各種抗腫瘍剤の二十日鼠子宮・胎盤及び 胎仔に及ぼす影響

日本医科大学附属医院産婦人科教室 (主任 真柄正直教授)

岩 谷 宏

Hiroshi Iwaya

緒 言

腫瘍の薬剤療法に関する試みは、古くから行われ、Dyer (1949) の綜説によつても 5031 の研究成績が得られているが、いづれも有効な抗腫瘍剤は発見されていない。しかし、最近、10 数年の間にその研究は漸く発展の軌道にのり、化学療法剤としての種々の薬剤が発表され、悪性腫瘍の治癒率の向上を促がしているが、未だ充分有効な抗腫瘍剤は不幸にして登場していない現状である。ある種の薬剤は、ある種の腫瘍に有効であり、ある種の腫瘍には効果のない事実は、動物及び人体の実験で認められて来たが、すべての腫瘍に共通に作用し、しかも正常組織を障害しないものは、未だ得られておらず、また、これによつて腫瘍が完全に治癒するか否かについては多くの問題がある。

そこで、著者は癌組織と絨毛組織が血清学的に極めて、類似していること⁽¹⁾⁽²⁾、並びに、これらは組織学的にも幼若でしかも発育の旺盛であることから、抗腫瘍剤は絨毛組織にも何等かの作用を及ぼすのではないかと考え、各種抗腫瘍剤の中、本邦の一般臨床領域で実際に使用されている 8-Azaguanine, Nitrogen mustard N-Oxide, Sarcomycin, Carzinophilin (以下それぞれ 8-Aza NMO SR CP と略す) を用いて、これら薬剤が、生体外に於て癌組織並びに絨毛組織に及ぼす影響を検討した。次に、これら薬剤を妊娠二十日鼠にそれぞれ作用させた場合、どの程度流早産惹起作用を有するかを観る一方、このよつて来る原因を胎盤並びに胎仔面から組織学的に追求し、抗腫瘍剤を、実際臨床上使用する場合、殊に妊婦に应用する場合の危険性の有無を検討する事とした。

第 1 編 各種抗腫瘍剤溶液の人癌組織、胎盤並びに絨毛組織切片に対する影響

I 実験材料並びに実験方法

1) 実験材料

a) 癌組織は、子宮癌手術時の摘出標本を用い、胎盤は正常満期産によるもの、絨毛組織は妊娠 3 カ月迄

の正常妊娠子宮内容除去術によるものを使用した。

b) 各種抗腫瘍剤溶液は、8-Aza, NMO 及び SR で各組織切片並びに各溶液の腐敗等による二次的变化を予防するため、ストペニ液 (ストレプトマイシン、ペニシリン混合溶液) を使用し、各溶液の濃度を 20 mg/cc とした。

2) 実験方法

各種抗腫瘍剤溶液を試験管に入れ、それぞれの組織を大豆大ないし、小指頭大の切片塊とし、6~10 個投入、5°C の冷蔵庫内に保存し、12 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間と 12 時間間隔で、溶液中の各組織片 1 個をとり出し、直ちに 10% ホルマリン液で充分に固定し、型の如く、パラフィン包埋、ヘマトキシリン、エオジン重染色を施し、鏡検した。

II 実験成績

1) 癌組織片に関する実験 (第 1 表)

癌組織は、癌細胞の発育と共に、中心部には退行変性像を伴うものであつて、小組織片の切除部位による差が認められたが、総括的に各薬剤の作用を見るに 8-Aza によるものが最も著明で、特異な癌細胞の融解、壊死像は、時間とともに増強し、72 時間、96 時間の所見は癌細胞のみでなく癌組織全体が、融解、壊死に陥るのを認めた。NMO, SR はともに対照より稍々著明な程度で、特異な変化は認め得なかつた。

第 1 表 癌 組 織

時間	抗腫瘍剤	癌 細 胞			間 質		
		核色染色性	胞融体解	壊死	間融質解	壊死	浸胞潤変細化
12	8-Aza	++	++	+	+	+	++
	NMO	++	±	—	±	—	—
	SR	++	±	—	+	+	+
	対 照 a	++	++	+	+	±	—
	" b	++	++	—	+	—	+

第2表 胎盤組織

24	8-Aza	++	++	++	+++	++	+++
	NMO	++	±	-	+	-	-
	SR	++	+	+	+	+	-
	対照 a	++	++	±	+	+	-
48	8-Aza	++	++	+	+++	++	++
	NMO	++	±	-	±	-	-
	SR	++	+	+	++	+	+
	対照 a	++	+	±	+	±	±
72	8-Aza	+	++	+	+++	++	++
	NMO	++	±	-	±	±	±
	SR	++	±	-	+	±	±
	対照 a	++	+	-	++	+	+
96	8-Aza	++	+++	++	+++	+++	+++
	NMO	++	+	-	++	+	-
	SR	++	+	-	++	+	-
	対照 a	+	+	-	+	+	-
	8-Aza	++	++	++	+++	+++	+++
	NMO	++	±	-	±	-	-
	SR	++	+	+	++	+	+
	対照 b	++	±	-	++	±	-

(註) 対照 a) ストベニ液

対照 b) 8-Aza 溶液と同一 pH のストベニ液

2) 胎盤組織片に関する実験 (第2表)

12 時間所見: 対照に於ても、絨毛細胞の染色性低下, 細胞膨化, 間質の膨化を軽度で認めた。NMO, SR は対照と略々同程度の変化を来したに過ぎなかつた。

8-Aza に於ては、絨毛細胞の限局性壊死, 核濃染, 融解並びに間質の空胞化, 核の変性を認めた。

24 時間所見: 対照は 12 時間所見と略々同様である。NMO, SR では稍々間質細胞の膨化を認める程度であつたが、8-Aza では組織周辺の細胞の染色性は全く低下し、融解, 壊死巣が瀰漫性に認められた。

48 時間所見: 対照側では、組織周辺の染色性の低下はなお認められず、稍々細胞の膨化, 融解の存する所がある他は略々正常に近い所見を呈していた。NMO SR は対照に比し、絨毛細胞の膨化, 崩壊所見が強いが、散発性に小巣であつた。8-Aza では諸変化は高度となり、組織周辺は破壊され、融解壊死を認めた。

72 時間所見: 対照は略々 48 時間所見と同様であつた。NMO, SR に於ても著変は認めなかつた。8-Aza では 48 時間所見よりも、諸変化は増強し、融解壊死像が著明であつた。

96 時間所見: 対照にも、絨毛及び間質細胞の膨化, 核の変性を認め、壊死も軽度で認められた。NMO, SR

時間	抗腫瘍剤	上皮核						間質		
		染色性			胞体			空胞	核変性	壊死
		崩壊	融解	空胞	融解	壊死	空胞			
12	8-Aza	++	++	++	+	+	+	+	+	+
	NMO	++	-	-	±	-	-	±	-	-
	SR	++	-	-	±	-	-	±	-	-
	対照	++	-	-	±	±	-	+	-	-
24	8-Aza	++	++	++	+	++	++	++	++	++
	NMO	++	-	-	+	-	-	++	+	-
	SR	++	±	-	-	±	-	+	±	-
	対照	++	±	±	+	-	-	+	+	-
48	8-Aza	++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++
	NMO	++	±	±	+	+	-	-	-	-
	SR	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	対照	++	±	±	+	-	-	+	-	-
72	8-Aza	++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++
	NMO	++	±	-	+	-	-	+	-	-
	SR	++	-	-	+	-	-	+	+	-
	対照	++	±	-	+	-	-	+	+	-
96	8-Aza	++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++
	NMO	++	-	-	+	-	-	+	-	-
	SR	++	±	-	+	±	-	+	+	-
	対照	++	-	-	+	-	-	++	++	+

では対照に比し、稍々強いように思われたが、著変は認めなかつた。8-Aza は一層高度な融解, 壊死を来とし、時には組織全体が原形を止め得ない例も認められた。

3) 幼若絨毛組織片に関する実験

絨毛及び間質細胞に受ける変化は、胎盤組織に認めた変化と略々同様で、8-Aza によるものが最も強く、著明で、特有な融解, 壊死所見を認めた。NMO, SR は対照に較べ、稍々強い程度であつた。

III 小 括

癌組織 11 例, 胎盤 5 例, 絨毛 4 例の実験例より前述の所見を得た。組織は生体外に於て死後変化を来すものであるが、8-Aza 例では、各組織とも対照に較べ、崩壊, 壊死融解などの特有な所見がみられた。ただし、この所見は癌細胞, 絨毛細胞のみに撰択的に作用するものでなく、間質細胞にも同じような変化を齎しているのを知つた。NMO, SR では特有な変化は認められなかつた。

第2編 各種抗腫瘍剤の二十日鼠妊娠経過に対する影響

I 実験材料並びに実験方法

1) 実験材料

a) 使用二十日鼠

飼育系 (dd)

b) 飼育方法

二十日鼠の飼育条件を一定にするために、次のような飼育管理を行った。即ち、10匹以内を一群として、雄、雌をそれぞれに分けて、マウスケージに飼育し、飼料には普通オリエンタル固型飼料を使用し、また、妊娠率を高めるために、粟、煮干、魚粉、及び新鮮な野菜を与えた。

c) 交尾

雄3匹、雌5匹の割合に、5日間同居させたものを自然交尾したものと認め、同居中の中間の日から5、10、15日の3群に分け使用した。

2) 実験方法

自然交尾をしたと見做した日から算定して、二十日鼠を夫々妊娠前、中、後期の3群に分け、その各々に8-Aza 250 mg/kg, NMO 50 mg/kg, SR 250 mg/kg, CP 100 μ /kg を1回量とし、1日1回、3日間連続して腹腔内に注入した。なお、この使用量については、山元¹¹⁾、野嶺⁹⁾、中村¹²⁾の成績を基準にした。

また、毎日、体重を測定し、その著しく減少した事実により流早産を推定し、続いて剖検し、これを確認することとした。その他は第4日に剖検し、子宮に明らかな妊娠性変化のあるもの以外は非妊とした。

次に、肝・腎・子宮・胎盤、並びに胎子を摘出し、直ちに10%ホルマリン液に十分に固定し水洗、パラフィン包埋、ヘマトキシリン・エオジン重染色を行い鏡検した。

II 実験成績

1) 体重に対する影響

本実験に先立ち、これら抗腫瘍剤が二十日鼠の体重に如何なる影響を及ぼすかを観察した。体重の測定は空腹時を選び、毎早朝実施した。妊娠二十日鼠は胎子の発育により、または流早産により増減があるため除外し、ここでは非妊二十日鼠のみについて観察し第3表の如き結果を得た。

つぎに各種抗腫瘍剤による体重の変化を図示すると1～5図のようである。各例とも対照に比較して減少の傾向を示し、殊に、NMOに著しかった。

2) 流早産惹起作用

第3表 体重の変化

	I 日	II 日	III 日	IV 日
対 照	22.7	23.2	23.5	23.0
	20.7	22.0	22.4	23.2
	21.0	22.5	23.5	23.5
	22.8	24.0	24.7	25.0
	23.4	23.0	24.2	24.2
8-Aza	21.5	21.7	21.5	21.4
	21.0	21.5	21.7	20.9
	21.9	22.0	22.2	22.1
	21.9	22.5	22.5	21.7
NMO	21.9	21.3	19.2	18.5
	22.0	21.3	20.5	20.4
	22.0	23.3	20.5	19.4
	21.4	21.5	19.5	17.9
SR	22.0	22.0	20.7	20.0
	20.6	19.5	20.1	19.1
	21.9	21.8	21.6	21.7
	19.7	19.8	18.2	18.8
	20.7	20.1	20.1	19.8
CP	21.0	21.2	21.0	20.7
	21.2	21.4	20.8	20.5
	21.5	21.5	21.4	21.1

第1図
8-Azaguanine

第2図
Nitromin

第3図
Sarcomycin

第4図
Carzinophilin

第5図
対 照

流早産の有無は体重の著明な減少並びに剖検により確認した。なお、妊娠初期のものでは、子宮内に於ける胎子の吸収、並びに消失が起るから、子宮に明らかな妊娠性変化のあるものをもって流産と認めることと

第 4 表

	妊 娠 時 期	例 数	流 産
8-Aza	前期	13	7
	中期	3	2
	後期	13	0
NMO	前期	8	7
	中期	7	7
	後期	10	1
SR	前期	7	4
	中期	4	1
	後期	3	1
CP	前期	3	1
	中期	3	1
	後期	4	0
対 照	前期	3	0
	中期	2	0
	後期	7	0

は 30 例中 2 例に中絶を認めた。NMO について観ると前期は 8 例中 7 例、中期は 7 例中 7 例、後期は 10 例中 1 例に認められた。

3) 子宮、胎盤、胎仔並びに肝・腎の組織学的研究

(1) 対 照 実 験

これには、無処置例並びに対照液として、生理的食塩水、ストペニ液（ストレプトマイシン、ペニシリン混合液）を 3 日間連続腹腔内に注入したものについて子宮・胎盤・胎仔並びに肝・腎を検索した。

二十日鼠の子宮・胎盤も、人胎盤に於けると同様に、发育・成熟に伴う自然老廃現象¹³⁾としての退行変性があり特に流早産後の子宮・胎盤には胎盤剝離に伴う変化として対照例中にも次に述べる所見がみられ

した。

実験総数 110 例中 32 例に流産を認めた。各種抗腫瘍剤による分類は第 4 表のようである。妊娠前、中期に、本作用は強く、各種抗腫瘍剤の中 NMO が最も著しいことを知った。

妊娠前期は 31 例中 19 例、中期は 17 例中 11 例、後期

は、即ち胎盤所見としては絨毛膜板細胞の変性、絨毛細胞の膨化、染色性低下、絨毛間腔血液充盈、軽度の出血、脱落膜層に於ける細胞の染色性低下、崩壊、変性、軽度壊死、血液充盈、浮腫。子宮所見としては、粘膜下及び筋間結合組織の浮腫性膨化、充盈、染色性低下等である。これらの所見は何れも軽度であつて、各種抗腫瘍剤による本実験に於ては極めて著明に認められた。しかし、これらの所見は、薬剤使用による変化と混同し、所見を誤らせる虞れがあるために、本実験に於て病変判定の基準とした所見は、絨毛層では、壊死、線維索性血栓、出血、血栓、脱落膜層では、壊死、出血、血栓形成、血管壁の類線維索性変性である。

胎仔では、肝に於ける変化を主にした。即ち胎仔肝は造血臓器としての造血機能及び、肝細胞の发育の旺盛なものであるから、これらの機能及び发育の程度により、薬物の作用を比較することにした。

対照実験の胎仔では、小葉が明瞭で、多量の血液を認め、肝細胞は、グリコーゲンの貯蔵が著明で膨化を認める他に著変はなかつた。

対照実験の母獣の肝・腎では、多少の肝細胞の溜濁腫脹、軽度の空胞化、腎尿細管の溜濁腫脹、髓質に於ける充盈を認めるもののある他には著変はなかつた。

(2) 本 実 験

A 胎盤に関する実験

① Sarcomycin 例 (第 5 表)

絨毛細胞の壊死は 6 例中 2 例に中等度、1 例に高度に認めた。絨毛間腔の充盈は全例とも著明であつた。類線維索性血栓は 1 例に著しく、血栓形成は 2 例に認められた。脱落膜層の壊死崩壊は対照に比較して強度である。出血は 2 例に著明で、血栓形成並びに血管壁の線維索性変性は対照に較べ高度である。

第 5 表 Sarcomycin

実番 験 動物号	絨 毛 層					脱 落 膜 層				肝			腎	
	壊 死	血充 管盈	線性 維素 栓	出 血	血 栓	壊崩 死壊	出 血	血 栓	血線性 管壁素性	滲腫 濁脹	空胞 化	壊 死	滲腫 濁脹	腎門 柱
113	—	卅	卅	+	—	卅	卅	卅	+	+	+	—	+	+
114	—	卅	—	—	—	+	—	—	±	+	+	—	+	+
120	卅	卅	+	±	+	卅	—	—	—	+	±	—	—	+
121	卅	卅	+	+	+	卅	卅	卅	卅	+	±	—	+	+
122	—	卅	—	±	—	卅	±	+	卅	—	—	—	+	—
129	卅	卅	—	卅	—	卅	+	—	—	+	+	+	+	—

② Nitromin 例 (第6表)

絨毛細胞の壊死は、10 例中8 例に認め、絨毛管腔の充盈は全例とも著しく、線維素性血栓は壊死を来した全例に認めた。出血は1 例に高度にみられた他3 例に認めたが弱く、血栓形成は2 例に強く認めるに過ぎ

なかつた。

脱落膜層に於いては、壊死崩壊は全例に少々強度であるが、SR に較べるとその程度は、少々弱いようである。その他の所見は、SR と同程度であつた。

第6表 Nitromin

実 番 験 動 物 号	絨 毛 層					脱 落 膜 層					肝			腎	
	壊 死	血充 管盈	線性 維血 素栓	出 血	血 栓	壊崩 死壊	出 血	血 栓	血管 壁性 線変	血管 壁性 線変	滯腫 濁脹	空 胞 化	壊 死	滯腫 濁脹	腎 門 柱
150	—	卅	—	—	—	卅	±	—	+	+	+	—	—	—	+
156	+	卅	+	+	卅	卅	—	+	+	+	+	+	—	—	+
165	+	卅	+	—	—	+	—	+	—	—	+	+	—	+	+
177	±	卅	+	—	—	卅	—	+	—	—	±	—	—	—	+
178	+	卅	卅	—	—	卅	+	+	卅	卅	±	—	—	—	—
179	卅	卅	卅	—	+	卅	—	+	+	+	+	+	—	+	+
180	+	卅	+	+	—	+	—	—	+	+	+	+	—	+	—
181	±	卅	+	+	卅	卅	+	卅	卅	+	+	+	—	+	—
193	—	卅	—	—	—	卅	+	+	—	—	+	+	—	—	+
197	卅	卅	+	卅	—	卅	+	卅	—	—	+	+	卅	—	+

③ 8-azaguanine 例 (第7表)

絨毛細胞の壊死は、SR、NMO に較べ、軽度であるが約半数に認められる。絨毛間腔の充盈は、NMO の場合と略々同様であつた。線維素性血栓は少々著明なものを3 例、少々軽度のもの3 例と約半数に認めた。出血は殆んどみられず、1 例に於て軽度に認めるのみであつた。

脱落膜層の壊死・崩壊は SR、と略々同様で、出血は軽度ながら半数に認め、血栓形成も軽度ではあるが8 例に認めた。血管壁の線維素性変性も、血栓形成を呈したものの略々全例に認められたが、SR、NMO に較べ稍軽度であつた。

④ Carzinophilin 例 (第8表)

絨毛層に於ける血液充盈が認められ、1 例に血栓形

第7表 8-Azaguanine

実 番 験 動 物 号	絨 毛 層					脱 落 膜 層					肝			腎	
	壊 死	血充 管盈	線性 維血 素栓	出 血	血 栓	壊崩 死壊	出 血	血 栓	血管 壁性 線変	血管 壁性 線変	滯腫 濁脹	空 胞 化	壊 死	滯腫 濁脹	腎 門 柱
133	—	卅	—	—	—	+	+	±	+	+	+	—	—	—	+
151	—	卅	—	—	—	卅	—	±	+	+	+	—	—	—	+
152	±	卅	卅	+	+	卅	+	±	卅	卅	+	卅	—	+	—
153	+	卅	卅	—	卅	卅	+	+	+	+	+	+	—	+	—
154	+	卅	+	—	+	卅	+	+	+	+	+	+	—	+	—
183	±	卅	—	—	+	卅	—	—	—	—	+	—	—	+	—
185	±	卅	卅	—	+	卅	+	+	—	—	+	+	+	+	—
198	—	卅	—	—	+	卅	—	+	+	+	+	+	+	+	+
199	—	卅	—	—	—	卅	—	—	+	+	+	+	—	+	—
201	±	卅	±	—	卅	卅	—	+	+	+	+	+	+	+	+
202	—	卅	+	—	+	卅	—	—	—	—	+	+	+	+	+

第8表 Carzinophilin

実験動物号	絨毛層					脱落膜層					肝			腎	
	壊死	血充管盈	線性維血管素栓	出血	血栓	壊死	出血	血栓	血管壁性線変	血管性線変	潤腫濁脹	空胞化	壊死	潤腫濁脹	腎門柱
205	—	卅	—	—	—	卅	卅	+	+	+	+	+	+	+	—
207	—	卅	—	—	+	卅	卅	卅	+	+	+	+	+	±	—

成を認めた以外は他の何等の所見もなかつた。

脱落膜層も出血が少々著明である他は、SR, NMO, 8-Aza と略々同様であつた。

B 子宮に関する実験

対照実験の項で述べたように、子宮は妊娠中期より末期例に於ては、子宮粘膜細胞の空胞化及び染色性低下、子宮筋層間結合組織の浮腫性膨化等は、対照並びに本実験共に認められ、抗腫瘍剤により惹起されたと思われる特有な変化及び著変は認め得なかつた。ただ、子宮筋層間結合組織の浮腫性膨化、変性、壊死が少々高度にみられたに過ぎなかつた。しかし各抗腫瘍剤による変化の差は、全く認め得なかつた。

C 胎仔に関する実験

① Sarcomycin 例 (12 日例)

肝血液量は少々減少し、造血機能は中等度で、小葉の拡大は弱く、肝細胞の發育は少々低下を来とし、細胞の核分裂は認められなかつた。また、細胞内のグリコーゲン量は減少し、小葉梁も少々不明であつた。

② Nitromin 例 (10 日例)

肝血液量は中等度で、造血機能は低下していた。小葉の浮腫状拡大を示したものが、少数例あつた。肝細胞の發育は少々低下し、大小不同を認め核分裂は全体に軽度で存していたが少数例には著明に現われていた。細胞内グリコーゲン量も少々減少していたが、小葉梁は明瞭であつた。

③ 8-Azaguanin 例 (15 日例)

肝血液量並びに造血機能は略々正常で、小葉の拡大は弱く、肝細胞の發育は低下し、核分裂像も少く、グリコーゲン量も低下していた。小葉梁は不明瞭のものが大多数であつた。

④ Carzinophilin 例 (16 日例)

肝血液量は低下していたが、造血機能は正常に近く、小葉の拡大も、同様、正常に近かつた。肝細胞の發育は少々低下し、核分裂像は少く、グリコーゲン量も、余り変化を認め難い。小葉梁は明瞭であつた。

以上の如く、各薬剤とも胎仔に相当の影響を及ぼし

ているが、各種抗腫瘍剤別による特有な差は認められなかつた。なお、妊娠中期以前で、流産を起さなかつた子宮を鏡検すると、明らかに胎盤絨毛を認め、子宮腔内に胎仔臓器と思われる細胞の壊死塊を 29 例中 3 例に認めたことは、これら薬剤の胎仔に対する作用が相当強いことを示すものと考えられる。

D 母獣の肝・腎に関する実験

肝・腎に於いても、対照に比べ、著明な変化は認められなかつた。各種抗腫瘍剤による所見は第 5 表、第 6 表、第 7 表、第 8 表のようである。

肝では、潤腫濁脹、浮腫性膨化、空胞形成、グリソン氏鞘浸潤細胞の減少を認めた。これらは対照に較べて少々著明に認められたのであるが、各種抗腫瘍剤による特有の所見は認められなかつた。ただ少数例ではあるが、肝細胞に大小の壊死を来したたものがある。

腎では、糸球体内赤血球の増加及び糸球体の膨化、血管充盈、細尿管上皮の潤腫濁脹、髄質内の血管充盈、鬱血並びに円柱を認めたが、対照に較べ著明な所見とは思われない。

III 小 括

各種抗腫瘍剤の二十日鼠（非妊）の体重に及ぼす影響について追求した。抗腫瘍剤は明らかに体重の減少を起す事を認めた。殊に NMO にその傾向の著しいことを知つた。

次に、妊娠二十日鼠に及ぼす流早産惹起作用について追究した。総数 110 例中 32 例に流早産を認めたことは、次に行つた組織所見と併せて、明らかに流早産惹起作用のあることを示すものである。

妊娠二十日鼠の子宮、胎盤、胎仔並びに母獣の肝・腎に及ぼす影響について組織学的に追求した。胎盤には、明らかに絨毛部の出血、血栓形成、血管壁変化及び壊死、脱落膜層の出血、血栓、壊死を認めた。胎仔には、肝細胞の發育不良、造血機能低下、及びグリコーゲン量低下を認めた。以上の所見は流早産惹起作用の因子となるものと思われる。なお、子宮の変化は極めて軽度であつた。母獣の肝・腎所見は肝細胞の膨化

空胞形成、腎の髓質内血管充盈、円柱等で軽度であつた。しかし、少数例ながら、肝細胞に、壊死を認めたことは、一応、注意すべきことと考えられる。

総括並びに考察

血清学的並びに組織学的に、絨毛組織と癌組織とは極めて類似している事実から、抗腫瘍剤は絨毛組織にも何等かの作用を及ぼすと考え実験を行つた。

使用した抗腫瘍剤は、8-Azaguanine, Nitrogen mustard N-Oxide, Sarcomycin, Carzinophilin である。

第1編では、これらの抗腫瘍剤が試験管内に於て、組織片に及ぼす作用を検討した。先ず、対照として、癌組織に対する作用について検討したところ、各種抗腫瘍剤の中、8-Aza 例は癌細胞の融解並びに壊死を来すのを知つた。次に、胎盤組織並びに幼若絨毛組織に対する作用を、試験管内で試みたところ、これらも癌組織と同様、8-Aza 例では他の抗腫瘍剤に較べて、著明な融解並びに壊死の変化を来した。しかも、8-Aza 例に於けるこれらの所見は癌細胞及び絨毛細胞にのみ選択的に作用するのでなく、時間の経過とともに、間質細胞にも同様の变化を及ぼすことを知つた。

以上のように 8-Aza は特別の作用のあるのを知つたが、この作用機序については結論を得ていない。

次に、これらの抗腫瘍剤を妊娠二十日鼠に作用させた場合に如何なる変化を示すか、また変化を起すと考え、その動物実験を第2編で試みた。

先ず、各種抗腫瘍剤による流早産惹起作用についてみると、明らかに本作用のあることを知つた。殊に、本作用は妊娠初期並びに中期に著明で、後期には中絶を生じ難いことを知つた。このことは、著者の実験中に発表をみた野嶽⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾(SR,CP)、宮尾⁶⁾(NMO)、呂⁵⁾(NMO)、中村⁷⁾(NMO)の成績と一致している。各氏の成績は一種類ないし二種類の抗腫瘍剤についてであり、現在本邦の臨床領域で実際に使用されている各種の薬剤を用いて行つた著者の実験では、流早産惹起作用は NMO に最も強く認められた。即ち妊娠前期並びに中期例についてみると、NMO 93%、8-Aza 56%、SR 45%、CP 33% に流早産を認めた。

次に、流早産を来す原因について、子宮、胎盤並びに胎仔を組織学的に追求したところ、子宮には、抗腫瘍剤により惹起されたとと思われる特有な変化及び著変は認め得なかつた。しかし胎盤には、絨毛部の出血、壊死並びに血栓形成、脱落膜層の出血並びに壊死

を認め、これらの変化は、明らかに抗腫瘍剤によるものであることを知つた。ついで胎仔に於ても抗腫瘍剤により、肝細胞の發育障害並びに造血機能低下の事実を認めた。以上の結果から、抗腫瘍剤による流早産惹起作用は、その原因を胎盤並びに胎仔の障害によるものであることを知つた。

この原因については、呂⁵⁾は胎盤より胎仔に著しい影響がみられたとしており、野嶽⁹⁾も胎盤と胎仔との影響の差からみれば、胎仔は遙かに侵襲を蒙り易く、剖検により胎仔の吸収並びに破壊をみたとしている。一方木下²⁾は、絨毛細胞の変性、壊死に陥るためとしており、現在一致をみていない。著者の実験でも、前述のように、妊娠初期に於て胎盤所見は軽度であつたが、胎仔が吸収される過程にあると思われる例も鏡検により認めてはいるが、この現象は初期のみみられたに過ぎず、中期に於ける例では、胎盤及び胎仔の病変の差はあまりなく何れがより強く侵襲されるかは断定出来ない。

依つて、著者は、抗腫瘍剤による流早産の原因を、妊娠初期に於ては、胎仔側にあるとするも、中期に於ては胎盤並びに胎仔の両者に存するものと考えている。

なお、著者の実験では、先の実験方法の項で述べたように、胎盤組織は正常組織像も發育成熟に伴う老廃現象のため極めて複雑で、まして、流早産後の組織像は一層複雑を極め、判断を誤らせる虞れがあるという見地から、流早産の起る以前の状態で、抗腫瘍剤の作用を受けたこれらの組織像を検討したのであるから、この間の所見を比較的正確に観察し得たと思う。

次に、各種抗腫瘍剤の母鼠に対する全身的な影響の検討として、その主要臓器である肝並びに腎についてみると、肝細胞の膨化、空胞形成、腎の髓質内血管充盈、円柱等がみられ、NMO 使用の木下²⁾の成績と一致をみたが少数例に肝細胞の壊死を認めたことは、今後の研究を待つとしても、先の流早産惹起作用とともに、臨床上、殊に、妊娠初期には、その使用に当り注意を要するものと思われる。

以上の如く、第2編に於ては、妊娠二十日鼠に及ぼす抗腫瘍剤の影響を検討したが、第1編で述べたような 8-Aza による著しい所見はみられず、各薬剤別による差は、妊娠中絶率に於て NMO に著明に認められたのみで、その他の所見では、その差は特に認め得なかつた。

尤も、臨床的には他の副作用及び制腫瘍効果を考慮

して使用されるのであるから、以上の実験成績がそのまま直ちに応用出来るものではなく、ただ、これらの抗腫瘍剤を使用する際に、かかる障害のあることを考慮に入れるべきである。

結 語

8-Azaguanine, Nitrogen mustard N-Oxide, Sarcosine, Carzinophilin 等の抗腫瘍剤は、妊娠二十日鼠の胎盤並びに胎仔に作用を及ぼし、流早産惹起作用のあることを認めた。

稿を終るに当り終始御懇切な御指導と御校閲を賜った恩師真柄教授、並びに絶えず御教示と御便宜を与えられた日本医科大学病理学教室河野教授に深甚な謝意を表すると共に、絶えず協力と助言を与えられた土田博士はじめ教職員各位に深く感謝する。

主 要 文 献

- 1) 広吉清一, 勝田京一, 高木良三郎: 日本化学療法学会, **4**, 5 (1956)
- 2) 木下秋水, 西村禎三, 木村嘉雄: 産婦の世界, **7**, 12 (1955)
- 3) 勝野正哉, 伊藤尚一: 日産婦誌 (東京地方部会々報), **4**, 1 (1955)
- 4) 松浦海三: 日婦誌, **24**, 1 (1929)
- 5) 呂俊一郎: 日産婦誌, **6**, 2 (1957)
- 6) 宮尾敦: 日産婦誌, **3**, 2 (1954)
- 7) 中村晃一: 外科の領域, **2**, 5, 6, (1954)
- 8) 野嶽幸雄, 勝野正哉, 伊藤尚一: 日本化学療法学会雑誌, **4**, 3 (1956)
- 9) 野嶽幸雄: 産と婦, **23**, 4 (1956)
- 10) 野嶽幸雄: 第9回日産婦学会総会講演集 (1957)
- 11) 山元清一: 日本化学療法学会雑誌, **4**, 4 (1956)
- 12) 吉田重紀: 日医大誌, **18**, 12 (1951)
- 13) 渡辺行正: 日産婦誌, **7**, 5 (1955)

附 図 説 明

1. 8-Aza 溶液 72 時間に於ける人絨毛細胞の融解, 壊死並びに間質細胞の膨化, 融解, 壊死 (400×)
2. 対照液 72 時間に於ける人絨毛細胞 (400×)
3. No. 113 妊娠二十日鼠 (中期) に SR 2.5 mg/10 gr/日 3 日間連続腹腔内注射, 対照に比し, 絨毛層の出血, 血栓が著明に認められる。(200×)
4. No. 120 妊娠二十日鼠 (中期) に SR 2.5 mg/10 gr/日 3 日間連続腹腔内注射, 対照に比し絨毛層の浮腫が高度で壊死が認められる。(200×)
5. No. 121 妊娠二十日鼠 (中期) に SR 2.5 mg/10 gr/日 3 日間連続腹腔内注射, 対照に比し, 絨毛層の出血, 毛細血管の線維素性血栓が認められる。(200×)
6. No. 113 妊娠二十日鼠 (中期) に SR 2.5 mg/10 gr/日, 3 日間連続腹腔内注射, 対照に比し, 絨毛層内毛細血管の線維素性血栓が認められる。(400×)
7. No. 178 妊娠二十日鼠 (中期) に NMO 2.5 mg/40 gr/日, 3 日間連続腹腔内注射, 絨毛層内毛細血管の線維素性血栓が対照に比し, 強度に認められる。(450×)
8. No. 113 妊娠二十日鼠 (中期) に SR 2.5 mg/10 gr/日, 3 日間連続腹腔内注射, 対照に比し,

脱落膜層の出血, 壊死, 血栓が著明に認められる。(60×)

9. No. 124 妊娠二十日鼠 (胎仔 6 日) に SR 2.5 mg/10 gr/日, 3 日間連続腹腔内注射, 子宮内胎仔死亡 (100×)
10. No. 120 妊娠二十日鼠 (胎仔 13 日) に SR 2.5 mg/10 gr/日, 3 日間連続腹腔内注射, 正常胎仔肝に比し, 胎仔肝細胞の大小不同ミトローゼ減少が強く, 限局性の出血が認められる。(200×)
11. No. 178 妊娠二十日鼠 (胎仔 10 日) に NMO 2.5 mg/40 gr/日, 3 日間連続腹腔内注射, 正常胎仔肝に比し, 静脈洞拡大, 浮腫を認め, 造血像は減少。(450×)
12. No. 177 妊娠二十日鼠 (胎仔 15 日) に NMO 2.5 mg/40 gr/日, 3 日間連続腹腔内注射, 正常胎仔肝に比し, 肝細胞胞体は小さく, グリコーゲン少量, 造血像は減少している。(400×)
13. No. 197 妊娠二十日鼠 (中期) に NMO 2.5 mg/40 gr/日, 2 日間連続腹腔内注射, 正常母獣肝に比し, 肝小葉の中心性壊死が認められる。(400×)
14. No. 198 妊娠二十日鼠 (後期) に 8-Aza 2.5 mg/10 gr/日, 3 日間連続腹腔内注射, 正常母獣肝に比し, 肝小葉の中心性変性が認められる。(400×)