

Dexamethasone을 投與한 Rat 乳腺組織의 病理組織學的 觀察

柳 時 潤 · 李 且 秀

慶北大學校 農科大學

結 論

dexamethasone은 prednisolone의 弗化誘道體로 藥理作用이 prednisolone의 20倍, hydrocortisone의 70~80倍에 相當하며 作用時間이 긴 glucocorticoid hormone 製劑로 알려져있다.^{2,15,19)}

glucocorticoid hormone製劑는 急慢性 副腎機能低下, 알레르기性 疾患, 氣管枝性 喘息, 眼球疾患 등의 治療目的에 많이 利用되고 있다.^{11,19)} 獸醫臨床에 있어서도 多方面으로 使用되고 있으며 特히 ketosis^{7,19,28)}의 治療와 近來에 와서는 卵巢囊腫 등²⁶⁾의 卵巢機能障害에도 많이 使用되고 있는 實情이나, 體重減少, 下痢, 糖尿, 過血糖症, 骨多空症, peptic ulcer, 腦下垂體의 重量減少, 副腎萎縮, 精神異狀, 淋巴組織의 破壞 및 壞死, 細菌感染이 일어나기 쉬운 點 등의 副作用이 있다고 한다.^{1~3,11,29,38)} 이들 製劑에 依한 乳量의 量的變化에 對하여서는 Meites와 Nicoll은²⁵⁾ 分娩한 rat에서 hydrocortisone acetate의 投與는 乳汁分泌를 持續시키며 乳腺退縮을 遲延시킨다고 報告하였고 또한 Johnson과 Meites¹⁸⁾, Talwalker 등³⁹⁾ 및 Thatcher와 Tucker⁴⁰⁾도 cortisone acetate 또는 hydrocortisone acetate를 各各 分娩한 rat에 投與한 바 새끼의 體重이 增加하였다고 한다. 그러나 Schmidt³²⁾의 記載에 依하면 rat에 cortisone을 過量 投與할 경우 乳汁分泌가 減少된다고 하였으며 Larson과 Smith²³⁾의 記載에서도 rat에서 過量 投與할 경우 乳汁分泌가 減少된다고 하는 報告를 찾아볼 수 있다. 또한 泌乳中인 乳牛에 Neff 등²⁸⁾은 prednisolone을 長期間 多量 投與한 結果 泌乳量이 顯著히 減少되었음을 報告하였고 Shaw 등³³⁾도 ACTH를 長期間 投與하면 乳生産이 減少된다고 하였다. 한편 Johnson과 Meites¹⁸⁾ 및 Larson과 Smith²³⁾의 報告에서도 glucocorticoid hormone製劑나 ACTH를 投與한 乳牛에서 乳汁分泌가 減少된다고 記述하고 있다.

dexamethasone은 現在 獸醫臨床에 많이 應用되고

있으나 dexamethasone을 投與한 후 乳腺組織에 미치는 影響에 關한 形態學的 變化에 對해서는 거의 찾아볼 수 없는 實情이다. 따라서 本研究는 dexamethasone을 投與한 후 乳腺組織에 미치는 影響에 關한 組織學的 變化를 明確히 하고자 分娩한 rat 및 家兔에 筋肉注射 또는 乳房內에 直接 注入한 후 乳腺, 副腎 및 卵巢의 變化를 光學顯微鏡의 으로 觀察하였던 바 그 結果를 報告하는 바이다.

材料 및 方法

供試動物로는 體重 200gm 內외의 健康한 rat와 體重 2.0~2.5kg 程度의 健康한 白色 家兔를 使用하여 dexamethasone sodium phosphate (9 α -fluoro-16 α -methylprednisolone 5.0mg/ml含有, 日盛新藥)을 投與하였다.

Rat에 있어서는 分娩 후 새끼를 계속 維持시키면서 分娩 후 3日째부터 投與量에 따라 3個群의 實驗群과 對照群으로 나누어 實驗群에서는 分娩 후 3日째부터 2~3마리씩 使用하여 第一群은 dexamethasone 0.25mg, 第二群은 0.5mg, 第三群은 1.0mg씩을 各各 1日 1回 約 24時間 間隔으로 3日 乃至 10日間 筋肉注射하였다. 對照群에 對해서도 實驗群과 同一한 條件으로 飼育하면서 實驗群과 같은 方法으로 나누어 分娩 후 日數에 따라 1~2마리씩 生理的 食鹽水를 實驗群과 同一한 方法으로 同一한 用量을 注射하였다.

分娩한 家兔에 있어서도 새끼를 계속 維持시키면서 分娩後 7日째부터 2마리씩 使用하여 第一群은 dexamethasone 4mg, 第二群은 20mg씩을 各各 1日 1回 約 24時間 間隔으로 4日間 乳房內 直接 注入하였으며 注入後 約 2乃至 4時間 經過한 후에 飼育箱子에 넣어 새끼와 合流시켰다. 對照群에 對해서도 實驗群과 同一한 條件으로 飼育하면서 實驗群과 같은 方法으로 나누어 生理的 食鹽水를 注入하였다.

實驗材料 採取는 rat에 있어서는 斃死體와 注射後 約

24時間 經過한 個體를 注射日數에 따라 ether 麻酔下에 屠殺 解體하여 乳腺, 副腎 및 卵巢를 切取하였고 對照群도 ether 麻酔下에 同一한 方法으로 組織을 切取하였다.

家兎에서도 注入後 約 24時間 經過한 후 ether 麻酔下에 屠殺 解體하여 乳腺, 副腎 및 卵巢를 切取하였고 이때에 對照群도 同一한 方法으로 同一한 組織을 切取하였다.

組織學的 檢査를 爲하여 切取한 組織을 10% 中性 formalin 液에 固定하여 通常方法에 依한 paraffin 包埋 切片을 만들어 H-E 染色後 光學顯微鏡으로 觀察하였고, 한편 供試된 乳腺組織의 一部를 Rossman 液에 固定하여 paraffin 包埋 切片을 만들어 PAS 染色을 行하였으며 또한 乳腺組織의 脂質의 變化를 알아보기 爲해서 10% 中性 formalin 液에 固定한 후 凍結 切片하여 Sudan III 染色하여 觀察하였다.

結 果

dexamethasone을 投與한 rat에 있어서는 投與量 및 投與期間에 比例하여 意氣鎮沈, 混濁尿, 軟便, 下痢, 衰弱 및 神經症狀 등의 臨床症狀를 나타냈으며 1mg 投與群에서 投與後 6日째부터 斃死體가 發見되었으며 0.5mg 投與群에서는 投與後 9日, 10日째에 斃死되는 傾向을 보였다. 그러나 0.25mg 投與群에서는 斃死되는 例는 볼 수 없었다. 그리고 1mg 投與群에서는 投與後 4日째부터 0.5mg 投與群에서는 投與後 6日째부터 哺乳하던 새끼가 餓餓後 斃死되는 傾向을 보였다. 한편, 0.25mg 投與群에서는 새끼가 斃死되는 例는 거의 볼 수 없었으나 對照群에 比해 發育이 不良하였다. 解剖學的 所見으로는 肝臟의 限局性 壞死巢와 脆弱, 腸 catarrh, 副腎의 充出血과 萎縮, 卵巢의 萎縮과 乳腺의 萎縮 등이 認定되었으며, 이와같은 所見은 投與量 및 投與期間에 따라 差異가 있었다.

各 群에 對한 乳腺, 副腎 및 卵巢의 形態學的 變化를 經時的으로 光學顯微鏡下에서 觀察하였던 바 0.25mg을 投與한 第一群의 rat 乳腺組織에서는 腺胞內 乳汁의 減少, 腺細胞核의 濃縮 및 壞死, 腺胞內 脫落된 腺上皮細胞의 出現, 腺胞의 萎縮, 纖維芽細胞의 增殖과 腺胞壁의 肥厚 그리고 腺胞의 破壞, 單核球의 浸潤 및 脂肪組織의 增殖 등이 投與後 9日째부터 觀察되었다(Fig.1).

0.5mg을 投與한 第二群의 rat 乳腺組織에 있어서는 投與後 3日부터 腺胞內 乳汁의 減少, 腺細胞核의 濃縮, 腺上皮細胞의 脂肪化, 腺胞內 脫落된 腺上皮細胞의 出現 등(Figs.2,3)이 漸進的으로 出現하기 始作하여 纖維芽細胞의 增殖과 腺胞壁의 肥厚, 腺胞의 萎縮, 腺胞의

破壞와 腺胞數의 減少, 脂肪組織의 增殖(Figs.4,5)과 많은 單核球의 浸潤이 投與期間에 比例하여 顯著하였다.

1.0mg을 投與한 第三群의 rat 乳腺組織에 있어서는 投與 후 3日째부터 腺胞內 乳汁의 減少, 腺細胞核의 濃縮 및 壞死, 腺胞內 脫落된 腺上皮細胞의 出現, 腺胞의 萎縮, 纖維芽細胞의 增殖과 腺胞壁의 肥厚 및 腺胞의 破壞가 前記群에 比해 多少 甚하게 일어났다. 이러한 所見으로 보아 0.25mg 및 0.5mg을 投與한 例에 比해 投與 初期부터 多少 甚한 乳腺組織의 退行性變化가 일어나는 것을 볼 수 있었다. 1.0mg을 投與한 4日째부터는 脂肪組織의 增殖과 腺胞內 濃縮된 乳汁의 出現이 觀察되었으며(Fig.6), 이어서 脂肪組織의 顯著的한 增殖, 單核球의 浸潤增加와 함께 部位에 따라 顯著的한 限局性 壞死巢의 出現(Fig.7)과 腺胞를 認定할 수 없을 程度의 破壞 및 顯著的한 纖維芽細胞의 增殖(Fig.8) 등의 所見이 投與期間에 比例하여 進行되는 것을 觀察할 수 있었으며 특히 9~10日間 投與한 경우 機能을 發揮할 수 없다고 생각되는 破壞된 腺胞를 多數 볼 수 있었으며 그리고 纖維化하는 것을 觀察할 수 있었다(Figs.9,10).

dexamethasone을 乳房內 直接 注入할 경우 乳腺組織의 變化를 알아보기 爲하여 家兎에 注入한 結果, 1日 4mg을 注入한 第一群에서는 對照群에 比해 乳腺組織의 退行性 變化와 乳汁의 減少가 多少 認定되었지만, 20mg 投與한 例에 比하여 顯著하지는 않았다.

1日 20mg을 注入한 第二群에서는 腺胞內 乳汁의 減少, 腺細胞核의 濃縮, 腺胞의 萎縮, 纖維芽細胞의 增殖, 腺胞壁의 肥厚 및 單核球의 浸潤 등을 觀察할 수 있었으며(Fig.11), 이러한 所見은 rat에서 觀察할 수 있었던 所見과 대체로 同一한 傾向이었다.

乳汁의 消長을 알아보기 爲하여 rat의 乳腺組織을 PAS 및 Sudan III 染色을 行한 結果, 0.25mg을 投與한 第一群에서는 投與後 9日째부터 乳腺組織의 退行性 變化와 並行하여 乳汁의 量的 減少가 認定되었으며 乳汁中 脂肪球의 含量은 增加하는 傾向이었다.

0.5mg을 投與한 第二群에서는 投與後 3日째부터 對照群에 比해 乳汁量이 減少하는 傾向을 보이기 始作하였으며 乳汁中 脂肪球의 含量은 역시 增加하는 傾向이었지만(Figs.12,13) 結局 量的으로 減少하여 投與 末期에는 腺胞內에 거의 認定되지 않았다. 그러나 腺胞間 및 葉間의 脂肪組織은 顯著히 增加하였다.

1.0mg을 投與한 第三群에서도 乳汁의 減少는 投與後 3日째부터 일어났으며 他 2個群에 比하여 顯著的한 乳汁의 減少가 認定되었다. 그리고 乳汁中 脂肪은 融合되어 含量은 높았지만 投與期間이 길어짐에 따라 顯著的한 減少가 일어났고, 結局 乳汁의 生産이 認定되지 않았다.

한편 腺胞間 및 葉間組織에서 많은 脂肪이 觀察되었다.

dexamethasone의 投與에 依한 rat卵巢의 形態學的 所見은 0.25mg을 投與한 第一群에서 投與後 9日째부터 濾胞 顆粒細胞의 壞死 및 黃體細胞의 空胞化가 認定되었으며 0.5mg을 投與한 第二群에서는 濾胞 顆粒細胞의 壞死, 黃體의 充出血, 黃體細胞의 空胞化 등(Fig.14)이 進行되어 投與後 8日째부터 顯著한 限局性 壞死巢도 觀察되었다. 그리고 1.0mg을 投與한 第三群에서는 濾胞 顆粒細胞의 壞死, 黃體의 充出血 및 黃體細胞의 空胞化는 勿論, 黃體細胞의 空胞화된 部位의 顯著한 壞死(Fig. 15)와 함께 限局性 壞死巢의 纖維化 및 黃體의 萎縮 등(Fig.16)이 觀察되었다.

dexamethasone을 投與한 rat 副腎組織의 變化는 0.25mg을 投與한 第一群에서 投與後 9日째부터 副腎皮質部의 充出血 및 皮質細胞의 空胞化가 觀察되었으며, 0.5mg을 投與한 第二群에서도 皮質部의 充出血과 皮質細胞의 空胞化(Fig.17)가 投與期間에 比例하여 進行되어 投與後 8日째부터 顯著한 限局性 壞死巢도 觀察되었다. 그리고 1.0mg을 投與한 第三群에서도 投與後 7日째부터 皮質部의 甚한 限局性 壞死巢 및 萎縮 등(Fig. 18)이 觀察되었다.

考 察

glucocorticoid hormone製劑는 여러가지 治療目的에 많이 利用되고 있으나 體重減少, 成長沮害, 下痢, 精神異狀, 糖尿, peptic ulcer, 副腎萎縮, 肝臟의 限局性 壞死巢 등의 副作用이 있다고 記載되어 있다.^{1-3,11,29,38)} dexamethasone을 投與한 本研究의 rat에서도 臨床的으로 意氣鎖沈, 混濁尿, 軟便, 下痢, 衰弱 및 神經症狀 등이 나타났으며, 解剖學的 所見에서는 肝臟의 限局性 壞死巢와 脆弱, 腸 catarrh, 副腎의 充出血과 萎縮, 卵巢의 萎縮 등이 認定된 것은 거의 一致된다고 하겠다.

分婉한 rat에 cortisone acetate 또는 hydrocortisone acetate를 各各 適量 投與時는 새끼의 體重이 增加하나 過量 投與時는 體重이 減少한다는 것^{18,25,39,40)}으로 보아 dexamethasone은 hydrocortisone 또는 cortisone에 비해 70~80倍의 藥理作用을 가진 製劑로서 새끼의 體重減少는 더욱 顯著하리라고 본다. 한편 適量의 cortisone 및 hydrocortisone acetate를 投與할 경우에 乳汁產生이 增加하나 過量投與時는 減少되었다고^{14,25)} 하였고, 泌乳中인 乳牛에 prednisolone을 7日間 少量投與한 結果 단지 若干의 乳汁分泌가 減少되었으나 多量投與時는 顯著한 減少가 일어났다²⁸⁾고 하며 ACTH를 6日間 投與한 후에도 乳汁產生이 減少되었다고 한다.³³⁾ 이

상과 같이 乳汁分泌의 減少는 glucocorticoid hormone劑에 依한 直接 및 間接作用인 것으로 보며, 本 研究에서 dexamethasone에 依한 乳汁分泌가 投與量 및 投與期間에 比例하여 減少되었으며 過量投與時는 乳汁分泌가 顯著히 減少가 되는 것은 他 報告와 一致된 所見이라고 하겠다.

glucocorticoid hormone劑의 投與에 依한 乳腺組織의 形態學的 變化에 關해서는 報告된 바 없다. Johnson과 Meites¹⁸⁾는 rat에서 새끼를 分離시킨 후 10日째의 乳腺組織의 自然退縮에 對해서 調査한 바 腺胞의 空虛, 腺胞의 破壞 및 纖維化 등을 觀察할 수 있었다고 하며, Meites와 Nicoll²⁵⁾은 rat에서 分娩 4日 후 새끼를 除去한 다음 10~20日 후의 乳腺組織의 退縮에 對해서 萎縮된 小島狀의 腺胞組織이나 腺胞의 集團만 出現하며 乳腺의 大部分이 脂肪組織化되어 있었다고 記述하고 있다. Larson²²⁾의 記載에 依하면 自然退縮에 對하여 離乳後 初期에는 腺胞의 擴張, 腺上皮細胞內에 小脂肪球의 蓄積, 腺胞內 好中性 白血球가 出現하고 이어서 上皮細胞의 細胞質內 空胞化, 腺胞의 萎縮 등을 觀察할 수 있었으며 次次 腺胞의 顯著한 萎縮, 脂肪組織 및 結合組織의 增殖과 單核球의 浸潤 등이 觀察되었다고 한다. Schmidt³²⁾의 記載에 依하면 mouse와 rat에서 離乳後 初期에 腺胞間 脂肪組織의 增殖, 上皮細胞內 脂肪蓄積과 空胞化 등이 出現한다고 記述하고 있다. 또한 Bloom과 Fawcett⁶⁾의 記載에 依하면 離乳後 初期에는 腺胞가 擴張되어 있으나 漸進的인 腺胞의 萎縮과 同時에 腺胞間 脂肪組織 및 結合組織의 增殖, 間質組織內 大喰細胞의 出現이 있으며 結局 腺組織은 거의 結合組織과 脂肪組織으로 代替되며 남아있는 腺胞는 上皮細胞의 集團으로 出現한다고 한다. dexamethasone을 投與한 本 研究에서 觀察한 乳腺組織의 形態學的 所見은 自然退縮과 比較하기는 困難하나 投與量 및 投與期間에 比例하여 退縮이 顯著히 進行되었으며 退縮所見은 以上에서 본 바와 같이 거의 類似한 所見을 나타내나 本 研究에서는 腺胞의 擴張은 認定되지 않았고 多量 投與한 경우 投與 初期부터 相當한 乳腺組織의 退行性變化가 進行되는 것이 觀察되었으며 乳腺內 直接 20mg을 注入한 家兔의 乳腺組織에서도 dexamethasone을 筋肉注射한 rat에서 觀察할 수 있었던 所見과 同一한 變化가 認定되었다. 그리고 本 研究에서는 腺細胞의 壞死에 依한 退縮이 顯著한 것이 自然退縮과 相異하다고 하겠으며 結局 本 研究의 組織所見으로 보아 乳腺組織의 再生은 相當히 困難하리라고 思料되었다.

한편 dexamethasone의 投與에 따른 이러한 乳汁分泌의 減少 및 乳腺組織의 退行性變化는 量的變化와 各

種 hormone과의 相互關係 및 이에 따른 乳汁合成에 作用하는 各種 段階의 酵素活性 등^{10,22,32)}의 變化에 基因하는 것으로 思料되었다. 즉, 腦下垂體에서 分泌되는 prolactin은 持續的인 乳汁分泌에 重要하다는 것은 周知의 事實이며^{17,35)} 특히 rat에서는 黃體刺戟作用도 있다³⁰⁾고 알려져 있으나 glucocorticoid製劑를 投與하면 prolactin의 分泌가 減少된다고 하며¹³⁾ 近來에와서는 opiate receptor의 抑制에 依해 prolactin의 前驅物質인 β -endorphin의 減少가 先行된다고 한다.^{13,31)} 그리고 Lantigua 등²¹⁾에 依하면 prednisolone을 投與하면 prolactin이 74.9%나 減少되었다고 한 點 등으로 볼때 prolactin이 乳腺退縮에 影響을 미치리라고 생각된다. 또 泌乳中에는 黃體가 存在하여 progesterone이 계속 分泌되어야 한다고 하나³⁷⁾ glucocorticoid 投與時 LH의 分泌減少⁴⁾와 黃體退行 作用이 있는 것으로 알려져 있는 PGF_{2α}가 dexamethasone 投與時 子宮에서 分泌되어 黃體를 退行시킨다는 事實 등^{20,27)}으로 미루어 볼 때 dexamethasone에 依한 乳腺組織의 退縮은 當然히 일어난 수 있다고 본다. 한편 副腎皮質部의 細胞의 空胞變性, 壞死 및 萎縮이 일어난 事實에 對해서는 glucocorticoid投與에 依한 ACTH分泌抑制^{6,12,16,29,35)}와 副腎皮質細胞에 glucocorticoid에 對한 receptor가 存在한다는 點 등²⁴⁾으로 보아 副腎皮質의 變性은 間接 및 直接的인 作用에 依한 것으로 본다.

乳汁分泌에 있어서 lactose合成에는 여러가지 酵素가 關與하나 그중 hexokinase와 lactose synthetase는 rate-limiting 酵素로 알려져 있다.^{10,22,32)} hexokinase의 作用은 cortical steroid에 依해 抑制된다고 알려져 있고⁴¹⁾ lactose synthetase를 合成하는 乳腺組織의 ER形成에는 cortisol, prolactin 등이 作用한다고 한다.⁴²⁾ 따라서 prolactin의 減少는 結局 lactose 合成障壁를 招來한다고 思料되었다.

prolactin은 乳腺에서 特別히 蛋白質 合成에 必要하다고 하며,⁹⁾ 反對로 ACTH 投與는 乳蛋白質의 合成障壁로 結局 乳汁生産의 減少를 招來한다고 한다.³³⁾ 한편 乳汁減少에 對해서 Schmidt³²⁾는 lactose의 減少가 乳汁의 水分含量의 減少를 招來하기 때문에 結局 乳生産이 減少된다고 하였다. 以上에서 言及한 事實들을 綜合하여 볼 때 dexamethasone이 乳腺組織에 미치는 形態學的 變化, prolactin 및 progesterone의 減少에 依한 間接作用과 乳腺細胞質內 glucocorticoid hormone의 receptor가 存在한다는 點^{8,34)}과 dexamethasone이 血管의 收縮, 細胞分裂 抑制 및 細胞破壞를 일으킨다고 하는 直接的인 作用과 關係있는 것으로 思料되었다.

乳汁中 脂肪含量의 變化에 對해 Shaw 등³³⁾은 6日동

안 ACTH를 投與한 結果 乳汁生産은 顯著히 減少되나 乳汁中 脂肪含量比는 增加되었다고 하였다. 이는 本 研究에서 對照群에 比해 脂肪球의 含量이 增加하는 傾向을 나타낸 것과 一致한다고 하겠다. 이와같은 結果로 보아 dexamethasone投與後 乳汁中 乳糖 및 乳蛋白質의 減少는 乳脂肪의 減少에 比해 先行되는 것으로 본다.

dexamethasone이 卵巢에 미치는 影響에 對해서 威과 邊⁴⁴⁾은 dexamethasone을 投與한 rat에 있어서 卵巢重量 減少와 함께 濾胞顆粒細胞의 壞死가 일어났다고 하였다. 本 研究에서 卵巢를 測定하지는 않았지만 一般的으로 크기가 減少하는 傾向이었으며 濾胞顆粒細胞의 壞死, 黃體細胞의 空胞化 및 纖維芽細胞의 增殖을 볼 수 있었다.

副腎에 있어서도 glucocorticoid를 多量 長期間 계속해서 投與할 경우 副腎이 萎縮된다는 것은 잘 알려져 있는 事實이며 吳⁴³⁾는 cortisone을 投與한 結果 副腎皮質 特別히 束狀帶에서 脂質이 減少되었다고 하나, Black과 Russo⁵⁾는 guinea pig에 dexamethasone 및 ACTH를 投與한 結果 皮質部細胞의 s-ER 및 mitochondria 등의 steroid合成에 關與하는 細胞小器管의 數가 減少하며 結局 脂肪球가 增加하였다고 한다. 本 研究에서도 副腎의 크기를 測定하지는 않았지만 一般的으로 萎縮되어 있었으며 皮質細胞의 空胞化 所見은 Black과 Russo⁵⁾의 所見과는 類似하다고 하겠으나 吳⁴³⁾의 結果와는 差異가 있다고 생각되며 本 研究에 있어서는 副腎皮質의 空胞化, 纖維芽細胞의 增殖과 限局性 壞死巢 등을 觀察할 수 있었다.

結 論

dexamethasone이 乳腺組織에 미치는 形態學的 變化를 알아보기 爲하여 分娩한 rat 및 家兔에 dexamethasone을 筋肉注射 또는 直接 乳房內 注入한 후 乳腺組織의 組織學的 變化를 光學顯微鏡的으로 觀察하였던 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

dexamethasone을 投與한 후의 rat 乳腺組織의 變化는 對照群에 比해 腺胞內 乳汁의 減少, 腺細胞核의 濃縮 및 壞死, 腺胞內 脫落된 腺上皮細胞의 出現, 腺胞의 萎縮, 纖維芽細胞의 增殖과 腺胞壁의 肥厚, 腺上皮의 脂肪化, 單核球의 浸潤 및 脂肪組織의 增殖 등이 投與量 및 投與期間에 比例하여 점차 顯著하였으며 特別히 多量 또는 長期間 投與한 例에서는 限局性 壞死巢의 出現과 高度의 纖維化를 觀察할 수 있었다. 그리고 乳房內에 dexamethasone을 直接 注入한 家兔의 乳腺組織에서도 rat에서 觀察할 수 있었던 所見과 類似한 變化가 認定되었다.

腺腔內乳汁은 投與量 및 投與期間에 比例하여 量的으로 減少하였으나, 乳汁中 脂肪球의 含量은 增加하는 傾向이었다. 卵巢에 있어서는 濾胞 顆粒細胞의 壞死, 黃

體內的 限局性 壞死巢와 黃體의 萎縮 그리고 副腎皮質의 充出血과 限局性 壞死巢 및 皮質細胞의 空胞化와 萎縮 등이 觀察되었다.

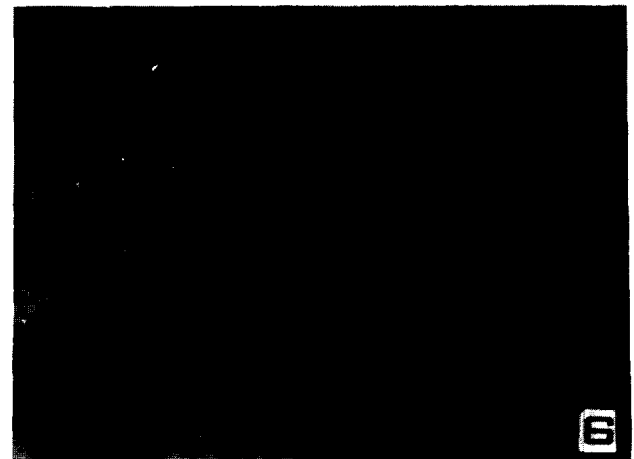
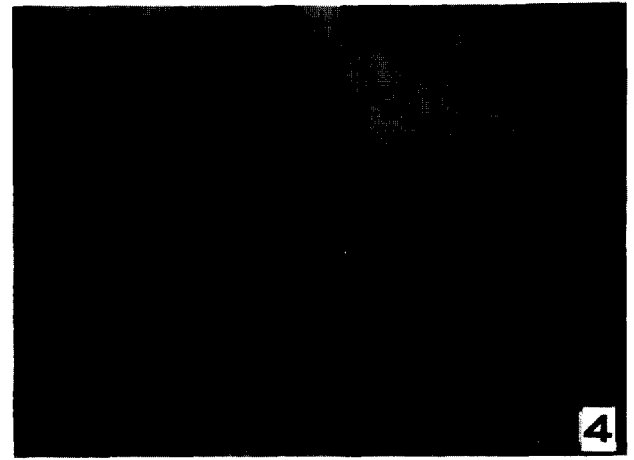
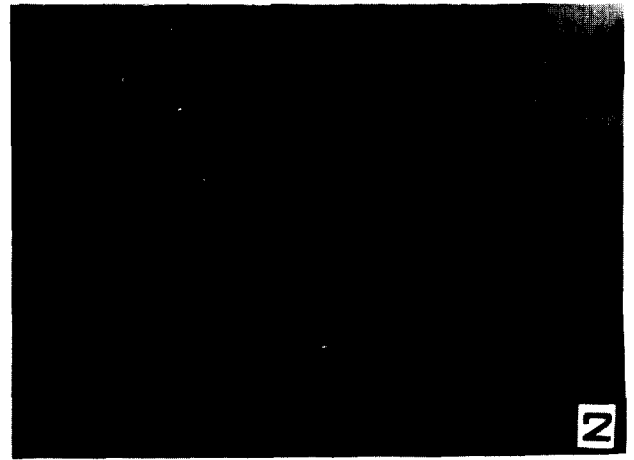
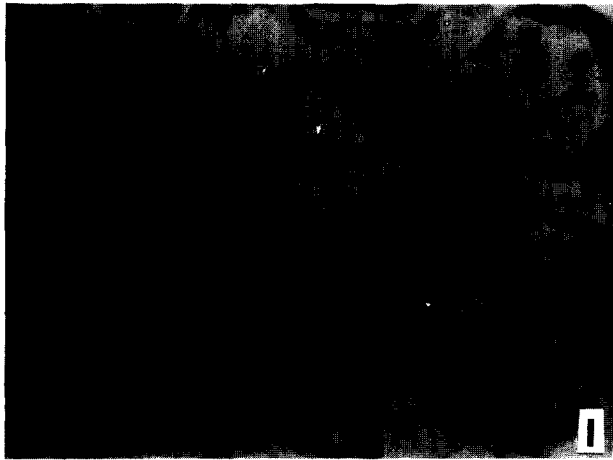
Legends for Figures

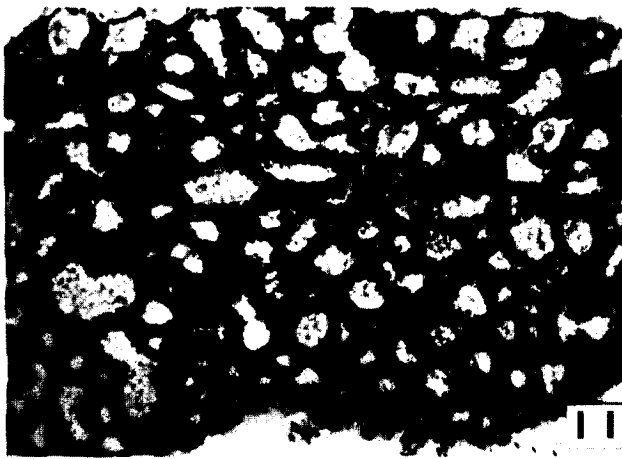
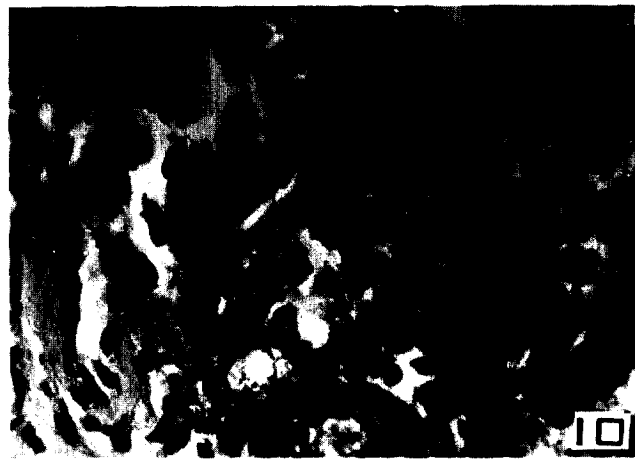
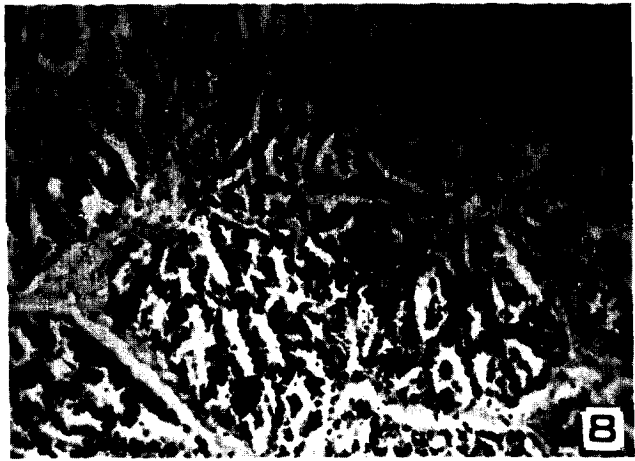
- Fig. 1.** A microscopical findings of the mammary glandular tissue of rat after injection with 0.25mg of dexamethasone for 10 days. Necrosis and desquamation of epithelial cells, atrophy of alveoli, proliferation of fibroblast and thickness of alveolar walls are observed. H-E. \times 268.
- Fig. 2.** Mammary glandular tissue of rat after injection for 6 days with a dose of 0.5mg of dexamethasone. Necrosis and desquamation of epithelial cells, atrophy of alveoli, proliferation of fibroblast and thickness of alveolar walls are observed. H-E. \times 268.
- Fig. 3.** Mammary glandular tissue of rat after injection for 8 days with a dose of 0.5mg of dexamethasone. Necrosis with fatty change of the epithelial cells is seen, H-E, \times 268.
- Fig. 4.** Mammary glandular tissue of rat after injection for 7 days with a dose of 0.5mg of dexamethasone. Proliferation of adipose tissue with necrosis of glandular tissues is evident. H-E. \times 67.
- Fig. 5.** Mammary glandular tissue of rat after injection for 10 days with a dose of 0.5mg of dexamethasone. Destruction of alveoli, proliferation of fibroblast and infiltration of mononuclear cells are observed. H-E. \times 268.
- Fig. 6.** Mammary glandular tissue of rat after injection for 4 days with a dose of 1.0mg of dexamethasone. Concentration of the milk in the alveolar lumina, destruction and atrophy of alveolar lumina, destruction and atrophy of alveoli are observed. H-E. \times 67.
- Fig. 7.** Mammary glandular tissue of rat. after injection for 7 days with a dose of 1.0mg of dexamethasone. Marked proliferation of adipose tissue with focal necrosis of glandular tissue are observed. H-E. \times 67.
- Fig. 8.** Mammary glandular tissue of rat after injection for 9 days with a dose of 1.0mg of dexamethasone. Thickness of alveolar walls with proliferation of fibroblast is marked. H-E. \times 67.
- Fig. 9.** Mammary glandular tissue of rat after injection for 10 days with a dose of 1.0mg of dexamethasone. Severe proliferation of connective tissue with necrosis of glandular tissue are observed. H-E. \times 67.
- Fig. 10.** High-power magnification of Fig. 9. Fibrosis of glandular tissue with infiltration of mononuclear cells is seen. H-E. \times 268.
- Fig. 11.** Mammary glandular tissue of rabbit after injection with 20mg of dexamethasone for 4 days. Decline of milk in the alveolar lumina, necrosis and desquamation of epithelial cells, atrophy of alveoli, proliferation of fibroblast and thickness of alveolar walls are observed. H-E. \times 67.
- Fig. 12.** Mammary glandular tissue of rat after injection with 0.5mg of dexamethasone for 4 days. Milk within the alveolar lumina is decreased in volume. PAS. \times 67.
- Fig. 13.** The same group of Fig. 12. Milk fat concentration is increased. Sudan III. \times 67.
- Fig. 14.** Ovary of rat after injection with 0.5mg of dexamethasone for 4 days. Necrosis of granulosa cells and vacuolization of luteal cells are observed. H-E. \times 76.
- Fig. 15.** Ovary of rat after injection for 7 days with a dose of 0.5mg of dexamethasone. Vacuolization and necrosis of luteal cells are observed. H-E. \times 268.
- Fig. 16.** Ovary of rat after injection for 10 days with a dose of 1.0mg of dexamethasone. Necrotic foci with proliferation of fibroblast are observed in corpora lutea. H-E. \times 67.
- Fig. 17.** Adrenal gland of rat after injection with 0.5mg of dexamethasone for 7 days. Hyperemia,

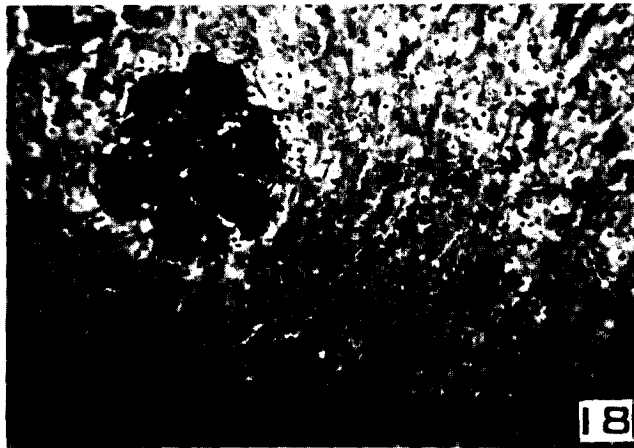
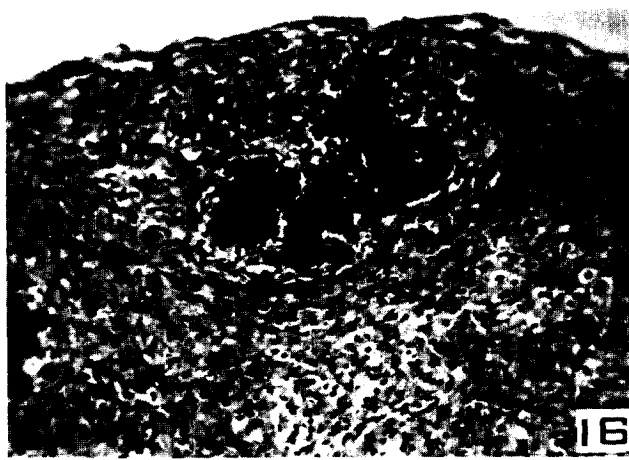
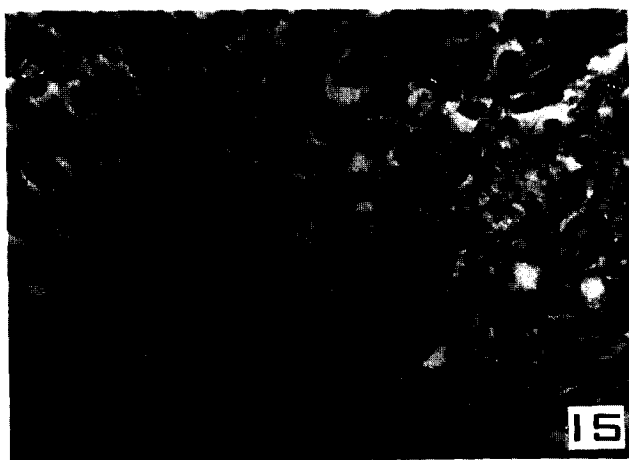
hemorrhage and vacuolization of cortical cells are observed in the adrenal cortex. H-E. $\times 67$.

Fig.18. Adrenal gland of rat after injection for 10 days with a dose of 1.0mg of dexamethasone.

Focal necrosis with proliferation of fibroblast is observed in the adrenal cortex. H-E. $\times 67$.







参 考 文 献

1. Antopol, W.: Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1950) 73 : 262.
2. Alm, C.C., Sullivan, J.J. and First, N.L.: Induction of premature parturition by parenteral administration of dexamethasone in the mare. *J. Am. Vet. Med. Assn.* (1974) 165 : 721.
3. Asling, C.W., Reinhardt, W.O. and Li, C. H.: Effects of adrenocorticotrophic hormone on body growth, visceral proportions and white blood cell counts of normal and hypophysectomized male rats. *Endocrinology* (1951) 48 : 534.
4. Baldwin, D.M. and Sawyer, C.H.: Effects of dexamethasone on LH release and ovulation in the cyclic rat. *Endocrinology* (1974) 94 : 13 97.
5. Black, V.H. and Russo, J.J.: Stereological analysis of the guinea pig adrenal: effect of dexamethasone and ACTH treatment with emphasis on the inner cortex. *Am. J. Anat.* (1980) 159 : 85.
6. Bloom, W. and Fawcett, D.W.: A textbook of histology. 10th ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto (1979) p.540.
7. Braun, R.K., Bergman, E.T. and Albert, T. F.: Effects of various synthetic glucocorticoids on milk production and blood glucose and ketone body concentrations in normal and ketotic cows. *J. Am. Vet. Med. Assn.* (1970) 157 : 941.
8. Chomczynski, P. and Zwierzchowski, L.: Mammary glucocorticoid receptor of mice in pregnancy and in lactation. *Biochem. J.* (1976) 158 : 481.
9. Delouis, C., Djiane, J., Hoidebine, L.M. and Terqui, M.: Relation between hormones and mammary gland function. *J. Dairy Sci.* (1980) 63 : 1492.
10. Emerman, J.T., Bartlry, J.C. and Bissell, M.J.: Interrelationship of glycogen metabolism and lactose synthesis in mammary epithelial cells of mice. *Biochem. J.* (1980) 192 : 695.
11. Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics.* 6th ed. Macmillan Publishing Co. New York (1980) p.1470.
12. Coehl, T.J., Sundaresan, G.M., Hunt, J.P., Prasad, V.K., Toothaker, R.D. and Welling, P.G.: Suppression of endogenous hydrocortisone with dexamethasone. *J. Pharm. Sci.* (19 80) 69 : 1409.
13. Grandison, L. and Guidotti, A.: Regulation of prolactin release by endogenous opiates. *Nature* (1977) 270 : 357.
14. Hahn, D.W. and Turner, C.W.: Effect of corticosterone and aldosterone upon milk yield in the rat. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* (1966) 121 : 1056.
15. Harper, H.A., Rodwell, V.W. and Mayes, P.A.: *Review of physiological chemistry.* 17th ed. Lange Medical Publications, Los Altos, California (1979) p.541.
16. Hoffsis, G.F., Murdick, P. W., Tharp, V.L. and Ault, K.: Plasma concentrations of cortisol and corticosterone in the normal horse. *Am. J. Vet. Res.* (1970) 31 : 1379.
17. Howie, P.W., Mcneilly, A.S., McArdle, T., Smart, L. and Houston, M.: The relationship between suckling-induced prolactin response and lactogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1980) 50 : 670.
18. Johnson, R.M. and Meites, J.: Effects of cortisone acetate on milk production and mammary involutions in parturient rats. *Endocrinology* (1958) 63 : 290.
19. Jones, L.M., Booth, N.H. and McDonald, L. E.: *Veterinary pharmacology and therapeutics.* 4th ed. Iowa state university press, Ames, Iowa (1978) p.659.
20. Kendall, J.Z. and Liggins, G.C.: The effect of dexamethasone on pregnancy in the rabbit. *J. Reprod. Fert.* (1972) 29 : 409.
21. Lantigua, R.A., Streck, W.F., Lockwood, D.H. and Jacobs, L.S.: Glucocorticoid suppression of pancreatic and pituitary hormones: pancreatic polypeptide, growth hormone, and

- prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1980) 50 : 298.
22. Larson, B.L.: Lactation: a comprehensive treatise. Vol. IV. The mammary gland, human lactation, milk synthesis. Academic press, New York, London (1978) p.117.
 23. Larson, B.L. and Smith, V.R.: Lactation: a comprehensive treatise. Vol. I. The mammary gland, development and maintenance. Academic press, New York, London (1974) p.305.
 24. Loose, D.S., Do, Y.S., Chen, T.L. and Feldman, D.: Demonstration of glucocorticoid receptors in the adrenal cortex: evidence for a direct dexamethasone suppressive effect on the adrenal gland. *Endocrinology* (1980) 107 : 137.
 25. Meites, J. and Nicoll, C.S.: Hormonal prolongation of lactation for 75 days after litter withdrawal in postpartum rats. *Endocrinology* (1959) 65 : 572.
 26. Nakao, T. and Ono, H.: Treatment of cystic ovarian disease in dairy cattle. *Cornell Vet.* (1977) 67 : 50.
 27. Nara, B.S. and First, N.L.: Effect of indomethacin on dexamethasone induced parturition in swine. *J. Anim. Sci.* (1981) 52 : 788.
 28. Neff, A.W., Conner, N.D. and Bryan, H.S.: Studies on 9 α -fluoroprednisolone acetate, a new synthetic corticosteroid for the treatment of bovine ketosis. *J. Dairy Sci.* (1960) 43 : 553.
 29. O'Connor, J.T.: The untoward effects of the corticosteroids in equine practice. *J. Am. Vet. Med. Assn.* (1968) 153 : 1614.
 30. Roberts, S.J.: Veterinary obstetrics and genital disease. 2nd ed. Edwards Broders, Ind. Ann Arbor, Michigan (1971) p.345.
 31. Rossier, J., French, E., Rivier, C., Shibasaki, T., Guillemin, R. and Bloom, F.E.: Stress-induced release of prolactin: Blockade by dexamethasone and naloxone may indicate β -endorphin mediation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1980) 77 : 666.
 32. Schmidt, G.H.: Biology of lactation. W.H. Freeman and Company, San Francisco (1971) p.138.
 33. Shaw, J.C., Chung, A.C. and Bunding, I.: The effect of pituitary growth hormone and adrenocorticotrophic hormone on established lactation. *Endocrinology* (1955) 3 : 327.
 34. Shyamala, G.: Specific cytoplasmic glucocorticoid hormone receptors in lactating mammary glands. *Biochemistry* (1973) 12 : 3085.
 35. Smith, L.H. and Thier, S.O.: Pathophysiology. Vol. I. The biological principles of disease. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Sydney, Tokyo (1981) p,653.
 36. Steger, R.W., Silverman, A.Y. and Asch, R.H.: Glucocorticoid suppression of pituitary prolactin release in the nonhuman primate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1981) 53 : 1167.
 37. Stevenson, J.S. and Britt, J.H.: Relationships among luteinizing hormone, estradiol, progesterone, glucocorticoids, milk yield, body weight and postpartum ovarian activity in holstein cows. *J. Anim. Sci.* (1979) 48 : 570.
 38. Stöckl, W. and Jöchle, W.: Corticosteroid induced changes in plasma amino acid and thyroid activity in dairy cows treated early or late during lactation. *J. Dairy Sci.* (1971) 54 : 271.
 39. Talwalker, P.K., Meites, J. and Nicoll, C. S.: Effects of hydrocortisone, prolactin and oxytocin on lactational performance of rats. *Am. J. Physiol.* (1960) 199 : 1070.
 40. Thatcher, W.W. and Tucker, H.A.: Effect of 9-fluoroprednisolone acetate and transplanted pituitaries on milk synthesis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1970) 134 : 705.
 41. Turner, C.D.: General endocrinology. 4th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London (1966) p.368.
 42. Wynn, R.M., Harris, J.A. and Chatterton, R.T.: Interaction of progesterone and adrenocorticoids in ultrastructural development of the mammary gland of the rat. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1976) 126 : 920.
 43. 吳學根 : 抗生劑가 Cortisone에 對한 生體反應에 미치는 影響에 關한 實驗的研究, 慶北醫大雜誌(1966)

A Histopathological Observation on the Mammary Gland of Lactating Rat Injected with Dexamethasone

Si-Yun Ryu, D.V.M., M.S. and Cha-Soo Lee, D.V.M., M.S., Ph.D.

Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture, Greongbug National University

Abstract

The present study was carried out to observe the histopathological changes in the mammary gland of lactating rats and rabbits injected with dexamethasone.

White rats were intramuscularly injected with 0.25mg, 0.5mg or 1.0mg of dexamethasone sodium phosphate (containing 9 α -fluoro-16 α -methylprednisolone, 5.0mg/ml) daily for 3 to 10 days on the 3rd day after parturition and white rabbits were intramammary infused with 4mg or 20mg of dexamethasone daily for 4 days on 7th day after parturition. The histopathological changes of the mammary glands, ovaries and adrenal glands of rats and rabbits were observed with light microscope.

In the mammary glands of rats, the microscopic findings encountered were decrease of the milk in the alveolar lumina, necrosis and desquamation of epithelial cells, atrophy of alveoli, proliferation of fibroblasts and thickness of alveolar walls, destruction of alveoli, presence of fat droplets within the glandular epithelial cells, infiltration of mononuclear cells and proliferation of adipose tissue, which were relative to the dose and duration of injection. Especially, in the cases of the administration of large doses or long duration, there were severe fibrosis and focal necrosis of glandular tissue. In the mammary glands of rabbits, the morphological changes were similar to those findings in the rats.

The milk in the alveolar lumina was decreased gradually according to the dose and duration of injection, while milk fat concentration regarded to increase.

In the histological findings of ovaries, necrosis of granulosa cells, vacuolization and necrosis of luteal cells, atrophy and necrotic foci in the corpora lutea were observed. In the adrenal glands, hyperemia, hemorrhage, vacuolization of adrenal cortical cells, necrotic foci and atrophy of adrenal cortex were observed.