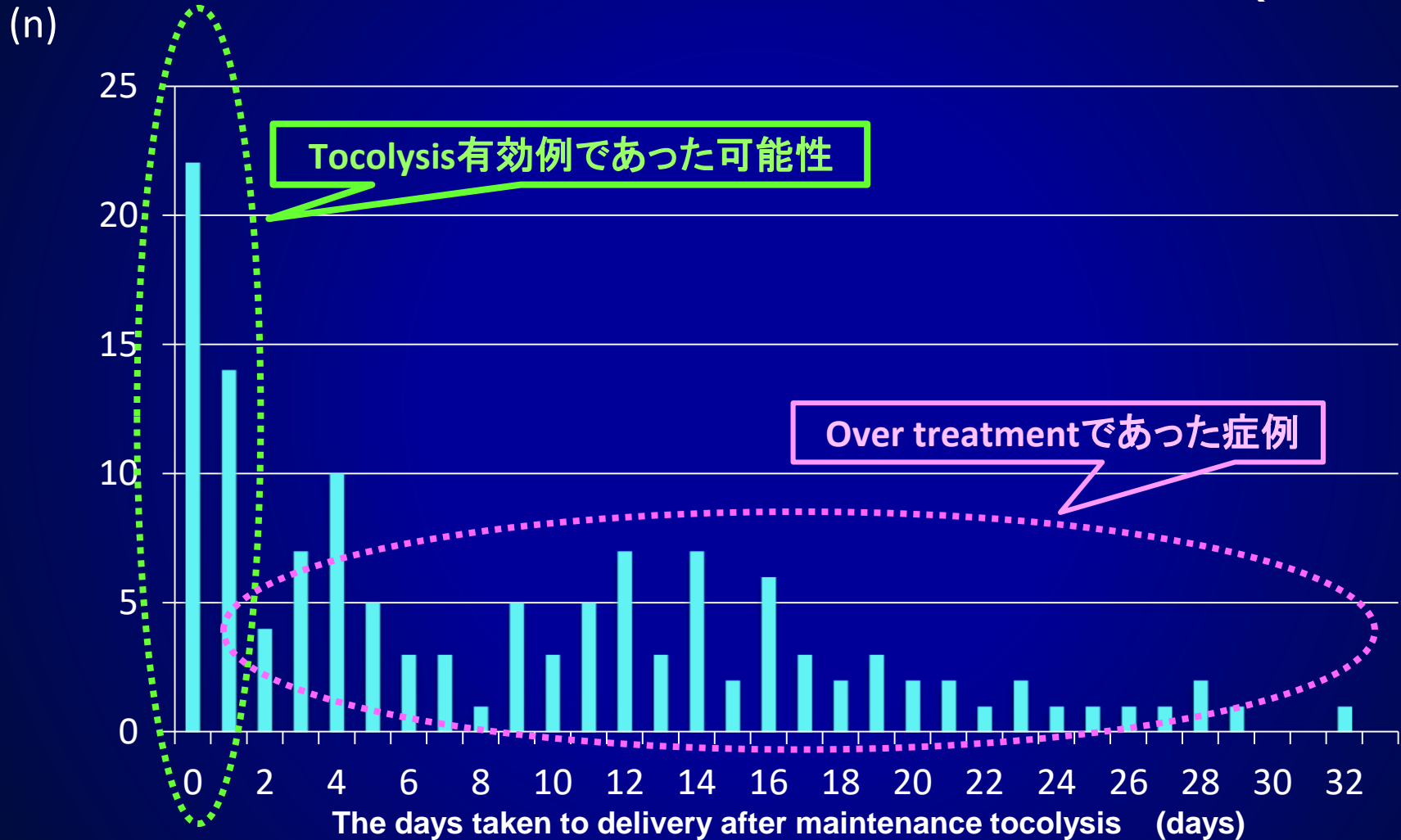
2<sup>nd</sup> 硫酸マグネシウム      最大投与量 2.0 g/h

ただし、明確なエビデンスはない。



# Maintenance tocolysis終了後、分娩に至るまでの日数

(n=130)



# Tocolysis終了後 2日未満で分娩となる臨床的なリスク因子

: 多変量解析

(n=130)

	Odds ratio	95% CI	p -value
AF IL-8 ( $\geq 2.3$ ng/mL)	5.6	2.1-17.6	<0.001
BMI ( $\leq 21.4$ )	5.3	2.0-16.2	<0.001
Cerclage	3.6	1.1-11.8	0.028
PLI ( $\geq 3$ ponits)	2.7	0.94-7.9	0.065
GW on admission ( $\leq 26$ w)	1.3	0.49-3.7	0.562

Yoneda S. et al. *J Obstet Gynaecol Res.*  
44:397-407;2018

\* 軽度の子宮内炎症、やせ妊婦、治療的頸管縫縮術を必要とするような頸管熟化症例で、maintenance tocolysisが有効かもしれない。

# 切迫早産の治療2

## ②ステロイド

児の肺成熟目的。RDSの頻度を減少。  
24～48時間後に効果が得られる。  
一週間以内に早産が予測される場合に投与。

ベタメサゾン 12mg 筋注 ×2日間

反復投与はしない。

# 切迫早産の治療3

## ③Terminationを考慮

胎児の頻脈：胎児への感染のリスク  
臨床的絨毛膜羊膜炎：

母体発熱 38.0℃以上

- 1) 母体頻脈 100bpm以上
- 2) 子宮の圧痛
- 3) 腔分泌物・羊水の悪臭
- 4) 母体白血球数 15,000/mm<sup>3</sup>

母体発熱がない場合でも、1)-4)をすべて満たせば臨床的絨毛膜羊膜炎と診断する。

# 切迫早産の治療4

## ④抗菌薬

当院では、羊水検査により子宮内の病原微生物を評価し、以下の如く投与している。

### 細菌陽性：

第2世代セフェム系 3g/day, div, 7日間

### *Ureaplasma/Mycoplasma*陽性：

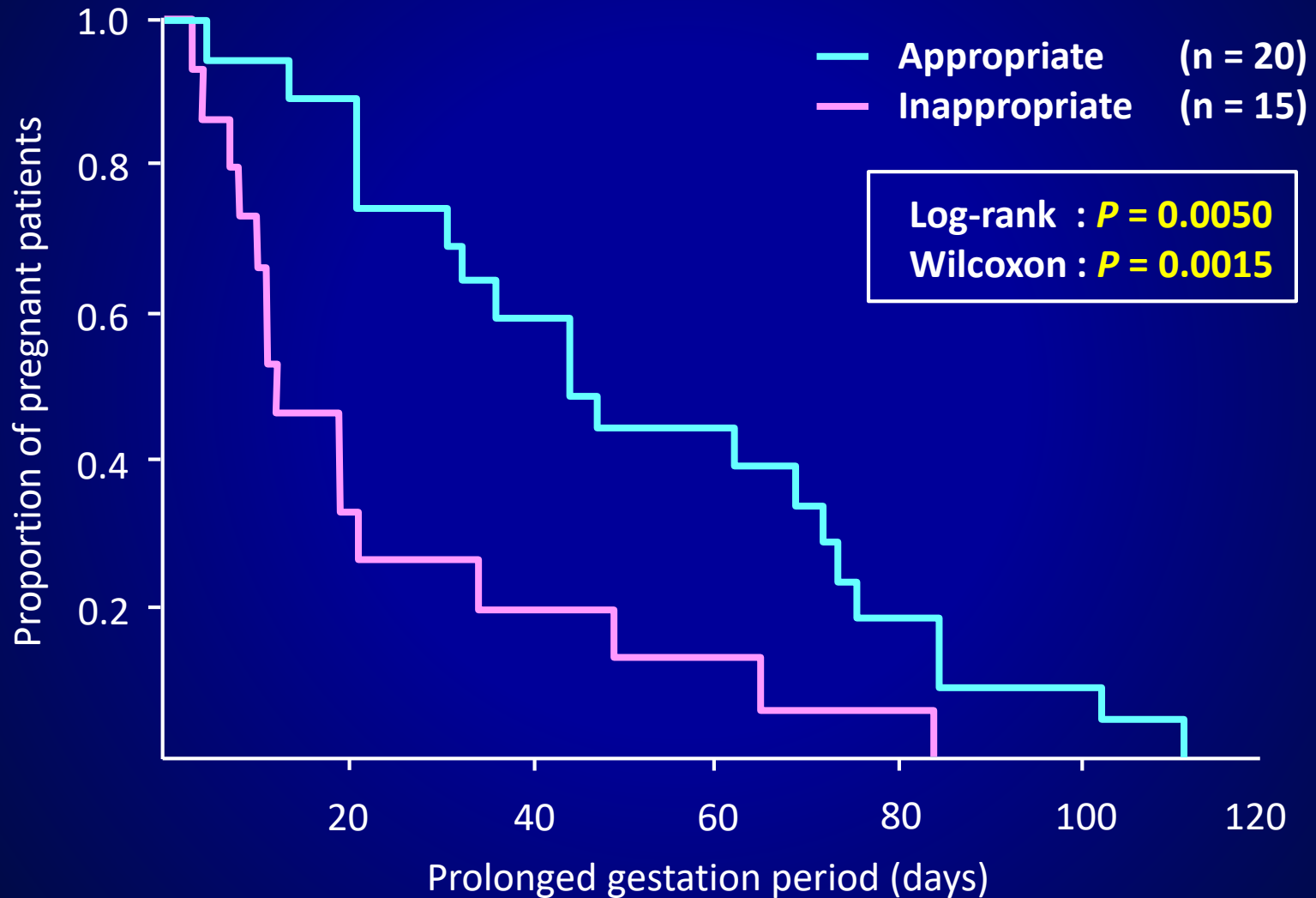
AZM 500mg/day, po, div, 7日間

### 重複例：

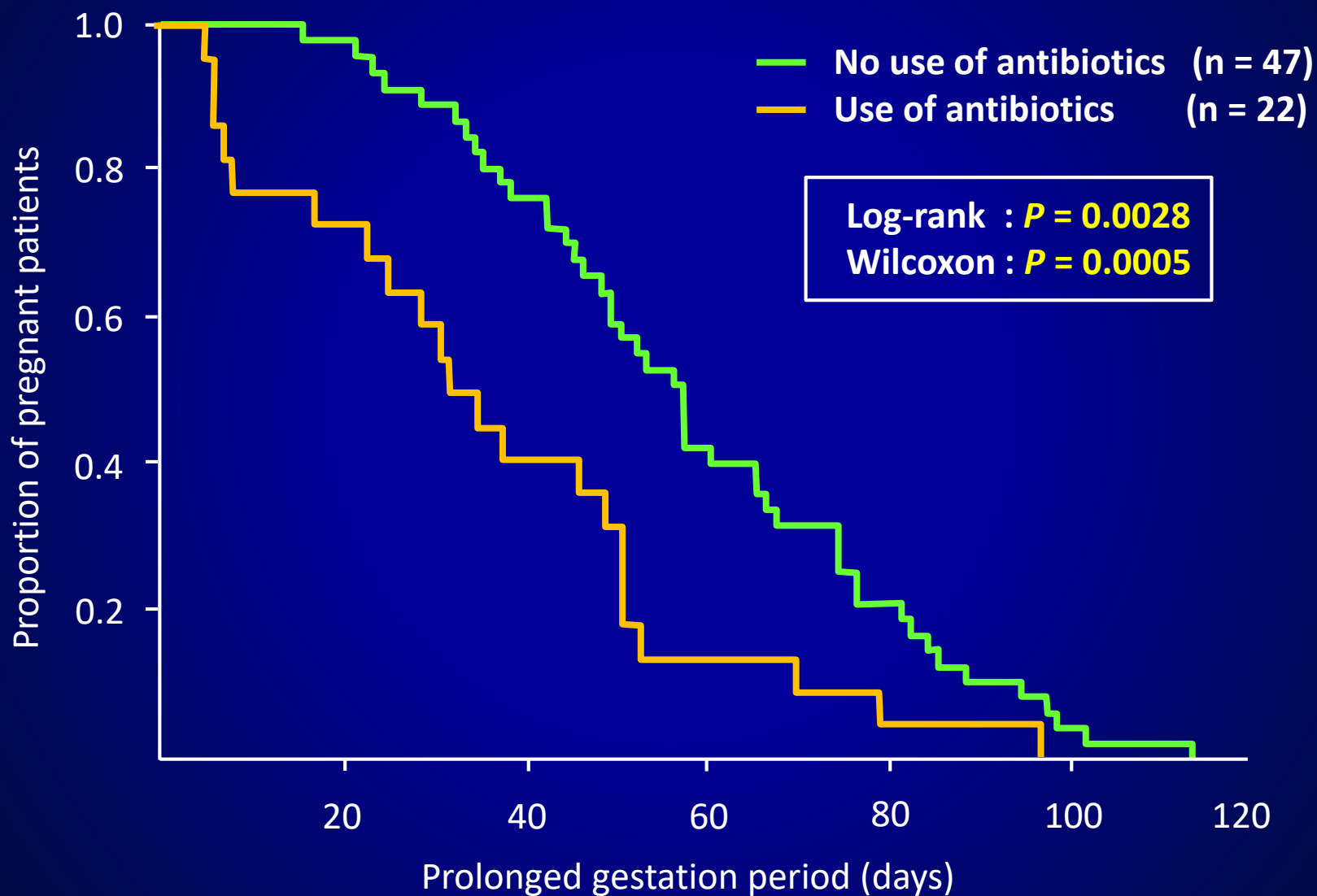
上記2剤同時投与

病原微生物陰性： 抗菌薬投与なし

# 羊水中病原微生物陽性例における適切な抗菌薬投与群と非投与群における妊娠延長期間の比較 (Kaplan - Meier 法)



# 羊水中病原微生物陰性例における抗菌薬投与群と非投与群における妊娠延長期間の比較 (Kaplan - Meier 法)



# Neonatal short-term prognosis in appropriate and inappropriate antibiotic therapy groups

	Appropriate antibiotic therapy (n = 67)	Inappropriate antibiotic therapy (n = 37)	P-value
<b>Weeks at delivery (w)</b>	<b>35 (23 - 40)</b>	<b>31 (22 - 38)</b>	<b>0.0004</b>
<b>Birth weight (g)</b>	<b>2,396 (530 - 3,602)</b>	<b>1,674 (514 - 3,092)</b>	<b>0.0006</b>
<b>Admission at NICU</b>	<b>35/67 (52.2%)</b>	<b>29/37 (78.4%)</b>	<b>0.0087</b>
RDS	14/67 (20.9%)	9/37 (24.3%)	0.6867
Sepsis	0/67 (0%)	0/37 (0%)	-
Neonatal death	2/67 (3.0%)	3/37 (8.1%)	0.2423
BPD	4/67 (6.0%)	5/37 (13.5%)	0.1902
PVL	2/67 (3.0%)	1/37 (2.7%)	0.9343
IVH 3, 4	1/67 (1.5%)	0/37 (0%)	0.4552
NEC	2/67 (3.0%)	0/37 (0%)	0.2886
<b>Total morbidity</b>	<b>11/67 (17.9%)</b>	<b>9/37 (24.3%)</b>	<b>0.4353</b>

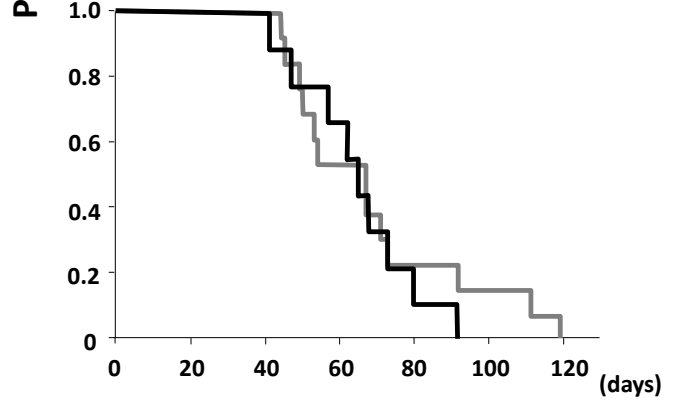
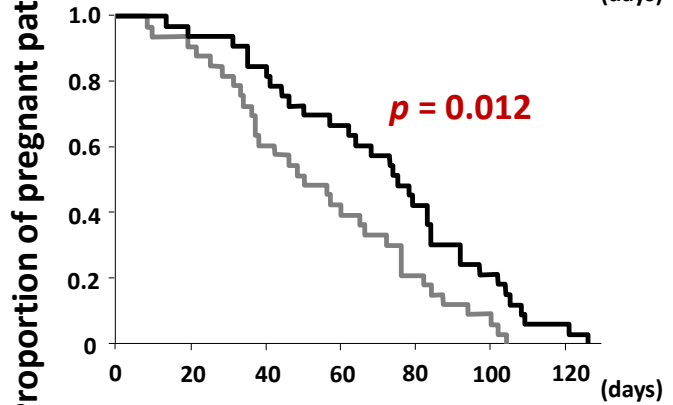
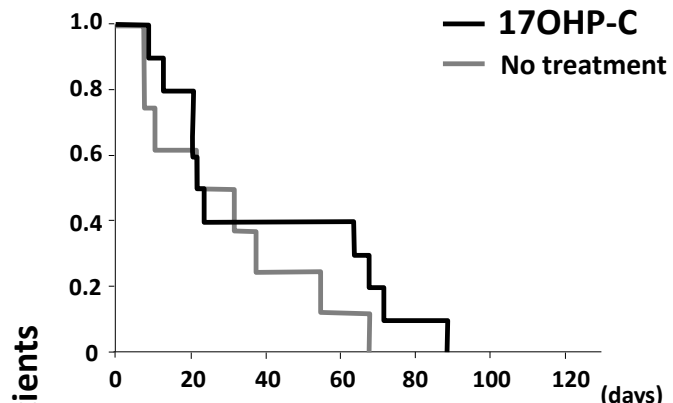
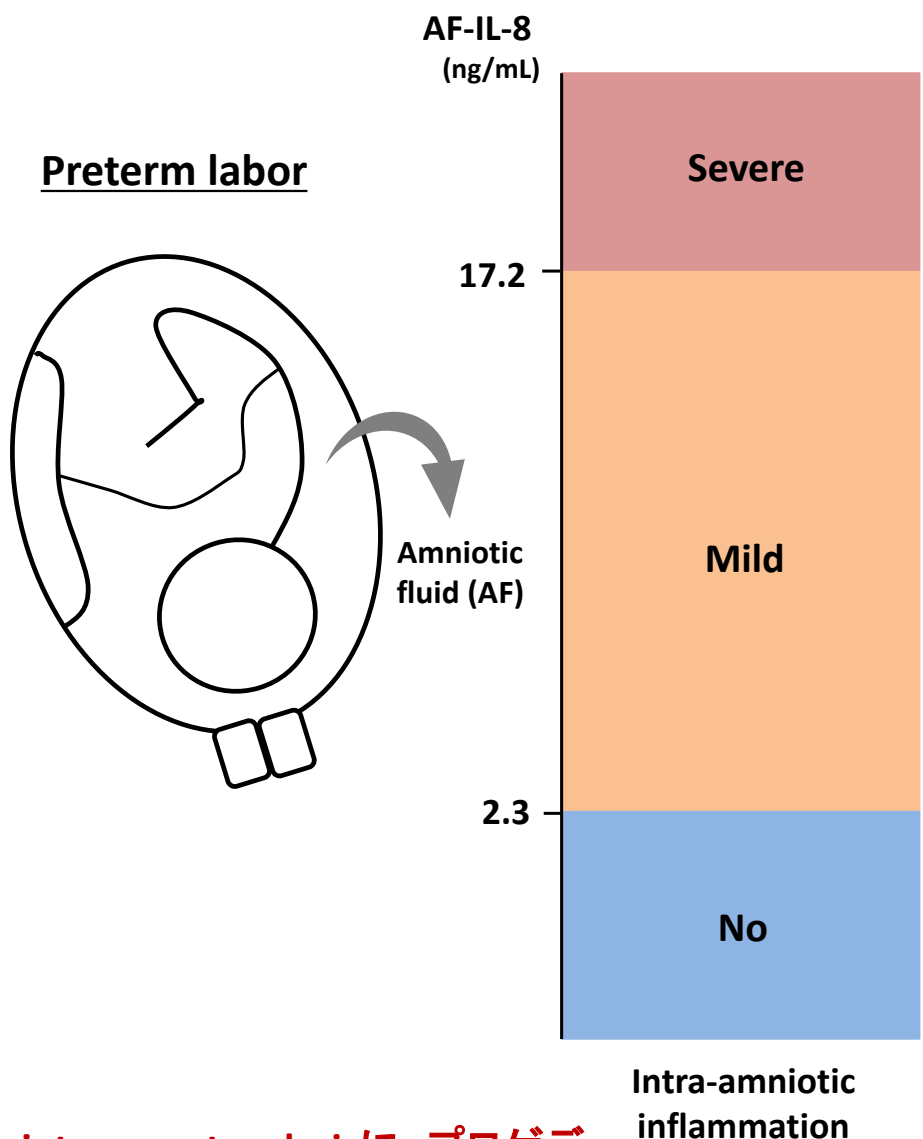


# 切迫早産の治療5

## ⑤170HP-C

切迫早産に対する170HP-Cの効果は、5つの報告をまとめたReviewがある。それによると妊娠期間が8.36日間延長するとまとめられている。

プロゲデポー 250mg 筋注/週  
(125mg 筋注 ×2回/週)



\* Maintenance tocolysisに、プロゲデポー 250mg/wを追加した場合、軽度の子宮内炎症のある切迫早産例で、妊娠期間の有意な延長を認めた。

Table 2. Comparison of neonatal outcomes between the 17OHP-C and No treatment groups in sub-group B (AF-IL-8 : 2.3–17.2 ng/ml)

	17OHP-C group (N = 34)	No treatment group (N = 33)	(N = 67) <i>p</i> -value
h-CAM (%)	53.3 (16/30)	63.0 (17/27)	0.462
PTB <34 weeks (%)	26.5 (9/34)	30.3 (10/33)	0.728
<u>Late PTB/birth ≥34 weeks (%)</u>	<u>20.0 (5/25)</u>	<u>47.8 (11/23)</u>	<u>0.041</u>
Birth weight (g)	2,713 (894 – 3,602)	2,456 (660 – 3,126)	0.080
Apgar score (1min) (points)	8 (1 – 9)	8 (1 – 9)	0.653
Apgar score (5min) (points)	9 (4 – 10)	9 (5 – 10)	0.639
Admission at NICU (%)	44.1 (15/34)	48.1 (15/33)	0.912
RDS (%)	5.9 (2/34)	18.2 (6/33)	0.121
BPD (%)	0 (0/34)	11.1 (2/33)	0.145
PVL (%)	2.9 (1/34)	0 (0/33)	0.321
IVH (grade 3 or 4) (%)	0 (0/34)	3.0 (1/33)	0.306
NEC (%)	0 (0/34)	0 (0/33)	—
ROP (%)	5.9 (2/34)	6.1 (2/33)	0.975
Sepsis (%)	0 (0/34)	0 (0/33)	—
Neonatal death (%)	0 (0/34)	0 (0/33)	—

Yoneda S, et al. *Am J Reprod Immunol. in press*

**\* プロゲデポー250mg/wの追加治療により、late preterm児の頻度が減少した。**

# 切迫早産に対する治療のまとめ

1. 一週間以内に自然早産が予測された場合には、ステロイドの投与を考慮する。
2. 胎児への感染、臨床的絨毛膜網膜炎の診断時には、早急な分娩時期につき検討する。
3. 将来的には、羊水中病原微生物を評価したうえで抗菌薬を使い分ける必要があるであろう。
4. 軽度の無菌性子宮内炎症に対しては、170HP-Cが期待できる可能性がある。
5. Over treatmentになることがないように注意し、Maintenance tocolysisを行う。

# 羊水検査は保険収載がありません！

患者さんが希望されて、行われるものです。

メリット

Risk

子宮内に微生物がいる！  
⇒細菌？ウレア/マイコ？  
子宮内炎症の程度がわかる  
⇒いつごろ早産になるの？  
170HP-Cに期待？

怖い！痛い！  
子宮収縮増強！？  
感染のリスクは？  
破水するのでは？  
赤ちゃん、大丈夫？

治療の方向性

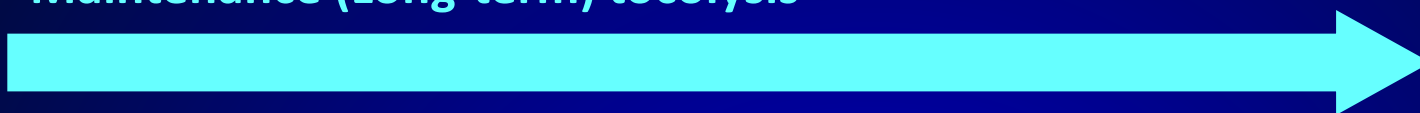
侵襲性

合併症	頻度	特記事項
穿刺後当日の陣痛開始	1/325 (0.3%)	頸管内胎胞形成例27w, hCAM 1度
穿刺後2日以内の分娩	3/325 (0.9%)	hCAM 3度, 3度, 3度
穿刺後1週間以内の前期破水	5/325 (1.5%)	hCAM 3度, 3度, 3度, 3度 hCAM 2度
穿刺後常位胎盤早期剥離	0/325 (0%)	
穿刺直後のCTG異常	0/325 (0%)	
胎児を穿刺	0/325 (0%)	
臍帯を穿刺	0/325 (0%)	
穿刺部疼痛持続 (2日以上)	3/325 (0.9%)	いずれも一週間以降は完全に軽快
羊水塞栓	0/325 (0%)	

\* 一週間以内の早産例は、特に高度の組織学的絨毛膜羊膜炎が存在していた。

# (当科での管理指針)

Maintenance (Long-term) tocolysis



子宮内病原微生物

陽性

〔 細菌 :  $\beta$ ラクタム系  
Urea/Myco : マクロライド系

陰性

抗菌薬治療はしない

子宮内炎症

重度

週数にもよるが、  
娩出を意識した管理指針

ほぼなし

Over treatmentに  
ならないよう注意

軽度

17OHP-Cに期待

一週間以内に自然早産が予測 : ベタメサゾン