

2011年3月17日

陣痛促進剤による被害を考える会

代表 出元明美 様

社団法人 日本産科婦人科学会

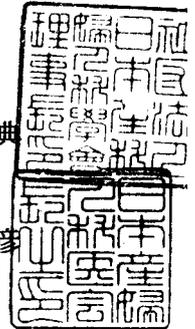
理事長 吉村 泰典

社団法人 日本産婦人科医会

会長 寺尾 俊彦

ガイドライン産科編委員会

委員長 水上 尚典



『「子宮収縮剤による陣痛誘発・陣痛促進の際の留意点：改訂2011年版」（案）への要望書』に対する回答

はじめに

この度は、「子宮収縮剤による陣痛誘発・陣痛促進の際の留意点（以後、留意点）」の改訂に関してご意見をお寄せ頂きありがとうございます。子宮収縮薬の安全且つ適正な使用方法につきましては、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会が会をあげてその向上に取り組んでいるところであり、今回の留意点の改訂にあたりましては安全性の確保をこれまで以上に重視し、いくつかの点において修正・工夫を行いました。

今回の改訂にあたって、特に考慮致しましたのは以下の7点であります。

1. 分娩に際しては、微弱陣痛による遷延分娩、前期破水、妊娠高血圧症候群、胎盤機能の障害、41週以降の予定日超過、その他社会生活上の理由等により分娩時期を早める必要が一定の頻度で生じ、そのような症例における子宮収縮薬の使用は、陣痛の増強あるいは早期の分娩誘発によって、帝王切開や重篤な感染症を回避できるという有益性を有することが医学的に証明されていること。
2. 一方で子宮収縮薬は、その使用のため過強陣痛となり、子宮破裂が引き起こされる、或いは、胎児血酸素化が不十分になるなどの危険性を有していること。
3. それらを考慮した上で、1.に記した有益性が2.の危険性を上回り、最終的に子宮収縮薬の使用が妊婦に利益をもたらすことが医学的に証明された分娩時や妊娠中の状況が存在すること。
4. これまで報告された子宮収縮薬使用に起因する不幸な事例の多くは「その薬剤の使用法

- が留意点の記載に沿っておらず、不適切であった」あるいは「子宮収縮薬の使用は適切であったが、分娩監視が不適切または不十分であった」ことによるものであること。
5. 上記を鑑み、可能な限り、医学的根拠に基づいて適正な使用法を検討すること。
  6. 明確な医学的根拠のない事項については幅広く産科医から意見を聴取し、意見集約後に留意点の改訂版を出版すること。
  7. 上記6点を考慮し、安全且つ有効で、全ての産科医が遵守できることを目標とした子宮収縮薬の使用法を提言する改訂版であること。

上述しました様に、子宮収縮薬の使用により帝王切開や感染症が回避されるという利益を受ける妊婦は数多く存在します。例えば、微弱陣痛による遷延分娩において帝王切開が行なわれず且つ子宮収縮薬を使用しない場合には、胎児は低酸素血症に、また母体は長時間の児頭による産道の圧迫のため血流障害が起こり腔粘膜の壊死・直腸腔瘻（腔と直腸に交通ができること）や膀胱腔瘻（膀胱と腔に交通ができること）などが起こります。前期破水（陣痛開始前に破水すること）では時間経過とともに子宮内感染が起こり易くなり、子宮内感染が起こった場合には母児の救命のために帝王切開が必要となりますが、感染前に子宮収縮薬を使用することにより経腔分娩が可能となります。妊娠高血圧症候群においては、分娩時期が遅れば母児の生命を危うくする子癇（痙攣を起こす事）を起こすことがあります。より早い時期での子宮収縮薬使用は経腔分娩を可能にします。また、妊娠41週以降の妊娠では分娩誘発のほうが、待機的管理（自然陣痛発来を待機する管理法）よりも優れた管理法（悪い状態で生まれた児が少なかった）であることが医学的に証明されています。胎盤機能に問題がある場合でも、待機療法では分娩方法の選択肢は帝王切開のみとなりますが、早期の分娩誘発で経腔分娩が可能となる症例が存在します。この様に様々な状況・症例において子宮収縮薬が妊婦に福音をもたらすことが医学的に証明されています。

一方、子宮収縮薬使用に起因する不幸な事例の多くは、私どもが知る限り、「その薬剤の使用法が留意点の記載に沿っておらず、不適切であった」あるいは「使用法は適切であったが、分娩監視が不適切または不十分であった」ことによるものであります。即ち、留意点の内容等に問題があったのではなく、留意点に記載されていた約束事が遵守されていないことが問題である、というのが私どもの認識です。

本邦では医師約8000名が分娩に携わっており、共通認識の上に立って統一された診療行動を日常診療の細部にわたって促すのは容易ではありません。約束事遵守という観点から立ちましても、「産婦人科診療ガイドライン---産科編 2008」出版後、ガイドラインの有効性は一層明らかとなりました。即ち、医学的根拠に基づいた推奨が行なわれ、もし医学的

根拠が不十分である場合には、コンセンサスミーティング等の適切な意見集約の場を通して得られた結論が推奨される、という理念に基づいて作成・出版されたガイドラインであれば、多くの医師がそれを遵守することが判明したのです。そのため、留意点 2006 年版の改訂はガイドラインと同等に扱う事、その改訂は産婦人科診療ガイドライン産科編委員会に一任されることが決定されましたので、留意点の改訂案もガイドラインと同等のステップを踏んで作製されることとなります。それによって、留意点 2011 年版発刊（2011 年 4 月予定）後は、今まで独自の経験に基づき子宮収縮薬を使用していた医師も留意点の内容に注意を払うようになることが期待されます。この様に、私達は、注目度を上昇させる工夫を行なうことによって、留意点を遵守しようとする医師の割合を増加させることも大切であるとの考えで本改訂に臨んでいるところであります。

以下、ご要望各項に回答致します。

1. **陣痛促進剤の用法・用量は添付文書に沿った内容にして下さい。**

「はじめに」で記述しました様に、留意点 2006 年版に内容的な問題があったために不幸な結果が生じたというわけではありません。この点について誤解があるため、この要望事項が上がってきたものと思われます。今回の改訂版におけるプロスタグランジン  $F_2\alpha$ （ジノプロスト）に関する記述が、すでに市販されなくなったジノプロストトロメタミンの添付文書に則した使用法を示していることを問題にされていますが、ジノプロストに関しても今回示した方法（投与方法ならびに分娩監視法）に則して使用されれば、安全は確保され、また妊婦側の子宮収縮薬から得られる利益（有効な子宮収縮による分娩時間短縮）も確保されるというのが、私どものコンセンサスです。貴会ではあまり重視されていないと思われませんが、「子宮収縮薬の使用により得られる妊婦側の利益（分娩時間短縮による利益）」を守ることも私どもにとってはたいへん重要なことであり、分娩進行に有効な子宮収縮を得るためにはそれなりの薬剤量（勿論、ケースによって大きな開きがあります）の投与が必要となります。

一方、帝王切開既往などはジノプロストでは慎重投与となっておりますが、ジノプロストトロメタミン（販売中止）で禁忌となっていたことを考慮し改訂案では禁忌としております。緑内障や喘息に関してもジノプロストでは慎重投与となっておりますが、ジノプロストトロメタミンでは禁忌となっていたことから、これも改訂案では禁忌と致しました。この様にジノプロストトロメタミンには、いくつかの点でジノプロストに比して詳細で丁寧な記載がありましたので、今回の改訂に反映させています。

この様な観点から、本事項につきましては改訂案どおりとさせていただきます。

## 2. 陣痛と至適濃度との関係の記載をして下さい。

子宮収縮薬の至適濃度を陣痛周期から判断することは困難であるというのが私達の考えです。したがって、「何分周期となったら至適濃度である」との基準を設けることは適切ではないと考えています。分娩は子宮収縮（総合的な効力は子宮内圧と子宮収縮の頻度によって決定される）、産道抵抗、胎児の大きさの3つ因子が相互に影響しあって進行します。即ち、経陰分娩に必要な子宮収縮は子宮収縮力（子宮内圧として反映）と陣痛周期の2つの因子によって決定されますが、現在行われている外測法（子宮内圧を直接測定する内側法は感染などの問題もあり普及していない）では子宮内圧を測定しておらず子宮収縮の周期のみしか測定していませんので、それに基づいて子宮収縮剤の至適濃度を定めることは適切ではありません。

## 3. 分娩監視について、「一時的に」の意味を「留意点」にも記載して下さい。

その後の検討により、留意点の中での該当する部分の記述は以下の様に修正されましたのでご要望にそった形になっているものと思われまます。

### 3. 子宮収縮薬使用中に行なうこと

#### ① 母体バイタルサイン（血圧と脈拍数）のチェック

血圧と脈拍数を原則1時間ごとにチェックする（ガイドラインのCQ404参照）。子宮収縮が増強すると血圧が上昇する場合がある。また定期的に内診し頸管の変化を把握する。

#### ② 子宮収縮と胎児心拍の連続的モニター

分娩監視装置を用いて子宮収縮と胎児心拍を連続的モニターする。

プロスタグランジン E<sub>2</sub> 経口錠を使用している場合にも同様とする。トイレ歩行時など、医師が必要と認めた場合に一時的に外すことは可能である（CQ410参照）。

#### ③ 投与量が基準範囲内であることの確認（表4参照）

#### ④ 増量間隔が適切（最終増量から30分以上経ている）であることの確認

#### ⑤ 胎児 well-being の確認

CQ410（分娩監視法）、CQ 411（胎児心拍数図読み方・対応）を参考にする。

#### ⑥ 異常胎児心拍数パターン出現時の適切な対応

CQ 411（胎児心拍数図読み方・対応）を参考に胎児心拍数パターンの正常・異常の判断を行い、異常と判断した場合には CQ411 を参考に適切に対応する。また、子宮収縮薬投与中断の必要性について検討する（CQ408 参照）。必要と判断された場合には CQ408 を参考に胎児蘇生を試みる。

#### 4. 子宮収縮薬使用のための条件について

その後の検討により、該当部分は以下の様に記載されております。

⑥ オキシトシンあるいは PG F<sub>2</sub>α を使用する場合は PGE<sub>2</sub> 最終投与時点から 1 時間以上経ていること。

☞ PGE<sub>2</sub> を使用する場合はオキシトシンあるいは PG F<sub>2</sub>α 最終投与時点から 1 時間以上経ていること。

これらは会員からの意見を受けてのコンセンサスです。

ご指摘の点についての回答を以下に述べます。プロスタグランジン E2 使用後（たとえ、6 錠使用後であっても）の他の子宮収縮薬の使用に関してこれまで制限はありませんでした。しかしながら、安全性をより高めるために、一部の学会員からの厳しすぎる（分娩期間を短縮する効果が弱くなり患者の利益を損なう）との意見を退け、今回の改訂を行った次第であります。

貴会からの要望の意図は理解できますが、医学的な根拠が不明瞭な事項ですので、そのまま今回の改訂版に記載することは致しません。

#### 5. プラステロン硫酸エステルナトリウムについて

販売は中止となっても過去に製造された薬剤が使用されることはありますので、今回の改訂までは原案どおりとします。またこれらにつきましてはガイドライン CQ412 解説中に以下の『 』内の記載をしております。

『器械的頸管熟化処置以外では、本邦で保険適用のある薬剤として、プラステロン硫酸ナトリウム（レボスパ®、アイリストーマー®）の注射薬がある。本剤の添付文書には「本剤の使用により、胎児徐脈又は胎児仮死が起こることがあり、胎児死亡に至った症例が報告

されている」「陣痛誘発・促進剤（プロスタグランジンF2 $\alpha$ 製剤、オキシトシン製剤等）との同時投与は避ける」「投与に際しては妊婦および胎児の状態を分娩監視装置等により十分に監視するとともに、投与後も同様に充分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行なう」などの記載があるので、添付文書熟読のうえ十分なインフォームドコンセント後に使用し、陣痛促進薬使用時と同様な母児監視を行なう必要がある。また、添付文書には重要な基本的注意として「陣痛誘発・促進剤（プロスタグランジン F2 $\alpha$ 製剤、オキシトシン製剤等）との同時併用は避ける」とあるので、陣痛誘発・促進剤との併用は行なわない。』

子宮収縮薬をこれら薬剤使用後に使用する場合、PGE2 と同様な空き時間の具体的数字を設定せよとのご要望ですが、今回その記載は行っておりません。理由は具体的なデータがまったくなく、コンセンサスが得られないためです。それでも、問題の発生は主に分娩監視を規則どおりに行なうか否かにかかっているのですから、今回の改訂で充分その意図（これら薬剤による問題の減少・根絶）を達成できると考えています。

#### 6. 副作用の欄に脳出血、クモ膜下出血、常位胎盤早期剥離の記載を要望します。

私達は、東京高裁の判決における「アトニンの投与と血圧上昇作用、脳出血の関係について」の記述そのものが誤解に基づく、科学的根拠のない判断だと考えております。従って、それを根拠にした本要望事項を受け入れることは適切ではないと考えます。最近、子宮収縮薬が脳出血（くも膜下出血を含む）を増加させることはないという論文（文献1）が出ました。ご参照頂ければ幸いです。常位胎盤早期剥離に関しても、実際にその危険を子宮収縮薬が高めるかについては、まだ明らかにされておりませんので、その様な記載はしないことに致しました。文献1は以下のとおりです。

Yamada T, Yamada T, Morikawa M, Takeda M, Akaishi R, Nishida R, Araki N, Koyama T, Minakami H. Do uterotrophic drugs increase the risk of fatal hemorrhagic brain stroke?

J Perinat Med. 2010 Oct 18. [Epub ahead of print]

PMID: 20954850 [PubMed - as supplied by publisher]

#### 7. オキシトシンも、骨盤位や帝王切開既往者に禁忌にして下さい。

骨盤位や帝王切開既往の患者にも経膈分娩を目指す権利があり、経膈分娩を望む限り、微弱陣痛などに対して、子宮収縮剤が必要となる場合があります。子宮収縮薬の助けを借りて、経膈分娩に成功する骨盤位や帝王切開既往の症例も存在しますので、それら妊婦の権利を奪うことに繋がりかねない様な制約は私どもの望むことではありません。また、オキシトシンの使用が、骨盤位や既往帝王切開全般について危険性が高いと言う医学的データはありません。しかしながら、改訂案では「帝王切開既往 2 回以上」、「子宮体部に切開を加えた帝王切開既往」、「子宮筋全層もしくはそれに近い子宮切開」、「プラステロンとの併用」、「吸湿性頸管拡張材との同時併用」などをオキシトシン投与の際の禁忌として追加記載し、今まで以上に安全が図られる様に致しました。

以上をもって、ご要望に対する回答とさせていただきます。