

周産期センターとしての取り組み 妊娠時に認められた頸管ポリープと早産との関連についての検討

産婦人科

平山 恵美, 加藤 慧, 前田 悟郎, 後藤公美子, 奥 きくお, 早貸 幸辰,
菅原 照夫, 酒井慶一郎, 奥山 和彦

はじめに

妊婦健診の膣鏡診時に、子宮頸管ポリープ（以下ポリープ）を発見する事はまれではないが、その病態および妊娠経過に与える影響について検討した報告は非常に少なく、加えて小規模な症例数での検討のみ^{1) 2) 3) 4)}である。臨床現場ではポリープ自体が出血や感染源になりうるため切除すべきという意見と、切除によりかえって絨毛膜羊膜炎を誘発し流産や早産の原因になりうるとする意見が存在し、妊娠中の管理法は確立していない。

筆者が2008年に当院に着任してから、当科に母体搬送された早産例で、初期にポリープを指摘あるいは摘出されていた症例を短期間に数例経験した。それまでの臨床経験からもポリープは流産のリスクである印象を持っていたが、どの成書にもポリープが早産リスク因子の一つとして言及されている記載はなく、妊婦における頻度も不明であった。そこで妊婦におけるポリープと早産との関連について明らかにすることを目標に臨床的検討を2010年から開始した。

① 超早産症例におけるポリープの頻度についての検討

【方法】2007年1月から2010年12月までに当院で28週以下で分娩となった単胎自然早産（母体搬送例を含む。胎児発育不全や妊娠高血圧症候群、母体合併症、胎児機能不全での適応は除外。胎児奇形症例も除外）108例を対象に、妊娠前半期のポリープ出現の有無、早産リスクとして一般的に認識されている因子である35週未満自然早産の既往、円錐切除の既往、妊娠初期細菌性膣症（以下BV）の有無、絨毛膜下血腫（以下SCH）の有無

について検討した。

統計学的手法については、Fisherの直接法を用いた。

【結果】妊娠前半期にポリープが認められたのは18例（16.7%）であり、この頻度は、早産の既往6.5%、円錐切除の既往3.7%、初期BV12.1%、SCH8.3%よりも高かった。

この検討結果から、客観的にポリープが早産の関連因子として重要である可能性が示唆されたが、比較すべき一般妊婦におけるポリープ出現頻度も不明であったため、初期から外来妊婦健診を行った妊婦でのコホート研究が必要と考え次の②の検討を行った。

② 当院で妊娠初期から管理した妊婦におけるポリープの有無と早産についてのコホート研究（後向きコホート）

【方法】当院で 妊娠前半期から外来管理を行い、2010年1月から2012年12月までの期間に分娩となった単胎妊婦1521例を対象とした（母体搬送や、胎児奇形、中絶症例は除外）。対象を妊娠前半期のポリープ出現の有無で2群に分け、分娩が終了した後に、母体背景および妊娠経過を診療録を用いて後方視的に検討し、早産関連有害事象の頻度を比較した。母体背景としては母体年齢、経産歴、早産リスクとして一般的に認識されている因子である35週未満自然早産の既往、円錐切除の既往、妊娠初期BVの有無、切迫流産入院の有無についても検討した。本研究における早産関連有害事象とは、1) 切迫早産入院（子宮収縮抑制剤点滴を要する）、2) 妊娠中期20mm以下の頸管短縮、3) 治療的縫縮術、4) 35週未満の自然早産（妊娠高血圧症候群や胎児発育不全、胎児機能不全、前置胎盤などでの早産は除外）とした。一般的に

は37週未満が早産であるが、市中の産科一次施設にとって、胎児肺成熟の臨界期であり緊急母体搬送を要する35週未満未満の早産は特に回避したい事象であり、実地臨床としては35週未満早産の予防が重要であると考え、今回の研究では35週未満の自然早産を検討項目とした。

統計学的手法は、単変量解析には χ^2 乗またはFisherの直接法およびt検定を、多変量解析にはロジスティック回帰分析を用い、p値<0.05を有意差ありとした。

【結果】全対象における妊娠前半期のポリープ出現率は4.7%であった。これらをポリープ群73例と非ポリープ群1448例の2群に分けて母体背景を示したものが表1である。分娩週数と出生児体重、経産婦の割合には差を認めなかったが、35週未満自然早産の既往の頻度についてはポリープ群9.6%に対し非ポリープ群で1.8%と有意差を認めた。その他、円錐切除既往、切迫流産入院、初期BVの有無については差を認めなかった。また、BV症例に対しての膣錠（クロマイ®またはフラジール®）による局所治療施行率も同等であった。

表1 研究②対象の母体背景

*単変量解析			
	ポリープ群 (73例)	非ポリープ群 (1448例)	p値*
分娩週数(週)	38.0±2.14	38.4±2.07	N.S.
出生児体重(g)	2863±493.8	2913±481.9	N.S.
経産婦	52.1%	47.4%	N.S.
35週未満自然早産の既往	9.6%	1.8%	<0.01
円錐切除の既往	2.7%	1.2%	N.S.
切迫流産入院	5.5%	3.2%	N.S.
初期BVの有無	15.1%	10.4%	N.S.
BV症例の治療率	6.1%(BV中63.6%)	9.6%(BV中59.3%)	N.S.

BV*:細菌性陰症 Nugent score 7点以上 mean±SDまたは頻度(%)

表2には早産関連有害事象の発生頻度を示した。ポリープ群で17.8%、非ポリープ群で6.3%と、有意にポリープ群で高率であった(p<0.01)。その内訳をみると(重複あり)、切迫早産入院16.4%対6.3%、妊娠中期20mm以下の頸管短縮10.9%対2.8%、治療的縫縮術4.1%対0.5%の3項目についてはポリープ群が有意に高率であった。35週未満の自然早産に至った割合については4.1%対1.5%とポリープ群で高い傾向は認められたが有意差ではなかった。

表2 研究②早産関連有害事象の発生頻度

*単変量解析			
	ポリープ群 n=73	非ポリープ群 n=1448	p値*
有害事象	13(17.8)	91(6.3)	<0.01
切迫早産入院	12(16.4)	91(6.3)	<0.01
妊娠中期20mm以下の頸管短縮	8(10.9)	41(2.8)	<0.01
治療的頸管縫縮	3(4.1)	8(0.5)	<0.05
35週未満自然早産	3(4.1)	21(1.5)	N.S.

症例数(%)

ポリープ群での早産関連有害事象の発生には、母体背景因子で有意差のあった35週未満自然早産の既往が影響している可能性を考慮し、ポリープのリスク因子としての独立性を検証するために多変量解析を行った(表3)。ポリープの有無、35週未満自然早産の既往、円錐切除の既往、切迫流産入院の有無、妊娠初期BVの有無、の5項目について多変量解析を行った結果、ポリープおよび35週未満自然早産の既往、切迫流産入院がそれぞれ早産関連有害事象の独立した因子として抽出された。円錐切除既往に関しては対象全体内での頻度が小さかったため(全体で1.2%)リスク評価解析が難しかった可能性がある。BVに関しては本研究ではリスク因子としては抽出されなかった。

表3 研究②早産関連有害事象のリスク因子の抽出

*多変量解析				
	OR	95% CI		p値
		下限	上限	
頸管ポリープ	2.83	1.36	5.87	<0.01
35週未満自然早産既往	4.57	1.83	11.35	<0.01
円錐切除既往	2.1	0.53	8.47	N.S.
切迫流産入院	19.81	10.62	36.94	<0.01
妊娠初期BV	0.93	0.50	1.94	N.S.

OR: odds ratio CI: Confidence Interval

これらの検討結果から妊娠前半期のポリープが早産関連有害事象の有意なリスク因子であることが確認できた。

次に、ポリープ症例の臨床像を明らかにし、ポリープ症例における妊娠予後に関連する因子は何であるかを探る事を目的に観察研究③の検討を開始した。

③ 妊娠中に頸管ポリープを認めた症例の臨床的検討

【方法】当院で妊娠初期から外来管理を行い、2010年1月から2014年6月までの期間に分娩となった単胎妊婦のなかで、妊娠前半期にポリープを認めた100例を対象とした。(母体搬送や、胎児奇形、中絶症例は除外)。この対象について研究②で定義した早産関連有害事象(切迫早産入院、妊娠中期20mm以下の頸管短縮、治療的縫縮術、35週未満の自然早産)の発生の有無、産科因子(母体年齢、経産、35週未満自然早産の既往、円錐切除の既往、妊娠初期BVの有無、反復出血の有無、局所抗生剤治療の有無、ポリープ摘除の有無)について検討した。統計学的手法は、単変量解析をFisherの直接法およびt検定を用いて行い、p値<0.05を有意差ありとした。

【結果】対象の概要を表4に、有害事象の頻度を表5に示した。有害事象発生は19例(19%)に認められた。切迫早産入院18%、頸管短縮10%、治療的頸管縫縮術5%、35週未満自然早産6%であり、これらの頻度は研究②の非ポリープ群1448例での頻度と比較して有意に高率であった。19例の臨床概要を表6に示した。28週未満の超早産症例は3例、切迫早産入院となっている症例も全例30週未満で入院となっていた。治療的縫縮の行われた5例のうち4例は22週以前に頸管の著明な短縮または胎胞形成のため頸管縫縮術を施行されており、非常に流早産リスクの高い状況であった。ただし、治療が功を奏し、症例13、15、17については満期分娩となっている。対象を有害事象が発生した19症例と非発生例81症例の2群に分け、産科的因子を比較検討した結果を表7に示す。35週未満自然早産の既往、円錐切除の既往、ポリープ

表5 研究③有害事象の発生頻度

有害事象	19%
切迫早産入院	18%
20mm以下頸管短縮	10%
治療的頸管縫縮術	5%
35週未満自然早産	6%

n=100

表6 研究③ 有害事象が生じた19例

表6-1 35週未満早産の症例

症例	分娩週数	ポリープ摘除(病理)	初期BV	局所治療	反復出血	早産既往	有害事象			妊娠転帰	CAM
							切迫入院	頸管短縮	早産		
1	24週2日	保存	-	+	+	-	○	-	○	23w 切迫入院、24w 陣痛発	III+3
2	27週1日	保存	-	-	+	-	○	-	○	25w 切迫入院、26w PROM	II+2
3	27週1日	保存	-	-	+	-	○	○	○	23w 頸管短縮、25w 治療縫縮	II+0
4	31週1日	保存	-	+	+	-	○	-	○	29w 切迫入院、30w PROM	III+3
5	31週4日	保存	-	-	-	+	○	-	○	14w 予防縫縮、22w 清脱、31w PROM	-
6	33週0日	保存	-	-	+	-	○	-	-	NRFS、29w 切迫入院、33w 緊急帝王切開	-
7	34週3日	摘除(d)	+	-	-	-	○	○	○	20w 胎胞形成→治療縫縮	II+0
8	34週6日	摘除(d)	+	-	+	-	○	-	-	前置胎盤、29w 切迫入院	-

NRFS:胎児機能不全、PROM:前期破水 CAM:絨毛膜羊膜炎(Blanc-中山分類)

表6-2 36週以降分娩の症例

症例	分娩週数	ポリープ摘除(病理)	初期BV	局所治療	反復出血	早産既往	有害事象			妊娠転帰	CAM
							切迫入院	頸管短縮	縫縮		
9	35週6日	摘除(e)	-	-	-	+	○	-	-	15w 予防縫縮	II+0
10	36週3日	保存	-	+	+	-	○	-	-	29w 出血 切迫入院	II+0
11	36週3日	保存	-	+	-	-	○	○	-	28w 頸管短縮 切迫入院	III+3
12	36週6日	保存	-	-	-	-	○	○	-	29w 頸管短縮 切迫入院	
13	37週2日	保存	-	-	+	-	○	○	○	19w 胎胞形成→治療縫縮	
14	37週2日	摘除(d)	-	-	-	-	○	○	-	22w 切迫入院	
15	37週3日	摘除(d)	+	-	+	+	-	-	○	17w 頸管短縮→18w 治療縫縮	
16	38週2日	摘除(d)	-	-	-	+	○	-	-	13w 予防縫縮 24w 切迫入院	
17	38週3日	保存	+	+	-	-	○	○	○	20w 頸管短縮→21w 治療縫縮	
18	39週2日	保存	-	-	-	-	○	○	-	28w 頸管短縮 切迫入院	
19	40週0日	保存	+	-	-	-	○	○	-	24w 頸管短縮 切迫入院	

d:脱落膜ポリープ、e:内頸部ポリープ

表4 研究③対象の母体背景

n=100	
母体年齢(歳)	34.6±4.0
分娩週数(週)	37.8±2.7
出生児体重(g)	2821.9±561.7
経産婦	50%
35週未満自然早産の既往	19%
円錐切除の既往	2%
初期BVの有無(7点以上)	17%
局所抗生剤治療	39%
ポリープ摘除	31%

mean±SDまたは頻度(%)

表7 研究③有害事象発生と産科因子

	単変量解析		p値
	有害事象発生あり(19例)	有害事象発生なし(81例)	
35週未満自然早産の既往	21.1%	18.5%	N.S.
円錐切除の既往	0%	2.5%	N.S.
ポリープ摘除	31.6%	30.9%	N.S.
初期BV#	27.8%	34.6%	N.S.
反復出血	47.4%	34.6%	N.S.
局所抗生治療	47.4%	53.1%	N.S.

BV#:細菌性陰症 Nugent score 7点以上

表 8 研究③ポリープ摘除の有無と有害事象

*単変量解析

	ポリープ摘除あり(n=31)	ポリープ摘除なし(n=69)	p値
有害事象	6(19.3)	13(18.8)	N.S.
切迫早産入院	5(16.1)	13(18.8)	N.S.
20mm以下頸管短縮	2(6.5)	8(11.6)	N.S.
治療的頸管縫縮術	2(6.5)	3(4.3)	N.S.
35週未満自然早産	1(3.2)	5(7.2)	N.S.

症例数(%)

摘除、初期BV、反復出血、局所治療について2群間で有意差は認められなかった。ポリープ摘除された31例でのポリープの病理診断の結果は脱落膜ポリープが22例、内頸部ポリープが9例で、有害事象例(19例)のなかではそれぞれ5例と1例で、有害事象と組織型との間に関連は見いだせなかった。ポリープ摘除の有無と各有害事象の発生頻度を比較してみたが(表8)2群間では有意差は認めなかった。

これらの結果から、妊娠前半期にポリープをみとめた症例では、摘除の有無や初期BVの有無にかかわらず、早産および早産関連有害事象のリスクが高いと考えられた。

考 察

周産期医療の現場において、早産児の死亡率は著明に減少はしてはいるものの、脳性麻痺などの神経学的後障害や就学以降の発達障害等の問題を抱えることがあり、産科医療の重要な課題は早産の予防である。早産の原因としては絨毛膜羊膜炎、前期破水、頸管無力症が主要原因であるが、それらの発症を予知予防することは現実的には難しい。実際には早産リスク因子を持つ妊婦を注意深く管理し、適切な医療介入を行うことが肝要となる。早産リスク因子として確立しているものには早産の既往⁵⁾、円錐切除既往⁶⁾、多胎が挙げられる。これらの他、絨毛羊膜炎との関連でリスクが高いとする報告があるのがBV⁷⁾とSCH⁸⁾である。今回我々は、ポリープが早産リスク因子であるか否かを検討し、リスク因子であるならば、より良い管理法を探る事で早産の予防に寄与できるかもしれないと考え研究を開始した。

一般的に、妊娠時にみられる頸管ポリープの種類として、非妊娠時にも認められる内頸部ポリープと、ホルモン環境の変化により内頸部から発育増殖してきた脱落膜ポリープがあり、妊娠時にみられるポリープの多くは脱落膜ポリープ¹⁾である。ポリープの根部が頸管の奥である場合は、完全摘出は困難であり、摘出部位からの出血が反復する事が少なからずある。金山ら¹⁾は、ポリープが絨毛膜羊膜炎の原因となり早産と関連していると推察している。彼らはポリープによる頸管内炎症が子宮内腔側へ波及し絨毛膜羊膜炎を発生させる可能性を考え、妊娠10~20週の頸管ポリープ妊婦46例(さらにポリープ群を切除群21例と非切除群25例に分類)と週数マッチングした非ポリープ妊婦53例を対象に、頸管粘液エラスターゼ活性と妊娠転帰および分娩時胎盤の病理学的絨毛膜羊膜炎検索を行った。その結果、頸管エラスターゼ活性は非ポリープ群に比べポリープ群で有意に高く、また切除群では切除後に有意に低下したと報告している。また切迫早産/早産/絨毛膜羊膜炎の発症頻度は非ポリープ群で13%/0%/9%、ポリープ切除群で14%/0%/14%、ポリープ非切除群で32%/4%/40%であったことから、早産原因の炎症のフォーカスとなりうるポリープは切除すべきと考察している。

一方、学会発表ではあるが大谷ら²⁾はポリープ摘除群(59例)とポリープ非摘除群(157例)の有害事象(後期流産または32週未満早産)の発生頻度は15%対2.5%であり、非摘除の方が有害事象の発生率が低い可能性があるとして述べている。Tokunaka³⁾らは妊娠中にポリープを摘除し病理学的診断のついた脱落膜ポリープ41例と内頸部ポリープ42例について周産期予後を比較検討し、流産率と早産率はそれぞれ12.1%対0%、34.2%対4.8%で、有意に脱落膜ポリープ群で高率であったと報告している。この結果と、組織型はポリープ切除しなければ診断できない(肉眼的鑑別は困難)ことを合わせ考え、妊娠中のポリープ切除は行わない方が安全であると結論している。

以上の報告が現在までの主要な報告であるが、いずれも小規模な研究でありエビデンスレベルは不十分といえる。

今回の研究②では1521例の妊婦を対象に行い、早産関連有害事象発生はポリープ群で非ポリープ

群に比べて有意に高く (17.8%対6.3%)、また多変量解析によりポリープが早産既往や切迫流産入院治療とともに独立した早産関連有害事象リスク因子であることが明らかとなった。35週未満の自然早産率はポリープ群4.1%に対して非ポリープ群1.5%であり有意差は認めなかった。しかしながら、ポリープ群の有害事象発生例には、20週未満の非常に早い時期の胎胞形成または高度な頸管短縮のために治療的頸管縫縮術が施行され、その後の経過が良好で正期産分娩となっている症例が2例含まれている。これらの症例は縫縮術が成功しなければ流産が避けられない病状だったと考えられ、適切な医療介入により早産が避けられた結果、非ポリープ群と比べ35週未満自然早産率が有意な差にはならなかった可能性がある。研究③で、ポリープ症例を蓄積し100例で検討をおこなったところ、35週未満自然早産率は6%であり、この頻度は、研究②の非ポリープ群での1.5%と比較すると有意に高率であった。同様にその他の有害事象 (切迫早産入院18%、妊娠中期20mm未満の頸管短縮10%、治療的縫縮術5%) も非ポリープ群に比較し有意に高率であった。ポリープ症例数を蓄積することで、統計学的に頻度の差が明瞭となったと考えられた。

今回の研究③ではポリープ摘除の有無に関わらず、有害事象の頻度は19.3%対18.8%と同等であった。各有害事象発生率の有意差も認めなかった。これは頸管内にポリープが発育増殖するような頸管内環境そのものが頸管の熟化または絨毛膜羊膜への炎症刺激を発生させている可能性が疑われる。その他ポリープが早産に関連する事象を引き起こす原因としては、ポリープを介しての上行感染による絨毛膜羊膜炎発生の可能性、また頸管内ポリープ腫瘍による物理的刺激などが推察される。ポリープを摘除しても頸管内にポリープの根部や茎部が残存すれば、摘出しない例と同等か、逆に感染や出血リスクの上昇が危惧される。

現時点では、妊娠初期にポリープを認めた場合には初期から早産ハイリスクとして認識し、慎重な管理を行い、ポリープ摘除の有無にかかわらず頻回な子宮頸管の評価と子宮収縮の評価を行い、早産徴候を早期発見し早めに治療介入を行うことが早産の予防につながるのではないかと考えている。今後のポリープ症例における検討課題は、妊

娠初期腔内細菌叢および腔内局所治療の有無と有害事象との関連、ポリープの大きさと有害事象の関連、ポリープを摘除する場合の適切な時期と方法などについて検討することである。ポリープ症例における早産を予防することは、妊婦全体の早産率の低下につながると考え、今後も症例の蓄積に努め検討を継続したい。

参考文献

- 1) 金山 尚裕, 寺尾 俊彦: 妊娠時頸管ポリープと頸管粘液顆粒球エラストーゼ活性との関連. 日産婦誌 1991; 43: 26-30.
- 2) 大谷 義明: 妊娠時の子宮頸管ポリープは切除すべきか否か. 日産婦誌 2013; 65: 2 suppl.
- 3) Tokunaka M, Hasegawa J, Oba T, et al: Decidual polyps are associated with preterm delivery in case of attempted uterine cervical polypectomy during the first and second trimester. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; Early Online 1-3.
- 4) 宮内 彰人, 杉本 充弘: 子宮頸管ポリープ合併例の切除は有益か? 周産期医学 2004; 34: 74-75.
- 5) McManemy J, Cooke E, Amon E, et al: Recurrence risk for preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 576.e1-576.e7.
- 6) Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al: Pregnancy outcome in women before and after cervical onisation: population based cohort study. BMJ 2008; 337: a1343.
- 7) Donger GG, Calsteren KV, Bellen G, et al: Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginitis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG 2009; 116: 1315-1324.
- 8) Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, et al: The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 996-1002.

Study on the role of the perinatal center:
The relation between cervical polyp during pregnancy and preterm delivery

Emi Hirayama, Kei Kato, Goro Maeda, Kumiko Goto, Kikuo Oku,
Yukitoki Hayakasi, Teruo Sugawara, Keiichiro Sakai, Kazuhiko Okuyama

Department of Obstetrics Gynecology, Sapporo City General Hospital

Summary

Although cervical polyps during pregnancy are not rare, the etiology and the prevalence are unknown. To investigate the relationship between cervical polyps during early pregnancy and preterm delivery, we conducted the following retrospective studies.

Study 1: We investigated 108 singleton pregnancies had been delivered before 28 weeks in our hospital. Among them, 18 pregnant women (16.7%) were detected with cervical polyps during the first trimester. This rate is higher than for other maternal background factors recognized generally as preterm delivery risks (e.g. previous preterm delivery 6.5%, previous cervical conization 3.7%, bacterial vaginosis at early pregnancy 12.1% and subchorionic hemorrhage 8.3%).

Study 2: We conducted a retrospective cohort study among 1541 singleton pregnancies, which were managed by us from the first trimester to delivery. The prevalence of polyps during early pregnancy is 4.7%. We defined preterm delivery as being prior to 35 weeks or threatened preterm delivery events (e.g. intravenous tocolytic treatment, cervical shortening, emergent cervical cerclage) as adverse events. Between the existence of polyp group (73 pregnancies) and the non existence of polyp group (1,448 pregnancies) the incidence of adverse events is significantly higher in the polyp group than for the non polyp group (17.8% vs 6.3% $p < 0.01$). There were no significant differences for preterm delivery before 35 weeks between the two groups (4.1% vs 1.5%). We compared maternal background between the two groups, and detected that previous preterm delivery rate was significantly higher in the polyp group than for the non polyp group. As a result, we conducted logistic regression analysis among the following 5 risk factors: polyp, previous preterm delivery, previous conization, bacterial vaginosis and admission due to threatened abortion. That analysis revealed that the presence of polyp is an independent risk factor for adverse events associated with preterm delivery.

Study 3: We investigated among 100 singleton pregnancies with polyp during early pregnancy. The frequency of adverse events is 19%. We compared maternal background and attempted polypectomy between the adverse events group and the non adverse events group. There were no significant differences between the two groups. Additionally, we could not identify significant difference for attempted polypectomy (31% vs 30.9%) on local antibacterial treatment (47.4% vs 53.1%).

Conclusion: These results suggest that pregnant women with polyp must be considered as high risk of preterm delivery and managed carefully regardless of polypectomy or bacterial vaginosis.

Keywords: cervical polyp, preterm delivery, risk factor of preterm labor