

諸種ホルモン及び薬物の下垂体ゴナドトロピン 放出に及ぼす影響に関する研究

Effect of Several Hormones and Medicaments on the Excretion of Pituitric Gonadotrophine

福島医科大学産科婦人科学教室（前主任 九嶋勝司教授）
（前主任 鈴木泰三教授）
（現主任 貴家寛而教授）

斎 藤 信 彦 Nobuhiko SAITO

目 次

- 第1章 緒 言
- 第2章 実験方法
 - I 実験動物
 - II 並体結合の方法
 - III 下垂体摘出法
 - IV 被検物の投与に就て
 - V 腔脂膏の採取及び記載法
- 第3章 実験成績
 - 第1節 Nembutal Sodium
 - 第2節 p-Hydroxypropionophenone
 - 第3節 塩酸プロカイン
 - 第4節 臍帯埋没
 - 第5節 Chlorpromazine
 - 第6節 性ホルモン
 - 第1項 Testosterone propionate
 - 第2項 Progesterone
 - 第3項 合成発情物質
 - 第4項 Estradiol
- 第4章 総括及び考按
- 第5章 結 語

第1章 緒 言

発情ホルモンを始め多くの性ホルモンの作用に就ては、最近迄主として末梢臓器に対する作用のみが重視されて来た。然し乍らこれらのホルモン、特に発情ホルモンが下垂体腺葉の性腺刺激ホルモン分泌を低下させる作用をもつことを、Meyer¹⁾等(1930)及び Nelson²⁾(1935)等が指摘し、又 Greep 及び Jones³⁾(1950)も、性ホルモンが腺葉ゴナドトロピンの性腺刺激能力に及ぼす影響について研究し、発情ホルモンの中枢抑制作用を認めた。

此の事実は、我々産婦人科領域に於て、性器發育不全症などの発情ホルモン治療に際して、当然問題となつて来るし、又天然エストラジオールと合成発情物質が、その中枢作用に於て差があるならば、これらも比較検討されねばならないと考えられる。更に更年期障害など、自律神経失調症と考えられる一連の産婦人科領域の疾患が、所謂多腺性障害であり、就中腺葉ゴナドトロピンの過多が、注目されている。そこでこれらの疾患に用いられる諸種のホルモン及びルミナルをはじめとする各種の薬物が、その投与された個体の腺葉ゴナドトロピンの消長に及ぼす影響を調べる事により、それら薬物の作用機序も推定出来ると考えられる。

仍て筆者は、下垂体摘出ラットと去勢ラットを並体結合し、前者が連続発情の腔脂膏を示した時、去勢側に諸種ホルモン及び薬物を投与して、それらが腺葉の Gonadotropin 放出に及ぼす影響を、下垂体摘出ラットの腔脂膏観察により検討し、興味ある結果を得たので、茲に報告する。

第2章 実験方法

I. 実験動物：成熟ラットで体重 100g 乃至 150g のものを使用した。これ等は、飼育環境を一定にするため、温度、湿度に留意し、又飼料としては、雑穀、裸麦、くず米、とうもろこし、米ぬか、魚粉、水その他綜合ビタミン剤を投与してビタミン缺乏を防いだ。その他手術前後には、牛乳、卵黄、レバー、パン等を充分にあたえて、手術の侵襲に耐えるよう意を用いた。

II. 並体結合の方法：接合部の皮膚の毛は、鋏刀を用いて出来る丈短く切るか、硫酸バリウムを主材とした軟膏を作つて、これで化学的に溶解した。後者の方が結合手術後の成績は良好であつた。使用機械類及び皮膚は、

逆性石鹼、ヨードチンキ、或いはアルコール等で出来る丈完全な消毒を行つた。手術々式は、Bunster, Meyer⁴⁾の方法を改良してこれを行つた。即ち耳の後より尾の附着部迄の皮切を2匹のラッテの相對する面に夫々行い、先ず両者の肩胛骨に絹糸を通してこれを固定し、次いで胸部より腹部に3～4カ所の筋膜及び筋肉に糸を通して結節縫合を行つた後、両者の皮膚を連続縫合により接合した。皮膚の縫合には、魚釣りのナイロンテグス（4厘）を使用して好結果を得た。皮膚はその接合面積が大きい程、体液の交流が盛んであることゝ、縫合不全を防ぐ意味でも、皮膚の切除は行わないで、皮下組織より剥離した皮膚を、出来るだけ面積を広く合わせて縫合した。此の場合最も難しいのは耳後部、次いで尾部の縫合で、しばしば縫合不全及び死腔を生じた。又創縁の皮膚は内側にまくれ込み様で、特に注意が必要で、更に連続縫合も、針を充分創縁よりはなして穿入し、次で創縁に近く通し、これを交互に行うことにより、両者が互に牽引し合うことが生じる縫合不全を防いだ。更に胸腹部の皮切は、前方へ強く弧を描かせることにより、腹面の創縁が深く谷をつくつて湿潤し、終には悪臭を放つて不快な感染及び体液の喪失を来すことを可成り予防し得た。

手術はすべてエーテルで麻酔を行い、創にはペニシリン、ストマイなどを用いて感染を予防した。Coelioanastomose は全く行わなかつた。

Ⅲ. 下垂体摘出法：ラッテにこの手術を行うに際しては、術前、術後とも特別の栄養管理を行つて、手術の侵襲から護ることに意を用いた。下垂体摘出法は、一部を中尾氏法⁵⁾、大部分を気管切開を行つて、paratrachealに入る今道氏法⁶⁾で行つた。摘出に際しては、硝子ピペットに吸引した下垂体を、水中に浮遊させて、肉眼的に各々の形を確かめ、下垂体の全葉が完全に摘出されているかどうかを精査した。此の際形がくずれたりして、完全摘出の疑わしいものは、これを除外した。

摘出手術に際しては、局所及び全身に、ペニシリンを使用して感染を予防した。

又下垂体摘出手術は、当初並体結合前にこれを行つていたが、下垂体摘出ラッテは、其後に行う並体結合の手術に対して、意外に弱いので、後には先ず去勢ラッテと正常成熟雌ラッテを結合し、6日目に正常雌の下垂体を摘出して好結果を得た。下垂体摘出の時期による差異は、後で下垂体を摘出する場合の方が、摘出側の腔脂膏の連続発情を示すに到る期間が、結合手術以前に下垂体

を摘出した場合よりも、一兩日遅いことの外に差異は見られなかつた。

Ⅳ. 被検物の投与に就て：各種ホルモン及び藥物は、希望する量を大体そ0.2cc～1.0ccとして投与出来るように調製した。一部油溶液及び懸濁液を用いたものもあるが、特に高単位を要したもののみで、その他は水溶液を用いて吸収が短期間に行われるように意を用いた。p-Hydroxypropio-phenone 及び臍帯は皮下に埋没した。

注射及び埋没は、去勢側ラッテの接合面に非ざる側腹部皮下に行い、被検物の投与は並体結合された下垂体摘出ラッテが、完全な連続発情に陥つたのを確認して後行つた。

Ⅴ. 腔脂膏の採取及び記載法：万年筆に用いるスポイトの先を加工して、尿道洗滌用のスポイトの如くし、これに浄水を数滴吸引して、腔脂膏をその浄水に懸濁して吸出し、浮游した細胞成分を均等に載物ガラスに塗抹し、Field 氏染色を行つて検鏡した。

腔脂膏の記載は、その細かい変動を追及するため、従来行われていたような静止期、発情期等でこれを表わしたり、十、一で角化細胞の消長を表示することをせず、有核上皮細胞、角化細胞及び白血球を夫々独立した横軸にとり、検鏡して視野に見えた各々の細胞を、その占める割合に従つてそのまゝ縦軸に記入した。此の方法に従えば、腔脂膏の細胞成分の割合が一見して解り、又細胞成分の絶対量が少くて、一定の規準で表現し難いような像をみた場合も、そのまゝの状態を記入して表現することが可能で、過誤をさけることが出来、更に時々刻々に変動して行く各細胞の割合も、正確な細かい表現が可能と考えた。

第3章 実験成績

第1節 Nembutal Sodium

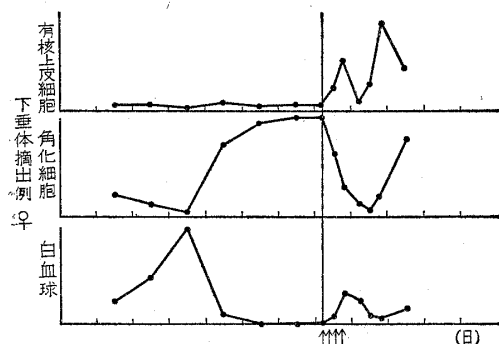
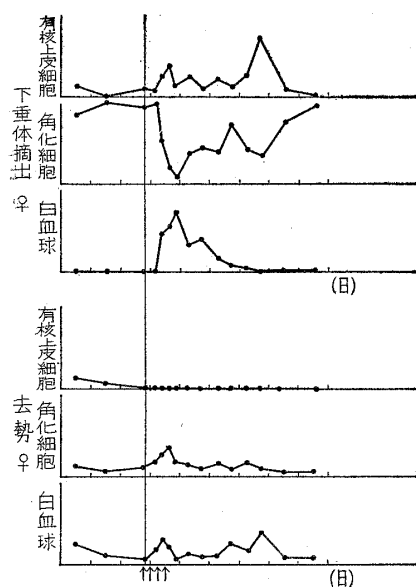
去勢側に Nembutal Sodium を投与して、他側即ち下垂体摘出側の既に連続発情に陥つた腔脂膏を観察した。Nembutal Sodium 6mgを3時間毎に4回投与すると、ラッテは運動が緩慢になつたが、完全に睡眠して他側にひきずられるようなことは無かつた。そして此の場合の腔脂膏は、第1図の如く、投与開始後12時間目頃より48時間に及ぶ発情の中断が起り、角化細胞は僅少となり、有核細胞がこれに変つて、白血球も出現した。

更に10mgを6時間々隔で4回投与した別の1例では、約5日間の連続発情の中断が起り、その後元の連続発情へたち直つて行つた（第2図）。此の場合も前例の如く、投与直後より白血球の出現を見たが、その出現は一層著

昭和34年11月1日

齋 藤

1901—31

第1図 Nembutal Sodium 24mg去勢側投与例
(6mg 3時間々隔4回)第2図 Nembutal Sodium 40mg 投与例
(10mg 6時間々隔4回)

明で、有核上皮細胞と角化細胞の消長も酷似していた。前者では全量24mg、後者では全量40mgを投与したのであるが、変動の持続及び白血球の出現が、後者に一層著しい事などから、投与量と変動の大きさに就ては、比例関係があるように思われた。

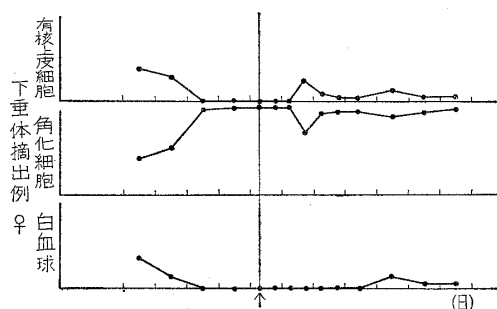
下垂体摘出側の連続発情は、去勢により消費される臓器を失ったところの、去勢側下垂体から出た Gonadotropin が、他側即ち下垂体摘出側に移行して、その卵巣を異常に刺激した結果生ずる現象であるから、此の連続発情の一時的中断は、当然 Nembutal Sodium が下垂体腺葉の Gonadotropin 放出に、何らかの影響を及ぼした結果と考えられる。

第2節 p-Hydroxypropiofenone

側腹部の皮下に埋没して観察したが、20mgを投与した

例では、36時間に至る間、連続発情に変化はみられなかった。

そこで今度は非常に大量と思われる 0.1g を埋没投与したところ、此の例では、第3図に示すような多少の変動がみられたが、白血球の出現は殆んどなく、6日間の観察期間では終りの2日間は、完全に元の連続発情に戻っていた。

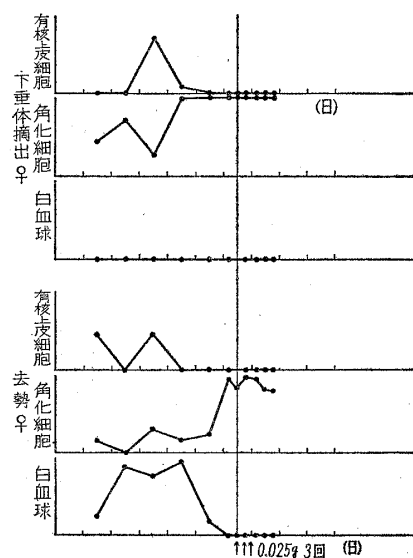
第3図 p-Hydroxypropiofenon 0.1g
去勢側投与例

第3節 塩酸プロカイン

水溶液として、0.05g、別の組に 0.075g 皮下注射で投与した。静注しなかったのは、他の薬物と投与条件を同じにしたためと、手技が必ずしも容易でなく、そのために動物に大きな刺激を与えたくなかつた為である。以上の投与で夫々24時間、36時間迄の腔脂膏観察を行ったが、全く変動を示さず、角化細胞のみよりなる腔脂膏を示しつづけた(第4図)。

第4節 臍帯埋没

第4図 塩酸プロカイン 0.075g 去勢側投与例



富川の方法⁷⁾に従つてクロラミンの溶液に保存した臍帯を、約 0.3g 去勢側の側腹部、即ち接合側でない側へ、ポケットを作つて皮下埋没した。48時間の観察では、連続発情に少しも変化がみられなかつた。更に約 1.0g を数片に碎切して別の箇所にも埋没したが、下垂体摘出側の脂肪膏は、その後4日間全く変動を示さなかつた。臍帯移植部は感染及び埋没縫合部の哆開などなく、投与法は満足すべき状態であつた。

第5節 Chlorpromazine

市販のウィンタミンのアンプルより1mg相当量を取り、12時間々隔で2回、計2mgを皮下注射で投与したが、初回注射より48時間迄連続発情に殆んど変化なく、唯僅かに有核上皮細胞の出現をみたが、白血球の出現は全くなく、此の例は Chlorpromazine 投与前にも僅か乍ら脂肪膏に有核上皮細胞を混じていたことから、特記すべき変化とは思われなかつた。

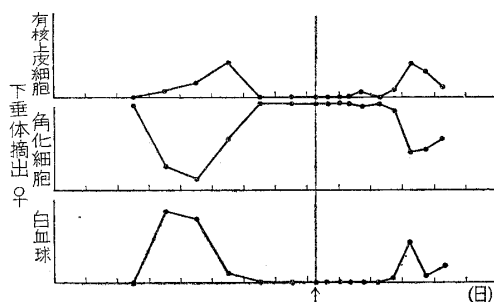
第6節 性ホルモン

性ホルモンに就ては、近時その中枢作用が特に問題視されているので、中枢抑制作用を示すものについては、その最小の変動量を定量的に調べてみることにした。

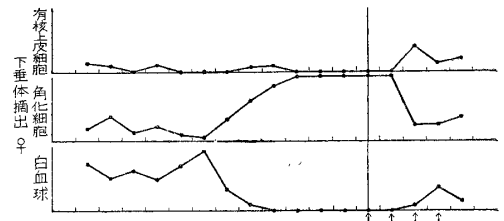
第1項 Testosterone propionate

Testosterone propionate は、油性或は結晶懸濁液では、吸収に問題があると考えたので、帝国臓器にその水溶液を調製してもらい、実験に使用した。去勢側に微量を投与して数例の観察を行つたが、0.01mg迄投与量を増しても、全く変動はみられなかつた。そこで去勢側に雄を使用して下垂体摘出側に連続発情を起させ、0.1mgを投与したが此の場合も28時間迄の観察結果では変動はみられなかつた。更に投与量を増して、並体結合の去勢雌側に0.2mgを投与すると、第5図の如く4日目に変動をみた。又同じ量の0.2mgを0.05mg宛4回に分けて、1日1回4日間投与した例にも第6図に示したような変動がみられた。然し乍ら白血球の出現量及び変動の期間

第5図 Testosterone propionate 0.2g
去勢側投与例



第6図 Testosterone propionate 0.05mg
1日1回4日間 去勢例投与例



などよりみて、著明な変化を示したとは云い難く、又その投与量も著しく多量である。此の場合は共に Testosterone propionate は、高単位のため、結晶懸濁液を使用した。

第2項 Progesterone

Progesterone も吸収のことを考慮に入れて、単位を低くした水溶液を調製してもらい、実験に使用した。

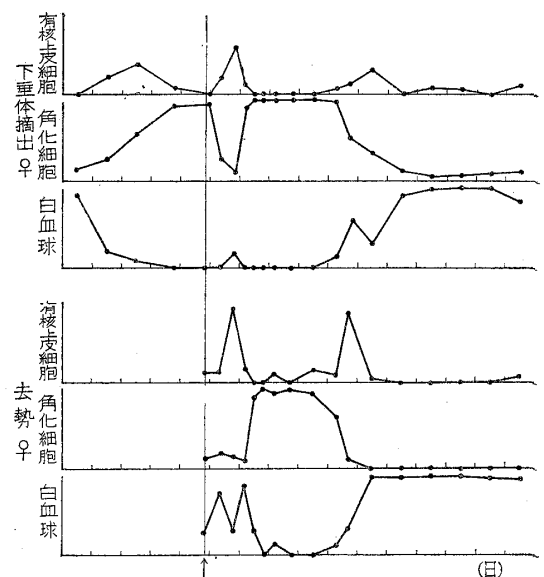
0.02mgを投与した例では5日間の観察期間中、4日目に有核細胞が僅かに出現した以外変化はみられなかつた。

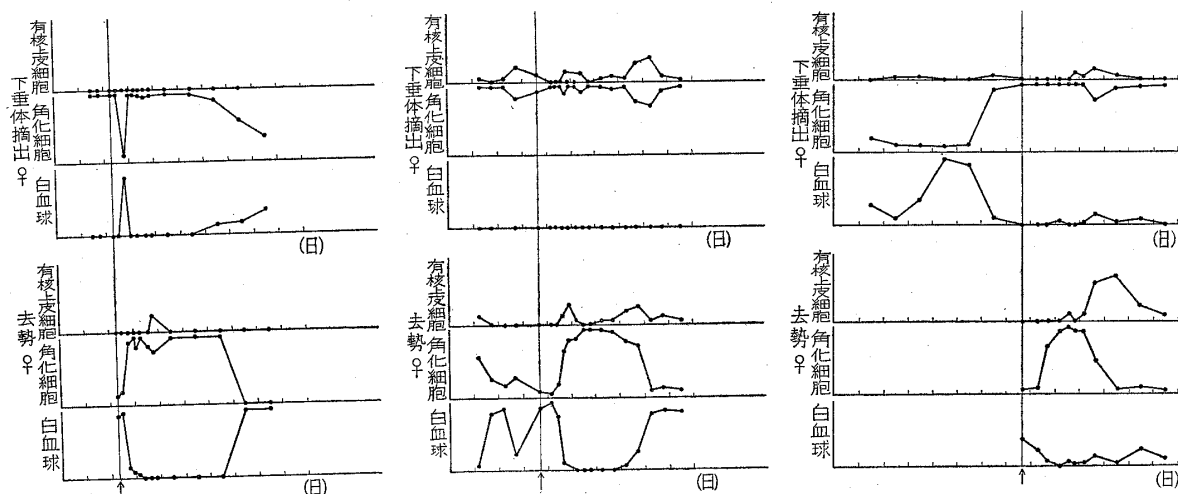
量を増して0.21mgを投与した例でも3日間連続発情に何らの変化をみられなかつた。此の場合、0.2mgは油溶の Progesteron, 0.01mgは水溶液で、両者を混合して注射することにより、吸収の差異による過誤を避けることに留意した。

第3項 合成発情物質

合成発情物質としては4・4'-dihydroxy- α - β -diethylbenzyl (Robal) 及び Hexoestrol (Suron) を使用した。Robal 20 γ を去勢側に投与すると、投与翌日著明な

第7図 Robal 15 γ 去勢側投与例



第8図 Robal 5.0 γ 去勢側投与例 第9図 Robal 5.0 γ 去勢側投与例 第10図 Robal 2.0 γ 去勢側投与例

白血球の出現が生じ、有核上皮細胞は出現せず、角化細胞は非常に減少した。然るに次の24時間の内に白血球は姿を消し、元の連続発情の形となつて以後の4日間全く変動を示さなかつた。

更に量を15 γ にすると、24時間目の腔脂膏はその大部分を有核細胞が占め、白血球と角化細胞は略々同じ割合で出現した(第7図)。

然し此の発情の中断状態も、36時間後には、元の連続発情状態に還り、そのまゝ約4日間続いた後、角化細胞は急激に減少し、白血球が大部分を占めて、その状態は6日間継続した。此の最後の6日間の腔脂膏は所謂静止期の像であり、角化細胞は極く僅かしか現れていなかった。此の例に就て同時に去勢側の腔脂膏を観察すると、Robal 投与後24時間で有核上皮細胞が多数出現し、それから後の24時間で腔脂膏は大部分が角化細胞で占められるようになり、此の連続発情様の腔脂膏は、そのまゝ約4日間つづいた後、再び白血球とおき変り、その後は引続き静止状態を保ち続けた。そこで此の両者の腔脂膏の変動曲線を比較してみると、下垂体摘出側の腔脂膏がRobal 投与後に変動し、それが一旦恢復してから後は、両者の腔脂膏が酷似した変化を示してゆくのをみた。

Robal 5 γ を投与した2組の並体結合では、1組は投与後12時間で大きな変動を示し、白血球が著明に出現した(第8図)。他の1組は投与直後には何らの変動も示さなかつた(第9図)。然しこれらは2組とも投与後4日目になると角化細胞は急激に減少して、白血球或は有核上皮細胞が出現して、連続発情状態は第8図の例で

は急に消失して行き、第9図の例では一時的に中断したが、この変化も一両日中に消失して元の連続発情に戻つて行つた。此の場合も去勢側の腔脂膏は、Robal 投与後24時間前後でその殆んどが角化細胞になり、然も此の連続発情様に出現した角化細胞は、反対側の下垂体摘出側の腔脂膏の角化細胞出現と並行して略々4日間つづき5日目頃より共に発情を中断した。

Robal を3 γ に減じて腔脂膏を投与後6時間毎に6回観察した例では、僅かに有核上皮細胞が一両日にわたつて出現したのみで、連続発情に殆んど変化はみられなかつた。然し此の場合も、去勢側の腔脂膏は投与後30時間で完全な発情状態となり、そのまゝ連続発情状態を継続した。

Robal 2 γ を投与した例では、直後の変動はみられなかつたが、4日目に変動が現れ、角化細胞の減少におき変つて有核上皮細胞及び白血球の出現をみたが、これも直に元の連続発情状態に戻り、その後3日間は変動を示さなかつた(第10図)。此の場合もまた去勢側は、Robal の投与後24時間で発情を示し、その発情は角化細胞の大きな山を作つて4日目には、元の静止状態に戻つた。但し静止状態に移行しはじめた時期は、此の例も下垂体摘出側が示した一時的な発情中断と、全く時を同じくしていた。

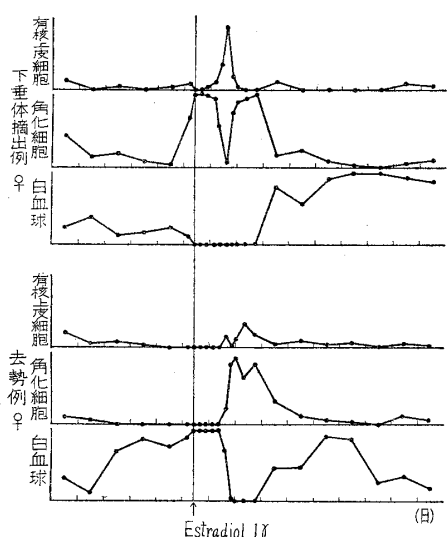
Suron 2.5 γ を投与した例では、投与後48時間迄発情状態に変化なく、投与後60時間目あたりから、白血球が大きく出現して来て、約48時間発情を中断した。同時に去勢側の腔脂膏をみると、Suron 投与後18時間目位から角化細胞が大量に出現して、約2日間つづき、下垂体

摘出側の連続発情中断と同時期に、静止期の状態に戻つてゆくのをみた。他の投与例も同じ傾向を示した。

第4項 Estradiol

Estradiol 1 γ を投与した例では、白血球の出現はみられなかったが、18時間後に角化細胞の殆んどが、有核上皮細胞と入れ変わる変化を短時間乍ら観察することが出来た(第11図)。然も此の変化は投与後24時間目には元の発情状態に戻つた。その時の去勢側腔脂膏も、中断した下垂体摘出側の発情の恢復と並行して、角化細胞を多数現出した後、再び元の静止状態に戻つて行つたが、此の去勢側の角化細胞消失の時期も亦、下垂体摘出側が4日目に静止期の腔脂膏像へ移行して行つたのと同じ頃であつた。そして両者共それ以後7日間、静止期の腔脂膏像を示しつづけ、下垂体摘出側の連続発情再現はみられなかった。

第11図 Estradiol 1 γ 去勢側投与例

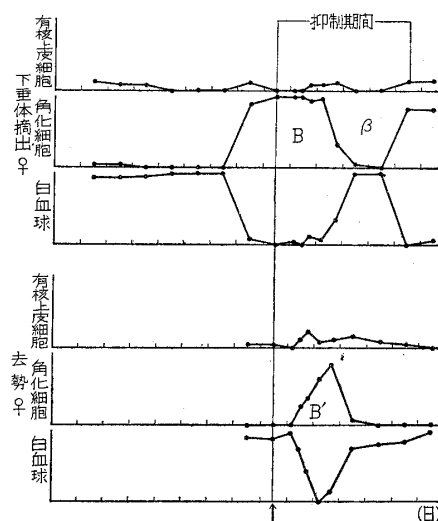


同じく Estradiol 1 γ を投与した他の1例は、投与後48時間しか腔脂膏の観察は出来なかったが、此の場合も投与後24時間の下垂体摘出側の腔脂膏は、角化細胞が減少して、有核上皮細胞が出現しはじめて居り、去勢側の腔脂膏は、投与後12時間目から徐々に角化細胞を多数現わし始めて居る。

Estradiol 0.6 γ の投与例では、1 γ 投与例と異り、ラッテが死亡した24時間頃迄の観察では、腔脂膏の変化はみられなかった。

Estradiol 0.4 γ を投与すると、下垂体摘出側は、投与後36時間迄全く変化を示さず、それ以後になって、急激に角化細胞が消失して白血球がそれにおき変り、約3日間此の状態をつづけた(第12図)。此の場合を又連続

第12図 Estradiol 0.4 γ 去勢側投与例



発情が中断しはじめる時期は、去勢側に Estradiol を投与して生じた一過性の発情の山の終焉と時を同じくしていた。

第4章 総括及び考按

種々の条件のもとで、下垂体の性腺刺激能力がどのように変化するかと云う問題を解明するためには、種々の実験が行われた。Meyer¹⁾ 及び Greep³⁾ 等の実験は何れも性ホルモンの投与をうけた動物から摘出した下垂体を、正常若くは、幼弱動物に移植するか、或はその抽出物を注射して、移植又は注射された動物の卵巢乃至は睾丸の被刺激状態を比較検討したものである。然し此の種の実験結果が生体内の腺葉の態度と同一であると考えられるわけには行かない。

筆者は腺葉を生体の原位置に保ちつつ、その活動状況、即ち腺葉ゴナドトロピンの放出の状態が、種々の条件下でどのように変化するか観察出来る方法として、去勢ラッテを一側に用いた並体結合を使つて実験を行つた。

去勢ラッテと結合された雌ラッテが、その卵巢の著明な肥大を示す、所謂松山後藤の現象の本態は、Witsch 及び Levine¹¹⁾ (1934) により実験的に解明された。即ち去勢側の下垂体を摘出することにより、他側の刺激で肥大していた卵巢はたちまち萎縮し、腔脂膏が示していた連続発情もたちどころに止んだと報じた。そして去勢ラッテに結合された相手の卵巢肥大や連続発情が、すべて去勢側の腺葉ゴナドトロピンの移行によつて惹起されたものであることを立証した。その後 Cutuly 及び Cutuly¹²⁾ (1938), Biddulph 及び Meyer¹³⁾ (1946), Gr-

cep 及び Jones³⁾(1950)等が夫々去勢ラッテに結合された正常、幼弱或いは下垂体摘出手術をうけた雌ラッテの著しい卵巣の肥大は、去勢側に或る種のホルモンを投与することにより、抑制されることを報じた。然し乍ら上述の実験は、何れも去勢ラッテと結合されたラッテの卵巣肥大の有無を秤量して、下垂体の Gonadotropin の状態を論じたもので、それが陰脂膏に連続発情像を示し、又その連続発情がどのような変化を示すかと云うことについては余り記載されていない。

去勢ラッテの下垂体ゴナドトロピンの移行を応用し、他側の雌に連続発情を起させてから、去勢側に種々の薬剤を投与して、去勢側下垂体の Gonadotropin の放出状態の変動を連続発情の変化から観察してゆくためには、一旦起つた連続発情が、他の色々な条件で変動しないことが、絶対必要条件である。そのためには、去勢側と結合する相手側の下垂体を摘出しておかねばならない。

正常の雌と去勢ラッテを結合しても、正常雌はやがて連続発情を示しては来るが、此の場合は正常側の下垂体の影響で何時変動が起らないとも限らない。そして先ず変動を起す不安がない状態になる迄には、約2カ月を必要とする。即ち卵巣が第Ⅲ期と云われる巨大囊腫濾胞で一杯になる時迄、待たねばならないからである。

下垂体摘出側は一旦連続発情に陥ると、その発情像は全く特異で、陰脂膏は角化細胞のみが、大量乾酪状に出現し、此の状態は所謂 Parabioseintoxikation 或いは heterogenous parabiosis と云われる Kachexie 状態或いは飢餓、脱水、感染等にも全く影響されず死ぬ迄その状態を保ち続けた。然も下垂体摘出が完全に行われたものについては、例外が無かつた。

所で、並体結合の片側を去勢して行う此の種の実験は、従来下垂体ゴナドトロピンは容易に他側に移行し、性腺ステロイドは分子量が小さいのに移行し難いと一般に云われていることを基礎としているが、それよりもむしろ下垂体摘出側の連続発情が全く独特であり、それを支配しているのは、他側の下垂体より放出される Gonadotropin であることの方が、この実験の一層重要な点であると思う。それであればこそ、去勢側に投与した被検物は、その下垂体に何らかの抑制作用を及ぼした時、他側の連続発情を大きく変動させるのである。

筆者が実験に用いるために選んだ薬物は、産婦人科領域に於て、更年期障害及び、自律神経症候群として、色々な年令の婦人にみられる自律神経失調状態に用いら

れ、すぐれた治療効果を示しているものである。

Nembutal Sodium は Luminal, Rovonal 等と同系統の薬物で、一般には鎮静催眠剤として臨床上使用されているもので、これが下垂体ゴナドトロピンの放出に抑制作用を示すことは、当然考えられるが、筆者の実験に於て、120g大のラッテにこれを使用して、20mgで24時間、40mgで4日間の連続発情の中断をみたことは、Nembutal Sodium が、下垂体ゴナドトロピンの放出を少くするような作用を持つていると見てよからう。更年期障害が、卵巣機能の衰退よりも、下垂体ゴナドトロピンの過剰によると云う見解をもつものがある(Albright¹⁵⁾ Perloff¹⁶⁾)。従つて鎮静催眠剤であるこれらの薬物には、その本来の作用の他に、下垂体ゴナドトロピンの過剰状態を是正すると云う作用機序があることも忘れてはならない。

塩酸プロカイン緩徐静注療法は、近来自律神経疾患などにも好んで用いられ、そのすぐれた効果は、九嶋¹⁷⁾により報告され、その後多くの追試者により認められているが、下垂体ゴナドトロピンに対する作用については、九嶋¹⁸⁾及び太田らが、人尿中の下垂体ゴナドトロピンを測定して、その臨床効果の有無に拘らず、Gonadotropin 放出に対する抑制作用は殆んどないと報じているが、筆者の実験でも連続発情に何等の変動も現れなかつた点で、下垂体の Gonadotropin 放出に対する影響はないと考えられる。

臍帯埋没をした例は、非常な大量を投与し、且つかなりの日数観察することが出来たにも拘らず、連続発情に変化が現れなかつた。而して前述の九嶋らの実験結果では、人尿中の下垂体ゴナドトロピンは、臍帯埋没によつて減少し、愁訴の好転があつたと述べている。更年期と去勢とは必ずしも同じ状態とは言えないから、又更年期障害時の Gonadotropin 過多と、去勢ラッテの Gonadotropin 過多との間に差異があるためかも知れないが、この点に関しては今後更に検討を要する。

Estrogen の如く発情作用を有せず、中枢抑制作用のみをもつものとして合成された p-Hydroxypropionone は、更年期障害をはじめ、一連の婦人科疾患の治療に有力視され、臨床使用例の報告²⁰⁾²¹⁾も行われているが、筆者がこれを皮下に用いた例では、20mg埋没では全く変化がみられず、大量の 0.1gr を投与した例では、4日目に僅かの白血球の出現をみた以外、6日間の観察では全く変動を示さなかつた。下垂体摘出側は一旦連続発情に陥ると、白血球は如何なる場合にも出現して来な

いのが普通であるから、此の僅かの白血球出現も、p-Hydroxypropiophenone が、多少とも去勢側下垂体の Gonadotropin 放出に影響を及ぼしたと考えてよいと思う。然し乍ら、120gr 前後のラッテに対して20mgの投与量は、人間に換算すると約8gr となり、0.1gr は約40gr に相当する。それ故この投与量を考えると、p-Hydroxypropiophenone が示す臨床効果が、下垂体ゴナドトロピンの放出を少なからしめるためのものとは考え難い。

一般に月経や分娩による内分泌変動に曝されることが多く、そのために自律神経の失調を来することが多い婦人に対して、Chlorpromazine は自律神経安定剤として、ひろく使用されるようになった。そして九嶋²²⁾等も自律神経症や腰痛などに対して、その効果を報じているが、その作用機序については、定説を得るに到っていない。筆者は Chlorpromazine が果す役割の中に、下垂体ゴナドトロピンの放出抑制効果が有るかどうかについて、1.0mgを2回投与して、下垂体摘出側の腔脂膏の観察をしたが、全く変動を見ることが出来ず、同じような催眠作用を持ち、然も早期に強力な連続発情の中断を惹起する Nembutal Sodium とよい対照を示した。

性ホルモンの中で Testosterone propionate は、0.2mgで、はじめて下垂体摘出側の連続発情を中断したから、大量では下垂体ゴナドトロピンの放出を抑制すると考えられる。Cutuly 及び Cutuly¹²⁾ は、筆者と同じ方法で、Testosterone propionate を用いて実験を行い、毎日その50γを1回宛8回投与して発情に変化を認めず、次で同じラッテに、3mgを投与してはじめて連続発情の中断が起つたと報じているが、此の場合は去勢側に雄を使用している。此の実験は Testosterone propionate に中枢抑制作用があることを示してはいるが、筆者は更に0.2mgあたりから中枢抑制作用の現れることを確かめることが出来た。即ち Cutuly 等が使用した量の十分の一以下である。Cutuly 等は中枢作用を定量的に調べては居ないから、比較することは出来ないが、筆者が去勢側に雄を用いた例では、0.1mgの投与で変動は起らなかった。以上の如く Testosterone propionate はラッテの場合0.2mg前後から下垂体への作用が現れて来る様であるが、これらは人間に換算すると20mg位となり、臨床上、下垂体ゴナドトロピンの過剰状態を是正すると云う作用機序を利用して、諸疾患の治療にこれを使用するには実用的ではない。

Progesterone は、少量よりはじめ、遂に0.21mgの大

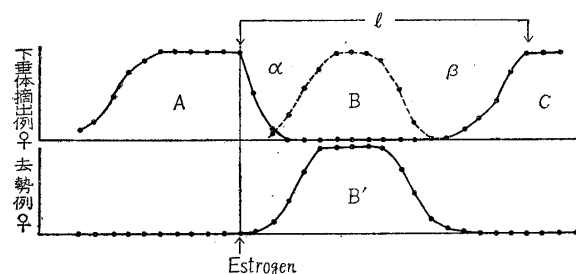
量を投与してみたが、連続発情は少しの変動も示さず、従つて中枢の抑制作用はないのではあるまいか。

発情ホルモンは近時その中枢作用が問題となつてゐるため、最小の変動量及び変動の持続期間などを細かく調べることにより、新に中枢作用の立場から臨床上の使用に際しての基準を出してみたいと考えた。

Robal 20γを投与すると、下垂体摘出側に翌日だけ発情の中断がみられ、その後直に元の連続発情に戻つたので、抑制は丸1日のみと考えた。更に Robal 15γを投与した例でも、第7図の如く同様の中断が翌日丈みられた。此の時同時に去勢側の腔脂膏をみると、去勢側にも連続発情様の大きな山が現れて居り、然も此の山は、対側（下垂体摘出側）の連続発情が、一旦中絶して再び元に戻る時期とよく一致し、更に一旦元に戻つた対側の連続発情が、今度は去勢側に起つた角化細胞の山の消失と時を同じくして終つていた。去勢側の角化細胞出現は、投与 Robal のためと考えられるが、対側に一旦中絶した後に現れた角化細胞の山は、去勢側の角化細胞出現と時を同じくしている点から考えて、Robal が去勢側から移行して来た為と考えるべきではあるまいか。そう考えると、15γ投与例の投与後6日目から数日間つづく対側の腔脂膏の静止状態は、去勢側下垂体に対する抑制作用が、未だつづいてゐるためとみてよからう。

Robal を5γ及び2γ投与した場合も、抑制作用が見られた。しかも今仮に下垂体摘出側の一時的な発情中断の恢復迄を、下垂体ゴナドトロピン放出の抑制期間と考えると、Robal 15γでは11日以上、5γでは5日或いはそれ以上、2γでは約3日と云う風に、投与量と抑制

第13図 Estrogen 投与時の発情状態変動曲線（角化細胞の消長のみで示す）の想定図



- B' Estrogen 投与により起つた去勢側♀の発情を示す
 B 去勢側に投与した Estrogen の移行によつて起つた発情
 l Estrogen が実際に下垂体を抑えて下垂体摘出例の連続発情を抑制していた期間

昭和34年11月1日

斎藤

1907—37

期間との間には比例関係がみられる。

以上の結果より筆者は、Robal 投与で生じた腔脂膏の変動曲線を、第13図に示すような想定図を画いて考えてみた。即ち実際の抑制期間は γ から β 迄続いているのだが、去勢側に投与した Robal が他側へ移行して来て β を形成する。第7図、第8図に於ても動物が永く生存しさえすれば、当然第13図に示すCの山が現れて、元の連続発情に戻り、それによつて下垂体の抑制作用が終了した時期を知り得たと思う。又投与直後の変動 α は、投与した Robal の量や、其他個体反応力の差により、その中枢への作用が急激でない場合は、現れない事もあると考えられる。

Suron 2.5 γ 投与の場合も、 α はみられず、 β が4日目頃から急激にあらわれているが此の変動をみると、Robal よりも中枢作用は少々強いように思われた。

Estradiol 1 γ を投与すると、第11図の如く、抑制は9日以上にわたっている。此の変動の曲線は、実に定型的で、投与直後の変動は6時間毎に腔脂膏を採取してとらえることの出来た細かい変動であつた。此の例の投与10日目の腔脂膏は、なお完全な静止期で、抑制が尚も続いているが、更に観察が出来たならば、当然元の連続発情に還り、それ迄の期間を Estradiol 1 γ の中枢抑制期間とすることが出来たと思う。

Estradiol と Robal の示した変動曲線を比較すると、Robal 2 γ 投与の第10図と、Estradiol 0.4 γ 投与の第13図は、抑制期間が略々同じであるから、投与量より計算すれば Robal の中枢作用は、Estradiol の $\frac{1}{10}$ 程度と云つてよいかと思う。更に β の谷が Estradiol では、Robal の場合と比較にならぬ位大きい。即ち Estradiol は末梢の発情作用では大差を認めないが中枢抑制作用は著しく強いことを示している。

性腺ステロイドは、並体結合動物の一方から他側に移行し難いと、以前は考えられていた。然し岩津²³⁾らは一側の動物から、性腺ステロイドの消費臓器である子宮や腔を剔除することにより、剔除側へ投与した Estrogen が容易に他側へ移行することを報じて、移行が一見行われなかに見えるのは、下垂体ゴナドトロピンの如く作用臓器が卵巢のみに限られぬためであることを報じた。然し前述の実験で、筆者が去勢側に投与した Estrogen は、単独去勢ラットの腔脂膏に僅かに発情像を起させ得る位の少量であるのに、それが果して第13図の想定図の如く、両方に B, B' のような大きな発情の山を作る能力があるかどうかと云うことも検討する必要がある。

そこで筆者は、去勢同志の並体結合の一側に、種々の量の Estrogen を投与して、下垂体摘出側の如き連続発情状態を作り、次いで発情を示さない対側に微量の Estrogen を投与して、同時に発情を示している側の Estrogen 投与量を半減してみることににより、想定図の変動曲線の α を缺くのみで、その他は、第10図、第12図などに極めて類似した変動曲線を作ることが出来た。即ち Estrogen が、下垂体ゴナドトロピンの放出を抑制した結果として出現すべき連続発情の中断は、投与した Estrogen が他側から移行して来るために、一時的にかくされることを、実験的に確かめることを得た。

以上筆者は、少量の Estrogen 即ち人間に換算して、常用量の1万或いは5万単位が、既に著明な中枢抑制作用を示すことを述べたが、同じ目的によつて行われた2、3の実験と比較してみることにする。

Meyer 及び Hertz²⁴⁾ (1937) は去勢ラットと並体結合した幼弱ラットの卵巢を秤量して、結合手術後毎日 0.2 γ の Estrone を10日間去勢側に投与すると、相手側卵巢の肥大が抑えられると報じた。又 Biddulph²⁵⁾等 (1941) は、正常雌と去勢雌を並体結合した場合、後者に dihydroxydiethylstilbene では毎日 0.0125 γ を10日間、Estradiol では 0.025 γ を毎日10日間投与して、他側卵巢の刺激効果を抑えることが出来たと報じた。これらは筆者の行つた実験と方法が異なるが、筆者の場合は Estradiol 0.4 γ を1回投与して約4日間の抑制効果をみたことは、卵巢秤量による実験が、全量 0.25 γ の Estradio. ではじめてその肥大を抑制したことと照し合わせて、極めて近い値と云うことが出来、更に卵巢秤量に使用された動物が、齢30日、70gr 前後のラットであるから、筆者の使用した 120gr 前後の動物に換算すると、更にその値は接近する。

又上述の実験では、発情物質である dihydroxydiethylstilben は Estradiol の $\frac{1}{2}$ の量で卵巢の肥大を抑制している。筆者の実験では、Robal の中枢抑制作用は、Estradiol の $\frac{1}{5}$ ～ $\frac{1}{10}$ と考えられるから、Estradiol を標準としてこの両者を比較すると、同じ合成発情物質であり乍ら、中枢作用は著しく異なることに気がつく。

又筆者の実験で Robal と Suron を比較しても、Robal 5.0 γ 投与時と Suron 2.5 γ の投与時の変動は少々似て居り、Suron は Robal より少量で強い中枢作用を示すことが解つた。

最近種々現われている合成発情物質は、上述の成績より考えて、末梢単位は同じでも、中枢作用は、その個々

に於て大分異ると考えられ、臨床上の使用に就ても、多角的検討が必要と思われる。

第5章 結 語

去勢ラッテと下垂体摘出雌ラッテの並体結合を用いて、諸種ホルモン及び薬物の下垂体ゴナドトロピン放出に及ぼす影響を観察して、次の如き結果を得た。

1. 薬物としては、Nembutal Sodium が著明な中枢抑制効果を示した。

2. p-Hydroxypropiophenone は大量の投与にも拘らず、期待された効果は殆んどみられなかった。

3. Chlorpomazine 皮下注射、臍帯埋没、塩酸プロカイン皮下注射には、下垂体ゴナドトロピンの放出抑制作用はないようである。

4. Progesterone には中枢抑制効果を認めなかった。

5. Testosterone propionate は非常な大量で僅かに抑制作用を示し、ラッテに於てはその抑制効果に、0.2mgと云う大量を必要とした。

6. 合成発情物質である Hexesterol (Suron) 4·4'-Dihydroxy- α - β -diäthylbibenzyl (Robal) は、少量、即ち人間に換算して2mg前後で著明な中枢抑制作用を示した。

7. Estradiol は更に少量の0.4 γ (人間に換算して0.2mg) でも大きな抑制効果を示した。

8. Robal, Estradiol 及び Suron を比較すると、Estradiol は Robal の5倍から10倍も強い抑制効果を示し、又 Suron は Robal の大凡そ2倍位の抑制作用を示した。

9. 発情ホルモンの投与で中断した連続発情が元に戻る迄の期間は、略々その投与量に比例し、120gr 前後のラッテで Robal 5 γ では6日。或はそれ以上、2 γ では3日、Estradiol では、0.4 γ で約5日であつた。

同様の事は Nembutal Sodium でも起り、此の場合は、24mgで2日、40mgで約5日の間、抑制効果を示した。

文 献

- 1) Meyer, R.K., Biddulph, C. and Finerty, J.C.: Endocrinology, 39: 23, 1946. — 2) Nelson, W. O.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 32: 1605, 1935. — 3) Greep, R.O. and Jones, I.C.: Rec. Prog. Horm. Reseach., 5: 197, 1950. — 4) Bunker, E. and Meyer, R.K.: Anat. Rec., 57: 339, 1950. — 5) 中尾健, 大森重次: 成医会誌, 65: 昭26, 1951. — 6) 今道友則: 医歯薬出版株式会社, 1955. — 7) 富川浩: 福島医誌, 3: 331, 29, 1954. — 8) 松山陸郎: 日新医学, 8: 1765, 1919. — 9) 後藤直: 日婦会誌, 18: 326—341, 387—439, 1923. — 10) Goto, T.: Arch. Gynäk., 123: 387, 1925. — 11) Witsch, E. and Levine, W.T.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 32: 101, 1934. — 12) Cutuly, E. and Cutuly, E.C.: Endocrinology, 22: 568, 1938. — 13) Biddulph, C. and Meyer, R.K.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 63: 92, 1946. — 14) Finerty, J.C.: Physiol. Review., 32: 3, 1952. — 15) Albright, F.: Endocrinology, 26: 24, 1936. — 16) Perloff, W.H.: An. J. Obst. & Gynec., 58: 685, 1949. — 17) 九嶋勝司: 産婦の世界, 1: 9, 昭25. — 18) 九嶋勝司: 産婦の実際, 5: 3, 昭31. — 19) 富松俊行: 福島医誌, 3: 347, 昭28. — 20) 長池博子: 産婦の世界, 8: 10, 昭31. — 21) 本多俊男他: 婦人自律神経症に対する popp 療法. — 22) 九嶋勝司: 産婦の実際, 5: 5, 昭31. — 23) 岩津俊衛: 千葉医誌, 26: 3, 83, 昭25. — 24) Meyer, R.K. and Hertz, R.: Am. J. Physiol., 120: 232, 1937. — 25) Biddulph, C., Meyer, R.K. and Gumbreck, L.G.: J. Exp. Zool., 88: 17, 1941. — 26) 竹脇潔: 内分泌叢書, 13, 協同医書出版社, 1954. — 27) 九嶋勝司, 鈴木泰三: 医学書院, 1950.

(No. 1075 昭34・7・3 受付)