

総説

## 子宮収縮抑制と切迫早産治療

安田豊 宮田康一 新井隆成

恵寿総合病院 産婦人科

### 【要旨】

切迫早産に対する子宮収縮抑制は、海外では一般的に 48 時間以内の short term tocolysis が行われ、早産を数日遅らせることにより、胎児の肺などの臓器を成熟させるための副腎皮質ステロイド療法や、高次医療機関への母体搬送を行っている。一方、日本で従来行われてきた long term tocolysis による早産の予防効果や新生児の予後改善に有効であるというエビデンスは確立されていない。産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020 において、short term tocolysis を支持すると記載され<sup>1)</sup>、日本でも short term tocolysis に方針が変更されてきている。切迫早産に対する子宮収縮抑制薬として、早産を遅らせることができるとされるエビデンスが明らかにされているのはβ作動薬であり<sup>2)</sup>、当院における自験例でも、β作動薬であるリトドリン塩酸塩持続点滴投与の限定的使用によって、早産リスクが上がるとは言えなかった。したがって、安全性も鑑みて、リトドリン塩酸塩を点滴投与する切迫早産患者の適応を限定し、漫然と長期間にわたって点滴投与を行わない方針に変更していくことは妥当であると考えられる。

Key Words : 切迫早産, 子宮収縮抑制薬, リトドリン塩酸塩

### 【はじめに】

切迫早産患者に子宮収縮抑制薬を投与することにより、早産を遅らせ、胎児の肺などの臓器を成熟させるための副腎皮質ステロイド療法や、高次医療機関への母体搬送を行う時間を確保できる可能性がある。しかし、子宮収縮抑制薬のひとつであるβ-アドレナリン受容体作動薬(β作動薬)は、母体に肺水腫や横紋筋融解症などの重篤かつ多様な副作用を引き起こすとして<sup>3)</sup>、欧米ではβ作動薬を含む子宮収縮抑制薬の投与に 48 時間以内の制限 (short term tocolysis) がかけられている<sup>2)</sup>。一方、早産率が低く周産期死亡率が世界で最も低い日本では<sup>4)</sup>、β作動薬のひとつであるリトドリン塩酸塩を長期間にわたって投与する方法 (long term tocolysis) が一般的に行われてきた。しかし、long term tocolysis による早産の予防効果や新生児の予後改善に有効であるというエビデンスは確立されていないため、産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020 には、short

term tocolysis を支持すると記載された<sup>1)2)</sup>。そのため日本でも short term tocolysis に方針が変更されてきている。当院では、従来行われてきたリトドリン塩酸塩による long term tocolysis を見直し、2014 年 4 月から適応を慎重に考慮しながら段階的にリトドリン塩酸塩による short term tocolysis の方針に変更した。その変更による早産への影響を後方視的に検討した結果も併せ、切迫早産と子宮収縮抑制薬について、海外と日本での特徴も含めて述べる。

### 【切迫早産の定義】

産科・婦人科用語集・用語解説集 改訂第 3 版では妊娠 22 週以降 37 週未満に下腹部痛 (10 分に 1 回以上の陣痛)、性器出血、破水などの症状に加えて、外側陣痛計で規則的な子宮収縮があり、内診では子宮口開大・頸管展退(子宮頸管長が 20-25mm 以下に短縮)など Bishop score の進行が認められ、

早産の危険が高いと考えられる状態を切迫早産としている<sup>5)</sup>。また、American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) は、子宮頸管の変化を伴う妊娠 37 週未満の定期的な子宮収縮を切迫早産と定義している<sup>6)</sup>。

### 【切迫早産のリスク因子】

産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020 には、早産歴がある、円錐切除歴がある、多胎妊娠である、頸管短縮がみられる、細菌性膣症がみられる場合には、早産ハイリスクと認識することと記載されている<sup>1)</sup>。特に早産の既往歴は、次回妊娠での早産に対する最も重要なリスク因子とされ<sup>7)</sup>、早産のリスクを 2.5 倍に上昇させることが報告されている<sup>8)</sup>。また、円錐切除後の妊娠も早産が多く<sup>9)</sup>、早産率は 8-15%であり、1.5~3 倍早産リスクが高くなる<sup>10)</sup>。双胎妊娠についてはその約半数が早産になることが知られているが、Goldenberg らによる 147 人の双胎妊娠の患者について調査した研究では、妊娠 24 週時における 25mm 以下の子宮頸管長と妊娠 32 週、35 週、37 週未満の分娩との関連、妊娠 28 週時における胎児性フィブロネクチン (fetal fibronectin: fFN) が陽性であることと妊娠 32 週未満の分娩との関連に有意差が認められた<sup>11)</sup>。日本人妊婦における大規模研究により妊娠 20-24 週の頸管長は 42.2±8.5mm であり、頸管長 25mm 未満の場合には 41.7%が、さらに 20mm 未満では 75.0%が早産に至ることが判明している<sup>12)</sup>。妊婦の細菌性膣症については、2015 年の Cochrane Database Syst Rev<sup>13)</sup>は、ランダム化比較試験<sup>14)</sup>で妊娠 20 週未満に細菌性膣症 (Nugent スコアで判定)、トリコモナス症、カンジダ症のスクリーニング検査を行い、検査結果を示して陽性であれば治療介入した群では、検査結果を示さない群に比較して、37 週未満の早産率、2,500g 以下および 1,500g 以下の早産による低出生体重児出生の有意な低下を認めた。Moos らは、その他のリスク因子として、社会的・統計的危険因子としては人種 (米国黒人は 2 倍)、母体年齢 (17 歳未満、35 歳以上)、社会的・経済的に低い立場、未婚、低教育レベルなどを挙げている。医学的既往歴とし

ては、複数回の中絶、子宮奇形、低身長・低体重、分娩歴 (なし、あるいは 5 回以上)、糖尿病、高血圧などが、現病歴としては、感染 (尿路感染を含む)、短い妊娠間隔、妊娠初期の出血、前置胎盤、胎盤早期剥離、貧血、胎児奇形、PROM (premature rupture of the membranes) などを挙げている。環境・生活因子としては、母親の胎児期における diethylstilbestrol (DES) への暴露、喫煙、低栄養状態、アルコールやその他の薬物使用、妊婦健診を受けていないか受診が遅かった妊婦、家庭内暴力、環境汚染など、その他として、ストレス、長時間勤務、休息の取れない状態なども挙げている<sup>15)</sup>。

### 【切迫早産に対する子宮収縮抑制薬】

分娩週数の早い早産ほど周産期・新生児死亡率及び新生児合併症の頻度や程度が高くなるため、適切な診断と治療により分娩週数の早い早産をできるだけ減少させる必要がある。欧米では、子宮収縮抑制薬の投与は、切迫早産の定義に則り診断された場合に適応とされるが、子宮口開大 2cm 未満などの子宮頸管熟化を伴わずに子宮収縮だけを認めている場合や、逆に子宮収縮を伴わずに子宮口開大だけを認めている場合には、子宮収縮抑制薬は投与されない。ACOG は、子宮収縮抑制薬は、早産を防ぐことはできないが、最長 48 時間の投与により一部の患者で早産を遅らせることができる可能性があるとした。しかし、48 時間を超える維持療法は周産期アウトカムを改善しないため推奨されないとした<sup>6)</sup>。このため、子宮収縮抑制薬は 48 時間以内に限り投与され、これを short term tocolysis という。しかし日本では、多くの施設で切迫早産の定義を満たす状態の前に、切迫早産を疑い治療を開始されていることが多い。つまり、子宮頸管長の短縮のみを認める場合であったり、子宮頸管長の短縮は認めないが子宮収縮に伴う下腹部痛のみを認める場合であっても、切迫早産となる可能性を考慮して子宮収縮抑制薬が投与されていることが多い。また、治療により子宮収縮や子宮頸管熟化が落ち着いた後も、これらが増悪する可能性を考慮し、48 時間を超えて投与を続ける維持療法 (long term tocolysis) が行われることが多

い。これらのことは、欧米の治療基準と異なっている。

また、一般的には後期早産児の周産期アウトカムが良好なため、妊娠 34 週以降の切迫早産に副腎皮質ステロイドは使用されないことから、short term tocolysis における子宮収縮抑制薬使用の推奨期間は妊娠 33 週までとするのが妥当な基準である<sup>16)</sup>。

### 【子宮収縮抑制薬の種類】

ACOG は、子宮収縮抑制薬の第一選択として、短期間の投与に限り、β 作動薬、カルシウム拮抗薬（ニフェジピン）、NSAIDs（インドメタシン）を挙げている<sup>6)</sup>。National Institute for Health and Care Excellence（NICE）は、Royal College of Obstetricians & Gynaecologists（RCOG）の推奨を支持しており、妊娠 24-25 週で未破水の切迫早産が疑われる患者にはニフェジピンの投与を考慮、妊娠 26-33 週で未破水の切迫早産の疑いや診断された患者にはニフェジピンを投与し、ニフェジピンが禁忌の場合にはオキシトシン受容体拮抗薬を投与している<sup>17)</sup>。一方、日本では、子宮収縮抑制薬として β 作動薬であるリトドリン塩酸塩と硫酸マグネシウムの保険適用が認められており、広く用いられている。

β 作動薬については後述する。

硫酸マグネシウムは、マグネシウムイオンを十分に高い濃度で用いると子宮筋の収縮性を変えることができることとされる理論により、分娩進行を止めることができる可能性がある。硫酸マグネシウムの静脈内投与は、20 分以上かけて 4g のボラス投与後に、2g/時の持続点滴を行うことで分娩進行を止めることができる<sup>18)</sup>。日本の添付文書では、ボラス投与後に 1g/時の持続点滴からはじめ、症状をみながら 0.5g/時ずつ増量し、最大 2g/時までと記載されている。しかし、研究数が少なくエビデンスの質が低いため、欧米では治療薬としては勧められていない。プラセボとの無作為化比較試験では、ほとんど差が認められなかった<sup>19)20)</sup>。Crowther らは、硫酸マグネシウムは子宮収縮抑制薬として効果がなく、潜在的に有害であると結論づけた<sup>21)</sup>。また、FDA は、5-

7 日以上の硫酸マグネシウムの暴露により、胎児の低カルシウム血症をきたし、胎児の骨菲薄化と骨折が認められたために長期間の使用について警告した<sup>22)</sup>。また、硫酸マグネシウムを投与する場合には、血中マグネシウム濃度を適宜測定しながら過剰投与にならないように注意する必要がある。硫酸マグネシウムの副作用には、母体に頭痛、腱反射低下、脱力感などがあり、児に高カリウム血症、低カルシウム血症などがある。しかし、胎児の脳保護作用における硫酸マグネシウムの有用性に関する報告<sup>23)</sup>があり、WHO などは妊娠 32 週未満の早産が予測される妊婦に対しては、児の脳保護を目的とした硫酸マグネシウムの投与を推奨している<sup>24)</sup>。しかし、そのための適切な投与プロトコールはまだ確立されていないが、WHO が推奨するプロトコールのひとつに切迫早産に対する投与プロトコールと同じものがあり使用されている。

カルシウム拮抗薬は、ニフェジピンが使用されており、さまざまな機序によって細胞膜チャネルでカルシウム流入を阻害し、カルシウム濃度の減少が子宮筋収縮を阻害する。ニフェジピンは β 作動薬よりも安全で有効な子宮収縮抑制薬であるとした<sup>25)26)</sup>。しかし、Lyell らは、硫酸マグネシウムとの無作為化比較試験を行い、有効性も副作用も有意差を認めなかった<sup>27)</sup>。Flenady らは、切迫早産に対するカルシウム拮抗薬の 38 の試験をレビューしたが、選択バイアスなどに伴い、プラセボと比較して有益であるか、もしくは効果がないことが示唆されると結論づけ、有効性は明らかにならなかった<sup>28)</sup>。また、ニフェジピンとマグネシウムの組み合わせは、肺および心臓における神経筋遮断効果を増強するとしており、注意が必要である<sup>29)30)</sup>。

プロスタグランジン阻害薬は、インドメタシンが使用されており、プロスタグランジンの合成抑制や標的器官へのプロスタグランジンの作用をブロックすることにより作用する。インドメタシンの効能により子宮収縮を止めることで早産を遅らせると報告された<sup>31)32)</sup>。しかし、Morales らは、インドメタシンとリトドリンおよび硫酸マグネシウムとを比較したが、早産においてそれらの有効性に差を認めな

った<sup>33)34)</sup>。Berghellaらは、超音波断層法において子宮頸管長短縮を認める女性にインドメタシンを投与した四つの試験を検討したが、治療による効果は見いだされなかった。また、インドメタシンは、羊水過少症を引き起こす懸念があるため、24-48時間の使用に制限され、この羊水過少症は投薬中断により可逆的に改善される<sup>35)</sup>。また、Nortonらは、インドメタシン暴露と妊娠30週以前に出生した新生児の壊死性腸炎、脳室内出血、動脈管開存について報告したが<sup>36)</sup>、GardnerとAbbasiらは、インドメタシン使用と脳室内出血、動脈管開存、敗血症、壊死性腸炎または新生児死亡との関連はないとした<sup>37)38)</sup>。20の研究のレビューにおいて、プロスタグランジン阻害薬はプラセボや他の子宮収縮抑制薬と比較して、明らかな利益はないとReinebrantらは報告している<sup>39)</sup>。

### 【β-アドレナリン受容体作動薬】

β作動薬は、アドレナリン受容体の反応によって細胞内のカルシウムイオン濃度を低下させ、子宮筋収縮性タンパク質が活性化するのを抑制する。リトドリン塩酸塩は、β作動薬のひとつであり、日本において最も使用されているが、2013年にEU(欧州連合)の欧州医薬品庁(EMA)は、妊婦や胎児に悪影響を与えるとしてリトドリン塩酸塩を含む短時間作用型β刺激薬の産科適応の使用制限を行い、注射剤については使用を最大48時間に制限し、経口薬については承認を取り消した<sup>40)</sup>。また米国では、2011年にFDAがリトドリン塩酸塩を販売中止としたため使用されておらず、テルブタリンが使用されている。Cochrane Database Syst Revでは、β刺激薬はプラセボと比較し、48時間以内の分娩を減少させ、7日以内の分娩も減少した。しかし、妊娠37週未満の早産の減少は認められず、周産期死亡や新生児死亡、呼吸窮迫症候群の減少も認められなかった、また母体の胸痛、呼吸困難、動悸、振戦、頭痛、低カリウム血症、高血糖、吐き気・嘔吐、鼻づまり、胎児の頻脈などの副作用が有意に増加していた<sup>2)</sup>。産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020では、リトドリン塩酸塩の有用性については、「コルチコス

テロイドの1クール投与」あるいは「未熟児管理の可能な施設への母体搬送」を目的とした場合に限り、リトドリン塩酸塩の48時間以内の持続点滴投与方法が支持されている<sup>1)</sup>。また、リトドリン塩酸塩経口薬による長期間の維持療法が妊娠37週未満の早産率やNICU入院率を減らすというエビデンスはなく、動悸などの副作用があることから<sup>3)</sup>、急性期を経て48時間以上の持続点滴投与、あるいは持続点滴中止後に経口投与を継続する場合には、減量・中止の可否も検討したうえで選択されることが望ましい。48時間を超えて使用する際には、数多くの副作用が生じることに注意すると記載されている。リトドリン塩酸塩の副作用には、母体に不整脈、頻脈、低血圧、心筋虚血、肺水腫、低カリウム血症、高血糖、高インスリン血症、抗利尿作用、甲状腺機能の変化、振戦、動悸、息切れ、胸部不快感、緊張、悪心嘔吐、発熱<sup>41)42)</sup>、胎児に頻脈、高インスリン血症、高血糖、心筋肥大、心筋虚血、新生児に頻脈、低血糖、低カルシウム血症、高ビリルビン血症、低血圧、脳室内出血<sup>42)</sup>を引き起こすとされており、特に母体の心筋虚血や肺水腫、新生児の低血糖については生命的予後に影響する懸念がある。また海外とは投与方法も異なる。海外ではリトドリン塩酸塩の点滴投与を100μg/minから開始、子宮収縮が治まるまで10分毎に50μg/minずつ増量、極量は350μg/min、この間は母体の脈拍<130bpm および収縮期血圧>90mmHgが保たれるよう留意、子宮収縮が抑制されたら30分毎に50μg/minずつ減量、有効最低投与量で維持、その後48時間を超えないように投与中止とされている。また投与中は血清カリウムとグルコースを4時間毎に測定する<sup>43)</sup>。

なぜ、日本ではリトドリン塩酸塩をshortではなくlong term tocolysisで投与するようになったのか、林は次のように推察している。リトドリン塩酸塩が切迫早産治療薬として開発された頃、米国ではリトドリン塩酸塩を長時間投与するとβ受容体のdown regulationが起こるという薬物動態理論のもとに、短期間(約1日)で投与を終了するプロトコールが採用されていた。その後リトドリン塩酸塩が日本でも使用され始めるのだが、その頃日本では切

表 1 背景

母体年齢は L 群で有意に高かったが、その他の項目に有意差は認められなかった。

背景					
因子	L 群	A 群	odds ratio	$\chi^2$	p.value
n	906	1100			
年齢 中央値[最小値, 最大値]	31 [16, 47]	30 [16, 45]			<0.01 0.0010
経産婦	468 (51.7%)	561 (51%)	1.03	0.0613 df=1	n.s. 0.80
プロゲステロン注射	11 (1.2%)	12 (1.1%)	1.11	0.00223 df=1	n.s. 0.9623
母体搬送 (当院から高次医療機関へ)	15 (1.7%)	8 (0.7%)	2.30	3.00 df=1	n.s. 0.083
転院 (当院から他院へ)	13 (1.4%)	20 (1.8%)	0.786	0.245 df=1	n.s. 0.62
転院 (他院から当院へ)	431 (47.6%)	467 (42.5%)	1.23	5.06 df=1	n.s. 0.025
妊娠週数 (当院への転院時) 中央値[25%tile, 75%tile]	33 [25.5, 34]	33 [26, 34]			n.s. 0.24
n	915	1113			
出生時体重 (g) 中央値[25%tile, 75%tile]	3014 [2752, 3277]	3040 [2792, 3304]			n.s. 0.16

迫早産の治療法としてテルブタリンの維持療法が紹介され、国内で広まっていた。まだ EBM という概念が普及していないその頃、リトドリン塩酸塩は、テルブタリンと同様に持続点滴で使用する方法として広まった。その結果、日本と海外での塩酸リトドリンの使用法に乖離が起こった<sup>44)</sup>。

当院では、2014 年 4 月までリトドリン塩酸塩(Rit)を用いた long term tocolysis を行なっていたが、そのエビデンスと副作用に関する EMA の強い勧告を重視し、2014 年 4 月から症例を検討しながら段階的に short term tocolysis に変更した。この方針変更に伴う早産への影響を後方視的に検討したため紹介する。

対象は、当院および当院と連携した施設が管理し、2011 年 4 月から 2017 年 9 月までに分娩、また分娩時妊娠週数と Rit の点滴投与の有無が明らかな妊婦 2006 名である。2014 年 4 月 1 日以降に妊娠 22 週 0 日となり分娩に至った 906 名を Rit 限定的投与群 (L 群) とした。2014 年 3 月 31 日以前に妊娠 22 週 0 日となり分娩に至った 1100 名を Rit 積極的投与群 (A 群) とした。また、限定的投与を次のように定義し行った。頸管長の短縮 (25mm 未満) を伴

う異常な子宮収縮を Rit 点滴投与の適応とし、頸管長短縮を伴う異常な子宮収縮が治れば 48 時間以内に限定して Rit 点滴投与を中止した。また Rit の内服は極力処方しないようにし、早産予防効果がないこと、副作用の説明を IC した上で患者の希望がある場合にのみ処方した。全ての統計解析には EZR を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアであり、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無償配布されている。2 群の比率の比較にはカイ 2 乗検定を用いた (期待数が 5 未満の場合には Fisher 正確検定を用いた)。また 2 群の平均値の比較には Mann-Whitney U 検定を用いた。

両群の背景比較において、母体年齢は L 群で有意に高く、また 20 歳未満または 40 歳超患者率が有意に多かった。また L 群の妊婦は A 群に比して子宮筋腫を合併した患者率、帯下培養における Lactobacillus の消失患者率が有意に多かった(表 1) (表 2)。よって L 群は A 群に比して早産のリスクが高い群であったことが示唆された。Short term tocolysis へ方針変更したことに伴い、Rit を点滴投与した患者の割合に有意差は認められなかったが、

表2 リスク因子

早産の既往率に有意差は認められなかった。20歳未満または40歳超の患者率、子宮筋腫を合併した患者率、帯下培養におけるLactobacillusの消失患者率がL群で有意に多く、L群は早産リスクの高い集団だった。  
IVF: in vitro fertilization, ICSI: intracytoplasmic sperm injection

リスク因子					
因子	L群	A群	odds ratio	$\chi^2$	p.value
n	468	561			
早産歴	19 (4.1%)	20 (3.6%)	1.14	0.0625 df=1	n.s. 0.80
n	906	1100			
子宮頸管縫縮術	40 (4.4%)	31 (2.8%)	1.59	3.26 df=1	n.s. 0.071
円錐切除術	10 (1.1%)	5 (0.5%)	2.44	2.0144 df=1	n.s. 0.16
Lactobacillusの消失	235 (25.9%)	85 (7.7%)	4.18	121.5 df=1	<0.001 2.2x10 <sup>-16</sup>
クラミジア・トラコマチス	14 (1.5%)	7 (0.6%)	2.45	3.13 df=1	n.s. 0.077
双胎妊娠	10 (1.1%)	13 (1.2%)	0.933	9.01x10 <sup>-28</sup> df=1	n.s. 1
子宮筋腫	110 (12.1%)	90 (8.2%)	1.55	8.24 df=1	<0.01 0.0041
年齢 <20 or >40	39 (4.3%)	27 (2.5%)	1.79	4.78 df=1	<0.05 0.029
IVF / ICSI	52 (5.7%)	42 (3.8%)	1.53	3.69 df=1	n.s. 0.055

表3 早産数および分娩時妊娠週数

早産率に有意差は認められなかった。妊娠41週での分娩数がL群で有意に減少し、全体での分娩時妊娠週数もL群で有意に短かった。これには、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病などハイリスク妊婦に対して、積極的に妊娠39週での分娩誘発を行う方針に変更した影響が考えられた。

妊娠期間					
因子	L群	A群	odds ratio	$\chi^2$	p.value
n	906	1100			
早産 (早産+後期早産)	54 (6%)	54 (4.9%)	1.23	0.881 df=1	n.s. 0.35
早産 (妊娠33週以下)	16 (1.8%)	10 (0.9%)	1.96	2.22 df=1	n.s. 0.14
後期早産 (妊娠34-36週)	38 (4.2%)	44 (4%)	1.05	0.0111 df=1	n.s. 0.92
早期正常産 (妊娠37-38週)	246 (27.2%)	294 (26.7%)	1.02	0.0266 df=1	n.s. 0.87
正常産 (妊娠39-40週)	533 (58.8%)	600 (54.5%)	1.19	3.54 df=1	n.s. 0.060
正常産 (妊娠41週)	72 (7.9%)	145 (13.2%)	0.569	13.6 df=1	<0.001 0.00023
過期産 (妊娠42週)	1 (0.1%)	7 (0.6%)	0.173	Fisher's Exact Test AR: 0.5% 95%CI (0 - 1.0)	n.s. 0.08
妊娠期間(日) 中央値 [25%tile, 75%tile]	276 [270, 281]	277 [270, 283]			<0.001 0.0007
AR: attributable risk 妊娠276日: 妊娠39週3日, 妊娠277日: 妊娠39週4日					



表4 リトドリン塩酸塩投与患者数，リトドリン塩酸塩点滴投与患者における投与日数・投与量・分娩時妊娠週数  
 リトドリン塩酸塩の点滴投与患者の割合に有意差は認められなかった。リトドリン塩酸塩を点滴投与した群において，リトドリン塩酸塩の投与日数・投与量は有意に減少したが，分娩時妊娠週数に有意差は認められなかった。

リトドリン塩酸塩					
因子	L群	A群	odds ratio	$\chi^2$	p.value
n	906	1100			
リトドリン塩酸塩 注射	110 (12.1%)	154 (14%)	0.849	1.34 df=1	n.s. 0.25
リトドリン塩酸塩 経口	303 (33.4%)	336 (30.5%)	1.14	1.79 df=1	n.s. 0.18
n	110	154			
妊娠期間(日) (リトドリン塩酸塩注射投与者) 中央値[25%tile, 75%tile]	270 [258,25, 278]	268 [260, 280]			n.s. 0.45
リトドリン塩酸塩注射 投与日数 中央値[最小値, 最大値]	3 [1, 72]	5 [1, 101]			<0.05 0.048
リトドリン塩酸塩注射 投与アンプル数 中央値[最小値, 最大値]	4 [1, 223]	8 [1, 678]			<0.001 0.0005
リトドリン塩酸塩注射 複数回投与(非連続)	12 (10.9%)	13 (8.4%)	1.33	0.213 df=1	n.s. 0.64
硫酸マグネシウム 注射	5 (4.5%)	9 (5.8%)	0.768	0.0345 df=1	n.s. 0.85
n	796	946			
妊娠期間(日) (リトドリン塩酸塩注射非使用者) 中央値[25%tile, 75%tile]	277 [271, 282]	278 [272, 283]			<0.001 0.0002
妊娠270日:妊娠38週4日, 妊娠268日:妊娠38週2日 妊娠277日:妊娠39週4日, 妊娠278日:妊娠39週5日					

表5 リトドリン塩酸塩点滴投与患者における早産数  
 両群において，早産率に有意差は認められなかった。

リトドリン塩酸塩 注射 投与者					
因子	L群	A群	Odds ratio	$\chi^2$	p.value
n	110	154			
早産	28 (25.5%)	35 (22.7%)	1.16	0.134 df=1	n.s. 0.71

Rit の点滴投与日数および Rit の点滴投与アンプル数は有意に減少した(表4)。また，Rit を複数回点滴投与した患者数および硫酸マグネシウムを投与した患者数には有意差は認められなかった(表4)。また早産率は，早産期全体の検定においても，早産期の早期・後期にカテゴリー化した検定においても，両群に有意差は認められなかった(表3)。サブ解析として，Rit を点滴投与した患者における早産率についても検定したが，両群に有意差は認められなかった(表5)。

【結論】

切迫早産に対する子宮収縮抑制薬の中で，β作動薬のみが最長48時間の投与により早産を遅らせることができる可能性がある。しかし，重篤な副作用

のため慎重な管理が世界的に勧告されている。効果と安全使用の観点から，リトドリン塩酸塩を点滴投与する切迫早産患者の適応を限定し，漫然と長期間にわたって点滴投与を行わない方針に変更していくことは妥当であると考えられる。

【文献】

- 1)CQ302 切迫早産の診断と管理の注意点は？，産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020(日本産科婦人科学会 日本産婦人科医会)，初版，2020，136-141，日本産科婦人科学会事務局，東京
- 2)Neilson JP, West HM, Dowswell T: Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2: 2014
- 3)Dodd JM, Crowther CA, Middleton P: Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 12: 2012
- 4)財団法人母子衛生研究会:母子保健の主なる統計. 2017(公益財団法人母子衛生研究会)，初版，2018，42-66，母子保健事業団，東京

- 5)産科・婦人科用語集・用語解説集（日本産科婦人科学会），改訂第3版〔修正版〕，2013，電子版 用語解説 せ，日本産科婦人科学会事務局，東京
- 6)Practice Bulletin No. 171 Summary: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 128: 931-933, 2016
- 7)Pschirrer ER, Monga M: Risk factor for preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 43: 727-734, 2000
- 8)Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al.: The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 181: 1216-1221, 1999
- 9)Jin G, LanLan Z, Li C, et al.: Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 289: 85-99, 2014
- 10)Bevis KS, Biggio JR: Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 205: 19-27, 2011
- 11)Goldenberg, RL, Iams JD, Miodovnik M, et al.: The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 175: 1047-1053, 1996
- 12)Shiozaki A, Yoneda S, Nakabayashi M, et al.: Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 40: 53-61, 2014
- 13)Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, et al.: Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2: 2015
- 14)Kiss H, Petricevic L, Husslein P: Prospective randomized controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 329: 371, 2004
- 15)Moos MK: Understanding prematurity. Sorting fact from fiction. *AWHONN Lifelines* 8: 32-37, 2004
- 16)Goldenberg RL: The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 100: 1020-1037, 2002
- 17)Preterm labour and birth, NICE guideline [NG25] : 14-15, 2015
- 18)Steer CM, Petrie RH: A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 129: 1-4, 1977
- 19)Cotton DB, Strassner HT, Hill LM, et al.: Comparison between magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor: A randomized study. *J Reprod Med* 29: 92-97, 1984
- 20)Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ: Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 163: 767-772, 1990
- 21)Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, et al.: Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 15: 2014
- 22)Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop preterm labor due to bone changes in exposed babies: 2016
- 23)Jayaram PM, Mohan MK, Farid I, et al.: Antenatal magnesium sulfate for fetal neuroprotection: a critical appraisal and systematic review of clinical practice guidelines. *J Perinat Med* 47: 262-269, 2018
- 24)WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee: WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes.



- World Health Organization: 34-37, 2015
- 25)King JF, Flenady V, Papatsonis D, et al.: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour: a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 43: 192-198, 2003
- 26)Papatsonis DM, Van Geijn HP, Ader HJ, et al.: Nefedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 90: 230-234, 1997
- 27)Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, et al.: Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 110: 61-67, 2007
- 28)Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonin DN, et al.: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 6: 2014
- 29)Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E: The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 101: 262-263, 1994
- 30)Kurtzman JL, Thorp JM Jr, Spielman FJ, et al.: Do nifedipine and verapamil potentiate the cardiac toxicity of magnesium sulfate? *Am J Perinatol* 10: 450-452, 1993
- 31)Muench MV, Baschat AA, Kopelman J, et al.: Indomethacin therapy initiated before 24 weeks of gestation for the prevention of preterm birth [Abstract]. *Obstet Gynecol* 101: 65S, 2003
- 32)Niebyl JR, Blake DA, White RD, et al.: The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 136: 1014-1019, 1980
- 33)Morales WJ, Smith SG, Angel JL, et al.: Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor: a randomized study. *Obstet Gynecol* 74: 567-572, 1989
- 34)Morales WJ, Madhav H: Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 169: 97-102, 1993
- 35)Berghella V, Rust OA, Althuisius SM: Short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 195: 809-813, 2006
- 36)Norton ME, Merrill J, Cooper BA, et al.: Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 329: 1602-1607, 1993
- 37)Gardner MO, Owen J, Skelly S, et al.: Preterm delivery after indomethacin. A risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med* 41: 903-906, 1996
- 38)Abbasi S, Gerdes JS, Sehdev HM, et al.: Neonatal outcomes after exposure to indomethacin in utero: a retrospective case cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 189: 782-785, 2003
- 39)Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, et al.: Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 6: 2015
- 40)PRAC recommends restricted use of short-acting betaagonists in obstetric indications. European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: 2013
- 41)American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins-Obstetrics.: Practice Bulletin No. 159. Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 127: e29-38, 2016. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001265
- 42)Bolden JR: Acute and chronic tocolysis. *Clin Obstet Gynecol* 57: 568-578, 2014
- 43)Hearne AE, Nagey DA: Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents. *Clin Obstet Gynecol* 43: 787-801, 2000
- 44)林昌子: 早産の予防と管理 日医大医学会誌 16: 138-143, 20