

間脳の酸素消費量の消長に関する研究

Studies on the Fluctuations of Oxygen Consumption in Diencephalon

東北大学医学部産科婦人科学教室（主任 九嶋勝司教授）

研究生 笹野 和 枝 Kazue SASANO

目 次

- I 緒 言
- II 実験材料並びに方法
 - 1) 実験材料
 - 2) 実験方法
 - A) 動物に対する処置
 - B) 試料の調整
 - C) 呼吸作用の測定
- III 実験成績
 - 1) 正常性周期における変動
 - 2) 老化による影響
 - 3) steroid 系性ホルモン投与による影響
 - 4) 去勢及び性腺刺激ホルモン投与による影響
 - 5) 臍帯埋没による影響
 - 6) 飢餓による影響
 - 7) tranquilizer 其の他 2, 3 薬剤による影響
- IV 総括並びに考按
- V 結 論

I 緒 言

間脳殊に視床下部は自律中枢であると共に、性腺をはじめ諸種の内分泌を調節し或は代謝を司るところの高位中枢でもあり、然もこれらの間の有機的な結びつきや調節が行われる場とされている。従つてこの部の機能失調の結果出現する病像も極めて多彩且つ微妙である事が想像される。更年期症候群も間脳機能失調の1つの現われであるとする九嶋教授等の見解は、臨床的にも亦実験的諸種事実によつても次第に裏付けられつつある¹⁾。此の様な間脳中枢の失調と言う生体機能の微妙な変化を知る為には諸種の方法が考えられるが、今こゝに視床下部組織自体の代謝の推移を観察する

ことも亦その有力な手段と考えられる。これら代謝の変化が直ちに特殊機能と関連を有するか否かはさておき、この部の糖質代謝に関しては1953年 Roberts & Keller²⁾ による雄ねずみを用いた業績がある。氏等の成績によると、この糖質代謝は後視床下部に最も著しく前視床下部これにつぐが、何れも脳下垂体よりは遥かに高い測定値を得ている事は注目すべきことである。然し乍ら氏等の実験は単一の条件下における然も雄ねずみを用いた研究であり、今こゝに問題とする女性性腺機能乃至更年期障害に關係のある諸種条件と、視床下部酸素消費量との関連を検討した業績は未だ発見されない様である。仍つて私は雌ねずみの性機能に注目しながら、所謂更年期障害の本態やひいては自律神経機能失調と関連があり、現在その治療に用いられている諸種薬剤の投与並びに2・3の手術的操作を加えた際の間脳酸素消費量の動態を観察し以下の成績を得た。

II 実験材料並びに方法

1) 実験材料

動物は Wistar 系しろねずみの成熟雌を用いた。成熟動物は体重 100～150 g のものを用い、実験の開始に当つては予め陰脂膏を連日に亘つて観察し、周期が比較的順調に発来している動物を選んだ。老化動物は生後 690～710 日の日齢にあり、体重 250～300 g を示し、然も性周期が10日内外に亘つて発来しないものを用いた。動物の飼料としては乾燥雑穀、魚粕及び野菜等を用い、飼育環境の室温は20℃内外となる様に努めた。動物の屠殺は全て断頭法によつた。動物は総計約 260 頭を用いたが、実験途中で斃死し或は実験操作不手際のため失敗した例を除くと、実験成績に採用しえたものは 196 頭であ

つた。

2) 実験方法

A) 動物に対する処置：動物を7群に分ち、既に緒言に述べたように雌性性腺機能乃至更年期障害の本態に関連すると思われる諸種の条件を設けた。即ち

① 正常性周期の各期：性周期を3期に分ち、その分類に当つては Long & Evans のⅠ期を発情前期、Ⅱ・Ⅲ期を発情期、Ⅳ・Ⅴ期を静止期とした。

② 老化動物を2群に分ち1群は無処置のまま屠殺し、他の群は estradiol (帝国臓器製剤) 100 γ を注射し6時間後に屠殺した。比較対照には成熟静止期動物を用いた。

③ 諸種 steroid 系性ホルモン投与：estradiol (帝国臓器製剤), testosterone propionate (同) 及び progesterone (同) については各々1, 10, 100, 1000 γ を0.5cc propyleneglycol に溶解し、それを背部皮下に注射した。更に pregnanediol (田辺製薬 Diol 注射液) 1, 5, 10 γ を同様注射した。動物は全て発情期にあるものを用い、注射後6時間で屠殺した。注射後屠殺までの時間を決めるに当つては、唐沢³⁾の行った実験成績を参照とした。即ち estradiol 40 γ を幼若雌ねずみに注射した場合間脳 P³² の相対比放射能は6時間後に最も高いということである。

④ 去勢及びその性腺刺激ホルモンによる影響：去勢は全て静止期に行い、以後の比較検討の便を図つた。動物は去勢後1, 2及び4週を経て屠殺した。性腺刺激ホルモンは帝国臓器製剤 Serotropin 500単位を用いた。動物は去勢2週を経て後1週間に亘り連日陰脂膏を観察し、静止期に留ることを確認の上注射を行い6時間後に屠殺した。

⑤ 臍帯埋没：2% chloramin 液中に保存しておいた正期産の人臍帯約1.5gを腹部皮下に埋没、連日陰脂膏を観察の上発情期の発来をまつて屠殺した。

⑥ 飢餓：動物を個々に隔離し、一切の飼料を断つて水道水のみを随意飲用させ、これを3及び6日後の2群に分ち屠殺観察した。

⑦ tranquilizer 其の他2, 3薬剤の影響：

イ) 狭義の tranquilizer と言われている meproamate を使用した。即ち注射実験には第一製薬 A T 液(2cc 中 meproamate 100mg, propyleneglycol 1.2g 含有)を用いた。急速投与には500mg/kgを皮下注射し、1.5時間後深酔状態に入るを待つて屠殺した。持続投与には毎日100mg/kgを連続1週間注射した。対照としては

何れも溶媒に用いてある propyleneglycol のみを同様に注射した群を設けた。添加実験には第一製薬 Atraxin 粉末1mgを用いた。

ロ) 塩酸プロカイン投与：純度の高い製剤を0.5%溶液とし、その1ccを尾静脈内に注射し6時間後に屠殺した。

ハ) 硫酸銅注射：1%硫酸銅溶液0.2ccを尾静脈内に注射し、6時間後屠殺した。

ニ) Antibarbi注射：Antibarbi (田辺製薬) の0.5%溶液10mg/kgを腹腔内に注射、一般状態を観察しつつ6時間後に屠殺した。

B) 試料の調整：動物を断頭屠殺後直ちに視床下部を中心とし間脳を剔出した⁴⁾。即ち中央隆起を中心として頭側は視神経交叉まで、尾側は乳頭体まで、左右は視索及び大脳脚まで、厚さは2~2.5mmをとり出した。この組織の重量は25~30mgであつた。剔出後直ちに氷冷0.9%のKCl溶液に入れて物質代謝の低下を極力防止し、実験材料の採取後30分以内に測定を行つた。動物組織を Warburg 検圧計にかけるにさいし通常2種類の処理法が行われている。その一つは切片(slice)で他は磨碎物(mince)である。私は前者を用いた。

C) 呼吸作用の測定：Warburg 検圧法による酸素消費量測定を行つたが、その方法及び注意事項は化学の領域「ワールブルグ検圧計⁵⁾」及び Umbreit et al の「Manometric techniques and tissue metabolism⁶⁾」によつた。容器の呼吸槽は側管を有する内容約16ml 内外の円錐状の容器を使用、中央の副室には濾紙を入れ、20%KOHを0.2cc加えてCO₂を吸収せしめた。呼吸槽から検圧計右脚一定点迄の内容容容積測定には水銀法を用いた。主室には浮游液として Krebs-Ringer phosphate 液(pH 7.2~7.4)1ccを使用した。この混合液100ccには予め0.2gの粉末葡萄糖を加えた。

細切した試料を主室に浮游させた後、酸素を毎分0.5lの割合に1分間送りガス腔を酸素で置換密閉し、37°C恒温槽内で1時間振盪した。測定の終了した組織切片は、これを100°Cの乾燥器で1.5時間乾燥して恒量とし、torsion balance で秤量した。この際乾燥重量は5mg内外となつた。組織呼吸の多少を判定する為に次の Warburg 物質代謝係数を用いた。即ち呼吸率 Q_{O_2} = 消費酸素量 μ l/乾燥重量mg/時間 St で表した。

III 実験成績

1) 正常性周期における変動

その各期における間脳組織酸素消費量は第1表の如く、発情前期では呼吸係数(以下 Q_{O_2} と略)平均値

第1表 性周期による間脳 Q_{O_2} 変化
(10月→1月)

例	静止期	発情前期	発情期
1	12.09	15.05	7.45
2	10.39	10.42	7.47
3	10.54	10.50	5.74
4	8.12	10.70	7.03
5	10.52	8.06	7.91
6	7.65		5.37
7	5.44		
8	8.55		
平均値	9.20 ± 1.52	10.95 ± 2.26	6.83 ± 0.93

10.95 $\pm$ 2.26となり最も高く、これに対し発情期は平均6.83 $\pm$ 0.93となり最も低く、静止期は平均9.20 $\pm$ 1.52となり両者の中間に位した。これらの数値について更に推計学的検討を加えたところ、各期間に有意の差を認めた。この成績から性周期に於いては夫々各期に応じ間脳の Q_{O_2} が変動するものと考えられた。周知の如く性機能や組織呼吸は気温、気候などの季節的因子により影響をうけるので⁷⁾⁸⁾ 以下の実験を行うに当り、此等の基本的因子を出来るだけ一定にする様注意し、季節毎に時々正常値を測定しその矯正に努め、又常に同じ性周期にあるものを揃えて同一実験群内に正常対照を設け、実験成績の正確を期した。

2) 老化による影響

生後450日頃から観察をつづけた動物で日齢690～710日に達すると、外観例えば皮膚色、発毛状態、顔貌及び運動機能等の老化が著明となり、性周期は不整となり、しばしば静止期が延長して10日内外に亘り発情期の発来しないものを見た。この状態にある動物の Q_{O_2} 測定成績は第2表に示すように、その値は9.56～10.43で

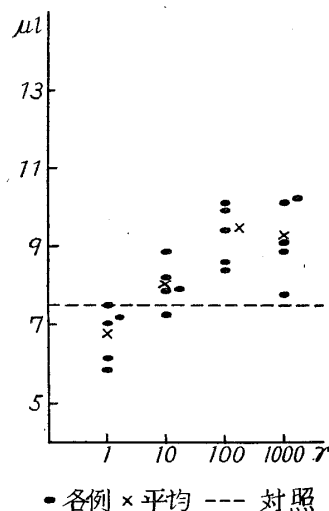
第2表 老化による間脳 Q_{O_2} 変化
(5月→6月)

日令	処置	無処置	estradiol 100 γ 注射
690日		10.43	10.62
690日		9.56	
710日		9.58	9.85
平均値		9.84 ± 0.40	10.24 ± 0.40
130日		9.44	10.52
130日		9.67	10.89
150日		8.80	
150日		8.55	
150日		8.12	
平均値		8.92 ± 1.27	10.75 ± 0.17

あり、対照成熟静止期の Q_{O_2} より寧ろ高い値を示した。亦これに estradiol 100 γ を注射してから6時間後の値は9.85～10.62となり成熟しねずみに同様注射した場合よりもやや低い値を示す傾向があつた。

3) steroid 系性ホルモン投与による影響

イ) estradiol注射後6時間の値を第1図に示した。1 γ の注射では最高7.50、最低5.92、平均6.75 $\pm$ 0.60で正常発情期と大差がないかむしろ低い値であつた。これに対し10 γ 、100 γ と量をますと共に次第に高くなつたが、正常の発情前期の値には及ばなかつた。更に1000 γ ではやや下降して前二者の中間の値を示し、むしろ静止期の値に近くなるようであつた。

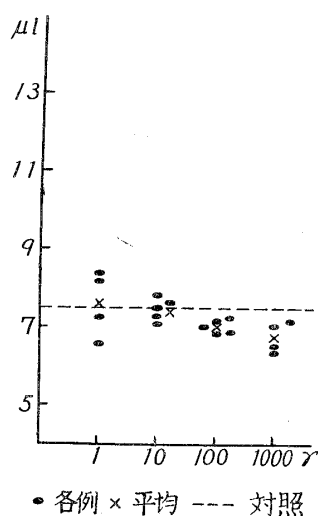
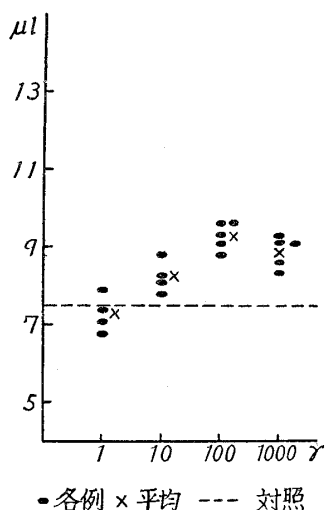
第1図 estradiol 投与による間脳 Q_{O_2} 変化 (5月→6月)

ロ) testosterone propionate による成績を第2図に示した。一般に正常発情期よりも僅かに高い値を示すようであるが、注射量をますと共に次第に減少の傾向があり、1000 γ 投与では注射の影響が殆んどみられず、ほぼ発情期に等しい値を示した。

ハ) progesterone注射による成績を第3図に示した。即ち増量すると共に高い値を示す様になり、100 γ 注射の平均値は9.33 $\pm$ 0.22であつて静止期よりも寧ろ高い値を示した。然し乍ら1000 γ 注射では之より稍々低い値を示した。

ニ) pregnanediol注射の成績を第4図に示した。一般に注射量をますと共に Q_{O_2} は増加の傾向を示し、10 γ 注射群では9.11～9.56となつて、正常静止期の値よりもやや高い値を示した。

4) 去勢及び性腺刺激ホルモンによる影響

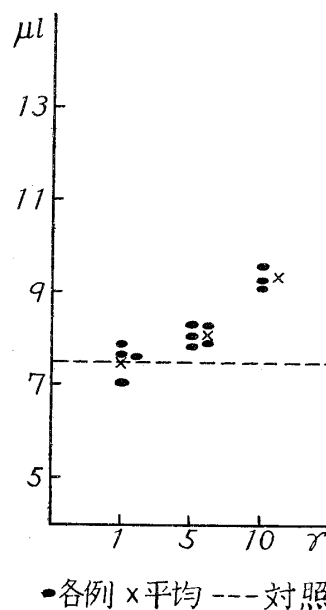
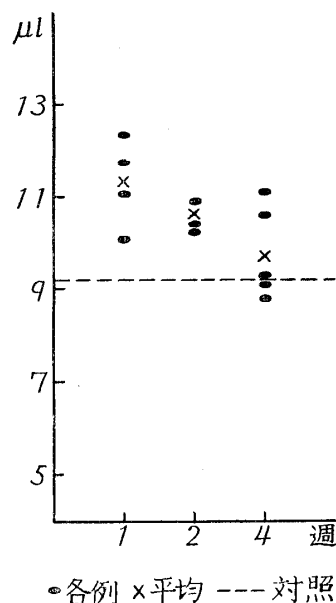
第2図 testosterone propionate 投与による
間脳 Q_{O_2} 変化 (5月→6月)第3図 progesterone 投与による間脳
 Q_{O_2} 変化 (5月→6月)

イ) 去勢による影響: 両側卵巢切除後1, 2, 4週の群にみられた成績を第5図に示した。即ちその平均値は夫々 11.32 ± 0.84 , 10.57 ± 0.36 及び 9.75 ± 0.86 となり何れも対照静止期の値 9.20 ± 1.52 よりも高く、一見週を経るに従い減少する様に思われたが、推計学的には各週間に有意の差を見出し難かつた。

ロ) 性腺刺激ホルモンによる影響: 第3表に示した如く、 Q_{O_2} 平均値は 7.85 ± 0.70 となり、去勢後同じ時期にある対照群の平均値 9.97 ± 0.44 に比し低い値を示した。

5) 臍帯埋没による影響

正期産婦からえた臍帯約 1.5g を腹部皮下に埋没した。之により性周期は静止期が8日乃至11日に亘り延長

第4図 pregnanediol 投与による
間脳 Q_{O_2} 変化 (5月)第5図 去勢による間脳 Q_{O_2} 変化 (1月→2月)

するのを認めた。発情期の発来をみて直ちに屠殺し、間脳 Q_{O_2} 測定を行うと共に卵巢の組織学的検査を行つて参考とした。 Q_{O_2} の成績を第4表に示したが、何れも対照発情期よりもやや低い値を示し、移植後の経過日数による差異を認めなかつた。

卵巢の組織像は術後18日では血管拡張強く、黄体の肥大があつた。静止期が4日間つゞいたにすぎない例に於いてもすでに細胞の肥大が目立ち、明暗兩種細胞の別が

昭和34年6月1日

笹野

839—37

第3表 性腺刺激ホルモン投与による
間脳 Q_{O_2} 変化 (8月→9月)

例	処置	対照去勢3週	セロトロピン注
1		10.39	8.71
2		9.16	7.67
3		10.31	7.96
4		9.63	8.27
5		9.86	6.66
6		10.49	
平均値		9.97 ± 0.44	7.85 ± 0.70

第4表 臍帯埋没による間脳 Q_{O_2} 変化 (6月)

術後日数	
10日目	6.28
	6.26
15日目	6.95
	6.95
18日目	7.07
23日目	6.44
平均値	6.66 ± 0.33
対照平均値	7.58 ± 0.34

著明であつた。8日間つゞいた例でも猶黄体の肥大と明暗の別が目立つが、他方毛細管内皮や線維の増生傾向をみた。亦一部黄体に出血をみた。術後23日で静止期の11日つゞいた例では、黄体の肥大が更に著明で、多少とも明暗兩種細胞の別を温存しているが一部のものでは黄体内に疲憊変性巣を混え、他方毛細管内皮や線維化の傾向をみるものもあつた。全例を通じ間質細胞や間質腺細胞は一般に対照に比し明らかに淡明に腫大し、その程度は23日のものに最も強いようであつた。猶、移植埋没した臍帯は18日目では鉛色の小塊となり、23日の例では完全に融解していた。

6) 飢餓による影響

動物を飢餓状態においた所、性周期は3日目に不整となり、6日目になると静止期の状態となつた。体重減少は3日目に13.75%，5日目に17.9%を示し6日目では30%の減少に至つた。なお飢餓に対する抵抗性には個体差が著しく、3日目にすでに死亡した例もみられた。 Q_{O_2} は第5表に示したように、各4例の平均値は3日目 5.51 ± 2.23 、6日目 3.27 ± 1.73 となり日を経るに従い明

第5表 飢餓による間脳 Q_{O_2} 変化 (11月→1月)

例	日	3日目	6日目
1		9.60(P)	1.33(D)
2		4.53(O)	2.78(D)
3		3.82(D)	2.64(D)
4		4.69(D)	6.33(D)
平均値		5.51 ± 2.23	3.27 ± 1.73

() 内腔脂膏像

P 発情前期 O 発情期 D 静止期

らかな減退がみられた。

7) tranquilizer 其他2, 3薬剤の影響

イ) meprobamate 注射並びに添加実験による成績は第6表に示した。即ちAT液 500mg/kgを皮下注射すると30分で体平衡を失いよろめき始め、1時間では蹠つた状態を示し、僅かに刺激を加えれば反応する程度であつた。1時間30分で深酔状態に入り始めたが、瞳孔には異常が認められなかつた。この様な麻酔効果には著しい個体差があつたが、注射後1時間30分で屠殺した。この時期の Q_{O_2} は一般状態の如何に拘らず静止期対照例に比し余り差がなかつた。持続投与には 100mg/kgを1週間連続注射した。その間性周期は順調に発来し、体重は寧ろ増加の傾向を示した。 Q_{O_2} も静止期対照と殆んど変らなかつた。

第6表 meprobamate 投与による
 Q_{O_2} 変化 (1月→2月)

I) 添加実験

例	量	1 mg	0.1 mg
1		6.83	6.53
2		5.52	8.20
3		6.12	9.04
平均値		6.17 ± 0.54	7.92 ± 1.04

II 注射実験

	急速投与	対照	持続投与	対照
1	7.98	7.29	11.42	10.06
2	8.54	7.71	8.50	8.62
3	7.97		9.54	
平均値	8.16 ± 0.26	7.50 ± 0.20	9.82 ± 1.21	9.34 ± 0.71

添加実験には Atraxin の粉末 1mgを緩衝液に加え、発情期動物間脳 Q_{O_2} に対する影響を観察したが、この様な高い濃度によつても呼吸作用の阻害はみとめられな

かつた。

ロ) 塩酸プロカイン: 0.5%塩酸プロカイン溶液1 ccを緩徐に静注したところ, 注射後一般状態には変化がみられなかったが, 6時間後の Q_{O_2} には対照発情期動物に比し一般に抑制の傾向がみられた(第7表)。

第7表 塩酸プロカイン投与による
間脳 Q_{O_2} 変化(8月→9月)

例	処置	塩プロ静注
1		6.10
2		6.36
3		6.62
4		6.86
5		6.48
6		7.21
7		6.12
8		6.87
平均値		6.58 ± 0.31
対照平均値		8.70 ± 0.54

第8表 硫酸銅投与による間脳 Q_{O_2}
変化(8月→9月)

例	処置	硫酸銅静注
1		10.18
2		10.40
3		11.92
4		10.27
5		10.35
6		10.89
7		11.23
平均値		10.75 ± 0.54
対照平均値		8.70 ± 0.54

ハ) 硫酸銅: 1%硫酸銅 0.2cc静注後6時間を通じ全身状態に著変を認めなかったが, 間脳の Q_{O_2} は第8表のように促進していた。

ニ) Antibarbi: 0.5% Antibarbi 液を腹腔内に注射

したところ, 10mg/kg注射後5分で尾部のみ硬直状態となったが, 全身状態には格別の変化を認めなかった。20mg/kg注射では2分後眼球突出間代性痙攣を来し飛上り横転したが, 30分後には正常状態に戻った。10mg/kgを腹腔内に投与して6時間後の間脳 Q_{O_2} を測定したところ, 第9表に示すように発情期対照群より高い値を示した。

第9表 Antibarbi 投与による間脳
 Q_{O_2} 変化(8月→9月)

例	処置	Antibarbi 腹腔内注射
1		10.01
2		11.06
3		10.39
平均値		10.49 ± 0.44
対照平均値		8.70 ± 0.54

IV 総括並びに考按

卵巢機能を直接支配するホルモンが, 脳下垂体腺葉に由来することは明白な事実であるが, 近年その上位中枢としての視床下部の役割が次第に解明せられ, 内分泌一般の知見の進歩と共に間脳—下垂体—卵巢系の概念もより明確となつて来ている。しかし今日性中枢は視床下部就中灰白隆起若しくはその附近にあるものと理解されている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。この様にして視床下部に性中枢が存在するからには, 末梢性腺機能の生理的若しくは病的変貌に伴つて, 視床下部そのものの機能にも何らかの動きのある事が期待される。近年組織生理学の分野ではこの部の神経分泌の像が把握されているが¹²⁾¹³⁾, 未だこの部特有のホルモンの単離同定に成功した業績をみない。従つて現段階では間接的に機能の動きを知るより他はない。この間接法のうち代謝の種々の相殊に酸素消費量測定は組織活動の一面を代表する基本的型式として有力な手段と考えられている¹⁴⁾。故に私の行つた種々条件下における視床下部を含む組織の酸素消費量は, それが仮令高度に分化した機能を有する脳組織であるにせよ, 同時に行つた周到な対照例測定値と比較する事によつて, その部の機能動態と関係づける事が出来よう。

性中枢としての視床下部をとりあげるに際し, 先ず正常性周期各期において Q_{O_2} が如何なる変動を示すかが問題となる。然るにこれまでこの点に注目した業績は殆んどみられない。こゝに私の成績を顧みると, Q_{O_2} は発情前期に最も高く, 静止期これに次ぎ, 発情期が最も低値

を示した。しろねずみの性周期は4～5日型とされているが、上記の成績は4日型であると5日型であるとの関係せず、相互の間に推計学的な有意差を証明する事が出来た。又しろねずみの排卵は発情前期に起る¹⁵⁾とされているが、丁度その時期の Q_{O_2} 値が最も高くなり、排卵後最も低い値を示す事は興味深く思われる。性中枢として視床下部機能と関係して他の検査の測定成績をみると、例えば山田¹⁶⁾はこの部の acetylcholine 含有量を測定した結果、やはり発情前期に最も高く発情期之につき、静止期が最も低いという結果を得ている。間脳 acetylcholine 量と酸素消費量とが共に排卵期に一致する発情前期に最高値を示した事は、興味深いことと言わねばならぬ。

排卵中枢に関する実験には家兎を用いたものが多いが¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾、Harris²¹⁾ 及び Bunn²²⁾ 等はしろねずみ頭部の電気刺激により発情を認め、又 Dury²³⁾²⁴⁾ 等は発情期に1%硫酸銅を投与して偽妊娠を認めている。私の場合もこれと同じ現象を期待しうるが、投与6時間後には Q_{O_2} の上昇をみ、発情前期に匹敵する値を示した。他方渡辺²⁵⁾は Antibarbi の瘻管を来たさない量を静注する事により家兎の排卵をみとめている。私の成績では Q_{O_2} の上昇を認め、上記渡辺の観察と符合する結果をえた。以上生理的性周期の一断面であると、薬剤による人為的なものであるとを問わず、排卵現象の見られる時に間脳 Q_{O_2} の上昇をみる事は意義深いことである。

女性性腺機能の老化現象の大きな指標として閉経がとりあげられるが、ねずみの閉経期に相当する時期は生後15～18カ月とされている (Donaldson²⁶⁾)。私が今回生後450日頃から腔脂膏を引続き観察したところ、この期以来の性周期はしばしば不規則となるが、それには栄養その他飼育環境の如何によつて著しい差異があり、又個体差も大であることを知った。このことは人体の場合にもしばしば強調されているところであり、九嶋教授の著書にも詳しく論じられている。他方老化現象は同一個体においても、その臓器の種類によつて発生の時期と程度を異にし、それには個体の生活史の内容によつて影響をうける事が少なくないというのが今日一般の見解である。こゝにしろねずみの他の臓器系例えば腎臓についてみると、その機能単位としての糸球体数は、生後11カ月頃になると解剖学的には30%減、機能の面では50～60%の減少をみるという (Shock²⁷⁾)。他方脳組織の老人性変化としては消耗色素や老人斑の出現及び脂肪の変化等があげられる²⁸⁾。ところが間脳そのものの老化現象について注目した業績は余りみないようである。扱て私

の成績を顧みると、前述の様に生後450日頃から観察を続けた動物において外観上の老化現象がますます進行し、生後690～710日頃になると通常の飼育環境の下では毎常静止期が延長して8～10日の間隔を示すことを認めた。この時期、即ち腔脂膏の面からは静止期にある老化ねずみの間脳 Q_{O_2} は、対照成熟動物の静止期よりも寧ろ高い位であつた。然もこれに estradiol 100 γ を注射してから6時間後の値は、対照群に注射した場合よりもやゝ低い値を示したのである。これらの成績は互に一見矛盾したような傾向を示すが、この事実こそ注目し値すると思われ、以下それにつき考按を進める。私の用いた動物は皮膚その他外見上の老化現象が進み、静止期の延長をみているが未だ閉経期に達せず、人間の更年期に相当する動物である。更年期には性腺刺激ホルモンの分泌亢進があることなどから考えて、間脳 Q_{O_2} の高値も当然考えられることである。而して、この時期に estradiol に対する反応性の減弱があることは性腺刺激ホルモンの分泌亢進が卵巣由来の卵胞ホルモン減少に基因する許りでなく、視床下部自体の卵胞ホルモン感受性の減弱にも依る処があることを示唆するものであろう。何れにせよ更年期にある動物の Q_{O_2} 値が高く、然も estradiol 注射による反応性が低いという事は、更年期障害の本態や治療を考究する上に興味深いところである。

更年期の主徴として卵巣機能の衰退があり、実際に更年期障害には卵巣欠落症状と区別しがたい面の多い事から、去勢時の間脳 Q_{O_2} を検討してみた。去勢後の Q_{O_2} は1週後に最も高く、次第に日時の経過と共に減退するが、4週後においても概して対照より高い値を示した。更に私は腔脂膏の変動を検査した成績でも、従来諸家のそれと同じく3週以降には全く変動が認められなくなつた。そこで更に実験を進めて去勢後3週を経た動物に性腺刺激ホルモンの投与を行つてみた。その際の Q_{O_2} には著しい低下をみとめた。去勢時間脳 Q_{O_2} の高値は、専ら性中枢の活動即ち脳下垂体の性腺刺激ホルモン産生分泌を高める方に偏向している事が考えられる。

ところで更年期障害の治療には多くの方法が試みられ、夫々相当の効果をあげている。元来これらは各々異つた本態観に基き、或は経験的に生み出されたものであるが、九嶋教授はこれらを総合して自律中枢即ち視床下部をゆさぶる変調療法なりと説明している。これらの方法は視床下部 Q_{O_2} に如何なる影響を及ぼすであろうか、この問題の解明に向つて実験を進めたわけである。以下更年期障害の各種療法——即ち諸種 steroid ホルモンの注射、臍帯埋没、飢餓、tranquilizer、塩酸プロカイン

静注等に関する実験成績につき述べる。

まず各種 steroid ホルモン注射の間脳 Q_{O_2} に及ぼす影響をみると、estradiol と progesterone は共に 1γ で対照より低値を示し、 10γ 以上になると対照より高く、 100γ で頂点を示したのである。これに対し testosterone propionate では一般に上昇をみず、量をますと共に Q_{O_2} の低下をみた。ホルモン作用をもたないとされる pregnanediol では 1γ で影響なく、 $5\gamma, 10\gamma$ で次第に高値を示すようになった。更年期障害に対する steroid ホルモンの注射量をみると1日1回量は凡そ estradiol 1mg, progesterone 0.01~0.1mg, testosterone propionate 10mg とされている。従つて私の実験において人体における治療量に匹敵する量を用いた場合は、何れも間脳 Q_{O_2} の低下を来たすという事が出来る。pregnanediol の薬用量は更に少量であるが、私の実験では之に匹敵する微量投与の例を行っていないので他種ホルモンとの比較を避けたい。

臍帯移植に関しては富川²⁹⁾の詳細な研究があるが、その作用機序に関し氏は臍帯成分の中に間脳恐らくは視床下部に作用する物質の存在を認めている。他方富松³⁰⁾は臍帯中に glucocorticoid 様作用を認めているが、glucocorticoid は元来中枢神経系に抑制作用があると見做されている。この事に関し Roberts & Keller³¹⁾はしろねずみに cortisone を投与した場合、視床下部の酸素消費量、好氣的解糖は共に促進するが、これより3日間以内に減少し、in vitro では大量の場合にのみ抑制される事を認めている。又橋本³²⁾は二十日ねずみに cortisone acetate 5 mg/kg を注射して3時間後間脳酸素消費量に抑制傾向をみるが、小脳や延髄ほど著明ではないとしている。更年期障害に臓器埋没殊に臍帯埋没療法がしばしば奏効する事の本態は未だ十分解明されていないようであるが、上述の様に少くとも間脳に何らかの影響をもたらすことが推測せられる。今私の得た成績をみると、移植後何れも Q_{O_2} 値の低下を来たし、山田¹⁶⁾が acetylcholine 値の低下を認めた成績と一致する。この低値は移植の日時の経過とは無関係のようである。而もこの間の性周期にはしばしば静止期の延長を認めた。この所見は富川が幼若ねずみの場合に発情期の持続を認めた事と一見相反する成績であるので、更に卵巢の組織学的検索を行った。その所見は本質的には富川と一致するものであり、一般に卵巢の充血と黄体の肥大が目立ち、間質細胞と間質腺細胞の明澄腫大化が認められた。黄体の所見は移植後の日時及び静止期の持続と関係あり、移植後の日数が短

く静止期延長の比較的短いものでは一般に細胞活動の亢進像を示した。これに対し延長期間の長くなるに従い肥大黄体内に疲憊所見が現われてきた。富川は大きな黄体の多数出現を以て連続排卵の結果と見做したが、私の場合黄体内の鼓舞性変化が静止期の延長と平衡して現われるところから黄体そのものに意義があると思われる。然し乍ら移植動物の Q_{O_2} が何れも低く、その間にこのような卵巣所見や静止期延長程度による差異を認めなかつた事は、1つには何れも発情期の発来を来たしてから屠殺測定した事にも由るであろう。何れにせよこの Q_{O_2} の低値が、移植臍帯そのものの影響であるのか、更に卵巣の変化に伴う二次的現象であるか、或はその両者を兼ねた意義を有するものであるか、その本態の解明は向後の研究にまたねばならない。

所謂食中枢が視床下部に存在することは今日一般に認められるところであるが、空腹時にはこの中枢細胞の代謝やイオン平衡に変化を生ずるものとされている。例えば Larsson³³⁾は空腹時しろねずみに P^{32} を用いて測定を行い視床下部外側核部が特に強く摂取し、その説明として空腹時の食中枢の A T P とクレアチン磷酸が他の部より多く、これが acetylcholine の増加と関係し、局所の毛細管拡張を来たしているために、 P^{32} の摂取を高めると見做している。然るに飢餓時の間脳 Q_{O_2} 測定を行つた業績は今日迄全く之をみないようであつて、肝臓その他臓器の飢餓時酸素消費量を測定した業績が割に多いのに比して極めて対蹠的である。私の成績をみると、 Q_{O_2} は低値を示し、3日目よりは6日目になると更に甚だしかつた。これに応じ性周期は前者の頃は不整となり、後者では全く静止期の像を示し氈受³⁴⁾の成績と一致した。心因性更年期障害の治療にしばしば絶食療法が卓効を奏するが、その際各期の内分泌及び代謝機能測定成績は、絶食期の第5日前後に於いて一エボックが画され、これと時を同じくして症状の消失が起る。これに関し九嶋教授は次の結論を下している。即ち絶食の或る時期に至つて生体調節機序に一転機が起り、その後はこの新しい機序によつて今迄とは異つた適応状態が生れるものと考えられるとしている。こゝに私の成績からみれば間脳 Q_{O_2} の低下という事が、その転機を画する原動力となるのではあるまいか。

更年期症候群患者の治療には心因性自律神経症の立場から精神神経安定剤の応用が試みられており、吉崎³⁵⁾は Atraxin を用い88%の有効率を認めており、又田淵³⁶⁾も著効をあげている。私の実験においては meprobamate

を用いたが、視床下部酸素消費量や性周期に対し何等の影響を及ぼさなかつた。之は Berger³⁷⁾³⁸⁾らの成績の如く meprobamate は選択的に視床に働き、視床下部に対する作用は著しくないためかも知れない。

塩酸プロカインは元来自律神経と親和性が大きいのであるが、九嶋教授はこれを更年期障害に用い84%の症状寛解をみている⁴³⁾。その作用機序に関しては諸説があるが、少くとも視床下部に何らかの影響を及ぼすことが推測される。私の実験ではこれの静注により視床下部 Q_{O_2} の低下を認めた。この成績は山田¹⁶⁾が acetylcholine 測定値の低下をみた事と傾向を同じくする。

以上更年期障害の治療に用いられている各種の方法を施したところ、間脳 Q_{O_2} の成績には一貫した傾向を見出しえた。即ち各種 steroid 薬用量に匹敵する少量投与、臍帯移植、飢餓、塩酸プロカイン静注の何れの条件に於いても多少共 Q_{O_2} の低下を認めたのである。動物は成熟しろねずみを用いたのであるから、この成績を以て直ちに更年期の場合にあてはめて考える事は正鵠を欠くかも知れない。然し乍ら前述のように更年期にある動物では Q_{O_2} 値がやゝ高い状態にあり、而して更年期障害の治療に臨床効果をあげている諸種の方法が一般に Q_{O_2} を低下させる様に働く事は、その治療機序の説明に何らかの意義を有するものと考えられる。

V 結 論

女性性腺機能乃至更年期障害に関係のある諸条件の下において、しろねずみの視床下部を中心とした間脳の酸素消費量（以下 Q_{O_2} と略）を測定し次の結果を得た。

1) 成熟しろねずみの正常性周期の各期については、排卵期に相当する発情前期に最も高く、静止期これにつぎ、発情期は最も低かつた。

2) 所謂排卵物質のうち、硫酸銅と Antibarbi は Q_{O_2} を増加せしめた。

3) 更年期に相当する動物では成熟静止期よりやゝ高い Q_{O_2} 値を示したが、estradiol を投与するときの変動は少く、従つてこの時期の間脳は反応性に乏しいことを知つた。

4) 去勢動物では週を経るに従い一見漸次 Q_{O_2} の減少する様であつたが、更に性腺刺激ホルモン投与により著しい Q_{O_2} 低下をみた。

5) 各種 steroid 系性ホルモンのうち、女性ホルモンでは少量で抑制、大量で促進傾向をみたが、testosterone propionate では量をますと共に低下の傾向をみた。

6) 臍帯埋没により、性周期は延長の傾向を示し Q_{O_2} の低下をみた。

7) 飢餓の継続によつて Q_{O_2} の著明な低下を認めた。

8) 塩酸プロカイン緩徐静注法によつて抑制の傾向を認めた。

9) meprobamate は in vivo, in vitro 共に阻害現象は認められず、明らかに視床下部とはその作用部位の異なる事を認めた。

以上更年期障害の治療に用いられている各種の方法のうち、視床下部に何らかの影響を及ぼすと見做されるものは、概してその部の酸素消費量の抑制傾向を認めた。

稿を終るに臨み恩師九嶋教授の御指導御校閲に厚く感謝の念を捧げます。又種々の御教示を賜つた鈴木助教、本学農学部津田助教並びに森助手に深謝致します。

主要文献

- 1) 九嶋：更年期，東京，1958。
- 2) Roberts, S. & Keller, M.R.: Arch. Biochem. & Biophys., 44 : 9, 1953。
- 3) 唐沢：日産婦誌，9 : 155, 昭32。
- 4) 平岩，福田，井上：しろねずみ，東京，昭32。
- 5) 「ワールブルグ検圧計」：化学の領域増刊号，昭29。
- 6) Umbreit, W.W., Burris, R.H. & Stauffer, J. F.: Manometric techniques and tissue metabolism, Minneapolis, 1951。
- 7) Karczag, L.: Biochem. Zschr., 260 : 44, 1933。
- 8) 辻，馬場：日内分泌誌，34 : 31, 1958。
- 9) Harris, G.W.: J. Physiol., 107 : 418, 1948。
- 10) Harris, G.W.: Proc. Roy. Soc. Biol., 122 : 374, 1937。
- 11) Nowakowsky, H.: Acta neurolog., 1 : 13, 1950。
- 12) 野田：最新医学，12 : 155, 昭32。
- 13) 野田：最新医学，12 : 248, 昭32。
- 14) McIlwain, H.: Biochemistry on the central nervous system. London, 1955。
- 15) Everett, J.W. et al.: Endocrinol., 44 : 234, 1949。
- 16) 山田：未発表。
- 17) Marshall, F.H.A. & Verney, E.B.: J. Physiol., 86 : 327, 1936。
- 18) Westman, A. & Jacobsen, D.: Acta obstetr. gynec. Scand., 17 : 235, 1937。
- 19) 小林（拓）：日産婦誌，7 : 1087, 1955。
- 20) 水田：日内分泌誌，32 : 944, 1957。
- 21) Ha-

rris, G.W.: J. Physiol., 87 : 61, 1936. —22) Bunn, J.P. & Everett, J.W.: Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 96 : 369, 1957. —23) Dury, A. & Bradbury, J.J.: Amer. J. Physiol., 139 : 135, 1948. —24) Dury, A. & Bradbury, J.J.: Amer. J. Physiol., 135 : 587, 1942. —25) 渡辺 : 未発表. —26) Donaldson, H.H.: The Rat: data and reference tables for the albino rat and the Norway rat. Philadelphia, 1924. —27) Shock, N.W.: Geriatrics, 12 : 40, 1957. 医学のあゆみ, 23 : 353, 昭32より引用. —28) 岡本他 : 老化現象と組織化学, 老年病学, 上, 307, 東京, 昭31. —29) 富川 : 福島医誌, 3 :

331, 昭28, 4 : 227, 昭29. —30) 富松 : 福島医誌, 3 : 347, 昭28. —31) Roberts, S. & Keller, M.R.: Endocrinol., 57 : 64, 1955. —32) 橋本 : 千葉医会誌, 32 : 470, 昭31. —33) Larsson S. : Acta Physiol. Scand., 32 : suppl., 115, 1954. —34) 髭受 : 産婦紀要, 24 : 1044, 昭16. —35) 吉崎 : 臨産婦, 11 : 617, 1957. —36) 田淵 : 産と婦, 25 : 14, 1958. —37) Berger, F.M.: J. Pharmacol., 104 : 468, 1952. —38) Berger, F.M.: Pharmacol. Rev., 1 : 248, 1949. —39) 九嶋, 渡辺 : 産婦の世界, 1 : 458, 昭24.

(No. 969 昭34・1・9受付)