

切迫早産治療薬の副作用重篤化回避事例

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 植松 和子 (日本赤十字社医療センター)

これまで産科領域のプレアボイドはあまり報告されていませんが、病棟薬剤業務実施加算の新設や専門・認定薬剤師制度の充実に伴い報告数が増加することが予測されます。

産科領域では薬物治療における母児両者の安全を確保することが薬剤師の役割であり、両者にとって適切な、薬学的管理のための情報提供、指導、モニタリングが求められます。

今回のプレアボイド広場は産科領域での副作用重篤化回避事例について、切迫早産治療薬の3事例を紹介します。

妊娠週数と妊娠期の生理的变化

妊婦の薬物治療を考える場合、妊娠週数の把握、妊娠期の生理的变化を理解しておくことが必要です。妊娠初期の器官形成期には薬剤の催奇形性が問題となり、中期以降では胎児毒性が問題となります。また、妊娠中の生理的变化として、循環血漿量の増加、インスリン抵抗性の増加、血液凝固亢進、内分泌系の変化などが挙げられます。循環血漿量は妊娠5週頃より増加が始まり、妊娠34週には非妊娠時の約40%の増加となり、糸球体濾過率(GFR)、24時間尿量が増加します。血液尿素窒素(BUN)、血清クレアチニン、血清尿酸値は尿中排泄増加のため低下し、プロゲステロンなどの影響で、末梢血管抵抗が低下し、血圧は妊娠初期から中期にかけて低下すると考えられています¹⁾。

切迫早産と薬物治療

早産 (preterm delivery) とは妊娠22週以降から37週未満の分娩と定義されており、切迫早産は妊娠22週以降から37週未満に下腹痛 (10分に1回以上の陣痛)、性器出血、破水などの症状に加えて外側陣痛計で規則的な子宮収縮があり、内診で子宮口開大、頸管展退などが認められ、早産の危険性が高い状態とされています。治療薬としては子宮収縮抑制薬としてリトドリン塩酸塩、硫酸マグネシウム注射液、また、子宮内への感染が疑われる場合には抗菌薬投与が行われます。子宮収縮抑制薬は投与初期の自覚症状が必発するため、妊婦の不安をおおらないよう事前の説明が重要です。

◆事例1

薬剤師のアプローチ：

切迫早産にて入院後、子宮収縮抑制薬投与中に、アミ

ラーゼ (以下、AMY) 上昇、唾液腺腫脹が認められたため、リトドリン塩酸塩注射液を減量、唾液腺腫脹の重篤化を防いだ。

回避した不利益：

唾液腺腫脹の重篤化

患者情報：20歳代、女性

肝機能障害 (－)、腎機能障害 (－)、副作用歴 (－)、アレルギー歴 (－)

現疾患：切迫早産 (入院時妊娠25週2日)

合併症：なし

処方情報：

リトドリン塩酸塩注射液 50～150 μ g/分 切迫早産
アミノベンジルペニシリン注 1g \times 3 子宮内感染
酸化マグネシウム錠 330mg 6錠分3 便秘

臨床経過：

9/23 妊娠25週2日

切迫早産にて入院。

リトドリン塩酸塩注射液50 μ g/分、抗菌薬点滴開始。

【薬剤師】

リトドリン点滴薬について、初期に起こる自覚症状、重篤な副作用の初期症状について説明。治療のため妊娠中に投与可能な薬を使用している旨を説明。抗菌薬初回投与時のアレルギー症状を確認。

9/24 妊娠25週3日

子宮収縮増強にて、リトドリン塩酸塩注射液100 μ g/分に増量する。

AMY85IU/L。

【薬剤師】

患者より、動悸、ほてりが強くなったとの訴えあり。増量による影響と考えられること、数日で改善してくる



ことを説明。さらに症状が強くなった場合、強い息苦しさを感じた場合はすぐに申し出るよう説明。

9/25 妊娠25週4日
子宮収縮増強あり，リトドリン塩酸塩注射液150 μ g/分に増量して抑制。

9/27 妊娠25週6日
看護師に食べ物がのみこみにくいとの訴えあり。薬剤師が訪室し唾液腺腫脹を確認し，医師へ薬の減量，採血を依頼。
S-AMY136IU/L（基準値40-122IU/L）。
リトドリン塩酸塩注射液100 μ g/分へ減量。

9/29 妊娠26週1日
咽頭の違和感症状は徐々に改善。
リトドリン塩酸塩注射液は100 μ g/分で子宮収縮抑制良好にて継続。

【薬剤師】

9/27 AMY唾液腺型は軽度上昇していた。この結果と患者症状から β 受容体刺激によるAMY分泌促進が原因であったと推測された。

10/3 妊娠26週5日
子宮収縮症状安定，リトドリン塩酸塩注射液100 μ g/分で抑制継続。
AMY値も基準値内となり，唾液腺腫脹も改善した。
AMY110IU/L（基準値60-200IU/L）。

その後27週6日まで治療は継続され，切迫症状が落ち着き，退院となった。

《薬剤師のケア》

薬剤師が患者症状を確認することで，唾液腺腫脹を早期発見し，遷延化を防ぐことができた事例です。

リトドリン塩酸塩は β 受容体刺激作用により，AMYの分泌を促進するため，高AMY血症を伴う唾液腺腫脹が報告されており，AMY値のみが上昇し，自覚症状がない場合もあります。AMY値上昇では腭疾患にも注意し，モニタリングする必要があります。リトドリン塩酸塩の減量によって改善しない場合や減量により子宮収縮抑制を保持できない場合などは，硫酸マグネシウム注などへの変更も考慮することが賢明でしょう。AMY測定の臨床的意義は，腭障害のスクリーニング検査および腭炎の病態の指標とされています。しかし，AMYが異常値を示す疾患，病態としては唾液腺，腭疾患は20~30%であり，腭特異性は低いとされています。また，AMYは腭型（P型），唾液腺型（S型）のアイソザイムに分けられ，それぞれを測定することによって，病変部位，病態の推定ができます²⁾。この事例もアイソザイム唾液腺

型の測定と，副作用発現時期と投与時期などからリトドリンの副作用と判断されました。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

切迫早産にて入院後，子宮収縮抑制薬併用で投与中に箸が握れない，呂律が回らないなどの症状が出現したため，投与量減量により，高マグネシウム血症の重篤化を回避した。

回避した不利益：

高マグネシウム血症の重篤化

患者情報：30歳代，女性

肝機能障害（-），腎機能障害（-），副作用歴（-），アレルギー歴（-）

現疾患：切迫早産（入院時妊娠22週3日）

合併症：なし

処方情報：

リトドリン塩酸塩注射液 150 μ g/分 切迫早産

硫酸マグネシウム注 1g/hr 切迫早産

フロモキシセフナトリウム 1g \times 2 子宮内感染

臨床経過：

6/24 妊娠22週3日

切迫早産の診断で入院となる。

リトドリン塩酸塩注射液150 μ g/分，硫酸マグネシウム注1g/hr，抗菌薬点滴開始。

【薬剤師】

点滴薬について，初期に起こる自覚症状，重篤な副作用の初期症状について説明。症状がひどい場合は申し出るよう説明。抗菌薬初回投与時のアレルギー症状を確認。

6/25 妊娠22週4日

血中マグネシウム5.0mg/dL。

初期自覚症状の経過確認。

切迫症状進行したため，硫酸マグネシウム注1.5g/hrに増量。

動悸，ほてり，ふるえ，口渇，脱力感の症状あり。

6/26 妊娠22週5日

早朝より強い倦怠感出現。

血中マグネシウム6.2mg/dL。

硫酸マグネシウム注1g/hrへ減量。

【薬剤師】

昼の服薬指導時に患者より，呂律不良にて会話ができない，箸が握れない，脛が重いなどの訴えあり。医師へ報告。硫酸マグネシウム注0.5g/hrへ減量となり，夕方には症状改善傾向となった。昨日の増量により血中マグネシウム値が上昇したため，治療域ではあるが，高マグ



ネシウム血症の症状が出現したと考えられる。

6/27 妊娠22週6日

リトドリン塩酸塩注射液150 μ g/分，硫酸マグネシウム注0.5g/hrで継続。

血中マグネシウム5.5mg/dL。

クレアチンキナーゼ（以下，CK）96IU/L。

7/1 妊娠23週3日

検査所見，症状問題なく，リトドリン塩酸塩注射液150 μ g/分，硫酸マグネシウム注0.5g/hr継続にて切迫症状安定し，妊娠継続している。

《薬剤師のケア》

患者の日常動作の訴えを薬剤師が傾聴することで高マグネシウム血症の早期発見に寄与することができた事例です。

切迫早産の場合，入院と同時に子宮収縮抑制薬の投与が開始されることが多くありますが，リトドリン塩酸塩注射液，硫酸マグネシウム注点滴開始後初期の自覚症状が必発するので，可能な限り投与前の説明が重要となります。硫酸マグネシウム注投与時には腎機能と血中マグネシウム値のモニタリングは必須であり，また，リトドリン塩酸塩注射液では肺水腫のモニタリングとして呼吸困難，胸部圧迫，頻脈などの症状出現にも注意が必要です。また，肝機能検査値や2～3週間以上の継続投与例では白血球減少，無顆粒球症にも注意が必要です。

硫酸マグネシウム注は，初回量水和物として4gを20分以上かけて静脈内投与した後，1g/hrより持続静脈内投与を行います。血清マグネシウム濃度の治療域は4～7.5（mg/dL）とされており，腎機能が正常で，通常の投与量が持続投与されていれば，中毒域に入ることはあまりありません。中毒域になりますと，8.4～12（mg/dL）で膝蓋腱反射消失，12～14.4（mg/dL）で呼吸抑制，14.4（mg/dL）以上で呼吸麻痺，呼吸停止，不整脈（房室ブロック，伝導障害）などの症状が起こります。今回の場合，正常な投与量，投与方法でしたが，増量による急激な血中マグネシウム上昇により，強く症状が出現したのと考えられました。また，リトドリン塩酸塩注射液の併用による筋肉への重複した影響も考えられます。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

リトドリン塩酸塩注射液，硫酸マグネシウム注併用によるCK上昇を伴う筋肉痛，脱力感の重篤化回避回避した不利益：

CK上昇を伴う筋肉痛，脱力感重篤化回避

患者情報：30歳代，女性

肝機能障害（－），腎機能障害（－），副作用歴（－），アレルギー歴（－）

現疾患：

切迫早産，DD（2絨毛膜2羊膜）双胎（入院時妊娠30週1日）

合併症：なし

処方情報：

リトドリン塩酸塩注射液 150 μ g/分 切迫早産
硫酸マグネシウム注 1g/hr 切迫早産
フロモキシセフナトリウム 1g \times 3 子宮内感染

臨床経過：

8/24 妊娠30週1日

DD（2絨毛膜2羊膜）双胎。

切迫早産の診断で入院となる。

リトドリン塩酸塩注射液100 μ g/分，硫酸マグネシウム注1g/hr，抗菌薬点滴開始。

【薬剤師】

点滴薬について，初期に起こる自覚症状，重篤な副作用の初期症状について説明。症状がひどい場合は申し出るよう説明。

8/25 妊娠30週3日

切迫症状進行したため，リトドリン塩酸塩注射液150 μ g/分に増量。

動悸，ふるえ，口渇，熱感，脱力感あり。

CK180IU/L，血中マグネシウム5.2mg/dL。

8/27 妊娠30週5日

大腿の筋肉痛と強い脱力感出現。

CK257IU/Lに上昇。

血中マグネシウム5.5mg/dL。

【薬剤師】

医師に連絡。横紋筋融解症を考慮して，リトドリンの減量とCK，ミオグロビン尿のモニタリングを提言。硫酸マグネシウム注0.5g/hrへ減量。

8/28 妊娠30週6日

血中マグネシウム濃度5.0mg/dL。

CK163IU/L。

筋肉痛，脱力感軽減。

9/1 妊娠31週3日

症状問題なく，リトドリン塩酸塩注150 μ g/分，硫酸マグネシウム注0.5g/hr継続にて切迫症状安定し，妊娠継続した。

34週6日まで点滴継続し，35週6日に予定帝王切開となった。出生体重は1児2,228g，2児1,728gであったため低体重管理目的で新生児集中治療室（NICU）入院となったが，2児ともアプガースコア*，臍帯血pHに



問題はなかった。また、児にリトドリン塩酸塩注、硫酸マグネシウム注による影響の所見もみられなかった。

《薬剤師のケア》

薬剤師が臨床検査値を詳細に検証し、患者症状も観察することでCK値のさらなる上昇と横紋筋融解症への重篤化を防止できた事例です。

リトドリン塩酸塩注、硫酸マグネシウム注の併用例で、CKが上昇することがありますが、通常は200IU/L程度までの軽度上昇であり、激しい自覚症状が出現することはありません。今回のように筋肉痛などの症状がある場合は、横紋筋融解症に注意が必要と考えられます。横紋筋融解症は、一般的に筋肉細胞の逸脱酵素CKの上昇、尿中あるいは血中ミオグロビンの上昇、筋肉痛、筋力低下などの自覚症状により確定診断となります³⁾。この事例ではリトドリン塩酸塩注射液、硫酸マグネシウム注併用開始4日目にCKの上昇、症状出現がみられ、薬剤師が気付いて対応しました。多胎の場合、CKの軽度上昇がみられることがあり、単胎と比較して筋肉組織への影響が高いと考えられます。

おわりに

切迫早産治療では、薬物治療の必要性の理解を得たうえで、妊娠期の治療薬であること、投与初期に必発する自覚症状の事前説明が重要です。臨床上は34週未満の早産が問題となるため、子宮収縮抑制薬投与は一般的に35週を目途に終了します。しかし、子宮収縮抑制薬投与終了前に分娩となった場合は、新生児への影響として、リトドリン塩酸塩注射では頻脈、低血糖、腎機能障害、硫酸マグネシウム注では呼吸障害、筋緊張低下、腸管麻痺などの観察が重要です。

引用文献

- 1) 武谷雄二総編集：“妊娠・分娩・産褥の生理と異常 新女性医学体系 第2巻”，中山書店，東京，2001，pp. 133-139.
- 2) 田中滋城，北村勝哉：アミラーゼとそのアイソザイム，*medicina*，**47**，197-198 (2010).
- 3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル，横紋筋融解症，2006年11月。
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>

*：アプガースコア

出生直後の新生児の状態を評価する指標。心拍数，呼吸数，筋緊張，刺激に対する反射，皮膚の色の5項目について0～2点で点数化し，合計点で評価する。1分後，5分後の2回評価し，1分後の点数が3点以下の場合重症新生児仮死と診断され，蘇生が行われる。