薬剤による新生児造血機能障害の検定法に関する研究

研究生 佐野浩世
東北大学医学部産科婦人科学教室
(主任:九嶋勝司教授)

(昭和 42 年 6 月 16 日受付)

緒言

抗生物質が治療面で卓越せる治療効果を有することは既に諸家によつて立証され，今日も相次いで新薬が開発されている。それらの新薬は全て厳重なる化学的操作・生物学的操作に基づく力価検定を経たものである。然るに近年これらの優れた治療効果を有する薬物にも副作用が報告されている。即ち，Chloramphenicol (以下 CP と略記) 使用による Gray Syndrome[1~5]，Tetracycline (以下 TC と略記) 使用による FANCONI 様症候群[6,7,8]，Streptomycin(以下 SM と略記) 使用による第8脳神経の障害[9]などが報告され，あるものはその作用機序も解明されつつあるが，現在尚その機序の不明なものが多い。更に，これらの副作用の発現は成人の場合と新生児の場合とではその様相が全く異なる場合がある。即ち，新生児常用量を単なる体重比或は YOUNG の計算法などでの算出量で使用すると成人の場合には考えられないような反応を起こすことがある。

よつて著者は抗生剤の新生動物造血臓器に及ぼす影響を観察し，この方面での抗生剤の毒性検定法を考案しようとした。以下その検定法につき報告する。

実験材料

1) 実験動物：日本医科学動物資材研究所より購入せる体重 120～150 g の雌雄の Wistar 系ラットを使用し，オリエンタル固型飼料 NMF および充分なる飲料水を摂らしめ，交尾により得た新生仔の生後1日目から7日目までのものを使用した。実験対象となつた新生仔の飼育は，母親の哺乳によつた。

2) Chloramphenicol：三共の Chloramphenicol succinate 0.5 g (力価) のものを使用した。

3) Tetracycline：日本レダリーの Tetracycline HCl crystalline 250 mg (力価) のものを使用した。

4) Streptomycin：明治製菓のDihydrostreptomycin sulfate 1 g (力価) のものを使用した。

実験方法

対照群および薬剤投与群とも，全て同腹の新生仔5匹1群とし，投与方法は全て腹腔内注射によつた。薬剤投与群を1回投与群および連続投与群に分けた。1回の注射容量は対照群，薬剤投与群とも，日令，体重に応じて 0.05～0.12 ml (平均 0.08 ml) とした。

1) 対照群

生理的食塩水を日令，体重に応じ 0.05～0.12 ml 投与して生後2日目，3日目，5日目，7日目に屠殺，各臓器を採取し，それぞれの日令における対照とした。

2) CP 投与群

1回投与群および連続投与群に分け，1回投与群を更に大量1回投与群，中等量1回投与群，少量1回投与群の3段階に分け，大量1回投与量を 500 mg/kg，中等量1回投与量を 333 mg/kg，少量1回投与量を 83 mg/kg とした。連続投与量を 83 mg/kg とし，5日間連続投与した。

CP 1回投与群は，生後1日目に CP を投与して生後2日目，3日目，5日目，7日目に各臓器を採取した。連続投与群は，生後1日目から生後5日目まで5日間 CP を投与して生後7日目に各臓器を採取した。

3) TC 投与群

大量1回投与群および少量連続投与群に分け，大量1回投与量を 100 mg/kg とし，少量連続投与量を 40 mg/kg とし5日間連続投与した。

1回投与群は，生後1日目に TC を投与して生後3日目に各臓器を採取した。連続投与群は，生後1日目から生後5日目まで5日間 TC を投与して生後7日目に各臓器を採取した。

4) SM 投与群

大量1回投与群および少量連続投与群に分け，大量1回投与量を 400 mg/kg とし，少量連続投与量を 100 mg/kg とし5日間連続投与した。

1回投与群は，生後1日目に SM を投与して生後3日目に各臓器を採取した。連続投与群は，生後1日目から生後5日目まで5日間 SM を投与して生後7日目に各臓器を採取した。

5) 採取材料およびその検索方法

採取材料は骨髄，肝臓，脾臓の3種類である。骨髄採取にあたつては，断頭屠殺後直ちに大腿骨を採取し，Zenker-Formol 液に固定の後，ヨード化を経てパラフィン包埋し，大腿骨長軸に平行に4ミクロンの切片を作製し，GIEMSA 染色を行なつて鏡検した。骨髄細胞の算定にあ

たつては，EHRLICH 視野縮少接眼鏡の倍率 10 倍のものを使用し，4 目盛区画を油浸にて任意の 10 視野の細胞数を算定し，その総計を以つてした。検討した細胞の種類は，巨核球・常赤芽球・核小体を有する大型円形核細胞（この中に原赤芽球・骨髄芽球・前骨髄球等が含まれるが，ラット新生仔の骨髄ではこれらの細胞の適確な分類は不可能なので，このように一括した）・核小体を有しない大型円形核細胞（大赤芽球・骨髄球・後骨髄球等を含む）・分節核白血球・有糸核分裂の 6 種類についてである。骨髄所見に対しては全て推計学的処理を加えた。骨髄以外の臓器については，断頭屠殺後直ちに Formalin 固定をしたのち，Hematoxylin-Eosin 重染色をして病理組織学的検索を施行した。

実　験　成　績

A. 骨髄所見

1. 対照群

対照群の骨髄細胞数の分布は有糸核分裂および常赤芽球が日令と共に多少減少する傾向があつたが有意変動はなかつた（表 1）。

2. CP 投与群

1) 大量 1 回投与群：CP 500 mg/kg 1 回投与群では巨核球の著明な減少がみられ，生後 3 日目，即ち薬剤投与後 2 日目に最小値を示し，日数の経つにつれて回復がみられた。有糸核分裂も著明な減少がみられ，薬剤投与後 2 日目に最小値を示し，以後回復し，投与後 6 日目に対照値とほぼ同等の値を示した。常赤芽球，核小体を有する大型円形核細胞，核小体を有しない大型円形核細胞，分節核白血球では対照値に比して著差を認めなかつた（表 2）（図 1）（図 2）。

2) 中等量 1 回投与群：CP 333 mg/kg 投与群では巨核球の著明な減少がみられ，日数の経つにつれ回復の傾向がみられたが，対照値と同じ値までは戻らなかつた。有糸核分裂にも著明な減少がみられた。常赤芽球，核小体を有する大型円形核細胞，核小体を有しない大型円形核細胞，分節核白血球では対照値に比して著差を認めなかつた（表 3）（図 3）（図 4）。

3) 少量 1 回投与群：CP 83 mg/kg 投与群では巨核球の著明な減少がみられ，日数の経つにつれ回復の傾向がみられた。有糸核分裂でも軽度の減少がみられたが，早期に回復の傾向があつた。常赤芽球，核小体を有する大型円形核細胞，核小体を有しない大型円形核細胞，分節核白血球では対照値との間に著差を認めなかつた（表

表 1 対　照　群

生後日数	2日					3日					5日					7日				
症例番号	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
巨核球	7	6	8	6	7	5	4	5	7	4	7	6	8	7	5	8	7	5	6	4
常赤芽球	32	50	31	67	42	45	40	50	47	36	28	40	52	49	44	41	62	27	35	38
大型円形核細胞（核小体を有するもの）	56	80	56	81	49	67	95	98	87	68	75	72	84	74	58	46	86	78	60	71
大型円形核細胞（核小体を有しないもの）	135	152	148	139	111	147	130	118	127	139	134	140	130	127	101	181	150	119	138	104
分節核白血球	69	73	61	55	70	58	52	53	68	83	40	58	54	59	56	49	37	40	79	87
有糸核分裂	2	2	3	3	5	2	1	1	2	3	1	2	1	2	0	0	2	1	1	1

表 2 CP 500 mg/kg 1 回投与群

生後日数	2日					3日					5日					7日				
症例番号	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
巨核球	1	2	2	2	2	3	1	2	1	2	4	3	4	4	4	6	5	6	6	5
常赤芽球	45	48	44	28	45	49	38	31	43	50	38	56	60	50	35	29	32	30	51	52
大型円形核細胞（核小体を有するもの）	51	62	100	54	78	84	98	76	57	77	76	86	98	69	72	104	108	98	81	65
大型円形核細胞（核小体を有しないもの）	156	136	140	139	147	197	150	135	126	134	194	156	128	141	151	180	122	134	108	135
分節核白血球	61	70	59	51	79	49	58	76	59	52	61	63	50	58	68	53	56	72	64	59
有糸核分裂	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	2	1	1	2	0

図1. CP 500mg/kg 1回投与(1)

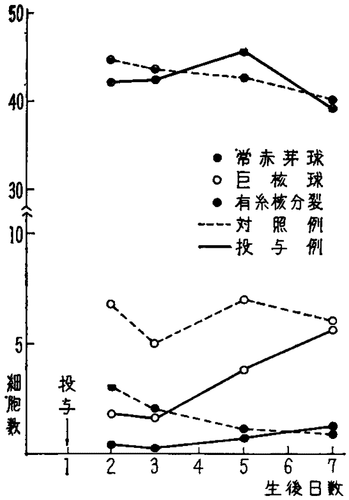

図2. CP500mg/kg 1回投与(2)

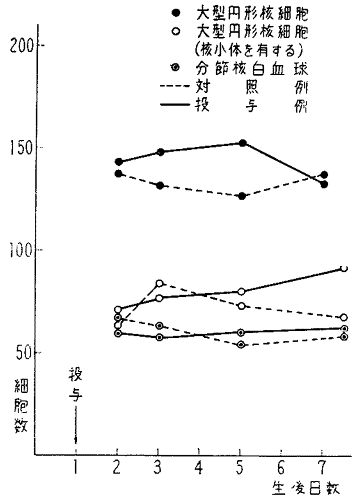

図3. CP333mg/kg 1回投与(1)

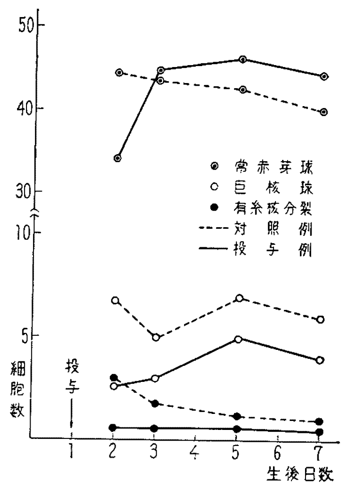

図4. CP 333mg/kg 1回投与(2)

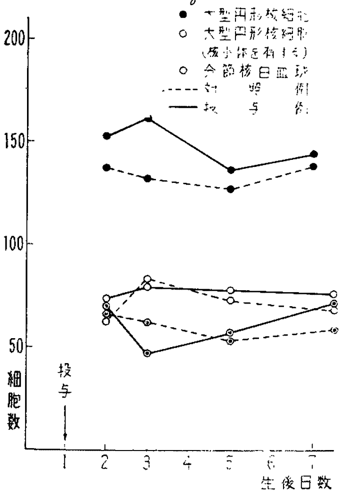

図5. CP 83mg/kg 1回投与(1)

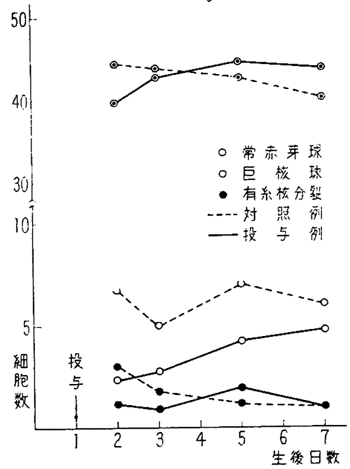

図6. CP 83mg/kg 1回投与(2)

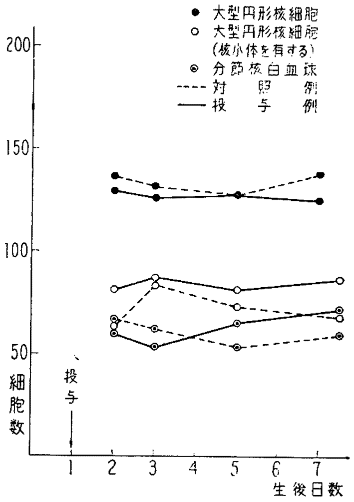

表 3 CP 333 mg/kg 1 回 投 与 群

生後日数	2日					3日					5日					7日				
症例番号	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
巨核球	2	2	4	2	3	3	4	2	4	2	5	5	6	4	5	5	4	6	4	6
常赤芽球	36	34	22	41	38	68	35	31	52	43	59	48	45	41	46	49	43	43	49	38
大型円形核細胞(核小体を有するもの)	64	89	69	73	67	98	80	76	78	81	82	57	98	78	83	87	78	68	71	79
大型円形核細胞(核小体を有しないもの)	207	135	141	157	129	148	180	167	161	149	153	109	148	135	136	187	157	135	160	176
分節核白血球	59	71	68	73	63	44	39	50	49	56	51	44	70	56	48	57	68	94	55	74
有糸核分裂	1	1	0	1	0	0	1	0	2	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1

図7. CP 83 mg/kg 5日間連続投与群

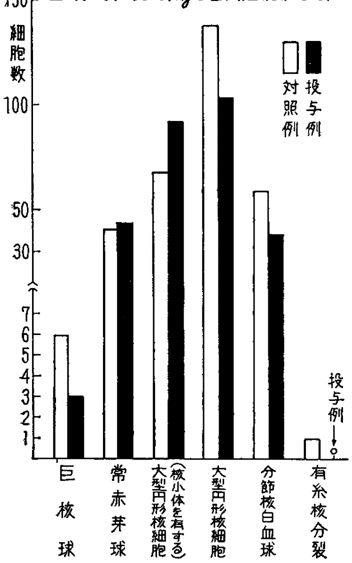

図8. TC 100 mg/kg 1回投与群

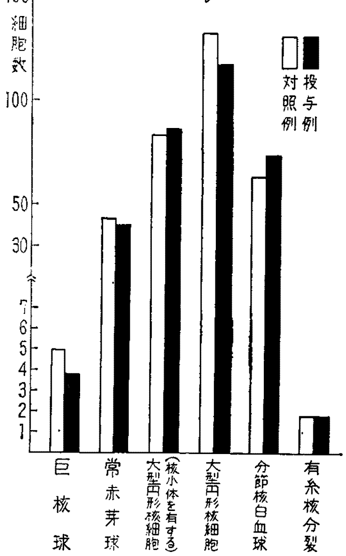

図9. TC 40 mg/kg 5日間連続投与群

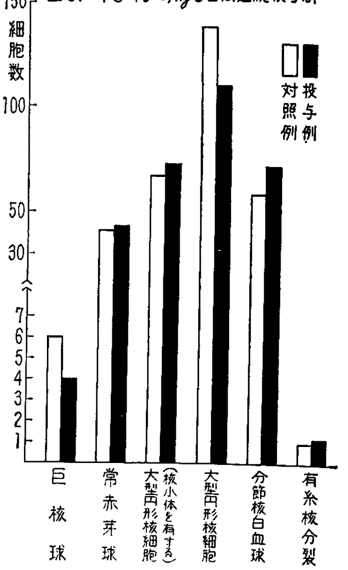

表 4 CP 83 mg/kg 1 回 投 与 群

生後日数	2日					3日					5日					7日				
症例番号	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
巨核球	2	3	2	3	2	5	3	3	2	4	5	4	4	5	3	7	4	3	4	6
常赤芽球	45	44	30	31	48	23	74	31	48	37	61	52	37	30	44	65	32	41	32	49
大型円形核細胞(核小体を有するもの)	82	85	82	72	86	95	106	72	88	75	95	80	91	66	73	94	80	97	90	76
大型円形核細胞(核小体を有しないもの)	127	133	149	142	101	76	133	192	136	94	168	119	111	109	134	156	136	86	138	111
分節核白血球	58	61	69	55	68	55	46	68	40	56	75	88	72	56	44	97	62	57	83	60
有糸核分裂	1	1	2	1	1	0	2	1	2	0	2	2	2	1	3	1	1	1	0	2

表 5 CP 83 mg/kg 5 日間連続投与群

生後日数	7日	7日	7日	7日	7日
症例番号	A	B	C	D	E
巨核球	4	2	3	2	4
常赤芽球	45	53	36	30	54
大型円形核細胞(核小体を有するもの)	98	102	85	81	96
大型円形核細胞(核小体を有しないもの)	106	86	76	112	138
分節核白血球	38	45	26	32	49
有糸核分裂	0	0	0	0	0

表 6 TC 100 mg/kg 1 回投与群

生後日数	3日	3日	3日	3日	3日
症例番号	A	B	C	D	E
巨核球	3	4	5	4	3
常赤芽球	37	30	45	41	48
大型円形核細胞(核小体を有するもの)	109	88	95	83	64
大型円形核細胞(核小体を有しないもの)	115	116	130	115	110
分節核白血球	87	70	80	62	68
有糸核分裂	2	2	1	2	2

4) (図 5) (図 6)。

3) 少量連続投与群：CP 83 mg/kg 5 日間連続投与群では巨核球の著明な減少がみられ，有糸核分裂は消失した。常赤芽球，核小体を有する大型円形核細胞，核小体を有しない大型円形核細胞，分節核白血球などは対照値との間に著差を認めなかつた（表 5）（図 7）。

以上の CP 投与群を推計学的に検討するに大量 1 回投与群の巨核球，有糸核分裂，中等量 1 回投与群の巨核球，有糸核分裂，少量 1 回投与群の巨核球，少量連続投与群の巨核球，有糸核分裂などは 5% の危険率で有意であつた。

3) TC 投与群

1) 大量 1 回投与群：TC 100 mg/kg 投与群では対照

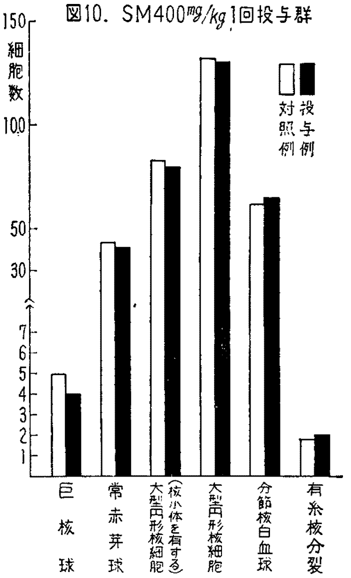

表 7 TC 40 mg/kg 5日間連続投与群

生後日数	7日	7日	7日	7日	7日
症例番号	A	B	C	D	E
巨核球	5	3	4	5	3
常赤芽球	33	44	33	63	39
大型円形核細胞(核小体を有するもの)	93	57	76	80	58
大型円形核細胞(核小体を有しないもの)	151	97	96	113	96
分節核白血球	68	71	84	67	65
有糸核分裂	2	1	1	2	0

表 8 SM 400 mg/kg 1回投与群

生後日数	3日	3日	3日	3日	3日
症例番号	A	B	C	D	E
巨核球	5	4	4	3	4
常赤芽球	43	36	46	45	37
大型円形核細胞(核小体を有するもの)	72	81	87	84	77
大型円形核細胞(核小体を有しないもの)	132	119	144	140	122
分節核白血球	58	61	56	70	72
有糸核分裂	3	2	2	2	1

に比して巨核球に軽度の減少が認められた他は常赤芽球，核小体を有する大型円形核細胞，核小体を有しない大型円形核細胞，分節核白血球，有糸核分裂などすべて殆んど変化を認めなかつた（表 6）（図 8)。

2) 少量連続投与群・TC 40 mg/kg 5日間連続投与群では対照に比して巨核球の軽度の減少がみられた他は常赤芽球，核小体を有する大型円形核細胞，核小体を有しない大型円形核細胞，分節核白血球，有糸核分裂とも殆んど変化を認めなかつた（表 7）（図 9)。

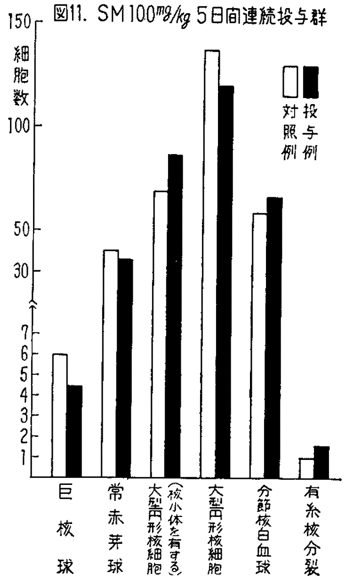

表 9 SM 100 mg/kg 5日間連続投与群

生後日数	7日	7日	7日	7日	7日
症例番号	A	B	C	D	E
巨核球	5	4	4	4	5
常赤芽球	22	44	50	37	34
大型円形核細胞(核小体を有するもの)	98	86	85	87	81
大型円形核細胞(核小体を有しないもの)	133	115	127	115	110
分節核白血球	68	61	64	65	77
有糸核分裂	1	2	1	2	2

以上の TC 投与群を推計学的に検討すると，各細胞とも有意の差を示さなかつた。

4. SM 投与群

1) 大量1回投与群：SM 400 mg/kg 投与群では対照に比して巨核球の軽度の減少がみられた他は常赤芽球，核小体を有する大型円形核細胞，核小体を有しない大型円形核細胞，分節核白血球，有糸核分裂には差を認めなかつた（表 8）（図 10)。

2) 少量連続投与群：SM 100 mg/kg 5日間連続投与群では対照に比して巨核球の軽度の減少を認めた他は常赤芽球，核小体を有する大型円形核細胞，核小体を有しない大型円形核細胞，分節核白血球，有糸核分裂などには著差を認めなかつた（表 9）（図 11)。

以上の SM 投与群を推計学的に検討すると，各細胞とも有意の変動を示さなかつた。

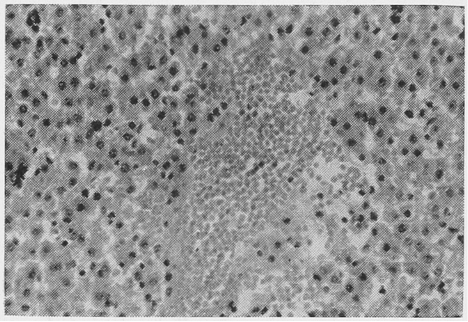

写真 1 肝臓小葉中間帯に於ける出血巣

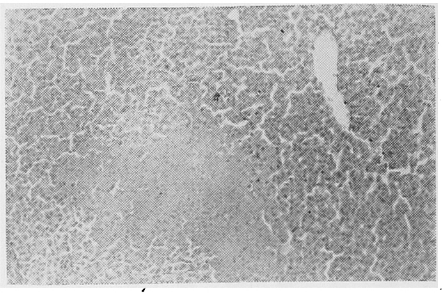

写真 2 肝臓小葉中間帯に於ける壊死

B. 肝臓，脾臓の病理組織学的所見

1. CP 投与群

CP 大量 500 mg/kg 1 回投与群では主要所見のみあげると，肝臓では，全例に小葉中間帯に出血巣が認められた(写真 1)。また 20 例中 13 例に小葉中間帯肝細胞に瀰漫性の壊死像が認められた(写真 2)。脾臓には異常所見を認めなかつた。CP 中等量 333 mg/kg 1 回投与群では 20 例中 10 例の肝小葉中間帯に出血巣が認められ，また 7 例の中間帯肝細胞に瀰漫性の壊死が認められた。脾臓には異常所見を認めなかつた。CP 少量 83 mg/kg 1 回投与群では 20 例中 6 例の肝小葉中間帯に出血巣が認められ，1 例の肝小葉中間帯に瀰漫性の細胞壊死が認められた。脾臓には異常所見を認めなかつた。CP 少量 83 mg/kg 5 日間連続投与群では 5 例中 4 例の肝小葉中間帯に出血巣が認められ，また 4 例に肝小葉中間帯に瀰漫性の壊死が認められた。脾臓には異常所見を認めなかつた。

なお肝臓における造血組織はラットの場合，生後 1 日で殆んどこれを認めないものから著明に認めるものまで対照例の中で個体差が著明であり，また，消褪への過程のためか，対照例にも明らかな骨髄細胞の退行性変化を認め得た。従がつて各実験群の間でその所見のばらつきが多く，有意の成績が得られなかつた。

2) TC 投与群

TC 大量 100 mg/kg 1 回投与群では 5 例中 2 例に肝小葉中間帯に出血巣が認められ，また 4 例に小葉中間帯に瀰漫性の壊死が認められた。脾臓には異常所見を認めなかつた。TC 少量 40 mg/kg 5 日間連続投与群では肝臓には異常所見なく，脾臓でも異常所見を認めなかつた。

3) SM 投与群

SM 大量 400 mg/kg 1 回投与群では臓器変化を認めなかつた。SM 少量 100 mg/kg 5 日間連続投与群でも臓器変化を認めなかつた。

考　按

投生物質の投与により病原菌の発育が阻止される反面，一方では何らかの形で生体に影響することは容易に推察出来ることであり，時にそれが生体にとつて好ましくないものである事は，新生児における Gray Syndrome[1~5] 等の存在によつて明らかである。しかるに現在薬物の起炎菌，病原菌に対する殺菌力については，*in vitro* での力価検定は行なわれているが，生体に及ぼす影響を検定する適当な方法はまだみられない。毒性検定法として LD_{50} が広く行なわれるが，この方法は実験対象を死亡に到らしめ，各臓器の細部にわたる検討が出来ない欠点がある。また，さきにも述べたように，成人と新生児とでは薬剤に対する反応が異なる場合があるが，現在までのところ，これが考慮されたこともなく，新生児に死亡例が出て始めてその副作用が注目されるような状態であつた。したがつて新生児を対象とする毒性の検定法の必要が痛感される。生体は種々な因子の複雑な機構により維持されているが，造血機能もまた生命保持に大きな意義をもつている。CP 等が造血機能を抑制し種々な障害を惹起する事は周知の事実である[10]。よつて著者は種々の量と種々の投与方法を行なつた場合の骨髄像および新生仔の造血臓器としての肝臓，脾臓の変化を検討することによつて，薬剤による新生児造血機能障害の検定法を確立しようとした。

造血機能を検査する方法としては，従来赤血球系では赤血球の増加，網赤血球の増多が指標とされてきたが，最近放射性鉄を利用した鉄回転または赤血球回転の分析が赤血球系の造血機能検査法として用いられるようになつた[11]。これに対して白血球系の検査は，いろいろ提唱されているが，いまだ適当な方法がない栓球系の増生機能検査についてもほぼ同様である。森田[12]は骨髄血標本の上で巨核球の形態学的所見から栓球系の機能の程度を推定している。その他薬剤に対する反応を見る方法[13]などあるが，造血機能を生体で検査する方法としてなお満足すべきものではない。

著者は新生ラットを用いてその腹腔内に薬物を投与して，その造血臓器である骨髄を中心に，肝，脾について

観察を試みた。著者の実験で生後24時間以内に薬剤投与を開始した理由は，ラットの生理および平均寿命（2年）は人間に於けるそれの1/30なので[14]，ラットを使用しての人間の新生児期（生後7日以内）に相当する時期の検討のために，生後24時間以内から実験を開始した。投与量については，KENTら[15]のマウスを使用しての実験で，CPの成熟マウスと新生マウスのLD_{50}の比較では，成熟マウスの1,675 mg/kgに対し新生マウスの315 mg/kgと，5.3：1の差がみられ，一方ラットを使用しての同様実験[16]では，14：1の如く，新生仔では毒性に対する感受性の亢進がみられ，これら新生児の特異性および新生ラットのCPのLD_{50}が500～750 mg/kg[17]を参考にして，この量の約80%，50%，20%位の量で実験した。薬剤溶解に使用した溶媒量を0.05～0.12 ml以内とした理由は，これ以上の量では溶媒量自体が実験対象である新生仔を圧迫などの物理的因子により死亡させることを恐れたからである。

著者のCP投与実験の中，骨髄所見では大量1回投与，即ちCPの新生児臨床使用量[2,18]の10～20倍に相当する500 mg/kgを新生ラットに投与した場合には，巨核球の数および有糸核分裂の数に有意差があつた。また中等量1回投与，即ち新生児臨床使用量の7～14倍に相当する333 mg/kg投与でも同様に巨核球，有糸核分裂に有意差を認めた。しかし少量1回投与，即ち新生児臨床使用量の1.7倍量の83 mg/kg投与では巨核球のみに有意の減少を認めたのに反し，同量の83 mg/kgを5日間連続投与した場合には，巨核球および有糸核分裂の両者に明らかな減少を認めたことは注目すべき所見であつた。即ち，この成績は薬剤の新生児造血機能に対する障害を検討する場合には，1回投与のみならず，これの連続投与を行なつて検討する必要があることを示している。

TC投与実験の中，骨髄所見では大量1回投与，即ちTCの新生児臨床使用量[19]の10倍量に相当する100 mg/kg投与，および少量連続投与，即ち新生児臨床使用量の4倍量に相当する40 mg/kg 5日間連続投与ともに各細胞共に有意の差はなかつた。

SM投与実験の骨髄所見の中，大量1回投与，即ちSMの新生児臨床使用量[20]の20倍量に相当する400 mg/kg投与，および少量連続投与すなわち新生児臨床使用量の5倍量に相当する100 mg/kg 5日間連続投与ともに各細胞に有意の差はなかつた。

CP投与時の造血機能障害については多くの報告[21~26]がある。即ち骨髄低形成，顆粒球減少症，再生不良性貧血，血小板減少症などがひきおこされることが知られており，骨髄像における細胞学的変化として前赤芽球の空胞出現[21~23]，栓球系では巨核球の一時減少[26]などが報告されている。RUBINら[27]は，CP投与を受けている症例に骨髄機能の低下．ことに赤血球系細胞の変化がかなりの率で起り，多数の例に早期から鉄代謝異常が認められることを報告している。すなわち，^{59}Feの骨髄への摂取率の低下などが認められ，これらはCPの直接の毒性によると述べている[28]。

著者の成績では巨核球の一時減少は，投与量の多いほど減少率も大きく，少量1回投与では巨核球の数のみに有意差が認められ，同量を5日間連続投与すれば巨核球の数および有糸核分裂の出現率にも有意の変化がみとめられたことは，CP投与時の血中活性CPの蓄積および排泄遅延[1]に関係するものであろう。また，SHILS[29]のいうCP投与時の赤芽球の成熟障害，赤芽球の減少などについては，著者の実験からは認められなかつた。しかしながら著者の骨髄所見では有意の変化であつた巨核球の減少および有糸核分裂の減少もしくは消失は，骨髄中の各細胞の低形成，成熟障害を示すものと考察される。その障害の機序の詳細はいずれにせよ，CPが新生児常用量の1.7倍の連続投与で造血臓器を障害することは，著者の得た成績によつて始めて明らかにされた。このことは，現在までの薬剤の毒性検定法の不備を示すものであり，著者の少量連続投与が毒性検定法として優れていることを示している。

著者のTC投与時およびSM投与時の骨髄所見では，各細胞とも有意の変化が認められなかつた。文献上でもTCの造血機能障害に関する報告はみられず，またSM投与時のものとしては，再生不良性貧血がおこつたという報告[30]が僅かにみられるにすぎない。このことは，TC, SMともに造血機能を障害しないか，するとしても極めて程度の軽いものであることを示すものと思われる。

肝臓，脾臓の病理組織学的所見のうち，肝臓ではCPおよびTC投与時の1回投与量の多いほど，また少量投与でも1回投与時よりも5日間連続投与時のほうが肝小葉中間帯に於ける出血巣および壊死像の出現率が多く認められたが，同量投与しても異常所見を来たすものと来たさないものとがあり，個体により薬剤に対するかなりの感受性の差異がみられ，また肝に於ける髄外造血は個体によつて生下時すでに殆んど消失している場合もあり[31]，肝臓に於ける所見を造血臓器に対する毒性の検定法として採択することは不可能と判断した。脾臓については各薬剤投与時とも投与法の別に拘らず，対照に比して異常所見はみられなかつた。

従がつて著者の実験成績から各薬剤を通じて1回投与時および連続投与時の有意の所見のあつたものの中から最少投与量を新生児造血機能障害の検定法として採択す

るのが妥当と思われる。即ち，1回投与法では新生児 pro kg 臨床使用量の 10 倍量投与時の骨髄中の巨核球および有糸核分裂の数的変化をみる方法，または連続投与法では新生児 pro kg 臨床使用量の 1.7 倍量を5日間連続投与したときの骨髄中の巨核球および有糸核分裂の数的変化をみる方法が毒性検定法として使用可能と判断した。

新薬市販に際しては新生児に対する適応を決める際にはこの検定法を使用して造血機能障害について検定しておくことが必要であると思われる。

結 語

抗生剤の種々の量を種々の方法で新生小動物に投与して，その造血臓器に及ぼす影響を観察し，薬剤による新生児造血機能障害の検定法を検討した結果次の結論を得た。

1) 実験材料としては新生ラットの生後 1〜7 日目までのものが適当であつた。

2) 投与方法は新生ラットの腹腔内投与とし，その骨髄中の巨核球および有糸核分裂の数的変化をみる方法が適当であつた。

3) 投与する薬剤の溶媒量は 0.05〜0.12 ml が適当であつた。

4) 検定する薬物の量は，1回投与の場合は新生児 pro kg 臨床使用量の 10 倍程度が適当であり，連続投与の場合は新生児 pro kg 臨床使用量の 1.7 倍量を5日間連続投与が適当であつた。

5) 肝臓および脾臓の所見を検定法として採択することは不適当であつた。

稿を終るに臨み，御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた恩師 九嶋勝司教授に深く謝意を捧げると共に，終始御指導御鞭撻を頂いた野田起一郎講師に感謝の意を表します。また一部御助言を頂いた本学鳥飼内科 柴田昭講師に謝意を表します。

文 献

1) BURNS, L. E. *et al.*. New Eng. J. Med., 261 : 1318, 1959
2) LAMBDIN, M. A. *et al.*: Pediat., 25 : 935, 1960
3) LISCHNER, H. *et al.*: J. Pediat., 59, 21, 1961
4) SUTHERLAND, J. M.: Am. J. Dis. Child., 97 : 761, 1961
5) 山内逸郎：小児科診療, 25 : 1189, 1962
6) GROSS, J. M.: Ann. Int. Med., 58 : 523, 1963
7) FRIMPTER, G. W. *et al.*: J. A. M. A., 184 : 111, 1963
8) 池田和夫, 他：小児科臨床, 18 : 291, 1965
9) BERG, H. *et al.*: O. R. L., 58 : 448, 1949
10) ROSENBACH, L. *et al.*: New Eng. J. Med., 263: 724, 1960
11) WINTROBE, M. M.: Clinical Hematology, 5 ed., p. 170, Phil. Lea & Febiger, 1961
12) 森田久男：日本血液学討議会報告, 7 : 224, 1954
13) 服部絢一：臨床と研究, 40 : 410, 1963
14) 小山良修：日本臨牀, 19 巻臨時増刊 : 122, 1961
15) KENT, S. P. *et al.*. Am. J. Dis. Child., 100 : 400, 1960
16) MICHEAL, A. F. *et al.*: Am. J. Dis. Child., 101: 442, 1961
17) RAYNSFORD, G.: Am. J. Dis. Child., 105 : 323, 1963
18) HODGMAN, J. E. *et al.*: Am. J. Dis. Child., 101: 140, 1961
19) 吉松彰：小児科, 7 : 883, 1966
20) 木村三生夫, 他：小児科臨床, 19 : 159, 1960
21) SAIDI, P. *et al.*: J. Lab. & Clin. Med., 57 : 247, 1961
22) MCCURDY, P. R.: Blood, 21 : 363, 1963
23) SCOTT, J. L.: New Eng, J. Med., 272 : 1137, 1965
24) SMADEL, J. E.: Am. J. Med., 7 : 671, 1949
25) KRAKOFF, I. R.: New Eng. J. Med., 253 : 7, 1955
26) OZER, F. L. *et al.*: Blood, 16 : 997, 1960
27) RUBIN, D. *et al.*: J. Lab. & Clin. Med., 56 : 453, 1960
28) SUHRLAND, L. G. *et al.*: Am. J. Med. Sc., 244: 16, 1962
29) SHILS, M. E.: Ann. Int. Med., 58 : 389, 1963
30) DEYKE, O. F. *et al.*: J. A. M. A., 136 : 1098, 1948
31) 小宮悦造：臨床血液学, p. 232. 南山堂, 東京, 1960

A STUDY ON TESTING METHOD OF HEMATOPOIETIC TOXICITY BY ANTIBIOTICS IN NEWBORN INFANTS

KOSEI SANO
Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine
(Director : Prof. K. KUSHIMA)

Newborn rats, Wistar strain, from one to seven days of age, were injected intraperitoneally with chloramphenicol (CP), tetracycline (TC), streptomycin (SM) and the bone marrow, liver, spleen were examined histologically. The following changes were noted in the bone marrow ; marked decrease of the megakaryocyte and mitosis either by administration of large dose (ten times of therapeutic dose for the newborn infant) or by medium dose (seven times of the therapeutic dose) or consecutive administration for five days in small dose (1.7 times of the therapeutic dose). TC or SM showed no effect on the bone marrow either by large or small doses. There was no remarkable change in the liver or spleen by CP, TC or SM.

From the above, the following method was demonstrated to be suitable for assessment of toxicity of antibiotics to the hematopoietic organ ; observation of numerical change of the megakaryocyte and mitosis of the bone marrow of newborn rat after administration of the antibiotics once with ten times in dosage or 1.7 times (1.5～2.0 times) for five days.