

シンポジウム 2 に関するレビュー

切迫早産薬物療法

福岡大学医学部産婦人科

瓦 林 達比古

Tocolysis for Preterm Labor

Tatsuhiko KAWARABAYASHI

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine Fukuoka University, Fukuoka***Key words :** Tocolysis · Preterm labor · Ritodrine hydrochloride · Magnesium sulfate · Indomethacin

はじめに

周産期における薬物療法において、最も特徴的かつ重要なものとして切迫早産における子宮収縮抑制法(Tocolysis)をあげることができる。いうまでもなく、早産の最大の問題点は胎外生活に適応できない低出生体重児いわゆる未熟児の出生である。胎児の発育や成熟は在胎週数に依存しているため、できる限りの妊娠の延長を図ることが切迫早産の基本的な治療方針となる。一般的な児の予後を考慮して、治療の第一目標を平均体重が1,000gに達する妊娠27~28週に、第二目標を1,500gに達する30週に、第三目標を児の呼吸管理の必要性がなくなる2,000g、34週に、最終目標を母児同時退院が可能な2,500g、36週に置いて管理する。しかしながら早産の原因の中には、妊娠を継続することで母児の予後を著しく悪化させる場合があり、母児および子宮内環境の変化には常に細心の注意を払う必要がある。切迫早産においては、原因や発症週数が異なるために個別化して管理方針を設定し、また、その治療は長期に亘ることも多く、患者に対する治療の重要性やリスクについての十分な説明および理解と同意(インフォームドコンセント)、および治療中の精神的サポートには十分な配慮が必要である。基本的に破水のない切迫早産症例については、子宮収縮と子宮頸管所見の程度によっては外来管理が可能である。子宮収縮が不規則で、頸管の開大や展退がなければ、まず日常生活の規制と塩酸リトドリンの内服投与で経過を観察することができる。同時に1~2週間ごとの早期受診を指示して、その間の症状や所見の

変化を診断することが肝要である。それぞれが増強するようであれば、入院管理を考慮する。子宮内感染の疑いがなければ子宮収縮抑制薬によりできる限り収縮を抑制して、前記の目標を次々に達成するように努力する。その間、収縮抑制が困難になった場合、投与薬剤の母体への副作用が増悪した場合または胎児心拍数パターンに異常が認められた場合は治療を中止して分娩の方針とする。早産陣痛は、母児の異常やその環境変化が複雑に関連し合っ総合的な結果として早期に発来した子宮収縮であるため、基本的な考え方としては、系統的な切迫早産薬物療法を積極的に施行しても子宮収縮抑制が困難となった場合は、その症例の分娩時期と判断すべきである。使用される主な薬剤の薬理作用、治療法、副作用などについては、それぞれの薬剤に分けて以下に概説する

1. 塩酸リトドリン

1) 薬理作用

塩酸リトドリンは、アドレナリン β_2 受容体に選択性が高い薬剤としてオランダのデュファール社によって開発され、1970年頃から切迫流早産治療薬として世界中で広く用いられてきた子宮収縮抑制薬である。最も早く認可されたのはベルギーとオランダで1972年のことであり、その後ヨーロッパを中心に広がり、1980年に米国、1986年には漸く我が国でも認可され現在に至っている。我が国での適応は妊娠16週以降の切迫流早産であるが、承認前の治験の段階では妊娠12週以降の症例を対象に実施され子宮収縮抑制効果が認められている。適応については切迫流早産治療薬

として認可されている各国でも事情は異なっており、オランダでは次に挙げる子宮収縮の頻度と強度を抑制するとして、1. 妊娠17週以降の切迫流産、2. 頸管縫縮術など、妊娠中の手術後に子宮収縮が起こる可能性がある場合、3. 急性胎児アシドーシスが切迫しているときなど、胎児に害を及ぼす可能性がある過剰の子宮収縮が適応とされている。また、米国では我が国よりも遅い妊娠20週以降の切迫流産症例が対象になっている。このように各国で適応基準は若干異なるものの、塩酸リトドリンは現在47カ国で切迫流産治療薬として使用されている。この薬剤の作用機序は、他の多くの β_2 受容体作用薬と同様に、主として子宮筋細胞内のcAMPを上昇させ、Aキナーゼ系を活性化して種々の酵素やタンパク質をリン酸化することにより収縮性を抑制している。妊娠ラット子宮筋における収縮抑制機序は1973~74年に細胞膜の過分極と細胞内cAMPの上昇によることが最初に報告され¹²⁾、その後も分子生物学的手法の普及によりさらに詳しい抑制機序の報告が続いている³⁾。このような事実からすれば、この薬剤の強力な子宮収縮抑制作用と β_2 受容体への選択性の高さは疑いようがない⁴⁾。また、産科臨床上也塩酸リトドリン投与により発来していた早産陣痛が消失することはしばしば体験することであり、薬剤効果が生体内でも発現していることは事実である。しかしながらアドレナリン β 受容体の特性として、長期に作用薬を投与し続ければ受容体の細胞内取り込みと受容体自体のリン酸化による不活性化により、収縮抑制効果が次第に減弱する脱感作現象が見られ⁵⁾⁶⁾、これがまた作用効果の評価を困難にしている。一方、早産陣痛発来には性ホルモン、オキシトシン、プロスタグランジンなど母体環境内の多くの生理活性物質の変化や胎児由来のオキシトシン、CRH、PAFなどの変化が強く関与しており、局所における炎症性サイトカインの直接的または間接的な影響も大きい。つまり、陣痛発来という現象は子宮平滑筋機能の妊娠変化を基盤にして、エンドクリン、パラクリン、オートクリンに多くの生理活性物質が子宮筋に作用することにより生じる生理的または病的な子宮収縮である⁷⁾。そして、基本的に興奮性の高い子宮筋において、子宮体部や子宮頸部が何らかの病的原因によって徐々に変化し、最終的に子宮内容を排出すべく早期に陣痛発来するのが切迫早産という病態であると考えられる。したがって、切迫早産の管

理においては、早産陣痛発来の原因や収縮強度や頸管所見などを総合的に評価することにより個別化して管理せざるを得ない。この個別化管理がEBM形成上大きな問題点となっているが、陣痛に関しては塩酸リトドリン投与によってほとんどの場合抑制することは可能であり、抑制の程度は子宮筋の β_2 受容体容量に依存している⁸⁾。また、抑制効果が減弱すれば投与量を増やすことで子宮筋細胞内cAMP産生を増加させることが可能であり、再び抑制効果を得ることができる⁶⁾。ただし、これらの事実が臨床上の妊娠延長効果に直接的に反映されるかどうかはまた別問題である。

以上に述べたように、塩酸リトドリンは世界中の多くの国で切迫早産治療に使用されているにもかかわらず、この薬剤の長期的妊娠維持効果には否定的な見解も多い。特に、1992年カナダの切迫早産研究グループがN. Engl. J. Med.に発表した論文の影響は大きい⁹⁾。この論文の概要は次のようなものである。カナダの6大学病院で無作為に抽出した708例の切迫早産症例を塩酸リトドリン投与群(最大投与量350 μ g/分)352例とプラシボ投与群356例に分け、それぞれをさらに妊娠20~23週、24~27週、28~31週、32~35週に群別して効果と副作用を検討した。その結果、63ペアの双生児を含む771例の新生児のうち、死亡はリトドリン群23例(6.5%)、プラシボ群25例(7.0%)であり、妊娠延長期間、37週未満の早産数、2,500g未満の新生児数、新生児罹病率にも有意差はなく、胸痛や不整脈などの母体副作用がリトドリン群で多かったと結論づけている。しかしながら、絨毛膜羊膜炎、重症妊娠中毒症、胎児ジストレスを初めとする母体や胎児の合併症を持つ症例は除外しているものの、前期破水例(25.4% vs. 28.2%)や50%以上の子宮頸管展退例や4cm以上の子宮口開大例(12.6% vs. 19.2%)など重症例がかなり含まれていて、前述の早産陣痛の性格にも原因や重症度によりかなりの幅があることを考慮すると、重症例が多く含まれるほど有意差が出にくいと考えられる。また、妊娠延長期間については、有意差はないものの24時間未満、48時間未満、7日未満、32週未満の分娩数はすべてリトドリン群に少なく、新生児のRDSやIVH数、出生18カ月後の脳性マヒ数(1 vs. 5)もリトドリン群に少なかった。さらに、知能や精神運動発達についてはリトドリン群に高い傾向が認められている。そして、母体副作用がリトドリン群に多いのは、種々の臓器のアドレナリン β 受容体刺激

による結果で当然のことである。他にも塩酸リトドリンに関する多くの報告があるが^{10)~12)}、欧米では治療目標を、切迫早産症例を高次施設へ搬送するための時間稼ぎや胎児肺成熟のためのグルココルチコイド療法に要する48時間に設定した論文が多いために、この薬剤の適応が限定されてしまったものと思われる。この点も塩酸リトドリンの効果を判定する場合に考慮すべきことであろう。

このような観点から考えれば、薬理学的に子宮収縮抑制作用が強力で子宮に比較的选择性が高いこの薬剤を投与しても早産陣痛が抑制できない場合は、その時点が母児にとっての分娩時期と考えるのも切迫早産薬物療法の一つの対処法であろう。

2) 臨床応用

我が国における塩酸リトドリンの製剤であるウテメリン[®]には経口薬(5mg/錠)と注射薬(50mg/A)とがある。速効性で子宮収縮抑制作用は強力である。子宮筋にはアドレナリン β_2 受容体が優位に分布しているため、この薬剤を初めとする β_2 受容体を選択性の高いアドレナリン β_2 作用薬が第一選択薬となる。心臓の β_1 受容体刺激によって生じる頻脈や心悸亢進などの副作用は比較的軽いが、ほとんどの症例に認められる。作用機序として、 β_2 受容体刺激によって生じる細胞内 cAMP 増加と細胞内遊離カルシウム (Ca) の減少や、細胞膜の過分極による自発活動(自発性活動電位と収縮)の抑制などにより子宮収縮が抑制されると考えられている。抑制効果は強いが、長期間の投与により脱感作現象が発生し、同じ投与量では効果が減弱する。そのため、治療が長期に亘る場合は投与量を次第に増量することも必要になるが、同一投与量で数日状態が安定している場合は、できるだけ減量を試みることも肝要である。肺水腫などの重篤な副作用の予防は全体的な輸液量を減らすことであり、投与速度や投与量の厳重な管理が必要である。また、胎児肺成熟の目的で母体に副腎皮質ステロイド薬を投与したときに肺水腫が発症しやすいと報告されているので、このような場合は特に注意を要する。通常、50~200 μ g/分の範囲で漸増法により点滴静注するが、薬剤感受性には個人差があるので、初期投与量は25 μ g/分からでも効果が得られることが多い。内服投与は通常15~20mg/日である。症状を観察しながら、内服と点滴を適宜使い分ける。ウテメリンの副作用としては、基本的には全身のアドレナリン β 受容体刺激によるものである

が、最も重篤な肺水腫ならびに頻脈や心悸亢進などの心臓における諸症状のほかにも、手掌紅斑や手指振戦がほとんどの症例に見られ、AST、ALTの一過性上昇や好中球減少などの報告もあるので注意を要する。

2. 硫酸マグネシウム

1) 薬理作用

硫酸マグネシウムは、我が国で1946年から子癇の治療および発作予防の目的で長年に亘って使用されてきた、産婦人科医にとっては使い慣れている古典的な薬剤の一つである。現在もなお、産科病棟の常備薬として重症妊娠中毒症症例の子癇発作予防や血圧降下作用を期待して使用されている。基本的に薬理作用を及ぼすのはマグネシウム (Mg) イオンであるが、これは生体内の2価陽イオンの中ではCaイオンに次いで多く、Mg-ATPaseに代表されるような数多くの酵素の触媒作用を初めとして多彩な作用を持っている。Mgイオンの平滑筋に対する作用は、一般的には細胞膜の安定化やCaイオンとの拮抗による筋弛緩といわれている。実際、硫酸マグネシウムの母体血圧降下作用については産科臨床上市しばしば体験することであるが、子宮動脈においても妊娠中は特に強力な弛緩作用を呈し、子宮・胎盤血流量を増加させるという報告もある¹³⁾。一方、妊娠ヒト子宮筋においては、灌流液中のMg濃度(範囲:0~3.6mM)を低下させれば収縮の強度、頻度、持続のすべてが増強し、Mg濃度を増加させればすべての収縮性が抑制される¹⁴⁾。なかでも、この効果は収縮頻度において顕著に認められ、作用機序として収縮頻度調節に関係する細胞膜の歩調取り電位の抑制によることが示された¹⁵⁾。また、妊娠ヒト子宮筋において灌流液中のナトリウム (Na) を除去すると強い拘縮が発生する。これは細胞内に蓄積したCaイオンを細胞外に排出するNa-Ca交換機構の逆方向の機序として細胞外からCaイオンが流入することによるものと考えられる。これが病的収縮のどの部分を意味するかはまだ不明であるが、その収縮のトニック相(持続的な収縮相)をCa拮抗薬は抑制しないがMgイオンは強力に抑制する¹⁶⁾。Mgイオンの持つ妊娠子宮収縮抑制作用は多様であるのかもしれない。このイオンの子宮収縮抑制機序に関しては未だ解明されなければならないことは多いが、妊娠ラット子宮筋におけるMgイオンの収縮抑制作用については、輪走筋では活動電位のプラトー相の抑制¹⁷⁾、縦走筋ではパッチクランプ法によりCa電流の部分的な抑制¹⁸⁾に

よることが報告されている。これらの結果は、Mg イオンの子宮筋細胞膜直接作用による収縮抑制効果の存在を示している。また、アドレナリン β 受容体作用薬と Mg イオンの相乗的な子宮収縮抑制効果の基礎的研究報告がある。妊娠ラット子宮筋においては、Mg イオンは細胞表面における β 作用薬と受容体の結合および細胞内 cAMP による細胞膜興奮性の抑制を促進することによって、 β 作用薬の持つ細胞膜過分極や収縮力抑制をさらに増強することが報告された¹⁹⁾。妊娠ヒト子宮筋においても、アドレナリン β_2 作用薬である硫酸テルブタリンの子宮収縮抑制作用を低濃度の Mg イオン(0~2.4mM)は濃度依存的に増強し、細胞膜電位変化に無関係と考えられる高カリウム拘縮のトニック相においても、テルブタリンの収縮強度抑制効果を増強した²⁰⁾。このような基礎研究を拠り所として、われわれは1985年頃から難治性の切迫早産症例に β_2 作用薬と硫酸マグネシウムの併用投与を施行してきた²¹⁾²²⁾。症例によっては更なる妊娠期間の延長が得られることも多く、切迫早産薬物療法において作用機序の異なる薬剤の導入は、治療の選択肢を広げる意味においても意義深い。現在、我が国で進められている硫酸マグネシウムの保険適応拡大が待たれるところである。

さて、米国においては塩酸リトドリンが切迫早産治療薬として承認されたのは1980年のことであり、それまでは有効な薬剤が認可されておらず、1970年代はエタノールが使用されていた²³⁾。そこで新規薬剤の臨床応用が進められていたのであるが、切迫早産薬物療法としてエタノールと硫酸マグネシウム(4g投与後2g/時で持続投与)が比較され、24時間の早産陣痛抑制率では後者の方がより効果的であることが1977年に報告された²⁴⁾。次いで、前期破水例(73例)も含んだ192例の切迫早産症例における報告では、硫酸マグネシウム投与(初期飽和後の維持量2.4g/時)による48時間以上の妊娠延長は破水なし;70.6%、破水あり;60.2%であり、硫酸マグネシウムを切迫早産治療の第一選択薬として推奨している²⁵⁾。また、1983年には多胎や前期破水例を含んだ355例の切迫早産症例において、単胎破水なし274例においては頸管開大がなければ7割位は7日以上、多胎破水なし35例においては8割が7日以上の妊娠期間の延長が得られている。原因不明の子宮収縮抑制失敗例は7例(2%)であったという。全体的な副作用は24例(7%)であり、肺水腫

(4例;投与中止4例)、胸痛(3例;投与中止1例)、胸部絞扼感(1例;投与中止1例)が重篤で、嘔気・顔面紅潮など軽度のものが15例であった。総合的には硫酸マグネシウムは副作用も少なく、有効な切迫早産治療薬であると結論づけている²⁶⁾。ところがそれらの報告からほぼ10年を経過した1993年発表の総説になると、切迫早産症例選択の標準化が困難なためか妊娠延長期間の評価を大部分は48時間位までの短期間としており、妊娠中毒症に切迫早産が合併した場合には硫酸マグネシウムは有効であるが、母児への副作用が少ない安全域の投与ではあまり効果がないと述べている²⁷⁾。投与濃度を上げれば前記の母体副作用のほか、Mgは胎盤をそのまま通過するため新生児の脱力や骨代謝にも影響するという。さらに最近の総説においても、硫酸マグネシウムの妊娠期間延長効果については否定的なものが多い²⁸⁾²⁹⁾。早産陣痛発来の原因は多彩であり、重症度についても感染や物理的炎症を含めて子宮内環境の正確な診断が困難なために、研究対象群の選別に問題があるからであろう。

2) 臨床応用

硫酸マグネシウムの製剤であるマグネゾール[®] 1A(20ml)には2gのMgが含まれる。Caイオンと拮抗的に作用して子宮筋の弛緩作用があるといわれるが、Mgイオンには子宮筋の活動電位の歩調取り電位を抑制して収縮頻度を下げる作用もある。また、細胞膜のレベルでアドレナリン β_2 作用(子宮収縮抑制作用)を増強することも判明している。アドレナリン β_2 作用薬に比較して子宮収縮抑制効果の発現までには時間を要するので、まず2A(40ml)4gを20~30分かけてゆっくり静注し、その後点滴投与にて1~3g/時の範囲で収縮抑制が得られるまで漸増する。場合によっては、最初から1g/時の速度で点滴静注することもある。Mgイオンは尿中に排泄されるが、蓄積による副作用に注意し、血清Mgイオン濃度の経時的な測定と尿量の厳重な観察が必要である。また、長期間の投与になると血清Caイオンが殆どの症例で低下するので、この濃度も同時に測定して適宜Ca製剤投与による補正が必要となる。比較的早期の副作用としては熱感、潮紅、全身倦怠感などで、血清Caイオン低下時には時に悪心や嘔吐が見られることがある。子宮収縮抑制における血清Mgイオンの治療域は4~8mg/dlであり、9~13mg/dlで深部腱反射の消失、14mg/dl以上になると呼吸が抑制されるので厳重な注意が必要である。

3. 塩酸リトドリンと硫酸マグネシウムの併用療法

両薬剤の単独投与で効果が不十分な場合、塩酸リトドリンと硫酸マグネシウムとの併用投与でさらなる子宮収縮抑制が得られることも多い。併用投与の際は、一旦ウテメリン投与量を減量して、効果発現がより遅い硫酸マグネシウム投与量をまず最初に決定しておく方が副作用を考慮した場合安全である。投与法は、前記塩酸リトドリンまたは硫酸マグネシウムの投与法に準ずる。主として塩酸リトドリンの副作用が前面に出ようである。

4. インドメサシン

1) 薬理作用

非ステロイド性鎮痛抗炎症薬として用いられているインドメサシンは、一般的にはプロスタグランジン(PG)合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ活性を阻害して、強い子宮収縮物質であるPGF_{2α}やPGE₂の産生を減少させ子宮収縮を抑制するといわれている。しかしながら、以前から平滑筋収縮への直接作用の報告もあり、インドメサシンは多くの平滑筋においてカルシウム拮抗作用により収縮を抑制することが知られていた³⁰⁾。妊娠ラット子宮筋の研究では、インドメサシンは陣痛発来に向けた細胞膜活動電位のパターン変化を直接的に阻害することにより子宮収縮を抑制し、その結果陣痛発来を遅延させることをわれわれは報告した³¹⁾。したがって、インドメサシンは薬理作用として、直接かつ間接的な子宮収縮自体や陣痛発来の抑制作用を持っていることは明らかであり、臨床的にも早産陣痛抑制薬として有用であるとの報告は多い³²⁾³³⁾。一方では、重篤な胎児に対する副作用も古くから報告されていて、インドメサシンやアスピリンが子宮からのプロスタグランジン遊離を抑制して陣痛発来を遅延させることから、分娩現象にはPGが強く関与していること、同時に、子宮内出血や胎仔・新生仔死亡の副作用があるのでヒトにおける妊娠後期の使用には十分な注意が必要であることが強調された³⁴⁾。その後、われわれも妊娠ラットにおいて同様の副作用の他に、開腹時の広汎な腹腔内癒着所見も観察している²⁾。また、妊娠ラットにおいては陣痛発来までの最後の3日間インドメサシンを母獣に投与すると、投与量に応じて胎仔脳の神経細胞壊死が増加することも報告された³⁵⁾。動脈管の閉鎖に関しては、ヒトにおいてもインドメサシンが動脈管閉鎖作用を持つために、動脈管開存の早産未熟児治療に大変有用な薬

剤であることは判明していた³⁶⁾。しかしながら妊娠中の母体投与については、容易に胎児へ移行して動脈管の開存に必要なPGE₂やプロスタサイクリン(PGL₂)の産生をも抑制するので、動脈管は早期に収縮さらには閉鎖して子宮内胎児死亡の原因となることも報告された³⁷⁾。

このようにインドメサシンについては、早産陣痛抑制効果と胎児への副作用の両者の存在が強く認識されながらその後も使用されてきたが、臨床研究においては治療効果と副作用の面でまだまだ議論が多い。1980年の無作為2重盲検試験においては、インドメサシン(15例)とプラセボ(15例)投与後48時間までは前者が有意に早産陣痛を抑制し、その後96時間までは前者の治療失敗率が約40%、後者が約70%でやはり前者の方が抑制率は高かったが有意差はなかったという。副作用については、インドメサシン群においても動脈管閉鎖、肺高血圧症、出血の増加など認められず、新生児予後も有意差は認められなかった³⁸⁾。さらに、1986年には46例のインドメサシン投与群において、前記の副作用を含めた多くの新生児副作用について対照群と有意差がなかったことも報告されている³⁹⁾。一方、インドメサシン母体投与における胎児動脈管の収縮については、72時間までの短期間の投与であれば一過性の変化であり⁴⁰⁾、動脈管収縮の割合については、単胎でも双胎でも妊娠32週以降には50%を超えてくるために、インドメサシンの使用は妊娠32週未満に制限すべきであることが報告された⁴¹⁾。次いで1997年には、インドメサシンによる切迫早産治療時にはあらゆる妊娠週数において動脈管収縮が認められるが、妊娠早期の投与や投与期間が短ければ完全に回復する。しかしながら、妊娠31週以降は動脈管収縮の割合が著しく増加するため、この時期以降の使用には厳重な注意を要することが報告された⁴²⁾。また、インドメサシン投与により新生児頭蓋内出血増加の報告もあったが⁴³⁾、最近のケースコントロールスタディによれば、頭蓋内出血は妊娠週数、絨毛膜羊膜炎、経陰分娩、新生児呼吸窮迫症候群に有意な関連が認められたものの、インドメサシン投与に有意な関連性はなかったとの報告がある⁴⁴⁾。

以上の事実を総合的に判断すれば、インドメサシンに強い早産陣痛抑制効果があるのは明らかであり、作用機序や投与法も塩酸リトドリンや硫酸マグネシウムとは異なっているために利点は多い。しかしなが

ら、副作用に関しては相反する報告が多いものの存在するのは明らかであり、胎児死亡や新生児肺高血圧症など重篤な場合もあり得るので、原則的には妊娠31週未満の症例で短期間の使用に限定した方が安全であると考え、使用に際しては、慎重な適応症例の選択と十分なインフォームドコンセント取得が必須の要件であることはいうまでもない。

2) 臨床応用

プロスタグランジン(PG)合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ活性を阻害して、強い子宮収縮物質であるPGF₂ α やPGE₂の産生を減少させ子宮収縮を抑制する。しかしながら、胎児へ移行して動脈管の開存に必要なPGE₂やPGL₂の産生をも抑制するので、動脈管は早期に収縮さらには閉鎖し、胎児肺高血圧症の原因となりうるので注意を要する。使用する場合は、前述の文献を参照して必要最小量を慎重に投与する。塩酸リトドリンや硫酸マグネシウムが無効の場合、胎児肺成熟を目的とした副腎皮質ステロイド療法などで少なくとも48時間妊娠を延長したいときには有効である。初回50mg坐薬を投与し、以後6時間ごとに25mg坐薬を投与する。

5. その他の薬剤

妊娠中毒症などによる高血圧合併の切迫早産症例には、降圧作用と子宮収縮抑制作用を目的としてニフェジピン(アダラート[®])などのカルシウム拮抗薬が効果的である。ただし、長期間の使用による胎児への副作用は不明である。また、プロテアーゼインヒビターであるウリナスタチン(ミラクリッド[®])膣錠投与が有効との報告があるが、現在はまだ製剤化されていない。これは各種のプロテアーゼのみならずInterleukin 1やTumor necrosis factor(TNF)などサイトカイン産生も抑制し、破水の予防や子宮収縮抑制や頸管熟化抑制作用があるといわれている。1,000~10,000単位を症状に合わせて1日1~2回投与する。胎胞形成症例などには有効である。

文 献

1. Kroeger EA, Marshall JM. Beta-adrenergic effects on rat myometrium : mechanisms of membrane hyperpolarization. *Am J Physiol* 1973 ; 225 : 1339—1345
2. Kroeger EA, Marshall JM. Beta-adrenergic effects on rat myometrium : role of cyclic AMP. *Am J Physiol* 1974 ; 226 : 1298—1303
3. 大矢 進, 今泉祐治. 平滑筋機能からみた早産陣痛制御と治療薬の展望. *産婦の実際* 2000 ; 49 : 903—913
4. Kaneko Y, Tsukamoto T, Kawarabayashi T, et al. Characteristics of β -adrenergic receptors in longitudinal muscle membranes of rat uterus : changes in kinetic properties of the receptor during gestation. *J Mol Recog* 1996 ; 9 : 233—238
5. Kawarabayashi T, Tsukamoto T, Kishikawa T, et al. Changes in serum calcium, magnesium, cyclic AMP and monoamine oxidase levels during pregnancy and under prolonged ritodrine treatment for preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 1989 ; 28 : 132—137
6. Kawarabayashi T, Tsukamoto T, Kaneko Y, et al. Changes in beta-adrenergic receptors under long-term application of ritodrine in pregnant-rat myometrium. *Gynecol Obstet Invest* 1993 : 35 : 136—139
7. 井上善仁, 瓦林達比古. 陣痛発来機序. *日産婦誌* 1999 ; 51 : 693—704
8. Sakakibara T, Inoue Y, Uzue S, et al. Diversity of inhibitory responses to β 2-stimulants shown by term-pregnant human myometria in vitro is partly due to differences in receptor density. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 186 : 997—1004
9. The Canadian Preterm Labor Investigators Group : Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 308—312
10. Higby K, Xenakis EM-J, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 1247—1259
11. Smith GN. What are the realistic expectations of tocolytics? *Br J Obstet Gynaecol* 2003 ; 110(Suppl 20) : 103—106
12. Haram KH, Mortensen JHS, Wollen A-L. Preterm delivery : an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 ; 82 : 687—704
13. Nelson SH, Suresh MS. Magnesium sulfate-induced relaxation of uterine arteries from pregnant and nonpregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 164 : 1344—1350
14. Kawarabayashi T, Kishikawa T, Sugimori H. Effects of external calcium, magnesium, and temperature on spontaneous contractions of pregnant human myometrium. *Biol Reprod* 1989 ; 40 : 942—948
15. Kawarabayashi T, Ikeda M, Sugimori H, et al. Effects of magnesium and catecholamines on spontaneous contraction of pregnant human isthmic myometrium. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 1984 ; 10 : 375—384
16. Morishita F, Kawarabayashi T, Sakamoto Y, et

- al.* Role of the sodium-calcium exchange mechanism and the effect of magnesium on sodium-free and high-potassium contractures in pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 186—195
17. *Osa T, Ogasawara T.* Effects of magnesium on the membrane activity and contraction of circular muscle of rat myometrium during late pregnancy. *Jpn J Physiol* 1983 ; 33 : 485—495
 18. *Ohya Y, Sperelakis N.* Tocolytic agents act on calcium channel current in single smooth muscle cells of pregnant rat uterus. *J Pharmacol Exp Ther* 1990 ; 253 : 580—585
 19. *Maruta K, Osa T.* Augmentation by external Mg ions of β -adrenoceptor-mediated actions in the longitudinal muscle of rat uterus. *Br J Pharmacol* 1989 ; 96 : 707—717
 20. 池田雅彦, 瓦林達比古, 杉森 甫, 中野仁雄. ヒト妊娠子宮筋の自発収縮パターンと Mg イオン並びにテルブタリンの作用. *日産婦誌* 1984 ; 36 : 377—383
 21. 岸川忠雄, 瓦林達比古, 杉森 甫. 切迫早産治療におけるテルブタリンと硫酸マグネシウムの併用療法. *日産婦誌* 1986 ; 38 : 1670—1673
 22. 瓦林達比古, 福田實英, 牧野康男, 堀内新司, 浜田一志. 硫酸マグネシウムの難治性切迫早産症例における臨床的有用性および安全性に関する検討. *産と婦* 1998 ; 65 : 535—541,
 23. *Fuchs F, Fuchs AR, Poblete VF, et al.* Effect of alcohol on threatened premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1967 ; 99 : 627—637
 24. *Steer CM, Petrie RH.* A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1977 ; 129 : 1—4
 25. *Spisso KR, Harbert GM Jr, Thiagarajah S.* The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1982 ; 142 : 840—845
 26. *Elliott JP, Colonel L.* Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 1983 ; 147 : 277—284
 27. *Higby K, Xenakis EM-J, Pauerstein CJ.* Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 1247—1259
 28. *Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al.* Tocolytics for preterm labor : A systematic review. *Obstet Gynecol* 1999 ; 94 : 869—877
 29. *Haram KH, Mortensen JHS, Wollen A-L.* Preterm delivery : an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 ; 82 : 687—704
 30. *Northover BJ.* Indomethacin-A calcium antagonist. *Gen Pharmac* 1977 ; 8 : 293—296
 31. *Anderson GF, Kawarabayashi T, Marshall JM.* Effect of indomethacin and aspirin on uterine activity in pregnant rats : Comparison of circular and longitudinal muscle. *Biol Reprod* 1981 ; 24 : 359—372
 32. *Zuckerman H, Reiss U, Rubenstein I.* Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol* 1974 ; 44 : 787—792
 33. *Wiqvist N, Lundstrom V, Green K.* Premature labor and indomethacin. *Prostaglandins* 1975 ; 10 : 515
 34. *Aiken JW.* Aspirin and indomethacin prolong parturition in rats : Evidence that prostaglandins contribute to expulsion of foetus. *Nature* 1972 ; 240 : 21—25
 35. *Altshuler G, Krous HF, Altmiller DH, et al.* Premature onset of labor, neonatal patent ductus arteriosus, and prostaglandin synthetase antagonists-A rat model of a human problem. *Am J Obstet Gynecol* 1979 ; 135 : 261—265
 36. *Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, et al.* Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 526
 37. *Parks B, Rawson J, Douglas B.* In utero death as a possible consequence of prenatal administration of indomethacin. *Pediatr Res* 1977 ; 11 : 419
 38. *Niebyl JR, Blake DA, White RD, et al.* The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1980 ; 136 : 1014—1019
 39. *Niebyl JR, Witter FR.* Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 155 : 747—749
 40. *Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS, et al.* Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 327—331
 41. *Moise KJ.* Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 : 1350—1353
 42. *Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, et al.* The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 256—261
 43. *Norton ME, Merrill J, Cooper BA, et al.* Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1602—1607
 44. *Suarez RD, Grobman WA, Parilla BV.* Indomethacin tocolysis and intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 921—925