塩酸リトドリン投与により妊娠継続した 透析妊婦 1 例における塩酸リトドリンの透析性の検討

星野 慈恵¹ 木全 直樹² 石 森 勇³ 木 崎 尚子⁴
鈴木 宏美⁴ 塚田 三佐緒² 三和 奈穂子² 岡 野 一 祥²
坂 井 瑠 実⁵ 松 田 義 雄⁴ 秋 葉 隆² 新 田 孝 作¹

東京女子医科大学病院第 4 内科¹ 東京女子医科大学病院血液浄化療法科²

東京女子医科大学病院臨床工学科³ 東京女子医科大学病院産婦人科⁴

坂井瑠実クリニック⁵

キーワード：透析妊婦，切迫早産，塩酸リトドリン，透析除去性，クリアランス

〈要旨〉

〔目的〕透析妊婦は切迫流産に対する塩酸リトドリンの使用頻度が高いが透析除去率の報告はない。塩酸リトドリンを投与した透析妊婦で塩酸リトドリンクリアランス (CL)，除去率，ダイアライザ CL を計算した。〔症例〕36 歳女性，透析歴 5 年。妊娠 20 週 4 日から切迫兆候を認め塩酸リトドリン投与。血液透析 (HD) 直後に症状悪化し，透析時に約 25% 増量投与し血液濾過透析 (HDF) に変更，27 週 6 日で経膣分娩に至った。〔方法〕HD (APS-15MD， Q_B 180 mL/min， Q_D 500 mL/min)，HDF (サブラッド BD8L[®] (前希釈)，APS-15MD， Q_B 180 mL/min， Q_D 450~500 mL/min， Q_F 33 mL/min) のダイアライザ前後，HDF で透析前，2 時間目，終了 4 時間目に採血施行。塩酸リトドリンを非透析時 126 μ g/min，透析時 160 μ g/min で投与し患者側血中濃度，ダイアライザ出口側濃度，ヘマトクリット，血液流量および濾液流量を用いて，血漿基準 CL を算出した。〔結果〕HDF 時の塩酸リトドリン血中濃度は透析前 62.03 ng/mL，2 時間目 69.08 ng/mL，終了後 68.48 ng/mL でありダイアライザ前後では HD 時前 68.52 ng/mL，後 40.35 ng/mL，血漿 CL 52.3 mL/min であった。HDF 時はダイアライザ前 75.82 ng/mL，後で 37.10 ng/mL であり血漿 CL 81.3 mL/min であった。〔考察〕HD，HDF いずれも塩酸リトドリン透析性は過去の報告から想定される透析性と比較して低かった。しかし塩酸リトドリン増量投与により妊娠期間が継続したことから，薬剤の透析性とは別に透析療法そのものが子宮収縮抑制剤の需要量を増すと考えられ，透析妊婦に塩酸リトドリンを投与する際は透析による切迫兆候悪化予防に増量投与する必要があると考えられた。

Examination of the dialysability of ritodrine hydrochloride during hemodialysis in a pregnant woman on hemodialysis

Yoshie Hoshino¹, Naoki Kimata², Isamu Ishimori³, Shoko Kizaki⁴, Hiromi Suzuki⁴, Misao Tsukada², Naoko Miwa², Kazuhiro Okano², Rumi Sakai⁵, Yoshio Matsuda⁴, Takashi Akiba², and Kosaku Nitta¹
Departments of Medicine, Tokyo Woman's Medical University¹; Blood Purification, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University²; Department of Clinical Engineering, Tokyo Woman's Medical University³; Department of Gynecology, Tokyo Woman's Medical University⁴; Sakai Rumi Clinic⁵

Key words : hemodialysis, pregnancy, ritodrine hydrochloride, dialysability, clearance

〈Abstract〉

Background. Ritodrine hydrochloride is frequently used in pregnant patients receiving dialysis. Though its blood concentration reportedly decreases during hemodialysis (HD), its dialysability remains unclear. We calculated the clearance of ritodrine hydrochloride during HDF and dialysability in pregnant patients receiving HD and hemodiafiltration (HDF). Methods. We measured the concentrations of ritodrine hydrochloride before and after

木全 直樹 東京女子医科大学血液浄化療法科 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

Naoki Kimata Tel : 03-3353-8111 Fax : 03-5269-7368 E-mail : kimata@kc.twmu.ac.jp

〔受付日：2012 年 10 月 30 日，受理日：2013 年 3 月 28 日〕

dialysis during HD (APS-15MD, QB of 180 mL/min, QD of 500 mL/min) and HDF (pre-dilution, APS-15MD, QB of 180 mL/min, QD of 450-500 mL/min, QF of 33 mL/min). Additionally, we measured blood concentrations during HDF; before dialysis, 2 hours later, and after 4 hour dialysis. The initial ritodrine hydrochloride dose was 126 μ g/min, but was increased to 160 μ g/min during dialysis. Results. During HDF, the blood concentration of ritodrine before dialysis was 62.03 ng/mL, at 2 hours later was 69.08 ng/mL, and after dialysis was 68.48 ng/mL. Therefore, only a slight increase was observed. During HD, its concentration was 68.52 ng/mL before dialysis and 40.35 ng/mL after. Plasma clearance was 52.3 mL/min. During HDF, the concentration was 75.82 ng/mL before dialysis and 37.10 ng/mL after. Plasma clearance was 81.3 mL/min. These clearances were lower than expected. The duration of pregnancy can be extended by increasing ritodrine hydrochloride during dialysis. Ritodrine hydrochloride has low dialysability during HDF; however, the dose should be increased on the day of HDF because dialysis may confound threatened premature labor. Conclusions. Ritodrine hydrochloride has a low dialysability during HD and HDF. However, the dose of ritodrine hydrochloride should be increased for pregnant patients receiving HD and HDF on the day of HD and HDF.

緒 言

透析患者の妊娠は年々増加しており、出産成功率も著明に向上している。しかし、依然として切迫早産のリスクは高く、児の予後改善には早産管理が重要である。

透析妊婦においては、妊娠経過中に子宮収縮抑制剤である塩酸リトドリンを使用する頻度が高い。透析中に塩酸リトドリンの血中濃度が低下するとの報告はあるが、透析による除去率についての報告はなされていない。われわれは、妊娠20週4日で切迫兆候を認め、塩酸リトドリンを投与した透析患者の妊娠症例を経験した。透析直後に切迫兆候が悪化し、塩酸リトドリンが透析により除去されている可能性が考えられ、今回血液透析（hemodialysis：HD）および血液濾過透析（hemodiafiltration：HDF）施行時の塩酸リトドリンクリアランスおよび血中濃度の推移を検討したので報告する。

I. 症 例

症例：36歳，女性，身長165 cm，体重56.6 kg.

主訴：特になし。

既往歴：特になし。

分娩歴：0経妊0経産。

家族歴：祖母が腎臓病（詳細不明）。

嗜好歴：特になし。

現病歴：3歳時検診にて蛋白尿を認め、開放腎生検を施行され、Alport症候群と診断された。この時、type IV collagen 染色や遺伝子検索などは施行されていなかった。27歳時に経皮的エコー下針腎生検を再施行され、Alport症候群に伴う腎症と診断され、外来

経過観察されていたが徐々に腎機能が低下し、2007年に腹膜透析（peritoneal dialysis：PD）を導入された。挙児希望にて当院産婦人科を受診し、2010年6月15日凍結胚移植術を施行され、妊娠が成立した。2010年9月に左前腕内シャントを造設、10月18日に妊娠20週2日で妊娠管理目的に当院産婦人科に入院した。

入院時現症：血圧140/98 mmHg，脈拍86回/分，整，体温36.5℃。

身体所見：頭頸部異常なし，胸部は肺音清で，心雑音は聴取しない，腹部は膨隆，下腿浮腫を軽度認める。

検査所見：心電図はHR 102 bpm，正常軸で正常洞調律。血液検査では血算でHb 7.8 g/dL，Ht 24.7%と貧血を認め，生化学ではTp 5.4 g/dL，Alb 2.6 g/dLと低蛋白血症を認めた。肝胆道系酵素は異常なく，BUN 41.6 mg/dL，Cr 10.28 mg/dL，UA 6.3 mg/dLであった。電解質はK 2.7 mEq/Lと低値であり，Fe 36 μ g/dL，TIBC 351 μ g/dL，フェリチン13 ng/mLでTSAT 10%と鉄欠乏を認めた。

経腹エコー：頸管長24 mm，胎児推定体重（estimated・fetal・weight：EFW）364 g，AGA，羊水ポケット7.2 cm，子宮動脈RI 0.66。

胎児心拍モニタリング（ノンストレステスト，NST）：胎児心拍数140回/分，子宮収縮を不規則に認める。

入院時透析条件：PDバッグ交換法でJMSペリセート360NL® 2,000 mLを1日4回交換（7時，11時，15時，19時），ペリセート400NL® 2,000 mLを1日1回交換（23時），自尿は1日100 mL以下，平均除水量は1日800～1,100 mLでドライウェイトは54.2 kgであった。

臨床経過：PD単独であったが頸管長24 mmと短縮傾向であり，透析量増加，尿毒素除去による切迫兆候抑制を期待し妊娠20週3日からHD（1回4時間，週

3回)+PD(非HD日)併用とした。妊娠20週4日にNSTで8分ごとの子宮収縮を認め塩酸リトドリン15 mg/日の内服を開始したが、妊娠21週2日に頸管長20 mm、羊水ポケット7.9 cmと羊水過多傾向を認め内服量を20 mg/日に増量した。また腹膜透析液貯留が悪化因子と考え、PDを中止しHD(1回4時間、週4回)へ移行したが、妊娠23週2日にさらに頸管長が11 mmと短縮し、子宮収縮5分ごととなったため、塩酸リトドリン点滴静注を67 μ g/minで開始したところ症状消失した。

その後再度HD施行直後に腹部緊満感が悪化するようになり、透析による薬剤除去が疑われた。過去の症例報告を参考に、24週2日から透析施行30分前に投与量を約20%増量し80 μ g/min投与とし、透析中の血圧安定を期待してHDから前希釈のHDFに変更した。

児はAGAで成長に問題はなかったが、その後もHD中の腹部緊満感は抑制されず、妊娠25週3日には2 cm大の胎胞形成を認めた。児の肺成熟を促すためベタメサゾン12 mgを2日間皮下注射し、塩酸リトドリンを非透析時100 μ g/min、透析時120 μ g/minに増量した。児のモニタリングは、バンド装着により緊満感が増悪するため透析中にはNSTは施行しなかった。Hb 9 g/dL前後、Alb 2.6 g/dL前後と貧血、低アルブミン血症状態であったが、血液製剤投与による拒絶反応出現のリスクを考慮し、エリスロポエチン製剤、鉄剤投与、カロリー摂取にて是正を試みた。

妊娠26週0日、子宮収縮が2分ごととなり塩酸リトドリンを非透析時126 μ g/min、透析時160 μ g/minへ増量、一旦腹部緊満感は落ち着いていたが、妊娠27週6日に性器出血を認め、19時52分経産分娩に至った。児は女児で体重1,168 g、Apgar score 5/7であった。NICUに入床し、RDSに対し人工呼吸器管理、新生児黄疸に対し光線療法、動脈管開存に対しインドメタシン投与を施行され、左右脳室内に2度の出血を認めたが脳室拡大はなく、その後の成長発達は順調である。

血中塩酸リトドリン濃度の測定

われわれは、本症例の経過から塩酸リトドリンが透析により除去される可能性を考えた。HDFにおける塩酸リトドリン血中濃度とHDおよびHDFにおけるダイアライザ前後での塩酸リトドリン濃度を測定し、HDF中の塩酸リトドリンクリアランスおよびダイアライザクリアランスを計算した。

測定方法：HDF時の塩酸リトドリン血中濃度の変

化を検討するために、透析前、透析開始後2時間および透析終了後4時間目に採血を行った。また、ダイアライザ前後での濃度変化を検討するために、HD時およびHDF施行時のダイアライザ前後で採血を行った。HDF施行時は、置換液による血液希釈を考慮し、希釈前の脱血ラインから採血を行った。なお、透析液の濃度測定は行わなかった。

検体測定は、キッセイ薬品工業株式会社薬物動態研究所にて、血清検体を除タンパク法により処理した後、LC-MS/MS(HPLC: Prominence UFLC (Shimadzu), MS: API4000 (AB SCIEX))を用いて実施し、検量線は、4~4,000 ng/mLの範囲で8ポイント作成し、良好な直線性を確認した。また同時に10, 2,000および3,200 ng/mLのQuality control 試料(各濃度: n=2)を血清検体の前後で測定し、判定基準を満たしたことを確認した。

測定条件：HDでは、4時間、APS-15MD, Q_B 180 mL/min, Q_D 500 mL/minの条件で測定を行った。HDFにおいては、サブラッドBD8L[®](前希釈)4時間、APS-15MD, Q_B 180 mL/min, Q_D 450~500 mL/min, Q_F 33 mL/minの条件で測定を行った。塩酸リトドリン投与量は非透析時126 μ g/minで透析開始30分前より160 μ g/minへ増量した。

解析方法：クリアランス算出に関しては、患者側血中濃度(CP_I)、ヘマトクリット(Ht)、ダイアライザ出口側濃度(CP_O)および濾液流量(Q_F)を用い、式1による血漿流量(Q_P)基準として、以下の式2を用いて算出した¹⁾。

$$Q_P = Q_B (1 - Ht) \dots\dots\dots \text{式1}$$

$$CL = (CP_I - CP_O) / CP_I \times (Q_P - Q_F) + Q_F \dots\dots\dots \text{式2}$$

結果：HDF施行時の塩酸リトドリン血中濃度は、透析前62.03 ng/mL、透析2時間目69.08 ng/mL、透析終了後(4時間後)68.48 ng/mLであった(図1)。また、図2に示すように、ダイアライザ前後での濃度変化は、HD時はダイアライザ前68.52 ng/mL、ダイアライザ後で40.35 ng/mLであり、血漿クリアランスは52.3 mL/minであった。HDF時はダイアライザ前75.82 ng/mL、ダイアライザ後で37.10 ng/mLであり、血漿クリアランスは81.3 mL/minであった。

II. 考 察

透析患者の妊娠、出産の成功は世界で初めて1971年²⁾に報告され、年々増加し当院でも近年1~2症例/年の入院となっている。出産成功率も1980年代には約23%³⁾から2000年代に70.9%⁴⁾と著明に向上し、透

図 1 血液濾過透析 8 L（前希釈）施行前後の塩酸リトドリン血中濃度変化
透析中血中濃度は保たれていた。

図 2 血液透析および血液濾過透析における塩酸リトドリンの透析性
血液透析における血漿クリアランスは 52.3 mL/min、血液濾過透析における血漿クリアランスは 81.3 mL/min であった。

析管理法の進歩に加え透析患者の妊娠・出産管理が改善したためと考えられるが、依然健康妊娠と比較すると生児出産の割合は低く、早産が全体の 67～100% の患者を占める⁶⁾。当院のデータでも、出生体重 1,000 g 以下、出生週数 28 週以下では児の生命予後が著しく悪いことから⁶⁾予後改善には早産管理が重要である。

早産管理に使用される子宮収縮抑制剤は塩酸リトドリンや硫酸マグネシウムが代表的であるが、硫酸マグネシウムは透析患者には使用し難いとの考えから塩酸リトドリンが用いられることが多い。1995 年には、HD により塩酸リトドリンの血中濃度が低下すると報告されている⁷⁾。わが国では、塩酸リトドリン 40 μ g/min 点滴投与下において、ダイアライザ FB-170A を用い Q_B 200 mL/min、 Q_D 500 mL/min の 4 時間の透

析条件下で血中濃度の約 40% が除去されたと報告されている⁸⁾。しかし、透析によるクリアランスに関する報告はなく、透析患者に対しての投与方法に関する一定の見解は得られていない。

本症例では HD と関連し明らかに子宮収縮頻度の増加を認め、HD より HDF に変更したが顕著な改善は得られず、塩酸リトドリンが血液浄化により除去されている可能性を考え透析治療時の濃度測定を行った。その結果、HDF 施行時の塩酸リトドリンの血中濃度は、治療中はほぼ横ばいか、むしろ 2 時間目、終了時には透析前より増加傾向となっており、有効血中濃度といわれている 28～196 ng/mL⁹⁾を維持していた。しかし、塩酸リトドリンのダイアライザクリアランスは HD 施行時で 52.3 mL/min、HDF 施行時は

81.3 mL/min であり、これまでの報告から予想されるクリアランスよりも小さい結果となった。HD と比較すると HDF で塩酸リトドリンのクリアランスが大きかったが、これは塩酸リトドリンのタンパク結合率が約 22%¹⁰⁾であり、HDF のほうが高分子のクリアランスが大きいためと考えられた。

臨床的には、明らかに透析直後に切迫症状が悪化し、透析開始前に増量投与を行ったことで分娩まで約 3 週間にわたって妊娠を継続することができ、透析前の塩酸リトドリン増量投与は効果があったと考えられる。透析中の子宮血流低下が切迫症状の悪化因子との報告があり¹¹⁾、本症例でも透析による血行動態の変化に伴う子宮血流の低下が切迫症状悪化の原因となった可能性は否定できない。また貧血や低アルブミン血症、低カリウム血症は多変量解析で明らかリスク因子として同定されてはいないが¹²⁾、本症例はこれらが高度で、透析中の血行動態、子宮血流に悪影響を及ぼし、血中濃度とは独立したリスク因子となった可能性がある。今後は、透析中の子宮血流測定を行うなど追加調査が必要である。

以上より、透析妊婦においては薬剤の透析性とは別に、透析時の子宮収縮抑制剤の需要量が増すと考えられ、透析施行時には塩酸リトドリンを増量投与する必要があると考えられた。

今回、高マグネシウム血症への懸念から硫酸マグネシウムは使用せず、塩酸リトドリン単剤を選択したが、両薬剤は作用機序が異なることから単剤投与よりも併用使用のほうが妊娠期間延長に有効であった可能性も考えられ、この点についても検討が必要である。また今回の調査は単回測定であることから測定誤差の影響を除外できない。加えて、塩酸リトドリンは投与後約 4 時間で最高血中濃度に達するという報告がある¹³⁾ことから、増量投与開始のタイミングに関しても追加調査が必要である。塩酸リトドリンは容量依存性に子宮運動を抑制するという動物実験での報告はあるが¹⁴⁾、薬物動態に関しても不明な点が多く、血中濃度と臨床効果の相関に関しても別途調査が必要である。

結 語

塩酸リトドリンは、これまで透析性が高いと報告されていたが、今回 HD および HDF のいずれにおいても透析性は低いことが判明した。しかし透析療法そのものにより切迫兆候が悪化する可能性があり、透析施行時には塩酸リトドリンを増量投与する必要があると考えられた。

文献

- 1) 川西秀樹, 峰島三千男, 平方秀樹, 秋澤忠男. 血液浄化器の性能評価法 2012. 透析会誌 2012 ; 45 : 435-45.
- 2) Confortini P, Galanti G, Ancona G, Giongo A, Bruschi E, Lorenzini E. Full term successful pregnancy and successful delivery in a patient on chronic haemodialysis. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1971 ; 8 : 74-80.
- 3) Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association : Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Br J Obstet Gynaecol 1980 ; 87 : 839-45.
- 4) Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, et al. Pregnancy in dialysis patients : is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 62-71.
- 5) Sifton DW. 1995 Physicians' Desk Reference/Library Hospital Edition (Physicians' Desk Reference (Pdr)), p583-585, Medical Economics Data, U. S., 1995/01.
- 6) Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, Kobayashi C, Yagisawa T. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan : a nationwide survey. Nephrol Dial Transplant 1999 ; 14 : 1511-6.
- 7) Sifton DW. 1995 Physicians' Desk Reference/Library Hospital Edition, p583-5.
- 8) 兼松江巳子, 西野るり子, 小口健一, 他. 妊娠・分娩に成功した透析患者 1 例—塩酸リトドリンと硫酸マグネシウムの併用療法について. 透析会誌 1996 ; 29 : 1413-8.
- 9) Kobayashi H, Matsumoto Y, Otsubo O, Otsubo K, Naito T. Successful pregnancy in a patient undergoing chronic hemodialysis. Obstet Gynecol 1981 ; 57 : 382-6.
- 10) 西山雅彦, 阿部充生, 有坂常男, 天木正春, 氏家新生, 内藤惇. Ritodrine の生体内運命 (第 1 報) ラットにおける³H-Ritodrine の吸収, 分布, 代謝および排泄. 医薬品研究 1985 ; 16 : 108-22.
- 11) Krakow D, Castro LC, Schwieger J. Effect of hemodialysis on uterine and umbilical artery Doppler flow velocity waveforms. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 170 : 1386-8.
- 12) Asamiya Y, Otsubo S, Matsuda Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. Kidney Int 2009 ; 75 : 1217-22.
- 13) 中原恭子. 妊婦における塩酸リトドリンの薬物速度論的解析と薬理効果の解析. 広島大学医学雑誌 1993 ; 41 : 121-34.
- 14) 飯塚宏美. 塩酸 Ritodrine の非妊婦および妊娠中期アカゲザルにおける子宮弛緩作用および血漿中濃度に関する研究. 実中研・前臨床研究報 1983 ; 9 : 1-5.