

笹川保健財団 研究助成
助成番号：2025-07

2026年02月26日

公益財団法人 笹川保健財団
会長 喜多悦子 殿

2025年度笹川保健財団研究助成
研究報告書

標記について、下記の通り研究報告書を添付し提出いたします。

記

全国規模データを用いた日本における切迫早産管理の実態とその変遷：母子保健向上に向けた検討

東京科学大学 クオリティ・マネジメント・センター 講師

鳥羽 三佳代

1. 研究の目的

2020年には、世界中で推定1,340万件の早産が報告され、新生児の約10人に1人が影響を受けている[1]。早産は新生児および5歳未満児の死亡率の主な原因であり[2,3]、重篤な小児疾患のリスクを高める[4,5]。しかし、先進国では、母体の高齢化や生殖補助医療によるハイリスク妊娠の増加により、自然早産のみならず医学的理由で早期出産や帝王切開が計画される医学的適応早産の症例も増加している[6,7,8]。この問題に対処するため、世界保健機関（WHO）は2023年に、子宮収縮抑制薬の適切な使用と出生前コルチコステロイドの投与（ACS）を推奨した[9,10]。これらの勧告では、子宮収縮抑制薬の使用は母体への有害事象を減らすため、24時間毎に合計2回のACSと三次周産期センターへの母体搬送する時間を確保することを目的としたため、48時間以内にとどめるべきであるとしている[11]。

1980年代以降、ベータ刺激薬は子宮収縮薬として世界中で広く使用されてきた。しかし、2013年に欧州医薬品庁は、短時間作用型ベータ刺激薬の高用量投与は、母体と胎児の両方に重篤な心血管系副作用の重大なリスクをもたらすと結論付けた。その結果、同庁はリトドリン塩酸塩（リトドリン）の経口剤と坐剤の承認を取り消し、注射剤の使用を最長48時間に制限した[12]。

2020年の日本の早産率は5.48%、周産期死亡率と新生児死亡率はそれぞれ出生1,000人あたり3.2と0.8で世界最低水準であり、日本の周産期医療は世界最高水準にあることが示されている[13]。日本で承認されている子宮収縮抑制薬は、リトドリンと硫酸マグネシウムに限られているが、日本産科婦人科学会はその使用を48時間以内に制限してはいない。世界的な動向に伴い、日本におけるリトドリン注射は2014年と比較して2022年には42.68%減少した[14]。とはいえ、日本では48時間を超える子宮収縮抑制薬投与が広く行われている。欧米とは人種も体格も異なる日本において、塩酸リトドリン長期投与による母体の重篤な副作用の発生状況は欧米とは異なることが推測されるが、これまでの報告は、小規模報告やケースレポートに限られている。さらに、日本の早産管理におけるもう一つの重要な課題はACSの実施率である。ACSは胎児の肺成熟を促進し、呼吸窮迫症候群や脳室内出血、壊死性腸炎のリスクを有意に低減させる[15,16]。その有効性は妊娠34週未満かつ投与後7日以内に出産に至った場合に最大化されるが[17-20]、日本における実施率は約40~49%と、他の先進国と比較して著しく低い[21,22]。リトドリン投与下におけるACS投与の安全性や、実施を規定する要因についての詳細な分析は、母体および新生児の安全性を高める上で急務である。

本研究は、国際的な標準治療と個別化された日本の周産期ケアの現状との乖離を埋め、子宮収縮抑制戦略を最適化するための科学的基盤を提供することを目的とする。具体的には、全国規模のDPCデータベースを用い、以下の三段階の検討（研究I~III）を行った。

研究 I： 48 時間以内のリトドリン投与状況の把握および、その意思決定に寄与する要因の特定

研究 II： リトドリン投与期間と母体有害事象の関連性の解明

研究 III： 妊娠 34 週未満の早産例における ACS の実施状況および母体有害事象との関連

以下、研究 Phase 別に研究内容の 2. 実施経過、3. 研究の成果を記述する

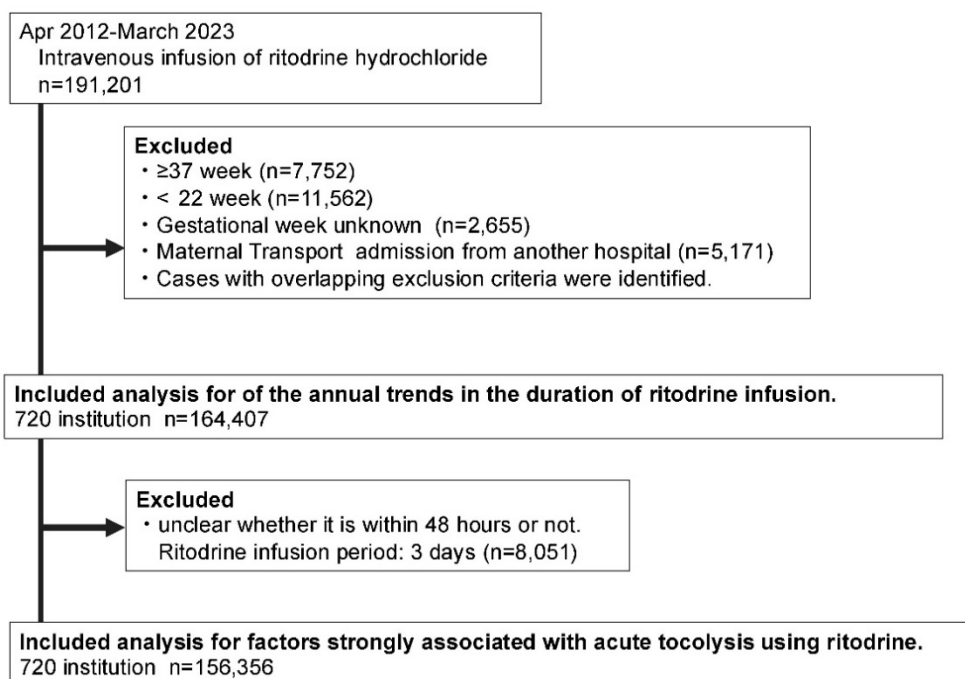
研究 I : 48 時間以内のリトドリン投与状況の把握および、その意思決定に寄与する要因の特定

※ プレプリント <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7777057/v1>

2. 研究の内容・実施経過

DPC データベースを用いて、2012 年 4 月から 2023 年 3 月までに切迫早産に対してリトドリン点滴を受けた妊婦 156,356 人のデータを解析した (図表 I -1)。DPC データは日数ベースのデータであるため、リトドリン投与 3 日間の患者には、48 時間以内の患者と 48 時間を越えて投与された患者が含まれることから、2 日以内投与を急性子宮収縮抑制療法 (Acute tocolysis: AT)、4 日以上投与を維持子宮収縮抑制療法 (Maintenance tocolysis: MT) と定義した (研究 II、III も同様)。AT 実施率の年次推移を調査し、施設特性、地域差、産科合併症など、AT に関連する因子を同定するためにロジスティック回帰分析を実施した。

図表 I - 1 研究対象

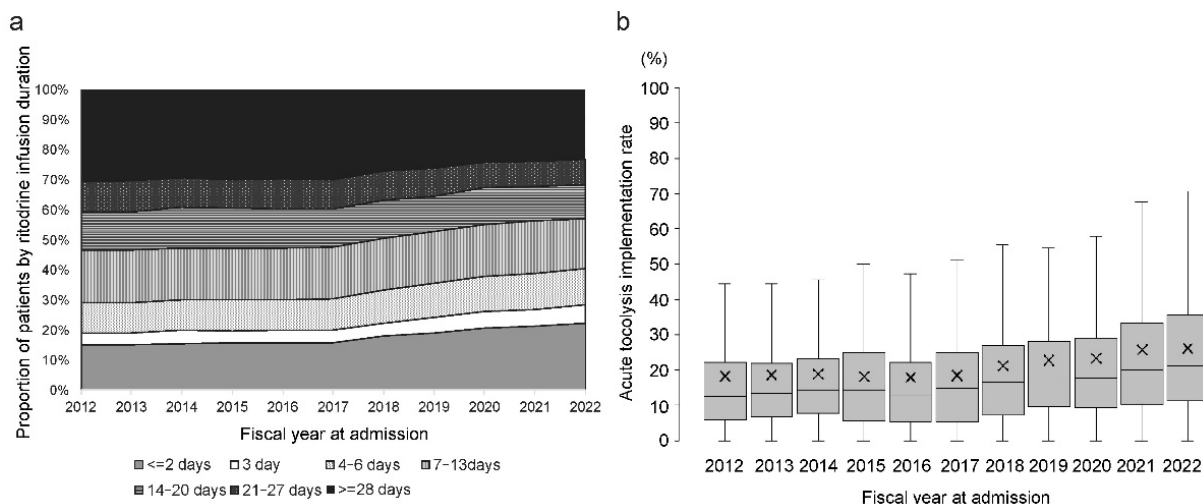


リトドリン投与期間の年次推移は、2012 年 4 月から 2023 年 3 月までに入院し、リトドリンの静脈内投与を受けた 720 病院の患者 164,407 人に基づいている。ただし、妊娠 37 週以上、22 週未満、妊娠週数不明、退院後母体転送入院の患者は除外されている。AT 関連因子の解析には、リトドリン投与期間が 3 日間 (AT と MT が混在) であった患者を除く 156,356 人の患者が含まれた。

3. 研究の成果

AT 利用率は研究期間中に 15.73%から 23.74%に増加し、病院間の四分位範囲も増加した (図表 I - 2)。図表 I - 3 にリトドリン投与プロトコル別の患者特性を示した。ロジスティック回帰分析によると、大学病院 (調整オッズ比[aOR] = 1.16)、周産期センター (aOR = 1.12)、早産前期破水 (aOR = 3.18)、妊娠性高血圧 (aOR = 1.52) は AT 利用と関連していたが、硫酸マグネシウム水和物の併用 (aOR = 0.91)、多胎妊娠 (aOR = 0.64)、前置胎盤 (aOR = 0.67) は AT 利用と負の関連があった (図表 I - 4)。

図表 I -2. リトドリン塩酸塩の投与期間



a : 全研究参加者 (n = 164,407) におけるリトドリン投与期間の推移。2012 年から 2022 年までの子宮収縮抑制療法治療期間の年次割合を示す積み上げ面グラフ。縦軸は患者の割合、横軸は会計年度を表す。急性子宮収縮抑制療法 (AT, ≤2 日) の面積は有意な増加傾向を示している (Jonckheere-Terpstra 検定 : p = 0.036)。急性子宮収縮抑制療法 (≤2 日) の利用率は増加傾向を示している (Jonckheere-Terpstra 検定 : p = 0.036)。b : 急性子宮収縮抑制療法 (AT) 利用率の年次推移と病院間変動 (n = 720 病院)。箱ひげ図は、各会計年度における施設間の AT 利用率 (≤2 日) の分布を示している。各ボックス内の水平線は中央値を表し、×記号は平均利用率を示しています。ボックスの境界は四分位範囲 (IQR) を示し、ヒゲは最小値と最大値 (外れ値を除く) まで伸びています。有意な増加傾向が認められましたが (Jonckheere-Terpstra 検定 : p = 0.016)、ボックスとヒゲの幅が広がっているのは、施設間で臨床プロトコルの多様性が高まっていることを反映している。

図表 I -3 リトドリン投与プロトコル別の患者特性

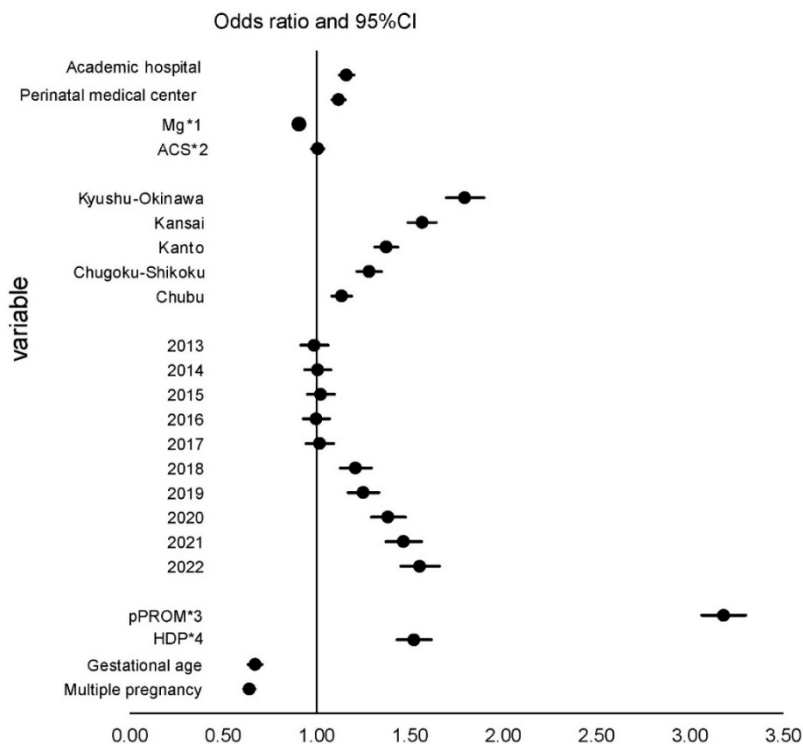
	Maintenance tocolysis *1 N=127,042	Acute tocolysis*2 N=29,314	p*3		
Maternal characteristic of admission					
Age, mean, SD*4, years	31.76	5.41	31.92	5.48	<0.001
Gestational age, SD*4, week	29.02	4.40	31.89	4.41	<0.001
<28 Week, n, %	41,514	32.63	6,425	17.29	
28-33 Week, n, %	66,500	52.26	11,536	31.04	<0.001
>=34 Week, n, %	19,028	14.95	11,353	30.54	
BMI*5, mean, SD*4, Kg/m ²	23.06	3.72	23.66	4.35	<0.001
pPROM*6, n, %	10,691	8.42	6,607	22.31	<0.001
Multiple pregnancy, n, %	15,010	11.81	2,362	7.98	<0.001
Placenta previa, n, %	10,285	8.10	1,692	5.71	<0.001
Cervical insufficiency, n, %	8,454	6.65	1,172	3.96	<0.001
Gestational diabetes mellitus, n, %	7,259	5.71	1,352	4.57	<0.001
Pregnancy induced hypertension, n, %	4,982	3.92	1,639	5.53	<0.001
Hypertation, n, %	1,643	1.29	375	1.27	0.848
Diabetes mellitus, n, %	70	0.06	21	0.07	0.290
CCI*7, >=1, n, %	3,769	2.97	847	2.86	0.481
Institution					
Academic hospital, n, %	34,042	26.80	8,442	28.51	<0.001
Perinatal medical center, n, %	49,563	39.01	11,986	40.47	<0.001
Region					
Hokkaido-Tohoku, n, %	21,578	16.98	3,790	12.80	<0.001
Kanto, n, %	32,546	25.62	7,769	26.23	
Chubu, n, %	26,779	21.08	5,477	18.49	
Kansai, n, %	19,748	15.54	5,401	18.24	
Chugoku-Shikoku, n, %	16,297	12.83	3,764	12.71	
Kyushyu-Okinawa, n, %	10,094	7.95	3,113	10.51	

*1 ritodrine hydrochloride infusion for exceeding 4days *2 ritodrine hydrochloride infusion for 2days or less

*3 continuous variable: Mann-Whitney U test, discrete variable : χ2 test *4 standard deviation

*5 body mass index *6 preterm premature rupture of membranes *7 Charlson comorbidity index

図表 I -4 急性子宮収縮抑制剤の使用に関連する因子のフォレストプロット



*1: magnesium sulfate, *2: antenatal steroid, *3: preterm premature rupture of membranes,*4: hypertensive disorder of pregnancy

AT（2 日以内）に関連する因子を同定するために、多変量ロジスティック回帰分析を実施した。従属変数は AT（2 日以内）の有無とした。モデルは、以下の共変量で調整された：早産管理（硫酸マグネシウムの使用および出産前コルチコステロイド投与）、医療提供者因子（大学病院および周産期医療センター）、地域（基準：北海道・東北）、年度、および母体産科合併症（早産前駆破水、高分娩、妊娠週数、前置胎盤、多胎妊娠、子宮頸管無力症）。

（小括）

AT 率は経時的に増加しているものの、施設間では格差が残っている。これらの知見は、陣痛抑制プロトコルの選択はエビデンスのみによって決定されるのではなく、施設の役割、地域の医療システム、および特定の母体合併症によって複雑に影響されることを示唆している。この研究は、国際基準と個別患者ケアの実用性のバランスをとる治療戦略を最適化するために、これらの多面的な要因を理解することの重要性を強調している。

研究 II : リトドリン投与期間と母体有害事象の関連性の解明

※Scientific Report 採択

Association between betamimetics tocolysis duration and maternal adverse events: a national real-world data analysis from Japan.

Toba M, Moriwaki M, Kakehashi M, Oi R, Fudono A, Fushimi K, Miyasaka N.

Sci Rep. 2026 Feb 20. doi: 10.1038/s41598-026-40956-y. Online ahead of print.

PMID: 41720891 Free article. No abstract available.

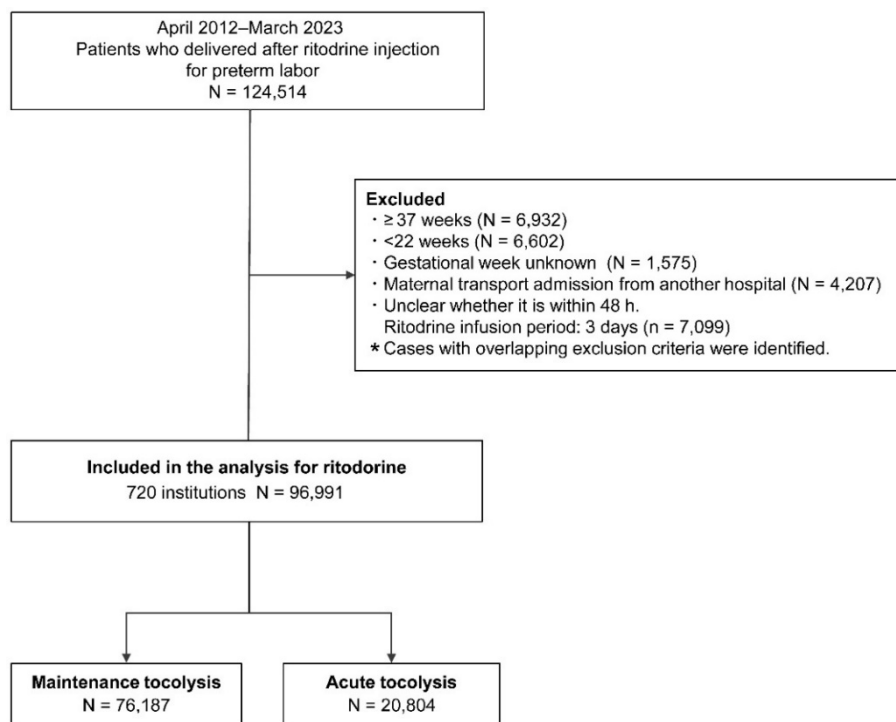
2. 研究の内容・実施経過

2012年4月から2023年3月までにリトドリンを投与され、分娩にいたった妊婦96,991人を対象とし、添付文書に記載された合併症（不整脈、心不全、肺水腫、肝機能障害、低カリウム血症、胎児性不整脈、横紋筋融解症、好中球減少症、高血糖）と、リトドリン投与中に留意すべきとガイドラインに記載されている静脈血栓塞栓症とリトドリン投与プロトコル（AT vs. MT）の関連について、ロジスティック回帰分析を実施した。高血糖については、DPC データでは把握できないため、入院後発生した妊娠糖尿病との関連を調査することとした。

3. 研究の成果

96,991人の患者のうち、21.45%がAT群、78.55%がMT群であった（図表II-1）。

図表II-1 対象者



研究期間中、124,514人の入院患者が静脈内リトドリンを投与され、出産した。妊娠週数37週以上、22週未満、または妊娠週数不明の患者、他院からの転院患者、およびリトドリンを3日間投与された患者を除いた、720の病院から計96,991人の患者が研究対象となった。

図表II-2にリトドリン投与プロトコル別の患者特性を示した。静脈血栓塞栓症（VTE）、妊娠糖尿病（GDM）、肝機能障害、低カリウム血症、横紋筋融解症、好中球減少症などのMAEの発生率は、AT群よりもMT群で高かった（図表II-3）。ロジスティック回帰分析の結果、MT群はAT群よりもVTE（オッズ比

[OR] 1.61)、GDM (OR 3.23)、肝機能障害 (OR 2.94) のオッズが高かったことが示された。一方、AT は心不全および肺水腫と関連していた (OR 1.30、 $p < 0.042$ 、OR 1.41、 $p < 0.043$)。硫酸マグネシウムの併用は、リトドリン投与期間に関わらず、MAE と強く関連していた。

図表 II - 2 リトドリンプロトコル別の母体特性の比較

	Maintenance tocolysis ¹		Acute tocolysis ²		p ³
	N = 76,187		N = 20,804		
Maternal characteristics at admission					
Age, median, IQR, ⁴ years	32.00	7.00	32.00	8.00	0.029
Gestational age, IQR, ⁴ weeks	30.00	7.00	32.00	6.00	<0.001
Body mass index, IQR, ⁴ kg/m ²	22.68	4.13	23.23	4.46	<0.001
<18.5, kg/m ² , n, %	4,038	5.30	820	3.94	
18.5–24.9 kg/m ² , n, %	53,545	70.28	13,568	65.22	<0.001
25.0–29.9 kg/m ² , n, %	15,069	19.78	4,878	23.45	
≥30.0 kg/m ² , n, %	3,535	4.64	1,538	7.39	
Preterm premature rupture of membranes, n, %	9,876	12.96	6,033	29.00	<0.001
Multiple births, n, %	14,568	19.12	2,295	11.03	<0.001
Placenta praevia, n, %	8,806	11.56	1,389	6.68	<0.001
Gestational diabetes mellitus, n, %	4,509	5.92	977	4.70	<0.001
Hypertensive disorders of pregnancy, n, %	3,912	5.13	1,412	6.79	<0.001
Cervical insufficiency, n, %	5,932	7.79	889	4.27	<0.001
Charlson Comorbidity Index, ¹ ≥, n, %	2,425	3.18	689	3.31	0.839
Institution					
Academic hospital, n, %	24,354	31.97	6,621	31.83	0.700
Perinatal medical centre, n, %	34,730	45.59	9,430	45.33	0.509
Fiscal year					
2012, n, %	5,615	7.37	1,300	6.25	
2013, n, %	6,006	7.88	1,329	6.39	
2014, n, %	7,500	9.84	1,784	8.58	
2015, n, %	6,891	9.04	1,666	8.01	
2016, n, %	6,604	8.67	1,533	7.37	
2017, n, %	6,256	8.21	1,423	6.84	<0.001
2018, n, %	6,585	8.64	1,818	8.74	
2019, n, %	8,149	10.70	2,308	11.09	
2020, n, %	7,725	10.14	2,495	11.99	
2021, n, %	8,001	10.50	2,694	12.95	
2022, n, %	6,855	9.00	2,454	11.80	
Preterm labour management					
Ritodrine infusion duration, IQR, ⁴ days	20.00	153.00	1.00	1.00	<0.001
Antenatal corticosteroids, n, %	22,101	28.86	6,146	29.10	0.133
Magnesium sulphate hydrate, n, %	22,978	30.00	4,622	21.89	<0.001

¹ ritodrine hydrochloride infusion for ≥4 days, ² ritodrine hydrochloride infusion for ≤2 days, ³ continuous variable: Mann–Whitney U test, discrete variable: chi-square test, ⁴ interquartile range (IQR)

図表 II -3 リトドリンプロトコル別の母体有害事象発生状況

	Maintenance tocolysis ¹		Acute tocolysis ²		p ³
	N = 76,187		N = 20,804		
Adverse events					
Listed adverse events, ⁴ n, %	1,377	1.81	297	1.43	<0.001
Arrhythmia, n, %	348	0.46	105	0.50	0.369
Heart failure, n, %	269	0.35	87	0.42	0.169
Pulmonary oedema, n, %	169	0.22	50	0.24	0.769
Liver dysfunction, n, %	342	0.45	26	0.12	<0.001
Hypokalaemia, n, %	141	0.19	19	0.09	0.003
Foetal arrhythmia, n, %	66	0.09	20	0.10	0.683
Rhabdomyolysis, n, %	44	0.06	2	0.01	0.008
Neutropenia, n, %	43	0.06	3	0.01	<0.001
Venous thromboembolism, n, %	965	1.27	142	0.68	<0.001
Gestational diabetes mellitus, ⁵ n, %	1,044	1.37	72	0.35	<0.001
Delivery, discharge outcome, and length of stay					
Week of delivery, IQR, ⁶ weeks	35.00	5.00	33.00	6.00	<0.001
Preterm birth, n, %	63,055	82.76	20,073	96.49	<0.001
Caesarean section, n, %	39,666	52.06	10,818	52.00	0.869
Length of stay, IQR, ⁶ days	34.00	35.00	8.00	6.00	<0.001
Maternal death, n, %	5	0.01	3	0.01	0.269

¹ ritodrine hydrochloride infusion for ≥4 days, ² ritodrine hydrochloride infusion for ≤2 days, ³ continuous variable: Mann–Whitney U test, discrete variable: chi-square test, ⁴ patients who have any of the following: arrhythmia, heart failure, pulmonary oedema, liver dysfunction, hypokalaemia, foetal arrhythmia, rhabdomyolysis, and neutropenia, ⁵ onset during hospitalisation, ⁶ interquartile range (IQR)

図表 II -4 リトドリンプロトコルと母体有害事象の関係についてのロジスティック回帰分析の結果

	Maintenance tocolysis ¹		Magnesium sulphate hydrate		Antenatal corticosteroid	
	OR ² (95%CI ³)	p	OR ² (95%CI ³)	p	OR ² (95%CI ³)	p
Listed adverse event ⁴	1.13 (0.99-1.28)	0.074	1.92 (1.73-2.14)	<0.001	1.17 (1.05-1.31)	0.006
Venous thromboembolism	1.68 (1.40-2.02)	<0.001	1.27 (1.11-1.45)	0.001	1.06 (0.92-1.22)	0.385
Gestational diabetes mellitus	3.19 (2.50-4.06)	<0.001	1.84 (1.61-2.09)	<0.001	1.02 (0.89-1.17)	0.803
Liver dysfunction	3.03 (2.02-4.55)	<0.001	2.72 (2.18-3.40)	<0.001	0.71 (0.55-0.91)	0.007
Heart failure	0.77 (0.60-0.99)	0.042	1.67 (1.33-2.10)	<0.001	1.55 (1.22-1.96)	<0.001
Pulmonary oedema	0.71 (0.51-0.99)	0.043	2.40 (1.78-3.23)	<0.001	2.45 (1.82-3.30)	<0.001

¹ ritodrine infusion for ≥4 days; acute tocolysis (ritodrine infusion for ≤2 days) was used as the reference group, ² odds ratio, ³ 95% confidence interval, ⁴ arrhythmia, heart failure, pulmonary oedema, liver dysfunction, hypokalaemia, foetal arrhythmia, rhabdomyolysis, and neutropenia
 Dependent variables: Listed adverse events, venous thromboembolism, gestational diabetes mellitus, liver dysfunction, heart failure, and pulmonary oedema

Covariate: ritodrine infusion duration (maintenance tocolysis or acute tocolysis), magnesium sulphate hydrate, antenatal corticosteroid administration, body mass index, fiscal year, age, preterm premature rupture of membranes, Charlson Comorbidity Index, hypertensive disorder of pregnancy, gestational age, and multiple pregnancies

(小括)

リトドリンに関連する MAE は投与期間によって異なった。MT は、おそらく累積的な薬剤曝露に起因する、VTE、GDM、肝機能障害などの血栓性および代謝性合併症と関連していた。一方、AT 群における急性心血管イベントとの関連は、治療期間を短縮しても心血管系合併症の可能性が本質的に排除されるわけではないことを示していた。

これらの結果は、母体モニタリング戦略をこれらの投与期間特有の関連性に合わせて調整する必要があることを示唆している。治療開始時から心肺機能の安定性を確認するための集中的なバイタルサイン評価が不可欠であり、長期投与中は代謝性および血栓性合併症への警戒を優先する必要があると考えられる。

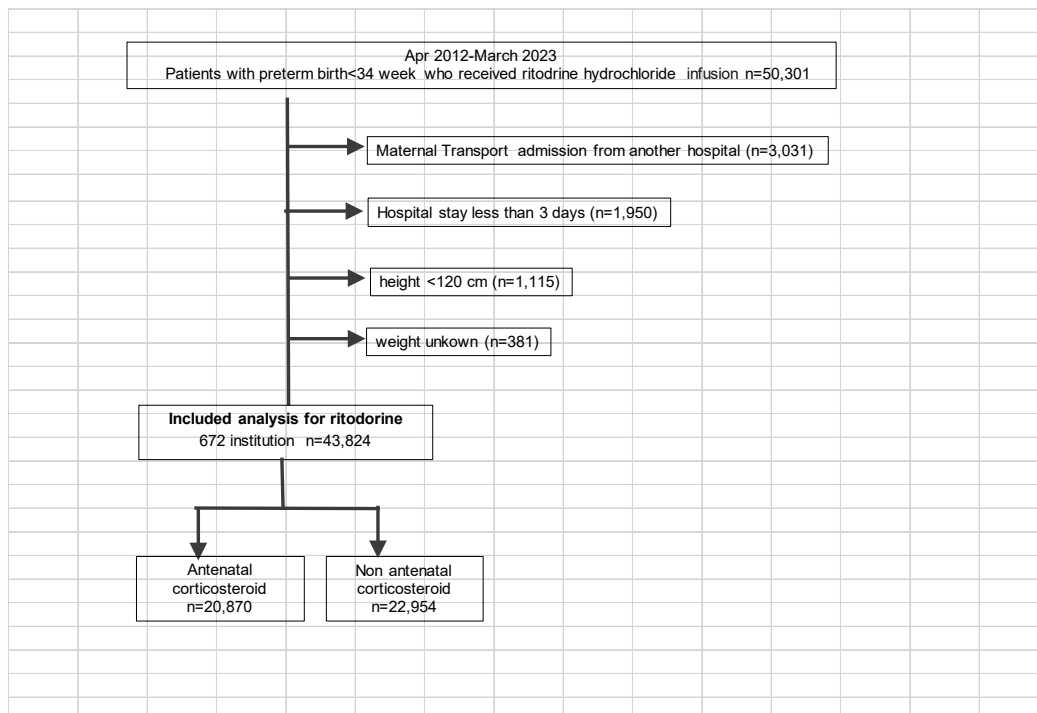
これらの知見は、重篤な副作用を予防するために、リトドリン投与期間中は、投与期間に関わらず、母体への注意深いモニタリングの必要性を強調している。

研究 III : 妊娠 34 週未満の早産例における ACS の実施状況および、母体有害事象との関連

2. 研究の内容・実施経過

2012 年 4 月から 2023 年 3 月までにリトドリンを投与され妊娠 34 週未満で早産を経験した妊婦 43,824 名を調査した。ACS 実施率の傾向を算出し、多変量ロジスティック回帰分析を用いて母体有害事象との関連を検証した。

図表 III-1 対象

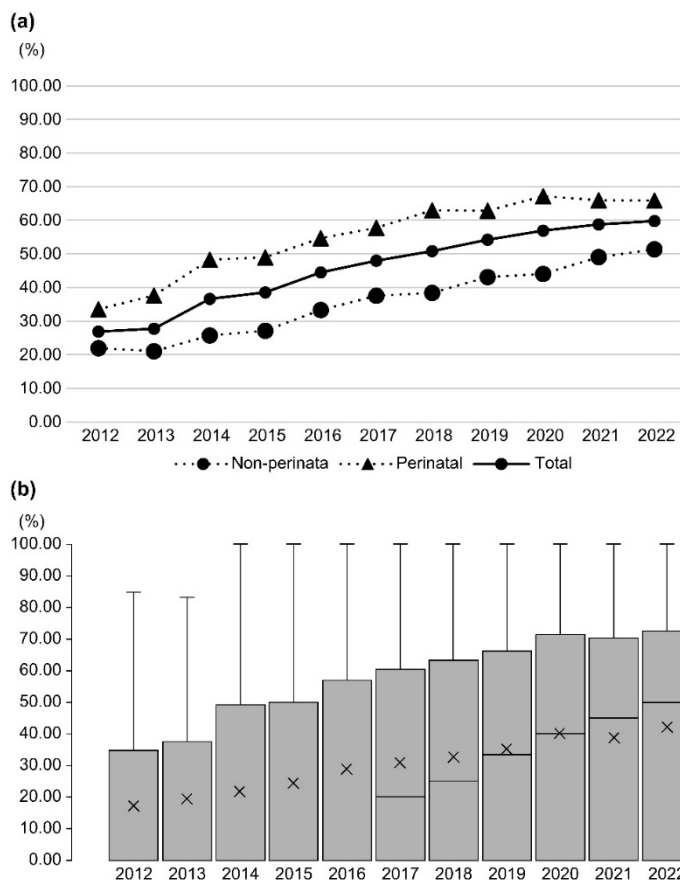


研究対象集団には、研究期間中にリトドリン塩酸塩注射を受け、妊娠 34 週未満で早産した女性が含まれていました。

3. 研究の成果

ACS 実施率は 26.9%から 59.8%へと有意に増加したが、施設間の格差は拡大した。ACS 群では、添付文書に記載されているリトドリンの副作用（記載されている有害事象、LAE）、心不全、および肺水腫の発生率が有意に高かった。多変量解析の結果、肺水腫（調整オッズ比[aOR]：2.45、95%信頼区間[CI]：1.82～3.30）、心不全（aOR：1.55、95%信頼区間[CI]：1.22～1.96）、および LAE（aOR：1.17、95%信頼区間[CI]：1.05～1.31）が ACS の使用と関連していることが明らかになった。しかし、帝王切開を調整変数として加えると、肺水腫との関連のみが有意に残った（aOR：1.95、95%信頼区間：1.25～2.95）。

図表Ⅲ-2 出生前ステロイド実施状況



a. 周産期施設および非周産期施設における産前コルチコステロイド（ACS）実施率の推移。

実施率は年度（2012～2022年）ごとに示されており、2012年以降、両施設において実施率が有意に増加している（傾向の p 値 < 0.001 ）。統計的有意差は Jonckheere-Terpstra 検定を用いて判定した。

b. 施設別 ACS 使用率の推移（ $n=762$ ）。

施設別の ACS 使用率の推移を箱ひげ図で示している。十字印は平均値、箱の中の縦線は中央値を示す。ACS 使用率は施設間で大きな差があり、その差は年々拡大している。

図表Ⅲ-3に ACS 実施状況別の患者特性を示した。ACS 群では、添付文書に記載されているリトドリンの副作用（記載されている有害事象、LAE）、心不全、および肺水腫の発生率が有意に高かった。多変量解析の結果、肺水腫（調整オッズ比[aOR]：2.45、95%信頼区間[CI]：1.82～3.30）、心不全（aOR：1.55、95%信頼区間[CI]：1.22～1.96）、および LAE（aOR：1.17、95%信頼区間[CI]：1.05～1.31）が ACS の使用と関連していることが明らかになった。しかし、帝王切開を調整変数として加えた場合、有意な関連は肺水腫との関連のみであった（aOR：1.95、95%信頼区間：1.25～2.95）。

図表Ⅲ-3 母体有害事象実施状況と患者特性

	ACS *1 N=20,870		No ACS*1 N=22,954		SMD*2	p*3
Maternal characteristic of admission						
Age, mean, SD*4, Week	32.22	5.33	31.58	5.46	0.12	<0.001
Gestational age, mean, SD*4, Week	27.47	4.01	26.81	4.65	0.15	<0.001
Gestational age, median, IQR*5, Week	28.00	7.00	28.00	8.00	-	<0.001
BMI*6, mean, SD*4, kg/m ²	23.27	3.83	23.04	3.71	0.06	<0.001
pPROM*7, n, %	7,393	35.42	2,969	12.93	0.54	<0.001
Multiple pregnancy, n, %	2,784	13.34	2,316	10.09	0.10	<0.001
Placenta previa, n, %	1,733	8.30	1,234	5.38	0.12	<0.001
Cervical insufficiency, n, %	1,689	8.09	3,088	13.45	0.17	<0.001
Gestational diabetes mellitus	1,093	5.24	1,065	4.64	0.03	0.004
Pregnancy induced hypertension, n, %	1,259	6.03	822	3.58	0.11	<0.001
CCI*8, 1>=, n, %	717	3.44	761	3.32	0.01	0.486
Institution						
Academic hospital, n, %	8,468	40.57	6,413	27.94	0.27	<0.001
Perinatal medical center, n, %	13,285	63.66	9,676	42.15	0.44	<0.001
Fiscal year						
2012, n, %	742	3.56	2,021	8.80	0.22	<0.001
2013, n, %	823	3.94	2,147	9.35	0.22	
2014, n, %	1,473	7.06	2,547	11.10	0.14	
2015, n, %	1,434	6.87	2,288	9.97	0.11	
2016, n, %	1,583	7.59	1,975	8.60	0.04	
2017, n, %	1,597	7.65	1,731	7.54	0.00	
2018, n, %	1,914	9.17	1,854	8.08	0.04	
2019, n, %	2,715	13.01	2,291	9.98	0.10	
2020, n, %	2,794	13.39	2,113	9.21	0.13	
2021, n, %	3,052	14.62	2,140	9.32	0.16	
2022, n, %	2,743	13.14	1,847	8.05	0.17	
Preterm labor management						
Acute tocolysis with ritodrine*9, n, %	5,105	24.46	4,687	20.42	0.10	<0.001
Magnesium sulfate hydrate, n, %	10,923	52.34	4,954	21.58	0.67	<0.001
Cesarian section, n, %	11,956	57.29	5,088	22.17	0.77	<0.001
Week of Delivery, mean, SD*4, Week	29.49	3.24	27.89	5.37	0.11	<0.001
Week of Delivery, median, IQR*5, Week	30.00	5.00	29.00	7.00	-	<0.001
Length of stay, mean, SD*4, Week	25.83	21.84	26.34	22.68	0.02	<0.001
Length of stay, median, IQR*5, day	17.00	25.00	18.00	26.00	-	0.077

*1 antenatal corticosteroid, *2 standardized mean difference, *3 continuous variable: Mann-Whitney U test, discrete variable : chi-square test, *4 standard deviation, *5 interquartile range, *6 body mass index, *7 preterm premature rupture of membranes, *8 Charlson comorbidity index, *9 <=2days

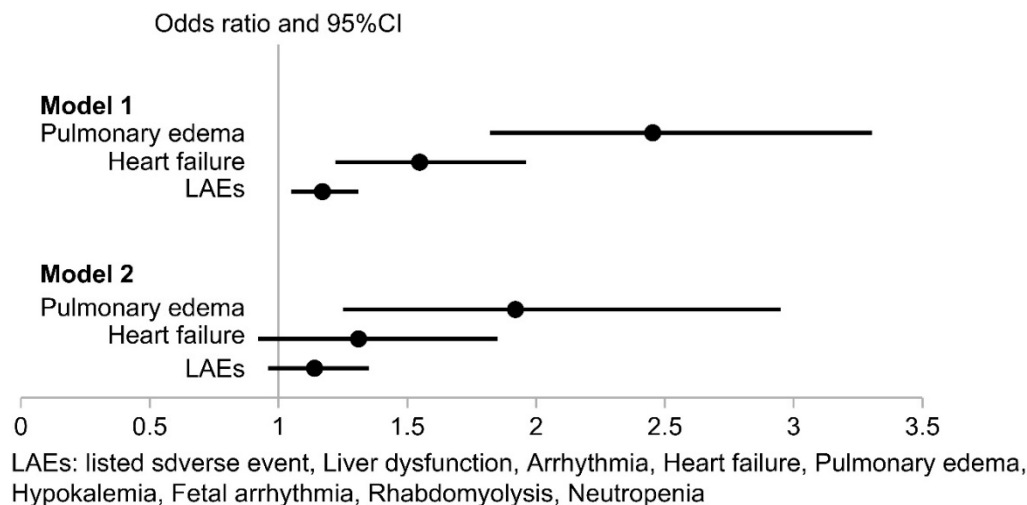
図表Ⅲ-4 出生前ステロイド実施状況と母体有害事象

	ACS *1 N=20,870		No ACS*1 N=22,954		p*2
LAEs*3, n, %	453	2.17	299	1.30	<0.001
Liver dysfunction, n, %	71	0.34	73	0.32	0.685
Arrhythmia, n, %	72	0.34	61	0.27	0.115
Heart failure, n, %	141	0.68	61	0.27	<0.001
Pulmonary edema, n, %	115	0.55	35	0.15	<0.001
Hypokalemia, n, %	53	0.25	43	0.19	0.136
Fetal arrhythmia, n, %	20	0.10	21	0.09	0.882
Rhabdomyolysis, n, %	11	0.05	6	0.03	0.158
Neutropenia, n, %	12	0.06	8	0.03	0.268
Gestational diabetes mellitus*4, n, %	260	1.25	256	1.12	0.206
Sepsis, n, %	30	0.14	35	0.15	0.812
Maternal death, n, %	3	0.01	1	0.00	0.273

*1 antenatal corticosteroid, *2 continuous variable: Mann-Whitney U test, discrete variable : chi-square test

*3 LAEs: liver dysfunction, arrhythmia, heart failure, pulmonary oedema, hypokalemia, fetal arrhythmia, rhabdomyolysis, and neutropenia, *4 onset during hospitalization

図表 III - 5 母体有害事象に関連する因子の多変量ロジスティック回帰分析



フォレストプロットの左側は、出産前コルチコステロイド（ACS）投与に関連する母体有害事象を示している。横軸はオッズ比、点を通る水平線は95%信頼区間（CI）を示す。肺水腫（調整オッズ比[aOR]：2.45、95% CI：1.82～3.30、 $p < 0.001$ ）、心不全（aOR：1.55、95% CI：1.22～1.96、 $p < 0.001$ ）、およびリストされた有害事象（LAE）（aOR：1.17、95% CI：1.05～1.31、 $p = 0.006$ ）はACS投与と有意に関連している（モデル1）。帝王切開による調整後、肺水腫のみが有意に残った（aOR：1.92、95% CI：1.25～2.95、 $p < 0.001$ ）。

（小括）

日本におけるACS実施率は過去10年間で増加傾向にあるものの、特に周産期以外の施設において、施設間の格差は拡大している。本研究の結果は、分娩様式を考慮した上でも、ACSの実施はリトドリンをベースとした管理下での肺水腫リスクの上昇と独立して関連していることを示している。母体の安全を確保するためには、臨床医は、特に呼吸数と体液バランスに焦点を当てた厳格なモニタリングを実施し、この高リスク集団における体液過剰を早期に検出し、管理する必要がある。母体リスクと新生児転帰の改善という主要目標のバランスを取りながらACS実施を最適化することは、依然として重要な課題である。

4. 今後の課題

本研究により、わが国の切迫早産管理において、リトドリン注射薬の投与期間や出生前コルチコステロイド（ACS）の併用が、母体に特有かつ多様な有害事象（心血管イベント、代謝性合併症、血栓症、肺水腫など）をもたらす実態が明らかとなった。これらの知見を踏まえ、今後の課題を以下にまとめる。

□ 国内標準プロトコルの検討と地域・施設特性への最適化

本研究では、Acute tocolysisやACSの実施率に大きな施設間・地域間格差が認められた。これは医療資源や搬送体制の差異を反映している可能性がある。国際基準を背景としつつも、単なる一律な均霑化（標準化）を目指すのではなく、各施設の役割や地域医療システムに応じた「最適化された管理プロトコル」の策定と、それに基づく柔軟な意思決定支援が求められる。

□ 投与期間および併用療法に応じた動的管理手法の確立

リトドリン投与において、Acute tocolysisでは心血管イベント、Maintenance tocolysisでは代謝・血栓性合併症との関連が強いことが判明した。さらに、ACS投与は肺水腫と強い関連も示された。2025年12月に

公開された『リトドリン注射薬使用の手引き

(<https://jopp.jp/information/Ritodrine20251217.html>) 』においてもバイタルサイン評価の重要性が強調されている。今後は、投与期間や併用薬に応じた重点監視項目を整理し、多職種（医師・看護師・助産師）および患者自身がリスクを共有し、重篤な副作用を未然に防ぐための動的な管理ツールの開発が期待される。

□ 長期的な児の予後調査

本研究は母体有害事象と短期的な実施状況に焦点を当てたが、真の目的は児の健全な発育である。リトドリン長期投与や、日本独自の ACS 投与タイミングが、出生後の児の遠隔期予後（神経発達や代謝疾患リスク等）にどのような影響を与えるか、ナショナルデータベース等を活用したさらなる追跡調査が必要である。

5. 研究の成果等の公表予定（学会、雑誌）

（学会）

2026年5月 第78回 日本産科婦人科学会学術講演会

2026年7月 第62回 日本周産期・新生児医学会学術集会

（雑誌）

研究Ⅰ：投稿中 プレプリント公開済み

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7777057/v1>

研究Ⅱ：Scientific Report 採択

Association between betamimetics tocolysis duration and maternal adverse events: a national real-world data analysis from Japan.

Toba M, Moriwaki M, Kakehashi M, Oi R, Fudono A, Fushimi K, Miyasaka N.

Sci Rep. 2026 Feb 20. doi: 10.1038/s41598-026-40956-y. Online ahead of print.

PMID: 41720891 Free article. No abstract available.

研究Ⅲ：投稿中 プレプリント近日公開予定

（謝辞）

本研究は、以下の共同研究者である大井理恵氏、森脇睦子氏、不殿絢子氏、梯征之氏、伏見清秀氏、宮坂尚幸氏の協力のもと実施されました。

参考文献

References

1. WHO. Preterm birth. [Cited 6 Jun 2025]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
2. Wardlaw T, You D, Hug L, Amouzou A, Newby H, UNICEF report. UNICEF Report: enormous progress in child survival but greater focus on newborns urgently needed. *Reprod Health*. 2014;11: 82. doi: [10.1186/1742-4755-11-82](https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-82).
3. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal respiratory distress syndrome. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2021.

4. Patel RM. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants. *Am J Perinatol*. 2016;33: 318–328. doi: [10.1055/s-0035-1571202](https://doi.org/10.1055/s-0035-1571202).
5. van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HLM, Dutch Neonatal Intensive Care Unit Neonatal Hearing Screening Working Group. Hearing loss by week of gestation and birth weight in very preterm neonates. *J Pediatr*. 2015;166: 840–3.e1. doi: [10.1016/j.jpeds.2014.12.041](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.041).
6. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402: 1261–1271. doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4).
7. Hoffman MK. Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG practice bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol*. 2021;138: 945–946. doi: [10.1097/AOG.0000000000004612](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004612).
8. Tamura N, Hanaoka T, Ito K, Araki A, Miyashita C, Ito S, et al. Different risk factors for very low birth weight, term-small-for-gestational-age, or preterm birth in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15: 369. doi: [10.3390/ijerph15020369](https://doi.org/10.3390/ijerph15020369).
9. WHO: recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. [Cited 18 Aug 2025]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241508988>.
10. WHO: recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. [Cited 18 Aug 2025]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240057296>.
11. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014: CD004352. doi: [10.1002/14651858.CD004352.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004352.pub3).
12. European Medicines Agency. [Cited 18 Aug 2025]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/short-acting-beta-agonists>.
13. 母子保健の主なる統計.公益財団法人母子衛生研究会、令和7年発行
14. Ministry of Health, Labour and Welfare. [Cited 23 Sep 2025]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html>.
15. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD004454.
16. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes, February 28 March 2, 1994. *Am J Obstet Gynecol*. National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel. 1995;173:246–52.
17. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, et al. Association between antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and outcomes of preterm neonates. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1377-84.

18. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171.: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128:e155-64.
19. NICE guideline: preterm labour and birth; published: 19 October 2016. Last updated: 2 August 2019. www.nice.org.uk/guidance/qs135.
20. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes.
21. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: An international comparison. *J Pediatr.* 2016;177:144–152.e6.
22. Shigemi D, Yasunaga H. Antenatal corticosteroid administration in women undergoing tocolytic treatment who delivered before 34 weeks of gestation: A retrospective cohort study using a national inpatient database. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:17.