

速 報

妊娠後期ヒツジにおける β_2 -stimulant (Ritodrine hydrochloride) の経胎盤移行について

北海道大学医学部産婦人科学教室

藤本征一郎 赤羽 増夫 卯月 勝弥
稲川 昭 酒井慶一郎

Key words: Ritodrine hydrochloride · Transplacental transfer

緒 言

β_2 -stimulants の子宮収縮抑制作用に関する臨床成績ならびに循環・代謝系への影響についての報告¹⁾³⁾⁸⁾はしばしば散見されるが, pharmacokinetics ことに胎児への経胎盤移行に関する研究は少ない。Ritodrine hydrochloride (Duphar, B.V., 以下 ritodrine と省略) は最近 FDA が許可した β -stimulant であるが, ヒトならびに動物において経胎盤移行についての基礎的検討はきわめて少なく, 胎児の循環動態, 各種の代謝に対する影響を検討するためにもその移行量を知ることは重要である。

研究方法

妊娠成立日の確定した2歳齢未経産サフォーク種ヒツジ5頭(体重53~63kg)を一昼夜絶食させ, xylazine hydrochloride (Bayer) 1mg/kg 筋注により鎮静化し, 大腿動静脈にポリエチレンカテーテルを挿入し, 静脈カテーテルを介して必要に応じて pentobarbital sodium (Abbott, 平均7.5mg/kg) を投与して麻酔を維持した。開腹後, 子宮壁ならびに卵膜を切開し, 胎仔頸部を露出後, 直ちに胎仔頸動脈にカテーテルを挿入, 留置し, 卵膜を閉じて子宮壁を縫合し, 胎仔頸動脈カテーテルを母体腹壁外へ誘導した。

手術後, 3~9日目(妊娠120~137日)に, 無麻酔, 軽度拘束状態下に立位で, 生理食塩水に溶解した ritodrine を30分間の対照時間をおいたのち, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0, 30.0 μ g/kg/min の用量で30分毎に増量して, 母体大腿静脈内に持続注入した。Ritodrine 濃度測定のため, 母体大腿

動脈および胎仔頸動脈より一定時間毎に採血し, 直ちに血漿に分離して, 測定まで凍結保存した。

Ritodrine 濃度は, 図1のごとく radioimmunoassay にて測定した。本法による測定感度は1ng/ml, Intraassay, Interassay の変動係数はそれぞれ10.1%, 17.2%以内であつた。

研究成績

母体および胎仔血漿中 ritodrine 濃度を図2に示した。母体血漿中 ritodrine 濃度は0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0, 30.0 μ g/kg/min 投与終了時点において, それぞれ 1.2 ± 0.5 , 2.8 ± 0.2 , 17.8 ± 2.5 , 67.6 ± 9.0 , 203.8 ± 10.0 , 313.4 ± 24.1 ng/ml (M $\pm$ S.E.) であつた。投与終了後は急速に低下し, 60分後(投与開始後240分)では 85.4 ± 10.4 ng/ml となり, 以後は徐々に低下した。

一方, 胎仔血漿中の ritodrine 濃度は非常に低値をとり, 最高濃度は30 μ g/kg/min 終了時の

図1 Radioimmunoassay of ritodrine

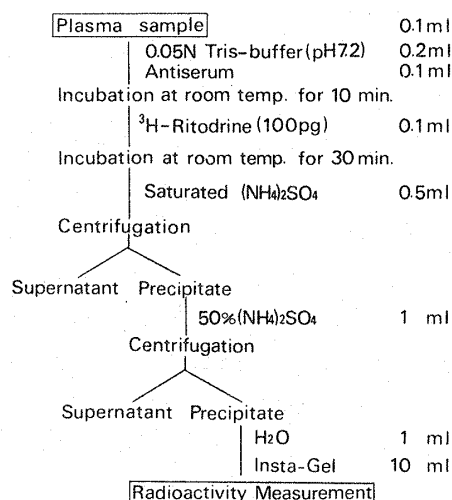
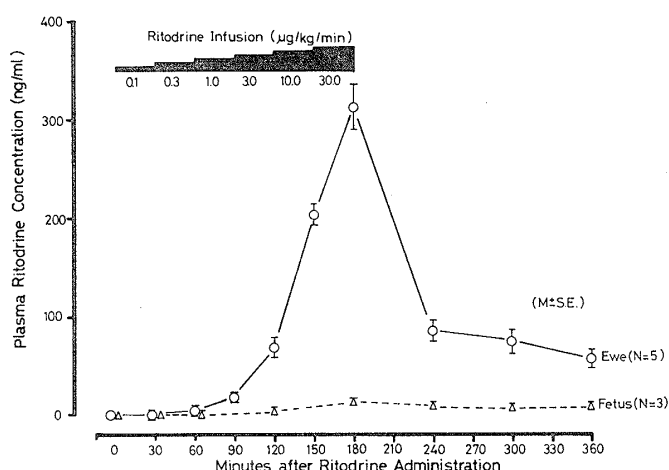


図2 Plasma ritodrine concentration



12.6 $\pm$ 3.7ng/mlであり、投与終了後60分、120分、180分においてそれぞれ7.7 $\pm$ 1.9, 5.6 $\pm$ 1.3, 6.1 $\pm$ 1.1ng/mlであった。胎児血漿中濃度は30 μ g/kg/min投与終了時で母体の約1/25となり、投与終了後180分では母体の約1/9であった。

以上の胎児血漿中への移行濃度より、ritodrineは低濃度ながら胎児血中へ移行することが確認された。

考 案

臨床研究においては、胎児情報を連続的に得ることができないために、妊娠ヒツジなどの大動物を用いて母体ならびに胎児に対するritodrineの影響がこれまでに詳細に検討されてきた^{5)~7)}。母体ならびに胎児の血中濃度を知ること、すなわち経胎盤移行に関するpharmacokineticsはritodrine投与による母体、胎児への各種の副作用を検索する上に必要である。

Ritodrineの経胎盤移行に関する報告はこれまでも少なく、妊娠ヒツジにおいてはKleinhout et al.⁴⁾ (1974)の3頭についての成績(11.5mg/bodyを20分間で点滴静注)のみである。投与量、投与方法が異なるのでこの成績と今回、我々が得た結果を直接的には比較できないが、しかし、いずれにおいても胎児血中濃度はきわめて低値であり、また母体と胎児血中濃度比はほぼ一致している。ヒツジにおける経胎盤移行量がGandar et al.²⁾ (1980)のヒトでの成績と比較して低値をとった理由については詳細には不明である。胎盤構造

の相違(ヒツジはcotyledonary placenta)、陣痛の有無(ヒトでは経膈分娩時の臍帯血中濃度)、そして投与後の時間経過の相違などが関与しているものと推察される。

ヒツジ胎児へ直接ritodrineを投与し、その作用を検討したSiimes et al.⁵⁾ (1978)は、心拍数の変動などに関して、母体と胎児の感受性に大差のないことを報告している。ヒト胎児への移行量を母体血中濃度との関係において把握することは、今後繁用されられると思われるritodrineの胎児に対する安全性を確立するためにも必要な努力と考えられる。

文 献

1. Cotton, D.B., Strassner, H.T., Lipson, L.G. and Goldstein, D.A.: The effects of terbutaline on acid-base, serum electrolytes, and glucose homeostasis during the management of pre-term labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 141: 617, 1981.
2. Gandar, R., de Zoeten, L.W. and Van der Schoot, J.B.: Serum level of ritodrine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 17: 117, 1980.
3. Kirkpatrick, C., Quenon, M. and Desir, D.: Blood anions and electrolytes during ritodrine infusion in preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 138: 523, 1980.
4. Kleinhout, J., Stolte, L.A.M. en Veth, A.F.L.: Passeert ritodrine de placenta? *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 118: 1248, 1974.
5. Siimes, A.S.I., Creasy, R.K., Heymann, M.A. and Rudolph, A.M.: Cardiac output and its distribution and organ blood flow in the fetal lamb during ritodrine administration. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 132: 42, 1978.
6. Siimes, A.S.I. and Creasy, R.K.: Cardiac and uterine hemodynamic responses to ritodrine hydrochloride administration in pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 133: 20, 1979.
7. Siimes, A.S.I. and Creasy, R.K.: Maternal and fetal metabolic responses to ritodrine in the sheep. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 59: 181, 1980.
8. Wesseliüs-de Casparis, A., Thiery, M., Yo Le Sian, A., Baumgarten, K., Brossens, I., Gami-sans, O., Stolk, J.G. and Vivier, W.: Results of double-blind, multicentre study with ritodrine in premature labour. *Brit. Med. J.*, 3: 144, 1971.

(No. 5095 昭57・6・9受付)