

診 療

切迫早産管理における塩酸リトドリン持続皮下注の検討

名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室

鈴木 佳克 松下由理子 大矢 尚実 松原 寛和
梶浦 詳二 村上 勇 生田 克夫 鈴森 薫

The Management of Threatend Premature Labor by Subcutaneous Ritodrine Hydrochloride Administration

Yoshikatsu SUZUKI, Yuriko MATSUSHITA, Naomi Ooya, Hirokazu MATSUBARA,

Shoji KAJIURA, Isamu MURAKAMI, Katsuo IKUTA and Kaoru SUZUMORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University School of Medicine, Aichi

Key words: Premature labor • Ritodrine hydrochloride • Subcutaneous continuous administration

緒 言

塩酸リトドリンは切迫早産患者の子宮収縮抑制のために、日常臨床で汎用されている。その投与方法は経口と静脈投与が主に行われている。通常量の経口投与では一時的に血中濃度が増加するものの子宮収縮抑制に十分量とされる血中濃度を維持することはできない。静脈投与は子宮収縮抑制に対して開始直後から速やかに血中有効濃度が得られる。しかし、その投与方法は主に持続点滴によるために、患者は入院管理のうえ、輸液ポンプに拘束された生活を強いられる結果となる。持続皮下注（以下皮下注）は静脈投与時の精神的や肉体的な拘束から解放することが可能であり、また Lam et al.¹⁾が硫酸テルブタリンで行ったように在宅治療も可能である。それにより切迫早産患者の quality of life は著しく向上することとなる。今回、我々は塩酸リトドリン皮下注における陣痛抑制効果と皮下注による塩酸リトドリン血中濃度について検討した。

対象と方法

対象は1996年1月より10月の間に名古屋市立大学病院に切迫早産の診断にて管理入院し、子宮収縮抑制を必要とした未破水の患者19名（うち双胎妊娠3名）とした。塩酸リトドリン皮下注開始週数は18～33週であった。本検討は、患者に静脈投

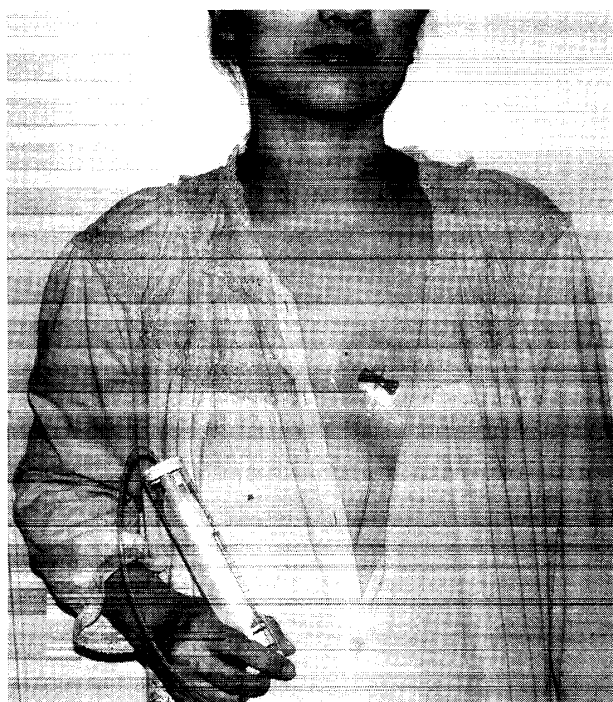


写真1 インフューザーポンプによる皮下注

与薬剤である塩酸リトドリンを皮下注投与する問題点と有用性について十分な説明をし、同意を得たうえで行った。塩酸リトドリンを5%ブドウ糖にて希釈し、バクスター社製インフューザーポンプ充填し、24G 皮下注針にて患者の前胸部より注入した(写真1)。塩酸リトドリン注入速度は静注時の開始速度である50 μ g/分付近と皮下注開始24

時間以降に採血し、HPLC 法で塩酸リトドリン血中濃度を測定した。

2. 塩酸リトドリン経口投与中の患者 5 名において注入速度 $56\mu\text{g}/\text{分}$ で皮下注に変更した。皮下注開始は塩酸リトドリン経口投与後 3 時間経過後とした。皮下注開始直前, 開始後 90 分, 120 分, 360 分, 24 時間に採血し、塩酸リトドリン血中濃度を測定した。

成 績

1. 塩酸リトドリン皮下注持続期間は最短 3 日から最長 121 日であった。皮下注開始後の治療以下経過は皮下注のみで子宮収縮抑制したものは 19 名中 11 名で、36 週で中止としたもの 6 名、36 週以前に中止したものの 5 名であった。子宮収縮抑制ができず、投与量増量のため静脈投与となったものは 8 名であった。その中で、5 名は静脈投与にて子宮収縮抑制した後、再度皮下注にて管理した。3 名は静脈投与のまま管理となり、36 週まで子宮収縮抑制を行ったもの 2 名、子宮収縮抑制不能で 27 週で早産に至ったもの 1 名であった。なお、その

3 名は双胎妊娠であった。皮下注は患者の苦痛の訴えや注入部位の発赤や腫脹に応じて注入部位を変更した。刺し替えまでの期間は 1 日から長いときで 8 日、平均 3 ± 1 日であった (表 1)。

皮下注開始 24 時間以降に採取した塩酸リトドリン血中濃度は注入速度 $42\mu\text{g}/\text{分}$ では $24 \pm 9\text{ng}/\text{ml}$, $56\mu\text{g}/\text{分}$ では $30 \pm 6\text{ng}/\text{ml}$ と陣痛抑制不可で静脈投与に変更したものも含めてすべての症例において静注時の有効血中濃度とされる $15\text{ng}/\text{ml}$ を上回っていた (図 1A)。

2. 塩酸リトドリン血中濃度は皮下注開始前でもいずれも測定感度以下であった。皮下注開始 90 分では $21 \pm 5\text{ng}/\text{ml}$ とすでに有効血中濃度 $15\text{ng}/\text{ml}$ を上回った。開始 120 分では $28 \pm 4\text{ng}/\text{ml}$ となり以後は plateau となった (図 1B)。

考 案

切迫早産患者の管理として塩酸リトドリン投与は経口投与と静脈投与が行われている。静脈投与は $50\mu\text{g}/\text{分}$ から $200\mu\text{g}/\text{分}$ の注入速度が用いられ、有効血中濃度の $15\text{ng}/\text{ml}$ 以上が得られるとされ

表 1 切迫早産患者の内訳

	皮下注開始週数 (週-日)	妊 娠 経 過	皮下注継続 期間(日)	刺し替えまで の期間(日)
I. $42\mu\text{g}/\text{分}$				
I. K.	29-5	点→皮 (36週で終了)	45	2~6
H. O.	18-6	点→皮 (36週で終了)	121	2~6
Y. S.	22-3	点→皮 (23週より経口)	7	3~4
K. S.	33-6	点→皮 (35週で終了)	15	1~5
I. S.	33-1, 34-6	点→皮→経→皮 (36週で終了)	6, 7	3~4
H. T.	30-2	点→皮 (30週より経口)	5	5
K. N.	28-6	点→皮 (36週で終了)	53	1~6
J. M.*	25-4, 32-1	点→皮→点→皮→点 (36週で終了)	25, 39	1~4
S. N.	23-4	点→皮→点→皮 (36週で終了)	5, 42	2~5
II. $56\mu\text{g}/\text{分}$				
Y. T.	22-3, 33-4	点→皮→経→点→皮 (36週で終了)	7, 18	3~4
Y. H.	30-5	点→皮 (36週で終了)	40	1~5
N. O.	29-1, 30-0	点→皮→経→皮 (30週で経口)	6, 5	1~3
S. O.	29-6, 31-3, 33-6	点→皮→点→皮→経→皮 (36週で終了)	1, 6, 17	1~7
T. W.	28-4	経→皮 (32週より経口)	28	3~4
E. B.	29-1	経→皮 (31週で経口)	17	2~4
M. I.*	26-0	経→皮→点 (27週で早産)	3	3
E. M.	31-5	経→皮 (36週で終了)	32	2~6
A. S.	26-1, 31-1	経→皮→点→皮 (36週で終了)	14, 10	2~8
N. K.*	31-4	経→皮→点 (36週で終了)	5	2~3

*は双胎妊娠, 皮: 皮下注, 点: 点滴, 経: 経口

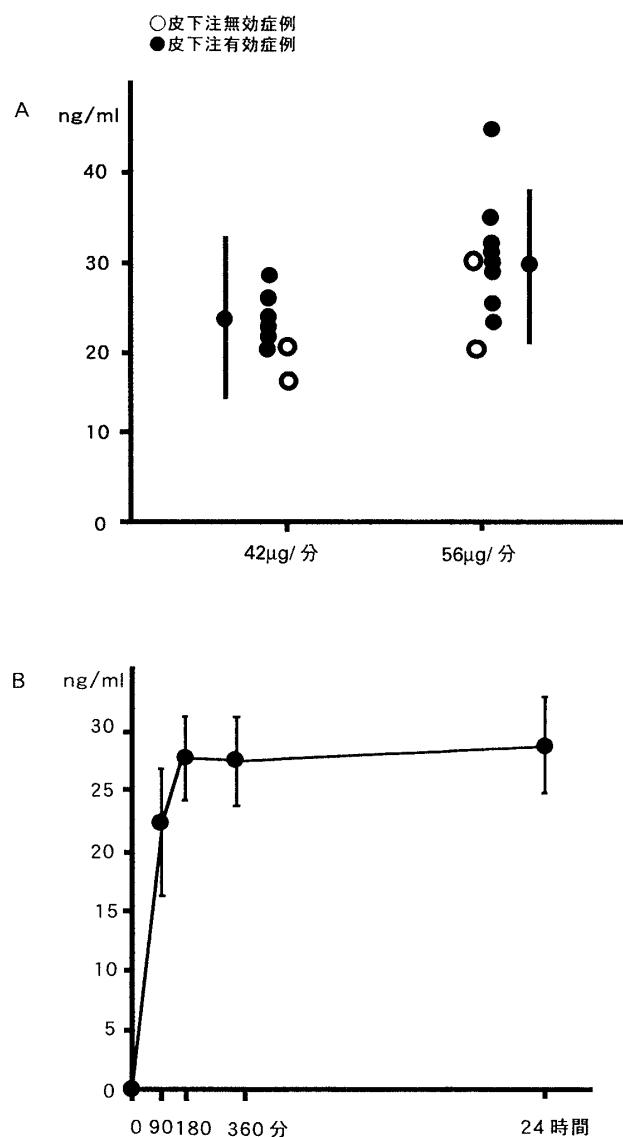


図1 塩酸リトドリン血中濃度
データは mean±SD

ている。経口投与は投与直後に血中濃度の増加がみられるものの、15ng/mlを持続することは不可能である。

皮下注は注入速度42µg/分と56µg/分共に静脈投与における有効血中濃度とされる15ng/mlを維持することができた。皮下注における血中濃度の上昇をみると開始後90分で有効血中濃度に達し、静脈投与よりもやや立ち上がりが遅いものの、ほぼ静脈投与に匹敵する結果となった。

子宮収縮抑制効果については本検討では注入速度50µg/分付近の検討であり、皮下注では子宮収縮抑制ができず、さらに高濃度の投与を必要と

きは静脈投与とした。Caritis et al.²⁾によれば、塩酸リトドリン静脈投与は塩酸リトドリン血中濃度を濃度依存的に増加すると報告しており、皮下注においても高濃度や多量の投与を行えば、血中濃度は増加し、より強力な子宮収縮抑制が期待できることが推察された。

副作用についてみると本検討では心悸亢進は静脈投与より皮下注としたものではみられず、経口投与から皮下注としたものに開始直後に訴えるものがあつた。肝機能異常の出現もなかった。これは本検討が注入速度50µg/分付近で行っているため、高濃度で多量の塩酸リトドリン投与を行えば、これらの副作用は皮下注においても静脈投与と同様に出現頻度の増加が考えられた。

塩酸リトドリン注射液は点滴静注することを原則としている。動物による急性毒性の検討では皮下注は投与部位の変色や出血がみられるものの、そのLD₅₀は762～1,016mg/kg、一方静脈投与は84～99mg/kgと報告³⁾されており、薬物動態上は皮下注の方が投与安全領域が広いと考えられ、また塩酸リトドリンと同様なβ-stimulantである硫酸テルブタリンは皮下注射剤であり、β-stimulantそのものが皮膚に与える影響は少ないとも考えられた。本検討では24G皮下注針を用い、塩酸リトドリンを5%ブドウ糖により50%と67%に希釈し浸透圧を下げることにより、注入部位の皮膚に発赤や硬結の発症の予防を試みた。皮膚発赤や硬結は50%と67%ですべての患者に出現した。発赤や硬結の出現により皮下注部位の変更を行った。その結果、最長8日間刺し替えなしのものもあつたが、1日で発赤や硬結を形成するものもみられた。発赤や硬結は大多数の患者は数日で消失したが、硬結が数カ月にわたり消失しなかったものや、注入部に色素沈着が残ったものもあつた。皮下注に際して、患者皮膚の状態を十分観察し、これらの副作用については十分な説明と同意を得ることが必要と考えられた。また、皮膚への影響について、より副作用の少ない投与法の工夫も必要と考えられた。

大橋ら⁴⁾は点滴静注ではあるが、塩酸リトドリンをインフューザーポンプを用いて投与すること

で、切迫早産患者の苦痛緩和ができたとの報告をした。本検討では、インフューザーポンプと皮下注を組み合わせることにより輸液ポンプや静脈投与より解放され多くの患者より、苦痛が緩和できたとの声が聞かれた。Lam et al.¹⁾は硫酸テルブタリンを持続皮下注することで切迫早産患者の在宅医療が可能であるとの報告をした。塩酸リトドリン皮下注においても在宅での投与は可能であり、それにより患者の苦痛はさらに軽減できると考えられた。

以上より、塩酸リトドリン皮下注は血中濃度よりみると経口投与よりは子宮収縮抑制効果は優れており、静脈投与に比べて患者の肉体的や精神的な苦痛が緩和されることから、切迫早産管理に有用な方法の一つと考えられた。

文 献

1. Lam F, Gill P, Smith M, Kitzmiller JL, Katz M. Use of the subcutaneous terbutaline pump for long-term tocolysis. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 810—813
2. Caritis SN, Lin LS, Toig G, Wong LK. Pharmacodynamics of ritodrine in pregnant women during preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 752—759
3. 百瀬泰紀, 西垣敏明, 伊坂哲男, 尾曾清博, 池田滋. Ritodrine Hydrochloride の安全性研究—マウス, ラット, イヌでの急性毒性試験—. 基礎と臨床 1984; 18: 5704—5711
4. 大橋正伸, 山崎峰夫, 望月真人. 携帯型バルーン式インフューザーによるリトドリン持続投与の検討. 日産婦誌 1993; 45: 1329—1332
(No. 7873 平9・7・7受付)