去勢鶏々冠ニ於ケル Testosterone-Propionate ノ 各種投與ノ効果ニ就イテ

ゾンネボード製藥會社研究室 柴野 昇・菊川 重昭

I 前 書

男性はるもん劑ニ關シテ、昔カラ注射時ニ於ケル疼痛ノ除去、強力ナ作用及ビ持續性ニ就イテ絶ユマザル努力ガ續ケラレタ。Deanesly, Parkes 等⁽¹⁾⁽²⁾ニヨレバ、各種性はるもんノ効力ハ色々ノ物質ニヨリ影響サレ、溶媒量ヲ増加スルト油溶液ノ作用ハ一般ニ下リ、錠劑ヤはるもんノ結晶ヲ植付ケルト其ノ作用ハタカマル。Nelson 等⁽³⁾ニヨレバ、Testosterone-Propionato, えちあるあるこーる溶液、或ハ軟膏ノ經皮應用ハ油溶液ノ皮下注射ヨリモ効力ガ弱イ。又 Schoeller, Gehrke 等⁽⁴⁾ハ男性はるもんノ効果ニ就イテ、結晶移植、油溶液、澱粉溶液、食鹽溶液、げらちん溶液ナドト各種ノ製劑ヲ去勢鶏ニ實驗シタ所、効力及ビ持續性ノ兩面ニ於イテ結晶移植ガ最モ勝レ、食鹽溶液、澱粉溶液、油溶液、げらちん溶液ノ順トナツタコトヲ報告シテイル。

コレヲノ事實ハ總ベテはるもんノ吸收速度ヲ緩慢ニシテ持續期間ヲ延長シ強力ナ作用ヲ期待スルコトヲ目的トシテイル。然シナガラすてろいどはるもんハソノヨウナ問題ノ解決ダケデハ我々ノ期待スル事柄ヲ満足サセルニハ不充分デアル、スナワチすてろいどはるもんハ肝臓デ不活性化サレル。コレニ對應シテ効果ヲ大ニスルタメニ舌下投與法、えすてる化(油溶液)、微細結晶移植法(結晶浮游液)、手術ニヨル大結晶移植法、及ビペレつと移植ガ試ミラレタ。ソノ結果、強力ナ作用及ビ持續性ニ就イテ、我々ノ理想ト一致スルニ至リ、男性はるもん劑ノ有益サガ増シタ。

我々ハ去勢鶏ヲ使用シテペレつと移植、結晶浮游液、及ビ油溶液ニ就イテ、効力及ビ持續性ニ關シテ實驗ヲ行ツタ。

II 實 驗 方 法

1. 計 畫

第1表

用量 (mg)	鶏 試験B	A B C		
		A	B	C
1.0	J ₁	C ₁	O ₁	S ₁
	J ₂	O ₁	S ₁	C ₁
	J ₃	S ₁	C ₁	O ₁
0.5	J ₄	C ₂	O ₂	S ₂
	J ₅	O ₂	S ₂	C ₂
	J ₆	S ₂	C ₂	O ₂

C.....Testosterone-Propionate ノペレツト。
S.....Testosterone-Propionate ノ結晶浮游液。
O.....Testosterone-Propionate ノ油溶液。

2. 検 體

あまりか藥司方 Testosterone-Propionate ヲ用イ、ソノ 0.5mg, 1.0mg ヲソレゾレペレつと、結晶浮游液、及ビ油溶液トシタ。

3. 實 施 方 法

體重 2.0~2.1kg 去勢後 17ヶ月ノ白色れぐほん種三羽ニ處置 24時間前ニ鶏冠B面積ノ測定ヲ行イ、處置時ニ計畫ニ基イテ各鶏ノ胸筋ニ處置ヲ行ツタ。ソシテ最大増加率及ビ持續期間ニ就イテ其ノ必要ニ應ジテ 24時間々隔、或ハ 5日間隔ニ鶏冠B面積ノ測定ヲ行ツタ。次ニ實驗鶏ノ鶏冠ガ處置 24時間前ノ状態ニ戻ツテカラ次ノ實驗ニ移シタ。

III 實 驗 結 果

(1) 最大増加率(%).

第2表

用量 (mg)	鶏 實驗日	A	B	C		
1.0	J ₁	175	78	125	378	1114
	J ₂	81	119	171	371	
	J ₃	120	170	75	365	
0.5	J ₄	90	47	66	203	594
	J ₅	41	62	95	198	
	J ₆	65	88	40	193	

(2) 持續期間(日).

第3表

用量 (mg)	鶏 實驗日	A	B	C		
1.0	J ₁	76	28	50	154	479
	J ₂	20	63	84	167	
	J ₃	57	80	21	158	
0.5	J ₄	60	14	28	102	306
	J ₅	16	27	58	101	
	J ₆	28	58	17	103	

(3) 最大増加率ト持續期間(平均値)・

第4表

用 量 (mg)	検 體	最大増加率 (%)	持續期間 (日)
0.5	ペレット移植	91	60
	結晶浮遊液	64	27
	油 溶 液	43	16
1.0	ペレット移植	172	80
	結晶浮遊液	121	57
	油 溶 液	78	23

(4) 各検體ノ反應ノ時間的經過

第一圖

IV 實驗結果ノ要因分析

(1) 最大増加率

(a) 1.0mg投與ノ場合

第5表

要 因	變 動	自由度	不偏分散	分 散 比
鶏	14	2	7	1.4
検 體	13281	2	6640.5	1328.1***
實 驗 日	29	2	14.5	2.9
實驗誤差	10	2	5 = V _E	
總 計	13334	8		

註)

*** 0.1%以下の危険率で有意.

** 1.0%以下の危険率で有意.

* 5.0%以下の危険率で有意.

(b) 0.5mg投與ノ場合

第6表

要 因	變 動	自由度	不偏分散	分 散 比
鶏	5	2	2.5	0
検 體	3517	2	1758.5	85.7 *.....
實 驗 日	17	2	8.5	0.
實驗誤差	41	2	20.5 = V _E	
總 計	3580	8		

(c) 各用量ニ於ケル最大増加率ノ差(SD)ノ有意性ニ就テ

$$S_D = \frac{(1114 - 594)^2}{18} = \frac{270400}{18} = 15022$$

ソレゾレノ用量内ノ繰返シノ變動

$$S_{R(D)} = 15037 - 15022 = 45 \quad V_{R(D)} = \frac{45}{4} = 11.2 \dots \dots \text{然ルニ } F_4^1(0.05) = 7.71$$

$$(\text{註}) \quad (378^2 + 371^2 + 335^2 + 203^2 + 193^2 + 193^2)/3 - \frac{(1708)^2}{18} = 15067.$$

從ツテ各用量ニ於ケル最大増加率ノ差ハ5%以下ノ危険率デ有意デアル。

(2) 持續期間。

(a) 1.0 mg 投與ノ場合。

(b) 0.5 mg 投與ノ場合。

第7表

要 因	變 動	自由度	不偏分散	分 散 比
鶏	65	2	32.5	1.
検 體	4927	2	2463.5	82.11*...
實 験 日	30	2	15	0.
實驗誤差	60	2	30 = V_E	
總 計	5082			*

第8表

要 因	變 動	自由度	不偏分散	分 散 比
鶏	5	2	2.5	2.5
検 體	2954	2	1.477	1477***
實 験 日	1	2	0.5	0.5
實驗誤差	2	2	1 = V_E	
總 計	2962			

(c) 各用量ニ於ケル持續期間ノ差(SD)ノ有意性ニ就イテ。

$$S_D = \frac{(479 - 306)^2}{18} = \frac{29929}{18} = 1663$$

ソレゾレノ用量内ノ繰返シノ變動

$$S_{R(D)} = 1699 - 1663 = 36 \quad V_{R(D)} = \frac{36}{4} = 9 \text{ 然ルニ } F_4^1(0.05) = 7.71$$

$$(\text{註}). \quad (154^2 + 167^2 + 158^2 + 102^2 + 101^2 + 103^2)/3 - \frac{(785)^2}{18} = 1699$$

從ツテ各用量ニ於ケル持續期間ノ差ハ5%以下ノ危険率デ有意デアル。

V 推計學上カラ最大増加率及ビ持續期間ノ點デペレット移植, 結晶浮游液, 油溶液ノ順序トナル證明

(A) 最大増加率

(a) ペレットと移植ト結晶浮游液ノ比較

(イ) 1.0mg投與ノ場合

$$\frac{D^2}{3V_E + 3V_E} > F_2^2(0.01) = 99$$

$$D^2 > 6 V_E \times 99$$

$$D^2 > 6 \times 5 \times 99$$

$$D > \sqrt{6 \times 5 \times 99}$$

$$D > \sqrt{2970}$$

$$D > 54. \dots \dots$$

然ルニ $D = 516\% - 364\% = 152$ 故ニ $152 > 54, \dots \dots$

從ツテ 1.0mg 投與ニ於ケルペレットと移植ト結晶浮游液ノ最大増加率ノ差ハ1%以下ノ危険率デ有意デアル。

(ロ) 0.5mg 投與ノ場合

$$\frac{D^2}{3V_E + 3V_E} > F_2^2(0.05) = 19$$

$$\begin{aligned}
 D^2 &> 6\sqrt{V_E} \times 19 \\
 D^2 &> 6 \times 20.5 \times 19 \\
 D &> \sqrt{6 \times 20.5 \times 19} \\
 D &> \sqrt{2337} \\
 D &> 48.3 \dots \dots
 \end{aligned}$$

然ルニ $D = 273\% - 193\% = 80$ 故ニ $80 > 48.3 \dots \dots$

從ツテ 0.5mg 投與ニ於ケルぺれつと移植ト結晶浮游液ノ最大増加率ノ差ハ5% 以下ノ危険率デ有意デアル。

(b) 結晶浮游液ト油溶液ノ比較

(イ) 1.0 mg 投與ノ場合

$$\begin{aligned}
 \frac{D^2}{3\sqrt{V_E} + 3\sqrt{V_E}} &> F_{\frac{2}{2}}^2(0.01) = 99 \\
 D^2 &> 6\sqrt{V_E} \times 99 \\
 D^2 &> 6 \times 5 \times 99 \\
 D &> \sqrt{6 \times 5 \times 99} \\
 D &> \sqrt{2970} \\
 D &> 54 \dots \dots
 \end{aligned}$$

然ルニ $D = 364\% - 234\% = 130\%$ 故ニ $130 > 54 \dots \dots$

從ツテ 1.0mg 投與ニ於ケル結晶浮游液ト油溶液ノ最大増加率ノ差ハ1% 以下ノ危険率デ有意デアル。

(ロ) 0.5mg 投與ノ場合

$$\begin{aligned}
 \frac{D^2}{3\sqrt{V_E} + 3\sqrt{V_E}} &> F_{\frac{2}{2}}^2(0.05) = 19 \\
 D^2 &> 6\sqrt{V_E} \times 19 \\
 D^2 &> 6 \times 20.5 \times 19 \\
 D &> \sqrt{6 \times 20.5 \times 19} \\
 D &> \sqrt{2337} \\
 D &> 48.3 \dots \dots
 \end{aligned}$$

然ルニ $D = 153\% - 128\% = 65\%$ 故ニ $65 > 48.3 \dots \dots$

從ツテ 0.5mg 投與ニ於ケル結晶浮游液ト油溶液ノ最大増加率ノ差ハ5% 以下ノ危険率デ有意デアル。

(B) 持續期間

(a) ぺれつと移植ト結晶浮游液ノ比較

(イ) 1.0mg 投與ノ場合

$$\begin{aligned}
 \frac{D^2}{3\sqrt{V_E} + 3\sqrt{V_E}} &> F_{\frac{2}{2}}^2(0.05) = 19 \\
 D^2 &> 6\sqrt{V_E} \times 19 \\
 D^2 &> 6 \times 30 \times 19 \\
 D &> \sqrt{6 \times 30 \times 19} \\
 D &> \sqrt{3420} \\
 D &> 58.4 \dots \dots
 \end{aligned}$$

然ルニ $D = 240日 - 170日 = 70日$ 故ニ $70 > 58.4 \dots \dots$

從ツテ 1.0mg 投與ニ於ケルぺれつと移植ト結晶浮游液ノ持續期間ノ差ハ5% 以下ノ危険率デ有意デアル。

(ロ) 0.5mg 投與ノ場合

$$\frac{D^2}{3\sqrt{V_E} + 3\sqrt{V_E}} > F_{\frac{2}{2}}^2(0.01) = 99$$

$$D^2 > 6\sqrt{E} \times 99$$

$$D^2 > 6 \times 1 \times 99$$

$$D > \sqrt{6 \times 1 \times 99}$$

$$D > \sqrt{594}$$

$$D > 24.3 \dots \dots$$

然ルニ $D = 176 \text{日} - 83 \text{日} = 93 \text{日}$ 故ニ $93 > 24.3 \dots \dots$

從ツテ 0.5mg 投與ニ於ケルべれつと移植ト結晶浮游液ノ持續期間ノ差ハ1%以下ノ危険率デ有意デアル。

(b) 結晶浮游液ト油溶液ノ比較

(イ) 1.0mg 投與ノ場合

$$\frac{D^2}{3\sqrt{E} + 3\sqrt{E}} > F^2_{\alpha} (0.05) = 19$$

$$D^2 > 6\sqrt{E} \times 19$$

$$D^2 > 6 \times 30 \times 19$$

$$D > \sqrt{6 \times 30 \times 19}$$

$$D > \sqrt{3420}$$

$$D > 58.4 \dots \dots$$

然ルニ $D = 170 \text{日} - 69 \text{日} = 101 \text{日}$ 故ニ $101 > 58.4 \dots \dots$

從ツテ 1.0mg 投與ニ於ケル結晶浮游液ト油溶液ノ持續期間ノ差ハ5%以下ノ危険率デ有意デアル。

(ロ) 0.5mg 投與ノ場合

$$\frac{D^2}{3\sqrt{E} + 3\sqrt{E}} > F^2_{\alpha} (0.01) = 99$$

$$D^2 > 6\sqrt{E} \times 99$$

$$D^2 > 6 \times 1 \times 99$$

$$D > \sqrt{6 \times 1 \times 99}$$

$$D > \sqrt{594}$$

$$D > 24.3 \dots \dots$$

然ルニ $D = 83 \text{日} - 47 \text{日} = 36 \text{日}$ 故ニ $36 > 24.3 \dots \dots$

從ツテ 0.5mg 投與ニ於ケル結晶浮游液ト油溶液ノ持續期間ノ差ハ1%以下ノ危険率デ有意デアル。

(C) 推計學上カラモ最大増加率及ビ持續期間ノ點デべれつと移植、結晶浮游液、油溶液ノ順序トナルコトガ判明シタ。

VI 結 び

べれつと移植、結晶浮游液、及ビ油溶液ニ就イテ効力及ビ持續性ノ點カラ觀察シタ所、べれつと移植ガ最モスグレ、次ニ結晶浮游液、油溶液ハ最モ悪カツタ。

参 考 文 献

- (1) R. Deanesly, A. S. Parkes: Lancet 1937 837. (2) R. Deanesly, A. S. Parkes: C. 1938 1 2204; Proc. Roy. Soc. Ser. B. 1937 124 279. (3) D. Nelson, R. R. Greene, J.A. Wells: C. 1940 2781; Endoc. 1940 26 651. (4) W. Schaeffer, M. Gehrke: Kl. wo. 1938 17 694. (5) 緒方: 臓器藥品化學中卷(南江堂). (6) 増山: 推計學ノ話(朝日新聞社). 1949. (7) 増山: 實驗計畫法(學術出版社), 1949. (8) 増山: 少數例ノ經メ方ト實驗計畫ノ立テ方(河出) 1948. (9) 近藤: 計數の統計學(岩波).

Influences of Endocrinic Preparations on Basophile Leucocytes

— Report 1 —

By

Tutomu TOMIOKA

1st Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine

(Director: Prof. S. Hibino)

According to the observations on basophile leucocytes of rabbits and healthy humanbodies injected several endocrinic preparations, the following results were obtained, so far:—

1. With all of the endocrinic preparations applied, the basophile leucocytes showed a certain increase respectively.

2. Highest increase of basophile leucocytes were observed with each preparation during the following three different periods after the injections:—

(a) During the earliest period (5-30 minutes after injection):

Preparations of posterior pituitary hormone, male hormone and ovicapsule hormone.

(b) During relatively later period (1-3 hours after injection):

Preparations of pancreas hormone and anterior pituitary hormone.

(c) During the intermediate period (30-60 minutes after injection):

Preparations of thyroid gland hormone, adrenal cortical and medullar hormone.

3. Preparations of male-hormone and ovicapsule hormone showed some different results between the sexes of subjects. Rate of increase was lower in the application of these preparations to the same sex than to the other sex.

Studies on the Effect of Several Administration of Testo Sterone-Propionate upon the Capon's Comb.

By

Noboru SIBANO and Sigeki KIKUKAWA

ZONNEBODO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

No. 1 Nishiki-cho, Tachikawa, Tokyo, Japan.

The pellets, the oil solution and the micro-crystall suspension which contained 0.5 and 1.0 mg of testosteronepropionate respectively were administered upon capons, and "B-area" of their combs was measured continuously by the time when the response decreased to the initial level.

As the experimental results, it was found that, in both respects to the maximal percentage increase of the response and the effective duration, The administration of pellets was most effective, of suspension second, of oil solution third.