

〔一般投稿〕

症例報告

緊急帝王切開術後に敗血症をきたした 塩酸リトドリン誘発性無顆粒球症の1例

深谷赤十字病院産婦人科¹⁾, 松本産婦人科医院²⁾

鈴木瑛太郎¹⁾ 松本 直樹²⁾ 渡部佐和子¹⁾

長田まり絵¹⁾ 鈴木 永純¹⁾ 松本智恵子¹⁾

高橋 幸男¹⁾

Key words

agranulocytosis
granulocyte colony-stimulating factor
ritodrine hydrochloride
sepsis
twin pregnancy

概要：症例は37歳の初産婦で双胎妊娠。妊娠28週から切迫早産のため入院とし30週から塩酸リトドリン（RH）持続点滴を開始した。妊娠34週、好中球70/μlと突然の顆粒球減少を認めた。RH誘発性無顆粒球症と判断し同点滴を中止した。その時点で感染兆候は認めなかった。翌日、好中球30/μlとさらなる顆粒球減少を認めた。総合的に妊娠継続は困難と判断し緊急帝王切開術を行った。術後39℃台の発熱、好中球50/μl、CRP 4.2mg/dl、経皮的動脈血酸素飽和度89%の所見を認めたため、敗血症と診断しタゾバクタム・ピペラシリン配合剤の投与を開始した。術後1日目、体温40℃台、血圧101/50mmHg、心拍数105/min、好中球100/μl。感染制御の目的で顆粒球コロニー刺激因子と人免疫グロブリンを投与した。術後2日目、好中球1,840/μlと顆粒球の速やかな回復を認めた。しかし体温40℃台、CRP 22mg/dlであり、感染制御はまだ得られなかった。術後3日目、好中球8,150/μlと顆粒球の増加を認めた一方、低体温（34℃台）、血小板減少（ $76 \times 10^3/\mu\text{l}$ ）、CRP高値持続を認めた。しかしその後は順調に回復し、術後15日目に退院するに至った。

RH持続点滴による切迫早産管理を行う場合には、RH誘発性無顆粒球症が発症する可能性を認識しておくべきである。

緒 言

日本では塩酸リトドリン（ritodrine hydrochloride, RH）が切迫早産治療薬の第一選択として広

く用いられている。入院患者に対してはその持続点滴による投与が一般的であり、また長期に及ぶこともある。稀であるが、その投与に関連する重大な有害事象として、肺水腫・心不全・横紋筋融解症などと並び、RH誘発性無顆粒球症が知られている。今回、RH持続点滴による切迫早産治療中に無顆粒球症を発症し、さらに緊急帝王切開術

別刷請求先：〒366-0052 埼玉県深谷市上柴町西
5-8-1

深谷赤十字病院

鈴木瑛太郎

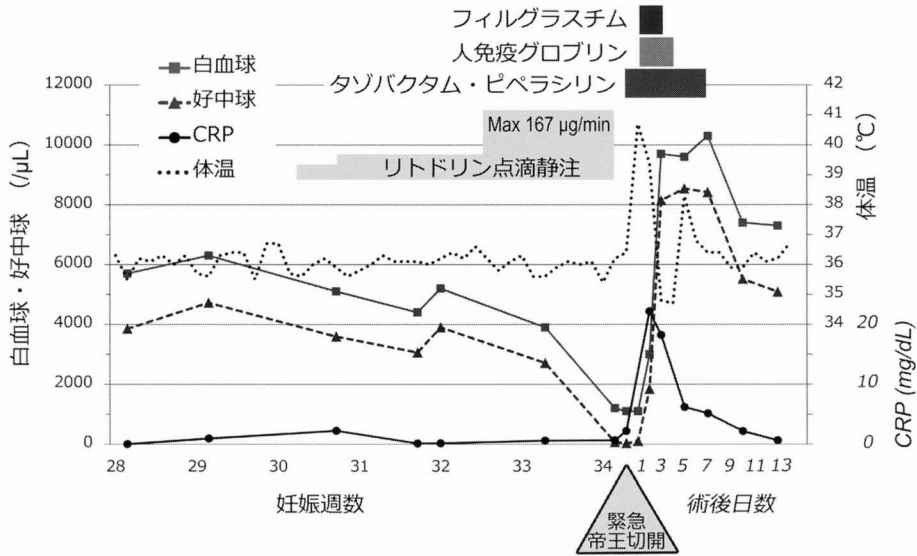


図 入院から退院までの経過の概略図

妊娠30週から塩酸リトドリン持続点滴を開始した。妊娠34週、塩酸リトドリン誘発性無顆粒球症と判断し同点滴を中止。その翌日、緊急帝王切開術を行った。術後発熱、CRP上昇などの所見から敗血症と診断し、タゾバクタム・ピペラシリン配合剤、フィルグラスチム、人免疫グロブリンを投与した。好中球は速やかに増加したが、術後3日目まではCRP高値持続、発熱とそれに引き続く低体温などを認め不安定な状態であった。その後は順調に回復し術後15日目に退院した。

後に敗血症をきたした双胎妊娠の1例を経験したので、ここに報告する。

症 例

症例は分娩時で37歳の初産婦。既往歴、家族歴ともに特記すべきことはなかった。約1年間の不妊治療を経て、最終的に排卵誘発剤(クロミフェン)および人工授精により妊娠成立に至った。2絨毛膜2羊膜性双胎妊娠と診断されたのち、妊娠11週時に当院を紹介され初診した。初診時、身長141cm、体重45kg、BMI 22.6kg/m²。血圧等正常。検査所見は末梢血白血球7,000/μl、好中球5,200/μl、赤血球438万/μl、ヘモグロビン14.3g/dl、血小板260×10³/μl。双胎妊娠、高齢初産婦、低身長でありハイリスク妊婦として妊娠管理を開始した。妊娠28週0日の妊婦健診時に、外子宮口1指開大、子宮頸管長29mm、および周期的な子宮収縮を認め、双胎妊娠の切迫早産治療を目的として同日入院とした。入院から退院までの経過の概略

を図に示す。安静を指示し、またRH錠15mg/dayの内服を開始した。妊娠30週時に子宮収縮の増強を認めたためRHは内服から持続点滴静注に切り替え33μg/minの投与速度で開始した。その後、子宮収縮の増強に対しRHを増量することで対応した。妊娠32週時に167μg/minまで増量し、のちに中止に至るまで維持した。また妊娠31週ごろから著明な下肢浮腫、下肢疼痛を認め、その他の不定愁訴も多くなってきていた。超音波による下肢静脈スクリーニングでは静脈血栓等を認めなかった。妊娠32週時に胎児評価を行った結果、ノンストレステストは異常なし。超音波所見では羊水量正常で、胎児推定体重は1,805g(+0.16SD)および1,346g(-1.91SD)であった。一児の子宮内胎児発育不全を疑い、慎重に経過観察を続けた。

このような経過の中、妊娠34週1日、白血球1,200/μl、好中球70/μlと突然の白血球および顆粒球の減少を認めた。RHの投与は比較的高用量かつ長期に及んでいたため、RH誘発性無顆粒球症

と判断し同点滴を中止した。その時点で感染兆候は認めず、またそのほかには特記すべき異常な検査所見はなかった。その翌日、妊娠34週2日、白血球1,100/ μl 、好中球30/ μl とさらに顆粒球は減少した。この時点で著明な下腿浮腫に加え、長期入院に伴う患者のストレスと疲労が大きいため、これ以上の妊娠継続は困難と判断した。同日麻酔科医管理による硬膜外麻酔・脊椎麻酔併用麻酔下で緊急帝王切開術を行った。手術手技は通常通りに実施でき、術中所見に特記すべきことはなかった。手術時間は46分、総出血量(羊水含まず)は850ml。第1子は女児、体重1,708g、アプガースコア1分値7点/5分値8点、臍帯動脈血pH7.23。第2子は男児、体重1,258g、アプガースコア7点/9点、臍帯動脈血pH7.31。両新生児に異常は認めず、また新生児無顆粒球症等を起こすことはなかった。母体に対し予防的抗生剤としてピペラシリンナトリウム2gを執刀直前に点滴静注した。術後2時間のバイタルサインは体温39.3°C、血圧118/48mmHg、心拍数91/min。血液検査所見は白血球1,300/ μl 、好中球50/ μl 、血小板 187×10^3 / μl 、CRP4.2mg/dl。また酸素投与下で経皮的動脈血酸素飽和度89%と低値であった。この時点で臨床的に敗血症をきたしていると診断した。胸部単純X線検査を行い、血液・喀痰の細菌培養検査検体を採取した。胸部単純X線検査では異常を認めず。後日に判明した細菌培養の結果、喀痰の常在菌以外には細菌を検出しなかった。経験的治療で β -ラクタマーゼ阻害剤配合広域ペニシリンであるタゾバクタム・ピペラシリン配合剤13.5g/dayの点滴静注を開始した。

術後1日目のバイタルサインは体温40.7°C、血圧101/50mmHg、心拍数105/min。血液検査所見は白血球1,100/ μl 、好中球100/ μl 。無顆粒球症の改善は不十分で高熱も持続していたため、感染制御の目的で顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)であるフィルグラスチム(75 $\mu\text{g}/\text{day} \times 2$ 日間、皮下注)と人免疫グロブリン(2.5g/day $\times 3$ 日間、点滴静注)を投与した。その結果、術後2日目には白血球3,000/ μl 、好中球1,840/ μl と顆粒球の速やかな回復を認めた。しかし高体温(40.7°C)かつ

CRP高値(22.2mg/dl)であり、感染制御はまだ得られていないと判断した。術後3日目、白血球9,700/ μl 、好中球8,150/ μl と顆粒球の大幅な増加を認めた一方、低体温(34.8°C)、血小板減少(76×10^3 / μl)、CRP高値持続(18.2mg/dl)を認めた。解熱鎮痛剤等は用いていなかった。また腹膜刺激症状は伴わないが腹部膨満の所見を認め持続していたため、感染巣の検索の目的も含めて胸腹部CTスキャンを実施した。その結果、著しい腸管ガスの貯留を認め麻痺性イレウスと診断した。これらの所見から敗血症の遷延も示唆されたため、慎重な治療と観察を続けた。幸い術後4日目以降、それらの症状や所見は徐々に改善し、術後6日目には食事を開始することができた。その後も順調に回復し、術後15日目に退院するに至った。

考 察

今回、RH持続点滴による切迫早産治療中に妊娠34週で無顆粒球症を発症した双胎妊娠の1例を経験した。さらに同症例は発症の翌日に行った緊急帝王切開術後に敗血症をきたした。そして敗血症に対する広域抗生剤・人免疫グロブリン投与に加え、G-CSFを用いることで無顆粒球症からの速やかな回復を得た。

日本においては、経口および持続点滴によるRH投与が依然切迫早産治療の第一選択薬として広く用いられている。RHに関連する稀ではあるが重大な有害事象の一つに、RH誘発性無顆粒球症が挙げられる。医薬品の副作用として発症する無顆粒球症(顆粒球数500/ μl 以下)とは、他に原因がなく、疑わしい医薬品が最近投与されたのちに、その医薬品の中止により顆粒球数の回復がみられるものを指す¹⁾。原因となる医薬品は245種にのぼるが、RHの他に抗甲状腺薬、チクロピジン、サラゾスルファピリジンなどが頻度の高い医薬品で、それ以外にも H_2 ブロッカー、非ステロイド系抗炎症薬、抗不整脈薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などが重要であり知っておく必要がある医薬品である。本症例ではそのいずれも用いていなかったため、RHにより誘発された薬剤性顆粒球減少症と判断した。

製造元の資料によると、過去15年間にRHによる重篤な無顆粒球症・白血球減少症として報告されたものは137例あった。奥ら²⁾のレビューによると、1986年から2015年までの間に35例の症例が論文として報告されている。それらのRH投与期間は22~69日(中央値27日)、総投与量は2,500~17,700mg(中央値6,100mg)であった。今回の症例では投与期間29日、総投与量3,620mgであったのでその範囲に含まれた。またその35例中12例(34%)が双胎妊娠であったので、双胎妊娠もRH誘発性無顆粒球症を起こすリスクファクターかもしれない。振り返れば今回の症例は、その発症の可能性により注意すべき症例であったといえる。

今回の症例は無顆粒球症の発症翌日に行った緊急帝王切開術後に敗血症をきたした。日本版敗血症診療ガイドライン³⁾によると、敗血症とは感染によって発症した全身性炎症反応症候群と定義されており、その診断基準は以下の4項目のうち2項目以上に該当する場合である。1) 体温>38℃または<36℃, 2) 心拍数>90/min, 3) 呼吸数>20/min または PaCO₂<32Torr, 4) 末梢血白血球数>12,000/μl または<4,000/μl あるいは未熟型白血球>10%。血液培養で病原微生物の検出は敗血症の診断に必須ではなく、また感染源が特定されなくても、感染に対する全身反応として敗血症が強く疑われる場合には感染として扱うことができるとしている。これらの基準に鑑み、今回の症例は術後2時間の時点で臨床的に敗血症をきたしていると診断した。無顆粒球症に手術の侵襲が加わることで敗血症に至ったものと考えられる。RH誘発性無顆粒球症において侵襲性肺アスペルギルス症を発症したとの報告⁴⁾もある。妊娠中の感染症は非妊娠中に比べ増悪しやすいため、無顆粒球症の発症および対応には十分な注意が必要であろう。

今回の症例では、敗血症をきたしたRH誘発性無顆粒球症に対しG-CSFを用いることで、速やかな好中球の増加と敗血症からの回復を得ることができた。奥ら²⁾がレビューした35例のうち27例(77%)においてG-CSFが用いられている。寺岡ら⁵⁾のレビューによると、RH投与に伴う顆粒球減

少症例のうち、白血球数の回復に要した日数はG-CSFを使用した群で平均3.6日、使用しなかった群で平均6.1日であった。妊娠中の投与例を含め特別の有害事象の報告はない^{6,7)}。比較試験等の臨床研究はなされていないものの、RH誘発性無顆粒球症に対するG-CSF投与は、現時点で有効な治療法と考えてよいだろう。しかしながら、このようなG-CSFの使用は適応外使用である。また、本症例以前に当院においてRH誘発性無顆粒球症の治療経験はなかった。このような背景もあり実際の臨床では、無顆粒球症が発症した当時、本症例の管理において妊娠継続中にG-CSFを安全に用い得るという認識はわれわれになかった。無顆粒球症発症時にはすでに患者のストレスと疲弊が大きく、早期の緊急帝王切開術はやむを得なかったと考えている。一方で、術後感染のリスクを小さく見積もっていたことは反省すべき点である。緊急帝王切開術を含むターミネーションの前に、硫酸マグネシウムを用いて顆粒球回復の時間を稼ぐ、G-CSFを使用して短期間で顆粒球回復を試みるなどの管理を選択できたならば、分娩・手術の侵襲に伴う感染リスクを低減することができたかもしれない。

RH持続点滴による切迫早産管理において、特にその投与期間が3週間以上に及ぶ場合には、RH誘発性無顆粒球症の発症に十分注意すべきである。さらに発症した際のG-CSFの使用も含め、その対処法について理解しておくべきである。

文 献

- 1) 厚生労働省. 重症副作用疾患別対応マニュアル・血液・無顆粒球症. http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/tp061122-1.html
- 2) 奥 聡, 小田泰也, 佐々木瑞恵, 他. 塩酸リトドリン長期投与中に無顆粒球症を発症した双胎妊娠の1例: 症例報告および文献的考察. 北海道産科婦人科学会雑誌 2016; 60 (1): 42-48
- 3) 日本集中治療医学会委員会. 日本版敗血症ガイドライン. 日集中医誌 2013; 20 (1): 124-173
- 4) Aoki F, Sando Y, Imai I, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in a puerperant with drug-induced agranulocytosis. Internal Medicine 2001; 40:

1128—1131

- 5) 寺岡有子, 大下孝文, 藤本悦子, 他. 塩酸リトドリン投与により無顆粒球症を来した1例. 現代産婦人科 2015; 64 (2): 263—267
- 6) 河原井麗正, 木村博昭, 井尻美輪, 他. 塩酸リトドリン投与中に高度の好中球減少症を発症し, 骨髓穿

刺の後, 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与により速やかに回復した1症例. 産婦実際 2010; 59 (9): 1437—1440

- 7) 松原茂樹, 泉 章夫, 大口昭英. 妊産褥婦の重症感染症: リトドリンによる無顆粒球症を中心に. 臨床婦人科産科 2008; 62 (6): 812—815
-