

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22703

研究課題名(和文) リトドリンの胎盤透過性および胎児蓄積性と新生児低血糖症発症との因果関係解明

研究課題名(英文) The elucidation of the causal relationship between fetal accumulation of ritodrine and the development of neonatal hypoglycemia

研究代表者

藤田 有美 (FUJITA, ARIMI)

金沢大学・附属病院・特任助教

研究者番号：50876026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、リトドリンの胎盤透過性・胎児蓄積性と新生児低血糖症の因果関係を明らかにするため、臨床に即した動物モデルの作成を行った。リトドリン8mg/kg/dayを7日間持続皮下投与したモデルでは新生児低血糖症は認められなかったが、16mg/kg/dayを母獣に急速静脈内投与したモデルで新生児での有意な低血糖状態が持続した。新生児血漿中リトドリン濃度は急速静脈内投与したモデルの方が10倍高く推移した。以上から胎児期でのリトドリン曝露期間よりも帝王切開時での胎児血漿中リトドリン濃度が高濃度であり、新生児中リトドリン濃度が高濃度推移することでリトドリンによる新生児低血糖症が発症する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切迫早産は妊婦の約30%に生じ、早産児は重篤な障害が出現する可能性が高くなるため切迫早産管理は重大な課題である。リトドリンは切迫早産に適応を持つ唯一の薬剤であるが、新生児低血糖症といった重大な副作用を有するため慎重な使用が求められている。本研究は新生児低血糖症発症と新生児血漿中リトドリン濃度との関係性を示したものである。また、本研究では母体と胎児でのリトドリン血漿中濃度比も算出しており、新生児でのリトドリン血漿中濃度予測を行う端緒となる成果を得た。本研究成果は新生児毒性を加味した切迫早産薬物治療の適正化に繋がる。

研究成果の概要(英文)：In this study, clinically relevant animal models were developed to clarify the causal relationship between the placental permeability and fetal accumulation of ritodrine and neonatal hypoglycemia. No neonatal hypoglycemia was observed in a model in which ritodrine 8 mg/kg/day was administered subcutaneously for 7 days, but significant hypoglycemia persisted in neonates in a model in which 16 mg/kg/day was administered intravenously rapidly to the mother. Neonatal plasma ritodrine concentrations remained 10-fold higher in the rapid IV model. These results indicate that fetal plasma ritodrine concentrations at the time of cesarean section are higher than those during fetal ritodrine exposure, and that ritodrine-induced neonatal hypoglycemia may develop when neonatal ritodrine concentrations remain at high levels.

研究分野：薬物動態

キーワード：リトドリン 新生児低血糖症 胎盤透過

1. 研究開始当初の背景

胎児期のグルコース供給は完全に母体に依存している。新生児は、出産によって子宮内環境から子宮外環境へと適応するのに伴い、胎盤を介した母体からのブドウ糖供給が途絶えるため、自ら糖新生を行うようになる。新生児血糖値は上記生理反応により一般的には生後約 1 時間まで低下し、その後徐々に上昇するが、低出生体重児や糖尿病母体児、さらに母体薬物治療児では低血糖状態が持続することがある。新生児低血糖症は新生児管理の中でも発生頻度が高いうえに数時間持続すると不可逆的な中枢神経障害をきたすが、非特異的な症状が多いため見落とされがちであり、早期発見・治療介入が重要である。特に切迫早産の第一選択薬であるリトドリンは新生児低血糖症が重大な副作用として注意喚起されている。一方、リトドリンによる新生児低血糖症の発症頻度やリスク因子、発症機序については、倫理的な観点より子宮内薬物曝露研究が難しいこと等から明らかにされておらず、予防法や根本的治療法開発には至っておらず臨床で重大な課題である。

2. 研究の目的

これまでに、申請者らは後方視的観察研究において、リトドリン投与妊婦より生まれた新生児での低血糖症発症に関するリスク因子の解析を行ってきた。その結果、リトドリン投与妊婦から生まれた新生児での低血糖症発症率は 61.7%と非常に高く、また新生児低血糖症発症リスク因子として、リトドリン静脈内投与が終了してから分娩までの時間が 5.75 時間より短いこと、リトドリン静脈内投与妊婦の年齢が 35 歳以上であることを初めて明らかにした(Shimokawa S, et al. J Pharm Heal Care Sci. 5: 1-7 (2019))。上記結果を踏まえ、臨床を反映した新生児低血糖モデル動物を作製してリトドリンの胎盤透過性および胎児蓄積性と新生児低血糖症の因果関係を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 12 週齢母獣リトドリン持続皮下投与による新生児血漿グルコース濃度推移の測定

12 週齢の妊娠(GD)14.5 日目の SD ラットにリトドリン (8mg/kg/day) あるいはコントロールとして PBS を 7 日間 alzet 浸透圧ポンプを用いて持続皮下投与した。GD21.5 日目に帝王切開にて胎児を取り出し、帝王切開前の母獣と出生後 0 時間から 6 時間までの新生児の採血を行い、母体および新生児の血漿中グルコース濃度を測定した。また、帝王切開時の母獣と胎児のリトドリン濃度も測定した。

(2) 28 週齢母獣リトドリン持続皮下投与による新生児血漿グルコース濃度推移の測定

28 週齢の GD14.5 日目の SD ラットにリトドリン (8mg/kg/day) あるいはコントロールとして PBS を 7 日間 alzet 浸透圧ポンプを用いて持続皮下投与した。GD21.5 日目に帝王切開にて胎児を取り出し、帝王切開前の母獣と出生後 0 時間から 6 時間までの新生児の採血を行い、母体および新生児の血漿中グルコース濃度を測定した。また、帝王切開時の母獣と胎児のリトドリン濃度も測定した。

(3) 12 週齢母獣リトドリン単回皮下投与による新生児血漿グルコース濃度推移の測定

12 週齢の GD21.5 日目の SD ラットにリトドリン (16mg/kg/day) あるいはコントロールとして PBS を単回静脈内投与した。3 時間後に帝王切開にて胎児を取り出し、帝王切開前の母獣と出生後 0 時間から 6 時間までの新生児の採血を行い、母体および新生児の血漿中グルコース濃度を測定した。また、帝王切開時の母獣と胎児のリトドリン濃度も測定した。

4. 研究成果

第 1 節 母獣リトドリン投与による新生児低血糖症発症ラットモデルの作製

実臨床においてリトドリンは妊娠 22 週から 35 週まで投与される薬剤である。本研究では第一に臨床に即したリトドリンによる新生児低血糖症ラットモデルを構築するために、母獣リトドリン持続皮下投与実験による新生児低血糖症のモデルの作製を試みた。

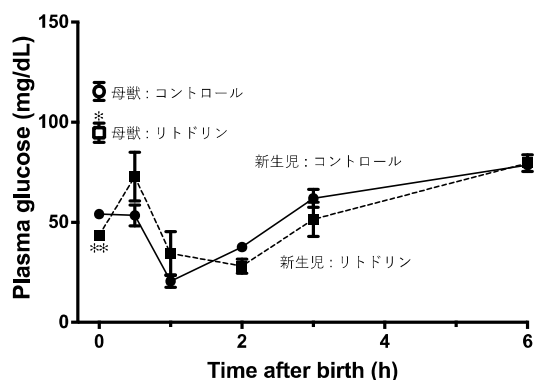


図1 12週齢母獣リトドリン持続皮下投与による新生児血漿グルコース濃度推移

12週齢母獣にリトドリン（8mg/mL/day）を7日間持続皮下投与した帝王切開前の母獣血糖値および帝王切開時の胎児血糖値は、コントロール群と比較してリトドリン群で有意に低い値を示した(図1)。本持続皮下モデルでは、最低値に至るまでの時間がリトドリンの投与により1時間遅延したが、生後2時間以降の血糖値の上昇割合は両群で同程度であり長期的な低血糖状態の持続までには至らなかった(図1)。

申請者らは先行研究において、母体リトドリン投与による新生児低血糖症のリスク因子として母体年齢が35歳以上であることを報告している(Shimokawa S, et al. J Pharm Heal Care Sci. 5: 1-7 (2019))。そこで第二に、28週齢母獣にリトドリン（8mg/mL/day）を7日間持続皮下投与し、母体年齢が母体リトドリン投与による新生児低血糖症発症に関わるかを検討した。その結果、母獣血糖値および新生児の血糖値推移はコントロール群とリトドリン群で差はなく(図2)、母獣年齢が高いこととリトドリンによる新生児低血糖症の発症に関連性は得られなかった。両群の血糖値推移は、12週齢リトドリン群と同様な推移を示したため、リトドリンの投与有無に関わらず12週齢コントロール群と比較し生後1時間以降の新生児血糖値の上昇が遅延したと考えられた(図1,2)。

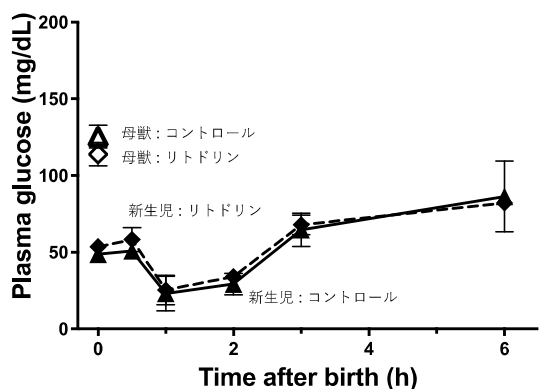


図2 28週齢母獣リトドリン持続皮下投与による新生児血漿グルコース濃度推移

母獣および帝王切開時の胎児の血漿中リトドリン濃度から導き出されるリトドリンの胎盤透過性は母獣年齢による違いはなかった。これは、母獣年齢の違いによる胎児リトドリン曝露量の違いは小さいことを示している。母獣の高齢化より胎盤重量や胎盤機能が低下することが報告されており、母獣の高齢化による生体機能の変化とリトドリンの両リスク因子が新生児低血糖症発症に関与していると考えられた。

続いて、より単純な条件においてリトドリンによる新生児低血糖症のモデルを作製するために、母獣にリトドリンを16 mg/mL/day 急速静脈投与によるモデルラットを作製した。新生児の血糖値推移は帝王切開時から生後2時間までコントロール群とリトドリン群で同様な推移を示したが、生後3、6時間のリトドリン群の血糖値はコントロール群と比較して、それぞれ20 mg/dL、30 mg/dL 低く推移し、有意に低血糖状態が持続した(図3)。持続皮下投与実験と急速投与実験において、帝王切開時の胎児血漿中リトドリン濃度は母獣側の9%と6%に達しており、両群において同程度であった。さらに、本結果は、ラットにおけるリトドリンの胎盤透過性を報告したこれまでの研究と類似した結果となった。また急速静脈投与実験の投与量は持続皮下投与実験の2倍量であったが、急速静脈投与実験において帝王切開時から生後6時間までの新生児血漿中リトドリン濃度から算出されたAUCは、

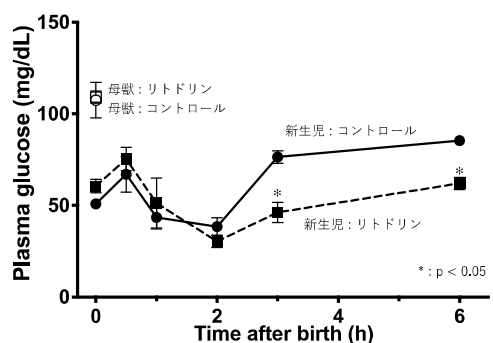


図3 12週齢母獣リトドリン単回静脈内投与による新生児血漿グルコース濃度推移

持続皮下投与実験のAUCの9.2倍だった。一方、生後6時間まで経時的に新生児血漿中リトドリン濃度を測定したところ、持続皮下投与実験では生後6時間の時点ではほとんど消失していた一方で、急速静脈投与実験の新生児血漿中リトドリンは生後6時間まで残存した。これらの結果より、リトドリンを低濃度での長期的な曝露するのではなく、短期的な曝露であっても帝王切開時での胎児

血漿中リトドリン濃度が高濃度であり、なおかつ新生児でのリトドリン曝露が長期化することによって、リトドリンによる新生児低血糖症は発症する可能性がある。当研究室の臨床研究で得られた母体リトドリン投与による新生児低血糖症のリスク因子となりうるかについてモデル動物を用いて検討を行ったが、母体年齢が高齢になるほど未熟児のリスクが高くなるため、新生児の未熟性に起因する新生児低血糖症の可能性が考えられた。本モデルにおいては、母獣年齢の高齢化にともなう胎児の未熟性に起因する新生児低血糖症の発症とリトドリンによる新生児低血糖症の両リスク因子が併存しており、リトドリンのみの影響による血糖値推移の結果ではない。

本研究から新生児低血糖症発症と新生児血漿中リトドリン濃度との関係性を示された。また、本研究では母体と胎児でのリトドリン血漿中濃度比も算出しており、新生児でのリトドリン血漿中濃度予測を行う端緒となる成果を得た。本研究成果は新生児毒性を加味した切迫早産薬物

治療の適正化に繋がる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fujita Arimi, Noguchi Saki, Hamada Rika, Inoue Satoko, Shimada Tsutomu, Katakura Satomi, Maruyama Tetsuo, Sai Yoshimichi, Nishimura Tomohiro, Tomi Masatoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Limited Impact of Murine Placental MDR1 on Fetal Exposure of Certain Drugs Explained by Bypass Transfer Between Adjacent Syncytiotrophoblast Layers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11095-022-03165-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤田有美, 濱田リカ, 井上慧子, 野口幸希, 嶋田 努, 崔 吉道, 西村友宏, 登美斉俊
2. 発表標題 マウス胎盤関門と血液脳関門のMDR1関門透過制御寄与の比較
3. 学会等名 第42 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Arimi Fujita, Rika Hamada, Satoko Inoue, Saki Noguti, Tsutomu Shimada, Yoshimichi Sai, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi
2. 発表標題 The comparison of the MDR1 contribution to the drug distribution of the placental barrier and blood-brain barrier
3. 学会等名 第15回 次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mayu Kajino, Arimi Fujita, Rie Nishizawa, Syoko Shimokawa, Akiko Sakata, Tsutomu Shimada, Yoshimichi Sai
2. 発表標題 To clarify mechanism of neonatal hypoglycemia by ritodrine
3. 学会等名 第15回 次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下川 頌子, 坂田 明子, 梶野 真由, 藤田 有美, 嶋田 努, 崔 吉道
2. 発表標題 妊娠糖尿病合併妊娠におけるインスリン治療介入後の新生児低血糖症のリスク因子に関する検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021/第29回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶野真由, 藤田有美, 西澤理愛, 下川頌子, 坂田明子, 嶋田努, 崔吉道
2. 発表標題 母体リトドリン投与による新生児低血糖発現機構の解析のためのラットモデルの作成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関