

妊娠マウスに対するゲンタマイシンと細菌外毒素の併用効果

西尾 晃・梁 勝現*・宮尾 陟

(家畜薬理学研究室)

昭和61年8月8日 受理

Effects of Gentamicin, Exotoxin and their Combination on Pregnant Mice

Akira NISHIO, Shogen RYO* and Noboru MIYAO

(Laboratory of Veterinary Pharmacology)

緒 言

抗生物質は選択毒性を有するため、一般に生体に対してほとんど毒性を示さない²³⁾。しかし、ヒトにおいて、ペニシリンによるショック、アミノグリコシド系抗生物質による聴覚障害と腎障害^{1,8,10,11)}、テトラサイクリンによる肝障害など、それぞれの抗生物質による特異的な毒作用のほか、菌交代症や免疫系におよぼす影響などの二次的な有害作用も指摘されている¹⁷⁾。

また、抗生物質の胎仔毒性については、妊婦へのストレプトマイシン投与が出生児の聴覚障害をおこすことが古くから知られている⁴⁾。その他多数の抗生物質が実験動物にいろいろの奇形をおこすことが報告されている^{7,22)}。

本論文では、現在広く用いられているゲンタマイシンの胎仔毒性をマウスを用いて検討するとともに、それに影響をおよぼす可能性のある要因の1つとして細菌毒素と併用したときの胎仔毒性について検討した。すなわち、抗生物質が用いられるのは感染症のみられるときであり、抗生物質の生体に対する有害作用を正しく評価するのは非常に困難であるが、著者らは、抗生物質により死滅した微生物より遊離または放出される物質が抗生物質の胎仔毒性に影響を与える可能性を検討するため、*Streptococcus pyogenes* より抽出精製した外毒素 (exotoxin) とゲンタマイシンの併用効果についても検討した。

材 料 と 方 法

1. 使用動物

JCL-ICR 系マウスを室温 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度40~60%、明暗12時間サイクル (8:00~20:00が明) に調節し

た動物室にて飼育した。飼料 (クレア固型飼料 CE-2) と水道水は自由に摂取させた。

体重30 g 前後の8~9週齢の成熟処女マウスを同系の雄マウスと夕刻より同居させ、翌朝腔栓の認められたものを妊娠とみなし、この日を妊娠0日として、分離して個別ケージで飼育した。

2. 薬物とその投与

ゲンタマイシンは硫酸ゲンタマイシン (ゲンタシン[®], 塩野義製薬 K.K.) を用いた。細菌毒素としては、*Streptococcus pyogenes* type-12 をトッドハウイットブローで18時間培養後、超遠沈にて菌体と融解菌体由来の菌体内成分を除いた培養上清を Kim and Watson の方法^{15,25)}により抽出精製した外毒素 (exotoxin) を用いた。これらの物質は滅菌生理食塩水 (saline) で所定の濃度になるように調整し、マウス体重10 g 当り0.1 ml の容量で投与した。

3. 母マウスの観察

妊娠マウスの器官形成期にゲンタマイシンまたはゲンタマイシンと外毒素を併用投与し、妊娠17日目にエーテルの深麻酔下で開腹して、諸臓器と着床の状態を肉眼的に観察した。母マウスの体重測定と一般症状の観察は、妊娠中の毎日、また、一部の妊娠マウスについては自然分娩させたのちの一週間毎に行った。自然分娩した母マウスについては分娩後28日に屠殺して剖検後、着床痕数などを記録した。

4. 妊娠末期胎仔の観察

妊娠マウスを妊娠17日目にエーテルの深麻酔下で開腹し、胎仔の生死数および吸収胚数を調べ、生存胎仔については外表異常の有無を検査したのち雌雄を判別し、体重測定を行った。生存胎仔の約半数は内臓を除去し、99%エタノールで固定後 Dawson の変法⁶⁾によりアリザリン赤 S で染色し、骨格異常の有無の検索用に供した。また、残りの約半数の胎仔は、Bouin 液で固定したのち Wilson 法²⁶⁾による内臓異常の有無

*現在、京都府農業共済組合連合会
Kyoto Agricultural Mutual Benefit Association,
〒601 京都市南区東九条西山王町

の検索用に供した。

5. 自然分娩仔の観察

ゲンタマイシンを投与した群および対照群の妊娠マウスを自然分娩させ、新生仔を得た。分娩日(生後0日)に分娩仔数とその生死を調べ、生存仔については外表異常の有無を検査し、雌雄別に番号を付したのち体重を測定した。生後0日に1腹当りの仔数を8匹(雄4匹, 雌4匹)に調整した。28日齢で離乳し、35日齢まで生後発育の一般状態(体重, 耳介伸展と開眼の時期等)を観察した。35日齢に聴覚障害の有無を音刺激に対する反応の有無によって調べた。

6. 血中および羊水中のゲンタマイシンの定量

妊娠10日目のマウスにゲンタマイシンを投与したのち、経時的に血漿と羊水中のゲンタマイシン量を蛍光イムノアッセイ法³⁾により測定した。

7. その他

その他の必要な事項については、それぞれの個所に記載した。数値の有意性の検討は Student's *t*-test により行い、危険率5%以下を有意とした。

結 果

1. ゲンタマイシン単独投与

(1). 妊娠中にゲンタマイシンを投与された母マウスの体重変化

妊娠6日から10日まで1, 10および100mg/kgのゲンタマイシンを、それぞれ1群13~15匹の妊娠マウスに1日1回投与したときの体重変化を Fig. 1 に示した。妊娠0日から妊娠17日までの体重増加はいずれの

群も約24gであり、各群間に有意差はみられなかった。しかし、100mg/kgのゲンタマイシンを投与した群では、投与期間中体重増加の抑制がみられ、妊娠10日の体重は対照群に比べ有意に低い値を示した。また、いずれの群にも何らの臨床症状もみられず、死亡例もなかった。

(2). 妊娠中にゲンタマイシンを投与された母マウスの開腹時の所見と胎仔の外見所見

妊娠17日目に開腹したときの母マウスの腎重量, 着床所見, 胎仔の性別および体重などを Table 1 に示した。開腹時の母マウスの剖検では、100mg/kg投与群で右腎萎縮が1例みられたが、それ以外には認むべ

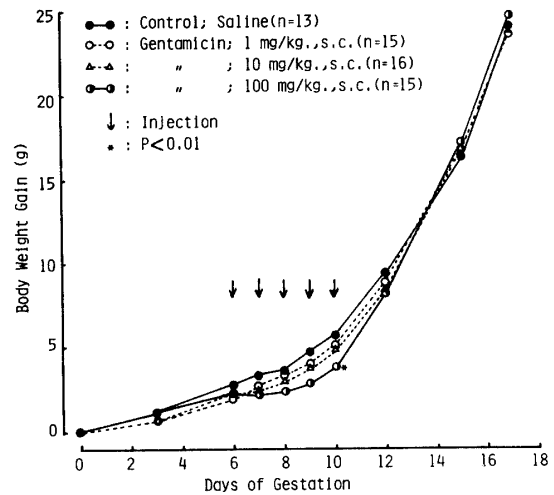


Fig. 1. Effect of gentamicin on body weight gain of pregnant mice.

Table 1. Effect of gentamicin on pregnant mice and their offsprings observed on the 17th day of pregnancy

	Control	Gentamicin (s. c.)* ⁴		
	(Saline)* ⁴	1 mg / kg	10 mg / kg	100 mg / kg
Dam				
No. of dams	33	15	30	15
Body wt. gain (g)	24.2±3.4	23.5±3.0	24.4±3.2	24.6±2.9
Kidney (g)	0.38±0.05	0.42±0.07	0.40±0.05	0.45±0.05* ¹
No. of implantations (mean)* ³	380(11.5)	173(11.5)	363(12.1)	179(11.9)
No. of resorptions and dead fetuses (%) ²	24(6.3)	12(6.9)	37(10.2)	21(11.7)
No. of live fetuses (mean)* ³	356(10.8)	161(10.7)	326(10.9)	158(10.5)
(male / female)	(197/159)	(77/84)	(157/169)	(79/79)
Fetal wt. (g)				
Male	1.09±0.07	1.10±0.11	1.12±0.12	1.11±0.09
Female	1.02±0.10	1.02±0.11	1.07±0.12	1.07±0.08
Placental wt. (g)	0.087±0.007	0.089±0.009	0.084±0.011	0.086±0.005

*¹ : P < 0.001

*² : (Number of resorptions and dead fetuses / Number of implantations) × 100

*³ : Number per litter

*⁴ : Gentamicin or saline was administered s. c. from the 6th to the 10th days of gestation.

Mean ± S. D.

き所見はなかった。母マウスの腎重量はゲンタマイシン投与群で重くなる傾向がみられた。とくに100mg/kg投与群の値は対照群に比べ有意に大きくなっていった。着床数と生存胎仔数は、いずれの投与群も対照群との間に有意差がみられなかったが、着床数に対する吸収胚と死亡・浸軟胎仔数の比率がゲンタマイシン投与量の多い群で増加していた。生存胎仔の体重および胎盤重量は、各群間に有意な差はみられなかった。

(3). 妊娠中にゲンタマイシンを投与されたマウス胎仔の骨格および内臓所見

生存胎仔の形態的な異常の有無を外表、骨格および内臓について検索した。その結果を Table 2 に示した。

外表異常では、対照群の356匹中2例に、ゲンタマイシン10mg/kg投与群の326匹中9例に異常がみられた。対照群の異常例は血腫を伴う短指が1例と血腫を伴う短指と外反足が1例である。ゲンタマイシン投与群のそれは、外脳症が1例、開眼が3例、口唇裂が1例、全身浮腫が1例、血腫を伴う短指と外反足が2例および曲尾が1例であった。このうち血腫を伴う短指と外反足の2例は開眼を併発していた。

骨格異常の検索には対照群175匹、ゲンタマイシン1mg/kg投与群77匹、10mg/kg投与群154匹および100mg/kg投与群77匹の胎仔を用いた。腰肋や口蓋裂

などの異常例が各群にみられ、とくにゲンタマイシン投与群に多くみられる異常例はなかった。化骨の程度を知る目的で調べた尾椎数も各群間に有意差はなかった。

内臓異常は検索した対照群181匹中1例、ゲンタマイシン1mg/kg投与群84匹中4例、10mg/kg投与群172匹中9例および100mg/kg投与群81匹中2例にみられた。異常例としては口蓋裂、右動脈弓、後大静脈萎縮、腎の形成不全および腎盂の拡大である。腎盂の拡大例は対照群に、後大静脈萎縮例は1mg/kg投与群にもみられたが、他の異常例はすべて10mg/kg投与群にみられた。

(4). ゲンタマイシンの羊水への移行

ゲンタマイシンがマウス胎盤を通過するかどうか、また、通過するとすればどのような時間経過で通過するのかを知るため、妊娠10日目のマウス15匹にゲンタマイシン100mg/kgを皮下投与して、30分、1時間、2時間、4時間および24時間後にそれぞれ3匹ずつ屠殺し、血漿と羊水中のゲンタマイシンを蛍光イムノアッセイ法にて測定した。Fig. 2 に示したように血漿ゲンタマイシン濃度は投与30分後に最高値に達し、2時間以降急速に減少し、4時間後では検出できなかった。羊水中のゲンタマイシン濃度も投与30分後に

Table 2. Gross observations of fetuses of the dams treated with gentamicin

	Control	Gentamicin (s. c.)		
	Saline	1 mg / kg	10 mg / kg	100 mg / kg
External examination				
Anomalies / Examined fetuses	2 / 356	0 / 161	9 / 326	0 / 158
Excencephaly	0	0	1	0
Open eyelids	0	0	3	0
Cleft lip	0	0	1	0
General edema	0	0	1	0
Brachydactyly with hematoma	1	0	0	0
Brachydactyly and pes valgus with hematoma	1	0	2	0
Kinky tail	0	0	1	0
Skeletal examination				
No. of fetuses examined	175	77	154	77
Retardation of skull - ossification	2	0	3	0
Cleft of nasal bone	1	0	0	0
Cleft palate	2	2	3	1
Anomalies of sternebrae	6	0	5	4
Lumber lib	33	12	30	3
No. of caudal vertebrae (Mean ± S. D.)	4.8±0.92	4.6±0.86	5.1±1.48	5.0±0.95
Visceral examination				
No. of fetuses examined	181	84	172	81
Cleft palate	0	0	1	0
Right aortic arch	0	0	1	0
Atrophic inferior vena cava	0	1	4	0
Hypoplasia of kidney	0	0	1	0
Dilatation of renal pelvis	1	3	2	2

最高に達し、1時間後にはいったん下降したが2時間後には再び上昇し、以後ゆるやかに減少し、24時間後も検出された。ゲンタマイシンの羊水中への移行が投与量に依存するかどうかを調べるため、妊娠10日目のマウス3匹にゲンタマイシン50mg/kgを皮下投与後30分に羊水中のゲンタマイシン量を測定したところ、2.10 μg/mlのゲンタマイシンが検出され、100mg/kg投与30分後の値の約半分に近い値であった。

(5). 妊娠中にゲンタマイシンを投与された新生仔の生後発育所見

1群5匹の妊娠マウスにゲンタマイシン100mg/kgを妊娠6日から10日まで連日皮下投与し、その後自然分娩させた。対照群には同様の期間生理食塩水を皮下投与した。両群の新生仔は生後0日に1腹当りの仔数を雄4匹、雌4匹となるように調整した。出生時の仔の体重は両群間に有意差はなく、また、38日齢までの体重の増加率にも両群間に有意差はみられなかった。

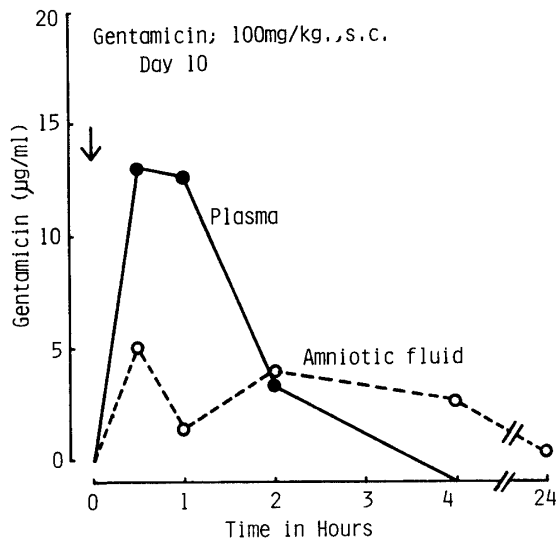


Fig. 2. Gentamicin concentration in maternal plasma and amniotic fluid after injection of gentamicin. Each point represents the mean value from 3 mice.

を雄4匹、雌4匹となるように調整した。出生時の仔の体重は両群間に有意差はなく、また、38日齢までの体重の増加率にも両群間に有意差はみられなかった。

新生仔の耳介の伸展および開眼の時期、ならびに35日齢における肝と腎の重量も両群間に有意差はみられなかった (Table 3). 新生仔の聴覚障害の有無を35日齢において音刺激に対する反応性によって調べたが、両群の新生仔ともに聴覚障害を疑う例はなかった。

2. ゲンタマイシンと外毒素の併用投与

(1). 外毒素単独投与の影響

用いた外毒素が妊娠マウスにどのような影響を与えるかを知るため10, 100および1000 μg/kgの外毒素を妊娠8日目または10日目に1回静脈内投与した。1回投与した外毒素は、1000 μg/kgでも母マウスの体重増加や一般症状に何らの影響がみられなかった。そこで1000 μg/kgの外毒素を妊娠8日から12日まで1日1回5日間連続投与した。このときも母マウスに何

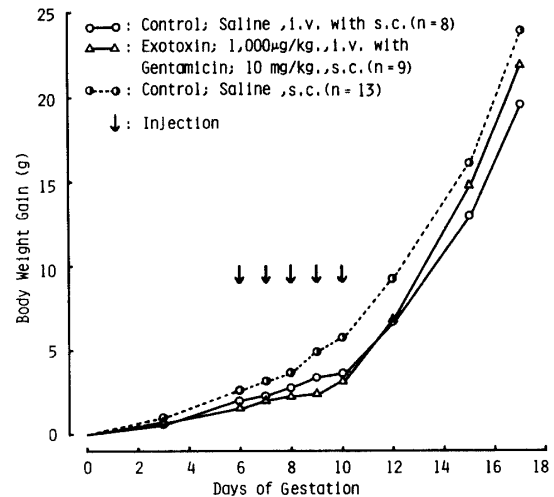


Fig. 3. Effect of gentamicin with exotoxin on body weight gain of pregnant mice.

Table 3. Development of new-borns from dams treated with gentamicin*

	Control	Gentamicin (s. c.)
	(Saline)	100mg / kg
No. of dams	5	5
No. of examined new-borns	40	40
Days of ear or eye opening		
Ear	4.4 ± 0.64	4.5 ± 0.69
Eye	14.6 ± 0.85	14.7 ± 0.51
Organ wt. (g) at 35 day - old		
Liver	1.52 ± 0.10	1.55 ± 0.09
Kidney	0.33 ± 0.03	0.35 ± 0.03

Mean ± S. D.

* : 100mg / kg (s. c.) was administered from the 6th to the 10th days of gestation

らの影響もみられなかった。

妊娠17日目に開腹したときの所見を Table 4 に示した。着床数、死亡胎仔数、生存胎仔数、胎仔体重および胎盤重量などに対照群との間に有意差はみられなかった。また、Table 5 に示したように、骨格および内臓検査においても外毒素の胎仔に対する影響はほとんどみられなかった。

(2). 外毒素とゲンタマイシンの併用投与の影響

上述のように1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の外毒素を妊娠8日目から12日目まで連日投与しても妊娠マウスの母体および胎仔にほとんど影響しないことを確かめたので、ゲンタマイシンの胎仔毒性にどのように影響するかを知るため、妊娠6日目から10日目まで5日間ゲンタマイシン10mg/kg皮下投与すると同時に1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の外毒素を静脈内投与した。このときの母マウスの体重変化を Fig. 3 に示したが、生理食塩水を静脈内投与した

Table 4. Effect of exotoxin on pregnant mice and their offsprings observed on the 17th day of pregnancy

	Control (i. v.)	Exotoxin (i. v.)			Exotoxin (i. v.)	Control(i. v.)	Exotoxin(i. v.)
	(Saline)	1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	(Saline)	1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Day of treatment	10	10	10	10	8	8-12	8-12
Dam							
No. of dams	7	7	7	7	7	8	9
Body weight gain (g)	22.7 \pm 2.4	25.3 \pm 3.6	25.0 \pm 3.5	25.9 \pm 3.0	24.4 \pm 2.4	21.5 \pm 4.0	20.4 \pm 2.7
Kidney (g)	0.37 \pm 0.05	0.42 \pm 0.07	0.41 \pm 0.06	0.40 \pm 0.05	0.46 \pm 0.06* ¹	0.39 \pm 0.02	0.36 \pm 0.03* ¹
No. of implantations (mean)* ³	78(11.1)	83(11.9)	83(11.9)	96(13.7)* ²	89(12.7)	94(11.8)	104(11.6)
No. of resorptions and dead fetuses (%)** ⁴	3(3.8)	8(9.6)	2(2.4)	11(11.4)	9(10.1)	6(6.4)	9(8.7)
No. of live fetuses (mean)* ³	75(10.7)	75(10.7)	81(11.6)	85(12.1)	80(11.4)	88(11.0)	95(10.6)
(male / female)	(41/34)	(41/34)	(38/43)	(45/40)	(43/47)	(45/43)	(46/49)
Fetal wt. (g)							
Male	1.14 \pm 0.10	1.16 \pm 0.08	1.20 \pm 0.18	1.14 \pm 0.06	1.12 \pm 0.07	1.10 \pm 0.10	1.05 \pm 0.09
Female	1.09 \pm 0.12	1.12 \pm 0.04	1.16 \pm 0.17	1.07 \pm 0.10	1.06 \pm 0.11	1.04 \pm 0.10	0.98 \pm 0.10
Placental wt. (g)	0.083 \pm 0.011	0.088 \pm 0.006	0.079 \pm 0.009	0.076 \pm 0.009	0.088 \pm 0.008	0.086 \pm 0.011	0.092 \pm 0.009

*1 : P<0.05

*2 : P<0.01

*3 : Number per litter

*4 : (Number of resorptions and dead fetuses / Number of implantations) \times 100

Mean \pm S. D.

Table 5. Gross observations of fetuses of the dams treated with exotoxin

	Control (i. v.)	Exotoxin (i. v.)			Exotoxin (i. v.)	Control(i. v.)	Exotoxin(i. v.)
	(Saline)	1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	(Saline)	1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Day of treatment	10	10	10	10	8	8-12	8-12
External examination							
Anomalies / Examined fetuses	0/75	0/75	0/81	0/85	4/80	2/88	0/95
Open eyelids	0	0	0	0	2	1	0
Brachydactyly with hematoma	0	0	0	0	1	1	0
Ectrodactyly with hematoma	0	0	0	0	1	0	0
Skeletal examination							
No. of fetuses examined	36	37	39	40	39	42	45
Retardation of skull-ossification	0	0	0	0	0	0	1
Cleft palate	0	0	0	0	0	0	1
Anomalies of sternebrae	1	1	0	1	3	5	6
Lumber lib	4	2	4	1	7	5	3
No. of caudal vertebrae (mean \pm S. D.)	5.2 \pm 1.10	6.2 \pm 0.68	6.7 \pm 2.22	5.4 \pm 1.04	5.1 \pm 1.12	5.2 \pm 0.91	4.6 \pm 1.00
Visceral examination							
No. of fetuses examined	39	38	42	45	41	46	50
Atrophic inferior vena cava	0	0	1	0	0	0	0
Dilatation of renal pelvis	0	0	0	0	1	1	0

Mean \pm S. D.

対照群との間に有意差はみられなかった。

妊娠17日目に開腹したときの所見を Table 6 に示した。母体の腎重量、着床数、吸収胚と死亡胎仔数、生存胎仔数と生存胎仔の体重および胎盤重量ともに対照群との間に著明な差はみられなかった。

生存胎仔の外表面、骨格および内臓異常を調べた成績を Table 7 に示した。外表面異常は併用群に開眼と全身浮腫が各1例みられた。骨格異常は各群にみられ、併用群に多いということはなかった。内臓異常は併用群で腎の形成不全が1例と腎盂の拡大例が3例みられ

たが、腎盂の拡大例は対照群にも4例みられた。

考 察

ゲンタマイシンの毒性として腎障害と聴覚障害がよく知られている^{8,10,11,16,24}。腎障害に関してはラットで間質結合織の増生による腎重量の増加がみられるとの報告²⁴があり、妊娠マウスでの今回の結果 (Table 1) と類似している。

一般にアミノグリコシド系抗生物質は、胎盤を通過すると考えられている^{5,14,18,27}。本実験でも妊娠マウ

Table 6. Effect of gentamicin with exotoxin on pregnant mice and their offsprings observed on the 17th day of pregnancy

	Control (i. v.)	Exotoxin (i. v.)	Control (i. v., s. c.)	Exotoxin (i. v.)
	(Saline)	Gentamicin (s. c.)	(Saline)	Gentamicin (s. c.)
Day of treatment	10	10	6-10	6-10
Dam				
No. of dams	7	8	8	9
Body wt. gain (g)	22.7±2.4	22.4±3.3	19.6±2.5	22.0±2.4
Kidney (g)	0.37±0.05	0.42±0.03* ¹	0.39±0.09	0.39±0.06
No. of implantations (mean)* ²	78(11.1)	96(12.0)	77(9.6)	100(11.1)
No. of resorptions and dead fetuses (%) * ³	3(3.8)	6(6.3)	5(6.5)	5(5.0)
No. of live fetuses (mean)* ²	75(10.7)	90(11.3)	72(9.0)	95(10.6)
(male / female)	(41/34)	(53/37)	(40/32)	(51/44)
Fetal wt. (g)				
Male	1.14±0.10	1.09±0.06	1.05±0.09	1.12±0.10
Female	1.09±0.12	1.03±0.07	0.99±0.10	1.06±0.08
Placental wt. (g)	0.083±0.011	0.081±0.008	0.095±0.009	0.092±0.011

*1 : P < 0.05

*2 : Number per litter

*3 : (Number of resorptions and dead fetuses / Number of implantations) × 100

Mean ± S. D.

Table 7. Gross observations of fetuses of the dams treated with gentamicin and exotoxin

	Control (i. v.)	Exotoxin (i. v.)	Control (i. v., s. c.)	Exotoxin (i. v.)
	(Saline)	Gentamicin (s. c.)	(Saline)	Gentamicin (s. c.)
Day of treatment	10	10	6-10	6-10
External examination				
Anomalies / Examined fetuses	0/75	0/90	0/72	2/95
Open eyelids	0	0	0	1
General edema	0	0	0	1
Skeletal examination				
No. of fetuses examined	36	43	34	44
Retardation of skull-ossification	0	0	1	0
Cleft palate	0	0	1	0
Anomalies of sternebrae	1	1	4	2
Lumber lib	4	11	3	0
No. of caudal vertebrae (mean ± S. D.)	5.2±1.10	4.7±0.85	4.4±0.89	5.0±0.94
Visceral examination				
No. of fetuses examined	39	47	38	51
Hypoplasia of kidney	0	0	0	1
Dilatation of renal pelvis	0	0	4	3

スに投与したゲンタマイシンが羊水中に検出されたことより、マウスの胎盤を通過することが証明された。また、羊水中への移行が投与量に依存していることも明らかになった。すなわち、ゲンタマイシンは直接マウス胎仔に作用することが示唆された。

胎仔の死亡率がゲンタマイシンの投与量に依存することが示唆された。すなわち、Table 1 に示したように対照群の死亡率6.3%に対してゲンタマイシン1mg/kg投与群では6.9%とそれほど変わらないが、10mg/kg投与群では10.2%、100mg/kg投与群では11.7%であった。先人の報告では、ゲンタマイシン投与により胎仔死亡率が対照群と変わらないという報告²⁰⁾と増加するという報告²¹⁾があり、今回の成績は後者と類似した結果であった。ゲンタマイシン10mg/kg投与群で外表および内臓異常例が多くみられたことは、注目すべき点であろう。すなわち、ゲンタマイシンはマウス胎仔に対して、10mg/kgを器官形成期に5日間連続して投与した場合には弱い催奇形性を示すことを示唆しているものと考えられる。100mg/kgを同じ期間投与したときにはゲンタマイシンのもつ弱い催奇形性が致死作用にまで進むため、100mg/kg投与群では10mg/kg投与群よりも異常例が少なかった可能性が考えられる。しかし、生後発育試験において、100mg/kgのゲンタマイシンの投与がほとんど影響を示さず良好な発育を示した。

ある種の抗生物質の致死毒性が細菌内毒素(endotoxin)により増強されることが古くから知られている¹³⁾。また、著者らは内毒素による致死作用が外毒素(exotoxin)により著しく増強されることを報告している^{12,19)}。本報告で、ゲンタマイシンのグラム陰性菌に対する殺菌作用^{2,9,17)}に伴う内毒素遊離の可能性を胎仔毒性を指標として検討したが、外毒素とゲンタマイシンを妊娠マウスに併用投与しても、Table 6と7に示したように、著しい影響がみられず、上述のような可能性は少ないことが示唆された。

要 約

ゲンタマイシンを妊娠マウスの器官形成期に投与したときの末期胎仔ならびに新生仔の発育などについて検討するとともに、細菌外毒素と併用投与した場合の効果についても検討し、以下の成績を得た。

1. 妊娠マウスに1, 10および100mg/kgのゲンタマイシンを妊娠6日から10日まで連日投与すると、投与量に応じて胎仔死亡率が増加する傾向がみられた。

2. ゲンタマイシン10mg/kgを妊娠6日から10日まで投与した群では、形態的に異常をもった仔の数が他の群より多い傾向がみられた。
3. ゲンタマイシンはマウスの胎盤を投与量に応じて通過した。
4. 100mg/kgのゲンタマイシンを妊娠6日から10日まで連日投与されたマウスより分娩された新生仔の生後発育は良好であった。
5. ゲンタマイシン10mg/kgと外毒素1000μg/kgを妊娠6日から10日まで併用投与しても胎仔に対する影響は、ゲンタマイシン単独投与時と著明な差はなかった。

以上の成績から、本実験の範囲内では、ゲンタマイシンは弱いながら胎仔毒性を有する可能性が示唆された。外毒素はそれ自体胎仔毒性を示さないこと、およびゲンタマイシンと併用しても著明な併用効果を示さないことが明らかとなった。

文 献

- 1) 秋吉正豊・佐藤喜一：モルモットに於ける Gentamicin と Kanamycin の内耳毒性に関する病理組織学および酵素組織学的研究。 *Chemotherapy*, **15**, 501-512 (1967)
- 2) Black, J., Calesnick, B., Williams, D. and Weinstein, M. J. : Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **9**, 138-147 (1963)
- 3) Burd, J. F., Wong, R. C., Feeney, J. E., Carri-co, R. J. and Boguslaski, R. C. : Homogeneous reactant-labeled fluorescent immunoassay for therapeutic drugs, exemplified by gentamicin determination in human serum. *Clin. Chem.*, **23**, 1402-1408 (1977)
- 4) Conway, N. and Birt, B. D. : Streptomycin in pregnancy : Effect on the foetal ear. *Brit. Med. J.*, **2**, 260-263 (1965)
- 5) Daubenfeld, O., Modde, H. and Hirsch, H. A. : Transfer of gentamicin to the foetus and the amniotic fluid during a steady state in the mother. *Arch. Gynaekol.*, **217**, 233-240 (1974)
- 6) Dawson, A. B. : A note on the staining of the skeleton of the cleared specimens with alizarin red S. *Stain Technol.*, **1**, 123-124 (1926)
- 7) Filippi, B. : Antibiotics and congenital malformations : Evaluation of the teratogenicity of antibiotic. *Advan. Teratol.*, **2**, 239-256 (1967)
- 8) Gordon, J. A., Dillingham, M. A., Guggenheim, S. J., Grossfeld, P. D. and Anderson, R. J. : The renal concentrating defect after gentamicin administration in the rat. *J. Lab. Clin. Med.*, **101**, 903-910 (1983)
- 9) Hancock, R. E. W. : Aminoglycoside uptake and

- mode of action-with special reference to streptomycin and gentamicin. *J. Antimicrob. Chemother.*, **8**, 249-276 (1981)
- 10) Hewitt, W. L. : Gentamicin : Toxicity in perspective. *Postgrad. Med. J.*, **50**, 55-59 (1974)
 - 11) 梶本義衛・倉本昌明 : Gentamicin の毒性について. *Chemotherapy*, **15**, 490-496 (1967)
 - 12) 加納晴三郎・江馬真・西尾晃 : 外毒素および内毒素による妊娠ラットに対する流産作用について. 先天異常, **20**, 246 (1980)
 - 13) Karp, R. D. and Bradley, S. G. : Synergistic toxicity of endotoxin with pactamycin or sparsomycin. *Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.*, **128**, 1075-1080 (1968)
 - 14) Kauffman, R. E., Morris, J. A. and Azarnoff, D. L. : Placental transfer and fetal urinary excretion of gentamicin during constant rate maternal infusion. *Pediat. Res.*, **9**, 104-107 (1975)
 - 15) Kim, Y. B. and Watson, D. W. : A purified group A streptococcal pyrogenic exotoxin. *J. Exptl. Med.*, **131**, 611-628 (1970)
 - 16) Maraschin, R., Nava, A., Caramel, C., Conz, A., Premoli, A., Dezulian, V. : Nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics in laboratory animals and its predictive value : Effects of gentamicin in the rat. *Farmaco-Ed. Prat.*, **37**, 73-80 (1982)
 - 17) 中沢昭三 : 抗生物質の基礎知識. 南山堂, 東京 (1972)
 - 18) Nichoga, L. A., Skosyreva, A. M. and Voropaeva, S. D. : Transplacental penetration of gentamicin and its effect on fetus. *Antibiotiki*, **27**, 926-930 (1982)
 - 19) 西尾 晃・加納晴三郎 : 外毒素による内毒素の致死作用の増強機序. 鹿大農学術報告, No. **31**, 107-115 (1981)
 - 20) 大島 寛 : Wistar 系ラットおよび ICR-JCL 系のマウス胎仔に及ぼすゲンタマイシンの影響. *Chemotherapy*, **15**, 497-500 (1967)
 - 21) 高橋謙一・光藤博通・薬師寺道明・愛甲 康・大浜直樹・田代泰信 : Gentamicin の妊娠母体ならびに胎児におよぼす影響に関する実験的研究. 産科と婦人科, **43**, 86-92 (1976)
 - 22) 高谷雅巳 : 抗生物質による奇形の実験的発生. 大阪市立大学雑誌, **14**, 107-115 (1965)
 - 23) 田中信男 : 抗生物質の作用メカニズム. 東京大学出版会, 東京 (1981)
 - 24) 上田 泰・中村 昇・松本文夫・田所博之・斎藤篤・山根正夫・野田一雄・嶋田甚五郎・大森雅久・古屋千鶴子・中村喜典 : Gentamicin の吸収, 排泄およびその腎毒性に関する研究. *Chemotherapy*, **15**, 275-281 (1967)
 - 25) Watson, D. W. and Kim, Y. B. : Erythrotoxicity. in Ajl, A. J., Montie, T. C. and Kadis, S. (eds.), *Microbial Toxins*. vol. **III**, p. 173-187, Academic Press Inc., New York (1970)
 - 26) Wilson, J. G. : Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. in Wilson, J. G. and Warkany, J. (eds.), *Teratology : Principles and Techniques*. p. 262-277, University of Chicago Press, Chicago (1965)
 - 27) Yoshioka, H., Monma, T. and Matsuda, S. : Placental transfer of gentamicin. *J. Pediat.*, **80**, 121-123 (1972)

Summary

Fetotoxicity was studied in the pregnant mice treated with gentamicin, exotoxin and their combination.

Pregnant mice were administered gentamicin subcutaneously at doses of 1, 10 and 100 mg/kg/day from the 6th day to the 10th day of pregnancy. At term (on the 17th day of pregnancy) they were killed and examined to ascertain the intrauterine deaths as well as external, visceral and skeletal malformations. Intrauterine deaths were noted to be increasing in the mice treated with 10 and 100 mg/kg gentamicin, respectively. In 10 mg/kg administration group, more skeletal and visceral anomalies were noted than those in control, and in 1 and 100 mg/kg administration groups.

Gentamicin passed dose-dependently through the mouse placental barrier.

In 100 mg/kg administration group, no adverse effect was observed on the postnatal growth.

Concerning the intrauterine deaths, external, visceral and skeletal malformations there was almost no difference between the combined administration of gentamicin (10mg/kg., s. c.) and exotoxin (1000 μg/kg., i. v.) and the single administration of each substance.

Based on the above mentioned results, it was suggested that it was possible for gentamicin to give a slight fetotoxicity to mice, and that exotoxin had no fetotoxicity by itself, showing no enhancing effect on the fetotoxicity induced by gentamicin.