

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

産婦人科の実際 (1999.11) 48巻12号:1775～1781.

産婦人科薬物療法—Step upとその限界—  
産科薬物療法  
切迫流産・切迫早産

石川睦男、石郷岡哲郎

## 産科薬物療法

## 切迫流産・切迫早産

石川 睦 男\* 石郷岡 哲郎\*

切迫流産の治療は、大まかに時期と主症状により分類して考えるのが分かりやすい。切迫早産に関しては、原因が多岐にわたるのでその原因に応じて治療することになる。子宮収縮抑制剤に有効性に関しては否定的な研究結果が多いが、妊娠 34 週以前の胎児への副腎皮質ホルモン療法は有効であり、妊娠期間を一時的にせよ延長することは十分に価値があるという立場から、やはり安静と子宮収縮抑制剤投与が基本であると考ええる。早産と腔内細菌の上行性感染の病因論的関連性から、抗生剤など他の治療薬との併用でよりいっそうの効果が期待される。

## I. 切迫流産

自然妊娠の約 15%は流産するといわれ、その原因は多岐にわたる(表 1)。また流産の時期によって主な原因が異なり、妊娠 12 週以前の自然流産の約 60%は胎児の染色体異常が原因であり、妊娠中期以降では頸管無力症や前期破水が主な原因となっている。したがって、切迫流産の治療を考えるうえで、おおまかに時期と主症状により分類していくのが分かりやすいであろう(図 1)。ここでは薬物療法について述べるため、おもに妊娠初期の性器出血をともなう切迫流産について解説する。

症状が少量の性器出血のみの場合は、安静のみの外来管理も可能である。出血量が中等量以上または少量であっても比較的強い下腹部痛をともなう場合は、入院のうえ(安静)、以下の薬物療法が必要であろう。

- ① 子宮収縮抑制剤
- ② 止血剤
- ③ ホルモン剤

表 2 に現在切迫流産に使用されている主な薬剤を示す。

## &lt;Step 1&gt;

下腹部痛(子宮収縮)がほとんどない場合は子宮収縮抑制剤の内服を行い、自宅安静のうえで外来管理を行う。出血の程度に応じて止血剤の投与を考慮する(中等量以上の出血では入院が必要)。止血剤の有効性には否定的な意見も多くなってきていて、①～③全般的にいえることだが、ランダム化比較試験された信頼にたるエビデンスはない。

塩酸ピペリドレート(ダクチルなど):  
150~200 mg/分 3~4

塩酸イソクスプリン(ズファジラン): 30~60  
mg/分 3~4

塩酸リトドリン(ウテメリン): 15 mg/分 3,  
適宜増減

$\beta_2$  交感神経作動薬の経口投与における有効性は最近疑問視されており、とくに塩酸リトドリンの本邦における保険投与量(おおむね 30

\*Mutsuo ISHIKAWA, Tetsuro IISHIGOUOKA  
旭川医科大学産科婦人科学教室  
〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1-1

表 1 流産の原因

胎児側因子
① 妊卵の異常 (染色体異常, 多胎など)
② 胎児付属物の異常 (羊水過多など)
母体側因子
① 子宮の異常 (子宮奇形, 筋腫, 頸管無力症など)
② 内分泌・免疫異常 (甲状腺機能異常, 糖尿病, 自己免疫疾患など)
③ 感染症 (梅毒, 風疹, トキソプラズマなど)
④ 有害作用 (放射線, 化学療法剤, タバコなど)
⑤ その他

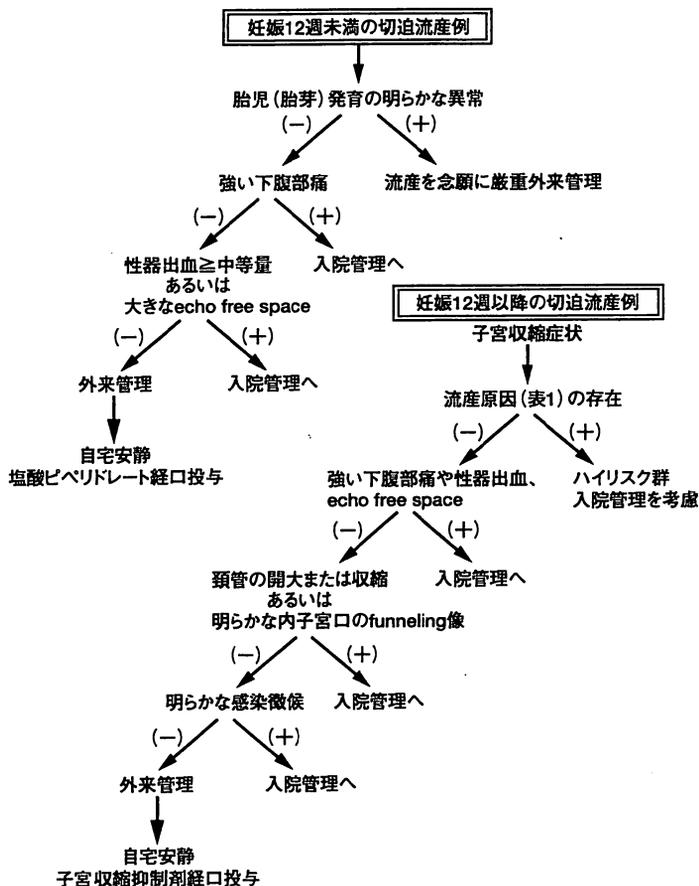


図 1 切迫流産の治療指針

mg/日まで)は諸外国(おおむね120mg/日まで)の半分以下であり、経口投与による管理(維持療法)には限界がある。

<Step 2>

子宮収縮症状が強い場合や中等量以上の明らかな性器出血をとまなう場合、また上記の治療

でコントロール困難な場合は、入院管理としよう。妊娠12週以降であれば塩酸イソクスプリンの、16週以降であれば塩酸リトドリンの点滴静注(塩酸イソクスプリン:保険適応上は筋注のみ)を行う。

導入:塩酸イソクスプリン(ズファジラ

表 2 切迫流産に使用されている主な薬剤

種 類	薬剤名 (商品名)	投与経路	保険適応
β 受容体作動薬	塩酸イソクスプリン (ズファジラン)	内服, 筋注, 点滴静注	あり (妊娠 12 週以降) (点滴静注は適応外)
	硫酸テルブタリン (プリカニール)	内服, 点滴静注	なし
	塩酸リトドリン (ウテメリン)	内服, 点滴静注	あり (妊娠 16 週以降)
抗コリン薬	塩酸ピペリドレート (ダクチルなど)	内 服	あり
止血薬	カリバゾクロムスルホン酸ナトリウム (アドナ)	内服, 点滴静注	あり
	トラネキサム酸 (トランサミン)	内服, 点滴静注	あり
PG 阻害薬	インドメタシン (インダシン)	坐 剤	なし (原則禁忌)

\* 副作用に関しては、まれでも重篤なものもあり十分注意する

ン) ; 1~2 A (5~10 mg) を 1~2 時間ごとに筋肉内注射, また適応外だが, 塩酸イソクスプリン 10 A + 5% ブドウ糖液 500 ml を 10 ml/h から点滴静注

塩酸リトドリン (切迫早産の項参照)

妊娠初期では子宮収縮の程度の判断は困難で, 自覚症状 (下腹部痛) または他覚所見 (出血量増加や超音波検査による絨毛膜下血腫の増大) に応じて dose-up を行う。

維持 : dose-up により症状の安定・軽快をみたら, 徐々に投与量を下げていき維持濃度の設定をする。

打ち切り : 最低投与量に達したら, 安静度の拡大を行いながら, 注射剤による投与を打ち切り経口投与による維持へ変更していく。

### <Step 3>

上記が無効の場合, 保険適応はないが強力な子宮収縮作用を持つ PG 阻害剤の使用を考慮する。PL 法施行により子宮収縮抑制剤として使用されていた PG 阻害剤のインドメタシンは, おもに胎児への副作用 (動脈管, 消化管, 腎機能への影響など) の点で妊婦への使用は禁忌と指導されているが, 感受性の点から使用時期 (動脈管の感受性からは最低でも 27 週以前) と使用

頻度 (胎児の半減期は長いので連用を避ける) に留意し, 使用症例を限定 (頸管縫縮術直後など一時的に強力に子宮収縮を抑制する必要がある場合など) すれば一考に値する。子宮収縮抑制剤としてのインドメタシンに関しては, 有用性と胎児副作用の点でさまざまな報告があるもののランダム化比較試験されたエビデンスに乏しく今後の研究に期待したい。

また本質的な治療方法ではないが, 出血量が多い時は止血剤の併用を考慮する。

インドメタシン (インダシン) 坐剤 ; 25~50 mg/回, 1~2 回/日

カリバゾクロムスルホン酸ナトリウム (アドナ) ; 30~90 mg/分 3

トラネキサム酸 (トランサミン) ; 750~2,000 mg/分 3~4

なお, 原因としてあるいは結果として黄体機能不全の強い例ではホルモン剤の使用を行うことがある。ただし, ホルモン剤の切迫流産に対する使用は, 現在では妊娠初期の使用による胎児異常の関連性や治療効果が明らかでないことから否定的な意見が多い。

また, 感染流産や絨毛膜羊膜炎と前期破水との関連の点から, Step 2 までの治療が有効でな

表 3 早産の原因

胎児側因子	
①	胎児の異常 (染色体異常, 胎児奇形, 多胎など)
②	胎児付属物の異常 (前期破水, 絨毛膜羊膜炎, 前置胎盤, 羊水過多など)
母体側因子	
①	子宮の異常 (子宮奇形, 筋腫, 頸管無力症など)
②	合併症妊娠 (甲状腺機能異常, 糖尿病, 心疾患, 腎疾患, 自己免疫疾患など)
③	妊娠中毒症
④	妊娠中の感染症罹患
⑤	その他

表 4 切迫早産に使用されている主な薬剤 (子宮収縮抑制作用薬)

種 類	薬剤名 (商品名)	投与経路	保険適応
β 受容体作動薬	塩酸イソクスプリン (ズファジラン)	内服, 筋注, 点滴静注	あり (妊娠 12 週以降) (点滴静注は適応外)
	硫酸テルブタリン (ピリカニール)	内服, 点滴静注	なし
	塩酸リトドリン (ウテメリン)	内服, 点滴静注	あり (妊娠 16 週以降)
細胞内 Ca 拮抗薬	硫酸マグネシウム (マグネゾールなど)	静注, 点滴静注	なし
PG 阻害薬	インドメタシン (インダシン)	坐 剤	なし (原則禁忌)

\* 副作用に関しては, まれでも重篤なものもあり十分注意する

く, かつ性器感染の存在が疑われた場合は抗生剤の併用を考慮する (他項を参照)。

さらに, 子宮頸管の開大傾向を認めたら頸管無力症の存在も考慮して, 手術療法として頸管縫縮術を併用する。

## II. 切迫早産

切迫早産は周産期合併症のなかで頻度が高く, 早産は新生児死因 (奇形を除く) の約 75% を占める。したがって早産低出生体重児の出生予防 (すなわち切迫早産治療) は児とその家族にとって大きな意義をもつ。しかし, 近年の新しい薬剤や治療法の開発の一方で, 過去四半世紀以上にわたって早産率に変化はみられていないのが現実である。さらに, 本書の主旨では“evidence based な薬物療法”の解説を行いたいのであるが, 切迫早産治療薬に関しては, 無

作為コントロール試験などさまざまな試験がなされているものの児の短期的・長期的予後に関して明らかに有効であると確信させる結果はまだなく, 妊娠延長期間に関しても多くは 48 時間であり最大でも 7 日間程度の効果しか認められてはいない。本稿では, 妊娠 34 週以前の胎児への副腎皮質ホルモン (以下ステロイド) 療法は明らかに有効であり, 子宮収縮抑制剤投与により妊娠期間を一時的にせよ延長することは十分に正当化される<sup>1)</sup> という立場に立って切迫早産治療について解説する。

また, 早産の原因 (表 3) は前期破水や母体合併症, 胎児異常, 頸管無力症, 多胎など多岐にわたるが, これらの合併する異常があるケースに関しては他項を参照されたい。したがって, 切迫早産の管理に用いられる薬剤は次のようなものがある。

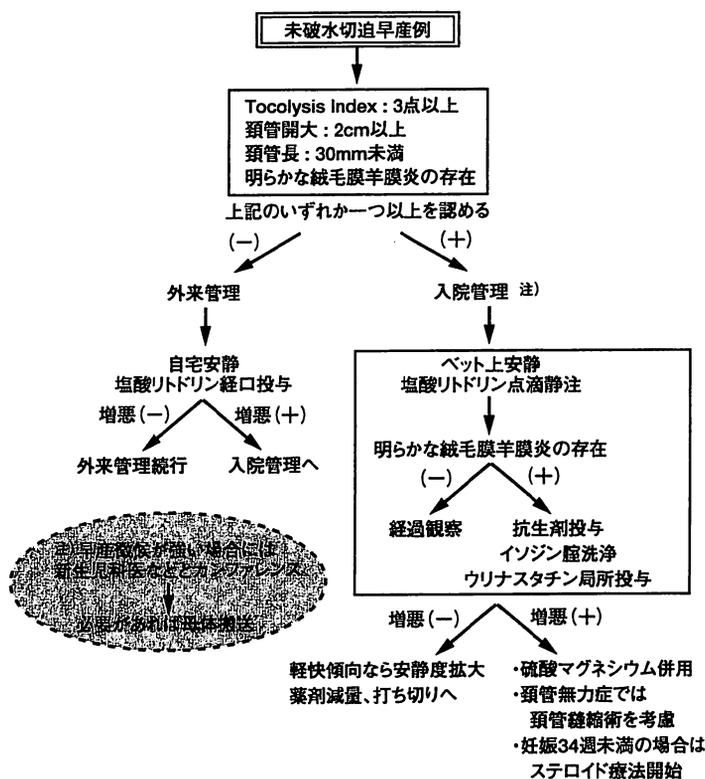


図 2 切迫早産の治療指針

- ① 子宮収縮抑制剤
- ② ステロイド剤
- ③ その他抗生剤, 酵素阻害剤(ウリナスタチン) など

表 4 に現在切迫早産に使用されている主な薬剤を示す。

早産の内原因不明なものが約 1/4 あり、これがいわゆる典型的な切迫早産ということになるので、以下これを中心に述べる。

<Step 1>

早期陣痛を認める場合が切迫早産の治療対象ということになるわけだが、どの程度の子宮収縮があるかが問題で、子宮収縮の質的・量的評価が困難なことから一般的には子宮収縮回数を指標にすることが多い。子宮収縮は妊娠週数とともに増加し、かつ日内変動がある<sup>2)</sup>ので一元的にいえないが、わが国における子宮収縮抑制剤の保険上の制約が多いため、われわれは収縮

症状(腹痛など)をとともう 1 回/時以上の子宮収縮の自覚があれば Bishop's score や子宮頸管長、性器感染症の有無などのチェックをして早期発見に努めている。治療の開始は早産スコアなどで多角的に評価(図 2)して行う。軽症なケースでは塩酸リトドリンの経口投与と安静にて外来管理を行う。前述のように経口投与における有効性は最近疑問視されており、その限界から症状の進行には十分な注意が必要で、増悪が認められたら Step 2. (入院管理) へと速やかに対応するのが肝要である。なお、塩酸リトドリンより長時間作用する同種の塩酸クレンブテロール(スピロベント)の併用を行うこともあるようであるが、保険適応外であるので留意されたい(当然有効性の信頼にたるデータもない)。

塩酸リトドリン(ウテメリン): 15 mg/分 3, 適宜増減

### <Step 2>

塩酸リトドリンの経口投与と安静にての外來管理でコントロールできない場合は入院管理を考慮する。わが国では、保健診療上で適応のある薬剤は塩酸リトドリンのみであるが、諸外国では硫酸マグネシウムやインドメタシン、ニフェジピンなども有効性が報告<sup>1)</sup>され使用されている。

**維持：**塩酸リトドリン 1~2 A+5%ブドウ糖液 500 ml を 50  $\mu$ g/分から点滴静注

われわれの施設では、入院管理を要している状況からまず 100  $\mu$ g/分で開始し、速やかにコントロールした後、適宜増減して維持量としている。塩酸リトドリンの点滴投与では副作用の肺水腫予防から溶液は低張溶液を用いる（血清 K 値低下予防のためといって等張電解質液を使用しない）。

**維持：**dose-up により症状の安定・軽快を見たら、じょじょに投与量を下げていき維持濃度の設定をする。塩酸リトドリンの投与薬量の上限は、保険上は 200  $\mu$ g/分であり、これを越えると副作用発現の可能性が増大するので、むしろ他剤併用へと step-up するほうが好ましい。

**打ち切り：**最低投与量に達したら、安静度の拡大を行いながら、注射剤による投与を打ち切り経口投与による維持へ変更していく。

### <Step 3>

塩酸リトドリンの単独投与でコントロールが得られない時は、他剤併用を考慮する。このさいの first choice は現在保険適応が見込まれる硫酸マグネシウムであろう。さらに、塩酸リトドリンの副作用のため投与中止を余儀なくされた場合も硫酸マグネシウムへ変更する。

**硫酸マグネシウム**（マグネゾールなど）：10 A (20 g/200 ml) を点滴静注、われわれの施設では、まず 4~6 g/h で 30 分点滴（急速飽和）し、1~2 g/h で持続点滴を開始する。一般には維持量は 2~4 g/h とされるが、高 Mg 血症の副作用が重篤で治療域が狭い（4~6 mEq/l）ことから血中 Mg 濃度の頻回測定を含め、副作用の出現には十分な注意をする。とくに腎機能の低下は

思わぬ高 Mg 血症を引き起こし、また塩酸リトドリンとの併用では肺水腫の発生に留意が必要であり尿量チェックは十分に行う必要がある。副作用は重篤であるが、子癇予防や血管床の拡大、子宮血流量増加など臨床上の利点も多く保険適応が待たれる。

**その他の薬剤、インドメタシン**（インダシン）  
坐剤：25~50 mg/回、1~2 回/日

**ニフェジピン**（アダラートなど）：20 mg、4~6 時間ごと経口投与<sup>3)</sup>など

この2種類の薬剤はあくまでも second choice の薬剤であって、インドメタシンについては、前述したようにその適応に十分な留意をし、きちんとインフォームド・コンセントを得なければならない。ニフェジピンの関しては、他の薬剤と比較してまだ十分な結果を得られていないので、特殊な極限られたケースで考慮するものであって勧めない。止むを得ず使用する場合は血圧の変動に注意する。

**補助療法：**早産が予想される胎児の成熟（とくに肺）促進のために、ステロイドを投与することはその児の予後にとって有効であり、切迫早産管理においてはその使用を考慮すべきである。1972 年の Liggins と Howie の報告<sup>4)</sup>以来この点に関してはエビデンスがあると考えられる。その使用方法については、米国の国立衛生研究所 (NIH) のコンセンサス・カンファレンス<sup>5)</sup>の結論が一般的に支持されている。以下にその要約を記す。

① 妊娠 24~34 週までの早産の危険のある妊婦の胎児はすべてステロイド療法の対象となる。

② 胎児の人種の性別、サーファクタント療法の有無などはステロイド投与を不支持することにはならない。

③ ステロイド療法の最善の効果は投与 24 時間後に始まり、7 日間持続する。

④ 投与 24 時間以内であっても新生児死亡率や RDS、脳室内出血は有意な減少をみるので、分娩が切迫していなければステロイド療法を行うべきである。

⑤ 妊娠 30～32 週未満の pretermPROM でも、この時期に脳室内出血が発生しやすいため、感染のない場合はステロイド療法を推薦する。

<使用薬剤および投与方法>

ベタメタゾン (リンデロン) : 12 mg 筋注を 24 時間あけて 2 回

デキサメタゾン (デカドロンなど) : 6 mg 筋注を 12 時間あけて 4 回

このステロイド療法以外にも、脳室周囲出血予防の目的でビタミン K やフェノバルビタールの経母体投与が一部で行われているが、現時点では明らかな有用性を認めてはいない。また、ステロイドに甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) の併用療法に関して一時検討されていたが、これも現時点では明らかな有用性を認めてはいない。

さらに、早産と腔内細菌の上行性感染の関連性が病因論的に注目されていて、切迫早産治療において抗生剤やウリナスタチンの使用が有効であるとの報告がある。この点に関しては、とくに未破水例の切迫早産に対して、大規模なランダム化比較試験された信頼に足るエビデンスはないのでさらなる研究が必要であろう。

#### おわりに

切迫流産・早産に対する薬物療法について解説した。

近年、わが国では唯一といってよい塩酸リトドリンの切迫早産に対する治療効果に関して否定的な研究結果<sup>9)</sup>がだされているが、逆にこの報告をふくむ多くの研究結果で 48 時間以上の妊娠期間延長効果は明らかであると思われる。本稿の治療方針に否定的な考えもあるが、われわれは前述のように、子宮収縮抑制剤投与に

より妊娠期間を一時的にせよ延長することは十分に正当化されると考えているので、現時点でわが国で行いうる治療法のスタンダードを述べたつもりである。今後さらなる新しい有効な治療法が開発されるのを望んでいるが、でき得ればきちんとデザインされた大規模なランダム化比較試験がなされ、肯定にせよ否定にせよエビデンスが生まれることを期待したい。

#### 文 献

- 1) The American College of Obstetricians and Gynecologist : Preterm Labor. Technical Bulletin # 206. Washington, DC : ACOG, 1995.
- 2) Moore TR, et al : Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. The Uterine Activity in Pregnancy Working Group, *Obstet Gynecol*, 83 (4) : 517～523, 1994.
- 3) Carr DB, et al : Maintenance oral nifedipine for preterm labor : A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 181 (4) : 822～827, 1999.
- 4) Liggins GC, Howie RN : A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory disease syndrome in premature infants. *Pediatrics*, 50 : 515～525, 1972.
- 5) National Institutes of Health : Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Statement February 28-March 2, 12(2) : 1～24, 1994.
- 6) The Canadian Preterm Labor Investigators Group : Treatment of preterm labor with the  $\beta$ -adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med*, 327 : 308～312, 1992.

\* \* \* \* \*