ニトロフラン誘導体の毒性に関する系統的研究 (第2報)

2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide および Nitrofurazone

添加食餌1か年飼育ラットの病理組織学的研究

(昭和39年1月27日受理)

相 磯 和 嘉* 蟹 沢 成 好*
岡 本 達 也* 相 川 直 子*

Systemic Studies on the Toxicity of Nitrofurane Derivatives (II) Microscopic Examination of Rats Fed 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide and Nitrofurazone for One Year

Kazuyoshi AISO, Masayoshi KANISAWA, Tatsuya OKAMOTO, and Naoko AIKAWA
(Institute of Food Microbiology, Chiba University: Okubo, Narashino, Chiba-ken)

Previous report (Aiso et al, 1962) dealt with macroscopic examination of rats fed 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide and nitrofurazone. In the present study we have observed their liver, kidney, heart, spleen and testis histologically.

Degenerative changes, atrophy, hydropic degeneration, pyknosis, and fatty metamorphosis of the hepatic cells, were observed in all groups of the rats fed nitrofurazone, but the extend of disorders was mild in general, and the degree of changes was more intensive when the rate of chemical concentration in the diet was increased. Cirrhotic changes were not recognized.

On the contrary, the tendency of hypertrophy of the hepatic cells was noted in the rats fed 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide, especially at the 0.02% and 0.2% level. Degenerative changes were markedly observed in only a group of rats fed the diet at the level of 0.2% for one year, and their growth was retarded. Cirrhotic changes were also not recognized.

There was nothing of the neoplastic changes in hepatic cells of all the rats fed both derivatives.

Remarkable toxic effect in the kidney, heart, spleen and testis was not observed in all groups fed both compounds.

(Received January 27, 1964)

1. ま え が き

さきに、ニトロフラン誘導体の毒性の系統的研究の一環として、2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide および nitrofurazone の2つのニトロフラン化合物について、12か月飼育実験の成績の一部を第1報として報告¹⁾したが、今回は、それらラットの主要臓器について、病理組織学的に検索した結果を報告する。実験材料および方法等については第1報の記載を参照されたい。なお、前回の報告に含まれなかった 2-(2-furyl)-3-(5-

nitro-2-furyl) acryl amide 0.2%添加食餌による12か月飼育ラットの成績を付記して、併せて考察を加えた。

2. 検 索 方 法

動物は、クロロホルムで麻酔死せしめ、肝、腎、脾、心、睾丸その他を摘出し、10%ホルマリン溶液で固定、パラフィンおよび凍結切片を作り H. & E., van Gieson, PAS, Sudan-III の各染色を施し鏡検した。

3. 検 索 成 績

a) Nitrofurazone 添加食餌飼育群

1) 肝

* 千葉大学腐敗研究所：千葉県習志野市大久保

対照群の肝は、検索5例中4例では肝細胞索が小葉周辺部より中心静脈に向かって整然と配列し、細胞原形質および核には、小葉中心部における生理的変性像以外には限局性にも、び漫性にも病的所見を認めず、脂肪染色でも著変を見ない。1例にのみ、標本全視野中に3個の直径約50~150 μ の空泡化細胞巣を認め、周囲の肝細胞から比較的明瞭に区別可能で、これら細胞に軽度脂肪顆粒を認めたが、核には著変なく他の肝細胞その他の部分には異常所見は認められない。星細胞がとくに目立つようなことはない。

実験群では、0.001%添加食群の肝は、剖検5例中2例が対照群に比し肝細胞に変性萎縮像が明らかであるが、その程度ははなはだ軽く、細胞の配列もかなり整然として、全般に対照群にかなり似た所見を呈する。ただし細胞索は対照群よりやや狭少である。限局性空泡変性巣は、各例に1~7個を認めその直径は30~250 μ 前後で核濃縮はほとんどなく変性の程度は軽い。小葉周辺に軽い脂肪沈着が見られる。星細胞は全般に腫脹している。0.01%添加食群では、肝は全般に軽度の変性萎縮像を呈するが、剖検4例中2例の変化は軽く0.001%群と大差ない。他の2例では変化がやや増強し、小葉内にかなりび漫性に軽い核濃縮が見られ、また各標本中に7および8個の直径80~250 μ 前後の限局性空泡化細胞巣が認められ、本病巣と小葉中心部肝細胞に脂肪変性を認める。この病巣周囲にとくに細胞浸潤等は見られない。星細胞がやや目立ち数を増しているように見える。0.02%添加食群6例では、肝細胞は全般に混濁腫脹し、ことに3例では、小葉内にび漫性に空泡変性々変化が見られ、細胞は配列が不整でかつ膨化し、核には軽~中等度の濃縮像が見られ、原形質内の顆粒の分布は不規則粗しょうとなり、核膜沿いに天庭を作っている細胞も多数認められ、また、とくに限局性に著明な空泡変性巣として周囲から明らかに区別できる病巣が各標本中に6~12個見られ、それらの直径は50~350 μ である。この病巣の細胞の核は、前記低濃度例のそれより濃縮の程度が強く、脂肪染色でこの部分と小葉中心部の細胞質内に比較的小な脂肪顆粒の沈着が認められた。また1例の小葉中心部に小出血巣を認め、その部細胞は一部壊死に陥っているが、他の部分の実質細胞には著変はない。全例、間質結合織の増殖は全く認められない。星細胞には前述例同様、腫大が認められる。

2) 腎

実験群全例において、糸球体ならびに細尿管上皮細胞には、明らかな変性その他病的所見は認められず、対照群と比較してもとくに明らかな差異は認められない。皮質の間質、ことに中小血管周囲に種々な程度の広がりをもつ小円形細胞ないし少数の形質細胞の浸潤巣を散在的に認め、ときに細尿管をとり巻いて存在するが、これらの細尿管上皮に変性その他の著しい病変は認められず、

また、この所見と薬物添加濃度との間に一定の関係もみられず、対照群腎でも少数ながら同じ所見を認める。

3) 心、脾ならびに睾丸には、対照群と比較して、とくに異常と思われる所見は、認められない。

b) 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide 添加食餌飼育群

1) 肝

この実験の対照群ラット肝は、nitrofurazone 投与ラット対照肝より細胞索は概して細く、細胞はやや萎縮状でごく軽度の核濃縮を示すものが、雄6例中5例、雌6例中2例あり、また雄の3例には限局性の小さな空泡変性化細胞巣を認め、雌5例には小葉周辺部にかなりの脂肪顆粒沈着を認める。しかし、細胞の配列には乱れはない。0.001%添加食群では、雄6例中4例、雌5例中2例に軽い核濃縮を示す細胞が散見され、雌雄各1例に限局性小空泡変性巣が認められるが、全般にその所見は対照と大差なく変性々変化はほとんど認められない。脂肪染色では、雄の1例に軽度の中心性脂肪沈着を認め、雌では2例に見られ1例はほぼ小葉全体にわたり、1例は周辺部細胞に中小脂肪滴を認める。また、雌の1例に小葉のかかなり広範囲に中心静脈周辺の細胞質内に、円形の小さなものから、ときには細胞質の大部分を占めるものまで、硝子様物質を容れた細胞が認められるが、その核には、濃縮像その他変性所見は認められない。0.005%添加食群では、剖検10例(雌雄各5例)中5例(雄3雌2)に軽度の核濃縮を認め、原形質は顆粒の分布やや疎で、ときに空泡変性に傾いた細胞を散見するが、限局性病巣は全例になく、他の5例では小葉中心部細胞に軽い萎縮が見られる外、著変を認めず、脂肪染色でも3例(雄1雌2)に軽度周辺性脂肪沈着を認めるのみである。0.01%添加食群では、剖検12例中3例(雄1雌2)に軽度核濃縮を示す細胞を散見し、空泡変性々変化も軽度には見られるが、著しい変性像は認められず、他の9例では細胞はむしろやや腫脹して大きく、細胞、核ともに変性像や濃縮像を認めない。ただし、雄の1例に5個の限局性空泡状細胞巣を認めたが、核には著変がなかった。脂肪染色では、雄1例雌3例に主として小葉周辺部細胞内に脂肪顆粒を認め、雌の1例でやや著しかった。また、星細胞はほとんど全例で若干腫大かつ増生しているのを認めた。グリソン鞘には著変を認めず、線維成分の増生は見られない。0.02%添加食群では、対照群や前述諸濃度群の肝に比べて全般に細胞、核ともやや腫脹して大型となり、変性像は認められず、ことに雄の1例ではその腫大が顕著で、細胞質はやや好塩基性を示し、核ことに核膜に軽い過染性が見られる。この変化は全くび漫性で、結節性肥大等はなく、また異型細胞の出現も認められない。変性所見としては剖検10(雌雄各5)例中、雄の2例に直径200 μ 以下の限局性空泡化細胞巣1および5個を認めることと、雌雄各1例で細胞の配列がやや

乱れ、軽い核濃縮を認める程度である。脂肪染色では、雄2例、雌1例に軽度の周辺性脂肪沈着を認めるのみで、他例ではほとんど沈着を見ない。星細胞は、やはり全般に腫脹しているが、ことに上述の肝細胞の腫脹が著しかった例で顕著に腫大かつ増生している。

2) 腎

対照群腎と比較して、実験群腎糸球体および細尿管上皮細胞、間質等に明らかな変性所見その他異常の所見を認めず、高濃度添加食群でも著変を見ない。ただし、nitrofurazone 投与実験でも観察された。主として小血管周囲における円形一部紡錘形細胞の集簇巣を、対照群を含めて、また添加濃度とも無関係に一部例に認め、この部分の細胞内外にかっ色色素塊が見られたが、これがなにを意味するか明らかでない。

3) 心、脾、睾丸

心、脾、睾丸には、いずれも対照群のそれら臓器と比較して、異常と思われる所見を認めえなかった。

c) 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide

0.2%添加食飼育群

第1報にも記載したように、0.2% 添加食群は雄4匹をもって付加実験として行なわれたものであり、実験期日も前述実験群より7か月余おくられて始められた。このうち2匹は飼育6か月で剖検され、残りの2匹は54週飼育後剖検した。以下、その成績につき述べる。

1) 6か月飼育群

肝： 検索の2例は、組織学的にはほとんど同様の所見を示し、対照群と比べて肝細胞は大型で、核も全般に大きくやや大小不同が目立ち、細胞索は太く静脈洞は狭小となり、小葉中心部でも細胞にはほとんど明らかな変性萎縮像はなく、限局性空泡化細胞巣も全く認められず、脂肪染色でもほとんど脂肪顆粒を認めない。しかしながら、一部の小葉の周辺部細胞の少数に変性のごく初期像とみられる、原形質が H. E. 染色で青紫色無構造に染まるような変化が認められた。他方、間質には著変がなく、線維の増殖は認められず、び慢性に肝細胞は中等度までの肥大増殖を示すが、結節性肥大はなく異型細胞の出現も認められない。星細胞は、若干腫脹を示すがとくに顕著とはいえない。

腎： 糸球体および細尿管上皮細胞等に、明らかな炎症または変性等の病的所見は認められない。

心、脾、睾丸： 対照群と比較して、異常所見は認められない。

2) 12か月飼育群

この2匹は、第1報の報告時にはまだ実験中であったため実験成績の記載がないので、まずその概要を述べ、次いで病理組織学的所見につき述べる。

i) 飼育中の一般状態には、飼育終了時までとくに異常と思われる点は認められなかった。

ii) 成長の状況： 第1表に平均体重を示した。実験

26週までは4匹の平均値で、それ以後が12か月飼育の2匹のものである。実験開始時の体重が180gと大であったこと、使用動物数が少ないことなどから、既述の濃度群との比較は適当とは思われないが、12か月飼育後の体重が300gに達せず、若干の成長障害の存在が推定される。

Table 1. Body Weight Gains of Rats Fed 0.2% 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide for One Year (mean value)

Week	Body Weight	Week	Body Weight
Initial	180 g	25	215 g
1	188	30	260
3	178	35	278
5	205	40	285
10	223	45	303
15	225	50	291
21	210		

iii) 剖検所見

(i) 肉眼所見： 外表には全く異常所見を認めない。内臓では、肝に各1個の寄生虫嚢胞を認め、1例の左肺に肺炎があった。2例に共通の特異的所見として肝の各葉が著明に腫大しているのが注目された。被膜は薄く緊張し、表面滑沢、硬度は尋常であった。

(ii) 臓器重量とその体重比

第2、3表に、肝、腎、脾、心および睾丸の重量とその体重百分比を示し、対照群ラット6例の平均値を併記

Table 2. Organ Weight of Rats Fed 0.2% 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide for One Year

	Body Weight	Liver	Kidney	Spleen	Heart	Testis
No. 1	297 g	18.2	l : 1.45 r : 1.50	0.6	1.6	r : 1.0
No. 2	285	19.9	l : 1.50 r : 1.35	0.55	1.0	r : 0.5
Control	352	12.7	r : 1.40	0.68	1.2	r : 1.3

Table 3. Organ-Body Weight-Ratios (%)

	Liver	Kidney	Spleen	Heart	Testis
No. 1	6.1	l : 0.48 r : 0.50	0.20	0.54	0.34
No. 2	6.9	l : 0.47 r : 0.53	0.19	0.35	0.17
Control	3.6	r : 0.40	0.20	0.36	0.38

した。本表でも、肝が実測値、体重比ともはなはだ大きいことが注意をひく。ことに実測値そのものが絶対的に大きい点は6か月飼育群でもすでに認められていた事実と相まって、肝に肥大のあることを示唆するものである。

い) 血液検査所見

と殺時血液検査成績を第4表に示した。病的所見は認められない。

Table 4. Hematological Findings

	Accounts of Red Blood Cell	Accounts of White Blood Cell	Percentage of Leucocyte (%)		
			Lymphocyte	Neutro.	Eosino.
No. 1	604 × 10 ⁴	7,400	69.0	31.0	0
No. 2	730 × 10 ⁴	8,800	57.0	43.0	0

ロ) 病理組織学的所見

検索方法は、先述例と同様である。

肝： 2例の組織所見は酷似している。細胞および核は小葉全般に腫脹ないし膨化状で大きく、小葉中心部でも細胞索は太い。しかし、肝細胞は小葉周辺から中心静脈に向かってその程度を強めながら、全面的に変性を示し、核濃縮も著明で、一部に細胞や核の崩壊ないし融解像が見られ、少数の小出血巣や類壊死性変化も認める。脂肪染色では、全面的変化は認められないが、限局性に少数の脂肪変性巣が散見された。間質結合組織の増殖はほとんど全く認められない。

腎： 2例とも、腎に明らかな変性所見等を認めないが1例の一部細尿管内腔に硝子様円柱が認められた。

心、脾、睾丸： 対照群の組織所見と比較して各臓器に著変を認めない。

4. 小括および考察

実験成績に見られるように、nitrofurazone 添加食群および 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide 添加食群とも検索臓器の範囲では、おもな変化は肝に認められている。nitrofurazone 群では、肝細胞には薬剤添加濃度の上昇に比例して、びまん性ならびに限局性の空泡ないしは水泡変性が認められ、脂肪変性も高濃度添加群で強かったのに対して、2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide 群では肝細胞には全般に変性々変化が乏しく、低濃度群の所見は対照群所見に近似し、濃度が高まるとともにむしろやや肥大する傾向が見られる。ことに0.02% および0.2%、なかでも0.2% 添加群では、肝重量およびその体重比からも明かなように組織学的にも肝細胞は全般に大型で肥大増生傾向を認める。しかしながら、0.2% 12か月飼育ラット肝では、細胞、核が大で肥大像を呈しながらも、原形質や核にかなりの変性所見が出現しており、このような高濃度(この物質としては)での一年間の飼育では、肝は次第に疲弊し変性に陥ってい

るように見える。もちろん、0.2% 添加群は、使用動物の年令、体重、数、実験時期のずれ等から成績の判定に對し多くの問題がからんでくることを考慮しなくてはならないが、0.02% 添加以下の実験成績からも、添加濃度と所見の間に毒性的に相関関係を認めえないこと、また0.2% 添加群ラットの所見がそれぞれ酷似している点等から、この成績は信用できるものと考えられる。いずれにしろ、これらの変化は肝組織の改築を惹き起こすような広汎かつ重篤な変化を肝細胞に与えているものではなく変化の進展も温和で比較的容易に再生修復されうような種類のものと考えられる。これは、nitrofurazone 群についてもいえることであるが、薬剤の肝障害性という点では、2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide がより低いといえよう。しかしながら、ここで考慮を要すると思われるのは両薬剤投与群間の所見の比較、したがってこの二薬剤の毒性の比較に関しては、実験開始時期に2か月の違いがあり、薬剤の投与方法も nitrofurazone が粉食であるのに対し、他方は固型食にして与えたこと、対照群の組織所見にも両者の間に差があったこと、その他実験条件が全く均一ではなかったことに若干の問題があるので、慎重を要すると思われる。またもう一つの問題は腫瘍発原性の有無いかである。所見的に発癌性の点で問題になるとしたら、肝肥大のあった2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide の方であろうが、低濃度から相当な高濃度まで、1か年の飼育実験の範囲では、肝に顕著な異型細胞の出現あるいは増殖、結節性肥大等は全く認められず、腫瘍ことに悪性腫瘍につながると考えられる明らかな所見は見られない。近年WHO等の検査指針²⁾は、発癌性の検討には2年以上の実験を要すると述べているので、その意味ではこの実験期間はおおむね不十分といわねばならないが、所見的にはかなり否定してよいものと考えられる。

なお、毒性検討上、本実験では内分泌系の検索を行っていないので、この面の検索が今後必要と考えられる。

また、nitrofurazone の高濃度投与により、睾丸の萎縮と曲細精管上皮に変性が起こることが知られており^{3)~6)}、われわれもこの実験とは別に0.1% 添加飼料の投与により短期間に上記変化が起こることを認めている⁶⁾が、この実験では、0.02% 添加飼料で1年間飼育しても睾丸にこのような変化は認められず、濃度と毒性発現の問題を考える上に、はなはだ興味ある所見といえることができる。

5. 第1報および本報の総括

nitrofurazone 誘導体は、現在3000以上合成されているといわれる。これらの化合物は、抗菌性の有無、強弱、さらに抗菌スペクトラの相違を示す外、化学的な性質においてもそれぞれ違った特徴をもっている。生体に対する毒性についても同様であって、nitrofurazone 核を共有

する以上誘導体間に大きな違いのないことが推定されるが、実際には、毒性の現われ方は決して画一的でない。実験動物による LD_{50} を比較しても、数値の開きが大きくなるときに20倍以上の差をみる。亜急性毒性試験の成績をみても LD_{50} 値の大小と順位は必ずしも一致しないが、誘導体間に中毒量の相違は明らかに存在する。

1 か年以上の経口投与法による慢性毒性の研究は、現在までこの種の化合物について行なわれておらず、まして2つの誘導体の毒性を比較検討した資料はなかった。著者らの今回の実験は、この意味で初めて本格的に nitrofuran 誘導体の慢性毒性を追求したものであり誘導体相互間の毒性比較検討の端緒を開いたものといえよう。

本研究の結果から得られた重要な点は、

1) これら2つの nitrofuran 化合物は、飼料に0.02%以下に添加してもラットに対し著しい成長阻害ならびに肝、腎その他主要内臓器に非可逆的なし改変性変化をもたらさない。

2) nitrofurazone は、飼料添加濃度が0.01%以上では肝細胞に変性をもたらす。しかしそれは修復性である。

3) 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide は飼料添加濃度0.02%までは肝細胞の変性が顕著でなくむしろ高濃度では肥大する傾向がある。しかし、0.2%添加飼料で1年間飼育すると明らかな変性が肝細胞に出現する。

ということである。すなわち、2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide は、nitrofurazone に比較して組織障害性の点では、慢性毒性の現われ方がかなり低いといってよい。高濃度添加でみられた肝肥大が、DAB その他のいわゆる肝癌催起物質のそれとの類似性を一応考慮する必要はあるが、肥大の質的な面を考慮すべきであって、われわれの見解はすでに考察の所で述べたとおりである。

これらの成績は、著者らがさきに行なった薬剤のゾンデによる直接胃内投与6か月の実験成績⁷⁾や、大阪市立衛生研究所の薬剤の団子投与6か月実験成績⁸⁾からも、ある程度推定された所ではあるが、2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide は意外に低毒性を示したというべきであって、その理由を説明する資料が著者には乏しいが、第1報に述べたように、肝、腎に本剤が蓄積されていない事実と腸内細菌の薬剤抵抗性が増強されていなかったこと、また、服部⁹⁾の実験では、本物質が胃ジュース内で2時間以内に半量が分解され、小腸での回収は10%にすぎないこと、そして静脈内注射では本剤は直ちに消失し抗菌性が測定できなかったこと、近藤、水野¹⁰⁾は、動物の肝ホモジネイト中で本物質がじん速に検出不能になると報告しており、塚元¹¹⁾は、本物質を家兎に致死量近く経口投与しても血液および尿から全く検出され

ないことを述べており、これらの事実から判断すれば、この物質は生体内では直ちに分解されることが考えられ、分解産物にも顕著な毒性物質のないことが推察される。なおこの実験に関しては、先述の固型飼料による投与がこの成績に関係があるのではないかという疑問を著者らのその後の粉食実験の成績¹²⁾から現在抱いていることを付記したい。

6. 第1報および本報の結論

nitrofuran 誘導体 nitrofurazone と新誘導体 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide の慢性毒性の検討ならびにその相互比較を目的に、それぞれの薬剤添加飼料でラットの12か月飼育実験を行ない、毒性を系統的に研究し病理組織学的検索を加えた。得られた成績の要点はつぎのようである。

1. nitrofurazone の飼料添加濃度は0.0, 0.001, 0.01, 0.02%の4群で、12か月の飼育期間中、成長の阻害その他異常所見を認めなかった。

2. nitrofurazone 飼育群では、いずれも肝細胞に変性を認め、その強さは添加濃度に比例した。しかしその変化は軽く温和で、改変性変化は認められなかった。

3. 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide の飼料添加濃度は0.0, 0.001, 0.01, 0.02 および0.2%の5群で、0.02%以下ではなんらの成長阻害その他の病的所見はなかったが、0.2%群では成長阻害のあることがうかがわれた。

4. 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide 投与動物肝には、0.02%以下および、0.2%, 6か月飼育ラットでは変性はほとんど認められず、むしろ濃度の高い群には肝の肥大傾向を認めたが、0.2% 12か月飼育ラットでは、肝細胞の変性はかなり顕著であった。しかし改変性の非可逆的变化は認められなかった。

5. 両化合物とも、腫瘍性変化を認めなかった。異型細胞その他いわゆる前癌性変化とみなされる変化も見られなかった。

6. 両化合物とも、腎、心、脾、睾丸等の臓器に、中毒を思わせる病変は認められなかった。

7. 本実験の検索の範囲では、2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide は nitrofurazone に比較して慢性毒性はより低いことがわかった。

本論文の要旨は、日本食品衛生学会第4回学術講演会(昭和37年11月9日、大阪)において発表。

文 献

- 1) 相磯, 蟹沢, 山岡, 辰己, 相川: 食衛誌. 3, 365 (1962).
- 2) Fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1961).
- 3) J. T. Prior, J. H. Ferguson: Cancer 3, 1062 (1950).
- 4) H. E. Paul, M. F. Paul, F. Kopko, R. C. Bender,

G. Everett: *Endocrinology* **53**, 585 (1953).

5) 宮地徹, 他: 第22回日本癌学会総会.

6) 相磯和嘉, 他: 未発表.

7) 相磯和嘉, 他: 未発表.

8) 井関統裕: 未発表.

9) 服部哲也: 順天堂医誌. **6**, 568 (1960).

10) 近藤, 林, 水野: 薬誌. **83**, 388 (1963).

11) 塚元久雄: 未発表.

12) 相磯和嘉, 他: 未発表.

Nitrofurazone

2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide

Explanation of Photomicrographs

- Figs. 1 & 2 Liver of control rat fed basal diet for one year.
- Fig. 1 The arrangement of hepatic cells is normal (H. & E. $\times 100$).
- Fig. 2 High magnification of centrilobular zone of Fig. 1 ($\times 420$).
- Figs. 3 & 4 Liver of rat fed diet containing 0.001% nitrofurazone for one year.
- Fig. 3 Slight atrophy of hepatic cells is seen (H. & E. $\times 100$).
- Fig. 4 High magnification of centrilobular zone of Fig. 3. Degenerative changes are mild ($\times 420$).
- Figs. 5 & 6 Liver of rat fed diet containing 0.01% nitrofurazone for one year.
- Fig. 5 Slight atrophy and degeneration of hepatic cells, pyknosis of their nuclei (H. & E. $\times 100$).
- Fig. 6 High magnification of centrilobular zone of Fig. 5. Slight fatty metamorphosis and pyknosis in the nuclei ($\times 420$).
- Figs. 7 to 10 Liver of rat fed diet containing 0.2% nitrofurazone for one year.
- Fig. 7 Arrangement of the hepatic cells is disorderly, and diffuse hepatic cellular degeneration and pyknosis of nuclei are seen ($\times 100$).
- Fig. 8 Bird-eye-like appearance of focal hydropic degeneration in the cytoplasm of hepatic cells associated with fatty metamorphosis, and remarkable pyknosis of their nuclei are also seen ($\times 420$).
- Fig. 9 Diffuse degeneration of hepatic cells ($\times 100$).
- Fig. 10 Hemorrhage in the liver parenchyma ($\times 420$).
- Figs. 11 & 12 Liver of control rat in the feeding experiment of 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide.
- Fig. 11 Slightest hydropic changes in centrilobular zone are seen ($\times 100$).
- Fig. 12 Pyknosis of hepatic cells is not conspicuous ($\times 420$).
- Figs. 13 & 14 Liver of rat fed diet containing 0.001% 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acryl amide for one year.
- Fig. 13 Hepatic-cell plates are somewhat thin and slight ($\times 100$).
- Fig. 14 High magnification of centrilobular zone of Fig. 13. Marked hydropic degeneration and fatty metamorphosis is seen ($\times 420$).
- Figs. 15 & 16 Liver of rat fed diet containing 0.01% of the compound for one year. Remarkable changes of the hepatic cells are not seen ($\times 100$ & $\times 420$).
- Figs. 17 & 18 Liver of rat fed diet containing 0.02% of the compound for one year.
- Fig. 17 High magnification of centrilobular zone of liver acinus in the one of 5 male rats. Hepatic-cell plates are slightly thinning ($\times 420$).
- Fig. 18 High magnification of the centrilobular zone of the other rat. Hepatic cells and their nuclei are considerably hypertrophic, and degenerative changes are almost free. Kupffer cells are noticeable ($\times 420$).
- Figs. 19 & 20 Liver of rat fed diet containing 0.2% of the compound for 6 months.
- Fig. 19 Marked diffuse hypertrophy of the hepatic cells are seen. Hepatic-cell plates are well arranged ($\times 100$).
- Fig. 20 High magnification of the centrilobular zone of Fig. 19. Degenerative changes are scarcely seen ($\times 420$).
- Figs. 21 to 24 Liver of rat fed diet containing 0.2% of the compound for one year.
- Fig. 21 Diffuse moderate degeneration and pyknosis of the hepatic cells and their nuclei are noted ($\times 100$).
- Fig. 22 High magnification of the centrilobular zone of Fig. 21. Marked atrophy and degeneration of hepatic cells are showed ($\times 420$).
- Fig. 23 Liver of another rat fed 0.2% of the compound for one year. Remarkable diffuse degeneration of hepatic cells, especially accentuated in centrilobular zone from mid zone. Pyknosis of their nuclei is conspicuous ($\times 100$).
- Fig. 24 High magnification of centrilobular zone. Hydropic swelling and degeneration, pyknosis and karyorrhexis, single cell necrosis or necrobiosis of the hepatic cells and their nuclei are recognized strikingly ($\times 420$).