

實驗的妊娠中毒症時に於ける肝機能障礙及び 組織學的變化並びに之が抑制に關する研究

Studies on Liver Dysfunction in Experimental Toxemias of Pregnancy,
its Histological Changes as well as their Prevention

慶應義塾大學醫學部法醫學教室(主任 中館久平教授)

千 賀 宗 三 郎 Souzaburo SENGA

緒 言

妊娠中毒症の成因並びに本態に關しては、古來幾多の業績が發表され、母體の新陳代謝に基く機能變調、又は諸種の異常産物に起因する説、ホルモン説(腦下垂體後葉ホルモンによる)、妊卵説(妊卵又は胎兒の産出する物質によるとする説)、及び胎盤説(胎盤に由來するとする説)がある。現在に於いては胎盤物質によるアレルギー説が主流をなしている。而してその抗原性等に就いては未だ論議されている所であるが、私はその中から眞柄¹⁾²⁾氏の胎盤水溶性物質説を採り上げ、妊娠家兎に該物質を投與した際の肝機能の推移を検索し、更に之に各種肝庇護劑を投與し、その抑制効果を検討し、併せて諸臓器特に肝、腎の病理組織學的検索をも行い、機能的變化との相關關係について觀察した。

實驗材料及び實驗方法

實驗には體重 2.6kg~3.1kg の妊娠20日乃至22日目の家兎を使用。胎盤水溶性物質(以下PRと略記す)の製法は Zinsser 及び Parker の方法に従つた。即ち新しい人胎盤(10カ月のもの)を血液除去後細切し、3倍量のアセトン及びエーテルに夫々3回宛浸した後乾燥せしめ、粉碎器により粉碎した粉末を、約10乃至15倍量の N/10 苛性ソーダで5時間振盪後、濾過し、この濾液に最早沈澱を生じない迄10%醋酸を滴下し、この上清を弱酸性とし100°C に5分間加熱し、之を濾過したものを減壓低温にて濃縮する。

この上清に10倍量の純アルコールを加え、その沈澱物を減壓乾燥する。この沈澱物は胎盤を源とするペプトン、アルブミン及びポリペプチド等を主體とする物質で

ある。上記の如くして精製した PR 1000倍水溶液を Pro kg 2 cc 家兎の耳靜脈に注射し、注射24時間後に次の4種類の肝機能検査を施行した。

- (i) 血清コバルト反應(蛋白代謝機能)
- (ii) 血清 B.S.P. 試験(排泄機能)
- (iii) サントニン酸曹達負荷試験(解毒機能)
- (iv) 尿中ウロビリノーゲンの消長(分泌機能)

次に肝機能障礙の抑制劑として、(i) グルクロン酸(中外製藥の5%グロンサン 2 cc を Pro kg 100mg 靜注 3 回) (ii) チオ硫酸ナトリウム(田邊製藥50%ハイボン 2 cc を20%葡萄糖液にて10%液に稀釋し、Pro kg 0.6cc 靜注 3 回) (iii) 副腎皮質ホルモン(メルク社製Cortisone を Pro kg 15.0mg 大腿部筋肉内注射 3 回) (iv) ビタミンC(田邊製藥アスコルチン 100mg 2 cc を Pro kg 100mg 靜注 3 回) (v) ビタミンB₁₂及びメチオニン(武田製藥メルチオニンB₁₂を Pro kg 1.0cc 及び藤澤藥品チトーゲンを Pro kg 0.2cc 皮下注射 3 回) を選び、之等をPR注射30分前、PR注射3時間後及び20時間後に夫々3回に分けて投與した。而して PR 注射(1000倍水溶液 Pro kg 2 cc 靜注) 24時間後に肝機能検査を施行した。

實驗成績

(A) 肝機能検査成績

(1) 妊娠家兎に PR を投與せる場合

血清コバルト反應は右側移動を示した[第1表(1)]。血清 B.S.P. 試験に於ては、血中濃度は PR 投與前の30分値2.5~5.0%は、投與後の30分値は12.5~15.0%に上昇し、120分~150分に至るも尚2.5~5.0%の血中停滯濃度を示して居る[第1表(2)]。サントニン酸曹達負荷試験に於ては、PR 投與前は始發時間30分なるも、投與後に於ては50~70分にして、排出總量指數は0.48~0.51(平均0.50)である[第1表(3)]。尿中ウロビリノーゲン

昭和30年8月1日

千 賀

1075—15

第1表(1) 妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清コバルト反應

動物 番號	検査時期	體重 kg	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	判定	生存日數	備 考
No.4	PR投與前	3.1	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆	2 日	PR 1000倍水溶液 Pro kg 2.0cc 靜注 24時間内に流産す
	PR投與 24時間後	3.1	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	R ₇		
No.8	PR投與前	2.7	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆	1 日 (29時間)	同 上
	PR投與 24時間後	2.6	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	R ₇		

第1表(2) 妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清 B.S.P. 試験

動物 番號	検査時期	體重 kg	B.S.P. 血 中 濃 度					B.S.P. 注射量	B.S.P. 當量量	生存日數	備 考
			30'	60'	90'	120'	150'				
No. 4	PR投與前	3.1	2.5%	0				15.5 mg/ 0.31cc	5.0mg/ 0.1cc	2 日	PR 1000倍水溶液 Pro kg 2.0cc 靜注 24時間内に流産す
	PR投與 24時間後	3.1	12.5%	10%	5%	2.5%	0	同上	同上		
No. 8	PR投與前	2.7	5%	0				13.5 mg/ 0.27cc	5.0mg/ 0.1cc	1 日 (29時間)	同 上
	PR投與 24時間後	2.6	15%		10%		5%	13.0 mg/ 0.26cc	同上		

第1表(3) 妊娠家兎の PR 投與時に於けるサントニン酸曹達負荷試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	始發 時間	總量	色 素 排 出						總量 指數	生存 日數	備 考
					0～3 時間			3～6 時間					
					尿量	濃度	排出量	尿量	濃度	排出量			
6	PR投與前	2.8	30分	222	26	45	135	25	29	87	0.51	4 日	PR 1000倍水溶液 Pro kg 2.0cc 靜注 24時間内に流産す
	PR投與 24時間後	2.72	50分	114	30	23	69	28	15	45			
7	PR投與前	2.6	30分	336	12	140	280	8	7	56	0.48	3 日	同 上
	PR投與 24時間後	2.5	70分	160	15	68	136	24	8	24			

第1表(4) 妊娠家兎の PR 投與時に於ける
尿中ウロビリノーゲンの消長

動物番號	検 査 時 期		備 考
	PR投與前	投與24 時間後	
No. 4	—	+	PR 1000倍水溶液 Pro kg 2.0cc靜注
“ 6	—	++	同 上
“ 7	—	++	同 上
“ 8	—	++	同 上

はPR投與前は陰性なるも、投與後(+)乃至(++)の陽性を示した[第1表(4)]。この實驗に於て、最初 PR 500倍水溶液を投與したるに、供試家兎は何れも8乃至20時間内に斃死した爲、次回より1000倍水溶液を使用する事にした。

(2) 非妊娠家兎に PR を投與せる場合

對照として非妊娠家兎に妊娠家兎時の5倍量即ち Pro kg 10.0cc の PR を投與した場合には、血清コバルト反應はPR投與前に比べ變化は認められない[第2表(1)]。B.S.P.試験に於ては、血中停滯濃度は30分値2.0～5.0%

第2表(1) 非妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清コバルト反應

動物 番號	検査時期	體重 kg	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	判定	生存日數	備 考
No. 32	PR投與前	3.0	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆	生存	PR 1000倍水溶液 Pro kg10.0cc 靜注
	PR投與 24時間後	3.0	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆		
No. 33	PR投與前	3.0	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆	生存	同 上
	PR投與 24時間後	3.0	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆		

第2表(2) 非妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清 B.S.P. 試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	B.S.P. 血 中 濃 度					B.S.P. 注射量	B.S.P. 當量	生存日數	備 考
			30'	60'	90'	120'	150'				
32	PR投與前	3.0	5%	0				15.0 mg/ 0.3cc	5.0mg/ 0.1cc	生存	PR 1000倍水溶液 Pro kg 10.0cc靜注
	PR投與 24時間後	3.0	10%	0				同上	同上		
33	PR投與前	3.0	2%	0				15.0 mg/ 0.3cc	5.0mg/ 0.1cc	生存	同 上
	PR投與 24時間後	3.0	5%	0				同上	同上		

第2表(3) 非妊娠家兎の PR 投與時に於けるサントニン酸曹達負荷試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	始發 時間	總量	色 素 排 出						總量 指數	生存 日數	備 考
					0～3 時間			3～6 時間					
					尿量	濃度	排出量	尿量	濃度	排出量			
34	PR投與前	2.8	30分	162	16	45	90	12	36	72	0.88	生存	PR 1000倍水溶液 Pro kg 10.0cc靜注
	PR投與 24時間後	2.7	30分	142	9	97	97	24	15	45			
35	PR投與前	2.7	30分	234	23	50	150	17	42	84	0.84	生存	同 上
	PR投與 24時間後	2.6	35分	197	15	62	124	8	73	73			

第2表(4) 非妊娠家兎の PR 投與時に於ける
尿中ウロビリノーゲンの消長

動物番號 No.	検 査 時 期		備 考
	PR投與前	投與24 時間後	
32	—	—	PR 1000倍水溶液Pro kg 10.0cc靜注
33	—	—	同 上
34	—	—	同 上
35	—	—	同 上

のものが、PR を投與後 5.0～10.0%に増加したが、60分値は何れも濃度 0 となつた〔第2表(2)〕。サントニン酸曹達負荷試験にては、始發時間に殆んど變化なく、總量指數は0.84～0.88(平均0.86)である〔第2表(3)〕。尿中ウロビリノーゲンはPR 投與の前後とも陰性であつた

〔第2表(4)〕。

(3) グルクロン酸處置妊娠家兎にPR を投與せる場合

血清コバルト反應は僅かに右側移動を示すか、若しくは全然移動しない〔第3表(1)〕。B.S.P. 試験に於て血

昭和30年8月1日

千 賀

1077—17

第3表(1) グルクロン酸處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清コバルト反應

動物 番號	検査時期	體重 kg	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	判定	生存日數	備 考
No. 11	PR投與前	2.6	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	R ₅	8 日	グルクロン酸投與總 量=780mg PR注射 後4日目に流産す
	PR投與 24時間後	2.5	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆		
No. 12	PR投與前	2.8	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆	12日	グルクロン酸投與總 量=840mg 豫定日 に胎仔分娩す
	PR投與 24時間後	2.75	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆		

第3表(2) グルクロン酸處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清 B.S.P. 試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	B.S.P. 血 中 濃 度					B.R.P. 注射量	B.S.P. 當量量	生存日數	備 考
			30'	60'	90'	120'	150'				
11	PR投與前	2.6	5%	0				13.0mg/ 0.26cc	5.0mg/ 0.1cc	8 日	グルクロン酸投與總 量=780mg PR注射 後4日目に流産す
	PR投與 24時間後	2.5	10%		5%		0	12.5mg/ 0.25cc	同上		
12	PR投與前	2.8	2.5%	0				14.25mg/ 0.285cc	5.0mg/ 0.1cc	12日	グルクロン酸投與總 量=840mg 豫定日 に胎仔分娩す
	PR投與 24時間後	2.75	5%	0				13.75mg/ 0.275cc	同上		

第3表(3) グルクロン酸處置妊娠家兎の PR 投與時に於けるサントニン酸曹達負荷試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	始發 時間	總量	色 素 排 出						總量 指數	生存 日數	備 考
					0～3 時間			3～6 時間					
					尿量	濃度	排出量	尿量	濃度	排出量			
9	PR投與前	2.8	30分	225	18	75	150	26	25	75	0.80	生存	グルクロン酸投與總 量＝840mg 豫定日 に胎仔分娩す
	PR投與 24時間後	2.8	30分	181	23	45	135	12	23	46			
10	PR投與前	2.7	30分	338	17	145	290	24	16	48	0.88	生存	グルクロン酸投與總 量＝810mg 豫定日 に胎仔分娩す
	PR投與 24時間後	2.65	30分	296	9.5	145	184	32	28	112			

第3表(4) グルクロン酸處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける
尿中ウロビリノーゲンの消長

動物番號 No.	検 査 時 期		備 考
	PR投與前	投與24 時間後	
9	—	—	グルクロン酸投與總量=840mg
10	—	—	グルクロン酸投與總量=810mg
11	+	+	グルクロン酸投與總量=780mg
12	+	++	グルクロン酸投與總量=840mg

中停滯濃度はPR投與前30分値2.5～5.0%のものが、投與後30分値は5.0～10.0%となり、僅かに増加した〔第3表(2)〕。サントニン酸曹達負荷試験は始發時間に於てはPR投與後も變化なく、指數は平均0.84である〔第3表(3)〕。尿中ウロビリノーゲンはPR投與後1例に於

てのみ陽性度を増加した〔第3表(4)〕。

(4) チオ硫酸ナトリウム處置妊娠家兎PRを投與せる場合

血清コバルト反應は、PR投與後も何等の變化を示さなかつた〔第4表(1)〕。B.S.P.試験に於て血中停滯濃

第4表(1) チオ硫酸ナトリウム處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清コバルト反應

動物 番號	検査時期	體重 kg	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	判定	生存日數	備 考
No. 13	PR投與前	3.4	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	R ₇	8 日	チオ硫酸ナトリウム 投與總量=612mg PR 注射後4日目に 流産す
	PR投與 24時間後	3.4	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	R ₇		
No. 14	PR投與前	3.45	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆	7 日	チオ硫酸ナトリウム 投與總量=621mg PR 注射後3日目に 流産す
	PR投與 24時間後	3.3	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆		

第4表(2) チオ硫酸ナトリウム妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清 B.S.P. 試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	B.S.P. 血 中 濃 度					B.S.P. 注射量	B.S.P. 當底量	生存日數	備 考
			30'	60'	90'	120'	150'				
13	PR投與前	3.4	2.5%	0				17.0mg/ 0.34cc	5.0mg/ 0.1cc	8 日	チオ硫酸ナトリウム 投與總量=612mg PR 注射後4日目に 流産す
	PR投與 24時間後	3.4	5%		2.5%		0	同上	同上		
14	PR投與前	3.45	5%	0				17.3mg/ 0.35cc	5.0mg/ 0.1cc	7 日	チオ硫酸ナトリウム 投與總量=621mg PR 注射後3日目に 流産す
	PR投與 24時間後	3.3	15%		5%		2.5%	16.5mg/ 0.33cc	同上		

第4表(3) チオ硫酸ナトリウム處置妊娠家兎の PR 投與時に於けるサントニン酸曹達負荷試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	始發 時間	總量	色 素 排 出						總量 指數	生存 日數	備 考
					0～3 時間			3～6 時間					
					尿量	濃度	排出量	尿量	濃度	排出量			
15	PR投與前	3.5	25分	316	23	82	246	17	35	70	0.75	6 日	チオ硫酸ナトリウム 投與總量＝630mg PR 注射後3日目に 流産す
	PR投與 24時間後	3.4	35分	237	36	52	208	8	29	29			
16	PR投與前	3.4	30分	255	28	65	195	19.5	30	60	0.83	12日	チオ硫酸ナトリウム 投與總量＝612mg 豫定日に胎仔分娩す
	PR投與 24時間後	3.4	35分	212	21	56	168	9	44	44			

第4表(4) チオ硫酸ナトリウム處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける
尿中ウロビリノーゲンの消長

動物番號 No.	検 査 時 期		備 考
	PR投與前	投與24 時間後	
13	+	+	チオ硫酸ナトリウム投與總量=612mg
14	—	—	チオ硫酸ナトリウム投與總量=621mg
15	+	—	チオ硫酸ナトリウム投與總量=630mg
16	—	—	チオ硫酸ナトリウム投與總量=612mg

度は PR 投與前30分値が2.5~5.0%のものが、投與後5.0~15.0%に上昇し、90分値に於ても2.5~5.0%を示した〔第4表(2)〕。サントニン酸曹達負荷試験は PR 投與後、始發時間は僅かに5~10分遅れ、總量指數は平均0.79である〔第4表(3)〕。尿中ウロビリノーゲンは1例

に於て陽性が陰性になつた他は變化を示さない〔第4表(4)〕。

(5) 副腎皮質ホルモン處置妊娠家兎に PR を投與せる場合

血清コバルト反應は何れも右側移動を示した〔第5表

昭和30年8月1日

千 賀

1079—19

第5表(1) 副腎皮質ホルモン處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清コバルト反應

動物 番號	検査時期	體重 kg	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	判定	生存日數	備 考
No. 17	PR投與前	2.9	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆	5 日	副腎皮質ホルモン投與總量=130.5mg 注射當日流産開始す
	PR投與 24時間後	2.8	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	R ₇		
No. 18	PR投與前	2.6	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	R ₇	4 日	副腎皮質ホルモン投與總量=117.0mg PR 注射後4日目に 流産したる後斃死す
	PR投與 24時間後	2.6	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	R ₈		

第5表(2) 副腎皮質ホルモン處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清 B.S.P. 試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	B.S.P. 血 中 濃 度					B.S.P. 注射量	B.S.P. 當量量	生存日數	備 考
			30'	60'	90'	120'	150'				
17	PR投與前	2.9	5%	0				14.5 mg/ 0.29cc	5.0mg/ 0.1cc	5 日	副腎皮質ホルモン投與總量=130.5mg PR 注射當日流産開始す
	PR投與 24時間後	2.8	12.5%		5%		25%	14.0mg/ 0.28cc	同上		
18	PR投與前	2.6	5%	0				13.0 mg/ 0.26cc	5.0mg/ 0.1cc	4 日	副腎皮質ホルモン投與總量=117.0mg PR 注射後4日目に 流産したる後斃死す
	PR投與 24時間後	2.6	10%		5%		0	同上	同上		

第5表(3) 副腎皮質ホルモン處置妊娠家兎の PR 投與時に於けるサントニン酸曹達負荷試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	始發 時間	總量	色 素 排 出						總量 指數	生存 日數	備 考
					0～3 時間			3～6 時間					
					尿量	濃度	排出量	尿量	濃度	排出量			
19	PR投與前	2.7	30分	213	23	45	135	27	26	78	0.76	6 日	副腎皮質ホルモン投 與總量=121.5mg PR 注射後3日目に 流産す
	PR投與 24時間後	2.7	40分	161	19	61	122	25	13	39			
20	PR投與前	2.9	30分	311	8	165	165	17	73	146	0.66	5 日	副腎皮質ホルモン投 與總量=130.5mg PR 注射後2日目に 流産す
	PR投與 24時間後	2.8	45分	216	28	40	120	24	32	96			

第5表(4) 副腎皮質ホルモン處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける
尿中ウロビリノーゲンの消長

動物番號 No.	検 査 時 期		備 考
	PR投與前	投與24 時間後	
17	++	++	副腎皮質ホルモン投與總量=130.5mg
18	+	+	副腎皮質ホルモン投與總量=117.0mg
19	++	+	副腎皮質ホルモン投與總量=121.5mg
20	—	—	副腎皮質ホルモン投與總量=130.5mg

(1)]. B.S.P. 試験に於て血中停滯濃度は30分値 5.0%のものが, PR 投與後10.0~12.5%に上昇し, 90分値に於ても尚5.0%を示した[第5表(2)]. サントニン酸曹達負荷試験にては, 始發時間がPR 投與後10~15分遅延し, 總量指數は 0.66~0.76 (平均 0.71)である [第5表

(3)]. 尿中ウロビリノーゲンは1例に於て陽性度が減少した他は變化は認められなかつた[第5表(4)].

(6) V.C 處置妊娠家兎に PR を投與せる場合血清コバルト反應は右側に移動したもの1例あつた[第6表(1)]. B.S.P. 試験に於て血中停滯濃度は30分

第 6 表(1) ビタミン C 處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清コバルト反應

動物 番號	検査時期	體重 kg	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	判定	生存日數	備 考
No. 21	PR投與前	3.0	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆	8 日	V.C 投與總量=900 mg PR 注射後 4 日 目に流産す
	PR投與 24時間後	2.95	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	R ₇		
No. 22	PR投與前	2.8	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	R ₇	6 日	V.C 投與總量=840 mg PR 注射後 4 日 目に流産す
	PR投與 24時間後	2.7	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	R ₇		

第 6 表(2) ビタミン C 處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清 B.S.P. 試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	B.S.P. 血 中 濃 度					B.S.P. 注射量	B.S.P. 當量量	生存日數	備 考
			30'	60'	90'	120'	150'				
21	PR投與前	3.0	2.5%	0				15.0mg/ 0.3cc	5.0mg/ 0.1cc	8 日	V.C 投與總量=900 mg PR 注射後 4 日 目に流産す
	PR投與 24時間後	2.95	15%		10%		5%	14.5 mg/ 0.29cc	同上		
22	PR投與前	2.8	5%	0				14.0mg/ 0.28cc	5.0mg/ 0.1cc	6 日	V.C 投與總量=840 mg PR 注射後 4 日 目に流産す
	PR投與 24時間後	2.7	12.5%		5%		2.5%	13.5mg/ 0.27cc	同上		

第 6 表(3) ビタミン C 處置妊娠家兎の PR 投與時に於けるサントニン酸曹達負荷試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	始發 時間	總量	色 素 排 出						總量 指數	生存 日數	備 考
					0～3 時間			3～6 時間					
					尿量	濃度	排出量	尿量	濃度	排出量			
23	PR投與前	3.1	30分	196	18	67	134	9	62	62	0.85	生存	V.C 投與總量 =930mg 豫定日に胎仔分娩す
	PR投與 24時間後	3.05	30分	167	32	25	100	8	67	67			
25	PR投與前	2.6	30分	168	16	53	106	19	31	62	0.61	17日	V.C 投與總量 =780mg 豫定日に胎仔分娩す
	PR投與 24時間後	2.5	40分	103	8	85	85	27	6	18			

第 6 表(4) ビタミン C 處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける
尿中ウロビリノーゲンの消長

動物番號 No.	検 査 日 時		備 考
	PR投與前	投與24 時間後	
21	+	+	V.C 投與總量=900mg
22	+	+	V.C 投與總量=840mg
23	—	—	V.C 投與總量=930mg
24	—	+	V.C 投與總量=780mg

値2.5～5.0%のものが、PR 投與後12.5～15.0%に増量し、150分値に於ても尙2.5～5.0%を示した〔第 6 表(2)〕。サントニン酸曹達負荷試験は、始發時間が10分遅延したものが1例で、總量指數は0.61～0.85(平均0.73)であつた〔第 6 表(3)〕。尿中ウロビリノーゲンは1例に於て陰

性のものが投與後陽性を示した他變化がなかつた〔第 6 表(4)〕。

(7) V.B₁₂及びメチオニン 處置妊娠家兎に PR を投與せる場合

血清コバルト反應は1例が僅かに右側移動を示した。

昭和30年8月1日

千 賀

1081—21

第7表(1) ビタミンB₁₂及びメチオニン處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清コバルト反應

動物 番號	検査時期	體重 kg	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	判定	生存 日數	備 考
No. 28	PR投與前	2.8	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆	4 日	投與總量 = { V.B ₁₂ 67.2r メチオニン 294mg PR 注射當日流産開始す
	PR投與 24時間後	2.8	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	R ₇		
No. 29	PR投與前	3.0	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆	12 日	投與總量 = { V.B ₁₂ 72r メチオニン 315mg PR注射後5日目に流産す
	PR投與 24時間後	3.0	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	R ₆		

第7表(2) ビタミンB₁₂及びメチオニン處置妊娠家兎の PR 投與時に於ける血清 B.S.P. 試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	B.S.P. 血 中 濃 度					B.S.P. 注射量	B.S.P. 當量量	生存 日數	備 考
			30'	60'	90'	120'	150'				
28	PR投與前	2.8	2.5%	0				14.0 mg/ 0.28cc	5.0 mg/ 0.1cc	4 日	投與總量 = { V.B ₁₂ 67.2r メチオニン 294mg PR 注射當日流産開始す
	PR投與 24時間後	2.8	15%	10%	5%	2.5%	0	同上	同上		
29	PR投與前	3.0	5%	0				15.0 mg/ 0.3cc	5.0 mg/ 0.1cc	12 日	投與總量 = { V.B ₁₂ 72r メチオニン 315mg PR注射後5日目に流産す
	PR投與 24時間後	3.0	10%	5%	0			同上	同上		

第7表(3) ビタミンB₁₂及びメチオニン處置妊娠家兎の PR 投與時に於けるサントニン酸曹達負荷試験

動物 番號 No.	検査時期	體重 kg	始發 時間	總量	色 素 排 出						總量 指數	生存 日數	備 考
					0〜3時間			3〜6時間					
					尿量	濃度	排出 量	尿量	濃度	排出 量			
30	PR投與前	2.8	30分	153	17	45	90	28	21	63	0.62	6 日	投與總量 = { V.B ₁₂ 67.2r メチオニン 294mg PR 注射後 3 日目に流産す
	PR投與 24時間後	2.8	45分	96	15	36	72	21	8	24			
31	PR投與前	2.7	30分	329	25	75	225	18	52	104	0.68	生存	投與總量 = { V.B ₁₂ 64.8r メチオニン 283.5mg 豫定日に胎仔分娩す
	PR投與 24時間後	2.7	45分	223	31	43	172	9	51	51			

第7表(4) ビタミンB₁₂及びメチオニン處置妊娠家兎の
PR 投與時に於ける尿中ウロビリノーゲンの消長

動物番號 No.	検 査 時 期		備 考
	PR投與前	投與24 時間後	
28	—	—	投與總量 = { V.B ₁₂ 67.2r メチオニン 294mg
29	—	+	投與總量 = { V.B ₁₂ 72r メチオニン 315mg
30	—	—	投與總量 = { V.B ₁₂ 67.2r メチオニン 294mg
31	+	+	投與總量 = { V.B ₁₂ 64.8r メチオニン 283.5mg

[第7表(1)]. B.S.P. 試験に於て血中停滯濃度は30分値2.5~5.0%のものが, PR 投與後10.0~15.0%に上昇し, 90分値に於ても1例は5.0%を示した[第7表(2)].

サントニン酸曹達負荷試験にて始發時間30分のものが, PR 投與後に於て15分遅延し, 總量指數は0.62~0.68(平均0.65)である[第7表(3)]. 尿中ウロビリノーゲンは

第8表(2)腎臟の組織學的所見

[illegible]

昭和30年8月1日

千 賀

1083—23

1例に於て陰性のものが投與後陽性を示した他は變化はなかつた〔第7表(4)〕。

(B) 諸臓器(特に肝及び腎)の組織學的所見〔第8表(1)(2)〕

(1) 妊娠家兎に PR を投與せる場合

肝臓—一般に著明な鬱血を生じ、Disse 氏腔に擴張、水腫を認め、その著しい場合には出血を伴い、之等の循環障礙のある所には肝細胞索の離開を見る場合がある。肝細胞自身は濁濁腫脹し、個々の肝細胞の境界は不明瞭である。細胞核は濃縮に陥るが、却て膨化して擴張し、核膜色質増多を示し、核質は水腫性に等質化する場合もある。之等の變化の強い場合には、核崩壊乃至核融解の像が著明である。細胞質には、主として小滴狀の脂肪を生じ、瀰蔓性脂肪化として認められる。小葉中間部には大小の壊死巣を生じ、多形核(偽エオジン好)白血球の浸潤を認めるものもある。

腎臓—皮髓兩質に於ける鬱血、細尿管上皮細胞の退行變性等を生ずる。鬱血は特に皮髓境界部に著しい。細尿管上皮細胞の濁濁腫脹は主として主部に認められ、ヘンレ氏係蹄、集合管には認められない。之に伴い細胞核にも膨化、核融解等が認められ、又細胞質には屢々微細滴狀の脂肪化が認められる。糸毬體は一般に腫大し、屢々Bowmann氏囊腔を閉塞している。併し乍ら子癇患者に見られると云う糸毬體毛細管の硝子様血塞は認められなかつた。

囊腔には屢々蛋白様の滲出物を認め、時には出血を見た例もある。直細尿管、集合管、乳頭管内腔に蛋白様の圓柱、時には赤血球より成る顆粒狀の圓柱を見た例もある。

(2) 非妊娠家兎に PR を投與せる場合

肝臓—妊娠家兎の場合の如き肝實質の退行變性即ち濁濁腫脹、脂肪沈着及び壊死巣形成を認めず、半数例に軽度の鬱血、核の退行性變化を認めたに過ぎない。

腎臓—上皮細胞に軽度の濁濁腫脹を認めた以外には著變を認めなかつた。

(3) グルクロン酸處置妊娠家兎に PR を投與せる場合

肝臓—軽度の鬱血を認めたが、出血及び水腫等は認められず、肝細胞の濁濁腫脹、細胞の境界不明瞭、核の濃縮、膨化は認められたが、核崩壊乃至融解の像は全然認められなかつた。細胞質の瀰蔓性脂肪化は認められたが壊死巣の形成は認められなかつた。

腎臓—上皮細胞の濁濁腫脹及び糸毬體の腫脹、曲細尿

管上皮の脂肪化を認めた他は大した變化はなかつた。

(4) チオ硫酸ナトリウム處置妊娠家兎に PR を投與せる場合

肝臓—鬱血を認めたが、出血及び水腫は殆んど認められず、肝細胞の濁濁腫脹、核の濃縮、膨化を認め、半数例に於て核の崩壊及び融解並びに細胞質の中心性脂肪化を認めたが、壊死巣の形成は1例のみに認められたに過ぎなかつた。

腎臓—半数例に於て皮髓兩質に於ける鬱血を認め、糸毬體の腫脹及び細尿管上皮細胞の濁濁腫脹を認めた他は著變はなかつた。

(5) 副腎皮質ホルモン處置妊娠家兎に PR を投與せる場合

肝臓—鬱血の他、少数例に於て出血を認めたが、水腫は認められず、略々半数例に細胞の濁濁腫脹、核膨化及び細胞質の脂肪化を認めた。

腎臓—半数例に髓質の鬱血を認め、細尿管上皮細胞の濁濁腫脹、核の退行變性、曲細尿管上皮細胞の脂肪化を認めたが、糸毬體に著變は認められなかつた。

(6) V.C 處置妊娠家兎に PR を投與せる場合

肝臓—鬱血を認めたが、出血水腫は見られず、細胞の濁濁腫脹、細胞境界の不明化、核濃縮、膨化及び細胞質の瀰蔓性脂肪化を認めた。

腎臓—殆んど皮髓兩質に鬱血を認め、上皮細胞の濁濁腫脹、核の退行變性も相當認められた。

(7) V. B₁₂ 及びメチオニン處置妊娠家兎に PR を投與せる場合

肝臓—半数例に鬱血、細胞の濁濁腫脹、核の膨化を認めた他、殆んど著變は認められなかつた。

腎臓—皮髓兩質に著しく鬱血を認め、又細尿管上皮細胞の濁濁腫脹は強度で、核の退行變性及び糸毬體の腫脹も認められ、細尿管内腔にも圓柱が見られた。

總括及び考按

(1) 妊娠家兎に PR を注射し、注射前と注射後24時間の肝機能を比較するに、蛋白代謝、排泄、解毒並びに分泌機能は何れも低下し、供試家兎は注射後24時間以内に流産し、1日乃至4日にて斃死した。對照として非妊娠家兎に PR を、妊娠家兎時の5倍量を与えても、總ての肝機能に於て何等の低下も認められなかつたのみならず、供試家兎は何れも斃死しなかつた。

この場合の組織學的所見は、妊娠家兎の肝臓に

は鬱血，出血，水腫，壊死巢形成及び肝實質の濁腫脹，瀰漫性脂肪化が著明に認められたが，非妊娠家兎の場合は軽度の鬱血，核膨化以外には殆んど著變が認められなかつた。

又妊娠家兎の腎臓に於いては，皮髓兩質の鬱血，糸毬體の腫脹，細尿管上皮細胞の退行性變性が著明にみられたが，非妊娠家兎の場合は著變は殆んど認められなかつた。

以上の如く妊娠家兎に PR を投與せる場合には，肝機能障礙と組織學的所見とは略々一致した結果が認められた。

(2) グルクロン酸は生体内に間斷なく發生する毒性有機化合物を抱合無毒化し（主として肝臓内に於て），肝庇護を行うのみならず，疲勞等によつて生ずる新陳代謝産物を生理的に抱合無毒化すると云われ（阿部，田村⁵⁾），又グルクロン酸は肝グリコーゲンの著しい増加及び總脂質の減少，白血球機能の亢進を招來せしめ（田坂⁶⁾），又利尿作用を誘致し，之は細尿管の分泌増加，再吸収抑制によると云われている（井上，田中⁷⁾）。近時産婦人科領域に於いても，肝障礙に有効である點から，妊娠惡阻に使用され多數の治験例が發表され，小池⁸⁾は妊娠惡阻症狀が恰も疲勞現象に於ける疲勞素の様に，急激に増加した体内ステロイドホルモン（主として胎盤及び副腎皮質性）の影響ではないかと考え，その体内抱合を促進する意味で，グルクロン酸を使用した，惡阻症狀改善と共に，血中グルクロン酸の急速な上昇と血清 β -Glucuronidase 活性値の減少が見られた。

本實驗に於いて，グルクロン酸處置妊娠家兎に PR を注射し，24時間後の肝機能の變化を検するに，何れの肝機能も未處置家兎に比べ著しく改善せられ，特に排泄並びに解毒機能に於いて抑制劑中最も顯著な効果を認めた。供試家兎は PR 注射後 4 日目に流産した 1 例の他は豫定日に胎仔分娩し，供試家兎の生存日数は 8 日乃至 12 日で，一部のものは斃死しなかつた。この場合の組織學的所見は肝臓に於いては，未處置妊娠家兎に比べ，鬱血，出血，水腫等に於いて著しく改善せられ，又細胞質の退行變性に於いても幾分改善された。腎

臓は皮髓兩質の鬱血，上皮細胞の退行變性は著しく改善された。

(3) チオ硫酸ナトリウムについては活性 S H 基が毒物と結合し，之を解毒し肝臓や細網内皮系統の機能を亢進し，白血球の喰菌作用を強化し（平出⁹⁾），又體液蛋白の膠質狀態を正常に保持するという考えから，之を子癇に使用することを唱えている（Trapl¹⁰⁾，Kabelik¹¹⁾）。

チオ硫酸ナトリウム處置妊娠家兎に PR を投與せる場合の肝機能は，蛋白代謝機能は何等の低下も認められず，抑制劑中最も効果が認められた。分泌及び解毒機能も相當改善せられたが，排泄機能に於てはあまり抑制効果が認められなかつた。供試家兎は 6 日乃至 12 日生存し，PR 注射後 3 日乃至 4 日目に流産したが，1 例は豫定日に胎仔を分娩した。

この場合の組織學的所見は肝臓に於いて鬱血，出血，水腫等が改善され，細胞質の退行變性も多少改善された。腎臓に於いては皮髓兩質の鬱血，上皮細胞の退行變性が著しく改善せられた。

(4) Mineral Corticosteroid は浮腫，蛋白尿，高血壓の發生に關係があり，Glucocorticosteroid の産出は中毒症では減少し，其の結果血糖値及び肝の Glycogen は減少する。低血糖は明らかに副腎實質を刺戟し，更に Adrenalin を分泌させる。

Corticosterone の産出の減少と，Adrenalin の過量は肝に變性を起し，肝の Glycogen の貯藏量の減少は榮養不足と共に，晚期妊娠中毒症に見られる様な肝の疾患を作ると云われる（W.B.Patterson¹²⁾）。

妊娠時の副腎の機能亢進は胎盤の向副腎皮質ホルモンに依つて生ずると考えられ，更に妊娠中毒症は副腎皮質機能が高蛋白の食餌によつて異常に刺激された場合發生すると云われる（R.Schurmanns¹³⁾）。中毒症患者の副腎皮質機能を Thorn Test で検すると，正常妊婦では殆んど總てが正常であるのに，中毒症患者ではその 77% が機能不全を示した（南雲¹⁴⁾）。眞柄氏は DOCA と食鹽が妊娠動物に高血壓，減尿及び蛋白尿等を起さしめる事

を認めた。

臨床面では Henry Moore¹⁵⁾ 等は高度の妊娠中毒症患者8人(妊娠28週乃至40週の者)に Cortisone 1日量100乃至200mg, 多きは300乃至400mgを5日乃至27日間投與した結果, その中毒症状は軽減し, その中1人が死産した他は無事分娩したと云う。又 Lugi de Giorgi¹⁶⁾ は10例の妊娠中毒症患者に Cortisone を使用した所, 利尿促進作用があり有効であつたと報じられている。

本實驗に於いても Cortisone 處置妊娠家兎は肝分泌機能に於いても無處置妊娠家兎に比べその低下が著しくはなかつた。供試家兎の生存日数は4日乃至6日で, PR注射後24時間乃至4日目迄に皆流産した。この場合の組織學的所見は肝臓に於いて鬱血, 出血, 水腫及び細胞質の退行變性が改善せられ, 特に壊死巣の形成が認められなかつた。

腎臓に於いて, 皮髓兩質の鬱血は改善せられ, 上皮細胞の退行變性も多少改善され, 糸球體の腫脹も改善された。

(5) V.C は他のビタミンと共に副腎皮質機能調節に協力作用があり(神林, 野中¹⁷⁾), 又血管擴張作用, 肝解毒機能亢進, アドレナリン或はインシュリン作用抑制, 血圧降下及び血液凝固促進に役立つ(大島, 高橋, 村上¹⁸⁾), V.C の不足は臓器の水分を増し, 浮腫を形成するが, 之は血管内被細胞の損傷, 透過性亢進並びに血漿蛋白減少, 臓器總蛋白の平衡失調に起因し, 含水炭素中間代謝及び組織呼吸障碍等を助長する爲としている(和田¹⁹⁾, 土井²⁰⁾).

又 V.C は子宮運動の抑制, アトニン作用の減弱, 更に後葉ホルモン破壊酵素の賦活作用を有し流産防止に役立つと云われている(並木, 岡田²¹⁾).

本實驗に於てV.C處置妊娠家兎の肝機能は, 蛋白代謝及び解毒機能に於いては無處置家兎に比べ改善されたが, 排泄機能の低下は防止出来なかつた。供試家兎は1例生存の他は6日乃至17日にて斃死し, 半数PR注射後4日目に流産したが, 他の半数例は分娩豫定日に胎仔を娩出した。

この場合の組織學的所見は肝臓に於いて, 鬱

血, 出血, 水腫等が相當改善され, 細胞質の退行變性も多少改善された。腎臓に於いても全般的に改善された。

(6) メチオニンは必須アミノ酸として, 生體の營養上最も重要なものゝ一つである事は既に廣く識られて居る所であるが, 最近抗脂肪肝劑並びに解毒劑として各種の肝疾患に用いられている。V.B₁₂ は發見が非常に新しいに拘らず, 貧血治療劑として臨床上廣く用いられているが, 最近肝機能と密接な關係を有し, 抗脂肪肝的に働くこと, 肝實質機能障碍に有効に働く事等が報告され, 實際に應用されて來た。而して兩者の併用が單獨使用に比べ, 治療上有効であると報告されて居る。

メチオニンはメチル基轉移劑の最も代表的なもので, 臨床上注目すべき次の2作用を有している。第1は肝臓内に於いてコリンを合成する作用で, コリンは肝や腸内の磷脂質の合成を促し, 脂肪の吸収を良好にする爲, 脂肪肝, 肝硬變の治療に著効を現わすのである。第2はクレアチンの形成で, 筋肉内で合成されたクレアチンは筋の收縮, 筋運動に必要な Phosphocreatine を作り, Phosphocreatine の分解する際に放出されるエネルギーが, 筋活動を司るといわれている。鼠にBrom-sbenzene 等の毒物を長く與えると成長が遅れ, 體重は減少するが, 之にメチオニンを與えると防止出来る (Stekol)。

之はメチオニンが抱合してメルカプツール酸となり解毒される爲である事が證明されて居る。又四鹽化炭素, 砒素劑, クロロホルム, エーテルの如き中毒にもメチオニンは豫防並びに治療的効果のある事が報告されている (Heppel, Erschoff)。メチオニンはネフローゼに對し著しく利用作用を促進し, その効果はメチオニンを増量する程顯著で, 尿蛋白減少, 尿沈渣も改善され, 腹水及び浮腫は減退乃至消失すると云われている (王子²²⁾)。Page は重い前驅子癇にメチオニン2gを1日2回, V. B複合體と共に經口投與する事を推奨しており, György は營養性肝臓障碍及び腎臓障碍と子癇及び肝臓症候群との間に, 病理的類似性が見られると云っている。

本實驗に於て、V.B₁₂ 及びメチオニン處置妊娠家兎の肝機能は、蛋白代謝並びに排泄機能に於て著しく改善されたが、その他の機能の變化はあまり抑制出来なかつた。供試家兎は 1 例生存の他は 4 日乃至 12 日にて斃死し、1 例胎兒娩出の他は P R 注射後 24 時間乃至 5 日目迄に流産した。

この場合の組織學的所見は肝臓に於て、全般的に著しく改善せられた。組織學的所見が他の一般解毒劑に比べて著しく改善されたのは、V.B₁₂ 及びメチオニンが肝臓に對し特異的に働いた爲と考えられる。腎臓に於てはあまり改善されなかつた。

結 論

(1) P R を投與した妊娠家兎の肝機能は著しく低下したが、非妊娠家兎に於ては全く變化が認められなかつた。

(2) 諸種抑制劑にて肝庇護の處置した妊娠家兎に P R を投與した場合の肝機能低下の抑制は、

(i) 蛋白代謝機能に於ては、チオ硫酸ナトリウムが最も有効にして、グルクロン酸、V.C 並びに V.B₁₂ 及びメチオニンが略と同様で之に次ぎ、Cortisone ではあまり効果がなかつた。

(ii) 排泄機能に於ては、グルクロン酸が最も有効で、次いで V.B₁₂ 及びメチオニン、チオ硫酸ナトリウム、Cortisone の順序で効果があつた。

(iii) 解毒機能に於てはグルクロン酸、チオ硫酸ナトリウム、V.C、Cortisone、V.B₁₂ 及びメチオニンの順序で有効であつた。

(iv) 分泌機能に於ては、チオ硫酸ナトリウム、Cortisone、V.C が略と同程度に有効で、次いでグルクロン酸、V.B₁₂ 及びメチオニンが略と同様で之に次いでいる。

以上は総合的に判斷するに、抑制劑としてグルクロン酸及びチオ硫酸ナトリウムが最も有効であ

る。

(3) 組織學的所見に於ては、各種抑制劑を投與した場合、肝臓の鬱血、出血、水腫、之に伴う細胞索の離開等に對しては著しい効果を認め、其他の退行性變化に對しても、多少の効果を認めた。特に壞死巢の形成はチオ硫酸ナトリウム及び V.C の場合の各 1 例に於てのみ認めたに過ぎなかつた。又細胞の退行性變化に對しては、メチオニンを用いた例に著しい効果を認めた。

腎臓に於ても、各種抑制劑を用いた時に多少の改善を認めた。上皮細胞の退行性變化に對しては、グルクロン酸及びチオ硫酸ナトリウム、絲毬體の變化に對しては、Cortisone 及び V.C の抑制効果が著しかつた。

擧筆するに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた中館教授に對し、衷心より感謝の意を表します。

文 獻

- 1) 眞柄：妊娠中毒症の成因と豫防及び治療。— 2) 眞柄：産婦の實際，1 卷，6 號。— 3) 井上：最新醫學，7 卷，2 號。— 4) 眞柄，邱，林：日本醫者，3274 號。— 5) 田村：醫學，12 卷，3 號。— 6) 田坂：綜合醫學，9 卷，11 號。— 7) 田中：日本藥物學誌，13 卷，2 號。— 8) 小池：産と婦，20 卷，4 號。— 9) 平出：醫學のあゆみ，3 卷，4 號。— 10) Trapl: Arch. f. Gyn., 136 卷，1929 年。— 11) Kabelik: Press. med., 1315 頁，1933 年。— 12) W.B. Patterson: West. J. Surg. etc. 59:610, Dec. 1951. — 13) R.Schurmans: Zbl. Gynäk. 74: 20, Hft. 1952. — 14) 南雲：日産婦誌，4 卷，1 號。— 15) Henry Moore: British Med. Journal. April 21, 1951. — 16) Lugi de Giorgi: 産婦の實際，2 卷，1 號。— 17) 神林，野中：臨床内科，4 卷，270 頁。— 18) 大島，高橋，村上：實驗消化器病學，13 卷，821 頁。— 19) 和田：大阪醫會誌，37 卷，1792 頁。— 20) 土井：滿洲醫會誌，28 卷，467 頁。— 21) 並木，岡田：日産婦誌，5 卷，6 號。— 22) 王子：最新醫學，6 卷，1006，1951。

(No. 344 昭 30・1・11 受付)