

日本化学療法学会第15回総会 特別講演 2

化学療法剤の胎児に及ぼす影響

西村 秀雄

京都大学医学部解剖学教室

I. 緒言：近年出生前医学という分野が重視されてきたが、その中心課題は世界中で約 30 秒毎に生れ出る先天異常の過半の由来が不明であるという難問題である。その研究成果によると、今日実験用哺乳類に於いて胎仔に異常発生を起し得る所謂奇形作因は恐らく 200 位ともなろう。私共も茲 10 年来、カフェイン、ニコチン其他十数種の化学物質のかかる作用をつきとめた。之は哺乳類の子宮内発生がかつて考えられていた程安定したのではなく、或母体環境が附与されると異常仔が発現する事を意味する。

一体、成体では安全とされる薬物が胎児に予期しない障害を起すのは何故であろうか。その説明として、第 1 には胎児を特長づける盛んな細胞の増殖は、一定部位での栄養素や酵素の迅速な供給を要求する。従つて、とにかく之等の不足を起し易い。第 2 には胎児では種々の薬物代謝に与かる酵素の活性即ち解毒能力が低い。第 3 には母体に投与された物質は普通胎児に移行し、而もこの際母体とは異なつた代謝物質となつたり、濃度と滞留時間が変わり得ることが挙げられる。

さて化学療法剤をとり上げると、病原体や腫瘍の増殖に対する選択的効果はやはり増殖組織たる胎児を阻害し易いことを推察せしめる。実際、妊娠初期に抗生物質の用いられた例では奇形や流産の頻度が高いとの報告もあり、胎児の安全との見地からは妊婦や妊娠し得る婦人の月経間後期には全く薬物を用いないのがよいとの意見がある。然し母体の救命的処置が当然優先すべきであるか

ら、大切な事は種々の薬物の胎児への障害のリスクについての正しい知識をそなえる事であろう。

II. 薬物の起し得る発生障害：生殖細胞に突然変異又は細胞質効果を起し、受胎後の発生に悪影響が現われるとの可能性は人では確証され難い。次に受胎後着床迄にも薬物は移行し得ると見られるが、一般に受胎後 3 週位迄は作因の効果は悉無律に従う。即ち胚を死亡させるか、何等の阻害を来さないかとされる。一番問題となるのは受胎後 3~12 週位迄の所謂器官形成期に及んで死亡や発生異常を起す場合であるが、妊娠中期以後にも障害を起す事もある(ストマイによる難聴等)。胎生期に加えられた作因の影響が出生後時期を経て現われ、即ち成長や、知能や性成熟の障害、腫瘍其他疾病発現の素因、又老化への影響を来すことも考えられる。

III. ヒトで奇形原性の報ぜられたもの：ヒト胎児への障害の検索法の第 1 は追跡法(前向き調査)で妊婦を調査対象となし、その経過を追い、薬物の投与等の出来事を克明に記載し出生時の状態、時には小児期迄追つて発育を観察するものである。薬物の投与及び之を必要とした疾病の両者の影響を分離するのに疾病があつて、その薬物の投与されなかつた例を対照とすると、重回帰分析によつて薬物の投与と発生異常との有意な関係を求めることとなる。次記のリストのうち研究の目的で妊婦に用いられたアミノプテリンの場合、白血病等の治療途上に妊娠した例はこの法に依る。米国、ドイツ等で数万人を対象とした大規模な系統的な調査が行われている

表 1 Chemotherapeutic Drugs as Possible Teratogens in Man

Drugs	No. of cases	Effect
A Cytotoxic substances		
1. Aminopterin(oral)	ca. 20	Lethal, Hydrocephaly, Meningocephaloccele, Cleft palate etc.
2. Myleran(oral)	1	Multiple malformations.
3. Chlorambucil(oral)	1	Defect of kidney and ureter.
4. Cyclophosphamide(oral and intravenous)	1	Multiple malformations.
B Other chemotherapeutic drugs		
1. Quinine(oral)	several	Multiple malformations.
2. Chloroquine(oral)	4	Lethal, Deafness, Mental retardation.
3. Atebrine(oral).	1	Kidney anomalies, Hydrocephaly etc.
4. Salvarsan(intravenous)	1	Hydrocephaly etc.
5. Tetracycline or Oxytetracycline(oral)	several	Lethal, Cataract.
6. Streptomycin(intramuscular)	12	Deafness.

が、特定の薬物の催奇形効果は立証されていない。

第2の回顧法は奇形児が見出された後、振り返つて妊娠歴を調査し、或薬物の適用が奇形の成立に与つたと推定するものである。行ない易いが時日を経ているので、不正確だと不利がある。特異な型の奇形が起される場合に効果的で、次に挙げる報告の多くはこの方法に基づいて居る。尚、因果関係の推定に屢々動物実験の結果が参考とされる。

さてヒトで奇形作因となり得たと報ぜられた化学療法剤は次の如くである(表1)。

IV. 考察：茲に実験用哺乳類で催奇形効果を示した該薬剤を表示する(表2)。

先ず目立つのは動物実験では奇形作因となる薬物がヒトの場合よりはるかに多い事である。その訳は第1にヒトでは臨床的な投与条件に限定されるが動物では自由な適用条件がとられる。第2にヒトでは動物のように仔の剖検とか開腹して子宮内死亡を含む検索とかを行なえず普通新生児の外形観察に止まつており、従つて胎芽への致死効果の如きを逸している可能性が考えられる。我々は胎芽期に発現する異常胚の相当数が分娩迄に失われ、新生児で見出されるものはその残部に過ぎないことを確かめた。

次に前章で奇形を惹起したとなす報告の多くはその例数が少なく、一方奇形を惹起しなかつたという報告もある事に注意したい。或る薬物が時に奇形を起こしたり起こさなかつたりするのは何故か。第1は発生段階の問題である。我々の人胚での調査成績に依ると、一定の妊娠

表2 Chemotherapeutic Drugs as Teratogens in Experimental Animals

A. Cytotoxic substances

Alkylates (NH₂, TEM, TEPA, Thio-TEPA, Myletan, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Endoxan)

Antimetabolites (Aminopterin, X-Methyl folic acid with folic acid deficiency, 6-Aminonicotinamide, Thiadiazole, Alpha 6-tocopherol quinone, 6-MP, 6-Chlorpurine, 8-Azaguanine, Azaserine, DON, FU, FUDR, CIUDR, CLUDR, CUDR, BUDR, Ethionine, Methionine sulfoximine, Methionine sulfoxide, Azathioprine)

Antibiotics (Puromycin, Actinomycin C, Actinomycin D, Mitomycin C, Sarkomycin, Chromomycin A₃, Carzinophilin, Streptonigrin, Hadacidin)

Other cytotoxic substances (Ethylurethan, Vinblastine, Buthylurethan, Triazene, Colchicine, 1,2,5,6-Dibenzanthracene, Imuran, Radioactive iodine)

B. Other chemotherapeutic drugs

Quinine, Pyrimethamine, Sulfonamide, Sulfadiazine, Sulfamoprime, Tetracycline, Oxytetracycline, Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Penicillin, Kanamycin

期に当たる個体の発生段階には著しい変異が示され、つまり臨界期に当たるとされても実際に当たつていない例がかなりあることを知り得た。第2に人類は遺伝子型についてはヘテロの集団であるから之が感受性の個体差を規定しているのであろう。第3に母体の生理状態の差が関与していると見られる。ここに感受性の差を低めるという予防策の端緒を得るために行なつた実験として、成長期にマイトマイシンCで前方処置を行なつておいた♀マウスを後に妊娠させ、この時再びこの物質を投ずるとその催奇形効果が低下していることを認めた。

V. 新薬の胎児毒性の予知の問題：将来数多くの新薬が創製され市販されるであろうが、その前に重篤な副作用を未然に予知することは薬事行政上肝要である。一般に動物試験が先ず行なわれ、之を参考として人体試験に進むのが常道であるが、奇形児を起こす可能性の有無を婦人で試みる事は不可能とせねばならぬ。やむなく妊娠動物での試験からヒトでの安全性如何が見当づけられる。その試験法や解釈に論議の多いことに鑑み、WHOでは昨年11月9名の専門家を集め(私も含まれた)“Principles of Testing of Drugs for Teratogenicity”と題する会議を催した。その結論は近く印刷して発売される故御参考とされたい。この際の申し合わせの一節に「霊長類が胎児毒性に関しヒトと似た感受性を示すとの成果があり、之を用いる試験が最も有用となる見込みがある」と述べられた事は注意に値する。又我々は人体試験は不可能であるが、発生中の胎児組織を以てする実験は可能である事に着目し、ヒトとマウスとの肢芽を器官培養に供し薬物に対する感受性の比較を試みている。兩種共に間芽細胞の軟骨細胞又は前筋線維への分化を示すが、唯速度はヒトで劣る事、エチルウレタンは共に間葉の局所的な異常増殖を起こすか、ヒトでは感受性が低いと見られる等の成果を得た。

上記の動物又はヒトの *in vitro* 実験は一定の参考所見を提供するがヒトに於ける安全性を保証するものではない。端的にいつて新薬の最終試験は市販に依つて始まるものである(試験といわず経験と申した方が穏当であろう)。WHOでは新薬が市販された際に初めて遺伝や生理状態に関する個体差のある多数の人々に適用され、ここに必ず新たな副作用例が見出されるという見解に基づいて、市販開始後3年間各国の医師が共同して監視体制をとり、得た副作用情報をWHOに報告し、之が再び各国に流され禍いを最少限に止めようという世界事業を始めた。我国でも本年から国立病院で行なわれる事となつた由である。この観点からいつて、新薬の所謂第4段階の人体試験を担当される医師の方々の綿密な観察と記録並びに科学的なデータの評価は貴重な寄与となるわ

けである。

VI. 結言：報ぜられた限りでは治療に用いられる主要な化学療法剤に依る胎児障害のリスクは少ないといえる。然し凡そ科学的知識というものは何が存するかをいうものであり、何が存しないかを断じ得ないことをつけ

加える必要がある。臨床家各位が胎生薬理学に関する正しい知識はまだまだ乏しいことに留意され、機会ある毎に綿密な観察や評価を行なわれ新知見を加えられることこそ本分野で最も要請されている所である。