

新アミノ配糖体系抗生剤 Tobramycin の経胎盤胎児移行に関する検討

田中新平・播磨昌幸・山田文夫
須川 信

大阪市立大学医学部産科婦人科学教室

緒 言

Tobramycin は米国イーライ・リリー社研究所で開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質で、*Pseudomonas* に対し同系統の抗生物質である DKB, GM などよりすぐれた抗菌力を示し、*Pseudomonas* 以外の *Proteus* 属、*Klebsiella* 属などに対しても強い抗菌力を示すことが認められている。

我々は妊産婦に対する化学療法の基本的検討事項として、各種抗生物質の経胎盤胎児移行について報告してきたが、今回 Tobramycin について同様の検討を行ない若干の知見を得たので報告する。

研究対象及び方法

妊娠38週から41週までの陣痛発来中で妊娠中毒症などの異常が認められない正常妊婦および産科的適応による帝王切開施行例、計32例を無差別に選り薬物投与量により 80 mg 投与群と 160 mg 投与群の2群に群別した。各投与量を1回筋肉内注射により投与し、胎児娩出時に母体血、臍帯血および可能なものでは羊水を採取した。

測定方法は、培地に Difco No. 5 agar を用い、検定菌に *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた Disc plate assay method である。標準曲線の作成には、母体血お

よび臍帯血の場合は Moni-trol 1 を、羊水の場合には 0.1 M Phosphate buffer pH 8.0 を用いた。

1) 80 mg 投与群

80 mg 投与群における母体血中濃度は Fig. 1 および Table 1 に示すように、我々が測定した範囲内においては投与後1時間目が平均 2.61 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、2時間値 1.37 $\mu\text{g/ml}$, 3時間値 0.71 $\mu\text{g/ml}$, 3時間30分値 0.69 $\mu\text{g/ml}$, 4時間値 0.56 $\mu\text{g/ml}$, 4時間30分値 0.49 $\mu\text{g/ml}$ と時間の経過とともに漸次減少し、母体血清中の

Fig. 1 Concentration in maternal blood, umbilical cord blood and amniotic fluid (80 mg administered group)

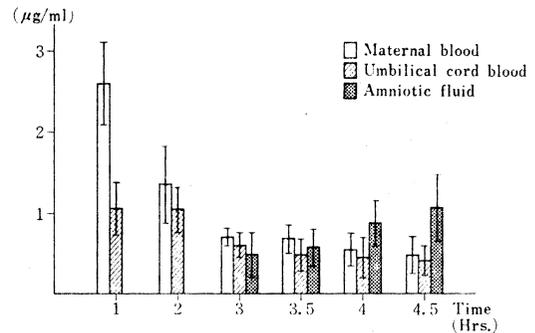


Table 1 Concentration in maternal blood, umbilical cord blood, amniotic fluid and U/M, A/M ratio in 80 mg Tobramycin administered group.

Time (hrs)	Maternal blood ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord blood ($\mu\text{g/ml}$)	U/M ratio (%)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	A/M ratio (%)
1	2.61	1.06	40.6	N.D.	/
2	1.37	1.05	76.6	N.D.	/
3	0.71	0.60	84.5	0.49	69.0
3.5	0.69	0.49	71.0	0.58	84.1
4	0.56	0.45	80.3	0.88	157.1
4.5	0.49	0.43	87.8	1.07	218.4

U/M ratio : Umbilical cord blood/Maternal blood ratio

A/M ratio : Amniotic fluid/maternal blood ratio

N.D. : non detectable

半減期は臍帯血よりも短い傾向がうかがわれた。臍帯血中濃度については濃度のピークは母体血と同様投与後1時間目に出現し、経時的に漸次減少するが、その減少率は母体血に比し著しく遅い傾向を認めた。また、羊水中濃度は投与後1時間目、2時間目では測定限界以下であり、3時間目で平均 $0.49 \mu\text{g/ml}$ と初めて測定可能な濃度を示し、3時間30分値 $0.58 \mu\text{g/ml}$ 、4時間値 $0.88 \mu\text{g/ml}$ 、4時間30分値 $1.07 \mu\text{g/ml}$ と母体血、臍帯血中濃度とは逆に漸次上昇する傾向を認め、我々が行なった測定範囲内においては4時間30分値の $1.07 \mu\text{g/ml}$ が最高値であった。

2) 160 mg 投与群

つきに、160 mg 投与群の母体血中濃度、臍帯血中濃度および羊水中濃度は Fig. 2 および Table 2 に示すように、母体血中濃度のピークは80 mg と同様に投与後1時間目に出現したが、投与後2時間目の値が80 mg

Fig. 2 Concentration in maternal blood, umbilical cord blood and amniotic fluid (160 mg administered group)

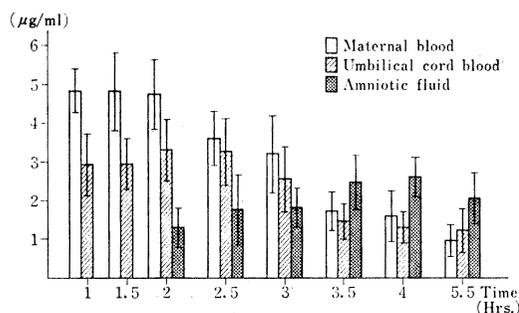


Table 2 Concentration in maternal blood, umbilical cord blood, amniotic fluid and U/M, A/M ratio in 160 mg Tobramycin administered group

Time (hrs)	Maternal blood (µg/ml)	Umbilical cord blood (µg/ml)	U/M ratio (%)	Amniotic fluid (µg/ml)	A/M ratio (%)
1	4.84	2.43	50.2	N.D.	/
1.5	4.84	2.43	50.2	N.D.	/
2	4.77	3.31	69.4	1.29	27.0
2.5	3.57	3.28	91.9	1.78	49.9
3	3.20	2.58	80.6	1.80	56.3
3.5	1.74	1.46	83.9	2.47	141.9
4	1.61	1.32	81.9	2.61	162.1
5.5	0.95	1.21	127.4	2.06	216.8

U/M ratio : Umbilical cord blood/maternal blood ratio

A/M ratio : Amniotic fluid/maternal blood ratio

N.D. : non detectable

投与群では1時間目の値の約1/2に減少したのに比べ、160 mg 投与群では投与後1時間目と2時間目の間にはほとんど差がなく、また全体の減少率は160 mg 投与群の方が遅延することが観察された。したがって、臍帯血中濃度の推移も80mg 投与群とはやや異なった態度をとり、すなわち、80 mg 投与群では投与後1時間目にそのピークを示したのに対し、160 mg 投与群では投与後2時間目にそのピークが出現し、また母児移行率は投与後1時間目が80mg 投与群の約2.3倍、他の時間での比較では約3~4倍の高い移行率を認めた。また、羊水中濃度に関しては160 mg 投与群では2時間目において $1.29 \mu\text{g/ml}$ と80 mg 投与群よりも早い時期より測定され、その濃度のピークは投与後4時間目であり、5時間30分後にはやや減少する傾向を認めた。

総括並びに結論

妊産婦の化学療法はその薬剤の胎児に対する影響などから、一般の化学療法とは異なった立場で論じられなければならないことが近年注目されるようになってきた。すなわち、薬物の経胎盤胎児移行の程度を知ることが妊娠初期では胎児の催奇形の問題、後期では早期破水等による胎内感染の予防ないし治療の目安となるなど、臨床的意義は少なくない。

今回我々は新アミノ配糖体系抗生物質 Tobramycin について、その母児移行に関する若干の検討を行なった。

まず、80 mg 投与群14例、160 mg 投与群18例の母体血中濃度、臍帯血中濃度および羊水中濃度を測定、比較したところ、母体血中濃度において160 mg 投与群の

濃度減少率は 80 mg 投与群に比し低い傾向を示し、投与後 1 時間目の比較では約 1.8 倍であるのに、2 時間目では約 3.5 倍、3 時間目では約 4.5 倍と高い血中濃度が持続していることが知られた。このことは大量投与の場合の吸収性の問題と考えられるが、今後さらに他の薬剤についても同様な観察を行ない、筋注による大量投与の場合の体内動態について検討したいと考える。また、臍帯血中濃度は 80 mg 投与群では、投与後 2 時間目を除いてはほぼ母体血中濃度と同様の推移を示したが、160 mg 投与群では母体血中濃度が比較的長時間高濃度に持続される関係からか 80 mg 投与群とはやや異なった態度を示し、そのピークは投与後 2 時間目と遅延し、また、各時間による比較では 80 mg 投与群の値の約 2.3 倍から 4.3 倍までの高い移行率を認めた。

つぎに、母体血中濃度と臍帯血中濃度の比より母児移行率を比較してみると、80 mg 投与群では 40.6% から 87.8%、160 mg 投与群では 50.2% から投与後 5 時間 30 分目の 100% を越えるものがあり、我々がいままで報告してきたセファロスポリン系、合成ペニシリン系抗生物質等よりはるかに高い移行率を示した。薬剤の胎盤通過性の難易は、その薬剤の分子量および血清蛋白結合率と密接に関連すると考えられるが、前述の抗生物質の分子量については Tobramycin もほぼ同様の値であり、他の抗生物質に比し Tobramycin の血清蛋白結合率はかなり低いものと考えられる。

また、羊水中濃度については、主として胎児というバイパスを通過したのち羊水中に出現してくるため、80 mg 投与群では投与後 3 時間目に、160 mg 投与群では 2 時間目に測定可能となったが、その後は両群とも漸増し、ほぼ 4 時間から 4 時間 30 分でピークに達するように思われた。また、その際の羊水中濃度を抗菌有効濃度の観点から考えた場合、両群とも有効濃度と考えられる。

以上の結果より、アミノ配糖体系抗生物質の副作用と

して第 8 脳神経障害の問題が存在するため、長期連用が必要な場合および妊娠初期における使用は、その胎盤通過性を考えた場合できるだけさげなければならないが、抗生物質の乱用によると思われる *Pseudomonas*, *Klebsiella* および多剤耐性を示す *E. coli* などの出現が問題になっている今日、早期破水などによる胎内感染の予防および治療の目的で短期間使用する場合などには産科領域においても有効な薬剤であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) 第 22 回日本化学療法学会シンポジウム Tobramycin (昭 49)
- 2) 田中新平：妊娠個体における Cephalosporin C 系薬剤の体内動態。産婦進歩 26(3)：233~241, 1974
- 3) 播磨昌幸，ほか：新合成ペニシリン製剤 Amoxycillin の血中濃度，母児移行および臨床効果にかんする研究。Chemotherapy 21 (8)：1777~1778, 1973
- 4) 薬師寺道明，ほか：産科領域における Amoxycillin の応用。Chemotherapy 21 (8)：1787~1971, 1973
- 5) MACAULAY, M.A.; et al.: Placental transfer of ampicillin. Am. J. Obst. & Gynec. 96: 943~950, 1966
- 6) MACAULAY, M.A.; et al.: Placental transfer of cephalothin. Am. J. Obst. & Gynec., 100: 940~946, 1968
- 7) BARR, W.; et al.: Placental transmission of cephaloridine. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 74: 739~745, 1967
- 8) 吉岡 一，ほか：Cephaloridine の胎盤通過性について。日新生児誌 5：81~83, 1969
- 9) 山口龍二：妊娠と抗菌剤。産と婦 38：1520~1529, 1971

PLACENTAL TRANSFER OF TOBRAMYCIN

SHINPEI TANAKA, MASAYUKI HARIMA, FUMIO YAMADA and TADASHI SUGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School

A clinical use of antibiotics during pregnancy may raise a serious problem regarding placental transfer as well as *in vivo* dynamics in mothers.

We had some studies on placental transfer of tobramycin.

At term normal gravidas, patients were classified in two groups with administered dose of tobramycin.

One group was administered 80 mg of tobramycin and another group was administered 160 mg tobramycin, and the concentrations of tobramycin in maternal blood, umbilical cord blood and amniotic fluid in each group were monitored.

The following results were obtained.

1) In the maternal blood, the mean peak of concentration was found 1 hour after administration and the half-life of tobramycin was shorter than that of umbilical cord blood.

2) In amniotic fluid, the concentration was detectable 2 to 3 hours after administration of tobramycin and the concentration was increased until 4 hours after administration of tobramycin.

3) The placental transfer rate of tobramycin was higher than those found with other antibiotics such as cephalosporin C, ampicillin or sulbenicillin.

This result suggested that the serum protein binding rate of tobramycin was lower than those of other antibiotics.