

Ritodrine hydrochloride による切迫早産の治療

切迫早産治療に関する臨床研究

東京大学医学部産科婦人科学教室

佐藤和雄・北川浩明
木下勝之・坂元正一

最近の胎児妊婦管理、及び新生児管理の進歩は、周産期死亡率の低下をもたらしてはいるが、いまだ未解決の問題も多い。

早産未熟児出生予防もその一つであり、進んだ未熟児管理の結果、児の予後が改善されたとはいえ、児の長期予後の観点から、早産を予防することにより未熟児出生防止を積極的におしすすめることが、より合理的である。

近年、切迫早産に対する子宮収縮抑制剤として prostaglandin antagonists や β adrenergic agents が広く用いられている。前者の子宮収縮抑制作用は強力であり、臨床的にも有効であるが、胎仔ボタロー管に対する作用が動物実験では報告されており、慎重な使用が要求されている。一方 β adrenergic agents は、その β_2 作用により子宮収縮抑制効果と速効性を有する反面、 β_1 作用のため循環系副作用は不可避であり、切迫早産治療薬として理想的なものとはいえなかった。しかし薬剤の研究は進み、 β_2 作用が強く β_1 作用の弱い selective β_2 -stimulant の開発がなされ、その良好な臨床効果が各国で注目されている。

今回、我々は、その一つである ritodrine を切迫早産の治療に用い、その効果及び副作用について検討を加えたので報告する。

対象：切迫早産 10 例（妊娠 26～34 週）を対象とした。この中には、品胎、胎盤部分早期剝離、前期破水頸管無力症例が各 1 例ずつ含まれた。

方法：(1) ritodrine の投与方法：子宮収縮が周期 5 分以内、持続 50 秒以上の場合は点滴による静脈内投与とし、 $50 \mu\text{g}/\text{min}$ より投与開始し、効果に応じて $100, 150 \mu\text{g}/\text{min}$ と増量または減量した。静脈内投与による初期治療で子宮収縮が消失又は減弱した例では、その後経口投与に切

り替えた。投与期間は原則として妊娠 36 週に至るまでとした。一方子宮収縮の周期が 10～15 分以上の場合は経口投与とした。投与量は $30\sim 60 \text{mg}/\text{日}$ ($3\sim 4$ 分服) とし、子宮収縮の状態により増減した。(2) 子宮収縮の測定：外測法による陣痛計を用いて子宮収縮を連続記録して観察し、ritodrine の効果を判定した。子宮収縮の強さは周期と持続時間で表わした。(3) 母体循環系その他の監視：経時的に母体の血圧・脈拍数・心電図・血糖値を測定記録した。(4) 胎児心拍数の監視：Doppler 法を用いて連続的に胎児心拍数を記録した。長期投与例では母体の耐糖能及び血清電解質の変化も検討した。

結果：(1) 切迫早産に対する治療効果：治療により妊娠 36 週以後分娩に至った例を有効とした（図 1）。現在妊娠継続中の h 例と i 例を除く 8 例のうち有効例は 5 例（62.5%）であった。無効の 3 例はそれぞれ、胎盤部分早期剝離（e 例）、頸管無力症による前期破水（g 例）、品胎（j 例）という合併症妊娠例であった。また治療開始時の妊娠週数と治療効果の関係をみると、妊娠 32 週以後の切迫早産群では、それ以前に比し有意に有効率が高い（表 1）。(2) 子宮収縮抑制効果：静脈内投与群（5 例）の、治療開始時子宮収縮及び子宮口の所見は表 2 の如くである。これら 5 例における子宮収縮の変化をみると（図 2）、周期は 3.3 ± 0.6 分（投与前、平均 \pm S.D.）から 8.0 ± 1.7 分（ $150 \mu\text{g}/\text{min}$ ）へ、持続時間は 60 ± 0 秒（投与前）から 40 ± 10 秒（ $150 \mu\text{g}/\text{min}$ ）へと dose dependent に減弱した。この効果は投与後 20～60 分で明らかとなり、5～6 時間後に子宮収縮はほぼ消失するに至った。

(3) 母体循環系に対する影響（図 2）：血圧は拡張期圧がやや低下（ $72.0 \pm 5.4 \text{mmHg} \rightarrow 63.0 \pm$

7.3mmHg.)した以外有意な変化はなく、同時に記録した心電図でも波形の変化は認められなかった。これに対して脈拍数は、 $86 \pm 3/\text{min}$ (投与前)から $123 \pm 4/\text{min}$ ($150 \mu\text{g}/\text{min}$)へとdose dependentに増加した。しかし心悸亢進を訴えた例はなく、投与量を減らすことにより脈拍数も減少し、投与中止後は速やかに正常域に回復した。経口投与例でも、血圧・心電図上で有意な変化は認められないが、脈拍は投与1時間後に投与前より $10 \sim 30/\text{min}$ 増加した。これらでは一過性に心悸亢進を訴える例が認められた。

(4) 胎児心拍に対する影響(図2): 静脈内投与時の基準心拍数は $144 \pm 3/\text{min}$ (投与前)から $160 \pm 10/\text{min}$ ($150 \mu\text{g}/\text{min}$)へと増加し、母体と同じくtachycardiaとなる傾向がある。しかし、母体脈拍の変化に比し投与速度 $50 \mu\text{g}/\text{min}$ では胎児心拍数の変化がみられず、また投与速度を $150 \mu\text{g}/\text{min}$ から减小した時の心拍数の回復は緩徐であった。long term variabilityなど心拍patternの変化は認めなかった。

(5) 長期投与による血糖値、血清電解質への影響: 母体血糖値の変化は、静脈内投与及び経口投与後の数時間では現われなかったが、長期投与例では2例に 100g 糖負荷試験上の異常を認めた。1例は糖負荷試験で軽度の糖尿病patternを示したが、空腹時血糖は $80 \sim 110 \text{mg}/\text{dl}$ であった。他の1例は治療開始2週後と6週後の糖負荷試験でそれぞれ境界型を示したが、空腹時血糖は正常域であった。これらの2例では、ともに産褥5~7日の糖負荷試験は正常型に回復していた。その他、母体の血清電解質異常を認めた例はない。また、出生後新生児に異常は認めなかった。

(6) 症例: 切迫早産例に対するritodrineの具体的な投与例を図3、4に示した。症例は27才、OGOP、妊娠26週0日に規則的陣痛様下腹部痛を主訴として来院した。3分周期で持続60秒の分娩発来を思わせる子宮収縮があり、子宮口は2.5cm開大、展退70%であった。直ちに切迫早産の診断でritodrineの静脈内投与を行なった。図4は治療開始前後の胎児心拍数及び子宮収縮の記録であるが、子宮収縮は投与前と比較してdose dependentに減弱した。子宮収縮消失後、経口投与に切り替え $60 \sim 40 \text{mg}/\text{日}$ を維持量として妊

娠35週6日まで継続投与し、36週1日で分娩となった。ritodrineによる妊娠期間の延長効果は10週間に及んだ。

考按: selective β_2 stimulantであるritodrineは1971年に切迫早産治療薬として登場以来、欧米を中心に広く使用されている。その作用機序は細胞膜の β receptorを刺激し、細胞内cyclic AMP濃度を高め、それがmyosin lightchain kinase活性を抑えるために、子宮筋の弛緩を惹き起こすと考えられている。この薬剤の子宮収縮抑制作用は今回示した如く著明であり、特に胎盤部分剝離のような器質的異常が原因となって発来した子宮収縮でも一時的にせよ抑えることができる。もちろん、この場合子宮収縮抑制剤投与の適応はないが、切迫早産と診断したなかに胎盤部分早期剝離のような器質的疾患も含まれることがあり、ritodrine投与に際して原疾患を見過ごすことなきよう留意すべきである。ritodrineの第2の特徴は副作用による使用上の制約が少ない点にある。母体循環系に与える影響として、頻脈と脈圧増大が報告されているが、今回の使用経験でも頻脈の出現が主要なものであった。しかし、切迫早産時に発来する子宮収縮を抑制する投与量の範囲では、脈拍数が $120/\text{min}$ を超えることは少なかった。特に従来 β -stimulantsで問題であった血圧低下は全く認められなかった。胎児肺成熟を促す目的で母体にcorticosteroidsを投与している例に対しritodrineを投与すると、母体に肺水腫を惹き起こすという報告がある。従ってcorticosteroids使用例、あるいは心疾患・不整脈を合併する例には使用に際して注意を要する。また、母体の糖代謝への影響及び血清電解質、特に K^+ の低下に関する報告がある。今回の症例では電解質異常は認めなかったが、長期投与例で耐糖能の低下を認めた。産褥期には正常に回復しており一過性のものと考えられるが、投与が長期にわたる例、あるいは糖尿病合併例では、定期的な耐糖能の検索が必要である。以上selective β_2 stimulantとしてのritodrineの切迫早産治療効果を検討したが、その強力な子宮収縮抑制作用と軽度の副作用により、今後有用な切迫早産治療薬として一般使用されることが期待される。

图 1.

Duration of admission

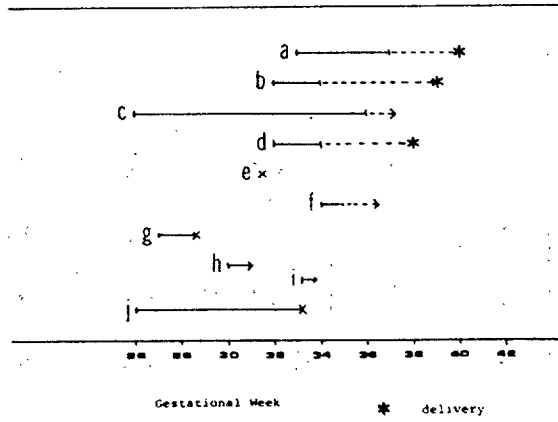


表 1.

Number of patients who achieved 36 weeks of gestation

fetal gestational age at start of treatment	achieving 36 weeks of gestation
< 32 W	1/4 (25%)
≥ 32 W	4/4 (100%)
all patient	5/8 (62.5%)

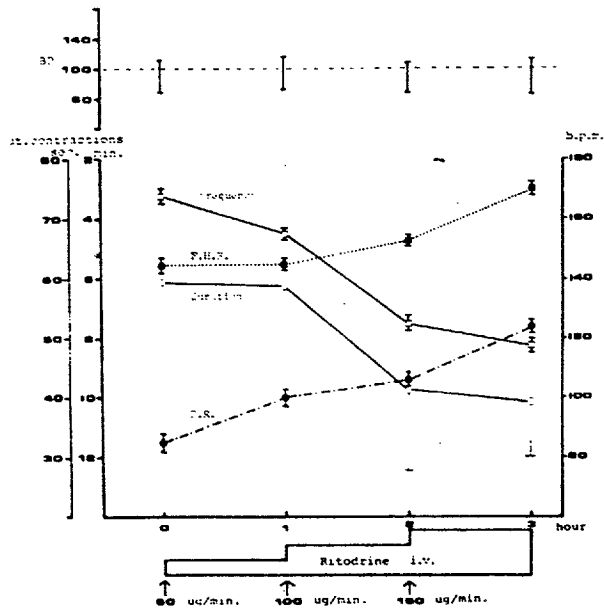
表 2.

**Uterine contraction and cervix
before the administration of ritodrine**

Case	Uterine contraction		Cervix	
	Frequency (min)	Duration (Sec)	Internal os (cm)	Effacement (%)
a	4	60	1.5	30 ~ 40
c	3	60	2.5	70
e	3	60	3.0	80
f	5	50	1.5	50
j	7	20 ~ 30	0.5	50

图 2.

Effect of ritodrine on uterine activity, maternal cardiovascular system and fetal heart rate (n=5)

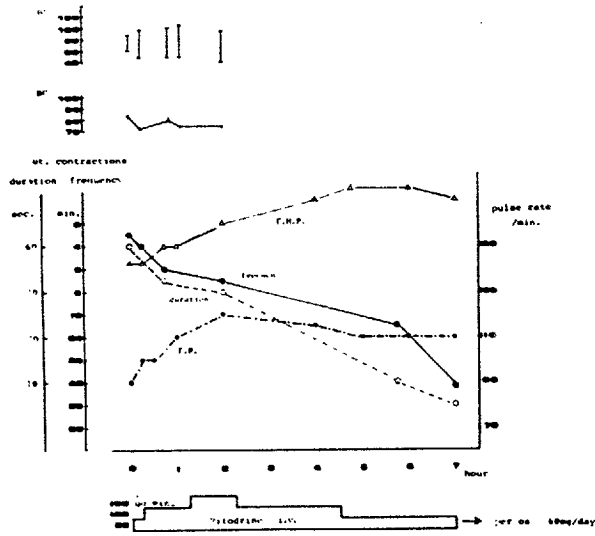


☒ 3.

Case 1 26W OD, OGOP

Threatened premature labor

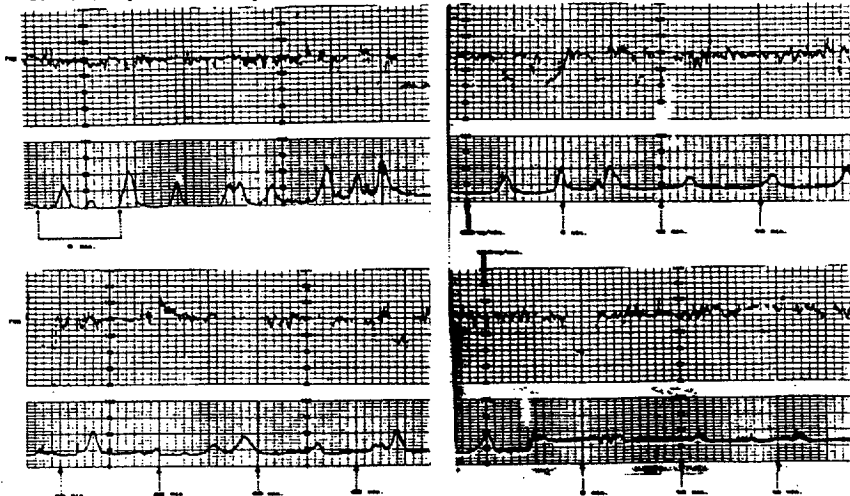
(internal os 2.5 cm dilated, eff. 70%)



☒ 4.

Tocolytic effect of ritodrine

Case 1 26W, OGOP diagnosis: threatened premature labor (cervix 2.5cm, eff. 70%)





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



最近の胎児妊婦管理,及び新生児管理の進歩は,周産期死亡率の低下をもたらしてはいるが,いまだ未解決の問題も多い。

早産未熟児出生予防もその一つであり,進んだ未熟児管理の結果,児の予後が改善されたとはいえ,児の長期予後の観点から,早産を予防することにより未熟児出生防止を積極的に押しすすめることが,より合理的である。

近年,切迫早産に対する子宮収縮抑制剤としてprostaglandin antagonistsや adrenergic agqnts が広く用いられている。前者の子宮収縮抑制作用は強力であり,臨床的にも有効であるが,胎仔ボタロー管に対する作用が動物実験では報告されており,慎重な使用が要求されている。一方 adrenergic agents は,その 2 作用により子宮収縮抑制効果と速効性を有する反面 1 作用のため循環系副作用は不可避であり,切迫早産治療薬として理想的なものとはいえなかった。しかし薬剤の研究は進み, 2 作用が強く 1 作用の弱いselective 2-stimulant の開発がなされ,その良好な臨床効果が各国で注目されている。

今回,我々は,その一つである ritodrine を切迫早産の治療に用い,その効果及び副作用について検討を加えたので報告する。