

Cortisone の鶏胎仔に及ぼす影響に就いて

辻 武 弘

昭和医科大学小児科教室 (主任 内村良二教授)

昭和医科大学薬理学教室 (主任 角尾 滋教授)

(昭和 35 年 12 月 7 日受付)

緒 言

Cortisone の各種動物に対する影響は、発育 (体重、諸臓器重量)、病理学的、生化学的变化、死亡状況、諸種細菌感染に対する感受性の変化等の面から広範に検討され、有意義な成果が既に多数報告されているところである。

又、孵化鶏卵に及ぼす影響に就いても KARNOFKY 等¹⁾ によつて各種抗腫瘍性物質 27 種類を使用したの研究中に詳細に取り上げられ、Hydrocortisone は、検査された抗腫瘍性物質中 Amechoptesin, Azaserine 等と同程度に高度に鶏胎仔の発育を阻止することが指摘されている。

本邦に於ても海老原²⁾ は KARNOFKY の実験を追試し、Azan (8-Azaguanin), Nitromin, Sarkomycin, Carzinophilin 等の抗腫瘍性物質と Cortisone の鶏胎仔に及ぼす影響の比較を卵黄嚢内負荷法によつて行ない、発育抑制度は Cortisone > Carzinophilin > Azan > Nitromin = Sarkomycin の順に著しく、死亡曲線では Cortisone が最も緩慢、漸進的な経過を示すことを報告している。

私は生体諸臓器に広範な影響を及ぼすと考えられる Cortisone の投与が、発育過程にある鶏胎仔に如何に影響するかを、孵化鶏卵内、漿尿膜上負荷後の死亡率、体重、諸臓器の重量並びに病理組織学的変化、尿嚢水の性状等の面から検討した。

実験材料並びに実験方法

(1) 実験材料

本実験に使用した鶏卵は系統確実、新鮮なる白色レグホン種卵で、同一鶏舎より購入し、これを研究室内に装置した自動調節器付電気式平面孵卵器によつて孵卵した。孵卵条件は広田³⁾ が行なつた実験方法に準じた。使用卵は、すべて 50 g 前後のものである。

Cortisone は酢酸 コルチゾン 水性懸濁注射液 1.0 ml 25.0 mg 含有、20.0 ml 瓶入を使用、負荷時に 0.1 ml 中にそれぞれ 2.5 mg, 1.25 mg, 0.625 mg, 0.1 mg 含有するように 0.9% ベンジルアルコールにて希釈、対照として Cortisone 溶解液として使用されている 0.9%

ベンジルアルコール 0.1 ml を負荷した。

(2) 負荷方法

卵白内負荷法：月岡⁴⁾、沼尾⁵⁾の方法にしたがい、1/4 注射針を使用し、孵卵 1 日目に卵白内に所用の溶液を注入した。

漿尿膜上負荷法：孵卵 13 日目の漿尿膜上に、沼尾⁵⁾と同様の方法で負荷した。

(3) 観察事項：卵白内負荷の場合は孵卵 13, 16, 19, 21 日目 (それぞれ負荷 12, 15, 18, 20 日目) に破殻、漿尿膜上負荷の場合は孵卵 15, 17, 19, 21 日目 (それぞれ負荷 2, 4, 6, 8 日目) に無選択的に生存卵を各 5 個破殻し、鶏胎仔体重、尿嚢水量、pH、肝、腎、心臓の重量を測定し、畸型の有無を観察した。また、各期における胎仔の肝、腎臓については Haematoxylin-eosin の二重染色及び氷結切片による脂肪染色をおこなつて病理組織学的変化について検討した。

実験成績

A. 鶏胎仔の死亡状況

Cortisone の負荷量によつて鶏卵内負荷が鶏胎仔の死亡に如何なる影響があるかを観察した (以下、Cortisone を C と略す)。

I. 孵卵 1 日目卵白内負荷の場合 (第 1 表)

総入卵数 600 のうち、無精卵を除いた対照群 90, C 2.5 mg 群 97, 1.25 mg 群 91, 0.625 mg 群 94, 0.1 mg 群 92 において孵卵 8 日目迄の死亡率は対照群 27.7%, C 群はそれぞれ 90.7%, 78.0%, 48.9%, 44.6% となり、いずれも対照に比較して高い死亡率を示した。また、2.5 mg 群は 13 日目迄に、1.25 mg 群は 16 日目迄に全部死亡した。0.625 mg 群では 13 日目 53.2%, 19 日目 57.5%, 21 日目 78.8% で孵化卵はなく、0.1 mg 群では 13 日目 48.9%, 19 日目 55.4%, 21 日目 66.1% で各時期共に対照群に比し高い死亡率を示したが 22 日目に対照群と同様に孵化したものを認めた。なお、畸型、孵化の遅延は認められなかった。

II. 孵卵 13 日目漿尿膜上に負荷の場合 (第 2 表)

鶏胎仔の比較的発育した孵卵 13 日目 (鶏胎仔体重 7.0~8.0 g) に漿尿膜上に負荷した場合には、卵白内負

第1表 Cortisone 孵卵 1 日目卵白内負荷における胎仔死亡状況

負荷量 (mg)	入卵数	無精卵	有精卵	孵卵 8 日目		孵卵 13 日目		孵卵 16 日目		孵卵 19 日目		孵卵 21 日目		孵化数				
				死亡数	率	死亡数	率	実験数	死亡数	率	実験数	死亡数	率		実験数	死亡数	率	実験数
2.5	100	3	97	88	90.7	9	100.0	0	生存卵なし									
1.25	100	9	91	71	78.0	18	97.8	1	1	99.0	0	生存卵なし						
0.625	100	6	94	46	48.9	4	53.2	5	4	57.5	5	0	57.5	5	20	78.8	5	0
0.1	100	8	92	41	44.6	4	48.9	5	2	51.1	5	4	55.4	5	10	66.1	5	11
対 照	100	10	90	25	27.7	0	27.7	10	0	27.7	10	6	34.4	10	2	36.6	10	17

第2表 Cotisone 孵卵 13 日目漿尿膜上負荷における胎仔死亡状況

負荷量 (mg)	負荷数	孵卵 15 日目		孵卵 17 日目		孵卵 19 日目		孵卵 21 日目		孵卵 21 日目迄の合計		孵化数
		死亡数	実験数	死亡数	実験数	死亡数	実験数	死亡数	実験数	死 数	死亡率	
2.5	15	0	3	0	3	0	3	4	1	4	26.6	1
1.25	15	0	3	1	3	1	3	1	3	3	20.0	0
0.625	15	0	3	0	3	0	3	2	3	2	13.3	1
0.1	15	0	3	0	3	1	3	0	3	1	6.6	0
対 照	20	0	3	0	3	0	3	2	5	2	13.3	4

荷の場合程高い死亡率を示さず、孵卵 21 日目迄に対照群 13.3% に対し、2.5 mg 群 26.6%、1.25 mg 群 20.0%、0.625 mg 群 13.3%、0.1 mg 群 6.6% で、2.5 mg、1.25 mg 負荷群がやや高い死亡率を示し、0.625 mg、0.1 mg 負荷群は殆んど差異を認めず、2.5 mg 負荷群でも 22 日目に完全孵化を認めた。

B. 鶏胎仔の発育について

I. 孵卵 1 日目卵白内負荷の場合 (第3表, 第1図)

C 負荷量は 2.5, 1.25, 0.625, 0.1 mg である。いずれの負荷群においても、5 個の生存卵を無選択にとり出し、孵卵 13, 16, 19, 21 日目に破殻、鶏胎仔体重平均値を比較すると、第3表の如くである。2.5 mg, 1.25 mg 群は 13 日目迄に死亡したため取り除いた。

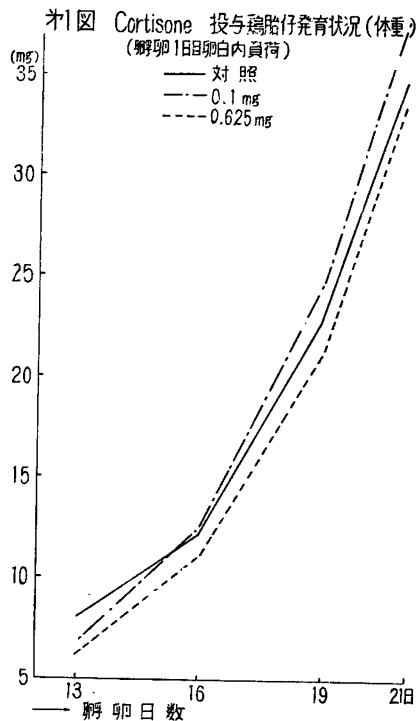
孵卵 13 日目: 対照群の平均体重は 8.0 g であるが、0.625 mg 群は 6.2 g, 0.1 mg 群は 6.9 g でいずれも対照より減少している。

孵卵 16 日目: 対照群 122.2 g に比し、0.625 mg 群 11.1 g と減少しているが、0.1 mg 群は 12.5 g で僅かに増加している。

孵卵 19 日目: 孵卵 16 日目と同様の傾向を辿り、対照群 22.9 g に対し、0.625 mg 群 21.1 g で減少し、0.1 mg 群は 24.7 g で増加している。

孵卵 21 日目: 孵卵 16, 19 日目と同様の傾向で、対照群 34.8 g に対し、0.625 mg 群は 33.6 g で減少し、0.1 mg 群 37.8 g と増加を示した。

孵卵各期において各例とも特記すべき畸形には遭遇しなかつた。



II. 孵卵 13 日目漿尿膜上負荷の場合 (第4表, 第2図)

C 負荷量は 2.5, 1.25, 0.625, 0.1 mg である。孵卵

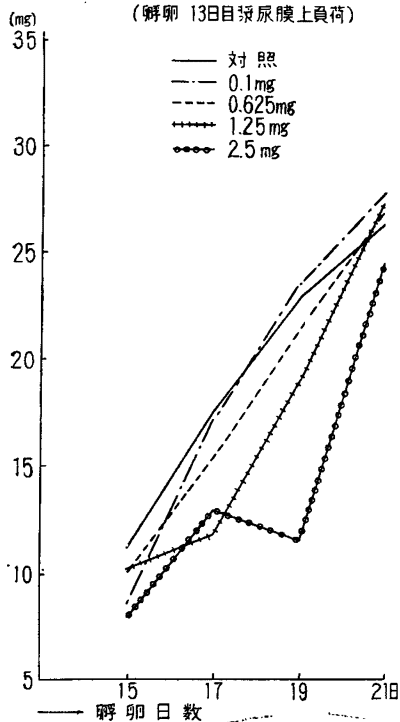
第3表 Cortisone の鶏胎仔体重に及ぼす影響 (孵卵1日目卵白内負荷)

孵卵日数	負荷量 (mg)	鶏胎仔体重 (g)						孵卵日数	負荷量 (mg)	鶏胎仔体重 (g)					
		1	2	3	4	5	平均			1	2	3	4	5	平均
13日目	0.625	6.1	5.8	7.6	5.7	5.7	6.2	19日目	0.625	22.8	24.5	16.1	24.3	18.0	21.1
	0.1	7.0	5.9	8.5	6.5	6.7	6.9		0.1	22.8	25.5	23.5	25.1	26.6	24.7
	対照	8.6	9.2	7.1	7.9	7.3	8.0		対照	23.2	26.3	22.8	18.8	23.8	22.9
16日目	0.625	11.9	9.4	11.7	11.9	10.8	11.1	21日目	0.625	34.4	32.7	33.5	31.8	35.8	33.6
	0.1	10.7	11.5	13.5	14.0	12.7	12.5		0.1	40.5	40.2	42.0	28.5	38.1	37.8
	対照	11.8	13.5	13.2	11.5	11.1	12.2		対照	40.0	31.0	33.0	34.2	36.0	34.8

第4表 Cortisone の鶏胎仔体重に及ぼす影響 (孵卵13日目漿尿膜上負荷)

孵卵日数	負荷日数	負荷量 (mg)	鶏胎仔体重 (g)				孵卵日数	負荷日数	負荷量 (mg)	鶏胎仔体重 (g)			
			1	2	3	平均				1	2	3	平均
15日目	2日目	2.5	8.7	7.3	7.8	7.9	19日目	6日目	2.5	11.0	12.1	11.4	11.5
		1.25	11.5	9.5	9.3	10.1			1.25	18.2	22.7	15.5	18.8
		0.625	8.5	11.7	9.9	10.0			0.625	21.7	20.7	19.0	20.4
		0.1	5.6	11.3	9.3	8.7			0.1	22.5	25.2	22.7	23.5
		対照	11.4	11.3	10.7	11.2			対照	20.5	25.3	22.8	22.9
17日目	4日目	2.5	11.9	10.5	16.5	12.9	21日目	8日目	2.5	24.5			24.5
		1.25	12.7	10.2	12.6	11.8			1.25	33.6	22.6	25.8	27.3
		0.625	14.5	16.5	15.0	15.3			0.625	23.7	29.2	27.5	26.8
		0.1	16.0	16.8	18.9	17.2			0.1	24.3	25.4	33.6	27.8
		対照	17.5	20.1	16.0	17.5			対照	27.0	25.5	26.0	26.3

図2 Cortisone 投与鶏胎仔発育状況(体重)
(孵卵13日目漿尿膜上負荷)



13日目の漿尿膜上負荷後2, 4, 6, 8日目(それぞれ孵卵15, 17, 19, 21日目)に破殻, 胎仔体重の平均値を比較すると, 第4表の如くである。

孵卵15日目: 対照群の平均体重11.2gに比し, C 2.5, 1.25, 0.625, 0.1mg群(以下, 同順位)に夫々7.9, 10.1, 10.0, 8.7gでいずれも減少している。

孵卵17日目: 対照群17.5gに対し, 12.9, 11.8, 15.3, 17.2gと15日目と同様にいずれも減少している。

孵卵19日目: 対照群22.9gに対し, 11.5, 18.8, 20.4, 23.5gで, 2.5mg群においては17日目より体重増加せず減少の傾向を示し, 0.1mg群は反対に対照群よりも増加の傾向を示した。

孵卵21日目: 対照群26.3gに対し, 24.5, 27.3, 26.8, 27.8gで2.5mg群は減少しているが, 他は僅かに増加の傾向がみられた。

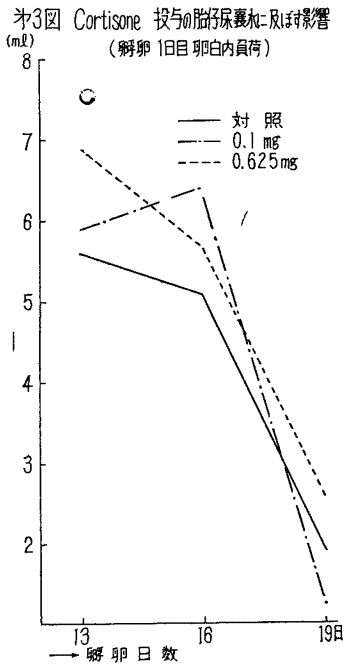
以上の成績を通覧すると, C負荷の場合は, 卵白内負荷, 漿尿膜上負荷共に対照群に比し, 0.1mg負荷群のみが増加し, 鶏胎仔発育に促進的に働く傾向を示し, 0.1mg以上の負荷群は発育抑制的な結果を得た。

C. 尿囊水量並びにpHに及ぼす影響

第5表 Cortisone の鶏胎仔尿囊水量に及ぼす影響 (孵卵1日目卵白内負荷)

孵卵日数	負荷量 (mg)	尿 囊 水 量 ml (pH)					平 均
		1	2	3	4	5	
13 日目 (負荷 12 日目)	0.625	5.2(7.4)	7.0(6.8)	7.8(7.4)	8.9(6.8)	5.8(7.4)	6.9(6.8~7.4)
	0.1	4.0(6.4)	5.6(7.4)	7.0(6.8)	7.2(6.6)	5.8(6.6)	5.9(6.4~7.4)
	対 照	4.9(6.8)	4.6(6.2)	5.3(7.4)	5.8(5.4)	7.2(7.4)	5.6(5.4~7.4)
16 日目 (負荷 15 日目)	0.625	4.2(6.4)	7.6(7.0)	5.5(7.8)	4.5(7.4)	6.6(5.6)	5.7(5.6~7.8)
	0.1	6.2(7.8)	6.2(5.6)	5.6(5.6)	7.3(5.8)	6.8(6.6)	6.4(5.6~7.8)
	対 照	6.8(6.8)	5.5(5.6)	4.5(6.8)	4.0(6.6)	4.7(6.4)	5.1(5.6~6.8)
19 日目 (負荷 18 日目)	0.625	3.0(5.0)	3.2(5.0)	2.0(5.6)	3.5(6.4)	1.5(6.2)	2.6(5.0~6.4)
	0.1	0.8(5.0)	1.0(6.6)	0.9(5.0)	1.5(5.0)	1.6(5.0)	1.2(5.0~6.6)
	対 照	1.0(5.0)	2.0(5.4)	1.8(5.0)	2.1(5.8)	2.8(5.0)	1.9(5.0~5.8)

孵卵 21 日目 (負荷 20 日目) 尿囊水採取不能



I. 孵卵1日目卵白内負荷の場合 (第5表, 第3図)

孵卵 13 日目: 対照群 (各群について5個の平均値) 5.6 ml, C群 0.625 mg 負荷群 6.9 ml, 0.1 mg, 負荷群 5.9 ml。

孵卵 16 日目: 対照群 5.1 ml に対し, C群 5.7 ml, 6.4 ml。

孵卵 19 日目: 対照群 1.9 ml に対し, C群 2.6 ml, 1.2 ml。

以上, 大体各時期共増量的傾向を示した。また, 各破殻期において浮腫その他異常所見は認められなかった。

pH は対照群 5.0~7.4, C群 5.0~7.8 で大きな差

は認められなかった。

II. 孵卵 13 日目漿尿膜上負荷の場合 (第6表, 第4図)

孵卵 15 日目: 対照群 6.3 ml, C負荷 2.5 mg 群, 1.25 mg 群, 0.625 mg 群, 0.1 mg 群夫々 (以下, 同順位) 7.9, 7.9, 8.5, 5.8 ml。

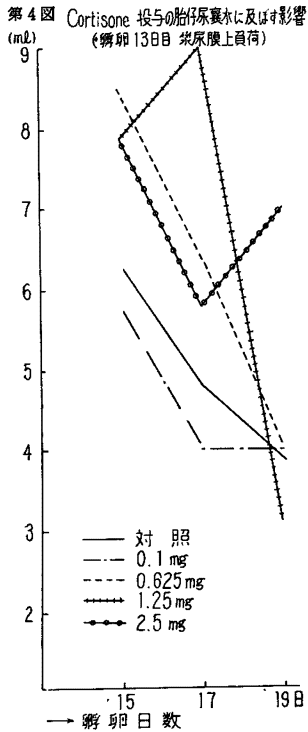
孵卵 17 日目: 対照群 4.8 ml, C群, 5.8, 9.0, 6.4, 4.0 ml。

孵卵 19 日目: 対照群 3.9 ml, C群, 7.0, 3.1, 4.1, 4.0 ml。

以上孵卵 15, 17 日目において, 体重の場合とは反対

第6表 Cortisone の鶏胎仔尿囊水量に及ぼす影響 (孵卵13日目漿尿膜上負荷)

孵卵日数	負荷量 (mg)	尿 囊 水 量 ml (pH)			
		1	2	3	平 均
15 日目 (負荷 2 日目)	2.5	8.0(6.8)	8.2(5.4)	7.5(6.2)	7.9(5.4~6.8)
	1.25	7.1(6.0)	8.0(5.8)	8.5(5.4)	7.9(5.4~6.0)
	0.625	8.5(6.2)	8.4(5.6)	8.5(7.2)	8.5(5.6~7.2)
	0.1	6.0(5.6)	5.0(5.6)	6.2(5.6)	5.8(5.6~)
	対 照	7.5(7.2)	5.0(5.6)	6.5(5.4)	6.3(5.4~7.2)
17 日目 (負荷 4 日目)	2.5	4.5(6.4)	7.5(5.4)	5.5(6.8)	5.8(5.4~6.8)
	1.25	6.6(5.6)	10.5(5.8)	10.0(5.6)	9.0(5.6~5.8)
	0.625	6.2(5.0)	5.6(5.4)	7.5(6.2)	6.4(5.0~6.2)
	0.1	4.6(5.0)	4.5(6.2)	3.0(5.6)	4.0(5.0~6.2)
	対 照	5.8(5.4)	3.5(8.4)	5.1(6.8)	4.8(5.4~6.8)
19 日目 (負荷 6 日目)	2.5	6.5(5.8)	6.1(5.8)	8.5(5.8)	7.0(5.8~)
	1.25	2.3(5.4)	3.6(5.0)	3.3(5.0)	3.1(5.0~5.4)
	0.625	3.5(5.0)	5.2(8.8)	3.5(5.0)	4.1(5.0~5.8)
	0.1	5.1(5.6)	2.5(5.0)	4.4(5.0)	4.0(5.0~5.6)
	対 照	4.8(5.8)	4.0(5.6)	3.0(5.4)	3.9(5.4~5.8)



に 0.1 mg 負荷群のみ対照群より減量的傾向を示し、孵卵 19 日目には 1.25 mg 負荷群のみ対照群より減量を示し、0.1 mg 負荷群は対照群と殆んど差がなかった。概ねCの負荷量の多いもの程、対照群に比し増量的傾向を示した。

なお、孵卵 1 日目卵白内、孵卵 13 日目漿尿膜上負荷とも孵卵 21 日目 (負荷 20 日目、負荷 6 日目) は尿囊水採取不能のため測定しなかった。

D. 鶏胎仔臓器重量に及ぼす影響

C 卵白内 1.25 mg, 2.5 mg 負荷群では孵卵 13 日目迄に全卵死亡したため、この群の肝、心、腎臓重量の測定は不能に終わった。

a. 肝臓

I. 孵卵 1 日目卵白内負荷の場合 (第7表)

孵卵 13 日目: 対照群 15.9 mg に対し、C 0.625 mg 群 11.9, 0.1 mg 群 139 mg と減少している。

孵卵 16 日目: 対照群 26.6 mg, C 群 218, 255 mg で減少している。

孵卵 19 日目: 対照群 511 mg, C 群 445, 529 mg。

孵卵 21 日目: 対照群 759 mg, C 群 562, 669 mg。

以上C負荷群では肝臓重量も対照群に比較して大体低値を示し (孵卵 19 日目 0.1 mg 負荷群のみ少量増加

第7表 Cortisone の鶏胎仔臓器に及ぼす影響 a 肝臓 (孵卵 1 日目卵白内負荷)

孵卵日数	負荷量 (mg)	臓器重量 a (肝臓) (mg)					
		1	2	3	4	5	平均
13日目 (負荷12日目)	0.625	84	115	165	124	111	119
	0.1	147	125	150	137	137	139
	対照	161	182	124	174	155	159
16日目 (負荷15日目)	0.625	220	213	238	213	205	218
	0.1	187	226	264	361	239	255
	対照	275	296	297	241	223	266
19日目 (負荷18日目)	0.625	508	550	453	395	318	445
	0.1	388	521	540	560	635	529
	対照	560	556	534	378	527	511
21日目 (負荷20日目)	0.625	471	652	184	511	476	562
	0.1	721	790	736	430	668	669
	対照	600	609	824	978	782	759

第8表 Cortisone の鶏胎仔臓器 (a 肝臓) に及ぼす影響 (孵卵 13 日目漿尿膜上負荷)

孵卵日数	負荷量 (mg)	肝臓重量 (mg)			
		1	2	3	平均
15日目 (負荷2日目)	2.5	233	242	204	226
	1.25	271	245	285	267
	0.625	212	272	251	244
	0.1	111	216	224	182
	対照	254	236	198	229
17日目 (負荷4日目)	2.5	245	273	390	336
	1.25	295	356	362	338
	0.625	347	374	362	361
	0.1	359	400	431	397
	対照	404	438	402	415
19日目 (負荷6日目)	2.5	338	461	425	408
	1.25	421	531	432	461
	0.625	477	521	372	457
	0.1	480	598	475	517
	対照	500	574	545	539
21日目 (負荷8日目)	2.5	612	551	794	612
	1.25	861	828	766	738
	0.625	623	828	766	739
	0.1	785	645	747	726
	対照	800	725	765	763

していた), 特に負荷量の多い 0.625 mg 群は肝重量の減少が著明であつた。

II. 孵卵 13 日目漿尿膜上負荷の場合 (第8表)

孵卵 15 日目：対照群 229 mg, C 群は夫々 226, 267, 244, 182 mg。

孵卵 17 日目：対照群 415 mg, C 群 336, 338, 361, 397 mg。

孵卵 19 日目：対照群 539 mg, C 群 408, 461, 457, 517 mg。

孵卵 21 日目：対照群 763 mg, C 群 612, 738, 739, 726 mg。

胎仔体重の場合は 0.1 mg 負荷群が対照群に比し高い値を示したが、肝臓は孵卵 15 日目は 1.25 mg 負荷群, 0.625 mg 負荷群が対照に比しやや高い値を示したが、孵卵 17, 19, 21 日目はいずれの負荷群も対照群に比し低い値を示した。

b. 心臓

I. 孵卵 1 日目卵白内負荷の場合 (第 9 表)

孵卵 13 日目：対照群 70 mg に対し, C 負荷群は夫々 65, 58 mg。

孵卵 16 日目：対照群 108 mg に対し, C 負荷群は 92, 106 mg。

孵卵 19 日目：対照群 165 mg に対し, C 負荷群は 166, 198 mg。

孵卵 21 日目：対照群 227 mg に対し, C 負荷群は 262, 269 mg。

第 9 表 Cortisone の鶏胎仔臓器 (b 心臓) に及ぼす影響 (孵卵 1 日目卵白内負荷)

孵卵 日数	負荷量 (mg)	心 臓 重 量 (mg)					平均
		1	2	3	4	5	
13 日目 (負荷 12 日 目)	0.625	70	65	69	66	55	65
	0.1	39	60	70	61	61	58
	対照	81	82	61	63	63	70
16 日目 (負荷 15 日 目)	0.625	86	78	95	98	103	92
	0.1	99	98	107	124	100	106
	対照	109	116	119	111	87	108
19 日目 (負荷 18 日 目)	0.625	164	190	211	126	138	166
	0.1	153	221	211	189	214	198
	対照	154	174	146	213	138	165
21 日目 (負荷 20 日 目)	0.625	229	291	257	263	270	262
	0.1	274	256	307	237	272	269
	対照	200	232	249	209	246	227

II. 孵卵 13 日目漿尿膜上負荷の場合 (第 10 表)

孵卵 15 日目：対照群 124 mg に対し, C 負荷群は夫々 111, 121, 115, 94 mg。

孵卵 17 日目：対照群 157 mg に対し, C 負荷群は夫々 161, 163, 144, 164 mg。

第 10 表 Cortisone の鶏胎仔臓器 (b 心臓) に及ぼす影響 (孵卵 13 日目漿尿膜上負荷)

孵卵日数	負荷量 (mg)	心 臓 重 量 (mg)			
		1	2	3	平均
15 日目 (負荷 2 日目)	2.5	110	100	124	111
	1.25	146	108	110	121
	0.625	121	105	119	115
	0.1	86	99	96	94
	対照	112	138	122	124
17 日目 (負荷 4 日目)	2.5	111	149	223	161
	1.25	205	145	138	163
	0.625	159	129	144	144
	0.1	151	169	171	164
	対照	153	179	138	157
19 日目 (負荷 6 日目)	2.5	118	251	177	182
	1.25	161	214	141	172
	0.625	184	176	171	177
	0.1	198	211	223	211
	対照	174	196	194	188
21 日目 (負荷 8 日目)	2.5	252			252
	1.25	266	258	326	283
	0.625	243	333	299	292
	0.1	259	319	271	283
	対照	422	303	365	363

孵卵 19 日目：対照群 188 mg に対し, C 負荷群は 182, 172, 177, 211 mg。

孵卵 21 日目：対照群 363 mg に対し, C 負荷群は 252, 283, 292, 283 mg。

以上, 心臓重量は卵白内負荷の場合は, 孵卵 13, 16 日目迄は対照群に比較して軽く, 以後はむしろ増加の傾向を辿り, 漿尿膜上負荷の場合は, 孵卵 17 日目に軽度の増加がみられたが他は対照群に比較して減少の傾向を示した。

c. 腎臓

I. 孵卵 1 日目卵白内負荷の場合 (第 11 表)

孵卵 13 日目：対照群 33 mg に対して, C 負荷群は夫々 35, 31 mg。

孵卵 16 日目：対照群 34 mg に対して, C 負荷群は 35, 31 mg。

孵卵 19 日目：対照群 57 mg に対して, C 負荷群は共に 56 mg。

孵卵 21 日目：対照群 97 mg に対して, C 負荷群は 99, 105 mg。

以上対照群と C 負荷群の間に著明な差は認められなかつた。

第 11 表 Cortisone の鶏胎仔臓器 (c 腎臓) に及ぼす影響 (孵卵 1 日目卵白内負荷)

孵卵日数	負荷量 (mg)	腎臓重量 (mg)					
		1	2	3	4	5	平均
13 日目 (負荷 12 日目)	0.625	32	24	38	31	42	35
	0.1	25	27	38	29	35	31
	対照	35	30	34	35	30	33
16 日目 (負荷 15 日目)	0.625	44	30	41	31	31	35
	0.1	23	29	30	40	33	31
	対照	35	39	30	30	34	34
19 日目 (負荷 18 日目)	0.625	57	57	55	59	50	56
	0.1	51	54	59	58	59	56
	対照	59	57	55	56	58	57
21 日目 (負荷 20 日目)	0.625	98	100	98	102	98	99
	0.1	115	101	98	105	107	105
	対照	92	94	98	98	101	97

II. 孵卵 13 日目漿尿膜上負荷の場合 (第 12 表)

孵卵 15 日目: 対照群 48 mg に対し, C 負荷群は夫夫 55, 43, 48, 45 mg.

孵卵 17 日目: 対照群 40 mg に対し, C 負荷群 55, 40, 44, 42 mg.

孵卵 19 日目: 対照群 59 mg に対し, C 負荷群 59, 52, 54, 55 mg.

孵卵 21 日目: 対照群 94 mg に対し, C 負荷群 101, 98, 93, 105 mg.

卵白内負荷の場合と同様に対照群と C 負荷群の間に一定の傾向はみられず, 差も殆んど認められなかつた。

第 13 表 Cortisone 卵白内負荷 (孵卵 1 日目) における鶏胎仔肝臓の組織学的所見

孵卵日数		13 日目				16 日目			19 日目			21 日目		
		対照	0.1	0.625	1.25	対照	0.1	0.625	対照	0.1	0.625	対照	0.1	0.625
間質所見	グリッソ 氏 鞘	結合織の増殖 円形細胞の浸潤 血管充	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—
	クツベル 氏星細胞	増殖 大殖	±	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—
小業内の所見	肝細胞	配萎顆空 脂壞核	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正
		粒 變 肥 變 肪 變 死~數 變	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		核の變	—	—	—	—	—	±	+	—	+	+	—	+
	血管擴張	中 心 靜 脈 毛 細 管	+	+	+	+	—	+	±	—	+	+	—	+
		出	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	血管充盈	中 心 靜 脈 毛 細 管	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第 12 表 Cortisone の鶏胎仔臓器 (c 腎臓) に及ぼす影響 (孵卵 13 日目漿尿膜上負荷)

孵卵日数	負荷量 (mg)	腎臓重量 (mg)			
		1	2	3	平均
15 日目 (負荷 2 日目)	2.5	50	45	71	55
	1.25	51	34	45	43
	0.625	47	46	51	48
	0.1	30	55	51	45
17 日目 (負荷 4 日目)	対照	50	51	42	48
	2.5	42	51	71	55
	1.25	44	41	36	40
	0.625	51	39	41	44
19 日目 (負荷 6 日目)	0.1	39	46	41	42
	対照	38	42	41	40
	2.5	52	71	53	59
	1.25	51	53	51	52
21 日目 (負荷 8 日目)	0.625	54	51	56	54
	0.1	54	58	53	55
	対照	51	59	56	59
	2.5	101	95	101	98
	1.25	99	84	104	93
	0.625	90	84	104	93
	0.1	105	102	108	105
	対照	88	99	95	94

E. 鶏胎仔諸臓器の病理組織学的所見

(写真 1~6 参照)

a. 肝 臓

第 14 表 Cortisone 漿尿膜上負荷 (孵卵 13 日目) における鶏胎肝臓の組織学的所見

孵卵日数		15 日目					17 日目					19 日目					21 日目						
負荷 Cortisone 量(mg)		対照	0.1	0.625	1.25	2.5	対照	0.1	0.625	1.25	2.5	対照	0.1	0.625	1.25	2.5	対照	0.1	0.625	1.25	2.5		
間質所見	グリソン氏輪	結合織の増殖	-	-	±	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
		円形細胞の浸潤	±	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		血管充盈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	+
小葉内の所見	クツペル氏星細胞	増殖	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
		配列	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	正	不正
		顆粒変性	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		空胞化	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	肝細胞	脂肪変性	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		壊死	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	±
		核の変化	-	-	-	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±
	血管拡張	中心静脈	+	+	±	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
		毛細管	+	+	±	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	出血	中心静脈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
毛細管		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
血管充盈	中心静脈	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	毛細管	-	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	

I. 孵卵 1 日目卵白内負荷の場合 (第 13 表)

孵卵 13 日目: 対照, C 負荷各群共に間質グリソン氏輪には変化を認めない。小葉内においては, クツペル氏星細胞は 0.625 mg 負荷群に増殖を認めた。肝細胞の配列は各群ともに正常で, 肝細胞の顆粒変性を各群に認め, 軽度の空胞化, 脂肪変性を認めたが, 壊死は認められなかつた。小葉内の中心静脈に血管拡張が各群ともみられた。

孵卵 16 日目: 大体孵卵 13 日目と同様であるが, 0.625 mg, 0.1 mg 群共に顆粒変性がやや高度で壊死様変化, 核の変化も認められた。

孵卵 19 日目: 0.625 mg 負荷の方が 0.1 mg 負荷群より所見が著明で, グリソン氏輪の円形細胞の浸潤を軽度認め, 小葉内クツペル氏星細胞の増大, 肝細胞の顆粒変性, 空胞化, 脂肪変性, 壊死様変化, 核の変化を認めた。

孵卵 21 日目: 0.625 mg 群, 0.1 mg 群共に孵卵 19 日目と大体同様の所見で, 0.1 mg 群より 0.625 mg 群の方が変化がやや強いように思われた。

II. 孵卵 13 日目漿尿膜上負荷の場合 (第 14 表)

孵卵 15 日目, 17 日目, 19 日目, 21 日目迄を通じると, 2.5 mg 負荷群が最も強い変化を示し, 孵卵 21 日目に肝細胞の配列異常を認め, 顆粒変性, 空胞化, 壊死も高度にみられた。1.25 mg, 0.625 mg, 0.1 mg 負荷群との間には大した差異はなく殆んど同様の変化であつた。即ち, クツペル氏星細胞の腫大, 増殖, 肝細胞

の顆粒変性, 空胞化, 脂肪変性, 中心静脈の血管拡張が軽度認められた。

b. 腎臓

I. 孵卵 1 日目卵白内負荷の場合 (第 15 表)

孵卵 13 日目, 16 日目, 19 日目, 21 日目: いずれの負荷群にも被膜には異常なく, 糸球体は孵卵 13, 16, 19 日目に所見なく, 孵卵 21 日目 0.625 mg, 0.1 mg 負荷群に蹄系の崩壊, 円形細胞の浸潤を認めた。ボーマン氏嚢は孵卵 13 日目 1.25 mg, 0.625 mg 負荷群及び孵卵 21 日目 0.625 mg, 0.1 mg 負荷群に軽度の拡張を認めた。細尿管においては, 顆粒変性, 脂肪変性, 空胞化及び腔拡張が各群ともに軽度みられた。間質及び腎盂粘膜には各群ともに所見はなかつた。

II. 孵卵 13 日目漿尿膜上負荷の場合 (第 16 表)

孵卵 15 日目, 17 日目, 19 日目, 21 日目迄を通じると, 被膜にはいづれの負荷群にも異常は認められなかつた。糸球体においては, 腫大は孵卵 15 日目 2.5 mg 負荷群, 孵卵 19 日目 2.5 mg 負荷群に認められ, 孵卵 21 日目 2.5 mg 負荷群に萎縮がみられた。孵卵 17 日目 0.625 mg, 0.1 mg 負荷群, 孵卵 19 日目 1.25 mg, 0.625 mg 負荷群, 孵卵 21 日目 0.1 mg 負荷群に軽度の蹄系の崩壊がみられた。円形細胞の浸潤は孵卵 15 日目 2.5 mg, 1.25 mg 負荷群, 孵卵 17 日目 0.625 mg, 0.1 mg 負荷群にみられた。充血は各群に軽度認められた。ボーマン氏嚢の拡張が孵卵 15 日目 2.5 mg 負荷群, 孵卵 17 日目 1.25 mg 負荷群, 孵卵 19 日目

2.5 mg, 0.1 mg 負荷群及び孵卵 21 日目 1.25 mg 負荷群に軽度認められた。細尿管では、顆粒変性、脂肪変性、空胞化、腔の拡張が各例ともに多少認められた。間質、腎盂粘膜には所見は各例ともに認められなかつた。各負荷群の間では、孵卵 15, 17, 19 日目では 2.5 mg 負荷群が所見が強いような印象を受けた。孵卵 21 日目では反対に変化が少いような所見を示した。

総括並びに考案

以上の実験を総括すると、死亡率はC孵卵1日目卵白内負荷の場合は、負荷量に比例して各時期共、対照群に比し高く、とくに 2.5 mg 負荷群では孵卵 8 日目において対照群 27.7% に比し 90.7% と甚だしく上昇し、13 日目以前に全部死亡した。1.25 mg 負荷群でも大体孵卵 13 日目迄に殆ど死亡した。0.625 mg, 0.1 mg 負荷群は大体同様の死亡率であつたが、孵卵 8 日目に 48.9, 44.6 % で対照群の約 2 倍の死亡率を示した。

孵卵 13 日目漿尿膜上負荷の場の死亡率は、^{*} 孵卵 21 日目において対照群 13.3% に対し 2.5 mg 26.6%, 1.25 mg 20.0%, 0.625 mg 13.3%, 0.1 mg 6.6% で、2.5 mg, 1.25 mg 群がやや高い死亡率を示し、0.625 mg, 0.1 mg 群では死亡率の上昇をみる事がなかつた。

鶏胎仔を対象とした Cortisone の作用の詳細な検討は既に KARNOFSKY¹⁾ によつて行なわれ、本邦に於ても慶大産婦人科 海老原²⁾ がこれを追試し、KARNOFSKY の方法に従つて Cortisone の卵黄囊内注入法を行なつた場合の第 4, 8, 12 日注入卵の LD₅₀ は 2.0, 2.0, 4.0 mg となり、第 14 日注入卵では 4.0 mg でも LD₅₀ に達しないことを報告している。私の成績によると孵卵 1 日目卵白内負荷の場合 0.1 mg 負荷群で 44.6~66.1% の死亡率を示し、これに比較して孵卵 13 日目漿尿膜上負荷では 2.5 mg でも殆んど死亡しなかつた。堀³⁾ は Cortisone をマウス皮下 1 回投与した場合の LD₅₀ は 5.0 mg であることを報告しているが、これに比較して卵白内負荷時においては極く微量の 0.1 mg によつて死亡卵が非常に多く出ることを証明することが出来た。

胎仔体重は、孵卵 1 日目卵白内負荷では、0.1 mg 負荷群が対照群に比し孵卵 13 日目は減少しているが 16 日目以後は増加し、0.625 mg 負荷群は対照群に比し減少している。孵卵 13 日目漿尿膜上負荷の場合は、0.1 mg 負荷群は孵卵 17 日目迄は減少しているが、孵卵 19 日目以後は増加の傾向を示した。2.5 mg 負荷群は対照群に比し著明に減少の傾向を各孵卵日数共に示した。

KARNOFSKY¹⁾ は各種抗癌性物質 27 種類を孵化鶏卵卵黄囊内に負荷した場合鶏胎仔の発育を最も抑制する群に Hydrocortisone を入れ、海老原²⁾ も Cortisone の負荷量の増加に伴ない鶏胎仔体重の減少することを観察し

ているが、卵白内負荷時に於ては、0.625 mg 負荷によつて軽度に発育が抑制され、0.1 mg 負荷時には僅かながら発育促進の傾向がみられたが、1.25 mg, 2.5 mg 負荷群は破殻日の孵卵 8 日目迄に大半が死亡して体重測定は不能に終つた。漿尿膜上負荷時に於ては、0.1 mg 負荷群は孵卵日数 19 日目以後に増加し、2.5 mg 負荷群は著明に減少していた。

尿囊水量は Cortisone 負荷では、卵白内負荷、漿尿膜上負荷共に大体対照群に比較して増量の傾向を示した(漿尿膜上負荷 0.1 mg 群のみはやや減量の傾向であつた)。Cortisone の生理作用は、蛋白及び糖質代謝を中心とした作用、電解質代謝に及ぼす影響、その他に分けることができる。電解質代謝作用として、ナトリウムの尿中への排泄を抑える一方、カリウムの排泄を高め、ナトリウムと共に水分の排泄も悪くなるために、体重が増加したり、浮腫を起させるといわれている。私の実験においては、体重にはやや増加の傾向があり、又尿囊水量も増加している成績を示した。

尿囊水 pH については各例とも殆んど酸性の傾向を示し、対照群と殆んど差を認めなかつた。

孵卵鶏胎仔臓器重量では、肝臓は卵白内負荷の場合、孵卵 19 日目 0.1 mg 負荷群のみ対照群より僅かに増加しているが、大体対照群に比較して減少的傾向を示した。漿尿膜上負荷の場合は孵卵 15 日目 1.25 mg, 0.625 mg 負荷群は増加しているが、大体対照群に比較して減少的傾向を示した。心臓は卵白内負荷の場合、孵卵 13 日目、16 日目は減少しているが、孵卵 19 日目、21 日目は反対に増量の傾向を示した。漿尿膜上負荷の場合は孵卵 17 日目に増加しているが、15 日目、19 日目、21 日目は減少している。肝臓は卵白内負荷、漿尿膜上負荷ともに、対照群に比較して差を認めなかつた。

ANTOPOLI⁷⁾ はマウスの皮下に毎日 2.5 mg の Cortisone を 9 日間注射した場合の体重並びに諸臓器 (11 種類) の重量を測定し、平均値からみると、体重、肝、心、腎、脾、副腎の重量が対照に比較して明らかに低下している事を報告しているが、卵白内負荷及び漿尿膜上負荷においても鶏胎仔諸臓器は、上記マウスと類似の傾向を示すことを明らかにしたわけである。

鶏胎仔肝、腎臓の病理組織学的所見を述べると、肝臓においては、卵白内負荷の場合、孵卵 13 日目より 16 日目、19 日目が変化が高度で、21 日目になると反対に変化が弱くなつている様に思われた。0.1 mg 群より 0.625 mg 負荷群の方が高度の様であつた。肝細胞の顆粒変性、空胞化、脂肪変性及び壊死がみられ、中心静脈の血管拡張及びクツベル氏星細胞の増大が少数に認められた。漿尿膜上負荷の場合は、孵卵各日共に大体 2.5 mg

負荷群が最も強い変化を示した。1.25 mg, 0.625 mg, 0.1 mg 負荷群の間には大した差はなく、殆ど同様の变化であつた。間質には所見は少く、クツベル氏星細胞の増大、増殖が軽度に見られ、肝細胞の顆粒変性、空胞化、脂肪変性が各例に見られ、壊死、核の変化、中心静脈の血管拡張が軽度に認められた。腎臓では、孵卵1日目卵白内負荷の場合、糸球体の蹄系の崩壊、円形細胞の浸潤を孵卵21日目0.625 mg, 0.1 mg 負荷群に見られ、ポーモン氏囊の拡張が少数例に軽度に認められ、細尿管の顆粒変性、脂肪変性、空胞化、腔拡張が各例に認められた。孵卵13日目漿尿膜上負荷の場合は、大した著変は認められず、軽度の変化であつたが孵卵15, 17, 19日目では0.1 mg 群より2.5 mg 負荷群の方が多少強い変化を示し、21日目は反対に変化が少なかつた様である。

Cortisone を卵黄囊内に負荷した海老原²⁾は、鶏胎子の肝臓の病理組織学的変化には特記すべきものの少なかつた事を報告しているが、私の成績によれば、卵白内負荷の場合は、0.625 mg 負荷でも肝実質細胞に著明な組織障害所見があり、又漿尿膜上負荷の場合は、2.5 mg 負荷群において所見をみる事ができた。

瀬口⁸⁾、吉田⁹⁾、堀¹⁰⁾、大平¹¹⁾はマウス、ラットを使用してCortisoneを長期間投与して実験を行なつているが、いずれも肝臓の発育は阻害され、肝細胞の空胞形成退行変性が出現することを、又腎においては特記すべき所見を認めないと報告している。鶏胎子を使用した場合、肝臓には上記の如き変化があり、腎臓には卵白内負荷時、漿尿膜上負荷時において軽度の変化を糸球体、細尿管に認めた。

結 語

Cortisone の孵化鶏卵卵白内及び漿尿膜上負荷の諸影響について検索し、次の成果をおさめる事ができた。

1. 卵白内負荷の場合約50%、死亡率は0.625 mgで、漿尿膜上負荷の場合は2.5 mg 負荷において死亡率は僅か増加したが1.25 mg, 0.625 mg, 0.1 mg では増加はたしかめられなかつた。
2. 鶏胎子体重は卵白内負荷時においては、0.625 mg 負荷群は対照に比し少く、0.1 mg 負荷群は孵卵13日目は減少しているがそれ以後は僅かながら対照よりも増加している。漿尿膜上負荷時においては、2.5 mg 群は

減少傾向を示し、0.1 mg 負荷群は体重の増加傾向を示した。

3. 尿嚢水量は卵白内、漿尿膜上負荷共、対照群に比し概ね増量的傾向を示し、pH は酸性にかたむき対照と差を認めなかつた。

4. 肝臓重量は卵白内負荷の場合大体減少的であつた。漿尿膜上負荷では一部増加も認められたが大体減少的傾向であつた。

5. 心臓重量は卵白内負荷では始めは減少しているが孵卵日数の進むにつれて増量的傾向を示した。漿尿膜上負荷は大体減少的傾向であつた。

6. 腎臓重量は卵白内、漿尿膜上負荷ともに対照に比較して差を認めなかつた。

7. 卵白内に0.625 mg のCortisoneを負荷した場合、肝、腎臓の実質細胞に組織学的な障害所見が明かに表れ、漿尿膜上負荷した場合には、2.5 mg 使用群が同様の障害所見をたしかめる事が出来た。

以上、Cortisone 0.625 mg の卵白内負荷及び漿尿膜上2.5 mg 負荷によつて鶏胎子の死亡率は高まり、鶏胎子体重、肝、心、腎臓の重量も対照に比し減少し、軽度の利尿効果はあつたが、肝、腎臓の実質細胞に病理組織学的障害所見を確める事が出来た。

本論文の内容は昭和34年10月、第6回昭和医学会総会及び昭和35年5月、第63回日本小児科学会総会に於いて報告した。

御指導、御校閲を頂いた内村、角尾両教授、小児科教室 中沢講師、外科教室 河合博士に深謝する。

文 献

- 1) MURPHY, M. L. & KARNOFSKY, D. A.: Cancer, 9, 955, 1956
- 2) 海老原謙: 日本不妊学会雑誌, 3(2) 1~14, 1958
- 3) 広田孝之: 昭和医学会雑誌, 13(4) 29, 1953
- 4) 月岡三郎: 昭和医学会雑誌, 14(3) 1~20, 1953
- 5) 沼尾欣一: J. Antibiotics, Ser. B, 10(1) 1~33, 1957
- 6) 堀 正雄: Chemotherapy, 7(6) 1~16, 1959
- 7) ANTOPOLI, W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73, 2, 1950
- 8) 瀬口周道: 日本内分泌学会雑誌, 29(7) 211, 1953
- 9) 吉田秀雄: 日本内分泌学会雑誌, 30(5) 267, 1954
- 10) 堀 史郎: Cytologie, 23 (2) 224, 1958
- 11) 大平剛: リウマチ, 1 (3) 179, 1959