Experimental Studies on the Influences of Androgenic Agents upon the Seminal Vesicles of Castrated Rat

By

Sadamu DOHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural Medical College
(Director ; Prof. Dr. C. Sawasaki, M.D.)

By seminal vesicle and prostata weighing test (Fevold) was performed, and the results were as follows : Testosterone suspension and oil solution had short acting effects, and in 5 days after administration, it showed the maximum effects, but durated no longer.

On the contrally, testosterone β -cyclopentyl propionate had no short acting effects. But its effects were strong and maximum effects were 2 times or more greater than that of testosterone or testosterone propionate and durated for 1 month or more after the administration.

Co-operative Effects of Androgen and Estrogen

By

Sadamu DOHI

Department of Obsterics and Gynecology, Kyoto Prefectural Medical College
(Director : Prof. Dr. C. Sawasaki, M.D.)

(1) By means of seminal vesicles and prostata weighing test (Fevold), we investigated the co-operative functions of androgen and estrogen mixture agents day by day.

By changing their ratio and dosis, some interesting results were obtained.

Maximum co-operative effects were observed under following conditions :

i.e. By 5 mg. and 2.5mg., testosterone to estrogen ratio was 30 to 1.

By 1.25mg., the ratio was 20 to 1.

(2) According to the rise of estrogen level, the peak of maximum effects shifted to the right and aslo became ineffective.

As above mentioned, when the androgenic effects were wanted in administration of mixture hormone, estrogen ratio to androgen might not be too great.

On the Estrogen and Progesterone Secreting Cells of the Human Placenta

By

Keishi MATSUMOTO

IInd Department of Pathology, Osaka University (Director : Prof. Dr. T. Yasuda)

The chemical assay of urine pregnanediol, estriol, estradiol and estrone of 25 pregnant women 3 to 5 days before parturition, 8 women of 7 months pregnancy, 5 women of 6 months pregnancy and 5

Androgen 及び Estrogen の協力作用について

京都府立医科大学産婦人科学教室 (主任 沢崎千秋教授)

研 究 生 土 肥 定

第1章 い と く ち

内分泌学の進歩により Androgen についての研究も過去に於ける睾丸と睾丸ホルモンのみを研究すればよい時代はすぎ去り、過去の性ホルモンが性特異的であるとの観念から完全に脱し、男女性共に両性のホルモンが分泌され、両性ホルモンが共に不可欠な生理作用を営むものであるという性ホルモンの性非特異的観念によりその作用及び代謝が観察される様になった。

従つて男性ホルモンと女性ホルモンとの関係については近年その相関作用の研究が盛んになり、それを利用しての混合ホルモン療法が盛んになって来たが、その両ホルモンの混合比を種々に変化することによりその作用が変化するが、この混合比の問題は未だ確定していない。これは最近混合ホルモンが盛んに利用される様になった理由の一つとして、その協力作用を期待する以外に両性のホルモンの各々の特性を利用することにより、Androgen 及び Estrogen 各々の治療効果を期待し、その各々の副作用をお互に防止させようとする観点から利用されている為である。

そのため混合比の問題も主に臨床的方面からのみその優劣が論ぜられ、混合ホルモンの協力作用については未だ充分なる考察がなされていない為ではないかと考えられる。

私は去勢ラッテ精囊前立腺試験¹⁾により混合ホルモンの協力作用についてその混合比、投与量及び投与後の経過による変動を観察し、その最大協力作用を発揮する混合比及び投与量についていささかの知見を得たので此処に報告する。

第2章 Androgen と Estrngen の協力作用

第1節 実験方法と材料

実験材料としては生後30日～40日目の体重40～50gの純系ラッテを使用、一定期間完全飼料で恒温恒湿の下に飼育観察後去勢し、去勢後20日目に1.25mg, 2.5mg, 5mgの Testosterone (以下T.と略), Estradiol benzoate (以下E.と略)の混合ホルモン剤を投与しその混合比を種々に変化して観察した。投与方法は脊部皮下注射とし、注射後所定日数を経て屠殺し、精囊、前立腺を秤量することによつてそのホルモン作用を比較した。精囊の剔出に当つては精液の流出に注意し、剔出後 Bouin 氏液2～3日間固定後70%アルコールにて洗い、精囊、前立腺を分離秤量した。

第2節 実験成績

第1表は各投与量及び混合比を変化することによつて得た個々の体重100g換算平均値を示している。投与量各1.25mg, 2.5mg, 5mgの注射群毎に区分してその混合比による協力作用の変化を比較図示すれば第1図、第2図、第3図の如くなる。又混合ホルモンデポ剤である Primodian Dteot (Testosterone Oenanthate: Estradiol ValerianaT=6.25:1) と Testosterone- β Cyclopentylpropionate (T.C.P.と略)各5mg投与成績を比較図示すれば第4図の如くなる。

以上の成績を見るに1.25mg投与群では、Testosterone: Estradiol (以下T:Eと略)=20:1, 2.5mg, 5mg投与群ではT:E=30:1の混合比に於いて、又1.25mg, 2.5mg投与群では何れも投与後10日目に5mg投与群では投与後15日目に於いて最大協力作用が認められた。

これに反し、混合ホルモンデポ剤に於いては T.C.P. に比しその協力作用は認められなかつた。

第3章 考 按

Androgen に少量の Estrogen を混合することによって Androgen 作用の増強が見られることは、1940 年 Korenchevsky²⁾が Androsterone, Androstendiol, 及び T. と E. との同時注射により腎重量は Androgen 単独投与の場合と同様に、或いはそれ以上に肥大することを見、副性器に対しても Castillo & Pinto³⁾, Korenchevsky⁴⁾は Androgen に少量の Estrogen を混和投与すると前立腺の増大が Androgen 単独投与の場合よりも増すことを認めている。然しながらこの協力作用は同時に投与する Estrogen の絶対量が Androgen に

第1表 Androgen 及び Estrogen の協力作用 (去勢ラツテ精囊, 前立腺試験による)

投与量	混合比	投与後日数	正常値		去勢後20日目		投与後3日目		5日目		10日目		15日目		20日目	
			精囊	前立腺	精囊	前立腺	精囊	前立腺	精囊	前立腺	精囊	前立腺	精囊	前立腺	精囊	前立腺
		正 常 値(対照)	28.3	68.6												
		去勢後20日目(対照)			13.8	32										
5 mg	T. 単独投与 (対照)						59.6	121.9	115.7	204.7	94.3	209.6	34.0	111.0	34.4	78.0
	T : E = 20 : 1						76.9	189.2	103.6	209.4	28.7	88.0	16.3	61.2	13.9	41.3
	T : E = 30 : 1						50.8	161.1	155.4	230.3	331.9	336.2	460.4	360.6	31.0	91.9
	T : E = 40 : 1						56.4	149.8	110.1	250.8	120	274.6	57.8	107.9	31.8	75.4
2.5 mg	T. 単独投与 (対照)						58.7	122.3	67.0	127.0	45.2	125.0	32.0	61.5	21.0	36.0
	T : E = 20 : 1						54.8	113.6	81.7	156	75.5	182.1	48.0	79.3	30.8	42.3
	E : E = 30 : 1						59.6	134.8	154	246.1	116.1	211.5	45.8	109.0	26.0	50.5
	T : E = 40 : 1						63.1	146.3	97.1	170.2	55.0	156.3	50.4	96.2	34.6	50.2
1.25 mg	T. 単独投与 (対照)						59.5	123.4	61.2	110.5	43.0	110.2	29.5	48.0	18.3	34.0
	T : E = 10 : 1						27.1	63.0	65.9	134.2	101.3	161.3	49.0	88.9	44.3	66.0
	T : E = 20 : 1						49.8	122.6	159.1	186.8	163.5	227.2	65.0	127.0	80.9	122.3
	T : E = 30 : 1						51.9	146.8	73.2	150.5	107.1	183.4	62.5	152.0	58.2	108.3
	T : E = 40 : 1						51.7	101.4	85.3	154.4	72.0	144.5	77.0	101.9	59.6	87.2

備考：——はその混合比に於ける最大協力作用   ==はその投与量に於ける最大協力作用を示す

第1図 Androgen 及び Estrogen 混合剤1.25mg投与時の協力作用の比較 (去勢ラツテ精囊前立腺試験による)

第2図 Androgen 及び Estrogen 混合剤2.5mg投与時の協力作用の比較
(去勢ラツテ精囊前立腺試験による)

第3図 Androgen 及び Estrogen 混合剤5mg投与時の協力作用の比較
(去勢ラツテ精囊前立腺試験による)

第4図 T.C.P. 及び混合ホルモンの投与時各5mg投与時の効力比較

比して大きいと相殺的に働く面が出て来る。例えば Estradiol benzoate の 0.1r は去勢マウスの脂肪垢を角化せしめるがこの作用は T.P. の 0.5mg より完全に相殺される。又一方副性器に対する Estrogen の影響を見るに Geschikter⁵⁾によれば Estrogen の少量乃至中等量では副性器の軽度な増大を、大量ではその縮少を起す。即ち副性器に対する抑制効果を現わす Estrogen の最少有効量は連日注射で 1 R.u.以上であると言う。

従つて混合ホルモンの協力作用を期待するには Androgen にごく少量の Estrogen を混合することによつて達せられるが、最大の協力作用を発揮する混合比を決定するに当つては色々難しい問題が出て来る。即ち混合ホルモンの協力作用に影響を与える三要素として①同時に投与する Steroid hormone の混合比、②混合ホルモンの投与量、③Target Organ の感受性がある。更らにその協力作用は投与後の経過日数によつても色々に変化して来るので、その最大協力作用を発揮する混合比を決定するに当つては同一臓器の感受性を基礎としてその投与量及び混合比を種々変化さすと共に投与後の経過日数を追つて観察しなければならない。

この混合比については前述の如く臨床的には多くの研究がなされている。即ち Margolese⁶⁾は Estrogen の副作用である出血を防止するには Testosterone Propionate 20mg に Estradiol benzoate 1 mg の混合比が良いと報告し、Newman⁷⁾、Katzmann⁸⁾等も同意を示している。又 Salmon⁹⁾は臨床的立場より T:E = 10:1.5 が一番良いとしている。その他臨床的にその治療上の効果より色々な混合比が報告されているが¹⁰⁻¹⁵⁾動物実験による協力作用の検討は割合に少ない。安藤¹⁶⁾の去勢雄雞雞冠試験に於いては投与量によりその混合比が或いは 50:1、或いは 20:1 に最大の男性ホルモン作用を認めているが私の去勢ラッテ精囊前立腺試験に於いては 1.25mg, 2.5mg, 5 mg 投与群に於いて何れも 20:1 或いは 30:1 に最大協力作用が認められた。

然し乍らこの協力作用について第1図、第2図、第3図及び第4図を詳細に検討するに Androgen に比し Estrogen の混合比の多いもの及び投与 Estrogen の絶対量の多いものに於いては Androgen 単独投与に比

しその最大協力作用発現の時期が遅れ、5 mg投与30:1の投与群に於いては投与後15日目に於いて最大効果を示し、その後急激に衰えている。又同じく5 mg投与20:1の場合はT.5 mg単独投与に比し最大効力弱く、又効力持続時間も短い。このことは5 mg投与の混合ホルモンデボ剤に於いてもT.C.P. 5mg投与の場合よりもその効力発現が衰えている。即ち男性ホルモン作用の増強が認められなかつた。

以上のことは Estrogen の絶体量が多い程その Estrogen 本来の Androgen に対する拮抗作用が出て来るものと考えられる。このことは落合¹⁷⁾が去勢による前立腺上皮の組織学的変化の比較により両者が大体において似ていることから Estrogen の投与によつて前立腺の重量とか、容積が増加するが、それは見掛上のもので、前立腺に対する真の発育刺激というよりはむしろ Estrogen が前立腺上皮に発育抑制的に作用したものと解すべきであろうと述べている様に、Androgen と Estrogen の協力作用の裏には常に Androgen に対する Estrogen の拮抗作用が秘められていて Estrogen の投与量が増すにつれ微妙にそれが出て来るものと考えられる。又最大協力作用の発現の時期が遅れることについては、膣脂垢によつて Estrogen 少量投与時の有効持続日数が8日迄であると言う事実(安藤¹⁸⁾)から、同時に投与する Estrogen の量が多い場合は最初はその Estrogen の Androgen に対する抑制作用により完全な男性ホルモン作用を発揮し得ず、Estrogen 作用の衰えて来た10日~15日目に於いてはじめて完全なる最大男性ホルモン作用が発現したものと推論し得る。

第4章 結 論

(1) 去勢ラッテ精嚢前立腺試験によつて、Androgen 及び Estrogen 混合剤の各投与量、混合比及び投与後の協力作用を逐日追及し、各投与量における最大協力作用を発揮する混合比及び投与後日数を決定した。

(2) 混合する Estrogen の量が多くなるに従つてその最大協力作用の発現の時期が遅れ、又十分な協力作用を発揮し得なくなることを知つた。このことより混合ホルモン使用時に男性ホルモン作用増強を期待するためには、Estrogen 量が大量になつてはならないことがわかつた。

この稿を終るにあたり終始御懇篤なる御指導をたまわつた沢崎教授に深謝し、種々御助言を賜つた徳田孝教授、種々製剤の提供を賜つた帝国臓器、三共、シェーリング各社に感謝いたします。

文 献

- 1) 志田：臨産産，9，13，(昭30).
- 2) Korenchevsky：Brit. Med. J. 1：145，(1940).
- 3) Castillo, Dell., and Pinto：内分泌のつどい第4集，P.47.
- 4) Korenchevsky：Ergebnisse der Vitaminen u Hormonforschung 418，(1939).
- 5) Gesichickter：Die Prostata, Lei Pzig (1940).
- 6) Margolese：J. Clin. Endocrinol. 4：394，(1953).
- 7) Newman：Am. J. Obst. Gynec. 63：607，(1951).
- 8) Katzman：Am. J. Obst. Gynec. 63：1338，(1952).
- 9) Salmon, U.J.：Progressin Gynaecology, Grune and Stratton (1946).
- 10) 足立：治療，35;302，(昭28).
- 11) 原田，芝原：産婦世界，6;467，(昭29).
- 12) 松本，鈴木：産婦の実際，3;161，(昭29).
- 13) 水野，鈴木：産と婦，20;725，(昭28).
- 14) 長内，渡辺：産婦世界，5;1038，(昭28).
- 15) 安井他：通信医学，6;787，(昭29).
- 16) 安藤(晴)：産婦の世界，4;12，(昭27).
- 17) 落合：内分泌のつどい，第4集，P.49.
- 18) 安藤：産と婦，22;1，(昭30).