

岡山医学会雑誌

第78巻10号(第863号)

昭和41年10月30日発行

615.785 : 612.621.9

Picrotoxineの白鼠性周期におよぼす影響

岡山大学医学部薬理学教室

原 田 七 郎

(昭和41年9月21日受稿)

緒 言

生殖腺の機能ことに女性の性周期の発現は主として下垂体から分泌される向生殖腺ホルモンによることは周知であるが、その間に中枢特に生体内諸生理機能の調節要素として重視されている自律神経系の介在ないし協力を示唆する事実が多い。例えば精神的ショック、驚愕、憂悶、暗示などにより無月経や月経異常が臨床上屢々経験され、また間脳およびその附近に病巣が限局する特定の疾患で性器萎縮や障碍が剖見され、視床下部^{1,2)}、灰白隆起^{3,4)}の実験的損傷による同様の所見など、性器官は生体内の一つの重要な植物性機能としての自律神経系の中樞的調節下においてその機能を完遂するものと考えられる。次に間脳と下垂体との関係も重視されてきた。そのうちで興味深いのは間脳下垂体系(路)であろう。これは1926年 Greving⁵⁾、Pines⁶⁾らが視索上核と室旁核から下垂体茎を下つて後葉に達する無髓神経線維束を命名したもののだが、同様の系が前葉にも存在することが解剖学的にも確認されている。この下垂体茎を切断すると家兎では交尾或いは間脳直接刺戟によつて起る排卵^{7, 8, 9)}、幼弱白鼠では卵胞ホルモン大量注射による黄体形成¹⁰⁾はともに抑制されて性周期の不正或いは消失、性器の萎縮もみられる^{11, 12)}。Theobald¹³⁾は前述の精神的ショック、驚

愕などによる月経異常は刺戟が間脳下垂体系を介して性器に影響をおよぼすによるといい、Kehler¹⁴⁾は大脳皮質下垂体卵巣系と呼称している。さらに、間脳に前葉分泌機能を主宰調節する中枢の存在を唱える諸家があり、小林¹⁵⁾は家兎で Cardiazol, Coramin は氏のいう性機能(排卵)中枢を刺戟して排卵をおこすといい、Hohlweg u. Junkmann¹⁶⁾は性中枢と呼んでいる。

このように性器機能と自律神経特にその中枢および大脳皮質との関係は興味深い課題であるが、この方面の検索の日は未だ浅くて、殊に薬理学的研究はすくない。

今回は Cardiazol らとひとしく中枢性痙攣毒であり、しかも既往の報告にない Picrotoxine の白鼠性周期ないし卵巣機能におよぼす効果を窺ひ、併せて上述の関係を追捕する目的で研究したのでその結果を報告する。

実験方法

実験方法は前報¹⁷⁾記載のものと同様である。使用薬物はすべて水溶液として白鼠背部皮下に注射した。Picrotoxineは毎日3回(午前7時、午後1時、7時)4日間即ち一性周期間注射した。他薬物の使用量は実験の各条下に示した。用量は体重100gに対してこれを定め一回量を記載した。

実 験 成 績

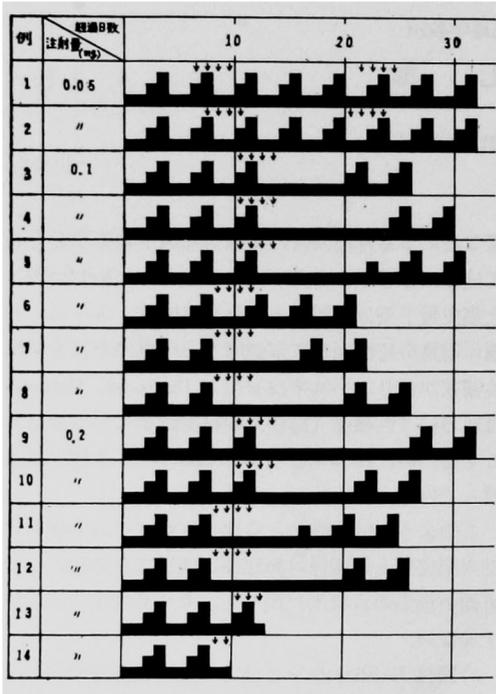
I. 正常白鼠に対する Picrotoxine の作用

1. 性周期 (腔脂膏所見, 以下同様)

本物質 0.05 mg 発情前期から発情期にかけての注射は性周期に殆んど影響をおよぼさない。0.1 mg 宛では、性周期は休止期像を示しながら停止し、8~12日後再現し以後正順に反覆する。また休止期 (Diestrus) 前半からの注射では性周期は多くの場合休止期像をもつて8~11日間停止する。増量して0.2 mg 宛では痙攣発作のもとに斃死するものを除いて8~14日間停止する (第1図)。

第 1 図

Picrotoxine の白鼠性周期に対する作用



即ち Picrotoxine は性周期に対して常に抑制的に作用し、8~14日の休止期像を示す。

2. 子宮, 卵巣所見

この実験では Picrotoxine 0.1mg 宛発情前期から4日間注射した翌日 (即ち休止期3日目), 注射終了後3日目 (同5日目), 注射終了後5日目 (同7日目), 4日間注射し休止期10日目 (次回発情前期) および休止期前半から4日間注射し最終注射 1h 後 (休止期4日目) の5群 (以下A~E群と記載する) から子宮と卵巣を剔出した。

a. 子宮

肉眼的所見。

各群ともに子宮は軽度に肥大かつ好染性, 子宮壁の透明性はD群で軽度であるほかはすべてこれを缺ぐ。

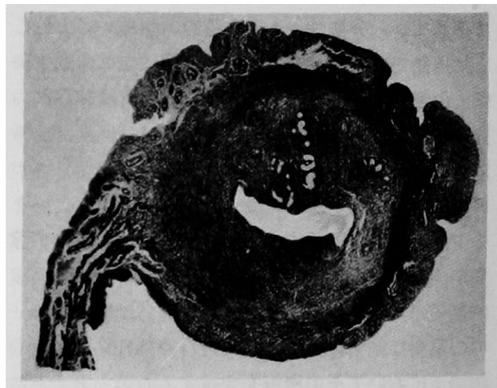
検鏡的所見

各群について得た成績のうちB, D群の主な所見を例記する。

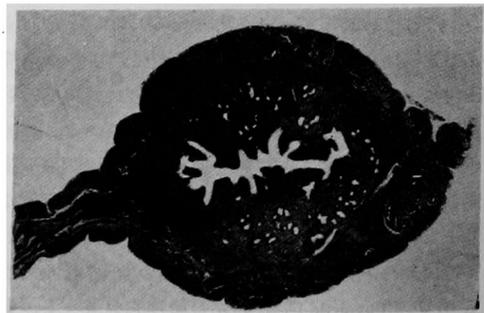
B群 (第2図) では子宮腔はやや広く粘膜皺の発達弱く, その上皮細胞は短円柱状, 細胞間の境界および基底層 (膜) は不明瞭, 核は好染の円形ないし楕円形, 胞体のやや中央に位置し白血球浸潤はがいてない。子宮腺の発育はやや良好, 腺腔は迂曲拡大して分泌現象は軽度である。この腺上皮は短円柱状細胞からなり, 核は良染ほぼ中央に位置する。間質組織の肥厚は軽度, 核は卵円または楕円形淡染性, その部の白血球の浸潤は軽度か中等度, また筋層の充血が著明である。

次にD群 (第3図) とB群と相違する主な所見は, 前者の粘膜皺はより強く発達し, 粘膜上皮細胞は高円柱状, その境界は鮮明で配列正しく基底層もまたより明瞭, 核は胞体の基底に存在し子宮腺の発育は良好, 分泌物の貯溜はなく, 間質組織中への白血球

第 2 図 発情前期から Picrotoxine 4日間注射, 休止期5日目の子宮



第 3 図 Picrotoxine による性周期休止10日目 (次回発情前期) の子宮



の浸潤はより強く筋層にまでおよんでいることなどである。

以上の子宮についての成績を通覧すると、子宮はA群では卵巢黄体期像に一致する休止期像を示し、その変化はB群でその最高に達し、C群ではやや減退する。D群では、10日目頃から性周期は再現し初回発情期をみるときの子宮はこれに一致する卵胞ホルモン作用像を示し、E群では卵巢の黄体期像に一致する休止期像がみられる。

b. 卵 巢

肉眼的所見。

程度に差異はあるが各群の卵巢は充血を示す。また卵胞の発育はA, B, E群では不良だが、C, D群では大きさの異なる卵胞が簇生し、さらに各群に表面に隆起した多数の黄体がみられる。

検鏡的所見。

各群の所見には相似の点が多いのでA群のを詳記し、他群については簡述する。

A群では成熟した大(或いは2次)卵胞はみられず、小(1次或いは原始)卵胞および中等大卵胞もややくない。卵胞は概ね健全だが、卵胞膜の内膜の肥厚、顆粒膜(粒子層)細胞の配列の乱れ、嚢状化、間質腺組織化、また多くの卵細胞に退行的傾向がある。表面に強く隆起する多くの大黄体の境界は鮮明、卵胞腔形成や結合織の侵入はすくなく、尿管の充血など所謂新鮮旺盛期像を呈するものが多く、他方では結合織侵入の著明な中等大以下の退行黄体もみられる。

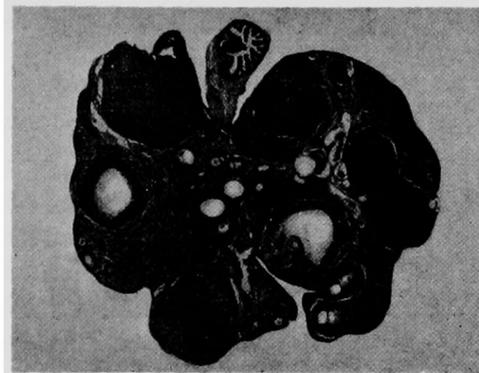
次にB群(第4図)の所見は前者と大差はなく成熟大卵胞はみられないし、旺盛期像を示す大黄体が多い。

C群(第5図)とD群では健全卵胞の一部のものは発育して大卵胞に近いものもあり、また一般に黄

第4図 発情前期から Picrotoxine 4日間注射。休止期5日目の卵巢



第5図 Picrotoxine による性周期休止10日目(次回発情前期)の卵巢



体の退行が著明でとくにD群では大, 中等大黄体を欠き、小さいし癥痕に近いものがみられ、そして性周期が再現して発情前期になると正常周期に殆んど一致して成熟大卵胞が現れるが、最終排卵時の黄体の退行は著しく遅延する。

E群でも卵胞の発育は抑制され旺盛期像を示す大黄体がみられることは上記と同様である。

本成績によると、Picrotoxineは卵胞の発育を抑制し、黄体を賦活して性周期の遅延ないし停止をきたし、停止後7日目になると卵胞は再び漸次発育しさらに黄体退行に移行して約10日目頃に次の発情前期が再現するようである。

II. 脳幹麻酔薬 Luminal の影響

前項の実験によつて Picrotoxine は性周期を抑制して一定期間これを停止せしめることが判つたので、これにおよぼす脳幹麻酔薬と解せられている Luminal の影響を検索した。

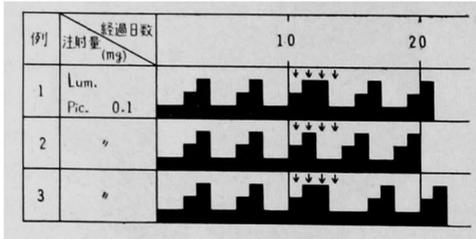
本項の実験では、発情前期から4日間注射する方法を採り、Picrotoxine の注射量は毎回0.05~0.1mgとした。第1日の午前8時 Luminal (Na 塩、以下同様) 4mg 注射後40m と午後1時に Picrotoxine を、ついで午後5時 Luminal 1mg 注射後30m に Picrotoxine を注射し、第2日には午前8時 Luminal 3mg 注射後40m と午後1時に Picrotoxine を、午後5時 Luminal 1mg 注射後30m に Picrotoxine を注射した。第3と第4日は第2日と同様である。そして第5日即ち次回発情前期に子宮と卵巢を剔出した。

1. 性周期

Luminal との併用成績は第6図に示すように、性周期は Luminal の作用と思われる軽度の発情期延

長を示す程度で、*Picrotoxine* 本来の抑制作用は *Luminal* により殆んど完全に拮抗される。

第 6 図 *Picrotoxine* の性周期抑制作用に対する *Luminal* の影響

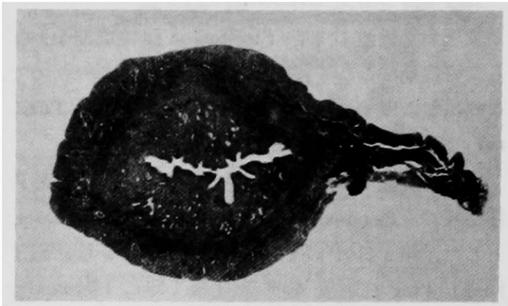


2. 子宮, 卵巢所見

a. 子宮

肉眼的にはやや肥厚着色し、検鏡的には子宮腔はやや拡大、粘膜襞の發育は良く高円柱状細胞からなる上皮細胞間の境界や基底層は明瞭で、核は卵円形好染性、その配列は正しく概ね胞体の基底に位置し白血球の浸潤はない。次に子宮腺の發育は良好で軽度に迂曲拡大し、分泌現象はすくなく、間質組織はやや菲薄緻密である。また強度の白血球浸潤や脈管の充血など発情前期の像で概ね正常の性周期の所見に一致する (第 7 図)

第 7 図 *Luminal* 前処置後 *Picrotoxine* を発情前期から 4 日間注射した翌日 (次回発情前期) の子宮



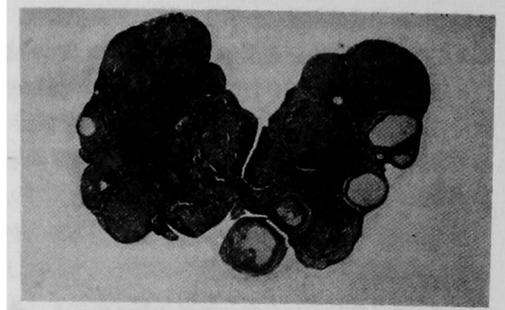
b. 卵 巢

肉眼的にはやや肥大し多数の大中卵胞、また充血の強い黄体が多数みられる。

検鏡的には中、小卵胞は中等数で、また大卵胞もすでにみられるが一部のは閉鎖退行に移行している。旺盛期像を示す大黄体はこれを缺き前周期の黄体が多く、黄体内毛細管の充血もみられ、間質腺組織の發育は中等度である (第 8 図)。

これら卵巢の所見は発情前期の像に一致し、殆んど正常の周期像である。

第 8 図 *Luminal* 前処置後 *Picrotoxine* を発情前期から 4 日間注射した翌日 (次回発情前期) の子宮



本項の成績によると、*Picrotoxine* の性周期抑制作用は *Luminal* によつて全く拮抗され、したがつて *Picrotoxine* の最終注射終了の翌日 (次回発情前期) の両臓器の所見は正常性周期時の夫れに酷似する。

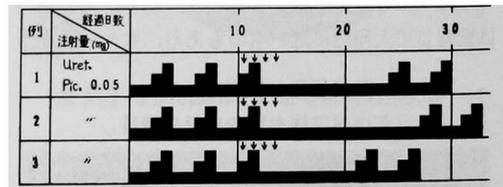
III. 大脳皮質麻醉薬 *Urethan* の影響

大脳皮質麻醉薬に属する *Urethan* は 40~80 mg では白鼠性周期に殆んど影響をおよぼさぬとの当教室山口¹⁸⁾の報告があるが、著者はこれの追試確認後 60mg で前処置した白鼠に *Picrotoxine* 0.05mg 宛発情前期から 4 日間注射した。

成績の一部は第 9 図に示すように、性周期は 9~15 日間の休止期像をもつて停止する。

次に上記の注射終了後 3 日目 (休止期 5 日目) に剔出した子宮では、卵巢黄体期像に一致する休止期像が、卵巢では卵胞の發育抑制と黄体旺盛期像がみられる。

第 9 図 *Picrotoxine* の性周期抑制作用に対する *Urethan* の影響



以上 *Urethan* との併用実験によれば、*Picrotoxine* 本来の抑制作用はすこしも抑制されず、これに加えて *Picrotoxine* 単独では殆んど無作用の量 (0.05mg) で性周期を抑制する。即ち *Urethan* 麻醉により *Picrotoxine* の作用は却つて増強するようである。

IV. *Atropine* との関係

Picrotoxine の性周期抑制作用と副交感神経系と

の関係を探るため、これにおよぼす Atropine の影響を調べた。

1. 性周期

Atropine 0.2mg 注射 5^m 後に Picrotoxine 0.1mg 宛発情前期から 4 日間の注射例では、Picrotoxine 本来の作用は Atropine によりすこしも抑圧されることなく、性周期は 9~14 日間休止期像をもつて停止する。

2. 子宮、卵巢所見

上記の Picrotoxine 最終注射終了後 3 日目即ち休止期 5 日目、同 7 日目および次回発情前期の所見については次の成績を得た。

子宮は性周期停止期間中卵巢の黄体旺盛期像に一致して休止期像を呈し、また性周期の再現に当つては発情前期像にはほぼ一致する像を示す。

卵巢では卵胞の発育は抑制され、黄体は旺盛期像を示し、次回発情前期の再現に伴い大卵胞がみられる。また黄体は著しく退行縮小するが、最終排卵時ではその退行はやや弱い。

即ちこれらの所見は Picrotoxine 単独作用時と殆んど変わらない。

V. Yohimbine との関係

Picrotoxine の性周期抑制作用と交感神経系との関係を究明するため、一定量で交感神経促進繊維を撰択的に麻痺するという Yohimbine との併用実験を行った。発情前期から 4 日間 Yohimbine 0.2mg (この量は性周期に無影響であることを予かじめ確認) 注射後 5^m を経て Picrotoxine 0.1mg を注射した。

1. 性周期

腔脂膏所見は Picrotoxine 単独投与時と殆んど差異はなく、性周期は 9~12 日間休止期像をもつて停止する。

2. 子宮、卵巢所見

性周期停止中および次回発情前期における両臓器の所見は Picrotoxine 単独投与時のそれに較べて特記すべきものはない。

総括並に考按

成熟雌性白鼠において、Picrotoxine の一定量は性周期を抑制し、腔脂膏は 8~15 日間休止期像を連続する。その間子宮では黄体期像、卵巢では旺盛期黄体を認め、また卵巢の発育は抑制せられ、停止後 7 日目頃から黄体退行に移行し卵胞は次第に発育する。以上の抑制作用並にこれに伴う両臓器の変化は Luminal との併用により殆んど完全に抑制せられるが、

Urethan 作用下では却つて増強する。そして Atropine 或いは Yohimbine はともに Picrotoxine 本来の作用になんらの影響をおよぼさない。

これらの成績から、Picrotoxine による性周期停止は、同時に窺つた両臓器の所見からみて、その作用本態は黄体の賦活にあるものと推察せられる。このような長期に亘る黄体の存続は生理的性周期機構ではみられないもので、Long および Evans らがいう偽妊娠に酷似する。偽妊娠による性周期停止期間は、8~23 日(平均 14.3 日、以下同様)、9~21 日(14 日)、7~19 日(14.5 日)、11~16 日(13.7 日)、8~15 日(12.8 日)などと諸家の報告がある。Picrotoxine による停止期間はこれらに近似し特に最短期間は殆んど一致しているし、また上述のように性周期停止が黄体賦活によるものと考えられるから、本現象の本態は Long らが主唱する偽妊娠のそれと同軌と推察する。

次に本物質の性周期抑制作用が、皮質麻酔薬である Urethan 作用下ではすこしも抑制せられず、却つて増強し、これに反して脳幹麻酔薬 Luminal によつて完全に拮抗されることから、該作用に関する Picrotoxine の侵襲部位は脳幹であろう。Picrotoxine は間脳に存在する諸中枢例えば糖代謝¹⁹⁾、Ca 代謝²⁰⁾、小腸運動抑制²¹⁾、血液凝固抑制²²⁾などの諸中枢を刺激興奮せしめるといふし、他方性機能に関する先人の報告からみても、間脳に性機能を調節する中枢が存在することは容易に想像できるから、本物質の抑制作用は脳幹とくに次述のように間脳における性周期抑制中枢の刺激興奮に由来するのであろう。そして本作用が皮質麻酔薬 Urethan 作用下で却つて増強するのは、大脳皮質から本中枢への抑制が Urethan によつて除去されたためと解したい。このような見解は上記諸中枢に対する皮質の抑制的役割に関する諸家の報告によく符合する。

さらに Atropine が Picrotoxine の性周期抑制作用にすこしも影響を与えないことから、所謂性機能調節中枢は副交感神経性ではないであろう。そして Yohimbine の一定量は交感神経抑制繊維には作用しがたく、主としてその促進繊維のみを侵襲麻痺すると解せられており、Picrotoxine 本来の作用は Yohimbine により除去されないから該中枢は交感神経性で、Picrotoxine はそのうちの抑制中枢を侵襲するのであろう。この点も腸管運動および血液凝固に関する本物質の中枢作用についての当教室先人の説によく一致する。

結 論

1. *Picrotoxine* は成熟雌性白鼠性周期を休止期像をもつて8~15日間停止せしめる。

子宮は性周期停止中黄体期像を示し、卵巢では黄体は旺盛期像を示し、卵胞の発育は抑制されて、停止後第7日頃から卵胞は発育し黄体退行に移行する。

2. *Luminal* との併用では、*Picrotoxine* 本来の作用は全く発現せず、また両臓器所見に特記はないが、*Urethan* 併用では *Picrotoxine* の作用はむしろ増強する。

3. *Atropine* および *Yohimbine* は *Picrotoxine* 本来の作用にほとんど影響をおよぼさない。

4. *Picrotoxine* は間脳の性機能調節ことに交感神経性抑制中枢を侵襲するものであろう。この際の性周期停止期間と両臓器の所見は偽妊娠時のそれらに一致するから、本物質は Long らの主唱する偽妊娠を招来するようである。したがって偽妊娠は本中枢の興奮に基因し、大脳皮質はこれに抑制的役割を演じ、その麻痺は該中枢の興奮を助長するようである。

本論文は文部省科学研究費によつた。

文 献

- 1) Aschner: *Pflügers Arch.*, 146, 1 (1912)
- 2) Camus & Roussy: *Endocrinol.*, 4, 507 (1920)
- 3) Bailey & Bremer: *Arch. int. Med.*, 28, 773 (1932)
- 4) Cahane & Mares: *Kongresszbl. f. ges. inn. Med.*, 91, 215 (1937)
- 5) Greving: *Graefes Arch.*, 115, 523 (1926)
- 6) Pines: *J. f. Psych. u. Neurol.*, 32, 80 (1925)
- 7) Brocks: *Amer. J. of Physiol.*, 121, 157 (1938)
- 8) Westman & Jacobsohn: *Acta Obst. Scand.*, 17, 235 (1937)
- 9) Harris: *Proc. Roy. Soc. London*, 122, 374 (1937)
- 10) Herold u. Effkemann: *Arch. f. Gynäkol.*, 167, 389 (1938)
- 11) Richter: *Amer. J. of Physiol.*, 106, 80 (1933)
- 12) Westmann & Jacobsohn: *Acta Obst. Scand.*, 18, 109 (1938)
- 13) Theobald: *Brit. Med. J.*, 3933, 1039 (1936)
- 14) Kehler: *Endokrinol. f. d. Frauenarzt Stuttgart* (1937)
- 15) 小林: *日本医学及び健康保険*, 3223, 21 (昭和16年)
- 16) Hohlweg u. Junkmann: *Klin. Wschr.*, 1, 321 (1932)
- 17) 原田: *日薬理誌*, 45, 1 (昭和24年)
- 18) 山口: *岡山医誌*, 55, 1112 (同18年)
- 19) 橘: *同誌*, 47, 710 (同10年)
- 20) 内橋: *同誌*, 47, 2195 (同年), *日薬理誌*, 20, 119 (同年)
- 21) 国正: *岡山医誌*, 47, 629 (同9年), *日薬理誌*, 20, 371 (同10年)
- 22) 青山: *岡山医誌*, 49, 1608 (同12年)

Effect of Picrotoxine on the Sexual Cycle in Albino Rat

By

Hichiro HARADA

Department of Pharmacology Okayama University
Medical School, Okayama, Japan

Author's Abstract

1. It was found that picrotoxine has an effect to arrest the sexual cycle on mature female rats for the period of 8 to 15 days, with the picture of diestrus. During the arrest

of the sexual cycle the uterus presented a picture of luteohormone action, and the ovaries showed that of vigorous activity of the lutein body and the growth of ovarian follicles was inhibited and on about the seventh day of the restadium the ovarian follicles began to develop and the luteinbody under-went retrogressive metamorphosis.

2. When luminal, a brain-stem narcotics, was concurrently used, there could be seen no such effects of picrotoxine just mentioned nor any noteworthy findings of the uterus and ovaries while in the case of concurrent use of urethan the effect of picrotoxine was rather potentiated.

3. The combined use of atropine or yohimbine had practically no influence on the effect of picrotoxine.

4. It seems that picrotoxine attacks the sexual function regulating center in the diencephalon, especially its inhibitory center of the sympathetic nervous system. In this instance, since the duration of the arrest of the sexual cycle and the findings of both organs coincide with those of pseudopregnancy, as reported by Long *et al.*, the excitation of the central nervous system induces the pseudopregnancy phenomenon and the cerebral cortex plays a role of inhibitor and the resultant paralysis enhances the excitation of this center.
