

カフェインの母体から胎児への移行について —新生児毛髪分析による検討—

水野 淳 宏*¹ 能登 裕 志*² 滝口 祥 令*¹
植松 俊 彦*⁴ 梅村 和 夫*¹ 小菅 和 仁*³
大橋 京 一*³ 中島 光 好*¹

目的：妊娠中に母体に投与された薬物が胎児に障害を与える例は、多くの薬物で報告されている。しかし、妊娠中の胎児からの採血は倫理上不可能であり、よって母体から胎児への薬物胎盤通過性を評価するためには、産後の母体血と臍帯血中薬物濃度測定をする以外に方法がない。我々は、毛髪内薬物濃度分析により、日常的な嗜好品摂取下においてカフェインが毛髪に移行し、その代謝物であるパラキサンチンを同時に測定することによって、被験者の過去数カ月間の肝薬物代謝能を簡便に推測できる可能性を報告した。今回、我々は妊娠時、母体により摂取されたカフェインが経胎盤性に胎児に移行し、その後、胎児毛髪に蓄積するとすれば、分娩後に新生児の毛髪を分析することによって、胎児への暴露の程度を知ることができるのではないかと考え、以下の検討を行った。

方法：正常分娩によって出産された4組の新生児とその母親を対象とした。それぞれの母親より同意を得た後、出産1週間後に新生児及びその母親より毛髪を採取した。毛髪は界面活性剤と水でよく洗浄し、乾燥した後、頭皮側より2cmをサンプルとし、その重量を測定した。毛髪内カフェイン及びその代謝物の測定は、毛髪を酵素処理後、カフェインの内部標準物質としてカフェイン-d₃、代謝物の内部標準物質としてイソブチルメチルキ

サンチンを加え、有機溶媒により抽出した後、ガスクロマトグラフ/質量分析計(GC/MS)にて濃度を測定した。GC/MSはカラムに DB-17, 0.25mm × 30 mを用い、100℃から278℃までのスプリットレス昇温分析を行い、カフェイン：M/Z 194、カフェイン-d₃：M/Z 197、テオフィリン：m/z 236、パラキサンチン：m/z 136, 180、テオプロミン：m/z 180、イソブチルメチルキサンチン：m/z 178とし、選択的イオンモニタリング(SIM)を行った。また、カフェイン-d₃は K. Y. Tserngの方法¹⁾で合成した。

結果：すべての新生児及び母親の毛髪よりカフェイン、及びその代謝物が検出された。また、4例中3例において新生児毛髪内カフェイン濃度(11.1-35.5ng/mg)は母親の毛髪内濃度(0.1-4.1ng/mg)より高値を示した。母胎間の毛髪内カフェインの代謝物に対する割合は、2例で同様な値(Δ2-3%)、他の2例で異なった値(Δ27-52%)を示した。しかし、胎児間の毛髪内カフェインの代謝物に対する割合は、類似した値(60-78%)を示した。テオフィリンでは全例で、パラキサンチン、テオプロミンでは3例でカフェインの毛髪内代謝物の割合は類似した値(Δテオフィリン：3.3-19.0%、Δパラキサンチン：1.1-2.7%、Δテオプロミン：2.0-7.4%)を示した。

考察：妊娠中に母体に投与された薬物のうち、胎児に何らかの影響を与える例は、多くの薬物で報告されており、安全性が確立されている薬物は非常に少ない。また、胎児の薬物代謝能は非常に

*¹ 浜松医科大学薬理
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 同 産婦人科

*³ 同 臨床薬理

*⁴ 岐阜大学医学部薬理

未熟であると予測されるため、妊娠中の薬物投与により、胎児は非常に高濃度の薬物にさらされる可能性がある²⁾。我々は、毛髪内薬物濃度分析により、日常的な嗜好品摂取下においてカフェインが毛髪に移行することを報告した。そこで、妊娠時、母体により摂取されたカフェインが胎児に移行し、その後、胎児毛髪に蓄積するとすれば、分娩後に新生児の毛髪を分析することによって、妊娠中の胎児への暴露の程度を非侵襲的に、簡便に評価することが出来るのではないかと考えた。この実験では、4例中3例において新生児毛髪内カフェイン濃度は母親のそれよりも高値を示した。カフェインの胎盤通過性については、出産後の臍帯血と母体血カフェイン濃度がほぼ同じであることが報告されており³⁾、毛髪分析においてもカフェインの胎盤通過性は非常に良好であることが予想された。また、母胎間の毛髪内カフェインの代謝物に対する割合は2例において異なった値を示したが、胎児間では類似した値を示したこと、及び、カフェイン代謝物である毛髪内テオフィリン、パラキサンチン、テオプロミンの割合は母胎間で非常に類似した値を示したことより、胎児のカフェイン代謝能は低く、新生児毛髪中代謝物の大部分は母親由来のものである可能性が考えられた。カフェインは多くの飲食物に含まれ、大多数の人々が日常的に何らかの形で摂取している薬物であり、また、肝薬物代謝能の指標薬物でもある⁴⁻⁷⁾。一方、毛髪分析は過去数カ月の服薬状況を簡便に評価できる生体試料であり、我々は、この点に着目して、今回、新生児毛髪分析を行った。しかし、新生児毛髪の羊水からの汚染の程度や生長時期などは不明であり、毛髪分析による胎盤透過性の評価には詳細な検討が必要であると思われる。以上より、新生児毛髪分析には妊娠中の薬物胎盤透過性、及び胎児の薬物動態を非侵襲的、かつ簡便に推定できる可能性がある。

- 文献:1)K.Y. Tserng: Gas chromatographic - Mass spectrometric quantitation of theophylline and its metabolites in biological fluids. *J.Pharma.Sci.*, 72:526-529 (1983).
- 2)D.M.Kraus, J.H.Fischer, S.J.reitz et al.: Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. *Clin.Pharmacol. Ther.*, 54:351-359(1993).
- 3)K.R.Sommer, R.M.Hill, M.G.Horning: Identification and quantification of drug in human amniotic fluid. *Chem.Phato.Pharmacol.*, 12:583-595(1975).
- 4)E.Renner, H.Wietholtz, P.Huguenin et al.: Caffeine: a model compound for measuring liver function. *Hepatology*, 4:38-46(1984).
- 5)G.Jost, A.Wahllander, U.V.Mandach et al.: Overnight salivary caffeine clearance: a liver function test suitable for routine use. *Hepatology*, 7:338-344(1987).
- 6)M.E.Campbel, S.P.Spielberg, W.Kalow: A urinary metabolite ratio that reflects systemic caffeine clearance. *Clin.Pharmacol. Ther.*, 42:157-165(1987).
- 7)B.K.Tang, D.Kadar, L.Qian et al.: Caffeine as a metabolic prob: Validation of its use for acetylator phenotyping. *Clin.Pharmacol.Ther.* 49:648-657(1991).