

「ビタミン」C の性器に及ぼす作用に 関する実験的研究

第1編 「ビタミン」C の雌性性器に及ぼす作用

金沢大学医学部産科婦人科学教室(主任 笠森教授)

川 上 十 一

(昭和32年9月5日受付)

Effects of Ascorbic Acid on the Genital Organs

I. Effects on the Female Sexual Organs

SHUICHI KAWAKAMI

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,
Kanazawa University*

(Director : Prof. Dr. S. Kasamori)

ABSTRACT

I. The influence of vitamin C on female genital organs.

Young female rabbits (weighed approximately 1000g) were treated with daily 100 to 200 mg of vitamin C injections 2 to 3 times a day during several days, with and without preliminary treatment with follicle-hormone. Histological examination of the effects of vitamin C on female genital organs showed following results.

(1) Vitamin C makes genital organs of young female rabbits early developed. Thus, uterus and ovaries become significantly hyperplastic, and ripening of follicles in ovaries is discernible at a certain degree, however, being followed by no ovulation but distinct construction of closed corpus-luteum. It is therefore evident that the effects of vitamin C consist in both slight "prolan A" effect at the same time.

(2) The changes in ovaries due to vitamin C treatment are far more slight in "prolan A" effect and far more significant in "prolan B" effect, than in ovaries of animals treated with urine of pregnant woman.

(3) The corpus luteum hormone reaction of the uterus due to vitamin C treatment is therefore very weak, but it is a little more distinct when treated with follicle hormone injections preliminary before the vitamin C administration.

(4) It is to be ascribed to a fermentative action of this substance in adenohipophysis, that vitamin C, a single pure substance excutes actions of two different substances, "prolan A" and "prolan B".

(5) When excessive amount of vitamin C is given, ovaries and uterus show degenerative atrophy, becoming atrophic and small.

I. 緒 言

「ビタミン」(「ビ」)と「ホルモン」(「ホ」)とは動物のエネルギー源としてではなく、その生活機能維持

のために絶対不可欠のものであつて、而もその甚だ微量が極めて重要な生物学的作用を発揮する点におい

て、両者は著しく類似している。

動物は「ビ」を完成された形で体外から摂り、「ホ」は内分泌腺の特殊の機能によつて、動物自体内で生成されるものであるとは、従来の学説であつた。

換言すれば「ビ」は外生的であり「ホ」は内生的であるとされていた。所が最近「ビ」及び「ホ」学の進歩によつて、この概念的差異が訝まれるようになって来た。

即ち或る種の植物に多量に含有される「カロチン」は、動物体内で「ビ」Aに化生され、「エルゴステリン」は動物の皮下で紫外線照射によつて「ビ」Dに変化され、「ビ」B₁及び「ビ」Cは動物体内で合成されるという事実は、「ビ」もまたその一部は動物体内で合成されることを教えると共に、「ビ」は必ずしも外生的なものではないことを示している。

而して「ホ」も「ビ」もその大多数の組成は明らかであり、合成も可能である。いうまでもなく現在はその組成や合成法がまだ明らかでないものもあるが、それは将来可能となるべき性質のものである。〔工藤¹⁾(1942)〕

「ビ」Cは Szent-Györgyi²⁾(1928)によつて始めて分離され、当時は Hexuron 酸と呼ばれていたが、1932年これが「ビ」Cであると確証されてから、Ascorbin 酸と改称され、今日では人工合成も容易に行われ、〔Reichstein u. Grässner³⁾(1934)〕数多の「ビ」中最も明確なものである。

脳下垂体前葉「ホ」に関する研究は Zondek, Aschheim⁴⁾(1926)等の前葉移植実験による性上位「ホ」の存在並びに妊婦尿内の Prolan A~Bの発見(1927)の始まり、岡氏等の(1928)妊娠早期診断法となり、爾来内分泌学は長足の進歩を遂げた。

「ビ」Cと諸種「ホ」との関係に関する研究は、主として副腎「ホ」並びに甲状腺「ホ」との関係について行われ、「アドレナリン」との関係では Abderhalden⁵⁾(1934), Kreitmair⁶⁾(1934), 西沢・堀江⁷⁾(1937), 島村⁸⁾(1938)の業績があり、「サイロキシン」との関係については、Marine⁹⁾(1934), Kreitmair⁶⁾(1934), Plant u. Bülow¹⁰⁾(1935), Altenburger¹¹⁾(1936)等の報告がある。

産科領域における「ビ」Cの研究では Neuweiler¹²⁾(1935), Török u. Neufeld¹³⁾(1936), 御馬舎¹⁴⁾(1939)等による、正常妊婦における「ビ」Cの減少並びに母子間の「ビ」C代謝の報告がある。

妊娠動物の「ビ」C欠乏症に関しては Ingier¹⁵⁾

(1915), Nobel¹⁶⁾(1923), Gerstenberger, Champion a. Smith¹⁷⁾(1924), Hess a. Unger¹⁸⁾(1927)等は何れも「ビ」C欠乏により、妊娠中絶が惹起されると述べた。

然るに Mouriquand¹⁹⁾(1935)はこのとき、妊娠初期では中絶が起るが、後半期では母仔獣に障碍が認められ難いとして、その原因を胎児の「ビ」C合成能力に求めている。河井²⁰⁾(1940)も妊娠海獺が壊血病に罹患し難いとし、妊娠母獣の肝臓並びに胎盤に「ビ」Cの合成能力があると説明している。

他方 Giroud²¹⁾, Glick u. Biskind²²⁾(1935), 小林²³⁾(1937)等は脳下垂体、卵巣黄体、副腎、胸腺、睪丸間質等に特に多量に「ビ」Cが含有され、しかも全部が還元型であることを認め、これは「ホ」の生成並びに活性化に重要な役割を演ずるものと推定し、藤田・海老原²⁴⁾(1936), 河井²⁰⁾(1940)は海獺を「ビ」C欠乏食で飼養しても、前葉「ホ」注射によつて体内の「ビ」Cの減量を抑制し得るとして、「ビ」Cと前葉「ホ」との間に密接な関係があると論じている。

中村²⁵⁾(1935)は海獺に「ビ」Cを過剰に投与すれば、卵巣刺激作用が現われ、その興奮期はやや増強されると報じ、吾教室の後藤田²⁶⁾(1948)は運動性疲労、飢餓並びに高気温によつて障碍を起した「マウス」に「ビ」Cを投与すると、一般状態は恢復して腔周期が再現し、腔周期の再現した動物の若干例では、卵巣に黄体の構成を認め、その腔及び子宮に黄体期像が出現することを実証した。

一方黄体「ホ」の作用を直接に証明する方法については Corner a. Allen²⁷⁾(1929), Goldstein u. Totalbaum²⁸⁾(1930), Clauberg²⁹⁾(1930), Fels³⁰⁾(1931), 笠森・藤本・竹田³¹⁾(1932)の業績がある。

そこで余は「ビ」Cの雌性性器に及ぼす作用を究明するを目的として、家兎を使用して本実験を行つた。

家兎は交尾によつて排卵するのが生理的であり、従つて規則正しい性周期があるか否かは疑問である。しかし一度排卵が起れば黄体期は著明に持続する。〔安井³²⁾(1938)〕

然るに Clauberg³³⁾(1933)その他諸家の研究によると、家兎もまた自然に排卵することがある。従つて卵胞期、黄体期のあることは明瞭であるが、単に腔内容の検査だけで性周期を知ることは不可能である。本多³⁴⁾(1938)もまた家兎では腔脂膏の変化は個性的に大いに変動し、「マウス」のように性周期を劃然と定め難いとなした。

をなし、多角形細胞は淡染する。

(3) 黄体(排卵性並びに閉鎖性)は全く認められない。

〔Ⅱ〕子宮の鏡検所見：(1) 子宮粘膜は縦走する6~7箇の大皺襞を形成し、その表面は平坦で小皺襞を欠如し、円壩形覆蓋上皮細胞は、円形或いは楕円形核を有している。

(2) 子宮腺は表在性で、僅かに間質へ侵入し、腺腔は狭く分岐または迂曲せず、腺細胞は殆んど覆蓋上皮細胞と同形である。

(3) 間質は紡錘形核を有する緻密な結締織細胞から構成されている。血管の拡張充血はなく、

(4) 筋層の發育は中等度である。

第2項 妊婦尿注射実験(F. 1, 2)

(A) 第1次実験成績

注射開始後48時間の成績である。

〔Ⅰ〕子宮及び卵巣の肉眼的所見：

幼若雌性家兔に妊婦尿3cc宛1日3回耳静脈内へ注射すると、注射開始後48時間では、卵巣及び子宮は著しく肥大し、その合計重量は約5.5grに達した。

(1) 卵層表面は凹凸不明で、大小無数の卵胞以外に、半球形に隆起する数箇の出血卵胞が認められ、大小不同で粟粒大から小豆大に達するものもある。

(2) 子宮は囊腫状に著しく腫脹し、「リビード」色を呈している。

〔Ⅱ〕子宮及び卵巣の組織学的所見：

(a) 卵巣では、(1) 基礎結締織は著しく減少し、皮質結締織は菲薄となり、内方に向つて索状に侵入し、發育した間質腺を圍繞している。原始卵胞及び非含水卵胞の数は極度に減少して見出し難い。

(2) 大多数の卵胞腔内には出血が認められ、これを囲む顆粒膜細胞層は減少して菲となり、その細胞体は縮小して変形した核を含有し、退行変性像が認められる。このとき内莖膜は著明に肥厚して「ルテイン」化細胞の増殖が認められる。出血斑の周辺部は一様に硝子様化し、この部に向つて結締織細胞が周囲から侵入する像が認められる。

(3) 間質腺は瀰漫性に發育し、少量の結締織によつて腺体は区分され、腺細胞は多角形で、淡染核を包蔵し、黄体細胞に類似している。

(b) 子宮では、(1) 粘膜皺襞は分岐増殖して表面は凹凸し、軽度に樹枝状を呈している。粘膜上皮細胞は円壩状に肥大し、楕円形核は淡染腫脹している。

(2) 子宮腺は著明に増加し、腺腔は拡張迂曲し、

腺細胞は覆蓋上皮細胞と同様の変化を示している。

(3) 間質は鬆粗化し、細胞は肥大して淡染多角形核を包蔵する、間質内血管の拡張、充血は強度に現われ、筋層は發育肥厚している。

(4) 即ち如上の所見は軽度の黄体期像に外ならない。

(B) 第2次実験成績(F. 1~2)

第1次実験動物に更に3cc宛1日1回連日注射して、4日後(第1回注射後6日後)に起つた変化を見ると、

(a) 卵巣(F. 1)では、(1) 基礎結締織は更に減少し、原始卵胞は最早や全く見出されない。かくて卵巣は出血卵胞と黄体とによつて満されている。

(2) 出血卵胞は極めて多数に出現し、顆粒膜細胞は退行変性に陥り、内莖膜細胞の「ルテイン」化は旺盛に行われ、細胞層は増加しつつある。出血斑の赤血球は崩壊して定形を失っている。

(3) 黄体は無数の出血卵胞のために圧迫されて不整形となり、黄体細胞層は比較的薄く、中心に出血核を包蔵するものと、結締織核を有するものがある。出血核の周辺部は無構造化し、纖維性結締織の侵入によつて機化しつつある。

(4) 間質腺は殆んど見出されない。

(b) 子宮では、(1) 粘膜皺襞(F. 2)はその数を増し、皺襞の表面は微細に分岐して定型的な樹枝状変化を呈している。覆蓋上皮細胞並びに腺細胞は円壩状をなして増殖し、ために細胞境界は不鮮明となり、大小不同の多角球形核は淡染腫脹し、細胞は多列重畳している。

(2) 子宮腺もまた著明に増殖分岐し、腺腔は拡張迂曲して分泌物を包含している。間質細胞は肥大し、類円形核は淡染する。血管は強度に拡張充血し、筋層發育は良好である。

(3) 即ち如上の所見は定型的な黄体期像に外ならない。

第3項 前葉「木」製剤注射実験

正常幼若雌性家兔に「プレホルモン」20~100 R. u. 宛1日3回耳静脈内へ注射し、5~7日後に起る、卵巣及び子宮の変化を見ると、その合計重量は約1.4grで正常値よりも僅かに増加し、肉眼的には卵巣は無数の小卵胞以外に、發育した数箇の大卵胞を認めしめ、子宮は殆んど肉眼的変化を示さない。

卵巣を組織学的に見ると、4例中2例において軽度の黄体構造が認められ、他の2例には卵胞の成熟、閉

鎖卵胞の形成のみが認められ、黄体の構成は認められない。

〔I〕 黄体を欠如する卵巣の基礎結締織は減少し、皮質結締織は薄化して内方へ索状に侵入し、基礎結締織の毛細血管並びに髄質の六血管は強度に拡張充血している。原始卵胞は減少して卵巣表面に散在し、中等大以上の卵胞は著明に増加している。大卵胞では顆粒膜層並びに内外莖膜の肥厚が認められる。出血卵胞、黄体等は認められず、閉鎖卵胞はやや増加し、変性に陥っているものもある。間質腺の発育は弱い。

〔II〕 黄体構成の強度な例における、

(1) 卵巣の所見は、注射開始後12日において、原始卵胞は表層に1~2層をなして配列し、大卵胞の多くは深部に位し、顆粒膜細胞層は肥厚し、卵胞腔は狭小となつている。閉鎖卵胞における内莖膜細胞は増殖し、細胞は類円形に肥大し、淡染多角形~楕円形核を有し、黄体化が顕著である。

(2) 子宮粘膜炎は増殖して表面は鋸歯状に凹凸し、粘膜上皮細胞は円壜上に肥大し、楕円形の大小不同核は淡染して1~2層に重畳している。子宮腺は増加し、腺腔は拡張して分泌物を含有するものもある。腺細胞は覆蓋上皮細胞と殆んど同様である。間質組織は疎化し、細胞は肥大して淡染楕円形核を蔵する。血管は拡張充血し、筋層の発育は良好である。即ち黄体「ホ」反応は僅かに発現している。

第2節 主 実 験

第1項 「ピ」C. 単独注射実験 (第1表)

(F. 3, 4, 5, 6)

既述の実験方法によつて「ピ」Cを単独に注射した実験結果は次の通りである。

〔I〕 6例の4例(66.6%)において、卵巣に種々の階程にある黄体の構成が認められた。

〔a〕 その中「ピ」Cの注射量が最も少なく、黄体の構成を示したもの〔(No. 2, 100mg×2回×6日)(F. 3, 4)〕の所見を見るに、

(1) 卵巣基礎結締織には異常なく、原始卵胞はやや減少して、皮質に1~2層をなして配列し、

(2) 成熟卵胞は著明に増加し、多角形核を有する顆粒膜細胞は退行変性に陥り、内莖膜細胞は増殖肥大して、紡錘形核は6~7層に排列し、顆粒膜細胞層との間に拡張充血した毛細血管を多数に認めしめる。

(3) 成熟卵胞の間に幼若閉鎖黄体が見られ、(F. 3)(F. 4 矢印)中央に血液核を蔵する。「ルテイン」細胞は未成熟で、円形~多角形核は淡染し、核小体を

認めしめる。黄体細胞束間へは、周辺部から少量の血管及び結締織が侵入している。

(4) 間質腺は発育して基質の大部分を占め、結締織によつて数箇に分割されている。間質腺細胞は多角形に肥大し、楕円形核はやや「クロマチン」に富んでいる。

(5) 卵巣基質中心部附近の血管はやや拡張している。

〔b〕 黄体構成が最も強度に行われたもの〔(No. 2, 200mg×3回×10日)(F. 5, 6)〕では、卵巣及び子宮の合計重量は約2.34grに達し、子宮は「リビード」色を呈している。

1. 卵巣の組織学的所見 (F. 5) では、

(1) 基礎結締織は著しく減少し、皮質結締織は薄化して内方へ索状に侵入し、発育卵胞または黄体を包囲している。

(2) 原始卵胞はやや減少し、卵巣表面に1~2層をなして配列し、中卵胞に乏しく、大卵胞では顆粒膜細胞が著明に増殖して殆んど卵胞全体を充している。

(3) 閉鎖卵胞では卵細胞及び顆粒膜細胞は退行変性に陥り、これに代つて内莖膜細胞の「ルテイン」化増殖が現われる。

(4) 黄体は卵巣の大部分を占め、細胞は著明に肥大して、円形、泡状の大核は「クロマチン」に乏しく1~2個の核小体を有し、胞体原形質中には「エオジン」淡染性顆粒が充満している。

(5) 間質腺は黄体に圧縮されて殆んど認められず。

(6) 卵巣中心部の血管は著明に拡張充血している。

2. 子宮所見：(1) 粘膜の皺襞 (F. 6) は増加するが、その表面は平坦で腺窩の形成が少ない。

(2) 覆蓋上皮並びに腺細胞は疑円壜状を呈して肥大密集し、細胞境界は不明瞭で核は淡染し、多角球形核は一層に並んでいる。

(3) 子宮腺は著明に増加して粘膜の深層に達し、腺腔はさほど広濶ではないが、内に分泌物を含有するものがある。

(4) 間質組織は鬆粗で、細胞は肥大し紡錘形ないし楕円形核は淡染し、血管の充血は著しく、筋層の発育も良好である。

(5) 即ち黄体「ホ」反応は僅かに現われている。

3. この動物に更に1日1回100mg宛注射すると、7日後では卵巣及び子宮の合計重量は、3.55grに増

第1表 「ビ」C単独注射実験

| 動物番号 | | 2 | 15 | 7 | 17 | 10 | | 14 | |
|-----------------|-----------|--------|------|------|------|-----------|-----------|------|----|
| 動物体重 (gr) | | 1500 | 1450 | 930 | 850 | 900 | | 1400 | |
| 動物種類 | | 幼若雌性家兔 | | | | | | | |
| 注射方法 | 1回量 (r g) | 100 | 100 | 200 | 200 | 前半 200 | 後半 100 | 100 | |
| | 1日の回数 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | |
| | 日数 | 6 | 10 | 7 | 13 | 10 | 7 | 6 | |
| | 全量 (mg) | 1200 | 2000 | 4200 | 7800 | 6000 | 700 | 600 | |
| 卵巢, 子宮合計重量 (gr) | | | | | 0.51 | 2.34 | 3.55 | | |
| 卵巢組織所見 | 卵胞 | 原 始 | + | ++ | + | + | + | + | ++ |
| | | 成 熟 | +++ | ++ | + | - | - | - | + |
| | 閉 鎖 | - | - | + | + | + | + | + | ++ |
| 黄体 | 血管 | 体 膨 張 | + | + | - | - | +++ | +++ | - |
| | | 土 | ± | + | ++ | + | ++ | ++ | + |
| 子宮黄体「ホ」反応 | | - | - | - | - | ++ | + | - | |
| 附 図 番 号 | | 3.4 | | | | 5.6 | | | |

加した。その所見は前著とほぼ同様であるが、卵巢では黄体が更に成熟完成し、子宮では粘膜皺襞がやや増加し、上皮細胞は円壱状に淡染肥大し、子宮腺も更に増加した。

〔Ⅱ〕 6例中2例(33.3%)は黄体の構成を認めしめず、内1例(No. 14)は卵胞の成熟のみを示し、他の1例(No. 17)は卵巢子宮共に強度に萎縮し、退行変性像を認めしめた。

〔a〕卵胞成熟例(No. 14)は「ビ」C 1日1回 100 mg 宛6日間注射したもので、組織学的に見ると、

(1) 卵巢には原始卵胞が極めて多く、成熟卵胞は著しく著加し、顆粒膜細胞は退行変性に陥り、内葉膜細胞が「ルテイン」細胞化して、顆粒膜細胞中へ侵入するのが見られる。

(2) 間質腺は發育し、卵胞周囲に帯状をなし、「クロマチン」に富む球形核を有する。

(3) 髓質結締織の血管は著明に拡張充血している。

〔b〕卵巢, 子宮萎縮例(No. 17)は「ビ」C 200mg 宛1日3回, 13日間連日注射したもので、

(1) 卵巢, 子宮共に強度に萎縮し、その合計重量は約 0.51gr であつた。

(2) 卵巢には原始卵胞が減少して皮質表層に僅かに存在し、僅少の成熟卵胞は不整形に変形し、顆粒膜

細胞は退行変性に陥っている。

(3) 間質腺は減少し、退行変性に陥つた卵胞の間に帯状に存在し、細胞は萎縮し、核は不整多角形である。

(4) 髓質部の血管は充血している。

(5) 子宮粘膜は数個の主皺襞を有し、表面は平坦で腺窩に乏しい丘状突起を形成している。粘膜上皮は一層の短円壱状細胞で、球形ないし楕円形核は濃染する。

(6) 子宮腺は極度に減少して、粘膜表層に僅かに散在している。

(7) 間質組織は萎縮し、紡錘形核は濃染する。血管は著明に萎縮し、筋層は菲薄となつている。

第2項 「オイベスチス」並びに「ビ」C

注射実験 (第2表)

前項実験によれば、「ビ」Cは家兔卵巢に黄体を強度に構成するが、該動物の子宮粘膜における黄体「ホ」反応は著明には現はれない。よつて本実験では Clauberg³³⁾の黄体「ホ」検定法に基いて、前記動物に6日間合成発情物質「オイベスチン」(「オイベ」)を皮下に注射して、子宮粘膜を増殖期の状態にした後に(「ビ」Cと「オイベ」とを同時に注射したものもある)、「ビ」Cを 100~200mg 宛1日2~3回注射した。

〔I〕 4例中3例(75%)には、卵巣に未熟な黄体構成が認められたが、その内2例には子宮粘膜に卵胞「ホ」の作用のみが弱く現われ、黄体「ホ」の作用は少しも現われなかつた。

〔II〕 黄体構成が認められたもの3例中1例には、

その子宮に黄体「ホ」反応が僅かに認められた。(No. 23)

その卵巣組織所見としては、

(1) 原始卵胞は減少して皮質に1~2層をなし、成熟卵胞は増加し、閉鎖に陥っているものもある。

第2表 オイベステン並びに「ピ」C注射実験

| 動物番号 | | 9 | | 11 | | 22 | | 23 | |
|----------------|-----------|----------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------------|
| 動物体重 gr | | 850 | | 950 | | 1400 | | 1450 | |
| | | 前半 | 後半 | 前半 | 後半 | 前半 | 後半 | | |
| 注射方法 | オイベステン | 注射日数 全量 (γ) | 6 3000 | | 6 3000 | | 6 1500 | | 6 1500 |
| | ピC | 注射日数 全量 mg | 15½ 6200 | 7 2800 | 15½ 3100 | 7 1400 | 7½ 4400 | 7 2800 | 10 6000 |
| 卵巣, 子宮合計重量 (g) | | 1.9 | 0.5 | 2.57 | 3.2 | 2.3 | 2.8 | 4.1 | |
| 卵巣 | 黄体 | | — | — | + | + | + | ++ | ++ |
| | 卵胞 | 原始成熟閉鎖 | ++ + — | + — + | + ++ — | + + — | + + — | + — — | + + + |
| | | 閉鎖 | — | + | — | — | — | — | + |
| 子宮組織所見 | 粘膜皺襞形成 | | ± | ± | ± | ± | + | + | ++ |
| | 粘膜上皮細胞 | | 細胞小短円核濃染 | 萎縮著明濃淡 | 円壱状核濃淡不同 | 高円壱状多角形核 | 高円壱状核大小不同 | 円壱状核濃染 | 多角球形肥大密集核淡染 |
| | 子宮腺 | | 腺数やや増加細胞同上 | 腺数激減 | やや増加細胞同上 | 中等度増加 | やや増加表在性 | 少数小腺空 | 増大腔分泌含有 |
| | 粘膜固有層 | | やや緻密多角形濃染 | 緻密紡錘形核濃染 | やや緻密紡錘形核濃淡不同 | やや鬆疎紡錘形核やや淡染 | やや緻密紡錘形核濃染 | やや鬆疎紡錘形核濃染 | 鬆疎, 胞体肥大, 類円形角, 淡染 |
| | 血管拡張 | | + | — | + | + | ++ | ++ | ++ |
| | 筋層發育 | | 中等度 | 萎縮 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 |
| | 子宮黄体「ホ」反応 | | — | — | — | — | — | — | + |

(2) 閉鎖卵胞では卵胞腔が変形し、顆粒細胞は変性して配列を乱し、核は崩壊消失し、このとき内莖膜細胞は増殖して「ルテイン」化し、該細胞は著しく肥大して、円形の淡染泡状核を有し、1~2個の核小体を認めしめる。細胞間には極めて繊細な結締組織細胞の侵入が認められる。

(3) 間質腺の發育は良好で、卵巣髓質血管は強度に拡張充血している。

(4) 子宮粘膜は増殖して表面は凹凸し、粘膜上皮細胞並びに腺細胞は円壱状に肥大し、核は楕円形でや

や淡染し、大小不同で1~2層に重畳している。

(5) 子宮腺は著明に増加し、腺腔は広濶で迂曲せず、分泌物を含有している。

(6) 間質組織は鬆疎で細胞は肥大し、類円形核は淡染している。血管は強度に拡張充血し、筋層の發育は良好である。

〔III〕 卵巣に黄体構成を欠如した例 (No. 9) では、卵巣及び子宮は共に高度に萎縮し、

(1) 卵巣には原始、成熟卵胞は共に激減し、顆粒膜細胞は退行変性に陥り、間質腺は減少して細胞は萎

縮し、血管はやや拡張している。

(2) 子宮粘膜には数個の主皺襞が存在し、粘膜表面は平坦で、上皮は一層の短円壱細胞で、核は濃染し、球形核は楕円形である。子宮腺は極度に減少し、腺腔は狭く、粘膜表層に4~5個存在するに過ぎない。腺細胞は粘膜上皮細胞と同様で、間質組織もまた萎縮し、紡錘形核は濃染している。血管は萎縮し、筋層は薄化している。

**第3項 「オバホルモン」並びに「ビ」C
注射実験 (第3表)**

前項実験によつて合成発情物質「オイベスチン」で前処置を行つても、子宮粘膜の黄体「ホ」反応は微弱であつたから、本実験では天然卵胞「ホ」「オバホルモン」(「オバ」)で前処置を行つた。注射方法は前項実験とほぼ同様であるが、「オバ」の作用を持続する

ために、「ビ」C の注射と同時に更に $\frac{1}{3}$ 量の「オバ」の注射を続行した。その結果は2例共に卵巣には高度の黄体構成が認められた。このとき子宮粘膜像における黄体「ホ」反応は2例共に認められたが、その程度は強度には現われなかつた。

[I] 卵巣では、

- (1) 原始卵胞は減少して皮質において一層に配列し、
- (2) 多くの成熟卵胞は閉鎖に陥り、内英膜細胞は増殖して「ルテイン」細胞化している。
- (3) 黄体は卵巣髓質に多く、細胞は肥大して多角形となり、細胞の境界は明瞭で大円形の淡染、泡状核を有している。
- (4) 間質腺の発育は中等度で、血管は拡張している。

第3表 「オバホルモン」並びに「ビ」C 注射実験

| 動物番号 | | | 27 | | 28 | |
|----------------|-------------|--------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| 動物体重 (gr) | | | 1500 | | 1600 | |
| | | | 前 | 半 | 後 | 半 |
| 注射方法 | 「ホ」 「オバ」 | 日数 全量γ | 6 600 | | 9 (6+3) 900 | 3 300 |
| | 「ビ」 「C」 | 日数 全量(mg) | 8 $\frac{1}{2}$ 5000 | 13 2600 | 8 $\frac{1}{3}$ 5000 | 12 2400 |
| 卵巣, 子宮合計重量(gr) | | | 3.75 | | 3.8 | |
| 卵巣 | 黄体 | | ++ | +++ | +++ | +++ |
| | 卵胞 | 原始 | - | + | + | + |
| | | 成熟閉鎖 | + | + | - | + |
| 子宮組織所見 | 粘膜皺襞形成度 | | + | ++ | + | + |
| | 粘膜上皮細胞 | | 肥大密集境界不明核やや淡染 | 円壱状肥大密集, 類円形核明瞭 | 疑円壱状密集やや肥大淡染 | 円壱状肥大密集楕円形核 |
| | 子宮腺 | | 増加著明腺腔広濶 | 増加著明腺腔広濶分泌物(++) | 増加著明腺腔中等度 | 増加腺腔やや広濶分泌物(+) |
| | 粘膜固有層 | | 鬆疎, 細胞肥大楕円形核, 淡染 | 極めて鬆疎浮腫状透明体あり | 鬆疎多角形核淡染 | 鬆疎やや浮腫状楕円形核, 淡染 |
| | 血管拡張 | | ++ | ++ | +++ | ++ |
| | 筋層発育 | | 良好 | 良好 | 良好 | 良好 |
| | 子宮黄体「ホ」反応 | | + | ++ | ± | + |

〔Ⅱ〕子宮では、

(1) 膜粘は増殖し、表面は凹凸不平となり、粘膜上皮細胞並びに腺細胞は肥大密集し、境界不明で大小不同の橢円形核はやや淡染し、所々に核分裂像が認められる。

(2) 子宮腺は著明に増加して粘膜深層に達し、腺腔は広潤となり少量の分泌物を含有している。間質組織はやや鬆粗化し、細胞は肥大し、淡染した橢円形ないし多角球形核を蔵する。筋層は良好に發育し、血管の拡張充血も著明である。

(3) 即ち子宮は増殖性変化と同時に軽度の黄体期像を示している。

〔Ⅲ〕これらの家兎に更に少量の「オバ」(100 γ 宛3日に1回)と「ピ」C(200 mg 宛1日1回)とを継続して注射すると、上記の変化は更に増強する。即ち

(a) 卵巣では、

(1) 基礎結締織は著しく減少し、皮質結締織は薄化して、内方へ索状に侵入し、黄体または卵胞を包圍している。原始卵胞は減少して卵巣表面に散在し、

(2) 大多数の成熟卵胞の顆粒膜細胞は変性して、卵胞は閉鎖し、「ルテイン」細胞化が認められる。

(3) 黄体細胞は著しく肥大して多角形をなし、原形質は溷濁し、核は胞状に肥大し「クロマチン」に乏しく、中に1~2個の核小体を認めしめる。細胞間には繊細な結締織または毛細血管の侵入が見られる。

(4) 髓質の血管は拡張充血し、間質腺は黄体のために殆んど認められない。

(b) 子宮では、

(1) 粘膜の皺襞は著明に増加し、腺窩の形成はやや顕著に現われ、ために皺襞の表面は凹凸不平となり、軽度の樹枝状分岐を認めしめる。覆蓋上皮並びに腺上皮は円壔状に肥大密集し細胞境界は不鮮明で、肥大類円形核は淡染明瞭である。なおまた核分裂像が著明に認められる。

(2) 子宮腺は著しく増加し、迂曲は少ないが、腺腔は広潤で分泌物を包蔵する。粘膜上皮細胞下に透明帯が出現している。

(3) 間質組織は極めて鬆粗で浮腫状をなし、細胞は肥大し、淡染した多角球形核を有す、血管は中等度に充血し、筋層の發育は良好である。

(4) 即ち子宮は増殖性変化と、中等度の黄体期像を呈している。

IV. 実験成績総括考案 (第4表)

以上の実験成績を総括してその意義を考察すると、次の如くである。

〔Ⅰ〕正常幼若家兎の卵巣並びに子宮の組織所見は、文献の示す所見に一致した。而して黄体の自然発生は全例において認められなかつた。

〔Ⅱ〕幼若雌性家兎に妊婦尿を注射した結果もまた、文献と大体において一致した。即ち

(a) 48時間後では、卵巣に数個の出血卵胞が認められ、出血竈を囲む顆粒膜層は薄化し、内莖膜細胞は肥大増殖して多角形となり、円形泡状の大核を有し、「ルテイン」細胞化が認められる。

その子宮粘膜の皺襞は増殖分岐して、表面は凹凸し、軽度に樹枝状をなし、粘膜上皮細胞に円壔状に肥大し、橢円形核は淡染し、子宮腺は著明に増加している。間質は鬆疎化し、子宮は軽度の黄体「ホ」反応像を呈している。

(b) 更に6日間注射を持続すると、卵巣は殆んど出血卵胞と黄体で満され、黄体は出血卵胞に圧迫されて不整形となり、黄体細胞は完全に成熟して、胞体は多

角形に肥大し、円形泡状の大核を有し、核小体を認めしめる。

その子宮には黄体「ホ」の作用が顕現し、粘膜は定型的な樹枝状分岐を示し、粘膜上皮細胞は高円壔状に肥大密集し、円形淡染核は明瞭である。子宮腺は著明に増殖分岐し、腺腔は広潤迂曲し、間質組織は極めて鬆疎となる。即ち子宮は完全に妊娠前期像を示している。

〔Ⅲ〕「プレホルモン」注射の家兎卵巣並びに子宮に及ぼす作用は、7日間の注射では未だ顕著ではなく、4例中2例において、僅かに黄体の構成が認められたが、子宮には殆んど変化は現われない。

然るに更に5日間注射を持続すると、卵巣における黄体構造は増強し、子宮粘膜像の黄体「ホ」反応は僅かに現われる。即ち粘膜皺襞は増殖して凹凸し、粘膜上皮細胞は円壔状に肥大し、淡染橢円形核を有し、子宮腺は増加するが、「プレホルモン」だけでは、子宮の黄体「ホ」反応は著明に現われることはない。

〔Ⅳ〕「ピ」Cの単独注射では、6例中4例(66.6

%) において卵巣に黄体の構成が認められた。

(a) 幼若家兎卵巣に黄体を構成するに要する、「ビ」C の最少量は、1200 mg (100 mg × 2 回 × 6 日) である。このとき卵巣には成熟卵胞の増加と共に、幼若黄体が認められる。

(b) 1200 mg 以下の「ビ」C 注射量 (100 mg × 6 日 = 600 mg) では、卵胞が成熟するだけであつて、黄体の構成は認められない。

(c) 黄体構成を顕著に出現させるためには 6000 mg (200 mg × 3 回 × 10 日) を要し、このとき卵巣、子宮合計重量は正常動物の約 3 倍に増加する。面して全卵巣は黄体によつて占められ、妊婦尿注射 6 日後の所見と類似の所見を呈する。

然るにこのとき子宮では、粘膜皺襞は増加するが、その表面は平坦で、覆蓋上皮細胞は肥大密集し、核は淡染し、子宮腺は著明に増加する。即ち黄体「ホ」反応が僅かに発現するに過ぎない。

更に 1 週間「ビ」C の少量を持続注射すると、卵巣には黄体の構成が愈々増強し、子宮における黄体「ホ」反応もまたやや増強する。

(d) 「ビ」C を過量 (200 mg × 3 回 × 13 日 = 7800 mg) に注射したと考えられる例では、卵巣、子宮は共に強度に萎縮して、退行変性に陥っている。これは過剰の「ビ」C による中毒症状と思考される。

〔V〕天然卵胞「ホ」製剤「オバホルモン」の注射で前処置を行つた動物に「ビ」C を注射すると、子宮粘膜像における黄体「ホ」反応はやや増強されて弱度の妊婦尿注射所見を呈するようになる。然るに合成発情物質「オイベスチン」の前処置では、子宮における黄体「ホ」反応は著明には起らない。

〔VI〕以上の実験成績を総合すると、

(a) 「ビ」C の幼若家兎卵巣に対する一程度の卵胞発育促進作用は認められるが排卵促進作用は認められない。

(b) 「ビ」C によつて幼若家兎 12 例中 9 例 (75%)

第 4 表 実験成績総括表

| 注射剤種類 | 「ビ」C 全用量 (mg) | 動物番号 | 動物体重 (gr) | 卵巣 | | 子宮「ホ」反応 粘黄体 | 附図番号 |
|--|---------------|------|-----------|------|------|----------------|------|
| | | | | 卵胞成熟 | 黄体構成 | | |
| 「ビ」C | 1200 | 2 | 1500 | + | + | — | 3.4 |
| | 4200 | 7 | 930 | + | + | — | |
| | 600 | 14 | 1400 | ++ | — | — | 5.6 |
| | 6700 | 10 | 900 | — | +++ | + | |
| | 2000 | 15 | 1450 | ++ | + | — | |
| | 7800 | 17 | 850 | — | — | — | |
| 「オビ」 「イ」 「ベ」 「ス」 「チ」 「ン」 「C」 | 9000 | 9 | 850 | — | — | — | |
| | 4500 | 11 | 950 | + | + | — | |
| | 7200 | 22 | 1400 | — | ++ | — | |
| | 6000 | 23 | 1450 | + | ++ | + | |
| 「オビ」 「バ」 「ホ」 「C」 | 7600 | 27 | 1500 | ± | +++ | ++ | |
| | 7400 | 28 | 1600 | ± | +++ | — | |

において、その卵巣に黄体が強度に構成された。

而してこのとき出血卵胞ないし排卵黄体は認められないで、閉鎖黄体の構成のみが認められた。

(c) 「ビ」C の如上の作用を応用して、その子宮の黄体「ホ」反応を出現させるためには、卵胞「ホ」を以て前処置を行う必要がある。

(d) これを要するに、「ビ」C は卵巣に対して性腺刺激前葉「ホ」プロラン A の微弱な作用と同時に、同「ホ」B の強力作用を発揮することが実証されたのである。

而してかかる作用は恐らく「ビ」C が前葉に摂取され、その強力な触媒作用によつて、先づ「プロラン」A の分泌を弱度に亢進させると同時に、「プロラン」B の産出を強度に促進する結果に基づいて、かかる種の作用が同一物質によつて惹起されるものと解するのが、最も妥当と思考される。

V. 論

幼若雌性家兎性器に対する妊婦尿または、前葉「ホ」製剤「プレホルモン」の作用を対照として、「ビ」C の性器に及ぼす作用を研究して次の結論に達し得た。

1. 「ビ」C は家兎性器を早熟させ、このとき子宮及び卵巣は著明に肥大し、卵巣における卵胞成熟は一程度に促進されるが、排卵にまで到達し得ないで、閉鎖

結

黄体の構成のみが顕著に現われる。即ち「ビ」C は卵巣に対して「プロラン」A の微弱な作用と、「プロラン」B の強力な作用とを併有することが知られる。

2. 「ビ」C に基く卵巣の変化は、妊婦尿に基く変化よりも「プロラン」A の作用において遙かに劣り、プレホルモンの作用よりも「プロラン」B の作用にお

いて遙かに強力である。

3. 従つて「ビ」C に基く子宮の黄体「ホ」反応は極めて微弱であるが、卵胞「ホ」で前処置を行つた後に「ビ」C を注射すると、子宮粘膜における該反応はやや増強する。

4. 「ビ」C なる単一純物質が、「プロラン」A 及び

B の相異なる 2 種の作用を發揮する所以は、該物質の前葉に及ぼす触媒作用に基くものと解すべきである。

5. 「ビ」C を過剰に注射すると、卵巣及び子宮は逆行変性に陥つて萎縮する。

稿を終るに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師並森教授に衷心より深謝の意を表します。

文 献

- 1) 工藤 : 日本医事新報, 1035号, 1631.
- 2) Szent-Györgyi : Biochem JI. 22, 1928.
- 3) Reichstein u. Grässner : Helvetica Chemica Acta 17, 1934.
- 4) Zondek, Aschheim : Dtsch. Med. Wschr. 8, 1926. Klin. Wschr. 6, 28, 1927. Klin. Wschr. 30, 31, 1928.
- 5) Abderhalden : Fermentforschung. 14, 1934.
- 6) Kleitmain : Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 176, 1934.
- 7) 西沢・堀江 : 大阪医学会雑誌, 36, 昭和12年.
- 8) 島村 : 日本薬物学会雑誌, 25, 昭和13年.
- 9) Marine : Berl. Physiol. 81, 1934.
- 10) Plant u. Bülow : Klin. Wschr. 37, 1935.
- 11) Altenburger : Klin. Wschr. 32, 1936.
- 12) Neuweiler : Klin. Wschr. II, 1793, 1935.
- 13) Török u. Neufeld : Klin. Wschr. I, 41 7, 1936.
- 14) 御馬舎 : 第37回日本婦人科学会目録, (昭和14年).
- 15) A. Ingier : J. of. exp. Med. 21, 525, 1915.
- 16) Nobel : Z. exp. Med. 38, 528, 1923.
- 17) Gerstenberger, Champion a. Smith : Amer. J. Dis. child 28, 173, 1924.
- 18)

- Hess a Unger : Amer. J. Med. Assoc. 89, 1927.
- 19) Mouriquand : Presse. Med. II, 1577, 1935.
- 20) 河井 : 慶大医学, 20巻, 5号, 175, 昭和15年.
- 21) Giroud : C. r. Soc. Biol. 118, 1935.
- 22) Grick u. Biskind : JI. of Biol. chem. 110, 1935.
- 23) 小林 : 慶応医学, 16巻, 昭和12年.
- 24) 藤田・海老原 : 東京医誌, 2966, 昭和11年.
- 25) 中村 : 産科婦人科紀要, 24巻, 1号, 昭和16年.
- 26) 後藤田 : 第43回日本婦人科学会目録, 昭和23年.
- 27) Corner a. Allen : Amer. J. of Physiol. Vol. 88, 1929.
- 28) Goldenstein a. Tatelbaum : Amer. J. of Physiol. Vol. 91, 1930.
- 29) Clauberg : Zbl. Gynäkol. Nr. 1, 1930.
- 30) Fels : Zbl. Gynäkol. Nr. 9. 1931.
- 31) 笠森・藤本・竹田 : 日本婦人科学会雑誌, 27巻, 昭和7年. 日本婦人科学会雑誌, 29巻, 昭和9年.
- 32) 安井 : ホルモンの学説と実際, 昭和13年.
- 33) Clauberg : Die Weiblichen Sexualhormone. Berlin. 1933.
- 34) 本多 : 産婦人科紀要, 21巻, 5号, 昭和13年.

附 図 説 明

第1図 妊婦尿注射後6日目の家兎卵巣出血卵胞以外に黄体構成を認める。

第2図 同上子宮粘膜黄体「ホ」の作用により樹枝状に変化。

第3図 「ビ」C 1200 mg 注射家兎卵巣黄体の強拡大像, 中央に血液核を認める。

第4図 同上卵巣の弱拡大, 幼弱な閉鎖黄体を認める。

第5図 「ビ」C 6000mg 注射家兎の卵巣黄体は卵巣の大部分を占めている。

第6図 同上子宮粘膜 黄体「ホ」の作用は殆んど現われない。

川上論文附図

Fig. 1



Fig. 2

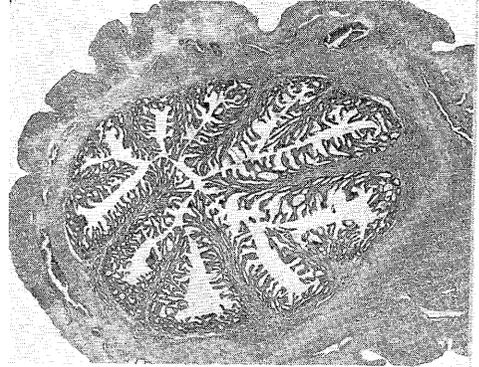


Fig. 3

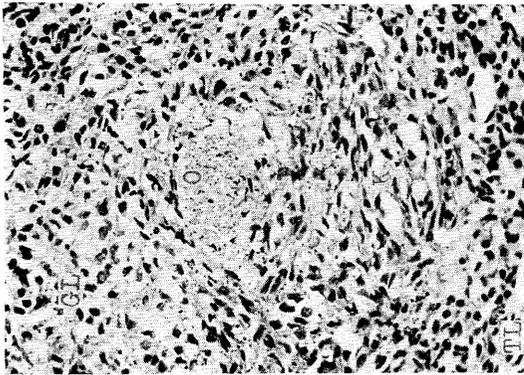


Fig. 4

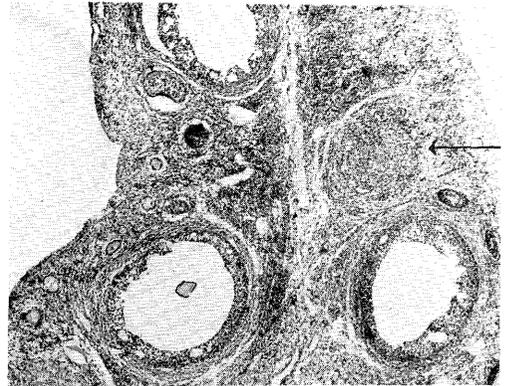


Fig. 5

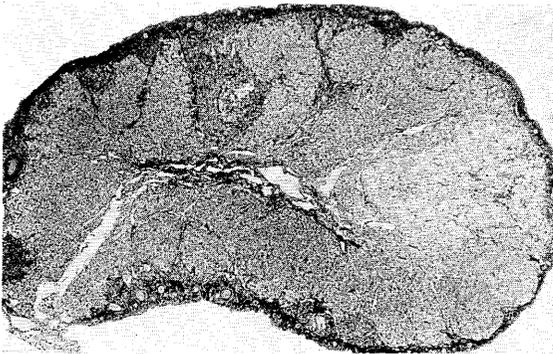


Fig. 6

