

# 蛋白同化ステロイドおよびPhytonadione製剤投与のメスラット 血清アルカリフォスファターゼ活性値に及ぼす影響(その1)

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)

Alkaline-phosphatase (以下 Al-ph と略) に関する研究は医学の各科に多数みられるが、産婦人科領域においても、動物で妊娠黄体や授乳時においてその活性度の変動が問題にされており、ヒトの子宮内膜とともに腺上皮や毛細管などの内膜細胞との密接な関係も強調され、また、妊娠時期の経過に伴う血清中の Al-ph 増加についても論述があるが、ここでは上述した各変動と関連性が必然的と考えられるステロイドの動態を研究の対象とした。

すでに Hedberg<sup>1)</sup>(1950) は子宮内膜が Estrogen 影響下にあり、ために、血中 Estrogen が月経後から上昇し、排卵期に peak を示すが、Estrogen 値の上昇と共に内膜の増殖がみられ、この内膜増殖と Al-ph 増強が平行することから Estrogen 値の動態を反映するという見解をとっているが、一方 Ober und Weber<sup>2)</sup>(1950) はむしろ、Al-ph の活性は Progesterone の支配下にあるとしている。

いずれにしてもある種のステロイドの消長とかなり密接な関連性のあることは否めないところであり現在なお定説をみない。

著者はまず成長と直接関連性の深い蛋白同化ステロイドを用いて実験を行ない、加えてこのさい近時問題とされている Phytonadione 製剤(以下 Vit-K<sub>1</sub> と略)のステロイドへの干渉の有無を吟味検討してみた。

## 実試材料および方法

### I 実験動物

生後 100 日前後の wister 系正常処女ラットを使用し、その体重は 120~150 g で、いずれも同腹仔 1 群 5 匹として実験に供した。

ラットの飼育は餌料としてラット繁殖用 固型飼料

(オリエンタル N M F) を用い、また、清水を自由摂取させ、運動に充分の広さを有する cage 内に収容し、各群の飼育条件を可及的に一定に保つようにつとめた。

このさい環境に馴化させるため購入 1 週間後に実験に供した。

実験は対照群、処置群ともに投与後 8 日目に屠殺、実験に供した。

また、飼料の Al-ph 活性値に及ぼす影響を考慮して、屠殺日には午前 10 時に餌箱をとりだし清水のみを与え、屠殺採血は午後 2 時に行なった。

### II 測定方法

#### 1. 採血(屠殺)方法

実験ラットはエーテル軽麻酔下に開胸、直接心臓刺穿を行ない、このさい溶血を起させぬように注意を払い、脱血死させた<sup>3)</sup>。

測定にさいしては同一条件を固守するため、ただちに血清を遠心分離し、氷室に保存し測定はすべて 24 時間後に行なった。

#### 2. 血清 Al-ph 活性値測定法

血清 Al-ph 活性値測定には種々な方法が用いられているが、それらは基質としてフェニールリン酸、あるいはグリセロリン酸が用いられており、即ち単位時間に遊離するフェノール、あるいはリン酸のいずれかを測定する方法である。

著者は Bessey, Lowry & Brock<sup>4)</sup> による P-nitrophenol phosphate 法により行なった。このさい、ヒトの場合と異なり、ラットの血清 Al-ph 活性値測定時の至適 pH は、Bessey, Lowry & Brock<sup>ら</sup><sup>5)</sup> によると 9.1~9.7 としており、著者はすべて pH 9.5 で測定した。

原理は P-ニトロフェノール燐酸を基質としグリチ

Studies on the Effects of Administration of Anabolic Steroids with phytonadione Agent on the Serum Alkaline Phosphatase Activity In Female Rats Hiroshi Kunibe, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University

ンの緩衝液，賦活剤として塩化マグネシウムを使用し，P-ニトロフェノール磷酸は Al-ph によって加水分解されて，P-ニトロフェノールを遊離し，これはアルカリ性で安定な黄色を呈するから比色定量しうる。更に，反応液を酸性にすることによって色素の色を消し血清自身の吸収を測定し，この値を控除することによって P-ニトロフェノールの量が一層確実に求められる。

標準曲線作成のために表 1 に示した物質の各量を取り，この場合 0.02 N-NaOH を Blank として Spectrophotometer は日立 EPU-ZA 型 (セル 10 mm) を用い波長 410 mμ で透過率を測定し作製した。

表 1

p-ニトロフェノール基準液 ml	蒸 溜 水 ml	0.2N-NaOH ml	アルカリ血清 フォスファターゼ m Mol
1	9	1.1	1
2	8	1.1	2
4	6	1.1	4
6	4	1.1	6
8	2	1.1	8
10	0	1.1	10

即ち分光光度計 (Beckman 型) で 410 mμ の測定では呈色は Beer の法則にしたがい，直線となるから，標準液の呈色から単位を求めうる。

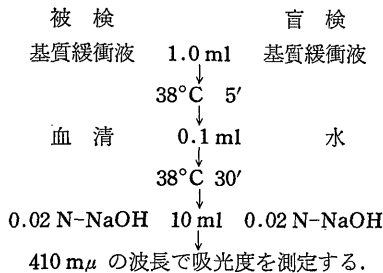
その操作は図 1 に示すごとくである。

このさい，

- a) ゴム栓をして混和し不活性状態にする。
- b) 盲検を吸光度目盛 0 に合わせ，被検液の吸光度 A を求め，
- c) 各試験管に 0.1 ml の conc. HCl を加え，よく混和すると生成した P-ニトロフェノールは褪色する。

この透過率 B は血清自体の色であって， $A - B = \text{corrected optical density}$  補正值であり，

図 1 Bessey Lowry 法模式図



d) 検量線から単位を求めた，

3. ステロイドおよび Vit-K<sub>1</sub> の投与方法

蛋白同化ステロイドとしては，4-Chlorotestosterone capronate (1 ml 中 4-クロールテストステロン・カプロネート 50 mg 含有，以下 4-CI-T-C と略) を使用し，Vit-K<sub>1</sub> は 2-methyl-3-phytyl-1, 4-naphthoquinone (1 ml 中フイトナジオン 10 mg あるいは 2 mg 含有) を使用し，なお対照群にはそれぞれの溶剤であるゴマ油および placebo (Vit-K<sub>1</sub> の溶剤，したがって K<sub>1</sub> を含まず) を使用した。

上記薬剤を単独，あるいは併用し，その投与は背部皮下注射法とし，併用投与群では 2 つの薬剤をそれぞれ背部の別の部位に投与した。

投与型式は第 2 表に示す如くであり，即ち対照群にはゴマ油，あるいは placebo を 1 回 1 ml 宛投与し，4-CI-T-C は Depot 剤であるから，単独・併用投与群のいずれにも投与は 1 回にした。

単独投与群では 4-CI-T-C は 2 mg のもの 2 群，10 mg のもの 3 群に分けて投与し，また，Vit-K<sub>1</sub> は

表 2 ステロイドおよび Vit-K<sub>1</sub> の投与方法

		動物数	注射薬剤	投与量	投与回数
1	1	5	ゴマ油	1 ml	1
	2	4	ゴマ油	1 ml	1
	3	5	Vit-K <sub>1</sub> の溶剤	1 ml	1
	4	5	Vit-K <sub>1</sub> の溶剤	1 ml	1
2	1	5	4-CI-T-C	2 mg	1
	2	5	4-CI-T-C	2 mg	1
	3	5	4-CI-T-C 単独投与群	10 mg	1
	4	5	4-CI-T-C	10 mg	1
	5	5	4-CI-T-C	10 mg	1
3	1	5	Vit-K <sub>1</sub>	0.6 mg	1
	2	5	Vit-K <sub>1</sub>	2 mg	1
	3	5	Vit-K <sub>1</sub> 単独投与群	0.2 mg	7
	4	5	Vit-K <sub>1</sub>	1 mg	7
4	1	5	4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	2 mg 0.6 mg	1 1
	2	5	4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	2 mg 1 mg	1 7
	3	5	4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	10 mg 0.6 mg	1 1
	4	5	4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub> 併用投与群	10 mg 2 mg	1 1
	5	4	4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	10 mg 1 mg	1 7
	6	5	4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	10 mg 0.2 mg	1 7

0.6 mg 1回のもの、2 mg 1回のもの、あるいは1日1回0.2 mg あるいは1 mg 宛毎日、連日7日間投与したものの各群に分類し、併用投与群では、4-CI-T-C 2 mg に、Vit-K<sub>1</sub> はそれぞれ0.6 mg 1回投与、あるいは1回1 ml 宛を連日7日間に亘って投与したもの、また、4-CI-T-C は10 mg で、Vit-K<sub>1</sub> は0.6 mg、あるいは2 mg 1回のもの、また、1日1回1 mg および0.2 mg で連日7日間投与したもの等の各群に分別し、投与量および投与型式の組合せにより、AI-ph 活性値に及ぼす影響を比較検討した。

実験成績

4-CI-T-C および Vit-K<sub>1</sub> の投与型式による AI-ph 活性値に及ぼす影響は表3、4、5 および表6、ならびに図2 および3 に示す如くである。

図表中の数値はいずれも B. L. unit で示した。

I 対照群 (表3)

表3に示す如く、ゴマ油を投与した群における AI-ph 活性値は第1群では4.7~3.2、平均値は4.2±0.533であり、第2群では4.5~3.9、平均値は4.3±0.229であった。

また、Vit-K<sub>1</sub> 投与の対照とした Placebo 群では

表3 対照群

投与薬剤	投与量	回数	ラット No.	AI-ph 活性値	
ゴマ油	1 ml	1	1	4.6	
			2	4.2	
			3	3.2	
			4	4.7	
			5	4.1	
				4.2	±0.533
ゴマ油	1 ml	1	1	4.4	
			2	4.3	
			3	4.5	
			4		
			5	3.9	
				4.3	±0.229
Placebo	1 ml	1	1	2.7	
			2	2.9	
			3	4.2	
			4	3.6	
			5	4.0	
				3.5	±0.592
Placebo	1 ml	1	1	3.2	
			2	5.8	
			3	5.6	
			4	5.0	
			5	3.0	
				4.5	±1.192

第1群では4.2~2.7、平均値は3.5±0.592であり、同じく第2群では5.8~3.0、平均値は4.5±1.192であった。

対照群の中でゴマ油投与群と Placebo 投与群とその活性値を比較検討すると、Placebo 投与群の方がやや活性値の変動が多いようである。

II 4-CI-T-C 投与群 (表4)

表4に示す如く、2 mg 投与群では第1群は3.7~0.6、平均値は2.6±1.086であり、第2群では4.6~1.8、平均値は3.2±0.947であった。

また、10 mg 投与群では、第1群は5.6~4.2、平均値は5.1±0.506であり、第2群は5.6~4.2、平均値は4.9±0.516であり、第3群では5.4~2.8、平均値は4.5±0.908であった。

以上から明らかなように単独投与群でも、2 mg 投与群と10 mg 投与群とは明らかな相異がみられ、

表4 4-CI-T-C 投与のラット血清 AI-ph 活性値に及ぼす影響

投与等剤	投与量	回数	ラット No.	AI-ph 活性値	
4-CI-T-C	2 mg	1	1	3.7	
			2	2.6	
			3	3.4	
			4	0.6	
			5	2.8	
				2.6	±1.086
4-CI-T-C	2 mg	1	1	1.8	
			2	4.6	
			3	3.4	
			4	3.6	
			5	2.6	
				3.2	±0.947
4-CI-T-C	10 mg	1	1	5.4	
			2	4.9	
			3	5.6	
			4	5.4	
			5	4.2	
				5.1	±0.506
4-CI-T-C	10 mg	1	1	4.4	
			2	5.6	
			3	4.2	
			4	5.0	
			5	5.2	
				4.9	±0.516
3-CI-T-C	10 mg	1	1	4.9	
			2	4.4	
			3	2.8	
			4	5.4	
			5	5.0	
				4.5	±0.908

前者では活性値の低下が、後者では活性値の上昇傾向が認められた。

### III Vit-K<sub>1</sub> 投与群 (表5)

Vit-K<sub>1</sub> 投与群をみると、0.6 mg 1回投与群では4.9~2.9, 平均値は 4.1±0.81 であり、2 mg 1回投与群では 5.8~2.4, 平均値は ±1.175 であった。

表5 Vit-K<sub>1</sub> 投与群

投与薬剤	投与量	回数	ラット No.	AI-ph 活性値	
Vit-K <sub>1</sub>	0.6mg	1	1	4.8	
			2	2.9	
			3	3.5	
			4	4.6	
			5	4.9	
				4.1	±0.81
Vit-K <sub>1</sub>	2 mg	1	1	2.4	
			2	4.2	
			3	5.3	
			4	5.8	
			5	4.8	
				4.5	±1.175
Vit-K <sub>1</sub>	0.2mg	7	1	5.0	
			2	4.6	
			3	2.8	
			4	5.2	
			5	4.8	
				4.5	±0.85
Vit-K <sub>1</sub>	1 mg	7	1	5.0	
			2	4.0	
			3	2.5	
			4	3.4	
			5	3.8	
				3.7	±0.815

また、0.2 mg 宛7回連続投与群では5.2~2.8, 平均値は 4.5±0.85 を示し、1 mg 宛7回連続投与群では 5.0~2.5, 平均値は 3.7±0.815 を示した。

即ち総量 0.6 mg から 7 mg に至るまで、投与型や投与方法に差異はあったが図3で一括して示したように、いずれも対照群の活性値の範囲内にあり、従って Vit-K<sub>1</sub> 投与は AI-ph 活性値の消長にあまり関与すると考えられないことが知られた。

### IV 4-CI-T-C および Vit-K<sub>1</sub> 併用投与群 (表6)

4-CI-T-C 2 mg と Vit-K<sub>1</sub> 0.6 mg 1回併用投与では AI-ph 活性値は 3.2~0.4, 平均値は 2.2±1.01 であり、また、4-CI-T-C 2 mg 1回投与で Vit-K<sub>1</sub> 1 mg 連続7回投与群では 5.5~2.7, 平均値は 3.9±0.913 であった。

4-CI-T-C 10 mg 投与群の中で、Vit-K<sub>1</sub> 0.6 mg 1回併用投与の場合は 5.8~3.4, 平均値は 4.8±0.80

であり、また、Vit-K<sub>1</sub> 2 mg 1回併用投与では 5.8~3.4, 平均値は 4.7±0.768 であった。

また、4-CI-T-C 10 mg と Vit-K<sub>1</sub> 1 mg 連続7回投与群では 5.0~2.2, 平均値は 4.0±1.077 であり、また、Vit-K<sub>1</sub> 0.2 mg 連続7回投与群では 5.4~4.2, 平均値は 4.9±0.436 であった。

即ち、4-CI-T-C 単独投与群の場合と同様に、Vit-K<sub>1</sub> 併用投与の場合も、4-CI-T-C 2 mg 投与群と 10 mg 投与群とは差異がみられ、前者では AI-ph 活性値は低下し、後者ではその上昇傾向がみられた。

表6 4-CI-T-C 併用投与のラット血清  
Vit-K<sub>1</sub>  
AI-ph 活性値に及ぼす影響

投与薬剤	投与量	回数	ラット No.	AI-ph 活性値	
4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	2 mg 0.6mg	1	1	3.2	
			2	2.6	
			3	0.4	
			4	1.8	
			5	2.9	
				2.2	±1.01
4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	2 mg 1 mg	1 7	1	5.5	
			2	3.8	
			3	3.9	
			4	2.7	
			5	3.5	
				3.9	±0.913
4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	10 mg 0.6mg	1	1	4.9	
			2	5.2	
			3	4.6	
			4	3.4	
			5	5.8	
				4.8	±0.80
4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	10 mg 2 mg	1	1	3.4	
			2	4.9	
			3	5.8	
			4	4.6	
			5	4.7	
				4.7	±0.768
4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	10 mg 1 mg	1	1	5.0	
			2	4.4	
			3	4.5	
			4	2.2	
			5	2.2	
				4.0	±1.077
4-CI-T-C Vit-K <sub>1</sub>	10 mg 0.2mg	1	1	5.4	
			2	5.3	
			3	4.9	
			4	4.2	
			5	4.7	
				4.9	±0.436

図2 4-CI-T-C および Vit-K<sub>1</sub> の投与型式による AI-ph 活性値に及ぼす影響

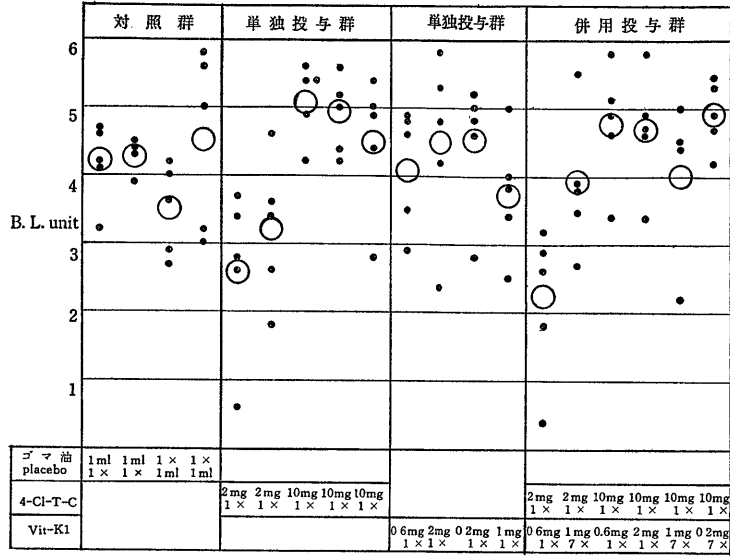
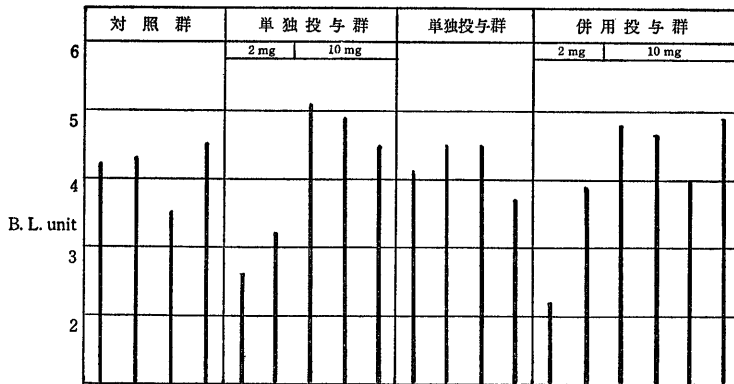


図3 (図2の平均値を示す)



総括並びに考察

血清磷酸酵素は有機磷酸エステルを加水分解する酵素であり、磷酸酵素には4つの型があるが临床上応用されているのはその中の2つである。

その1つは至適 pH がアルカリ側 (pH 9) にあるものであり、1つは酸性側 (pH 5.5) にあるものである。

また、基質の種類によって加水分解速度が異なり、測定法にも差異が生じ、酵素の単位が定められている。

従って酵素の活性値を比較検討するときは同一方法を用いなくてはならないのは当然である。

AI-ph は9附近に至適 pH を有し、血管壁・硝子様軟骨を除くすべての組織 (たとえば肝、腎、血清、

骨、腸、脾、乳腺、肺、白血球、副腎その他) に含まれ、ことにアルカリ性磷酸酵素が異常に増加する疾患は骨組織疾患とある種の肝疾患であり、また、産科領域においては妊娠中期以後にその活性値が著明に上昇することや、また、小児は出生直後は低値だが間もなく急増し生後1カ月で Peak に至り小児後期で成人値に戻るなども知られているところである。

即ち組織の新生・再生の著明なときにその活性値は上昇し、たとえば上述した如く發育成長期の児では成人より活性値の上昇していることは否めないことである。

血清中に存在する phosphatase はその大部分が、phosphomonoestases であり、従って現在まで系統的に検索されているものは主として monoestases に関するものであり、本邦では足立ら<sup>6)7)</sup>をはじめ多く

の業績がある。

一方、蛋白同化ステロイドに関しては、本邦では産科婦人科領域において、最初に、赤須<sup>8)</sup>が **Androstano-  
lone Valerinate** を未熟児や若いそ者に用いて体重増加を認め、また、格別副作用を認めず、その臨床応用の価値の充分あることを提唱して以来、広く一般の応用をみるに至っている。

その後内外から各種の同化ステロイドが相次いで作製され、構造式もかなり変わってきており、各種の臨床研究が発表されているが、生体内代謝および酵素代謝に及ぼす影響については未だ定説をみない。

また、**Vit-K<sub>1</sub>** はその臨床応用面でもかなり同化ステロイドに似た面があるが、この **Vit-K<sub>1</sub>** の蛋白同化ステロイドに及ぼす影響についてはもとより、**Vit-K<sub>1</sub>** そのものについても、その生理作用・生化学的作用機序について不明な点が多く、**Gy.Fekete et al.**<sup>9)</sup> が1963年 *Nature* で報告したプレドニゾロンの作用の増強効果についても、肝の酵素系に作用するのか、あるいはステロイドホルモンの肝での代謝の非活性化を抑制するのか未だ結論を得るに至っていない。

蛋白同化ステロイドが一般に認められている作用は **Protein anabolic action** であって、また、副腎皮質ホルモンの持っている蛋白異化作用に拮抗的に作用することも赤須<sup>10)11)12)13)</sup> によって認められているがこれについて異論がないわけではない。

**AI-ph** は副腎機能と密接な関係を有するものと解され、竹内・堀越<sup>14)</sup> によると、副腎機能亢進時には **AI-ph** 活性度が上昇し、副腎剔除後、**AI-ph** 活性度は血中でも臓器中でも下降すると述べているが、また、逆に蛋白同化ステロイドが糖質コルチコイドと同様のステロイド環を有していることから、単に **Vit-K<sub>1</sub>** が糖質コルチコイド作用を増強する(?) 如く蛋白同化ステロイドの作用を増強するのか、あるいは拮抗的に作用するのかまだその報告はなされていない。

また、蛋白同化ステロイドは骨のカルシウムの沈着、基質の産生にも関与し、一方 **AI-ph** は古くは、**Robinson**<sup>15)</sup> が化骨に必要な酵素と唱えて以来、骨の発育、代謝と密接な関連性を有し、著者の研究も、一面、この観点から実験を行なったことは既述の如くである。

このさい、最初に問題となるのは酵素活性値の評価である。

北村<sup>16)</sup> は血清酵素活性値の変動因子は 1) 細胞内酵素産生能の亢進、または低下であり、2) 流血中酵素排泄過程の変化であり、3) 壊死細胞からの放出であり、4) 血液中酵素の活性化の阻害による変化であ

ると述べている。また、活性度の生理的変動、酵素試料の不安定、測定技術上の誤差も重要な因子であることはいうまでもない。

著者の実験でも餌料と密接な関係を有し、野菜と清水で飼育した場合と、前述のラット繁殖用固型飼料 **NMF** で飼育した場合とでは、平均 **I. B. L. unit** (表7) の差がみられ、**NMF** で飼育した場合の方が活性度が上昇している。

表 7

野菜投与群		固型飼料 NMF 投与群	
1	3.8	1	4.5
2	1.9	2	3.8
3	2.6	3	4.0
4	3.5	4	4.6
5	4.3	5	4.2
3.2 B. L. unit		4.2 B. L. unit	

なお、**NMF 100 gr** 中の粗脂肪含量は **6.1 g** であり、ラットの1日平均摂取量は約 **20 g** である。

一方、**Weil** ら<sup>17)</sup> は飢餓状態における血清 **AI-ph** 活性値の低下を報告し、また、**Bodansky**<sup>18)</sup> も犬で同様なことを報告し、**Gould**<sup>19)</sup> はラットを高脂肪食で飼育するとその血清 **AI-ph** 活性値は **400%** も上昇すると報告している。

著者は可及的に各群とも飼育条件を一定にし、実験当日は前述の如く、午前10時に餌箱をとり出し、すべて4時間の絶食時間を経過させて午後2時に実験に供した。

本実験において、野菜投与群より、その活性値が上昇していることは、ある程度高蛋白・高脂肪の餌料の影響と考えられる。

また、ステロイドの投与量も重要であり、著者は成人に **4-CI-T-C** 1週間に **100 mg** 1回投与を基準とし、ラットの体重を **100 g** と推定し、このさい換算すると **0.2 mg** であるが、対象が動物であるため10倍量の **2 mg** を使用し、比較検討するため、大量と思われる **10 mg** 投与群をもうけた。

実験成績を総括すると図3に示すごとく、**4-CI-T-C** の投与量によって、即ち **2 mg** と **10 mg** では、単独投与群、**Vit-K<sub>1</sub>** 併用投与群ともに差異を示し、**2 mg** 投与群では活性値は低下し、**10 mg** では活性値は上昇気味を呈しているのがみられた。

また、一方 **Vit-K<sub>1</sub> 1 mg** 7日間連続投与、総量 **7 mg** の場合殆んど影響はないが、強いていえば僅かではあるが活性値は低下傾向を示していた。

次に、蛋白同化ステロイドと AI-ph の関連であるが、まだその検索は少なくヒトの実験では臨床的に蛋白同化ステロイドを使用したさい、肝機能に及ぼす影響、また、肝における代謝過程の追求に AI-ph 活性を測定した場合が多く、諸家の報告をみると、古くは Werner et al.<sup>20)</sup> が Methyltestosterone 投与による特異な黄疸出現を認め、血清 AI-ph 活性値の上昇を報告しており、また、齋藤ら<sup>21)</sup> は 4-chlorotestosterone acetate を使用してオスラットおよびヒトの実験を行ない、いずれも AI-ph 活性値低下を報告している。

AI-ph は主として細胞核中に含まれ、その活性度は DNA-P の turn over の速さと常に平行しているといわれており<sup>22)</sup>、齋藤は AI-ph 活性値の減少は、血清磷の減少効果とともに組織蛋白の貯蔵作用によるものと述べており、著者も別報で述べるが、実験的に、メスラット体重の測定、血清総蛋白量、血清 Na および K 値の測定の上から上述の見解に同調するものである。

AI-ph は主として Osteoblast 骨芽細胞によって生成されることは知られているところであり、ために本実験で推察されるのは、蛋白同化ステロイドである 4-CI-T-C 2 mg 使用で骨の発育成長も促進されることは充分推定されるところであるから、このさい骨新生部に濃厚に集中し、ために血清活性値の低下を来たし、また、10 mg 使用群では临床上の使用量から検討すれば著しい大量であるため、肝機能障害を誘発し、ために血清 AI-ph 活性値の上昇を来たしたものととも考えられる。

また、Vit-K<sub>1</sub> 1 mg 連続 7 回投与総量 7 mg で活性値は僅かながら低下気味であるが、Vit-K<sub>1</sub> 単独投与群と比較検討すると、2 mg 1 回投与群と 0.2 mg 7 回投与群の平均値は同じであり、また、0.6 mg 1 回投与群と 1 mg 7 回投与群とその平均値を比較検討すると 0.3 B. L. unit であって有意の差は認め難く、したがってこの実験範囲内に関する限り、Vit-K<sub>1</sub> は AI-ph 活性値に影響を及ぼすとは考えられない。

けれども、Vit-K<sub>1</sub> は生体内生化学機構において酵素および酵素系の消長と密接な関係を持つともいわれ、リポ蛋白に富む組織や細胞への移行性がよく、また、貯溜性もすぐれ、肝のプロトロンビンなどの凝固因子生成にあずかる酵素反応に関与するなどの論述もあり、Vit-K<sub>1</sub> の使用量および使用期間になお検討を加えを必要があると思う。

## 結 論

著者は 4-CI-T-C および Vit-K<sub>1</sub> を正常メスラットにそれぞれ単独、あるいは併用投与し、その血清 AI-ph 活性値に及ぼす影響を検討し次述の結論を得た。

- 1) 4-CI-T-C 2 mg では単独投与・併用投与両群とも AI-ph 活性値は低下する。
- 2) 4-CI-T-C 10 mg では単独投与・併用投与両群とも AI-ph 活性値は上昇傾向を示す。(肝障害かも知れぬ)
- 3) Vit-K<sub>1</sub> 投与は AI-ph 活性値に著明な影響を及ぼさず、4-CI-T-C 併用投与群でも同様の結果がみられた。

編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諸氏の御協力を感謝します。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) Hedberg, G. T. : Gynecologia., 129, 239 (1950).
- 2) Ober, K. G. & weber, M. : Arch. Gynäk., 81, 96 (1950).
- 3) 館野政也 : 日産婦誌, 11, 1532 (1959).
- 4) Bessey, O. A., Lowry, O. H. & Brock, M. J. : J. Biol. chem., 164, 321 (1946).
- 5) Bessey, O. A., Lowry, O. H. & Brock, M. J. : J. Biol. chem., 164, 326 (1946).
- 6) 足立春雄 : 臨床家のための 酵素学, 第 2 版, 東京, 診断と治療社 (1964).
- 7) 足立春雄 : 第十五回日本産科婦人科学会総会宿題報告, (1963).
- 8) 赤須文男・原野美智子・朝倉富美子 : 臨婦産, 11, 533 (1957).
- 9) Fekete, G., G. wix & I. Dömök. : Nature., 4864, 291 (1963).
- 10) 赤須文男 : 日内泌誌, 32, 599 (1956).
- 11) 赤須文男 : 日内泌誌, 34, 606 (1958).
- 12) 赤須文男・河原 節・大谷知寸子・原野道子・篠原 脩・森田やす丞・野口昭二・稲葉博和 : 日産婦誌, 8, 1141 (1956).
- 13) 赤須文男・河原 節・大谷知寸子・小西行男・篠原 脩・原野道子・野口昭二・稲葉博和・森田やす丞 : 最新医学, 11, 1077 (1956).
- 14) 竹内美奈子・堀越俊男 : 内分泌, 2, 22 (1955).
- 15) Robinson, R. : Biochem. J., 17, 286 (1923).
- 16) 北村元佐 : 総合医学, 20, 330 (1963).
- 17) Weil, L. & Russel, M. A. : J. Biol. chem., 159, 465 (1945).
- 18) Bodansky,

- A. : J. Biol. chem., 104, 473 (1934). 325 (1950). 21) 齋藤純夫・朝日孝幸・川  
 19) Gould, B. S. : Arch. Biochem., 4, 175 村豊文・高野晃寧・臼井 竜・塩崎秀郎 : 「ホ之  
 (1944). 20) Weaner, S. C., Hanger, 臨, 9, 312 (1961). 22) 赤須文雄 : 副腎  
 F. M. & Kritzier, R. A. : Am. J. Med., 8, 皮質と胎盤, 24頁, 東京, 医学書院 (1955).

## A b s t r a k t

In the field of obstetrics and gynecology a number of research works on Alkaline phosphatase (Al-ph), have been published all of which, however, dealt with the change in activity value.

The present experiment is designed to investigate the effect of the administration of anabolic steroid on the serum alkaline phosphatase activity in rats and in addition, to examine whether an administration of phytonadione agent could interfere with the action of steroid.

Female rats were used as test animals.

Serum Al-ph values were determined in rats following a single or combined administration of an anabolic steroid (4-CI-T-C) and phytonadione (Vit-K<sub>1</sub>).

Serum Al-ph levels were measured by Bessey-Lowry's method.

As a result, the following conclusions were obtained.

1) A single administration of 2 mg of 4-CI-T-C, or combined with Vit-K<sub>1</sub> caused a decrease in the activity value of serum Al-ph.

2) Administration of 10 mg of 4-CI-T-C, single or combined, resulted in a tendency of increase in activity value of serum Al-ph.

3) Administration of Vit-K<sub>1</sub> had no marked effect on the activity value of serum Al-ph, and a similar result was obtained in case of administration combined with 4-CI-T-C.