

昭和31年1月1日

新合成發情物質アレノール酸誘導體 Vallestril の實驗的並びに臨床的研究

Experimental and Clinical Studies on a New Synthetic
Estrogen, an Allenolic Acid Derivate, "Vallestril"

東京大學醫學部産科婦人科學教室(主任 長谷川教授)

古谷 博 H.FURUYA 出口 奎示 K.DEGUCHI
島 基夫 M.SHIMA

本論文の要旨は昭和29年6月第10回關東連合地方部會, 同年10月第11回
同連合地方部會, 並に同年11月第41回東京地方部會例會に於て發表した。

第1編 3-(6-methoxy-2-naphthyl)-2,2-dimethyl pentanoic acid (Vallestril) の發情作用に關する實驗的研究

目次

- 第1章 緒言
- 第2章 Allenolic acid 誘導體の化學構造とその發情作用とについて
- 第3章 實驗方法
 - 第1節 實驗物質の調製について
 - 第2節 實驗動物, 投與法並びに陰脂膏検査法
 - 第1項 實驗動物
 - 第2項 投與法
 - 第3項 陰脂膏検査法
 - 第3節 去勢婦人に對する投與法
- 第4章 實驗成績
 - 第1節 去勢成熟動物の皮下注射による發情作用
 - 第1項 去勢成熟ラツテに於ける最少發情量
 - 第2項 去勢成熟マウスに於ける最少發情量
 - 第2節 去勢成熟動物の經口投與に於ける發情作用
 - 第1項 去勢成熟ラツテに於ける最少發情量
 - 第2項 去勢成熟マウスに於ける最少發情量
 - 第3項 去勢成熟ラツテに於ける發情持續
 - 第3節 去勢成熟ラツテに對する皮膚塗布による發情作用
 - 第4節 去勢婦人に對する經口投與による血中エストロゲン力價の消長

第5章 總括並びに考按

第6章 結論

第1章 緒言

一般に發情作用を有する物質には化學構造上の特殊性が尠く, 他のホルモンの場合と異つてステロイド以外の構造を持つ物質でも強い發情作用があり, 天然エストロゲンと類似した生理作用を示す合成物質が多數知られている. これらの内で臨床的に用いられるものには, 當然強力なエストロゲン作用と同時に, 副作用のない事が必要である. 一方生体内で示す種々の生理作用には, 各々の物質について特有な點があり, それらの作用量に差異のあるのは云う迄もないが, 化學構造とエストロゲン作用との關連について見ると極めて興味深いものがある.

1938年 Dodds⁵⁾ 等の示した Stilben 系についての研究は合成化學領域の一大所産であつて, 更に Marrian, Doisy, Miescher 等による Marrianolic acid, Doisyolic acid 及びそれらの誘導體の合成は, estrone の全合成に至つてその頂點に達した (Miescher 1944).

これに續いて1947~8年 Courrier, Horeau,

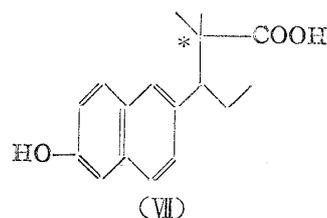
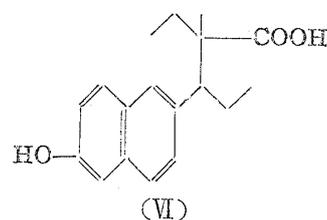
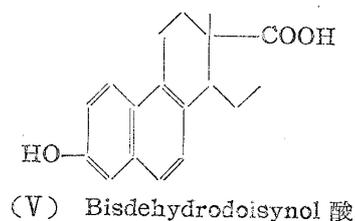
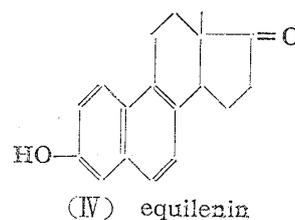
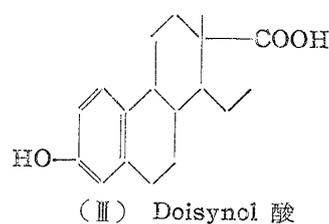
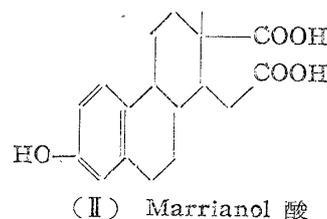
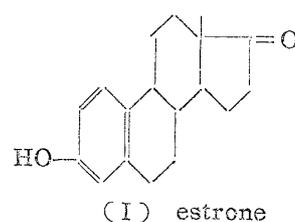
Jacques²⁾³⁾⁴⁾ は naphthalen 系誘導體の研究から Allenolic acid を合成し, Julia はその詳細な研究を行つた. 我々はその Allenolic acid 誘導體の 1 つである 3-(6-methoxy-2-naphthyl)-2,2-dimethyl pentanoic acid について實驗を行つたのでその成績を報告する. 本物質は Vallestril の市販名で米國 Chicago の Searle 社より提供されたものである.

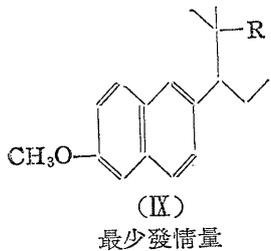
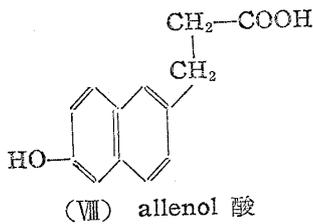
第 2 章 Allenolic acid 誘導體の化學構造とその發情作用について

estrone (I) から得られる Marrianolic acid (II), Doisynolic acid (III), equilenin (IV) から得られる Bisdehydrodoisynolic acid (V) は天然ステロイドの D 環を開離したものである. Horeau, Jacques⁵⁾ は更に C 環をも開離して物質 (VI, VII) を作り, 物質 (VIII) を Allen の名を冠して Allenolic acid とした. かくして天然ステロイドの構造を間略にした. これらの物質に強力な發情作用が認められ, エストロゲンの化學構造の特徴が浮彫にされて來た.

Courrier, Miescher 等の物質 (IX, X) の研究⁶⁾ によると Allenol 酸系の生理作用の發現に—COOH が重要で, 物質 (VIII) についてみると, —OH がとれると methoxy 化合物の $1/18$ の力價になる (Horeau, Jacques, Julia, 1948).

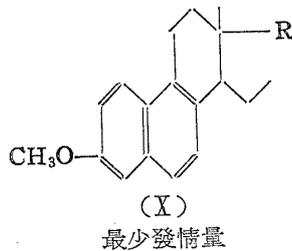
この事は—OH をとると Bisdehydrodoisynolic acid は $1/50$ に, stilbestrol は $1/4$ に弱化する事とよく類似し, 生体内での hydroxylation 機構は stilbestrol 等に容易であり, Allenol 酸系はこれに次ぎ, Bisdehydrodoisynol 酸系では非常に困難であると云われている事から見ると, 各系統の—OH 除去による効力減弱は, in vivo に於ける rehydroxylation の程度に差異があり, 一層強力な物質に變化される程度に著差がある事によるものと解されよう (Julia). 次に Naphthalen 系環では, 上述した機能群の結合, 分離による影響には別の問題がある. 即ち estrone は equilenin より 30~40 倍も強力であるのに, 前者から作られた Doisynol 酸は, 後者から作られた Bisdehydrodoisynol 酸より作用が弱い. 即ち, ステロイド環の B 環に 2 重結合のない場合が強力なのに, D 環が一旦開離すると B 環に 2 重結合の多い方が効力は逆に弱くなっている. Allenol 酸等も Wieland, Miescher⁶⁾ によれば, やはり D 環の開離があるので, estrone の場合と同様になつている. 又 A 環の





R=COOH 1.5r (Courrier)

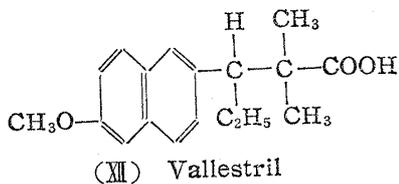
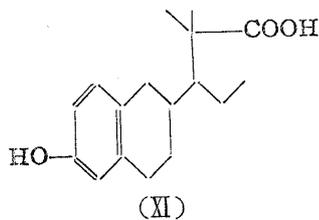
R=CH₃ 100r (Courrier)



R=COOH 0.1~0.2r (Miescher)

R=CH₃ 5~20r (Miescher)

R=C₂H₅ 1000r (Miescher)



飽和は estrone, estradiol (Robinson 等, Ruzicka 等, Romesow⁸⁾) でも, Allenol 酸系 (Julia⁹⁾) でも著しく作用が減弱する。

第3章 実験方法

第1節 実験物質の調製について

Vallestril は, その純結晶の入手が不可能であつたので, Searle 社により提供された (a) Vallestril 3 mg 含

有の約 0.3 g の白色錠劑, (b) 1 cc 中 Vallestril 10mg 含有の落花生油溶液を原料とし, 使用に際しては, (a) はメノー乳鉢で研磨細砕しつゝ注水し carboxymethyl-cellulose 又は乳糖を以て懸濁液とし, (b) は落花生油を以て適宜に稀釋して使用した。比較に用いたものは, estrone, estradiol benzoate, estradiol-17-valerianate, diethylstilbestrol の何れも落花生油溶液 (すべて三全製藥), ethynyl estradiol (Schering), Robal (中外), Euvestin (武田) を各々 0.05mg 含有する市販錠劑で, 稀釋調製法は Vallestril の場合のそれと同様である。

第2節 実験動物, 投與法並びに陰脂膏検査法

第1項 実験動物

実験動物としては去勢成熟ラット及びマウスを用いた。去勢は何れも背部よりこれを行い, 術後3週間を経て發情静止期の持續するもののみを用いた。動物の體重はラット 120~150 g, マウス 12~15 g である。何れも1群に5匹を使用した。

第2項 投與法

油溶液をラット 0.2cc, マウス 0.1cc 何れも背部皮下に注射した。

經口投與は, 1日絶食せしめた動物を背位に固定台に固定し, 口腔を経て胃内に挿入したネラトンカテーテルを通じ, 注射器の目盛によつて所要量 (ラット 1~2 cc, マウス 0.2cc) を直接胃内に注入した。注入後同量の食鹽水で注射器及びカテーテル内を洗滌注入した。

皮膚塗布は, 動物の背部の毛を豫め 2.0×2.5cm の廣さに剃去し, 被檢物を加温溶解した Polyethylenglycol (大日本製藥) に十分混和, 冷却して軟膏状としたものを, その部位にガラスへらを用いて均等に塗布し, 各1匹ずつ分離飼育した。各々の軟膏の塗布量は 0.2 g である。

第3項 陰脂膏検査法

ホルモン投與後, 24時間目から毎日2回陰脂膏を滅菌白金耳を以て採取, Allen-Doisy 法によつて, 完全無核角化細胞のみの出現した場合を陽性の目標とし, 1群各5匹の中の陽性率を示した。

第3節 去勢婦人に對する投與法

子宮頸癌で廣汎性子宮全別除術をうけた婦人で, 術後6カ月を経て経過順調なるものに Vallestril 3 mg (1錠) を内服せしめ, その後 3, 6, 12, 24時間目に肘靜脈より採血し, 血中エストロゲン力價を小林, 中山法⁹⁾をもつて測定した。

第4章 実験成績

第1節 去勢組織動物の皮下注射による發情作用

第1項 去勢成熟ラツテに於ける最少發情量

成績は第1表の如く、Vallestril の最少發情量は1r である。それは estrone, D.S. と比べると、それぞれ $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ の力價に相當する。

第 1 表

エストロゲン	注射量 (0.2cc)	發情率
estrone	0.5 r	60%
diethyl- stilbestrol	0.25	60
Vallestril	2.0	100
	1.0	60
	0.5	0
	0.25	0

第2項 去勢成熟マウスに於ける最少發情量

成績は第2表に示す如く、Vallestril の最少發情量は 0.4r であつて estrone の $\frac{1}{4}$ 以下, estradiol benz. の $\frac{1}{16}$, estradiol-17-valer. の $\frac{1}{20}$ 以下, D.S の $\frac{1}{4}$ の力價に相當する。

第 2 表

エストロゲン	注射量 (0.1cc)	發情率
estrone	0.1 r	100%
estradiol benzoate	0.02	40
	0.025	100
estradiol-17- valerianate	0.02	80
	0.025	100
	0.05	100
diethyl- stilbestrol	0.05	40
	0.1	80
Vallestril	0.3	40
	0.4	80

第2節 去勢成熟動物の經口投與による發情作用

第1項 去勢成熟ラツテに於ける最少發情量

成績は第3表に示した様に、Vallestril の最少發情量は 4r である。即ち 5r 以上 100%, 4r 60%, 2r 0% の發情率である。これは油劑 1 回注射の場合の最少發情量が 1r であるのに比し經口では 4 倍量を要する事を

第 3 表

Vallestril	液 量	發情陽性率
50r	2.0cc	100%
30	1.2	100
10	2.0	100
5	1.0	100
4	2.0	60
2	1.0	0

示した。

第2項 去勢成熟マウスに於ける最少發情量

去勢成熟マウスに於いては、Vallestril 1r, 液量 0.4cc で 5 匹中 4 匹 (80%) の陽性率を示した。皮下注射の際のそれと比較すると、注射では 0.3r 40%, 0.4 r 80% の陽性率であつたから、經口投與の最少發情量は、油溶液皮下注射の際のそれの 4 倍となり、ラツテにおけると同様な比率になつた。

第3項 去勢成熟ラツテに於ける發情持續

成績を示すと第4表の如く、Vallestril の最少發情量である 4r では 1~2 日, 5r では 1~2 日, 10r では 2~3 日, 30r では 4~10 日で、30r 以上は發情持續日数は殆ど延長していない。極端な場合は、3000r を投與しても 1 回經口投與では、それ程發情持續期間は延長しない。

第 4 表

エストロゲン	投與量(r)	發情開始	發情持續日數
Vallestril	3000	3 日目	10~11
	50	3	7~8
	30	3	4~10
	10	3	2~3
	5	3	1~2
	4	3	1~2 (4 匹のみ)
	2	3	1 (1 匹のみ)
Robal	50	3	10~11

比較に用いた Robal 50r では 10~11 日間の發情持續を示した。

Vallestril 3000r 投與群について、ラツテの一般状態、體重曲線を調べたが、著變なく、中毒症状は現れなかつた。

第3節 去勢成熟ラツテに對する皮膚塗布による發情作用

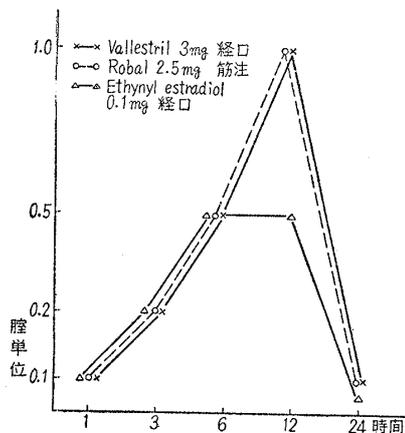
成績は第5表に示した如く、1r 塗布の場合、各群 5 匹の平均は Vallestril 2.8日, Robal 2.0日, Euvestin 0.7日の發情持續を示し、Vallestril 油劑皮下注射による最少發情量程度で發情を示した。Vallestril 300r では、平均 21.5 日間發情を示した。對照の Polyethylen glycol には發情作用を認めなかつた。Vallestril は軟膏の形で皮膚に塗布すると、長期間にわたつて良く吸收され、且つ有効である。

第4節 去勢婦人に對する經口投與による血中エスト

第 5 表

エストロゲン	動物数	塗布量 (mg)	軟膏量 (g)	發情持續日數 (平均)	發情開始日
Vallestril	5	0.3	0.2	21.5	4
	5	0.001	0.2	2.8	4
Robal	5	0.001	0.2	2.0	4
Euvestin	5	0.001	0.2	0.7	4
對 照	5		0.2	0	0

第 1 圖



ロゲン力價の消長

去勢婦人に 3 mg 経口投與すると第 1 圖に示した如く、服用後 3 時間目には既に血中エストロゲンの増量を認め、12 時間後には最高値に達する。そして 24 時間後には低下する。この最高値は、正常月經周期における排卵期のピーク (小林, 中山) のそれに相當しているから、この値を維持するためには 1 日 3 mg の経口投與を連日行えば充分であると考えられる。

對照として行つた Robal 2.5mg (5 万單位) 筋注では Vallestril 3 mg 経口投與の場合と同様な血中エストロゲン力價の消長を示しているので、臨床的にはこれが比較する目標となろう。又 ethynyl estradiol 0.1mg 内服の場合は、Vallestril 3 mg 内服の場合より最高値が 1/2 の力價を示すに止まつた。

第 5 章 總括並びに考按

Vallestril は Horeau, Jacques による 6-hydroxynaphthalene-propion 酸の合成、發情作用の發見、その dimethyl ethyl 誘導體 (Horeau acid) の有効性の確認により、その methoxy 化合物として登場したものであり、Courrier, Hor-

eau, Jacques による皮下注射、経口投與、脾内注射實驗によつて強力なエストロゲン作用が認められ、Hamburger 等⁶⁾によつて毒性の極めて少ない事が報告されている。

我々の油劑 1 回皮下注射による成績を本邦に於ける他の estrogen によるものと一括すると第 6 表の如くなる。

第 6 表

分類	種 類	報告者	最少發情量	
			マウス	ラツテ
天及 然び 發情 誘導 物質	estrone	伊藤等 古谷等	0.3r 0.1	2.0r 0.5
	estrone benzoate	伊藤等	0.16	1.25
	estradiol benzoate	伊藤等 古谷等	0.16 0.025	0.1
	estradiol valerianate	古谷等	0.02	
合成 發情 物質	D.S.	伊藤等 小名木 古谷等	0.1 — 0.1	0.5 0.25 0.25
	D.S.P.	伊藤等 小名木	0.06 —	0.25 0.3
	D.S.A.	伊藤等	0.06	0.25
	Robal	塚 原	0.3	0.2
	Vallestril	古谷等	0.4	1.0

D.S.-diethylstilbestrol
D.S.P.-D.S. propionate
D.S.A.-D.S. acetate

経口投與による最少發情量は Vallestril はマウス 1.0r, ラツテ 4.0r で、Robal ラツテ 1.5r (塚原) より稍と弱い。経口投與と皮下注射とを比較すると、経口投與には 4 倍量を要する。

皮膚塗布によつては 1r で 2.8 日の發情を示した。これはホルモンが徐々に吸収されて持續的生理作用を示したものと解される。Vallestril は他の合成物質と同様に經皮的によく吸収され、有効である。

去勢婦人に Vallestril 3 mg 経口投與した場合は、これが腦管上部に達したと思われる 3 時間目から血中に増量しはじめ、12 時間後に最高となる。この最高値は正常月經周期中の最高値に相當するので、この力價を持續的に維持するために

は、本劑 3 mg を連日内服すれば概ねその目的を達しよう。Robal 2.5 mg 筋注の際の力價の消長との比較は、従來の Robal による成績との臨床的比較に根據となる。

第6章 結 論

1. Naphthalen 系化合物, Allenolic acid 及びその誘導體の化學構造と, その發情作用とについて述べた。

2. Allenolic acid 誘導體の1つである 3-(6-methoxy-2-naphthyl)-2-2-dimethyl pentanoic acid (Vallestril) の發情作用を去勢成熟マウス及びラツテで検査した。

3. 皮下注射による Vallestril の最少發情量はラツテ 1.0r, マウス 0.4r で, 經口投與による場合は, それぞれ 4.0r, 1.0r である。ラツテの皮膚塗布による發情は 1r で平均 2.8日である。

4. 去勢婦人に Vallestril 3 mg を經口投與す

ると12時間目には血中エストロゲン力價は最高値となり, 24時間目に消失する。この最高値は正常月經周期に於ける排卵期における値及び, Robal 2.5mg 筋注12時間後の最高値に一致する。

5. Vallestril は極めて有効な合成エストロゲンで, 注射, 經口のみならず, 經皮吸收も良好である。

文 獻

- 1) Cook, J.W., Doods, E.C., Hewett, C.L.: Nature 131:56, 1933. —2) Courier, R., Horeau, A., Jacques, J.: C.r.A.sc. 224:1401, 1947. —3) Ibid: C. r. S. biol. 141:159, 1947. —4) Ibid: C. r. S. biol. 141:747, 1947. —5) Dodds, E.C.; Nature 142:34, 1938. —6) Hambourger, W.E. et al: Personal communication. —7) Horeau, A., Jacques, J: C.r.A. sc.224:862, 1947. —8) Julia, S.: Thèse, Série A, No. 2356, 1951, présentés a la faculté de science de l'université de Paris. —9) 小林, 中山: 内分泌のつどい, 第2集, 465, 1952.

第2編 3-(6-methoxy-2-naphthyl)-2-2-dimethyl pentanoic acid (Vallestril) の臨床的研究

目 次

第1章 緒 言
第2章 Vallestril の臨床效果に関する文獻概略
第3章 實驗材料及び實驗方法
第4章 實驗成績
第1節 無月經
第2節 機能性子宮出血
第3節 排卵抑制
第4節 老人腫炎
第5節 小兒外陰腫炎
第6節 乳汁分泌抑制
第7節 更年期障礙
第8節 副作用
第5章 總括及び結論

第1章 緒 言

Vallestril は Naphthalen 系の Allenol 酸誘導體として合成されたもので, 主としてフランスで研究され, 従來用いられて來た合成エストロゲンに伍して新たに登場した物質であつて, その優秀

な有効性と副作用の少いことから, 次第に注目されるに至つた。我々も第1編に述べた様に, 本物質の合成エストロゲンとしての検討を行い, 注射, 經口, 經皮何れにも使用出来る有効性を認めたとであるが, 茲において更にこれを産婦人科領域に於ける種々の適應症に使用して, 臨床的評價を行つたので, 次にその成績を報告する。

第2章 Vallestril の臨床效果に関する文獻概略

Netter¹³⁾ (1948) は去勢婦人の子宮内膜, 腫脂膏について, Johnson¹¹⁾ (1952) は乳汁分泌抑制作用につき, Sturnick, Gargill¹⁷⁾ (1952) は更年期障礙に投與して, 副作用なく有効で, 同時に尿中ゴナドトロピンの減少, I¹³¹ を用いて甲状腺機能に變化のない事を認め, 又更年期障礙 (Genes, Bricaire, Tubiana⁵⁾), 老人骨鬆粗症, 前立腺癌轉移に對する治効乃至疼痛緩解等が認められ (Gargill⁴⁾), 更に本邦でも奥田, 木村¹⁴⁾, 井樋等⁹⁾, 成田等¹²⁾, 佐川等¹⁵⁾ の臨床實驗, 齋藤¹⁶⁾ の婦人基礎代謝に及ぼす影響等の報告があり, 我々³⁾ も本劑の臨床應用に關する評價について既にその一部を報告した。

第3章 実験材料及び実験方法

症例は昭和28年9月から同29年12月に至る間、東京大学醫學部附属病院産婦人科を訪れた患者の中から選んだ。即ち無月経29例、機能性出血30例、排卵抑制を目的とするもの2例、老人腔炎10例、小兒外陰腔炎7例、乳汁分泌抑止を目的とするもの10例、並びに更年期障害22例、計110例に對して、それぞれ Vallestril 錠を主として経口、時に錠劑をそのまま坐藥として腔内に投與した。投與法、使用量の詳細は各項目に記載する。

必要に應じて基礎體温測定、子宮内膜の組織學的検査(ヘマトキシリン・エオジン染色)、腔脂膏検査(Papanicolaou 氏法)を行うと同時に、患者の體重、尿(蛋白、糖、ウロビリルン、ウロビリノーゲン、アセトン)、血壓、末梢血液像(ギムザ染色)、肝機能検査(ヘパトサルファレン法)等の諸検査を行った。

第4章 実験成績

第1節 無月経

患者の年齢は20歳未満2例、20～24歳12例、25～29歳9例、30～36歳6例、計29例で、無月経期間は3カ月以内14例、4～6カ月8例、6～12カ月3例、1年以上4例(原發無月経1例を含む)である。投與法は1日3～18mg、1～21日間、合計27～180mgを経口投與した。

服用後14日以内に性器出血を認めたものは29例中20例(69.0%)で、無効の9例中には無月経期間2年以上のもの、原發無月経各1例を含んでいる。この際同時にとつた基礎體温曲線及び子宮内膜組織像が裏書きする様に、これらの出血は何れもエストロゲン効果の消退によつておこつたものであつて、この次の月経の自然發來を期待したが、その時期には1例もこれを認める事が出来なかつた。

Sturvick, Gargill¹⁷⁾ は更年期障害に對し Vallestril を投與して、性器出血を來し難いとしているが、我々の本症に對する投與法は、更年期障害の場合に比して遙かに短期間に且大量を與えているから、これだけの出血率を得たものとも考えられる。しかし従來の Stilben系¹⁰⁾、bibevgyl 系¹⁸⁾ の成績と比較すると、例えば Euvestin の無月経に出血を招來し得る投與量は1日0.5mg計14mgであり、Robal では17例中16例に出血せしめるのに平均11.8mgであつたから、本劑は無月経に對しむしろ出血させ難いようであり、少くとも同様な出血率をあげるためには、本劑の大量を投與する必要があると認める事が出来る。

子宮内膜の組織學的所見は別に之を報告する。

第2節 機能性子宮出血

症例は30例で、年齢は16～50歳、0～5回經産、出血持續期間は1週間以内9例、2～3週間13例、4～6週間6例、10週、12週各1例で、いずれも子宮内膜の組織學的検査により他の原因による出血と鑑別されたものである。

本症に Vallestril を1日量3～18mg、2～10日間経口投與し、その中の22例(73.3%)に止血効果を認めた。即ち服用後2日以内止血したもの13例(44.8%)、同3日以内17例(58.9%)、同5日以内20例(69.0%)で、止血するものの91.0%は5日以内である。本症に對する Vallestril の適當量は1日6～9mg、3～5日間投與である。

本症の子宮内膜の組織學的所見は別に記載するが、機能性出血は既に Hamblen⁹⁾ (1936)、Fluhmann²⁾ (1929) 等が明かにした如く、増殖、分泌兩期何れにおいても見られるものであつて、我々の例もその通りであつた。又本劑の止血効果も、同じく何れの周期性變化の場合においても認められるものといえよう。機能性子宮に對する Vallestril の効果は比較的顯著であるが、これは子宮内膜の組織學的變化によつても首肯されるところである。しかし、止血後數日して再出血する場合があるが、これが、ホルモンの消退によるものか、本症に屢々見る再發であるかは未だ判然としない。しかし、反復投與によつて多くの場合は止血する。

第3節 排卵抑制

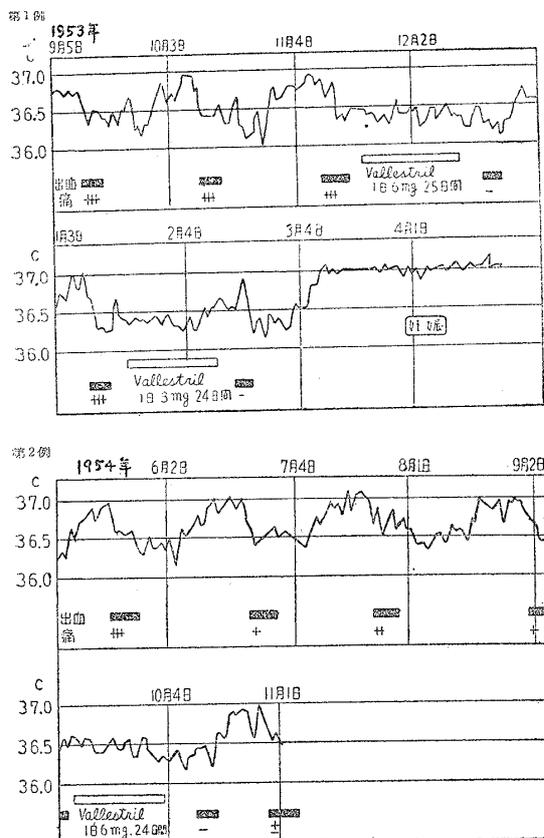
Vallestril による排卵抑制を第1例24歳未婚、第2例21歳未婚の2症例に3回行つて、何れも全く副作用なしに成功した。その基礎體温曲線を第1圖に示す。出血持續、出血時疼痛、服用期間及び用量は圖に示した如くである。2症例共内診所見に異常なく診断は機能性月經困難である。臨床經過の詳細はこれを省略してその成績を綜合し考察を加えると次の如くである。

1. Vallestril 3又は6mg内服中、従來二相性であつた基礎體温曲線は低温相に一相化し、内膜像はこの間に排卵のなかつた事を示した。

2. 従來各自の周期から豫想される排卵期を超えて更に内服期間を延長すると、それだけ低温相は延長後退し、消退出血時の内膜像は無排卵性であつた。

3. この性器出血によつて、血中エストロゲン効果の消退を示した數日後から基礎體温は上昇しはじめ、内膜像は分泌期像を示した。即ちこの時期に至つてエストロゲンの中樞に對する抑制作用は既に解除され、正常な月

第 1 圖



經周期としての機序が活動を開始し、引續いて月經となつたものと解される。

4. 第1例が示す様に、排卵抑制を反復しても、次回に排卵した卵の受精、妊娠経過に何等障碍なく、本劑によつて自然排卵を抑制し、人爲的に後退させても、爾後の卵自身の受精能力、妊卵の發育、子宮等に障碍を貽さない事が分る。

5. 排卵抑制には Holmstrom⁸⁾ の云う様に 1 日 15 ~ 60mg は必要とせず、3 ~ 6 mg で充分である。先にのべた血中エストロゲン力價の消長と、生理的周期中のピークの方價及び Robal の成績とを比較すれば、又一應首肯出来るところである。

6. 機能性月經周期に對し、エストロゲンの消退出血を起し、その際に疼痛が輕減乃至消失するところから、この様な方法で苦痛を除こうとする方法は第1例も示す様に一時的退避に過ぎない。

第4節 老人陰炎

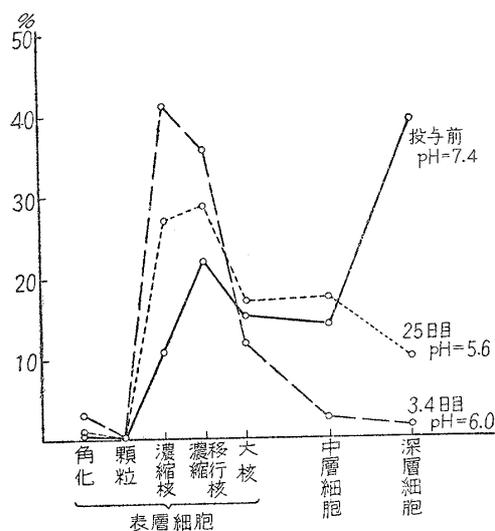
本症には *Trichomonas vaginalis* を帯下中に證明する事が多い。かゝる場合にはエストロゲンのみでは完治

しないから、本實驗には *T. vaginalis* を證明する場合を除外した。

本症の10例に經腔、經口、それぞれ單獨又は併用して Vallestril を投與し、全例に有効であつた。腔内投與は毎日又は隔日 1 回 1 錠で充分で錠劑の可溶性は良好、刺戟症状は全くない。

Vallestril 3 mg 隔日腔内投與で陰脂膏の細胞分類は 4 日目に既に表層細胞が著増する。又 6 mg 3 日間經口投與では (第2圖)、3 ~ 4 日目に表層細胞が著増し、無處置のまま 25 日目でも尚表層細胞の方が、中層細胞より増加しているが、既に萎縮型が再現しつゝある。全例に投與後腔内容の改善、帯下減少、帯下酸性度の低下が認められ、臨床症状は 2 ~ 3 日目から好轉する。*T. vaginalis* の證明される陰炎には、當然これに對する特效劑の併用を必要とする。

第2圖 Vallestril 6 mg 3日間 經口投與後の陰脂膏(老人陰炎)

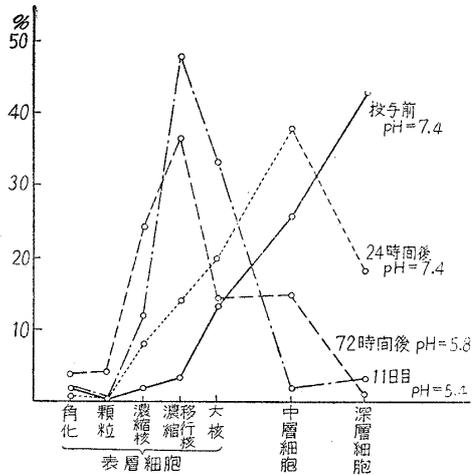


第5節 小兒外陰陰炎

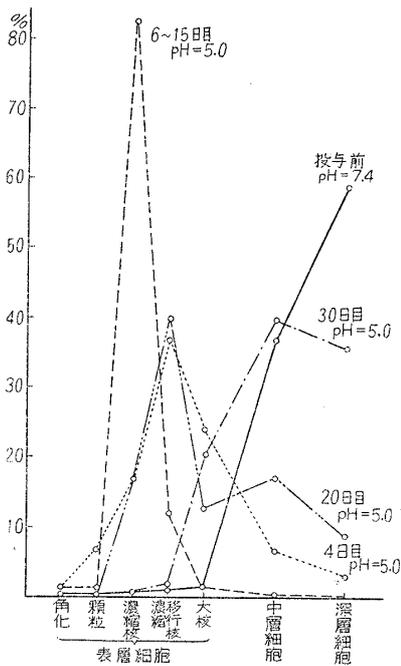
年齢 2 ~ 9 歳の本症 7 例に 1.5 ~ 6.0 mg を經口投與し、總量 3 ~ 27 mg に及んだ成績では、概ね 7 日以内に腔内容の改善、症状の輕快を認めた。

本症に對する Vallestril 投與の興味は、小兒の腔上皮に對する發情作用の検討にもある。即ち、1.5 mg 1 回投與では著變なく、3 mg 1 回投與では、既に表層細胞の増加が認められ (第3圖)、3 ~ 6 mg 4 日間連用すれば、著しい効果がある (第4圖)。種々の投與量の場合の時間的推移は圖に示された如く、3 mg では投與後 24 時間目に既に細胞に動きがあらわれ、72 時間で完全に發情

第3圖 Vallestiril 3mg 經口投與後の
膣脂膏 (小兒腔炎)



第4圖 Vallestiril 6mg 4日
經口投與後の膣脂膏 (小兒腔炎)



像となり、11日目に於いても尚持續している。また6mg 4日間投與では6~15日間發情像がつき、20日目にも尚元にも復さず、30日目に至つて投與前の状態に殆ど復している。

第6節 乳汁分泌抑止

死産又は新生児死亡のため乳汁分泌抑止の必要ある10例に1日6~15mg、總量24~75mgを投與した。いずれも産褥に入つて、乳房緊張ないし自發痛を訴えた場合に投

與し、他に併用療法を行わなかつた。投與後2~5日以内に疼痛は消失し、續いて乳汁分泌が減少した。M.R. van den Driesche¹⁾ は分娩後24~48時間に0.75mg 3管を注射し、更に2日目毎に投與したが、2回目注射を行う頃から乳房の緊張感が著減し、3回目注射の頃には全く無痛になる事を認めた。我々の例はそれに比較して3~5倍量を投與した事になるが、他の合成物質、例えば Euvestin¹⁰⁾, Robal¹⁸⁾ 等でも、概ね毎日5~10万單位を數日注射して有効であつたように、從來合成エストロゲンによる治験及び第1編でのべた血中エストロゲン力價の消長とを對比させると、内服量としては我々の使用した程度の量が適當であらうと考えられる。

第7節 更年期障碍

更年期障碍22例に Vallestiril を投與すると、頭重、頭痛、肩凝、眩暈、上氣等の精神ないし神經症狀、或は血管運動障碍に有効で、耳鳴、關節痛等にはあまり有効でなかつた。更年期障碍の症狀は極めて多様であり、程度も個人差があるし、原因も複雑であるから、投與量、投與法は畫一的にすべきではない。我々は1日6~12mgを投與した群では約7日間で、又隔日3mgを投與した群では3~4週間で有効であり、又いずれの方法でも認むべき副作用、異常出血はなかつた。

更年期障碍は單に卵巢機能の障碍、殊に減退ないし廢絶に因るばかりでなく、所謂多腺性に同時に種々の内分泌腺に障碍があり、又それら相互間の平衡の失調があるために生ずると解されるので、厳密に云えば、本症の總てがエストロゲン單獨の投與によつて治療されるべきではないが、一種の變調療法としての意義はある。

本症に對する Vallestiril の効果について、Netter¹³⁾ は血管運動障碍に對する効果が不定で、また estradiol benzoate より効果が劣るとしているが、我々も經驗した様に、本症には神經ないし精神作用も多少は關係し、暗示による影響も否めないで、効果の判定は困難な事が多い。

また Sturvick, Gargill¹⁷⁾ によると、Vallestiril は本症に對して、他の合成エストロゲン、例えば Stilbestrol, ethynyl estradiol よりも大量を投與せねばならず、また有効な場合その効果は3~4日目に出現し、おそくも7日目には認められるとしているが、我々の成績もこの知見とほぼ一致している。

本症の場合にも膣脂膏検査を同時に觀察したが、何れの例も老人腔炎の場合と同様に、著明な表層細胞の増

加，帯下酸性度の低下を認めた。

第 8 節 副作用

副作用としては軽度の下腹痛，下痢，悪心，乳房緊張感等が少数例に認められた。即ち，無月経に下痢 1 例（服用量 153mg），乳房痛（同 45mg），悪心 2 例（同 45，75 mg），機能性出血に頭重 1 例（同 18mg），下腹痛 2 例（同 45，63mg），下痢 2 例（同 30，45mg），乳房緊張感 1 例（同 30mg）計 10 例であるが，何れも一過性且つ極めて軽度であり，服用中止を要するものはなく，臨床効果を擧げ得る治療量を服用する範囲内では，従來の合成エストロゲンに見られるものよりも軽度のものゝようである。

體重，尿，血壓，末梢血液像，肝機能等には調査した範囲で異常を認めなかつた。動物實驗による Hambourger⁷⁾ 等の報告では毒性は極めて少く，Gargill⁴⁾ は正常男女に 1 日 12mg 6～8 週投與しても何等異常を認めなかつたとしている。

第 5 章 總括及び結論

1. 新合成エストロゲン Vallestril を臨床的適應症に使用して，その効果について實驗した。

2. 無月経 29 例，機能性出血 30 例，老人腔炎 10 例，小兒外陰腔炎 7 例，排卵抑制 2 例，乳汁分泌抑制 10 例並びに更年期障碍 22 例，合計 110 例にそれぞれ Vallestril を主として経口的，時に腔内に投與してその有効性を認めた。殊に排卵抑制作用は著明で，また子宮出血を起し難い。

3. 副作用は少数例に極めて軽度，且つ一過性に認められたが，何れも服用を中止する必要がなく，又全身的に著明な異常を伴わなかつた。

4. Vallestril は新しい有力な合成エストロゲ

ンで，経口投與に適し，副作用の少い物質である。

最後に恩師長谷川教授の御指導，御校閲を深謝し，併せて教室員諸兄，特に河合，津野(正)兩兄の御援助を感謝する。尙 Vallestril を提供され，研究上の協力を惜しまれなかつた Chicago Searle 社，大日本製藥株式會社，種々御便宜を賜つた三全製藥大宮研究所 近博士，石原技師に感謝する。

文 獻

- 1) Driesche, M.R.: Ann. d'endocrin. 278, 1948.
- 2) Fluhmann, C.F.: Surg. etc. 52:1051, 1931.
- 3) Furuya, H., Deguchi, K., Shima, M.: J. Japan. Obst. & Gynecol. Soc. 1:373, 1954.
- 4) Gargill, S. L.: Personal communication from G.D. Searle & Co. 1953.
- 5) Gennes, L., Bricaire, H., Tubiana, M.: Bull. et Memor. Soc. med. Hopit. Paris.
- 6) Hambien, E.C.: Endocrinol. 20:769, 1936.
- 7) Hambourger, W. E. et al.: Personal communication, summarized data from the division of biological research, G.D. Searle & Co.
- 8) Holmstrom, E.G.: Personal communication, Apr. 29, 1952.
- 9) 井樋等: Vallestril 文獻集, 大日本製藥, 第 1 輯, 1955.
- 10) 岩井, 古屋, 鈴木: 實驗治療, 241 號, 1948.
- 11) Johnson, C.G.: Personal communication, Apr. 18, 1952.
- 12) 成田, 田中, 島貫: 産と婦, 21:11, 1954.
- 13) Netter, A.: Bull. et Memor. Soc. med. Hopit. Paris, No. 3~4, Jan., 1948.
- 14) 奥田, 木村: Vallestril 文獻集, 大日本製藥, 第 1 輯, 1955.
- 15) 佐川等: 同上.
- 16) 齋藤: 日産婦誌, 6:3, 241, 1954.
- 17) Sturwick, M.I., Gargill, S.L.: New England J. Med. 247:829, 1952.
- 18) 塚原: 日産婦誌, 4:997, 1952.

(No. 422 昭 30・10・7 受付)