

## 教育講演

## 早産の予防

浜松医科大学教授 寺尾俊彦

## Causes of Premature Birth and its Prevention

Toshihiko TERAO

*Department of Obstetrics and Gynaecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu***Key words:** Premature birth • PROM • Neutrophile elastase • IL-8 • Urinary trypsin inhibitor

## はじめに

近年、低出生体重児の出生割合が急速に増加している。低出生体重児の出生原因として、早産とPROMが6～7割を占めている。残る3～4割は前置胎盤、胎盤早期剝離、胎児仮死など、止むを得ぬ人工早産である。もしも早産やPROMを予防できれば、低出生体重児の出生を半数以下に減少させることができるはずであり、この解決は我々に課せられた急務の問題であろう。

切迫早産とは、早産の始まりを示唆する病態、すなわち子宮収縮や頸管熟化などの分娩兆候を呈し、近い将来早産に至る状態を指している。しかし切迫早産の兆候は生理的な妊娠経過においてもみられ、これだけでは切迫早産と診断できず、またたとえ、切迫早産の診断がついたとしても、どのような症例が実際に早産になるのかは明確ではない。真の切迫早産、すなわち、早産に至る確立の高い切迫早産を、正確に、しかも早期に診断する方法が求められている。予防が成功するかどうかは、早産しそうな妊婦を予知し、識別できるかどうかにかかっている。識別するためには、まずなぜ早産が起こるのか、そのメカニズムを知らねばならない。そこで本稿では早産の原因について考察しながら、PROM、早産の予知・予防について述べたい。

## PROMの発生機序

通常の子宮口付近の破水にしろ、高位破水にしろ、PROMは卵膜が脆弱化することにより発生すると考えられる。卵膜は、羊膜と絨毛膜とからな

るが、卵膜の弾力性や、張力に耐える力は、主として羊膜の緻密層に依存している。羊膜緻密層コラーゲンはI型、III型、V型からなっている。最も弾力性があるのはIII型コラーゲンである。

正常な羊膜とPROMの羊膜について、コラーゲンのタイプ分析をSDS-PAGEによって行うと、PROMの羊膜では、正常に比しIII型コラーゲンが特異的に減少していることがわかる。コラーゲンは酵素により分解されて断片化して脆弱化するが、その分解酵素には、基質特異性があり、III型コラーゲンを分解できる酵素は、主としてエラスターゼとトリプシンである。

頸管炎や絨毛羊膜炎があると、多数の好中球が遊走してきて、エラスターゼを放出し、その結果、III型コラーゲンを特異的に分解してPROMを引き起こす可能性が高くなる。なお、細菌自身にはコラーゲンを分解する能力はない。

抗好中球エラスターゼ抗体を用いて卵膜を染色すると、正常ではあまり染色されないが、PROMの卵膜では図1のように著明に染色される。緻密層コラーゲンがエラスターゼにより分解され空胞化し、脆弱化しているのがわかる。PROM症例の子宮頸管組織も同様で、図2のように好中球が多数染色され、頸管組織から腺細胞の間をすりぬけて、頸管内に向かって浸潤していく様子や、頸管粘液中にもエラスターゼ染色陽性の好中球が証明される。

以上のように、PROMの原因の一つには頸管炎や絨毛羊膜炎が関与し、好中球エラスターゼが、



上行性感染，すなわち，絨毛羊膜炎の際の好中球エラストラーゼが羊膜Ⅲ型コラーゲンを分解する場合，これが通常の子宮口付近の破水であり，もう一つのルートは子宮の内側から下行性に胎便中のトリプシンが作用する場合で，この場合には，羊膜上皮細胞の破壊と羊膜Ⅲ型コラーゲンの分解が起こり，更に慢性的に経過すると破壊部位での肉芽形成を伴う．これが高位破水の原因と考えられる．これらいずれの破水も胎児尿中のUTIにより防御されている．Potter症候群では，胎児の尿が出ないため，このUTIが羊水中に排泄されず，その結果，卵膜が胎便トリプシンによるプロテアーゼ・アタックを受けて破水したり，あるいは，慢性的に経過して，卵膜結節ができると推察される．

### 早産の発生機序

分娩発来機序の一つとしてLiggins一派の優れた研究がある．Liggins一派は分娩の発来には妊娠末期における胎児副腎性コーチゾルの増加，それに伴うプロゲステロンの急激な消退と，エストロゲンの増加が重要であることを明らかにした．しかし，早産が起こる時期にはこのプロゲステロンの消退はまだ起こっていないので，早産の原因を内分泌の変化に求めることはできない．

分娩とは子宮内に宿った異物 (allograft) の排出機構，拒絶機構であると考えられる．内分泌ホルモンによる妊娠維持機構はこの拒絶機構からの一時的遮断現象として捉えることもできる．この妊娠維持機構の破綻は各種の刺激により起こり得る．免疫現象においてみられる拒絶反応や，感染においてみられる炎症性反応が，分娩においてもみられ，また子宮頸管に加わる物理的，機械的刺激においても，感染と同様の炎症性反応がみられるが，これらの反応はいずれもサイトカインと呼ばれる中間作用物質を介して起こることが明らかになってきた．分娩の発来に際しては，サイトカインのうちでもIL-1とIL-8が重要な働きをしていて，例えばサイトカインのIL-1 $\beta$ によりcyclooxygenase (COX-2) の mRNA の産生増加が起こり，その結果プロスタグランジン(PG)が産生され，また，PGの分解酵素であるPG de-

hydrogenase (PGDH) もサイトカインにより制御されている．また，頸管の熟化にはサイトカインのIL-8が大きく関与している．

サイトカインを介したこれらの進行は内分泌環境，殊にプロゲステロンにより防御されていて，妊娠末期におけるプロゲステロンの消退による分娩の発来は，この内分泌による妊娠維持機構の解除として捉えることができる．早産とは維持機構と排出機構のバランスにおいて，排出機構が優位となった状態，すなわちサイトカインを介する排出機構が優位となった状態ともいえる (図4)．

子宮に存在する各種細胞に加わる刺激は単にPGやオキシトシンだけではない．各種のサイトカイン，細菌が出すリポポリサッカライド (LPS)，子宮内容の増加に伴う子宮頸管細胞に加わる荷重，ラミナリア，コルポイリントル，卵膜剥離のような機械的刺激 (ストレッチングによる刺激) などで分娩が進行する．

各種刺激は細胞内刺激伝達系を介して細胞に変化をもたらす．細胞内Ca濃度の変化もその一つで，PG刺激はcyclic AMPを介して細胞内Ca貯蔵庫よりCaを放出し，細胞内Ca濃度を上昇させ，子宮筋細胞の収縮を惹起する．細胞内Ca濃度の上昇はcyclic AMPを介さない系でも起こり得る．例えば，細菌の出すエンドトキシン (LPS) は細胞外のCaを細胞内へ流入させ，cyclic AMPを介する系と同じ効果をもたらす．進行した早産では $\beta_2$ 刺激剤，リトドリンが効果がないことはよく経験することであるが，これはcyclic AMPを介する系だけを抑制しても細胞内Ca上昇を制御できないことを意味している．細胞へは各種の刺激が加わる可能性があり，リトドリンだけでは対

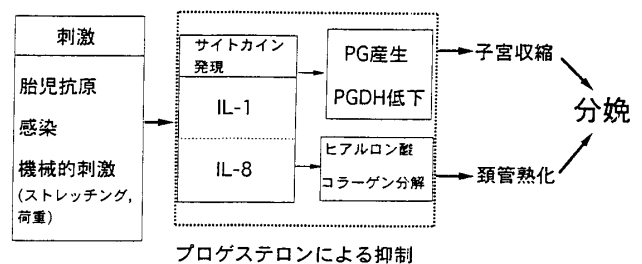


図4 分娩に至る過程

応できない。殊に LPS 刺激による Ca インフラックスにはリトドリンは効果がない。

Ca が細胞内へ流入することを Ca インフラックスと呼んでいる。子宮筋細胞や羊膜細胞に LPS 刺激を加えて Ca インフラックスを調べると、Ca が著明に流入するのがわかるが、UTI を入れておいて同様の実験を行うと Ca インフラックスが抑制される。また、UTI を多量に含む胎児尿や羊水を加えた場合も同様である。羊水(胎児尿, UTI)はプロゲステロンと同様に妊娠維持に働いているといえる。

分娩はサイトカインなどの中間作動物質を介した生理的炎症反応と考えることができる。この反応はプロゲステロンや UTI などの防御機構により阻止されているので妊娠は維持される。早産はこの妊娠維持機構の破綻であり、早産にみられる子宮収縮は防御機構を上回るほどの外的刺激が加わり、サイトカインなどの中間作動物質が著明に発現した状態と考えることができる。

頸管の熟化にもサイトカインが関与している。子宮頸管では多数のコラーゲンやグリコサミノグリカンが細胞外マトリックスを形成し、線維芽細胞などの頸管細胞を、取り巻くようにしている。分娩時にはマトリックスは分解され、細胞外マトリックスのグリコサミノグリカンは保水性の高いヒアルロン酸に取って代わり、いわゆる頸管の熟化が起こる。これらの変化で主役をなすのもサイトカインである。殊に IL-8、およびその receptor が主な働きをする。IL-8 はケモカインとも呼ばれ、好中球を遊走させ、好中球エラスターゼによって細胞外マトリックスを分解させると共に、内因性のコラゲナーゼの産生増加を来してコラーゲン分解に作用する。更にまた、保水性の高いヒアルロン酸、およびヒアルロン酸の receptor である CD44 の発現を高める。

我々は IL-8 腔錠を家兎腔内に挿入すると、頸管が著明に熟化することを見出した。なお、IL-8 腔錠を入れても頸管は熟化するが、子宮収縮は起こってこない。IL-8 には IL-1 のような PG 産生作用がないからである。IL-8 腔錠は痛みを起こすことなく子宮口を全開大にさせることができ、将来、

painless labor (分娩第 1 期の開口期疼痛がない分娩法)として、利用される可能性がある。

この IL-8 は LPS の刺激でも産生される。また、この IL-8 産生は UTI により抑制される。IL-8 腔錠と UTI 腔錠を同時に挿入すると、IL-8 の作用は抑制され全く熟化は起こらない。妊娠中期に胎胞が膨隆してきた切迫早産患者に対して毎日 UTI 腔錠挿入と腔洗浄だけを行い、子宮頸管縫縮術を行わず、妊娠末期まで維持した症例を数例経験している。今やようやく、頸管の成熟を生化学的手法で制御できる時代に入ろうとしているといえよう。

正常妊娠経過中の頸管粘液中の IL-8 の濃度を測定すると、妊娠の進行に伴って増加し、妊娠末期になると著明に増加する。この IL-8 の増加によって妊娠末期には頸管は次第に熟化する。早産や、絨毛羊膜炎では妊娠末期に至ってなくても、IL-8 濃度が著明に増加する (図 5)。

IL-8 の産生は LPS のような細菌による刺激だけで産生されるわけではない。ラミナリア、コルポイリントル、卵膜剥離などの機械的な刺激 (ストレッチングによる刺激など) も IL-8 産生を高める。卵膜や脱落膜に一定の圧でストレッチングを掛けると、IL-8 が発現してくる。

一方、IL-8 receptor は粘膜上皮細胞や子宮頸管組織に多量に存在し、IL-8 receptor に対する抗体で染色すると著明に染色される。この IL-8 receptor に IL-8 が結合すると、ヒアルロン酸の産生、水分の貯留が起こる。これらの発現はステロイド

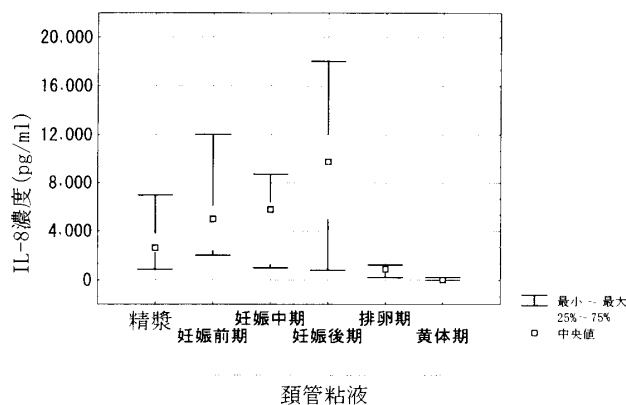


図 5 精漿と頸管粘液中の IL-8 濃度

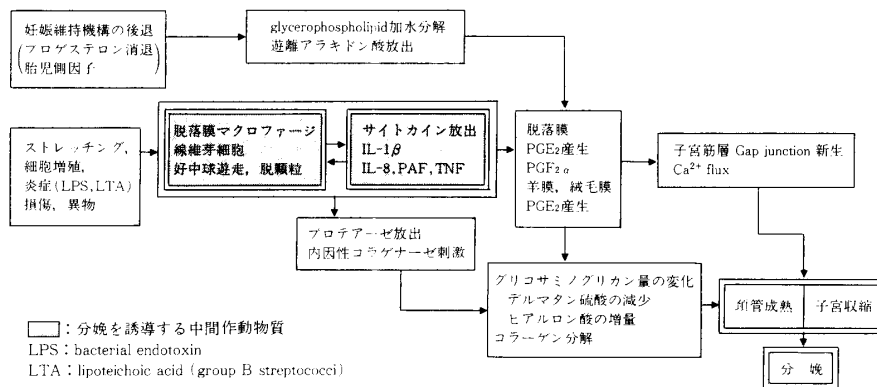


図6 分娩に至る過程と分娩を誘導する中間作動物質

ホルモンにより制御され、排卵期の腔粘膜の水分貯留、すなわち腔粘膜の柔らかさに反映される。頸管組織に DHAS を加えてインキュベーションすると、DHAS により IL-8 receptor が発現してくる。

以上のことをまとめると、図6のようになる。分娩発来には陣痛と頸管の熟化を必須とするが、その進展にはサイトカインのような中間作動物質が関与している。サイトカインを介する炎症性反応は感染の時にだけみられるものではなく、通常分娩においてもみられる。殊に、早産ではサイトカインを介する反応が著明にみられる。早産とは妊娠維持機構の破綻であり、これはプロゲステロンや UTI など、巧みな妊娠維持機構を更に凌駕するほどのサイトカインの発現による炎症性反応（これは感染とは限らない）と考えることができる。

### 早産の予知

以上の理由で早産を予防するためには絨毛羊膜炎を早期に診断することが大切である。しかし、絨毛羊膜炎は無症状であるため、症状からの診断は困難であるし、白血球増多、CRP など早産がかなり進行してから現れる全身的な検査は予知や早期診断には意味がない。

そこで、早産を予知するためには頸管粘液中の炎症関与物質、いわゆる早産マーカーの測定が必要になる。早産マーカーとして好中球エラストーゼ測定(エラスペック)、癌胎児性フィブロネクチンが有用であり、その他、頸管粘液中の IL-8 の測定や分泌型 IgA の測定も、今後、臨床応用される

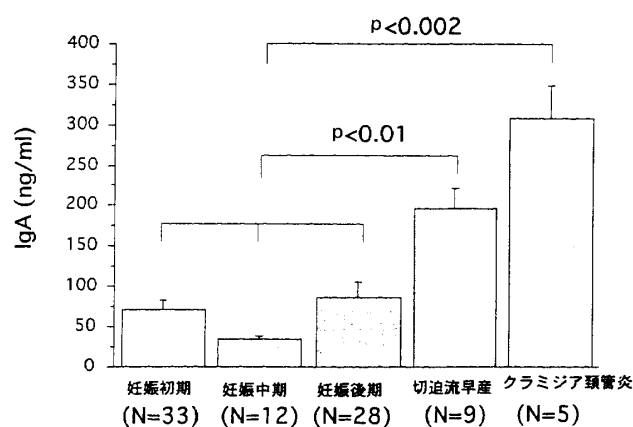


図7 妊娠と頸管粘液中 IgA

と思われる。

頸管粘液中のエラストーゼは切迫早産の症状が現れる3～1週間前より上昇し始める。また、PROMでは4～2週間前より著しく高値になる。

癌胎児性フィブロネクチンは伸展刺激や炎症性反応が起こると産生され、頸管粘液や腔分泌物に排出され、切迫早産では高値になる。

頸管粘液中の分泌型 IgA は妊娠で高値となるが、切迫流早産で更に高くなり、クラミジア頸管炎があると、著しく高値になる(図7)。また、頸管粘液中の IL-8 も診断的価値がある。

早産を予知するうえで、早産しそうなハイ・リスク妊婦を抽出することも大切である。妊婦の有するリスク・ファクターを点数でスコア化して、高得点のハイ・リスク妊婦には徹底的な教育と早期発見、早期治療に努めるという方法である。Creasy のスコアは米国の多くの施設で採用され、また、多施設共同のトライアルも多く行われ、早

産を減少させるのに成功したと報告されている。

### 早産の予防

早産を予防するためには絨毛羊膜炎にかからないように努めるべきである。したがって、夫婦共にSTDにかからないことが大切である。また、頸管におけるサイトカインの発現を予防することも大切である。一般に精漿中には感染症がなくても、IL-8が多量に含まれているので(図5)、妊娠中の性生活ではコンドームを着用すべきであり、着用しないと頸管が早期に熟化する恐れがある。また、母親教室では局所の清潔に心がけることを具体的に説明する必要がある。

早産マーカーが陽性になった時には、既に不顕性頸管炎/絨毛羊膜炎が存在していると考えるべ

きである。毎日、膣の洗浄を行う。UTI(ウリナスタチン、商品名ミラクリッド)の局所投与は妊娠維持作用のある羊水を卵膜外から投与することであり、切迫早産の治療に有効と考えられるが、現時点では適応症として認められていない。

早産を予防するためには妊婦と医師が共にそれに協力することが必要である。妊婦側にはセルフ・ケアやSTD感染を回避することが求められ、医師側にはハイ・リスク妊婦を抽出して徹底した妊婦教育を行うと共に、ハイ・リスク妊婦では早産マーカーを測定すること、更に、子宮頸管部の局所の状態や、胎児の状態を十分に把握していることが大切であろう。