

ISSN 2186 – 3989

切迫早産に対する硫酸マグネシウム水和物の  
持続静脈内投与に伴う血管痛を軽減できた1症例

岡田 守弘、岡田 昌江、西上 潤

A case of reducing vascular pain associated with continuous intravenous  
administration of magnesium sulfate hydrate in threatened premature labor

Morihiro Okada, Masae Okada and Jun Nishikami

北 陸 大 学 紀 要  
第54号(2023年3月)抜刷

## 切迫早産に対する硫酸マグネシウム水和物の 持続静脈内投与に伴う血管痛を軽減できた1症例

岡田 守弘<sup>\*\*</sup>、岡田 昌江<sup>\*\*</sup>、西上 潤<sup>\*\*</sup>

A case of reducing vascular pain associated with continuous intravenous administration of magnesium sulfate hydrate in threatened premature labor

Morihiro Okada<sup>\*\*</sup>, Masae Okada<sup>\*\*</sup> and Jun Nishikami<sup>\*\*</sup>

Received December 9, 2022

Accepted December 20, 2022

### 抄録

35歳女性、2妊1産。第2子妊娠28週0日、切迫早産のためリトドリン塩酸塩注を107  $\mu$ g/分で投与していた際にクレアチンキナーゼが623 IU/Lまで上昇した。患者はリトドリン塩酸塩注の減量を余儀なくされ、代替薬として硫酸マグネシウム水和物注の投与が開始された。その時、患者は強い血管痛を訴えた。そこで、我々は点滴の浸透圧とpHを測定し、臨床症状のモニタリングと組み合わせて、その発生要因について検討するとともに、主治医に対して血管痛を軽減するための処方提案を行ったので報告する。

点滴の浸透圧とpHの測定結果、そして臨床所見から硫酸マグネシウム水和物注のボラス投与で生じる血管痛は、高浸透圧と低pH、そして薬剤そのものによる局所刺激のいずれも関与している可能性があると考えられた。その一方で、硫酸マグネシウム水和物注の持続静脈内投与で生じる血管痛は、浸透圧とpHの影響は少なく、主に薬剤による局所刺激が関与している可能性が考えられた。よって、我々は硫酸マグネシウム水和物注を5%ブドウ糖液で希釈して、流速を高める提案を行ったところ、毎時60 mL(硫酸マグネシウム水和物として1g)を超えた時点で血管痛がほぼ消失した。このことから、硫酸マグネシウム水和物注の持続静脈内投与において5%ブドウ糖液による希釈濃度と流速を調節し、末梢静脈との接触を低減させることで血管痛を軽減できる可能性が示唆された。

キーワード：切迫早産、血管痛、硫酸マグネシウム水和物注、持続静脈内投与

---

\* 北陸大学薬学部実践実学系 Department of Pharmacy Practice and Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University

\*\* 地域医療機能推進機構金沢病院薬剤部 Department of Pharmacy, Japan Community Health care Organization Kanazawa Hospital

\*責任著者 岡田守弘 Morihiro Okada m-okada@hokuriku-u.ac.jp

## 緒言

切迫早産とは妊娠 22 週 0 日以降から 37 週 6 日までの妊娠中に規則的な子宮収縮と子宮頸管の開大度・展退度に進行が認められる場合や下腹部痛や性器出血、破水などの症状と内診で子宮口の開大や児頭の下降などの所見を伴った場合で、早産となる危険性が高まっている状態を示す<sup>1)</sup>。WHO の調べによると世界の年間早産児は推計 1500 万人、早産率は 11.1%と年々増加している<sup>2)</sup>。一方、日本の早産率は 4.0-6.0%で海外と比較すると低いことから周産期医療における技術力の高さが見受けられるものの、1980 年以降の早産率は僅かに増加傾向を示している<sup>3)</sup>。

早産は児の生命や発達に影響を与える事象であり、神経学的後遺症を呈しやすくなるため、妊娠期間の延長を目的とした切迫早産治療が推奨されている<sup>4)</sup>。この治療に用いられる子宮収縮抑制薬として、日本では $\beta$ 受容体刺激作用のリトドリン塩酸塩やイソクスブリン塩酸塩、抗コリン作用のピペリドレート塩酸塩、そして細胞内へのカルシウムの流入抑制作用を有する硫酸マグネシウム水和物が保険適用となっている。軽度の切迫早産にはピペリドレート塩酸塩やイソクスブリン塩酸塩が用いられることもあるが、前者は抗コリン作用によって腸管運動が抑制されるため、便秘をきたしやすい妊婦に対して注意が必要となり、後者は非選択的な $\beta$ 受容体刺激作用のため期待される有効性に比べて動悸や頻脈などの副作用をきたしやすいことが懸念される。そのため、切迫早産治療においてはリスクの大小に関わらず、子宮収縮抑制効果に優れているリトドリン塩酸塩が第一選択薬として用いられている。リトドリン塩酸塩は $\beta_2$ アドレナリン受容体を選択的に刺激することで c-AMP 含有量を増加させ、カルシウムイオンの貯蔵部位への取り込みを促進して子宮運動の抑制をきたすと同時に、膜の過分極や膜抵抗性の減少およびスパイク電位発生の抑制によって子宮収縮を抑制する<sup>5,6)</sup>。しかしながら、糖尿病性ケトアシドーシスや横紋筋融解症、心血管イベント等の重篤な有害事象が報告されているため<sup>7,8)</sup>、血糖値やクレアチンキナーゼ（以下、CPK）の適切なモニタリングが必要となる。また、異常値を認めた場合には直ちに減量または中止しなければならない。

リトドリン塩酸塩で有害事象が発現した場合、子宮収縮を抑制するための一般的な代替薬として硫酸マグネシウム水和物が用いられる。硫酸マグネシウム水和物は 2006 年 6 月に切迫早産に対して保険適用となっている。作用機序としてはマグネシウムがカルシウムチャンネルを遮断することにより、細胞外から細胞内へカルシウムの流入を阻止することで子宮収縮を抑制して妊娠期間の延長をもたらすとされている<sup>9)</sup>。また、硫酸マグネシウム水和物の投与が切迫早産で出生した児に対して脳性麻痺の発症率を有意に低下させることから、早産児の神経保護目的に使用されることもある<sup>10)</sup>。しかしながら、硫酸マグネシウム水和物は呼吸麻痺、中枢神経抑制、心電図異常などの高マグネシウム血症や高カリウム血症および低カルシウム血症の電解質異常に伴う重篤な有害事象を惹起する危険性があるため、これら電解質の慎重なモニタリングが求められている<sup>11,12)</sup>。さらに、硫酸マグネシウム水和物は注射剤としてのみ発売されており、投与するにあたって入院が必要となるだけでなく、投与中には血管痛の訴えを聴取することが多い。硫酸マグネシウム水和物注（マグセント注 100 mL：あすか製薬）の添付文書には「初回量として、40 mL（硫酸マグネシウム水和物として 4 g）を 20 分以上かけて静脈内投与した後、毎時 10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。」と記載されているが、投与中に生じる血管痛によって断念し、切迫早産治療が困難になる症例も見受けられる。抗がん剤による血管痛への対応では、非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用投与やリドカイン、ケタミンなどの麻酔薬の前投与が用いられることもあるが<sup>13)</sup>、児への影響を考慮し、使用薬剤の最小化が求められる妊婦に対する血

管痛にはホットパックで患部を温める温罨法やアロマセラピーなどの看護師による処置が行われているだけで本質的な解決に至っていない<sup>14)</sup>。

今回、我々はリトドリン塩酸塩注の投与で CPK の上昇をきたした切迫早産の患者が、硫酸マグネシウム水和物注の投与で強い血管痛を訴える場面に遭遇した。この症例の点滴の浸透圧と pH を測定し、臨床所見と組み合わせて薬剤師の立場から血管痛の発生要因について検討するとともに主治医へ処方提案を行った。その結果、硫酸マグネシウム水和物注の血管痛をほぼ消失させることができたので報告する。

## 倫理的配慮

本調査は症例報告であり「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」には該当しない。そこで、我々は「症例報告を含む医学論文および学会研究会発表における患者プライバシーの保護に関する指針」を遵守して個人が特定されないように配慮した。また、切迫早産は繊細な事象であることから、調査を開始するにあたり患者本人に対して十分な説明を行い、文書同意を取得している。

## 方法

### 1.血管痛の測定

患者の主観的評価として 24 時間ごとに刺入部周辺の痛みの最大値を Visual Analogue Scale (以下、VAS) 0-100 mm で測定した<sup>15)</sup>。

### 2.浸透圧と pH の測定

患者に投与されているリトドリン塩酸塩注と硫酸マグネシウム水和物注の同一混合輸液を別途調製し、その浸透圧と pH をそれぞれ Osmostat OM-6040 と pH METER HM-25R を用いて測定した。

## 症例

### 1.患者情報

身体所見：35 歳女性 身長 157.0 cm 体重 47.2 kg BMI 19.8

出産歴：2 妊 1 産、第 1 子を 37 週で経膈分娩

家族構成：夫、子供との 3 人暮らし

生活歴：喫煙なし、飲酒なし

既往歴：第 1 子妊娠 26 週-35 週で切迫早産

併存疾患、併用薬：なし

副作用歴：ミノマイシンで薬疹あり

アレルギー歴：青魚で発疹あり

### 2.現病歴

第 2 子を妊娠する。妊娠 17 週目の外来受診で腹部緊満感あり。切迫早産と診断され、

リトドリン塩酸塩錠 5 mg/日が 1 日 2 回、1 回 1 錠で処方された。妊娠 18 週目には腹部緊満感の増強とエラスターゼ陽性のため、ウリナスタチン膈坐剤 5000 IU<sup>注1)</sup>を 1 日 1 回、1 回 1 個で追加処方された。また、便秘が続いており、酸化マグネシウム錠 330 mg を 1 日 2 回、1 回 1 錠で追加処方された。妊娠 19 週目も腹部緊満感が治まらず、当帰芍薬散顆粒 2.5 g/包を 1 日 3 回、1 回 1 包で追加処方された。妊娠 20 週目に子宮頸管長が 30.3 mm まで短縮したため、リトドリン塩酸塩錠 20 mg/日へ増量となった。妊娠 24 週目に腹部緊満感がさらに増強したことを受けて、リトドリン塩酸塩錠 30 mg/日へ増量され、絨毛膜羊膜炎の予防のためクロラムフェニコール膈錠 100 mg を 1 日 1 回、1 回 1 錠で追加処方された。自宅では家事・育児のため十分な安静が保てないことから、妊娠 25 週目から入院することとなった。入院後にリトドリン塩酸塩錠からリトドリン塩酸塩注<sup>注2)</sup>へ切り替えられた。リトドリン塩酸塩注はメインルートから 65  $\mu$ g/分で開始となり腹部緊満感に応じて徐々に漸増されたが、妊娠 28 週目の 107  $\mu$ g/分の時点で CPK が 623 IU/L (基準値: 41-153 IU/L) まで上昇した。やむなくリトドリン塩酸塩注を 73  $\mu$ g/分まで減量して、硫酸マグネシウム水和物注 (10 g/100 mL) 40 mL が側管ルートからボラス投与で開始された。その際、患者に耐え難い血管痛 (VAS: 100 mm) が発現した (Fig. 1)。

### 3. 臨床経過

妊娠 28 週 0 日、硫酸マグネシウム水和物注のボラス投与終了後、シリンジポンプを用いて毎時 10 mL (硫酸マグネシウム水和物として 1 g) をリトドリン塩酸塩注の側管ルートから持続静脈内投与されたが、妊娠 28 週 1 日目から 28 週 6 日目の間も強い血管痛 (VAS: 60-76mm) が断続的に生じていた (Fig. 1)。我々はこの期間で温罌法を施行した。患者は軽快と再燃を繰り返しながらも、次第に血管痛を訴える頻度が増してきた。妊娠 28 週 5 日に「硫酸マグネシウム水和物注の点滴を止めてほしい」と患者から申し出を受けた。主治医へ相談したところ CPK は 386 IU/L と依然として高値であり、今の段階ではリトドリン塩酸塩注を増量できないという判断であった。妊娠を維持するためには、患者は血管痛を我慢して硫酸マグネシウム水和物注を継続するしかなかった。看護師が刺入部を変更する行為によって血管痛は一時的に軽減したが、数時間経過すると再燃するといった状況であった。硫酸マグネシウム水和物注の血管痛は刺入部から先 10 cm のところに渡って神経に障るような重い痛みがでるようであった。この血管痛に対して最も簡便で効果が得られた対処法は刺入部を挙上する行為であった。患者は刺入部の挙上と腕の疲労感とのバランスを取りながら度々実施していた。この行為をみた我々は、妊娠 29 週 0 日から妊娠 29 週 6 日まで硫酸マグネシウム水和物注 200 mL を 5%ブドウ糖輸液 300 mL へ混合し、輸液ポンプを用いて毎時 25 mL (硫酸マグネシウム水和物として 1 g) の持続静脈内投与を提案・実施したところ、血管痛が軽減 (VAS: 21-40 mm) した (Fig. 1)。

硫酸マグネシウム水和物注の (10 g/100 mL) の溶解液は 10%ブドウ糖液であり、さらに 5%ブドウ糖で希釈して投与することで耐糖能異常への懸念があると主治医が提唱してきたため、妊娠 30 週 0 日目から硫酸マグネシウム水和物注 200 mL を生理食塩液 300 mL へ混合して輸液ポンプを使って毎時 25 mL (硫酸マグネシウム水和物として 1 g) で持続静脈内投与を実施した。しかしながら、生理食塩液で溶解した硫酸マグネシウム水和物注を開始すると血管痛が増大 (VAS: 39-51 mm) した。妊娠 30 週 2 日目からはさらに希釈割合を高めて、硫酸マグネシウム水和物注 100 mL を 5%ブドウ糖輸液 400 mL へ混合し、毎時 50 mL (硫酸マグネシウム水和物として 1 g) の持続静脈内投与へ切り替えたところ血管痛をほとんど消失 (VAS: 0-9mm) させることができた (Fig. 1)。妊娠 32 週 5 日目から 33 週 2 日目に軽度の血管痛を観察したが刺入部位の変更により解消できた。その後、妊娠 34 週 5 日の硫酸マグネシウム水和物注の点滴終了まで継続することができた (Fig. 1)。

患者は 37 週 4 日目に経膈分娩で 2510 g の健常女児を出産し、正期産となった。

硫酸マグネシウム水和物注の投与期間内において、血清マグネシウム値や血清カリウム値および血清カルシウム値の電解質に大きな変動はなく (Fig. 2-4)、膝蓋腱反射の低下や尿糖もみられなかった (data not shown)。また、メインルートのリトドリン塩酸塩注については、主治医の判断により CPK の変動を確認しながら 73-107  $\mu\text{g}$ /分の間で適宜投与量の増減がなされていた (Fig. 5)。さらに、点滴の浸透圧と pH についてはそれぞれ 434-1196 mOsm/L、4.89-5.24 の間で推移していた (Table 1)。

- 注1) ホスコ S - 55 (丸石製薬) を基剤としてミラクリッド注射液 (持田製薬) から膈坐剤を調製する院内製剤である (ウリナスタチンとして 1 個あたり 5000 単位含有)。エラスターゼやサイトカイン活性の阻害作用により頸管炎や絨毛膜羊膜炎を鎮静化することから切迫早産の治療に用いられている<sup>16)</sup>。
- 注2) リトドリン塩酸塩注は 100 mg あるいは 150 mg を 5%ブドウ糖液 500 mL へ溶解し、輸液ポンプを用いて持続静脈内投与された。観察期間を通じてリトドリン塩酸塩注の流速は毎時 10-31 mL であった。

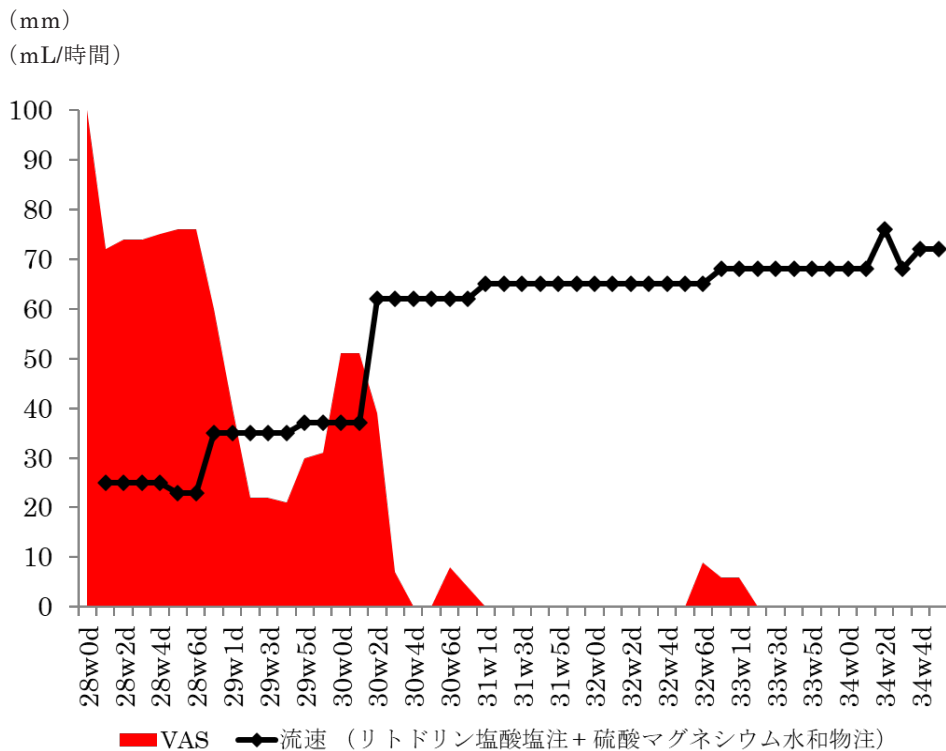


Fig. 1 血管痛と流速の関係

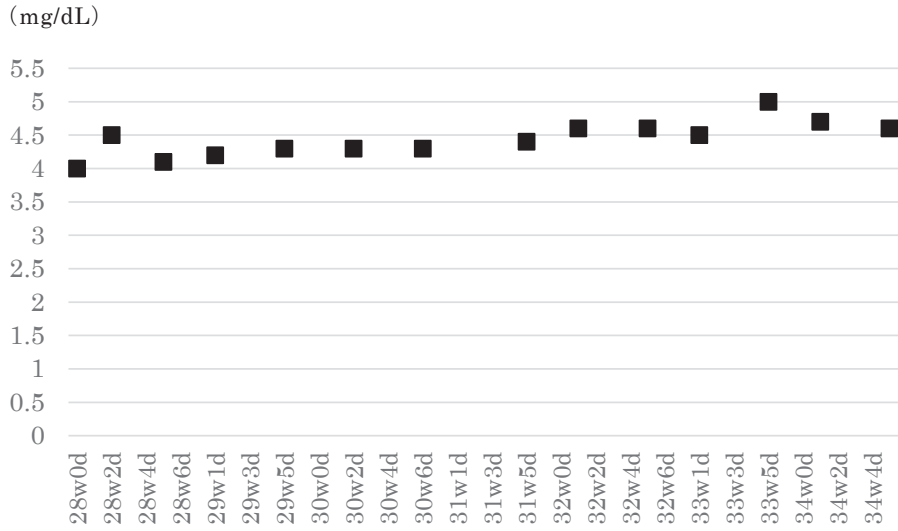


Fig. 2 血清マグネシウム濃度の変化

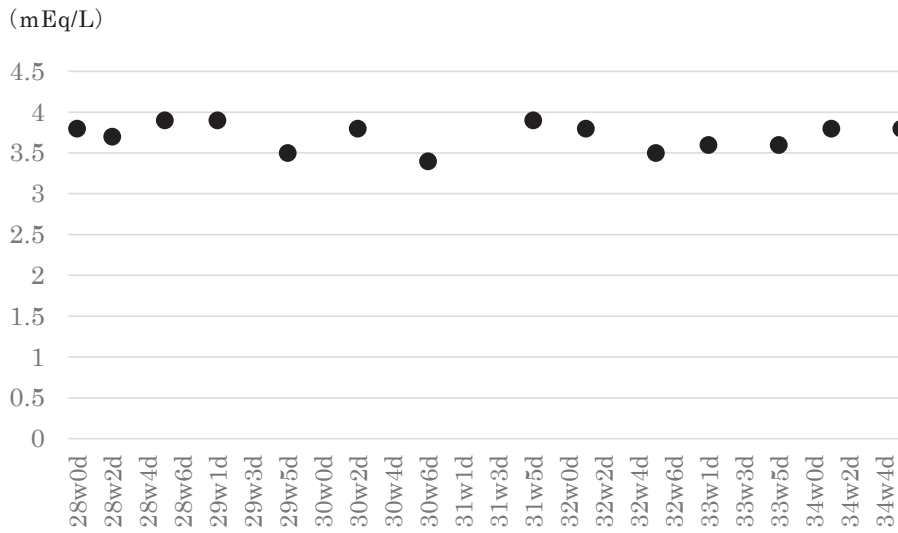


Fig. 3 血清カリウム濃度の変化

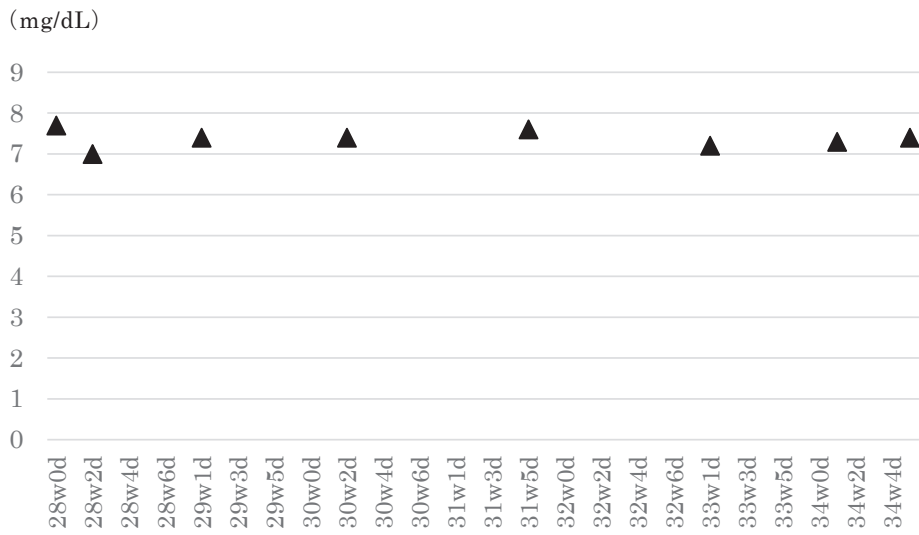


Fig. 4 血清カルシウム濃度の変化

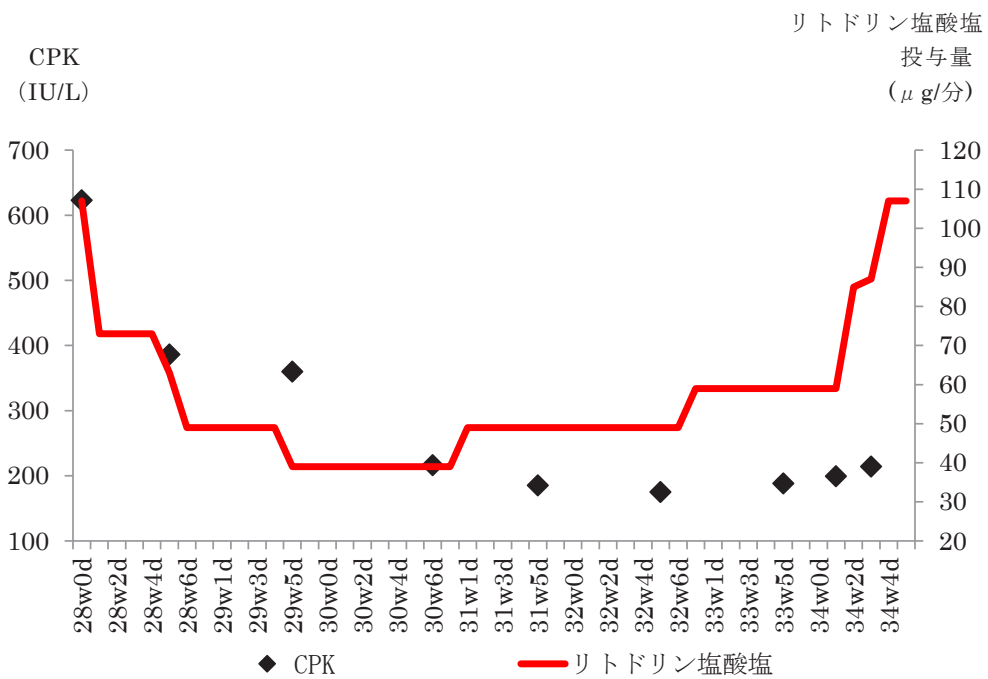


Fig. 5 CPK とリトドリン塩酸塩注投与量との関係



Table 1 切迫早産治療に用いた点滴の浸透圧と pH の推移

	28w0d	28w1d	29w0d	30w0d	30w2d
浸透圧 (mOsm/L)	1196	607	524	510	434
pH	4.89	5.06	5.15	5.14	5.24

## 考察

今回、我々は硫酸マグネシウム水和物注の投与で強い血管痛を訴える切迫早産の症例を経験した。血管痛を生じる点滴は患者にとって不快であり、治療継続の妨げになることから、血管痛対策を講じることは最適な薬物治療を実施するうえで極めて重要である。薬剤による血管痛は高浸透圧や低 pH、あるいは薬剤そのものによる局所刺激が関係しているものの<sup>17-19)</sup>、痛みの程度や表現は個々の患者で異なることから十分に検討されていない。一般的な血管痛への対応としては、非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用投与やリドカイン、ケタミンなどの麻酔薬の前投与が用いられているが<sup>13)</sup>、患者は妊娠 28 週以降の妊婦であり、血管痛に対する安易な薬剤の使用は流産や胎児動脈管早期閉鎖のリスクを招く危険性がある。そのため、使用薬剤の最小化が求められる妊婦に発生した血管痛であることを熟慮した上で、その対処方法について検討した。

症例は硫酸マグネシウム水和物注のボラス投与を開始した妊娠 28 週 0 日時点で耐え難い血管痛を訴えた (Fig. 1)。薬剤を末梢静脈から投与する場合、薬剤の浸透圧はヒトの血漿浸透圧 ( $285 \pm 5$  mOsm/L) との比が 3 未満 (855 mOsm/L 未満) であることが推奨されており、500 mOsm/L 程度であれば静脈炎や血管痛の発生が少ないとされている<sup>20)</sup>。しかし、妊娠 28 週 0 日の硫酸マグネシウム水和物注のボラス投与時では浸透圧比が 4 (1140 mOsm/L) を超えていたことから、薬剤の高浸透圧が血管痛を引き起こした原因の一つと考えられた (Table 1)。また、pH については 5.0 以上とすることで静脈炎の予防が可能とされているが<sup>21)</sup>、ボラス投与時の硫酸マグネシウム水和物注は pH 4.89 とその数値を下回っており、pH についても血管痛の原因として否定できないと考えられた (Table 1)。さらに、ボラス投与終了後の持続静脈内投与においても断続的な強い血管痛があったため (Fig. 1)、経時的に点滴の浸透圧と pH を測定したところ、それ以降の浸透圧比は 3 未満かつ pH 5.0 以上であったことから、持続静脈内投与における血管痛については浸透圧や pH の影響よりも、薬剤そのものの局所刺激が主な発症要因と考えられた (Table 1)。

切迫早産治療に対する硫酸マグネシウム水和物注の使用方法は、通常、シリンジポンプに充填された原液を末梢静脈内へ持続投与することとなっている。その際に生じた血管痛の処置で一定の効果が得られた温罨法は、末梢静脈を拡張して血流量の増加をもたらす行為であり、また、同様に有効だった刺入部位を挙上する行為も重力で末梢静脈から心臓への血液の流れを促進する行為であるため、両者とも硫酸マグネシウム水和物注と末梢静脈との接触を少なくする行為と推測できた。そこで、我々はさらなる血管痛対策として硫酸マグネシウム水和物を希釈して点滴の流速を高めることを主治医へ提案した。塩酸ゲムシタピンの溶解液で生理食塩液ではなく、5%ブドウ糖液を用いることにより血管痛の発現

頻度が顕著に低下したことの報告がなされていたことを受けて<sup>22)</sup>、硫酸マグネシウム水和物注に対しても5%ブドウ糖液で希釈した。そして妊娠29週0日から流速が毎時35 mLに達すると血管痛が著しく低下したため (Fig. 1)、硫酸マグネシウム水和物注を希釈して流速を高める行為は有効であると考えられた。翌週、尿糖の検出はなかったものの、耐糖能異常を心配した主治医が妊娠30週0日目より溶解液を生理食塩液に変更したところ血管痛が増大したことから (Fig. 1)、硫酸マグネシウム水和物注の血管痛を軽減するための溶解液としては、生理食塩液より5%ブドウ糖液が適していると考えられた。妊娠30週2日目より硫酸マグネシウム水和物注の溶解液を5%ブドウ糖液へ戻し、さらに希釈して流速を毎時60 mLまで高めたところ血管痛はほとんど消失した (Fig. 1)。その後、分娩に向けて硫酸マグネシウム水和物注の投与が不要となる妊娠34週5日まで投与し、有害事象なく妊娠を維持することができた。

以上より、硫酸マグネシウム水和物注のボーラス投与で生じる血管痛に関しては高浸透圧と低 pH、そして薬剤そのものによる局所刺激のいずれも関与している可能性があり、持続静脈内投与に移行した際に生じる血管痛は、浸透圧や pH よりも主に薬剤そのものによる局所刺激が関与している可能性が考えられた。また、硫酸マグネシウム水和物注の持続静脈内投与で血管痛を訴える患者には、5%ブドウ糖液で希釈し、濃度と流速を調節することで血管痛を軽減できる可能性が示唆された。

## 謝辞

調査を進めるにあたり、我々の提案を受け入れ、処方変更にご協力を賜りました地域医療機能推進機構金沢病院の産婦人科の医師の方々に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会編. “切迫早産”. 産科婦人科用語集・用語解説集. 改定第4版. 日本産科婦人科学会, 196 (2018).
- 2) Blencowe H., Simon C., Mikkil ZO., Doris C., Ann-Beth M., Rajesh N., Alma A., Claudia VG., Sarah R., Joy EL., National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 379, 2162-72 (2012).
- 3) 江井俊英, “出生”, 母子保健の主なる統計 2019, 母子保健事業団, 49, 44-45 (2020).
- 4) 産婦人科診療ガイドライン-産科編 (2020).
- 5) 池田滋 他, *Japan. J. Pharmacol.* 36(4), 477-484 (1984).
- 6) 和泉秀隆 他, *Br. J. Pharmacol.* 76(3), 463-471 (1982).
- 7) Ogawa K., Tanaka S., Limin Y., Arata N., Sago H., Yamamoto-Hanada K., Narita M., Ohya Y., Beta-2 receptor agonist exposure in the uterus associated with subsequent risk of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 28(8), 746-53 (2017).
- 8) Nakamura M., Hasegawa J., Arakaki T., Hamada S., Takita H., Oba T., Koide K., Matsuoka R., Sekizawa A., Comparison of perinatal outcomes between long-term and short-term use of tocolytic agent: a historical cohort study in a single perinatal hospital. *J Obstet Gynaecol Res.* 42(12), 2016, 1680-1685 (2016).
- 9) Asokan, K.T., Sarkar S., Mishra S., Raviprakashet V., Effects of mibefradil on

- uterine contractility. *Eur.J.Pharmacol.* 455, 65-71 (2002).
- 10) Crowther CA., Middleton P., Voysey M., Askie L., Duley L., Pryde P., Marret S., Doyle L., AMICABLE Group, Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 14(10), doi: 10.1371/journal.pmed.1002398 (2016).
  - 11) McCubbin, JM., Sibai BM., Ardella TN., Anderson GD., Cardiopulmonary arrest due to acute maternal hypermagnesaemia. *Lancet.* 1, doi: 10.1016/s0140-6736(81)92225-x (1981).
  - 12) Wax JR., et al. *Int.J.Gynecol.Obstet.* 48, 213-214 (1995).
  - 13) Kwak HJ., Kim JY., Kim YB., Min SK., Moon BK., Kim JY., Pharmacological prevention of rocuronium-induced injection pain or withdrawal movements: a meta-analysis. *J Anesth.* 27(5), 742-749 (2013)
  - 14) 田村和夫, 緒方憲太郎, 吉田ミナ, 中村和正, 伊藤敬美, 柴田隆夫, 北野晃祐, 棚町久美, 小河一彦, 高松泰, “がん治療副作用対策マニュアル”, 改訂第二版, 田村和夫編, 南江堂, pp.187-188 (2009).
  - 15) Huskisson EC., Measurement of pain. *Lancet*, 2, 1127-1131 (1974).
  - 16) Adachi T., *Acta obstetrica et gynaecologica Japonica*, 58, N-161-167 (2006).
  - 17) 井上善文, 徳永秋子, 森沢美穂 他, 末梢静脈輸液路における静脈炎発生に影響する因子についての検討. *外科治療*, 82(5), 627-634 (2000).
  - 18) 上田英二, 佐古正雄, 廣田省三, 抗癌剤動注療法の動脈壁に及ぼす影響-実験的ならびに臨床的検討-. *日本医放会誌*, 52(7), 960-970 (1992).
  - 19) 尾崎潤一郎, 久世博, 堀正樹 他, アミノ酸加総合電解質液の血管痛軽減の検討-アミカリックの pH と血管痛との関係-. *基礎と臨床* 29(6) 1477-1481 (1995).
  - 20) Kuwahara T., Asanami S., Kubo S., Experimental infusion phlebitis: tolerance osmolality of peripheral endothelial, *Nutrition.*, 14, 496-501 (1998).
  - 21) Anami S., Masuda N., Nishikata M., et al, Factors of associated with plebitis and venous pain due to intravenous injection of eirubicin hydrochloride. *Jpn J Pharm Health Care Sci.* 32, 1105-1110 (2006).
  - 22) 中田和美, 高島幸恵 他, ゲムシタピン投与中の血管痛と溶解液の関連, *日本癌治療学会誌*, 40,696 (2005).