

ウリナスタチン膣坐薬を使用し妊娠期間の延長が認められた切迫流早産の2例

市立室蘭総合病院 産婦人科

太田雄子 下谷保治

要 旨

妊娠21週および22週で子宮口が開大し胎胞の形成が認められた切迫流早産の2例を経験した。経膣超音波による子宮頸管の観察や早産マーカーである顆粒球エラストーゼ、癌胎児性フィブロネクチンを測定することで早期に切迫流早産と診断することができた。子宮収縮抑制剤、感染の予防および治療などの膣炎の治療法に加えて、ウリナスタチン膣坐薬による局所の抗炎症療法を併用した結果、妊娠期間が延長され生児を得ることができた。

キーワード

胎胞形成、ウリナスタチン膣坐薬、早産マーカー

はじめに

最近の新生児医療の進歩により1993年以降胎児の生育限界が24週から22週に引き下げられ、妊娠22週から37週未満までの分娩は早産と定義されている。早産児は児の未熟性ゆえに周産期死亡率が高い。特に妊娠28週未満での早産はそれ以降の早産に比べて死産率・早期新生児死亡率ともに高く、児の予後は不良である。早産の予防は周産期医療の重要な目標の一つであり、早産を予知して早期に治療を開始し妊娠期間の延長をはかることは児の予後改善につながると思われる。切迫早産とは、子宮収縮や子宮頸管の開大と展退が進行し早産となる可能性がある状態をいう。切迫早産の進行により内・外子宮口が開大し胎胞が形成されやがて陣痛の開始と前後して卵膜が破綻し早産へ至る。切迫早産をどの段階で診断し治療を開始するかが臨床上問題となる。妊娠中期以降に外出血や陣痛などの切迫流早産徴候を自覚しないにもかかわらず子宮口が開大し胎胞が形成されてくる子宮頸管無力症症例や、胎胞が形成され進行した状態で診断された切迫早産症例では治療に抗して前期破水や流早産に至ることが多い。今回、子宮頸管無力症や子宮頸管炎を背景として妊娠21週および22週で胎胞形成が認められたが、適切な治療により破水に至ることなく妊娠期間が延長し生児を得た切迫早産の2例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1：31歳 0妊0産

既往歴：特記すべき所見なし

現病歴：無月経を主訴として当科外来を初診し妊娠5週と診断された。少量の茶色帯下があり切迫流産にて硫酸テルブタリンの内服を開始した。妊娠12週1日性器出血・軽度の下腹痛があり流産徴候が出現した。入院の上、硫酸テルブタリンの点滴静注および安静にて経過を見たところ症状が消失し退院となった。以後外来にて経膣超音波での子宮頸管の観察および膣分泌物細菌培養検査により流産徴候の早期発見につとめた。妊娠17週より子宮頸管の短縮が認められ(図1)子宮収縮抑制剤(塩酸リトドリン)内服を開始した。



図1 妊娠17週時経膣超音波
子宮頸管は2cmに短縮し内子宮口の開大が見られる。

膣分泌物細菌培養検査にてMRSA、B群溶連菌が検出されたため、0.5%PVPiodine溶液にて膣内を洗浄しクロラムフェニコール含有膣錠(CP)を挿入した。妊娠19週より21週にかけて子宮頸管が次第に短縮し子宮頸管内顆粒球エラストラーゼ値が高値を示したため入院管理を勧めたが、本人の同意が得られず外来にて経過観察を行った。妊娠21週0日水様帯下・破水感を主訴に来院したが、内診にて子宮頸管の熟化が認められ経膣超音波にて頸管長は1cmに短縮し内子宮口の開大・胎胞の形成を認めたため(図2)切迫流産・子宮頸管無力症・前期破水疑いにて入院管理となった。入院後の検査所見より子宮頸管炎・絨毛膜羊膜炎と診断した(表1)。



図2 妊娠21週時経膣超音波

子宮頸管は1cmに短縮し子宮頸管内に胎胞が膨隆している。

表1 検査所見

入院時検査所見		入院後11日目
WBC	15000/ μ l	13400/ μ l
RBC	3.92×10^6 / μ l	3.61×10^6 / μ l
Hb	12.6 g/dl	11.7 g/dl
Ht	38.2%	35.4%
Plt	332×10^3 / μ l	29.4×10^3 / μ l
CRP	0.42mg/dl	0.84mg/dl
PT	12.3sec	
APTT	34.2sec	

膣分泌物細菌培養検査 Enterococcus species(++) 癌胎児性フィブロネクチン (+)

塩酸リトドリンの持続点滴静注を開始し、ベッド上で骨盤高位に保ち安静とした。抗生剤セフメタゾールナトリウム(CMZ)点滴静注、膣内洗浄、CPおよびウリナスタチン膣坐薬(UVS)挿入を連日行った。前記治療に抗して次第に内子宮口の開大が進み、妊娠22週1日には外子宮口も1.5cm開大し胎胞が膣内に露出するようになった。さらに外子宮口の開大は進み妊娠23週以降は外子宮口が3cm開大し以後その状態で経過した。妊娠27週3日

には外子宮口の開大は4cmとなり、胎胞内に胎児部分と臍帯を認めるようになった(図3)。この間明らかな羊水流出は認められなかったが、水様帯下の増量および子宮頸管粘液中の癌胎児性フィブロネクチン陽性より高位破水が疑われた。胎児推定児体重が1300gを超え小児科医と協議の結果、胎外での生活が可能と判断し、妊娠27週5日帝王切開にて生下時体重1520gの男児を娩出した。母体は術後経過良好にて退院した。児は新生児呼吸窮迫症候群(RDS)を呈し新生児集中治療室(NICU)管理となったが、日齢72日目に体重2642gにて退院となった。現在1歳6ヶ月で神経学的に異常を認めていない。



図3 妊娠27週時経膣超音波
胎胞内に胎児部分と臍帯が観察される。

症例2: 28才、0妊0産

既往歴: 特記すべき所見なし

現病歴: 妊娠21週4日帯下の増量・少量の性器出血を主訴として前医を受診し入院を勧められたが、本人の希望により当院に紹介入院となった。初診時内診にて外子宮口は2.5cm開大し膣内に胎胞が脱出していたが羊水の流出は認められなかった。癌胎児性フィブロネクチンは弱陽性であった。切迫流産、子宮頸管無力症、絨毛膜羊膜炎の診断にて直ちに治療を開始した。ベッド上安静、塩酸リトドリン点滴静注、CMZ点滴静注、膣内洗浄、CPおよびUVS連日挿入を行った。治療開始後9日目にGOT 315IU、GPT 686IUと肝機能の低下が認められ塩酸リトドリンあるいはCMZによる薬剤性肝機能障害が疑われたため、両薬剤の使用を中止し子宮収縮抑制剤を硫酸テルブタリンに変更した。その後肝機能は徐々に回復しGOT 111IU、GPT 318IUまで下降したが外子宮口は3cm開大のまま経過した(図4)。妊娠25週5日子宮収縮が頻回にあり陣痛様となったため塩酸リトドリンの点滴静注を再開し、硫酸マグネシウムを併用して子宮収縮抑制を行った。再投与開始直後より肝機能が著明に低下しGOT 405IU、GPT 620IUまで上昇したため塩酸リトドリンによる肝機能障害と判断し塩酸リトドリンの使用を中止した。悪心・嘔吐の他に眼瞼下垂・筋力低下などの硫酸マグネシウム



図4 入院時経膣超音波
外子宮口から膣内に直径3.5cmの胎胞が
膨隆している。
胎児頭部の骨盤内への下降が見られる。

によるとと思われる副作用が出現しGOT570IU、GPT 1060IUに上昇したため妊娠26週2日子宮収縮抑制剤投与を中止したところ、陣痛が開始し生下時体重1016gの男児を経膣分娩した。分娩後母体の肝機能は改善されGOT22IU、GPT 88IUと下降し産褥9日目に退院となった。児は中等度RDSを呈し、NICUにて気管内挿管・人工呼吸器管理を行ったが日齢7日目に抜管した。現在も入院中であるが日齢122日2128gとなり順調に経過している。

考 察

妊娠22週以降37週未満の分娩は早産と定義されているが、この時期に陣痛が発来するか、または子宮頸管が熟化して展退と開大が進行する状態を切迫早産といい、近い将来早産に至る可能性が高い。従来は子宮収縮の状態・内診による外子宮口の開大(cm)・子宮出血の有無・破水の有無の4点をスコア化したTocolysis Indexを用いて切迫早産の診断を行っていた。しかし顕著な症状が出現した際には既にある程度分娩が進行しており治療に抗して早産に至る症例が多かった。近年、分娩の発来機序においてプロスタグランジン(PGE₂、PGF₂)やサイトカイン(IL-1、IL-6、IL-8、PAF、TNF)が子宮収縮や頸管熟化に関与していることが明らかになってきた。また切迫早産の原因の多くは絨毛膜羊膜炎(CAM)であることが明らかになっている。CAMでは炎症反応による子宮頸管でのサイトカインの活性化が子宮頸管熟化・陣痛開始という一連の早産進行の発端となっているとされている。子宮頸管から絨毛膜・羊膜に波及する上行性感染を早期に発見し治療することが早産を防止する点で重要である。その手段として感染の初期から検出可能な子宮頸管粘液中の炎症関連物質(早産マーカー)が開発され、それを測定することで早産を予知、予防できるとの報告がされている¹⁾。早産マーカーには癌胎児性フィブロネクチンと顆粒球エラスターゼがあり、現在臨床に用いられ

ている。癌胎児性フィブロネクチンは胎児由来の糖蛋白質で細胞外マトリックスの1つであり、胎児血や羊水中に認められ頸管粘液や膣分泌物中には通常認められない。膣分泌物または頸管粘液中での癌胎児性フィブロネクチンの検出は卵膜の微小な損傷を意味し、破水の早期診断に有用であり早産の予後因子としても重要である²⁾。顆粒球エラスターゼは顆粒球が放出するプロテアーゼの一種で、異種蛋白や細菌蛋白を破壊し生態防御機構に関与している。膣炎・頸管炎の存在下に高値となり切迫早産発症の約2週間前から上昇し始めることが報告されている。これを利用して早期に治療開始することにより、治療効果を高め早産の防止に有用である³⁾。

また、経膣超音波にて子宮頸管・内子宮口の形態を観察することで、その変化を早期より客観的に捕らえることができる。Iamsらは妊娠週数と子宮頸管長短縮との関連性を報告している⁴⁾。内子宮口の楔状開大または頸管長が25mm以下に短縮している場合は妊婦に子宮収縮の自覚がなくとも早産の初期として管理する必要があるとしている。

子宮収縮抑制剤は²刺激剤である塩酸リトドリンの経口投与あるいは点滴静注が主であるが、塩酸リトドリンの副作用のため硫酸テルブタリン、塩酸イソクスブリンが使用されることもある。また塩酸リトドリンで子宮収縮が抑制されない場合には保険適用外ではあるが硫酸マグネシウムが併用されることもある。子宮口が開大し膣鏡診で卵膜を確認できる症例においては感染や卵膜脆弱化を防止する目的で膣洗浄や抗生剤の膣内および経口、経静脈投与を行う。また近年では顆粒球エラスターゼに対し蛋白分解酵素阻害剤であるウリナスタチンを膣坐薬として使用することで妊娠期間を延長させることが報告されている^{5)、6)、7)}。吉本らは未破水の切迫早産症例に対してウリナスタチン2000単位を膣坐薬として1日1回膣内に挿入することで、入院から分娩までの期間が43.4±39.2日と非使用群の26.5±23.7日に比べ有意に妊娠期間の延長を認めたと報告している⁸⁾。ウリナスタチンは顆粒球エラスターゼ、トリプシンや各種コラゲナーゼをはじめとする各種プロテアーゼのインヒビターであり卵膜の脆弱化防止、破水の予防に効果がある。またサイトカインの産生抑制、子宮収縮抑制作用、頸管熟化抑制作用もあるため切迫早産治療に有用である⁹⁾。

今回著者らが報告した2症例は自覚症状に乏しく、出血・帯下の増量・子宮収縮を主訴に来院した時点で既に胎胞形成が確認された。子宮頸管炎・絨毛膜羊膜炎・子宮頸管無力症が背景にあったものと思われる。症例1においては妊娠の初期より出血・感染性膣炎があり早産のハイリスク症例として経過観察中に子宮頸管の短縮を認めため早期に切迫早産と診断することができた。両症例

とも妊娠21週前後に子宮口が開大して胎胞形成が認められ、治療開始後にも子宮口の開大は進行したが破水には至らずに経過し、入院からそれぞれ48日および34日間の妊娠期間延長がはかられ生児を得ることができた。しかし両児ともRDSを呈しNICUでの管理となったことより、更なる妊娠期間延長が望ましかったと思われ今後の切迫早産治療の課題といえる。

ま と め

- ・ 妊娠21週および22週より子宮口が開大し胎胞を形成した切迫流早産の2例を経験した。発症の背景に子宮頸管無力症・子宮頸管炎があったと思われる。
- ・ 経膈超音波および早産マーカーの測定により1例において早期に切迫早産を予知することができた。
- ・ 従来の切迫早産の治療法に加え、抗炎症療法であるウリナスタチン膈坐薬を投与することで2例とも妊娠期間の延長がはかられ、生児を得ることができた。

文 献

- 1) 金山尚裕：早産マーカー．産と婦 62:1173-1177, 1995.
- 2) Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ : Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med 325 : 669-674, 1991.
- 3) 小林隆夫：切迫早産．産と婦 65 : 1044-1050, 1998.
- 4) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM : The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N Engl J Med 334 : 567-572, 1996 .
- 5) 金山尚裕, リンバラパス・シャイナロン, 成瀬寛夫, 山本信博, 藤城卓, 前原佳代子, 森田泰嗣, 寺尾俊彦：切迫早産におけるウリナスタチン膈坐剤の効果．日産婦会誌 44 : 477-482, 1992.
- 6) 藤城卓, 川口欽也, 中島彰, 安藤勝秋, 大井豪一, 金山尚裕, 寺尾俊彦：ウリナスタチン膈内投与により長期間妊娠を維持し得た胎胞形成切迫早産の1例．日産婦新生児血液会誌 2 : 107-110, 1992.
- 7) 中岡義晴, 石井彩, 村上朋弘, 松岡敏夫, 藤原篤：ウリナスタチン膈坐剤併用療法により長期間妊娠を継続し得た胎胞形成切迫早産の3例．周産期医学 27 : 137-140, 1997.
- 8) 吉本英生, 小林寛人, 谷村悟, 中川俊信, 川原領一：切迫早産に対するウリナスタチン膈坐薬の効果．周産期医学 32 : 418-420, 2002.
- 9) 金山尚裕：トリブシンインヒビターと早産．産と婦 62 : 459-463, 1995.