

症例報告

ウリナスタチン注射液の局所投与が有効であった切迫早産の一例

浜松赤十字病院 産科

鈴木貴士, 高野純一

要 旨

症例は29歳女性。妊娠26週4日、性器出血を認め、切迫早産の診断で入院した。入院後はベッド上安静、子宮収縮抑制剤（塩酸リトドリンおよび硫酸マグネシウム）にて加療した。子宮頸管粘液中顆粒球エラスター値（以下、エラスター値とする）が上昇しており、早産および前期破水となる危険性が高かったが、子宮頸管内にウリナスタチン（以下、UTIとする）注射液を投与する事によりエラスター値を低下させ、早産・前期破水することなく妊娠を継続できた。妊娠36週5日、無事退院となった。

Key words

ウリナスタチン注射液、子宮頸管粘液中顆粒球エラスター値、切迫早産、細菌性腫瘍、絨毛膜羊膜炎

緒 言

細菌性腫瘍は、絨毛膜羊膜炎、切迫早産の原因として重要な疾患であり、抗菌剤の腔内投与のみでなくUTI腔坐剤の投与が有用であることが報告されている。しかしUTI製剤は注射剤のみが製造されており、当院には注射液のみが常備されている。我々は、UTI注射液の腔内および頸管内投与を行い、切迫早産の治療に有効であると思われた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：29歳女性、0経妊0経産。

主訴：妊娠26週4日、性器出血。

現病歴：最終月経平成13年8月28日。近医にて妊娠と診断された。当院受診時、妊娠11週6日であった。以後当院産科外来にて妊娠健診のため受診となつた。妊娠経過は順調であった。妊娠26週4日、性器出血を認めたため当科受診、切迫早産の診断にて同日入院となつた。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長154cm、体重45kg（非妊娠時体重41kg）。内診にて、子宮口は閉、茶褐色の性器出血を認めた。超音波ドプラー法にて児心拍数152bpm、経腔超音波検査にて子宮頸管長は21mmに短縮しており、内子宮口が7.9mm開大していた（写真1）。

入院後経過：ベッド上安静、塩酸リトドリンの内服投与（150mg/日）にて経過観察をしたが、子宮収縮の頻度が増加したため妊娠26週5日、塩酸リトドリンの点滴投与（50μg/分）に変更した。

妊娠27週4日、絨毛膜羊膜炎の診断にてアンピシリント点滴を開始した（3g/日、5日間）。この時、エラスター値の測定および腔内一般細菌培養検査を行つた。この結果、腔内に腸球菌を認め、エラスター値が $8.25\mu\text{g}/\text{ml}$ （基準値 $1.60\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下）と高値を示したため、ポビドンヨード液による腔内洗浄、クロランフェニコール腔錠（100mg/日）とメトロニダゾール腔錠（250mg/日）および、UTI注射液の腔内投与についてrisk-benefitを患者に十分説明し、同意を得た上で、治療を開始

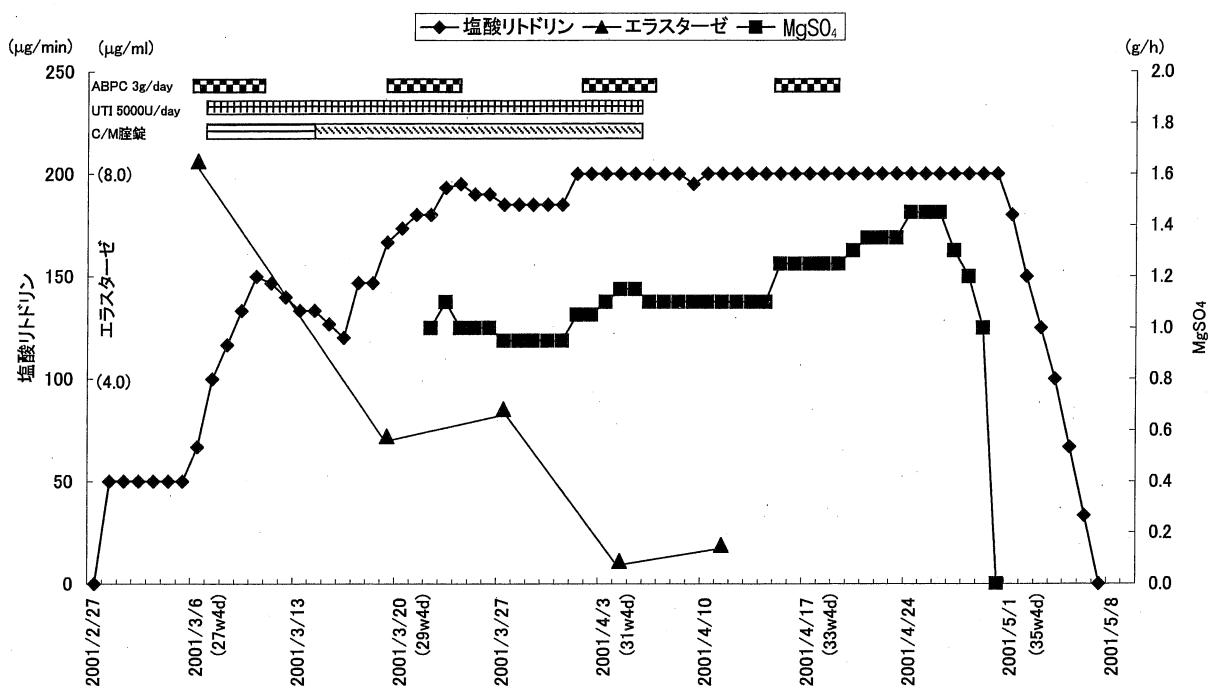


図1：左縦軸は塩酸リトドリンの点滴速度（軸左側）およびエラスター値（軸右側）を、右縦軸には硫酸マグネシウムの点滴速度を表している。MgSO₄：硫酸マグネシウム、ABPC：アンピシリン、UTI：ウリナスタチン注射液、C/M 膜錠：クロランフェニコール/メトロニダゾール膜錠。■は連日投与を、▨は隔日投与を表している。

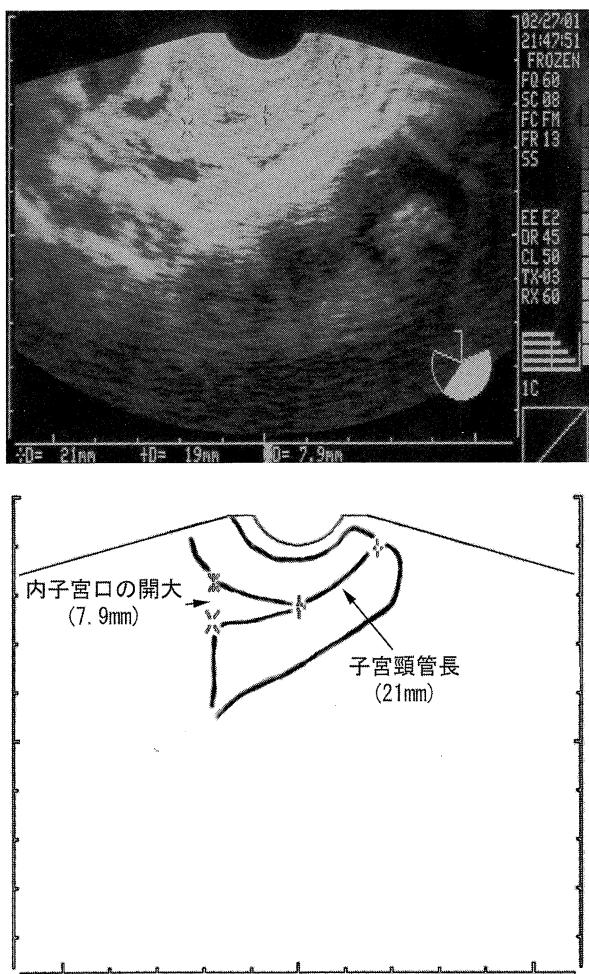


写真1 経腔超音波断層法による子宮頸管所見

した。腔内投与するためのUTI注射液の作成法および投与法を表1に、治療経過を図1に示す。

UTI注射液による治療開始後、エラスター値は減少傾向を認めたが、治療開始後2週間を経過しても基準値以下にはならなかった。UTI注射液の投与部位が腔内であり、エラスター値の測定部位（子宮頸管内）と異なるためと考え、妊娠30週1日より授精針を用いて子宮頸管内にUTI注射液を注入した。以後、エラスター値は基準値以下となった。

妊娠35週0日より硫酸マグネシウムの減量を開始し、35週3日投与中止とした。塩酸リトドリンの投与は35週3日から減量を開始し、36週3日に投与を中止した。以後、経過良好にて36週5日退院となった。妊娠41週0日、陣痛発来にて入院し、同日、男児2896g（アプガースコア1分後9点、5分後10点）を正常分娩した。

考 察

未熟児出生の約60～70%は前期破水や早産が原因であるといわれている。前期破水や早産の原因

表1 UTI注射液の作成法および投与法

<p>UTI注射液5000単位の作成法。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 液体のUTI(5万単位, 1ml)を生理的食塩水9mlに溶解し、計10mlとした(原液)。 2) 生理的食塩水2mlを5mlの注射器にとる。 3) UTI注射液(原液)10mlを1mlずつ2)の注射器に分注する。 4) 注射器に針をつけ、冷暗所で保存。
<p>UTI注射液5000単位の投与法。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 膣内をポピドンヨード綿球で2回消毒する。 2) 授精針を装着した注射器を頸管内に静かに挿入し、ポピドンヨード液3mlを注入する。 3) 約30秒後に腔内に貯留したポピドンヨード液を排出する(排出しないでUTI注射液を注入すると腔内からあふれてしまう)。 4) 授精針を装着した注射器を頸管内に静かに挿入し、UTI注射液(5000単位)を注入する。 5) クロランフェニコール腔錠とメトロニダゾール腔錠を挿入する。 6) 静かに腔内にタンポンを挿入する。 7) 内診台の臀部を少し挙上し、腔内のUTI注射液が流出しないようにし、15分間待つ。 8) 帰室後、3~4時間したら腔内のタンポンを静かに抜去する。

として絨毛膜羊膜炎や、その前段階としての細菌性腔症の存在が重要である。一方脳性麻痺の原因別疾患を見ると、先天性疾患、早産未熟児、分娩時仮死となっている。従って、細菌性腔症や絨毛膜羊膜炎を治療し、早産や前期破水を予防することは児の予後改善のために重要である。しかし、絨毛膜羊膜炎は臨床症状に乏しいものから、母体の発熱、子宮体部の圧痛などの典型的な症状を呈するものまで様々であり、臨床症状が出現した段階での妊娠の継続は困難で児の予後も不良となるため、その予防や早期発見が重要となる。

本症例では、入院時の経腔超音波検査にて子宮頸管長が21mmと短縮し、内子宮口が7.9mm開大していたこと、エラスターZ値が上昇していたことより、頸管が熟化傾向にあり、前期破水や早産となる可能性が高かったと考えられる^{1),2),3)}。

子宮頸管粘液中顆粒球エラスターZは、切迫早産の診断マーカーとして臨床的に用いられている。その機能はタンパク分解酵素の一つであり、子宮頸管内での細菌感染により好中球より放出され、卵膜の脆弱化や子宮頸管の熟化を促進させる。本症例では、エラスターZ値が上昇していたので、子宮頸管炎、絨毛膜羊膜炎の存在が強く疑われ、

その治療として、ポピドンヨード液による腔内洗浄、クロランフェニコール腔錠(100mg/日)とメトロニダゾール腔錠(250mg/日)の局所投与、アンピシリン(3g/日)の全身投与を行った。クロランフェニコール腔錠は主に好気性菌に対して効果がある。一方、メトロニダゾール腔錠は本邦においては、トリコモナス腔炎の治療でのみ適応がある。しかしその効果については、嫌気性菌に対して有効であることが知られている⁴⁾。本症例では腸球菌が検出されている。嫌気性菌培養では、常に陰性であったが、嫌気培養には時間がかかること、嫌気性菌も子宮頸管炎や絨毛膜羊膜炎の起炎菌として重要なことから、メトロニダゾールの投与を行った。しかし、これらの治療のみではエラスターZ値をすぐに低下させることができないため、多価酵素阻害剤であるUTIを投与した。UTIは羊水中に多量に含まれる物質で、抗エラスターZ作用、抗トリプシン作用、抗プラスミン作用などの酵素阻害作用に加え、抗サイトカイン作用を有しており、子宮収縮抑制⁵⁾、頸管熟化抑制、卵膜脆弱化抑制⁶⁾などに効果があり、切迫早産の治療に有用であると考えられている⁷⁾。妊娠中の使用において胎児に対する有害事象は報告されて

いない⁸⁾。しかし、腔坐剤は現在市販されておらず、各々の医療施設で作成しているのが現状である⁸⁾。

当院ではUTI腔坐剤の作成が不可能であり、注射液のみしか購入していないため、注射液をそのまま使用する方法を考案した。それには、①授精針を用いて頸管内に注入、②タンポンを腔内に挿入し、UTI注射液の流出を防いだ、③頸管内から腔内に流出することを考慮して、1回の投与量を5,000単位とした、などの工夫をした。1回の投与量の決定については、腔坐薬を自施設で作製しているところでは1,000単位としているところが多く、重症切迫早産例に対しては20,000単位の腔坐剤を使用⁸⁾していたり、不顕性絨毛膜羊膜炎の治療として、10,000単位を頸管内に注入する方法⁹⁾、などがあったが、本症例では抗生素腔錠の局所療法も併用していたため5,000単位とした。また、腔内へのタンポンの挿入は、異物を挿入しているので感染を助長することが考えられる。しかし、挿入前にポピドンヨード液で腔内および頸管内を消毒していること、腔内に抗生素を挿入していること、滅菌済みのタンポンを挿入していること、挿入時間が短いことから感染の危険性は極めて低いと考えている。

エラスター γ 値の測定は保険診療上、妊娠36週まで適応となっているが、当院では32週かつ児推定体重が1,500 g以上であれば小児科管理が可能であるため、UTI注射液の投与は31週6日で中止し、32週5日以降はエラスター γ 値を測定していないが、UTI注射液投与中止後約1週間を経過してもエラスター γ 値の上昇を認めなかつたので、本症例において、UTIの投与は有効であったと考えられる。

結語

UTI注射液による切迫早産の管理の一例を報告した。UTI腔坐剤を作製することのできない医療施設でも、子宮頸管炎、絨毛膜羊膜炎の管理ができる可能性が示唆された。

文献

- 1) Gomez R, Galasso M, Romero R, et al. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 956-964.
- 2) Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, et al. Cervical funneling: Sonographic criteria predictive of preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10: 161-166.
- 3) 金山尚裕. 早産・切迫早産マーカー. 周産期医学 1998; 28: 157-162.
- 4) Kasten, MJ. Clindamycin, metronidazole, and chloramphenicol. Mayo Clin Proc 1999; 74: 825-833.
- 5) El Marandy E, Kanayama N, Halim A, et al. Effects of urinary trypsin inhibitor on myometrial contraction in term and preterm deliveries. Gynecol Obstet Invest 1996; 41: 96-102.
- 6) El Marandy E, Kanayama N, Terao T, et al. Urinary trypsin inhibitor has a protective effect on the amnion. Gynecol Obstet Invest 1996; 38: 169-172.
- 7) Kanayama N, El Marandy E, Yamamoto N, et al. Urinary trypsin inhibitor: a new drug to treat preterm labor; a comparative study with ritodrine. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 67: 133-138.
- 8) 成瀬寛夫. 絨毛膜羊膜炎からみた切迫早産の管理—切迫早産管理における抗炎症療法の重要性. 産婦人科の実際 2001; 50: 49-56.
- 9) 寺尾俊彦. 絨毛膜羊膜炎. 別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.25 感染症症候群 III. 1999; 192-198.

Effective treatment of preterm labor with liquid-type urinary trypsin inhibitor; a case report

Takashi Suzuki, Junichi Takano

Department of Obstetrics, Hamamatsu Red Cross Hospital

Abstract

We report a case of preterm labor treated successfully with administration of liquid-type urinary trypsin inhibitor (UTI) into either vagina or cervical canal. CASE: A 29-year-old woman, para 0, gravida 0, admitted to the hospital due to preterm labor at 26 weeks' gestation. After admission, she was treated with ritodrin hydrochloride and magnesium sulfate. However, highly elevated elastase activity in the uterine cervical canal and sonographic findings of funneling and shortening of cervix showed that she faced the premature rupture of membranes and/or preterm delivery. Treatment with liquid-type UTI was so effective that she could continue her pregnancy to the term and delivered a healthy male infant.