

シンポジウム2 早産の予防

子宮頸管熟化制御機構からみた早産の予防

浜松医科大学助教授 杉 村 基

目 的

早産は児の生命ならびに脳性麻痺などの神経学的後遺症を引き起こし、産科臨床において未だ完全に防止することのできないきわめて重要な疾患である。切迫早産は子宮収縮に伴う子宮頸管の短縮開大ならびに頸管熟化現象を主体としており、その機序解明と抑制が早産の防止に必須である。

頸管熟化現象は分娩の中心をなす生理的炎症とも捉えることができるきわめて興味深い現象であり、近年の研究により陣痛発来とも密接に関連していることが徐々に明らかにされつつある。頸管熟化に至る過程は複数の誘引となる刺激が考えられている。生理的環境ではプロゲステロンによる抑制を受けながら、こうした刺激がケモカインであるIL-8や単球遊走ペプチドとともにマクロファージ遊走阻止因子によって炎症性細胞遊走のプロセスを引き起こし、IL-1やTNF- α を誘導、さらIL-8、NO誘導体を介して、COX II、プロスタグランジン(PG)Eの増加、PGDHの減少、コラーゲン分解が行われ、頸管熟化を誘導する。最近ではPGE2受容体サブタイプ(EP4)についてその受容体塩基配列が同定され、受容体欠損マウスモデルを用いて炎症疾患における機能解析が急速に進みつつあり、EP4は子宮頸管熟化の制御に深く関ると考えられる。

しかしながら、早産予防の観点からは実際の臨床において表裏の関係である子宮頸管熟化促進、抑制をどのように行うかが一番重要と考えられる。本研究では、基礎的検討から熟化促進物質として低分子ヒアルロン酸(HA)に注目、また熟化抑制はヒト尿中トリプシンインヒビター(UTI)に注目し臨床的検討を行った。さらに、新規治療を探る目的でEP4に対する刺激ならびに阻害合成化合物に注目し子宮頸管熟化制御の基礎的検討を行った。

方 法

I) ヒアルロン酸による子宮頸管熟化促進の基礎的臨床的検討

A) 家兎における低分子ヒアルロン酸による頸管熟化作用の基礎的検討

家兎に3日間連続でHA、DHA-S含有腔坐剤をA群：HA(1mg)単独、B群：DHA-S(30mg)単独、C群：DHA-S+HA(0.1mg)、D群：DHA-S+HA(1mg)、E群：コントロールの各群に分け投与した後、剖検し腔部を摘出、コラーゲン含有量、含水量、コラゲナーゼ活性、エラスターゼ活性、好中球浸潤ならびに組織学的検討を行った。

B) ヒトにおける低分子ヒアルロン酸による頸管熟化作用の臨床的検討

妊娠37週時のBishop scoreが3点以下の妊婦を対象とし、無作為にA群：非投与(N=17)、B群：ヒアルロン酸腔坐剤(50mg)投与(N=14)、C群：DHA-S腔坐剤(600mg)投与(N=14)の3群に分け、1週ごと坐剤の投与を行い、各群における投与開始時と陣痛発来時のBishop score差、分娩歴、分娩様式、分娩週数、分娩所要時間(分)、児体重、分娩時出血量を検討した。

II) ヒト尿トリプシン阻害剤による頸管熟化抑制機序の基礎的臨床的検討

A) 頸管熟化抑制の基礎的検討

a) ヒト尿トリプシン阻害剤による家兎頸管熟化抑制

IL-8腔坐剤2日間投与による家兎頸管熟化モデルを用いて、UTIの熟化抑制作用を検討した。妊娠、非妊娠ラットをUTI腔坐剤3日間投与群と非投与群の各群に分けて投与の後、剖検し腔部を摘出、コラーゲン含有量、含水量、コラゲナーゼ活性、エラスターゼ活性、好中球浸潤ならびに組織学的検討を行った。

B) 頸管熟化抑制の臨床的検討

ヒト尿トリプシン阻害剤によるヒト頸管熟化抑制

規則的子宮収縮ならびに子宮頸管の開大を示し切迫早産と診断した妊娠22週から34週までの妊婦を対象に、無作為に塩酸リトドリン単独投与群(N=66)とUTI腔坐剤(1日5000単位)単独投与群(N=66)に分けたのち、妊娠期間の延長、子宮頸管熟化の変化について検討した。

Ⅲ) 新規子宮頸管熟化促進、抑制剤の基礎的検討

A) EP4 刺激剤によるブタ子宮頸管熟化の基礎的検討

非妊娠ブタに各種濃度のEP4刺激剤(APS-999)を12時間ごと3回連続経腔投与の後屠殺し、摘出子宮頸管部を垂直に牽引し伸長度を測定した。

B) EP4 阻害剤による家兎子宮頸管熟化抑制の基礎的検討

非妊娠家兎にLPS腔坐剤を3日連続投与により子宮頸管熟化を誘導の後屠殺し、子宮頸管部を摘出し検討を行った。各種濃度のEP4阻害剤(Ono-AE3-208)含有腔坐剤をLPS腔坐剤投与第一日に投与しその作用を検討した。1)摘出子宮頸管部を垂直に牽引し伸長度を測定した。2)HE染色標本作製、浮腫化した領域の面積を顕微鏡下で測定した。3)超音波破碎し遠心、上清をFITC蛍光標識したI型コラーゲンに添加、分解されたI型コラーゲナーゼの蛍光強度によりI型コラーゲナーゼ活性(mU/ml/mgタンパク量)を測定した。

成 績

I) A) コントロールと比較してHA単独投与群は好中球浸潤数、コラーゲナーゼ活性、エラスターゼ活性、含水量いずれも有意に増加していた。また、反対にコラーゲン含有量は有意に低下し組織学的検討では著明な血管の拡張を認めた。なかでも、D群が各検討項目ともコントロールと比較して最も有意な増加を示した。

B) 分娩所要時間[分]は有意にB群で短縮した。Bishop score 差はB群で大きい傾向を認めた。

II) A) UTI+IL-8投与群において好中球浸潤数、コラーゲナーゼ活性、エラスターゼ活性、含水量いずれも有意に低値を示した。また、反対にコ

ラーゲン含有量は有意に高値を示し、組織学的検討ではUTI+IL-8投与群において著明な血管の拡張が抑制されていた。

B) 初産婦においては有意に妊娠延長効果を認めた。また、頸管熟化の生化学的マーカーとしての顆粒球エラスターゼ値は塩酸リトドリン単独投与群では有意に高値をとり、UTI投与が頸管熟化を抑制する可能性が示唆された。

III) A) 子宮頸管部の伸長度はEP4刺激剤により濃度依存性に促進された。

B) 1)子宮頸管部の伸長度はEP4阻害剤により濃度依存性に抑制された。2)EP4阻害剤投与により有意に頸管部浮腫化領域面積の縮小が観察された。3)タイプIコラーゲナーゼ活性はEP4阻害剤により濃度依存性に抑制された。

考 察

LPSといった炎症性サイトカイン惹起物質や炎症性サイトカインであるIL-8により子宮頸管熟化動物を用いて子宮頸管熟化の過程を観察した。その結果、子宮頸管熟化現象は炎症性サイトカインの誘導惹起に始まり、炎症性細胞の浸潤、さらにはPGE2受容体を介して細胞外マトリクスの分解といった一連の現象に連なることが明らかとなった。

また、早産予防の観点から表裏の関係である子宮頸管熟化促進、抑制に関して、これら基礎的観察結果を実際の臨床の場に導入し検討した。現時点ではヒト羊水中に存在する生理活性物質であるUTIや低分子ヒアルロン酸は子宮頸管熟化制御に有効な物質と位置づけることができた。

ただ、これら生物製剤は未知なウイルス感染を含め基本的には臨床の場での使用には限界があることから、子宮頸管熟化促進、抑制の活性を有する新規合成化合物を探索が必要である。本研究ではEP4を子宮頸管熟化の鍵となる新たなタンパクと考え、新規合成化合物による子宮頸管熟化促進、抑制の基礎的検討を行った。EP4を局所において調節することで、子宮頸管組織の伸展度、組織学的変化、コラーゲナーゼ活性の変化から子宮頸管熟化の制御が可能であることをはじめて見出し、将来の臨床応用の可能性を示した。