

早産の予防と管理

林 昌子

日本医科大学多摩永山病院女性診療科・産科

Prevention and Management of Preterm Birth

Masako Hayashi

Department Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School

Abstract

Spontaneous preterm birth is a syndrome caused by infection, inflammation, ischemia, or bleeding and its mechanisms are largely unexplored. Strategies to prevent preterm birth include avoiding risk factors as much as possible and medications such as tocolytics. The main risk factors for preterm birth include a history of preterm birth, shortened cervical length, history of cervical surgery, pre-pregnancy weight loss, poor weight gain during pregnancy, and smoking. Typical tocolytics include ritodrine hydrochloride and magnesium sulfate. The use of continuous infusion of low-dose ritodrine hydrochloride is more frequent in Japan than in the United States (US) and in Europe. Ritodrine hydrochloride has been used in relatively large quantities and on a short-term basis in the US and in Europe. A number of randomized controlled trials (RCTs) have been performed regarding the large quantities and the short-term methods frequently employed in the US and in Europe. They showed that ritodrine hydrochloride had limited efficacy and many side effects, which led to the limited use of ritodrine hydrochloride and beta-stimulants in the US and in Europe. RCTs have not been performed regarding low-dose continuous infusions frequently employed in Japan. Hence, the evidence for this method has not been established. In recent years, the use of ritodrine hydrochloride has decreased substantially in Japan due to the restrictions on the use of beta-stimulants in the United States and in Europe. In addition, progesterone administration has been established in other countries as a method of preventing preterm birth in cases of shortening of the cervical length, and it is being considered in Japan.

The treatment methods prevalent in Japan differ in some aspects from those in Europe and in the US. The lower preterm birth rate in Japan compared to other countries suggests that this difference in treatment methods may be justified. Recent studies have shown that progesterone significantly reduces preterm birth rates. Its indications in Japan should be carefully considered for its appropriate use. More research should be conducted to reduce preterm births in the future.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 138-143)

Key words: preterm birth, progesterone, risk factors, ritodrine, tocolytics

Correspondence to Masako Hayashi, PhD, Tama-Nagayama Hospital, Nippon Medical School, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: hayashi@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

はじめに

1980年代以降、医療技術の向上により、周産期予後は著しく改善した。しかし、それにもかかわらず、早産率に明らかな減少の兆しはない。自然早産は、感染、炎症、虚血や出血などを原因とする症候群のように考えられており、自然早産発生のメカニズムはほとんど解明されていない。そこで、早産を予防するために、リスク因子を可能な限り避ける方法や子宮収縮を抑制する治療などが行われている。本稿では主に早産のリスク因子と薬物治療について、本邦の治療の特徴も含めて述べる。

早産のリスク因子

早産のリスク因子は多岐にわたる(表1)。その中で最も強いリスク因子とされるのは早産の既往である。前回2回の分娩後の次の妊娠について、既往が正期産/正期産の場合早産率は約4%、早産/正期産の場合12%、正期産/早産の場合は23%、早産/早産の場合には32%の早産率であり、既往早産が多いほど、また最近に早産している場合に早産率が高い¹。また、複数の大規模なデータベースを用いた報告によれば、前回妊娠時の早産の週数が早いほど37週未満の早産率が高く、37週未満の早産でリスクが約3倍、35週未満で4~6倍、32週未満で6倍、28週未満の早産では約10倍まで増加する²⁻⁵。

単胎妊娠の妊婦の頸管長を検討した研究の結果では、妊娠24週頃に計測した頸管長が短いと早産率が高くなる。頸管長40mm以上の妊婦と比較して、頸管長20~24mmでは相対リスクが約9倍、12mmで約14倍(早産は33%)に上昇する⁶。

子宮頸部の円錐切除術の既往も早産のリスクとなる。コールドナイフ法による円錐切除術後の場合、円

錐切除術を受けていない妊婦と比較して約2~5倍のリスク上昇が報告されている⁷。

妊娠前やせ(BMI<18.5)の妊婦は早産の割合が高く^{8,9}、さらに、妊娠前の体格に関わらず、妊娠中に適正な体重増加が得られない場合に早産率は高くなる^{10,11}。従って、妊娠前やせや標準体重の場合は適正な体重増加が重要である。一方で妊娠前肥満の場合は妊娠中体重増加量に関わらず妊娠合併症の発症率が高く、さらに、体重増加量が大きいと妊娠高血圧症候群発症頻度や帝王切開率が上昇することはよく知られており、個別の判断が必要である。

筋腫合併妊娠では筋腫のない妊婦と比較して早産のリスクは1.5倍とのメタアナリシスがある¹²。また、本邦の報告で、妊娠前半に子宮筋腫を指摘された102人の妊婦の検討では、直径が6cmを超える筋腫を有する場合(n=51)の早産率は24%(12例)に対し、6cm以下の筋腫では0%(0例)であり¹³、筋腫の合併は早産リスクとなり得るが、妊娠前半に6cmより小さい筋腫では早産の可能性は低いと解釈してよいと思われる。

喫煙により妊娠32週以前の早産率は1.3~2.5倍上昇する¹⁴⁻²⁰。喫煙が早産を増加させるメカニズムは明らかではないが、タバコの煙には3,000を超える化学物質が含まれるとされ、そのほとんどの生物学的効果は不明である²¹。含有される化学物質中、ニコチンと一酸化炭素については強力な血管収縮剤であり、胎盤の障害と子宮胎盤の血流の減少に関連し、早産に関連するとされる。また喫煙は全身性炎症反応にも関連しており、その経路を通じて自然早産を増加させる可能性がある^{22,23}。早産率は喫煙量に比例して増加するが、禁煙により早産リスクが下げられ、禁煙時期が初期であるほど、早産リスクは低下する²⁰。

カフェイン摂取と早産の関連に関するエビデンスの高い研究は存在しない²⁴。一方でコーヒー摂取量が多いとpregnancy lossが増加するという報告^{25,26}もあり、多量のカフェイン摂取は避けるべきであろう。

エタノールは子宮収縮抑制剤として使用されていた時期も存在するが、その後の研究報告により、エタノールを使用しても他の子宮収縮抑制剤やプラセボと比較して早産を減少させず²⁷、現在は早産の治療のためにエタノールを使用することはない。妊娠中の多量のアルコール(最大18g/日)摂取では、アルコール消費が多いほど統計的に有意に早産率が上昇する²⁸。一方で妊娠中にアルコールを摂取した場合、用量に関連なく「胎児性アルコール症候群」や「胎児性アルコール

表1 早産の主なリスク因子

医学的背景	早産の既往、子宮頸管異常、やせ、肥満、遺伝的因子、不妊症、多産婦、多胎妊娠、未受診妊婦、高血圧、糖尿病、心疾患、慢性疾患、尿路感染症、ストレス
社会的背景	18歳未満、高齢初産、低学歴、低所得、白人以外の人種、未婚、重労働、家庭内暴力
嗜好	喫煙、薬物

効果」と呼ばれるアルコール摂取関連の胎児異常や発達障害を発症することがあるため、アルコール摂取は避けるべきである²⁹。

労働と早産についての明確なエビデンスはまだ無い。重いものを扱う場合または繰り返して、持ち上げたり運んだりする仕事や肉体的労働、または著しい身体運動を要する仕事や3時間以上立位の労働、シフト制または夜勤労働が、比較的低い確率ではあるが有意に早産率を上昇させる^{30,31}。一方で長時間労働については、長時間労働(>39時間/週)が早産率に関わらないという報告³⁰と、55時間以上/週働いた場合には40時間働く人と比較して、早産率が上昇するという報告がある³¹。

早産予防のためには上記のリスク因子のうち避けられるものを避け、避けられないリスク因子を有する妊婦について、診察をより頻回に行うなど慎重に管理する方策が取られている。

切迫早産の治療

切迫早産の定義は「妊娠22週0日から妊娠36週6日までの妊娠中に、規則的な子宮収縮が認められ、かつ子宮頸管の開大度・展退度に進行が認められる場合、あるいは初回の診察で子宮頸管の開大が2cm以上となっているなど、早産となる危険性が高いと考えられる状態をいう」である³²。しかし本邦ではほとんどの施設で定義を満たす状態の前に医療介入を行っている。すなわち、子宮頸管長の短縮のみの場合や、子宮収縮のみで子宮頸管に変化が無くても、切迫早産として管理されることが多い。治療には子宮収縮抑制剤の使用が考慮される。また、感染が疑われる場合には娩出時期の考慮とともに抗菌薬も投与される。安静管理も頻用される管理であるが、近年のメタアナリシスによれば、1,266人の妊婦について自宅安静にした群と、プラセボ投与または介入なしの群で比較した結果、安静群と対照群で早産率に差は認められていない(7.9% vs. 8.5% RR 0.92 95% CI 0.62~1.37)。しかし、リスク因子の項目で述べたように、長時間立位や重労働が早産を増加させる可能性、母体の疲労により子宮収縮が増加するなどの経験や、状況悪化時の対応のしやすさ等に基づき、多くの施設で外来または入院で安静管理が行われている。

本邦と欧米の子宮収縮抑制剤使用法の違い

本邦では古くは非選択的β受容体刺激薬であるイ

ソクスプリン(ズファジラン[®])や、β2受容体刺激薬であるテルブタリン(ブリカニール[®]:適応外使用)などが子宮収縮抑制剤として用いられていた。その後1986年に同じくβ2受容体刺激薬の塩酸リトドリン(ウテメリン[®])が保健適応となり、そして2006年に硫酸マグネシウム(マグセント[®])が「切迫早産」への保健適応追加となった。現在、塩酸リトドリンは本邦で最も切迫早産治療に使用されている薬剤の一つであり、長期の持続点滴で使用することが多い。

塩酸リトドリンが切迫早産治療薬として開発された頃、米国では塩酸リトドリン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をもとに、短期間(約1日)で投与を終了するプロトコルが採用されていた。その後塩酸リトドリンが本邦でも使用されるのだが、その頃本邦では切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、塩酸リトドリンは、テルブタリンと同様に持続点滴で使用する方法で広まった。その結果、本邦と海外での塩酸リトドリンの使用法に乖離が起こった。すなわち、海外では短期間で投与を終了する使用法が一般的に、そして本邦では長期にわたる持続点滴での使用が主流となった。

欧米ではその後多くの治療についてRCT等での検証が行われた。Cochrane Database Syst Revでβ刺激薬とプラセボを比較した1,367人の妊婦を含む12のRCTをメタ解析した結果、β刺激薬は48時間以内に早産で出産する女性の数を減少させ(RR)0.68, 95%信頼区間(CI)0.53~0.88, 10試験, 1,209人), 7日以内の出産も減少した(平均RR 0.80; 95%信頼区間(CI)0.65~0.98, 5試験, 911人)。しかし、妊娠37週未満の早産の減少は認められず(RR 0.95; 95%CI 0.88~1.03, 10試験, 1,212人)、周産期死亡や新生児死亡、呼吸窮迫症候群に対する有用性も認められなかった。さらに母体の胸痛、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³³。このように、多くのRCTで塩酸リトドリンの効果は限定的で、副作用が多いという結果が示された。しかしながら、このようにして欧米で検討された塩酸リトドリンの使用法は、本邦で頻用される低用量維持の静脈点滴法ではなかった。本邦で行われているような使用法に対するRCTは行われず、したがって、エビデンスも確立されていない状況である。

リトドリンに関する複数の研究の結果を受け、2013年10月に欧州医薬品庁(European Medicines

Agency) は高容量の短時間作用型 β 刺激薬を長期間投与した場合に母体と胎児の両方に肺水腫, 心不全, 不整脈等の重篤な心血管障害を与える可能性があるため, 子宮収縮抑制のための短時間作用型 β 刺激薬の使用期間を最大 48 時間までとする通知を発表した³⁴. さらに 2011 年には米国 FDA が塩酸リトドリンを米国で販売中止とした上で, 子宮収縮抑制薬として使用されていたテルブタリンに対しても予防的あるいは 72 時間を超えて長期間使用しないように警告を出している³⁵. このような動きの結果, 欧米では β 刺激薬の使用頻度は低く, 硫酸マグネシウムが子宮収縮抑制剤として頻用されている.

最近の切迫早産治療と今後の展望

本邦では塩酸リトドリンが切迫早産治療に頻用されているが, 欧米の動きを受け, その使用量は大幅に減ってきたように思われる. 近年では硫酸マグネシウムの使用とともに, 塩酸リトドリンに代わって, プロゲステロンやベッサリーによる治療が注目されている.

有効とされるプロゲステロン製剤とその使用方法は主に 2 種類ある. 天然のプロゲステロンを腔坐薬で用いる方法と, 人工的に合成されたホルモンであるカプロン酸ヒドロキシプロゲステロン (17-OHPC) を筋肉注射で用いる方法である. 最近の複数のメタアナリシスによれば, 妊娠 20 週~24 週に頸管長 25 mm 未満に短縮した症例や, 前回早産の症例に対し, プロゲステロン製剤の投与は早産率を下げる³⁶⁻³⁹. このような結果を受け, 海外ではプロゲステロン投与は前回早産や頸管長短縮症例の早産予防法として確立されてきている. 17-OHPC の場合, 海外で一般的に用いられる用量は 250 mg/週である. 本邦では 17-OHPC (プロゲデポー[®]) が切迫流早産に対し保険適応を有するが, その用量は 125 mg/週までである. プロゲステロン腔坐薬については, 200 mg を連日腔内投与する方法が一般的であるが, 本邦ではプロゲステロン製剤(ルテウム腔用坐剤 400 mg[®]) の適応症が生殖補助医療における黄体補充に限られており, 切迫早産治療には承認されていない.

ベッサリーによる治療は子宮頸管の軸を変更し, 子宮内容物の重量を子宮頸部にかからないようにし, さらに, 子宮頸管の開大を防ぎ, 上行感染を防ぐとされ, 切迫早産治療に用いられている. しかしベッサリーの有用性については意見の分かれるところ^{38,40-42}であり, 今後の検討が待たれる.

おわりに

本邦で浸透している治療方法は欧米と異なる点もあるが, 本邦の早産率が諸外国と比較して低いことを勘案すれば, 正当性はあるものと思われる. 近年のプロゲステロン製剤に関する検討の成績が良好であり, 本邦でも必要に応じて適切に使用できるよう, 保険適応等を検討されるべきである. 今後, 本邦の治療方法についても評価し, 早産の減少に向けさらに活発な研究が行われることを期待する.

文 献

1. Carr-Hill RA, Hall MH: The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 921-928.
2. 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* 1999; 181: 1216-1221.
3. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM: Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 643-650.
4. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ: Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 379-385.
5. Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB: Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 800-804.
6. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al.: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996; 334: 567-572.
7. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al.: Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
8. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD, Knowledge Synthesis G: Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 65-101.
9. Girsan AI, Mayo JA, Carmichael SL, et al.: Women's prepregnancy underweight as a risk factor for preterm birth: a retrospective study. *BJOG* 2016; 123: 2001-2007.
10. Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon KS, et al.: Prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain: associations with preterm delivery. The NMIHS Collaborative Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 194-200.
11. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA: Combined effects of

- pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. *Epidemiology* 2006; 17: 170-177.
12. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY: Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 357-366.
 13. Koike T, Minakami H, Kosuge S, et al.: Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25: 309-313.
 14. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M: Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health* 1992; 82: 87-90.
 15. Hefner LJ, Sherman CB, Speizer FE, Weiss ST: Clinical and environmental predictors of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 750-757.
 16. Li CQ, Windsor RA, Perkins L, Goldenberg RL, Lowe JB: The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993; 269: 1519-1524.
 17. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Graubard BI, Isotalo L: Effect of age, parity, and smoking on pregnancy outcome: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 16-21.
 18. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG: Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA* 1986; 255: 82-84.
 19. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR: Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ* 1995; 311: 531-535.
 20. Soneji S, Beltran-Sanchez H: Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e192514.
 21. Benowitz NL, Dempsey DA, Goldenberg RL, et al.: The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy. *Tob Control* 2000; 9: III91-III94.
 22. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al.: Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2167-2176.
 23. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM: Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1117-1119.
 24. Jahanfar S, Jaafar SH: Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2015; CD006965.
 25. Li J, Zhao H, Song JM, Zhang J, Tang YL, Xin CM: A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130: 116-122.
 26. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J: Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017; 359: j5024.
 27. Haas DM, Morgan AM, Deans SJ, Schubert FP: Ethanol for preventing preterm birth in threatened preterm labor. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2015; CD011445.
 28. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J: Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2011; 118: 1411-1421.
 29. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P: Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 2007; 114: 243-252.
 30. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM: Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 623-635.
 31. Cai C, Vandermeer B, Khurana R, et al.: The impact of occupational activities during pregnancy on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019.
 32. 日本産科婦人科学会:産科婦人科用語集・用語解説集. 改訂第4版, 2018; 日本産科婦人科学会事務局 東京.
 33. Neilson JP, West HM, Dowswell T: Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2014; CD004352.
 34. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/short-acting-beta-agonists-article-31-referral-annex-ii_en.pdf
 35. The U.S. Food And Drug Administration(FDA): FDA Drug Safety Communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243539.htm>
 36. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al.: Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 161-180.
 37. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, et al.: Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 10-25.
 38. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD: Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2019; 126: 556-567.
 39. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, et al.: Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG* 2017; 124: 1176-1189.
 40. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, et al.: Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 1535-1543.
 41. Jin XH, Li D, Huang LL: Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 42560.
 42. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH: Cervical Pessary To Prevent Preterm Birth In

Asymptomatic High-Risk Women: A Systematic Review And Meta-Analysis. Am J Obstet Gynecol 2020.

(受付：2020年4月20日)

(受理：2020年5月27日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。