

学 位 論 文 題 名

Screening for bacterial vaginosis and cervicitis aimed at preventing premature delivery

(早産予防のための細菌性膣症と頸管炎のスクリーニングについて)

学位論文内容の要旨

絨毛羊膜炎(CAM)は早産と前期破水(PROM)の重要な原因であるが、そのほとんどは、膣・頸管を経由した上行性感染により引き起こされる。CAMにより早産が生じる機序としては、脱落膜で産生された炎症性サイトカインが羊膜・脱落膜におけるプロスタグランジン産生を刺激し、子宮収縮を惹起させることが考えられている。また、細菌性膣症のスクリーニングと治療は、早産とPROMの頻度を減少させることが推察されている。しかし、頸管炎については十分に解明されていない。

本研究では、早産予防の目的で妊婦の細菌性膣症・頸管炎のスクリーニングと治療を前方視的に行い、これらの感染症と早産の頻度・病因を検討することにより、この方法の有用性と問題点を明らかにすることを目的とした。さらに、頸管無力症の初期変化の発見に有効とされる経膣超音波断層法を一部の症例で併せて行い、上記の感染症と頸管無力症の両者をスクリーニングする方法(double screening)の有効性についても言及した。

対象と方法

1992年12月から1996年4月までの間に、妊婦外来を受診した妊婦のうち、早産の原因となる内科的・産科的合併症や胎児奇形、多胎妊娠などのない365例(平均年齢29.4歳、平均分娩回数0.7)を対象とした。すべての症例で細菌性膣症と頸管炎のスクリーニングを行い、1994年9月以降の135例については、経膣超音波断層法による頸管無力症のスクリーニングも同時に施行した。なお、これらの検査は同一の医師が一定の方法で行った。

細菌性膣症と頸管炎のスクリーニングは、妊娠10週、20週、30週の健診時に行った。同意を得た後、膣・頸管から検体を採取し、グラム染色標本の鏡検ならびに菌の培養、分離菌の同定を行った。細菌性膣症は、Spiegel et al.(1983)の診断基準を参考にして膣分泌物の鏡検所見から診断し、膣洗浄とクロラムフェニコール膣錠またはメトロニダゾール膣錠の投与により治療した。頸管炎は、Brunham et al.(1984)の診断基準を参考にし、頸管粘液の細菌培養とグラム染色標本の鏡検所見から診断した。頸管の検体については、*Neisseria gonorrhoeae*(DNAプローブ法)と*Chlamydia trachomatis*(ELISA法)の検出も併せて行った。*N. gonorrhoeae*または*C. trachomatis*抗原が検出された場合も頸管炎と診断した。なお、頸管炎の症例には、ampicillinまたはerythromycinを経口投与した。

一方、経膣超音波断層法による頸管無力症のスクリーニングは、妊娠20週と30週の健診時に行った。子宮収縮がなく、頸管の上部にFunnelingが観察され、頸管長が20mm未満である場合を頸管無力症を疑う所見と定義し、このような症例は入院の上、塩酸リト

ドリンの予防的投与とベッド上安静をとらせ、頸管開大状況を連続的に観察した。

統計解析用ソフトは“Abacus Concepts, StatView®”を用い、 χ^2 testとFisher's exact probability methodにて有意差を検定し、 $P<0.05$ で有意差ありとした。

結 果

365例中58例(15.9%)が、グラム染色標本の鏡検所見から細菌性膣症と診断された。細菌性膣症群は非発症群と較べて、グラム陰性桿菌($P<0.0001$)、グラム陽性球菌($P<0.005$)、*S. agalactiae*($P<0.05$)、*P. anaerobius*($P<0.05$)、グラム陰性球菌($P<0.05$)が多く検出された。細菌性膣症の治療後、グラム染色標本所見は54例で陰性化した。3例では陽性のままであり、1例は陰性化後、再度陽性となった。頸管炎は37例(10.1%)で診断され、そのうち7例(1.9%)は細菌性膣症も合併していた。頸管炎群は非発症群と較べ、*C. trachomatis*($P<0.0001$)と*N. gonorrhoeae*($P<0.05$)が多く検出されたが、*Ureaplasma urealyticum*、グラム陰性桿菌、*S. agalactiae*、グラム陽性球菌では両群間に有意差はなかった。また、治療後、すべての頸管炎症例で、グラム染色標本所見の陰性化または*C. trachomatis*、*N. gonorrhoeae*の消失が認められた。

365例中9例(2.5%)と1例(0.3%)が各々、妊娠37週未満と35週未満で分娩となった。

一方、1991年8月から1992年10月までの間に分娩した401例(対照群)では、20例(5.0%)と8例(2.0%)が各々、妊娠37週未満と35週未満で分娩した。早産の原因となる内科的・産科的合併症や胎児奇形、多胎妊娠例を含まない、この401例には*C. trachomatis*以外の上記感染症の系統的スクリーニングは行われていなかった。この対照群と較べて、本研究では妊娠37週未満の早産の発生は減少する傾向($P=0.07$, RR: relative risk=0.5)を、また35週未満の早産率は有意な減少($P<0.05$, RR=0.1)を示した。なお、妊娠35週未満で分娩(23週6日)した本研究の1例は、頸管無力症が早産の原因であった。この症例は、経膣超音波断層法による頸管無力症のスクリーニングを受けていなかった。

経膣超音波断層法により135例中3例が頸管無力症を疑われて入院したが、2例では頸管所見の増悪はみられずに正常産となった。しかし、1例では徐々に外子宮口が開大したため、頸管無力症と診断して頸管縫縮術を施行した。この症例は妊娠36週2日で前期破水した後、翌日分娩となった。本研究における9例の早産例の原因としては2例が頸管無力症と関連していたが、7例では頸管無力症、CAM、子宮胎盤虚血、アレルギー反応などの特定の原因は究明できなかったため、特発性と考えられた。

考 察

細菌性膣症の存在は、早産・PROMのリスクを増大させることが考えられている。本研究においては、早産の頻度は2.5%(9/365)と少なく、CAMの症例は認められなかった。さらに、臨床的に重要である妊娠35週未満の早産の発生率は、対照群と比較して有意に減少した($P<0.05$, RR=0.1)。その理由としては、細菌性膣症と頸管炎の治療が、膣・頸管で増殖した微生物の子宮腔内への侵入を阻止して、CAMの発生を防止したことが考えられる。

これらの感染症のスクリーニングと治療には、早産を予防するという長所がある反面、幾つかの問題点があることが明らかになった。その一つは、頸管炎の診断に要するコストの問題であり、今後は、より効率的で安価なスクリーニング法の開発が必要と思われた。また、これらの感染症はかなり蔓延しており、今回の検討では約4人に1人を対象に治療を試み、早産率の低下を得た。しかし、子宮頸管にはサイトカインを含めて種々の感染防御機構が存在することや、妊婦の細菌性膣症の約半数は自然治癒する点を考慮すると、治療を行う症例を合理的に選択するための検討も今後は必要な問題点と考えられた。

一方、頸管無力症による早産は主に妊娠中期に生じるため、母児にとって悲惨な結果と

なることが多い。経腔超音波断層法により子宮頸部の状態を観察することで、頸管無力症を早期に診断することが可能となった。今回の検討では2例の頸管無力症が存在したが、両者とも細菌性膣症・頸管炎のスクリーニング検査の結果は陰性であった。下部生殖器の感染症のスクリーニングと頸管無力症のスクリーニングとを併せたdouble screeningが、早産を予防する上で非常に有効な手段である可能性が本研究により示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 皆 川 知 紀
副 査 教 授 小 林 邦 彦
副 査 教 授 藤 本 征 一 郎

学 位 論 文 題 名

Screening for bacterial vaginosis and cervicitis aimed at preventing premature delivery

(早産予防のための細菌性膣症と頸管炎のスクリーニングについて)

絨毛羊膜炎(CAM)は早産と前期破水(PROM)の重要な原因であるが、そのほとんどは、膣・頸管を経由した上行性感染により引き起こされる。本研究では、早産予防の目的で妊婦の細菌性膣症・頸管炎のスクリーニングと治療を前方視的に行い、これらの感染症と早産の頻度・病因を検討することにより、この方法の有用性と問題点を明らかにすることを目的とした。さらに、頸管無力症の初期変化の発見に有効とされる経膣超音波断層法を一部の症例で併せて行い、上記の感染症と頸管無力症の両者をスクリーニングする方法(double screening)の有効性についても検討した。

妊婦外来を受診した妊婦のうち、早産の原因となる内科的・産科的合併症や胎児奇形、多胎妊娠などのない365例(平均年齢29.4歳、平均分娩回数0.7)を対象とした。すべての症例で細菌性膣症と頸管炎のスクリーニングを行い、135例については、経膣超音波断層法による頸管無力症のスクリーニングも同時に施行した。なお、これらの検査は同一の医師が一定の方法で行った。

細菌性膣症と頸管炎のスクリーニングは、妊娠10週、20週、30週の健診時に行った。細菌性膣症は、Spiegel et al.(1983)の診断基準を参考にして膣分泌物の鏡検所見から診断し、膣洗浄とクロラムフェニコール膣錠またはメトロニダゾール膣錠の投与により治療した。頸管炎は、Brunham et al.(1984)の診断基準を参考にし、頸管粘液の細菌培養とグラム染色標本の鏡検所見から診断した。頸管の検体については、Neisseria gonorrhoeae(DNAプローブ法)とChlamydia trachomatis(ELISA法)の検出も併せて行った。N. gonorrhoeaeまたはC. trachomatis抗原が検出された場合も頸管炎と診断した。なお、頸管炎の症例には、ampicillinまたはerythromycinを経口投与した。

一方、経膣超音波断層法による頸管無力症のスクリーニングは、妊娠20週と30週の健診時に行った。子宮収縮がなく、頸管の上部にFunnelingが観察され、頸管長が20mm未満である場合を頸管無力症を疑う所見と定義し、このような症例は入院の上、塩酸リトドリンの予防的投与とベッド上安静をとらせ、頸管開大状況を連続的に観察した。

統計解析用ソフトは“Abacus Concepts, StatView”を用い、 χ^2 testとFisher's exact probability methodにて有意差を検定し、 $P<0.05$ で有意差ありとした。

365例中58例(15.9%)が、細菌性膣症と診断された。細菌性膣症群は非発症群と較べて、グラム陰性桿菌($P<0.0001$)、グラム陽性球菌($P<0.005$)、*S. agalactiae*($P<0.05$)、*P. anaerobius*($P<0.05$)、グラム陰性球菌($P<0.05$)が多く検出された。細菌性膣症の治療後、グラム染色標本所見は54例で陰性化した。3例では陽性のままであり、1例は陰性化後、再度陽性となった。頸管炎は37例(10.1%)で診断され、そのうち7例(1.9%)は細菌性膣症も合併していた。頸管炎群は非発症群と較べ、*C. trachomatis*($P<0.0001$)と*N. gonorrhoeae*($P<0.05$)が多く検出されたが、*Ureaplasma urealyticum*、グラム陰性桿菌、*S. agalactiae*、グラム陽性球菌では両群間に有意差はなかった。また、治療後、すべての頸管炎症例で、グラム染色標本所見の陰性化または*C. trachomatis*、*N. gonorrhoeae*の消失が認められた。

365例中9例(2.5%)と1例(0.3%)が各々、妊娠37週未満と35週未満で分娩となった。一方、対照群の401例では、20例(5.0%)と8例(2.0%)が各々、妊娠37週未満と35週未満で分娩した。早産の原因となる内科的・産科的合併症や胎児奇形、多胎妊娠例を含まない、この401例には*C. trachomatis*以外の上記感染症の系統的スクリーニングは行われていなかった。この対照群と較べて、本研究では妊娠37週未満の早産の発生は減少する傾向($P=0.07$, RR: relative risk=0.5)を、また35週未満の早産率は有意な減少($P<0.05$, RR=0.1)を示した。なお、妊娠35週未満で分娩(23週6日)した本研究の頸管無力症の1例は経膣超音波断層法によるスクリーニングを受けていなかった。

経膣超音波断層法により135例中3例が頸管無力症を疑われたが、2例では頸管所見の増悪はみられずに正期産となった。しかし、1例では徐々に外子宮口が開大したため、頸管無力症と診断して頸管縫縮術を施行した。本研究における9例の早産例の原因としては2例が頸管無力症と関連していたが、7例では頸管無力症、CAM、子宮胎盤虚血などの特定の原因は究明できなかったため、特発性と考えられた。

細菌性膣症の存在は、早産・PROMのリスクを増大させることが考えられている。本研究においては、早産の頻度は2.5%(9/365)と少なく、CAMの症例は認められなかった。さらに、臨床的に重要である妊娠35週未満の早産の発生率は、対照群と比較して有意に減少した。その理由としては、細菌性膣症と頸管炎の治療が、膣・頸管で増殖した微生物の子宮腔内への侵入を阻止して、CAMの発生を防止したことが考えられる。

経膣超音波断層法により子宮頸部の状態を観察することで、頸管無力症を早期に診断することが可能となった。今回の検討では2例の頸管無力症が存在したが、両者とも細菌性膣症・頸管炎のスクリーニング検査の結果は陰性であった。下部生殖器の感染症のスクリーニングと頸管無力症のスクリーニングとを併せたdouble screeningが、早産を予防する上で非常に有効な手段である可能性が本研究により示唆された。

口頭発表において、皆川教授よりmetronidazoleの胎児毒性、膣内乳酸桿菌数と治療効果との関連、ならびにトリコモナス膣炎、カンジタ膣炎の頻度と治療の有無あるいはこれらの膣炎と早産との関係について、次いで小林教授よりchloramphenicolの催奇形性、CAMによる早産が認められなかったことの原因と治療との関係、さらに細菌性膣症と頸管炎の頻度について質問があった。また、藤本教授からは、double screeningによる早産防止につい

てこれまでに報告があるか否かなどの質問があった。

申請者はこれらの質問に対して概ね妥当な回答を成しえたと判断された。

周産期医療の一層の改善のために、早産とくに35週未満の早産の防止を目的にdouble screeningを導入することの意義は大きく、審査員協議の結果、本論文は博士（医学）の学位授与に値するものと判定された。