

局所使用副腎皮質ステロイド剤（ベーターメサゾン） の施用温度と薬効との関係の検討

第 II 編

兎耳透明室装置による観察

岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：小倉義郎教授）

大学院学生 前田剛志

〔昭和49年12月25日受稿〕

内 容 目 次

第1章 緒言	I 微小循環の形成とその正常動態について
第2章 実験材料および方法	II 透明室観察腔開放による機械的炎症における微小循環の変化について
第3章 実験成績	III 副腎皮質ステロイド（ベーターメサゾン）の透明室内投与による局所抗炎症作用について
A 生理的食塩水注入による対照実験	
B ベーターメサゾン（37℃，20℃および4℃）注入実験	
第4章 総括ならびに考按	第5章 結 論

第 I 章 緒 言

1924年 Sandison¹⁾により創始された兎耳透明室装置は Clark 夫妻²⁾ Abell³⁾ Williams⁴⁾らにより種々の改良が加えられ、現在では血管、リンパ管の発生⁵⁾⁻⁹⁾ 血管に対する薬物の作用⁹⁾ 組織器官の移植¹⁰⁾⁻¹²⁾ 異物反応の観察¹³⁾⁻¹⁵⁾ 腫瘍細胞の研究¹⁶⁾ などの多方面の研究に広く応用されている。

一方、近年薬理学の進歩とともに合成副腎皮質ステロイド剤が多数開発され、臨床に広く使用されており、耳鼻咽喉科領域においても、全身のあるいは局所的に盛んに用いられるようになった。殊に、急性あるいは慢性中耳炎に起因する頑固な耳漏に対して、プレドニゾン、デキサメサゾン、ベーターメサゾンなどの合成副腎皮質ステロイド剤の局所使用が有効であることが多くの研究者により報告されている。これらの副腎皮質ステロイド剤の全身投与による抗炎症作用については、すでに多数の基礎的および臨床的報告があるが、これらを局所使用する際の抗炎症効果については必ずしも十分明らかにされていない。

著者は第 I 編の臨床統計的観察で急性中耳炎の治療の際、ベーターメサゾンの局所使用が薬剤の温度によりその効果を著しく変えることを見た。そこで本剤の温度とその抗炎症作用に関して、Williams の兎耳透明室装置を用いて *in vivo* で観察を行ない、若干の興味ある成績を得た。以下に報告し、御批判を得たいと考えた。

第 2 章 実験材料および方法

A 実験動物

体重 3 - 4 kg，耳介の長さ 12 cm 以上の健康な雄の成熟家兎を使用した。家兎は終始固型飼料（オリエンタル酵母工業 KKRC-5）を自由に与え、室温で飼育した。

B 実験方法

兎を無麻酔下に固定台に仰臥位に固定し、耳介をカリ石鹼および 10% オスパン液にて各 15 分間洗滌消毒した。次に耳介根部に 1% プロカイン液で伝達麻酔を行ない、図 1 の如き透明室装置を Williams⁴⁾ の原法に従い、装着した（図 2）。術創からの分泌液が止まるまで、すなわち、約 1 週間 70% アルコール

図1 schema of stainless steel chamber

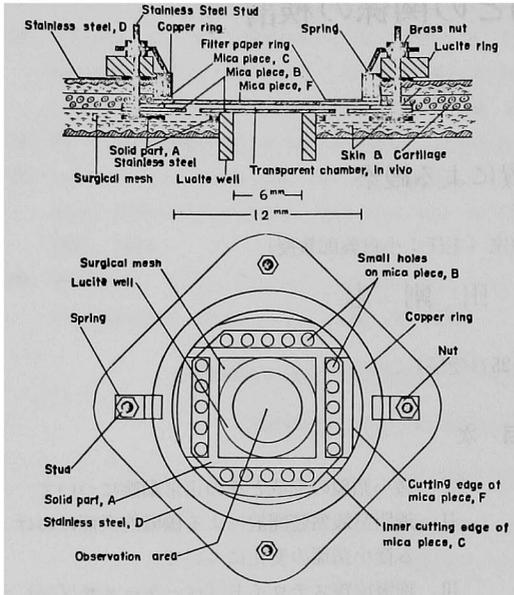


図2 兎耳に装着されたsteel chamber



a. 耳介内面

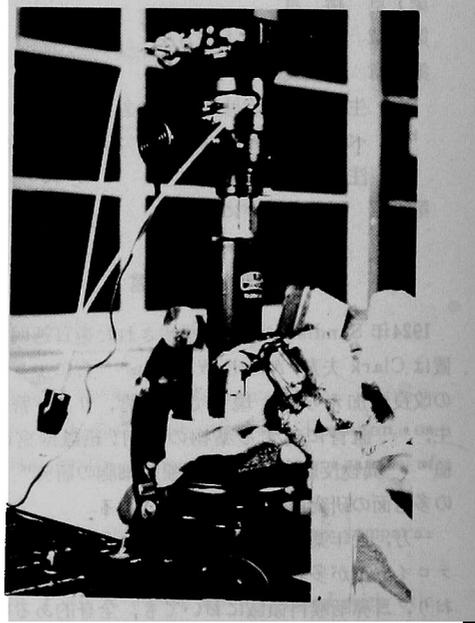
b. 耳介外面

液, 20% イソジン液にて清拭し, 術後10-14日間10% chloramphenicol succinate 溶液を30 mg/kg宛毎日腰筋内に注射して極力局所の感染防止に努めた.

透明室内に成熟血管叢が完成し, 安定した微小循環が確立した後, すなわち, 透明室装着後6週間後に透明室を開き, 直接, 副腎皮質ステロイド剤(ベーターメサゾン液) 0.01 mlをマイクロシリンジにて注入した. また, 対照群には薬剤のかわりに同量の生理的食塩水を注入した. 注入の操作は極力無菌的に行なった. 先ず, 透明室外側面を37℃の生理的食塩水にて十分に洗滌した. 生理的食塩水での洗滌を続けながらこれに37℃に加温した10% オスバン液を滴下し, 漸次オスバン液の量を増し, 生理的食塩水と置換した. 約5分間10% オスバン液にて消毒した

後, 今度は同様の操作を生理的食塩水にて行ない, オスバン液を置換した. 次にフックにて透明室上面のマイカ板(図1のMica F)をできるだけ丁寧にもち上げ透明室の開放を行なって成熟血管叢組織上にベーターメサゾンもしくは生理的食塩水の各0.01 mlを注入した. ベーターメサゾンは1000倍稀釈液で, 37℃に加温されたもの, 20℃に保存されたもの, および冷蔵庫(4℃)に保存されたものの3種を用いた. 投与後直ちに透明室を閉鎖し, 閉鎖直後より経時的に30分, 1, 2, 3, 6, 12, 24時間, 2, 3, 4, 5, 7日後の各時点において光学顕微鏡下に生体観察し, フジカラーR100フィルムを用いて写真撮影を行なった(図3). 観察倍率は10-300倍である.

図3 steel chamber の観察



光および熱による組織障害を極力防止するため, フィルター(東芝UV-39)および水槽を光源との間に介在させた. 透明室の厚さはすべて60μとした.

第3章 実験成績

A 生理的食塩水注入による対照実験—透明室開放による機械的炎症の作成

透明室1 (37℃生理的食塩水0.01ml注入)

透明室2 (37℃生理的食塩水0.01ml注入)

透明室3 (37℃生理的食塩水0.01ml注入)

次項の薬剤投与の対照実験とするため0.9%食塩水(生理的食塩水) 0.01 mlを透明室内に注入した.

透明室開放による機械的炎症における透明室内の変化を質的、量的に客観的に表わすため Allison³⁵⁾の熱刺激による炎症における観察にならい、微小循環動態における変化のうち、次の4項目を指標として、その消長を経時的に観察した。すなわち、① stasis（血流のうっ滞ないし血行停止）：微小循環動態異常の1つであり、細動脈、細静脈、毛細血管などの血管運動性が消失するため、血流が停止する。原則的には可逆的なものである。②血管内赤血球凝集現象 intravascular erythrocyte agglutination (IEAと略す)：微小循環動態異常の1つ。循環している赤血球が凝塊をなして流れる現象で、1852年 Coccibusにより指摘され、爾来、血管内赤血球凝集とよばれ、赤血球がたがいに付着して流れるので、丁度顆粒円柱のようにみえ granular flowともいわれている。ルーロー形成 (rouleaux formation) やスラッジ現象 (sludge phenomena)といわれるものは IEAに含まれる。③出血：細静脈側毛細血管の周囲、とくに小血管の分岐部に多くみられる。漏出性出血と血管壁破壊による破綻性出血とがある。④滲出液：stasisが長く続くと ischemiaのため血管内皮が損傷され、そこから血漿が喪失する。このため血管周囲の支持組織は浮腫液のため厚くなり、血管構造は極めて観察しにくくなる。また、白血球をはじめとする遊走細胞が血管外組織に存在している。以上の4現象を指標として透明室開放による機械的炎症の動態を透明室1、2および3について観察した。以下に对照実験における変化としてまとめて記述する。

閉鎖直後より透明室内血管、就中細静脈およびこれに近い部位の毛細血管の血流は緩徐となり、ところどころに血液の濃縮、さらに血行停止 (stasis) が起っているのが見られた (写真1)。30分後 stasis は一層著明になり、1—2時間後頃から stasis の著明な細静脈および毛細血管の分岐部を中心に少量の漏出性出血が観察された (写真2)。これと並行して、IEA がところどころに見られるようになり (写真3)、血管周囲組織に白血球をはじめとする円形細胞を含んだ少量の滲出液が出現するのが認められた (写真4)。stasis は時間の経過とともに漸次広範囲の血管に拡がり、透明室閉鎖後12時間—2日後に最大となり、以後、緩徐にはあるが、静脈側より次第に改善されていき、5日後にはほぼ正常の微小循環動態に回復した。血管内赤血球凝集現象 (IEA) は一過性で数時間後には改善する可逆性のものと、そのまま血栓に移行するものがあり、血栓形成を

起した部分では血流が途絶え、出血、白血球の血管壁への粘着、血管外への漏出、滲出などが強く起ってきた。出血、滲出などの変化は約24—48時間後で最強となり、以後は自家融解、大食細胞などにより処理され、漸次吸収され、7日後にはほぼ消失した (写真5)。

B. 副腎皮質ステロイド (ベーターメサゾン) 注入実験—薬剤の温度差による抗炎症作用の変化

透明室4 (37℃ベーターメサゾン0.01ml注入)

注入直後、細静脈側の毛細血管において軽度の血流の緩徐化をみたが、30分後には回復した。3時間後、血管周囲腔に軽度の浮腫性変化を見たが (写真6)、对照実験にみられたような stasis、IEA あるいは血球の血管外への漏出など、観察領域の微小循環にはつきりした炎症反応を認めなかった (写真7)。24時間後には血管周囲にわずかに認められていた浮腫性変化も消失し、観察腔は開放前の安定な微小循環を確立した。

透明室5 (37℃ベーターメサゾン0.01ml注入)

透明室4にみられたと同様に、注入後3—12時間まで観察腔中央部の細静脈および毛細血管周囲に軽度の浮腫性変化を認めたのみで、この期間对照実験で散在性に見られた血流の緩徐化、静止、漏出性出血、血栓形成などはほとんど見られなかった。24時間後にはほぼ正常な循環を回復した (写真8)。

透明室6 (20℃ベーターメサゾン0.01ml注入)

注入直後血流が緩徐となり、観察腔の数個所で血流が静止し、いわゆる stasis の像を見た。30分後には主として毛細血管分岐部を中心に散在性に少量の漏出性出血を認めた (写真9)。2—3時間後出血はほぼ最大となり、以後は漸次減少していった。この頃、血管周囲組織に滲出液による浮腫像を認め、24時間後も軽度に存在していた。ルーロー形成やスラッジ現象などの IEA 像は認めなかった。

透明室7 (4℃ベーターメサゾン0.01ml注入)

注入直後にすでに諸所に血流静止像 (stasis) を認めた。30分後には stasis は更に広範囲の血管に拡がり、漏出性出血、IEA現象も加わって微小循環系は对照実験における変化とほぼ同程度の炎症反応を示した (写真10)。6—12時間後、微小循環は更に変化し、stasis の強い部で血管内赤血球が塊りを作ってくると同時に血管内に白血球の数が目立ってくるようになり、血管壁をこがりがりながら流れる像を呈した (写真11)。この時期には細静脈周囲の結合組織は明らかに水腫状となり、遊出した白血球が

写真1 透明室1, 対照実験, 30分後
細静脈および静脈側, 毛細血管の広汎な stasis
× 150

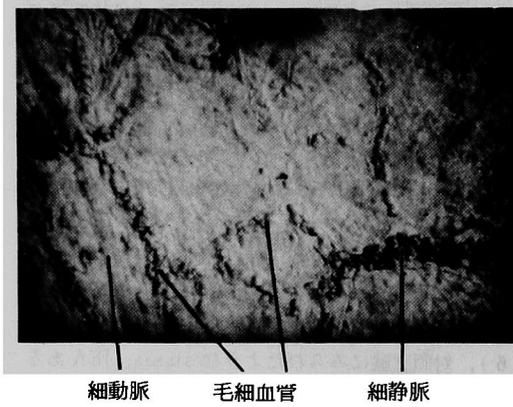


写真2 透明室3, 対照実験, 2時間後
細静脈側毛細血管における漏出性出血 × 30

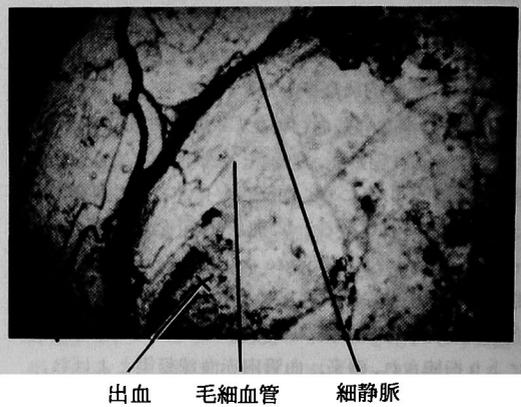


写真3 透明室3, 対照実験, 2時間後
細静脈における IEA と漏出性出血 × 150

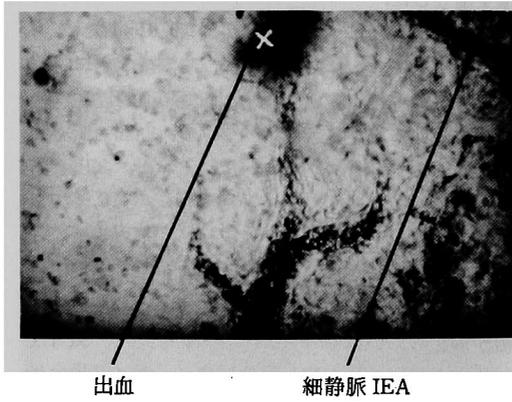


写真4 透明室2, 対照実験, 6時間後
円形細胞を含んだ滲出液 (血管構造の不鮮明化)
× 300

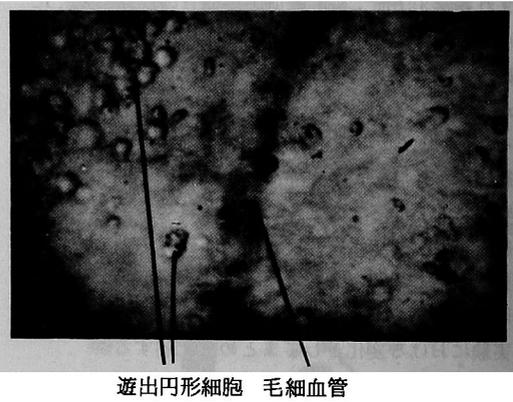


写真5 透明室1, 対照実験, 7日後
ほぼ正常な微小循環 × 50

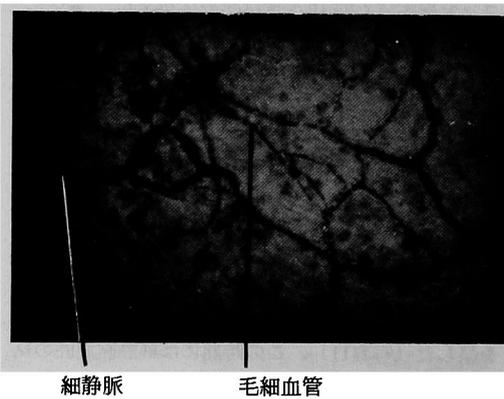


写真6 透明室4, 37°C ベーターメサゾン, 30分後
少量の円形細胞を含んだ滲出液 × 50

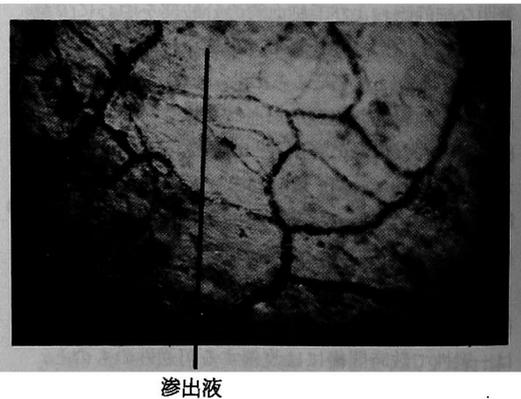
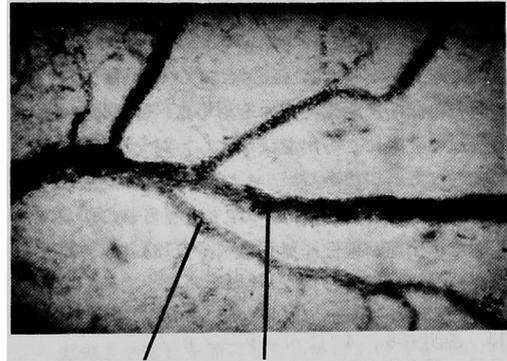


写真7 透明室4, 37°C ベーターメサゾン, 6時間後, 均等な血流をもった正常な微小循環 ×150



写真8 透明室5, 37°C ベーターメサゾン, 24時間後, 正常な微小循環 ×50



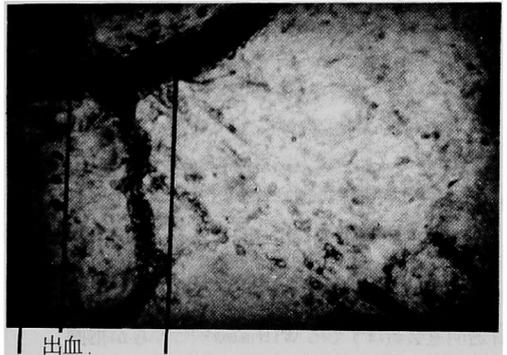
毛細血管 細静脈

写真9 透明室6, 20°C ベーターメサゾン, 30分後, 散在性の漏出性出血 ×30



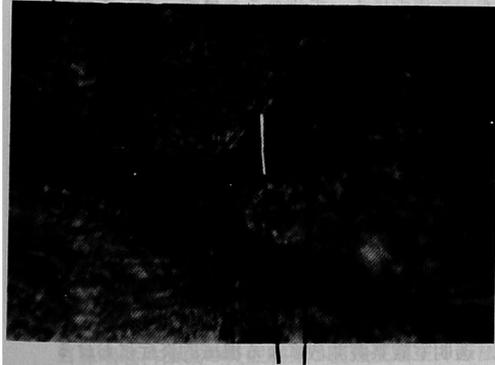
出血

写真10 透明室7, 4°C ベーターメサゾン, 30分後 細静脈の stasis, 毛細血管の IEA, 分岐部の漏出性出血および円形細胞をふくむ滲出液などをみる ×150



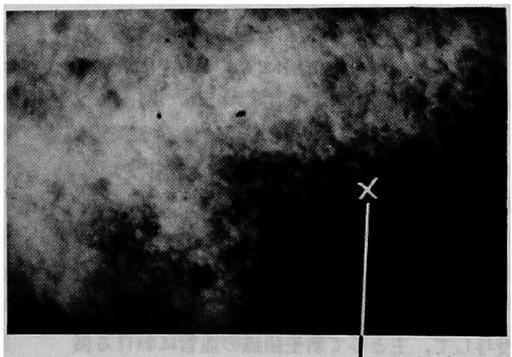
出血 滲出液 細静脈 (stasis) IEA

写真11 透明室7, 4°C ベーターメサゾン, 6時間後, 血管壁への白血球粘着 ×200



白血球粘着

写真12 透明室8, 4°C ベーターメサゾン, 30分後, 漏出性出血強拡大 ×300



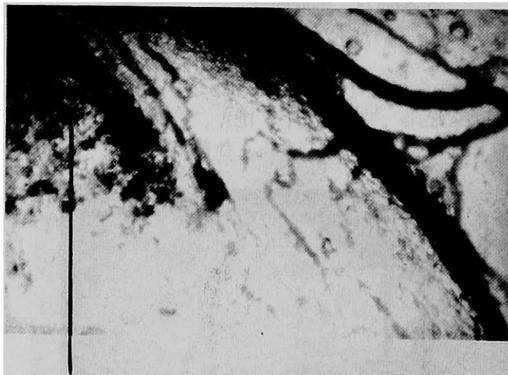
出血

散見された。24時間後頃から微小循環は次第に改善していき、出血巣、滲出液も漸次吸収処理されて、5日後にはほとんど消失した。

透明室8 (4°C ベーターメサゾン0.01 ml 注入)

30分後より stasis の強い細静脈および細静脈付近の毛細血管の諸所に漏出性出血を認めた(写真12)。時間の経過とともにこの出血は増大し、24—48時間後に最大となり、以後漸次減少していった。血流の静止、白血球の粘着、遊出などの像も散見されたが、本透明室では出血が優性に見られ(写真13)、これの吸収には ≥ 7 日を要した。

写真13 透明室8, 4°C ベーターメサゾン,
3日後, 残存出血巣 $\times 30$



出血

第4章 総括ならびに考按

兎耳透明室装置はすでに Williams⁴⁾ 13-15) が指摘しているように、同一生体組織を長期間にわたってくりかえし顕微鏡下に直接観察でき、煩雑な準備なしに写真記録を行ないうるなどの利点をもつため、組織の新生⁹⁾ 17) 異物反応¹³⁾ 15) 移植組織の消長¹⁰⁾ 12) 腫瘍細胞の増殖¹⁶⁾ などの多方面の研究に広く応用されている。刻々移りかわる生体組織反応の動的な把握ができるため、薬剤の作用に関する研究にも非常に優れた方法である。事実、過去、Abell⁸⁾ Wilson²⁹⁾ Levinson³⁰⁾ Ebert³¹⁾ 33) Williams¹⁰⁾ らなどが本法を用いて薬剤の生体組織への影響を観察している。しかし、これらの報告はいずれも薬剤を血管内ないし筋肉内に投与するいわゆる全身投与であり、透明室内に直接投与して、その局所作用を見たものではない。著者は透明室を開放し、新生組織上へ直接薬剤を投与して、主として新生組織の血管における微小循環動態の変化を指標として薬剤の局所作用を検

討した。

I. 微小循環 microcirculation の形成とその正常動態について

兎耳透明室における血管叢の形成過程については大崎¹³⁾ 斉藤¹⁴⁾ 旭¹⁵⁾ らが既に詳細に観察し、①線維素網組織の形成、②毛細血管叢の新生 (formation of primitive capillary network)、③成熟血管叢の完成 (transformation of original plexus) の3期に大別している。すなわち、母血管から多数の内皮の芽出 (endothelial sprouting) により新生された毛細血管は相互に急速に吻合をくりかえしながら係蹄を形成 (loop formation) し、幼若な毛細血管網を形成していく。これと並行して血流量の増減と密接に関係しつつ、新生毛細血管網の変革が起る。すなわち、血流の増加する部では成熟毛細血管、細動脈、細静脈の分化が見られ、血流の減少した毛細血管は萎縮、消滅していき、約30日で透明室内に安定した成熟血管叢、すなわち微小循環系が完成される。このようにして完成された血管叢組織は比較的安定であるが、ささいな刺激でその循環動態に異常をきたしやすく、いかなる状態をもって正常動態とするかについては、必ずしも十分明らかではない。しかし、1957年 Weis-Fogh³⁴⁾ は微小循環の正常状態について次の4項目を提示した。①40—100倍で観察したとき、血流は均等にホモゲーンな外観を呈している。②細動脈と細静脈では血管壁に沿って、明るい透明な血漿の層の辺縁流 (marginal stream) があり、その中に有形成成分を含んだ赤色のいわゆる中軸流 (axial stream) が流れている。この現象は流体力学的に形の大きい、流速のおそい物体が流れの中心部においやられる現象により生ずるものである。③哺乳動物では白血球は常に赤血球より大きい。したがって、血流中にあるのは、形の大きい白血球は必ず中軸流中に入って流れるわけで、決して血管壁を這うよう転回したり、血管壁に付着したりしない。④真性毛細血管では赤血球は1個1個わかれて流れる。正常状態では、常に一定方向にのみ流れ、突然方向を変えたり、血管内で振子状運動をしたり、また、有形成成分と血漿成分が分離して流れたりすることはない。

著者も兎耳透明室装置内に形成された微小循環系の観察から同様の成績を得、ほゞこの判定基準に従って生体観察を行なった。

II. 透明室観察腔開放による機械的炎症における微小循環の変化について

Williams の steel chamber 法における最大の利点は生体組織観察の経過中、必要に応じて透明室を開き、重篤な損傷をきたさずに組織の生検、薬物の注入、組織器官の移植などを行ない、引きつづき生体観察を続行しうることである。これを利用して著者は比較的安定な微小循環系を観察腔内に形成した後、透明室を開き、人工的に機械的刺戟による比較的軽度の炎症を起させ、その際見られた微小循環系の変化を次の4つの指標により検討した。すなわち、① stasis（血流のうっ滞ないし血行停止） ②血管内赤血球凝集現象（IEA） ③出血 ④滲出液の4指標である。起炎条件の均一化をはかるため、透明室開放時、37℃に加熱した生理的食塩水0.01mlを注入し、対照実験とした。

炎症反応の推移を経時的にみると、まず、透明室閉鎖直後より stasis が起り、やゝ遅れて細静脈、毛細血管の分岐部を中心に諸所に小出血斑を見るようになる。血行停止が長くつづくとき、血小板、フィブリン血栓が生じ始める。IEA現象は通常やゝ遅れて出現し、滲出液による組織の浮腫性変化は血流の長く途絶えた血管からの血漿の流出に起因し、最も遅れて出現してくるようである。これらは Allison³⁵⁾らが ear chamber 法を用いて熱刺激で起した炎症過程を観察した成績および影山らがモルモットの腸間膜を用いて炎症反応時に生ずる微小循環動態を直視的に観察し、シネマトグラフィックに解明している成績と類似した所見である。

III. 副腎皮質ステロイド（ベーターメサゾン）の透明室内投与による局所抗炎症作用について

1949年 Hench ら³⁶⁾が cortisone 療法が関節リウマチに対して劇的に奏効することを立証して以来、副腎皮質ステロイド剤はその強力な抗炎症作用を期待して今日では抗生物質とともに医療上欠くことのできない薬剤となっている。ベーターメサゾンは1958年 Oliveto ら³⁷⁾により合成され、従来のステロイド剤に比し、抗炎症作用の著しい増強と電解質代謝への影響が少ない。すなわち、臨床使用上望ましい糖質コルチコイドの活性が増強され、副作用を起す鉱質コルチコイド作用が除かれたステロイド剤として登場した。

1960年浅田¹⁸⁾が慢性中耳炎に起因する頑固な再発性耳漏に対してプレドニゾロンの局所使用が有効であることを報告して以来、副腎皮質ステロイド剤を耳鼻咽喉科領域の炎症病巣へ直接使用する方法が諸家^{19)~22)}により報告され、今日では広く一般臨床で日

常診療に用いられている。通常、薬剤の局所創面への投与は37℃前後の体温近くに加熱されたものを用いるのが原則であるが、忙がしい日常臨床では、しばしば、常温ないし冷蔵庫内に保存されたものをそのまま用いざるを得ない場合に遭遇する。

著者は第I編において、急性中耳炎の治療において局所投与されたベーターメサゾンが投与される時の温度によって必ずしも期待する消炎効果をあげないことを見た。そこで、兎耳透明室装置を用いて、体温（37℃）、常温（20℃）、および冷温（4℃）の3条件の薬剤を観察腔内へ投与して、それぞれの抗炎症作用を比較検討した。透明室内における微小循環系の変化を前述した炎症における4つの反応を指標として観察したが、37℃に加熱した場合を除き、ベーターメサゾンはその強力な抗炎症作用を減じ、少なくとも、4℃ではほとんど本来の抗炎症作用を失い、むしろ冷温であることが却って局所の微小循環系を障害して、血行静止、漏出性出血の増加、滲出の増悪などを惹起した。特に、透明室8では漏出性出血が著明にみられ、長時間を要して修復、処理する像を見た。これらのことは第I編の臨床統計的観察で急性中耳炎の治療に際して、局所投与したベーターメサゾンが使用時の温度により著しくその薬効を変え、特に冷蔵庫内に保存したものを直接用いた時、しばしば、十分な抗炎症効果が得られず、治療が遷延したことを支持する所見と考えられる。勿論、観察した透明室の数が少ないこと、観察腔の開閉に関して、なお、技術的な不均衡があり、一定しないことなど問題点を残しているが、以上の実験成績でみれば、注入した薬剤の温度が透明室内の微小循環動態の変化にかなり能動的な影響をおよぼしていることは確かであると考える。

第5章 結 論

Williams による兎耳透明室装置を用いて、その透明室内に微小循環系を完成させた後、透明室の開放を行ない、37℃、20℃、および4℃のベーターメサゾンを注入して微小循環の変化を観察し、次の結論を得た。

1. 37℃のベーターメサゾン注入ではこの薬剤が本来有する強力な抗炎症作用が観察された。
2. 20℃のベーターメサゾン注入では37℃のベーターメサゾンに比し、抗炎症作用は減じ、本来の抗炎症作用は十分得られなかった。
3. 4℃のベーターメサゾン注入では予期した抗

炎症作用が得られず、冷刺激によると考えられる著明な炎症反応が観察された。

は体温(37℃)前後に加温して用いるのが最も適当であると考え。

4. 臨床的にベーターメサゾンを局所投与する際

文 献

- 1) Sandison, J.C.: A new method for the study of living growing tissues by the introduction of a transparent chamber in the rabbit's ear. *Anat. Rec.*, **28**, 281, 1924.
- 2) Clark, E. R., Kirby-Smith, H. T., Rex, R. O. & Williams, R. G.: Recent modifications in the method of studying of living cells and tissues in the transparent chambers inserted in the rabbit's ear. *Anat. Rec.*, **47**, 187, 1930.
- 3) Abell, R. G. & Clark, E. R.: A method of studying the effect of chemicals upon living cells and tissues in the moat chamber, a transparent chamber inserted in the rabbit's ear. *Anat. Rec.*, **53**, 121, 1932.
- 4) Williams, R. G.: A steel chamber for long or short-term microscopic study of living tissue in mammals. *Anat. Rec.*, **139**, 37, 1961.
- 5) Williams, R. G. & Robert, B.: An improved tantalum chamber for long prolonged microscopic study of living cells mammals. *Anat. Rec.*, **107**, 359, 1950.
- 6) Sandison, J. C.: Observations on the growth of blood vessels as seen in the transparent chamber introduced into the rabbit's ear. *Am. J. Anat.*, **41**, 475, 1928.
- 7) Clark, E. R., Hirschler, W. J., Kirby-Smith, H. T., Rex, R. O. & Smith, J. H.: General observation of the ingrowth of new blood vessels into standardized chambers into the rabbit's ear, and the subsequent changes in the newly grown vessels over a period of months. *Anat. Rec.*, **50**, 129, 1931.
- 8) Clark, E. R. & Clark, E. L.: Observations on the new growth of lymphatic vessels as seen in transparent chambers inserted in the rabbit's ear. *Am. J. Anat.*, **51**, 49, 1932.
- 9) Clark, E. R. & Clark, E. L.: Microscopic observations on the growth of blood capillaries in the living mammals. *Am. J. Anat.*, **64**, 251, 1939.
- 10) Williams, R. G.: Microscopic studies in living mammals with transparent chamber methods. *International Review of Cytology*, **3**, 359, 1954.
- 11) Williams, R. G.: Studies of autoplasmic and homoplasmic grafts in rabbits. *Am. J. Anat.*, **93**, 1, 1953.
- 12) Williams, R. G.: A study of bone growing from autografts of marrow in rabbits. *Anat. Rec.*, **129**, 187, 1957.
- 13) 大崎勝一郎: Steel chamber 使用による兎耳生体培養法の耳鼻咽喉科的応用に関する研究. *日耳鼻*, **68**, 1108, 1965.
- 14) 斉藤竜介: 兎耳透明室装置による耳科手術用自家移植材料の検討. *日耳鼻*, **72**, 9, 1969.
- 15) 旭 晋: 兎耳透明室装置による耳科手術用人工諸材料の観察に関する研究. *日耳鼻*, **74**, 781, 1971.
- 16) Algire, G. H. & Legallais, F. Y.: Recent developments in the transparent chamber technique as adapted to the mouse. *J. Nat. Cancer Inst.*, **10**, 225, 1949.
- 17) 幡谷 健, 倉保英夫, 渡辺一頼, 石原 祐: 微細血管の新生について. *横浜市立大学紀要, Series C-24, No. 94*, 83, 1958.
- 18) 浅田敦子: 慢性耳漏に対するプレドニゾロンの局所使用経験. *耳喉*, **32**, 498, 1960.
- 19) 前田幸登, 深江健治: 慢性中耳炎に対するプレドニゾロン点耳液の使用経験. *耳喉*, **34**, 613, 1962.

- 20) 蝦原 勇, 山下公一, 大久保 仁, 荒田節男, 岡部武弘, 藤森克男, 鈴木達児, 谷川 讓: 耳鼻咽喉科領域における0.1% Dexamethasone-21-Phosphate 溶液 (0.1%デカドロン液) の局所使用による治療効果について. 耳鼻臨床, **54**, 711, 1961.
- 21) 久木田民三: ハイドロコルチゾンの中耳腔内注入療法の経験. 耳鼻, **8**, 209, 1962.
- 22) 栢山史光, 倉島昭示, 戸沢明子: 慢性中耳炎に対するプレドニゾロンの局所使用経験. 耳鼻臨床, **56**, 11, 1963.
- 23) 岩沢武彦: 化膿性中耳炎に対する Colimycin F 点耳液の治療効果. 耳喉, **37**, 1211, 1965.
- 24) 高瀬晴朗, 小池祐一, 野口晴美, 永嶋俊郎: 化膿性中耳炎の耳科用リンデロンA液による治療経験. 耳鼻, **12**, 149, 1966.
- 25) 佐藤素一, 早川富之助, 阿部矯一, 栢山史光, 竹山 勇, 岩野重夫: 耳鼻咽喉科領域における Dexamethasone (Dectan) の使用経験. 耳喉, **38**, 549, 1966.
- 26) 豊田泰雄, 永江 温: 耳鼻咽喉科領域における Rinderon-A 液および軟膏の使用経験. 耳鼻臨床, **60**, 54, 1967.
- 27) 酒井俊一, 陥間啓芳, 小田隆造, 玉置弘光, 野村 侃: 我科領域におけるリンデロンA点耳液, リンデロンA軟膏の使用経験. 耳鼻臨床, **61**, 69, 1968.
- 28) Abell, R. G.: Studies of the reaction between methyleneblue and living cells and tissues in the transparent moat chamber introduced into the rabbit's ear. *Anat. Rec.*, **60**, 161, 1934.
- 29) Wilson, H. C.: Some observations of the effect of drugs on the ear vessels of the unanaesthetized rabbit, as seen in the "performed-tissue" chamber. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, **56**, 97, 1936.
- 30) Levinson, J. P. & Essex, H. E.: Observations on the effect of certain drugs on the small vessels of the rabbit ear before and after denervation. *Am. J. Physiol.*, **139**, 423, 1943.
- 31) Ebert, R. H. & Barclay, W. R.: Changes in connective tissue reaction induced by cortisone. *Ann. Int. Med.*, **37**, 506, 1952.
- 32) Ebert, R. H. & Wissler, R. W.: In vivo observations of the effects of the cortisone on the vascular reaction to large doses of horse serum using the rabbit ear chamber technique. *J. Lab. & Clin. Med.*, **38**, 497, 1951.
- 33) Ebert, R. H. & Wissler, R. W.: In vivo observations of the vascular reactions to large doses of horse serum using the rabbit ear chamber technique. *J. Lab. & Clin. Med.*, **38**, 511, 1951.
- 34) Weis-Fogh, J.: Aggregation of erythrocytes in small blood vessels. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **9**, Suppl. 28, 1957.
- 35) Allison, F., Smith, M. R. & Wood, W. B.: Studies on the pathogenesis of acute inflammation. I. The inflammatory reaction to thermal injury as observed in the rabbit ear chamber. *J. Exp. Med.*, **102**, 655, 1955.
- 36) 影山圭三: 微小循環障害に関する動的病理学的観察. 最新医学. **18**, 1448, 1963.
- 37) Oliveto, E. P., Rausser, R., Herzog, H. L., Hershberg, E. B., Tolksdorf, S., Eisler, M., Perlman, P. L. & Pechet, M. M.: 16-Alkylated corticoids. III. 16 β -methyl-9 α fluoroprednisolone 21-acetate. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6687, 1958.
- 38) 土屋雅春, 桐生恭好: 微小循環, 中外医学双書, 東京, 1965.
- 39) Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H. & Polly, H. F.: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Staff Meet., Mayo Clinic* **24**, 181, 1949.

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師
高原滋夫名誉教授、小倉義郎教授に心から感謝いた
します。また御指導御校閲を賜った神戸西市民病院
大崎勝一郎博士、本学斉藤竜介講師に厚く御礼申し

上げます。なお本研究の実験にさいし、技術的援助
をおしみなくあたえて下さった本学理学部界面科学
研究所上砂原一男氏に心から感謝とお礼を申し上げ
ます。

**Studies on relations of temperature of topically used
cortico-steroid hormone (beta-methasone) to
its therapeutic effect**

**Part II. Experimental studies on rabbit ear
steel chamber technique**

by

Takeshi Maeda, M. D.

Department of Otolaryngology
Okayama University Medical School
(Director: Prof. Yoshio Ogura)

Using the rabbit ear steel chamber technique devised by Williams and modified by Ohsaki, biopharmacological reaction of topically applied cortico-steroid hormone was investigated.

Solutions of cortico-steroid hormone (beta-methasone) kept under three thermal conditions, e. g., 37°C, 20°C, and 4°C, respectively, were poured into steel chambers with a microsyringe, and the changes of microcirculation of the vascularization in the chamber were observed chronologically. Changes of microcirculation were stasis, hemorrhage, sludge, and exsudate; and were set as the criteria of grade of inflammatory process.

The results obtained were as follows:

1. Strong anti-inflammatory effects was showed by administration of beta-methasone at 37°C.
2. Beta-methasone at 20°C showed less anti-inflammatory action than those at 37°C.
3. Application of beta-methasone at 4°C acted as a vigorous inflammatory agent. This phenomenon may be attributed to the stimulating effect of cold solutions.

Consequently, it seemed that topical application of beta-methasone was most effective when used at 37°C.