

塩酸リトドリンの胎児側胎盤循環に及ぼす影響

—ヒト胎盤灌流法による検討—

愛知医科大学産婦人科学教室

大橋 正宏 浅井 光興 前田 佳子
鈴木 正利 野口 昌良 中西 正美Effect of Ritodrine Hydrochloride on Fetal Perfusion
Pressure in Dually Perfused Human PlacentaMasahiro OHASHI, Mitsuoki ASAI, Keiko MAEDA, Masatoshi SUZUKI,
Masayoshi NOGUCHI and Masami NAKANISHI
Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University, Aichi

概要 母体側・胎児側を各々独立して灌流するヒト胎盤灌流法を用い、塩酸リトドリンの胎盤通過性の検討とともに、胎児側胎盤循環に及ぼす影響について検討した。

胎盤灌流の間、母体側灌流液中へのhCG産生量は一定であり胎盤のviabilityは保たれていた。胎盤を単純拡散するantipyrineを母体側へ投与したところ、120分後に母体側と胎児側は同濃度になったが、同時に投与した塩酸リトドリンの胎児側濃度は母体側濃度の約3分の1であった。塩酸リトドリンを母体側へ投与したところ、胎児側灌流圧は 38.6 ± 7.0 mmHg (mean \pm S.D., n=3) から濃度依存性に下降し、累積投与量 $820 \mu\text{g}$ では $14.8 \pm 5.7\%$ 下降した。臨床的血中濃度の範囲内である $20 \mu\text{g}$ 投与時(灌流液中濃度; 80ng/ml)でも $4.6 \pm 1.8\%$ 下降していた。

以上の結果より、塩酸リトドリン投与により胎児側灌流圧の減少、すなわち胎児側胎盤の血管抵抗の減少が明らかとなった。

Synopsis Ritodrine hydrochloride is widely used in clinical obstetrics for the prevention of premature labor, but the knowledge of its effect on fetal circulation is limited. The purpose of this study was to elucidate changes in vascular resistance in the fetal placental circulation by using the dually perfused human placenta *in vitro*.

The viability of the perfused placenta was maintained during the experiments because the production rate of hCG was constant. The transfer of ritodrine hydrochloride was observed and its concentration on the fetal side was about one third of maternal side at 120 min subsequent to the injection. The fetal perfusion pressure during the control period was 38.6 ± 7.0 mmHg (mean \pm S.D., n=3). After the addition of ritodrine hydrochloride to the maternal circulation, the fetal perfusion pressure was decreased dose-dependently. The pressure was $95.4 \pm 1.8\%$ at 80ng/ml of ritodrine hydrochloride, which was within the clinical concentration limits.

It is concluded that ritodrine hydrochloride acts as a vasodilator on the fetal vasculature in the human placenta.

Key words: Ritodrine hydrochloride • Placental perfusion • Transfer • Fetal placental circulation

緒 言

切迫流早産の治療薬として β_2 -stimulantの一つである塩酸リトドリンがよく使用されている。塩酸リトドリンの胎児および胎盤循環に及ぼす影響についてはさまざまな検討がなされてきてい

る。妊娠ヒツジのchronic preparationを用いた研究では、胎児側胎盤循環や胎児に対する影響は全く認めていない¹⁾。これはヒツジの胎盤構造が、結合組織絨毛型の叢毛胎盤であり塩酸リトドリンの胎仔移行がほとんどないためである²⁾。一方、ヒ

トにおいては塩酸リトドリンの胎児移行が知られており^{3,4)}、胎児側胎盤循環に及ぼす影響について考慮する必要がある。

今回われわれは、母体側・胎児側を各々独立して灌流するヒト胎盤灌流法を用い、塩酸リトドリンの胎盤通過性と胎児側胎盤循環に及ぼす影響について検討した。

実験方法

児頭骨盤不均衡など子宮胎盤循環に影響を及ぼさない産科的合併症のため帝王切開を施行し、得られた正常胎盤を用い Miller et al. の方法⁵⁾に準じて胎盤灌流を行った。胎盤は妊娠37～39週のものを用い、一つの胎盤で一回の灌流を行った。その方法を以下に簡単に述べる。胎児娩出後ただちに臍帯をクランプし、胎盤に損傷を与えないように注意しながら胎盤を娩出させ30分以内に実験に供した。母体側に損傷のない周辺部分葉を選び、その胎児側表面の絨毛膜板上の動静脈に18Gの臍帯カテーテルを挿入し胎児循環を作成、ポンプ (Perista, ATTO) にて3ml/min の速度で灌流した。この灌流速度における胎児側灌流圧は30～50

mmHg とほぼ生理的な範囲内であった⁶⁾。胎児側灌流の静脈側より流出する灌流液量をメスシリンダーで測定することにより灌流液の漏出がないことを確認し、灌流部分葉を損傷しないように注意しながらその周囲を切断、PBS を充満させた直径10cm の胎盤灌流チャンバーに母体側を上にして固定した。胎児側灌流部分に対応する母体側の基板より絨毛間腔へ18G の臍帯カテーテルを2本刺入し、母体側動脈としポンプ (Master Flex, Yamato) にて18ml/min の速度で灌流した。さらに、絨毛間腔より流出してくる灌流液を集め母体側静脈とした。

灌流液は Medium 199 (Sigma) を用い、ペニシリン G カリウム20万単位/L、硫酸ストレプトマイシン0.2g/L、ヘパリン1万単位/L、7.5% NaHCO₃を4.0% (v/v) 加え、さらに母体側には7.5g/L、胎児側には30g/L の Dextran 40 (Sigma) を加えた。母体側灌流液は250mlであり、5%CO₂+95%O₂により rotary evaporator で oxygenation し、胎児側は100ml で5%CO₂+95%N₂により deoxygenation し再循環させた。

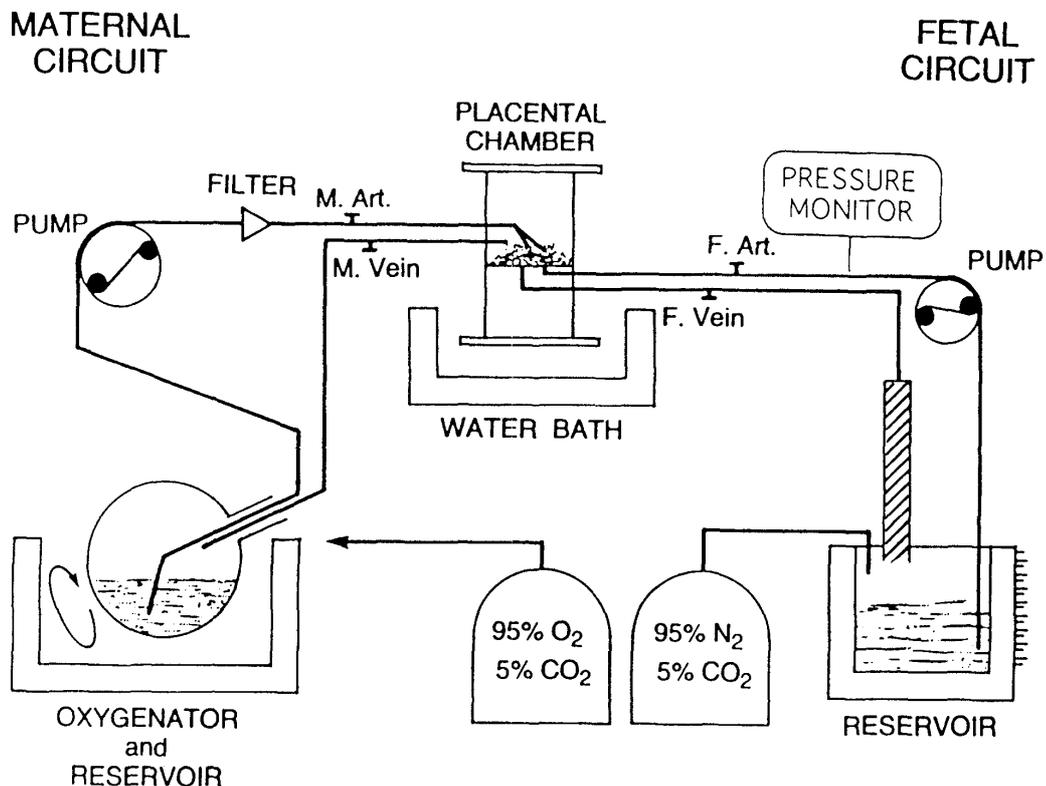


図1 胎盤灌流法の模式図

胎盤を固定したチャンバーおよび母体側・胎児側灌流液は37°Cにて保温した。

胎児側灌流圧は臍帯動脈側に持続した圧トランスデューサー(Hewlett-Packard 78342A, YHP)にて連続モニターし記録した。以上の装置の模式図を図1に示した。胎盤の viability をみるため、30分ごとに採取した母体側灌流液中のhCG濃度をEIA法(hCG Serozyme, Serono)にて測定し、hCG産生量を計算した。

灌流開始後120分で母体側・胎児側の灌流液を交換(transfusion)し、灌流圧の安定したところで母体側reservoir中へ塩酸リトドリンをbolusに投与し灌流圧の変化を検討した。また母体側へ投与した塩酸リトドリンの胎児側への移行をみるためantipyrineを同時に投与した実験を行った。塩酸リトドリンはHPLC法⁷⁾にてantipyrineはBrodie et al.の方法⁸⁾にて測定した。

実験成績

1. 胎盤の viability の検討

胎盤分葉の灌流部分は、 10.1 ± 2.8 g (mean \pm S.D., n=5)であった。hCG産生量は胎盤によって大きく異なっていたが、図2にその一例を示した。塩酸リトドリンを加えなかった灌流での

transfusion前・後でのhCG産生量と添加した灌流でのtransfusion前のコントロール期間および添加後の実験期間におけるhCG産生量について表1に示した。いずれも大きな変化はなく胎盤の viability は保たれていた。

2. 塩酸リトドリンの胎盤通過性

胎盤を単純拡散するとされているantipyrine(20mg)と塩酸リトドリン(400 μ g)を母体側灌流液中に同時に添加しその後の母児両側の濃度の変化を検討した(図3)。Antipyrineは120分で平衡に達したが、塩酸リトドリンは120分で母体側の約3分の1の濃度であった。

3. 塩酸リトドリン添加による胎児側灌流圧の変化

塩酸リトドリン400 μ gを母体側灌流液中に投与し、胎児側灌流圧の変化を記録した(図4)。塩酸リトドリンは母体側のreservoir中に投与したため胎盤に到達するまでに3~4分要する。胎児側灌流圧は投与約4分後より約30分間で急速に下降し、その後約90分まで徐々に下降した。

そこで次に投与30分後の圧変化を同一胎盤において検討した。30分ごとに塩酸リトドリンを20, 100, 300, 400 μ g連続投与し、各々添加後30分ご

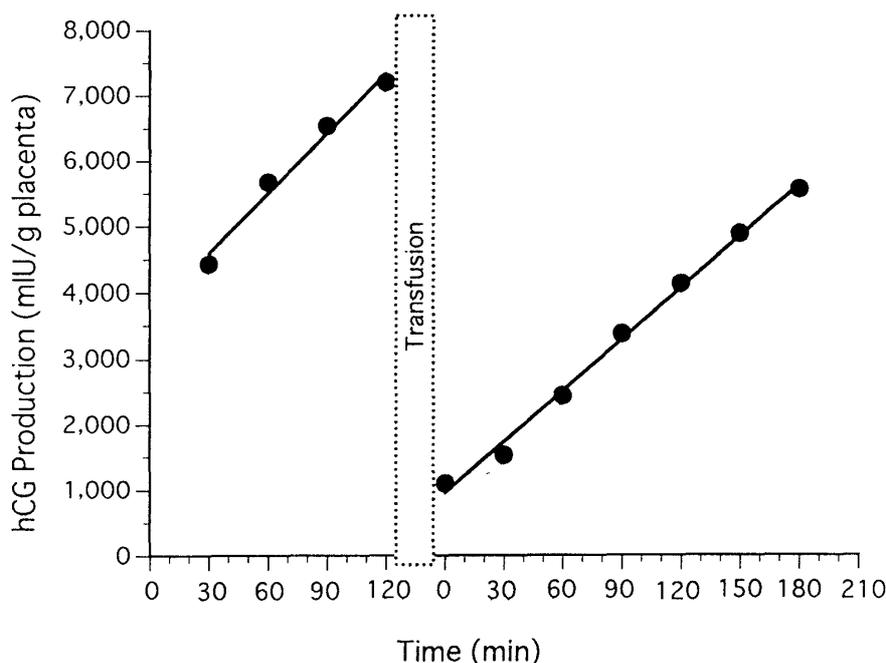


図2 母体側灌流液中へのhCG産生の経時的変化の一例

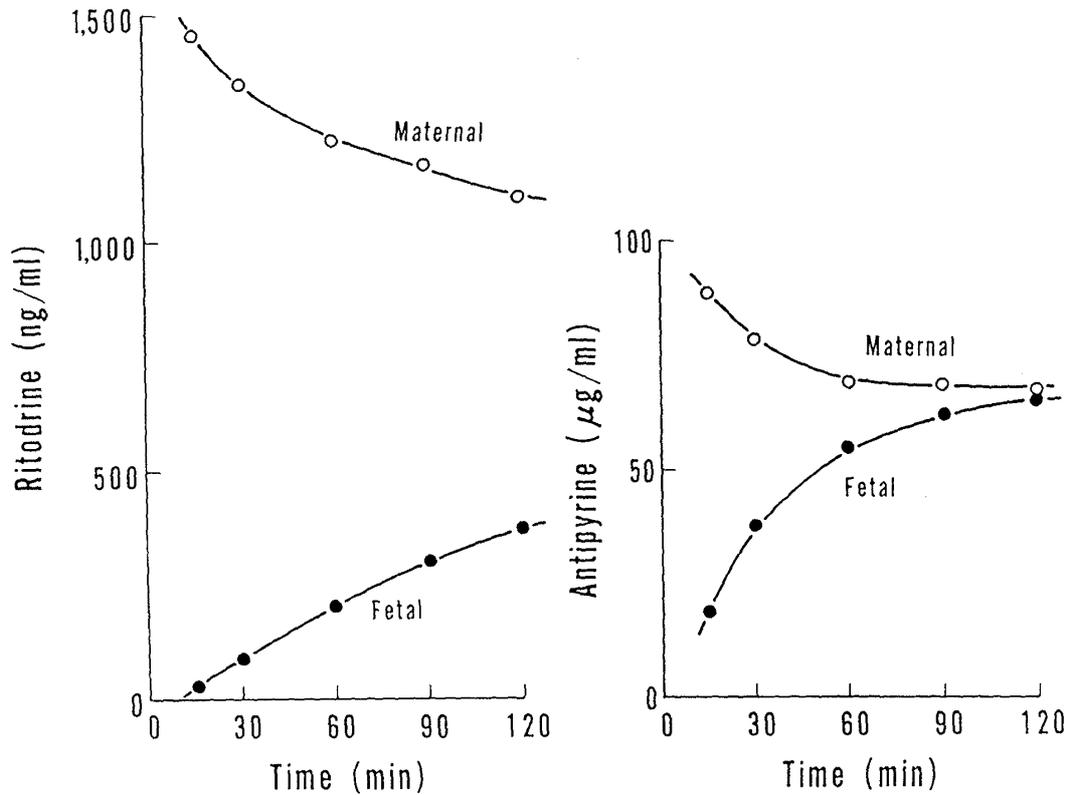


図3 塩酸リトドリンと antipyrine の濃度変化。塩酸リトドリン(400 μ g)と antipyrine (20mg) を同時に母体側へ投与した後の母児両側灌流液中の濃度変化。

表1 hCG 産生量
塩酸リトドリン非添加

灌流 No	Pre-transfusion	Post-transfusion
1	77.1	57.4
2	457.9	328.1
3	31.8	33.9
4	26.3	21.5
5	18.3	20.8
	122.3 \pm 189.0	92.3 \pm 132.6
塩酸リトドリン添加		
灌流 No	コントロール期間	実験期間
1	51.5	68.9
2	136.1	125.5
3	30.6	25.9
	72.7 \pm 55.9	73.4 \pm 50.0

(mean \pm S.D.; mIU/g placenta/min)

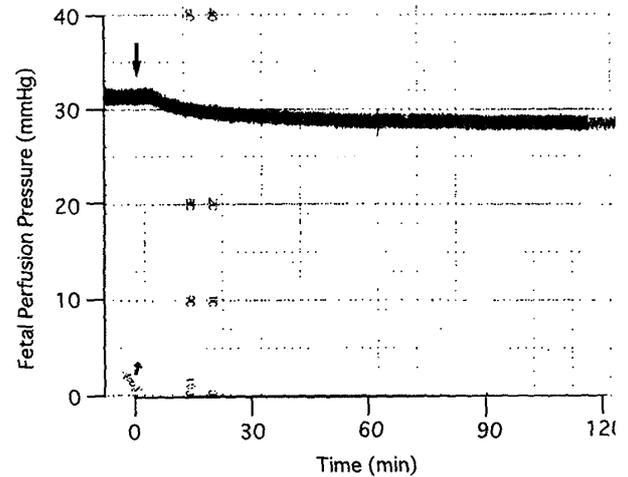


図4 塩酸リトドリンの母体側添加(400 μ g)による胎児側灌流圧の変化の一例。この時の母体側灌流液中濃度は、母体側灌流流量が250mlのため1.6 μ g/mlである。

との圧を無添加時の圧を100%として表した(図5)。胎児側灌流圧は塩酸リトドリン投与前の38.6 \pm 7.0mmHg(mean \pm S.D., n=3)から濃度依存性に下降し、20 μ g投与(灌流液中濃度; 80

ng/ml)で4.6 \pm 1.8%、累積投与量820 μ gで14.8 \pm 5.7%下降した。

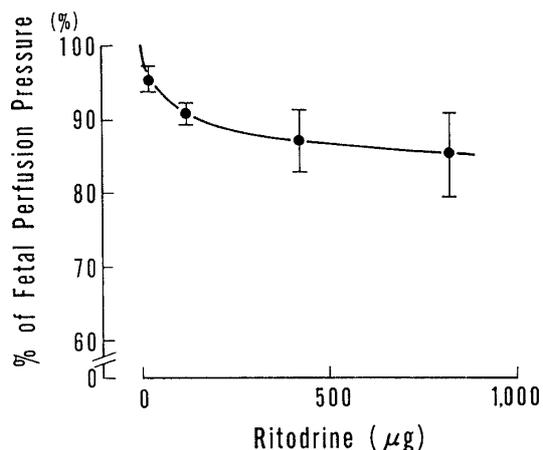


図5 塩酸リトドリン投与量と胎児側灌流圧。塩酸リトドリン投与前の胎児側灌流圧を100%として投与30分後の灌流圧を示した。塩酸リトドリン投与量は累積投与量である。(n=3)

考 察

われわれの行っている胎盤灌流法は、Schneider et al. の方法⁹⁾に基づいた Miller et al. の方法⁵⁾に準じて行っている。この方法の特徴は、胎盤全体でなく周辺部分葉のみを用い、母体側・胎児側を独立して灌流することであり、一定時間ごとに灌流液を交換することであろう。このことにより、灌流の成功率が高くなり、しかも長時間の灌流が可能となった⁵⁾。さらに母体側から胎児側へ、胎児側から母体側への胎盤通過性を *in vivo* に近い状態でみるのに適した方法である。しかし、母体側には灌流圧がほとんどかからず、胎児側のみ数十 mmHg の圧がかかり灌流圧の不均衡が生じている。このことによる胎児側灌流液の漏出を防ぐため、dextran を胎児側に多く加え oncotic pressure の均衡を保ち、絨毛血管の破綻のない限り灌流液の漏出が起らないようにしている。Wier et al.¹⁰⁾は、この条件下でわずかに水の移動はあるものの胎児側灌流液中の inulin が母体側へ混入しないことより漏出がないことを確かめている。さらに、Miller et al.⁵⁾は、12時間の灌流後も形態学的変化がないことを確かめている。

今回のわれわれの実験でも、胎児側 reservoir につけた目盛りにより (図1の右下) 胎児側灌流液量の減少がないことを確認しながら行い、さら

に胎盤の viability が保たれていることを hCG 産生量を測定することにより確認している (表1)。胎盤の viability の確認はこのほか hPL 産生量、glucose 消費量、lactate 産生量等を測定する方法もある⁵⁾。また、胎盤を単純拡散するとされている antipyrine を母体側へ投与したところ約120分で平衡に達しており、母児両側の灌流部分が一致していることも確かめている (図3)。

塩酸リトドリンは、産科臨床において切迫流早産の治療薬として広く使用されてきている。塩酸リトドリンを初めとする β_2 -stimulant の子宮胎盤循環への影響については、さまざまな報告がなされている。動物実験では、ヒツジ、モルモットや霊長類を用いたものが報告されている。

妊娠ヒツジの chronic preparation における実験では、塩酸リトドリンの胎盤通過性がほとんどないため仔に対する影響は全く認めない^{11,12)}が、霊長類やヒトにおいては胎盤を容易に通過するため^{3,4,11)}胎児側胎盤循環や胎児に対する影響も考慮に入れる必要がある。van Lierde and Thomas³⁾は、われわれの実験結果 (図3) と同様に胎児側濃度は母体側濃度の 0.30 ± 0.13 と報告しているが、胎児側濃度の方が高いとしている報告⁴⁾もある。Ehrenkranz et al.¹⁾のヒツジ胎仔に対する塩酸リトドリンの直接投与による検討では、胎仔の頻脈とともに臍帯血流の増加を認めているが、ヒトにおける胎児側胎盤循環に対する影響を検討した報告はない。本実験で、図4・5に示すように初めてヒト胎盤における胎児側灌流圧の低下すなわち胎児側胎盤の血管抵抗の減少が明らかになった。

塩酸リトドリンの母体血中濃度については、Caritis et al.¹²⁾は $50 \mu\text{g}/\text{min}$ 投与で $15 \sim 45 \text{ ng}/\text{ml}$ 、藤本ら¹³⁾は平均投与量 $72.9 \mu\text{g}/\text{min}$ で $200 \text{ ng}/\text{ml}$ 程度であったと報告している。われわれの実験系では母体側灌流液量は 250 ml 前後であるため塩酸リトドリンの灌流液中濃度は、 $20 \mu\text{g}$ 添加時に約 $80 \text{ ng}/\text{ml}$ となり、このときの胎児側灌流圧は約5%下降していた。したがって臨床的投与量でも胎児側胎盤の血管抵抗が減少していることが明らかになった。このことは塩酸リトドリンが胎児側

胎盤循環を改善させることを示し, IUGR や妊娠中毒症など胎盤循環が障害された症例の治療薬になる可能性を示している。

一方, われわれの実験系では検討し得ない項目であるが子宮胎盤血流に及ぼす影響については, 程度の差はあれ動物種に関わらず減少するとされている¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。したがって, Thiagarajah et al.¹⁵⁾は, compromised fetus への投与は慎重にしなければならないとしている。しかし, 彼らもヒトにおいては一過性徐脈などの異常は全く認めておらず, ヒトにおける母体側胎盤血流量の評価が待たれる。

以上の結果より, 塩酸リトドリンは母体側胎盤循環に対する影響については不明な点があるものの, 胎児側胎盤循環は明らかに改善することが明らかとなった。

文 献

1. Ehrenkranz RA, Walker AM, Oakes GK, McLaughlin MK, Chez RA. Effect of ritodrine infusion on uterine and umbilical blood flow in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 343—349
2. Fujimoto S, Akahane M, Uzuki K, Inagawa A, Sakai K, Sakai A. Placental transfer of ritodrine hydrochloride in sheep. *Int J Gynaecol Obstet* 1984; 22: 269—274
3. van Lierde M, Thomas K. Ritodrine concentrations in maternal and fetal serum and amniotic fluid. *J Perinat Med* 1982; 10: 119—124
4. Gross TL, Kuhnert BR, Kuhnert PM, Rosen MG, Kazzi NJ. Maternal and fetal plasma concentrations of ritodrine. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 793—797
5. Miller RK, Wier PJ, Maulik D, di Sant'Agnese PA. Human placenta in vitro: Characterization during 12h of dual perfusion. *Contr Gynecol Obstet* 1985; 13: 77—84
6. Weiner CP, Heilskov J, Pelzer G, Grant S, Wenstrom K, Williamson RA. Normal values from human umbilical venous and amniotic fluid pressures and their alteration by fetal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 714—717
7. Kuhnert P, Erhard P, Dixon A, Kuhnert B, Gross T. Determination of ritodrine in plasma using HPLC. *J Liquid Chromatography* 1983; 6: 2775—2783
8. Brodie BB, Axelrod J, Soberman R, Levy BB. The estimation of antipyrine in biological materials. *J Biol Chem* 1949; 179: 25—29
9. Schneider H, Panigel M, Dancis J. Transfer across the perfused human placenta of antipyrine, sodium, and leucine. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114: 822—828
10. Wier PJ, Miller RK, Maulik D, di Sant'Agnese PA. Bidirectional transfer of alpha-aminoisobutyric acid by the perfused human placenta lobule. *Trophoblast Res* 1983; 1: 37—54
11. Borrisud M, O'Shaughnessy R, Alexander MS, Andersen BD. Metabolism and disposition of ritodrine in a pregnant baboon. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1067—1072
12. Caritis SN, Venkataramanan R, Darby MJ, Chiao JP, Krew M. Pharmacokinetics of ritodrine administered intravenously: Recommendations for exchange in the current regimen. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 429—437
13. 藤本征一郎, 赤羽増夫, 田中俊誠, 花谷 馨. 切迫早産における塩酸リトドリン連続投与時の母体血中濃度維持と母児に対する影響について. *日産婦誌* 1989; 41: 321—327
14. van de Walle AFGM, Martin CB Jr. Effect of ritodrine on uteroplacental blood flow and cardiac output distribution in unanesthetized pregnant guinea pigs. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 189—194
15. Thiagarajah S, Harbert GM Jr, Bourgeois FJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: Systemic and uterine hemo-dynamic effects. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 666—674

(No. 7659 平7・7・10受付)