

# グルコースまたはインシュリンの間脳下垂体 性腺系に及ぼす影響に関する研究

金沢大学医学部産科婦人科学教室(主任 笠森教授)

川 北 正

(昭和32年9月5日受付)

## Studies on the Influence of Glucose and Insulin upon Diencephalo-Hypophyseal-Gonadal System

TADASHI KAWAKITA

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

(Director : Prof. Dr. Shugo Kasamori)

### ABSTRACT

Normal adult female rabbits, of which blood sugar concentrations were estimated preliminarily before the treatment, were injected with a certain amount of either or both of 20% glucose and insulin during 6 successive days. 72 hours after the end of treatment, histological changes of genital organs were examined. The results are as follows.

(1) Macroscopically, there could be seen increasing numbers of ripening follicles projecting on the surface of ovaries, but there were no bleeding follicles. In the histological features hyperplastic follicles increased in number and the production of closed corpus-luteum was discernible together with the proliferation of interstitial glands.

(2) In the histological features of uteri : Epithelium of the endometrium of uterine corpus proliferated slightly, and hyperplasia of cells of the epithelium and the transformation of the epithelial cells into mucous are absent in all cases and the glandular transformation in the endometrium is not significant (b) Endometrial epithel cells uterine cervix were proliferated and showed hyperplasia to some extent, mucous transformation of epithelial cells were in low, modest and high degrees, the glandular transformation appeared in low, moderate and high degrees. (c) These findings in endometrium of uterine corpus and cervix agree with estrogenic effect and are not associated with progesterone effect.

(3) Changes in blood concentration : Each of sugar concentration curves of values estimated every 30 minutes before and after the injection exhibited courses which are specific to each of simple sugar and simple insulin treatments, and sugar treatment with insulin, yielding again to the normal value.

(4) It was evident from the above mentioned results, that the diencephalo-hypophyseal system is stimulated by the administration of optimal dose of simple glucose, simple insulin or glucose with insulin to an increase of FSH, LH and causes some significant changes in the ovaries and uteri.

Despite distinct differences between the types of blood sugar concentration curve of each group of treatments, any evident differences between the reactions in ovaries and uteri are generally absent. It is therefore to ascribe the effect of these distinct changes in blood sugar concentration to this system. Thus, the above mentioned reaction in sexual organs may be ascribed to a stimulation of diencephalo-hypophyseal-gonadal system due to direct or indirect actions of these substances themselves.

I. 緒 論

I. インシュリンと前葉性腺系との関係

A. インシュリンと前葉

1) 前葉の抗インシュリン作用に関しては、

(1) Williams, R. H. <sup>1)</sup> (1950) は、① 副腎皮質を介して行われると同時に、② 「ラ」島細胞への直接作用も否定し難いと述べ、

(2) Houssay, B. A. u. A. Biasotti <sup>2)</sup> (1931) は蝦蟇の脾剔除前に下垂体剔除を行えば、高血糖、糖尿が防止され、このとき前葉移植または EX 注射によつて、血糖は上昇し糖尿が起り、また前葉剔除蝦蟇のインシュリン感受性は亢進し、前葉移植または EX 注射によつて、インシュリンに対する抵抗は増大すると説き、

(3) Haussay, B. A. u. Mitarb <sup>3)</sup> (1932), Watrin, J. u. P. Florentin <sup>4)</sup> (1929) は犬においても同様な事実が証明され、このとき羊前葉のアルカリ性 Evans エキスが使用された。

2) 然るに前葉 EX による「ラ」島細胞の肥大、インシュリン含有量の増加、低血糖の発現などの脾刺激作用と、長期刺激による「ラ」島の萎縮は一般に認められる所である。

3) Muthmann, W. <sup>5)</sup> (1932) はインシュリンによる海猿前葉におけるコロイド含量の増加と、機能亢進を認め、Naatnnen, E. K. <sup>6)</sup> (1955) はインシュリンの大量静注による家兎前葉における好塩基性細胞の増殖肥大を認めた。また Houssay, B. A. u. D. Potick <sup>7)</sup> (1929) はインシュリンの反復注射に際しても、前葉の変化を認めえなかつたと述べている。

B. インシュリンと性腺～性器

(1) E. Vogt <sup>8)</sup> (1927), Wartin u. Florentin <sup>9)</sup> (1931) 中山・村江 <sup>10)</sup> (1933), Costillo u. Cardini <sup>11)</sup> (1931) はインシュリンによる一定の卵胞変化を認めないと説き、Del Castillo, E. B. et C. Cardini <sup>12)</sup> (1930) はインシュリンは成熟～幼弱鼠の腔周期、腔開口、発情期の発現に影響を与えないと述べ、Belkin, R. u. Mitarb <sup>13)</sup> (1931) は雌性海猿性器は長期持続のインシュリン投与によりても組織変化を示さないと説いた。

(2) Cott u. Pallot <sup>14)</sup> (1928), Courrier <sup>15)</sup> (1928), E. Vogt <sup>16)</sup> (1929), Migliavacca <sup>17)</sup> (1930) 明比 <sup>18)</sup> (1930), Gastimirovic <sup>19)</sup> (1931), Longo <sup>20)</sup> (1932), Riddle <sup>21)</sup> (1929), Laffont u. Schebat <sup>22)</sup> (1929) 等

論

はこのとき腔周期の抑制と卵胞発育の阻止を認め、インシュリンによる不妊の原因をここに求めた。

(3) Abel <sup>23)</sup> (1931), 中山・村江 <sup>10)</sup> (1933), 加納 <sup>24)</sup> (1934) はインシュリンによる卵胞発育の促進を説き、加納 <sup>24)</sup> (1934) はこの説を婦人科臨床に引用した。

(4) Imparato <sup>25)</sup> (1929), Abel <sup>23)</sup> (1931) はインシュリン作用と、使用期間並びに用量との間に密接な関係を認め、Abel <sup>23)</sup> (1931) はマウス・家兎・海猿卵巣に及ぼすインシュリン作用を2種に分ち、短期注射では多数の発育卵胞と少数の黄体を認め、長期大量注射では卵胞発育の抑制と強度の黄体構成を証した。水 <sup>26)</sup> (1925) はインシュリンによる黄体の萎縮と、ルテイン細胞の脂肪減退を認めた。

(5) Allen, Fr. M. <sup>27)</sup> (1920) は妊娠または授乳は犬の「ラ」島細胞に組織変化を与えないと説き、然るに Scarpitti, C. <sup>28)</sup> (1932), Rosen loecher, K. <sup>29)</sup> (1932) はマウス・鼠・家兎では、このとき「ラ」島細胞の増殖が認められたと述べている。Seitz <sup>30)</sup> は糖尿病婦人における不妊率は高く、95%に達するとなした。

II. インシュリンと血糖値またはグルコースとの関係

1) 血糖値とインシュリン分泌量とは正比例する。即ち Staub, H. <sup>31)</sup> (1925) は予めグルコースを経口投与し、次にこれを静注しても過血糖は起らない。(Staub-Effekt) 或いはグリコーゼ注射またはアドレナリンによる過血糖に後続して低血糖が発現するのは、血糖増加によつてインシュリン分泌の増加した結果であると説き、Grafe, E. u. F. Meythaler <sup>32)</sup> (1927), LaBarrl, T. <sup>33)</sup> (1927), Gayet, R. u. M. Guillaumie <sup>34)</sup> (1933) は犬の脾動脈へグルコースを注入しても、過血糖は起らない。その他の犬における同種実験で同一事項が証明されたと述べている。

2) インシュリンと血糖値

(1) Thomas and Crider <sup>35)</sup> (1947), Scott et al <sup>36)</sup> (1941), 秋葉 <sup>37)</sup> (1924), 江田 <sup>38)</sup> (1925), 橋本 <sup>39)</sup> (1930) はインシュリン 持続使用による血糖値の降下には、反応の過敏または遅鈍を見ないと述べ、大原 <sup>40)</sup> もまたこれを認めた。

(2) 上谷 <sup>41)</sup> (1924) は成熟家兎におけるインシュリン毎疋 0.5 単位皮下注射による血糖降下は、注射後 15分後から一直線に最低値まで降下し、約 2 時間で最

低に達し、低血糖は平均6時間持続すると述べ、

(3) Clough, allen, Root<sup>42)</sup> (1923), Wiechowski<sup>43)</sup> (1924), Dudley, Dolo<sup>44)</sup> (1925), Penau, Simonet<sup>45)</sup> (1924), Waltner<sup>46)</sup> (1926), Fenger, Willson<sup>47)</sup> (1924)等はインシュリン持続使用による反応の変動を認め、間隔期間を置くことによつてこれを防ぎうると説いた。Grevenstuck, Lupuer<sup>48)</sup>等は10日の間隔を置いて3回注射し、最後の注射による血糖降下の遅延を証した。

3) グルコース注射と血糖値の変動については、平田<sup>49)</sup> (1954), 井川<sup>50)</sup> (1955), 村地<sup>51)</sup> (1954), 長谷川<sup>52)</sup> (1925)等はグルコース注射によつて血糖値はまず急峻な上昇を示し、1½時間~2時間で緩徐に下

降すると述べた。

Ⅲ. 以上の文献を総括するに、(1)インシュリンの前葉性腺系に及ぼす作用に関する成績は区々として一致を見ない。これは使用インシュリンの純度、用量並に用法、適用期間、実験動物種などによつて、その成績を異にしたものと思される。次に(2)血糖ないしグルコースとインシュリンとの関係については、やや一致した成績が報告されている。

余は前葉性腺系刺激物質の探求を課題とする我が教室研究の一部として、グルコース並びにインシュリンの間脳下垂体性腺系に及ぼす作用に関して追究することを課せられたのである。

## II. 実験材料並びに実験方法

### I. 実験動物

a) 正常成熟処女家兎：体重1300~1600gの処女家兎を実験に先行して開腹し、左右卵巢並びに子宮角に異常を認めないものを選出し、術後健康状態の全く回復したものを使用した。

b) 去勢成熟雌性家兎：成熟雌性家兎を完全に去勢し、去勢後1週間を経て、卵巢ホルモン作用が全く消滅したと認められるものを実験に供した。

### II. 注射材料

a) グルコース：試料には純葡萄糖注射液ロヂノン(武田)の20%水溶液を使用した。

b) インシュリン：試料には魚類のランゲルハンス組織から抽出精製したイスジリン(清水)を使用した。本剤はインシュリンの無色~微黄色澄明滅菌水溶液で、1cc中20インシュリン国際単位を含有し、防腐剤としてクレゾール0.1~0.25g/dl, 安定剤としてグリセリン1.4~1.8g/dlを含有するものである。

c) Estrogen: Progynon-Depot (Schering), 1cc中エストラジオール・ワレリアナート5mg含有。

d) Progesterone: Proluton-Depot (Schering), 1cc中17-αヒドロキシプロゲステロン・17-カプロナート65mg含有。

### III. 注射方法並びに実験操作

a) グルコース：毎珎4~5~6~7ccの20%グルコースを1日1回、連日6日間耳静脈に注射し、最終注射後72時間目に卵巢、子宮を剔出精査した。

b) インシュリン注射：家兎体重毎珎0.5~1~1.5~2単位(I. U.)のインシュリンを1日1回、連日

6日間大腿皮下に注射し、終注射後72時間目に卵巢、子宮を精査した。

c) グルコースとインシュリン注射：毎珎4~5~6~7ccの20%グルコースと毎珎0.5~1~1.5~2単位インシュリンを夫々組合せて併用した。即ち先ず大腿皮下にインシュリンを、引続き耳静脈内にグルコースを1日1回、連日6日間注射し、終注射後72時間目に卵巢、子宮を精査した。

d) Estrogen注射：去勢家兎に5mgのProgynon-Depotを1回皮下注射し、注射後7日目に剖検した。

e) Progesterone注射：去勢家兎に20mgのProluton-Depotを1回皮下注射し、注射後7日目に剖検した。

### VI. 血糖測定法

採血は耳静脈で行い、血糖測定には標準型光電比色計(伊藤)を使用し、透過率から血糖値を求めた。測定法はFolin-Wu氏法で行い、波長は480 mμでFilterはBlueを用いた。測定時間は注射開始日即ち第1日と、開始後第3日とにおける注射前30分、注射後30分、1時間、1時間30分、2時間と30分毎に測定し、血糖値が正常値に戻るまで測定を反復した。

### V. 組織学的検査法

剔出した子宮と、卵巢を直ちに10%フォルマリン液に固定し、パラフィン包埋、連続切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン重複染色、過沃素酸Schiff法(PAS染色法)などを施して鏡検した。

### VI. 子体と頸内臓におよぶ組織所見の説明

(1) 卵巢における肥大卵胞、閉鎖黄体、間質線の

組織像に関しては一般組織学の定むる所に従つてこれを判定し、以てその数量を(±~++)に分類した。

(2) 内膜被蓋ないし腺上皮の増殖像としては、細胞体は円柱状をなし、濃染円柱核を蔵し、隣接核は密接し或いは多列となり、細胞に分泌の像は認められない。(図12)

(3) 上皮細胞が肥大すれば、胞体も核も共に腫脹淡染し、胞体は小空胞を蔵して分泌期の像を呈する。

(4) 上皮細胞の粘液細胞化に際しては、胞体は著明に肥大すると同時に透明化し、このとき核は縮小且つ淡染して扁在性となり、PAS 染色では細胞自由端

は紅染苔被で被われるが、胞体は透明で無染性である。粘液細胞は濃染狭長核を有する増殖細胞、または淡染腫脹核を蔵し、胞体も腫脹した肥大細胞と混在するので、上皮は多彩な像を呈する。(図10, 11)

(5) 内膜の分岐(腺化)とは、丘状の内膜皺が樹枝状に分岐して腺状化することをいい、この変化は皺表面の腺窩が間質内へ延長すると同時に、間質内に増殖する腺腔が子宮腔へ開口し、かくて皺は細断されることによつて成立し、まず対間膜皺において進行して間膜皺に及ぶ。腺化の程度を(±~++)度に分類した。(図 3, 7, 9)

### III. 実験成績

#### 第1節 対照実験

##### 第1項 無処置対照成熟処女家兎

##### の卵巢と子宮所見

(表1, 図1~4)

正常成熟処女家兎の一侧卵巢と、同側子宮角とを剔除精検して、次記の対照所見を得た。

I. 肉眼所見： 卵巢は表面平滑で、隆起卵胞、出血卵胞などは認められない。子宮は表面平滑で充血はなく、壁の肥厚も認められない。

#### II. 鏡検所見

1) 卵巢： 肥大卵胞は(一~±)度の程度に認められ、閉鎖黄体の出現は(一~±)度で、間質腺の増殖は(±~+)度に認められる。即ち卵巢には卵胞発育及び閉鎖黄体の構成は極めて軽度である。

2) 子宮体部： 体内膜上皮細胞には増殖、肥大、

粘液細胞化(以下粘化と略記)が共に認められず、内膜の分岐は(一)で子宮腔は広い。

3) 子宮頸部： 内膜上皮細胞には増殖、肥大、粘化が共に認められず、内膜の分岐は(一~±)度の程度である。

#### 第2項 Estrogen 注射による

##### 家兎子宮内膜の変化

(表1, 図12)

去勢家兎に Progyon-Depot 5mg を1回皮下注射し、7日目に剖検して次の所見を得た。

I. 肉眼所見： 子宮は強度に充血し、浮腫状に腫脹している。

#### II. 鏡検所見

1) 子宮体部： 体内膜上皮細胞の増殖は(++)度に認められるが、肥大と粘化はなく、内膜の分泌も認

第1表 対照成熟雌性家兎の卵巢及び子宮所見

処 置	注 射 量	動 物 番 号	組 織 所 見 動 物 体 重 (g)	卵 巢			子 宮 体 内 膜				子 宮 頸 内 膜				附 図 番 号
				肥 大 卵 胞	閉 鎖 黄 体	間 質 腺	上 皮		(2)内 膜 の 分 岐 (腺 化)	上 皮		(2)内 膜 の 分 岐 (腺 化)			
							増 殖	肥 大		(1)粘 化	増 殖		肥 大	(1)粘 化	
対 照	無 処 置	1	1300	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	±	1,3,4  8  12
		2	1400	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
		3	1500	±	±	+	-	-	-	-	-	-	-	±	
		4	1600	±	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
対 照	プロギノン デポ-5mg プロルトン デポ-20mg	1500	(去 勢)	++	-	-	-	+	+	++	+	+	+	12	
		1500		++	+	-	+	++	-	-	++				

註： (1) 粘液細胞化, (2) 分岐=腺化

められない。

2) 子宮頸部： 内膜上皮細胞の増殖と肥大は(+)度に、粘化は(++)度に認められ、内膜の分岐は(+)度に現れた。即ち Estrogen では子宮内膜上皮細胞の増殖(++)度、頸内膜上皮細胞の著明な粘化(++)度、及び頸内膜の分岐(+)度が主要所見となる。

以上の所見は上棚<sup>53)</sup>の所説に一致するものである。

**第3項 Progesterone 注射による**

**子宮所見 (表1)**

去勢家兔に Proluton-Depot 20mg を皮下注射し、7日目に剖検して次の所見を得た。

I. 肉眼所見： 子宮はやや充血し、著明に肥大している。

II. 鏡検所見

1) 子宮体部： 体内膜上皮細胞の増殖は(++)度に、肥大は(+)度に、粘化は(-)で、内膜の分岐は(+)度に出現した。

2) 子宮頸部： 内膜上皮細胞の増殖は(++)度に、肥大及び粘化は認められないが、内膜の分岐は強度

(++)度に達した。即ち Progesterone では体内膜上皮細胞の増殖と肥大が起り、内膜分岐は弱度に現われる。頸内膜では上皮細胞増殖と内膜の分岐が著であるが、細胞の粘化は出現しない。

以上の成績は上棚<sup>53)</sup>の所見に一致するものである。

**第2節 正常成熟処女家兔における**

**インシュリン注射実験**

(2, 図8, 9)

**第1項 卵巢と子宮の肉眼並びに鏡検所見**

正常成熟処女家兔にインシュリン 0.5~1~1.5~2 I. U./kg × 6回(1日1回)皮下注射し、終注後72時間を経た卵巢と子宮は次記の所見を示した。

I. 肉眼所見： 卵巢の大きさは不変であるか或いは軽度に肥大し、表面には概ね数個の大・中卵胞が隆起し、子宮の太さは不変であるか或は僅かに肥大して充血を認めしめた。

II. 鏡検所見

1) 卵巢： 發育各期の卵胞を蔵し肥大卵胞は(+~++)度に認められ、閉鎖黄体の構成もまた(+~++)

第2表 インシュリン注射を受けた正常成熟処女家兔の卵巢と子宮所見

処 置	注射 量 I.U./ kg ×6回	動物 番号	動物 体重 (g)	組 織 所 見			子 宮 体 内 膜				子 宮 頸 内 膜				附 図 番 号
				卵 巢	肥 大 卵 胞	閉 鎖 黄 体	間 質 腺	上 皮		(2)内 膜 の 分 岐 (腺 化)	上 皮		(2)内 膜 の 分 岐 (腺 化)		
								増 殖	肥 大		(1)粘 化	増 殖		肥 大	
イン シュ リン 注 射	(I.U.) 0.5	1	1500	+	+	±	+	-	-	±	+	+	++	+	8. 9
	0.5	2	1400	+	+	±	±	-	-	±	+	+	+	+	
	1	3	1500	+	+	+	±	-	-	±	+	+	++	++	
	1	4	1600	++	+	+	±	-	-	±	+	+	++	++	
	1	5	1500	+	++	+	±	-	-	±	+	+	++	++	
	1.5	6	1300	+	++	+	±	-	-	±	+	+	++	++	
	1.5	7	1350	+	++	±	+	-	-	±	+	+	++	++	
	2	8	1600	+	++	+	+	-	-	±	+	+	++	++	
	2	9	1600	+	+	+	+	-	-	±	±	+	+	+	

註： (1) 粘液細胞化, (2) 分岐=腺化

度に現れ、間質腺の増殖は(±~+)度を示した。即ち卵巢における卵胞の發育と閉鎖黄体の構成とは対照に比し、遙かに充進していることが認められた。

2) 子宮体部： 内膜上皮細胞の増殖は(±~+)度に、肥大と粘化とは全例に欠如し、内膜の分岐度は全例において(±)度に出現した。

3) 子宮頸部： 頸内膜上皮細胞の増殖と肥大は概ね(+)度を示し、細胞の粘化は(+~++)度に現われ、内膜の分岐(腺化)は(+~++)度に達した。

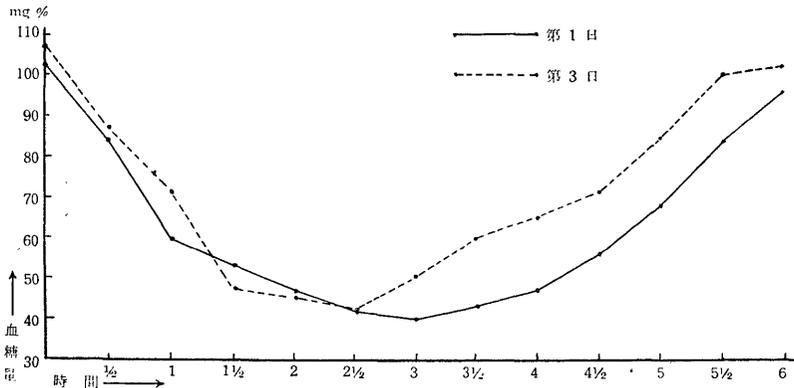
4) 子宮体並びに頸内膜における上記の所見は対照実験における Estrogen における変化に一致し、Progesterone 作用が合併するならば、子宮体内膜上皮は肥大し、体内膜の腺化が更に増強すべきである。

**第2項 血糖の変動 (図表1)**

インシュリン 1I. U./kg × 3回 (1日1回) 皮下注射動物について、注射前30分と、注射開始後30分毎に血糖値を測定した。血糖値は第1日、第3日共に注射

前値は 102~106mg%を示し、注射後緩徐に低下し、第1日では注射後3時間、第3日では2½時間で最低値 40~42mg%となり、その後は漸次に上昇し、第1日には6時間後に 96mg%に達し、第3日ではこのとき

第1図表： インシュリン注射 (1I. U./kg × 3回 (1日1回)) を受けた正常成熟処女家兔の血糖曲線



102mg%を示し、何れも殆んど正常値に復帰した。

て6時間後には殆んど正常値に復帰するを証した、

**第3項 小 括**

成熟家兔にインシュリン 0.5~1~1.5~2 I. U./kg × 6回 (1日1回) 皮下注射し、終注射後72時間を経て検査した卵巣には、卵胞発育の亢進と閉鎖黄体構成の増殖とが顕現し、子宮体~頸内膜には Estrogen 作用に一致する反応が強度に発現した。このとき血糖値は2½~3時間後には 40mg% に低下し、その後上昇し

**第3節 正宮成熟処女家兔における**

**グルコース注射実験**

(表3, 図5, 6, 7)

**第1項 卵巣と子宮の肉眼並びに鏡検所見**

正常成熟処女家兔に 4~5~6~7cc/kg の20%グルコースを1日1回6日間連日耳静脈内に注射し、注射終了後72時間を経て卵巣と子宮を剔出して、次の所見

第3表 20%グルコース注射を受けた正常成熟処女家兔の卵巣と子宮所見

処 置	注射量 cc/kg ×6回	動物 番号	動物 体重 (g)	組 織 所 見			子 宮 体 内 膜				子 宮 頸 内 膜				附 図 番 号	
				卵 大 卵 胞	閉 鎖 黄 体	間 質 腺	上 皮			上 皮			(2)内 膜 の 分 岐			
							増 殖	肥 大	(1)粘 化	増 殖	肥 大	(1)粘 化	増 殖	肥 大		(1)粘 化
20% グル コー ゼ 注 射	(cc) 4	1	1600	+	++	±	-	-	-	-	+	+	+	+	5      6, 7	
	4	2	1600	++	+	±	+	-	-	±	+	++	+	+		
	5	3	1300	++	+	±	±	-	-	-	+	+	+	+		
	5	4	1400	+	+	±	+	-	-	++	+	+	+	++		
	6	5	1400	++	++	+	+	-	-	±	+	+	++	++		
	6	6	1400	+	++	+	±	-	-	±	++	+	++	++		
	6	7	1500	+	+	±	±	-	-	±	++	+	++	++		
	7	8	1350	+	+	+	+	-	-	±	+	+	++	++		
	7	9	1400	±	++	+	±	-	-	±	+	+	++	++		

註： (1) 粘液細胞化, (2) 分岐=腺化

を得た。

I. 肉眼所見： 卵巣はグルコースの注射量に比例して肥大し、表面に隆起する大・中卵胞の数を増すが、出血卵胞は認められない。子宮もまた注射量に比例して肥大し、充血度を増強した。

## II. 鏡検所見

1) 卵巣： 発育各期の卵胞を蔵し、肥大卵胞の数は対照に比し増加し、最高(++)度に達するが、6cc/kg×6では却つて肥大卵胞の数はやや減少する。閉鎖黄体の数は注射量に関係なく(++)度に増加し、間質腺もまた同様に(±~+)度に増加し、間質腺もまた同様に(±~+)度に増加した。即ち卵巣には卵胞の発育と同時に閉鎖黄体の構成が増進している。

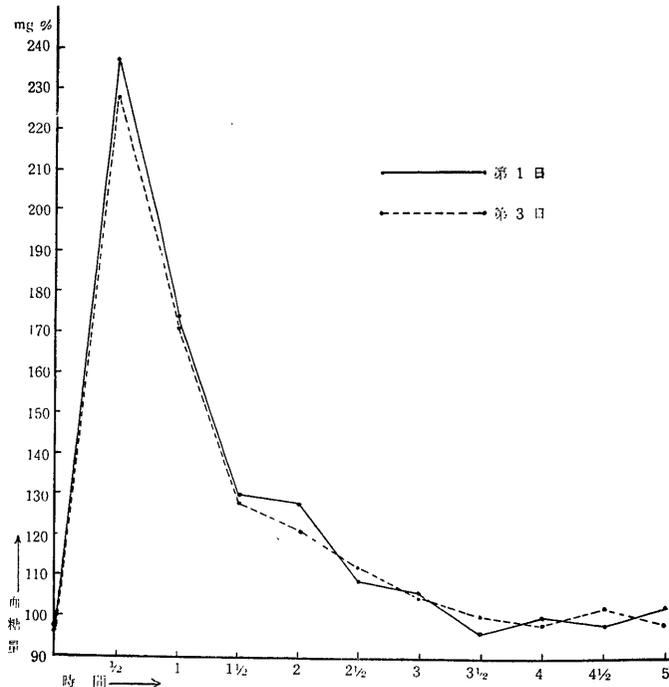
2) 子宮体部： 内膜上皮細胞の増殖は概ね(±~+)度に現われるが、細胞の肥大及び粘化は全例において常に(-)であつた。内膜皺の分岐(腺化)は概ね(±)度に出現し、子宮腔は狭小となり、相対する内膜皺面は接近する。即ち体内膜の所見は Estrogen による増殖期の像に一致する。

3) 子宮頸部： 頸内膜上皮細胞の増殖と肥大は共に(+)~(++)度に出現し、粘化もまた(+)~(++)度の範囲に認められ、粘化の度はグルコース注射量に比例して増強する。内膜皺の分岐(腺化)は(+)~(++)度に出現し、この変化もまた注射量に比例して強化する。即ち頸内膜における変化もまた Estrogen 反応像に一致する。

## 第2項 血糖の変動 (図表2)

20%グルコース 6cc/kg×3回注射動物について注射第1日と第3日において、注射前30分と注射開始後30分毎に血糖値を測定した。第1日、第3日共に注射前30分の血糖値は 96~98mg%であるが、6cc/kg 注射後急激に上昇し、30分後には 227~237mg%を示しその後急速に下降して1時間30分で 128~130mg%となり、その後はゆるい曲線を画いて下降し、3時間30分で正常値に復帰した。而して第1日と第3日との間には血糖値の変動に著差は認められない。これを要するにグルコース静注によつて血糖値は急激に増加するか、3½時間時には正常値に復帰することを証した。

第2図表： 20%グルコース注射 6cc/kg×3回(1日1回)を受けた正常成熟処女家兔の血糖曲線



## 第3項 小 括

成熟処女家兔に20%グルコース 4~5~6~7cc/kg×

6回連日耳静脈注射を行い、終注後72時間目に剖検すると、卵巣には肥大卵胞が(±~+~++)度に現われ、閉鎖黄体は(+~++)度に構成された。このとき子宮体内膜には上皮細胞の増殖が(一~±~+)度の範囲に認められ、上皮細胞の肥大と粘化は全例に欠如し、内膜の分岐は(一~±)度に出現した。頸内膜では上皮細胞の増殖と肥大とは(+~++)度に、粘化は(+~++)度に認められ、内膜の分岐は(+~++~+++)度に達した。

即ち体部並びに頸部内膜における上記の変化は対照実験における Estrogen 反応像に一致することが認められる。而して20%グルコース 6cc/kg × 3注射動物における血糖値は注射後30分に最高 237mg% (正常値 96~102mg%) に達し、3½時間で正常値に復帰した。

第4節 正常成熟処女家兎における20%

グルコースとインシュリンとの

併用実験 (表4, 図10, 11)

第1項 卵巣と子宮の肉眼並びに鏡検所見

正常成熟処女家兎の大腿皮下にインシュリン1回量

0.5~1~1.5~2 I. U./kg を注射し、引続き20%グルコース1回量 4~5~6~7cc を上記順序の組合せにおいて、それぞれ耳静脈内に1日1回6日間連日注射し、終注後72時間を経て卵巣と子宮を検査して、次の所見を得た。

I. 肉眼所見：卵巣は不変ないし軽度に肥大し、表面に隆起する数個の大・中卵胞が認められ、子宮も不変であるか或いは弱度の肥大充血を示した。

II. 鏡検所見

1) 卵巣：肥大卵胞は概ね(+~++)度に認められ、閉鎖黄体の構成もまた(+~++)度に達し、間質腺の構成もやや増殖して(+)度に現われた。

2) 子宮体部：体内膜上皮細胞の増殖は概ね(±)度を示したが稀に(++)度に達し、上皮細胞の肥大と粘化は全例に欠如し、内膜の分岐は概ね(±)度に認められた。

3) 子宮頸部：頸内膜上皮細胞は円柱状をなし、その増殖は(+~++)度を示し、上皮細胞の肥大は(+)度に、粘化は最高(++)度に達した。内膜の分岐(腺化)は旺盛で(+++)度を示す例が頻発した。

第4表 20%グルコースとインシュリン注射を受けた正常成熟処女家兎の卵巣と子宮所見

処 置	体 重 毎 kg/回 注 射 量		動 物 番 号	組 織 所 見 動 物 体 重 (g)	卵 巣			子 宮 体 内 膜			子 宮 頸 内 膜			附 図 番 号			
					肥 大 卵 胞	閉 鎖 黄 体	間 質 腺	上 皮		(2)内 膜 の 分 岐 (腺化)	上 皮		(2)内 膜 の 分 岐 (腺化)				
								増 殖	肥 大		(1)粘 化	増 殖			肥 大	(1)粘 化	
20 % グ ル コ ー ゼ と イ ン シュ リン	「イ」I.U.	「グ」 cc	(3)	1	1600	+	++	+	+	-	-	±	±	+	+	+	10, 11
				2	1300	++	++	+	+	-	-	-	+	+	+	+	
	1	5	3	1400	+	++	+	±	-	-	±	+	+	++	++		
			4	〃	+	++	+	±	-	-	±	+	+	++	++		
	1.5	6	5	1300	++	+	+	++	-	-	±	++	+	±	++		
			6	1500	+	++	+	±	-	-	±	+	+	++	++		
	1.5	6	7	〃	±	+	±	±	-	-	±	++	+	++	++		
			8	〃	++	+	+	±	-	-	±	+	+	++	++		
	2	7	9	1350	+	++	+	-	-	-	-	++	+	±	+		

注：(1)粘液細胞化，(2)分岐=腺化。

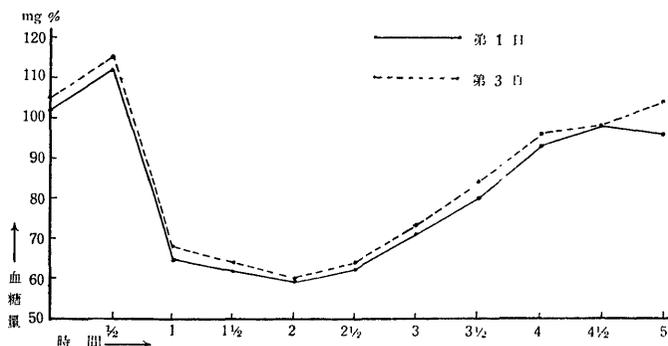
(3)「イ」I.U.…インシュリン単位，「グ」c.c.…20%グリコースc.c.

第2項 血糖の変動 (図表3)

インシュリン1日1回 1.5I. U./kg を皮下注射し、これに後続して20%グルコース 6cc/kg を静注した動物について、第1日と第3日において注射前30分と注

射後30分毎に測定した血糖値は、注射後30分で僅かに上昇し、その後急低下して2時間後には 60mg% に達し、然る後漸次上昇し4½時間で殆んど常値に復帰した。

第3図表：20%グルコースとインシュリン注射（1.5 I.U./kg 「イ」  
+6cc/kg 「グ」）×3回を受けた正常処女家兎の血糖曲線



### 第3項 小 括

成熟家兎にインシュリン 0.5~1~1.5~2 I. U./kg 1日1回皮下注射し、直続して20%グルコース 4~5~6~7cc/kg を1日1回静注し、終注後72時間を経て卵巣と子宮を検査すると、卵巣には卵胞肥大と閉鎖黄体の構成亢進とが認められ、子宮体~頸内膜には

Estrogen 作用に一致する所見が現われ、Progesterone 反応は証明されなかつた。このとき血糖値はまずグルコース静注のために上昇し、30分後には 10mg%余の上昇を示したが、直ちに下降を開始し、2時間後に最低値に達して 60mg%を示し、その後増進して4 1/2時間ではほぼ正常に復した。

## IV. 実験成績総括並びに考案

以上の実験成績を総括してその意義を考案すると、次のようになる。

1. インシュリン 0.5~1~1.5~2 I. U./kg × 6回連日皮下注射によつて、

(1) 卵巣には対照卵巣に比し、卵胞發育の増進と、閉鎖黄体構成の亢進とが中等度に現われる。即ち FSH 及び LH の分泌亢進が起る。

(2) このとき子宮体内膜には上皮細胞の増殖と、内膜の分岐即ち腺化とが僅かに増進し、

(3) 子宮頸内膜には上皮細胞の増殖と肥大及び粘液細胞化が中等度に、内膜の分岐は強度に出現する。

(4) 上記変化の程度と本実験におけるインシュリン使用単位との関係は、卵巣には認められないが、子宮体~頸内膜では注射量に比例して上記変化が増強する。

インシュリンの前葉性腺系に及ぼす作用に関する文献成績は、緒論記述の如く全く一致しないが、本実験様式では、インシュリンは前葉 Gonadotropin, FSH, LH の増産を促し、ために卵巣~子宮はこれに反応して著明な変化を示すことが証明された。

2. 20%グルコース 4~5~6~7cc/kg × 6回連日静注によつて、

(1) 卵巣に現われる変化の種類と程度とは、インシュリン注射時におけると殆んど同一である。

(2) 子宮体~頸内膜における変化の種類と程度もまたインシュリン実験におけると同様である。

(3) これら変化と本実験におけるグルコース注射量との間には、卵巣では一定の関係は求められないが、子宮体~頸内膜では注射量に比例して上記変化は増強する。

即ちグルコース静注によつて前葉 Gonadotropin, FSH, LH が増産され、卵巣~子宮はこれに反応して著明な所見を提供し、この変化は質的にも量的にも前項のインシュリン実験におけると殆んど同一であることを実証した。グルコース注射による過血糖に際しては、インシュリン分泌は亢進することは文献の示す所である。よつて上記の変化をグルコースの直接作用とすべきか、間接作用とすべきかは不明である。

3. 20%グルコース 4~5~6~7cc/kg とインシュリン 0.5~1~1.5~2 I. U./kg との上順序の組合せにおける併用によつて、

(1) 卵巣変化の種類は、グルコース実験並びにインシュリン実験におけると同一であるが、変化の程度はやや優つている。

(2) 子宮体～頸内膜における変化の種類は、他の2実験におけると同一であり、変化の程度にも著差は認められない。

(3) これら変化の程度と注射量とは概ね正比する。

併用実験における卵巢～子宮の反応は、質的にも前記インシュリンまたはグルコース単独実験におけると殆んど同一である。

4. 20% グルコース 6cc/kg 静注後の過血糖(最高237mg%)は注射後3½時間正常に復帰し、インシュリン 1. I. U/kg 注射後の低血糖(最低40mg%)は注射後6時間で殆んど正常値に帰り、20%グルコース+インシュリン併用後には½時間持続の過血糖(最高115mg%)に後続する約5時間持続の低血糖(最低59mg%)を経て正常に復帰する。

5. 以上を要するに、インシュリンまたはグルコースを単独に適用しても、或いは両者を併用しても、卵巢～子宮に起る反応の種類と程度とは、3実験間に著差を認めしめない。然るに血糖値の変動は一過性ではあるが、それぞれ異なる曲線を描くのである。よつて3実験における作用機序を案ずるに、

(1) インシュリンの適量は間脳下垂体系を刺戟して Gonadotropin の生産を促進する。

(2) グルコース静注もまた同種の反応を招来するが、このとき自家インシュリンの増産が起るので、グルコースの作用機序は単独ではないと考えられる。

(3) 従つて両者併用時の作用機序もまた複雑であ

る。

(4) 血糖値の激変と間脳下垂体系刺戟との関係も否定し難いが、血糖値変動曲線の著明な差異にも拘らず、性器反応に差異が現われないので、両者の関係を認めることは困難である。

6. 対照実験として行つた去勢家兔における Progyon-Depot、並びに Proluton-Depot 使用実験は、上棚<sup>53)</sup>が我が教室で行つた実験の一部追試実験であつて、このときそれぞれのホルモンに対する家兔子宮の特異反応としては、子宮上皮細胞の粘液細胞化は Progyon によつて発生するが、Proluton では出現しないことである。

7. グルコース静注またはインシュリン皮下注射によつて家兔卵巢は前項の如く変化し、このとき子宮体内膜には上皮細胞の増殖と内膜の分岐とが極めて弱度に増進するに反して、子宮頸内膜では上記細胞の増殖と、肥大が認められ、ことに上皮の粘液細胞化が顕現し、内膜の分岐も強度に現われる。従つて子宮体～頸内膜における如上の反応は、Estrogen に対する反応に外ならない。もし Progesterone の作用が同時に加わるならば、子宮体内膜の分岐(腺化)が遙かに強化されねばならない。齟つて卵巢変化を再考するに、卵胞発育、閉鎖黄体並びに間質腺構成の増進が認められるが、排卵黄体の構成は全例において確認されなかつた。よつて内卵胞膜ルテイン細胞は Estrogen を生産し、Progesterone の源泉は顆粒膜ルテイン細胞に限定されるとの学説が肯定される。

## V. 結

1. インシュリンの一定単位を正常成熟処女家兔の皮下に連日6日間注射すると、卵巢には卵胞発育と閉鎖黄体並びに間質腺構成の亢進とが起り、子宮体～頸内膜には Estrogen の作用が顕現するが、Progesterone の作用は認められない。

2. 20% グルコースの一定量を正常成熟処女家兔の耳静脈に6日間連日注射することによつて、卵巢は前項同様の変化を示し、子宮体～頸内膜の反応もまた同様である。

3. 20% グルコースとインシュリンの併用による正常成熟処女家兔の卵巢及び子宮の変化は、グルコースまたはインシュリン単独注射に基く変化と質的にも量的にも、殆んど同一の変化を提供する。

4. グルコース静注過血糖、インシュリン低血糖、

## 論

グルコース、インシュリン併用による過血糖に続く低血糖は、一定持続時間を経て常値に復帰する。

5. 以上を要約するに、

(1) インシュリンの適量によつて間脳下垂体性腺系は刺戟され、増産された FSH, LH に反応して卵巢～子宮は著明な組織変化を示す。

(2) グルコース静注によつても、前項と質量的に同様な変化が起る。即ちグルコースもまた該系に対する刺戟作用を有することを証しえたが、その作用機序に関しては不明な点が尠くない。

(3) インシュリン、グルコース併用実験もまた単独実験と質的に同様な反応を卵巢～子宮に惹起させた。

(4) 上記の反応を血糖の激変のみで説明すること

はできない。

(5) このとき卵巣には卵胞肥大と閉鎖黄体ないし間質腺の構成が亢進するが、排卵黄体の発生を見ない。而して子宮体～頸反応は Estrogen 作用に一致し、Progesterone 作用を含まない。よつて閉鎖黄体ない

し間質腺からは Progesterone は生産されることが知られる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師笠森教授に衷心から感謝の意を表します。

## 文

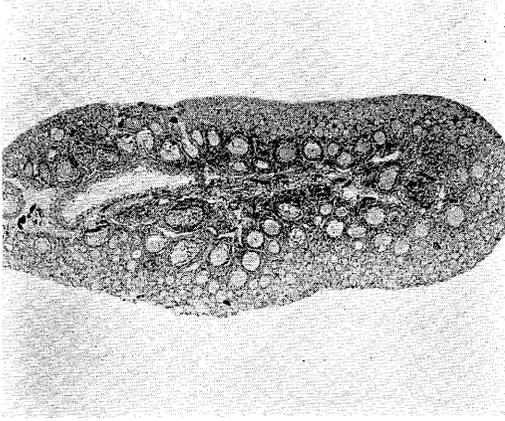
- 1) Williams, R. H. : Text book of Endocrinology 35, (1950).
- 2) Houssay, B. A. u. A. Biasotti : Pflögers Arch. 227, 239, (1931).
- 3) Houssay, B. A. u. Mitarb : C. r. Soc. Biol (Paris) 111, 479, (1923), 112, 494 (1933).
- 4) Watrin, J. u. P. Florentin : C. r. Soc. Biol (Paris) 100, 111 (1929).
- 5) Muthmann, W. : Z. exp. Med. 81, 13 (1932).
- 6) Naatanen, E. K. : Excerpt. Med. Endocrinol 9, 336 (1955).
- 7) Haussay, B. A. u. D. Potick : C. r. Soc. Biol (Paris) 101, 940 (1929).
- 8) E. Vogt : Z. b. l. f. Gyn. Nr. 33 S, 2077, (1927).
- 9) Wartin, u. Florentin : Arch. f. Gynack 147 (1931).
- 10) 中山村江 : 臨床産科婦人科, 8巻, 1号, (1933).
- 11) Castillo u. Cardini : Rev. Ber. Physiology 54 (1930).
- 12) Del Castillo E. B. et C. : Cardini Rev. Soc. argent. Biol. 6, 225 (1930) C. r. Soc. Biol. (Paris) 105, 117 (1930).
- 13) Belkin, R. u. Mitarb : Virchows Arch. 280, 414 (1931).
- 14) Cott u. Pallot : Soc. de Biol. Bd. 99 S. 74~75 (1928).
- 15) Courier : Arch. f. Gynack. Bd. 147 (1928).
- 16) E. Vogt : Deutch. med. Wischr. Nr. 17, (1928).
- 17) Migliavacca : Soc. Biolo. Paris. 104, 1266~1168 (1930).
- 18) 明比 : 近畿婦人科学会雑誌, 13巻, 6号, (1930).
- 19) Gastimirovic : Arch. f. Gynaek 144 (1931).
- 20) Longo : Arch. Ostetr. 39 (1932).
- 21) Riddle : Journal of Amer. med. Ass Vol. 92, No. 12 (1929).
- 22) Laffont u. Schebat : C. r. Soc. Biol. Paris 102 (1929).
- 23) Abel : Arch. f. Gynack. 147 (1931).
- 24) 加納 : 日本

## 献

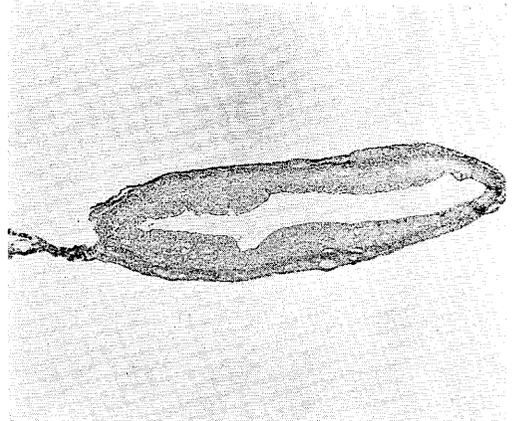
- 婦人科学会雑誌, 29巻, 2~4号, (1934).
- 25) Imporato : Arch. Ostetr. 16 (1929).
- 26) 水 : 十全医学会雑誌, 32巻, 10号, (1925).
- 27) Allen Fr. M. : Amer. J. Phy. 54, 451 (1920).
- 28) Scarpittic, C. : Ann. Obstetr. 54, 1895 (1932).
- 29) Rosenloecher, K. : Arch. Gynäk 151, 567 (1932).
- 30) Seitz : Arch. f. Gyn. Bd. 107.
- 31) Staub, H. : "Insulin" 2 Anfl. 1925.
- 32) Grafe, E. u. F. Meythaler : Arch. f. exp. Path 125, 180 (1927) ; 131, 80 (1928) ; 136, 360 (1928).
- 33) La Barre, J. : Arch. internat. Physiol 29, 227 (1927).
- 34) Gayet, R. u. M. Guillaumie : C. r. Soc. Biol (Paris) 112, 1197 (1933).
- 35) Thomas and Crider : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 6427 (1947).
- 36) Scottetal : Am. J. Physiol. Vol. 134, No. 2 (1941).
- 37) 秋葉 : 東京医事新誌, 2360号, (1924).
- 38) 江田 : The T. of Biochemistry 7巻, (1925).
- 39) 橋本 : 熊本医学会雑誌, 8巻, 6号, 515頁, (1930).
- 40) 大原 : 熊本医学会雑誌, 4巻, 3号,
- 41) 上谷 : 中外医事新報, 1061号, (1924).
- 42) Clough. Allen. Root : Am. J. Physiol. Vol. 66 (1923).
- 43) Wieehowski : Kl. Wschr. S. 1382 (1924).
- 44) Dudley, Dole : Esgchen. d. Physiol. 178 (1925).
- 45) Penau. Simonet : Berichte u. d. ges. Physiol. u. exper Pharm. Bd. 24 (1924).
- 46) Wnltner : Bioch. Z. Bd. 176 (1926).
- 47) Fenger. Willson : J. Biol. Chem. Vol. 29 (1924).
- 48) Greuen stuck. Lapuer : Ergebn. d. Physiol. Bd. 23 (1925).
- 49) 平田 : 日本内分泌学会雑誌, 30巻, 8号, (1954).

川北論文附圖(1)

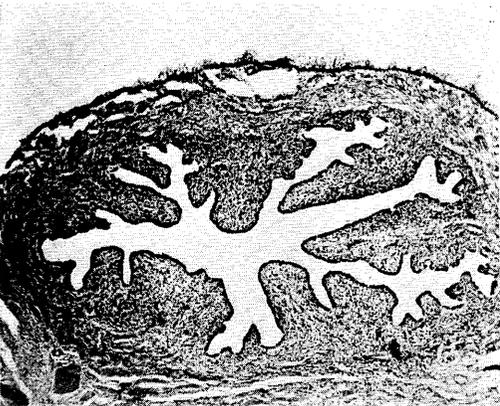
(1)



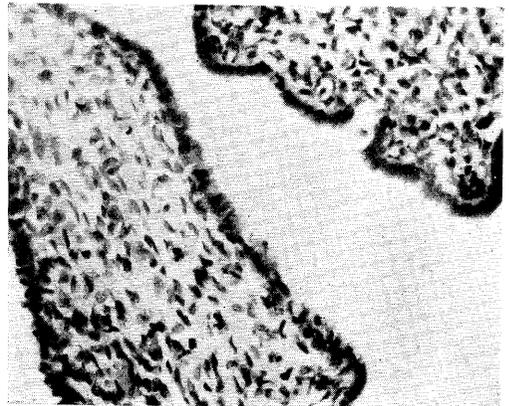
(2)



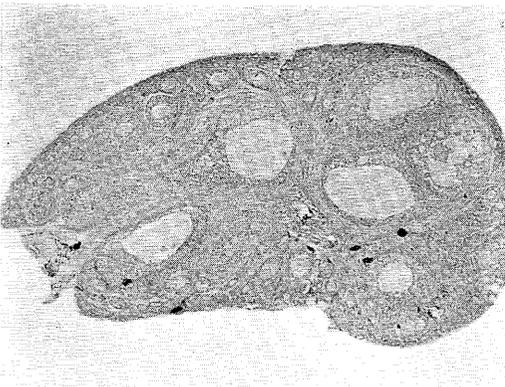
(3)



(4)



(5)

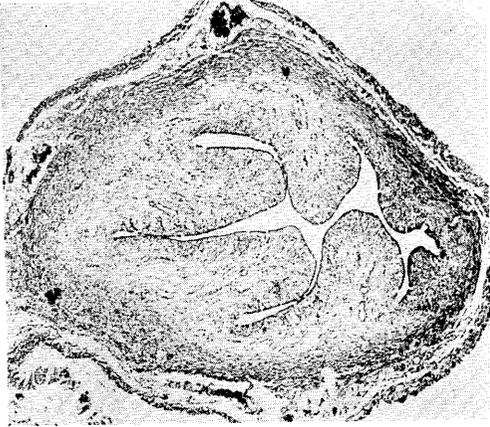


(6)

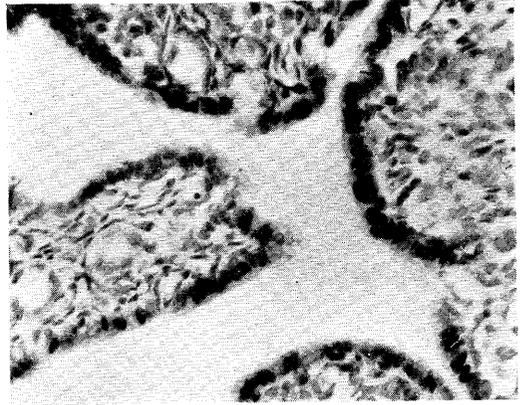


川北論文附圖(2)

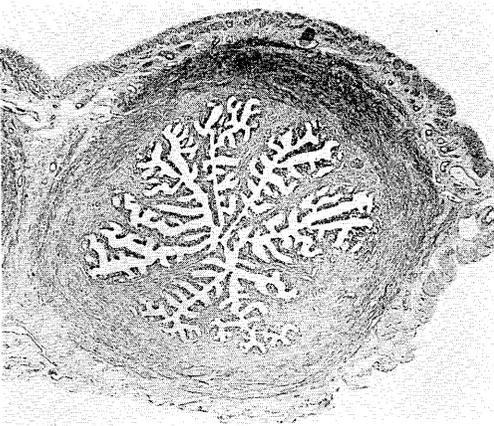
( 7 )



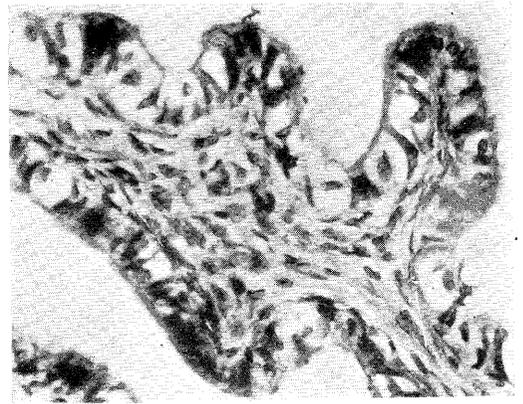
( 8 )



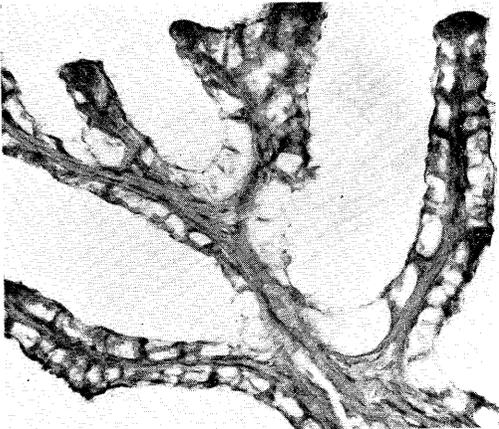
( 9 )



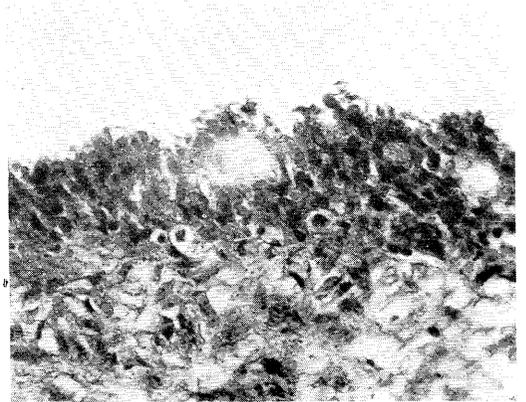
( 10 )



( 11 )



( 12 )



50) 井川：日本生理学会雑誌，17巻，6号，(1955).  
51) 村地：日本内分泌学会雑誌，10巻，2号，(1954).  
52) 長谷川：十

全医学会雑誌，32巻，9～11号，(1925).  
53) 上棚：十全医学会雑誌に発表予定.

### 附 図 説 明

特に記さざるはすべて「ヘマトキシリン・エオジン」重複染色標本である。

第1図 (×30) 無処置対照成熟家兔 (No. 1) の卵巢肥大細胞 (—) 閉鎖黄体 (—)

第2図 (×25) 同上 (No. 3) の子宮体部上皮細胞は増殖，肥大，粘化共に (—)

第3図 (×20) 同上 (No. 1) の子宮頸部上皮細胞は増殖，肥大，粘化共に (—)

第4図 (×300) 同上の強拡大

第5図 (×30) 20%グルコース注射家兔 (No. 2) の卵巢，肥大卵胞 (++) 度，閉鎖黄体 (+) 度

第6図 (×100) 同上 (No. 6) の強拡大，肥大卵胞 (+) 度，閉鎖黄体 (++) 度

第7図 (×25) 同上家兔 (No. 6) の子宮体部，上

皮細胞増殖 (±) 度，内膜の分岐 (±) 度

第8図 (×300) インシュリン注射家兔 (No. 5) の子宮体部，上皮細胞増殖 (±) 度，内膜の分岐 (±) 度

第9図 (×20) 同上家兔 (No. 5) の子宮頸部，上皮細胞の増殖，肥大は (+) 度，粘化は (++) 度，内膜の分岐 (++) 度

第10図 (×300) 20%グルコースとインシュリン注射家兔 (No. 7) の子宮頸部，上皮細胞の増殖 (++) 度，肥大 (+) 度，粘化 (++) 度，内膜の分岐 (++) 度

第11図 (×300) 同上家兔 (No. 7) の PAS 染色，細胞自由端に紅染苔被が認められる。即ち分泌期像

第12図 (×300) Progynon-Depot 注射家兔の子宮体部，上皮細胞増殖 (++) 度