

CQ43 切迫早産の取り扱いとは？*Answer*

1. 以下の妊婦は早産ハイリスクと認識する。(A)
現症より：多胎妊娠，細菌性膣症合併妊婦，子宮頸管短縮例
既往歴より：早産既往妊婦，円錐切除後妊婦
2. 規則的子宮収縮や頸管熟化傾向（開大あるいは頸管長の短縮）がある場合には，切迫早産と診断し，子宮収縮抑制剤投与や入院安静等の治療を行う。(B)
3. 一大原因として下部性器感染症（頸管炎，絨毛膜羊膜炎など）があるので，母体体温，白血球数，CRP 値などを適宜計測し，それらが疑われる場合には子宮内への感染波及防止のために抗菌薬投与を行う。(C)
4. 羊水感染が疑われる時には早期児娩出を考慮する。(C)
5. 切迫早産症例は必要に応じて低出生体重児収容可能施設と連携管理する。(B)
6. 妊娠 24 週以降 34 週未満早産が 1 週以内に予想される場合は以下の方法による母体ステロイド投与（1 クール）を行う。ただし，保険適用外使用である。(B)
 - ・ベタメタゾン 12mg を 24 時間ごと，計 2 回，筋肉内投与，あるいは
 - ・デキサメタゾン 6mg を 12 時間ごと，計 4 回，筋肉内投与

▷ 解 説

早産危険因子として既往早産，細菌性膣症，多胎妊娠，子宮頸管短縮例，円錐切除後，胎児性フィブロネクチン高値例などが挙げられる。早産既往があればその早産原因を可能な限り追求し，今回の妊娠においては慎重に切迫早産早期発見と早産防止に努める¹⁾。絨毛膜羊膜炎は早産の主たる原因であり，その原因として細菌性膣症や頸管炎の上行波及が考えられている。妊娠中に細菌性膣症や頸管炎を発見したら早産ハイリスク群として扱う。

子宮頸管短縮例は早産ハイリスク群である。子宮頸管長評価方法としては経膣超音波が優れている。Iams ら²⁾によると妊娠 24 週時の子宮頸管長が 40mm 以上あった群と比較した場合，同時期の子宮頸管長が 40mm 以下では 2.0 倍，35mm 以下では 2.4 倍，30mm 以下で 3.8 倍，26mm 以下では 6.2 倍，22mm 以下では 9.5 倍，13mm 以下で 14 倍，35 週未満早産の危険が高かった。Rozenberg ら³⁾は 7 日以内に早産となるかどうかを予測する指標として，Bishop score よりも子宮頸管長を頻繁に測定することのほうが有効であると報告している。その他，子宮頸管長と早産の関連について数多くの報告がなされているが，感度は 68% から 100%，特異度は 44% から 78% となっている⁴⁾⁵⁾。コールドナイフや LEEP などで円錐切除を行った例での妊娠は早産率が有意に高くなることが知られている⁶⁾。また膣分泌液中癌胎児性フィブロネクチン（フィブロネクチン）陽性妊婦は早産リスクが高いことが知られている。フィブロネクチンと早産に関するメタアナリシスでは 34 週未満早産予知において感度 61%，特異度 83% という結果であった。また，37 週未満早産におけるフィブロネクチンの陰性予測値は 69% から 92% で，フィブロネクチンが陰性であった場合には，その後 14 日以内に分娩とな

らない確率は95%以上という結果が示されている⁷⁾。フィブロネクチンは絨毛膜に主に存在する細胞外マトリックス蛋白であり、これが腔内に検出されることは、絨毛膜が絨毛膜羊膜炎等で障害されていることを意味していると考えられている。多施設共同研究においてフィブロネクチン陽性かつ子宮頸管長短縮は早産の強い危険因子であることが証明されており、子宮頸管長計測、フィブロネクチン測定、あるいはそのコンビネーション計測が早産予知に有効であるとしている⁹⁾。

子宮収縮には生理的なものと病的なものがある。生理的子宮収縮はBraxton Hicks contractionsと呼ばれ、切迫早産の診断においてはこれを除外しなければならない。放置すれば分娩にいたる切迫早産は頸管の変化を伴うものとされている⁹⁾。生理的・病的子宮収縮について頸管変化を考慮せず識別することは困難である。臨床的には頸管の熟化を伴う子宮収縮がある場合に切迫早産と診断する。また、常位胎盤早期剥離の初期症状として切迫早産と同様の子宮収縮を呈することがあり、鑑別に注意を要する。

既述したように早産危険因子として細菌性陰症や頸管炎がある。細菌性陰症に対しての抗菌剤投与の早産予防効果に関しては一定した結果が得られていないが、効果があったとする報告の代表的なものに妊娠15.6週でのクリンダマイシン(600mg、分2×5日間)投与がある¹⁰⁾。一方、切迫早産を発症したものの抗生剤投与は効果がみられないという報告^{11)~13)}が多い。早期早産の臨床的重要性から、細菌性陰症(炎)、頸管炎、絨毛膜羊膜炎などの下部器感染症が疑われる切迫早産(特に34週未満)には抗菌薬投与を考慮する。なお、抗菌薬の投与方法としては経腔、経口、経静脈ルートが考えられるが至適投与方法についてはまだ一定の見解が得られていない。また早産予防法として黄体ホルモン投与も注目されている。黄体ホルモンを妊娠18週前後より分娩まで、あるいは36週まで週に1回投与すると投与群では早産が減少したと報告されている¹⁴⁾。早産の予防を考える際、感染のみならずホルモン環境を整えることも重要であることが明らかになってきている。

子宮収縮抑制薬としては塩酸リトドリンや硫酸マグネシウムが用いられる。前者の重篤な副作用として肺水腫、顆粒球減少症、横紋筋融解症などがある。特に投与が長期間にわたる場合は適宜血算を行い顆粒球減少症の発生に注意する¹⁵⁾。また、高アミラーゼ血症が誘発される場合があるが¹⁶⁾、この場合には投与中に自然軽快する。硫酸マグネシウムについては血中マグネシウム濃度に注意する。子宮収縮抑制薬や抗菌剤に治療抵抗性の場合、原因として羊水感染や胎児感染がある場合がある。これらの確定診断のために羊水穿刺が行われる場合があり、intensive careが必要となる。このような観点から治療抵抗性切迫早産症例は早期より低出生体重児管理可能な施設との連携下に管理することが望ましい¹⁷⁾。

頸管長短縮例に対する頸管縫縮術の有効性についてはBerghellaの有名なメタアナリシスがある。それによると早産既往単胎妊婦において35週未満早産再発防止に頸管縫縮術が有効であった¹⁸⁾。頸管縫縮術についてはCQ16を参照されたい。

ステロイドは胎児肺におけるサーファクタント産生を増加させ、脳、皮膚、消化管の成熟を促進させることが知られている。2006年のメタアナリシスではステロイド単回(1クール)投与群のコントロール群に対する相対危険度は、新生児死亡率0.69(95%CI 0.58~0.81)、新生児呼吸窮迫症候群(IRDS)罹患率0.66(95%CI 0.59~0.73)、新生児頭蓋内出血(IVH)0.54(95%CI 0.43~0.69)、壊死性腸炎(NEC)0.46(95%CI 0.29~0.74)、ICU入院および呼吸管理施行率0.80(95%CI 0.65~0.99)、生後48時間以内での感染率0.56(95%CI 0.38~0.85)であった¹⁹⁾。また、母体ステロイド1クール投与症例児の12歳までの神経学的発達や30歳までの心血管系への問題は認められていない²⁰⁾。一方、母体ステロイド複数クール投与は1クール投与と比べ、新生児予後を改善せず絨毛膜羊膜炎発症リスクを上昇させたという報告²¹⁾や、胎児感染リスクに影響を与えなかったものの胎児副腎皮質機能を抑制したとの報告がある。本ガイドラインでは母体ステロイド投与は1クールが妥当であり、現在の標準的投与方法は2002年にACOGから推奨された「34週までの切迫早産例で1

週間以内に早産するリスクが高い症例を対象とし、ベタメタゾン 12mg を 24 時間後ごと、計 2 回、あるいはデキサメタゾン 6mg を 12 時間ごと、計 4 回を筋肉注射する²²⁾とした。

文 献

- 1) American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists Guidelines for Prenatal Care. 4th ed, p100, 1997 (Guideline)
 - 2) 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 (I)
 - 3) Rozenberg P, Goffinet F, Hessabi M: Comparison of the Bishop score, of sonographic measurement of the cervical length and fibronectin determination in predicting time to delivery and the type of delivery at term. Bulletin de Academie Nationale de Medicine 1999; 183: 589—599 (I)
 - 4) Goldenberg RL, Andrews WW, Mercer BM, et al.: The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Network. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 625—630 (I)
 - 5) Leitch H, Brunbauer M, Kaider A, et al.: Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 1465—1472 (I)
 - 6) Kyrgiou M, Kolopopoulos G, Martin-Hirsch P, et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006; 11 : 367: 489—98
 - 7) Leitch H, Egarter C, Kaider A, et al.: Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1169—1176 (I)
 - 8) Iams JD, Goldenberger RL, Mercer BM, et al.: The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Network. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 562—567 (I)
 - 9) Adams MA, et al.: Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. JAMA 2000; 283: 1591—1596 (I)
 - 10) Ugwumadu A, et al.: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 983—988 (I)
 - 11) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomized trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001; 357: 989—994 (I)
 - 12) ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics: ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. Number 43, May 2003. Int J Gynaecol Obstet 2003; 82: 127—135 (Guideline)
 - 13) Tara PN, Thornton S: Current medical therapy in the prevention and treatment of preterm labour. Semin Fetal Neonat Med 2004; 9: 481—489 (III)
-