

頭部外傷後の視床下部下垂体神経分泌の消長 (特に頭部外傷後遺症との可能なる関係)

京都大学医学部外科学第一講座 (指導: 荒木千里教授)

井 上 輝 之 丞

〔原稿受付 昭和36年1月19日〕

NEUROSECRETORY RESPONSE TO HEAD INJURY IN CATS: ITS POSSIBLE RELATION TO THE POST- TRAUMATIC SEQUELAE

by

TERUNOJO INOUE

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. CHISATO ARAKI)

Numerous reports have been published regarding the neurosecretory response of the hypothalamo-hypophyseal system to various stresses, such as dehydration, administration of saline, surgical procedures, etc. These studies, however, have been mainly concerned with the acute reaction to the injuries inflicted upon different parts of the body other than head. Thus, there are few reports on the neurosecretory response to head injuries.

Concerning head injuries, especially in the later stage after head injuries, NAMBU (1959) in our laboratory has previously reported that a remarkable decrease in the amount of the neurosecretory materials was noted in the nucleus paraventricularis of rats which were killed 5 days after head injuries. This result seems to suggest that there may be some correlation between the disturbance of the neurosecretion and post-traumatic sequelae, especially post-traumatic neurosis-like state. However, in his studies the response in the acute stage within 5 days after head injuries were not given.

In the present study, therefore, I studied in adult cats the change of the amount of the neurosecretory substances in the hypothalamo-hypophyseal system in the whole course following head injuries, and also compared these results with those of cases in which the fracture of the shaft of both femurs was made.

Because of the difficulty of quantitative determination of the neurosecretory materials, I tried to increase the neurosecretory substances by injecting 2mg/kg of 0.1% adrenalin. In the preliminary studies, it was found that the neurosecretory substances increased most intensely 4 hours after the injection. Thus, in such an increased state the amount of neurosecretory materials was compared.

The animals were divided into two large experimental groups. In the first

experimental group, 39 cats weighing 2 to 4 kg were used. After fixing the head with the ear-hole and maxillae, skulls were exposed and drilled 1 cm laterally from the midline and then air pulses by air gun were given from a distance of some 5 mm on the dura mater. The shooting was not repeated, as a rule, and the pressure of each air pulse used was estimated to be 54,900 erg approximately. Following the shooting all kinds of noci reflex temporarily abolished in all cases and 14 cats out of 39 died. The remaining 25 cats were divided into six groups and the cats were sacrificed 12 hours, 1 day, 3 days, 5 days 7 days and 10 days respectively after the injuries. In the second experimental group, 12 cats weighing 2 to 4 kg were used and fractures of the shaft of both femurs were artificially made by an ax. These cats were divided into three groups. Then the cats were killed 12 hours, 1 day and 3 days after the injuries respectively. In all these groups the hypothalamo-hypophyseal system was taken out as one block, soaked in MAXIMOW's fluid and embedded in paraffin. In serial frontal sections of 8 microns in thickness, a modified method of HALMI'S aldehyde-fuchsin staining was used. The following results were obtained.

1. The first experimental group: In groups I and II (12 hours and 1 day after the injuries) the remarkable decrease in the amount of the neurosecretory materials of the nucleus paraventricularis, the nucleus supraopticus and the neurohypophysis was noted.

In group III (3 days after the injuries) the amount of the materials of the nucleus paraventricularis and the nucleus supraopticus had decreased and in group IV (5 days after the injuries) only decrease in the nucleus paraventricularis was found. In groups V and VI (7 days and 10 days after the injuries) complete recovery was noted without any evidence of the disturbed neurosecretion.

From the above mentioned results it may be postulated that the disturbance of the neurosecretion of the hypothalamo-hypophyseal system is seen only in the nucleus paraventricularis when traumatic lesion is slight (or largely improving) and in relatively severe (or fairly improving) cases the changes may be found in the nucleus supraopticus as well as in the nucleus paraventricularis and in the most severe (or fresh) cases the neurohypophysis may also be affected.

2. The second experimental group: group I (12 hours after the femur fractures) revealed a decrease in the amount of the neurosecretory materials of the nucleus paraventricularis and the nucleus supraopticus, but groups II and III (1 day and 3 days after the fractures) showed normal pattern of the neurosecretion.

These findings suggest that the influence of head injuries on the diencephalon may be much more intensive and persist much longer than that of any other injuries and that a some correlation between post-traumatic sequelae and the disturbance of neurosecretion following head injuries may exist.

In the clinical cases of head injuries, however, metabolic disturbances sometimes continue 6 to 12 months and even several years after injuries. In the present experimental study normal pattern of neurosecretion was regained already seven days after head injuries. In this respect above-mentioned experimental data of cats

cannot be necessarily regarded as an explanation of mechanism of post-traumatic sequelae in man. However, it may not be unlikely that even in the stage of complete recovery of neurosecretion the functional hypersensitivity of the hypothalamo-hypophyseal neurosecretory system may still remain and post-traumatic sequelae may develop on the basis of such an abnormal state. Yet to this problem, much is left to further investigations.

目 次

第1章 緒 言	3. 第Ⅳ群像所見
第2章 予備実験	4. 第Ⅴ群, 第Ⅵ群像所見
A. 実験材料及び実験方法	C. 所見小括
B. 組織学的検索	第2節 両側大腿骨骨幹部骨折群
C. 実験成績	A. 実験材料及び実験方法
1. 無注射群所見	B. 実験成績
2. Adrenalin 注射群所見	1. 第Ⅰ群像所見
D. 所見小括	2. 第Ⅱ群, 第Ⅲ群像所見
第3章 本 実 験	C. 所見小括
第1節 頭部外傷群	第4章 考 察
A. 実験材料及び実験方法	1. 染色法
B. 実験成績	2. 侵襲と神経分泌
1. 第Ⅰ群, 第Ⅱ群像所見	3. 頭部外傷後遺症の問題
2. 第Ⅲ群像所見	第5章 要 約

第1章 緒 言

視床下部下垂体系の神経分泌が水分代謝と密接に関係しており、喝状態、食塩水投与等に伴い変化するのは勿論の事、又疼痛、火傷、麻酔、或は外科的侵襲等の所謂 Stress の加わつた時に種々なる変化を示す事は現在迄に Bargmann, Hild, Schiebler (1950), 渋沢(1950), Leveque u. Scharrer (1953), Rothballer (1953), 有菌(1957)等により明かにされて来た。併し之等の研究は主として頭部以外の体部に加えられた Stress に対する急性期の神経分泌の影響に関するものであつて、頭部に対する外科的侵襲の影響に就いての研究は極めて少い。

この問題に就いては、先に教室の南部(1959)は白鼠を用い、開頭術、松果体剔除術、頭部外傷後の5日、2週、4週目の各時期に於ける神経分泌の消長に就いて観察を行い、開頭術、松果体剔除後の各時期及び頭部外傷後の2週、4週目に於いては、視床下部下垂体系の神経分泌像は何等変化を認めぬが、頭部外傷後の5日目に於いて旁脳室核神経分泌物の著明な減少を認めたと報じた。この事實は、頭部外傷に於いて

は、一見ショック等の急性変化が去つたと思われる時期に於いても、尚視床下部の神経分泌に可成りの変化が或期間残り得る事を示すものと思われる。このことが頭部外傷後遺症又は外傷性神経症の成立と何等かの関係をもち得るのではなからうかと考えられる。併しこの南部の研究では、頭部外傷後5日以内の急性期に於ける視床下部下垂体の変化がどのような経過を辿るか、その点の詳細が明かでない。そこで私は成熟猫を用い、頭部外傷短時間後の急性期から一定時日を経て正常状態に復する迄の神経分泌の消長に就いて検索し、他方頭部以外の部位に加えられた外傷後の視床下部下垂体系の神経分泌の変化に就いても観察を行い、両者の比較検討を試みた。

第2章 予 備 実 験

神経分泌物の消長を定量的に調べることは極めて難しく、光学的定量法の試みもあるが、必ずしも満足なものではない。そこで私は神経分泌物の消長をそのまゝの状態に於ける増減の判定によつてではなく、正常状態よりも人為的に増加させた状態下にて比較しようとして、実験動物を屠殺する前に、予め神経分泌物を

増加せしめる薬物、即ち Adrenalin を投与しておき、屠殺後脳の連続切片を作成し検鏡通覧する事にした。即ち、野田 (1958) によれば Adrenalin は神経分泌物の著明な増加、分泌細胞の肥大、Herring 小体の増加を来すから、私は外傷並びに Adrenalin 投与と云う2種の異つた Stress に対する神経分泌の変化を観察する事にしたのである。唯 Adrenalin はどの位の量で、投与後どの位の時間で著明な変化を来すかは未だ充分明かにされていない。そこで私は予備実験として次の実験を行った。

A. 実験材料及び実験方法

2000~4000g の成熟猫30匹を用い、3匹を無注射群とし、残り27匹を3群に分ち、各群に夫々0.1% Adrenalin 液 1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg 量の皮下注射を行い各群3匹づつ、1時間像、2時間像、4時間像に就いて組織学的検索を行った。(Table 1)。

Table 1 予 備 実 験
無 注 射 群 3 例
0.1 % Adrenalin 注射 27例

群	Adrenalin 量	時 間 像
1 群 9 例	1 mg/kg	1 時間像 3 例
		2 時間像 3 例
		4 時間像 3 例
2 群 9 例	2 mg/kg	1 時間像 3 例
		2 時間像 3 例
		4 時間像 3 例
3 群 9 例	3 mg/kg	1 時間像 3 例
		2 時間像 3 例
		4 時間像 3 例

Adrenalin 注射群は、何れも注射後急性中毒症状として瞳孔散大、流涎、嘔吐、心動不整等を示したが、死亡例は1例もなかった。

B. 組織学的検索

実験動物の両側頸動脈を切断、脱血死せしめ、可及的速やかに視床下部下垂体系を一塊として取り出し、24時間 Maximow 氏液に固定し、次いで24時間水洗、70~100% アルコールを逐次通過、キシロール、キシロールパラフィンを所定の如く通過して、パラフィンにて包埋、8μ 前頭断面連続切片とし次の如き Halmi's aldehyde-fuchsin 法(以下A-Fと略す)の変法により染色観察した。

A-F 法変法

(1)パラフィン除去後水洗。(2)硫酸及び過マンガン酸

カリを夫々0.3%比に含有した溶液中にて酸化(約2分間)後水洗。(3)2% 硫酸溶液中にて脱色(約1分間)後水洗。(4)アルデヒドフクシン染色液にて染色(約1分間)。(5)95% アルコール、100% アルコールを通過。(6)所定の如くバルサム封入。いずれの場合も後染色を行わなかつた。

C. 実験成績

1. 無注射群所見。

旁脳室核 この核は第Ⅲ脳室外側壁と脳弓の間に広く分布する。紡錘形並びに円形の分泌細胞はA-F法により青紫色に染出される。これらの細胞には分泌物が細胞核を除いて細胞質内に殆んど瀰漫性に浸染するもの、微細顆粒が蓄積して細胞体を充しているもの、或は殆んど顆粒の存在を認めぬものに至る迄、種々の分泌段階を表現したと考えられる所見が認められる。分泌顆粒が細胞核に近づく程密になり、又起始円錐にも密集している像もしばしば見られる。細胞核は染色されず空白として認められる。各細胞外には微細顆粒状、円形或は紐状、珠数状の形状及び大いさの種々の分泌物が存在する。この神経核には多数の毛細血管が存在するが、これらは境界の鮮明な円形或は紐状の空白として認められる。旁脳室核の全域から発した神経線維は大部分外側、腹外側に放散し、一部は視束の背側に向い視束上核に達する。この経過中には線維が破線状、或は点滴状に断続して認められる他、念珠状膨隆の所見があり、所謂 Herring 小体形成の段階を示唆する所見が認められる。(Fig. 1),(Fig. 2)。

視束上核 視束交叉の部より初まり、視束の走向に一致して延長し、その背面に緊密に接している。本核の神経分泌所見は殆んど旁脳室核の夫に類似する。背側、腹側共神経分泌顆粒は均等に存するか、一般に背側部に紐状、腹側部に点滴状の顆粒が多く見られる。

(Fig. 3)。

下垂体神経葉 両神経核で形成された分泌物は、古くより知られている Tractus paraventriculo-hypophyseus 及び Tractus supraoptico-hypophyseus の走行に一致する部を漏斗内層を通過した後葉に達する。そして主として Romeis (1940) の云う Verdichtungszone に一致して、即ち血管周囲に一致して強い神経分泌物の蜷集するのが認められる。或は中間葉に隣接する後葉周辺部にも滲溜している像が認められる。又漏斗内層及び介在部組織の延長である Zwischenstreichen には、神経分泌物が点綴して散在する像が見られ、これらの所々に大形滴状及び円形の所謂

Herring 小体が認められる。(Fig. 4), (Fig. 5).

2. Adrenalin 注射群所見

注射後 1 時間像 旁脳室核, 視束上核に於いては 1 群, 2 群, 3 群共に細胞内顆粒は, 無注射群に比し特に著変は認められない。然るに各細胞間に糸状線維, 念珠様顆粒が多数出現しているのを見る。特に旁脳室核に於いて著明であつた。細胞肥大, 多角形乃至不整形或は濃縮した細胞は余り認められない。下垂体神経葉に於いては Verdichtungszone 並びに中間葉に隣接せる後葉周辺部に著明な神経分泌物の増集像が認められ, 無注射群に比し, より濃密な感を与える。Zwischenstreichen では Herring 小体の増加が目立つ。1 群, 2 群, 3 群の量的差異による変化は認めず, 変化は同程度であつた。

注射後 2 時間像 1 時間像に比し各群共, 同程度の変化を示し明確な差異を認めない。

注射後 4 時間像 旁脳室核, 視束上核に於いては, 微細顆粒が豊富に細胞内に充満し, 多角形乃至不整形の幾分濃縮状になつた細胞が数多く認められる。各細胞間に於いても, 糸状線維, 念珠様顆粒が多数認められ, 視束上核に於いては大形巨大滴状物質も数多く出現する。旁脳室核より視束上核に向う神経分泌路に於いても Herring 小体の増加が認められる。(Fig. 6) (Fig. 7), (Fig. 8)。下垂体神経葉では 1 時間像, 2 時間像に比し著変を認めず, 同様の強い集積像を見る。(Fig. 9), (Fig. 10)。1 群に比し 2 群, 3 群はやゝ変化が強かつた。

D. 所見小括

Adrenalin 注射により, 旁脳室核及び視束上核の両神経核並びに下垂体神経葉に於いて, 著明な神経分泌物の増加が認められた。特に 2 群, 3 群の 4 時間像に於いて著明であつた。即ち両神経核では, 微細顆粒が細胞原形質内に充満し, 各細胞間に糸状線維, 索状リ

ボン状顆粒も増加し不整形濃縮した細胞が数多く見られ, 下垂体神経葉では, 特に後葉血管周囲に分泌物が集積していた。この事は Adrenalin 注射により所謂 Neurohormone の放出が抑制せられるために, 旁脳室核, 視束上核では分泌出来ないまま, 細胞内に貯えられ, そのまゝ退行変性に陥つたものであり, 下垂体後葉では, 血中への放出が制限され血管周囲に溜る事を余儀なくされているものと思われる。以上の予備実験結果より, 私は変化の強かつた 2 群の 4 時間像を対照とし, 全実験動物を屠殺する 4 時間前に 0.1% Adrenalin 2 mg/kg を注射し, 神経分泌の増減を比較検討する事にした。

第 3 章 本 実 験

第 1 節 頭部外傷群

A. 実験材料及び実験方法

実験的頭部外傷作成には, 当教室実験用の空気銃を用い, 弾丸をこめず空撃する方法をとつた。即ち当教室長崎が脳震盪作成に用いた方法で, 猫の耳孔及び上顎骨を固定し, 頭蓋骨を露出せしめ, 頭頂部正中線より 1 cm 側方で 2.5×2.5mm の円形の骨穴をあけ, 硬脳膜上約 5 mm の距離から垂直方向に空撃する。空撃は全例 1 回のみで, 空気銃の排出圧力は平均 54,900erg であつた。使用した猫は 2000~4000g の成熟猫 39 匹, 空撃後全例に於いて 10 秒~4 分間の侵害反射消失 (侵害反射消失は角膜反射, 耳翼反射の消失或は足蹠の痛覚反射消失をもつて判定し, かゝる状態は荒木教授の無反応 3 度以上に相当する) を認めた。39 例中 14 例が死亡 (死亡率約 36%) した。死亡 14 例中 9 例は空撃直後, 全身痙攣, 呼吸停止を来して死亡, 他の 5 例は 3 日以内に無力状態が高度となり, 心臓衰弱, 呼吸麻痺にて死亡した。生存例 25 例では, 受傷直後軽度の運動失調, 無力状態を示したが, 3 日後は外見上元氣を取り

Table 2 頭 部 外 傷 群

群	I (外 傷 後 12 時 間)					II (外 傷 後 1 日)				
	1	3	10	14	18	4	9	11	22	
動 物 番 号										
性	♂	♀	♀	♀	♂	♀	♂	♀	♀	
体 重 (キログラム)	2.5	2.2	3.0	2.5	2.8	2.8	3.2	3.7	2.6	
角 膜 反 射 (秒)	45	100	120	20	30	120	40	180	120	
耳 翼 反 射 (秒)	20	40	130	30	20	70	20	170	150	
痛 覚 反 射 (秒)	60			50	110	140	60	240		
脳表面の挫創乃至出血斑	—	—	—	—	—	—	—	+	—	

—: 無 +: 有 /: 不明

Table 3 頭 部 外 傷 群

群	Ⅲ (外 傷 後 3 日)				Ⅳ (外 傷 後 5 日)			
動 物 番 号	6	8	17	19	13	25	26	35
性	♂	♀	♀	♂	♂	♀	♀	♀
体 重 (キログラム)	2.3	2.0	3.0	2.3	1.0	2.0	3.8	3.0
角 膜 反 射 (秒)	180	20	210	240	40	30	20	60
耳 翼 反 射 (秒)	180	30	120	60	20	30	10	60
痛 覚 反 射 (秒)	210	—	240	240	70	—	—	100
脳表面の挫創乃至出血斑	—	+	—	—	—	—	—	—

Table 4 頭 部 外 傷 群

群	Ⅴ (外 傷 後 7 日)				Ⅵ (外 傷 後 10 日)			
動 物 番 号	27	30	31	37	29	34	38	39
性	♀	♂	♀	♀	♀	♀	♀	♀
体 重 (キログラム)	2.4	3.2	2.8	2.8	2.6	2.6	3.0	2.4
角 膜 反 射 (秒)	30	140	40	40	100	20	20	120
耳 翼 反 射 (秒)	15	140	20	20	120	10	40	140
痛 覚 反 射 (秒)	—	190	40	—	130	30	30	150
脳表面の挫創乃至出血斑	—	—	—	—	—	—	—	—

戻した。食物、飲料水を制限する事なく十分与えて飼育した。生存例25例を6群に分ち、夫々外傷後12時間、1日、3日、5日、7日、10日の各時期に0.1% Adrenalin 2 mg/kgの皮下注射を行い、4時間後に脱臼後、脳組織を摘出染色した。(Table 2), (Table 3), (Table 4)。

B. 実験成績

1 第Ⅰ群、第Ⅱ群（頭部外傷後12時間像及び1日像）

第Ⅰ群5例、第Ⅱ群4例に就いて検するに、視床下部両神経核、下垂体神経葉には両群共通して次の様な変化を認めた。

旁脳室核 大部分の分泌細胞は微細顆粒が核周辺部より原形質周辺に向つて濃染性に分散し、対照群と大差なきか乃至軽度、或は中等度減少を示すもの等様々であり、所見は必ずしも一定しないが、一般には減少傾向を認めた。又各細胞間の微細線維状顆粒は著しく減少し、極く僅かに散在するに過ぎない。勿論索状、リボン状、念珠様顆粒は認められない。(Fig. 11)

視束上核 第Ⅰ群、第Ⅱ群の各群全例に於いて、細胞内分泌物は腹側、背側共減少傾向を示し、大多数の分泌細胞は核周辺部に淡染性の微細顆粒を保持し、顆粒は核周辺部に輪状、半月状に分布し、細胞体の輪郭は判然としないものもある。又細胞間線維状分泌物は

僅かに認められるが、滴状物質、索状物質等は認められない。(Fig. 12)。

下垂体神経葉 第Ⅰ群は対照群に比し著明な乃至中等度の分泌顆粒の減少を示す。即ち血管周囲、中間葉隣接の後葉周辺に僅かに残存するに過ぎず、Herring小体も減少し、全体的に見て疎なる景観を呈す。著明な血管拡張は認められない。第Ⅱ群は第Ⅰ群に比し分泌物の量が多くなっているが、対照に比し尚減少傾向を呈する。(Fig. 13), (Fig. 14)。

2 第Ⅲ群（頭部外傷後3日像）

旁脳室核 第Ⅲ群1例に就いて検するに、殆んど第Ⅰ群、第Ⅱ群と同様な所見を呈し、対照群に認められる様な微細顆粒の細胞体内充満、濃染の所見は殆んど認められず、核周辺部に濃い半月状、環状分布をなしている像が数多く見られる。各細胞間線維状分泌顆粒も減少しており、僅かに残存している程度に過ぎない。(Fig. 15)。

視束上核 第Ⅰ群、第Ⅱ群の所見と殆んど同程度であつたが、微細線維状顆粒の比較的多い例も認められた。が併し一般に対照群に比し尚減少を示している。(Fig. 16)。

下垂体神経葉 対照群に比し殆んど形態的、量的に変化を認めず、微細顆粒状物質より Herring 小体に至る迄、種々なる分泌顆粒を認める。(Fig. 17)。

3 第Ⅳ群(頭部外傷後5日像)

旁脳室核 第Ⅳ群4例に就いて検するに、細胞内顆粒は対照群に比し変化の乏しいもの、減少傾向が比較的明瞭に認められるもの等所見は必ずしも一定しないが、細胞間の微細線維状顆粒は僅かに認められるに過ぎず、対照群に比し尚減少が著明である。(Fig.18).

視束上核 第Ⅳ群全例に於いて、腹側、背側共細胞原形質に微細顆粒が豊富となり、又各細胞間微細線維状顆粒、滴状物質も増加し、対照群と殆んど差異を認めない。(Fig. 19).

下垂体神経葉 不整塊状より微粒子状の分泌物に至る種々段階の神経分泌物及び Herring 小体の集積を認め、対照群と差異を認めない。

4 第Ⅴ群、第Ⅵ群(頭部外傷後7日像、及び10像)
第Ⅴ群、第Ⅵ群の各群夫々4例に就いて検する、視床下部両神経核、下垂体神経葉の所見は対照群と差異を認めなかつた。即ち、

旁脳室核 微細顆粒が比較的豊富に細胞原形質内に分布し、粗大濃染性の顆粒を有するもの、或は対照群に認められた多角形、不整形、濃縮した細胞を数多く見る。微細線維状顆粒も多く出現、索状、リボン状顆粒も認められ、形態的、量的に殆んど対照群と差異を認めなかつた。(Fig. 20).

視束上核 微細粒子状の不規則な形態の神経分泌顆粒及び輪郭の明瞭なる不整形物質が腹側、背側共に存在し、これ又対照群と異なるところはなかつた(Fig.21).

下垂体神経葉 微細顆粒状の神経分泌物より Herring小体に至る迄の種々なる形態の分泌物の蓄溜を認め、全く対照同様の所見であつた。

C. 所見小括

第Ⅰ群より第Ⅳ群迄、即ち頭部外傷後5日迄旁脳室核に於いては、何れも神経分泌物質の減少を示し、特に細胞間分泌顆粒の減少が著明であつた。第Ⅴ群、第Ⅵ群、即ち外傷後7日像、10日像は対照群と大差なき所見を示した。又各群に於いて核容積肥大、核偏在等の機能亢進像、空胞形成像、血管侵入像、又は第Ⅲ脳室侵入像等は認められなかつた。視束上核に於いては殆んど旁脳室核と平行的に分泌顆粒の消失を認めた

が、第Ⅳ群、即ち外傷後5日像では旁脳室核の分泌物の減少に拘らず、視束上核では多量の神経分泌物の存在を認め、第Ⅴ群、第Ⅵ群では対照群と差異を認めなかつた。視束上核に於いても、旁脳室核同様に機能亢進像、空胞形成像、血管侵入像等を証明し得なかつた。下垂体神経葉に於いては、第Ⅰ群、即ち外傷後12時間像では著明乃至中等度の減少、第Ⅱ群即ち外傷後1日像では軽度の減少を示し、その他の群では対照群と同様に神経分泌物の著明な集積像を認めた。

第2節 両側大腿骨骨折群

A. 実験材料及び実験方法

2000~4000g の成熟猫12匹を用い、実験用固定台上に固定し、無麻酔のもとに両側大腿骨外側部に約7cm長の皮膚縦切開を加え、大腿骨骨折部を露出せしめ、斧にて暴力的に骨折を起さしめた。術後局所よりの多少の出血を認めたが、死亡例はなかつた。12匹を3群に分割し、外傷後12時間、1日、3日の各時期に頭部外傷群と同様 Adrenalin 2mg/kgの皮下注射を行い、4時間後に脱血死、組織を摘出染色した(Table 5).

B. 実験成績

1. 第Ⅰ群(大腿骨折後12時間像)

旁脳室核 第Ⅰ群に就いて検するに、全細胞一様に原形質顆粒は幾分少く、核周辺部に半月状、環状に分布を示すものが多い。各細胞間に於いては、微細線維状顆粒が僅かに認められるに過ぎず、殆んど消失している。(Fig. 22).

視束上核 細胞原形質内に淡染性の微細顆粒を豊富に保持するもの、或は乏しくて核周辺部に半月状、環状に分布するもの等一樣でないが、各細胞間微細線維状顆粒は非常に少く、巨大物質は殆んど認められない。(Fig. 23).

下垂体神経葉 微細顆粒状のものよりHerring小体に至る迄種々の大きさの神経分泌物が血管周辺、中間葉交接の後葉周辺部に著明に蟄集する像を示し、対照群との間に著差を見ない。(Fig. 24).

2. 第Ⅱ群、第Ⅲ群(大腿骨折後1日像及び3日像)

第Ⅱ群、第Ⅲ群の各群夫々4例に就いて検するに、視床下部神経核、下垂体神経葉の所見は両群同程度で

Table 5 両側大腿骨骨折群

群	Ⅰ (外傷後12時間)				Ⅱ (外傷後1日)				Ⅲ (外傷後3日)			
番号	40	48	50	51	41	42	47	49	43	44	45	46
性	♀	♂	♂	♀	♀	♀	♂	♀	♀	♂	♀	♀
体重(キログラム)	3.2	2.8	2.0	2.2	2.2	3.8	2.3	3.0	2.0	2.5	2.5	2.8

殆んど対照群と差異を認めなかつた。

旁脳室核 各群夫々4例に就いて検するに、微細顆粒が豊富となり、顆粒が細胞原形質に充滿し、濃染せる細胞が数多く現われ、各細胞間に於いても微細糸状線維はもとより、念珠状顆粒も多数出現し、対照群と殆んど差異は認められない。(Fig. 25).

視束上核 対照群に比し著明な変化を認めず、各細胞間の微細線維も多くなり、巨大滴状物質も増加する。(Fig. 26).

下垂体神経葉 各群共、対照群と差異を認めず、神経分泌物の強い集積像を示す。

C. 所見小括

第Ⅰ群、即ち骨折後12時間像に於いては、旁脳室核、視束上核共に分泌顆粒の減少を認めたが、下垂体神経葉は対照群と著変なく、第Ⅱ群、第Ⅲ群、即ち骨折後1日像、3日像では旁脳室核、視束上核及び下垂体神経葉共に対照群と差異を認めなかつた。

第4章 考 察

1. 染色法

私は染色法として Gomori の Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin (CHP) 法を用いず、Halmi's aldehyde-fuchsin (A-F) 法の変法を用いた。

Gabe(1953)は、弾性組織染色のため Gomori(1950)が創案した方法に、Halmi(1952)が下垂体前葉の好塩基性細胞染色のために変法して用いた aldehyde-fuchsin 法を神経分泌物の染色に初めて応用した。その後 Dawson(1953)、黒津、伴、島津、岡田(1954)、岡本(1956)等により CHP 法と同様に使用され、A-F 法は CHP 法と同様の染色性を持つている事が明かにされた。更に岡本(1956)は Halmi 法に更に改良を加えた結果、これが神経分泌物に対し CHP 法より遙に優秀な染色性を持ち、従来 CHP 法、塗銀法で充分明かにし得なかつた神経分泌物の通過経路を極めて明瞭に追跡する事に成功した。その上 CHP 法と異なり Nissl 顆粒に対し染色性を持っていない。そこで私は、神経分泌顆粒の増減を比較検討するために、Halmi のこの A-F 法変法を用いた。

2. 侵襲と神経分泌

不快刺激、或は外科的侵襲後に血清抗利尿物質が増量する事については Verney(1947)、Mirsky et al.

(1954)等多数の報告がある。特に Rothballer(1953)は、ダイコクネズミの尾部疼痛刺激により後葉の血管拡大、血管内への分泌顆粒の出現、後葉に於ける分泌

顆粒の減少の3者を特徴とする所見を觀察し、Verney の成績に組織学的根拠を与え、同時に Selye の所謂 General Adaptation Syndrom に於いて、神経分泌物放出と Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 放出機序は parallel phenomena であり、2つの機序が密接な関係を有する事を述べている。併し侵襲と神経分泌に関する研究は、殆んどすべて頭部以外の部位に加えられる侵襲後短時間内の研究であり、その何れも視床下部下垂体系の分泌顆粒の減少を確認している。頭部外傷後の神経分泌の消長に就いては、私の調べた処では教室の南部の研究のみであるが、南部は頭部外傷後急性期を過ぎた5日目、2週目、4週目に於ける所見を觀察し、2週目、4週目には変化を認めぬが、5日目に於いては、視束上核及び後葉が正常であるに拘らず、旁脳室核の分泌顆粒が著減していると報告した。私の本実験では、更に詳しく頭部外傷後急性期より正常状態に復する迄の各時期に於ける神経分泌の消長、並びに対照実験として両側大腿骨折後の神経分泌の消長に就いて觀察し、両者を比較した。

本実験に於いては、頭部外傷後では12時間像、1日像に於いて、旁脳室核、視束上核並びに下垂体神経葉に、3日像に於いては旁脳室核、視束上核に、5日像に於いては旁脳室核に夫々神経分泌顆粒の減少を認め、又両側大腿骨折では12時間像に於いて旁脳室核、視束上核の分泌顆粒の減少を認めた。これによつて2種の外傷、即ち頭部外傷及び大腿骨折後短時間に視床下部分泌核が明かに反応する事を証し得たのであるが、生体にとつて重篤であろうと思われる大腿骨折の場合でも比較的早く正常状態に復するのに対し、頭部外傷の場合南部の報じた如くショック、出血等による全身的乃至局所の変化が消失したと思われる5日目に於いても、旁脳室核に分泌顆粒の減少が認められる事は、矢張り頭部外傷の方が生体の他の部位に加えられたどんな外科的侵襲の場合よりも間脳に及ぼす影響が遙かに強いことを思わせる。

さて大腿骨折後12時間像、頭部外傷後3日像、5日像に於いて後葉が正常であるのに反し、旁脳室核、視束上核に変化を認めたが、この事は Hild & Zetler(1953)のホルモン生産を担う分泌中枢にあつては、後葉顆粒が充されなければ分泌中枢に分泌顆粒の蓄積は起らぬと云う仮説とよく一致しているし、又渡沢(1954)は視床下部の分泌と後葉分泌とを或る程度分離出来ると報告している。更に頭部外傷後5日像に於いては南部と同様、後葉、視束上核が正常に復してい

るに拘らず、旁脳室核の神経分泌物の著減を認めた。この事は南部、北島(1959)の云う如く、視束上核と旁脳室核との分泌にも或る程度解離の存在する事を認めざるを得ない様に思われる。唯、旁脳室核の分泌顆粒の方が視束上核の分泌顆粒よりも回復が遅れるのをどう考えるかは今後の問題であるが、本実験からみると、傷害が軽い時には旁脳室核のみ、傷害がそれより強くなると旁脳室核と視束上核の両者に、更に傷害が強くなると旁脳室核、視束上核、後葉の三者に分泌物減少の所見を認めるといつてよいようである。

3. 頭部外傷後遺症の問題

頭部外傷後遺症又は外傷性神経症と云われて、一種独特な自律神経系乃至内分泌系の障害症状を呈する例が少なくない。之等の障害の発現機序は勿論単一ではないが、頭部外傷により間脳下垂体系に直接又は間接に障害が及び、二次的に配下の内分泌器官に変化を及ぼすためではないかと考えられる。

Hild & Zetler (1951), 渋谷 (1954) は旁脳室核に Oxytocin, 視束上核に Vasopressin が多く含まれると報告しているが、この事が正しいならば、本実験結果からは頭部外傷後の代謝障害は、旁脳室核の障害の方が長く続く、即ち Oxytocin の障害の方が長く続くと思われる。近藤、加藤 (1957) は頭部外傷後の約50%に性機能低下を認めており、滝 (1958) は頭部外傷後の87例の有経期婦人に就いて調べた結果、24例 (27.5%) に月経の変調を来していると述べ、又教室の藤田

(1958) は雌性成熟ラッテを用いた動物実験で、頭部外傷後27%に於いて性周期の変調や持続的発情を来したと述べ、更に教室の尾形、南部 (1959) は頭部外傷後の49例に就いて調査を行つた結果、男子40%、女子70%に性機能変調を来していると報じている。憶測ではあるがこれらの変化が旁脳室核の変化と何等かの関連性を有するのではあるまいか。併し一方、頭部外傷後の代謝障害は性機能障害のみならず、副腎皮質障害、甲状腺障害等複雑多彩であり、又 Oxytocin の生産場所、意義に就いても未だ意見の一致がない。例えば Vogt (1953) は、視床下部で生産されるのは Vasopressin, Adiuretin のみであり、Oxytocin は視床下部から下垂体に行く途中で流入するか、或は下垂体後葉で生産されるのであろうと推定しており、又 Dragar and Rennels (1955) は、Oxytocin と神経分泌物の間には何等直接の関係を有しないと述べ、更に北島 (1959) は旁脳室核の神経分泌物質は所謂 Neurohormone (Vasopressin, Adiuretin, Oxytocin) には殆

んど関係なく、旁脳室核の神経分泌物は主として下垂体門脈系から前葉に行くのではなからうかと推定しており、未だ明確に把握されていない現状である。

偕 Selye の General Adaptation Syndrom に於いては、下垂体前葉からの ACTH の分泌が重要な役割を演ずる事は一般に広く認められている。神経分泌物乃至所謂 Neurohormone と ACTH との関係に就いては、前述の如く Rothballeer は神経分泌物と ACTH との関連性に就いて強調し、McCann & Brobeck (1954), McDonald (1956), 渋谷 (1955) 等は Vasopressin, Adiuretin の分泌が ACTH 分泌亢進を招来すると論じ、Scharrer (1955, 1956) は神経分泌物の中に Vasopressin Oxytocin の他に ACTH の動きを支配する "third factor" の存在を仮定している。Mirsky et al. (1954) は、Stage of alarm reaction (phase of shock, phase of countershock) に Adiuretin が盛んに放出すると述べているが、本実験に於いても、頭部外傷並びに大腿骨折後の急性期に神経分泌物の著減を認め、彼等の実験を組織学的に支持する所見を得た。併し頭部外傷の場合、外傷後3日、5日の時期に尚視床下部神経核に於いて分泌顆粒の減少を認める事は、Neurohormone の分泌がショック状態を過ぎたと思われる時期に於いても盛んに行われているという事を意味する。従つて下垂体前葉からの ACTH の分泌が可成り長時間に亘り亢進するものと思われる。その結果、性腺刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン等その他の刺激ホルモンの分泌体制にも不調和を来し二次的に該内分泌器官の機能障害を来すことも可能ではなからうか。ただ臨床的には頭部外傷後の代謝障害は、或場合には半年、1年、時には数年と云う長い期間持続することがあるのに、私の実験成績では、長時間といつても已に7日目に於いて神経分泌像に関する限り正常状態に復していた。この点私の実験成績を直ちに人間の外傷後遺症に移すことは出来ない。強いて考えれば間脳神経分泌系が其後異常過敏状態を後遺症として残すという可能性が一応問題となり得るところであらう。併しこの点は更に今後の実験的証明を俟たねばならない。

第5章 要 約

1. 頭部外傷並びに対照実験として両側大腿骨骨幹部骨折後急性期から正常状態に復する迄の時期に於いて、視床下部下垂体系の神経分泌の消長に就いて組織学的検索を行つた。

2. 頭部外傷後12時間像, 1日像では, 旁脳室核, 視束上核並びに下垂体神経葉に於いて, 3日像では旁脳室核, 視束上核に於いて, 5日像では旁脳室核にのみ夫々分泌顆粒の著減を認めた。7日像, 10月像では, 外傷前に遡回復し全然差異を認めなかつた。

3. 両側大腿骨骨幹部骨折後では12時間像に於いてのみ旁脳室核, 視束上核に分泌顆粒の減少を認めたが, 1日像, 3日像では骨折前に回復し差異を認めなかつた。

1. 上述の結果を考えると, 頭部外傷の場合は, 生体の他の体部に加えられた如何なる外傷の場合よりも間脳に及ぼす影響が高度で, 且つ比較的長時間に亘る事が考えられる。これは頭部外傷後に於ける間脳神経分泌の異常と頭部外傷後遺症との関連を或程度示唆するものの如くである。尤もこの実験のみでは尚不明の点が多々あり, 今後の追加補足的実験がなくては確かなことは云えないが,

本論文の要旨は第71回近畿精神神経学会に於いて発表した。

稿を終るに当り終始懇篤な御指導, 御鞭撻を賜わつた恩師荒木千里教授に深く感謝致します。

本研究にあつて終始懇篤な御指導と有益な御助言を賜わつた半田肇講師に深く感謝致します。又染色法に関し懇篤な御教示を戴いた和歌山医大有歯衛生学教室, 岡本真治博士並びに各位に心から感謝の意を表します。

REFERENCES

- 1) Arizono, H., M. Iwasaki, Y. Ihara & S. Okamoto: Hypothalamohypophyseal neurosecretory responses to pain. *Med. J. Osaka Univ.*, **9**, 339, 1958.
- 2) Arizono, H., S. Okamoto, Z. Osaki & M. Iwasaki: On the changes of the neurosecretory material following water control. *Wakayama Med. Rep.*, **9**, 177, 1958.
- 3) Bargmann, W., Hild, W., Ortmann, R. und Schiebeler, Th. H.: Morphologische und experimentelle Untersuchungen über das hypothalamisch-hypophysäre System. *Acta neuroveg.*, **1**, 233, 1950.
- 4) Dawson, A. B.: Evidence for the termination of neurosecretory fibers within the pars intermedia of the hypophysis of the frog, *Rana pipiens*. *Anat. Rec.*, **115**, 63, 1953.
- 5) Diepen, R., F. Engelhardt u. Smith-Agre da: Über Ort und Art der Entstehung des Neurosekretes im supraoptico-hypop-

- hysären System bei Hund und Katze. *Verh. anat. Ges.*, **52**, 276, 1955.
- 6) Dräger and Rennels: The independent behavior of Comori-positive neurosecretion and oxtocic hormone in the rat neurohypophysis. *Anat. Record.*, **121**, 287, 1955.
- 7) 榎並仁: 神経分泌序説. 神経分泌Ⅱ, 協同医書出版社, 1957.
- 8) Fukuda, M.: Studies on the hypothalamic hypophysealgonadal system in surgery. *Endocr. Jap.*, **33**, 798, 1957.
- 9) Comori, G.: Aldehyde-Fuchsin: A new stain for elastic tissue. *Amer. J. Clin. Path.*, **20**, 665, 1950.
- 10) Hild, W.: Das Verhalten des neurosekretorischen Systems nach Hypophysenstieldurchschneidung und die physiologische Bedeutung des Neurosekrets. *Acta neuroveg.*, **3**, 81, 1951.
- 11) Hild, W.: Zur Frage der Neurosekretion im Zwischenhirn der Schleis (Tinca vulgaris) und ihrer Beziehungen zur Neurohypophyse. *Z. Zellforsch.*, **35**, 23, 1951.
- 12) Hild, W. und Zetler, G.: Neurosekretion und Hormonvorkommen in Zwischenhirn des Menschen. *Klin. Wsch.*, **30**, 433, 1952.
- 13) Hild, W. und Zetler, G.: Experimenteller Beweis für die Enttsehung der sog. Hypophysenhinterlappenwirkstoffe im Hypothalamus. *Pflügers Arch.*, **257**, 169, 1953.
- 14) 北島伸: 実験的尿崩症の神経分泌学的研究. *日外宝*, **28**, 2157, 1959.
- 15) Leveque, T. F. and Scharrer, E.: Pituitaries and the origin of the antidiuretic hormone. *Endocrinol.*, **52**, 436, 1953.
- 16) Leveque, T. F.: Changes in the neurosecretory cells of the rat hypothalamus following ingestion of sodium chloride. *Anat. Rec.*, **117**, 741, 1953.
- 17) McCann, S. M. & J. R. Brobeck: Evidence for a role of the supraopticohypophysal system in regulation of adrenocorticotrophin secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **87**, 318, 1954.
- 18) McDonald, R. K., V. K. Weise & R. W. Patrick: Effect of synthetic lysine-vasopressin on plasma hydrocortisone levels in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **93**, 348, 1956.
- 19) Mirsky, I. A., M. Stein & G. Paulisch: The secretion of an antidiuretic substance into the circulation of rats exposed to noxious stimuli. *Endocrinol.*, **54**, 491, 1954.

- 20) 南部正敏：頭部外傷後の視床下部下垂体神経分泌の消長に就て。日外宝，**28**, 1719, 1959.
- 21) 野田秀俊：視床下部下垂体系に於ける神経分泌所見。最新医学，**12**, 155, 1957.
- 22) 野田秀俊：視床下部神経分泌系。基礎医学最近の進歩，**171**, 1956.
- 23) 野田秀俊：視床下部下垂体系に於ける神経分泌所見。日本内分泌学会雑誌，**32**, 509, 1956.
- 24) Okamoto, S.: Neurosecretory pathways in hypothalamo-hypophyseal system. Arch. hist. Jap., **11**, 2, 1956.
- 25) Rothballer, A. B.: Changes in the rat neurohypophysis induced by painful stimuli with particular reference to neurosecretory material. Anat. Rec., **115**, 21, 1953.
- 26) Rothballer, A. B.: The neurosecretory response to stress, anaesthesia, adrenalectomy and adrenal demedullation in the rat. Acta neuroveg., **13**, 179, 1956.
- 27) 佐野豊：神経分泌。I 形態学。協同医書出版社，1957.
- 28) 渋谷喜守雄：外科と内分泌。日本外科全書，**6/1**, 71, 1957.
- 29) Scharrer, E. A.: The maturation of the hypothalamo-hypophyseal neurosecretory-system in the dog. Anat. Rec., **118**, 437, 1954.
- 30) Scharrer E.: Neurosecretion. Fifth Annu. Rep. on Stress (1955-1956), M. D. Publications, Inc., New York, N. Y.
- 31) Vogt M.: Vasopressor, antidiuretic, and oxytocic activities of extracts of the dog's hypothalamus. Britisch J. Pharmacol., **8**, 193, 1953.

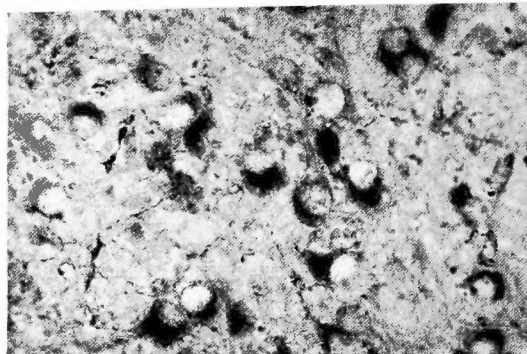


Fig. 1 無注射猫旁脳室核,
神経分泌細胞内に微細顆粒, 又各細胞間に線維状
分泌顆粒が認められる. ($\times 400$)

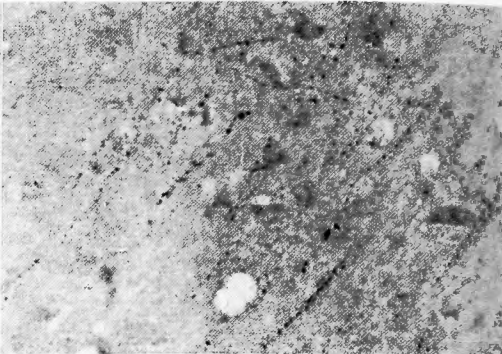


Fig. 2 無注射猫
旁脳室核より視束上核に向う神経分泌路.
($\times 400$)

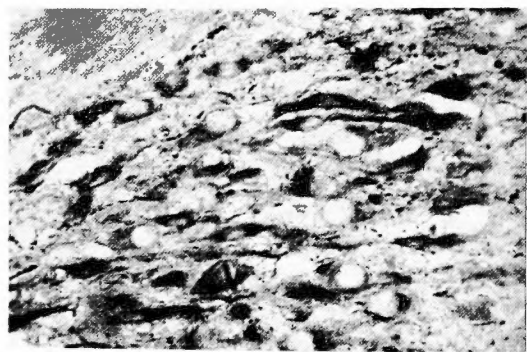


Fig. 3 無注射猫視束上核,
神経分泌細胞内分泌顆粒並びに細胞間微細線
維状顆粒. ($\times 400$)



Fig. 4 無注射猫下垂体神経葉(後葉)
血管周囲, 並びに中間葉・後葉の境界に特に
神経分泌物が充満している. ($\times 400$)

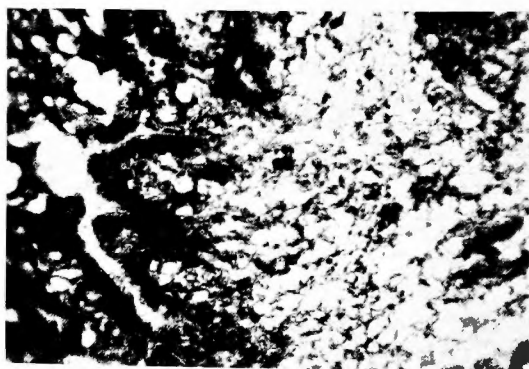


Fig. 5 無注射猫下垂体神経葉(Zwischenstreichen)
神経分泌物が点綴して散在し Herring 小体が
認められる. ($\times 400$)

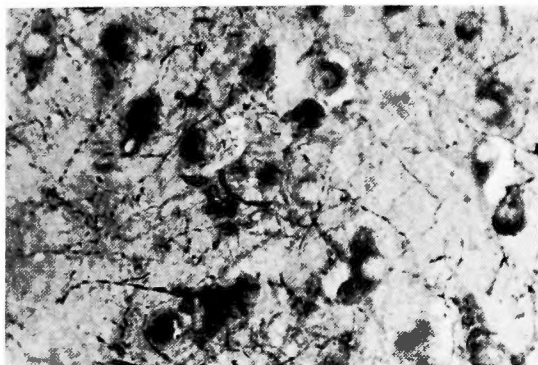


Fig. 6 対照猫(Adrenalin 2mg/kg注射後4時間像) 旁脳室核. 細胞原形質に神経分泌物が豊富に分布し, 幾分濃縮した細胞が出現し, 細胞間に線維状分泌顆粒が多数認められる. ($\times 400$)

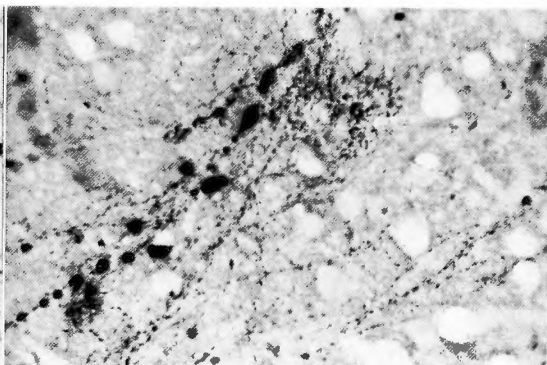


Fig. 7 対照猫(Adrenalin 2mg/kg注射後4時間像) 旁脳室核より視束上核に向う神経分泌路. Herring 小体が多数出現. ($\times 400$)

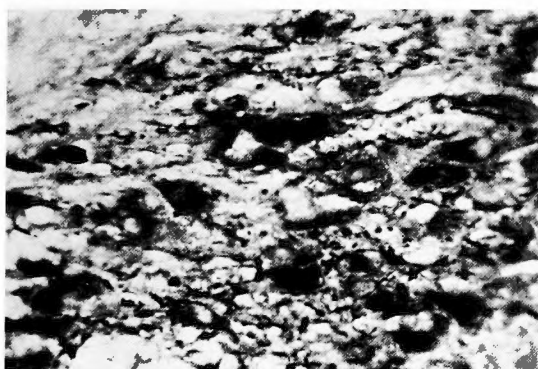


Fig. 8 対照猫(Adrenalin 2mg/kg注射後4時間像) 視束上核. 細胞間に線維状分泌顆粒, 滴状物質が著明に出現. ($\times 400$)



Fig. 9 対照猫(Adrenalin 2mg/kg注射後4時間像) 下垂体神経葉(後葉) 神経分泌物が充満し無注射猫に比し濃密な感を与える. ($\times 400$)

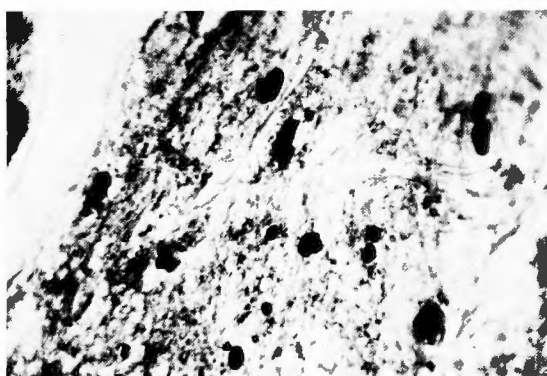


Fig. 10 対照猫 (Adrenalin 2mg/kg注射後4時間像) 下垂体神経葉 (Zwischenstreichen). Herring 小体の増加が著明. ($\times 400$)

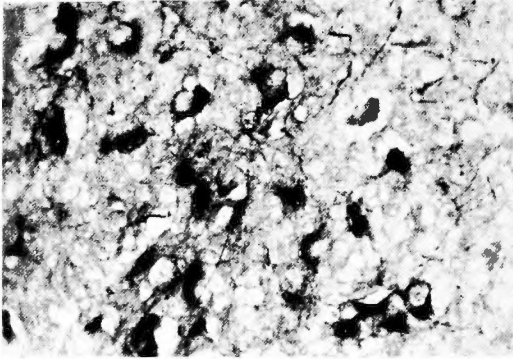


Fig. 11 第Ⅰ群・頭部外傷後12時間 (Adrenalin注) 旁脳室核. 細胞間神経分泌顆粒は殆んど消失している. ($\times 400$)

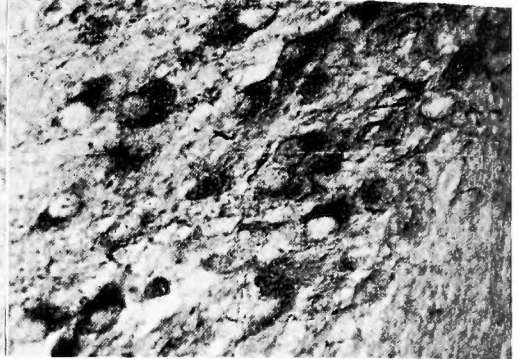


Fig. 12 第Ⅰ群・頭部外傷後12時間 (Adrenalin注) 視束上核. 各細胞間線維状分泌顆粒, 巨大滴状物質殆んど認めず. ($\times 400$)

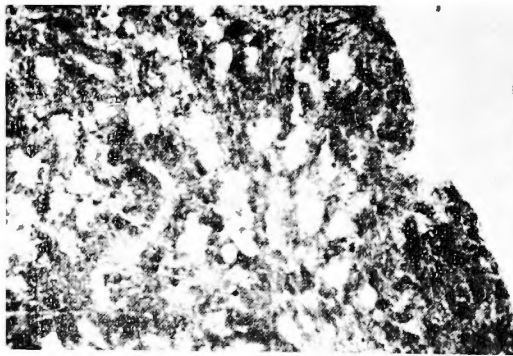


Fig. 13 第Ⅰ群・頭部外傷後12時間 (Adrenalin注) 下垂体神経葉 (後葉) 神経分泌顆粒の著減を示す. ($\times 400$)

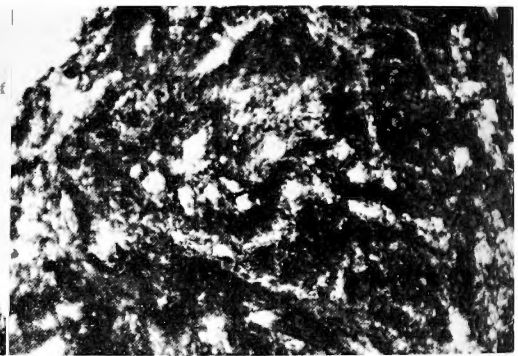


Fig. 14 第Ⅱ群・頭部外傷後1日 (Adrenalin注) 下垂体神経葉 (後葉). 神経分泌顆粒の減少を示す. ($\times 400$)

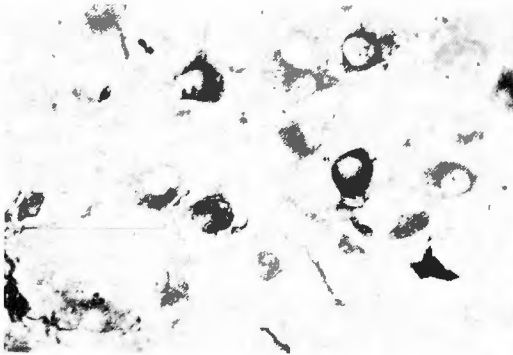


Fig. 15 第Ⅲ群・頭部外傷後3日 (Adrenalin注) 旁脳室核. 神経分泌物は一般に減少しており各細胞間に線維状分泌顆粒が僅かに認められるに過ぎず. ($\times 400$)

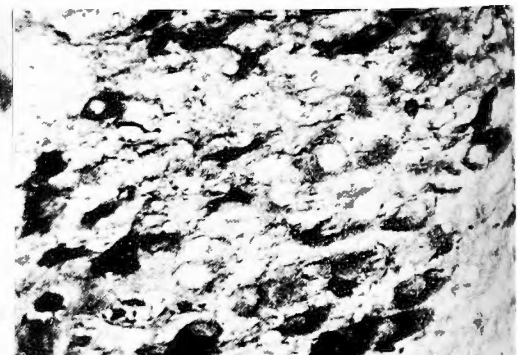


Fig. 16 第Ⅲ群・頭部外傷後3日 (Adrenalin注) 視束上核. 各細胞間線維状分泌顆粒は尚減少を示している. ($\times 400$)

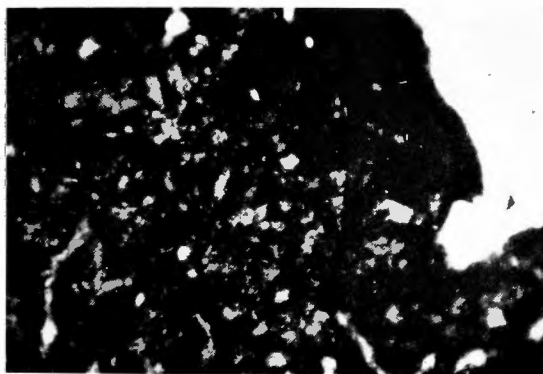


Fig. 17 第Ⅲ群・頭部外傷後3日 (Adrenalin 注)
下垂体神経葉(後葉). 神経分泌顆粒が豊富に増
集し対照と差異を認めず. ($\times 400$)

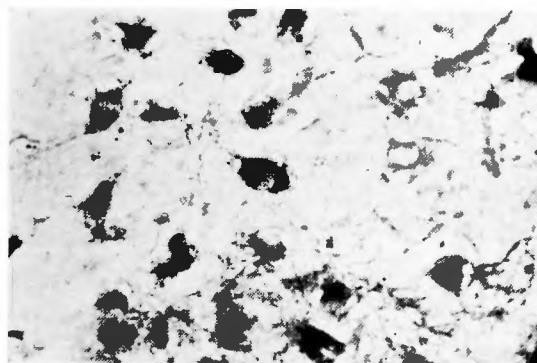


Fig. 18 第Ⅳ群・頭部外傷後5日 (Adrenalin 注)
旁脳室核. 細胞間線維状分泌顆粒は尚減少を示
す. ($\times 400$)

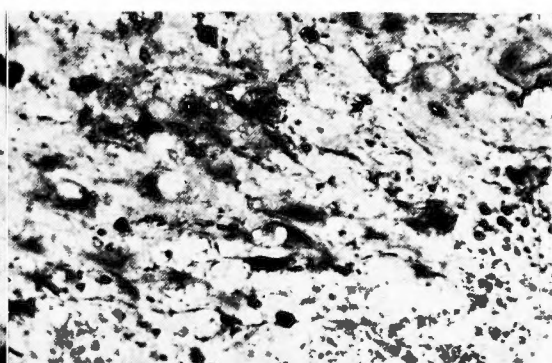


Fig. 19 第Ⅳ群・頭部外傷後5日 (Adrenalin 注)
視束上核. 神経分泌顆粒は著明に増加し滴状物
質も数多く出現す. ($\times 400$)

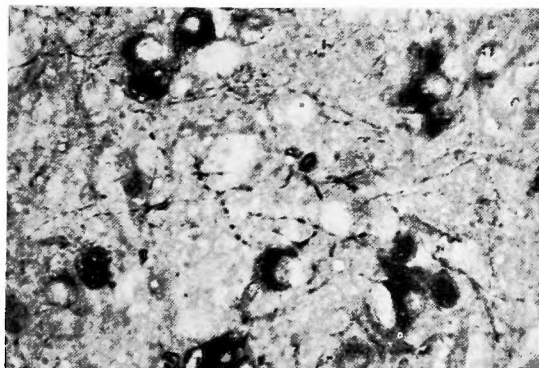


Fig. 20 第Ⅴ群・頭部外傷後7日 (Adrenalin 注)
旁脳室核. 神経分泌顆粒が多数出現, 濃縮した
細胞も認められる. ($\times 400$)

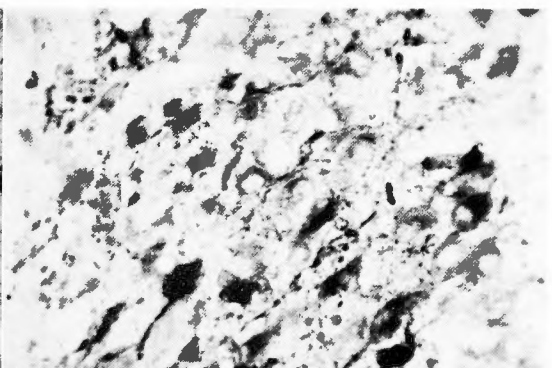


Fig. 21 第Ⅴ群・頭部外傷後7日 (Adrenalin 注)
視束上核. 神経分泌顆粒, 滴状物質多数認める.
($\times 400$)

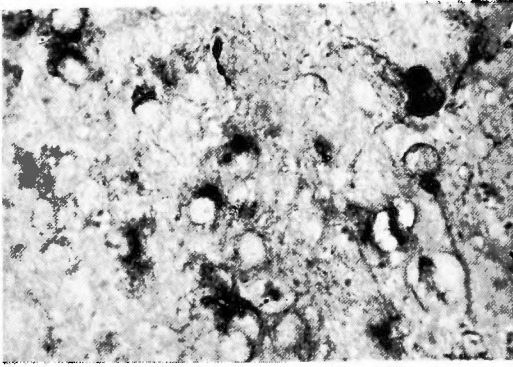


Fig. 22 第Ⅰ群・両側大腿骨折後12時間 (Adrenalin 注) 旁脳室核、神経分泌顆粒は著明に減少している。(×400)

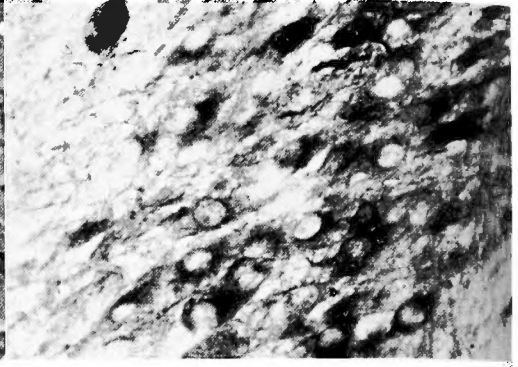


Fig. 23 第Ⅰ群・両側大腿骨折後12時間 (Adrenalin 注) 視束上核、細胞間線維状分泌顆粒は殆んど消失。(×400)

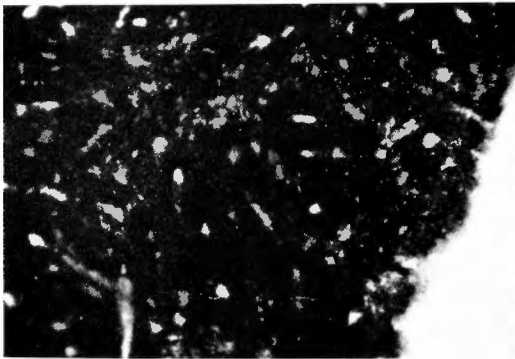


Fig. 24 第Ⅰ群・両側大腿骨折後12時間 (Adrenalin 注) 下垂体神経葉(後葉)、神経分泌顆粒は充滿している。(×400)

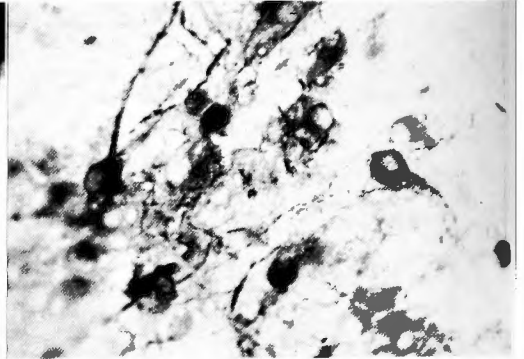


Fig. 25 第Ⅱ群・両側大腿骨折後1時間 (Adrenalin 注) 旁脳室核、神経分泌顆粒豊富に認め。

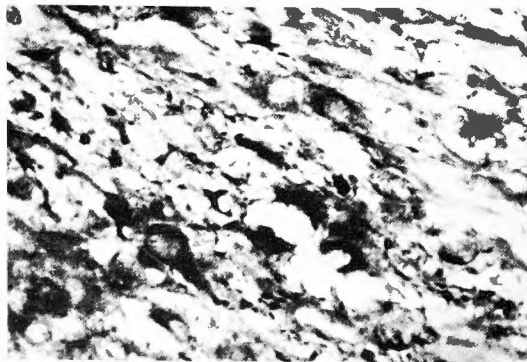


Fig. 26 第Ⅱ群・両側大腿骨折後1時間 (Adrenalin 注) 視束上核、神経分泌顆粒、滴状物質豊富に認め。(×400)