

〔産科領域における薬物療法〕

子宮収縮剤のリスク, ベネフィット

北里大学医学部

産婦人科教授

西島 正博

同・講師

谷 昭博

はじめに

子宮収縮抑制剤の最大のベネフィットは、切迫早産において妊娠期間を延長させることにあり、リスクは薬剤であるが故、確実に副作用を有することである。

子宮収縮抑制剤のリスク

〔I. β 作動薬 (塩酸リトドリン)〕

1. 母体の副作用 (表1)

(表1) β 作動薬(塩酸リトドリン)の副作用

母体副作用	胎児副作用
生理的副作用	頻脈
頭痛	不整脈
嘔気・嘔吐	心筋虚血
熱感	心筋肥大
顔面紅潮	心不全
代謝性副作用	心室中隔肥大
高血糖	高血糖
糖尿病性ケトアシドーシス	高インシュリン血症
低カリウム血症	
Na・水貯留	
循環器系	新生児副作用
肺水腫	頻脈
頻脈・心悸亢進・息切れ	低血糖
心不全	高ビリルビン血症
不整脈・心電図異常	一過性心電図異常
心筋虚血	心筋虚血
その他	不整脈
無顆粒球症	低血圧
血小板減少	心筋収縮力の低下
発疹	脳室周囲・脳室内出血
麻痺性イレウス	低カルシウム血症

(文献1)より改変)

- A) β_1 刺激により心拍出量、収縮期血圧は上昇するが、 β_2 刺激による末梢血管拡張、血管抵抗低下から拡張期血圧は低下する。この脈圧の増加と脳血管の拡張から顔面紅潮、頭痛、熱感などが10~15%の患者に発生する。
- B) β_2 刺激により隣臓のグルカゴン分泌は増加し、肝と筋肉でのグリコーゲン分解が促進されるため高血糖となる。高度の高血糖が放置されれば糖尿病性ケトアシドーシス、胎児死亡を来す可能性もあり、糖尿病患者への投与は避けるべきである。また高血糖と β_1 刺激によるカリウムの細胞内への移動によって低カリウム血症となる。
- C) β_1 刺激による心臓への周期変動作用と変力作用の増強により循環器系のさまざまな副作用が出現する。上記低カリウム血症をとともなえば不整脈、心電図異常をみる。
- D) 最も重大な副作用は、肺水腫である。表2の危険因子に加え、 β_2 刺激によるNa

・水貯留作用は潜在的な危険因子である。

合併症のない妊婦における原因の多くは、輸液過多と切迫早産にともなう感染による膜透過性の亢進である。

肺水腫発生予防対策

①精密持続点滴装置を使用し正確な輸液を行う（ステロイド投与例ではとくに注意する。）。

②厳密な水分のイン・アウト バランスを保つ。

③1日水分摂取量を2,500ml以内とする。

④バイタルサインを頻回にチェックする。

⑤持続性の頻脈（130回/分以上）に注意する。

⑥肺野の聴診を頻回に行う。

⑦症状発現前にパルス オキシメーターが異常値を示す可能性があり、その使用を考慮する。

E) 副作用頻度は、頻脈（50%以上）、低カリウム血症（40~50%）、高血糖（>140mg/dl；20~50%、>200mg/dl；まれ）、不整脈（2~4%）、肺水腫（1~5%）などである。

2. 胎児・新生児の副作用（表1）

A) 胎児・新生児への副作用は母体に比べまれであり多くは一過性である。

B) 頭蓋骨内出血が増加する可能性があるとする報告があるが、否定的な報告もされており、原因も未だ不明である。

〔Ⅱ. 硫酸マグネシウム（現在切迫早産の保険適応なし）〕

1. 母体の副作用（表3）

A) 重篤な母体副作用は血中マグネシウム濃度が有効治療域（4~8 mg/dl）であればまれである。

B) 重症筋無力症では禁忌である。

C) 重篤な副作用にマグネシウム中毒がある。血中マグネシウム濃度が有効治療域を超

（表2）肺水腫発生の危険因子

長期の治療 2種類以上の収縮抑制剤の併用 多胎妊娠 妊娠中毒症 貧血 輸液過多 腎機能低下 循環器系疾患 呼吸器系疾患 感染（絨毛羊膜炎） 副腎皮質ホルモン使用時

（表3）硫酸マグネシウムの副作用

母体副作用	胎児副作用
高マグネシウム血症	胎児呼吸様運動の低下
低カルシウム血症	心拍数基線細変動の減少
嘔気・嘔吐	心拍数基線の低下
頭痛	音響振動刺激への反応低下
低血圧	
筋力低下	新生児副作用
嗜眠	低カルシウム血症
呼吸抑制	高マグネシウム血症
肺水腫	筋緊張低下
骨密度の減少	嗜眠
呼吸抑制	代謝性アシドーシス
麻痺性イレウス	長管骨骨端の離解
浸透性利尿	

（文献1）より改変）

え9~13mg/dlとなると深部（膝蓋腱）反射が消失し、血中濃度が14mg/dl以上に達すると高度筋麻痺、呼吸抑制、心停止といった重篤な合併症がおこる（1mEq/L=1.2mg/dl）。

マグネシウム中毒予防対策

- ①精密持続点滴装置を使用する。
- ②頻回に深部（膝蓋腱）反射をチェックする。
- ③腎から排泄されるため腎機能低下、尿量減少が認められるときは投与量を修正する。
- ④中毒症状出現時には拮抗剤グルコン酸カルシウム（10%、10ml）を緩徐に静注する。

2. 胎児・新生児の副作用（表3）

- A) 重篤な副作用はない。
- B) マグネシウムの中枢神経鎮静作用に加え神経筋接合部でのアセチルコリン抑制作用と神経細胞へのカルシウムインフラックスを妨げ神経伝達を妨害している可能性が指摘されている。これらと筋弛緩作用により胎児行動や心拍に変化が生じる。胎児仮死などの診断に苦慮する場合がある。
- C) X線上で観察される長管骨骨端の離解は、一過性のもので自然治癒するとされる。

〔Ⅲ. インドメタシン〕

早産の子宮収縮にはプロスタグランジンが深く関与しているため、PG合成阻害剤であるインドメタシンは、最も収縮抑制効果が期待できる。ただし胎児に対する有害な副作用のため本邦では妊娠中の使用は禁忌となったため、その使用に関しては十分なインフォームドコンセントを必要とする。

1. 母体の副作用（表4）

- A) 他の子宮収縮抑制剤に比べ母体副作用はまれである。
- B) 併用する薬剤による副作用に注意する（アミノグリコシド→腎機能障害、βブロッカー→高血圧）。

2. 胎児・新生児の副作用（表4）

- A) PGの抗利尿ホルモン抑制効果の消失により拮利尿作用増強と動脈管狭窄による腎血流の変化が胎児尿量減少から腎機能低下、羊水過少を招き、出生後の高カリウム血症といった重大な副作用の原因となる。
- B) PGの粘膜保護機能の消失と腸への血流低下は、壊死性腸炎の原因となる。
- C) 妊娠32週以降の胎児で動脈管狭窄が急激に増加する（Moise, 1993）ため妊娠後半での使用は避ける。

（表4）インドメタシンの副作用

母体副作用	児副作用
嘔気・嘔吐	動脈管狭窄・閉鎖（一過性）
胃痛・胸やけ	羊水過少
消化性潰瘍	新生児肺高血圧
血小板減少	腎機能障害
出血時間延長	高カリウム血症
頭痛・めまい	血小板機能障害
腎機能障害（アミノグリコシド）	頭蓋内出血
高血圧（βブロッカー）	壊死性腸炎
うつ病	腸穿孔
	高ビリルビン血症

（文献1）より改変）

子宮収縮抑制剤のベネフィット

〔I. 子宮収縮抑制効果〕

子宮収縮を抑制することが最大のベネフィットであるが、収縮抑制効果には限界がある。カナダの6施設において、リトドリン (n=352) カプラセボとして5%ブドウ糖液のみ (n=356) の静脈内投与を受けた708人の切迫早産妊婦について行った研究では、周産期死亡率、妊娠週数の延長、2,500g未満児の出生数、新生児罹患率、生後18ヵ月における脳性小児麻痺と精神運動発達異常の発生率に有意差はなく、唯一48時間までの妊娠延長効果に有意差を認めている。また King (1988), Higby (1993) の meta-analysis でも同様な結果となっている。これらの結果は早産の治療開始が頸管所見の進行している状態が多いこと、子宮収縮の原因が多岐にわたり、その原因が排除されない限り収縮抑制が困難であることなどが理由となろう。このことから明白な子宮収縮のベネフィットは

- ①母体搬送のための時間確保
- ②胎児肺成熟促進のためのステロイド効果発現までの時間確保
- ③頸管縫宿術などの手術後の子宮の安静

などの短期的抑制効果であり、長期的効果は個々の症例によって異なる。

〔II. その他のベネフィット〕

- A) 過強陣痛の治療。とくに塩酸リトドリンは半減期が短く、分娩中胎児仮死発生時の緊急帝王切開において分娩までの子宮内環境改善に用いられる。
- B) 塩酸リトドンで呼吸窮迫症候群が減少する可能性が示唆されている。
- C) 硫酸マグネシウムは早産児の脳性小児麻痺 (Nelson, 1995), 頭蓋内出血 (Bottoms, 1994) 発生率を低下させる可能性が指摘されている。
- D) インドメタシンは羊水過多の治療になり得る。

おわりに

子宮収縮抑制剤の明白な抑制効果は現時点で短期的効果に限られ、長期的効果は個々の症例によって異なる。その一方副作用は確実に存在するため、その使用に関してはリスクとベネフィットを考慮し慎重に投与する必要がある。

《参考文献》

- 1) Hill WC. Risks and complications of tocolysis. Clin Obstet Gynecol 1995 ; 38 : 725—741
- 2) The canadian preterm labor investingators group. Treatment of preterm labor with the β -adrenergic agonist ritodrine. N Engl J Med 1992 ; 327 : 308—312