

特 集 早産とその予防

切迫早産の薬物療法

Tocolytic therapy for preterm labor

川越 靖之 鮫島 浩*

KAWAGOE Yasuyuki

SAMESHIMA Hiroshi

宮崎大学医学部産婦人科学教室 講師 *准教授

切迫早産の治療には、子宮収縮抑制剤が主に用いられる。しかし、欧米での検討では、その妊娠期間延長効果はただか48時間程度と報告され、母体搬送、もしくはステロイドの効果発現までの時間を稼ぐために short term で使用される。一方、本邦では妊娠期間の延長自体を目的に long term で使用される傾向にある。子宮収縮抑制剤の母体、胎児への副作用が報告されており、妊娠期間延長による benefit と薬剤の副作用による risk を考え投与する必要がある。

Key Words ■

切迫早産、子宮収縮抑制剤、塩酸リトドリン、硫酸マグネシウム

■ ■ ■ はじめに

切迫早産の治療は、子宮収縮抑制剤(tocolysis)が中心であるが、抗炎症療法、抗サイトカイン療法などの新しい治療法も報告されている。子宮収縮抑制剤は、欧米での検討で妊娠期間延長効果はただか48時間程度であり、母体搬送、もしくはステロイドの効果発現までの時間を稼ぐのに有効とされ、新生児予後改善の観点からは否定的な意見が多い。北米では副作用の多さから治療が short term であるのに対し、本邦では妊娠期間の延長を目的に long term の治療が行われる傾向にある。

■ ■ ■ 抗菌薬の有効性

細菌性膣炎や子宮頸管炎から上行性感染の結果、絨毛膜羊膜炎(CAM)が発症し、前期破水(PROM)や早産となる。とくに妊娠32週未満の症例では

子宮内感染が原因のことが多い。しかし、破水のない切迫早産症例に対する抗生剤の有効性は認められていない。2002年 Goldenberg らは、破水のない切迫早産例を対象に RCT を行い、抗生剤投与群とプラセボ群で、妊娠期間の延長、新生児敗血症、呼吸急迫症候群の頻度に両群間で有意差は認めなかった¹⁾。2008年の Hutzal らは、妊娠34週以前の切迫早産例もしくは PROM 例と抗菌薬に関する21論文のメタ分析を行った²⁾。PROM 例では、抗生剤で48時間以内の分娩(OR 0.65; 95% CI 0.57~0.74)、7日以内の分娩(OR0.67; 95% CI 0.59~0.76)が有意に減少したが、破水のない切迫早産例では有意差を認めなかった。また、PROM 例での新生児の脳室内出血、感染症は有意に減少した。

■ ■ ■ 子宮収縮抑制剤とその種類

主に塩酸リトドリン、硫酸マグネシウム、インドメサシンが用いられている。しかし、切迫早産

の原因は多様であり、後に子宮内感染、常位胎盤早期剝離と診断される症例もあり、治療対象であるかどうかの見極めが重要である。表1に tocolysis の禁忌症例を示す。本邦では、子宮収縮抑

制剤の第一選択薬は塩酸リトドリンであるが、北米では主に硫酸マグネシウムが用いられる。しかし、両剤とも限られた有効性しか認められておらず、今のところ“first-line”として確証の得られた薬剤は存在しない。それぞれの薬剤の有効性、投与方法、副作用(表2、表3)について以下に述べる。

表1 Tocolysis の禁忌症例

<絶対禁忌>

重症妊娠高血圧症候群
母体心疾患
多量の外出血
絨毛羊膜炎
常位胎盤早期剝離
子宮内胎児発育遅延
致死的胎児奇形
子宮内胎児死亡
分娩進行が認められる症例

<相対的禁忌>

慢性高血圧
子宮内胎児死亡
軽症常位胎盤早期剝離
甲状腺機能亢進症

1. 塩酸リトドリン(ウテメリン®)

日本における子宮収縮抑制剤の第一選択薬で保険適用がある。選択的 β_2 受容体刺激薬であるが β_1 受容体刺激作用もあり、母体の頻脈、脈圧の上昇がみられ、胎児も頻脈となる。米国では、FDA(Food and Drug Administration)が切迫早産の治療薬として唯一認めている。しかし、塩酸リトドリンの重篤な副作用である肺水腫の頻度が、Levenoらは3~9%、Higbyらは約5%と

表2 子宮収縮抑制剤の副作用

塩酸リトドリン

母体に及ぼす影響
頻脈、不整脈、心筋虚血性変化、肺水腫、肝機能障害、顆粒球減少症、横紋筋融解症
胎児に及ぼす影響
頻脈、心筋壊死、不整脈、低血糖

硫酸マグネシウム

母体に及ぼす影響
灼熱感、頭痛、肺水腫、低血圧、呼吸抑制、心停止
胎児に及ぼす影響
呼吸抑制、運動抑制

インドメサシン

母体に及ぼす影響
うっ血性心不全、肺水腫、消化性潰瘍、消化管出血、出血傾向
胎児に及ぼす影響
動脈管閉鎖、羊水過少症、心不全

表3 子宮収縮抑制剤の禁忌症例

塩酸リトドリン

慢性高血圧、母体心疾患、母体不整脈、妊娠中毒症、甲状腺機能亢進症、糖尿病、虚血性心疾患、筋疾患

硫酸マグネシウム

重症筋無力症、腎不全

インドメサシン

羊水過少症、喘息、腎不全、消化性潰瘍

高率であると報告しており、欧米では塩酸リトドリンが使用されなくなっている。

1) 有効性

1980年、Barden, Merkatzらは、切迫早産例に塩酸リトドリンを投与し、妊娠期間の延長と、新生児罹患率と死亡率の減少を報告した³⁾。しかし、その後は否定的な報告が続いている。1992年にはカナダ切迫早産研究グループが大規模多施設臨床試験で、塩酸リトドリンとプラセボの比較検討を行い、塩酸リトドリン群では24時間の有意な妊娠期間の延長を認めたが、新生児の予後の改善は認められなかった⁴⁾。1998年、Kingらは塩酸リトドリンに関する16の臨床試験、計890人のメタ分析を行った。治療開始から24~48時間の分娩を有意に減少させたが、新生児呼吸窮迫症候群、2,500g以下の低出生体重児、新生児死亡の頻度の改善は認めなかった。2004年の17のRCTのメタ分析では、48時間以内の分娩は減少(RR 0.63; 95% CI 0.53~0.75)したが、周産期死亡、新生児死亡などの予後の改善は認めなかった。このように治療開始から24~48時間の妊娠期間延長が報告されているが、それによる新生児予後の改善は認めていない⁵⁾。

2) 投与方法

われわれは電解質を含まない5%糖液で点滴ルートを維持(20ml/hr)し、側管からシリンジポンプを用いて50 μ g/minから開始する。以後、子宮収縮が消失するまで約30分ごとに50 μ g/minずつ増量する。母体頻脈(120/分以上)が出現した場合は減量する。最大投与速度は200 μ g/minとし、それでも子宮収縮をコントロールできない場合は、第二選択薬である硫酸マグネシウムを併用する。子宮収縮の状態および母体心拍数、血圧、胎児心拍数を含む心血管系への作用を監視しながら慎重に投与する。本剤は妊娠16週以降が適応であり、それ以前の週数での安全性、有効性は確立されていない。

3) 副作用

(1) 母体への副作用

肺水腫、汎血球減少、顆粒球減少、肝機能障害、

不整脈、高血糖、横紋筋融解症などが報告されている。したがって、薬剤を長期間用いる場合には週1回程度の血液検査(肝機能、血算)をわれわれは行っている。糖尿病合併妊娠では、血糖が上昇しケトアシドーシスを起こす危険性があり、比較的禁忌となっている。重篤な副作用として肺水腫がある。妊娠中毒症、多胎妊娠、母体ステロイド投与例では、とくに発症のリスクが高く、母体の尿量、呼吸状態に注意する。しかし、胎児の肺成熟目的で用いられるbetamethasone, dexamethasoneは鉱質コルチコイドの作用が少なく、肺水腫を起こす危険性は小さいと言われている。肺水腫を予防するためにもメインルートには電解質輸液を用いず、輸液量が過剰にならないようにする。筋疾患を合併する症例では、横紋筋融解症を起こしやすいといわれており禁忌である。また、前期破水、子宮内感染症、常位胎盤早期剝離、心疾患、甲状腺機能亢進症の症例には禁忌である。

(2) 胎児、新生児への影響

心臓への副作用として、胎児不整脈(上室性頻拍、心房細動)、心室の中隔肥大の報告がある。通常、治療中止後、不整脈は数日~2週間で消失、中隔肥大は生後3カ月以内に消失するといわれている。重篤な副作用として胎児水腫、肺水腫、心不全の報告がある。また治療中止後、2日以内に分娩した場合、一過性の新生児低血糖が起こりうる。

ほかに塩酸リトドリンの使用による中枢神経系への影響の報告があるが結論は出ていない。塩酸リトドリンを使用した早産児に脳室内出血の頻度が2倍になるという報告があるが、一方でその頻度は増加しないという報告もある。また、長期間用いた症例の検討では、児のApgar score、頭囲発育、神経学的予後に有意な変化は認められなかった。1992年カナダ切迫早産研究グループが、708例の切迫早産例を塩酸リトドリン投与群とプラセボ群に分け有効性、副作用について検討し、妊娠延長効果、新生児罹患率に両群間で有意差はなかった⁴⁾。新生児の呼吸窮迫症候群(RDS)、脳室内出血(IVH)の頻度、出生18カ月後の脳性麻

痺数は、塩酸リトドリン投与群でいずれも低い傾向を認めている。

2. 硫酸マグネシウム(マグセント®)

2006年切迫早産の治療薬として保険適用となった。Mg イオンがCa イオンに拮抗し、子宮筋へのCa イオン流入を抑制する。

1) 投与方法

Zuspan らの原法に準じて10% MgSO₄ 40ml (4g)を30分かけて静注したのち、血中Mg イオン濃度をモニターしながら1～2g/時で投与する。マグネシウム中毒(中枢神経抑制、心機能抑制、血圧低下、呼吸麻痺など)が起こる可能性があるため、血中濃度を定期的にモニターする。臨床的に膝蓋腱反射の確認、呼吸数(16回/分以上あるか)のチェックを毎日行う。腎機能の低下した症例、妊娠高血圧症候群の症例では尿量の減少に伴う血中濃度の上昇に注意する。正常な腎機能の患者におけるMgSO₄の半減期は約4時間である。

2) 有効性

1977年にSteerらが初めて硫酸マグネシウムの子宮収縮剤としての有効性を報告した⁶⁾。MgSO₄ 4gをローディングしたのち2g/hrで持続投与したところ、77%に投与後24時間子宮収縮の抑制効果を認めた。1982年にMillerらは、β交感神経刺激剤のテルブタミンと硫酸マグネシウムのRCTを行い、両群間でその有効性に差は認めず、副作用は硫酸マグネシウムがより少なかった。1983年Elliotらの後方視的研究では、硫酸マグネシウムは子宮収縮抑制に有効であり、低コストで副作用も少ないと報告した。彼らは、子宮口の開大が2cm以下の症例では87%で有効で、妊娠延長効果は48時間であった。1984年CottonらのRCTでは、切迫早産の治療を硫酸マグネシウム群、塩酸リトドリン群、プラセボ群に分け検討を行ったが、その予後に有意差を認めなかった⁷⁾。1990年CoxらのRCTでは、未破水切迫早産の156症例を硫酸マグネシウム群、生食投与群に分けて比較したところ、両群間の妊娠期間、

出生体重、新生児予後に有意差は認めなかった。2004年の9つのRCTのメタ分析では、48時間以内の分娩は減少せず、周産期死亡、新生児死亡が増加したと報告している。このように治療開始から24～48時間の妊娠期間の延長を認める報告もあるが、それによる予後の改善は認めていない⁸⁾。本邦では保険適用となったばかりであり、今後の臨床での効果の検討を待ちたい。

3) 副作用

(1) 母体への副作用

一般に全身倦怠感、体熱感を訴える。血清Mg濃度は4～7mEq/Lが治療域であり、8～10mEq/Lで膝蓋腱反射の消失、複視、構語障害、10～12mEq/Lで呼吸停止、14～15mEq/Lで心停止が起きる。硫酸マグネシウム投与中は、患者の呼吸状態、膝蓋腱反射などの臨床症状のチェックを行い、血中濃度を定期的にチェックする。硫酸マグネシウムはCa²⁺で拮抗されるので、中毒に対しては0.5gのCa²⁺(グルコン酸カルシウム、カルチコール®)を1分程度かけてゆっくり静注する。マグネシウムは腎排泄性であり、腎機能の低下している症例では通常の使用量でも血中濃度が上昇し中毒症状が出現することがある。重症筋無力症、心ブロックの症例には禁忌である。

(2) 胎児、新生児への影響

マグネシウムは容易に胎盤を通過し、治療開始から数時間で胎児の血中濃度は定常レベルに達する。臍帯血中濃度が4mg/dl以下であれば児のApgar score、神経学的所見に影響を与えない。1981年Petrieらが母体血清Mg濃度4～7mg/dlではその新生児に筋緊張の低下、傾眠傾向を認めることが多いと報告している。

妊娠高血圧症候群もしくは切迫早産の症例で硫酸マグネシウムを使用した群では、極低出生体重児における脳性麻痺を減少させるという報告がある。1995年Nelsonらは、切迫早産もしくは妊娠高血圧症候群で硫酸マグネシウムを使用した1,500g未満の児を対象に、3歳時の脳性麻痺の頻度を評価したところ、コントロール群に比べ有意に減少した⁹⁾。2003年Crowtherらは、硫酸

マグネシウム群とプラセボ群で、30週未満で出生した早産児1,047例の2歳時の脳性麻痺の頻度および死亡率が硫酸マグネシウム群で低い傾向を認めた。一方、1998年 Kimberlin らは、硫酸マグネシウムを使用し出生した体重1,000g未満の308児での検討では、IVH、壊死性腸炎(NEC)などの新生児予後は改善しなかったと報告している。1997年 Mittendorf らは、150例のRCTを行い、硫酸マグネシウムの使用で未熟児の新生児死亡が増加したと報告した¹⁰⁾。2008年、米国立小児保健・ヒト発育研究所(NICHD)は、在胎24~31週の児の2,241例を対象に、硫酸マグネシウムの出生前投与による神経保護作用効果の検討を行った。中等度と重度の脳性麻痺を合わせたの検討では、マグネシウム群ではプラセボ群より脳性麻痺発生率(1.9% vs. 3.5%)が有意に低下し、死産もしくは新生児死亡の頻度には差を認めなかった¹¹⁾。胎児、新生児への影響についての結論は出ていないが、塩酸リトドリンと比較すると、母体、胎児への重篤な副作用は少なく、新生児予後を改善したとの報告もあり、神経保護作用について注目されている。

3. インドメサシン

インドメサシンは、子宮収縮機序の中心的役割をするプロスタグランジン産生を阻害し子宮収縮を抑制する。切迫早産での保険適用は認められていない。

1) 有効性

1974年 Zackerman らが、インドメサシンを切迫早産50例の治療に用い、そのうち40例(80%)で48時間以上の妊娠期間の延長を認めたと報告し¹²⁾、それ以降、有効性についていくつかの報告があるが、硫酸マグネシウム、塩酸リトドリンとの妊娠期間延長効果についての検討ではその有効性に差を認めていない。1989年 Morales らのインドメサシンと β 受容体刺激薬のRCTでは、両群間で妊娠期間の延長に有意差は認めなかった。1999年の Panter らの46例のRCTでは、インドメサシン群とプラセボ群間で48時間の妊娠期間

の延長効果(81% v.s. 56%)には有意差を認めなかった¹³⁾。

2) 投与方法

坐薬もしくは経口で妊娠32週未満の症例に用いる。初回量は100mg(坐薬)、もしくは50mg(経口)で開始し、引きつづき6時間ごとに25mgを経直腸投与し、トータルの使用期間は48時間以下、使用量合計200mg以下が望ましい¹⁴⁾。血中濃度は、経口投与では1~2時間でピークに達し、坐薬ではそれよりやや早くなる。現時点では胎児への影響を避けるため、妊娠32週未満に症例に短期間使用するのが安全と考えられ、使用した場合には定期的に羊水量をモニタリングし、羊水量の減少を認めた場合には直ちに中止する。

3) 副作用

(1) 母体への副作用

母体の副作用は比較的少ない。悪心、嘔吐、心窩部痛がときどき認められる。重篤な副作用としては、消化管出血、凝固異常、血小板減少、コントロールの悪い高血圧症例での急激な血圧の上昇などがあるがまれである。また、長期の連用では腎障害を起こす。禁忌症例として腎疾患、肝疾患、消化性潰瘍、コントロールの悪い高血圧、凝固障害、アスピリン喘息などがある。

(2) 胎児、新生児への影響

インドメサシンの投与で胎児動脈管の収縮、閉鎖を来す。動脈管の閉鎖で胎児腎血流量は低下、尿産生は減少し、その結果羊水過少となる。しかし妊娠32週未満の症例で、使用期間が48時間以内であれば閉鎖を来す可能性は低い。2005年の Sandruck らは、妊娠24~33週までの切迫早産61例で48時間以内のみ使用し、そのうち2例(3%)で羊水過少を認めたが、薬剤の中止で24時間以内に羊水量は正常に回復した¹⁵⁾。少なくとも初回投与前、投与後48時間後に羊水量のチェックを行い、Amniotic fluid index(AFI)が5cm以下になれば使用を中止する。胎児禁忌例としては、子宮内胎児発育遅延、腎奇形、絨毛膜炎、動脈管依存性の心臓奇形、双胎間輸血症候群、羊水過少症があげられる。

胎児動脈管の収縮以外にも副作用の報告があるが、48時間以内の使用に限定すれば、その頻度は少ないと考える。1993年 Nortonらのケースコントロール研究では、平均3日間(1~79日)インドメサシンを使用し、30週未満に出生した児では、インドメサシン使用群はコントロール群に比べ有意に壊死性腸炎(29% vs 8%)が増加し、さらに脳室内出血、動脈管開存症も有意に増加したと報告した。また、1994年に Heijdenらは、インドメサシンの長期使用(2~11週間)と貧血、新生児死亡、腎の微小嚢胞病変との関連の報告をしている。一方、1996年 Gardnerらは、後方視的検討でインドメサシンを使用した在胎24~31週の新生児で合併症は増加しなかったと報告している。2001年 Suarezらのケースコントロール研究では、未熟児のIVH発症の増加と、在胎週数、絨毛羊膜炎、経膈分娩、RDSとの間に有意な関連を認めたと、出生前のインドメサシン投与との間には関連を認めなかった。2007年、Aminらはインドメサシンの副作用に関しての21の報告

をメタ分析し、妊娠36週以前に出生した児では脳質周囲白質軟化症(PVL)とNECは増加し、IVHの頻度、新生児死亡率には差を認めなかった¹⁶⁾。

■ ■ ■ ま と め

子宮収縮抑制剤の使用で妊娠延長効果が期待できる反面、母体、胎児、新生児への副作用もあり、妊娠期間延長によるbenefitと薬剤の副作用によるriskを考え薬剤を投与する必要がある。諸外国の報告では妊娠延長効果は非常に限定された報告が多く、さらにその副作用の頻度も多い傾向がある。しかし、実際、臨床での使用では子宮収縮抑制効果を認める機会も多く、副作用は細かな薬剤の投与量の調節、中止することで回避可能なことが多い。諸外国とは、その治療対象、投与量、投与期間などが異なることもあり、今後は本邦での臨床試験の結果が待たれる。

文 献

- 1) Goldenberg RL : The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 100 : 1020-1037, 2002.
- 2) Hutzal CE, et al : Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity : a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 199 : 620. e1-620. e8, 2008.
- 3) Barden TP, et al : A betamimetic agent for use in preterm labor. *Obstet Gynecol* 56 : 1, 1980.
- 4) Canadian Preterm Investigation Group : The treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 327 : 308, 1992.
- 5) Anotayanonth S, et al : Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 4 : CD004352, 2004.
- 6) Steer CM, et al : A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 129 : 1, 1977.
- 7) Cotton DB, et al : Comparison of magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor - A randomized study. *J Reprod Med* 29 : 92-97, 1984.
- 8) Crowther CA, et al : Magnesium sulfate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 4 : CD001060, 2002.
- 9) Nelson KB, et al : Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth-weight infants ? *Pediatrics* 95 : 263-269, 1995.
- 10) Mittendorf R, et al : Is tocolytic magnesium sulfate associated with increased total pediatric mortality ? *Lancet* 350 : 1517-1518, 1997.
- 11) Rouse et al : A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 359 : 895-905, 2008.
- 12) Zuckerman H, et al : Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol* 787 : 44, 1974.
- 13) Panter KR, et al : The effect of indomethacin tocolysis in preterm labor on perinatal outcome : randomized placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 106 : 467-473, 1999.
- 14) Iams JD : Preterm Birth. In *Current therapy in obstetrics and gynecology*(ed by Edward JQ, Frederick PZ), 5th ed, pp329-334, WB Saunders Co, Philadelphia, 2000.
- 15) Sandruck JC, et al : The effect of short-term indomethacin therapy on amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 192 : 1443-1445, 2005.
- 16) Amin SB, et al : Meta-analysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 197 : 486e1- e10, 2007.