

## Esmodil 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

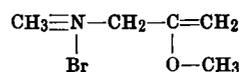
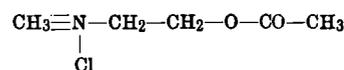
〔昭和 41 年 9 月 21 日受稿〕

## 緒 言

性周期機構と自律神経系との関係についての文献を通過するに、諸家の成績は区々で未だ一致していないようである。例えば Kraul<sup>ら</sup>1,2,3) は交感神経系の緊張上昇は性周期の抑制ないし停止、卵巣には多数の黄体形成、間質腺の形成、大(または2次)卵胞の消失などを招来し、副交感神経系のそれでは黄体形成はなくて多数の卵胞成熟がみられるといい、Zondek<sup>ら</sup>4,5,6) はこれを追試し得ずと強く反駁している。このような見解相違の主因は、実験方法特に自律神経毒投与法の如何にあるのではなからうか。一般に薬物は同一であつてもその量的差異によつてさえ作用効果をしばしば異にするものであるから、まして作用持続が比較的短い神経毒によつて神経系の緊張状態を一定期間保持するためには、薬物の至適の量および投与時間をえらぶことが肝要である。したがつて先人が実施しているように、自律神経毒の一定量を毎日1回宛十数日間、甚だしきは数十日間連続投与したのでは薬物の所期の効果は望み難い。即ち薬物投与があまり長期に亘ると、薬物は神経毒としてよりはむしろ一般毒として作用し、ために動物を全身障害状態に陥らしめるおそれがある。また毎日1回の注射では性腺機能におよぼす影響を窺うには不適かと思う。いづれにしてもこのような投与方法によつて得た成績から、性周期に対する薬物作用と自律神経系との関連性を察知することは早計であろう。要するに性周期の薬理学的検索にはこの種薬物を短期間反覆投与して、神経系を絶えず緊張あるいは抑制ないし麻痺状態に維持せしめ、以つて可及的動物を中毒せしめぬように企図すべきである。このような見地から、さきに著者は副交感神経毒である *Pilocarpine* と *Atropine* の適当量の短期間反覆注射法を探り、即ち毎日3回宛4日間(一性周期)白鼠に注射することにし、性周期におよぼす影響を改めて検索し、前者は卵胞の發育を抑制し性周期を一定期間停止せしめるが、この抑制は後者との併

用により完全に解除されることを観て、副交感神経系の刺激ないし緊張上昇は卵胞の發育および性周期を抑制すると報告した<sup>7)</sup>。

今回は上述の見解の正鵠を期するため、*Acetylcholine* と化学的近縁で薬理的にも酷似し、そして性周期におよぼす影響に関しては、未だ文献にない *Esmodil* (*Trimethylmethoxypropenylammoniumbromide*) について実験した。比較のため両薬物の化学構造式を次に示した。

臭化 *Esmodil* (Westphal 合成, 1934)塩化 *Acetylcholine*

## 実験方法

使用動物は性周期が正順な成熟白鼠で、腔脂膏検査法は前報<sup>7)</sup>に記載と同様である。薬物はすべて水溶液として背部皮下に、*Esmodil* は毎日午前7時、午後1時、7時の3回宛発情前期から発情期にかけて4日間(一性周期)、また剖検実験の一部では2日間注射し、用量は体重100gに対して定め1回量を記載した。

## 実験成績

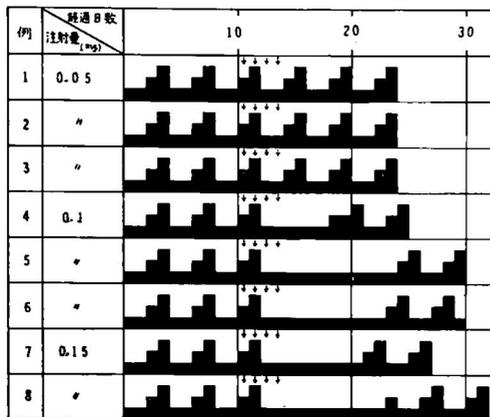
I. 性周期に対する *Esmodil* の作用

## 1. 性周期(腔脂膏所見)

本物質の0.05mg以下では殆んど有意の作用はない。0.1~0.15mg宛では、注射開始後の初回の発情は遅延あるいは抑制されることなくほぼ正常に到来し、その後は個性によりその強度に差異はあるが性周期は休止期像をもつて停止し、6~14日後に再現する。そして発情再現後では性周期は概ね正順に反覆するが、稀には発情前期2日間継続して発情期に移行するものや、或いは発情前期から発情期に

移行することなく直ちに休止期像を示し、2日後さらに発情前期がきてその後の性周期が正順に反覆する例もある(第1図)。

第 1 図  
Esmodil の白鼠性周期に対する作用



本成績によると、Esmodil は性周期に抑制的に作用し、6~14日間休止期像をもつて性周期を停止せしめる。

## 2. 子宮、卵巣所見

前項の実験で、Esmodil は性周期を抑制することを認めたが、その際の子宮、卵巣所見は個々の例について大同小異であるので、本物質 1mg 宛を発情前期から発情期にかけて2日間注射し最終注射 1h 後(以下A群)、また同様に4日間注射して性周期停止後5日目(以下B群)と同じく12日目(以下C群——性周期再現時の発情前期に相当する)の主要な所見を次に示す。

### a. 子宮

#### 肉眼的所見。

A、C群では子宮はやや肥大し濃赤色、B群では縮小し淡赤色を示す。子宮壁は各群ともに中厚、軽度の透明性がある。

#### 顕微鏡的所見。

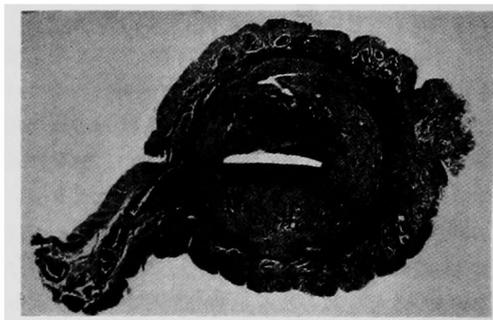
A群では子宮腔はやや拡大、粘膜襞の発育は良好、高円柱状の粘膜上皮細胞の配列は不整、細胞間の境界はやや不鮮明、原形質に軽度の空胞形成がある。胞体の中央か基底に位置する核は類円形ないし紡錘形、軽度の白血球の浸潤がある。子宮腺の発育は中等度、腺腔は一般に狭く、間質組織は好染性、白血球の浸潤は中等度で筋層におよび、また軽度の筋層肥厚と脈管の充血がすこしみられる。

次にB群では(第2図)、子宮腔は狭小で間隙状、

粘膜襞の発達は弱くその上皮細胞は短円柱状、および白血球浸潤、空胞形成がきわめて弱いことなどがA群と異なる。

さらにC群では高円柱状の粘膜上皮細胞の境界および基底膜は鮮明、空胞形成と白血球浸潤がともにないことなどを除いてそのほかの所見は概ねA群に類似する。

第2図 白鼠子宮、Esmodil を発情前期から4日間注射し性周期停止後5日目所見



### b. 卵 巣

#### 肉眼的所見。

A群では充血は著明、多数の中等大卵胞と黄体を、B群では充血は軽度、少数の中等大以下の卵胞を認めるが、新鮮大黄体を欠き、C群では充血はやや強く大(或いは2次)卵胞が観られ、また中等大以下の黄体が多い。

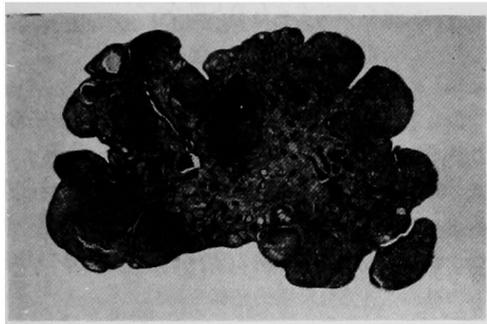
#### 顕微鏡的所見。

A群では小(或いは原始)卵胞は中等数で概ね健全、大および中等大卵胞の内膜および顆粒層(粒子層)は肥厚し、同細胞の配列の乱れがある。核は濃染したものが多く、また大濾状化或いは内膜は肥厚増殖してその間に結合組織が侵入して幼若間質腺組織化しようとするものがある。卵細胞は退行像を示し、排卵像はない。黄体では新鮮旺盛期像を示すものはなく、結合組織の侵入は軽度、黄体細胞は大小不同、その境界はやや不鮮明で軽度の卵胞腔形成がある。間質腺組織は中等度に発達し、脈管はやや充血する。即ちA群ではEsmodil注射中の発情期にすでに卵胞に退行の徴がある。

B群では(第3図)、概ね健全な小卵胞は中等数、中等大のものも中等数だが既に退行に移行したものもある。これに反して大卵胞、破綻卵胞はない。退行像を示す卵細胞がある。黄体に新鮮大黄体を欠き結合組織の侵入は強い。そのほか黄体細胞、間質組織の発達についてはA群と相似である。

-C群では健常な小卵胞は中等数、中等大卵胞は多数で閉鎖退行したものもある。既に成熟大卵胞がみられる。新鮮大黄体はなく退行像は顕著で、また小黄体の結合繊維化は著しい。

第3図 白鼠卵巣。Esmodil を発情前期から4日間注射し性周期停止後5日目所見



本項の両臓器の所見を概説すると、A群では、大卵胞は既に著しく退行し、即ち健常成熟大卵胞ないし排卵像および黄体に新鮮旺盛期像はいづれも観られないし、子宮は発情期と発情後期像を示す。

次にB群では大卵胞はなく、卵胞は中等大以下で既に退行の傾向を示すもの、また黄体には退行像があり、子宮所見は休止期間中間像にはほぼ一致する。

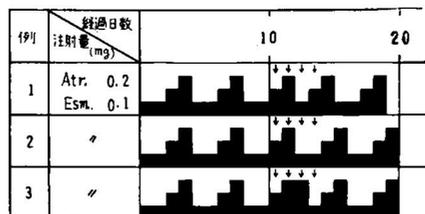
さらにC群では卵胞は発育し成熟卵胞は認められるが、その数は正常周期時に較べてやや少数、黄体の退行像はさらに著明、子宮は卵胞ホルモン作用像を示す。

即ち Esmodil 投与は卵胞の発育を抑制し、黄体に対してはこれを賦活するような現象は認め得ないし、子宮は卵胞の所見に一致する休止期像或いは発情期像を呈する。

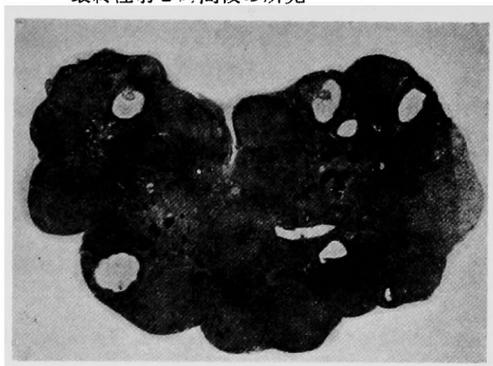
## II. Atropine との関係

Atropine が副交感神経末梢を麻痺せしめて Esmodil の 2, 3 薬理作用 (血糖, 諸種平滑筋臓器作用など) によく拮抗することは Bolle<sup>8)</sup>, Hecht<sup>9)</sup>, 当教室の朝川<sup>10)</sup>と伊崎<sup>11)</sup>らによつて明かにされている。著者は Esmodil の性周期作用についても Atropine との間拮抗があるか否かを、性周期に対して殆んど無作用か或いは僅かに促進作用を呈する Atropine<sup>7)</sup> で前処置した場合の Esmodil の作用を調べた。またこの実験では、Esmodil を発情前期から発情期にかけて2日間と4日間注射し、それぞれの最終注射2<sup>h</sup>後の両臓器を剖見した。成績の一部を第4, 5図に示した。

第4図 Esmodil, Atropine 併用の白鼠性周期におよぼす影響。Atropine で前処置後 Esmodil を毎日3回4日間発情前期から注射



第5図 白鼠卵巣。Atropine 前処置後 Esmodil を発情前期から4日間注射し最終注射2時間後の所見



本項の成績を要約すると、Atropine との併用により Esmodil 単独作用時に観られた休止期像の持続はなく、性周期はほぼ正順か或いは僅かに促進し、恰も Atropine 単独投与時とほぼ同様である。そして両臓器の所見は腔脂脊の変化に一致し、即ち上記2日間の注射例では子宮は卵巣所見に一致する卵胞ホルモン作用像を示し、卵胞の発育障害はなくて既に排卵像を認め、また4日間の注射例では子宮には正常な発情前期像が、卵巣では卵胞は既に発育し健常大卵胞が存在する。

即ち血糖、諸種平滑筋臓器などにおけると同様に、Esmodil の性周期作用は Atropine により完全に抑圧される。

## 総括並に考按

1. Esmodil 0.1~0.15mg 宛毎日3回発情前期から4日間の短期間反覆注射は6~14日間休止期像を伴つた性周期停止を招来する。
2. 子宮は発情前期から2日間の注射例では発情期から同後期への移行像を、4日間注射による性周期停止後5日目ではほぼ休止期間中間像を、同12日目

では正常時の該期にはほぼ一致する所見を示す。

3. 子宮と同時に検索した卵巣について発情期から2日間の注射例では、注射中の発情期にすでに大卵胞は退行に移行し、健全大卵胞や排卵像を認めず、卵細胞は退行する。黄体はやや退行し新鮮黄体期は認められない。次に4日間注射による性周期停止後5日目では、卵胞は中等大以下で既に退行像を示すものが多く、大卵胞はなく黄体の退行はさらに著明である。また同12日目では卵胞の発育はほぼ正常、大卵胞もみられ黄体はさらに退行する。

4. Atropine と併用すれば、Esmodil による性周期抑制作用は抑圧せられ、腔脂膏はほぼ正常か或いはやや催進を示し、両臓器の所見もそれに一致して正常周期像またはやや催進の像を示す。

5. 上記の Esmodil の卵胞発育抑制ないし性周期停止作用は、さきに著者が報告した Pilocarpine の

作用と同軌であり、また Atropine により完全に阻止される。本実験では、動物が中毒状態に陥らぬように至適量の短期間反覆投与方法によつたから、Esmodil の抑制作用および生殖器で観られた所見は薬物投与による全身障害に基づく副現象とは考えにくい。したがつて副交感神経の刺激ないし緊張上昇は卵胞の発育を抑制するものと思う。

### 結 論

副交感神経興奮薬である Acetylcholine と化学、薬理学的に近縁である Esmodil は Pilocarpine と同軌に性周期を抑制し、またそれに該当する子宮卵巣所見を示すことを究明し、さらに副交感神経系の刺激ないし緊張上昇は卵胞の発育を抑制するという著者の見解に有力な実験的根拠を得た。

### 文 献

- 1) Kraul: Arch. f. Gyn., 131, 600 (1927)
- 2) Hirsch u. Hoffmann: ebenda, 156, 42 (1933)
- 3) 山元: 日婦会誌, 20, 397 (昭和6年)
- 4) Zondek: Hormon d. Ovar. u. Hypoph., II Aufl. 1935.
- 5) 宮崎, 橋本: 日婦会誌, 27, 3096 (同7年)
- 6) 佐藤: 臨床産婦, 8, 45 (同8年)
- 7) 原田: 日薬理誌, 44, 56 (同23年), 45, 1 (同24年)
- 8) Bolle: Deut. med. Wschr., 1002 (1935)
- 9) Hecht: Klin. Wschr., 27, 957 (1935)
- 10) 朝川: 岡山医誌, 51, 1020 (同14年)
- 11) 伊崎: 同誌, 29, 49 (同15年)

## Effect of Esmodil on the Sexual Cycle of Albino Rat

By

Hichiro HARADA

Department of Pharmacology Okayama University  
Medical School, Okayama, Japan

### Author's Abstract

Concerning the relationship between the sexual cycle in albino rats and the autonomic nervous system, opinions are divided among workers. The principal reason for this difference in the opinions seems to lie especially in the methods employed in the application of autonomic drugs. Thus far most of investigators have administered autonomic drugs daily over a long period, but in the belief that for the solution of this problem it would seem to be more effective to administer repeatedly an adequate dose of these drugs for a short period of time, the author studied by this method the effect of pilocarpine on the sexual cycle of albino rats and reported that stimulation or tonic increase of the parasympathetic nervous system inhibited

the development of ovarian follicles. In the present experiment for the purpose to verify this contention, the author used esmodil which is a chemical analogue of acetylcholine and has several pharmacological effects similar to the latter but whose effect on the sexual cycle remains obscure. As the results the following data were obtained.

1. The injection of esmodil in the dose of 0.1—0.15 mg repeated three times a day for 4 days beginning from proestrus arrested the sexual cycle for 6 to 14 days. In addition, there could be observed the findings in the ovary and uterus which corresponded such a suppression.

2. When esmodil was used concurrently with atropine, such a suppressing effect was practically all inhibited.

3. Consequently, these findings support considerably the author's contention that the stimulation or the tonic increase of the parasympathetic nervous system inhibits the development of the ovarian follicles.

---