

図1 症例1における臨床経過

め、切迫早産と診断され入院となった。採血による検査結果は、Hb 9.8 g/dlと軽度貧血を認めただけは、生化学、一般検尿、心電図で特に異常は認めなかった。

入院後経過：

入院後、胎児心拍モニタリングで規則的な子宮収縮を認めたため、ただちに後発リトドリン(ウテロン®注) 50  $\mu\text{g}/\text{min}$ の静脈内投与を開始し、適宜増量した(図1)。また、子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ活性が陽性であり、子宮頸管炎治療として、腔洗浄とウリナスタチン腔錠の投与を連日行った。さらに、腔内細菌培養結果により、適宜、抗生物質(腔錠)による加療を追加した。

妊娠22週5日、肝機能検査値において、AST 96 U/l、ALT 169 U/lと上昇した(表1)。薬剤起因性の肝機能異常を第一に疑い、後発リトドリンを減量(83  $\mu\text{g}/\text{min}$ )、および、硫酸マグネシウムを急速飽和後(4 g/40 min)、1.0 g/hから併用開始した。翌日、後発リトドリンを中止、

表1 肝機能異常を呈したときの検査結果 (妊娠22週5日)

AST	96 U/l	↑
ALT	169 U/l	↑
LDH	195 U/l	
$\gamma$ GTP	13 U/l	
CPK	40 U/l	↓
WBC	8,360/ $\mu\text{l}$	
Hb	9.8 g/dl	↓
PLT	25.2 $\times 10^4$ / $\mu\text{l}$	
CRP	0.09 mg/dl	
TP	5.5 g/dl	↓
BUN	9 mg/dl	
Cre	0.4 mg/dl	↓

子宮収縮コントロールは硫酸マグネシウムを増量して対応したところ、AST 46 U/l、ALT 123 U/lと速やかに低下したため、肝機能異常は後発リトドリンに起因するものと考えられた。その後、硫酸マグネシウムは、2.0 g/hまで使用したが、子宮収縮は抑制困難であったため、妊娠

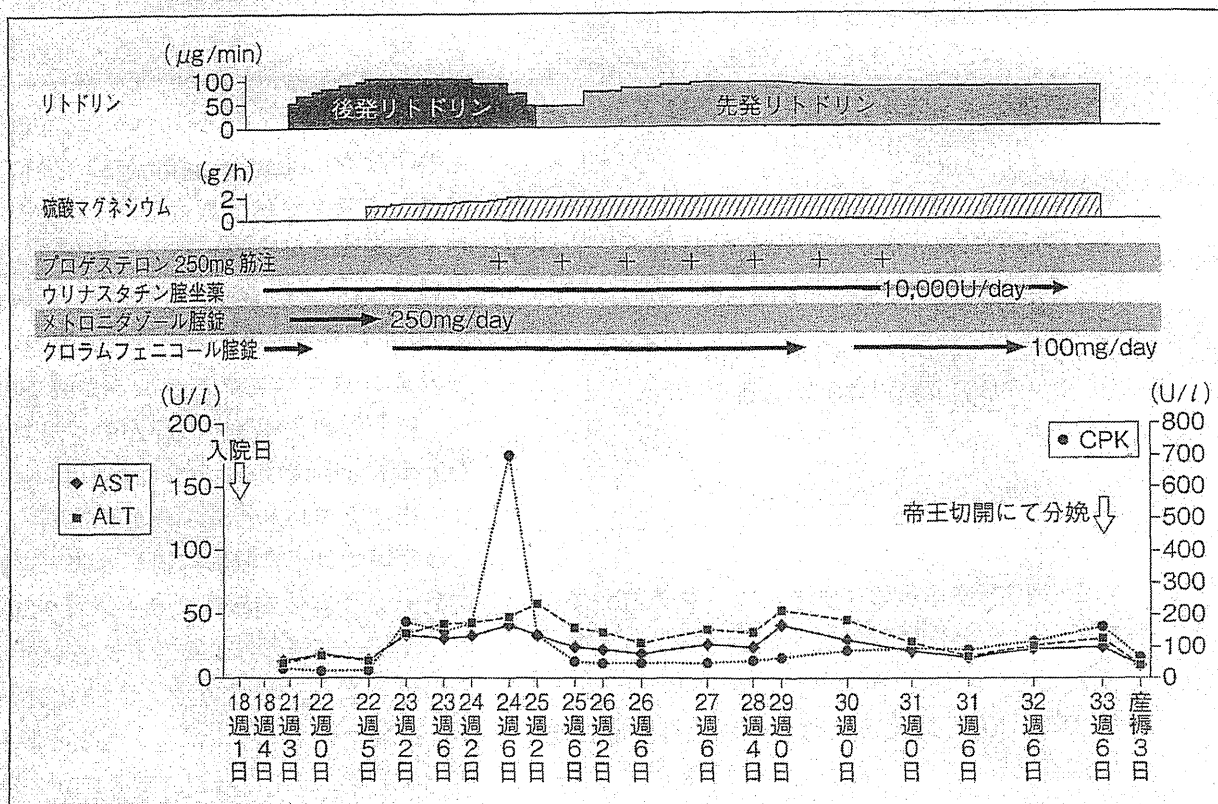


図2 症例2における臨床経過

23週1日より先発リトドリン(ウテメリン®注)を50 µg/minにて開始することとした。先発リトドリン投与5日目にあたる妊娠23週5日、AST 28 U/l、ALT 70 U/lとさらに低下し、その後も再上昇傾向は認められなかった。先発リトドリンと硫酸マグネシウムを併用することにより、tocolysis治療が継続可能となり、妊娠期間の延長につながった可能性が高い。その後、妊娠28週2日、陣痛抑制困難となり、帝王切開術にて、1,226 gの男児(Apgarスコア8点/8点)を出生。組織学的絨毛膜羊膜炎は3度であったが、新生児経過は良好であった。産褥2日後の母体肝機能検査値は、AST 15 U/l、ALT 55 U/lであり、また、母体術後経過も良好であったため、産褥9日で退院となった。

## 2 症例2

患者：32歳。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：アレルギー・素因なし。

妊娠分娩歴：2経妊0経産、自然流産1回、

および頸管無力症、絨毛膜下血腫による子宮内胎児死亡の既往がある。

身体所見：身長158 cm、入院時体重53 kg、BMI 21.2。

入院時現症：

妊娠18週1日、下腹痛と少量の性器出血を認め、切迫流産と診断され入院となった。入院時の採血による検査結果は、TP 5.9 g/dl、CPK 22 U/l、血小板  $15.8 \times 10^4/\mu\text{l}$  を認めたほかは、生化学、一般検尿、心電図で特に異常は認めなかった。

入院後経過：

妊娠18週4日、子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ活性が陽性であり、症例1と同様に、子宮頸管炎治療として、膣洗浄とウリナスタチン膣錠の投与を連日行った。妊娠21週3日、胎児心拍モニタリングで規則的な有痛性子宮収縮を認めたため、後発リトドリン(ウテロン®注) 50 µg/minの静脈内投与を開始し、適宜増量した(図2)。妊娠22週の時点で胎胞形成を認め、妊

表2 高CPK血症，肝機能異常を呈したときの検査結果（妊娠24週6日）

AST	41 U/l	↑
ALT	47 U/l	↑
LDH	168 U/l	
γGTP	11 U/l	
CPK	704 U/l	↑
WBC	8,190/ $\mu$ l	
Hb	10.1 g/dl	
PLT	18.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	
CRP	0.07 mg/dl	
TP	5.2 g/dl	↓
BUN	6 mg/dl	
Cre	0.3 mg/dl	↓

妊娠22週5日から硫酸マグネシウム急速飽和後、1.0 g/hより持続点滴静注を併用開始とし、適宜増量した。妊娠23週2日、CPK 180 U/l、AST 34 U/l、ALT 34 U/lとそれぞれ上昇傾向を認め慎重な管理を要したが、妊娠24週6日、CPKは704 U/lまで急激な上昇を認め、また、AST 41 U/l、ALT 47 U/lと軽度肝機能異常も認めため（表2）、薬剤起因性の高CPK血症を疑い、妊娠25週2日に後発リトドリン投与をいったん中止した。硫酸マグネシウム単独投与のみでは、子宮収縮のコントロールが不十分であり、再度、規則的な子宮収縮を認めたため、慎重な経過観察を前提として、先発リトドリン（ウテメリン®注）を50  $\mu$ g/minにて再開することとした。先発リトドリン投与5日目にあたる妊娠25週6日、CPK 48 U/lと正常値まで改善し、肝機能検査値も正常（AST 19 U/l、ALT 27 U/l）となった。その後、軽度の肝機能異常を認めたが、先発リトドリンを適宜漸減することにより、tocolysis治療の継続が可能であった。妊娠33週6日、陣痛抑制困難となり帝王切開術を施行し、女児、1,816 g（Apgarスコア8点/8点）を出生。組織学的絨毛膜羊膜炎は1度であったが、新生児経過は良好であった。産褥3日後の母体CPK 72 U/l、AST 15 U/l、ALT 15 U/lと問題なく、また、母体術後経過も良好であり、産褥8日で退院となった。

## 2. 考 察

今回提示した2症例は、いずれも組織学的絨毛膜羊膜炎（chorioamnionitis；CAM）を伴う早産ハイリスク例であったが、CAMにより流産・早産のリスクが上昇することは、複数の疫学研究によって明らかとなっている<sup>4)~6)</sup>。CAMは、感染局所で種々のサイトカイン、ケモカインやプロスタグランジンなどが産生され、頸管の熟化や子宮収縮を引き起こされ、切迫早産や前期破水などを発症し早産に至るため、適切な予防・治療が求められる<sup>7)</sup>。

わが国では子宮収縮抑制薬の第一選択薬は、選択的 $\beta_2$ 受容体刺激薬のリトドリンであり<sup>2)</sup>、その投与が制限される場合、あるいは効果不十分の場合には、硫酸マグネシウムが使用される。硫酸マグネシウムはもともと子癇発作の予防・治療薬として使用されてきたが、2006年からは子宮収縮抑制薬として保険適応が認められるようになった。マグネシウムは、生体内でカルシウムと拮抗性に作用することから子宮平滑筋の収縮抑制に有効であることが、多くの研究によって明らかとなっており、また、新生児死亡のみならず使用しなかった児に比較し、脳性麻痺などの神経学的後遺症が有意に少ないことが示されている<sup>8)</sup>。これらのことから、早産ハイリスク妊婦に対してはリトドリン単剤投与よりも、硫酸マグネシウムも積極的に併用し維持療法を行っている施設も多い。当院においては、リトドリンによる副作用を軽減するために、通常は200  $\mu$ g/minが最大投与量の上限であるところを100  $\mu$ g/minまでにとどめ、子宮収縮抑制効果が乏しい場合には、硫酸マグネシウムを併用している。Long-term tocolysis（maintenance tocolysis）が切迫早産治療の主流であるわが国においては、リトドリンによる治療が長期間にわたることから、副作用に対して細心の注意をはらう必要がある<sup>9)</sup>。

症例1は後発リトドリンの長期投与による肝機能異常が発現したため、硫酸マグネシウムの単独投与の方針としたが、子宮収縮コントロー

ル不十分であったため、リトドリンと硫酸マグネシウムの併用が必要なケースであった。そこで、先発リトドリンに切り替えて治療継続を試みたところ、AST、ALTは再度上昇することなく、tocolysis治療が継続可能となったケースと推測される。肝機能異常は、後発リトドリン、先発リトドリンともに認められる副作用であるものの、後発リトドリンと比較して、先発リトドリンは肝機能異常の程度が低いケースがあると推測された。また、症例2は、妊娠22週に胎胞形成を認め、子宮収縮抑制薬による子宮収縮コントロールが重要な症例である。後発リトドリンと硫酸マグネシウムを併用中にCPKの急激な上昇と肝機能異常の副作用が認められたが、症例1と同様に硫酸マグネシウム単独投与のみでは子宮収縮のコントロールが不十分であり、後発リトドリンから先発リトドリンに切り替えて治療継続を試みたところ、CPK、AST、およびALTは低下傾向を示し、tocolysis治療が継続可能となったケースである。

近年、医療費削減や患者負担の軽減という観点から後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用が推奨されている。当院においても後発リトドリン（ウテロン®注）への切り替えが行われた。錠剤やカプセル剤などの経口剤の後発医薬品の承認要件は、規格および試験法、安定性、生物学的同等性に関する資料の提出が要求されているが、注射用製剤に関しては、夾雑物含有量に関する比較試験はほとんど実施されていない。リトドリンの後発医薬品と先発医薬品には、チラミンと数種の未知化合物の含有量の違いが指摘されており<sup>10)</sup>、副作用の発現頻度などは後発医薬品メーカー間で大きく異なっていると報告されている。また、先発リトドリンの添加物である亜硫酸塩を含む旧製剤と、含まない新製剤を比較した結果、新製剤は亜硫酸塩が要因の一つと考えられる注射部位の静脈炎や液漏れのリスクが低減でき、妊婦および医療従事者の負担を軽減できる可能性が報告されている<sup>11)</sup>。現在、添加物である亜硫酸塩を除去した製剤は先発リトドリンのみである。

少子高齢化が加速するわが国において、新たな生命を流産や早産から守ることは、医学的のみならず、社会的にも緊急かつ重要な事項である。後発医薬品は、先発医薬品と製法や添加物が異なり、同じ薬剤でも、製剤によって副作用の出現に差異が生じる可能性があることを念頭に置いた使用を考慮する必要があると思われた。

## おわりに

新生児予後を考慮した場合、妊娠20週台の早産、特に1,000g未満の超低出生体重児が出生する超早産は、最も予防すべきである。後発リトドリンの副作用によりtocolysis治療中止を余儀なくされる2症例と推察されたが、これら2症例とも先発リトドリンに切り替えることで再度tocolysis治療の継続が可能となり、妊娠27週以前の超早産を防ぐことができたと考えられる症例を経験した。

## 文 献

- 1) McManemy J et al : Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 196 : 571-576, 2007
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会(編): 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011. p96-99, 日本産科婦人科学会, 2011
- 3) 幡 亮人ほか: 切迫早産に対する塩酸リトドリン, 硫酸マグネシウム併用療法の検討. *日周産期・新生児医学会誌* 42 : 881-885, 2006
- 4) Hiller SL et al : Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight-infant. *NEJM* 333 : 1737-1742, 1995
- 5) Leitch H et al : Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery : a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 189 : 139-147, 2003
- 6) 齋藤 滋: 日本における早産の実際と予防対策. *日周産期・新生児医学会誌* 44 : 845-849, 2008
- 7) 渡邊之夫ほか: 早産の原因としての膈感染. *産婦の実際* 57 : 793-798, 2008
- 8) Rouse DJ et al : A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 359 : 895-905, 2008
- 9) 川越靖之ほか: 当教室における切迫早産の治療. *産婦の実際* 59 : 923-929, 2010
- 10) 木村康浩ほか: 注射用塩酸リトドリン製剤の先発医薬品と後発医薬品における品質比較. *医療薬学* 32 : 667-672, 2006
- 11) ト部浩俊ほか: リトドリン塩酸塩注射液の投与部位有害事象に関する二重盲検試験. *診療と新薬* 48 : 679-683, 2011

# 平成 24 年度研究者名簿

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（H22-次世代-一般-008）研究班名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	堀川 玲子	国立成育医療研究センター生体防御系内科部内分泌代謝科	医 長
研究分担者	久保田 雅也	国立成育医療研究センター器官病態系内科部神経内科	医 長
	渡邊 典芳	国立成育医療研究センター周産期センター産科	医 長
	荒田 尚子	国立成育医療研究センター母性医療診療部代謝・内分泌内科	医 長
	伊藤 裕司	国立成育医療研究センター周産期センター新生児科	副センター長
	藤原 武男	国立成育医療研究センター研究所成育社会医学研究部	部 長
	橋本 圭司	国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部 リハビリテーション科	センター長
	松本 健治	国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部	部 長
	坂本 なほ子	国立成育医療研究センター研究所成育社会医学研究部 成育疫学研究室	室 長
	秦 健一郎	国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部	部 長
	小川 佳宏	東京医科歯科大学	教 授
	檜山 英三	広島大学	教 授

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 分 担 者	柳原 格	大阪府立母子保健総合医療センター免疫部門	部 長
	齋藤 滋	富山大学	教 授
	田中 守	聖マリアンナ医科大学産婦人科	教 授
	田嶋 敦	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	准 教 授
	和氣 徳夫	九州大学	教 授

