

〔綜 説〕

性ホルモンの使用法と産婦人科以外の領域に
おける性ホルモンの応用 (その一)

東京女子医科大学産婦人科学教室

教授 川 上 博
カワ カミ ヒロシ

(受付 昭和37年5月21日)

I 総 論

1. 性ホルモンの種類とその臨床的使用法

自然界に存在する代表的な性ホルモンとしては、男性ホルモンにはテストステロンとその代謝産物のアンドロステロンとがあります。

卵胞ホルモンにはエストラジオール、エストロンおよびエストリオールがあります。

黄体ホルモンとして知られているものはプロゲステロンのみであります。

以上の天然に存在する性ホルモンはそのままの形で使用されることもありますが、吸収、排泄、効果持続、力価等の点で、更に使用を効果的に、かつ便利にするために、以上のホルモンの色々の誘導体が人工的に沢山製造されて臨床に使用されています。

性ホルモンは他のホルモンと同様に、生体内で行われる種々の新陳代謝の触媒としての働きを持っています。したがって必要以上を与えても意義はありませんし、使用量を増しましても作用時間が長くなるようなこともありません。したがって治療期間中は分割して少量ずつ頻繁に投与する必要があります。生体内における吸収、分解、排泄等による効力の減衰から、その半減期に依りて適

当に分割し、適当な間隔をもつて与えることが必要であります。この点では経口的投与法が最も便利な訳であります。

(イ) 性ホルモンの投与型式

A 経口的投与方法

上に述べました3つの性ホルモンは皆ステロイドホルモンであります。これらの遊離型のは経口的に与えます場合には腸で吸収され、門脈循環を通つて肝臓に達しここで分解されまして、その効力が著しく減少あるいは消失致します。この点から性ホルモンを経口的に投与する場合には、特にその吸収、体内分解、体外への排泄速度等を詳細に検討した上で与える必要があります。

この分解は、副腎皮質ステロイドは比較的に軽度であります。性ホルモンの中でも卵胞ホルモンは特に肝臓での破壊が強く、男性ホルモンもかなり高度の分解を受けます。

この事実に対しまして、吸収された性ホルモンが門脈系に入らないようにするため、いわゆるパツカルとして口腔粘膜から吸収させる方法と、化学構造式を色々と変えて、腸から吸収させて門脈系を通つて肝に行つても分解を受けないようにする研究が進められ、かなりの効果を収めています。

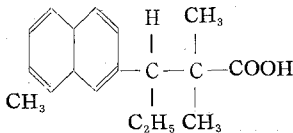
Hiroshi KAWAKAMI (Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical College):
Application of sexual hormones to various diseases (except gynecological ones) (Part I).

例えばエストラジオールは肝での分解が高度であります。エチニールエストラジオールは分解の程度が軽いので内服用として使用されています。すなわち、エストラジオールの17位の炭素に結合しているところの水素をエチニール基 (C-CH) で置換えたもので、肝での分解は比較的軽く、天然型の卵胞ホルモンの中では内服用として最も適しています。

しかしその後の研究でステロイド核を持った天然型の卵胞ホルモンとは全く異つた化学構造式を有するものの中に強い発情作用を持ったものが次々と発見されて来ました。

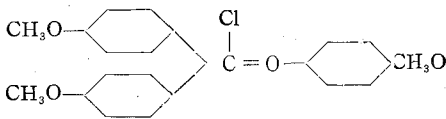
これらはステロイドホルモンとあらゆる生理的作用が同様だとはいえませんが、産婦人科方面では旺んに使用されています。

それらの中にはスチルベン系の化合物として Cook, Dodds 氏らが発見したジエチルスチルベステロール、ナフタリンから誘導された Courier によつて発見されたジメチル・エチール・アレノール酸、更にまた Thompson らによつて発見されたところのトリフェニール・アニジール・クロロエチレン等が現在広く使用されています。これらは次のような構造式を有し、内服で与えても強力な発情作用を持っています。



Dimethyl-ethyl-allenolic acid

商 品 名
(ワレストリール)

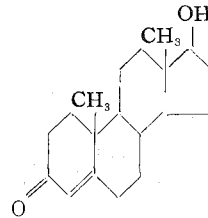


Tri-phenyl-anisyl-chloroethylene

商 品 名
(TACE)

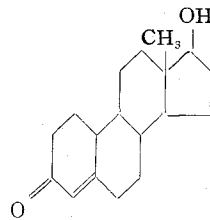
プロゲステロンも現在広く使用されていますが、産科的方面や婦人科方面への使用が主であります。そして内服用としては天然の黄体ホルモン

そのものよりも Testosterone から誘導合成した 19-Norsteroid の方が広く使用されています。これらの合成剤は男性ホルモンとしての作用はないが黄体ホルモン様作用が強いのでこのような作用を有するものを一括して Gestagen と呼んでいます。内服用として一般に用いられる黄体ホルモンの大部分はこの 19-Norsteroid でありまして、Testosterone から誘導したものです。すなわち睾丸から分泌される Testosterone は次の構造式を有します。



Testosterone

この C₁₉ 位の CH₃ を H で置換したものが 19-Nortestosterone であります。



19-Nortestosterone

この際 C₁₇ 位に ethinyl 基, methyl 基, ethyl 基等をつけたものを 19-Nortestosterone 群といふます。

17 α -ethinyl-19-testosteron ノアルテン

17 α -methyl-19-testosteron ルチニン

(以上 gestagen)

17 α -ethyl-19-testosteron ナイレバール

19-nortest-phenylpropionate ジュラボリン

(以上蛋白同化)

同様に男性ホルモンでは腸から吸収されても肝で余り分解されないものとして 17-メチールテストステロンが使用されています。

欧米諸国では注射よりも経口投与の方がむしろ広く使用され、よい結果を得ています。

B 非経口的投与方法

第2に用いられる方法は非経口的投与方法であり

ます。確実に一定量を生体内に取り入れられる点で注射は有利であります。注射毎に医師に依頼せねばならない欠点があります。この欠点を補い、1回の投与で長時間の効果を収めようとする方法が研究されました。

a) ペレット

その第1にペレットが考えられました。すなわちホルモンの結晶を圧縮して、小さい桿状の固形物を作り、これを筋膜下に移植する方法であります。この方法は最初は大変な期待がかけられ、場合によりましては事実所期の目的を充分達することができるのであります。

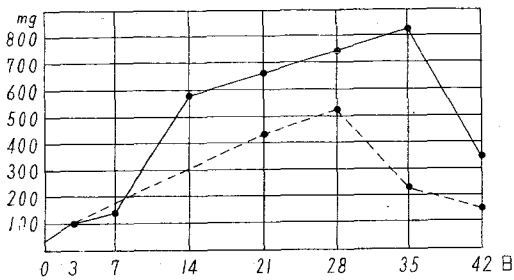


図1 ペレットおよびデポー剤の去勢ラッテ副性器重量に及ぼす作用、体重100gに対する前立腺十精囊の重量mg (志田氏より)

註：(点線はエナント酸テストステロン5mg1回注射)
(実線はテストステロン(遊離型)5mgの結晶ペレット)

しかし次の理由で失敗する場合があります。

その第1は異物反応が強くて体外に排出されることが多いこと、第2には挿入したペレットの周囲に被膜が形成されて、吸収が障害される場合がしばしば見られることであります。ことに血管の発達の悪い脂肪組織内に挿入された場合がそうであります。

以上のような理由で現在では幾分その使用が減っていますが、うまくゆけば3週間以上も効果が続き、経済的には安価であります。したがってこれを行なうには必ず筋膜下の筋肉内に挿入し、筋膜はなるべく縫合することです。皮下に挿入すると大部分が短時日以内に排出されます。

b) 結晶浮遊液の使用

次に考えられた方法はホルモン結晶の一定の小さな粒子を浮遊させた液を筋肉内に注射する方法であります。

この場合の吸収の速度は粒子の大きさに関係しまして、粒子が極めて小さい場合には、吸収は極めて急速であります。大きい場合には吸収速度は緩慢になります。各製造会社は粒子の大きさを一定にして、一定の緩慢な吸収速度を計画していますが、技術上なかなか粒子の大きさが一定せず、したがって吸収速度が不定で、必ずしも所期の目的を達する事ができません。

c) 次に考えられたのがいわゆるデポー剤であります。性ホルモンはこれを遊離の形で使用しますよりも、エステル化して、使用する方がその効力が大きいことが、1930年 Butenandt らによって発見されました。現在ではこのエステルが主として使用されているのであります。

生体内に入れたこのホルモンエステルは徐々に酸化されまして、持続的に遊離型の性ホルモンを放出し、これが持続的に生体に作用するものと考えられています。

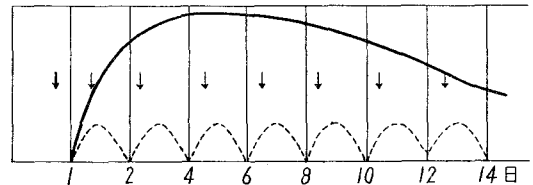


図2 遊離型ホルモンとデポー剤との効果持続模型 (遊離型では細点線で示すように2~3日毎に注射する必要があるが、デポー剤では太実線で示すように2~3週に1回の注射で更に強力な効果が得られる)

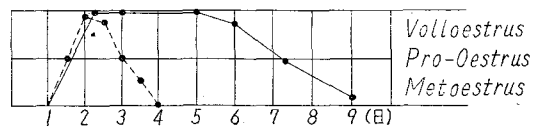


図3 発情作用に及ぼす遊離型(エストラジオール)とエステル(安息香酸エストラジオール)の比較 (Butenandt による)

註：(点線はエストラジオール(遊離型)IMEを注射した場合)
(実線は安息香酸エストラジオール同量を注射した場合)

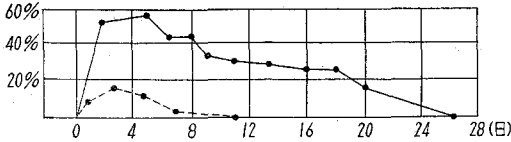


図4 成熟去勢鶏のトサカに及ぼす遊離型(テストステロン)とエステル(プロピオン酸テストステロン)の効力比較 (Butenandtによる)
 註(点線は1mgの遊離型テストステロンを注射した場合
 実線は同量のプロピオン酸テストステロンを注射した場合)

最近 Junkmann 博士^{1,2)} G.L. Wied³⁾, J. Banner⁴⁾ らによつて、この方面の研究がますます進み、高級脂酸でエステル化すると更に長期のデポ作用が発揮されることが判つてきました。そして高級脂酸は炭素鎖の長い程デポ作用は増強されるが、余り長いものはその最少有効量が増すから、實際上臨床的には炭素連鎖7個のものが最も有利であることが判りました。Junkmann によつて卵胞ホルモンのデポ剤としては Oestradiol valerate(ワレリアン酸エステル、すなわちプロギノン・デポ)、テストステロンでは Testosterone cenantate (エナント酸エステル、すなわちテストピロン・デポ)が临床上最も適當であることが発見されました。

これらを理解し易く図解しますと図のようであります。

以上のようにエナント酸テストステロンやワレリアン酸エストラジオールは動物実験ではその効果持続は極めて長いのでありますが、臨床的に使用しましてもそうであります。例えば老人の萎縮した膈上皮はワレリアン酸エストラジオール、例

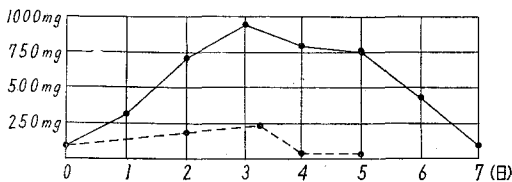


図5 去勢ラットの精嚢重量に及ぼす作用 0.4ccのゴマ油に20mgを溶かして注射した場合 (Junkmann 氏による)

註(点線はテストステロンのプロピオン酸エステル)
 実線はテストステロンのエナント酸エステル)

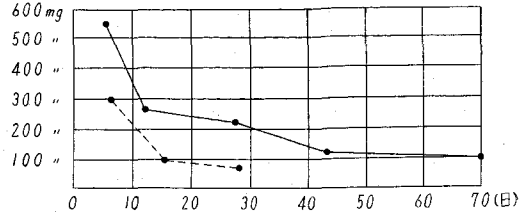


図6 去勢ラッテ体重100mgに対する子宮重量の変化 (Junkmann 氏による)
 註(点線 安息香酸エストラジオールを100γ 1回注射した場合
 実線 ワレリアン酸エストラジオールを100γ 1回注射した場合)

えばプロギノン・デポによりますと1回の注射で3.5週間も増殖を続けますが、安息香酸エストラジオールでは10~12日間位しか持続しません。

また17-KSの尿中排泄量はエナント酸テストステロン、例えばテストピロン・デポでありますと1回の注射で3~4週間も持続致しますが、プロピオン酸テストステロンですと同量を与えましても数日間しか増加致しません。またエナント酸テストステロンは溶解性も強く1ccの中に250mgも溶解致しますので大変便利であります。

ワレリアン酸エストラジオール、例えばプロギノン・デポは表5でも判りますように、單にその効力持続が長いだけでなく、同量を注射致した場合に、他の製剤に比較して効力も強く、その上その効力持続時間が婦人の性週期の卵胞期の長さと同程度一致していますので、临床上大変便利であります。

卵胞ホルモンの生産がなくなつた老人に10mgのプロギノン・デポを注射致しますと、3週間の持続効果があることから判りますように、1性週期に1回注射すればよいのであります。

C 男女両性ホルモンの混合併用

上に述べました男性ホルモンのデポと女性ホルモンのデポの効力持続時間は丁度似ていますから、両者は併用致します場合に大変都合がよいのであります。後で御紹介致しますように一般医療にはかなり大量の男女両性ホルモンを使用する場合が大変多くなりましたが、この場合両性ホルモンが持つていますところの特有な性器あるいは二次性徴への刺激作用が大変厄介な副作用として

困ることが多いのであります。しかし両性ホルモンを併用致しますと男性ホルモンの有する男性化作用、例えば音声の男性化、発毛等を卵胞ホルモンが抹殺し、卵胞ホルモンによる性器出血を男性ホルモンが制止するのであります。したがって両性ホルモンの混合率はこの両性ホルモンが互に相手方の欠点を消し合う量でなければなりません。人によつてこの混合率は多少の差がありますが、大体卵胞ホルモン1に対して男性ホルモンは10~20の割であります。プリモチアン・デポーはワレリアン酸エストラジオール4mgとエナント酸テストステロン65mgを混合したものであります。この両性ホルモンのデポーは Boschman および Geese らによりますと大体3~5週間の持続効果がありまして、性器出血や男性化現象はほとんど見られません。

このようにして、うまく副作用を抹殺しますと、間脳一下垂体系に対する作用、新陳代謝に対する作用、精神領域に及ぼす作用等は互に相乗されますので、一般医療への利用価値が大いに高まるのであります。

(ロ) 性ホルモンの使用上の注意

性ホルモンの使用に当りましては注意すべきいろいろの事項があるのですが、そのうち特に常に心掛けておくべき2, 3の注意について述べます。

生体内のホルモン産生は神経系による調節も受けています。特に間脳一下垂体一末梢内分泌腺系のような機構が考えられています。

この3者は大抵は体液性(ホルモン性)媒介によりまして、あるいはまた、往々神経を通じて影響を及ぼし合っています。その結果末梢ホルモン、例えば男性、或は女性ホルモンの大量を注射しますと神経系の媒介により、或は直接に下垂体の向性腺ホルモンの生産を抑制するのであります。したがって無謀な大量の性ホルモン投与は間脳一下垂体系を抑制し、向性腺ホルモンの分泌が減少致しますから、末梢性腺ホルモンの分泌も減少致しますことを常に念願におく必要があります。

視床を経て視床下部中枢に伝達される感覚刺激もまた向性腺ホルモンの分泌を調整致しますの

で、精神的影響によつても性ホルモンの分泌が左右されることも念頭におく必要があります。

次に性ホルモンの使用に当つて大切なことは同じく発情ホルモンであつても、化学構造式が僅かに異つても、吸収、分解、排泄等の相違によりまして、その効力も著しく異なることであります。例えば子宮内膜の増殖に対しましては、内服、注射などその使用法でいちじるしく異なりますが、注射致します場合には安息香酸エストラジオール1mgはエストラジオールプロピオナートだと1mg、ジオキシジエチルスチルベンジプロピオナートですと0.4mgと同一の効力があります。

また同一ホルモンでも、そのホルモンが持つている幾つかの作用は決してすべてが同程度の強さを持つていてはではなく、ある作用は弱くても他のある作用は大変強いことがあります。例えば男性ホルモンのうちメチルアンドロステンジオールは性的作用はテストステロンの $1/50$ 位しかありませんが、蛋白同化作用は大体似ています。

要するに性ホルモンを使用する場合には、そのホルモンの生理的作用、吸収、分解、排泄等による生物学的半減期、間脳一下垂体系に対する抑制作用、いわゆるはね返り現象等を詳細に考慮した上で適当な投与を行なうべきであります。

2. 性ホルモンの性的作用以外の一般作用

(イ) 性ホルモンの蛋白同化作用

1936年に Kochakian および Murlin はテストステロンが蛋白同化作用を有することを確認致しましたが、1946年には人においてもN蓄積作用が著明にみられることを認めました。男性ホルモンはまた長期間与えますと脂肪の燃焼をたかめ、去勢しますと内臓周囲の脂肪沈着は多くなります。男性ホルモンの蛋白同化作用は臓器や筋肉に直接作用してそのN蓄積を起すものか、あるいはまた、他の内分泌腺を刺激することによりまして二次的に起すものか詳細は判つていません。

向性腺ホルモンもアミノ酸の異化作用を抑制し、N代謝プールの増大に著しい影響を与えますが、テストステロンは Bartlott によりますと蛋

白合成速度を促進し、アミノ酸の異化作用を抑制する特徴を持っています。このテストステロンの蛋白同化作用には性腺や副腎或は甲状腺の存在を必要と致しません。

生体がすでに安定した窒素平衡にあります時にはテストステロンはその平衡を破つて、現在の窒素蓄積にさらに窒素蓄積を加算するようなことはありません。生体の蛋白プールが枯渇している時にその効果は大きいのであります。また一定の範囲内では窒素の摂取量が多い程窒素蓄積は大きいのであります。

男性ホルモンのうち、蛋白同化ホルモンとしてその著明な作用が認められているものの中には、テストステロンの外に、メチルアンドロステンジオール (Methylandrosterdionol), アンドロスタノロン (Androstanolone), テストロラクトン (Testololacton), ノルテストステロン (19-nortestosterone) およびその誘導体があります。

Methylandrosterdionol は 1936年 Ruzicaka その他によつて始めて合成されたものでありまして、男性ホルモンとしての性的作用はテストステロンの僅か $\frac{1}{60}$ 位しかありませんが、極めて強い蛋白質合成作用を持つていることは Gordan, 安藤, その他多くの報告によつて明らかであります。

また Androstanolone も強い蛋白同化作用があり、窒素蓄積作用が著明でありますことは多数の報告で明らかであります。

また N T C P すなわち 19-nortestosterone cyclopentyl propionate も極めて有望な蛋白同化ステロイドで、その誘導体の中には有望な蛋白同化物質が発見されています。

性器発育不全者および去勢者では蛋白平衡はしばしば負で、筋肉や骨組織は萎縮し、脂肪の沈着がみられます。

性ホルモンは蛋白質のほか、グリコーゲンや鉱物質の貯蔵能力をも増強する作用があります。

(ロ) 筋肉および内臓に対する性ホルモンの作用

上に述べましたように性ホルモンは強い蛋白同化作用がありますが、同時にまた臓器ならびに筋肉に対する著明な肥大作用があります。すなわち男性ホルモンはほとんどすべての骨格筋を肥大させる作用がありますが、ことに側頭筋や頸部の筋肉および肛門挙筋の肥大が著明であります。そしてこの筋肥大と窒素蓄積とは比例しています。去勢致しますと骨格筋の発育は悪くなります。

去勢致しますとまた内臓も小さくなりますが、テストステロンを与えますと、再び大きくなります。ことに腎、心、肝、中でも腎の肥大が高度でありまして、これを特に男性ホルモンの nephrotropic action (向腎作用) と呼んでいます。10才以下では男女間の腎の大きさに差は見られませんが、成人では男性の腎は女性のそれよりも遙かに大きく、去勢した、或は正常のラツテに男性ホルモンを注射しますと、腎の重量は増加する事を Korenchevsky は認めています。このような腎肥大は Lattimes によりますと、組織固形成分、ことに細胞質の増加によるものであります。Selye はその中でも尿細管の肥大が主であるといつています。男性ホルモンの腎肥大作用は蛋白蓄積作用とは平行していますが、男性ホルモンの性的作用とは必ずしも平行していません。

人にテストステロンを与えますと、腎流血量は 20~25% も増加致します。この事実は性ホルモンの高血圧に対する作用を論ずる上に意義あるものと考えます。

Selye および Sarre らによりますと、馬杉ネフリチス-ネフローゼや、昇汞中毒によるネフローゼに対して、性ホルモンは著明な抵抗力の増加を来たすものでありますし、またかような腎病変に対して性ホルモンを与えますとそれらの回復を著しく促進する作用があります。