

# 総投与量1,132 mgで発症した塩酸リトドリンによる薬剤性白血球減少症の1例

前田 崇彰・笹田ひかり・田村 貴央

公立学校共済組合 四国中央病院 産科婦人科

## Drug-induced leukopenia secondary to ritodrine hydrochloride (total dose 1,132 mg): A case report

Takaaki Maeda · Hikari Sasada · Takao Tamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Shikoku Central Hospital of the Mutual aid Association of Public School teachers

本邦では、切迫早産に対して塩酸リトドリン（以下リトドリン）は最も汎用されている子宮収縮抑制薬である。副作用として、頻度は不明であるが薬剤性白血球減少症があり、中毒性機序もしくは免疫学的機序により発症する。前者による発症はリトドリンの総投与量に依存し、概ね5,000 mg以上の投与で無顆粒球症に至るリスクが上昇する。

今回、我々は総投与量1,132 mgで発症したリトドリンによる薬剤性白血球減少症を経験した。症例は27歳、1妊0産。妊娠29週6日より切迫早産のためリトドリンの内服を開始した。妊娠33週6日より入院の上、リトドリン静脈投与を開始した。入院時の白血球数は正常であったが、妊娠34週5日に白血球数の減少を認めたためリトドリンによる薬剤性白血球減少症と診断した。リトドリンを中止して硫酸マグネシウム静脈投与等、他剤に変更したところ、翌日には白血球数は回復へと転じた。妊娠40週2日に正常経産分娩となり、出生児の白血球数・好中球数はともに正常であった。

今回の症例においては、薬剤リンパ球刺激試験（Drug lymphocyte stimulation test: DLST）の結果が陰性であるため、中毒性機序による発症の可能性が高い。したがって次回妊娠時においてリトドリンの使用は可能と考えられるが、使用する際は総投与量に注意し週1回以上の血液検査を行いながら管理するのが望ましい。

Ritodrine hydrochloride (ritodrine), commonly used for tocolysis in Japan, is associated with drug-induced leukopenia. However, the prevalence of this adverse effect remains unknown, and it is attributable to toxic or immunological mechanisms. Toxicity is associated with the total ritodrine dose; administration of doses  $\geq 5,000$  mg increases the risk of agranulocytosis.

We observed drug-induced leukopenia secondary to ritodrine administration (total dose 1,132 mg) in a 27-year-old-woman (gravida 1, para 0) administered ritodrine orally from 29+6 weeks' gestation for management of threatened premature delivery. After hospitalization at 33+6 weeks, she received intravenous ritodrine. Although the patient's white blood cell count (WBC) upon admission was within the normal range, WBC decreased at 34+5 weeks' gestation, and we diagnosed drug-induced leukopenia. Ritodrine was discontinued, and therapy was switched to other drugs, and her WBC recovered the following day. The patient had a normal vaginal delivery at 40+2 weeks, and the neonate's WBC counts were within the normal range.

In this case, the drug lymphocyte stimulation test showed negative results; therefore, ritodrine-mediated toxicity was considered the most likely mechanism underlying this complication. We concluded that ritodrine could be safely administered during subsequent pregnancies; however, weekly blood testing was necessary to determine the total dose.

キーワード：リトドリン，薬剤性白血球減少症，薬剤リンパ球刺激試験

Key words : ritodrine, drug-induced leukopenia, drug lymphocyte stimulation test

### 緒 言

本邦では、リトドリンは切迫早産に対して最も汎用されている子宮収縮抑制薬である。副作用として、頻脈や手指振戦などの交感神経症状が代表的であるが、稀に白血球減少症や血小板減少症などの血液毒性が認められることがある。白血球減少症のうち、好中球数が $1,500/\mu\text{L}$ 未満に減少したものを好中球減少症、特に $500/\mu\text{L}$ までに重篤化したものは無顆粒球症と定義さ

れ<sup>1)</sup>、肺炎や敗血症などの重症感染症により生命の危機に曝される場合がある。薬剤性白血球減少症は投与薬剤やその代謝産物に対する中毒性機序もしくは免疫学的機序により発症し、通常は投薬の中止によって軽快するものである<sup>2) 3)</sup>。前者はリトドリンの総投与量に依存し、概ね5,000 mgで無顆粒球症に至るリスクが上昇する<sup>4) 5)</sup>。一方、後者は投与量に関わらずいったん感作が生じると急速に進行するため重篤化しやすく、再使用時においても再現性が高い。両者の鑑別には薬剤リンパ球

刺激試験 (Drug lymphocyte stimulation test: DLST) が用いられ、再使用の可否に関する補助診断として有用である。

今回、我々は総投与量1,132 mgで発症したリトドリンによる薬剤性白血球減少症を経験したので、次回妊娠時の使用に関しての考察も加え報告する。

## 症 例

27歳

身長163 cm, 非妊時体重49 kg

妊娠歴 1 妊0産

既往歴 なし

アレルギー なし

現病歴 自然妊娠し前医で妊婦健診を受け、経過は順調であった。妊娠29週6日に帰省分娩希望のため当院紹介となった。

妊娠29週6日(初診時)、子宮収縮の回数増加に加え

子宮頸管長23 mmと短縮を認めたため切迫早産と診断し、安静ならびにリトドリン錠内服 (10~20 mg/day) を開始した。以後、子宮収縮は安定し子宮頸管長も短縮することなく経過した。

妊娠33週6日、規則的な子宮収縮と子宮頸管長12 mmとさらなる短縮を認めたため、入院の上、リトドリン静脈投与 (65  $\mu$ g/min) を開始した。入院時の白血球数(好中球数)は6,000 /  $\mu$ L (4,536 /  $\mu$ L)であった(当院基準値: 4,000 /  $\mu$ L~10,000 /  $\mu$ L)。妊娠25週時、前医での白血球5,900 /  $\mu$ Lと正常であった。

妊娠34週2日、規則的な子宮収縮を認めたが、リトドリンを82  $\mu$ g/minへ増量したところ改善した。

妊娠34週5日、白血球数(好中球数)は3,600 /  $\mu$ L (2,279 /  $\mu$ L)と減少を認めた(表1)。発疹や発熱といったウイルス感染症を疑う臨床症状は認めず、白血球数以外の血球異常も認めないことからリトドリンによる薬剤性白血球減少症の可能性が高いと判断し、硫酸マグ

表1 白血球減少診断前後の血液検査結果

|                | 妊娠33週6日 | 妊娠34週5日 | 基準値          |
|----------------|---------|---------|--------------|
| WBC(/ $\mu$ L) | 6,000   | 3,600   | 4,000-10,000 |
| NE(%)          | 75.6    | 63.3    | 42-75        |
| LYM(%)         | 16.9    | 23.2    | 20-50        |
| MON(%)         | 5.3     | 11.2    | 2-8          |
| EOS(%)         | 2.0     | 1.7     | 0-8          |
| BAS(%)         | 0.2     | 0.6     | 0-1          |

白血球減少を認めるが、好中球減少や肝機能障害などその他、リトドリンによる副作用は認めなかった。

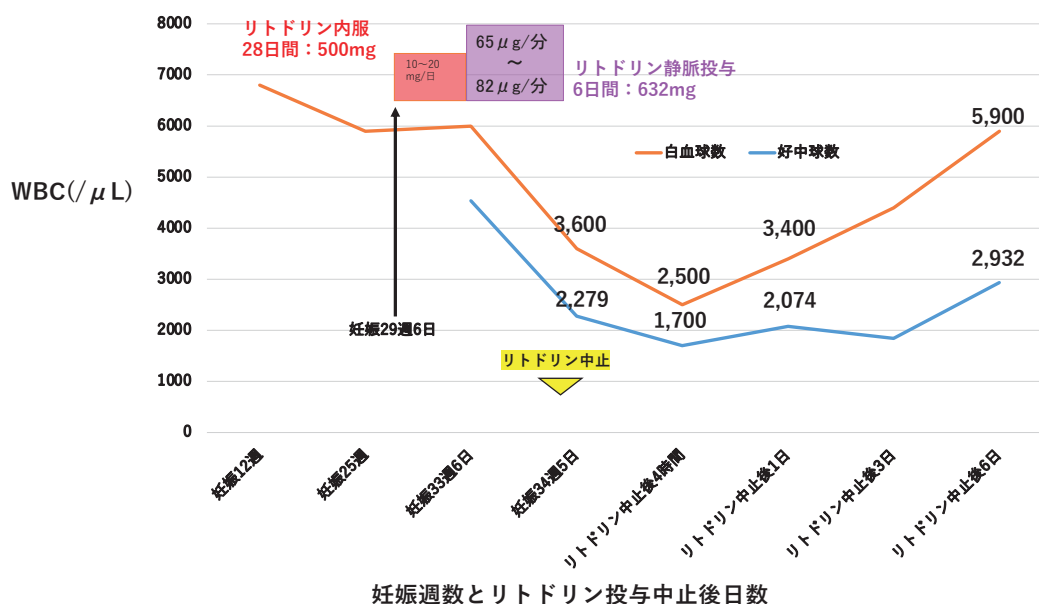


図1 経過と白血球数・好中球数の推移

リトドリン中止後翌日には回復へと転じ、6日目には、5,900 /  $\mu$ Lまで回復した。

ネシウム静脈投与に変更の上、高次施設へ母体搬送とした。

転院先にて硫酸マグネシウムの継続の他、イソクスプリン塩酸塩、ピペリドレート塩酸塩、およびニフェジピン内服にて加療が行われた。白血球数（好中球数）は $2,500/\mu\text{L}$  ( $1,700/\mu\text{L}$ )まで減少したものの、リトドリン中止後翌日には回復へと転じ、6日目には、 $5,900/\mu\text{L}$  ( $2,932/\mu\text{L}$ )まで回復した（図1）ため、リトドリンによる薬剤性白血球減少症と診断した（転院先基準値： $3,300/\mu\text{L}\sim 8,600/\mu\text{L}$ ）。

妊娠36週6日、再度当院へ転院となり、妊娠40週2日に正常経膈分娩に至った。出生児の白血球数（好中球数）は $15,700/\mu\text{L}$  ( $9,404/\mu\text{L}$ )と正常であった。母児ともに経過良好のため産褥5日目に退院となった。尚、妊娠38週6日に行ったDLSTの結果はリトドリン錠・静注液ともに陰性であり、中毒性機序による薬剤性白血球減少症であった可能性が高いと考えられた。

## 考 案

本邦では、リトドリンは切迫早産に対して最も汎用されている子宮収縮抑制薬である。

副作用の1つとして、頻度は不明であるが薬剤性白血球減少症があり、中毒性機序もしくは免疫学的機序により発症する<sup>2) 3)</sup>。中毒性機序による発症は、薬剤もしくはその代謝産物が顆粒球系前駆細胞の核内物質や細胞内蛋白と直接結合することによって生じる<sup>2) 3)</sup>。用量依存的に白血球数の緩徐な減少を認めることが多く、リトドリンにおいては概ね総投与量5,000mg以上で無顆粒球症に至るリスクが上昇する<sup>4~6)</sup>。一方、免疫学的機序による発症は、薬剤が好中球の細胞膜に結合し抗好中球抗体を産生し、貪食細胞によって破壊され発症<sup>3)</sup>する。一般に薬剤投与例の約10%で起こるとされている<sup>7)</sup>。薬剤投与以前に感作されていれば1日～1週間、感作されていなければ1週間～10日で抗体が産生され発症する遅延

型アレルギー反応と考えられており、比較的急速な経過を辿る。

両者の鑑別には、DLSTが有用である<sup>6)</sup>。表2に薬剤性白血球減少症の発症機序による鑑別をまとめる。DLSTは特定の薬剤によるリンパ球の増殖を指標として免疫応答を評価でき、in vitroであるため侵襲性も低く、薬疹に対して被疑薬を検索する目的で実施することが多い。検査にあたっては発症直後だと偽陰性になりやすく、発症から1～2ヶ月後の検査が推奨されている<sup>8)</sup>。また、対象薬剤によって陽性率が異なり、リトドリンの陽性率に関して報告はないが、DLST陽性は免疫学的機序による発症を示唆する所見とする報告<sup>7) 9)</sup>もある。

本症例は、リトドリン総投与量1,132 mg、総投与期間34日間（内服28日間、計500 mg、静脈注射6日間、計632 mg）で白血球減少症に至った。顆粒球減少症や無顆粒球症に至り、産後侵襲性肺炎アスペルギルス症を発症し外科的治療を要した報告<sup>10)</sup>や帝王切開術後に敗血症に至った報告<sup>11)</sup>もある。さらに、早産率が53.2%に上昇するという報告<sup>4)</sup>もある。総投与量が比較的少ない時点で薬剤性白血球減少症を診断できたため、重篤化を防ぐことができたと思われる。しかしながら、発症機序については臨床経過のみでは判断が困難であった。今回の発症が免疫学的機序によるものであった場合はすでに感作が生じているため、次回妊娠時に使用すると急速な経過で白血球減少が進行して無顆粒球症に至り、母児ともに重篤な感染症を発症する可能性がある。切迫早産に対してリトドリン以外にも使用可能な薬剤（例えば硫酸マグネシウムなど）は存在する。子宮収縮抑制薬投与終了後、2日以内と短期間で分娩となる症例は2～3割という報告<sup>12) 13)</sup>がある。短期間での分娩となった場合、リトドリンに関しては児への影響として、心障害<sup>14)</sup>、低血糖、硫酸マグネシウム併用時の高カリウム血症<sup>15)</sup>などがあるがいずれも長期大量投与による報告が多い。硫酸

表2 薬剤性白血球減少症（顆粒球減少、無顆粒球症）の機序別の特徴

|       | 中毒性機序   | 免疫学的機序   |
|-------|---|--|
| メカニズム | ①薬剤が顆粒球に結合し免疫原性物質となる<br>②抗好中球抗体が①に結合<br>③貪食細胞に破壊され顆粒球減少 | ①薬剤の代謝産物が顆粒球系前駆細胞の細胞質内蛋白と結合<br><br>②①により成熟を抑制され顆粒球減少 |
| 特徴    | 緩徐に進行<br>総投与量に依存<br><br>5,000mg以上で無顆粒球症リスクが上昇           | 急速に進行<br>投与量に無関係                                     |
| 頻度    | 多   | 少  |
| DLST  | 陰性  | 陽性<br>(ただし陰性であっても除外はできない)                            |

本症例では、臨床経過のみでは機序について判断するのは困難であった。

マグネシウムに関しては投与を終了した後、母体側では速やかに腎から排泄されるが、新生児では排泄機能が十分に発達していないため常用量（1.0 g/h）であったとしても高マグネシウム血症が数日持続する可能性があり、呼吸障害や筋緊張低下の発症リスクがあるため注意が必要とされている<sup>16)</sup>。しかしながら、両者の薬剤において母児の合併症の発生率やその有意差などについて比較検討した報告はない。

以上の理由により発症機序を解明し、リトドリン使用の選択肢を残すことは重要と考え、本人・家族の同意を得てDLSTを行ったところ、リトドリン錠・静注液ともに陰性であり、中毒性機序による発症であった可能性が高く、次回妊娠時においてもリトドリンの使用は容認されると考えられた。もちろん、リトドリンの投与量や投与期間、副作用に応じて速やかに硫酸マグネシウムに変更するか、あるいは硫酸マグネシウムを第一選択薬とすることも考慮される。

本症例同様、薬剤性白血球減少症は原因薬剤の投与中止後1週間程度で自然回復を見込めることが多いが、顆粒球コロニー刺激因子（Granulocyte colony stimulating factor: G-CSF）を使用した報告<sup>17~21)</sup>も散見される。G-CSFの投与により好中球数の回復日数の短縮に加え、感染症合併率の低下、抗菌薬使用日数の低下などの有効性が示されている<sup>22)</sup>。リトドリンによる白血球減少においてもG-CSFの投与により回復までの期間が6.1日から3.6日に有意に短縮したとの報告<sup>6)</sup>がある。

一方、妊娠中のG-CSF投与は子宮頸管熟化や陣痛発来に関与する可能性も指摘されている<sup>23)</sup>。胎仔では胎盤通過性が認められる<sup>24)</sup>ため、胎盤通過性による胎児への影響については十分な検討が必要と思われる。以上より、妊娠中のG-CSFの使用は発熱性好中球減少症といった感染症を併発している症例やSurgical site infectionが懸念される帝王切開が必要な症例での使用などの場合を除いては慎重に考慮すべきである。

いずれにしても、「無顆粒球症に至る前にいかに早期に発見できるか」が重要である。リトドリンによる薬剤性白血球減少症では、白血球数が4,000 / $\mu$ Lを下回ってから10日以内に無顆粒球症に至る症例が多く、投与期間中は少なくとも週1回程度の血液検査を施行することが推奨されている<sup>25)</sup>。本症例もリトドリン静脈投与開始から6日目に血液検査を行うことで無顆粒球症に至る前に早期に診断し対処することができた。

## 結 語

リトドリンによる薬剤性白血球減少症の1例を経験した。本症例はDLST陰性であり、中毒性機序による発症の可能性が高い。したがって次回妊娠時においてリトドリンの使用は可能と考えられるが、使用する際は総投与

量に注意し、週1回以上の血液検査を行いながら管理するのが望ましい。

本論文に開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 佐々木秀法, 高松泰. 特集 血算を極める 血算の異常の鑑別診断 好中球減少の鑑別診断. 臨床雑誌内科 2020; 126.
- 2) 中牧剛. 特集 医薬品による重篤副作用への対処法と救済制度 薬剤による血液障害—無顆粒球症と血小板減少症を中心として—. 昭和大学学士会雑誌 2015; 75: 407-413.
- 3) 重篤副作用疾患別マニュアル. 無顆粒球症. 厚生労働省. 2007, <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f41.pdf> [2022.10.03]
- 4) Daimon A, Nunode M, Sano T, Tanaka T, Fujita D, Ohmichi M. Ritodrine-induced agranulocytosis: A case report and literature review. Case Reports in Obstetrics and Gynecology 2020; 2020: 5846161.
- 5) Minakami H, Itoi H, Izumi A, Matsubara S, Tamada T, Sato I. Ritodrine-induced agranulocytosis. Jpn Obstet Gynecol Neonatal Hematol 1994; 4: 55-58.
- 6) 寺岡有子, 大下孝史, 藤本悦子, 佐々木美砂, 佐野祥子, 中前里香子, 中西慶喜. 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: 263-267.
- 7) Yasuda R, Makino Y, Matsuda Y, Kawamichi Y, Matsui H. Agranulocytosis associated with intravenous ritodrine hydrochloride therapy: Two case reports by difficult mechanism. J Obstet Gynaecol Res 2012; 38: 574-577.
- 8) SRL総合検査案内. 薬剤によるリンパ球刺激試験 (DLST). <https://test-guide.srl.info/hachioji/test/detail/012875801> [2022.10.19]
- 9) Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy 1997; 27: 175-181.
- 10) Aoki F, Sando Y, Tajima S, Imai K, Hosono T, Maeno T, Suga T, Sugano J, Shitara Y, Kurabayashi M. Invasive pulmonary aspergillosis in a puerperant with drug-induced agranulocytosis. Internal Medicine 2001; 40: 1128-1131.
- 11) 鈴木瑛太郎, 松本直樹, 渡部佐和子, 長田まり絵, 鈴木永純, 松本智恵子, 高橋幸男. 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. 埼玉産科婦人科学会雑誌 2017; 47:



- 53-57.
- 12) 林周作, 石井桂介. Maintenance tocolysis を行っている施設の産科医がshort-term tocolysisに対して抱く懸念—当院が行ってきた管理方法とその効果③—. 産婦人科の実際 2022 ; 7 : 749-754.
  - 13) Yoneda S, Yoneda N, Fukuta K, Shima T, Nakashima A, Shiozaki A, Yoshino O, Kigawa M, Yoshida T, Saito S. In which preterm labor-patients is intravenous maintenance tocolysis effective? J Obstet Gynaecol Res 2018; 44: 397-407.
  - 14) 田村貴央, 河見貴子, 坂本壘, 濱田信一, 尾崎夏子, 西村幸士, 日野ひとみ. 塩酸リトドリンの長期大量投与により胎児心拡大と両房室弁逆流をきたした一例. 現代産婦人科 2013 ; 62 : 7-11.
  - 15) Yada Y, Ohkuchi A, Otsuki K, Goishi K, Takahashi M, Yonemoto N, Saito S, Kusuda S, The Survey Group Studying the Effects of Tocolytic Agents on Neonatal Adverse Events in Japan Society Perinatal and Neonatal Medicine. Synergic interaction between ritodrine and magnesium sulfate on the occurrence of critical hyperkalemia: A Japanese nationwide retrospective cohort study. Sci Rep 2020; 10: 7804.
  - 16) 大槻克文. 切迫早産におけるリトドリン塩酸塩と硫酸マグネシウムの有害事象. 産婦人科の実際 2022 ; 7 : 691-695.
  - 17) 多賀茂樹, 松尾環, 神余泰宏. 塩酸リトドリン投与中に好中球減少症をきたしG-CSFを投与した1例. 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌 2007 ; 55 : 90-93.
  - 18) 岸東彦, 中島敬和, 篠崎博光, 伊藤郁郎, 吉田清. 塩酸リトドリンによって著明な好中球減少を来した2例. Medical Postgraduates 1998 ; 36 : 42-46.
  - 19) 泉井もえ, 藤井俊彦, 二神真行, 田中幹二, 尾崎浩士, 水沼英樹. 切迫早産治療中に無顆粒球症を発症した一症例. 青森県臨床産婦人科医会誌 2003 ; 18 : 10-12.
  - 20) 松原健二, 佐々木純一, 津樫美貴子, 杉本雅樹, 増田美香子, 山脇真智, 沖明典, 国保健太郎, 金子義晴. 塩酸リトドリンの長期大量投与による顆粒球減少症に対し, G-CSF製剤を投与した一症例. 東京産婦人科学会会誌 1999 ; 48 : 195-198.
  - 21) Fujiwaki R, Hata T, Kitano M, Furuya H, Katoh Y. Effective treatment of drug-induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony stimulating factor in pregnancy. Gynecol Obstet Invest 1995; 40: 276-277.
  - 22) Andres E, Kurtz JE, Martin-Hunyadi C, Kaltenbach G, Alt M, Weber JC, Sibilia J, Schlineger JL, Dufour P, Maloysel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in elderly patients: the effects of granulocyte colony-stimulating factor. The American Journal of Medicine 2002; 112: 460-464.
  - 23) 大島恵二. 陣痛の発来と顆粒球コロニー増殖因子との関連について. 金沢医科大学雑誌 2004 ; 29 : 290-298.
  - 24) Medlock ES, Kaplan DL, Cecchini M, Ulich TR, del Castillo J, Andresen J. Granulocyte colony-stimulating factor crosses the placenta and stimulates fetal rat granulopoiesis. Blood 1993; 81: 916-922.
  - 25) 奥聡, 小田泰也, 佐々木瑞恵, 小野寺康全, 有賀敏, 山田俊. 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会誌 2016 ; 60 : 42-48.
- 
- 【連絡先】**  
前田 崇彰  
公立学校共済組合四国中央病院  
〒799-0193 愛媛県四国中央市川之江町 2233 番地  
電話 : 0896-58-3515 FAX : 0896-56-6081  
E-mail : sikakajyositakaaki@yahoo.co.jp

