

室月 淳

宮城県立こども病院産科科長
東北大学医学部臨床教授

これからの

GENUINE TREATMENT for TPL

切迫早産管理

長期安静・持続点滴はやめよう

中外医学社

序 文

君たちは、いつの時代でもそうであったように、自己を確立せねばならない。

——自分に厳しく、相手にはやさしく。

という自己を。

司馬遼太郎『二十一世紀に生きる君たちへ』¹⁾

この本は、国内で一般的におこなわれてきた切迫早産治療、すなわち入院安静臥床とリトドリン塩酸塩の長期持続投与を批判することを主旨とするものです。切迫早産の適切な治療を考えるためにこれまで報告されてきたエビデンスをとにかく第一にして論じています。

エビデンス、ないしはエビデンスをもとにした医療（evidence-based medicine: EBM）という考えかたが日本に導入されてすでに30年以上がたちます。もはやこれらの概念を理解していない医療者はほとんどいないと思われませんが、しかし実際にEBMは臨床現場にどれだけ根づいているのでしょうか？

もちろんEBMは臨床現場における問題解決の一手法であり、その本質は患者さんによりよい医療を提供しようとする基本的姿勢です。エビデンスは医療者が使うためのものですが、もっと正確に言えば個々の患者さんのために利用されるべきものです。多くの医療者に使われて患者さんの利益になったとき、はじめてEBMが医療に根づいたといえるでしょう。

たとえばある治療法がもっとも患者さんの利益になるのは、治療効果が最大で、かつその副作用が最小のときです。そしてメリットが最大でリス

クが最小ということだけでなく、患者さんの価値観、人生観といった要素を考慮したとき、患者さんの満足度はもっとも高くなることがしばしばです。

切迫早産妊婦にたいする長期安静および長期持続点滴治療の可否が問題となる場合、医療者側のエビデンスの議論に加えて、「患者参加の医療」を積極的に進めることが望まれるのではないのでしょうか。患者参加の医療にEBMをはめこむというのは、知りえたエビデンスをもとに妊婦さん自身に望ましい治療を選択してもらうということです。

インターネットによる高度情報化社会では、専門家であろうと一般市民であろうと、産科医療もEBMもそれなりに習得可能かもしれません。ある程度の科学的なものの考えかたを教育で身につけていれば、自分が治療を受ける側であることや、インターネットを介して専門的な知識をひきだす方法も心得ていることでしょう。

この本は、従来の切迫早産治療に疑問をもっているかもしれない若手産科医とか看護師助産師といった医療者を対象にして書かれました。しかしそれ以上に、いま、現在、切迫早産で治療をうけている妊婦さんにも読んでもらえるように、本の記述は可能なかぎり平易となるように心がけました。従来の旧弊な医療を変えていくのは医療関係者のみならず、妊婦さんご自身ではないかと期待しています。

参考文献

- 1) 司馬遼太郎. 二十一世紀に生きる君たちへ. 東京: 世界文化社; 2001. p.17.

機構の早産ガイドライン（NICE guideline 25 Preterm labour and birth）⁸⁾で、トコライシスの第一選択をカルシウムブロッカーのニフェジピン、第二選択をオキシトシン受容体拮抗薬のアトシバンとし、リトドリン塩酸塩をふくむ β 受容体刺激薬の使用を禁止しました。

3 国内でのリトドリン塩酸塩使用の現状

最初にトコライシス薬として開発されたイソクスポリン（ズファジラン[®]）が、日本で認可されたのは1963年と世界的にも早い時期でした。さらに1970年代中ごろから、 β 受容体刺激作用のあるテルブタリン（ブリカニール[®]）が子宮収縮抑制のために用いられるようになりました。テルブタリンは喘息治療薬であり、切迫早産には適応外使用になります。このように β_2 選択性の低い β 受容体刺激薬がひろく使われるようになると、それにあわせて副作用事故もおきるようになって、メーカー側から再三警告がだされてきました。

そのような事情もあってわが国でもリトドリン塩酸塩の認可が急がれ、1986年8月よりウテメリン[®]の商品名で発売されることになりました。リトドリン塩酸塩が切迫早産治療薬として開発されたころ、米国ではリトドリン塩酸塩を長時間投与すると β 受容体のダウンレギュレーションがおこるといふ薬物動態理論をもとに、短期間で投与を終了するプロトコールが推奨されていました。しかしそのころ日本国内でおこなわれていたテルブタリンは長期持続投与が一般的であり、それにおきかわる形ではいつてきたリトドリン塩酸塩もおなじようにロングトコライシスとして使われるようになったようです^{9,10)}。

1988年にでた一般向けの医学書¹¹⁾に、「子宮収縮（陣痛）が頻繁に起こるような症状の著しいときには、注射が効果的です。ウテメリン[®]のはいった液を長時間かけてゆっくり静脈内に点滴注射を行います。（中略）この薬の出現によって、早産の予防や治療が非常に進歩したことは事実です」と書かれていたように、当時はリトドリン塩酸塩に強い期待感があつた様子がかがえます。

リトドリン塩酸塩はその後日本におけるトコライシスの第一選択となつたのは周知のとおりです。すこし古い調査になりますが、2004年に国内での子宮収縮抑制薬の使用状況を調査した結果¹²⁾では、1,149例中でリトドリン塩酸塩が86%と圧倒的に多く、ついで硫酸マグネシウムが20%（併用例あり）という結果でした。現在でもおおよその傾向は変わっていないと考えられます。

リトドリン塩酸塩の使用をきびしく制限した2013年のEMA勧告は『医薬品安全性情報 Vol.11 No.21』¹³⁾によって国内にすぐに紹介されました。それにたいするメーカーの見解¹⁴⁾が2014年にだされましたが、結論として「日本において、注射剤は承認申請時の臨床試験や市販後に実施した使用成績調査等から、48時間より長い投与期間で、適応疾患に対する有効性が確認されている」および「日本において、経口剤は（中略）、同用法の臨床試験や使用成績調査等から、適応疾患に対する有効性が確認されている」というものでした。これは従来からの主張がくりかえされたものにすぎず、国内でのリトドリン塩酸塩使用の現状を変えるものには結局なりませんでした。



エビデンスはどうなっているだろう

この章では、「早産の頻度はどのくらいか」、「子宮頸管長の測定の有用性は」、「早産予防用ペッサリーの効果は」、「リトドリン塩酸塩による切迫早産の治療効果は」、「リトドリン塩酸塩以外のトコライシス薬はどうか」、「早産予防のための安静にはエビデンスがあるか」の6項目について、おもな18の文献を選んで解説し、エビデンスを検討いたします。

1. 早産の頻度はどのくらいか

- (1) 世界で年間およそ1,300万件の早産があり、全出生の9.6%にあたる。そのなかで80万人の早産児が生後1年以内で死亡している¹⁾。地域別でみると早産率もっとも高かったのはアフリカと北米で(全出産数のそれぞれ11.9%と10.6%)、もっとも低かったのはヨーロッパ(6.2%)であった。地域によって異なる早産率はそれぞれのリスク因子による。北米では出産する女性の年齢が高く母体合併症や帝王切開が増加していること、不妊治療の結果多胎妊娠が増加していること、医学的な適応による早産が増えていることなどが関係している。一方、アフリカで早産が多いのは、子宮内感染や栄養

3 母体安静は不要である

切迫早産のときはあまり動かないほうがいい、ベッドのうえで安静にしておくべきだというのはこれまでの常識であり、早産予防のために病院や自宅での安静が広く推奨されてきました。これは、妊娠中の重労働や活発な身体活動が早産と関連しているという観察と、安静によって子宮筋の活動が低下するという推測に基づいています。しかし第3章でも論じたように、ベッド上安静が早産予防に有効であるというエビデンスは存在しません。2015年のコクランレビューでも「この方法が有益である証拠はない。むしろベッド上安静が妊婦や家族に及ぼすデメリットや医療コストの増大を引きおこすことを留意すべきである」と明確に否定されています⁹⁾。

ベッド上安静が早産予防に有効というエビデンスがないことにくわえて、安静には静脈血栓症や筋萎縮、心血管系の機能低下をひきおこす副作用があることが知られています。こういったデメリットがあきらかになったため、2016年に米国産婦人科学会（ACOG）は、「いかなる妊婦の合併症であっても、妊娠中の活動制限や安静を日常的に推奨してはいけない」という勧告をだしました¹⁰⁾。切迫早産においても当然のこと安静を「禁忌」としたわけです。

日本産科婦人科学会の姿勢はいまだにあいまいなままです。『診療ガイドライン産科編 2023』にはベッド上安静にかんする記述はなく、それをすすめているわけでも禁忌としているわけでもありません。いまでも多くの産科医は、切迫早産の妊婦さんにたいして入院安静臥床とリトドリン塩酸塩の長期持続投与をおこなうか、外来で診療していく場合もリトドリン塩酸塩の内服と自宅安静を指示しています。おそらくほとんどの産科医が

早産を減らすという因果関係が問題となっています。しかしこういった疫学データにはさまざまなバイアスがはいつていますので、因果関係の証明にはまったくならないのはあきらかです。交絡因子をなくすためにランダムに2群にわけておこなうRCTが必要なのですし、これまでおこなわれたRCTのほとんどすべてで早産減少効果は否定されています。

6 「産科ガイドライン」に長期持続投与の禁止を明記されないかぎりいまの治療はやめられない

産科ガイドラインをていねいに読めば、けっして長期投与を推奨しているわけではないことがわかります。最新の『産婦人科診療ガイドライン産科編2023』⁵⁾には、切迫早産にたいするリトドリン塩酸塩の使用については以下のような記述になっています。

「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、妊娠期間延長に関しての高いレベルのエビデンスがないことに加え、以下に示すような数多くの副作用が生じることに注意する（後略）」

このガイドラインではエビデンスを正しく認識しており、重篤な副作用の存在を具体的に指摘しながら、48時間をこえるリトドリン塩酸塩の投与に慎重とあるべきとしています。けっしてガイドラインで長期投与を推奨しているわけではありませんが、長期投与を明確に禁忌とするような文言がないのも確かです。ただし以前の産科ガイドラインでは、切迫早産にたいするリトドリン塩酸塩の使用を無条件に推奨レベルB（勧められる）