

〔産科領域における薬物療法〕

感染症に対する化学療法とその限界 —とくにCAMについて—

大阪市立大学医学部

産科婦人科講師

今中 基晴

同・教授

荻田 幸雄

はじめに

妊婦における感染症の大部分は上気道、消化管、尿路に生じ、自然治癒するか、または抗生物質の投与によって治癒する。このような感染は通常、局所にとどまり、妊娠ならびに胎児にほとんど影響を及ぼさない。一方、絨毛膜羊膜炎（chorioamnionitis: CAM）は子宮内が感染の場であり、母児の予後に重大な影響を与える。本稿では、絨毛膜羊膜炎を中心に産科領域における化学療法のあり方について述べる。

絨毛膜羊膜炎と早産・前期破水

絨毛膜羊膜炎は病理学的に絨毛膜ないし羊膜に炎症が認められることを意味し、臨床的には、羊膜腔内感染、子宮内感染と同義で用いられることが多い。絨毛膜羊膜炎は主に下部性器の細菌の子宮内への上行性感染によって成立する。破水症例では、細菌は卵膜の破綻部位から羊水中に容易に侵入し、未破水症例でも一部の細菌は卵膜を通過し羊膜腔内感染を発症する。また、羊膜腔内感染がなくても、直接、頸管に面する卵膜で絨毛膜羊膜炎は生じうる。絨毛膜羊膜炎が生じると脱落膜中のマクロファージが活性化され、IL-1, IL-6やTNFなどのサイトカインが放出され、さらにプロスタグランジンが産生されることによって子宮収縮を来す。羊膜腔内感染例の羊水からはグラム陽性球菌、グラム陰性球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌、マイコプラズマなど種々の細菌が分離され、とくにウレアプラズマ、マイコプラズマの頻度が高い（表1）。

（表1）羊膜腔内感染における羊水の分離菌（4論文の集計）

細菌	分離率(%)	
マイコプラズマ	Ureaplasma urealyticum Mycoplasma hominis	47~50 31~35
嫌気性菌	Bacteroides bivius Peptostreptococcus Fusobacterium sp.	11~29 7~33 6~7
好気性菌	Group B streptococci Enterococci Escherichia coli Other gram-negative rods Gardnerella vaginalis	12~19 5~11 8~12, 55 5~10 24

Gibbs RS. Obstetric factors associated with infections of the fetus and newborn infant. Remington JS, Klein JO(eds.). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1995.

絨毛膜羊膜炎の診断

通常、母体発熱、母体ならびに胎児の頻脈、子宮圧痛、悪臭の羊水、白血球増加、CRP陽性によって診断される。発熱の原因としては、尿路感染など他の臓器の感染が考えられ、胎児頻脈の鑑別診断としては、児の未熟性、薬剤の影響、胎児不整脈、低酸素症、母体頻脈の鑑別診断としては、薬剤の影響、低血圧、脱水、不安が挙げられる。

羊水を直接検索することは有用である。破水症例では、子宮内圧カテーテルを用いると約50%で羊水採取が可能である。また、前羊水の穿刺吸引や羊水穿刺によっても採取できる。経膈的な採取法では膈内の細菌が混入することがあるので、なるべく経腹的に羊水を採取する。羊水は通常無菌であり、何らかの細菌が認められた場合、異常と診断される。絨毛膜羊膜炎の診断には細菌培養が最も重要である。細菌培養は結果が得られるまで最低72時間を要するので、迅速に結果が得られる羊水のグラム染色、白血球数、グルコース濃度、サイトカイン（IL-6）濃度が感染の指標として用いられる¹⁾。

抗生物質の投与方法とその実際

〔I. 抗生物質の選択〕

細菌感染症の治療の基本は抗生物質を中心とした抗菌薬の投与である。妊婦に薬剤を投

（表2）抗生物質の胎児に対する安全性のクラス分類

薬 剤	カテゴリー
ペニシリン系	B
セフェム系	B
モノバクタム系	C
カルバペネム系	C
テトラサイクリン	D
アミノ糖	
ゲンタマイシン	C
アミカシン	C
ストレプトマイシン	D
トブラマイシン	D
エリスロマイシン	B
バンコマイシン	C
クリンダマイシン	B
メトロニダゾール	B
ST合剤 (スルファメトキサゾール/トリメトプリム)	C
サルファ剤	B

- A: 胎児に対する危険性なく、妊娠中の使用は安全である。
 B: 動物実験ならびにヒトにおける検討で胎児リスクは認められていない。
 C: 胎児リスク不明、ヒトにおける検討がなされていない。
 D: 若干の胎児リスクが報告されている。
 X: 胎児リスクが証明されている。妊娠中の使用は禁忌。

Bawdon RE. Anti-infective chemotherapy in obstetrics and gynecology. Charles D(ed.), Obstetrics and perinatal infections, St. Louis, Mosby Year Book, 1993.

（表3）母子化学療法研究会および周産期感染症研究会で検討されたセフェム系抗生物質

一般名	略号	用法	商品名	用量
セファロリジン cephaloridine	CER	静注	セフロジン	0.5~5g/日
セファロチン cephalothin	CET	筋注	セボラン	
		静注	ケフリン	1~6g/日
セファゾリン cefazolin	CEZ	筋注	セボラシン	
		静注	セファメジン	1~5g/日
セフメタゾール cefmetazole	CMZ	筋注	セフメタゾン	1~4g/日
セフォタキシム cefotaxime	CTX	静注	クラフォラン	1~4g/日
		筋注	セフォタックス	
ラタモキセフ latamoxef	LMOX	静注	シオマリン	1~4g/日
セフォチアム cefotiam	CTM	筋注	パンスポリン	1~4g/日
		静注	ハロスボア	
セフスロジン cefsulodin	CFS	筋注	タケスリン	1~4g/日
セフメノキシム cefmenoxime	CMX	筋注	ベストコール	1~4g/日
セフトアジシム ceftazidime	CAZ	静注	モダシン	1~4g/日
セフトリアキソン ceftriaxone	CTRX	静注	ロセフィン	1~4g/日
セフトゾキシム ceftizoxime	CZX	筋注	エボセリン	1~4g/日
イミペネム/シラスタチン imipenem/cilastatin	IPM/CS	静注	チエナム	0.5~2g/日
アズトレオナム aztreonam	AZT	筋注	アザクタム	1~4g/日
フロモキセフ flomoxef	FMOX	静注	フルマリン	1~4g/日
セフォゾラン cefozopran	CZOP	静注	ファーストシン	1~4g/日

与する場合、胎児に対する安全性を十分に考慮する必要がある。FDAは抗生物質の胎児への危険性を表2のごとく分類しているが、カテゴリーBは比較的安全な薬剤である。また、わが国の母子化学療法研究会および周産期感染症研究会で検討されたβラクタム剤は、その有効性と安全性から周産期の使用に適した薬剤である(表3)。

疾患別には、呼吸器感染症にはグラム陽性球菌に感受性の強い薬剤を、尿路感染症にはグラム陰性桿菌の感受性が強く、尿移行の良好な薬剤を第一選択薬とする。妊婦のクラミジア感染症にはニューキノロン剤は不適当なので、マクロライド剤を用いる。

絨毛膜羊膜炎の予防ないし治療における抗生物質投与の目的は、①胎児ならびに新生児感染症の防止ならびに治療、②母体感染の防止ならびに治療、③その結果としての妊娠期間の延長、である。抗菌スペクトラムが広く、殺菌作用を有し、母児に対して安全性の高い薬剤が選択の基本となる。したがって、βラクタム剤が最も適当で、なかでも、セフトキシム(CTX)、フロモキシセフ(FMOX)、セフトジジム(CAZ)といったグラム陽性菌、陰性菌、さらには嫌気性菌に対しても抗菌力を有する抗生物質を選択する。中等度以上の感染が疑われる場合にはイミペネム/シラスタチン(IPM/CS)の投与、もしくは多剤併用療法を考慮する。

〔Ⅱ. 抗生物質の投与方法〕

経母体(経口・経静脈)投与を中心に行う。絨毛膜羊膜炎に対する抗生物質の投与は経母体(経静脈)投与を主体に行い、適宜羊膜腔内投与を併用する。抗生物質の羊膜腔内投与は感染局所の濃度をきわめて高濃度に維持することができ、強力かつ効率的な投与方法といえる。羊膜腔内への投与ルートとしては経腹ルートと経腔ルートがあり、後者には羊膜腔内に挿入したカテーテルを用いる方法とプロムフェンスを用いる方法がある²⁾。処方例を表4に示した。

(表4) 抗生物質の処方例

経母体(経静脈)投与		下記のいずれかを用いる。
セフトキシム(クラフォラン [®])	1~4g/日	
フロモキシセフ(フルマリン [®])	1~4g/日	
セフトジジム(モダシン [®])	1~4g/日	
セフトゾラン(ファーストシン [®])	1~4g/日	
イミペネム/シラスタチン(チエナム [®])	0.5~2g/日	
羊膜腔内投与		下記のいずれかを用いる。
★PROM例		
①クラフォラン100~500mg、またはシオマリン100~500mgを注射用蒸留水20mlに溶解し、1日1回注入する。		
②クラフォラン100~500mg、またはシオマリン100~500mgを生理食塩水もしくは代用羊水500mlに溶解し、10~20ml/時で持続注入する。		
★非PROM例		
①クラフォラン100~500mg、またはシオマリン100~500mgを注射用蒸留水20mlに溶解し、適宜注入する。		

抗生物質療法の限界とその対策

非破水切迫早産例に対してはエリスロマイシンやアンピシリンなどの投与が検討されて

(表5) 非破水切迫早産に対する抗生物質の効果

報告者	抗生物質	効果		
		妊娠期間	早産率の減少	新生児罹患率の減少/ 新生児死亡率の減少
McGregor et al. (1986)	エリスロマイシン	+	-	-
Winkler et al. (1988)	エリスロマイシン	+	記載なし	記載なし
Morales et al. (1988)	エリスロマイシン	+	+	-
Newton et al. (1989)	アンピシリン+	-	-	-
	エリスロマイシン	-	-	-
McGregor et al. (1991)	クリンダマイシン	+	-	-
Romero et al. (1993)	アンピシリン/ アモキシリン+ エリスロマイシン	-	-	-

Romero R et al. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 764.

いる。妊娠期間の延長や早産の防止の効果に関しては賛否両論あり、新生児罹患率の改善は認められていない(表5)。

前期破水における抗生物質療法に関しては、子宮内膜炎、周産期死亡率、RDS、壊死性腸炎、新生児敗血症に関しては有意な効果は認められないが、絨毛膜羊膜炎の防止と48時間以上の妊娠期間の延長に関しては有意な効果が認められている(表6)。

(表6) 前期破水管理における抗生物質の有用性

	odds ratio	95%信頼区間	危険率
絨毛膜羊膜炎	0.54	0.38~0.78	0.0033
子宮内膜炎	0.61	0.34~1.08	0.4098
周産期死亡率	0.56	0.33~0.94	0.5540
RDS	0.89	0.65~1.24	0.6550
壊死性腸炎	1.06	0.60~1.88	0.4033
妊娠延長期間 48時間以上	2.18	1.25~3.80	0.0036
168時間以上	3.53	2.13~5.85	0.3068
新生児敗血症	0.69	0.38~1.26	0.4866

(Ananth CV, et al. Obstet Gynecol Survey 1996; 51: 324, より改変)

切迫早産や前期破水に対する抗生物質療法の有用性が期待外れである理由として、①切迫早産例における羊水中細菌検出率は9%、早産例における羊水中細菌検出率は21.6%であることから、感染に起因しない切迫早産が多く含まれること³⁾、②進行した絨毛膜羊膜炎では治療効果が期待できないこと、③抗生物質の選択ならびに投与方法が適切でないこと、などが挙げられる。③に関しては、セフェム系抗生物質に関する有効性の検討が不十分である。

早産の防止対策としては、絨毛膜羊膜炎の早期診断・早期治療、ならびに発症防止が重要となる。頸管の炎症関連マーカーの測定(頸管分泌液中の好中球エラスターゼ、胎児性フィブロンネクチン、IL-6, IL-8など)による頸管炎・腔炎の診断、また、抗サイトカイン療法としてのurinary trypsin inhibitor (UTI)の腔・頸管への局所投与による切迫早産の治療が試みられている⁴⁾。また、局所感染を誘発する危険性のある性交の禁止や慎重な内診も望まれる。

おわりに

従来より絨毛膜羊膜炎に対する化学療法の有用性については議論のあるところである。今後、早期診断・早期治療、予防法が確立されるとともに、とくに、抗生物質の選択とその投与方法が十分に検討され、より効果的な化学療法が導入されることが期待される。

《参考文献》

- 1) Romero R, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 805—816
- 2) Imanaka M, Ogita S. New technologies for the management of preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 365—386
- 3) Romero R, et al. The role of systemic and intrauterine infection in preterm labor. In: Fuchs AR, et al., eds, *Preterm birth*, New York: McGraw-Hill, 1993.
- 4) 寺尾俊彦: 切迫早産とその対策. *産婦人科治療* 1996; 73: 628—634