

マウスおよびラットの胎仔および育成仔に及ぼす Piromidic acid の影響

西村耕一・岡 武哲・辰巳 照

大日本製薬株式会社総合研究所

Piromidic acid (以下PAと略す)の妊娠中投与が、母獣、胎仔および育成仔におよぼす影響について検討し、同時に行なつた対照薬物 Nalidixic acid (以下NAと略す)の成績と比較した。

実験方法

1. 使用動物および飼育条件

8~13週令の ICR-JCL 系未経産雌マウスおよび20~23週令の SD-JCL 系未経産雌ラットを用い、 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の動物室で固型飼料(日本クレア製 CA-1)と水を自由に摂取させて飼育した。

2. 交配

交配は雌雄1:1で同居させることによつて行ない、交尾成立は毎朝陰脂膏を鏡検し、精子の存在を確認するかあるいは陰腔形成をもつて判定し、この日を妊娠第0日とした。

3. 投与方法

検体は0.5% carboxymethylcellulose (以下CMCと略す)水溶液に懸濁し、マウスでは妊娠第7日目より妊娠第12日目まで、ラットでは妊娠第9日目より妊娠第14日目までの6日間、1日1回強制経口投与した。

4. 検査方法

a) 胎仔観察

妊娠母獣は妊娠の全期間、体重測定および一般症状観察を行ない、マウスでは妊娠第18日目、ラットでは妊娠第20日目にその一部を帝王切開して胎仔を摘出し、総着床数、生存胎仔数および吸収、死亡胎仔数を算定した。

生存胎仔については体重、性別、外形および腹部内臓異常の有無を観察し、その半数についてはアリザリン・レッドS染色標本を作製して、実体顕微鏡下で骨格検査を行なつた。

b) 育成仔観察

育成仔観察用妊娠母獣は自然分娩させ、生後3週目に離乳し、離乳後母獣は殺して着床痕数を算定した。

育成仔については、出生時に生存仔数、性別、外形異常の有無を観察し、その後耳介開展、毛生、歯芽萌出、眼瞼開裂、精巣下降および陰開口などの分化状態について観察し、1週ごとに体重を測定した。

マウスでは生後4週目、ラットでは生後5週目に行動観察、音、痛みおよび正向に対する反射を検査し、マウスでは5週目、ラットでは7週目に殺して外形および内臓異常の有無を調べた。また、性腺への影響をみるため、雄では精巣、精巣上部、前立腺および精囊などの、雌では卵巣および子宮の発育状態を観察し、さらに精巣、卵巣についてはH-E染色による組織学的検査を行なつた。

一方、生存仔の半数は妊娠末期胎仔と同様にアリザリン・レッドS染色を施し、骨格異常の有無を観察した。

実験結果

1. マウスにおける実験

1-1. 投与量の決定

PAは、あらかじめ実施した非妊娠マウスに対する3週間の連投試験において、投与可能最大量の5,400 mg/kgでも毒性が見出されなかつたため、大量群にはこの量を適用し、小量群には、*Sal. typhi murium* 感染に対するED₁₀₀の100 mg/kg¹⁾を投与した。

NAはLD₅₀(p.o.)の3,300 mg/kg²⁾を参考に、母獣に対する無毒性量、中等量および弱毒性量を推定して、73 mg/kg、220 mg/kg および 660 mg/kgを用いた。

1-2. 妊娠母獣に対する影響

妊娠動物における投薬後の一般状態はPAおよびNAともに異常が認められなかつた。また、妊娠におよぼす影響、妊娠維持母獣の妊娠中体重変化(Fig. 1, 2)においてもPAおよびNAの各投与群と対照群(CMCのみ投与)との間には有意差が認められなかつた。

1-3. 胎仔に対する影響

開腹群の総着床数、胎仔死亡および性比はPAおよびNAとも各投与群と対照群との間で有意差がなかつたが、胎仔体重ではNA 660 mg/kg群で有意な減少を認めた。

外表奇形胎仔は対照群に2例、PA 5,400 mg/kg投与群に1例認められ、NAにおいては73 mg/kg投与群、220 mg/kg投与群にそれぞれ1例、660 mg/kg投与群に2例発現した(Table 1, 2)。

Fig. 1
マウスの妊娠維持母獣における
妊娠中体重変化

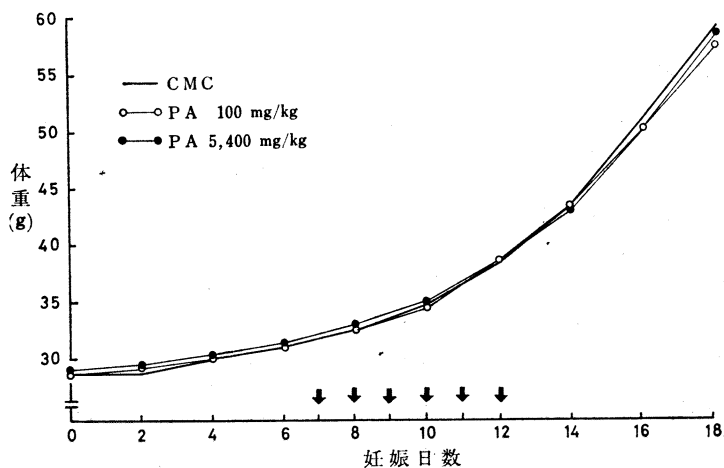


Fig. 2
マウスの妊娠維持母獣における
妊娠中体重変化

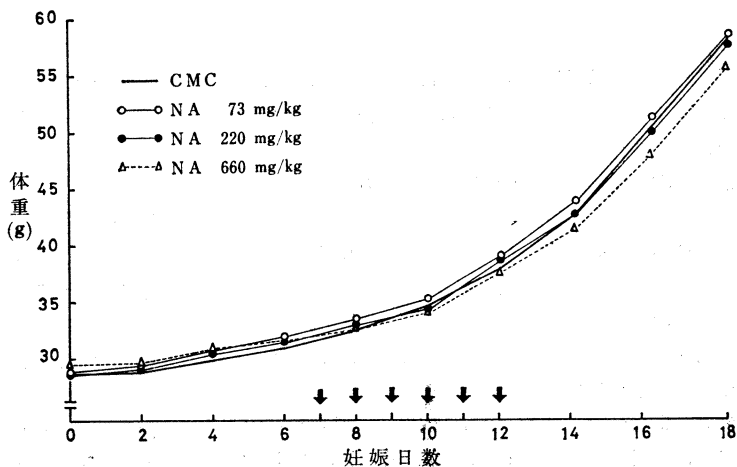


Table 1 PAのマウス胎子におよぼす影響

| 実験群 (mg/kg) | 0 | 100 | 5,400 | |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|----------|
| 母 獣 数 | 21 | 23 | 21 | |
| 総 着 床 数 (一腹平均±S. E.) | 293 (14.0±0.31) | 311 (13.5±0.23) | 307 (14.6±0.41) | |
| 胎 子 死 亡 数 | 吸 収 胚 ^{a)} | 12 | 17 | 22 |
| | 死 亡 胎 仔 ^{b)} | 9 | 3 | 2 |
| | 合 計 (%) ^{c)} | 21 (7.2) | 20 (6.4) | 24 (7.8) |
| 生 存 胎 仔 数 | 272 | 291 | 283 | |
| 性 比 (♂/♀) | 118/154 (0.77) | 134/157 (0.85) | 139/144 (0.97) | |
| 体 重 (g)(AV. ±S. E.) | 1.36±0.017 | 1.36±0.014 | 1.34±0.017 | |
| 奇 形 胎 仔 数 | 外 表 ^{d)} (%) | 2 (0.7) | 0 (0) | 1 (0.4) |
| | 内 臓 ^{d)} (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 骨 格 ^{e)} (%) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 (0) |

- a) 遺残胎盤および種々の吸収過程にある無定形の胚塊を付着するもの
- b) 器官形成を終了し胎仔の状態にあつたものが死亡するもの
- c) 総着床数に対するパーセント
- d) 生存胎仔数に対するパーセント
- e) 観察胎仔数(外表奇形胎仔を除く生存胎仔の半数)に対するパーセント

Table 2 NAの Maus胎仔におよぼす影響

| 実験群 (mg/kg) | | 0 | 73 | 220 | 660 | |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| 母 獣 数 | | 21 | 11 | 10 | 9 | |
| 総 着 床 数 (一腹平均±S. E.) | | 293 (14.0±0.31) | 153 (13.9±0.55) | 143 (14.3±0.58) | 127 (14.1±0.68) | |
| 胎 仔 死 亡 数 | 吸 収 胎 ^{a)} | 12 | 8 | 8 | 6 | |
| | 死 亡 胎 仔 ^{b)} | 9 | 5 | 2 | 1 | |
| | 合 計 (%) ^{c)} | 21 (7.2) | 13 (8.5) | 10 (7.0) | 7 (5.5) | |
| 生 存 胎 仔 数 | | 272 | 140 | 133 | 120 | |
| 性 比 (♂/♀) | | 118/154 (0.77) | 75/65 (1.15) | 69/64 (1.08) | 62/58 (1.07) | |
| 体 重 (g) (AV. ± S. E.) | | 1.36±0.017 | 1.36±0.024 | 1.38±0.020 | 1.23±0.030** | |
| 奇 形 胎 仔 数 | 外 表 ^{d)} (%) | 2 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | a~e) |
| | 内 臓 ^{d)} (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | Table 1 と同じ |
| | 骨 格 ^{e)} (%) | 1 (0.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | ** P<0.01 |

異常の種類は Table 3 および Photo. 1, 4, 5, 6 および 7 に示すとおりで、その発現頻度は対照群と比較して有意差がなかった。

腹部内臓の異常はいずれの投与群にも見出されなかった。

骨格観察の結果は Table 4 に示した。骨格奇形胎仔は、対照群に第 10, 11 胸椎 および 肋骨の癒合、分離、欠損 (Photo. 2) 1 例、PA 100 mg/kg 投与群に第 12 胸椎弓変形 (Photo. 3) 1 例が認められ、NA においては全く見出されなかった。

変異は頸肋が NA 220 mg/kg および 660 mg/kg 投与群に、14 肋骨が NA 660 mg/kg 投与群に有意に多く認められた。

Table 3 PA および NA 投与による Maus胎仔の奇形発現頻度

| 薬物 | 実験群 (mg/kg) | 奇形の数と種類 |
|----|-------------|--|
| PA | 0 | 2 口蓋裂 (Photo. 1) 1 第10, 11胸椎および肋骨の癒合、分離、欠損 (Photo. 2) |
| | 100 | 1 第12胸椎弓の変形 (Photo. 3) |
| | 5,400 | 1 口蓋裂 |
| NA | 73 | 1 臍帯ヘルニア・彎曲手・多指合併症 (Photo. 4) |
| | 220 | 1 多指症 (Photo. 5) |
| | 660 | 1 臍ヘルニア (Photo. 6) 1 眼瞼開存症 (Photo. 7) |

化骨進行度については NA 660 mg/kg 投与群で尾椎骨に遅延がみられた。

1-4. 育成仔に対する影響

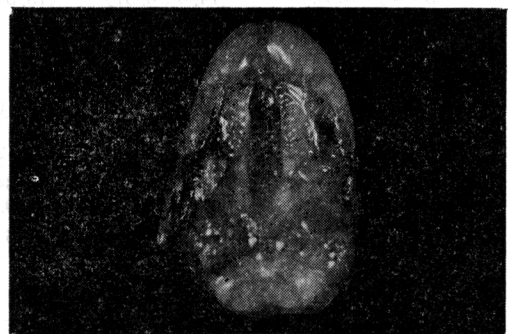
哺育実験は PA のみについて行ない、その成績は Table 5, 6 に総括した。

妊娠期間、着床痕数および育成母獣の体重変化は各投与群と対照群との間に有意差が認められなかった。

分娩率については 5,400 mg/kg 投与群が対照群および 100 mg/kg 投与群より軽度にかつた。

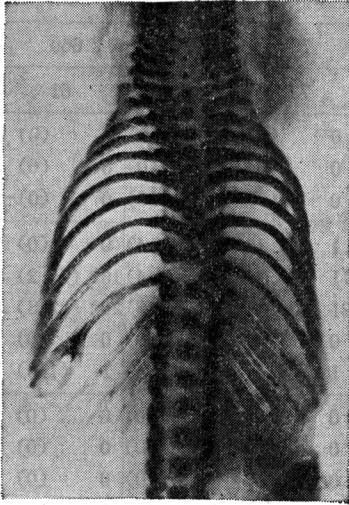
出産子における一腹正産数は、対照群と 100 mg/kg 投与群とでそれぞれ 13.6±0.75, 12.3±0.53 であつたのに比較して 5,400 mg/kg では 15.1±0.35 とわずかに多かつた。一方、哺育率、育成仔生存率については一腹正産数の結果とは逆に、5,400 mg/kg 投与群が最も低かつた。

Photo. 1



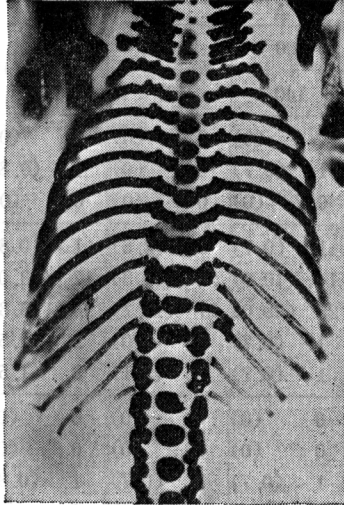
対照群 Maus胎仔の口蓋裂

Photo. 2



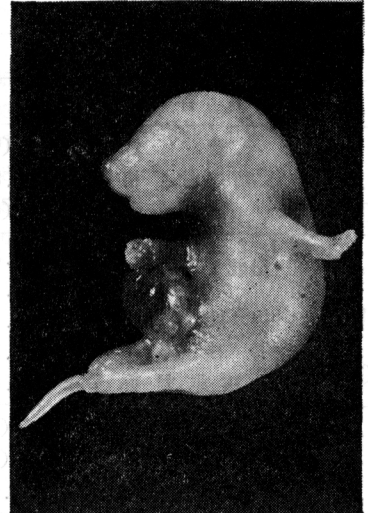
対照群マウス胎仔の胸椎・肋骨異常。第10, 11胸椎椎体の癒合, 第10胸椎椎体の分離および左側椎弓の欠損, 第10, 11左側肋骨に癒合が認められる。

Photo. 3



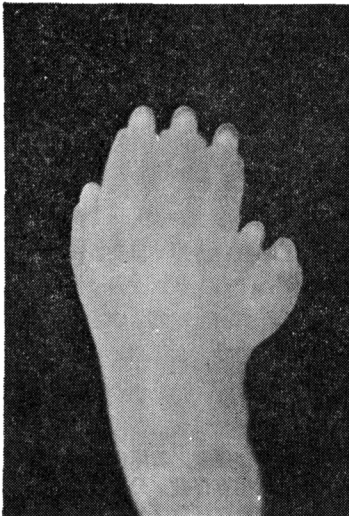
PA 100 mg/kg 群マウス胎仔の胸椎の変形。第12胸椎右側椎弓に変形が認められる。

Photo. 4



NA 73 mg/kg 群の膈帯ヘルニア・彎曲手・多指合併マウス胎仔。

Photo. 5



NA 220 mg/kg 群マウス胎仔の多指症。母指側に過剰指が認められる(左後足背面部)。

Photo. 6



NA 660 mg/kg 群の膈ヘルニアマウス胎仔。

Photo. 7



NA 660 mg/kg 群の眼瞼開存マウス胎仔。

外表奇形は曲尾が対照群および 5,400 mg/kg 投与群でそれぞれ1例得られ, 内臓および骨格奇形の生存仔はいずれの実験群にもなかつた。

育成仔の分化状態は Table 6 に示すとおり PA 投与群にやや遅延の傾向が認められるものもあつたが, それも1日程度の遅れにすぎなかつた。

行動および音・痛み・正向に対する反射には異常を認

めなかつた。

育成仔の生後体重変化は Fig. 3 に示すとおり 5,400 mg/kg 投与群でやや増加抑制が認められた。

生後5週目に屠殺して性腺を組織学的に調べた結果, 精巣では精細管内にセルトリ細胞, 精祖細胞, 精母細胞, 精細胞および精細胞から成熟精子にいたる各種の細胞がみられ, 卵巣では原始卵胞, 未成熟卵胞, グラフ

Table 4 PA および NA のマウス胎仔骨発生におよぼす影響

| 実験群 (mg/kg) | | PA | | | NA | | | |
|---------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|------------|
| | | 0 | 100 | 5,400 | 0 | 73 | 220 | 660 |
| 観察胎仔数 ^{a)} | | 131 | 140 | 137 | 131 | 72 | 69 | 61 |
| 奇形 (%) | 頭蓋骨 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 中軸骨格 | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 (0) | 1 (0.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 四肢骨 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 変異 (%) | 第1, 2頸椎弓の分離・分岐 | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 5 (3.6) | 1 (0.8) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 0 (0) |
| | 肋骨 | 17 (13.0) | 14 (10.0) | 21 (15.3) | 17 (13.0) | 11 (15.3) | 21** (30.4) | 16* (26.2) |
| | 14肋骨骨 | 24 (18.0) | 28 (20.0) | 27 (19.7) | 24 (18.3) | 21 (29.2) | 17 (24.6) | 20* (32.8) |
| | 胸骨核過剰 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 0 (0) | 2 (1.5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 胸骨核非対称 | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (2.1) | 2 (1.5) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 1 (1.6) |
| 化骨進行度 (%) | 上後頭骨分離 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 第2胸骨核化骨不全 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 第5胸骨核化骨不全 | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (0.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 第6胸骨核化骨不全 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 中手骨化骨核数 ^{b)} | 4.0±0.00 | 4.0±0.00 | 4.0±0.00 | 4.0±0.00 | 4.0±0.00 | 4.0±0.00 | 4.0±0.00 |
| | 中足骨化骨核数 ^{b)} | 5.0±0.00 | 5.0±0.00 | 5.0±0.00 | 5.0±0.00 | 5.0±0.00 | 5.0±0.00 | 5.0±0.00 |
| | 尾椎化骨核数 ^{b)} | 7.8±0.16 | 8.2±0.14 | 7.7±0.15 | 7.8±0.16 | 7.5±0.16 | 7.7±0.17 | 6.4±0.16** |

a) 外表奇形胎仔を除く生存胎仔の半数

* P<0.05

** P<0.01

b) AV. ±S.E.

Table 5 PAのマウス育成仔におよぼす影響 (その1)

| 実験群 (mg/kg) | | 0 | 100 | 5,400 | |
|---------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| 育成母獣数 | | 8 | 8 | 8 | |
| 妊娠期間 (日) (AV. ±S.E.) | | 18.8±0.27 | 18.5±0.19 | 18.8±0.16 | |
| 着床痕数 (一腹平均±S.E.) | | 116 (14.5±0.85) | 109 (13.6±0.32) | 120 (15.0±0.46) | |
| 生存仔数 | 分娩時 (♂/♀) | 109 (54/55) | 98 (47/51) | 121 (62/59) | |
| | 生後2週 | 105 | 98 | 114 | |
| | 生後3週 | 105 | 98 | 112 | |
| | 生後5週 (♂/♀) | 105 (51/54) | 98 (47/51) | 111 (55/56) | |
| 分娩率 ^{a)} (%) | | 93.9 | 89.9 | 100.8 | a) 分娩時生存仔数/着床痕数 |
| 哺育率 ^{b)} (%) | | 96.3 | 100 | 92.6 | b) 生後3週生存仔数/分娩時生存仔数 |
| 生後5週生存率 ^{c)} (%) | | 96.3 | 100 | 91.7 | c) 生後5週生存仔数/分娩時生存仔数 |
| 奇形生存仔 | 外表 ^{d)} (%) | 1 (1.0) 曲尾 | 0 | 1 (0.9) 曲尾 | d) 生後5週生存仔数に対するパーセント |
| | 内臓 ^{d)} (%) | 0 | 0 | 0 | e) 生後5週観察生存仔数に対するパーセント |
| | 骨格 ^{e)} (%) | 0 | 0 | 0 | |

氏卵胞, 閉鎖卵胞および黄体が観察された。成熟精子がみられた育成仔は対照群で 96.1% (49/51), 100 mg/kg 投与群で 97.9% (46/47), 5,400 mg/kg 投与群で 76.4% (42/55), 黄体形成のみられた育成仔は対照群で 94.4% (51/54), 100 mg/kg 投与群で 94.1% (48/51), 5,400 mg/kg 投与群で 62.5% (35/56) であった。

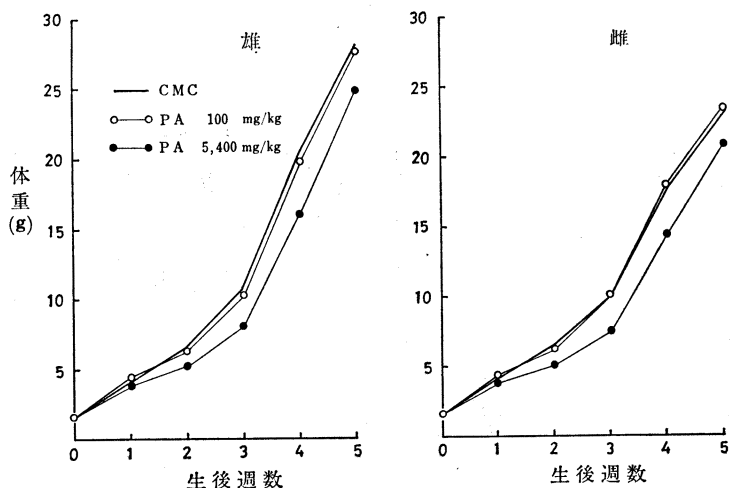
以上の諸成績から PA 5,400 mg/kg を妊娠母獣に投与すると, 育成仔の発育に影響を与えるかの印象をうけた。しかしながら, 本群においてはたまたま一腹正産数が多く, 同腹仔数の差によつてもこのような成績の得られることを考えて, 更に 1,000 mg/kg および 5,400 mg/kg 投与の実験を行ない追加検討した。その結果で

Table 6 PAのマウス育成仔におよぼす影響(その2)

| 実験群 (mg/kg) | | 0 | 100 | 5,400 |
|-----------------|------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|
| 分化状態 (日) | 耳介開展 | 3.4±0.07 | 3.5±0.05 | 3.6±0.05 |
| | 毛生 | 6.2±0.06 | 6.2±0.07 | 6.1±0.03 |
| | 歯芽萌出 | 11.0±0.08 | 10.8±0.07 | 11.2±0.07 |
| | 眼瞼開裂 | 13.5±0.08 | 13.5±0.06 | 14.2±0.08 |
| | 精巣下降 | 21.1±0.15 | 21.8±0.18 | 23.2±0.35 |
| | 膈開口 | 29.9±0.30 (0.94) ^{b)} | 30.9±0.24 (0.94) | 31.3±0.26 (0.63) |
| 行動異常 | | 0 | 0 | 0 |
| 音・痛み・正向に対する反射異常 | | 0 | 0 | 0 |

a) AV. ± S. E.
b) 膈開口雌性生存仔数/全雌性生存仔数(生後5週目)

Fig. 3 マウス育成仔の生後体重変化



は対照群と各投与群との育成仔の間で分化、発育にほとんど差異がみだせず、先の実験結果は薬物投与との相関が低いものと推察した。

2. ラットにおける実験

2-1. 投与量の決定

PAは亜急性毒性試験において、3,200 mg/kg で肝の重量増加を認めた³⁾。したがって大量群には、全く異常のみられなかつた最大投与量の1,600 mg/kg を適

Fig. 4
ラットの妊娠維持母獣における
妊娠中体重変化

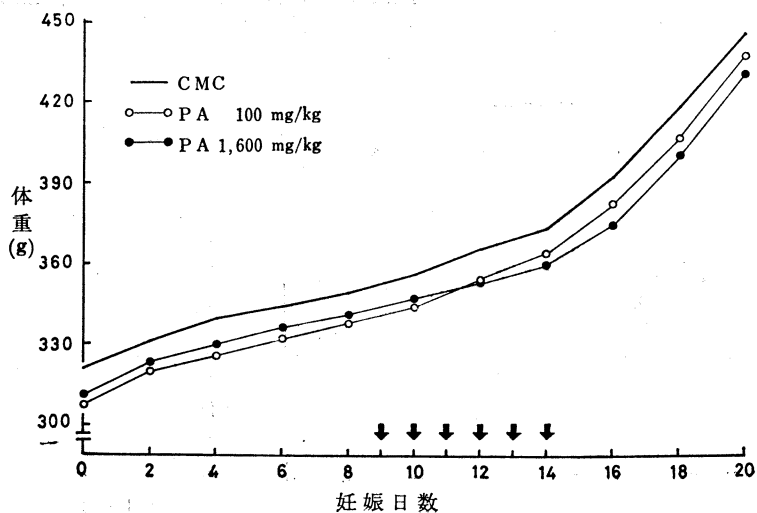


Fig. 5
 ラットの妊娠維持母獣における
 妊娠中体重変化

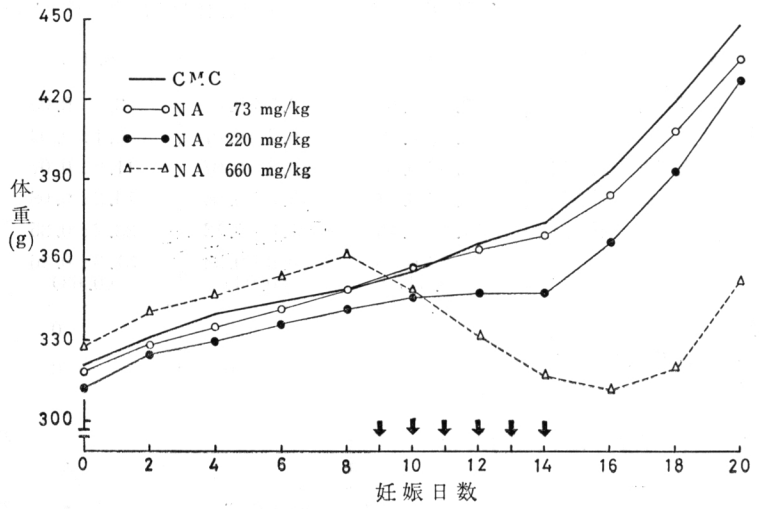
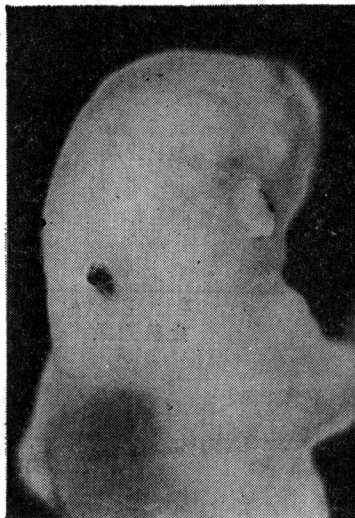


Photo. 8



対照群の曲尾ラット胎仔。

Photo. 9



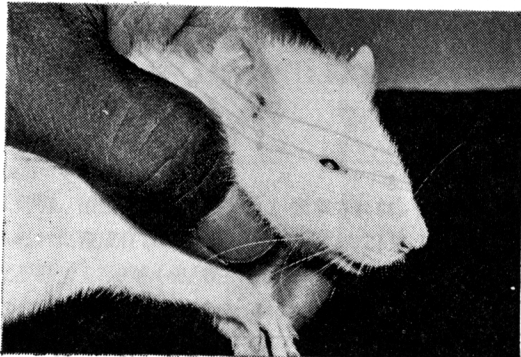
PA 100 mg/kg 群の脊椎裂ラット胎仔。

Photo. 10



PA 100 mg/kg 群の外脳・巨大舌合併ラット胎仔。

Photo. 11



対照群の白内障ラット育成仔。

Photo. 12



PA 1,600 mg/kg 群の無眼球ラット育成仔。

Table 7 PA および NA のラット胎子におよぼす影響

| 実験群 (mg/kg) | PA | | | NA | | |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 0 | 100 | 1,600 | 0 | 73 | 220 |
| 母 獣 数 | 20 | 22 | 23 | 20 | 9 | 9 |
| 総 着 床 数 (一腹平均±S. E.) | 280 (14.0±0.37) | 312 (14.2±0.42) | 316 (13.7±0.38) | 280 (14.0±0.37) | 118 (13.1±0.75) | 120 (13.3±0.67) |
| 胎 仔 吸 収 胚 ^{a)} | 18 | 29 | 34 | 18 | 14 | 7 |
| 死 亡 胎 仔 ^{b)} | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合 計 (%) ^{c)} | 18 (6.4) | 31 (10.0) | 34 (10.8) | 18 (6.4) | 14 (11.9) | 7 (5.8) |
| 生 存 胎 仔 数 | 262 | 281 | 282 | 262 | 104 | 113 |
| 性 比 (♂/♀) | 126/136 (0.93) | 138/143 (0.96) | 138/144 (0.96) | 126/136 (0.93) | 51/53 (0.96) | 62/51 (1.22) |
| 体 重 (g) (AV. ±S. E.) | 3.48±0.066 | 3.62±0.061 | 3.63±0.056 | 3.48±0.066 | 3.52±0.097 | 3.49±0.055 |
| 奇 形 胎 仔 数 | | | | | | |
| 外 表 ^{d)} (%) | 1 (0.4) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 1 (1.0) | 0 (0) |
| 内 臓 ^{d)} (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 骨 格 ^{e)} (%) | 0 (0) | 1 (0.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.8) |

- a) 遺残胎盤および種々の吸収過程にある無定形の胚塊を付着するもの
 b) 器官形成を終了し胎子の状態にあつたものが死亡するもの
 c) 総着床数に対するパーセント
 d) 生存胎仔数に対するパーセント
 e) 観察胎仔数(外表奇形胎仔を除く生存胎仔の半数)に対するパーセント

用し、小量群は、マウスで用いた 100 mg/kg が人体常用量の約 2 倍に相当するのでラットにおいてもこの量を用いることとした。

NA については亜急性毒性試験の結果 800 mg/kg 以上の投与群に体重増加の抑制がみられたため³⁾、マウスの実験にあわせて 660 mg/kg、220 mg/kg および 73 mg/kg を用いて実験を始めた。ところが 660 mg/kg を投与した妊娠母獣は、体重が著明に減少し (Fig. 5)、投薬終了後もなお回復が悪かつた。このため 660 mg/kg 投与群の実験は中断して、220 mg/kg 投与群と 73 mg/kg 投与群とについて以後の実験を進めた。

2-2. 妊娠母獣に対する影響

投薬後の一般状態、妊娠維持率は PA の 1,600 mg/kg 投与群と 100 mg/kg 投与群、NA の 220 mg/kg 投与群と 73 mg/kg 投与群のいずれにも異常を認めなかつた。妊娠中の母獣の体重変化は Fig. 4, 5 に示すとおりで、NA は 220 mg/kg 投与群においても体重増加の抑制がみられた。

2-3. 胎子に対する影響

開腹群の成績を Table 7 にまとめた。総着床数、胎仔死亡数、性比、胎仔体重において対照群との間に有意差のみられるものはなかつた。

奇形胎仔は Table 8 に示すとおりで、その発現頻度は対照群と比較して有意差がなかつた。

Table 8 PA および NA 投与によるラット胎子の奇形発現頻度

| 薬物 | 実験群 (mg/kg) | 奇形の数と種類 |
|----|-------------|---|
| PA | 0 | 1 曲尾 (Photo. 8) |
| | 100 | 1 脊椎裂 (Photo. 9) 1 外脳・巨大舌合併症 (Photo. 10) 1 臍ヘルニア 1 第 4~12 胸椎および肋骨の癒合 |
| | 1,600 | 1 口蓋裂・曲尾合併症 1 臍ヘルニア |
| NA | 73 | 1 臍ヘルニア |
| | 220 | 1 波状肋骨 |

腹部内臓の異常はいずれの投与群にもみいだされなかつた。

骨格観察の結果は Table 9 に示す。骨格奇形胎仔は PA 100 mg/kg および NA 220 mg/kg 投与にそれぞれ 1 例認められ、異常の種類は第 4~12 胸椎および肋骨癒合、波状肋骨であつた。

変異は 14 肋骨が NA 73 mg/kg および 220 mg/kg 投与群に有意に多く認められた。

化骨進行度ではいずれの投与群にも有意差が認められなかつた。

Table 9 PA および NA のラット胎仔骨発生におよぼす影響

| 実験群 (mg/kg) | | PA | | | NA | | |
|---------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-------------|
| | | 0 | 100 | 1,600 | 0 | 73 | 220 |
| 観察胎仔数 ^{a)} | | 125 | 128 | 133 | 125 | 45 | 56 |
| 奇形 (%) | 頭蓋骨 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 中軸骨格 | 0 (0) | 1 (0.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.8) |
| | 四肢骨 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 変異 (%) | 第1, 2頸椎弓の分離・分岐 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 頸肋 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 14肋骨 | 26 (20.8) | 29 (22.7) | 34 (25.6) | 26 (20.8) | 16* (35.6) | 26** (46.4) |
| | 胸骨核過剰 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 胸骨核非対称 | 0 (0) | 1 (0.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 胸椎体の分離 | 1 (0.8) | 0 (0) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 2 (4.4) | 1 (1.8) |
| 骨化進行度 (%) | 上後頭骨分離 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 第2胸骨核化骨不全 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 (0) | 0 (0) |
| | 第5胸骨核化骨不全 | 21 (16.8) | 32 (25.0) | 22 (16.5) | 21 (16.8) | 10 (22.2) | 9 (16.1) |
| | 第6胸骨核化骨不全 | 6 (4.8) | 7 (5.5) | 5 (3.8) | 6 (4.8) | 1 (2.2) | 0 (0) |
| | 中手骨化骨核数 ^{b)} | 3.4±0.04 | 3.4±0.05 | 3.4±0.05 | 3.4±0.04 | 3.3±0.07 | 3.2±0.06 |
| | 中足骨化骨核数 ^{b)} | 4.0±0.01 | 4.0±0.01 | 4.0±0.03 | 4.0±0.01 | 4.0±0.00 | 4.0±0.00 |
| | 尾椎化骨核数 ^{b)} | 4.0±0.06 | 4.3±0.07 | 4.4±0.07 | 4.0±0.06 | 4.5±0.13 | 4.4±0.09 |

a) 外表奇形胎仔を除く生存胎仔の半数
b) AV. ±S.E.

* P<0.05
** P<0.01

2-4. 育成仔に対する影響

哺育実験は PA のみについて行ない、その成績は Table 10, 11 に総括した。

妊娠期間、着床痕数、育成仔生存率では各投与群と対照群との間に有意差は認められなかつた。

外表奇形は白内障 (Photo. 11) が対照群に 1 例、無眼球症 (Photo. 12) が 1,600 mg/kg 投与群に 1 例みられ、内臓および骨格奇形をもつた生存仔はいずれの実験群にもなかつた。

育成仔の分化状態では Table 11 にみられるように対

Table 10 PA のラット育成仔におよぼす影響 (その1)

| 実験群 (mg/kg) | | 0 | 100 | 1,600 |
|-----------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 育成母獣数 | | 8 | 8 | 8 |
| 妊娠期間 (日) (AV. ±S.E.) | | 22.0±0.00 | 22.1±0.12 | 21.8±0.16 |
| 着床痕数 (一腹平均±S.E.) | | 117 (14.6±0.60) | 118 (14.8±0.59) | 119 (14.9±0.91) |
| 生存仔数 | 分娩時 (♂/♀) | 102 (52/50) | 100 (43/57) | 99 (49/50) |
| | 生後 2 週 | 91 | 87 | 85 |
| | 生後 3 週 | 91 | 87 | 85 |
| | 生後 7 週 (♂/♀) | 91 (43/48) | 87 (39/48) | 83 (39/44) |
| 分娩率 ^{a)} (%) | | 87.2 | 84.7 | 83.2 |
| 哺育率 ^{b)} (%) | | 89.2 | 87.0 | 85.8 |
| 生後 7 週生存率 ^{c)} (%) | | 89.2 | 87.0 | 83.8 |
| 奇形生存数 | 外表 ^{d)} (%) | 1 (1.1) 白内障 | 0 | 1 (1.2) 無眼球症 |
| | 内臓 ^{d)} (%) | 0 | 0 | 0 |
| | 骨格 ^{e)} (%) | 0 | 0 | 0 |

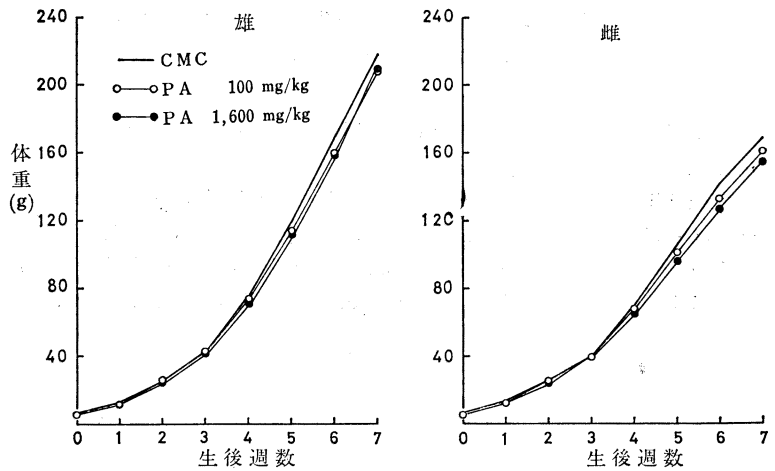
a) 分娩時生存仔数/着床痕数
b) 生後 3 週生存仔数/分娩時生存仔数
c) 生後 7 週生存仔数/分娩時生存仔数
d) 生後 7 週生存仔数に対するパーセント
e) 生後 7 週観察生存仔数に対するパーセント

Table 11 PA のラット育成仔におよぼす影響 (その2)

| 実験群 (mg/kg) | | 0 | 100 | 1,600 |
|-----------------------------|------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|
| 分化状態 (日) | 耳介開展 | 2.8±0.05 | 3.0±0.06 | 3.3±0.12 |
| | 毛生 | 8.8±0.04 | 8.5±0.11 | 8.7±0.15 |
| | 歯芽萌出 | 11.5±0.11 | 11.7±0.15 | 11.6±0.14 |
| | 眼瞼開裂 | 13.5±0.07 | 13.9±0.09 | 14.4±0.13 |
| | 精巢下降 | 21.4±0.18 | 21.1±0.15 | 22.2±0.24 |
| | 膻開口 | 34.7±0.43 (1.00) ^{b)} | 36.2±0.36 (0.98) | 38.2±0.58 (1.00) |
| 行動異常 音・痛み・正向に対する 反射異常 | | 0 | 0 | 1 四肢麻痺 0 |

a) AV. ±S.E.
b) 膻開口雌性生存仔数/全雌性生存仔数 (生後7週目)

Fig. 6
ラット育成仔の生後体重変化



照群に比べて1~3日の範囲で遅延するものが投薬群にみられた。

行動および音・痛み・正向に対する反射には異常を認めなかつた。なお四肢麻痺が1,600 mg/kg 投与群に1例みられ、この育成仔は成長悪く、生後35日目に死亡した。剖検の結果は肺炎のみで、関節異常などはみだされなかつた。

育成仔の生後体重変化は Fig. 6 に示すとおりである。雄においては各投与群と対照群との間で差異がなかつたが、雌では投与群で体重増加抑制の傾向がみられた。

精巢の精子形成への分化状態はマウスとほとんど程度であつたが、卵巣組織は全般にマウスより発達していた。成熟精子がみられた育成仔は対照群で100% (43/43), 100 mg/kg 投与群で92.3% (36/39), 1,600 mg/kg 投与群で87.2% (34/39) であり、黄体形成の育成仔は対照群で100% (48/48), 100 mg/kg 投与群で97.9% (47/48), 1,600 mg/kg 投与群で100% (44/44) に認められた。すなわち、性腺の発達に100 mg/kg および1,600 mg/kg 投与群の雄においてわずかに遅延がみられた。

総 括

以上の成績を要約すると、PAはマウスには5,400 mg/kg と100 mg/kg、ラットには1,600 mg/kg と100 mg/kg を投与したが、本実験条件下において、マウス、ラットのいずれの妊娠母獣および胎仔に対しても影響をおよぼさず、催奇形性を示さなかつた。育成仔ではラットにおいて生後の体重増加や発育分化状態にやや発育遅延の傾向が認められるものもあつた。

NAではマウスには660 mg/kg、220 mg/kg および73 mg/kg、ラットには220 mg/kg と73 mg/kg を投与して妊娠母獣および胎仔におよぼす影響を調べたが、マウス660 mg/kg とラット220 mg/kg 投与群において母獣の体重増加抑制がみられ、骨格検査においてはマウス、ラットともに14肋骨が多くみられた。しかし本実験条件下において、NAにも催奇形性はみられなかつた。

以上の諸成績を総合評価すると、マウスおよびラットの妊娠母獣および胎仔に対して、PAはNAより安全度の高い薬物であるといふことができる。

稿を終わるに当たり、本実験に終始協力された椋本健次、南部次男、小紫正一の諸氏に深謝します。

参 考 文 献

- 1) 清水当尚,ほか:新抗菌剤 Piromidic acid の研究 I. 抗菌作用。Chemotherapy 19(5): 379~386, 1971
- 2) GEORGE Y. LESHER, ERNEST J. FROELICH, MONTE D. GRUETT, JOHN HAYS BAILLY

& R. PAULINE BRUNDAGE: 1, 8-Naphthyridine Derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. J. Med. Pharm. Chem. 5: 1063, 1962

- 3) 仙田博美, 大西久美雄, 岡 武哲, 辰己 照: Piromidic acid の毒性学的検討。Chemotherapy 19(5): 404~421, 1971

TERATOLOGICAL STUDIES ON PIROMIDIC ACID

KOICHI NISHIMURA, TAKENORI OKA and HIROSHI TATSUMI

Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

Teratological studies on piromidic acid compared to nalidixic acid were carried out with the following results.

Piromidic acid showed no teratogenicity in mice at oral doses of 100 and 5,400 mg/kg/day, and in rats at oral doses of 100 and 1,600 mg/kg/day. Nalidixic acid also showed no teratogenicity in mice at oral doses of 73, 220 and 660 mg/kg/day, and in rats at oral doses of 73 and 220 mg/kg/day. However, piromidic acid had less influences on pregnant animals and fetuses than nalidixic acid did.