Japan Society of Obstetrics and Gynecology

依頼稿

合成黄体ホルモンについて

京都府立医科大学教授
徳田 源市

まえがき

ラットの妊娠時に卵巣にできる黄体をとり除くと妊娠が中絶することがわかつて以来この黄体より粗抽出物をとりだし，これが妊娠継続に有効な物質であることが証明され，次いで結晶として取り出されてその構造式が決定された．

その後合成の段階には入り，ステロイド核の部分合成が可能になりより安価にこれが入手できるようになつた．次にはこれらの化合物がより安定し，経口投与によつても活性を失わないような形のものが作りだされた．黄体摘除動物の妊娠維持作用を指標とした本来の黄体ホルモン作用を持つ多くの薬剤の合成を促した．

しかし合成黄体ホルモンのあるものはその母体である天然の黄体ホルモンとはかなりちがつた特別な性質を示すことが多い．これらの合成黄体ホルモンはもはやホルモンでなく，いわゆる薬剤という名で呼ばれるべきであろうが，その化学構造とこれの示す生物学的効果との関係を明らかにすることにより，より有効な黄体ホルモン様作用を示す薬剤を求める手がかりになるであろうと考えた．

黄体ホルモン活性

普通黄体ホルモンの活性は，体重 800～1,000 gの未熟ウサギに毎日 0.5μg/ml ずつ6日間連続注射し第7日目より検体を5日間注射，最後の注射後次の日にウサギをと殺，子宮をとり4％formalin液に固定，凍結標本を作りこれをMcPhailのスケールでみることになつている．この方法による場合は progesterone と同様な作用を持つているものは同じ規準で比較することができるが，合成黄体ホルモンの場合はいろいろの活性の解離があるために黄体ホルモン活性の指標とすることは困難である．

またウサギの子宮内膜の炭酸脱水酵素活性（C.A.A.）が黄体ホルモンの投与により高くなることを Lutwak-Mannが報告し，その後 Pincus，三宅によりこれについて詳細に研究され，これを黄体ホルモン活性の定量測定に使うことができることを明らかにした．

われわれはこれを使用して種々の progestin について検討した[1]．この場合 non estrogenic progestin である dehydro-retroprogesterone (DHRP) は progesterone と似た効果を示し，17-acetoxyprogesterone (17AP) 系の 6α-methyl-17-acetoxyprogesterone (MAP)，6-dehydro-6-methyl-17α-acetoxyprogesterone(Δ^6MAP)，6-dehydro-6-chloro-17α-acetoxyprogesterone (Δ^6CAP) は少量で強い効果を現わした．

これに反しestrogenic progestin は 17α-methyl-19-nortestosterone (MNT)，17α-ethynyl-19-nortestosterone (ENT)，17α-ethynyl-5, 10-estrene-17β-ol-3-one (EEO)，17 α-ethynyl-4-estrene-3β. 17β-diol diacetate (EEDA) では C.A.A. の用量反応曲線の勾配は小で，McPhail assay によつてもその活性は小であつた．

つまりestrogenic progestin ではMcPhail assayでみても C.A.A. でみても黄体ホルモン活性は低い．

次にマウスの子宮腔内に直接検体を注入して子宮内膜の間質の核にあらわれる変化を指標とするHooker-Forbes 法によるとENTのような McPhail 法で比較的強い反応を示したにかかわらず，ほとんどその作用が認められないが，逆に Hooker-

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

Fobes 法で強い作用を示す 17α-hydroxyprogesteroneは McPhail法ではほとんど作用を示さない．

以上はその一部を示しただけであるが，いろいろの点で合成黄体ホルモンは progesterone に比較して作用の解離が強い．これら合成のprogestinの黄体ホルモン作用を何をもつて表現するかが問題であるが，われわれは一応 McPhail 法によつて検討した．

合成黄体ホルモンの分類

化学構造より分類して，われわれは次のように分類した．

- ◉Pregnane 系 progestin
  - (1) Progesterone 系 progestin
  - (2) Retroprogesterone系progestin
  - (3) 17α-hydroxy progesterone 系 progestin
- ◉Androstane 系 progestin — Testosterone 系 progestin
- ◉Estrane 系 progestin
  - (1) 19-nortestosterone 系 progestin
  - (2) Estrenol 系 progestin

C-20 位の置換

Pregnane 系 progestin を特徴づけているものは，20位がcarbonyl基になつていることである．この20位の carbonyl 基がhydroxy 基にかわると 20α-hydroxypregnen-4en-3one となり，progesterone の 0.2～0.3の活性を持つた物質となる．またhydroxy基が20β位につくと 0.1～0.2の活性しかもたない物質に変わる．合成の黄体ホルモンでもこの反応は認められるもので，われわれは 6-dehydroretroprogesterone (6DHRP) や 6-dehydroprogesterone でこれを証明した[2]．

6ＤＨＲＰを投与した婦人尿から $\Delta^{4,6}$-retropregnadien-20-ol-3-one を分離することができた．また6ＤＨＲＰと肝との incubation 実験によつても，また本剤を投与したウサギの胆汁中からも $\Delta^{4,6}$-retropregnadien-20-ol-3-one を回収することができた．

しかしこのような C-20 位の carbonyl の還元が簡単に肝などで進行しこの反応に引き続いてさらに他の反応が進行し，C-20 位 carbonyl の還元が不可逆的になつてしまつたようなときはその活性は弱められてしまう．

C-17α 位を methyl とか臭素原子とかまた C-21位を弗素原子で置換すると20位の電子密度は高くなり黄体ホルモン作用も強くなつてくる．

3 ketone 構造

また多くの黄体ホルモン作用をもつ物質に共通な構造に Δ^4-3-ketone がある．3位の ketone 基または 3β-hydroxy 基は黄体ホルモン作用をあらわすうえに是非必要であると考えられていた．しかし 3-deoxy の合成黄体ホルモンが作られ，しかも高い活性をもつている．また C-3に塩素を持つ 3β-chloro-6-methyl-16α, 17α-isopropylidenedioxy pregn-5en-20 one も黄体ホルモン作用を持つている．したがつて 3-ketone は黄体ホルモン活性に関係ないようであると言われているが，われわれの実験では 17α-ethynyl-estrenol をウサギ肝と incubation した実験で 17α-ethynyl-19-nortestosterone をえた．すなわち 3-ketone 体に代謝されて黄体ホルモン活性をあらわすようになつたと考えられる．

Δ^4-結合

4—5の2重結合はまた黄体ホルモン活性に欠かすことのできないものであるとされていた．4—5の2重結合が切れて5位に水素が添加されるとき β 位には入るが，この形になると黄体ホルモン活性は全くなくなつてしまう．Δ^1あるいはΔ^6がΔ^4の結合があるうえにつけられる場合にはもとの化合物より活性が上昇する．とくにこの上昇は経口投与のときに著しい．その順序は$\Delta^{4,6}>\Delta^{1,4,6}>\Delta^{1,4}>\Delta^4$ のようである．また Δ^5 のとき，あるいは Δ^{5-10} のときは経口投与により胃内の低いpHにより Δ^4 になるといわれている．

6位の置換体

6位が置換されていることは合成黄体ホルモンによくみられるところである．6位の置換は 6α-bromo, 6α-chloro, 6α-fluoro, 6α-methyl などにみられ，その母化合物より活性が強い．われわれは 6α-methyl-17α-acetoxy progesterone を投与した場合，尿中より多くの Δ^4-3-ketone の構造を持つ steroid を回収しえた．

このような6位の置換体は Δ^4-3-ketone の還元を抑制し，したがつて生物学的活性の低下を防い

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

でいるのではないかと考えられる．

Androstane 系および Estrane 系 progestin

17β-acetyl の側鎖を持たないという特徴を持つている．これらの化合物ではα位に置換基をつけると黄体ホルモン活性は強くなるが，β位へつけると減少する．また19位の methyl 基を除くことによりその作用は強くなる．すなわち17α位に methyl, ethyl, ethynyl, vinyl, propynyl および methallyl 基をもつ19-nortestosterone はその母化合物より強い性格を示す．

19-nor の誘導体に10β位の methyl を導入するとその黄体ホルモン活性を低下させるが，この10β位の methyl 基は Δ^4 の2重結合に影響を及ぼすためといわれ，同様のことが retro や isoprogesterone の場合は18位の methyl 基が影響をあたえその活性を低下させるようである．

次に本系の steroid は多少とも estrogenic な活性を持つている．すなわち生物学的に子宮重量を高める作用を持つており，このような steroid を投与して尿中 estrogen の増加を認めている[3]．

17α-ethynyl-19-nortestosterone や 17α-ethynyl estrenolの投与により尿中に17α-ethynyl estradiol が増加することをたしかめた[4]．したがつてこのような progestin の投与によつてこの黄体ホルモン様作用はそれ自身の代謝産物である estrogen 作用により修飾されて標的蔵器に表現されるわけであるが，このような steroid が臨床的に使用される場合，消退出血は確実におこるようになり，はたん出血は少なくなるが副作用としての胃腸症状が強くなつてくる．

estrogen に転換しない pregnane 係 progestin は ethynyl estradiol を併用投与すると estrane 系 progestin の投与の場合と同様の効果をあらわす．

Estrane 系 progestin はまた androgenic な活性も持つている．このことは本剤を流産防止に使用した場合に女性胎児の男性化がおこることがあり，また避任などの目的で長期間使用されるようなときに androgenic ないし anabolic な活性が問題になつてくる．

一般に progestin の場合とは逆にα位に置換体をもつ場合はその androgenic な活性を減少させ，また androgenic な活性を現わすのには4—5位間の2重結合は必ずしも必要ではないと考えられる．17α位につく側鎖の長さが長いものほど androgenic 活性は弱いようである．

持続作用を持つ progestin

これは3群に分類することができる．(1)3位に置換基を持つもの，(2)17α位に置換基を持つもの，(3)16αおよび17α位に置換基を持つもの，である．このうち17α位に置換基を持つ場合として acetate, butyrate, caproate があるが，これらは経口，皮下投与ともに強い持続作用を示すようになる．17α-hydroxy progesterone caproate は progesteroneの5倍の持続効果を持つといわれている．

臨床効果

このような progestin は臨床的に種々な使用法があることはよく知られている．避妊の目的にこのような progestin が使用され，このさいは排卵を抑制することが主となつているが，そのほか着床部の障害，頚管部の障害などの因子がこれに加わつていることも考えられる．ここでは臨床例として 17α-hydroxy-19-norprogesterone caproate (19NPD) を使用した場合についてのべる．

正常性周期の婦人の月経5～7日目に本剤5～20mg 1回筋注し，その後の頚管粘液の変化を検索した．20mg投与をした場合月経周期は投与前に比較して延長する．5mg投与の場合はほとんど変化がなかつた．消退出血は20mg投与群に少量出血を認めた．5mg投与群ではほとんど出血はおこらなかつた．

基礎体温は20mg投与群は全例 0.2～ 0.5℃（平均0.32℃）上昇，7～10日間で次第に下降する．5mg投与群でほとんど変化がなかつた．基礎体温の面だけより小数例に排卵の抑制が推定された．

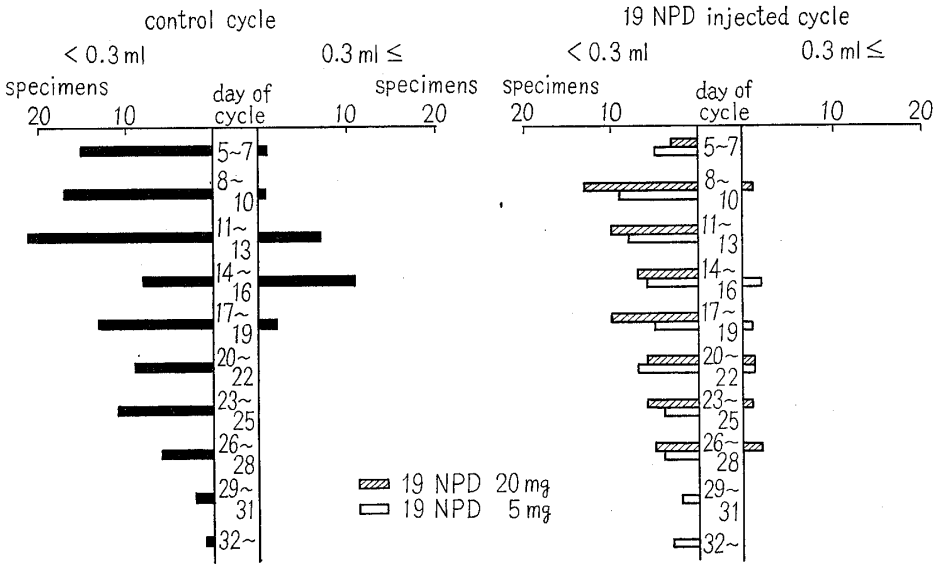
頚管粘液は投与例ではその量が減少するが，その作用期間は比較的短時日でときに月経13～16日に増量し，精子の通過をゆるすことがある．また内膜組織像についても20mg投与群ではかなりの変化が認められるが，5mg投与群ではほとんど変化

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

	例数	月経周期	消退出血	B.B.T.	排卵	頚管粘液	内膜	
20mg M5～7日に1回筋注	11	27.7日 ↓ 34.6日 延長	8/11 (＋) 注後 6～8日	全例上昇 平均 0.32℃	一般に遅延，2例抑制	量・索糸性結晶形成，精子通過性いずれも低下，M17以後に増量するものあり	投与後7日目	間質は脱落膜様変化 腺は軽度分泌 腺腔狭小 消退出血後は増殖期像と萎縮像が混在
							M24～33 (月経前3～6日)	腺腔狭小 腺腔内分泌著明 著明な脱落膜様細胞とコイル動脈の出現
5mg M5～7日に1回筋注	16	28.4日 ↓ 29.7日 不変	3/16 (＋) 注後 4～7日	9例不変 7例 0.23℃↑	一般に不変，1例のみBBT不定形	諸性状↓	投与後7日目	少数は初期分泌期像 大部分は増殖期像 間質ほとんど変化なし
							M20～32 (月経前3～6日)	定形的（正常） 後期分泌期像

Amount of Cervical Mucus



は認められない．

われわれはこれを避妊に使用したが，投与が月1回の注射ですむ利点はあるがなお消退出血，頚管粘液の増量，精子の通過性の回復などおこり，この点について検討を重ねている．なお月1回位の経口投与ですむような方法の開発もこのような化学構造と生物学活性の関係があきらかになるにしたがい可能になるかもしれない．

steroid の化学的構造とその生物学的効果の関係について主として合成黄体ホルモンの側より考えてみたが，現在なお明確な関係はえられていない．これらのことが明らかになれば，より効果的な副作用の少ない薬物を得ることができるであろう．

また最後に経口避妊の排卵抑制以外の作用機序による薬物の検討について述べた．

参考文献

1)**平田正昭**：家兎子宮内膜炭酸脱水酵素活性よりみた estrogenic progestin の特異性，産婦の進歩，17，6：375—386，昭40．—2)**伯耆徳介**：Pregnane 系 Progestin の生体内代謝に関する研究，日内分泌会誌，42，8：900—917，昭41．—3)*Okada, H,. M. Amatsu, S. Ishihara* and *G. Tokuda*：Conversion of some synthetic progestins to oestrogen, Acta endcrinol., 46：31—36, 1964．—4)**石原貞尚**：合成 progestin の aromatization に関する研究，日内分泌会誌，42，1：55—68，昭41．—5)*Miyake, T.* and *H.R. Wendell*：Method in hormone research, Vol. V. 59—145, Academic Press, N.Y., 1966.

NII-Electronic Library Service