

合成 gestagens の線維素溶解現象に及ぼす影響

名古屋大学医学部産科婦人科学教室（主任 石塚直隆教授）

寺 尾 俊 彦

概要 生理的な出血である月経，並びにその乱調なかたちである機能性子宮出血は，性ホルモンと密接に関連して発症するが，その出血，止血機序については判然としていない．近年合成 gestagens の出現により，機能性子宮出血の治療は95%以上という優れた止血効果が挙げられているにもかかわらず，その止血機序も解明されていない．著者は合成 gestagens による機能性子宮出血の止血機序を解明するため，合成 gestagens が中枢の性機能以外に，末梢に対して，殊に末梢の凝血学的因子に対して如何なる影響を及ぼすかを検討し，合成 gestagens には，本来の性ホルモンとしての作用の他に，線溶能を阻止する作用をも有する事を知った．即ち，機能性子宮出血患者の血液凝固能，並びに線溶能を測定し，機能性子宮出血患者は正常性周期婦人に比して子宮の線溶能，即ち子宮内膜組織 plasminogen activator 活性が著明に亢進しており，この線溶能の亢進が機能性子宮出血の出血機序と密接な関連があること，次に，この亢進した線溶能は合成 gestagens 投与により著明に抑制されることを知った．合成 gestagens の plasminogen activator に対する抑制は，末梢血中においても認められた．しかし，これらの抑制は，機能性子宮出血治療の如く，合成 gestagens を大量に用いた場合に著明であり，経口避妊の如く gestagens の1日投与量が少い場合には，さほど著明には認められなかつた．合成 gestagens の線溶阻止能は動物実験，並びに in vitro の実験においても確かめ，その抑制は合成 gestagens の投与量に応じた抑制，即ち dose-dependent な抑制であつた．一方，従来より機能性出血の治療には estrogen 製剤も好んで用いられているが，estrogens についても動物実験，及び in vitro の実験で，合成 gestagens と比較検討したが，著明な線溶能抑制は認められなかつた．

以上のことから，合成 gestagens には，本来有する性ホルモン作用の他に明らかな線溶阻止能のあることを結論し得た．

緒 論

子宮より生理的に周期的出血を来す月経，及び正常月経の乱調なかたちである機能性子宮出血の発生機序については，未だ充分解明されていない．

機能性子宮出血の治療には，かなり古くよりホルモン剤が用いられ治療効果をあげて来たが，その止血機序についても，判然としていない．

機能性子宮出血の治療は，少なくとも止血効果に関する限り 19-nor-steroids の出現により一段と進歩し，合成 gestagens による止血効果は，95%以上という優れた治療成績¹⁾が挙げられている．

一方，gestagens による経口避妊に際し，血栓症が偶発したという Jordan の報告²⁾³⁾に端を発し，1963年末迄に米国内での血栓症発生が数百例⁴⁾⁵⁾を数えるに及び，gestagens と血栓症の問題が俄かに注目されるに至つた．

ホルモン剤と凝血学的因子との関連は，近年特に注目

される様になつた．ホルモンと密接な関連においてその発症がみられる月経，及び機能性子宮出血を，中枢的性機能から捉えようとする試みは当然であるが，同時に末梢的な因子，殊に血液凝固学的因子から究明する事も重要な事と思われる．

著者は，以上の観点から，末梢における凝血学的因子，殊に線維素溶解現象が，ホルモン，殊に合成 gestagens によりいかなる影響をうけるかを検討した．

I. 正常性周期婦人，健康男子，去勢婦人における血液凝固能，並びに線溶能

1. 緒言

子宮出血機序の末梢的因子に関する研究は，Markee⁶⁾ (1929), Okkels⁷⁾ (1938) 等の子宮内膜のコイル動脈に関する研究，Caffier⁸⁾ (1930), Smith & Smith⁹⁾ (1945), Page et al¹⁰⁾ (1951) 等の estrogens 消褪と月経前期における線溶現象の亢進に関する研究，Albrechtsen¹¹⁾¹²⁾ による性周期と線溶現象に関する研究，等がある．Albre-

chtsen (1956, 1959) は月経血の非凝固性の解明から出発して、子宮内膜には Plasminogen activator が他臓器に比し多量に存在し、その活性は月経周期により変動し、増殖期に低く、分泌期に高く、月経時にはさらに亢進すること、及び異常増殖内膜にも著明な亢進を認めたと報告している。

合成 gestagens による機能性子宮出血の出血機序、並びに止血機序を末梢的な因子から捉える目的で、著者はまず正常群の血液凝固能、並びに線溶能を、特に線溶能については子宮内膜組織線溶能を測定した。

2. 実験対象、並びに実験方法

(1) 実験対象

イ) 正常性周期婦人

B.B.T. が 2 相性を示す正常性周期婦人 7 例について血液凝固能を、さらに 61 例について、線溶能を測定した。

ロ) 健康男子

健康男子 3 例について血液凝固能、並びに線溶能を測定した。

ハ) 去勢婦人

子宮筋腫、又は卵巣嚢腫のため、両側卵巣を剔除し 1 年以上経過して B.B.T. が 1 相性を示す婦人 3 例について、血液凝固能、並びに線溶能を測定した。

(2) 実験方法

まず血液凝固能の全体を把握するため、Ca 再加凝固時間を測定し、血液凝固の各段階に対しては、第 1 段階はトロンボプラスチン生成試験を、第 2 段階に対してはプロトロンビン時間を、第 3 段階に対してはフィブリノーゲン量を測定した。第 4 段階である線維素溶解現象は、末梢血と、子宮内膜について測定した。

イ) Ca 再加凝固時間¹³⁾

citrate plasma 0.1ml に CaCl_2 0.2ml を 37°C の恒温槽内で加え、凝固時間を測定した。

ロ) トロンボプラスチン生成試験 (thrombo-plastin generation test)

Biggs & Macfarlane¹⁴⁾ に従って測定した。

ハ) プロトロンビン時間 (prothrombin time)

全血漿を使用して Quick¹⁵⁾ の 1 段階を行なうとともに、その血漿を倍数稀釈してプロトロンビン能の余力をも調べた。

ニ) フィブリノーゲン量 (fibrinogen)

moist weight¹⁶⁾ 法により測定した。

ホ) 線溶能

a) 末梢血

アストラップ¹⁷⁾ 標準、並びに加熱平板法 (Astrups standard and heated fibrin plate) を用いて測定した。肘静脈より得た citrate plasma を稀釈後、酢酸を加えて pH 5.2 にして Euglobulin 分層¹⁸⁾ を得た。その Euglobulin をベロナール緩衝液に溶解し、その 0.03ml をフィブリン平板上に載せ、18 時間、37°C で incubate し、溶解した面積を測定して Eug. 活性、即ち free plasmin とした。又、先に得た Euglobulin 溶解液に、streptokinase 2000 単位/ml の溶解液を等量加えた液 0.03ml を、フィブリン平板上で incubate した時の活性を Eug.+SK 活性、即ち total plasmin 活性とした。

b) 子宮内膜

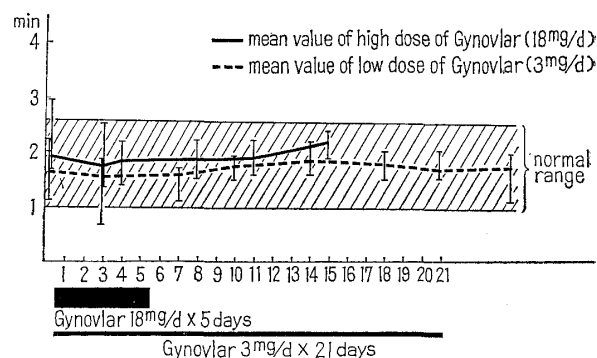
子宮内膜を加熱フィブリン平板上に載せて incubate するとフィブリンを溶解しないが、標準フィブリン平板上に載せると溶解する。これは、子宮内膜に組織 plasminogen activator が多量に存在することを意味する。子宮内膜を内膜一掻き検査により得、その 20mg を標準フィブリン平板上に載せ、組織 plasminogen activator 活性を測定した。その活性値は溶解リングの直径の積で表わした。

3. 実験結果

イ) 正常性周期婦人

正常性周期婦人の血液凝固能を測定した (図 1～4)。正常性周期婦人の Ca 再加凝固時間は 1 分～2 分 30 秒の間にあり、性周期による変動は認められなかつた。トロンボプラスチン生成試験は、4 分にして最高の凝固能を示し、10～20 秒で凝固した。やはり性周期による変動は認められなかつた。プロトロンビン時間は、10～12 秒であつた。血漿を稀釈した場合には、2 倍稀釈で 11～16 秒、4 倍で 20～28 秒、8 倍で 35～45 秒であつた。フィブリノ

図 1 Recalcification Time following the administration of Gynovlar



昭和42年11月1日

寺尾

1325—3

図2 Thromboplastin Generation Test at the 3rd day of Gynovlar administration

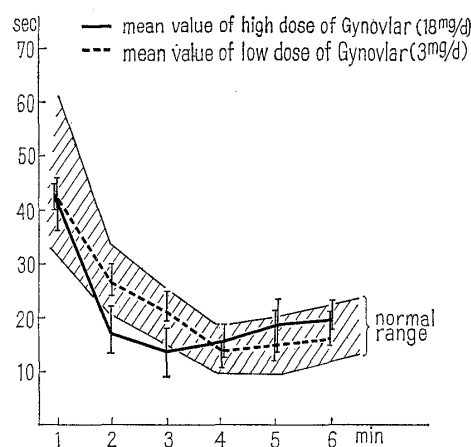


図3 Prothrombin Time at the 3rd day of Gynovlar administration

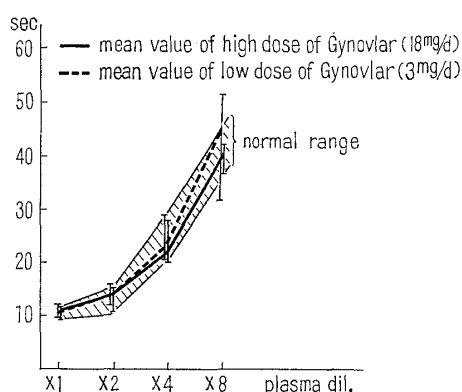
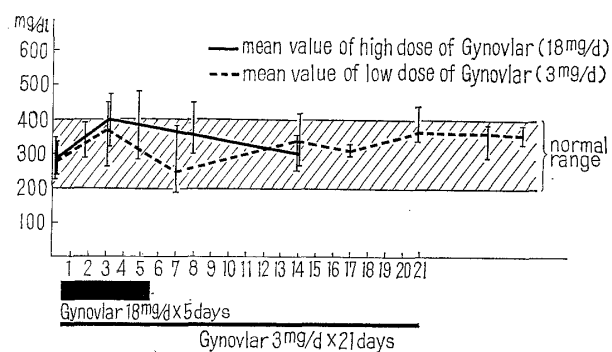


図4 Fibrinogen following the administration of Gynovlar



ーゲン量は 200～400mg/dl の範囲にあり、性周期による変動は認められなかった。

線溶能については、末梢血では図5の如くであった。即ち、free plasmin は0の値を示すものも多数みられ

図5 Plasmin Activity in Blood from the women with regular menstrual cycle

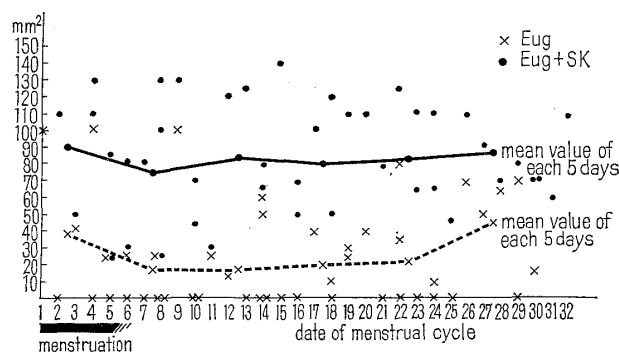
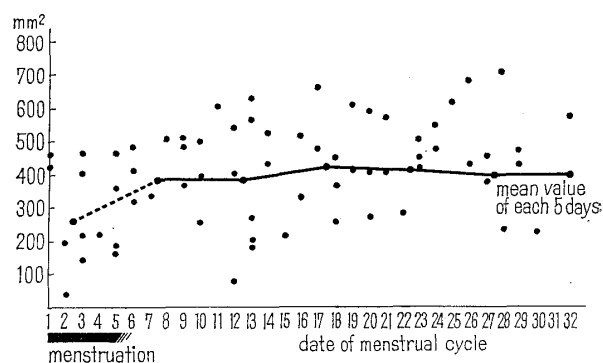


図6 Endometrial Tissue Plasminogen Activator from the women with regular menstrual cycle



たが、全体としては月経中、並びに月経前期にやや活性増加の傾向がみられた。total plasmin については、30～130mm² の間に広く分散したが、その平均値は、約80mm² であり、全周期を通じて殆ど変化は認められなかった。

子宮内膜の線溶活性は、図6の如くである。即ち、子宮内膜組織 plasminogen activator 活性は、200～700mm² の範囲にわたり広く分布し、各5日毎の平均値は約400mm² でほぼ一直線となるが、月経期は、やや低い活性であった。

ロ) 健康男子、並びに去勢婦人

健康男子、並びに去勢婦人の血液凝固能は、正常性周期婦人の凝固能とほぼ同じ値であった。

4. 小括、並びに考按

正常性周期婦人、健康男子、並びに去勢婦人の血液凝固能は、3者の間に変化を認めなかった。

線溶能については、末梢血では free plasmin が0の値を示すものも多数みられたが、全体としては月経中、

並びに月経前期にやや活性増加の傾向があつた。total plasmin の値は30～130mm²の間に広く分散し、性周期を通じて、殆んど変化は認められなかつた。

子宮内膜線溶活性は、月経期にやや低い値であつたが、全性周期を通じてほぼ同じ値であり、平均400mm²であつた。性周期による子宮内膜線溶活性の変動は、Albrechtsen¹²⁾が報告した程有意な差は認められなかつた。

II. 合成 gestagens の血液凝固能、並びに線溶能に及ぼす臨床的研究

1. 緒言

緒論において述べた如く、機能性子宮出血の発生原因については、性機能内分泌系、即ち間脳—下垂体—卵巢—子宮系の乱調による事は誤りないとしても、その部位について、或いはそれを誘起する真因について、未解決の点が多い。しかし、その発生原因は分らないにせよ実際臨床では、合成 gestagens を投与すると容易に止血する事が多い。機能性子宮出血の治療効果は、合成 gestagens の登場により95%以上の効果が期待される様になった。これは合成 gestagens が、それが持つ本来のホルモン作用の他に、局所的な止血作用をも併せ持つのではないかと示唆される。

著者は以上の観点から、まず機能性子宮出血患者の血液凝固能、並びに線溶能について検索し、それが gestagens 投与により如何なる影響を受けるかを検討した。一方、経口避妊と血栓症発生との関連において、合成 gestagens が血液凝固能、並びに線溶能に及ぼす影響を検討する必要があると思われる。経口避妊時の合成 gestagens 投与と、機能性子宮出血治療における合成 gestagens 投与では、その投与量に差があり、その意味からも両者を比較検討した。

2. 実験対象、並びに実験方法

(1) 実験対象

イ) 機能性子宮出血患者

臨床的、並びに組織学的に機能性子宮出血と診断された患者28例を、Norluten (nor-ethisterone 5mg/錠)、又は Gynovlar (nor-ethisterone-acetate 3mg+ethinyl-estradiol-3-methyl-ether 0.05mg/錠)、15mg～20mg/日×5日間投与により治療し、その治療経過に従つて血液凝固能、並びに線溶能を測定した。

投与により、全例とも3日以内に止血した。

ロ) 経口避妊婦人

避妊を目的とした婦人、又は治療目的で排卵抑制を行

なう婦人にB.B.T. が治療前に2相性なるを確かめた上、Gynovlar 1日1錠宛21日間投与した際の血液凝固能、並びに線溶能を測定した。これらの症例は、総計24例で、そのうち8例は第1周期目の婦人、16例はすでに12～17周期、経口避妊を行なつて来た婦人である。

ハ) 健康男子、並びに去勢婦人

第I編で述べた健康男子、並びに去勢婦人に、実験的に gestagens を投与して、血液凝固能、並びに線溶能を測定した。gestagens の一日投与量が大量(20mg/日)の場合、及び少量の場合(3mg/日)について検討した。

(2) 実験方法

第I編において述べたと同様の方法に従つて血液凝固能、並びに線溶能を測定した。

3. 実験結果

イ) 機能性子宮出血患者

機能性子宮出血患者の血液凝固能に関しては、Ca 再加凝固時間、トロンボプラスチン生成試験、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン量ともに、正常性周期婦人の値と差を認めなかつた。

これら機能性子宮出血患者に合成 gestagens を投与し、3日目毎に血液凝固能を測定した結果は、図1～図4の実曲線に示した値であつた。即ち、gestagens を投与しても、Ca 再加凝固時間、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン量は、ともに正常範囲内での変動であつたが、トロンボプラスチン生成試験には、変動が認められた。図2の如く、Gynovlar 18mg/日×5日間投与すると、投与第3日目にトロンボプラスチン生成能が短縮し、被検血漿混合後2分にしてトロンボプラスチンが生成され、3分にして完了するという結果を得た。しかし Gynovlar 投与第3日以外の日に行なつた検査結果は、正常性周期婦人の変動と同じ値であつた。

一方、機能性子宮出血患者の線溶能に関しては、図7、8の如き変動であつた。即ち、図7は末梢血線溶能の変動であるが、機能性子宮出血患者の末梢血 Eug., 並びに Eug.+SK 活性は正常性周期婦人の活性と変化はなかつたが、Gynovlar を投与するとfree plasmin(×印)は投与開始直後より投与終了まで0の値を示し、投与終了後の消褪出血時には15mm²、消褪出血終了後には25mm²と変化した。一方、total plasmin (●印)は投与開始とともに逆に増加し、消褪出血時にはその活性が低下した。

子宮内膜線溶活性の変動は、図8の如くで、図は機能性子宮出血患者28例の平均活性変動を示している。機能

図7 Plasmin Activity in Blood following the administration of high dose of Gynovlar (18mg/d)

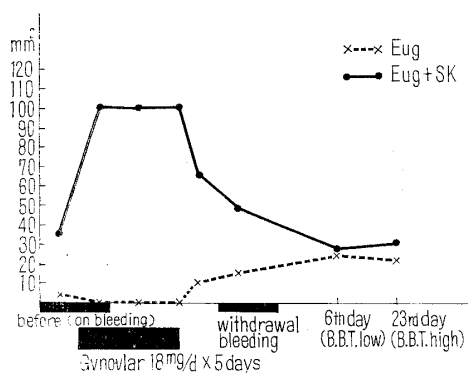
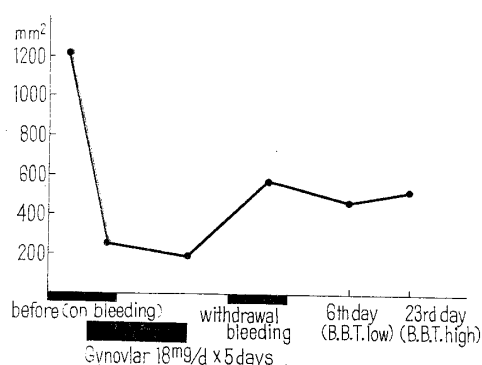


図8 Endometrial Tissue Plasminogen Activator following the administration of high dose of Gynovlar (18mg/d)



性子宮出血患者の子宮内膜組織 plasminogen activator 活性は、正常性周期婦人の活性に比して、明らかな活性度の上昇を認め、平均約1200mm²であつた。これら患者に gestagens を投与すると子宮内膜組織 plasminogen activator 活性は著明に変動した。即ち、gestagensを投与すると亢進した子宮内膜組織 plasminogen activator 活性が明らかに抑制された。消退出血時には、又軽度の活性の上昇を認め、消退出血止血後では、正常範囲内の変動であつた。

ロ) 経口避妊婦人

経口避妊婦人の血液凝固能に関しては、図1～図4の点曲線で示した値であつた。即ち、Ca 再加凝固時間、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン量、又、機能性子宮出血患者に大量の gestagens を投与して変動のあつたトロンボプラスチン生成試験、いずれの凝固能も、正常範囲内での変動であつた。

図9 Plasmin Activity in Blood following the administration of low dose of Gynovlar (3 mg/d)

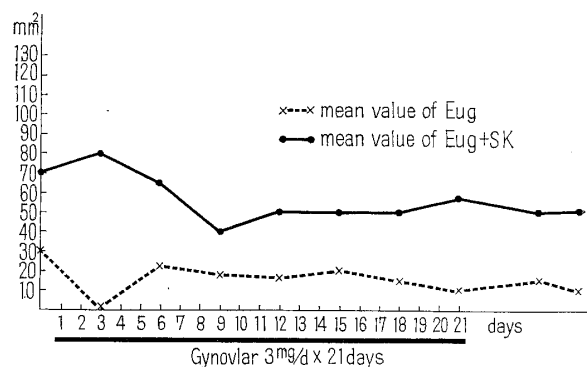
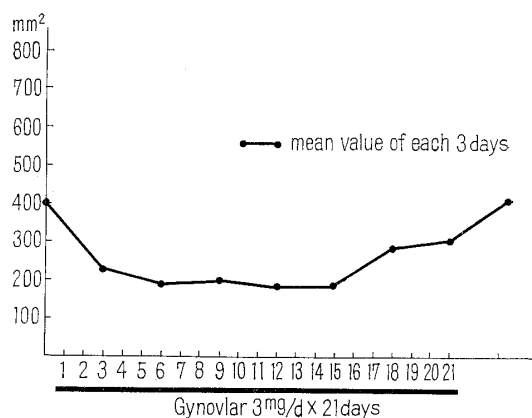


図10 Endometrial Tissue Plasminogen Activator following the administration of low dose of Gynovlar (3mg/d)



経口避妊婦人の線溶能については、図9、10、の如くである。図9は経口避妊婦人24例の末梢血線溶能平均活性値の変動を示した。gestagens 投与第3日に free plasmin が全例とも0となり、total plasmin は逆に増加の傾向を示す以外には、正常婦人の性周期による変動と、ほぼ同じであつた。尚、経口避妊を開始して第1周期目の婦人と、すでに長期間経口避妊を行なつて来た婦人との間に、差は認められなかつた。

経口避妊婦人の子宮内膜線溶活性については、図10の如き変動であつた。投与開始第3日にして、子宮内膜組織 plasminogen activator 活性は抑制され、正常性周期婦人の活性平均値 400mm² に比して低い 200mm² 前後の活性を続け、投与18日目頃より活性度が増加し、300mm²前後となつた。投与終了後消退出血時には 420mm²であつた。

ハ) 健康男子、並びに去勢婦人

図11 Influences of norethisterone on plasmin in blood from the healthy men (Astrup's heated fibrin plate)

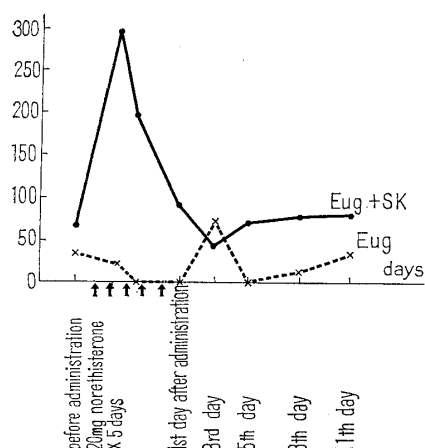
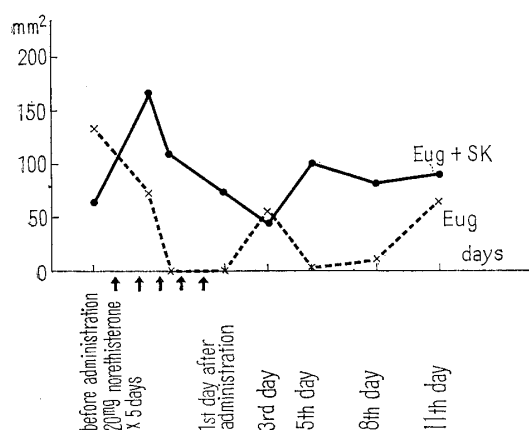


図12 Influences of norethisterone on plasmin in blood from the castrated women (Astrup's heated fibrin plate)



卵巣ホルモンの影響を受けない健康男子、並びに去勢婦人に gestagens を投与しても、機能性子宮出血患者に投与した際にみられたと同様の活性変動が認められた。即ち gestagens を大量 (Norluten 20mg/日×5日間) 投与すると、トロンボプラスチン生成試験において、投与第3日に凝固能の短縮が認められた。又、Ca 再加凝固時間、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン量は機能性子宮出血患者に gestagens を投与した場合と同様、正常範囲内での変動であつた。しかし、末梢血線溶活性は図11, 12の如く gestagens 投与により free plasmin の抑制, total plasmin の上昇が認められた。

一方、経口避妊に用いる様な少量 (Gynovlar 3 mg/日×21日間) を実験的に健康男子、並びに去勢婦人に投与

すると、経口避妊婦人に投与した際と同様の变化であつた。即ち、血液凝固能には変化はなく、末梢血線溶能は Gynovlar 投与の初期に free plasmin 活性の抑制, total plasmin 活性の増加が認められた。

4. 小括、並びに考按

gestagens による機能性子宮出血の止血機序を解明する目的で、機能性子宮出血患者に gestagens を投与した場合、経口避妊の如く少量の gestagens を投与した場合、又卵巣ホルモンの影響を受けない健康男子、並びに去勢婦人に、gestagens を実験的に投与して、gestagens の血液の凝固能、並びに線溶能に及ぼす影響を検討した。

血液凝固能に関しては、機能性子宮出血治療の如く、gestagens を大量に投与した際には、凝固第1段階のトロンボプラスチンの生成が促進され、その促進はgestagens 投与の初期に認められた。凝固第2段階のプロトロンビン時間、凝固第3段階のフィブリノーゲン量については、殆んど変化を認めなかつた。血液凝固能の全体を把握する Ca 再加凝固時間についても異常を認めなかつた。

合成 gestagens 投与による血液凝固能の変動に関する研究は、経口避妊と血栓症発生との問題に関連して数多くの報告^{19)~22)}がある。Egeberg & Owren¹⁹⁾はgestagens による経口避妊に際し、凝固第Ⅷ因子の増加による凝固第1段階の hypercoagulability を認めたと報告しているが、著者の実験成績では gestagens を大量に投与した際にのみ凝固第1段階の亢進が認められた。

線溶能に関しては、gestagens を投与すると著明な変動が認められた。

即ち、機能性子宮出血患者の子宮内膜線溶活性は、正常性周期婦人の 400mm² に比し、明らかな活性の上昇を認め、平均1200mm²であつた。これら患者にgestagens を投与すると止血し、止血時の子宮内膜組織 plasminogen activator 活性は著明に抑制されていた。次に、消退出血時には、又軽度の活性の上昇を認め、消退出血が止血した治癒状態時には、正常性周期婦人の活性と同じ値であつた。即ち、gestagens による機能性子宮出血の治癒過程における各時相の出血、止血状態と、子宮内膜組織 plasminogen activator 活性とは並行的関係にあつた。

そこで著者は、gestagens による機能性子宮出血の止血機序には、gestagens の子宮内膜線溶抑制が、主たる役割をはたす因子の1つであると推論した。

一方、末梢血に対する gestagens の作用は、gestagens

を投与すると末梢血 free plasmin が抑制され, total plasmin が逆に増加の傾向にあつた. これは gestagens が, plasminogen activator を抑制し, plasminogen から plasmin になる過程が阻害されて起る現象とも考えられる.

即ち, gestagens は組織における線溶能, 及び末梢血線溶をとともに抑制する作用のある事を知つた.

機能性子宮出血の発来機序を, 線溶現象から捉えようとする試みは, 月経血が非凝固性であることから出発した Albrechtsen¹¹⁾¹²⁾ の研究以来, 数多くの報告^{23)~25)}がある. しかしながら, その止血機序の解明は, 主として病理組織学的見地からのみなされ, 末梢における凝血学的因子からの検索はなされていない.

著者は, gestagens による機能性子宮出血の止血機序を解明する目的で, 凝血学的因子から検討し, gestagens には gestagens の持つ本来の性ホルモン作用の他に, 線溶阻止能をも具備することを知つた. gestagens は, 機能性子宮出血を止血する目的で用いる場合には, 合目的性のある薬剤である. しかし, gestagens を経口避妊に用いる場合には, gestagens の持つホルモン作用以外の作用は, 本来の目的とは反する. 著者は, この意味からも経口避妊婦人における血液凝固能, 並びに線溶能を測定したが, 経口避妊では, gestagens の1日投与量が比較的少ないためか, 機能性子宮出血治療の際にみられた様な著明な凝固能, 並びに線溶能の変動は認められなかつた. gestagens の投与量の差によつて起る線溶能の変化については, 動物実験においても検討したので, 第Ⅲ編で述べる.

緒論において述べた如く, 経口避妊と血栓症発生の問題は米国では, 1つの社会問題ともなつた. そして1963年, 米国FDAの要請により committee が持たれ, gestagens と血栓症発生との統計的観察がなされた. その結果, gestagens 非投与群の血栓症発生率との比較から, 経口避妊と血栓症発生との間には相関々係はないと, 一応結論付けた²⁾. しかしその後, この統計的処理に反論する論文²⁷⁾もみられる. 日本における経口避妊field trialの結果では, 現在迄に血栓症発生の報告をみない.

しかし以上述べた如く, gestagens には線溶能を抑制するという性格をも具備することが分つた. 通常の経口避妊量内での血液凝固能, 並びに線溶能の変化は著しいものではないにせよ, 血栓症発生素地のある人, 例えば肥満, 手術, 外傷, 分娩直後, 血栓症が既往にある人などに対する投与は, かかる gestagens の性質を熟知の

上, 当然慎重になさねばならないと考える.

gestagens も他の薬剤同様, 副作用となり得る各種の性格を具備する以上, 可及的少量の gestagens で本来の目的を遂げることが望まれる.

III. 合成 gestagens と線溶能に関する基礎的研究

1. 緒言

Ⅱにおいて述べた如く, 機能性子宮出血の治療, 及び経口避妊の臨床的研究から, gestagens は gestagens の持つ本来のホルモン作用の他に, 線溶阻止能を併せ持つ事を知つた. そこで, その線溶阻止能が, gestagens そのものの線溶に対する作用かどうかを検討した.

機能性子宮出血の治療には, estrogen 製剤も好んで用いられ, 治療効果を挙げて来た. 又, 合成 gestagens 製剤は, gestagens の製造過程において, estrogen の混在する可能性が考えられる. 又, 著者が臨床実験に用いた gestagens 製剤のうち, Gynovlar はgestagenとestrogenの混合剤である. その意味から合成 gestagens の線溶能を検討するためには, estrogen の線溶能に対する態度を検討する必要がある. そこで, in vitro 実験, 並びに動物実験により, 両者の線溶能に対する態度を比較検討した.

次に, Ⅱで述べた様に, gestagens が持つ線溶阻止能は, その投与量によつて差が認められた. その点についても, 動物実験を用い, 検討した.

2. 実験対象, 並びに実験方法

(1) in vitro 実験

nor-ethisterone, 各種 estrogen, 及び各種ステロイド・ホルモンを, プロピレン・グリコールに溶解 (80°C, 20分) し, 2%フィブリノーゲン溶解液内に添加後, トロンビンを加えてホルモン添加フィブリン平板を作成した. 対照群にはプロピレン・グリコールのみ 0.3ml 宛添加, ホルモン添加群は各種ステロイド・ホルモン1~200γ含有のプロピレン・グリコール 0.3ml 宛添加した. それら添加フィブリン平板に, 手術の際剔出した同一子宮内膜20mgを載せ, 組織 plasminogen activator 活性を測定した.

(2) 動物実験

Wistar 系 rats (体重約 100 g) に gestagens, 及び estrogen を投与して, 線溶能に及ぼす影響を検討した. nor-ethisterone-acetate を経口的に 1mg, 5mg, 10mg 連日投与して, 3日目毎に各群より3匹ずつ屠殺した. 屠

図13 Influences of steroidhormones on tissue activator. (Astrup's fibrin plate containing various steroidhormones)

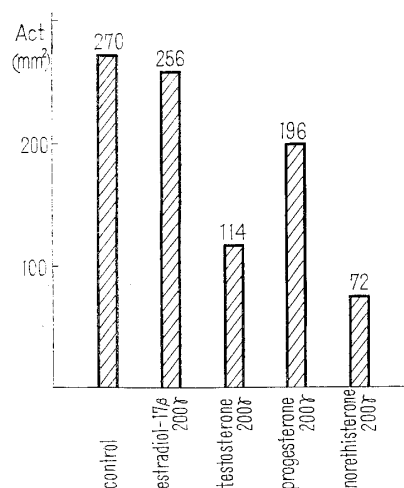
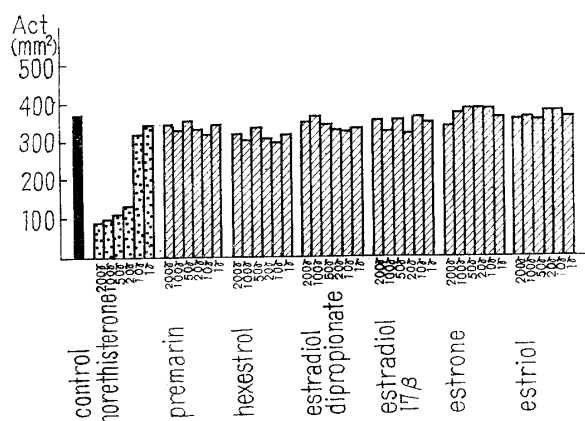


図14 Influences of estrogens on tissue activator (Astrup's fibrin plate containing various estrogens)



殺後直ちに子宮を剔出，その20mgをフィブリン平板上に載せ，線溶能を測定した．又 estradiol-17 β を1 γ ，10 γ ，25 γ ，50 γ 連日筋肉内注射し，同様3日目毎に屠殺し，線溶能を測定した．尚，対照群には食餌以外には何も与えず，投与群と同様3日目毎に屠殺して測定した．

3. 実験結果

(1) in vitro 実験

図13は各種ステロイド 200 γ を各フィブリン平板内に添加して，子宮内膜組織 plasminogen activator 活性を測定した結果であるが，testosterone，及びnor-ethisterone添加群では，プロピレン・グリコールのみを添加した対照群に比し，組織 plasminogen activator 活性は，著明

図15 Endometrial Tissue Plasminogen Activator in Rat following the administration of norethisterone-acetate

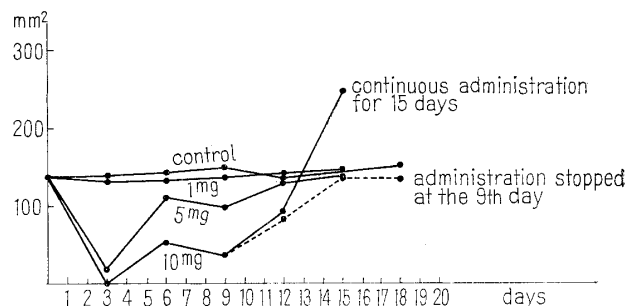
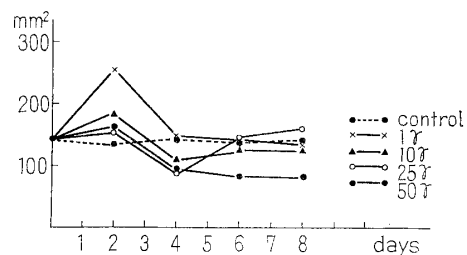


図16 Endometrial Tissue Plasminogen Activator in Rat following the administration of estradiol-17 β intra-mus. inj.



に抑制されていた．

又，図14の如く，この抑制は nor-ethisterone の添加量に応じた抑制であつた．その他の各種 estrogen 添加群では，抑制が認められなかつた．

(2) 動物実験

Wistar 系 rats に nor-ethisterone-acetate を投与した際の線溶能の変動は図15の如くである．

即ち，nor-ethisterone-acetate 1mg/日投与群では，子宮内膜組織 plasminogen activator 活性は抑制されなかつた．5mg/日，10mg/日投与群では，投与第3日に子宮内膜組織 plasminogen activator 活性が著明に抑制され，その抑制は日を追つて回復した．

一方，estradiol-17 β を投与した際の線溶能の変動は図16の如くである．

即ち，estradiol-17 β を投与すると，投与の初期に活性増加の傾向があり，抑制は認められなかつた．

4. 小括，並びに考按

gestagens, estrogens, 及びその他のステロイド・ホルモンを，フィブリン平板作成の際平板内に添加し，in vitro における gestagens の線溶阻止能を検討した．in vitro の実験においても，gestagens は子宮内膜の線溶

能を抑制した。その抑制は、gestagens 添加の量に応じた抑制であつた。一方、estrogens を平板内に添加しても、線溶能の抑制は認められなかつた。

そこで、gestagens の線溶能抑制は、gestagens が子宮内膜組織 plasminogen activator を直接抑制していると推論された。

次に、動物実験においても gestagens の線溶抑制が観察された。一方、estrogen は線溶を抑制しない。即ち、動物実験においても、gestagens 投与時の線溶能抑制が、gestagens そのものの作用であると推論された。

又、その抑制は、gestagens 投与の量に応じた抑制であり、in vivo における gestagens の線溶阻止能も、dose-dependent なることが分つた。

総括、並びに結論

gestagens を治療目的、並びに実験的に大量に投与した場合の血液凝固能、及び線溶能に及ぼす影響について検索し、さらに経口避妊 field trial において gestagens の血液凝固能、及び線溶能に及ぼす影響について比較検討した。さらに又、in vitro 実験、及び動物実験を行ない、estrogens と比較検討し、次の如き結果を得た。

1) 血液凝固能に関しては、機能性子宮出血患者の治療目的に用いられるような gestagens の大量投与時に、凝固第1段階のトロンボプラスチンの生成が促進され、その促進は、gestagens 投与の初期に認められた。その他の Ca 再加凝固時間、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン量は正常範囲内での変動であつた。

しかしながら、経口避妊の際に用いられる gestagens の投与量では、Ca 再加凝固時間、トロンボプラスチン生成試験、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン量のいずれも、殆んど変化を認めなかつた。

2) 線溶能に関しては、gestagens を機能性子宮出血患者に投与すると、亢進された子宮内膜組織 plasminogen activator は、著明に抑制されると同時に止血し、消褪出血時には再び軽度の活性の上昇を示し、消褪出血の止血時にいたつて正常値に復帰した。即ち、子宮内膜の plasminogen activator 活性と子宮出血、止血の状態とは並行的関係にあり、この plasminogen activator は子宮出血、止血機能を左右する重要な因子の1つであると考えらる。

gestagens の組織 plasminogen activator 抑制能は、他のステロイド・ホルモンに比し強力であること、直接的抑制であること、並びに dose-dependent であることを、in vitro 実験、及び動物実験で確認し得た。

末梢血線溶能に関しては、gestagens を投与すると、

末梢血中の free plasmin 活性が抑制され、一方 total plasmin 活性が増加した。これは gestagens が plasminogen activator を抑制するため、plasminogen から plasmin になる過程が阻害されて起る現象であると推論した。

gestagens による経口避妊時の線溶能に関しては、子宮内膜、並びに末梢血ともに、gestagens を大量に用いた際みられる様な著明な線溶抑制は、認められなかつた。

3) 以上総括すると、gestagens がその作用点の1つとして、線維素溶解現象を抑制する作用のあることを結論し得た。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師石塚直隆教授に深甚なる謝意を捧げます。又、種々御指導、御協力を賜った川島吉良講師、加納泉講師、並びに教室員諸兄に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 石塚直隆：産婦人科治療，2：647 (1961) —2) Jordan, W.M. : Lancet, 7212 : 1146 (1961) —3) Jordan, W.M. : Brit. Med. J., 5302 : 478. (1962) —4) Conference. : Thromboembolic phenomena in women: Proceedings, Chicago : G.D. Seale (1962). —5) McWilliam. : Canad. Med. Ass. J., 88 : 1032 (1966). —6) Markee, J.E. : Am. J. Obst. & Gynec., 17 : 205. (1929). —7) Okkels, H. : Acta path. microbiol. scand., 15 : 150. (1938). —8) Caffier, P. : München med. Wchnschr. 77 : 389. (1930) —9) Smith, O.W., Smith, G.V.S. : Science, 102 : 253. (1945) —10) Page, E.W. et al. : Am. J. Obst. & Gynec., 62 : 1100 (1951). —11) Albrechtsen, O.K. : Acta endocrinol., 23 : 219. (1956) —12) Albrechtsen, O.K. : Acta physiol. scandinav., 47, Supplementum 165. (1959). —13) 福武勝博・菅野浩和：血液凝固検査法，46，克誠堂，東京，(1957). —14) Biggs, R. & Macfarlane, R.G. : Blood coagulation and its disorders : Blackwell, Oxford. (1953). —15) Quick, A.J. : Am. J. Med. Sci., 190 : 501. 1935). —16) Glendening, M.B. et al. : Am. J. Obst. & Gynec., 70 : 665. (1955). —17) Astrup, T. : Arch. Biophys., 40 : 346. (1952). —18) Downie, G.R. & Clifton, E.E. : Proc. Soc. Exper. Med., 71 : 138. (1949). —19) Egeberg, O. & Owren, P.A. : Brit. Med. J., 26 : 220. (1963). —20) Sobrero, A.J. et al. : JAMA, 185 : 136. (1963). —21) Rutherford, R.N. et al. : Obst. & Gynec., 24 : 886. (1964). —22) Margulis, R.R. et al. : Am. J. Obst. & Gynec., 93 : 161. (1965). —23) 野田克己：臨婦産，14 : 923. (1960). —24) Fuhrmann, K. : Zbl. Gynäk., 84 : 1457 (1963). —25) 福武・佐藤・杉浦・相馬・藤原：臨婦産，17 : 772. (1963). —26) FDA Report on Enovid : JAMA, 185 : 776. (1963). —27) Winter, I.C. : Metabolism, 14 : 442. (1965).

(No. 2022 昭42・2・6 受付)