Experimental Studies on the Central Nervous Control upon the Female Sexual Function

1. Ovulation caused by Electrical Stimulation of the Hypothalamus of Rabbits

By

Masahisa Mizuta

From the 1st Department of Internal Medicine, Kumamoto University College of Medicine
(Director: Prof. Dr. S. Katsuki)

1) Investigating the ovaries about 24-hours after the hypothalamic stimulation, it was observed that the most points (11 points) which caused the ruptured follicles were localized in the posteroventral portion including the mammillary body, and some were in the a'-cell region or in the periventricular layer. One of the stimulation of the lateral hypothalamic area induced ruptured follicles, too.

2) The stimulated points (8 points) which caused hemorrhagic follicles were widely scattered through the medial portion of the hypothalamus.

3) Ovulation was prevented by transection of the spinal cord in most cases, and in these negative cases ovulation was induced by injection of pregnancy urine. In 3 cases in which the thoracic cord was transected at levels below twelfth spine, the hemorrhagic follicles were induced by hypothalamic stimulation. It is considered that the prevention of ovulation by transection of the spinal cord would be due to the insensitivity to the gonadotropic hormone caused by disturbance of ovarian blood flow.

4) Ovulation (bleeding or luteinizing) was not induced in ovaries transplanted in the anterior chamber after hypothalamic stimulation, but was obtained after injection of a large amount of pregnancy urine.

5) Hypothalamic stimulation of one rabbit in which the cross circulation from jugularis to jugularis had been carrying out, also induced the ovulation in another animal as well as in the former one.

6) From the above results, it may be considered that the region most relating to the ovulation is in the definite part of the hypothalamus, and that the gonadotropic hormone released by hypothalamic stimulation acts on the ovary and causes the ovulation.

Experimental Studies on the Central Nervous Control upon the Female Sexual Function

2. Afferent Effect of the Ovarial Hormone upon the Hypothalamus

By

Masahisa Mizuta

From the 1st Department of Internal Medicine, Kumamoto University College of Medicine
(Director: Prof. Dr. S. Katsuki)

1) The author observed that the Hohleg's effect was inhibited by previous application of soluble phenobarbital.

雌性性機能の中枢性支配に関する実験的研究

熊本大学医学部第一内科教室（主任 勝木司馬之助教授）

水 田 雅 久

目 次

第Ⅰ編 視床下部の電気刺激による家兎排卵について	行性作用について
第1章 緒 言	第1章 緒 言
第2章 視床下部刺激による家兎排卵	第2章 脳幹麻醉剤の Hohlweg 現象に及ぼす影響
第3章 脊髓切断動物の視床下部刺激実験	第3章 視床下部破壊の Hohlweg 現象に及ぼす影響
第4章 卵巣移植動物の視床下部刺激実験	第4章 卵胞ホルモン大量投与或は去勢のTTG性発熱に及ぼす影響
第5章 交叉循環動物の視床下部刺激実験	第5章 考 按
第6章 考 按	第6章 総括並びに結論
第7章 総括並びに結論	
第Ⅱ編 卵胞ホルモンの視床下部に対する上	

第1章 緒 言
第2章 脳幹麻醉剤の Hohlweg 現象に及ぼす影響
第3章 視床下部破壊の Hohlweg 現象に及ぼす影響
第4章 卵胞ホルモン大量投与或は去勢のTTG性発熱に及ぼす影響
第5章 考 按
第6章 総括並びに結論

第Ⅰ編 視床下部の電気刺激による家兎排卵について

第1章 緒 言

視床下部の重要な機能の中でも下垂体の性腺刺激ホルモンの分泌生理に関する知見は近時著しく進展して来た。即ち下垂体剔除或は茎切断により排卵の抑制 (Fee & Parkes¹⁾, Westman & Jacobsohn^{2), 3)}, Brooks^{4), 5)}, Kurotsu et al⁶⁾, 小林⁷⁾), 性周期の不整又は停止 (Richter⁸⁾, Westman & Jacobsohn^{2), 9)}), 去勢前葉の抑制 (Westman & Jacobsohn¹⁰⁾及び Hohlweg 現象の抑制 (Fevold et al¹¹⁾, Herold & Effkemann¹²⁾, Hohlweg & Chamorro¹³⁾, Westman & Jacobsohn¹⁴⁾)等の事実が認められ今や間脳-下垂体前葉-性腺系の機能が阐明されつつある現状である。今これらに関する文献を回顧するに、

(1) 視床下部排卵中枢の局在について

頭部全体に交流ショックを加えて始めて排卵を誘致した Marshall & Verney¹⁵⁾の報告は、その後 Westman & Jacobsohn²⁾, 小林¹⁶⁾によつても追証せられたが、更に間脳の各部に電氣的刺激を加え排卵有効部位を明かにせんとする試みも尠くない。即ち Haterius & Derbyshire¹⁷⁾は視束交叉に直接する前部或は上部の限局せる部分, Harris は所謂灰白隆起部が排卵に有効であるとしたが, Markee 等²⁰⁾は単に視床下部が排卵に有効であるとして、それ以上の検索を行つていない。又松本等²¹⁾は電気凝固による破壊を加えて排卵との関連を観察し視床下部よりも更に吻側が意義ありとし、松谷²²⁾は之を追試したが共に破壊部位が広汎に過ぎ何れも部位的関係は明確ではない。倉智²³⁾は詳細に組織学的検索を行い、黒津のb交感帯に属する諸核即ち副脳室核、視束上核、前側核、腹内側核、後側核及び外側乳頭核が Hohlweg & Junkmann²⁴⁾のいう Sexualzentrum に一致するものであろうと述べたが、Nowakowski²⁵⁾は下垂体近傍の灰白隆起内側部の電氣的凝固が排卵に有効なりとし、藤井²⁶⁾は固有扁桃核の刺激も排卵を起すと記載している。

最近小林⁷⁾は視床下部中部が有効でそれより前後に遠ざかるにつれて排卵率が急激に低下することより排卵中枢が下垂体近傍の神経核に存するであろうと推定して Spatz²⁷⁾の所説を支持したが組織学的所見の記載がない。

(2) 中枢刺激性排卵に関与する神経性機構について

排卵発現に関して卵巣の神経性連絡を要するや否やについての見解は一致していない。Friedman²⁸⁾及び黒田²⁹⁾は卵巣の異所的移植を行つて神経性連絡から離断した後も妊婦尿注射によつて能く排卵を誘致し、倉智²⁸⁾も唯1例ではあるが視床下部腹内側核の刺激により移植卵巣に於ても正常位置に存する卵巣と全く同様の卵胞内出血を認め、又頸部交感神経切断が本排卵に対して何等影響を及ぼさないことを明かにした。Hinsey & Markee³⁰⁾は脊髓の高位切断後妊婦尿を注射して排卵を見たことより、少く共排卵には中枢神経より出る遠心性線維の関与を要せず下垂体を介して純内分泌性に惹起されると報告した。反之 Kraut³¹⁾及び山口³²⁾は卵巣機能に関して之に分布する自律神経の意義を強調しており、Marshall & Verney¹⁵⁾も電氣的刺激による排卵が脊髓切断によつて抑制されるのを観察し之を脊髓ショックにより発情の脱落を招来したものと解したが、他方 Brooks³³⁾は交尾性排卵が薦髓除去家兎に於ても尚発現するが腰髄又は胸髄切断家兎では最早起らなくなる事実を報じ、近時 Nowakowski²⁶⁾は視床下部の電気凝固によつて起される排卵が胸髄切断後は発現されず、1例から腰髄切断48時間後に灰白隆起内側部に電気凝固を加え破裂卵胞を起した事実より、この抑制現象は単にショックのみでは理解し難く之は視床下部性中枢より脊髓の性中枢に至る径路 (Spatz²⁷⁾は之を Krücke & Laruelle の Tractus parendymalis を通る假想上の遠心性線維と説明する) の遮断によるものであらうと解している。然し乍ら Markee, Pasqualetti & Hinsey³⁴⁾は脊髓切断が卵胞ホルモン (以下「卵ホ」と略記) 分泌に及ぼす影響を明かにせんとし家兎を用いて実験を行い、切断された高さに応じて卵ホ分泌の抑制作用が異なる事実を明かにした。即ち第8胸髄切断後は急速にして高度而も長期に亘つて抑制せられ、術後16日に至るも尚20%の低下を認め爾後も恢復の傾向が見られぬに反し、下部胸髄或は上部腰髄の切断では軽度で而も切断8日後既に4%の低下しか見られない程の恢復を認め、高位切断の意義を連絡路の遮断というより血管運動神経切断による卵巣血行の障礙に求めているようである。所で下垂体剔除或は茎切断によつて排卵が抑制されるのを明かにした上述の研究は間脳-前葉-性腺系の存在を直接的方法によつて巧妙に立証するものであるが排卵陰性を指標とするため重篤な手術侵襲又は副損傷による非特異的抑制の疑義を免れず、且つ之等の研究は本排卵発現の内分泌性機序を有力に闡明するものではあつてもこの事実が直ちにその神経性関与を否定する根拠とはなり得ないと思われる。

以上を要するに性機能特に排卵機能に密接な関連を有する視床下部の部位の詳細並びに神経性機構に関しては今日尚一致した見解にあるとは言い難い。

依つて私はこの中枢の部位を明かにする目的で家兎を用い視床下部に電気刺激を加えて排卵誘致の有無を検索し、更に本排卵に関与する神経性機構を解明せんとし脊髓切断、自家卵巣の前眼房内移植及び交叉循環を施行したので以下その成績を報告する。

第2章 視床下部刺激実験

第1節 序言

中枢刺激時の排卵に関する所見については諸家の見解が一致していないことは既に述べた如くであるが、之は恐らく使用家兎の内的条件 (発情の有無)、刺激方法並びにその条件、中枢刺激より卵巣観察に至る時間換言すれば観察される卵巣機能相の種類等が各実験者により異なつておるのみならず同一研究者に於ける実験に於ても統一されていないことがあるのもその一因であると想像される。私は特にこの点を考慮し以上の諸点を全て統一して観察した。

抑々排卵を直接の検索目標とする実験ではその排卵能力乃至卵巣の前葉ホルモン感受性の如何がその成績を左右する重要な因子となり (小林¹⁶⁾)、産褥授乳禁止後20日頃迄の家兎は常に発情を示し前葉ホルモン感受性が鋭敏で且つ個体差も少いとされており、従つて本実験に於ては斯かる家兎を用うことが理想的であるが実際上入手困難である。所が Dury & Bradbury³⁵⁾、Sawyer & Markee³⁶⁾によつて前処置として1日1回、Estradiol benzoate 85r を2日に亘つて皮下に注射すれば非発情家兎でも自然の発情家兎に似た状態が容易に得られ、排卵刺激に対する感受性が増強されると報じられている。よつて私はこの方法を応用して実験を行つた。

第2節 実験方法

使用家兎の選択: 原則として体重3.0kg内外の経産家兎を選び2週間以上単独に隔離し, 卵巣の發育程度, 経産の有無及び黄体並びに畸型, 癒着の有無を予め観察するため試験的開腹を施行, 更に5~7日を経て前述の如き前処置を行い然る後実験に供した。

中枢刺激方法: 中枢の電気刺激は無麻酔にて冠状・矢状両縫合を指標として頭蓋に小孔を穿ち, 黒津・清水式電極保持器によつてエナメル被覆ニクロム線にて作製せる双極針(尖端露出, 極間距離0.2mm)を脳内に挿入し市河思誠堂製の万能電子管刺激装置により矩形波(頻度 60cyc. 波巾 8.3msec. 電圧 3 V.)を以つて40秒間隔で20秒宛3回, 更に30分後同一刺激を反覆した。一部我々が試作した矩形波発振装置を用いた。

排卵の判定と組織標本作製法: 最終刺激より常に24時間を経て開腹, 肉眼又はルーペを用いて両側卵巣を観察し, 必要に応じて組織標本作製してその正確を期した。排卵の判定は Friedman⁸⁷⁾, 佐伯³⁸⁾, 藤間³⁹⁾によつたが, 佐伯の記載する所に従つて卵巣表面に隆起せざる暗赤黒色の出血点は除外し, 鮮紅色の新鮮出血のみを対象として判定した。尚排卵陰性を呈した家兎の一部については週余を経て再び刺激を反覆したものがあるが, 陽性例は全て屠殺して再度の使用を避けた。

一般に Friedman 反応に於ては破裂卵胞及び出血卵胞を含めて反応陽性として之等は同格に取扱われているが, Westman & Jacobsohn⁹⁾は夫々陽性, 弱陽性と區別して表現しており, 比較的近年 Harris¹⁹⁾は視床下部内に電極を挿入後固定を行つて同一部位に対し間歇的に数回の刺激を行い, 夫々刺激時間を変更して1分刺激で卵巣に何等の反応を示さなかつた同一例が3分刺激では破裂・出血両卵胞を示し, 更に10分刺激では出血卵胞を認めず全て破裂卵胞を起した例及びそれに類似した多数の例を経験し, 破裂卵胞のみ示したものを(+++), 破裂卵胞, 出血卵胞を共に含むもの(++), 出血卵胞のみを示すもの(+), 以上の変化を認めないものを(-)と區別して表現した。私も之に倣い一応之を區別して表現することとした。即ち, 1) 噴火口状排卵出血点(破裂卵胞)を1個以上認めた場合, 2) 卵胞破綻に至らず卵胞内出血(出血卵胞)に止まりし場合, 3) 上述の変化を認めないものゝ3段階に區別して夫々(++), (+), (-)の略号を用いて表現した。

実験終了後は空氣栓塞により致死せしめ, 脳及び卵巣をフォルマリンで固定した後, 前者はツェルロイジン包埋後20~25 μ の連続切片とし, カルボール・チオニン染色, 八代氏髓鞘染色を行つて刺激部位を確め, 後者はパラフィンで包埋して6~8 μ の切片となし, ヘマトキシリン・エオジン重染色を行つた。

尚, 視床下部を便宜上乳頭体諸核及び後側視床下核, 腹内側視床下核, 前側視床下野の高さにより夫々後部, 中部, 前部を分ち, 視床前野を含めて都合4部に分けた。

第3節 実験成績

刺激部位を確めえた35例38点の中, 排卵陽性を示せるもの19点でその内訳は破裂卵胞11点, 出血卵胞8点であつた。今, 刺激部位を視床下部模型図に一括して投影し, 排卵の有無との関連を図示すれば第1図の如くなる。

第1図 視床下部刺激部位と排卵の関係

第1表 視床下部後部刺激例

番号	体重 (kg)	視床下部刺激		排卵
		左	右	
51	3.3	右	乳頭体の高さで内側より脳弓に接す	++
65	2.5	左	外側乳頭核内側縁	++
66	2.6	右	乳頭上核の直ぐ背側(脳室周囲層か)	++
71	2.8	左	内側乳頭核	++
74	3.0	左	乳頭上核	++
75	3.0	右	後側核の高さでa'細胞区	++
78	2.6	右	後側核後部	++
52	3.2	左	後側核	+
61	3.0	左	後側核	+
69	2.8	右	後側核の高さで脳弓に背外側より接す	+
70	3.0	右	後側核	+
55	3.6	左	外側乳頭核	-
56	3.2	左	介在核	-
64	2.4	左	外側乳頭核の外側	-
69	2.5	左	後側核の高さで脳弓に背内側より接す	-
70	2.8	左	後側核	-
72	2.8	右	背側視床下野	-
79	3.0	右	Tract. pedunc. transv.	-

第1項 視床下部後部刺激群

本群に属する16例18点の刺激により第1表の成績を得た。即ち陰性例は僅かに7点で他の11点の刺激では破裂卵胞7点、出血卵胞4点を示した。破裂卵胞を呈せる部位は、乳頭体の高さに於ては内側及び外側乳頭

A-D: 前額断

E: 矢状断

A: 視束前野

B: 視床下部前部

C: 視床下部中部

D: 視床下部後部

● 排卵(++)

○ 排卵(+)

× 排卵(-)

核、乳頭上核及びその周辺部に限られ、後側視床下核の高さに於てはその底部で而も内側部にのみ見られた。又出血卵胞を誘発せる部位は後側視床下核で而もその後方に存し、排卵陰性を示せる部位は乳頭体を中心としたやゝ遠隔の部位にあつた。同じ乳頭体の高さに於ても、外側或は内側乳頭核刺激により破裂卵胞を起したが(家兎 No. 71, No. 65), それより背側になるにつれて出血卵胞を(No. 70), 更にその背側では排卵陰性を示した(No. 72), (第1図, D, E参照)。而して私の使用した程度の成熟家兎では頭蓋表面より乳頭体に至るまでの深さは大凡18~19mmであつた。次に2~3の代表例について述べる。

第1例(No. 65)

刺激後24時間を経て卵巣観察後直ちに屠殺、その右側卵巣に於ては噴火口状排卵出血点2個を算し、肉眼的に頂点より鮮紅色血液の流出するのを認めた。左側に於ては円錐状に突出し頂点に出血点が見られるが未だ破綻せず、之をガーゼにて軽く拭い容易に出血を来して上述破裂卵胞と全く同様な所見を呈した破裂卵胞1個と、半球状に突出して卵胞被膜下に充血を透見しガラス板で圧を加うるも褪色せず出血卵胞なることの判明したもの1個を認めたので排卵(++)と判定した。右側卵巣より作製せる破裂卵胞の組織標本を鏡検するに、卵胞壁は一部欠損して破裂口となり、こゝよりエオジンに淡染する卵胞液並びに之に混ざる赤血球の噴出する像が認められる。顆粒膜細胞層は配列も不規則となり層内にも出血が見られ、之が卵胞腔内に流出する像を認め、同細胞は正常のそれに比較して既にやゝ淡染の傾向を示し原形質もやゝ肥大の傾向にある(第2図, B)。本例の刺激部位は外側乳頭核であつた(第2図, A)。

第2図

A. 外側乳頭核刺激(No. 72)

B. 刺激24時間後の破裂卵胞(27×)

第2例(No. 71)

内側乳頭核の刺激により(第3図, A)左側卵巣に噴火口状排卵出血点3個、右側には円錐状に突出するが破裂口を認め得ざるもの2個、半球状突出を示せる出血卵胞3個を算し排卵(++)と判定した。左側卵巣より得られた破裂卵胞を図によつて示す(第3図, B)。

第3例(No. 70)

後側視床下核(左側)を刺激するも排卵を認めず、更に1ヵ月後、同核(右側)を刺激して(第4図, A)右側卵巣には排卵を見ないが左側には3個の出血卵胞が認められた。即ち肉眼下直径2~4mmの半球形を呈して卵巣表面より隆起しており、卵胞膜を透して卵胞腔内に鮮紅色の出血が認められ、ガラス板により圧するも褪色しない。鏡検上も破裂口を認めず頂部は菲薄となり腔内に多量の赤血球を認め、顆粒膜細胞は肥大することなく却つて腔内出血により圧迫菲薄化の傾向を認める。以上の所見より排卵(++)と判定した(第4図, B)。

第 3 図

A. 内側乳頭核刺激 (No. 71)

B. 刺激24時間後の破裂卵胞 (27×)

第 4 図

A. 後側視床下核刺激 (No. 70)

B. 刺激24時間後の出血卵胞 (27×)

第 5 図

A. 背側視床下野刺激 (No. 72)

B. 刺激後排卵陰性 (27×)

第4例（No. 72）

乳頭体の高さに於ける背側視床下野を刺激したが（第5図，A）排卵を呈せず，卵巣は全般的にやゝ充血性で図示する如き正常卵胞に比して大なる卵胞を多数認める（第5図，B）。之は前処置として使用した卵ホ作用によるものと考えられるが以上の所見より排卵（－）と判定した。

第2表 視床下部中部刺激例

番号	体重 (kg)	視床下部刺激		排卵
		左右	部位	
53	2.2	左	腹内側核の高さで外側核	++
57	2.9	右	腹内側核の高さでa'細胞区	++
64	2.5	右	第3脳室周囲層	++
54	2.5	右	同上	+
58	2.6	左	腹内側核の外側縁	+
79	2.9	右	背内側核	+
54	2.4	左	腹内側核	－
67	2.8	右	背内側核	－
72	2.7	左	第3脳室周囲層	－
76	3.7	右	背内側核	－
73	3.0	左	腹内側核，背内側核の中間部	－
80	2.6	左	腹内側核の高さで外側核	－

第2項 視床下部中部刺激群

11例12点の刺激により第2表の如き成績を得たが排卵陽性6点の中破裂卵胞を誘致したもの3点で，その刺激部位は腹内側視床下核の高さに於けるa'細胞区（勝木^{40）}及び脳室周囲層に存し，他に外側視床下野のものがあつた。爰に特記すべきは排卵陽性例の大多数が刺激時殆んど全身反応を示さなかつたのに対して，外側視床下野刺激で排卵を見た1例（No. 53）では典型的に全身の交感神経刺激症状を呈したことである。又，従来一部の研究者によつて重視せられた腹内側視床下核及びその近傍の刺激例について見るに，少く共今回私の用いた程度の刺激では毎常排卵を起すとは限らず，明かに後部に比して排卵率が低かつた，以下排卵を起した代表例について述べる。

第1例（No. 64）

左側外側乳頭核の外側部を刺激したが排卵を見ず，7日後，右側の脳室周囲層を刺激して（第6図，A）左側卵巣に排卵出血点2個及び出血卵胞1個を認め，右側には排卵を見なかつた。以上より排卵（++）と判定した。刺激後30時間を経て左側卵巣より得られた破裂卵胞は図示の如く，顆粒膜細胞層の配列は不規則となり，同細胞の原形質が肥大して軽度の黄体化が見られる（第6図，B）。

第6図

A. 脳室周囲層刺激（No. 64）

B. 刺激30時間後の破裂卵胞（27×）

第2例（No. 53）

腹内側視床下核の高さに於ける外側視床下野を刺激したが（第7図，A），刺激時体動著しく前肢にて床を掻き耳血管収縮して瞳孔著明に散大し号泣持続した。刺激を中止すれば平静となる。卵巣は左側に破裂卵

胞1個、直径3~4 mmに及ぶ大卵胞2個を算し、右側は破裂卵胞1個及び直径5 mmの大卵胞1個を認めたので排卵(++)と判定した。爰に左側卵巢より得られた破裂卵胞の組織像を示す(第7図, B)。

第7図

A, 外側視床下野刺激(No. 53)

B, 刺激24時間後の破裂卵胞(27×)

第3表 視床下部前部, 視束前野刺激例

番号	体重(kg)	視床下部刺激		排卵
		左右	部位	
59	3.1	右	前側核の高さでa'細胞区	++
68	2.9	左	前側視床下野	+
59	3.0	右	視束前野	—
67	2.6	左	同上	—
77	3.2	左	副脳室核の高さで脳弓に外側より接す	—
78	2.6	右	前側視床下野	—
81	2.5	左	視束交叉	—
82	2.8	右	視束前野	—

第3項 視床下部前部及び視束前野刺激群

本群に属する8例8点の成績は第3表に示す如くで、その中排卵陽性のものは僅か2例であつて、出血卵胞を呈した例の刺激部位は前側視床下野に存し、他の破裂卵胞誘致例のそれは前側視床下野のa'細胞区であつた。視束前野よりは何れも排卵を認め得なかつた。次に破裂卵胞を誘致した1例について述べる。

第8図

A, a'細胞区刺激(No. 59)

B, 刺激24時間後の破裂卵胞(27×)

第1例（No. 59）

視床前野刺激により排卵を呈せず、18日後前側視床下野でa'細胞区を刺激し（第8図，A），左側卵巣より図の如き破裂卵胞を得た（第8図，B）。

第4節 小 括

1) 矩形波による視床下部刺激を行い、35例38点の刺激により排卵を認めたもの19点である。その中11点より破裂卵胞を、8点より出血卵胞が見られた。

2) 之を刺激部位との関連から見ると、出血卵胞は視床下部内側部の広汎なる部位から得られたが破裂卵胞を呈せる部位は視床下部後部の腹側で乳頭体を中心とするものが大多数を占め、その他中部の脳室周囲層及びa'細胞区であつた。外側視床下野のものも1例あつた。

第3章 脊髓切断動物の視床下部刺激実験

第1節 序言並びに実験方法

視床下部の電氣的刺激に際して軽度ではあるが家兎の呈する反応、及び第2章第3節に於て明かにした排卵有効中枢部位より見て、一見本排卵が純神経性に惹起されるのではあるまいかという疑義も生ずる所で、事実脊髓切断（以下「脊切」と略記）によつて排卵が抑制せられることが知られており、近時 Willig⁽⁴¹⁾, Nordmeyer⁽⁴²⁾は卵巣機能に関してそこに分布する自律神経特に副交感神経の意義を強調している。爰に於て脊切が本排卵に如何なる影響を及ぼすかを明かにせんとして次の方法によつて実験を行つた。

先づ脊切の方法について述べる。家兎を腹位に固定した後、脊髓ショックを可及的防止せんがため10%イソミタール・ソーダ溶液0.5ccを静脈内に、1.0ccを皮下に注射して早急に深麻酔に陥らしめ、切断せんとする高さの脊椎棘状突起を露出して之を骨鉗子にて切除し、出血を避けつゝ該部脊椎管をひらき脊髓を露出する。次に注射針を以つて切断せんとする脊髓部位を充分時間をおいて穿刺を繰り返し、穿刺時家兎が何等の反応をも示さなくなるに及んで尖刀にて切断する。而してこゝにサルファ剤の撒布を行い創面を縫合する。爾後は排尿不能に陥るため毎日下腹部を圧迫して排尿を図つた。

尚、一部家兎に於ては脊切1～2日前、両側の頸部交感神経を切断してその影響をも観察した。

脊切後より刺激に至る時間、刺激条件については第4表に示した通りである。

実験終了後は解体して所要部位の切断が完全に行われたか否かを確めた。

第4表 脊 髓 切 断 例

番 号	切 断 位	体 重 (kg)	切断後刺激迄の時間	排卵	視 床 下 部 刺 激		備 考
					条件	部 位	
85*	B W.4	2.8	6時間	—	1	腹内側核の高さa'細胞区	
86*	B W.5	2.6	6時間	—	1	内側乳頭核	切断30時間後妊婦尿10cc注射により排卵（++）
118	B W.7	2.5	14 日	—	2	内側乳頭核	
		2.5	20 日	—	2	内側乳頭核	切断22日後妊婦尿10cc注射により排卵（++）
112	B W.12	2.6	20 日	+	2	後側核	
		2.5	43 日	—	2	腹内側核	切断38日後臀部潰瘍形成
117	L W.1	2.9	6 日	—	2	内側乳頭核	
87	L W.1	3.2	5 日	—	1	外側乳頭核	切断6日後妊婦尿10cc注射により排卵（++）
84*	L W.1	2.8	6時間	—	1	腹内側核の高さ外側核	
		2.8	5 日	—	1	後側核	切断7日後妊婦尿10cc注射により排卵（++）

120	L W.2	2.4	11 日	—	2	外側乳頭核	
		2.5	18 日	—	2	不 明	
94	L W.4	3.1	24時間	—	1	後側核の高さで脳弓に外側より接す	
		3.1	4 日	+	1	乳頭体吻側	
93*	L W.5	3.0	24時間	—	1	外側乳頭核に背側方より接す	
		3.0	3 日	+	1	内側乳頭核	
91	L W.5	2.7	2 日	—	1	後側核の高さ外側核	切断4日後プレホルモン200単位皮下注射により排卵(一)

- 1) 本表中*を附せる4例は脊切前、両側頸部交感神経切断せるを示す
 2) 刺激条件(1)は万能電子管刺激装置による矩形波(頻度60cyc 波巾8.3msec電圧3v.)を以つて40秒間隔で20秒宛3回、更に30分後同一刺激反覆せるを示し、(2)は試作矩形波発振器により頻度60cyc電圧3v.で3分毎に20秒宛1時間に亘つて反覆せるを示す

第2節 実験成績

家兎11例について各高位で脊切を行い之に17点の刺激を加えて第4表の成績を得た。先づ脊切後の時間的關係では排卵陽性(出血卵胞)を呈した3例は夫々3日、4日、20日を経て刺激せるもので、2日以内の刺激によつて排卵現象の認められた例は無かつた。

脊切の部位(高位)より見るに陽性例は夫々第5腰椎、第4腰椎、第12胸椎の高さ即ち比較的低値の切断で、一方それらの刺激部位は夫々内側乳頭核、乳頭体吻側、後側視床下核であつた。

脊切後は前に記載の排卵有効部位を刺激しても排卵を呈しない場合が多く、之等陰性例に於ても妊婦尿10ccの静注で毎常破裂卵胞を呈した。組織学的にも正常家兎に於ける妊婦尿注射の場合と較べて両者の間に差は見られない。1例に於て第5腰椎部で脊切を行い、4日後之にプレホルモン200単位の静注を行つたが子宮、卵管の充血、肥大が認められたが排卵は認めなかつた。

又、第12胸椎以下の高位で脊切を行つた各例の卵巣は外観上正常家兎のそれに比して大差を見ないが、反之第7胸椎以上の高位で脊切を行つた例では卵巣はやゝ蒼白色を呈して中等度以上の發育卵胞を認めることは困難でこの傾向は脊切後時期を経たものほど顕著に窺われた。この所見はかなり興味ある所である。

頸部交感神経切断を併行した例では排卵を認めたもの、然らざるものがあつて一定の傾向は得られなかつ

第9図

A. 脊髄切断(B.W.7)後内側乳頭核刺激(No. 118)

B. 脳刺激後排卵陰性(16×)

C. 同一例, 妊婦尿注射による破裂卵胞(39×)

た.

次に2~3の代表例について述べる.

第1例(No. 118)

第7胸椎の高さで脊切を行い14日を経て内側乳頭核(左側)を刺激したが排卵を見ず, 更に6日後同核(右側)を刺激したが(第9図, A), 前回同様排卵陰性に終った. 卵巣は両側共やゝ柔軟で弾力性に乏しく, 色調蒼白を呈して図示の如く卵胞の発育は見られない(第9図, B). 然るに開腹当日妊婦尿10ccの注射により破裂卵胞を認めることが出来た. 尿注射後30時間を経て得た破裂卵胞を図によつて示す(第9図, C).

第2例(No. 112)

第10図

A. 脊髓切断後, 後側視床下核刺激(No. 112)

B. 刺激4日後の出血卵胞(39×)

C. 脊髓切断(B.W. 12)45日後卵巣所見(16×)

第12胸椎の高さで脊切20日後, 後側視床下核を刺激(第10図, A), 24時間を経て卵巣を観察するに左側に出血卵胞1個を認めたが右側には排卵を見ず, 更に3日を経て排卵陽性なりし左側卵巣のみ摘出して組織標本を作製したが, 卵胞内に出血してその周辺部に於ては既に顆粒膜細胞の黄体化が認められた(第10図, B). 更に19日後(脊切43日後)腹内側視床下核の内側縁を刺激したが排卵を認め得ず, 然るに中等度に発育せる卵胞の発生が見られた(第10図, C).

第3例(No. 93)

両側の頸部交感神経切断後24時間を経て第5腰椎の高さで脊切を行い, 更に24時間後に外側乳頭核刺激を行うも排卵を見ず, ついで2日を経て内側乳頭核を刺激するに(第11図, A), 出血卵胞1個を認め得た. 図は刺激24時間後の摘出卵巣で, 半球状に突出せる卵胞内に軽度の出血が見られ, 強拡大鏡検上顆粒

第 11 図

A. 脊髄切断後、内側乳頭核刺激 (No. 93)

B. 刺激24時間後の出血卵胞(27×)

膜細胞の原形質肥大と淡染の傾向が見られた(第11図, B).

第3節 小 括

1) 脊切施行後6時間乃至43日を経た家兎11例について17点の脳刺激を加え排卵(出血卵胞)を起せるもの僅かに3例3点で、これら陽性例は何れも脊切3日以後に刺激を行い且つ第12胸椎以下の高さに於て切断せる例であつた。

2) 頸部交感神経切断を脊切と併せ行つた例では排卵を起せるもの、然らざるもの等があつて一定の成績は得られなかつた。

第4章 卵巣移植動物の視床下部刺激実験

第1節 序言並びに実験方法

倉智²³⁾は1側卵巣をそのまま腹腔内に残し他側卵巣のみ摘出を行つてその卵巣片を前眼房内に移植し、腹内側核刺激後24時間を経て移植卵巣の観察を行い、腹腔内卵巣と全く同様の卵胞内出血を認めたことから本排卵は神経性関与を要せず下垂体を介して純内分泌性に発現すると結論した。言う迄もなく前眼房は無色透明半球状の角膜で覆われ後方には血管に富む虹彩を控え、内に栄養豊富なる前房液を満して移植とその逐時的観察に最適の条件を具備しており、Fontana (1780) 以来多数学者によつて該部への移植が試みられて来た。然し乍ら Dworzak & Podleschka⁴³⁾は1側卵巣を腹腔内に残す時は眼刺激症状よく移植に成功せずと報じ、黒田²⁰⁾は1側のみ去勢を行つて仮令移植に成功したとしても、妊婦尿注射により腹腔内に残された卵巣に完全排卵を誘致した場合でも移植卵巣には何等の反応が認められず、従つて完全に両側共去勢を施行する必要があると説き、又時として妊婦尿注射によらず移植卵巣の卵胞内に自然出血を見ることがあり、この場合は妊婦尿注射によるものとは異つて出血は単に吸収せられて絶対に黄体化の傾向を示さない事実を明かにした。更に黒田は妊婦尿を注射して移植卵巣に排卵(卵胞内出血)を誘致させるためには Friedman 反応に於ける場合に較べてかなり大量の妊婦尿即ち1回10cc宛一昼夜に3回注射するを要し、かゝる大量の注入を行つても排卵が発現する迄にはかなり長時間(平均34時間)を要すると述べている。私は以上の諸点を考慮して次に述べる方法によつて卵巣移植を行つた。

即ち家兎を腹位に固定して背側より卵巣に達し、卵巣門より充分離れてコッヘル鉗子にて鉗みそれに接して卵巣を剔出、直ちに生理的食塩水に浸したガーゼにて包み、断端結紮後、他側卵巣も同様剔出して創面を縫合する。

次いで摘出卵巣の表面より鋭利刀を以つて極めて薄い半米粒大の小切片を作製し、家兎の頭部を充分に固定した後開眼器を掛けて眼球固定ピンセットにて眼球を固定、槍状刀を把持して角膜上部に角膜面の切線に

近く2～3 mmの横切開を加え、予め作製した卵巢小片を速かに小型ピンセットにて前眼房内に投入する。

この操作は角膜切開口の癒着急速なる為可及的迅速に行わねばならない。然れば組織片は前眼房内虹彩上に現われるが、直ちに刀柄部を以つて軽く角膜面を押しつゝ切片を前眼房の後下方に送る。後日移植片の逐時的観察が瞬膜により妨げられるのを防止せんが為である。家兎2羽については片側のみ去勢を施行し、他は全て両側去勢を行つた。尚以上の移植操作は両眼について行つた。

移植して数日を経れば虹彩、結膜に充血を生じ更に移植組織内に侵入した血管の破綻によつて前眼房内若くは卵巢内に出血が認められる。而して之等出血は漸次吸収せられて約2週間も経てば移植組織に肉眼で見える半透明卵胞が1個又は数個新生されるが、更に数日を経過すれば粟粒大乃至半米粒大に膨大する。注意すべきは斯かる時期に於て稀に卵胞内に自然出血を見ることがあり、斯様な場合はその吸収を待つて卵ホの前処置を施し、然る後実験に供した。

中枢刺激法その他は主として第2章第2節に述べた所に従つた。排卵の判定は刺激後12, 24, 48, 72, 96時間の5回に亘り移植卵巢について腫脹、充血、出血の有無並びに屠殺後組織学的に黄体形成の有無を確めた。

第2節 実験成績

本実験に用いた家兎9例中2例については片側去勢を施行したが、移植後虹彩炎、結膜炎を併発して容易に消褪を見ず移植後20日を終るも角膜溷濁して移植組織の透見が困難であつた。他の7例については両側去勢を行い14～18日後、移植に成功して卵胞の発生とその発育を認めるに至つたが、斯かる例に刺激を行つて排卵の有無を観察し第5表の成績を得た。即ち7例10点の刺激でその部位は乳頭核若くは後側視床下核の何れかであつたが排卵は見られず、而して斯かる家兎の一部に刺激終了4～6日を経て妊婦尿30ccの分割注射を行つた所、2～3日を経て排卵を認めることが出来た。以下その代表例について述べる。

第5表 卵 巢 移 植 例

番号	体重 (kg)	去勢	移植後刺激 迄の日数	排卵	視床下部刺激		備 考
					条件	部 位	
88	3.0	両側	17 日	—	1	内側乳頭核	移植18日後妊婦尿注射 (30cc)により排卵(+)
89	2.7	両側	14 日	—	1	内側乳頭核	
90	3.2	両側	18 日	—	1	外側乳頭核	
92	3.6	両側	15 日	—	1	後側核	移植21日後妊婦尿注射 により排卵(+)
121	2.6	両側	15 日	—	2	脳室内	
	2.7	両側	24 日	—	2	乳頭前核外側方	
122	3.3	両側	16 日	—	2	後側核	
	3.3	両側	24 日	—	2	外側乳頭核	
123	2.6	両側	16 日	—	2	内側乳頭核	
	2.7	両側	23 日	—	2	内側乳頭核	移植27日後妊婦尿注射 により排卵(+)

第1例 (No. 122)

両側去勢後両側前眼房内に卵巢移植を行い16日を経てその成功せるを見届けた後、卵ホによる前処置を行い、矩形波で20秒宛5分間隔で12回に亘る後側視床下核刺激を行い移植片の逐時的観察を行つたが変化なく、更に8日後に外側乳頭核を前回同様刺激したが(第12図, A), 何等の性腺刺激症状を認め得なかつた(第12図, B)。

A. 外側乳頭核刺激 (No. 122)

表 12 図

B. 刺激 4 日後の移植卵巢 (35×)

第 2 例 (No. 92)

移植後15日を経て 後側視床下核を刺激した (第13図, A)。刺激終了後 4 日間に亘つて毎日移植片の観察を行つたが排卵を認めず、依つて更に 6 日を経て妊婦尿10cc宛 8 時間毎に 3 回の注射を行つた所、最終注射 24 時間後に移植卵巢の腫大、充血が見られ更にその翌日には卵胞内に出血巣を確認し得た。依つて尚 2 日間はそのまゝ放置したる後屠殺して左側眼球を摘出し組織標本を作製、鏡検上も之を確認することが出来た。即ち新生卵胞内に出血巣が見られ漸次吸収せられて爰に黄体細胞の出現が認められた (第13図, B)。

第 13 図

A. 後側視床下核刺激 (No. 92)

B. 妊婦尿注射 4 日後の移植卵巢 (13×)

第 3 節 小 括

- 1) 両側去勢を施行したる後その摘出卵巢より採取した移植小片を両側前眼房内に移植せる 7 例について 10 点の脳刺激を行い、その後逐時的に移植卵巢を観察したが排卵を見なかつた。
- 2) 斯かる陰性例中、3 例を選んで妊婦尿30ccを分割注射したが注射後数日を経て何れも移植卵巢に排卵 (卵胞内出血及び顆粒膜細胞の黄体化) が認められた。

第 5 章 交叉循環動物の視床下部刺激実験

第 1 節 序 言

中枢刺激による排卵が下垂体を介して起ることは一般の常識となつてゐるが、私の実験では脊髓切断動物

或は前眼房内卵巣移植動物に本排卵が陰性の場合があること、或は下垂体剔出動物に於ける実験を欠くこと等から中枢刺激による排卵が下垂体を介する体液性のものであるか更には神経性因子も関与するか否かは充分検討を要すると思われた。依つて私は *Parabiose* を行つてこの点を解明しようと試みた。即ち交叉循環を施行しつゝある甲家兎の視床下部に対して刺激を加え、乙家兎について排卵の有無を観察することは下垂体剔出又は茎切断による排卵の抑制が手術侵襲乃至副損傷に起因するか否かの疑義を解消し且つ本排卵の発現に直接神経性関与を要するか否かの点にも回答を与える方法と思われるが、今日まで斯かる文献に接しない。たゞ *Mc. Phail, Parkes & White*⁴⁶⁾によつて類似の研究がなされているが、氏等は交尾後2時間以上に亘つてその頸動脈より他側動物の頸静脈に交叉循環を施し、両側家兎に於て排卵を認めたと報じた。然るに *Friedman*⁴⁵⁾は陰及び外尿道口或いは全性器を摘出せる家兎では交尾性排卵が見られず、依つて陰知覚神経を介する求心性刺激も軽視出来ないと述べて居るので、脳を刺激して誘発される排卵現象を観察する私の実験を直ちに交尾性排卵を指標とした *Mc. Phail* 等のそれと同一視することは妥当でない。

翻つて前葉より分泌される性腺刺激ホルモンが血中に放出される経路については未解決の点も尠くないが、大藤⁴⁶⁾及び *Spanner*⁴⁷⁾による最近の研究に依れば、該ホルモンの大部分は下垂体被膜を貫いて直接海綿静脈洞に流入するとされており、究極は之が内頸静脈を経て体内各所に至ると察せられる。そこで私の研究目的よりすれば交叉循環は内頸静脈を選び之より血液を他側家兎に導入することが理想的であるが、家兎の狭小なる本静脈を選び斯かる操作を加ふことは技術上困難であり又血液を頸動脈より導くことは万一カニューレ内に凝血を発生せる場合それは直ちに他側家兎に移入せられることになる。私は之等の点に鑑み比較的浅在で且つ大なる外頸静脈を選び之より血液を導出することとした。

第14図 血管吻合模型図

第2節 実験方法

予め卵ホによる前処置を施した2羽1組の家兎を背位に固定したる後、1側家兎に対し前述の方法で刺激針を脳内に挿入しておき、次いで両家兎の前頸部正中線に約5cmの皮切を加え出血に注意しつゝ鈍的に可及的広範囲(約5cm)に両側外頸静脈を剝離する。こゝで1%ヘパリン液5~7ccを静注して血液の凝固に備える。次に両家兎共1側外頸静脈の頭側端及び他側該静脈の尾側端にクレンメを掛けて本静脈の血流を停止した後クレンメを掛けた位置より本静脈中心側に向つて約1cmの部位を夫々結紮する。次いでクレンメと結紮の両部位の間で血管壁の一部を小剪刀にて切開せる後、予め作製した全長40cm、内径3.5mmの飴色半透明ゴム管の両端に血管カニューレを緊縛し中に3.8%

枸橼酸ソーダ液を満せるもの2個を夫々図の如く血管内に挿入して緊縛する(第14図参照)。この操作に当りゴム管内への空気侵入を絶対に避け、又操作を可及的短時間で終了することが肝要で、本実験成否の鍵は実にこの2点に掛つている。以上の操作を終れば直ちに全てのカニューレを外して既刺入電極に通電して刺激を開始する。尚本実験に於て同時に用いる2羽の家兎は何れも健常無処置のもの及び刺激側に予め脊切を施せるものを選んだ。刺激は矩形波で20秒宛3分毎に1時間に亘つて反覆した。

第3節 実験成績

本実験に成功したと考えられる4組の成績は第6表に示す如くである。即ち交叉循環施行中の1組の家兎の中、その1側に対して排卵有効中枢部位を刺激せるに他側に於ても明かに排卵陽性の所見を得た。たゞ1組に於て両側家兎共排卵陰性に終つたが、之は刺激側家兎に予め第8胸椎の高さで脊切を施しており、又そ

第6表 交叉循環例

番号	体重 (kg)	切断 部位	切断後刺激迄の 日数	排卵	視床下部刺激		備 考
					条件	部 位	
107	2.8		施行せず	?	2	内側乳頭核外側縁	刺激開始12分後に死亡
106	2.7		施行せず	+			
103	2.6	Th.11	17 日	++	2	後側核の高さ でa'細胞区	
108	2.6		施行せず	++			
104	3.0	Th.12	15 日	++	2	後側核の高さ でa'細胞区	刺激開始35分後にカニ ュール内で凝血
101	3.1		施行せず	+			
110	2.9	Th.8	10 日	-	2	腹内側核の外 腹側方	
116	3.0		施行せず	-			

の刺激部位も腹内側視床下核の外腹側方であつた。更に本例は屠殺時解体に際して脊切部位に膿瘍の発生を認め、そのためか食餌摂取少く著明なういそを招来したこと等のため本実験の目的には不適當であつたと考えられる。

以下それらの代表例について述べる。

第1実験例(No. 103, No. 108使用)

第 15 図

A. 交叉循環例, a'区刺激(No. 103)

B. 同一例, 刺激31時間後の破裂卵胞(39×)

C. 他例例(No. 108), 同時間後の破裂卵胞(39×)

第11胸椎の高さで脊切を行い17日を経て後側視床下核の高さのa'細胞区を刺激し(第15図, A), 31時間後に之等両家兎を屠殺, 卵巣を觀察するに, 刺激側(No. 103)に於てはその左側に破裂卵胞2個, 右側に破裂卵胞1個と出血卵胞1個とが認められ, 依つて排卵(++)と判定した(第15図, B). 他側家兎(No. 108)に於ては右側卵巣に排卵を見ないが左側に破裂卵胞1個を認めたので排卵(++)と判定した(第15図, C). 而して図示する如く共に卵胞周辺部より黄体化が開始されその程度も時間的によく一致している。

第2実験例(No. 104, No. 101使用)

第12胸椎の高さに於て脊切を施行, 15日を経て

a'細胞区の刺激を行つた(第16図, A). 即ち20秒宛3分毎に刺激を行い12回目の刺激を終了するやカニュール内に凝血を生じゴム管内の血行が停止した。直ちにカニュールを外して飼育箱に放置し刺激終了30時間

第 16 図

A. 交叉循環例, a' 区刺激 (No. 104)

B. 同一例, 刺激30時間後の破装卵胞(39×)

C. 他側例(No. 101), 同時間後の出血卵胞(39×)

後に屠殺して卵巣を観察したが, 刺激側家兎(No. 104)に於ては左右卵巣に夫々1個の破装卵胞を認め排卵(+)と判定された(第16図, B)。他側家兎(No. 101)に於てはその左側卵巣に出血卵胞1個, 右側に2個を認め排卵(+)と判定した(第16図, C)。組織学的にも叙上の所見を確かめたが既に周辺より黄体化が起り時間的にこの両者はよく一致した所見が認められた。

第4節 小 括

1) 健康家兎2羽を1組として交叉循環を行い, 1側家兎の排卵有効中枢部位を刺激して他側家兎にも排卵を認めた。

2) 予め脊切を施せる家兎と正常家兎との間に

交叉循環を施行し, 前者に中枢刺激を加え後者に於ても排卵が認められた。

第6章 考 按

排卵中枢の局在に関して

各種動物を用い, 下垂体に触れることなく視床下部に損傷を加え, 性器障害を誘致したとする報告は枚挙に遑ない所であるが(Harris⁴⁸), 一般に性中枢の部位としては乳頭体の頭側で第3脳室の底を形成する灰白隆起の部位一帯が重視されておる傾向にある(Biggart & Alexander⁴⁹, Hatherington & Ranson⁵⁰, Hillarp⁵¹). 就中 Dempsey⁵²及び Dey⁵³は中央隆起 median eminence を, Bustamante, Spatz & Weisschedel⁵⁴は灰白隆起の内側底部が重要な役割を演ずるものであると報じている。然るに最近 Hess & Hess⁶⁶は白鼠に於て電気凝固による視床下部破壊を行い, 第3脳室領域の破壊によつて性周期が停止されることよりこの領域に性中枢が存するであろうと論じた。一方臨床的に視床下部病変によつて起る Pubertas praecox は多数学者によつて注目せられ(Dorff & Shapiro⁵⁶, Driggs & Spatz⁵⁷, Gross⁵⁸及び Bronstein et al⁵⁹), 之等症例に於ける傷害部位は常に灰白隆起の尾側底部若しくは乳頭体に存し, 又脳内圧の亢進(例えば脳水腫)が原因と思惟される症例も多数報告されている(Dorff & Shapiro⁵⁶)。

翻つて私の実験に於ては主として乳頭体を中心とする視床下部後部, a'細胞区及び脳室周囲層の刺激に於

て破裂卵胞を誘致し、出血卵胞は視床下部内側部の広汎なる部位から得られた。之を先進諸家の報告と比較考察するに、倉智²³⁾及び Nawakowski²⁶⁾とは内側部を有効とする点は相似しており、唯私の場合黒津の副交感帯に属する脳室周囲層の刺激に於ても排卵を見、この点は氏等の所説より寧ろ Hess & Hess⁵⁵⁾の報告に一致する。又視床下部中部を主調する小林⁷⁾の報告では組織学的検索がなされたか否かについては明かでないが氏の記載に従つて骨縫合と深さを指標として刺激針を挿入した場合、針尖は中部に於てはその底部、後部に於ては乳頭体に到達しない様である。従つて氏の報告例中には背側視床下野の刺激例も存するのではないかと思考されるが、然りとすれば氏の成績と私の成績とは必ずしも相反するものではなかつた。更に松谷⁶²⁾は第3脳室壁を否定しておる点私の所見に一致しない。視床下部より寧ろその吻側を主張する松本²¹⁾、扁桃核で排卵を誘致した藤井²⁶⁾の報告に関しては自験例がないので比較出来ない。

又倉智²³⁾によれば外側核刺激は却つて排卵を阻止するというが、私は唯1例ではあるが明かに脳弓より外側に於て破裂卵胞を誘致した。その解釈は例数も少いので今回は差控えたい。

偕て視床下部-前葉系に於ける Neurohumor の本態に関して、今日 ACTH と共に Gonadotropin を対称とした研究も進められているが、Pickford⁶⁰⁾は Acetylcholine を家兎の視床下部内に注入して排卵を見、Sawyer 及び協同研究者⁶¹⁾⁻⁶³⁾は交尾性排卵が交尾後1分以内の Dibenamine 注射で阻止されるが Atropine sulfate で阻止する為には15秒以内に注射する必要があると報じ、更に Adrenaline の前葉内注射で排卵を起し得るが Ach. では誘起出来ずとした。最近小林⁷⁾は Ach. の視床下部内注入によつてやゝ高率に排卵が惹起される事実から視床下部に於ける Ach. の意義をつよく推定している。即ち Sawyer 等⁶²⁾は Neurohumor の本態に関して先づ視床下部内で cholinergic component を想定し、中央隆起で Adr. 或は Nor-adr. 様物質に代り、次いで hypophysial portal vessel を下行して前葉に到りその機能的活動を促すものであらうと推定した。

他方小林(拓)⁶⁴⁾は第3脳室内に銅塩を注入して排卵を起し得る量に近い極く少量を頸動脈に注入しても排卵は常に陰性であるが、之を椎骨動脈に注入すれば高率に排卵が起ることを明かにした。申す迄もなく椎骨動脈は主として後部視床下部に分布するとされており (Hoff⁶⁵⁾, Mitchell⁶⁶⁾, Buchanan⁶⁷⁾)、これは排卵機能に対する視床下部後部の意義を或程度傍証するものであらう。

所で既述の Harris¹⁹⁾の実験は排卵を起す中枢刺激が強い程出血卵胞よりも破裂卵胞を誘致することが多いということを示すもので、従つて私の実験に於ける如く視床下部に対して同じ強さの刺激を加えた場合、破裂卵胞を誘致した部位の方が排卵機能に関してより密接な関連を有するものと想像出来るのではあるまいか。

排卵に関与する神経性機構に関して

Dworzak & Podleschko⁴³⁾は前眼房内移植卵巣には破裂卵胞が生じないと述べているが、之が虹彩炎のための卵巣被膜の肥厚によるか眼圧のためか、或は他の不明因子によるものかは明かにされていない。私も妊婦尿注射を行い之を追試したが、視床下部刺激では全て陰性に終つた。之は排卵が純内分泌性に起るとなす先進諸家²⁸⁾⁻³⁰⁾の所説に相反する如く見えるが、非生理的位置に移植された卵巣が充分の機能を発揮出来ないことは黒田²⁹⁾の実験を俟つ迄もなく想像される所である。

一方、Markee 等³⁴⁾は卵巣には第10胸髄より出る神経線維が分布すると述べ、家兎に於て第8胸髄を切断し卵巣排泄が低下するのを観察したが、第10胸髄以下の切断では斯かる所見は認められず、斯く第8胸髄切断により卵巣分泌の低下が惹起されるのは切断部の浮腫、血行障碍によつて脊髄は第7~9胸髄に亘つて相当広汎な傷害を受け、その結果卵巣血管運動神経を傷害して卵巣血行不全を招来したためであらうと推定した。私の場合も第7胸椎の高さで脊切を施行した例では卵巣は外観上貧血性で弾力性に乏しく中等度以上の發育卵胞を認め得ず、反之第12胸椎の高さで切断した例の卵巣は正常動物のそれと異ならず、Markee 等の所見と略々一致した。

今日卵巣支配神経は血管、基質にのみ分布して卵胞には侵入せず、卵巣内の之等血管運動神経により卵巣機能が影響されると説かれておるが (Kuntz⁶⁸⁾)、胸髄の高位切断はこの意味に於て卵巣機能失調乃至 Gonadotropin 感受性の低下を招致すると推定される。而して斯かる家兎に於ても妊婦尿注射によつて排卵を誘致し、

たが、之は妊婦尿中には或る種の排卵誘起ホルモンが多量含まれていると考えられるのでこの多量のホルモンによつて卵巢機能が能く反応したものと思考されるのである。

又脊切1両日中に見られた排卵抑制は切断部位の如何を問わず全例に認められたが、之は先進諸家^{15), 25), 34)}の所説の如く脊髓ショックによるものであらう。

次に頸部交感神経の切断が性機能に対して如何なる影響を及ぼすかについて今日迄多くの研究があるが、Brooks^{41), 42)}は本神経上節剔除後も交尾性或は銅塩注射による排卵が起るのを認め、小林¹⁰⁾も頭部全体に交流ショックを掛けて誘発される排卵や、子宮頸管の電気刺激による偽妊娠が起るのを認め且つ Hohlweg 現象も発現すると報じた。又 Vogt⁶⁹⁾及び Haterius⁷⁰⁾は不妊性交尾による白鼠偽妊娠が発現し、Hinsey & Markee⁷¹⁾は性周期、妊娠、分娩が何等障害されずと報じ、Haterius⁷²⁾及び Markee 等²⁰⁾は本神経を直接刺激しても排卵は起らないと述べており、倉智²³⁾の示した成績も之に符合するものである。私も本神経切断後も明かに排卵を呈した例に遭遇した。

最後に双体結合実験より得た成績より考察を加えるならば、前葉より放出された性腺刺激ホルモンは純内分泌性に卵巢に至り爰に排卵が惹起されることに疑問の余地はなく、而も中枢刺激の時間より見て刺激後1時間も経てばその血中には既に排卵に必要以上の大量の Gonadotropin が横溢しているであらうと推定される。

Fee & Parkes¹⁾は交尾後1時間以内に前葉を除去すれば排卵が抑制されるとし、Smith & White⁷³⁾は交尾後1時間を経て下垂体を除去しても排卵は抑制されぬことを明かにした。Westman & Jacobsohn²⁾も交尾直後に下垂体茎切断を行えば排卵が抑制されるが2時間後の切断では最早抑制出来ないと報じており、Brambell & Parkes⁷⁴⁾は交尾後1~1.5時間を経て大量の瀉血を行い之にゴム食塩水を補つても排卵は阻止されないと述べ、Mc. Phail 等⁴⁴⁾の得た結果も同様で、これらは上述の私の成績ともよく符号する。

第7章 総括並びに結論

1) 家兔の視床下部を刺激すると24時間後には大多数例に排卵が認められる。而して破裂卵胞を誘致した例の刺激部位は視床下部後部の内側底部に存するものが大多数で、他に一部中部脳室周囲層、a'細胞区の刺激例があり、1例は外側視床下野の刺激例であつた。出血卵胞を呈した例の刺激部位は視床下部内側部の広汎なる部位にあつた。

2) 卵巢の前眼房内移植例に於ける中枢刺激では何れも排卵を認めず、斯かる例の中3例に妊婦尿を注射して卵胞内出血及びその黄体化を認めた。

3) 脊髓切断によつて多くは中枢刺激による排卵が阻止されたが、第12胸椎以下の高さで切断し而も切断3日以降に中枢刺激を行つた例では排卵(出血卵胞)を認めた。又排卵陰性の上記脊髓切断家兔に於ても妊婦尿注射に依つて排卵(破裂卵胞)が認められた。而して脊髓切断後本排卵の抑制されるのは卵巢の血管運動神経遮断に依り卵巢血行が障碍せられたことに関係ありと考えられた。

4) 交叉循環施行動物に於て1側家兔の中枢刺激を行うに、他側家兔に於ても排卵(破裂卵胞或は出血卵胞)が認められた。

5) 以上の成績から排卵有効中枢部位は視床下部の一定部位にあり、その刺激によつて放出された性腺刺激ホルモンは純内分泌性に卵巢に至り爰に排卵が起ると考えた。

本編に関係ある参考文献は第Ⅱ編終末に一括掲示する。

第Ⅱ編 卵胞ホルモンの視床下部に対する上行性作用について

第1章 緒 言

卵巢を剔除すると前葉が反射的に肥大又は機能亢進の像を示すことは所謂去勢前葉 Kastrationshypophyse として Fichera⁷⁵⁾によつて明かにされた所である。その後 Hohlweg & Junkmann²⁴⁾は他の去勢動物の下垂体を

移植した動物に去勢を行つて前葉の組織学的変化を比較観察したが、宿主下垂体には顕著な去勢前葉が生起されるに拘らず移植去勢前葉には新たな変化が加重されないばかりでなく却つて前に受けた去勢性変化が減退して来ることを観察し、Budenandt⁷⁶⁾は予め当該動物に別の前葉を移植しておき然る後去勢を行うときは動物固有の前葉には特徴ある去勢性変化が現れるが、予め移植せられた前葉には何等の変化が見出せない事実を明かにした。更に Westman & Jacobsohn⁷⁷⁾は茎切断後に去勢を施行しても斯かる去勢前葉は生起されないと報じた。之等の諸事実は移植の為にとり出された前葉が間脳からの神経性支配を受けず去勢の影響から解放されたことに由るものであらうと解されている。このことは末梢内分泌腺から前葉に及ぶホルモン性影響は常に間脳を介して行われることを示すものであるが、一方 Hohlweg⁷⁸⁾は幼若なる雌性白鼠に大量の卵ホを投与してその卵巣に黄体の新生が起る事実を明かにした。今日この現象はその後の多くの追試により卵ホの直接卵巣作用によるものでなく、ホルモン衝撃による所の放出効果 Entloesungseffekt (Clauberg & Bleipohl⁷⁹⁾) として前葉より反射的に性腺刺激ホルモン 殊に LH が放出される結果発現するとされている。即ちこの Hohlweg 現象 (以下「H.現象」と略記) は下垂体別出によつて阻止されるが (Fevold et al¹¹⁾, Hohlweg & Chamorro¹³⁾), 単に下垂体茎切断によつても抑制されることが確められ (Herold & Effkemann¹²⁾, Westman & Jacobsohn¹⁴⁾), 爰に卵ホの前葉に対する作用が実は間脳を経由して行われるものであることが分つて来たのである。

依つて私は今日中枢性機序によると解される Pyrogen fever を指標としてこの事実を機能的に把握せんと企て、更にH.現象に及ぼす脳幹麻酔剤の影響を観察して卵ホの上行性作用の存在を確め、更に視床下部破壊実験によつてH.現象と破壊部位との関連を見、卵ホの中枢に於ける侵襲点乃至 Hohlweg & Junkmann のいう性中枢の部位を明かにせんと試みた。

第2章 脳幹麻酔剤の Hohlweg 現象に及ぼす影響

第1節 序言並びに実験方法

各種麻酔剤が或は大脳皮質を、或は脳幹部を選択的に侵襲するとの見解を始めて提唱した Molitor & Pick⁸⁰⁾の水分代謝中枢に関する実験的研究以来、小腸運動 (国正⁸¹⁾, 青山⁸²⁾ 血糖 (橘⁸³⁾ 腎の糖排出 (浅野⁸⁴⁾) 等の中枢に対する之等各種麻酔剤の作用が検討され、フェノバルビタール、ヴェロナール等のバルビツール酸誘導体は単に睡眠中枢に作用するだけでなく水分代謝中枢を始めとして各種の自律神経中枢をも侵襲し一定の影響を及ぼすことが明かにされて来た。

偕て、一定反射機構の下に成立するH.現象に対し之等脳幹麻酔剤が如何なる影響を及ぼすかは甚だ興味ある所であり、逆にこの結果から前葉ホルモン排出機構を或程度解明しうであらうことは想像に難くない。

既に Everett & Sawyer⁸⁵⁾は Barbitol を用いて性周期の遮断に成功し、Doering & Goetz⁸⁶⁾も Luminal-natrium によつて同様の結果を得ている。小林、唐沢⁸⁷⁾は卵ホ1250i.u.を白鼠尾部に注射して種々の時間に尾根より之を切断しH.現象の成否を観察して、本現象を起すに要する卵ホの作用時間が注射後6~8時間なること及びその作用時間中バルビツール系麻酔剤で深麻酔すれば本現象は阻止されることを明かにした。

依つて体重50g前後の幼若雌性白鼠を選び、之に新たに調製した注射用溶性フェノバルビタール10%溶液を200~250mg/kgの割に腹腔内に注入し直ちに卵ホ (Estradiol benzoate) 1300i.u. を臀部皮下に注射した。この場合一般に深麻酔は注射後8~12時間も持続して以後睡眠状態に移行し、24~48時間後に覚醒する。而して卵ホ注射7日後にエーテル麻酔下に屠殺、卵巣を摘出し重量を測定した後10%ホルマリン液で固定し、パラフィン包埋、連続切片となしヘマトキシリン・エオジン重染色の上鏡検により黄体の有無を検索した。

第2節 実験成績

先づ対照として脳幹麻酔剤、卵ホの何れも注射していない白鼠4例について上記事項を観察した。体重60g以下の幼若白鼠に於ては未だ性周期が起らず卵巣は左右平均7mgで両側卵巣計11~15mg平均14mgを示した (第1表参照)。

第1項 Hohlweg 現象の追試

第1表 対 照

番号	剖検時 体 重 (g)	卵巣重量 (mg)			卵胞 発育	黄体 形成
		左	右	計		
8	55	6	6	12	(-)	(-)
9	53	6	5	11	(-)	(-)
10	61	7	7	14	(-)	(-)
11	58	7	8	15	(-)	(-)
平均	57	7	7	14	(-)	(-)

第2表 Hohlweg 現象

番号	注射時 体 重 (g)	剖検時 体 重 (g)	卵巣重量 (mg)			卵胞 発育	黄体 形成
			左	右	計		
1	50	55	10	12	22	(+)	(+)
2	51	62	16	10	26	(+)	(+)
4	50	59	10	12	22	(+)	(+)
5	47	52	13	11	24	(+)	(+)
6	49	54	9	10	19	(+)	(+)
平均	49	56	12	11	23	(+)	(+)

第1図 Hohlweg 現象例 (No. 4) (14×)

白鼠7例について実験し5例に本現象を追証し得た。他の2例は実験途中で斃死した。この5例の卵巣重量は1例9~13mgで両側計19~24mg平均23mgを示した(第2表)。今、それらの中の1例(No. 4)につき卵巣所見を図示すると第1図の如く、一見して容積の増大を認め数個の新生黄体が認められる。卵胞も著明に発育して間質毛細血管の拡張を示し中に赤血球の充満せる像が見られる。

第3表 脳幹麻酔と Hohlweg 現象

番号	注射時 体 重 (g)	剖検時 体 重 (g)	卵巣重量 (mg)			卵胞 発育	黄体 形成
			左	右	計		
12	45	55	9	11	20	(+)	(-)
15	53	58	14	10	24	(+)	(-)
17	48	55	10	9	19	(+)	(-)
18	47	56	12	10	22	(+)	(-)
平均	48	56	11	10	21	(+)	(-)

第2図 Hohlweg 現象抑制例 (No. 12) (14×)

第2項 脳幹麻酔と Hohlweg 現象

次に白鼠9例について麻酔剤注射を行い、直ちに卵ホを注射したが3例は深麻酔若くは睡眠中に斃死し、他の2例は覚醒後に死亡した。所期の事項を観察し得た4例に於ては何れもH. 現象は阻止せられたが卵巣重量はH. 現象陽性例と大差はなかつた(第3表)。これらの中の1例(No. 12)について卵巣所見を図示すれば第2図の如くで、容積の増大、卵胞の発育はH. 現象例に比較して著差を認めないが、注目すべき相違点として黄体の形成が認められない。

第3章 視床下部破壊の Hohlweg 現象 に及ぼす影響

第1節 序言並びに実験方法

前述の如くH. 現象は卵ホの前葉又は卵巣への直接侵襲作用に依るものではなく、間脳に存する性中枢を介する神経性機構によつて発現するとされている。然るにその性中枢の詳細な部位

は未だ明かでない。本現象の発現に関与する部位を確めることによって性中枢の部位を追及することは可能と考えられるが、その様な直接的方法によつてこれを証明せんとした報告は未だない様である。

依つて私は体重 40~50g の幼若雌性白鼠を選び中枢破壊を行つて H. 現象の抑制を来す部位を追及した。麻酔には始めウレタンを用いたが覚醒に 1~2 昼夜を要して死亡率高きため後には 10% イソミタル・ソーダ溶液 0.5cc の腹腔内注入に替え、注入後数分を経て深麻酔に陥りたる後その冠状・矢状両縫合を示標として頭蓋に对称性に小孔を穿ち、予め作製した単極針即ち鍼灸針にエナメルを以つて被覆し尖端部を 0.2mm 露出せるものを挿入し、他極は鉛板を以つて腹部に密着せしめ、Acoma 型高周波電流装置によつて 7~10 秒間電流を通じて損傷範囲を加減した。施術後 30 分も経てば麻酔より覚醒するが 5~7 日を経て卵ホ 2500i.u. を臀部皮下に注射し、更に 7 日を経てエーテル麻酔下に屠殺、両側卵巣を摘出して連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン重染色を行つて黄体の有無を確め、脳はツエルロイジン包埋後 20~25 μ の連続切片となしカルボール・チオニン染色を行つて破壊部位を認めた。

第2節 実験成績

本実験に於ては白鼠 50 例を用いたが所期の事項を観察し得たものは 34 例である。その中 H. 現象の抑制を見たもの 14 例、明かに黄体新生を認め得たもの 20 例であつた。今、破壊部位を抑制、非抑制両群に分つて視床下部模型図(前額断)に一括して投影すると第 3 図、第 4 図の如くである。

第3図 視床下部破壊と Hohlweg 現象(抑制例)

A: 視床前野 B: 視床下部前部 C: 視床下部中部 D: 視床下部後部

第4図 視床下部破壊と Hohlweg 現象(非抑制例)

第4表 後部破壊群

番号	破体 壊時重 (g)	屠体 殺時重 (g)	破壊部位	H 現象
7	52	52	a'区より脳弓に及ぶ脳底部で一部は前部, 中部の左側外側核に及ぶ	-
27	45	50	両側乳頭上核, Vd'A. 東を含む内側部で尾側に於て脳室周囲に及ぶ	-
37	41	46	左側三角核, 右側 Vd'A. 東附近	-
38	40	46	右側はa'区を含む脳弓の腹内側部 左側は Meinert 交連の一部分	-
40	42	49	内側乳頭核の一部分	-
43	40	47	視床の一部分	-
49	40	50	左側三角核の大部分	-
58	41	58	一部乳頭体に及び Vd'A 東, 乳頭上核を含む内側部	-
60	42	60	a'区を含む内側底部	-

番号	破体 壊時重 (g)	屠体 殺時重 (g)	破壊部位	H 現象
29	45	50	Vd'A. 東よりやや、外側背半部対称性	+
31	45	55	主として三角核部	+
33	45	50	Meinert 交連の一部より視床に及ぶ	+
45	45	59	左側背側視床下野, 右側外側核の外側部	+
51	42	49	大脳脚, 三角核の一部	+
52	42	46	1側外側核外側部	+
59	42	54	Meinert 交連の一部	+
63	40	52	1側外側核外側部	+

第1項 視床下部後部破壊群

本群17例中 H. 現象抑制 9 例の破壊部位は第4表に示す如く多くは何れも視床下部内側底部及びa'細胞区に存し(第5図, 第6図), 非抑制 8 例では何れもその背側及び外側の傷害で多くは乳頭体部の残存が見られた(第7図).

第5図

A. 後部視床下部内側底部破壊 (No. 58)

B. Hohlweg 現象抑制卵巣 (14×)

第6図

A. a'細胞区破壊 (No. 7)

B. Hohlweg 現象抑制卵巣 (10×)

第 7 図

A. 乳頭体の背側破壊（No. 29）

B. Hohlweg 現象非抑制卵巢（10×）

第2項 視床下部中部破壊群

本群に属する13例中抑制9例及び非抑制4例の脳破壊部位は第5表の如くである。即ち破壊部位について両群の間に明瞭な差は認められなかつた。非抑制例の中には両側腹内側視床下核に破壊部位の存するものがあつた（第8図）。

第5表 中 部 破 壊 群

番号	破壊時 体 重 (g)	屠殺時 体 重 (g)	破 壊 部 位	H. 現象
39	50	52	大部分は脳弓腹内側核に及び他側は a' 区に相当する	—
48	52	60	両側内側部で脳室を貫き、後部では脳弓下方の腹内側部	—
61	49	63	主として右側外側核、一部は左側外側核の一部	—
62	46	58	腹内側核の大部分、一部は脳室周囲層より脳室に及ぶ	—
6	48	50	脳室周囲層を含む内側部の一部分と左側脳弓の外側方より脳底に及ぶ	+
36	46	51	右側背側視床下野の一部、左側外側核の一部	+
41	41	44	1 側外側核の一部	+
42	44	49	背側視床下野の対称性破壊	+
44	41	44	右側脳弓附近、左側外側核の一部分	+
46	40	45	a' 区より腹内側核の一部に及ぶ内側部	+
50	40	50	腹内側核に及ぶ内側部の部分破壊	+
53	48	54	外側核の小部分	+
57	45	62	右側背側視床下野の一部、左側背側視床下野の大部分	+

第3項 視床下部前部或は視床前野破壊群

第6表に示す如く本群に属する4例中抑制例は1例で他は全て抑制されていない。而して之等両群の破壊部位の間に著差は見られない。

第 8 図

A. 腹内側視床下核の部分破壊 (No. 46)

B. Hohlweg 現象非抑制卵巣 (14×)

第 6 表 前 部 破 壊 群

番 号	破壊時 体 重 (g)	屠殺時 体 重 (g)	破 壊 部 位	H.現象
55	46	55	副脳室核を含む両側対称性破壊	—
8	56	57	脳室周囲層を含む内側部	+
47	46	53	右側視床交叉内側部, 左側副脳室核の一部分	+
56	49	63	右側外側核部, 他側は脳室直上より視床の一部に及ぶ	+

第 4 章 卵胞ホルモン大量投与或は去勢の TTG 発熱に及ぼす影響

第 1 節 序言並びに実験方法

TTG 注射による発熱がフェノバルビタールの前処置によつて阻止されること (田坂⁸⁸⁾), 及び後述の樺沢⁸⁹⁾, 高谷⁹⁰⁾の実験結果より見て TTG 注射による発熱が中枢性機序によつて起ることは明かである. 依つて私は本発熱に及ぼす卵ホ投与の影響を観察してその上行性中枢作用を確めんと試みた.

本実験には体重 2.0kg 前後の雌性非妊家兎を用いたが, 家兎は白鼠と同様体温の変動範囲がかなり大でその正常体温は 38.9~39.8°C とされ, 局方⁹¹⁾によればこの範囲以外の動物は発熱試験に用いないことが規定されている. 然し乍ら北川⁹²⁾の実験からすれば卵ホ投与或は去勢によつて基礎体温が変動することも考えられるので第 2 回発熱試験以降は必ずしもこの規定に従わない例もあつた. 試験前 24 時間は絶食せしめ先づ家兎を腹位に固定して 1~2 時間体温の安定するのを待ち TTG 20r を静かに静脈内に注入し, 英弘製銅コンスタンタン・マイクロパイロメーターを用いて 15 分毎に 4 時間に亘つて測定した. 即ち導子にグリセリンを塗布し肛門より 5~6cm の深さに挿入した. 本実験に用いた溶性フェノバルビタールは 5% に溶解して 30~50 mg/kg を TTG 注入前 30 分に静注し, 卵ホ (帝國臓器製オバホルモン及びスロン 使用) は隔日 1~5 万単位を背部皮下に注射した.

第 2 節 実験成績

先づ予備実験として正常無処置家兎 4 例につき体温を測定したが同一例に於ける体温の変動は 1°C を超えず (第 7 表, 第 9 図, A), 反之 4 例に TTG 20r を注射した場合は注射直後より漸次その上昇を来し最高

第7表 正常家兎体温

番号	体 重 (kg)	時間(分)		15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240
		前																	
2	1.8	39.4	39.1	39.1	39.1	39.0	39.3	39.3	39.3	39.3	39.4	39.5	39.5	39.4	39.6	39.3	39.4	39.3	
6	2.1	39.0	39.1	39.0	38.9	38.9	38.9	38.7	39.1	39.0	39.1	39.3	39.1	39.1	39.2	39.2	39.2	39.1	
9	2.0	39.2	38.9	39.0	39.0	39.1	39.1	39.2	39.2	39.2	39.2	39.2	39.2	39.2	39.2	39.3	39.2	39.2	
13	1.9	39.6	39.5	39.6	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.5	39.7	39.5	39.5	39.5	39.7	39.5	39.6	39.5	

第8表 TTG 20_r 注射による発熱

番号	体 重 (kg)	時間(分)		15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240
		前																	
2	1.8	39.4	39.8	39.8	39.9	40.2	40.4	40.4	40.8	40.6	40.6	40.4	40.8	40.8	40.8	40.8	40.8	40.9	41.1
8	2.0	39.1	39.3	39.3	39.5	39.7	40.3	40.3	40.1	39.9	39.9	39.9	39.8	39.2	39.6	39.7	39.6	39.4	
16	2.1	39.7	39.8	40.3	40.7	40.9	41.1	41.1	40.6	40.2	40.1	40.1	40.1	40.1	40.0	40.2	40.4	40.2	
19	2.1	38.9	38.9	39.5	40.1	40.5	40.5	40.7	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.5	40.6	40.7	40.6	40.5

第9表 脳幹麻醉剤投与例

番号	体 重 (kg)	時間(分)		15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240	溶性フェノバルビ タール 毎 瓶
		前																		
16	2.1	39.0	38.7	38.5	38.6	38.4	38.3	38.4	38.5	38.5	38.6	38.8	38.7	38.8	38.9	38.9	38.9	38.9	38.9	30mg
17	2.3	39.2	39.1	38.6	38.5	38.4	38.5	38.6	38.6	38.6	38.5	38.5	38.7	38.7	38.9	39.1	39.0	39.2	39.2	40mg
19	2.1	38.9	38.7	38.5	38.3	39.4	38.6	38.7	38.9	38.9	38.8	38.9	39.1	39.1	39.2	39.4	39.0	39.2	39.2	30mg
20	1.7	39.4	39.3	39.2	39.1	38.8	38.6	38.4	38.3	38.0	38.0	38.0	37.5	37.5	37.4	37.4	37.4	37.4	37.4	50mg

第9図 正常家兎体温

上昇度は注射後60~90分で1.8~1.2°C平均1.3°Cであつた(第8表, 第9図, B). 又予め脳幹麻酔剤で処置せる4例に於ては TTG 注射後も発熱を殆んど見ず又麻酔剤の大量注射(50mg/kg)例では TTG よつて却つて体温の下降を示した(第9表, 第9図, C).

第1項 卵胞ホルモン投与群

10万単位以下の卵ホ前処置例では恰も正常無処置家兎に TTG を注射せる場合と同様の発熱を示した(第10表, 第10図, A). 然るに30万単位以上の卵ホ投与例では明かに Pyrogen fever が抑制された(第11表, 第10図, B). 本試験を反覆施行した例の中その1例の成績を示せば第12表及び第10図, Cの如くであつて, 卵ホ投与量の増加するにつれて TTG 発熱反応の抑制度が増強するのが見られた.

第10表 卵胞ホルモン10万単位以下投与例

番号	体 重 (kg)	時間 (分)																		卵 胞 ホルモ ン投 与 量 (i.u.)
			前	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240	
4	2.0	39.1	39.5	39.1	40.1	40.1	40.1	40.3	40.3	40.3	40.5	40.5	40.1	40.3	40.1	39.5	39.5	40.1	7万	
8	2.0	38.9	38.9	39.5	39.7	40.1	40.1	40.1	39.7	40.1	40.1	40.1	40.3	40.5	40.4	40.3	40.3	40.3	10万	
10	2.3	38.8	39.4	39.4	40.0	40.0	40.4	40.4	40.2	40.2	40.2	40.2	40.3	40.4	40.4	40.4	40.2	40.0	5万	

第11表 卵胞ホルモン30万~100万単位投与例

番号	体 重 (kg)	時間 (分) 前	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240	卵 胞 ホルモ ン投 与 量 (i.u.)
4	2.0	37.2	36.2	37.2	37.2	36.7	36.3	36.8	36.8	36.6	36.5	36.4	36.4	36.4	36.7	37.0	37.0		30万
8	1.9	38.2	38.2	38.1	38.2	38.4	38.5	38.5	38.6	38.4	38.3	38.3	38.3	38.2	38.4	38.4	38.4	38.6	45万
8	1.7	36.6	36.1	36.1	35.9	35.8	35.6	35.5	35.2	34.9	34.9	35.1	34.9	35.1	35.1	35.2	35.6	35.4	100万
10	2.2	38.6	38.2	38.6	38.6	38.2	38.6	38.2	38.6	38.2	38.2	38.6	38.2	38.2	38.6	38.2	38.6	38.7	48万
12	2.2	38.2	38.2	38.3	38.2	38.3	38.4	38.4	38.4	38.6	38.4	38.3	38.2	38.3	38.3	38.2	38.2	38.3	34万

第12表 卵胞ホルモン投与例(家兎No.8)

回数	体 重 (kg)	時間 (分)																		卵 胞 ホルモン 投 与 量 (i.u.)
			前	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240	
1	2.0	39.1	39.3	39.3	39.5	39.7	40.3	40.3	40.1	39.9	39.9	39.9	39.8	39.7	39.6	39.7	39.6	39.4	投与前	
2	2.0	38.9	38.9	39.5	39.7	40.1	40.1	40.1	39.7	40.1	40.1	40.1	40.3	40.5	40.4	40.3	40.3	40.3	5万	
3	1.9	38.2	38.2	38.1	38.2	38.4	38.5	38.5	38.6	38.4	38.3	38.3	38.3	38.2	38.4	38.4	38.4	38.6	45万	
4	1.7	36.6	36.1	36.1	35.9	35.8	35.6	35.5	35.5	35.2	34.9	34.9	35.1	34.9	35.1	35.2	35.2	35.6	35.4	100万

第10図 卵胞ホルモン投与と TTG 発熱

第13表 去勢 20 日 以 内 例

番号	体 重 (kg)	時間 (分)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240	去勢後 日 数
		前																	
1	2.0	38.9	38.9	39.4	39.8	40.1	40.4	40.5	40.5	40.3	40.3	40.3	40.3	40.3	40.2	40.3	40.1	40.3	17日
2	1.8	39.2	39.5	39.5	39.9	39.9	40.2	39.9	40.1	39.7	39.7	39.7	39.7	39.6	39.4	39.4	39.5	39.3	19日
3	2.2	39.1	39.2	39.2	39.5	39.5	39.8	40.1	40.2	40.1	40.3	40.1	40.1	40.1	40.1	40.3	40.3	40.3	10日
9	2.0	39.0	39.1	39.3	39.6	39.7	40.2	39.8	39.8	39.5	39.8	39.7	39.6	39.5	39.5	39.5	39.4	39.4	19日

第14表 去勢32~52日例

番号	体 重 (kg)	時間 (分)	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	235	240	去勢後 日 数
		前																	
2	1.9	39.2	39.3	39.7	39.7	39.8	40.1	40.3	40.4	40.1	40.2	40.3	40.2	40.1	40.1	40.0	39.8	40.0	34日
3	2.2	39.0	39.3	39.8	40.3	40.4	40.7	40.7	40.7	40.7	40.4	40.6	40.6	40.4	40.5	40.5	40.5		32日
9	2.0	39.2	39.1	39.4	39.3	39.7	40.2	40.0	39.8	39.4	39.6	39.6	39.8	40.0	40.0	40.0			40日
2	1.9	39.4	39.4	39.5	39.7	40.0	40.2	40.6	40.6	40.4	40.3	40.3	40.3	40.2	40.2	40.2	40.3	40.2	52日

第2項 去勢群

去勢後20日以内のもの(4例) 40日以内(3例) 52日後(1例)に TTG 20 γ を注射せる場合、何れも正常無処置家兎に於けると同様の発熱が見られた(第13表, 第14表, 第11図, A, B, C). 以下同一例について反覆施行せる例の中, 代表例についてその成績を示す(第15表, 第11図, D),

第15表 去勢例(家兎No.2)

回数	体 重 (kg)	時間 (分)																		去勢後 日 数
			15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	235	240		
前																				
1	1.8	39.4	39.8	39.8	39.9	40.2	40.4	40.4	40.8	40.6	40.6	40.4	40.8	40.8	40.8	40.8	40.9	41.1	去勢前	
2	1.8	39.2	39.5	39.5	39.9	39.9	40.2	39.9	40.1	39.7	39.7	39.7	39.7	39.6	39.4	39.4	39.5	39.3	19日	
3	1.9	39.2	39.3	39.7	39.7	39.8	40.1	40.3	40.4	40.1	40.2	40.3	40.2	40.1	40.1	40.0	39.8	40.0	34日	
4	1.9	39.4	39.4	39.5	39.7	40.0	40.2	40.6	40.6	40.4	40.3	40.3	40.3	40.2	40.2	40.2	40.3	40.2	52日	

第11図 去勢と TTG 発熱

第5章 考 按

既に小林, 唐沢⁸⁷⁾は脳幹麻酔剤(Amytal)を用いて Hohlweg 現象の阻止されるのを観察し私も之を肯定すべき結果を得たが, この事実は卵ホの中樞性作用の一面を立証するものであろう。然し乍ら今日迄卵ホの中樞に於ける侵襲点乃至性中枢の部位を本現象の面より検討したという報告はない様である。坂元, 梶原⁹⁸⁾は椎骨動脈結紮により H. 現象に於ける 中枢刺激が抑制乃至遅延されることから卵ホの上行路として本動脈を重視したが, この事実は性中枢が本動脈灌流域に存することを推定させるもので, 最近小林⁷⁾は白鼠を用いて視床下部破壊を行い, 性器重量, 性周期を指標として観察し略々同様の結論を得ている。破壊実験によつて得られた私の成績からは, 性中枢の部位は視床下部後部の内側で而もその底部即ち乳頭体及びその近傍並びにそれより吻側の a' 細胞区等に存すると思惟されるが, 近時 Hess & Hess⁹⁹⁾は白鼠の第3脳室領域を選択的に破壊して26例中15例に性周期の中絶を見ており, その中11例は術後14~21日で周期の再現が見られたに對し残りの4例は遂に再現されず, 之等周期の変化は第3脳室領域に於ける破壊範囲とは無関係であつたとしてこの領域に性中枢の存在を論じている。而もこの部位は私が刺激実験で破裂卵胞を誘致し得たところに相当しておるので該部も亦軽視出来ないと思考されるが, 私の破壊実験では該部のみを単独に傷害した例がなく之を確めることは出来なかつた。然し乍ら該部を除けば私の行つた刺激実験, 破壊実験の成績はかなりよく一致しており, この事実は ACTH 分泌に關してその中枢部が視床下部後部に存することを明かにした Harris & de Groot⁹⁴⁾, Porter⁹⁵⁾ 及び教室萩原⁹⁶⁾の実験, 更に甲状腺に關する中枢もこの部位に存するであろうと推定した小林⁷⁾の報告と併せ考え興味深いものがある。

翻つて卵ホの長期間投与が前葉機能を抑制することを明かにした Smith & Engel⁹⁷⁾, Meyer & Leonard et al⁹⁸⁾, Leonard⁹⁹⁾, Wolf¹⁰⁰⁾及び藤井¹⁰¹⁾の報告は今日定説とされているが, この場合卵ホの前葉に対する侵襲作用が間脳を介して行われる以上, 卵ホの上行性作用の存在は Pyrogen fever を指標とした純機能的方法によつても窺知し得るわけであらう。然しこの様な試みは未だなされていない様である。

周知の如く体温調節中枢の存在を始めて視床下部に求めたのは Isenschmidt & Krehl¹⁰²⁾, Isenschmidt & Schmitzler¹⁰³⁾であるが, その後Ranson 等¹⁰⁴⁾は漏斗部前方を境としてその後方に温産生中枢を, 前方に温放散中枢を仮想して前者の刺激で体温上昇を, 後者の刺激によつて下降を来すと述べているが, 本邦に於ては黒津等¹⁰⁵⁾が氏の b 交感帯刺激は体温上昇を, a 及び c 副交感帯刺激ではその下降を招くと報じた。その後田坂及び門下の高谷⁹⁰⁾が之を追試して b 交感帯刺激による体温上昇という如き簡単な作働形式は認められなかつたと報じているが, 一般に今日に於ては体温中枢は間脳の後下方に存するとせられており(田坂¹⁰⁶⁾), 中田¹⁰⁷⁾も臨牀的に略々同様の所見を得ている。

他方 Chambers 等¹⁰⁸⁾は Bacterial pyrogen 投与によつて視床下部破壊後も発熱を認めたことより Pyrogen fever の中枢性機序に難色を示したが, Grant¹⁰⁹⁾は之に反対し, 最近樺沢⁸⁹⁾も Chambers の実験を追試して視床下部が全般的に破壊せられたときは本発熱を認めず, 高谷⁹⁰⁾はその静脈内発熱量の $\frac{1}{10}$ ~ $\frac{1}{100}$ の微量を視床下部に注入して 41°C に及ぶ発熱を認めている。Pyrogen として氏等の用いた TTG が副腎皮質機能を亢進せしめるなど ACTH 様作用を有することが知られているが(武田等¹¹⁰⁾), 斯かる樺沢, 高谷の実験は Pyrogen fever が中枢性機序によつて惹起されることを或程度推定させるものである。

斯様な観点から私は卵ホを予め大量持続的に投与した家兎では性中枢のみならずその近傍の発熱中枢の機能も抑制され, ひいては Pyrogen fever が抑制されると説明したい。然りとすればこの事実は卵ホの上行

性中枢作用の存在を肯定する1つの根拠ともなり得よう。

第6章 総括並びに結論

- 1) 溶性フェノバルビタールで前処置せる幼若白鼠に於ては Hohlweg 現象は抑制された。
- 2) H. 現象は視床下部破壊によつても抑制されるが、本現象抑制例、非抑制例の破壊部位を比較するに、その差は特に後部内側で著しく、H. 現象抑制例は底部、a'細胞区の傷害されたものが多く、非抑制例に於ては前者と異り背側或は外側の傷害で全例乳頭体部が残存しているのを確めた。
- 3) 総計10万単位以上の卵胞ホルモンを予め注射した家兎に於ては Bacterial pyrogen (TTG) による発熱が明かに抑制された。
- 4) 以上の成績より卵胞ホルモンは視床下部に対し発熱機能抑制的に作用し、その中枢侵襲部位は視床下部後部内側底部の乳頭体及びその近傍、並びにその吻側のa'細胞区と密接な関係にありと推定され、更に脳室周囲層も軽視出来ないと思考された。

(本稿の要旨は第52回、第53回日本内科学会総会、第28回日本内分泌学会総会に於て発表した)。

(本研究は文部省科学研究費の補助を受けた)。

稿を終るにあたり、懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた 恩師勝木教授に満腔の謝意を捧げると共に 始終鞭撻、助言を賜つた徳臣助教授に感謝の意を表します。尚本研究に御援助下さつた教室の岡嶋講師、村上博士に深謝致します。

引用文献

- 1) Fee, A.R. & A.S. Parkes: J. Physiol. 67; 383 (1929).
- 2) Westman, A. & D. Jacobsohn: Acta Obst. et Gyn. Scand. 17; 235 (1937).
- 3) Westman, A. & D. Jacobsohn: ibid. 20; 392 (1940).
- 4) Brooks, C. Mc C.: Amer. J. Physiol. 121; 157 (1938).
- 5) Brooks, C. Mc C., W.G. Bradenkope & S. Bojar: Endocrinol. 27; 878 (1940).
- 6) Kurotsu, T. et al.: Med. J. Osaka Univ. 3; 139 (1952).
- 7) 小林: 性機能の調節機序に関する基礎的研究, 第8回日本産婦人科学会宿題報告要旨(昭31).
- 8) Richter, C.P.: Amer. J. Physiol. 106; 80 (1933).
- 9) Westman, A. & D. Jacobsohn: Acta Obst. et Gyn. Scand. 18; 109 (1938).
- 10) Westman, A. & D. Jacobsohn: ibid. 18; 99 (1938).
- 11) Fevold, H.L., F.L. Hisaw & R. Greep: Amer. J. Physiol. 114; 508 (1936).
- 12) Herold, L. & G. Effkemann: Arch. f. Gyn. 167; 389 (1938).
- 13) Hohlweg, W. & A. Chamorro: Klin. Wsch. 16; 196 (1937).
- 14) Westman, A. & D. Jacobsohn: Acta Obst. et Gyn. Scand. 18; 115 (1938).
- 15) Marshall, F.H.A. & E.B. Verney: J. Physiol. 86; 327 (1936).
- 16) 小林: 日婦会誌, 35, 655, 687, 767, 785 (昭15).
- 17) Haterius, H.O. & A.J. Derbyshire: Amer. J. Physiol. 119; 329 (1937).
- 18) Harris, G.W.: Proc. Roy. Soc. Biol. Lond. 122; 374 (1937).
- 19) Harris, G.W.: J. Physiol. 107; 418 (1948).
- 20) Markee, J.E., C.H. Sawyer & W.H. Hollinshead: Endocrinol. 38; 345 (1946).
- 21) 松本他: 産婦世界, 1; 440 (昭24).
- 22) 松谷: 昭和医誌, 14; 394 (昭30).
- 23) 倉智: 阪大医誌, 1; 12, 23 (昭24).
- 24) Hohlweg, W. & K. Junkmann: Klin. Wsch. 11; 321 (1932).
- 25) Nowakowski, H.: Acta neuroveg. Wien, 1; 13 (1950).
- 26) 藤井: 解剖会誌, 29; 100 (昭29).
- 27) Spatz, H.: Nowakowski, H. (Zentrale Steuerung der Sexualfunktion die Keimdruesen des Mannes, Springer-Verlag, 1955) より引用.
- 28) Friedman, M.H.: Amer. J. Physiol. 89; 438 (1929).
- 29) 黒田: 日婦会誌, 31; 2461 (昭11).
- 30) Hinsey, J.C. & J.E. Markee: Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 30; 136 (1932).
- 31) Kraul, L.: Arch. f. Gyn. 131; 600 (1927).
- 32) 山口: 岡山医誌, 55; 1112 (昭18).
- 33) Brooks, C. Mc C.: Amer. J. Physiol. 120; 544 (1937).
- 34) Markee, J.E., R.A. Pasqualetti & J.C. Hinsey: Anat. Rec. 64; 247 (1936).
- 35) Dury & Bradbury: Sawyer & Markee (36) より引用.
- 36) Sawyer, C.H. & J.E. Markee: Endocrinol. 46; 177 (1950).
- 37) Fried-

- man, M.H.: Amer. J. Physiol. 90; 617 (1929). 38) 佐伯: 日婦会誌, 28; 219 (昭8). 39) 藤間: 日婦会誌, 32; 1915 (昭12). 40) 勝木: 日内会誌, 44; 621 (昭30). 41) Willig, H. 産婦綜覧, 1; 514 (昭28). 42) Nordmeyer, K.: 同上誌, 1; 514 (昭28). 43) Dworzak & Podleschka: 黒田(29)より引用. 44) Mc. Phail, M.K., A.S. Parkes & W.E. White: J. Physiol. 79; 180 (1933). 45) Friedman, M.H.: Amer. J. Physiol. 89; 438 (1929). 46) 大藤: 岡山医誌, 61 (別巻) 4 (昭24). 47) Spanner, R.: Klin. Wschr. 15; 721 (1952). 48) Harris, G.W.: Physiol. Rev. 28; 139 (1948). 49) Biggart, J.H. & G.L. Alexander: J. Path. Bact. 48; 405 (1939). 50) Hatherington, A.W. & S.W. Ranson: Anat. Rec. 78; 149 (1940). 51) Hillarp, N.A.: Nowakowski (25) より引用. 52) Dempsey, E.W.: Amer. J. Physiol. 126; 758 (1939). 53) Dey, F.L.: Amer. J. Anat. 69; 61 (1941). 54) Bustamante, M., H. Spatz & E. Weisschedel: Spatz (28) より引用. 55) Hess, M. & G. Hess: Arch. f. Gyn. 179; 300 (1951). 56) Dorff, G.B. & L.M. Shapiro: Amer. J. Dis. Child. 53; 481 (1937). 57) Driggs, M. & H. Spatz: Virchow Arch. f. path. Anat. 305; 567 (1939). 58) Gross, R.E.: Amer. J. Dis. Child. 59; 579 (1940). 59) Bronstein, J.P., A.J. Luhan & W.B. Mavrelis: ibid. 64; 211 (1942). 60) Pickford, M.: J. Physiol. 106; 264 (1947). 61) Sawyer, C.H., J.E. Markee, W.H. Hollinshead: Endocrinol. 41; 395 (1947). 62) Sawyer, C.H., J.E. Markee & B.F. Tawnsend: Endocrinol. 44; 18 (1949). 63) Sawyer, C.H., J.E. Markee: ibid. 46; 177 (1950). 64) 小林: 日産婦誌, 7; 1087 (昭30). 65) Hoff, H.: Acta neuroveg. 1; 123 (1952). 66) Mitchell, G.A.G.: Anatomy of the Autonomic Nervous System, E. & S. Livingstone Ltd. (1953). 67) Buchanan, A.R.: Functional Neuroanatomy, Lea & Febiger (1953). 68) Kuntz, A.: The Autonomic Nervous System, Lea & Febiger (1947). 69) Vogt, M.: Arch. f. exper. Path. Pharm. 162; 197 (1931). 70) Haterius, H.O.: Amer. J. Physiol. 103; 97 (1933). 71) Hinsey, J.C. & J.E. Markee: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 31; 270 (1934). 72) Haterius, H.O.: ibid. 31; 1112 (1934). 73) Smith, P.E. & W.E. White: J.A.M.A. 97; 1861 (1931). 74) Brambell, F.W. & A.S. Parkes: J. Physiol. 74; 173 (1932). 75) Fichera: Budenandt (76) より引用. 76) Budenandt, A.: Wien Klin. Wschr. 47; 897, 934 (1934). 77) Westman, A. & D. Jacobsohn: Acta Obst. et Gyn. Scand. 18; 99 (1938). 78) Hohlweg, W.: Klin. Wschr. 13; 92 (1934). 79) Clauberg, C. & W. Bleipohl: Arch. f. Gyn. 158; 567 (1934). 80) Molitor, H. & E. Pick: Arch. f. exper. Path. Pharm. 107; 180, 185 (1925) 112; 113 (1926) 115; 318 (1926). 81) 国正: 岡山医誌, 47; 629, 899 (昭10). 82) 青山: 同上誌, 50; 2085 (昭13). 83) 橋: 同上誌, 47; 908 (昭10). 84) 浅野: 日消会誌, 37; 745 (昭13). 85) Everett, J.W. & C.H. Sawyer: Endocrinol. 47; 198 (1950). 86) Doering, G.K. & F.M. Goetz: Arch. f. Gyn. 181; 185 (1952). 87) 小林, 唐沢: 日産婦誌, 3; 83 (昭26). 88) 田坂: 日内会誌, 41; 1 (昭28). 89) 樺沢: 田坂(最新医学, 8; 15, 昭28) より引用. 90) 高谷: 田坂(同上誌) より引用. 91) 第6改正日本薬局方註解, 南江堂(昭26). 92) 北川: 日産婦誌, 5; 27 (昭28). 93) 坂元, 梶原: 日内泌誌, 34; 663 (昭30). 94) Harris, G.W. & J. de Groot: Ciba Found. Coll. on Endocrinol. IV; 103 (1952). 95) Porter, R.W.: Amer. J. Physiol. 169; 629 (1952). 96) 萩原: 日内泌誌, 31; 403 (昭30). 97) Smith & Engel: 小林(16) より引用. 98) Meyer, R.R., S.R. Leonard, F.L. Hisaw & S.J. Martin: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 27; 702 (1930). 99) Leonard: 小林(16) より引用. 100) Wolf: Amer. J. Physiol. 48; 391 (1931). 101) 藤井: 日婦会誌, 35; 95 (昭15). 102) Isenschmidt, R. & L. Krehl: Arch. exper. Path. Pharm. 70; 109 (1912). 103) Isenschmidt, R. & W. Schnitzler: ibid. 76; 202 (1914). 104) Ranson, S.W. & H.W. Magoun: Erg. Physiol. 4; 56 (1939). 105) 黒津: 脳研究, 3; 39 (昭24). 106) 田坂: 微熱の臨床, 診断と治療社(昭30). 107) 中田: 田坂(106) より引用. 108) Chambers, W.W., H. Koenig, R. Koenig & W.F. Windle: Amer. J. Physiol. 159; 209 (1949). 109) Grant, R. & J.D. Hirsch: Amer. J. Physiol. 161. 528 (1950). 110) 武田, 河西他: 綜合医学, 9; 385 (昭27). 111) 武田, 宮崎他: 東京医事新誌, 70; 355 (昭28).