

ワークショップ4「切迫早産の治療」

Long-term tocolysis の妊娠期間延長効果と経過に関する検討

宮崎大学医学部産科婦人科

川越 靖之 鮫島 浩 池ノ上 克

Key words

Preterm labor
 Long-term tocolysis
 Ritodrine
 Magnesium sulfate
 Late preterm birth

(1) はじめに

本邦では、切迫早産には主に塩酸リトドリン、硫酸マグネシウムを用いた long-term の治療が行われているが、欧米ではカルシウム拮抗薬、硫酸マグネシウムを中心とした切迫早産の急性期を対象とした short-term tocolysis が行われている。その子宮収縮抑制剤の有効性については、今まで多くの検討がなされてきたが、72 時間程度の妊娠延長効果と報告されている¹⁾。また切迫早産は背景となる病因・病態が多様であり、治療効果についての評価をさらに困難にしている。当院では、切迫早産の治療に long-term tocolysis を行っている。今回、我々は子宮収縮抑制剤の使用状況についてその現状と有効性について後方視的に検討した。

(2) 対象・方法

1997～2005年、当院での分娩は2,674例あり、そのうち tocolysis を行った切迫早産症例は303例であり、多胎が105例(34%)、単胎が198例(66%)であった。そのうち入院時に分娩進行(頸管開大4cm以上)、臨床的な子宮内感染症、胎児心拍数モニタリング異常、前期破水、胎児奇形、羊水過多症を認めた57例を除外し、単胎の切迫早産症例141例を対象とした。切迫早産の診断基準は有痛性の定期的な子宮収縮を認める症例とし、tocolysis には塩酸リトドリン、硫酸マグネシウムを用いた。切迫早産は、子宮収縮を定期的(<10分)に認め、子宮頸管所見(子宮頸管の開大/展退)の進行を認める、もしくは子宮収縮に伴う痛みのある症例とした。

治療方針は、まず床上安静にし、改善しない場合には、細胞外液の点滴を行い、それでも症状が改善しない場合には、子宮収縮抑制剤で治療を開始した。第1選択薬として、塩酸リトドリン、その禁忌症例には硫酸マ

グネシウムを使用した。妊娠35週に達した時点、もしくは破水が確認された時点で tocolysis を中止した。統計学的解析には、カイ2乗検定を行い、危険率5%未満を有意差ありとした。データ結果は平均±標準偏差で示した。

(3) 当院で治療を行った切迫早産症例の臨床経過

対象の切迫早産症例は141例であった。母体平均年齢は29.8±4.9歳、早産の既往は22例(16%)に認めた(表1)。治療開始週数は妊娠27.3±4.0週、分娩週数は妊娠32.2±5.7週、薬剤平均投与日数は21.3±21.1日であった。使用薬剤は塩酸リトドリンが55例(39%)、硫酸マグネシウム44例(31%)、その両者の併用が42例(30%)であった。

対象となった切迫早産141例で治療を行った結果、妊娠35週未満の早産となったのは73例(51%)、妊娠35週以降に分娩となったのは68例(49%)とそれぞ

表1 患者背景および切迫早産の治療状況 (n = 141)

患者背景	母体年齢(歳)	29.8±4.9	
	初産	73/141 (52%)	
	早産の既往	22/141 (16%)	
治療	治療開始週数	27.3±4.0	(22-34)
	分娩週数	32.2±5.7	(22-41)
	薬剤使用期間(日)	21.3±21.1	(1-92)
	使用薬剤		
	塩酸リトドリン	55 (39%)	
硫酸マグネシウム	44 (31%)		
2剤併用	42 (30%)		

Data = Mean±SD

表 2 子宮収縮抑制剤投与開始後の早産症例数の推移 (n = 127)

	tocolysis 開始～早産となった期間			分娩週数		
	≤ 24hr	≤ 48hr	≤ 7days	< 35W	< 37W	
未分娩	115 (91%)	109 (86%)	94 (74%)	65 (51%)	37 (29%)	
早産	12 (9%)	18 (14%)	33 (26%)	62 (49%)	90 (71%)	

れはほぼ約半数であった。妊娠 35 週未満で早産となった 73 例の早産因子の検討では、分娩進行が最も多く 39 例 (28%)、前期破水 23 例 (16%)、常位胎盤早期剥離 5 例 (4%) であった。妊娠 35 週以降の分娩となった 68 例のうち、妊娠 35 週で tocolysis を中止した症例が 51 例 (36%)、症状が改善し治療を中止した症例が 17 例 (13%) であった。

(4) 検討 1. 妊娠 35 週未満の早産リスク因子の検討

切迫早産 141 例のうち、陣痛発来以外の要因で分娩となった症例 14 例を除外し切迫早産 127 例で検討を行った。妊娠 35 週未満の早産は 62 例 (49%)、妊娠 35 週以降の分娩症例は 65 例 (51%) とそれぞれほぼ約半数であった。妊娠 35 週未満で分娩となった群を早産群、妊娠 35 週以降で分娩となった群を非早産群とし、35 週未満で分娩となるリスク因子を検討した。その結果、早産群において入院時に外出血を認めた症例 (63% vs 12%, $P < 0.01$)、入院時に子宮頸管がより開大した症例 ($\geq 3\text{cm}$, 32% vs 9%, $P < 0.01$) を有意に多く認めたが、早産の既往歴では両群間で差を認めなかった。

(5) 検討 2. 妊娠 35 週で tocolysis を終了した症例の妊娠経過の検討

切迫早産と診断し long-term tocolysis を行った 127 例のうち、62 例 (49%) が妊娠 35 週までに分娩となった。治療で症状が改善し、満期産となった症例は 17 例 (13%) だった。残り 48 例 (38%) は妊娠 35 週に到達した時点で tocolysis を中止した (tocolysis off 群)。コントロール群は合併症がなく妊娠 35 週以降に当院で経膈分娩となった正常単胎妊娠 419 例とし、tocolysis off 群とコントロール群間で、妊娠 35 週以降の妊娠経過について検討した。コントロール群での分娩数の分布は、妊娠 39 週を中心にピークを示したが、tocolysis off 群では治療終了直後の、妊娠 35 週に大きなピークを認めた。妊娠 35-36 週での早産は tocolysis off 群で、コントロール群に比べ 40 倍 (95% CI; 16.5-98.7) 増加した。

(6) 検討 3. tocolysis 開始後の早産率の推移の検討

切迫早産と診断し long-term tocolysis を行った 127 例のうち、49% が妊娠 35 週までに分娩となり、妊娠 35 週で tocolysis を中止することで結局 71% が妊娠 37

週以前に早産となった。その tocolysis 開始から早産となった時期について検討を行った。

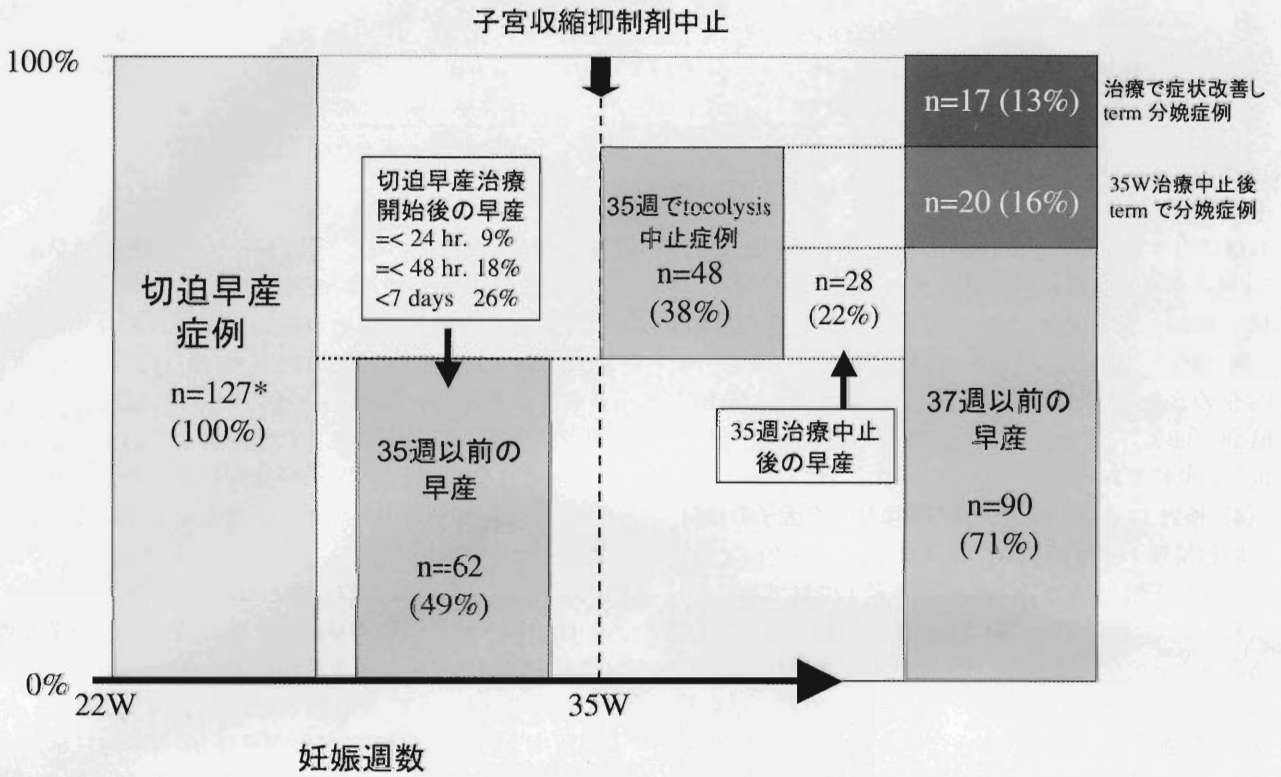
子宮収縮抑制剤の開始から 24 時間以内の分娩はわずか 12 例 (9%)、48 時間以内は 18 例 (14%) であり、7 日以内も 33 例 (26%) と少なかった (表 2)。一方、妊娠 35 週に達した時点でその治療を中止することで 48 例のうち 28 例 (58%) が分娩になった。この結果は子宮収縮抑制剤の妊娠延長効果を示していると思われる。

(7) まとめ

図 1 に当院での切迫早産 127 例の臨床経過のまとめを示す。切迫早産と診断し long-term tocolysis を行った症例のうち、49% が妊娠 35 週までに分娩となり、結局治療を行った症例の 71% が妊娠 37 週以前に早産となった。しかし、一方で早産となった時期をみると、このような早産のハイリスク症例に対し子宮収縮抑制剤を用いることで、2 日以内の分娩は 18%、7 日以内は 26% と少なく、妊娠 35 週で tocolysis を中止することで 58% が妊娠 35-36 週に早産になった。この結果は、long-term tocolysis の妊娠延長効果を示唆していると考ええる。その一方で、妊娠 35 週で治療を中止しても結果的に満期産となった症例が治療対象の 16% を占め、今後の切迫早産の診断、治療対象選別の課題と思われた。子宮収縮抑制剤の長期間の使用、特に静脈内持続投与による治療の有効性についての検討、報告はほとんどないのが実状である。それだけに、今後、本邦での治療成績を蓄積し、long-term tocolysis の子宮収縮抑制および妊娠期間延長効果について検討を行い、情報を発信する必要がある。

当院では妊娠 35 週で子宮収縮抑制剤を中止しているが、現在、34-36 週の早産はその新生児罹患率が意外と高率であることが指摘されており、“Late preterm birth” が話題となっている。アメリカ産婦人科学会 (ACOG) は妊娠 34-36 週での妊娠中断は“明らかな母体もしくは胎児適応のある症例に限るべき”としている²⁾。今回の検討では long-term tocolysis を行い妊娠 35 週での子宮収縮抑制剤を中止したその約 6 割が分娩となった。今後は新生児予後の検討も加味し、切迫早産治療の中止時期について検討が必要と思われる。

図1 当院での切迫早産症例 (n = 127) の経過
 *陣痛発来以外の要因で分娩となった11症例を除く



文 献

1) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) : Manegenent of Preterm Labor. ACOG

Practice Bulletin, No.43

2) ACOG Committee Opinion. Late-Preterm Infant. Obstet Gynecol 2008 ; 111 : 1029-1032