

原 著

## 抗結核薬の胎児内移行に関する実験的観察

豊 原 希 一

結核予防会結核研究所

受付 昭和 48 年 12 月 24 日

THE EXPERIMENTAL STUDY ON THE TRANSMISSION  
OF THE ANTITUBERCULOUS DRUGS TO FETUSES\*

Mareichi TOYOHARA

(Received for publication December 24, 1973)

It is now the urgent problems to study the teratogenesis of the antituberculous drugs administered for the tuberculous pregnant women, and the permeability of the drugs through placenta from the mother's body to the fetus was investigated to approach the above problem.

The transmission of the drug to the fetuses from each pregnant mouse which was given INH-<sup>14</sup>C, RFP-<sup>14</sup>C or D-Glucose-<sup>14</sup>C was studied with macroautoradiography (ARG) of the whole body section.

8  $\mu$ Ci of RFP-<sup>14</sup>C was given perorally to pregnant mice, and they were frozen and sectioned after 1 hour or 3 hours. As to INH-<sup>14</sup>C and D-glucose-<sup>14</sup>C they were given 10  $\mu$ Ci intravenously to pregnant mice and after 5 minutes they were frozen and sectioned.

ARG was carried out on the above whole body sections. After three weeks X-ray film was developed and the density of each organ and of the fetuses was decided by comparing them with that of heart blood.

The result is shown in the table 1 and the photograph. The degree of drug concentration in various organs is classified into five grades from — to 卍, and the density of heart blood was regarded as the blood concentration.

Glucose and RFP were transmitted to fetuses as same as or more than the blood concentration.

INH was also transmitted to fetuses, but the concentration in fetuses was lower than the blood concentration.

Placenta barrier was not clearly recognized to any drug.

INH and glucose were well distributed into the brain of mother's body, but RFP was not.

## I. 緒 言

現在、薬物の使用にあたっては、その薬効のみならず副作用の有無に重大な関心が払われている。特に薬物の催奇性については最も重大な副作用として使用上、嚴重

な注意が要求されている。妊娠母体が与薬されるとき、胎盤を通過してその薬物が胎児内に移行するか否かを知することは催奇性の問題とからみ重要な研究課題である。薬物の胎児内移行を動物実験で知るにはいくつかの方法があるが母体をふくむ各臓器への薬物分布を同時に直視

\* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-tuberculosis Association, 3-1, Matsuyama, Kiyose-city, Tokyo 180-04 Japan.

下にみようとするとときは R. I. 標識薬物を用い動物全身の矢状薄切切片をつくりマクロオートラジオグラフィ (ARG) を行うのが最もよい方法であらう。

マクロ ARG は Ulberg<sup>1)</sup> によつて創始され、その後種々の標識薬物化合物を用いた数多くの研究報告がある<sup>2)-7)</sup>。

抗結核薬を結核罹患妊婦に与薬することの可否については賛否両論がある。これは結局は薬物が胎盤を通過し胎児内に移行し催奇性を示さないか否かということにならう。

そこで妊娠マウスを用い INH-<sup>14</sup>C, RFP-<sup>14</sup>C および対照として D-Glucose-<sup>14</sup>C(U) の胎児内移行をすでに発表した方法<sup>2)</sup> で全身薄切標本をつくりマクロ ARG を行い観察した。

## II. 材料ならびに方法

1. 妊娠マウス：6週齢の8♀マウスを同一ケージに飼育した後、外診上妊娠が確認されたマウスを用いた。
2. RFP-<sup>14</sup>C<sup>3)</sup>：第一化学薬品東海研究所において製造。ラベル位置は次の通り。 $^{14}\text{CH}=\text{N}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array} -\text{CH}_3$ 。比放射能 6.7 mCi/mM。サラダ油で 1 mg/ml の懸濁液をつくり、その 0.1 ml (8  $\mu\text{Ci}$ ) を経口的に妊娠マウスに投与し1時間、3時間後にエーテル麻酔後アセトン・ドライアイス中で凍結しライツ大型マイクロームにより全身薄切標本をつくる。
3. INH-<sup>14</sup>C：carbonyl の位置が <sup>14</sup>C で標識されている。比放射能 9.6 mCi/mM。100  $\mu\text{Ci}/\text{ml}$  の水溶液をつくり、その 0.1 ml (10  $\mu\text{Ci}$ ) を尾静脈に注射し5分後に凍結し全身薄切標本をつくる。
4. D-Glucose-<sup>14</sup>C(U)：比放射能 360 mCi/mM。100  $\mu\text{Ci}/\text{ml}$  の水溶液をつくり、その 0.1 ml (10  $\mu\text{Ci}$ ) を尾静脈に静注し5分後に凍結し全身薄切標本をつくる。
5. マクロ ARG：上記の全身薄切標本につき工業用 X線フィルムを用いマクロ ARG を行う。3週間露出を行った後、現像定着し心臓血の濃度を標準とし各臓器の濃度を肉眼により比較測定し胎児内への各薬物の移行度を見た。

## III. 成績

表および写真に示す。

心臓血を血中濃度とみなし、これを標準 (+) とし各臓器の濃度を肉眼的に (-) から (卍) まで5段階に分けて示した。

Glucose, RFP は血中濃度と同程度あるいはそれ以上 (RFP 3時間) 胎児に移行する。

INH も胎児内に移行するが静脈内注射であるにもかかわらず濃度表示では (+) の範囲であるが写真でみると血中濃度よりやや低かつた。

Table. Distribution of Each Labelled Compound in Various Organs

Organs	<sup>14</sup> C-Glucose 5 minutes	<sup>14</sup> C-INH 5 minutes	<sup>14</sup> C-RFP 1 hour	<sup>14</sup> C-RFP 3 hours
Blood	+	+	+	+
Brain	卍	+	—	—
Lung	+	+	+	+
Liver	卍	+	卍	卍
Spleen	+	+	+	+
Kidney	+	卍	+	+
Stomach	+	卍	卍	卍
Instestine	+	+	+	卍
Muscle	+	+	+	+
Foetus	+	+	+	+
Placenta	+	+	+	+

Glucose 注射および RFP 投与後3時間の場合は写真では胎盤関門がわずかに認められた。

INH および RFP 1時間では胎盤と胎児の濃度差は認められなかつた。

母体についてみると Glucose では脳への浸透が顕著であつた。INH も脳に浸透が認められたが RFP では全く認められなかつた。

## IV. 考 察

本実験では水溶性の Glucose, INH は血行による全身分布が均等迅速であるように静注とし体内での代謝がすすまない短時間内の分布をみた。非水溶性の RFP はサラダ油で懸濁液として経口投与し体内に均等に分布すると思われる 1, 3 時間についてみた。

Glucose は5分でも分解は相当にすすんでいると思われるが Glucose およびその <sup>14</sup>C 標識代謝物は母体の脳、肝に特に多量に認められる。肺、腎にも相当量存在する。胎盤には血中濃度よりやや高く胎児には血中濃度と同程度に認められる。

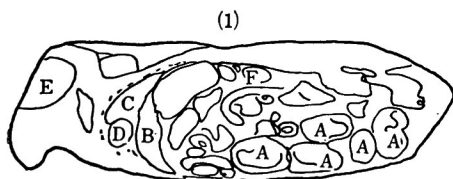
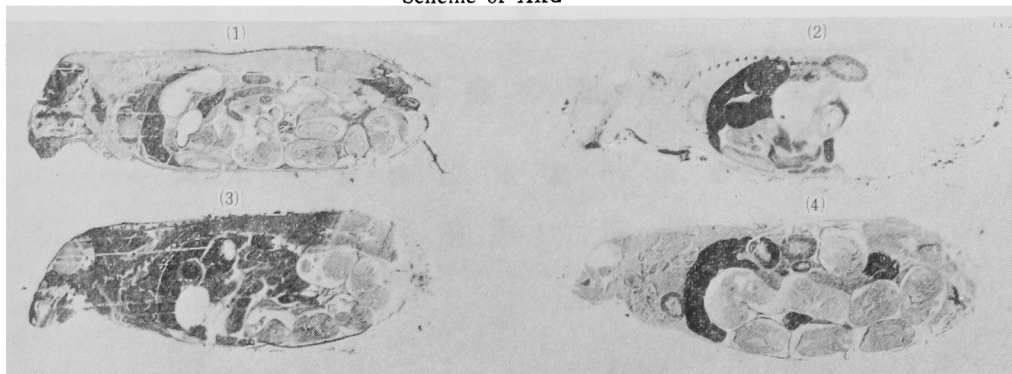
INH では母体の腎、胃、肝に分布が多い。脳、胎盤、胎児はほぼ同程度で血中濃度より低いが無視できない濃度である。また、いわゆる胎盤関門 (placenta barrier) のごときものはみられない。

これに対し RFP では経口投与であるがため1時間の胃、3時間の腸が高濃度であることは当然であらうが肝にも INH に比べ、はるかに高濃度に分布する。しかし脳には全く分布せず脳、血液関門があるようである<sup>3)</sup>。

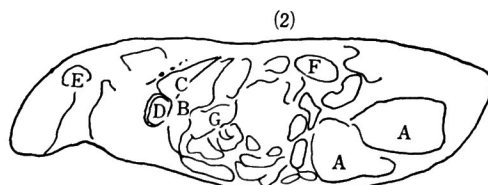
問題の胎児についてみると RFP は非水溶性であるにもかかわらず1時間で胎盤および胎児の濃度と血中濃度が等しい。これは胎盤関門は存在せず母体の血液中の RFP がそのまま胎児に移行すると考えてよからう。更に3時間になると胎盤濃度は血中濃度より高く脾と同程度で胎児濃度は胎盤より低いが血中濃度より高い。これは胎盤に RFP は蓋積し胎児に移行することを示すもの

Photo. Autoradiograph Showing Distribution of Various Kinds of Drug in Pregnant Mice Containing Foetuses

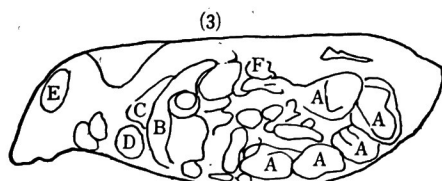
Scheme of ARG



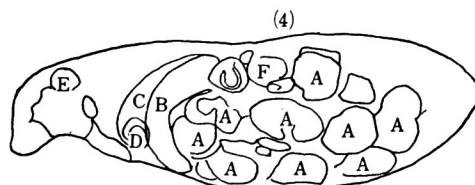
<sup>14</sup>C-Glucose 10 μCi  
5 minutes after intravenous injection.



<sup>14</sup>C-RFP 8 μCi  
1 hour after peroral administration.



<sup>14</sup>C-INH 10 μCi  
5 minutes after intravenous injection.



<sup>14</sup>C-RFP  
3 hours after peroral administration.

A: Fetus, B: Liver, C: Lung, D: Heart, E: Brain, F: Kidney, G: Stomach, H: Intestine

であろう。

これらの所見は薬物の胎盤通過が分子量のみによつて決まるものではないことを示している。また INH, RFP 共に胎盤を容易に通過し胎児の全身に分布すると考えられるので妊娠母体にこれら薬剤を投与するときは十分な注意が必要であろう。

### V. む す び

<sup>14</sup>C-INH, <sup>14</sup>C-RFP および対照として <sup>14</sup>C-Glucose の妊娠マウスことにその胎児内移行を全身薄切標本によるマクロ ARG により観察し次の結果を得た。

(1) INH, RFP, Glucose いずれの薬物も母体より胎盤を通り胎児内へ移行した。

(2) いわゆる胎盤関門はいずれの薬剤についても著明ではなかつた。

(3) 胎児内移行以外の特徴として INH は母体の脳

によく分布するが RFP は脳には移行しないようである。

### 謝 辞

種々ご教示いただいた岩崎所長に感謝します。また本実験遂行にあたり故武井和彦君および阿形特別研究生の労が多かつた。記して謝意を表する。

### 文 献

- 1) Ulberg, S.: Acta Radiologica Supplementum, 118, 1954.
- 2) 豊原希一・重松昭世: 結核, 44: 357, 1969.
- 3) 豊原希一: 結核, 46: 211, 1971.
- 4) 高橋忠男・佐藤善重: Radioisotopes, 22: 351, 1973.
- 5) 高橋忠男・佐藤善重: Radioisotopes, 16: 583, 1967.
- 6) 松岡理・鹿島正俊: Radioisotopes, 16: 634, 1967.
- 7) 松岡理: Radioisotopes, 18: 75, 1969.