

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 5 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861465

研究課題名(和文) 早産リスク評価における、エラストグラムの有用性の検討

研究課題名(英文) Stiffness of cervix as a predictor of preterm labor onset using transvaginal elastography.

研究代表者

三浦 広志 (Miura, Hiroshi)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：80375302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：正期産妊婦98例の、頸管長、エラストと内診所見の3つの指標を測定した。結果、陣痛発来予測において、10日以上予測にはエラストが、3日程度の予測には頸管長が優れていた。また、入院を要した切迫早産妊婦と対照妊婦の頸管硬度を測定し520データを集積した。結果、2群間で硬度比(中間部/内子宮口)は有意に異なり、カットオフ値は1.5で、オッズ比は2.48(95%信頼区間: 1.28-4.79)であった。この成果は早産リスク評価に有用と考えられた。

直接的に子宮頸管硬度を測定できる試作機を作成した。のべ100例の頸管硬度測定を行い、検者内誤差は0.650、検者間誤差は0.641、精度は中等度であった。

研究成果の概要(英文)：We assessed the value of cervical tissue strain (TS) measured with elastography in comparison with the transvaginal cervical length (CL) and Bishop's score (BS) for the prediction of the onset of spontaneous labor at term. Transvaginal cervical elastography may be a useful tool for predicting the onset of spontaneous labor in 10 days. With fewer days between examination and labor onset, CL and BS tended to be more sensitive predictors than TS. Using a total of 520 data gained by elastography, we compared cervical TS between women who were hospitalized by threatened preterm labor and women with no symptom of labor. The optimal cutoff value of cervical TS for predicting the onset of threatened preterm labor was 1.5, the odds ratio is 2.48 (95% CI: 1.28-4.79).

We made the new device which can measure stiffness of cervix directly. The intra- and inter-assay coefficients of a total of 100 examinations using this device were 0.650 and 0.641, respectively.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：早産リスク エラストグラム 切迫早産 子宮頸管

1. 研究開始当初の背景

早産が差し迫っている疾患である切迫早産症例においても頸管熟化が進み頸管が軟化していることが多い。頸管の硬度を評価する方法として、手指を用いて直接硬度を評価する内診が広く行われているが、内診は主観的評価であり再現性が無く検者間誤差がある。一方、切迫早産の病状診断において客観性があり再現性のある子宮頸管の評価法として経膈超音波検査があり、本邦で広く行われている。子宮頸管長の短縮、内子宮口の開大などが早産のリスク因子とされており、特に後者は超音波でのみ観察できる項目である。経膈超音波を用いて観察した正期産時期の頸管長短縮や子宮口開大が分娩時期予測に有用であることを申請者は報告している(Miura H et al. 2010)。ただし、子宮頸管の硬度は通常の超音波検査では評価困難であった。

近年、超音波領域における技術進歩に伴い、エラストグラムと呼ばれる超音波の新たな機能が開発された。エラストグラムは画面内の硬度をカラーグラデーションの相対値で表すため、組織の硬度の相違を視覚的に分別し、評価することが可能である。近年、エラストグラムの機能を備えた経膈超音波プローベが開発された。研究代表者の所属するグループはいち早くこの検査法に着目し、超音波検査(Bモード)では輝度が同じで判別困難な絨毛膜下血腫と胎盤に対しエラストグラムを施行すると鑑別が容易なることを報告した(Ultrasound Obstet Gynecol. 2011、下図参照)。

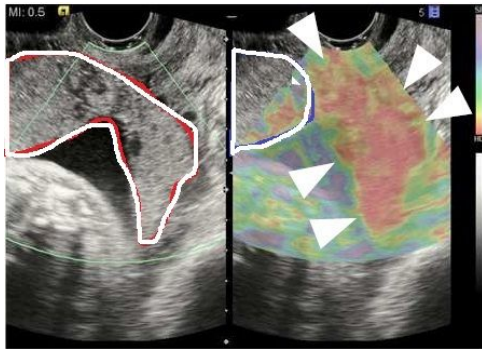


図 左は超音波Bモード、右はエラストグラム像。Bモードの白線で囲まれた部分の組織の区別は困難であるが、エラストグラムでは白三角部分が血腫で、白線で囲われている部分が胎盤と判別できる。

エラストグラムによる子宮頸管の硬度を評価することは、切迫早産例の予後判定に有用な診断法となりうる可能性が高いと考えられる。

2. 研究の目的

本研究ではエラストグラムの早産管理に

おける有用性に関して、測定された子宮頸管硬度およびその経時的な変化と周産期予後を比較検討する。また、本法は画面内の硬度をカラーグラデーションの相対値で表すため、軟部組織のみで構成される子宮頸管では硬度の違いが不明瞭であることが多いという欠点がある。そのため、あらかじめ硬度のわかっている物質を経膈超音波プローベ周囲に装着して、その物質と頸管の硬度の差を解析することにより硬度を絶対値とする数値化を試みる。さらに婦人科手術で摘出した子宮を用いて、経膈エラストグラムでの硬度値と子宮頸部の筋硬度計による硬度値を比較し、その計測値の客観性に関して検討する。以上より、比較的簡易で非侵襲的な経膈エラストグラムによる子宮頸管硬度の計測を早産管理の臨床の場に導入するための基礎的、臨床的知見を集積し、早産管理の今後の向上の一助とすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

経膈プローベ先端に装着する素材の選定および成型

我々は既にパイロットスタディとして、硬度があらかじめ分かっているシリコンゴムサンプルを入手し、超音波ビームを透過すること、その素材を画面に含めてエラストグラムを施行できることを確認している(下図)。ただし、素材が硬くなるにつれ超音波ビーム透過が減衰するため、より適切な素材や条件などを模索する。経膈プローベを覆うような形に加工するには金型作成が必要なため、適切な素材が見つかり次第、金型作成する。そうしてできたものを、以降シリコンキャップと呼ぶこととする。



子宮頸管のエラストグラムによる硬度推定値を筋硬度計による硬度実測値で客観的に検証する

筋硬度計は整形外科領域で用いられている筋の硬度を測定する機器(上図)であり、

硬度の計測値が得られる。

婦人科領域で子宮摘出を予定している患者に対し、経腔的エラストグラム施行と摘出子宮への筋硬度計を用いた硬度測定の記事による許可および同意を得る。摘出前にシリコンキャップ装着下で経腔的エラストグラムを施行する。その画像を、ヒストグラムを用いて相対的ではあるが数値化できるため、子宮頸管硬度の相対値と、シリコンキャップの相対値と比較することで、頸管の硬度を推定ではあるが絶対値として記録できる。

そうして得られた推定硬度値と、筋硬度計を用いた摘出子宮頸管の硬度実測値を比較し、有意に相関することを確認する。

妊娠頸管の硬度を正しく評価しているか調べる

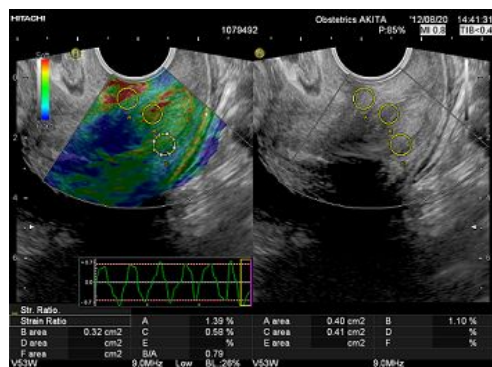
内診を行っても差支えない妊娠 37 週以降の妊婦 100 人程度を対象として、シリコンキャップ装着下でエラストグラムを施行する。エラストグラムで得られた子宮頸管前唇、後唇、頸管腺などいくつかの部位について、

のように硬度値を推定する。得られた推定硬度値と、内診での硬さの評価(3 段階)を比較し、有意に相関することを確認する。

子宮頸管に対する超音波検査およびエラストグラム施行

切迫早産症例と対照群に対し、妊婦健診に合わせ 2 週程度の間隔で経腔超音波検査およびシリコンキャップ装着下でエラストグラムを施行する。入院症例に対しては毎週検査を施行する。

経腔超音波検査では子宮頸管長、内子宮開大を測定する。上記と同様に子宮頸管を前唇、頸管腺、後唇などいくつかの部位の硬度の相対値を測定し、シリコンキャップの相対値と比較することで、それぞれの硬度の絶対値を推定する(下図)。



得られた画像所見の解析と診断能の検討

切迫早産症例と対照群それぞれから得られたエラストグラムの所見を比較することで、どのパラメータが早産と最も相関するか統計学的手法を用いて明らかにする。具体的には、子宮頸管長と推定硬度、硬度の経時的変化率に関しては ROC 曲線を作成し、それら計測値が妊娠継続期間(日数)と相関するか明らかにする。内子宮口開大に関しては、その有無によってどれほどリスクが高まるか Relative Risk もしくはオッズ比を用いて算出する。その他、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値なども算出する。

4. 研究成果

はじめに、本研究の主旨を病院内倫理委員会に諮り承認を得た。婦人科疾患で摘出された子宮を用い、子宮頸管の硬度を、硬度計とエラストグラフィーで評価した。結果、二つの測定法には相関関係($r^2=0.72$)があることを確認した。よって、エラストグラムは頸管硬度を十分な精度で評価できることがわかった。

次に、妊娠 37 週以降の妊婦 95 例を対象として、頸管長測定、エラストグラフィーと内診(ビショップスコア)の 3 つの指標を測定した。エラストグラフィーは、頸管腺部の内子宮側、中間部、外子宮口の 3 つの部分に分けて評価した。結果、陣痛発来予測において、10 日以上予測にはエラストグラフィーが、3 日程度の予測には頸管長が優れていることが分かった。この新知見は、国際学会(23rd World congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)で発表し、国際雑誌に現在投稿中である。

この結果に基づいて、妊娠 22 週以降 36 週未満の切迫早産妊婦と対照群として同時期の切迫症状のない妊婦に対し、同様に頸管腺を 3 つの部分に分けて硬度を測定し症例の集積を行った。のべ 700 データを集積し、追跡不能やデータ欠損などを除き 520 データを解析に用いた。結果、入院を要した症例と対照群間で、硬度比(中間部/内子宮口)は有意に異なり、最適なカットオフ値は 1.5 で、オッズ比は 2.48(95%信頼区間: 1.28-4.79)であった。この成果は外来診療での早産リスクの評価に有用と考えられた。

これと並行して、直接的に子宮頸管硬度を測定できればエラストグラフィーによる硬度推定に勝ると考えられ、経腔的に使用可

能とすべく硬度計の試作機を作成した。病院内倫理委員会に諮り承認を得て、妊娠 37 週以降の妊婦に対し使用した。のべ 100 例の測定を行い、機器の精度を評価した。級内相関係数による検者内誤差は 0.650、検者間誤差は 0.641 であり、検査精度は中等度であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

*すべて査読あり

Hatakeyama Y, Miura H(Corresponding author), Sato A, Onodera Y, Sato N, Shimizu D, Kumazawa Y, Sanada H, Hirano H, Terada Y. Neutrophil elastase in amniotic fluid as a predictor of preterm birth after emergent cervical cerclage. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016 May 24.

Kameyama S, Sato A, Miura H, Kumagai J, Sato N, Shimizu D, Makino K, Terada Y. Prediction of spontaneous vaginal delivery by transperineal ultrasound performed just after full cervical dilatation is determined. J Med Ultrason. 2016 Apr;43(2):243-8.

Hiromitsu S, Jin K, Emiko S, Katsuya K, Yukiyo K, Wataru S, Hiroshi M, Ryuta N, Hiroshi N, Yoshihiro M, Yoichi A, Yukihiro T. Novel method for immunofluorescence staining of mammalian eggs using non-contact alternating-current electric-field mixing of microdroplets. Sci Rep. 2015 Oct 19;5:15371.

三浦広志: 早産リスク評価における、エラストグラムの有用性の検討. 産科婦人科. 82: 556-557 (2015)

[学会発表](計 5 件)

三浦広志, 佐藤朗, 藤嶋明子, 亀山沙恵子, 下田勇輝, 畠山佑子, 寺田幸弘(2016) 筋硬度計を用いた子宮頸管硬度定量化の試み. 第 52 回日本周産期・新生児医学会 7 月 16 日~18 日(富山)

三浦広志(2015) 産科医からみた子宮頸管の役割. 第 57 回日本婦人科腫瘍学会 8 月 7 日~9 日(岩手)

Miura H(2013) Stiffness of cervix as a predictor of labor onset using transvaginal elastography. 23rd World congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Incorporating the ASUM/43rd Annual Scientific Meeting 10 月 6 日~9 日(オーストラリア)

三浦広志, 佐藤朗, 富樫嘉津恵, 菅原多恵, 寺田幸弘(2013) エラストグラムを用いた子宮頸管硬度観察は分娩開始を予測できるか. 第 49 回日本周産期・新生児医学会 7 月 14 日~16 日(横浜)

三浦広志(2013) 癒着胎盤の診断におけるエラストグラムの有用性の検討. 公益財団法人 神澤医学研究進行財団第 15 回講演会 6 月 7 日(東京)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦広志(MIURA, Hiroshi)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号: 80375302