Application of Estriol in Gynecological Field (Second Report)

Some Effects of Estriol on Excretion of Various Hormones in the
Urine and on Vaginal Smears

Shimpei TOJO, Michizo MIKI, Yukio MANABE, & Kinya INOUE

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto University School of Medicine

(Director : Prof. Ryukichi Mibayashi, M.D.)

Estriol was given orally to oophorectomized women and estimations were made of the excretion of the various hormones in the urine. The results were as follows :

There was a fall in the urinary output of gonadotropins, while there was a rise of the individual estrogens (estriol, estron and estradiol) and of total neutral 17-Ketosteroids. Consequently, we assumed that estriol has the suppressing action on the pituitary, on the other hand it has the activating action on the adrenal cortex.

婦人科領域に於ける Estriol の応用

(第2報) Estriol 投与が尿中諸種ホルモン排泄量並びに 陰脂膏に及ぼす影響

京都大学医学部産婦人科教室 (主任 三林隆吉教授)

東 條 伸 平, 真 鍋 幸 夫

三 木 通 三, 井 上 欣 也

(昭和36年4月10日受付)

緒 言

Estriol は Estrogene の終末代謝産物と見做され、その生物学的作用に関しては従来等閑視されて来た感が強いが、最近 Puck¹⁾, Hübner²⁾, Borglin³⁾ 等の研究により本剤の子宮頸管粘膜、並びに陰粘膜に対する作用が注目されてから、その内分泌学的意義が改めて見直されるようになり、Estriol の性器作用、性器外作用に関する知見も続々と集成されつつある。

著者等は以前から女性性週期異常に関する知見の拡大に努力しているが、その研究の一端として Estriol の性機能に対する影響をも併せて検索中であり、既に第1報⁴⁾に於いて主として更年期障害、月経前緊張症、並びに月経困難症に本剤を投与せる際の臨床成績を発表したが、今回は第2報として、Estriol が婦人の内分泌環境に及ぼす影響を分析すべく、Estriol 投与前後の尿中諸種ホルモンの推移を系統的に追求し、併せて陰脂膏に及ぼす作用を調べた成績を報告する。

I 実験対象並びに方法

実験対象は、京都大学医学部産婦人科学教室に於いて、子宮癌根治手術を受けた去勢婦人5例(30才～62才)であり、何れも術後15日目より Estriol 1日300r を経口的に7日間連続投与し、投与開始の前日、投与終了の翌日、並びに終了後7日目の尿につき Hormone assay を行い、また同時期の陰脂膏を検討した。角化指数の検索には更年期障害の婦人2例を加えてある。

なお投与開始の時期を術後15日目としたのは、子宮癌根治手術の侵襲による Hormone milieu の変動は術後2週間でほぼ解消してしまうことが知られておるからであり、また投与形式を経口的としたのは Hohlweg⁵⁾ 等の実験により、Estriol は経口的に与えても、非経口的に与えても生物学的作用に殆んど差のないことがわかっているから、投与方法の簡単なものを選んだわけである。

A) Hormone-assay の方法

1° Gonadotropin

Evans の方法に準じて我々が以前から行っている幼若マウス子宮重量法を採用した¹³⁾。

2° Estrogen

Brown-志田の方法により Estradiol, Estrone, Estriol の3分割を測定した¹⁵⁾。

3° 17-Ketosteroid

三宅氏法に準ずる教室の谷の方法によつた¹⁴⁾。

4° 17-Hydroxycorticosteroid

Reddy 氏変法に準ずる教室の谷の方法によつた¹⁴⁾.

B) 膾脂膏の検討

膾脂膏を Schorr の方法により染色検鏡し、その角化指数を算定した。

II 実験成績

先づ Gonadotropin の推移を見ると、第1表の如く、Estriol 投与終了直後には5例中4例 (No. I, II, IV, V) では明らかに

第1表 尿中 Gonadotropin (M.U.U/day.)

No.	年齢	投与前	投与終了直後	投与終了1週間
I	38	32~64	5以下	5~10
II	53	16~32	6~12	?
III	62	20~40	?	15~30
IV	40	32~64	13~26	30~60
V	30	25~50	4~8	10~20

注～は検定の巾を示す

第1図 尿中 Gonadotropin の推移

減少しており, 最後まで追求し得た3例 (No. I, IV, V) では投与終了後1週間して, やや増加の傾向を示している. その推移は一括して第1図に示してある.

次に尿中 Estrogene の推移を第2表, 第2図に示す. 即ち Estriol 分画は投与終了直後には全例共に増しており, 内3例 (No. I, II, V) は投与終了後1週間目には, ほぼ旧値乃至それ以下に減少するが, 他の2例 (No. III, IV) は投与前よりも高値を維持している.

Estradiol 分画を見ると, Estriol 投与終了直後には増すものも多く, 5例中4例 (No. II, III, IV, V) で増加しているが, 1週間後にはほぼ旧値に戻っている.

Estrone 分画も, 投与終了直後に一過性にやや増すものが多い. (No. I, II, III)

17-Ketosteroid の推移は第3表, 第3図に示す如く特異的であり, Estriol 投与終了直後には5例中4例 (No. II, III, IV, V) で明らかに増加しており, 1週間後には全例著しい低値となつている.

これに反し, 17-Hydroxycorticosteroid は投与終了直後一過性にやや増したものは2例に過ぎず一般に大きな変動を示さない.

陰脂膏の角化指数の推移は第5表, 第5図の如く, 何れも投与終了直後には増加しているが, 投与終了後1週間目にはやや減少の傾向を示している.

以上の成績を簡単にまとめてみると, Estriol 投与により, 尿中 Gonadotropin は一過性に減少するのに反し, Estrogene をみると, Estrsol 分画は勿論の事, 所謂 biologically active な, Estradiol 分画, Estrone 分画も共に増すものも多く, 17-Ketosteroid もほぼこれと軌を一にして推移しており, 陰脂膏の角化指数もこれと並行して変化することがわかつた.

これに反し 17-Hydroxycorticosteroid には特異的な変動は認められなかつた.

III 考 按

生体内での Estrogene の代謝機構に関しては今日多くの研究がなされており, 17- β -Estradiol, Estrone 等の所謂 biological activity の高い Estrogene が生体内で Estriol に転換されると云う経路は一般に認められているところであるが, Estriol から逆に前二者へ移行する経路は全く否定的である.

その代謝経路を模型的に示せば下記の如くなる. (Schnitte⁹⁾)

即ち Estriol はあくまでも Estrogene の終末代謝産物であると見做され, その生物学的作用も問題視されていなかったのであるが, 最近諸家により Estriol の生物学的作用が再認識され, 著者等も婦人科領域における代表的な内分泌疾患と云える更年期障害, 月経前緊張症, 月経困難症等に Estriol を投与して, 臨床上認むべき効果を得, 第1報に於いて, Estriol が何故このような症候群に対して治療効果を発揮するかについて, 一応の内分泌学的考察を試みておいた.

今回は更に実験の第二段階として, Estriol が内分泌環境に及ぼす影響を, 尿中 Hormone の Assay の面から分析してみたわけであるが, 先づ, 去勢婦人に Estriol を1日300r, 7日間連続投与すると, 投与

第2表 Estrogen 三分割 ($\mu\text{g/day}$)

No.		投与前	投与終了直後	投与終了1週間後
I	Estradiol	11.7	7.7	12.0
	Estron	13.5	16.5	16.0
	Estriol	18.7	18.8	14.7
II	Estradiol	13.5	14.7	17.3
	Estron	9.5	15.7	12.3
	Estriol	14.8	15.1	8.9
III	Estradiol	8.1	17.3	7.2
	Estron	12.1	14.4	17.3
	Estriol	14.7	25.3	21.6
IV	Estradiol	14.0	19.5	9.3
	Estron	12.1	11.2	8.4
	Estriol	8.1	8.8	12.0
V	Estradiol	13.5	27.1	17.6
	Estron	10.7	9.6	12.1
	Estriol	11.1	14.0	11.3

第2図 Estrogen 3 分劃の推移

終了直後に尿中 Gonadotropin の著減する例が多いことを知った。従来 Estrogene 特に Estradiol, Estrone が間脳を介して下垂体前葉よりの Gonadotropin 分泌を抑制することは動物実験によつても、また臨床実験によつても一般に認められた事実であるが (Moore & Price⁷⁾ 1930, Meyer et al⁸⁾ 1930, 1932, Frankle & Salmon⁹⁾ 1935, 等々), Estrinol の単独投与により去勢婦人の尿中 Gonadotropin が減少したことは, Estradiol, Estrone 同様, Estrinol にも, 上位を介して下垂体前葉よりの Gonadotropin 分泌を抑制する作用があることを暗示するものであろう。

次に Estrinol 投与前後の尿中 Estrogene の各分画の推移を見ると, Estrinol 投与後に, Estrinol 分画が増

第3表 17-Ketosteroid (mg/day)

No.	投 与 前	投与終了直後	投与終了 1 週 後
I	13.44	8.38	4.26
II	11.37	13.57	2.46
III	8.09	15.04	4.35
IV	10.26	13.60	4.93
V	4.46	8.82	2.75

第3図 17Ketosteroid の推移

第4表 17-OHCorticosteroid (mg/day)

No.	投 与 前	投与終了直後	投与終了 1 週 後
I	1.94	11.29	1.94
II	6.46	1.81	1.00
III	1.90	3.29	3.57
IV	3.74	1.55	2.57
V	2.97	1.35	0.61

第4図 17OHCorticosteroid の推移

第5表 膾脂膏角化係数 (%)

No.	症 例	投与前	投与絶 了直後	投与終了 1 週 後
I	子宮癌術後 (38才)	29.0	38.4	20.4
II	子宮癌術後 (53才)	13.1	26.1	21.5
III	子宮癌術後 (62才)	20.0	34.0	37.0
IV	子宮癌術後 (40才)	21.8	24.4	16.4
V	子宮癌術後 (30才)	10.8	14.6	16.2
VI	更年期障碍 (52才)	13.0	15.4	/
VII	更年期障碍 (48才)	18.8	19.4	/

第5図 膾脂膏角化指数の推移

加するのは当然のことであるが、同時に Estradiol, Estrone の両分画が共に増すものが多いことは注目すべき所見と云える。

今回の実験対象は去勢婦人であるから、尿中に検出されるこれら二つの biologically active estrogene は共に副腎皮質由来のものと考えてよく、従つて、Estriol 投与後にこの分画が増すことは、Estriol を投与すると他の二つの active estrogene から Estriol への転換が多少とも遅延するのではないかと、従つて Estriol 投与後には生体内では Estrone Estradiol が蓄積されるのではないかと考える人もあるが、反面 Estriol が何等かの機序により副腎からのこれらの Steroid の分泌を促進すると考えるのも早計ではないと思う。

Estriol 投与後には、17-Ketosteroid も増

しているのであるから、これと上記副腎由来の Estrogene の増加とを併せ考えるならば、Estriol が副腎皮質でのこれら Steroid の分泌を亢進せしめ、更に進んで皮質機能に対し、促進的に作用すると考えてさしつかえないと思われる。

今日 Estrogene が副腎皮質に対し、機能促進的に作用することは一般に認められており、その作用機序に関しては大略次の3つの可能性が考えられる。

1. Estrogene が間脳を介し、下垂体前葉よりの ACTH 分泌を直接的に促進せしめ、その結果二次的に副腎皮質を刺激する。

2. Estrogene が下垂体前葉よりの Gonadotropin 分泌を抑制する結果、前葉の機能に所謂 stress shift の現象 (Selye¹⁰) がおこり、その結果 ACTH の分泌が惹起されて、(Sekretions-umstellung, Tonutti¹¹) これが二次的に副腎皮質を刺激する。

3. Estrogene が直接副腎に対し促進的作用を発揮する。

これらの生物学的反応はすべて動物実験により証明された事実である。

一方、尿中 17-Ketosteroid の増加、副腎由来の Estrogene の増加の原因となる tropic hormone についても、大略二つの意見が対立している。

その一つは ACTH がこれらの性ステロイドの増加に関与するとする説であり、一方副腎由来の性ステロイドの増加は Gonadotropin の副腎皮質に対する直接作用によるものであるとの説もある。(Botella¹²)

著者等の実験成績からすれば、尿中 Gonadotropin の減少しているのにもかかわらず、副腎皮質由来の 17-Ketosteroid, Estradiol, Estrone などがむしろ増加しているのであるからして、Estriol の作用機序に関する限り、Botella 等の見解には組し難い。

とも角、前述の3つの中のどの経路をたどるにせよ、Estriol が副腎皮質機能に対し、或る程度促進的に作用しているのは事実の様である。

このように Estriol は下垂体前葉よりの Gonadotropin 分泌を抑制する作用と共に、副腎皮質を刺激する作用があるようであり、このことを、第1報で述べた更年期障害、月経前緊張症、月経困難症等の成因に関する諸家の見解と照合すると、上述の成績は、これら症候群の成立機序、治療機転の解明に一つの光明を与えるものではなかろうかと考える。例えば更年期障害の成因としては「性腺機能の老化に伴う Gonadotropin 分泌過剰」説が有力であるし、また本症候群のあるものでは副腎機能の低下が有力な発症原因となっているようであるから、Estriol によりこのような Hormone milieu の不均衡が是正され得るとすれば、Estriol の生物学的意義は甚だ大きいと云うことが出来るわけである。

最後に Estriol 投与後に角化指数が増加したことは、Puck 等が云うように Estriol が、所謂 “Estrogene of Vagina” として陰粘膜に対して直接的に作用した結果と一応考えられるけれども、前述のように、Estriol 投与終了直後には Estradiol, Estrone 等も増すものが多いようであるから、これらの “biologically active

[Schnitte]

estrogene” の協同作用を無視することは出来ないと思う。

従つて角化指数の増加を Estriol のみの単独の作用であると断定することに、著者等はやや躊躇する。

結 語

去勢婦人に Estriol を投与し、尿中諸種ホルモンの系統的検索を行つたところ、Gonadotropin の減少と、Estradiol, Estrone, Estriol 三分画の増加、17-Ketosteroid の増加を認め、Estriol に下垂体前葉よりの Gonadotropin 分泌を抑制する作用と、副腎皮質機能を促進する作用があることを推定した。

また Estriol 投与により膣脂膏の角化指数はすべて増加した。

終りに臨み、御校閲を賜つた恩師三林教授に深謝します。又本研究に試供品を提供下さいました持田製薬に謝意を捧げます。

参 考 文 献

- 1) Puck, A. : Münch. med. Wschr., 99 : 1, Oct. 1957. Puck, A. : Arch. Gyn. Münch., 189 : 278, 1957.
- 2) Hübner : Zbl Gyn., 81 : 914, 1959. 3) Borglin : Act. Obst. et Gyn. Scandinav., 38 : 157, 1959.
- 4) 東条伸平, 真鍋幸夫, 三木通三 : 日内分泌誌, 36 ; 11, 1961. 5) Hohlweg : Zbl. f. Gyn., Heft 4, 330. 1949. 6) Schnitte : Biochem. J., 71, 26, 1959. 7) Moord & Price : Proc. soc. exp. Biol. Med., 28, 38, 1930.
- 8) Meyer et al. : a) Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 27, 702, 1930. b) Endocrinology. 16, 655, 1932. 9) Frankle & Salmon : Proc. Soc. Med., 34 : 463, 1936. 10) Selye : 汎適応症候群 (田多井吉之助) より引用.
- 11) Tonutti. : Zschr. mikrosk. anat. Forsch., 51, 346. 1942. 12) Botella : Arch. f. Gyn., 183 : 73, 1953. 13) 大橋, 東条 : 日独医報, 3, 3, 1, 1958. 14) 谷 明夫 : 産婦の進歩, 12 : 4, 99, 1960. 15) 志田圭三他 : 「ホ」と臨, 8 : 4, 15, 1960, 同 : 8 : 6, 29, 1960.