

産科領域における Piromidic acid に関する基礎的検討

浜田悌二・久永幸生・荒川公秀・木村制哉・小沢修一
 福井儀郎・中野仁雄・郡 征一郎・山名寛孝・三苦守行
 藤田寿一・麻生 誠・滝 一郎
 九州大学医学部産婦人科学教室
 (主任：滝 一郎教授)

結 言

産科領域における薬剤の使用上、常に配慮を要することは、その薬剤が胎児、新生児の発育環境を阻害する因子として働くか否かという問題である。いかに治療効果の高い薬剤であつても、胎児、新生児に悪影響をおよぼす可能性のある場合は、産科領域において使用禁忌とせざるをえない。すでに使用されている抗菌剤のうち2, 3のものがその範疇に入れられている。したがつて、新薬の開発に際しては胎児発育環境に対する影響の有無の検討が必要であるが、母体より胎児、胎盤系への薬剤移行度がまず追求すべき事項の1つである。

今回、Piromidic acid (以下 PA と略称する) の開発にあたり、産科領域における応用に関する基礎的検討の一端として、PA 投与時における胎児、胎盤系への移行性およびその消長を追求してみた。

同時に、新生児期における核黄疸発生機序と関係の深い血清 albumin 予備結合能 (reserve albumin binding capacity, RABC) に本剤がいかなる影響を与えるかについて *in vitro* の検討を行なつてみたので報告する。

対象ならびに方法

満期産産婦計 31 例に対し分娩第 1 期内に PA 1,000 mg (4 Cap.) を経口投与し、その後の経時的母体血中濃度とともに、羊水中濃度、胎盤内濃度、臍帯血中濃度を測定した。さらに投与母体の新生児における血中濃度、尿中排泄濃度を測定した。

試料の採取法は以下のとおりである。すなわち、PA 服用後 1 ないし 12 時間にわたり、また少数例であるが、22 時間後に至るまで可及的経時的に数回、肘静脈より採血し、採血後 12 時間以内に血清を分離し、直ちに凍結保存した。羊水は子宮口全開大直前を目途として経時的に採取し、直ちに凍結保存した。胎盤は娩出後その中央部より試料を採取、直ちに凍結保存した。

臍帯血は児娩出後直ちに採取、12 時間以内に血清を分離して凍結保存した。新生児血は股静脈より採取し、直ちに血清を分離し、凍結保存した。新生児尿は分娩直後より新生児用尿採尿 bag をもつて採取し、全尿をその

まま凍結保存し、6 時間ごとに bag は交換した。

PA の測定法は薄層 cup 法によつた。指示菌は *E. coli* Kp 株を用い、培地は Müller-Hinton, 培地 pH を 6.0 とした。Assay limit は血清では 1.20 mcg/ml, 胎盤では 0.45 mcg/g, 羊水ならびに尿では 0.52 mcg/ml であつた。

Reserve albumin binding capacity (RABC) に関する検討については、PA ならびに臨床的によく用いられる抗生物質、sulfa 剤および Nalidixic acid の常用量をそれぞれ正常新生児の臍帯血清中に添加し、HBABA 法¹⁾を用いて測定した。

成 績

1. 母体血中 PA 濃度

まず産婦における PA の血中濃度測定の結果を示すと Table 1 のとおりである。Assay limit をこえたものは数値をもつてあらわしているが、それに至らなかつた場合は detect, unmeas (detectable but unmeasurable) と表示し、検出不能であつた場合は undetect (undetectable) とした (以下の表においてもこのように表示してある)。

この成績によると、PA 1,000 mg 服用後 1 時間あるいはそれ以内においては、12 例中検出不能 (undetect) が 3 例、検出可能が 9 例であるが、9 例中の 7 例は定量不能 (detect, unmeas) である。90 分において 3 例中 2 例が undetect, 2 時間では 13 例中に undetect が 3 例あり、detect, unmeas の 5 例とともに半数以上を占め、定量可能例は 5 例にすぎない。この傾向は 3 時間後でも同様で、4 例中 undetect が 2 例、detect, unmeas が 1 例ある。4 時間後 5 例中定量可能は 3 例であるが、2 例は detect, unmeas である。しかし undetect はなかつた。服用 6 時間後に至ると detect, unmeas, undetect 例はなく、7 例の測定値の平均は 4.46 ± 1.75 mcg/ml であつた。8 時間後の 3 例では平均 4.13 ± 0.14 , 10 時間後の 2 例では平均 3.90 ± 2.06 , 12 時間後の 2 例の平均値は 4.18 ± 0.88 mcg/ml であり、16, 18, 22 時間後に採血した 3 例においてはそれぞれ "detect, unmeas", 0.52, 1.92 mcg/ml という結果を得た。

Table 1 PA levels in maternal serum

No. Name	Time (hour)									
	≤1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14
1 YM	detect, unmeas									
2 SS	detect, unmeas									
3 UT	detect, unmeas									
4 WH	undetect									
5 TC	4.40	6.00								
6 MN		undetect								
7 FY	undetect	undetect		undetect		4.48				
8 SS	detect, unmeas		detect, unmeas							
9 YK			undetect	undetect						
10 AM	undetect		2.20							
11 MS			undetect							
12 MT			3.52							
13 UY			5.48	11.20						
14 KK			detect, unmeas	detect, unmeas						
15 KY					1.24					
16 TK	2.92		3.80		7.60	4.80	4.00			
17 FT			undetect		2.64	4.36	4.20			
18 AS							4.20			
19 IF						7.20		2.44		
20 MM								5.36		
21 KH									4.80	
22 AT									3.56	
23 TS	detect, unmeas		detect, unmeas		detect, unmeas					
24 MK										3.52(18h)
25 OH			detect, unmeas		detect, unmeas	1.20				1.92(22h)
26 OM	detect, unmeas		detect, unmeas			4.40				
27 TS										detect, unmeas (16h)
28 NK	detect, unmeas		3.00			4.80				
Average						4.46 ±1.75	4.13 ±0.14	3.90 ±2.06	4.18 ±0.88	

concentration : mcg/ml
assay limit : 1.2 mcg/ml

detect, unmeas : detectable but unmeasurable
undetect : undetectable

以上の経時的測定値から血中濃度の上昇度をみると、服用1ないし4時間においては detect, unmeas, undetect が多数で平均濃度も定かでない。6時間の平均値が 4.46 mcg/ml でもつとも高いが、12時間に至るまで平均値に有意差はない。したがって6時間より後の血中濃

度の減少は急激でなくゆるやかであることが明らかにされた。

服用後12時間を過ぎ18時間に至るまでPAは定量可能な域で血中に残存していた。

2. 臍帯血中PA濃度

Table 2 PA levels in umbilical cord serum and newborn serum

No. Name	Time (hour)									
	≤1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	14
1 YM	*undetect									
2 SS	*undetect									undetect (16h)
3 UT	*undetect					undetect			undetect	
4 WH	*undetect					undetect			undetect	
5 TC		*2.56				1.36			detect, unmeas	
6 MN	*undetect									
7 FY	*undetect									
8 SS			*undetect			undetect			undetect	
9 YK			*undetect			undetect				
10 AM			*1.30			detect, unmeas			detect, unmeas	
11 MS			*undetect							
12 MT			*3.08							
13 UY				*7.20						
14 KK				*undetect		undetect			undetect	
15 KY					*detect, unmeas	detect, unmeas			detect, unmeas	
16 TK							*2.92		1.88	
17 FT							*3.40		1.44	undetect (24h)
18 AS							*3.12			
19 IF								*2.32		
20 MM								*2.32		
21 KH									*4.36	
22 AT									*2.80	undetect (24h)
23 TS										*detect, (16h) unmeas
24 MK										*2.24 (18h)
25 OH										*1.32 (22h)
26 OM						undetect			undetect	
27 UT						undetect			undetect	
28 NK									undetect	
*Average								*3.15 ±0.51	*2.32 ±0.0	*3.58 ±1.10

*: umbilical cord serum
concentration: mcg/ml
assay limit: 1.2 mcg/ml

分娩時母体に PA 1,000 mg を服用させ臍帯血中濃度を測定した結果を Table 2 に示す。服用からの時間推移に従って検討すると、服用後 1 時間およびそれ以内における臍帯血中濃度は 4 例でともに undetect であり、90 分における 3 例では 1 例が 2.56 mcg/ml、他の 2 例は undetect である。2 時間後において 5 例中 2 例の測定値はそれぞれ 1.30, 3.08 mcg/ml で、他の 3 例は undetect である。3 時間後でも 2 例中 1 例は undetect で

あつた。服用後 8 時間での 3 例の平均値は 3.15 ± 0.51 mcg/ml を示し、10 時間で 2 例の平均値は 2.32 ± 0.0 mcg/ml、12 時間で 2 例の平均値は 3.58 ± 1.10 mcg/ml となり、この間に detect, unmeas, undetect 例はなかつた。14 時間以降 22 時間までに採血した 3 例中の 2 例がそれぞれ 2.24, 1.32 mcg/ml の値を示し、1 例は detect, unmeas であつた。

以上の成績から母体の PA 服用後 4 時間ないしそれ以

Table 3 Comparison of PA levels in maternal and umbilical cord serum

No. Name	Interval between administ. and deliv.	Maternal blood value (M)	Umbilical cord blood value (U)	Ratio($\frac{U}{M} \times 100$)%
1 YM	40m	detect, unmeas	undetect	—
2 SS	40m	detect, unmeas	undetect	—
3 UT	1h	detect, unmeas	undetect	—
4 WH	1h	undetect	undetect	—
5 FY	1h 12m	undetect	undetect	—
6 MN	1h 30m	undetect	undetect	—
7 SS	2h 8 m	detect, unmeas	undetect	—
8 AM	2h	2.20	1.30	59.0
9 MS	2h	undetect	undetect	—
10 MT	2h	3.52	3.08	87.5
11 YK	2h 38m	undetect	undetect	—
12 UY	3h	11.20	7.20	64.2
13 KK	3h	detect, unmeas	undetect	—
14 KY	4h	1.24	detect, unmeas	—
15 TK	8h	4.00	2.92	73.0
16 FT	8h	4.20	3.40	81.0
17 AS	9h	4.20	3.12	74.3
18 IF	10h	2.44	2.32	95.0
19 MM	10h	5.36	2.32	43.2
20 KH	12h	4.80	4.36	90.8
21 AT	12h	3.56	2.80	78.7
22 TS	16h	detect, unmeas	detect, unmeas	—
23 MK	18h	3.52	2.24	63.6
24 OH	22h	1.92	1.32	68.8
				73.3±14.7

concentration : mcg/ml

前においては15例中 undetect が10例で、67%となり、detect, unmeas 1例を除き定量可能は4例にすぎなかつた。服用後8時間より12時間においては7例とともに定量が可能であり、その測定平均値は 3.03 ± 0.71 mcg/mlを示し、その間の推移については一定の傾向はないが、服用12時間後でもつとも高かつた。

3. 臍帯血中PA移行率

上記の臍帯血中PA濃度を分娩時の母体血中濃度と比較し臍帯血中移行率を検討すると Table 3 に示すようになる。24例中、母体血、臍帯血ともに定量可能であつた12例の移行率は平均 $73.3 \pm 14.7\%$ を示した。

4. 新生児血中PA濃度

PA 1,000 mg 服用後児娩出時を起点として可及的に4, 8, 12時間、ないしそれ以上にわたつて児股静脈より採血し、PAの血中濃度を測定した結果を臍帯血中濃度とともに Table 2 に示してある。

比較対照すべき臍帯血中濃度が定量可能域にあつたも

のは15例中5例(症例5, 10, 16, 17, 22)にすぎなかつたので、この5例の経過をみると Fig. 1 に示すように

Fig. 1 Decreasing rate of PA in newborn serum

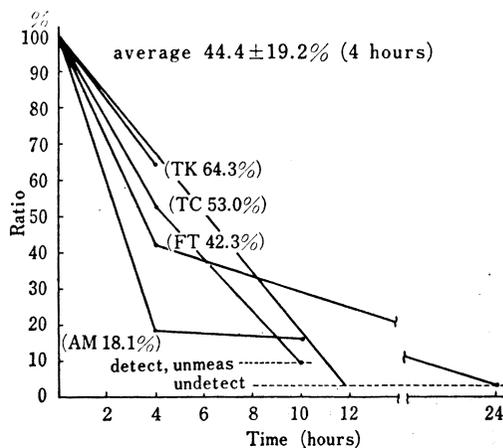


Table 4 PA levels in placenta

No. Name	Interval between administ. and deliv.	Placenta value (P)	Maternal blood value (M)	Umbilical cord blood value (U)	Ratio %	
					$\frac{P}{M} \times 100$	$\frac{P}{U} \times 100$
1 YM	40m	undetect	detect, unmeas	undetect	—	—
2 SS	40m	undetect	detect, unmeas	undetect	—	—
3 OM	50m	detect, unmeas	detect, unmeas	undetect	—	—
4 NK	50m	detect, unmeas	detect, unmeas	undetect	—	—
5 UT	1 h	undetect	detect, unmeas	undetect	—	—
6 FY	1 h 12m	undetect	undetect	undetect	—	—
7 TC	1 h 30m	1.32	6.00	undetect	22.0	—
8 MN	1 h 30m	detect, unmeas	undetect	undetect	—	—
9 AM	2 h	0.72	2.20	1.30	32.7	55.4
10 SS	2 h 8 m	detect, unmeas	detect, unmeas	undetect	—	—
11 YK	2 h 38m	undetect	undetect	undetect	—	—
12 UY	3 h	3.20	11.20	7.20	28.6	44.4
13 KK	3 h 15m	undetect	detect, unmeas	undetect	—	—
14 TK	8 h	0.51	4.00	undetect	12.8	—
15 I F	10 h	1.46	2.44	2.32	59.8	62.9
16 OH	22 h	0.90	1.92	1.32	46.9	68.1
					33.8 ± 14.2	57.7 ± 10.3

placenta concentration : mcg/g
 assay limit : 0.45 mcg/g

なり、新生児血中濃度下降率は、検討可能であつた生後4時間において生下時の $44.4 \pm 19.2\%$ であつた。ただし、症例10において血中濃度の assay limit が 0.216 mcg/ml に達し、生後6時間で 0.236 mcg/ml、12時間で 0.216 mcg/ml であつたので、下降率の検討についてのみ例外的に定量可能としてあつた。

5. 胎盤内PA濃度

PA 1,000 mg 服用後約40分より22時間までに分娩した例が16例あつたが、このうちに定量可能であつたもの6例、detect, unmeas 4例、undetect 6例を数えた。服用後1時間以内に分娩した5例では、母体血中濃度は detect, unmeas であり、胎盤内濃度は5例中3例が undetect であつた。母体血中濃度が定量可能であつた6例についてみると、胎盤内濃度は血中濃度の $33.8 \pm 14.2\%$ に相当した。また、臍帯血中濃度と比較できた4例では胎盤内濃度は臍帯血中濃度の $57.7 \pm 10.3\%$ であつた (Table 4)。

6. 羊水中PA濃度

PA 1,000 mg 服用後40分より10時間に至る間の8例について検討した結果を Table 5 に示した。

これには、羊水採取時母体血中濃度が定量可能であつたもの4例が含まれ、8例中7例は undetect であり、わずかに1例が detect, unmeas の領域にあつた。

Table 5 PA levels in amniotic fluid

No. & Name	Interval between administ. and amniocentesis	Amniotic fluid value	Maternal serum value at amniosentesis
1 YM	40m	undetect	detect, unmeas
2 SS	40m	undetect	detect, unmeas
3 AM	2 h	undetect	2.20
4 SS	2 h 8 m	undetect	detect, unmeas
5 UY	3 h	detect, unmeas	11.20
6 KK	3 h 15m	undetect	detect, unmeas
7 FT	8 h	undetect	4.20
8 I F	10 h	undetect	2.44

concentration : mcg/ml
 assay limit : 0.52 mcg/ml

7. 新生児尿中PA濃度

母体に PA 1,000 mg を服用した後分娩した新生児の尿中濃度を11例について検討した。このうち5例は臍帯血中濃度が定量可能域にあつたが、この5例の生後24時間までの尿中PA濃度は3例において undetect、2例において12~24時間尿がそれぞれ 1.8、3.4 mcg/ml という値を示したにすぎなかつた (Table 6)。

Table 6 PA levels in newborn urine

No. Name	Interval between administ. and deliv.	Umbilical cord serum value	Newborn urine value			
			0~6 h	6~12 h	12~24 h	24~48 h
1 YM	40m	undetected	—	undetected	undetected	
2 SS	40m	undetected	—	—	undetected	
3 OM	50m		—	—	undetected	
4 NK	50m		—	undetected	undetected	
5 TC	2 h	2.56	—	—	undetected	
6 AM	2 h	1.30	—	undetected	undetected	
7 UY	3 h	7.20	—	—	1.80	
8 KK	3 h 15m	undetected	—	—	undetected	
9 FY	6 h 30m	undetected	undetected	undetected	undetected	
10 TK	8 h	2.92	—	—	3.40	
11 AS	8 h 50m	3.12	undetected	undetected	undetected	undetected

concentration: mcg/ml

assay limit: 0.52 mcg/ml

—: no urination

8. PAならびに各種抗菌製剤の RABC におよぼす *in vitro* の検討

PA, Nalidixic acid, sulfa 剤ならびに各種抗生物質の新生児に対する一般的投与量を参考として各薬剤添加時の RABC を検討した。その結果は Table 7 に示すとおりである。これによると sulfisoxazole 添加の場合に RABC の低下がもつとも著明であり、66.8% の値を示した。ついで novobiocin, tetracycline, tetracycline + oleandomycin の順に高くなり、PA では 83.5% でもつとも高い RABC を示した。

Table 7 Effect of anti-infective drugs to reserve albumin binding capacity

Anti-infective drugs	mg/dl	RABC %
Control (saline solution)		85.4
Sulfisoxazole	200	66.8
Novobiocin	50	69.3
Tetracycline	25	71.0
Tetracycline + Oleandomycin	25	73.5
Nalidixic acid	100	74.1
Streptomycin	50	74.3
Sulfisomezole	200	74.8
Cephaloridine	50	77.2
Lincomycin	30	77.6
Penicillin	100u.	78.2
Kanamycin	50	79.2
Chloramphenicol	75	79.2
Erythromycin	50	80.6
Piromidic acid (PA)	100	83.5

考 案

以上の成績を各検討項目別に考察すると以下のとおりである。

1. 母体血中 PA 濃度

非妊正常婦人における PA 血中濃度は 1,000 mg 服用 1 時間後にすでに定量可能域に達し、その後漸増し最高血中濃度に至る時間は明確ではないがほぼ服用後 4 時間前後にあるようである²⁾。これに対し妊婦における血中濃度の上昇は予想外に遅い。すなわち、非妊婦においてはそのほとんどで定量可能となる服用 1 時間前後において、産婦 12 例中のわずかに 2 例のみで定量可能範囲に達し、3 例では全く検出できなかつた。この傾向は服用 3 時間に至つても変わらず、非妊婦においてはほぼ最高濃度を示す服用 4 時間後でも、産婦 5 例中 2 例で detect, unmeas 域にあつた。服用後 6 ないし 8 時間に至るとようやく全例で定量可能域に入る。また、最高濃度に達する時間は、各時間における平均値を比較しても明確ではなく、PA は長時間にわたつて血中に残存するようであり、これは服用 18, 22 時間後の測定の結果からも裏書きされる。

また、PA の母体血中濃度は一般に低く、最高血中濃度に達すると考えられる服用後 6 ないし 12 時間ごろにおいても平均 3.90~4.46 mcg/ml を示すのみであり、個々の症例をみても 5 mcg/ml 以上に至るものはわずかに 5 例にすぎない。この点も非妊婦とは異なっている。一般に妊娠時の消化、吸収は非妊時のそれに劣らず、むしろ良好であるのが普通であるが、分娩という特殊環境がこのような相違を招来したとも考えられる。また本剤

の特異性が関与するのかも知れないが、その機序は不明である。

2. 臍帯血中PA濃度

上記のように母体血中濃度の上昇遅延に左右されて、臍帯血中へのPA移行もまた遅延する。すなわち、母体がPAを服用後4時間で分娩した14例中、定量可能域にあつたものは4例のみであり、服用後90分以内の分娩例6例では全例がundetectである。しかし、服用後8時間より12時間に至る間の分娩7例では全例で定量可能域にあり、これは母体血中濃度の推移傾向と一致している。一方、小數例ながら16時間以降22時間までにおける分娩3例中2例で定量可能域にあることが示された。この成績は服用後長時間にわたって母体血中に残存するPAは胎盤を経て臍帯血により胎児へ長時間にわたり移行することを証明するものである。

また、今回の試験のなかでもつとも注目した母体より臍帯血中への移行率をみると、定量可能域にあつた11例での平均は $73.3 \pm 14.7\%$ であり、この値は黒川⁸⁾の報告する持続性sulfa剤の移行率とほぼ匹敵し、Nalidixic acidの47.2%よりかなり高く、一般抗生物質が10ないし30%程度の値を示しているのと比較すると、一般に高い移行率を示すといえる。このようにPAの臍帯血中移行率がかなり高い理由について考えてみると、薬物に対するbarrierとしての胎盤の機能が薬物の分子量の多寡によつて影響されることより、PAの低い分子量がその因として指摘されるであろう。ともあれ、本剤の臍帯血中濃度は高くはないが臍帯血への移行率が高いことは、母体投与により胎児、新生児もかなり本剤の影響を受けることを示すものとして注意すべきであろう。

3. 新生児血中濃度

新生児血中における薬剤残存時間の長短は薬剤の種類により異なるが、新生児自身に必要な場合は別として長期の残存は一般に好ましいことではない。薬剤による副作用の可能性がある場合は殊更である。

PAの新生児血中濃度の時間的推移を臍帯血中濃度を基準として検討すると、検討可能であつた出生後4時間で臍帯血中濃度の $44.4 \pm 19.7\%$ までに下降することが示された。その後の時間的推移については検討が十分にできなかったために推論の域を出ないが、成人よりもかなり早く血中から消失してゆくようでもある。これは、薬剤の尿中排泄の促進によるか、あるいは一般に幼若動物においては脳細胞をはじめとして細胞への薬剤透過性が亢進していること⁹⁾から考えて、血中より細胞へ薬剤が拡散する結果であるとも推論される。しかし、基準となる臍帯血中濃度そのものが低値であることを第一に考慮に入れるべきであろう。

4. 胎盤内PA濃度

胎盤内PA濃度を採取時の母体血中濃度と対照しつつ考察をすすめる。胎盤内濃度は容易に測定することができる点で他の臓器中の濃度より正確な値が得られる。

さて、検討を行なつた16例中母体血中濃度がundetectで胎盤内濃度がdetect, unmeas程度であつた1例を除くと、他の15例の胎盤内濃度はすべて血中濃度にはほぼ相関する値を示している。このうち、両濃度が定量可能であつた6例について、その濃度比をみると、胎盤内濃度は血中濃度の $33.8 \pm 14.2\%$ に相当する値を示している。また、同一症例における胎盤内濃度と臍帯血中濃度との比は母体血中濃度との比より高いのは当然であろうが、その3者の関係をみると、胎盤内濃度と母体血中濃度比の高い例では、胎盤内濃度と臍帯血中濃度比も比較的高く、前比の低いものはまた後の比も幾分低いようである。したがって、このような傾向はPAの臍帯血中移行率が高率である事実よりみて当然の帰結であろう。

5. 羊水中PA濃度

羊水中へのPAの移行はほとんど認められないと結論して差支えないようである。すなわち、今回の試験例において母体血中濃度が検出可能であつた8例中わずかに1例にdetect, unmeas程度の羊水移行を認めたにすぎない。他の7例はundetectであつた。羊水の生成過程から考えて血液成分が速やかに羊水に移行するものでないことや、PAの血中濃度そのものが必ずしも高くないことによつて、検出しえる程度の羊水移行が起こりがたかつたものと考えられる。

6. 新生児尿中PA濃度

新生児尿中への排泄動態をしるため、原則として生後0~6, 6~12, 12~24時間および24時間以降の分割採尿を行ない検討を試みたが、出生後早期、とくに12時間以内では新生児尿中へのPA排出は認めがたかつた。臍帯血中濃度を基準としたが、それが定量可能域にあるにもかかわらず、生後24時間を過ぎても尿中への排泄が認められないもの(症例5, 6, 11)と、24時間尿中にはかなりの排泄を示すもの(症例7, 10)とがあり、臍帯血中濃度と尿中排泄との相関は一律に論じがたい。その間の新生児血中濃度もあわせて考察すると、たとえば症例5のように生下時2.56 mcg/mlを示した臍帯血中濃度が、生後4時間で1.36 mcg/ml、10時間後にはdetect, unmeasと明らかに下降しているのに、尿では生後24時間に至るもPAを検出できないこともあり、尿中排泄不良の様相を示すとしてよいものが見受けられる。このような現象は、出生直後の新生児の腎機能が低調で、腎血流量、糸球体濾過率は成人のその30ないし40%にすぎぬ¹⁰⁾ことから、薬剤排泄が遅延すること

にはかならないと考えても不思議ではない。PAの新生児血中濃度そのものが低いこともひとつの原因であろう。また、同時にこの現象は前に述べたような新生児血中PAの細胞内への拡散を否定できないことを暗示するとも考えられる。

6. PAのRABCに及ぼす影響

体内に吸収された薬剤は、その薬剤の特異性により異なるとはいえ全身に拡がる。新生児期においてとくに問題となるのは脳細胞への薬剤の透過性と、血清蛋白に対する薬剤の親和性である。この2つは、新生児期における高bilirubin血症や核黄疸の発生機序に関与する。すなわち、薬剤と血清蛋白との結合はbilirubinの代謝過程で重要なbilirubinと血清蛋白との結合を競合的に阻害することとなり、その結果として遊離bilirubinを増加させ、核黄疸発生を促進させる⁷⁾。抗菌薬剤中一部のsulfa剤やnovobiocinが競合物質としてあげられており、これらの薬剤を妊娠末期、新生児期に使用すると一定の危険があるとされている。

われわれの*in vitro*の実験成績によつても、sulfisoxazole, novobiocinはRABCを著しく低下させることが明らかで、分娩時、新生児期には使用禁忌剤である。これに反しPAにおいてはRABCは83.5%で、検討した薬剤中ではもつとも高値であることは、新生児期にPAを使用しても安全であることを証明するものであると考えられる。

結 論

Piromidic acid (PA) を産婦に服用させ、胎児、新生児への移行について検討を加え、同時に本剤の血清

albumin 予備結合能 (RABC) についても検討を加えた。

その結果は以下のとおりであつた。

1. PAの分娩時母体血中濃度の増加は非妊正常婦人より遅延し、また、濃度上昇度は低かつた。
2. PAは胎盤を容易に通過し、臍帯血中への移行率は73.3±14.7%であつた。
3. 新生児血中濃度は出生後4時間で生下時の44.4±19.2%までに下降した。
4. 胎盤内濃度は母体血中濃度と比較すると、その33.8±14.2%であつた。
5. PAの羊水中への移行は認められないか、また、認めてもきわめて少量であつた。
6. 出生後早期における新生児尿中へのPA排泄は少ない。
7. PAのRABCに対する影響はきわめて少ない。

参 考 文 献

- 1) WATERS, W. J.: J. Lab. Clin. Med. 67: 66, 1966
- 2) 原 信二: 第18回日本化学療法学会西日本支部総会, Piromidic acid symposium集 36, 1970
- 3) 黒川徹男: 日産婦誌 19: 203, 1967
- 4) YAFFE, S. J. & BACK, N.: Pediat. Clin. N. Amer. 13: 527, 1966
- 5) MCCANCE, R. A.: Physiol. Rev. 28: 331, 1948
- 6) RUBIN, M. I., BRUCK, E. & RAPOPORT, M.: J. Clin. Invest. 28: 1144, 1949
- 7) ODELL, G. B.: J. Pediat. 44: 172, 1959

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC USE OF PIROMIDIC ACID IN THE FIELD OF OBSTETRICS

TEIJI HAMADA, SACHIO HISANAGA, KOOSHU ARAKAWA,
SEIYA KIMURA, SHUICHI OZAWA, YOSHIO FUKUI,
HITOO NAKANO, SEIICHIRO KOORI, HIROTAKA YAMANA,
MORIYUKI MITOMA, JUICHI FUJITA,
MAKOTO ASO and ICHIRO TAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kyushu University
(Director : Professor ICHIRO TAKI, M.D.)

In order to evaluate the clinical use of piromidic acid in the obstetrics, placental transfer of the agent and its effect on reserve albumin binding capacity (RABC) of the neonates were investigated.

Results obtained were as follows.

1. Concentration of the agent in the serum of the parturients showed delayed elevation and lower values as compared with the nonpregnant cases.
2. Placental transfer of the agent was found so smooth as a large amount of the agent was detectable in cord blood, reaching 73.3 ± 14.7 percent of the amount in maternal blood.
3. Concentration in the neonates serum decreased within the first four hours to the value which corresponded to 44.4 ± 19.2 percent of that in the cord blood at birth.
4. Intraplacental concentration of the agent was found as 33.8 ± 14.2 percent of that in the maternal blood.
5. The agent was hardly detected in amniotic fluid.
6. The agent was not found excreted in the urine of the early neonates.
7. The agent had almost no effect on RABC.