

氏 名 ・ (本籍)	畠山 佑子 (宮城県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 920 号
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科 ・ 専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Neutrophil elastase in amniotic fluid as a predictor of preterm birth after emergent cervical cerclage (治療的頸管縫縮術後の早産予測因子としての羊水中エラスターゼの有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 高橋 勉 (副査) 教授 清水 宏明 教授 今井 由美子

学位論文内容要旨

論文題目 : Neutrophil elastase in amniotic fluid as a predictor of preterm birth after emergent cervical cerclage

(治療的頸管縫縮術後の早産予測因子としての羊水中エラスターゼの有用性)

申請者氏名 畠山佑子

研究目的

頸管縫縮術は、子宮頸管無力症の可能性のある妊婦に対し、妊娠の延長を図るために行われる。適応によって、流早産既往のある妊婦が対象となる予防的頸管縫縮術と、経膈超音波検査での子宮頸管長短縮や、性器出血、下腹部痛などの臨床症状を示した妊婦が対象となる治療的頸管縫縮術とがある。しかし、治療的頸管縫縮術の一部は、術後に絨毛膜羊膜炎や前期破水をきたし、流早産に至るため、術前に子宮内の炎症が存在するかどうかを評価する必要がある。子宮内の炎症を直接評価する方法として羊水中のインターロイキン6やブドウ糖、好中球エラスターゼなどの測定が報告されている。当教室ではこれまで、プロテアーゼ活性を持ちそれ自体が細胞外マトリックスを分解するエラスターゼに着目し、絨毛膜羊膜炎を有する妊婦において、炎症の程度と羊水中のエラスターゼ値が相関することを報告している。今回、治療的頸管縫縮術を施行した妊婦において羊水中のエラスターゼが妊娠延長を予測するマーカーとなりうるかを検討した。

研究方法

2000年1月から2011年8月までの間に、胎胞膨隆のため秋田赤十字病院へ入院し、治療的頸管縫縮術を受けた妊娠19週から妊娠26週までの妊婦を対象とした。全例、入院時に経腹的羊水穿刺を施行され、羊水中のブドウ糖濃度が15mg/dl以上を根拠に子宮内感染を否定したうえで、頸管縫縮術を受けていた。得られた羊水検体は、遠心分離したのち上清を-30℃で保存した。エラスターゼ値は測定キットを用い、ラテックスイムノアッセイ法で測定した。妊娠30週、34週、36週の3つのエンドポイントを設定した。これらの週数を超えて妊娠継続が可能であった症例と、達さず早産となった症例とで、エラスターゼ値を比較した。2群間のエラスターゼ値の差は、Mann-Whitney's U検定を用いて検定し、有意水準を5%とした。エラスターゼ値のROC曲線を作成し、3つの週数を超えて妊娠継続ができる最適なカットオフ値を検討した。

次に、エラスターゼ値がカットオフ値以上であった群と、カットオフ値未満であった群と

で縫縮から分娩までの日数をKaplan-Meier曲線で表し、有意差があるかどうかをlog-rank検定で検討した。

研究成績

34例の妊婦が対象となった。妊娠30週、34週、36週まで妊娠継続を果たせた頻度は、それぞれ73.5%(25/34)、70.1%(24/34)、58.8%(20/34)であった。ROC曲線から、妊娠30週、34週、36週まで妊娠継続を予測する最適なエラスターゼのカットオフ値は、共通して180ng/mlであった。180ng/mlにおける、妊娠30週、34週、36週までの妊娠継続に対する感度、特異度、PPV、NPV、オッズ比は、それぞれ、妊娠30週：84.0%、77.8%、91.3%、63.7%、18.4(95%信頼区間；2.7-122.9)、妊娠34週：87.5%、80.0%、91.5%、72.3%、28.0(95%信頼区間；3.9-199.9)、妊娠36週：85.0%、71.4%、80.9%、76.9%、14.2(95%信頼区間；2.6-76.7)であった。羊水のブドウ糖濃度が15mg/dl以上の症例における妊娠30週、34週、36週未満の早産率は、それぞれ26.5%(9/34)、29.4%(10/34)、41.1%(14/34)であった。一方、エラスターゼ値が180ng/ml以上であった12症例を除外し、羊水のブドウ糖濃度が15mg/dl以上でかつ好中球エラスターゼ値が180ng/ml未満の症例に限定した早産率は、13.6%(3/22)、13.6%(3/22)、27.2%(6/22)であった。縫縮術の適応にエラスターゼ値を加えると各エンドポイントで15%程度早産率が低下することが判明した。エラスターゼ値が180ng/dl未満の症例と180ng/ml以上の症例の妊娠継続日数は、それぞれ95.1±5.4日、44.8±14.3日と、前者で有意に延長した。

結論

羊水中のブドウ糖濃度が15mg/dl以上より子宮内感染を否定され、頸管縫縮術を施行された妊婦のうち、エラスターゼ値が180ng/ml未満の症例では、それ以上の症例に比較して有意に妊娠が延長された。頸管縫縮術後の妊娠継続日数と羊水中のIL-6濃度との相関については少数の報告があるが、エラスターゼについてはこれまで報告されておらず、本研究が初である。

頸管縫縮術後の妊娠継続に関する他の報告では、術前に羊水穿刺による子宮内感染の評価を行わないものでは妊娠継続は40-70日である。一方、羊水中のブドウ糖濃度14mg/dl未満または羊水中の乳酸脱水素酵素400mg/dl以上を子宮内感染の指標とし、いずれも存在しない妊婦に頸管縫縮術を行った報告では、妊娠継続日数は93.4±33.4日であった。我々の研究においても、複数の指標で子宮内感染を評価することで、妊娠継続の延長が得られることが分かった。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 高橋 勉

申請者： 畠山 佑子

論文題名：Neutrophil elastase in amniotic fluid as a predictor of preterm birth after emergent cervical cerclage（論文題目の和訳）治療的頸管縫縮術後の早期予後因子としての羊水中エラスターゼの有用性

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、妊娠の延長を図る目的で治療的頸管縫縮術を施行した妊婦に対し術後流早産に至らせる絨毛羊膜炎などの子宮内感染の有無を評価するため、子宮内炎症マーカーとして汎用される羊水ブドウ糖濃度に加え、新たに羊水好中球エラスターゼを測定し、好中球エラスターゼ濃度が治療的頸管縫縮術を受けた妊婦の妊娠継続を予測するマーカーとなりうるかどうかを検討した。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

妊娠19週から妊娠26週までの胎胞膨隆のために入院した妊婦で、経腹的羊水穿刺を施行し、羊水中のブドウ糖濃度が15mg/dl以上を根拠に子宮感染を否定した上で、経管縫縮術を施行した34名を対象とした。それぞれに対し羊水好中球エラスターゼをラテックスイムノアッセイ法で測定した。対象が妊娠30週、34週、36週に妊娠継続を果たせた頻度は、それぞれ73.5%、70.1%、58.8%であり、ROC曲線から、それぞれの週数で妊娠継続を予想する最適な好中球エラスターゼのカットオフ値は、共通して180ng/mlと判明した。以上から好中球エラスターゼ180ng/ml未満と180ng/ml以上での妊娠継続日数を比較したところ、それぞれ95.1±5.4日、44.8±14.3日であり前者で有意に延長していた。以上から羊水好中球エラスターゼが治療的頸管縫縮術後の妊娠延長を予想するマーカーになりうることを示した。

2) 重要性

子宮内の炎症を直接評価する方法として羊水中のインターロイキン6やブドウ糖が知られていたが、本研究で好中球エラスターゼが有用であり、特に治療的頸管縫縮術後の流早産の原因となる絨毛膜炎の指標として好中球エラスターゼが有用であり、妊娠継続の新たな予後マーカーとしても使用できることが示された。

3) 研究方法の正確性

本研究は適切な対象数を用いて行われており、研究方法も正確に実施され、詳細な統計学的な検討も加えており、客観的な評価法で、正確性があると考えられる。

4) 表現の明瞭さ

これまでの問題点の解決、すなわち治療的頸管縫縮術後の子宮内感染の有無の判定や、妊娠継続の有用な予後マーカーとして羊水好中球エラスターゼが有用であるかどうかを明らかにするために、研究目的、方法、研究結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。