

## 薬剤の胎盤通過性に関する基礎的研究 とくに fetal distress に対する経母体的治療の意義について

### Study on Placental Transfer of Drugs in Connection with the Maternal Medication for Fetal Distress

岡山大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 橋本 清教授)

高 田 智 价 Tomoyoshi TAKATA

**概要** 母児間の物質交換臓器として胎盤は未解明の領域であり、各物質によりその態度を異にする特殊性を有し、さらに胎児血行に入った物質の胎児臓器における態度も成人のそれと著しく異なるとされている。著者は主として fetal distress の治療ないし診断に際して重要とされ、現在試験的に用いられている各種物質について、その胎盤通過性および胎児各臓器への移行を妊娠マウスにおいて放射性同位元素を利用して検討した。その結果

(1) グルコースの胎児移行性は良好と考えられ、母児ともに均等な分布がみられた。fetal distress に際して、エネルギー源としての高張糖液経母体的投与は有効であると考えられる。

(2) キシリトールは母体脳、肝に取り込みが強くみられ、胎児移行はグルコースに比べ劣ると考えられる。

(3) 重曹は投与後30分では、母体側に比べ胎児側で高値に認められ、胎盤にも barrier の存在は認められなかった。

(4) コルチゾールはばらつきが大きく一概には言えないが、胎児への移行は良好とは言いがたい。

(5) ノルエピネフリンは胎児への移行は非常に少なく、Neo-synephrine Test の有用性の一つの裏付けとなつた。又、母体脳への取り込みが非常に少ないのに対し、胎児脳へは比較的多く、胎児側での脳関門の未熟性が想像される。

#### 緒 言

胎盤の機能は母児相関によつて代表される物質交換系の比重が極めて高く、胎児に対する経母体的治療の重要経路として注目されているが、各種薬剤に対する胎盤通過性が治療効果を得るための基本的条件として強調される。

従来胎盤通過性に関する検討は、母体投与後の母児血中濃度の推移を追求する生化学的測定法あるいは電子顕微鏡も含めての形態学的検索が中心であつたが、いずれも通過機序に重点がおかれ胎児に対する効果についての検討は極めて少ない。

薬剤の治療効果はそれぞれの臓器への親和性によつて規制されるが、放射性同位元素による臓器内取り込みの検討は最も有力な手段とされてい

る。

そこで今回、著者は胎児に対する経母体的治療の基礎を確立するため、fetal distress を中心とする胎児異常に有効と考えられる薬剤について、それぞれの放射性同位元素を用いて胎児の全身 Radioautogram を作製し、胎盤通過性を含めて胎児臓器への取り込みに対する定性的検討を行なうと共に、母体及び胎児の主要臓器の単位重量当りの放射能を液体シンチレーションカウンターを使用して測定し、薬剤濃度の定量的な解析を行なつた。更に臓器毎の放射能比を比較することにより、母体静脈内投与の母児に対する効果の差および薬剤の胎盤通過機序に対する考察を行なつた。

実験材料および方法

(1) 実験動物：妊娠第18～20日の Strong A 系マウスを使用した。

(2) 投与物質：

a) D-glucose-6-<sup>3</sup>H (specific activity 7.95Ci/m mol, 44mCi/mg glucose,

The Radioactive Centre, Amersham, England 製) を生理食塩水に溶解し、50μCi/ml に調整した。

b) Glucose-U-<sup>14</sup>C (specific activity 3.0mCi/m mol, 16.7μCi/mg Glucose,

The Radioactive Centre, Amersham, England 製) を生理食塩水に溶解し、50μCi/ml に調整した。

c) Xylitol-U-<sup>14</sup>C (specific activity 3.3mCi/m mol, 21.7μCi/mg Xylitol,

The Radioactive Centre, Amersham, England 製) を生理食塩水に溶解し、25μCi/ml に調整した。

d) Sodium-Bicarbonate-<sup>14</sup>C (specific activity 60mCi/m mol, 698μCi/mg,

The Radioactive Centre, Amersham, England 製) を生理食塩水に溶解し、50μCi/ml に調整した。

e) Cortisol-1,2-<sup>3</sup>H (specific activity 2.0Ci/m mol, 5.5mCi/mg,

The Radioactive Centre, Amersham, England 製) を生理食塩水に溶解し、50μCi/ml に調整した。

f) D.L.-Noradrenaline-7-<sup>3</sup>H Hydrochloride (specific activity 12Ci/m mol, 59mCi/mg,

The Radioactive Centre, Amersham, England 製) を生理食塩水に溶解し、100μCi/ml に調整した。

(3) 実験方法：母マウス体重1g当り約1μCiの割合に上記各物質をマウス尾静脈より注入し、投与30分後に頸椎脱臼により犠牲に供し、開腹後母体各臓器、胎盤および胎児を速やかに取り出した。胎児の1例は後述する Radioautogram 作製のため、クリオスタット試料台上で凍結した。一方、母体側では脳、心、肝および子宮を、胎児

側では胎盤、脳、心および肝を取り出し、血液成分をろ紙により吸収したのち秤量した。臓器採取については Color Quenching を少なくするために100mg以下とした。次に Soluene™ 100® sample solubilizer (Packard instrument Co. 製) 1mlの入った液体シンチレーション用バイアルに、秤量した各組織を入れ、2～3日室温に放置あるいは60°C以下で加熱し完全に溶解した。次いで、PPO (2,5 Diphenyloxazole) scintillation grade (Packard instrument Co. 製) 8g および Dimethyl POPOP (1,4-bis 2-(4-methyl-5-phenyl oxazolyl)-Benzene) scintillation grade (Packard instrument Co. 製)

0.2g をトルエン 500ml に溶解作製したトルエンシンチレーター液10mlを加え、Packard Model 3324, Tricarb scintillation spectrometer で10分間3回測定により放射能を測定し、cpm/g.w.w. として算出し、更に dpm/g.w.w. に換算した。尚、Color Quenching の多いものは Benzoyl Peroxide の少量を加え Quenching を低下させた。次に、胎児全身 Radioautogram 作製にあたっては水溶性薬剤の人為的な流出、移動をさけるため凍結全身 Radioautography 法によった。まずドライアイス中で冷却したクリオスタット試料台上に胎児を載せ、急速に凍結させた。これをクリオスタット内(約-15°C)に設置したマイクロームを用いて厚さ約10～15μの胎児全身切片を作製した。その切片を凍結した状態で、Scotch Tape の粘着面に貼りつけ、安全光のもとでサクラ工業用X線フィルム N-Type に密着させ、ディープフリーザー内で約10日間低温露出した。露出後、コニドールX (小西六写真工業 K.K. 製) で20°C 3分間現像し、次いでコニフィックス (小西六工業 K.K. 製) により、20°C 15～30分間定着した後、水洗して胎児全身 Radioautogram を得た。

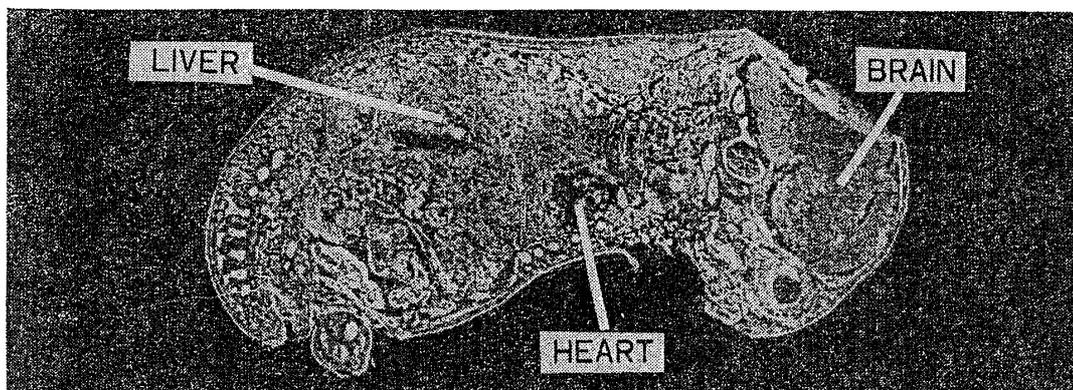
#### 実験成績

(1) 投与薬剤の臓器別分布

(a) glucose および xylitol について

写真①および②に glucose-<sup>14</sup>C および xylitol-<sup>14</sup>C の胎児全身 Radioautogram を示した。母体に投与された glucose, xylitol はいずれも胎児全身に広

写真① glucose <sup>14</sup>C, 胎児全身 Radioautogram



写真② Xylitol <sup>14</sup>C, 胎児全身 Radioautogram

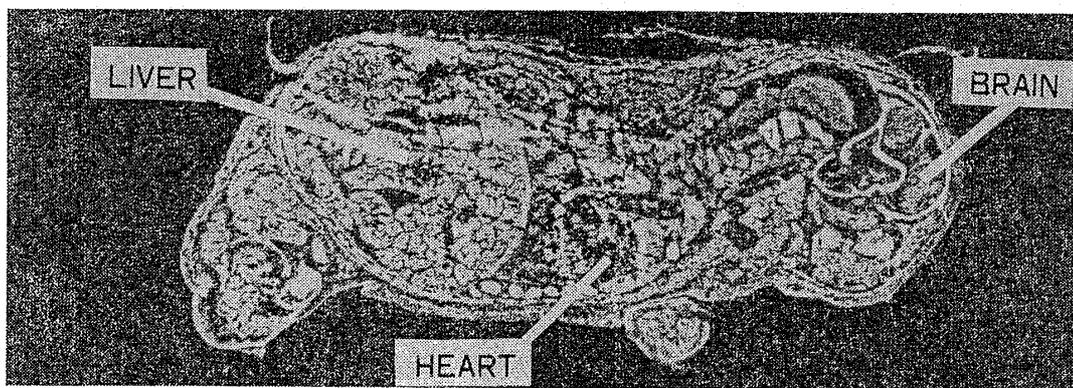
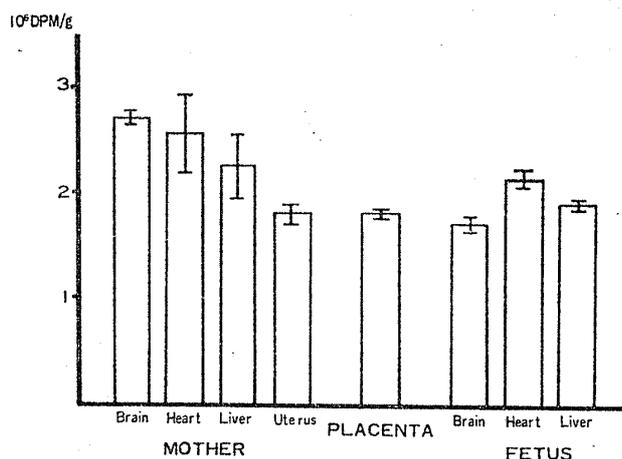


表1 母児主要臓器分布 (a)

	Glucose- <sup>3</sup> H (10 <sup>3</sup> dpm/g)		Xylitol- <sup>14</sup> C (10 <sup>3</sup> dpm/g)	
	n	Mean±S.E.	n	Mean±S.E.
Maternal Brain	6	2703± 74	7	2015± 108
Heart	4	2577± 388	7	921± 83
Liver	7	2245± 216	7	3166± 261
Uterus	12	1794± 102	10	784± 39
Placenta	14	1795± 36	9	869± 40
Fetal Brain	12	1748± 77	11	715± 52
Heart	9	2166± 40	9	1380± 82
Liver	12	1895± 83	10	758± 46

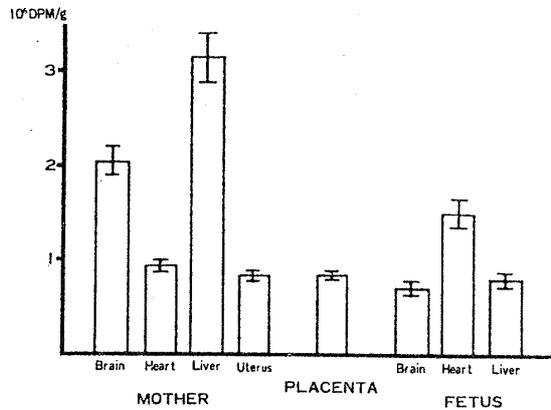
く分布されており、母体からの移行あるいは胎盤通過性は良好と考えられる。しかしこの Radioautogram のみによつて glucose あるいは xylitol の相違および胎児各臓器での取り込みの態度を明確にすることは出来なかつた。各臓器での放射能の量的分布については表①および図①、②に示すように、glucose-<sup>3</sup>H のマウス母体投与により30分後には母体脳 2,703×10<sup>3</sup>dpm/g.w.w. 心 2,577×

図1 Distribution of Radioactivity following Maternal Glucose-<sup>3</sup>H Loading (Mean±S.E.)



10<sup>3</sup>dpm/g.w.w. 肝 2,245×10<sup>3</sup>dpm/g.w.w. で母体主要臓器には、ほぼ均等に分布した。又、胎児側においても脳 1,748×10<sup>3</sup>dpm/g.w.w. 心 2,166×10<sup>3</sup>dpm/g.w.w. 肝 1,895×10<sup>3</sup>dpm/g.w.w. と母体と同様に、ほぼ均等な分布を示し、母体値と比較

図2 Distribution of Radioactivity following Maternal Xylitol-<sup>14</sup>C Loading (Mean±S.E.)



してもやや低値を示すにすぎなかつた。臓器毎の取り込みは肝を基準として、個々の実験例においてそれぞれの比率をみると表③に示すように、母体共にほぼ同一傾向を示したが、胎児心には特に多く取り込まれた。一方, xylitol-<sup>14</sup>C の取り込みの態度をみると母体脳  $2,015 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、心  $921 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、肝  $3,166 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  と肝、脳に取り込みが強く脳/肝比は 0.650 であるのに対して心/肝比では 0.293 にすぎなかつた。胎児側では脳  $715 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、心  $1,380 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、肝  $758 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  と心にやや強い取り込みが見られたが、脳/肝比では 0.939, 心/肝比では 1.666 と母体のような強い臓器特異性は少なかつた。しかし母体に比べ心では高値を示し、肝、脳では低値を示した。

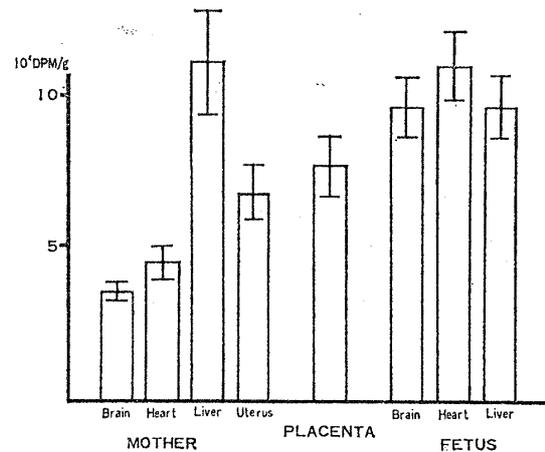
#### (b) Bicarbonate について

表②および図③に示すように、母体投与30分後では他の放射性投与物質に比べ母児共に低値を示した。母体側では脳  $358 \times 10^2 \text{dpm/g.w.w.}$ 、心  $458 \times 10^2 \text{dpm/g.w.w.}$ 、肝  $1,125 \times 10^2 \text{dpm/g.w.w.}$  を示し、脳/肝 0.320, 心/肝 0.410 と肝に取り込みが強く見られた。胎児側では脳  $979 \times 10^2 \text{dpm/g.w.w.}$ 、心  $1,119 \times 10^2 \text{dpm/g.w.w.}$ 、肝  $982 \times 10^2 \text{dpm/g.w.w.}$  と心にやや強い取り込みが見られたが、その比率は表④に示すように脳/肝比 1.062, 心/肝 1.159 とほぼ均等な分布を示した。又、脳、心に於ては胎児側が母体側に比べ高値を示し、子宮  $695 \times 10^2 \text{dpm/g.w.w.}$ 、胎盤  $786 \times 10^2 \text{dpm/g.w.w.}$  と両者

表2 母児主要臓器分布 (b)

	Bicarbo.- <sup>14</sup> C (10 <sup>2</sup> dpm/g)		Cortisol- <sup>3</sup> H (10 <sup>3</sup> dpm/g)		Nor-epi.- <sup>3</sup> H (10 <sup>3</sup> dpm/g)	
	n	Mean ±S.E.	n	Mean ±S.E.	n	Mean ±S.E.
Maternal Brain	9	358±34	6	172±50	6	249±27
Heart	9	458±55	6	1108±439	6	4757±180
Liver	9	1125±175	8	3329±616	6	5238±645
Uterus	18	695±90	13	1136±124	8	1231±99
Placenta	17	786±95	13	954±275	9	815±39
Fetal Brain	16	979±97	10	238±21	8	194±6
Heart	14	1119±123	7	383±92	8	246±52
Liver	15	982±107	9	491±115	9	739±96

図3 Distribution of Radioactivity following Maternal Bicarbonate-<sup>14</sup>C Loading (Mean±S.E.)



はほぼ等しい値を示した。

#### (c) cortisol について

表②および図④に cortisol-<sup>3</sup>H の母児主要臓器への取り込みの値を示したが、その値には他の放射性物質に比してばらつきが大きかつた。母体肝では特にばらつきが大きかつたが、 $3,329 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  と高値を示した。母体脳への取り込みは低く  $172 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  で、表④に示すように、脳/肝比は 0.060 と著しく低値であつた。母体心では  $1,108 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、子宮では  $1,136 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  とほぼ等しい値であるのに対し、

図4 Distribution of Radioactivity following Maternal Cortisol-<sup>3</sup>H Loading (Mean±S.E.)

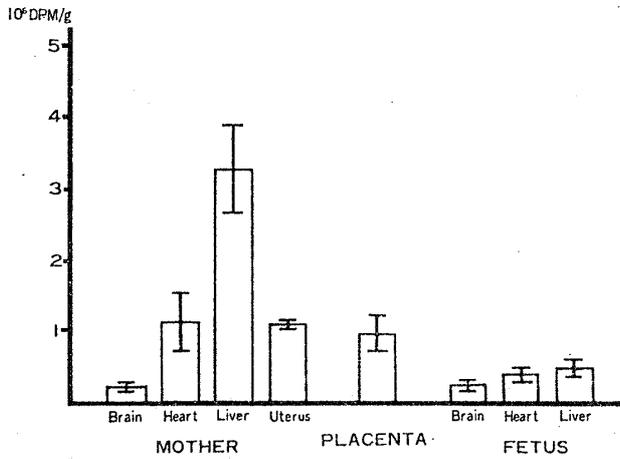
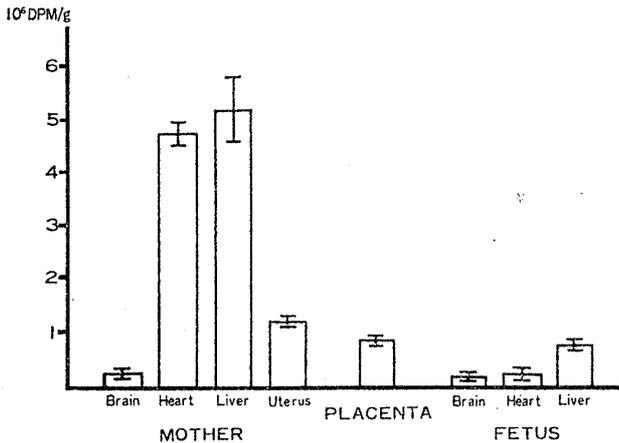


図5 Distribution of Radioactivity following Maternal Nor-Epinephrine-<sup>3</sup>H Loading (Mean±S.E.)



胎盤では  $954 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  とやや低値を示した。一方、胎児側では脳  $238 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、心  $383 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、肝  $491 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  と何れも低値であるが、主要臓器に於ける取り込みの態度は、母児ともに同じ傾向を示した。

(d) nor-epinephrine について

表②および図⑤で示すように、母体心に  $4,757 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、肝に  $5,238 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  と強い取り込みがみられたが、脳には  $249 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  と低く、脳/肝比も表④で示すように  $0.054$  と非常に低率であつた。又、子宮では  $1,231 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  で、子宮/肝比は  $0.269$  と低率を示し、胎盤へも  $815 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、胎盤/肝比は

$0.160$  と更に低率となつた。一方、胎児側も低値を示し脳  $194 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、心  $246 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$ 、肝  $739 \times 10^3 \text{dpm/g.w.w.}$  であつたが、胎児での脳/肝比は  $0.263$  と母体での比率に比べると高率であつた。母児主要臓器での取り込みの態度は母児ともにはほぼ同様の傾向を示した。

(2) 母児相関並びに胎盤通過性

投与薬剤の母児相関を検討するため臓器毎に胎児/母体比を求め、また胎盤通過性については静脈内投与後の循環動態に従つて子宮/肝、胎盤/子

表3 主要臓器間相対比 (a)

	Glucose- <sup>3</sup> H & <sup>14</sup> C Mean±S.E.	Xylitol- <sup>14</sup> C Mean±S.E.
Mother Brain/Liver	1.309±0.096	0.650±0.036
Heart/Liver	1.296±0.232	0.293±0.018
Uterus/Liver	0.899±0.028	0.253±0.022
Placenta/Maternal Liver	0.932±0.026	0.249±0.018
Placenta/Uterus	1.036±0.029	1.081±0.142
Fetal liver/Placenta	0.966±0.047	1.043±0.156
Fetus Brain/Liver	0.953±0.043	0.939±0.043
Heart/Liver	1.715±0.281	1.666±0.223
Fetus/Mother Brain	0.602±0.027	0.351±0.026
Heart	0.929±0.088	1.431±0.080
Liver	0.886±0.053	0.242±0.007

宮、胎児肝/胎盤の順に検討、表③～④に示した。glucose では胎児/母体比は脳、心、肝でそれぞれ  $0.602$ 、 $0.929$ 、 $0.886$  と胎児脳で幾分低値であつたが、xylitol では胎児/母体比は脳、肝でそれぞれ  $0.351$ 、 $0.242$  と極端に低かつたのに対して、心では  $1.431$  と逆に胎児側に高く、glucose とは異なる分布を示した。bicarbonate は脳、心で胎児側が高く母体の2倍以上で、特に脳では胎児/母体比  $2.507$  と投与薬剤中最高値を示した。

表4 主要臓器間相対比 (b)

	Bicarb.- <sup>14</sup> C Mean± S.E.	Cortisol- <sup>3</sup> H Mean± S.E.	Nor-epi.- <sup>3</sup> H Mean± S.E.
Mother Brain/Liver	0.320± 0.014	0.060± 0.033	0.054± 0.015
Heart/Liver	0.410± 0.052	0.456± 0.291	0.981± 0.131
Uterus/Liver	0.499± 0.032	0.416± 0.064	0.269± 0.027
Placenta/ Maternal liver	0.528± 0.040	0.319± 0.047	0.160± 0.014
Placenta/Uterus	1.099± 0.074	0.750± 0.069	0.586± 0.023
Fetal liver/ Placenta	1.137± 0.068	0.474± 0.102	0.962± 0.147
Fetus Brain/Liver	1.062± 0.056	0.540± 0.060	0.263± 0.029
Heart/Liver	1.159± 0.055	0.733± 0.042	0.400± 0.065
Fetus/Mother Brain	2.507± 0.139	1.189± 0.162	0.815± 0.051
Heart	2.262± 0.137	0.302± 0.092	0.052± 0.017
Liver	0.730± 0.005	0.233± 0.083	0.157± 0.037

cortisol, epinephrine ではほぼ同様の態度を示し、胎児/母体比は脳ではそれぞれ 1.189および 0.815と比較的高値であるのに対して、心、肝では胎児側が極端に低値であった。

胎盤通過性については glucose は子宮/肝、胎盤/子宮、胎児肝/胎盤はそれぞれ 0.899, 1.036, 0.966で有意な差は認められなかったが, xylytol では 0.249, 1.081, 1.043と子宮/肝比で著明な低下が特徴的であった。bicarbonate でも子宮/肝比 0.540, 胎盤/子宮比 1.099, 胎児肝/胎盤比 1.137と子宮/肝比が約 $\frac{1}{2}$ の低率で、母体内でも分布の差が顕著であった。これに対して cortisol は子宮/肝比 0.416と低率であるが、更に胎盤/子宮比 0.750, 胎児肝/胎盤比 0.474と子宮～胎盤系を中心に胎児側に低値が認められ、胎盤通過機序に対する特異性がうかがわれた。nor-epinephrine は子宮/肝比で 0.269, 胎盤/肝比では 0.160と極めて低く、胎盤/子宮比でも 0.586と投与薬剤中最低値を示した。しかしながら胎児肝/胎盤では 0.962と殆んど同程度の分布が示され、nor-epi-

nephine 分布に対して母体循環系と胎児循環系の間に大きな差異が認められた。

#### 考 案

胎盤を介する物質交換に対する検討は古くより行なわれており、Ramsey(1962)による胎盤循環系の報告をはじめ血液ガスに対する Bartels et al. (1965)の報告、薬物通過性に対する Moya et al. (1962)の報告、更には山口(1966)の形態学的追求など多くの報告があるが、いずれも血中濃度の比較ないしは通過機序についての検討が中心であり、経母体的な胎児への治療を目的とした検討は武田他(1968 a, 1968 b, 1969, 1970 a)の酸塩基平衡矯正、Schweitzer et al. (1969)の cortisol の検討など比較的少ない。著者は経母体的治療法の基礎を確立する目的で、頻度も高く分娩時の救急疾患として重視される fetal distress の治療を中心に検討した。胎児に対する治療効果は胎盤の通過性ばかりでなく、胎児各臓器での分布状態が重視される。本実験は放射性同位元素でラベルした各物質についての胎児移行性および母児主要臓器での分布を、Radioautogram およびシンチレーションカウンターにより検討したものである。

glucose の胎盤通過性については生化学的方法でその母児相関を見ることにより、胎盤通過性は良好で主として能動的移行を示していると言われる。又、放射性同位元素を用いた方法では Alexander et al. (1955), Chinard et al. (1956) および Sabata et al. (1970) などの報告が見られるが、いずれもその胎盤通過性は良好であると報告している。

Coltart et al. (1969) はヒトに25gブドウ糖を急速静注することにより母児の血糖値を比較検討しているが、胎児では15分後が最高となり以後漸減すると報告している。著者はこの観点より投与後30分を安定した時期とみなし、又、fetal distress の治療に最も利用される時期と考え、投与後30分値で比較検討した。Widdas (1952)によれば母体ブドウ糖投与後の母児血糖値の差が拡散度以上に小さい事、ほぼ同じ分子量の果糖に比べ

ドウ糖の通過性が良い事などによりブドウ糖の胎盤通過には Carrier 因子の存在があると仮説をたてた。本実験においてはヒトと同じ hemochorial の胎盤を有する妊娠末期マウスを用いて、投与後30分の各臓器の放射能を測定、比較検討した。glucose- $^{14}\text{C}$ および xylitol- $^{14}\text{C}$  投与後、同一条件で作製した胎児全身 Radioautogram によれば、いずれも胎児各臓器への取り込みはよく胎盤通過性が良好な事を示している。しかしその量的検討は不確実で液体シンチレーションカウンターによつてその放射能活性度を測定した。さらに臓器への取り込みの態度を明らかにするために、母児個々の実験例について各臓器間の比率を計算し、表③に示した。glucose は母児共にほぼ均等に分布されており、一定重量当りの胎盤/子宮放射能活性度比も 1.036 とほぼ等しく、胎盤に於ける glucose に対する barrier の存在は認められなかつた。この傾向は glucose- $^3\text{H}$ , glucose- $^{14}\text{C}$  のいずれに於てもほぼ同様であつた。又、胎児心、脳への取り込みも強く認められることから fetal distress に際してエネルギー産生源としての高張ブドウ糖液の母体投与は有効に作用されるものと考えられる。一方、xylitol についてはその報告例は少なく臨床例では武田他 (1970 b) の報告をみるとどまるが、本実験に於ては母体側では脳、肝に強く取り込まれているが、心/肝比 0.293, 子宮/肝比 0.253 と低率で、心、子宮への取り込みの移行も glucose に比して少ないと想像され、事実、各臓器における胎児/母体比をみると肝では 0.242, 脳では 0.351 と低率である。しかし心に於ては胎児/母体比は 1.431 と逆に胎児側が高く、この事は glucose と xylitol が同じ単糖類でありながら、母児主要臓器への取り込みの態度を異にしている点で興味深い。又、xylitol の胎盤/子宮比を見ると 1.081 とほぼ等しく胎盤に barrier が存在するとは考え難い。すなわち、xylitol の胎児側に於ける低値の原因は投与されたものの多くが母体肝に集まり、血中さらには子宮への移行が少ないためだと推定される。以上、glucose, xylitol の2種の単糖類について検討を加えたが fetal distress に

際し glucose 母体投与には問題ないが、xylitol の投与に関しては母体が糖尿病などの疾患のない限りその投与方法には今後さらに検討を加える必要がある。

又、fetal distress に際し、代謝環境改善の目的で高張糖液と共に bicarbonate が経母体的に投与され、新生児仮死の発生を予防すると言われている (Dawes et al. 1963 a, 1963 b). Seeds et al. (1970) は bicarbonate を妊娠末期の Rhesus Monkey の羊水中に投与する事によつて胎児血 pH の上昇を見ているが、胎盤通過性に関しては検討していない。Newman et al. (1967) はヒトの母児の血液中 bicarbonate level を比較し、66~120 mEq の bicarbonate を母体に静注する事により母児共に standard bicarbonate の上昇をみた。従つて bicarbonate は速やかに胎盤通過を示すと報告している。しかし Blechner et al. (1967) は羊や山羊における実験で、dissolved  $\text{CO}_2$  の胎盤通過性は良好であると考えられるが、electrically charge された  $\text{HCO}_3^-$  イオンは母児独立しておりその胎盤通過性は少ないか、あつても非常に遅いと述べている。今回著者は放射性同位元素を利用してマウスに於ける実験を行なつたが、投与30分後では既に母体各臓器の放射能は低値で、むしろ胎児側が高値を示し、母体側での肺、腎よりの排泄が考えられる。従つて胎盤通過性の問題に関しては一概に言えないが、表④で示す様に胎盤/子宮比よりみると 1.099 と良好で特に胎盤に barrier があるとは考えられ難い。一方、母体主要臓器では肝に取り込みが強いのに対し、胎児側に入つた  $^{14}\text{C}$  は脳、心、肝ともほぼ同程度の放射能を測定し、胎児各臓器に対する特異的な取り込みは殆んどなく、その濃度は胎盤通過性に規制されるということが出来る。

cortisol の胎盤通過性の問題については、Levine et al. (1968), Breitins et al. (1970), Bashore et al. (1970), Nguyen et al. (1971) などの報告が見られる。Levine et al. は口蓋破裂との関連をみるため各種マウスに Radioactive cortisol を投与し、胎盤通過性ならびに胎児での放射能の消退

をみているが、マウスの種類により、その通過性も異なると報告している。又、Nguyen et al. も妊娠17日の各種マウスに  $^3\text{H}$ -corticosterone を投与し、投与後15分および30分の放射能を測定し、15分後では特に Lg<sup>sn</sup> 種に於て高値を示したが、30分後ではすべての種類で減少の傾向にあると報告している。今回の著者の実験に於ては Strong A マウスについて検討したが、同一種類でも“ばらつき”が大きく、特に母体各臓器での取り込みに個体差をみた。しかし胎児ではほぼ一定の傾向を示し、胎盤通過性は良好とはいえないが、その取り込みの傾向は、肝、心、脳の順に少なくなり、母体と同様の態度を示した。更に Bashore et al. は Rhesus Monkey に  $^{14}\text{C}$ -cortisol を投与してその胎盤通過性およびその代謝をみているが、cortisol の胎盤通過性は認められるが、その代謝過程は母体および児において差がみられると報告した。Breitins et al. は羊においては胎児側由来の cortisol が母体血清中に多くではないが認められるが、母体 cortisol の胎児への移行は少なく、胎盤に barrier の存在を想像し、これが胎児側で母体より低い cortisol level を保ち、胎児の Homeostatis を保つていと報告している。著者の実験でも前述の如く、cortisol の胎盤通過性は良好といえず、表④で示す様に、肝および心の胎児/母体比では 0.233 および 0.302 と低値を示した。又、胎児肝/胎盤比は極端に低く胎盤での代謝を含めて胎盤での取り込みに特異性が強くうかがわれる。しかし脳においては母体脳が非常に低値を示したにもかかわらず、胎児脳では却つて高値を示し（胎児/母体比：1.189）胎児での脳関門の未熟性を想像させる。

昇圧アミン物質の胎盤通過性に関しては、Sandler et al. (1963), (1964) Zuspan et al. (1966) Morgan et al. (1972) などの報告がある。Sandler et al. (1963) はヒトにおいて、無脳児、脳水腫などで生存不能の胎児を有する妊婦に nor-epinephrine- $^{14}\text{C}$  を分娩2~5分前に静注して母児血清の放射能を測定したが、胎児にも移行を示し、それは母体の 0.6~1.3%でその胎盤通過性

は少ないと報告した。又、Zuspan et al. はヒト正常妊婦に epinephrine を  $0.12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  を20分間注入し、ヒト新生児の血糖上昇を認めこれは epinephrine に胎盤通過性があるためだと報告した。Sandler et al. (1964) は放射性同位元素でラベルした nor-epinephrine を胎児娩出5分前に静注し、nor-epinephrine は未変化のまま臍帯静脈血中に移行して、胎児娩出後17分には胎児血清中に母体の約10%の nor-epinephrine を測定し得たと報告している。又、Morgan et al. も放射性同位元素を利用した実験で、nor-epinephrine は胎盤中にある Monoamine oxidase や catechol O-methyl transferase などによつて代謝を受けるが、胎児血清中には未変化の nor-epinephrine が最も多くみられたが、その胎児への移行性は少ないと報告している。著者の実験でも表④に示すように、心および肝の胎児/母体比をみるとそれぞれ 0.052 および 0.157 と極めて低値ではあるがその通過性を認められる。しかし胎盤/子宮の放射能活性比が 0.586 に対し、子宮/母体肝比は 0.269、胎盤/母体肝比は 0.160 と胎盤にも barrier の存在が想像されるが、nor-epinephrine の胎児移行に関しては末梢血管系の収縮にともなう子宮胎盤循環の減少が主役をなしているために胎児への移行制限が考えられる。一方、血液脳関門を脳/肝比でみると、母体側では 0.054 と非常な低値を示し、脳関門の存在が想像されるが、胎児側では 0.263 と高く、胎児での脳関門の未熟性を裏付けるものであろう。nor-epinephrine の胎児への移行性が少ない事は Neo-synephrine Test の一つの裏付けとなり、又、外部ストレスに反応する母体側のカテコラミン環境から合目的的に保護されているとも言うことができよう。

終わりに臨み、終始御指導、御校閲をいただいた岡山大学医学部産婦人科教室橋本清教授に深甚の謝意を表します。又終始御助言、御鞭撻頂いた武田佳彦講師、工藤尚文講師に感謝致します。また、本研究は厚生省“安全分娩管理に関する研究”におうところが多く感謝致します。尚、本論文の要旨は第24回日本産科婦人科学会総会において発表した。

## 文 献

- 武田佳彦, 山本 衛, 清水礼子, 工藤尚文 (1968a):  
産婦治療, 16: 98.
- 武田佳彦, 山本 衛, 清水礼子, 江口浩美, 吉岡保, 中村淳一 (1968b): 産婦治療, 17: 199.
- 武田佳彦, 市村英毅, 宮野恭一, 住友良吾, 岡崎忠雄 (1969): 産婦治療, 18: 95.
- 武田佳彦, 市村英毅, 住友良吾, 岡崎忠雄 (1970a):  
産婦治療, 20: 574.
- 武田佳彦, 長野 護, 升本敬一, 三浦重男 (1970b):  
新生児誌, 6: 56.
- 山口龍二 (1966): 医学のあゆみ, 59: 237.
- Alexander, D.P., Andrews, R.D., Huggett, A.St.G.,  
Nixon, D.A. and Widdas, W.F. (1955): J.  
Physiol., 129, 352.
- Bartels, H. and Metcalfe, J. (1965): Proceeding of  
the international union of physiological Sciences,  
23, 34.
- Bashore, R.A., Smith, F. and Gold, E.M. (1970):  
Nature, 228, 774.
- Blechner, J.N., Stenger, V.G., Eitzman, D.V. and  
Prystowsky, H. (1967): Am. J. Obst. Gynec.,  
99, 46.
- Breitins, I.Z., Kowarski, A., Shermeta, D.W., Delemos,  
R.A. and Migeon, C.J. (1970): Pediat. Res., 4,  
129.
- Chinard, F.P., Danesino, V., Hartmann, W.L., Huggett,  
A.St.G., Paul, W. and Reynolds, R.M. (1956):  
J. Physiol., 132, 289.
- Coltart, T.M., Beard, R.W., Turner, R.C. and Oakley,  
N.W. (1969): Brit. Med. J., 4, 17.
- Dawes, G.S., Mott, J.C., Shelley, H.J. and Stafford, A.  
(1963a): J. Physiol., 168, 43.
- Dawes, G.S. et al. (1963b): J. Physiol., 169, 167.
- Levine, A., Yaffe, S.J. and Back, N. (1968): Proc.  
Soc. Exp. Biol. Med., 129, 86.
- Morgan, C.D., Sandler, M. and Panigel, M. (1972):  
Am. J. Obst. Gynec., 97, 52.
- Moya, F. and Thorndike, V. (1962): Am. J. Obst.  
Gynec., 84, 1778.
- Newman, W., Mitchel, P. and Wood, C. (1967): Am.  
J. Obst. Gynec., 97, 52.
- Nguyen-Trong-Tuan, Rekdal, J. and Burton, A.F.  
(1971): Biol. Neonate., 18, 78.
- Ramsey, E.M. (1962): Am. J. Obst. Gynec., 84,  
1649.
- Sabata, V., Frerichs, H., Wolf, H. and Stubbe, P.  
(1970): J. Obstet. Gynec. Brit. Comm., 77,  
121.
- Sandler, M., Ruthven, C.R.J., Contractor, S.F. et al.  
(1963): Nature, 197, 598.
- Sandler, M., Ruthven, C.R.J. and Wood, C. (1964):  
Int. J. Neuropharmacol., 3, 123.
- Schweitzer, M., Branchaud, C. and Giroud, C.J. (1969):  
Steroid, 14, 519.
- Seeds, A.E., Schrufer, J.J.P., Bissonnette, J.M. et al.  
(1970): Am. J. Obst. Gynec., 108, 1245.
- Widdas, W.F. (1952): J. Physiol., 118, 23.
- Zuspan, F.D., Whaley, W.H., Nelson, G.H. and  
Ahlquist, R.P. (1966): Am. J. Obst. Gynec.,  
95, 284.

(No. 2662 昭48・6・4 受付)