

蛋白同化ステロイドおよびPhytonadione製剤投与のメスラット 血清内2,3の性状に及ぼす影響 (その2)

金沢大学医学部産科婦人科学教室(主任 赤須文男教授)

国 部 浩

(昭和42年10月20日受付)

生化学的分野の飛躍的な発展と共に、診断治療の領域に Vitamin や Hormone と並んで 酵素が大きく抬頭し、著者はさきに蛋白同化ステロイドおよび Phytonadione 製剤 (以下 Vit-K₁ と略) の単独、並びに併用投与のメスラット血清酵素活性値 (アルカリフォスファターゼ) に及ぼす影響について述べたが、ひきつづき体重の動き、血清総蛋白、血清総コレステロール、血清 Natrium あるいは血清 Kalium を測定し、未だ充分解明せられていない蛋白同化ステロイドおよび Vit-K₁ の生体内代謝機構、蛋白同化ステロイドと Vit-K₁ の関連性などについて観察したので以下これを述べる。

蛋白同化ステロイドに関しては臨床的および基礎的研究が各方面から行なわれているが²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、はじめは主として体重増加作用に重点がおかれていたけれどもその後、このステロイドの薬理作用追求と共に同化に対する異化という問題に発展し、したがって副腎皮質ホルモンと関連づけられた。

このことは必然的に強力な合成副腎皮質ステロイドの使用上に伴って起る副作用に抗するステロイドというところに来ている。

また、Vit-K₁ の生理作用、あるいは生体内各種の生化学的代謝に及ぼす影響については定説がない。

周知の如く Vit-K₁ は血液凝固の一過程であるプロトロンビン形成に重要な役割をなす Vitamin であり、1936年 Almquist⁶⁾、Dam ら⁷⁾ によって発見分離、1939年 Doisy 一派⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾、その他¹¹⁾¹²⁾¹³⁾の研究により Vit-K₁、Vit-K₂ の構造が決定合成されたにつづき、合成 Vit-K (K₃、K₄ および K₇) が臨床上広く用いられて来た反面これらの Vit-K₃、Vit-K₄ の臨床使用にさいし、その副作用、あるいは iatrogenic diseases の問題が抬頭し、再び natural Vitamin である Vit-K₁ が脚光を浴び臨床応用されるに至っ

た。

1つのステロイドを与えることによってそれが他のホルモンの分泌や作用に直接、間接的に色々な影響を及ぼすことについても多くの研究があり、他面 Vit-K₁ の生化学的作用には不明な点が多いが、最近 (1963) Gy. Fekete et al.¹³⁾ は Vit-K₃ のプレドニゾロン作用の増強効果について報告したが、これが肝臓の酵素系に作用しての現象か、あるいはステロイドホルモンの肝臓での代謝の非活性化を抑制するのが未だ結論を得るに至っていない。

蛋白同化ステロイドが Corticosteroids と同様のステロイド環を有していることから、単に Vit-K₁ が Corticosteroids の作用を増強するのか、あるいは拮抗的に作用するのか不明な点が多く、それには個体の Responsibility、あるいは negative feedback, wearing off、赤須¹⁴⁾の述べている Steroid Hormone-anesthesia 等の問題があり、また、動物実験ではステロイド投与のさいの使用量、使用回数、使用期間、あるいは被検者の相違、飼育条件なども実験成績に及ぼす影響は大であり、その実験成績を検討するにあたっては慎重な態度が望まれるのは当然である。

さて産科婦人科領域においては手術時、根治療法実施後の子宮癌等の回復促進などを中心とし、各種の疾病に同化ステロイドが使用せられている一方、こうした状態における止血剤とし、あるいは分娩時における新生児への配慮の目的等で Vit-K₁ がまた、多く使用せられているが、これらの物質の作用機序が明らかでない面が甚だ多いのでその一端を解明する目的で著者はメスラットを用いて次のような実験を行なった。

即ちメスラットに蛋白同化ステロイド、および Vit-K₁ の単独、あるいは併用投与を行ない、その影響を各方面から検討した。

Effects of Administration of Anabolic Steroids with Phytonadione Agent on Some Serum Components of Female Rats Hiroshi Kunibe, Department of Obstetrics and Gynecology (Director : Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

実験材料および方法

I) 実験動物

II) 採血 (屠殺) 方法

III) 蛋白同化ステロイドおよび Vit-K₁ の投与方法

著者はさきに蛋白同化ステロイドおよび **phytonadione** 製剤の単独, ならびに併用投与のメスラット血清酵素活性値 (アルカリフォスファターゼ) に及ぼす影響について述べたが, ひきつづき一連の実験を行ったものであり, 実験動物, 飼育採血方法および薬剤投与方法は全く同一であり既報論文の如く実施したので省略する。

IV) 被検対象および測定方法

1. 被検項目

- 1) 体重推移の測定
- 2) 血清総蛋白の消長
- 3) 血清総コレステロールの変動
- 4) 血清 Na および血清 K の変動

2. 測定方法

1) 体重測定

感度 500 g の天秤を使用し, 計測はすべて午後 2 時に行なった。なお, 屠殺日には午前 10 時に餌箱をとりだし, 以後, 清水のみを与えた。

2) 血清総蛋白量の測定

血清蛋白計 **Erma Verstatile clinical Refractometer** を使用した。

プリズムの表面へ室温の蒸溜水 1～2 滴を落とし, 視野中の目盛および測定の境界線が鮮明にみえるようにする。

次に乾燥したガーゼでよく拭きとって被検血清 1～2 滴を落とし, 明暗の境界線の位置を目盛で読みとって蛋白質濃度を測定した。

3) 血清総コレステロール量の測定

著者は **Zak-Henly 法**¹⁵⁾ にしたがって, 血清を塩化鉄・醋酸溶液と混合し, 総コレステロールを抽出し, 上清液に硫酸を加えることによってコレステロールの塩化鉄反応を起さしめ, これは定量的に紫赤色を発色する故それによって定量した。

i) 試薬

- a) 0.08% 塩化第 2 鉄・醋酸試薬
- b) 硫酸 (特級品)
- c) コレステロール標準液 100 mg/dl.

ii) 検量線の作製

表 1 の如き標準系列を作製した。

各液の 6.0 ml をとり, これに硫酸 4.0 ml を加えて激しく混合, 冷却後比色用セルに入れ, 蒸溜水を対

照とし, **Filter=560 mμ** で吸光度を読み原点を通る, 検量線を作製した。なお, **Spectrophotometer** は日立 **EPU-ZA 型** (セル 10 mm) を用いた。

表 1 検量線作製のための標準系列

No.	コレステロール標準液	醋酸	水	塩化第 2 鉄液	相当濃度
1	0 ml	0.5 ml	0.1 ml	7.5 ml	0 mg/dl
2	0.1	0.4	0.1	7.5	100
3	0.2	0.3	0.1	7.5	200
4	0.3	0.2	0.1	7.5	300
5	0.4	0.1	0.1	7.5	400

iii) 実 施

長身栓付試験管に血清 0.1 ml をとり, 塩化第 2 鉄醋酸溶液 8.0 ml を加え, 栓をして充分混和し, 10～15 分放置後, 遠沈, その上清液の 6.0 ml を有栓硬質試験管にとり, これに硫酸 4.0 ml を管壁に沿って注入し 2 層とし, 栓をして直ちに内容を激しく混和, 放置, 室温に冷却し, 比色用セルに移し, 0.1 ml の蒸溜水を盲検として同様操作し, 波長 560 mμ で被検液の吸光度を読み, 検量線より総コレステロール量を求めた。

4) 血清 Na 値および K 値の測定

焰光光度計¹⁶⁾によって測定した。このさい焰光光度計は日立 **FPF-2 A 型** (**meker 式バーナ**) を用いた。

焰光分析を行なう場合, もっとも重要なのは検量線を作成するための標準液の調整であり, 著者は焰光分析用混合標準液 (血液用, 第 1 化学製) を用いた。

i) 検量線

100 ml のメスコルベンに上述の混合標準液をそれぞれ 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, および 1.4 ml とり蒸溜水で 100 ml とした。

これは血清を 100 倍に稀釈したときの 29/1, 58/2, 87/3, 116/4, 145/5, 174/6 および 203/7 Na/K mEq/l に相当する。

このうち 145/5 液を Na の場合も K の場合も同様にそれぞれのフィルターを用い 60 の目盛に, 蒸溜水を 0 の目盛に合わせ, 各々の液の Na および K についての読みを求め, 縦軸に指示計器の振れ, 横軸に含量をとって検量線を作製した。

ii) 使用標準法の調整

血液用焰光分析用混合標準液 5.0 ml を 500 ml のメスコルベンにとり蒸溜水で標線まで充し, あるいは混合標準液 3.0 ml をとり 500 ml のメスコルベンで蒸溜水で標線まで充して混和し 145/5 および 87/3 使

用標準液を調整し、測定毎に60位置目盛調整用および数試料毎にチェック用として用いた。

iii) 試料の測定

燐光光度計を作働状態におき、145/5 および 87/3 の使用標準液の読みが検量線と一致することを確認、蒸留水を用いて読みが0になるまで洗い、100倍に希釈した試料をホルダーに入れ、それぞれNa用フィルター、あるいはK用フィルターを用い、指示計器の振れを読みとり検量線より濃度を求めた。

実験成績

I 体重に及ぼす影響

4-Cl-T-C および Vit-K₁ の単独、ならびに併用投与のメスラット体重に及ぼす影響は、表2, 3, 4, および第5表、ならびに図1に示す如くである（数値は体重実数を示す）。

1. 対 照 群

4-Cl-T-C の溶媒であるゴマ油を投与した2群は、最高 14 g、最低 6 g、平均 9.6 g の増加を示し、また、一方、Vit-K₁ の溶媒である Placebo を投与し

表2 対 照 群
ゴマ油および placebo の体重に及ぼす影響

投与薬剤	投与量	回数	メスラット No.	投与前 g	屠殺時 g	増加 g
ゴマ油	1 ml	1	1	138	146	8
			2	135	143	13
			3	142	150	8
			4	155	162	7
			5	150	160	10
						9.2 ± 2.14
ゴマ油	1 ml	1	1	140	146	6
			2	126	136	10
			3	150	160	10
			4	128		
			5	136	150	14
						10.0 ± 2.82
Placebo (Vit-K ₁) の溶剤	1 ml	1	1	168	180	12
			2	140	152	12
			3	142	150	8
			4	144	152	8
			5	136	146	10
						10.0 ± 1.79
Placebo (Vit-K ₁) の溶剤	1 ml	1	1	106	114	8
			2	152	164	12
			3	128	140	12
			4	124	130	6
			5	132	145	13
						10.2 ± 2.71

た2群では最高 13 g、最低 6 g、平均 10 g の増加を示し、両群を比較検討するに相異は認められず、正常の体重増加発育であるのが知られた。

2. 4-Cl-T-C 単独投与群

この群ではいずれも増加を来し、2 mg 投与群では最高 16 g、最低 10 g、平均 13 g の増加を示し、また一方、10 mg 投与群では最高 20 g、最低 12 g、平均約 15 g であった。

2 mg 投与群より 10 mg 投与群の方がやや体重増加は著明であった。

3. Vit-K₁ 単独投与群

Vit-K₁ 0.6 mg 1回投与群では最高 12 g、最低 8 g であり、平均約 10 g、また、2 mg では最高 16 g、最低 4 g であり、平均は約 11 g、また、0.2 mg 連日7回投与群では最高 14 g、最低 6 g であり、平均

表3 単独投与群
4-Cl-T-C の体重に及ぼす影響

投与薬剤	投与量	回数	メスラット No.	投与前 g	屠殺時 g	増加 g
4-Cl-T-C	2 mg	1	1	125	137	12
			2	134	144	10
			3	127	140	13
			4	116	132	16
			5	120	135	15
						13.2 ± 2.14
4-Cl-T-C	2 mg	1	1	126	138	12
			2	130	144	14
			3	122	134	12
			4	130	146	16
			5	118	128	10
						12.8 ± 2.04
4-Cl-T-C	10 mg	1	1	144	158	14
			2	122	138	16
			3	130	144	14
			4	128	140	12
			5	130	144	14
						14.0 ± 1.27
4-Cl-T-C	10 mg	1	1	138	152	14
			2	116	128	12
			3	136	148	12
			4	154	174	20
			5	140	156	16
						14.8 ± 2.99
4-Cl-T-C	10 mg	1	1	136	148	12
			2	136	156	20
			3	142	154	12
			4	122	136	14
			5	132	150	18
						15.2 ± 3.25

K₁ の用量にも関連性は認められなかった。

Ⅱ 血清総蛋白量に及ぼす影響

表 6, 7, 8, および 9 表, ならびに図 2 に示すように, 対照群, 4-CI-T-C あるいは Vit-K₁ それぞれ単独投与群および併用投与群についても最高値は 7.8

g/dl, 最低値は 6.0 g/dl, 平均値は 図 2 に示す如く 6.5 g/dl から 6.9 g/dl の間にあり, 即ち各群の間に有意の差異はなく, それらの関連性は認められない。

Ⅲ 血清総コレステロール値に及ぼす影響

表 6, 7, 8, および 9 表, ならびに図 3 に示す如

図 1 4-CI-T-C および Vit-K₁ 単独・併用投与の体重に及ぼす影響 (比較)

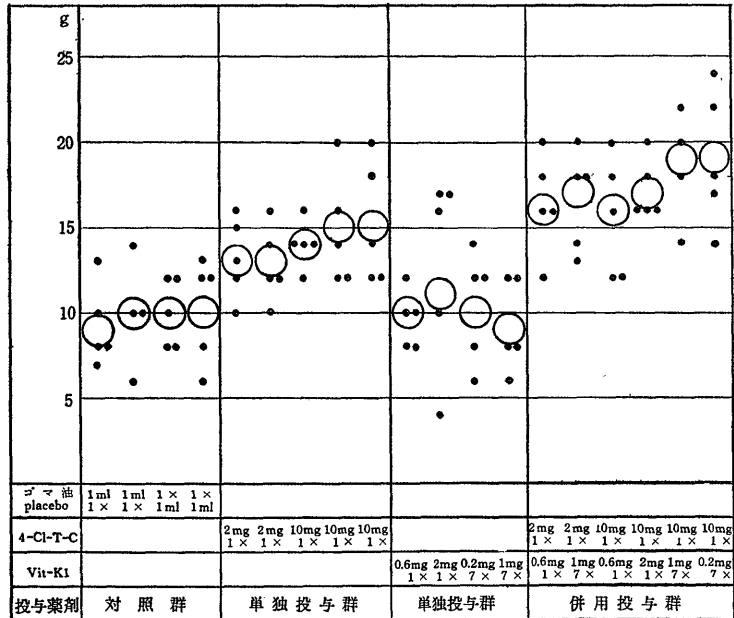


表 6 対照群 (ゴマ油および Placebo 投与の血清総蛋白, 総コレステロール量, Na値, K値に及ぼす影響)

投与薬剤	量	回数	総蛋白 g/dl	総コレステロール mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l
ゴマ油	1 ml	1	6.5	117.0	144.0	6.4
			6.3	115.0	142.0	7.5
			6.0	117.0	145.0	6.4
			7.0	115.0	142.0	5.8
			6.5	122.0	145.0	6.1
			6.5 ± 0.33	117.2 ± 2.56	143.6 ± 1.36	6.4 ± 0.58
ゴマ油	1 ml	1	6.5	115.0	140.0	9.0
			7.0	105.0	140.0	8.1
			7.8	115.0	142.0	8.6
			6.0	115.0	139.0	6.6
			6.8 ± 0.67	112.5 ± 4.33	140.3 ± 1.09	8.1 ± 0.91
placebo	1 ml	1	6.0	115.0	142.0	7.4
			6.0	100.0	138.0	8.0
			7.0	117.0	140.0	6.2
			7.8	115.0	142.0	6.4
			6.5	120.0	138.0	7.3
			6.7 ± 0.68	113.4 ± 6.95	140.0 ± 1.79	7.1 ± 0.67

表7 単独投与群 (4-Cl-T-C の血清総蛋白量, 総コレステロール量, Na 値, K 値に及ぼす影響)

投与薬剤	量	回数	総蛋白	g/dl	総コレステロール	mg/dl	Na	mEq/l	K	mEq/l
4-Cl-T-C	2 mg	1	7.2		100.0		142.0		7.6	
			6.0		98.0		138.0		5.8	
			6.5		105.0		136.0		8.0	
			6.5		110.0		140.0		7.4	
			6.3		95.0		144.0		6.6	
			6.5	±0.39	101.6	±5.31	140.0	±2.83	7.1	±0.79
4-Cl-T-C	2 mg	1	7.0		108.0		142.0		7.6	
			6.8		98.0		138.0		5.8	
			7.4		105.0		144.0		6.5	
			6.5		100.0		140.0		8.2	
			7.0		96.0		138.0		7.8	
			6.9	±0.30	101.4	±4.45	140.4	±2.33	7.2	±0.89
4-Cl-T-C	10 mg	1	7.5		93.0		142.0		5.8	
			7.0		100.0		140.0		6.4	
			7.0		95.0		144.0		7.7	
			6.5		90.0		142.0		7.6	
			6.5		85.0		146.0		5.6	
			6.9	±0.39	92.6	±5.00	142.8	±2.04	6.6	±0.88
4-Cl-T-C	10 mg	1	7.0		100.0		143.0		8.0	
			6.5		95.0		141.0		9.3	
			7.0		85.0		142.0		7.6	
			7.2		90.0		138.0		7.4	
			6.5		85.0		140.0		6.9	
			6.8	±0.29	91.0	±5.83	140.8	±1.72	7.8	±0.81

表8 単独投与群 (Vit-K₁ の血清蛋白量, 総コレステロール量, Na値, K値に及ぼす影響)

投与薬剤	量	回数	総蛋白	g/dl	総コレステロール	mg/dl	Na	mEq/l	K	mEq/l
Vit-K ₁	2 mg	1	7.5		109.0		140.0		8.0	
			7.5		108.0		138.0		5.8	
			6.0		120.0		142.0		5.9	
			6.4		113.0		139.0		6.0	
			6.7		100.0		144.0		6.5	
			6.8	±0.60	110.0	±6.54	140.6	±2.15	6.4	±0.82
Vit-K ₁	0.2mg	7	6.5		86.0		138.0		7.4	
			7.0		90.0		138.0		5.4	
			6.2		80.0		136.0		8.6	
			6.5		83.0		143.0		6.7	
			7.0		75.0		148.0		9.6	
			6.6	±0.32	82.8	±5.12	140.6	±4.36	7.5	±1.46
Vit-K ₁	1 mg	7	7.0		80.0		138.0		6.9	
			7.0		85.0		141.0		8.8	
			7.5		98.0		140.0		8.0	
			6.5		78.0		140.0		9.1	
			6.6		76.0		143.0		6.5	
			6.9	±0.36	83.2	±8.08	140.4	±1.63	7.9	±1.02

表9 併用投与群 (4-Cl-T-C の血清総蛋白量, 総コレステロール量, Na 値, K 値に及ぼす影響)

投与薬剤	量	回数	総蛋白	g/dl	総コレステロール	mg/dl	Na	mEq/l	K	mEq/l
4-Cl-T-C	2 mg	1	6.0		66.0		136.0		6.0	
			6.5		53.0		141.0		6.8	
			6.5		72.0		142.0		6.6	
Vit-K ₁	1 mg	7	7.0		77.0		138.0		7.8	
			6.5		80.0		137.0		6.1	
			6.5	±0.32	69.6	±9.56	138.8	±2.32	6.6	±0.65
4-Cl-T-C	10 mg	1	6.8		94.0		146.0		7.7	
			7.0		82.0		143.0		7.1	
			6.5		59.0		140.0		8.8	
Vit-K ₁	2 mg	1	7.5		85.0		146.0		7.8	
			7.0		95.0		138.0		7.6	
			7.0	±0.33	83.0	±13.01	142.6	±3.00	7.8	±0.56
4-Cl-T-C	10 mg	1	7.0		78.0		143.0		8.7	
			7.5		80.0		142.0		7.8	
Vit-K ₁	1 mg	7	6.5		75.0		140.0		7.8	
			6.8		85.0		139.0		6.6	
			7.0	±0.37	79.5	±3.64	141.0	±1.58	7.7	±0.75
4-Cl-T-C	10 mg	1	6.4		70.0		136.0		7.6	
			6.8		75.0		135.0		6.6	
			6.2		62.0		138.0		6.3	
Vit-K ₁	0.2mg	7	7.0		70.0		140.0		8.9	
			6.5		62.0		140.0		7.7	
			6.6	±0.29	62.8	±5.08	137.8	±2.04	7.4	±0.92

く、有意の差異を来たした。

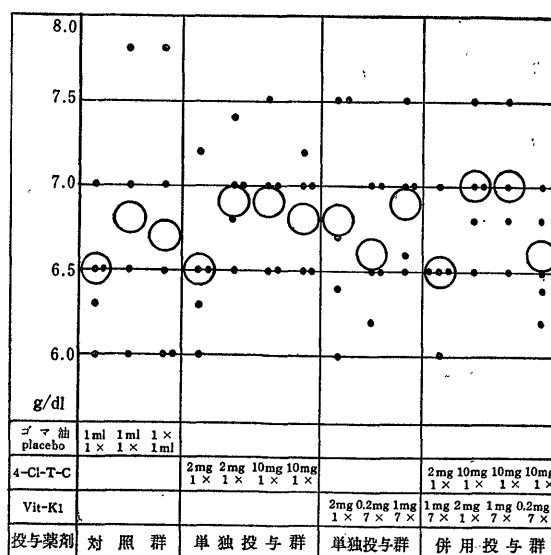
即ち対照3群中、その最高値は 122 mg/dl, 最低値は 100 mg/dl, 一群平均値はそれぞれ 117 mg/dl, 112 mg/dl, 113 mg/dl であった。一方、4-Cl-T-C 2 mg 投与群ではその最高値は 110 mg/dl, 最低値は 95 mg/dl, 10 mg 投与群では最高値は 100 mg/dl, 最低値は 85 mg/dl と対照群に比していずれも低下を来し、平均値はそれぞれ 100 mg/dl, 92 mg/dl と低下を来たした。

また、Vit-K₁ 投与群中、2 mg 1 回投与のものは最高値が 120 mg/dl, 最低値は 100 mg/dl で、平均値は 111 mg/dl であり、対照群と比較して有意の差異は認め難い。

一方、Vit-K₁ 0.2 mg, あるいは 1 mg 連日7 回投与群では著明な総コレステロール値の低下を認め、最高値は 98 mg/dl, 最低値は 70 mg/dl, 平均値はそれぞれ 79 mg/dl, 86 mg/dl であった。

また、4-Cl-T-C と Vit-K₁ 併用投与群でも著明な血清総コレステロール値の低下を認め、即ち 4-Cl-T-C 2 mg と Vit-K₁ 1 mg 連日7 回投与群では最高値は 80 mg/dl, 最低値は 53 mg/dl であり、その平均値は 70 mg/dl であったが、しかし、

図2 血清総蛋白量に及ぼす影響



4-Cl-T-C 10 mg と Vit-K₁ 2 mg 1 回投与では総コレステロール値は低下しているものの、最高値は 95 mg/dl, 最低値は 59 mg/dl, その平均値は 82 mg/dl で、併用群中では高値であった。

また、4-Cl-T-C 10 mg と Vit-K₁ 1 mg 7回連続投与では最高値が 85 mg/dl, 最低値は 75 mg/dl, 平均値は 79 mg/dl であり, また、4-Cl-T-C 10 mg と Vit-K₁ 0.2 mg 連続7回投与ではその最高値が 75 mg/dl, 最低値は 62 mg/dl であり, いずれにしても著明な脱コレステロール作用がみられた。

小 括

蛋白同化ステロイド投与により血清総コレステロール値の下降をみることはすでによく知られており本実

図3 血清総コレステロール値に及ぼす影響

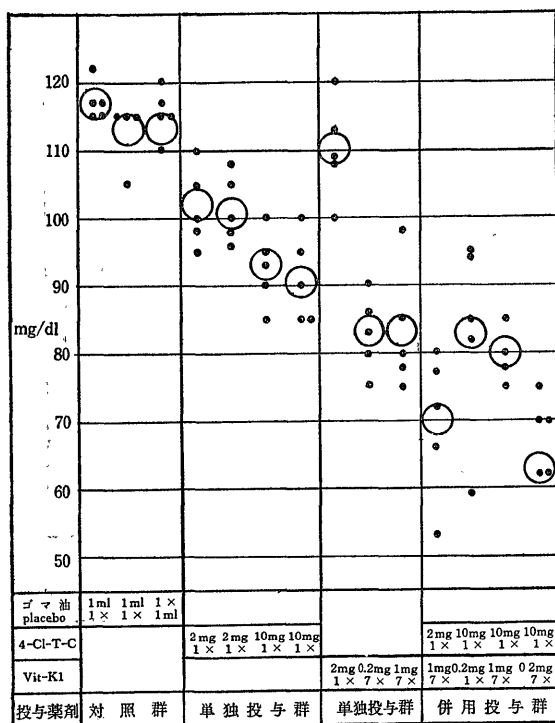
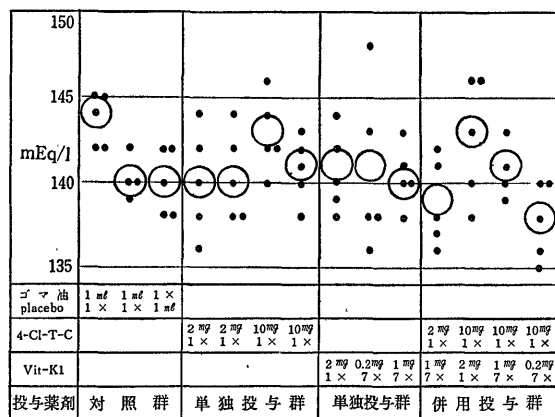


図4 血清 Na 値に及ぼす影響



験においても 4-Cl-T-C 2 mg, あるいは 10 mg 投与群で総コレステロール値の低下を認めたものは新しい知見でないが, しかし, Vit-K₁ 単独投与でも脱コレステロール作用が認められたことは興味深い。

このさい, 2 mg 1回投与では脱コレステロール作用は認め難く, また, たとえ併用投与群でも 4-Cl-T-C 10 mg と Vit-K₁ 2 mg 1回投与では, 総コレステロール値は低下しているものの著明ではなく, このことは要するに Vit-K₁ 1回投与ではこの作用はみられなかった。

これに反して Vit-K₁ 0.2 mg 7回, あるいは 1 mg 7回連続投与した場合にはその脱コレステロール作用は用量が異なるにかかわらず, 効果はほぼ同じであり, これは単独, あるいは同化ステロイドと併用投与群にも同様みられた。

それ故 Vit-K₁ の至適投与量が問題であるといつてよい。

IV 血清 Na 値および K 値に及ぼす影響

実験成績は表 6, 7, 8 および表 9, ならびに図 4, および 5 に示す如くであり, 血清 Na 値は, 対照群, 単独投与群, 併用投与群ともにその平均値は 143 mEq/l から 138 mEq/l の間にあり, また, 血清 K 値についてもその平均値は 8.1 mEq/l から 6.5 mEq/l の間にあり, この実験においては体液電解質成分の重要因子である Na と K に関し, 体内に Na の貯溜を来たし, 2 次的に水の蓄積, 即ち浮腫を惹起したとは考えられない。

総括ならびに考察

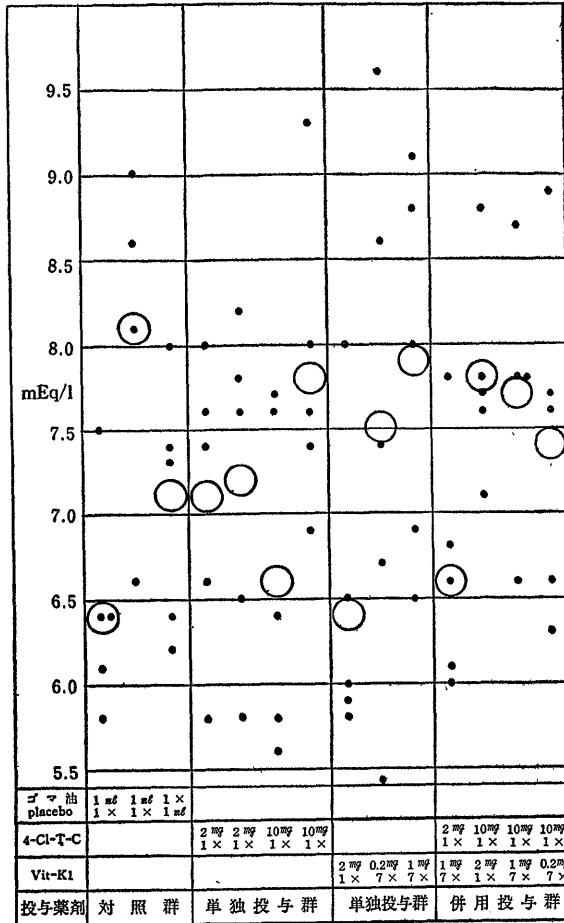
著者は 4-Cl-T-C および Vit-K₁ を正常処女ラットに単独ならびに併用投与して, 体重, 血清総蛋白量, 血清総コレステロール値, 血清 Na および K 値に及ぼす影響について検討し, 更に Vit-K₁ 投与のステロイドに対する相乗効果の有無についても検討した。

その実験成績を総括すると, 特に有意の差異を来したのは, 体重および血清総コレステロール値に及ぼす作用であり, ことに Vit-K₁ の脱コレステロール作用は顕著であった。

まず体重に及ぼす影響は, 4-Cl-T-C は 2 mg 投与でも 10 mg 投与でもいづれもが体重増加を来たし (図 1), 2 mg 群とその 5 倍量である 10 mg 群とは体重増加 g 実測平均値からみると, 前者では平均 13.5 g, 後者では平均値は 15 g であり, 両者の体重増加率には有意の差は認め難い。

一方, Vit-K₁ の単独 1 回, もしくは連続 7 回投与では体重増加作用は認められなかった。

図5 血清K値に及ぼす影響



ところが、4-Cl-T-C に Vit-K₁ を併用すると、Vit-K₁ 自体に体重増加作用が認められなかったにもかかわらず、その体重増加作用は対照群に比して、より著明となり、対照群では平均値が 10 g であるに比して、併用群ではその体重増加 g 数実測平均値は 16 g~18 g であった、

このときも、4-Cl-T-C の用量、および Vit-K₁ の用量、投与回数に 関連性はみられなかった。このさい、問題となるのは体重増加に対する評価であり、小山¹⁷⁾¹⁸⁾によれば、発育を観察するときに考慮に入れねばならぬ問題は食餌投与量であり、自由摂取させたときに、食餌量を多く与えたから、早く大きくなったのか、成長が速いからそれだけ多く食べたのかは、にわかに解決しえない問題であると極めて批判的である。また、性差を論じ、ラットの実験で蛋白同化ステロイド投与により、メスはいずれも対照に比し体重増加を

来たすが、オスは低調でまた、メスは一定の方向に向って反応しているが、オスは *Iabile* であることなどを強調し、体重増加と副腎重量とが逆比であることも述べている。Overbeek ら¹⁹⁾は蛋白同化ステロイド投与でオスラットは体重増加を来たすが、その投与量を多くすれば、かえって減少を来たしたという報告もある。もっとも、このされメスラットについては実験データが示されていない。

著者の実験では対象は、発育期のメスラットであり、そのため比較的一定の方向に向って体重増加を示した。更に重要な問題は赤須²⁰⁾の指摘している男性ホルモンおよび蛋白同化ステロイド投与のさいの水分貯溜の問題であり、体重増加が浮腫あるいは、脂肪の過剰沈着によるものでありはしないかを検討する必要がある。

著者の実験において、血清 Na および K 値の変動は図 4、および 5 に示す如く、血清 Na 値は 143 mEq/l から 138 mEq/l の間に、血清 K 値は 8.1 mEq/l から 6.5 mEq/l の間にそれぞれみられ特に異常な変動は示さず、この点からも水分貯溜（浮腫）を来たしたとは考えられず、4-Cl-T-C 2 mg 投与群と 10 mg 投与群でも、更に Vit-K₁ 併用群でも同様であった。

勿論、Vit-K₁ 自体も血清 Na および K に対しその関連性は認められなかった。

当教室の越上²¹⁾は蛋白ステロイド投与時に屠殺と同時に湿重量および乾燥重量を測定して、ステロイド投与により水分貯溜（浮腫）傾向はみられなかったと述べているが、上述の見解に同調するものである。

血液性状に及ぼす影響は、男性ホルモンに赤血球増生作用のあることは多数の研究²²⁾²³⁾があり、著者²⁴⁾らはヒトの実験で 4-Cl-T-C を主として子宮頸癌患者に使用してその好転を認め、また、赤須²⁵⁾は女子のある種の貧血にこれを使用して有効な成績を得ている。

血清総蛋白濃度は種々な因子の影響を受けつつ、身体諸組織間に動的平衡を保っているものであり、若干の変動はあるとしても、dynamic な変動はみられないものであり、図 2 に示す如く、6.5 g/dl から 6.9 g/dl の間にあり換言すれば、余程異常の発生しない限り、大きな変動を発生しないものと解される。

蛋白同化ステロイドの血清総コレステロール値を下降させる作用は極めて著明であって、他の如何なる薬剤よりも優位にあるといわれている。

著者も前述²⁴⁾した如く、ヒト（主として子宮頸癌患者）の実験において、4-Cl-T-C を用いて血液性状の

好転を認め、このさいも著明な脱コレステロール作用がみられた。

この実験において、対照3群の平均値(図3)を113mg/dlと換算して、4-CI-T-CおよびVit-K₁の単独、併用投与による脱コレステロール作用は、それを減少率(%)で示すと表10の如くであり蛋白同化ステロイドはもとより、Vit-K₁にもコレステロール低下作用が認められた。

表10 4-CI-T-C および Vit-K₁ 単独ならびに併用投与の脱コレステロール作用の比較(減少率)

投与薬剤	投与量 mg	投与 回数	投与前 (対照) mg/dl	投与後 (屠殺時) mg/dl	減少率 %
4-CI-T-C	2	1	113	102	9.8
4-CI-T-C	2	1		101	10.7
4-CI-T-C	10	1		93	17.7
4-CI-T-C	10	1		91	19.5
Vit-K ₁	2	1		110	2.7
Vit-K ₁	0.2	7		83	26.6
Vit-K ₁	1	7		83	26.6
4-CI-T-C Vit-K ₁	2 1	1 7		70	38.1
4-CI-T-C Vit-K ₁	10 2	1 1		83	26.6
4-CI-T-C Vit-K ₁	10 1	1 7		80	29.3
4-CI-T-C Vit-K ₁	10 0.2	1 7		68	39.9

蛋白同化ステロイドにVit-K₁を併用するとその減少率は約40%におよび、明らかに相乗効果が認められた。

更に興味ある報告²⁶⁾²⁷⁾は、蛋白同化ステロイドに抗凝固剤を併用すると、その脱コレステロール作用が著明になることである。

Vit-K₁は薬理学的性状でプロトロンビンの生成に関与することは知られており、Vit-K₁の生体内生化学的機構に及ぼす影響は極めて複雑である。

血清コレステロールの低下を来す因子として、Chiuら²⁸⁾は、1)コレステロール供給の減少低下、2)消費の増大、3)組織への沈着の3つの要因があると述べ、このさい、著者の実験においては対象がラットであり、コレステロール供給の減少を考えるよりむしろ、Vit-K₁は、ステロイドの肝臓での不活性化を抑制し、つまり、4-CI-T-CにVit-K₁を併用す

ると蛋白同化の亢進がみられるが、そのさい、エネルギー源として脂質を利用することにより脱コレステロール作用を来すと考えられる。

勿論、このさい、コレステロールの組織への固着という問題も今後検討を要するものと思う。

Vit-K₁自体の脱コレステロール作用は、未だその報告がみられないが、その構造式から考えると、Vitamin Eの構造式に近似しており、いずれもHydroquinoneの誘導体であり、Vitamin Eに脱コレステロール作用のあることから、Vit-K₁にもこの作用があるのではないかと推察される。

テストステロンに降圧効果があり、特に女子のある種の本態性高血圧症に著しいことは赤須²⁹⁾によって認められ、蛋白同化ステロイドとVit-K₁の併用により、その降圧降果と脱コレステロールの相乗効果は今後の興味ある研究課題かとも思われる。

以上要するに、実験成績を総括すると、有意の極めて著明な変化を来したのは、蛋白同化ステロイドおよびVit-K₁の併用によるメスラット体重増加、および脱コレステロールに対する相乗効果であり、また、一方Vit-K₁自体の脱コレステロール作用であり、これらの報告は未だ、発表がみられていないようである。

以上、著者の研究成績は次の如く結論しうる。

- 1) 4-CI-T-C投与によるメスラット体重増加作用はVit-K₁の併用で著明に高められる。
- 2) 血清Na値、K値は上述の各処置によって著変は惹起されない。
- 3) 血清総蛋白量に対しては、4-CI-T-CあるいはVit-K₁の単独または併用投与いずれによってもdynamicな変化はみられなかった。
- 4) 4-CI-T-CにVit-K₁を併用するとより著明な脱コレステロール作用がみられた。

拙筆するに当り終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜った恩師赤須文男教授に対し衷心より感謝の意を表すると共に西田助教授をはじめ教室員諸氏の御協力に感謝します。また、技術面で御指導を賜った臨床検査部長早稲田博士に対し謝意を表します。

文 献

- 1) 国部 浩 : 十全医会誌投稿予定 (未発表).
- 2) 赤須文男 : 蛋白同化ステロイドの臨床, 東京, 協同医書 (1962).
- 3) 赤須文男 : 日産婦誌, 12, 1223 (1960).
- 4) 赤須文男・西田悦郎・名越和美・館野政也・松田春悦 : 産婦の世界, 12, 1375 (1960).
- 5) 赤須文男・原野道子・朝倉富美子 : 臨産, 11, 533 (1957).
- 6) Almquist H. J. : J. Biol. Chem., 114, 241 (1936). *ibid.*, 115, 589 (1936).
- 7) Dam, H. & F. Schnheyder. : Biochem.chem., 30, 897 (1936).
- 8) Mac Corquodale, D. W., R. W. Mc Kee., S. B. Binkley., L. C. Chenny., W. F. Holcomb., S. A. Thayer. & E. A. Doisy. : J. Biol. Chem., 130, 433 (1939).
- 9) Binkley, S. B., L. C. Chenny., W. F. Holcomb., R. W. Mc kee., S. A. Thayer., D. W. Mac Corquodale. & E. A. Doisy. : J. Am. Chem. Soc., 61, 2588 (1939).
- 10) Binkley, S. B., R. W. Mc Kee., S. A. Thayer. & E. A. Doisy. : J. Biol. Chem., 133, 721 (1940).
- 11) Fieser, L. F. : J. Am. Chem. Soc., 61, 2561 (1939).
- 12) Fieser, L. F., W. P. Cambell., E. M. Fry & M. D. Gates. : J. Am. Chem. Soc., 61, 2559 (1939).
- 13) Fekete, G., G. wix & I. Dömök. : Nature., 4864, 291 (1963).
- 14) 赤須文男 : 産婦の世界, 6, 182 (1954).
- 15) Zak, B. : Am. J. clin. path., 27, 583 (1957).
- 16) 金井 泉 : 臨床検査法提要, 改訂21版, P1, 22, 東京, 金原 (1962).
- 17) 小山良修 : 最新医学, 16, 1512 (1961).
- 18) 小山良修 : 動物実験手技, 改訂2版, P, 121, 東京, 協同医書 (1958).
- 19) Overbeek, G. A. & J. de Visser. : Acta Endocrinol., 24, 209 (1957).
- 20) 赤須文男・郡延夫 : 最新医学, 13, 1732 (1958).
- 21) 越上康夫 : 日産婦誌, 15, 1119 (1963).
- 22) McCullagh, E. P. & Jones. R. : J. clin. Endocr inol., 2, 243 (1942).
- 23) Finkelscein, G., Gordon, A. S. & Charipper H. A. : Endocrinol., 35, 267 (1944).
- 24) 赤須文男・桑原惣隆・国部 浩 : 産婦の世界, 17, 567 (1964).
- 25) 赤須文男 : 最新医学, 13, 2019 (1958).
- 26) 村上元孝・関本 博・安田義顕・益田澄夫・元田 憲・大家多喜雄・永井忠之・安村昭芳・真田 勲・瀬尾逸夫・馬淵 宏 : 診療, 18, 1782 (1965).
- 27) 村上元孝・関本 博・安田義顕・松本和之・益田澄夫・品川俊男・元田 憲・池島佐洲・山田他喜雄・永井忠之・安村昭芳・小早川敬博 : 診断と治療, 52, 52 (1964).
- 28) Chiu, G. C. : Arch. Int. Med., 108, 717 (1961).
- 29) 赤須文男 : 産婦の世界, 5, 1155 (1953).

A b s t r a c t

In pre-or postoperative periods anabolic steroids sometimes, are used for the purpose of promoting restoration of damage resulted from operative procedures, especially for radical operation of uterine cancer.

Phytonadione (Vitamin K₁, Vit-K₁) also has frequently been used as a hemostytic agent to the new-born and mother.

However, the mechanisms of the action of these substances not yet clearly understood, the following experiment was made in order to clarify a part of the mechanisms.

Female rats were used as experimental animals.

After a single or combined administration of an anabolic steroid (4-CI-T-C) and of Vit-K₁, changes of the body weights, levels of serum total protein, values of serum total cholesterol, serum sodium and serum potassium levels were measured.

Levels of serum total protein, of serum total cholesterol, and of serum sodium and potassium were measured by Erma Verstatile clinical refractometer, Zak-Henly's method, and Flame spectrophotometer, respectively.

As a result, the following conclusions were obtained.

- 1) Increasing effect of the body weight in female rats following administration of 4-CI-T-C was obtained, which was potentiated following administration of 4-CI-

T-C combined with Vit-K₁.

2) No remarkable changes, were observed in levels of serum Sodium and serum potassium by the above-mentioned treatment.

3) No dynamic changes were observed in levels of serum total protein following a single or combined administration of 4-CI-T-C and Vit-K₁.

4) Vit-K₁ itself revealed cholesterol-lowering effect.

5) More remarkable cholesterol-lowering effect was observed in cases of administration of 4-CI-T-C combined with Vit-K₁.