

## いわゆる精神鎮静剤投与の尿中 Total Gonadotropin 値に及ぼす影響

金沢大学大学院医学研究科産科婦人科学講座(主任 赤須文男教授)

宮 本 博

(昭和41年12月23日受付)

社会機構の煩雑化に伴い、精神々経的負担は益々増強し、これを鎮静する目的で、近年いわゆる Tranquilizer 系の薬剤が、抗ストレス剤として繁用され止むところを知らず、むしろ同一人においては習慣化されている傾向にもある。また、いわゆる自律神経障害に対する対策の一つとして、婦人科領域においても、月経前緊張症、更年期障害のある型、あるいは自律神経失調症などに、しばしば使用されている。勿論、その使用が極めて短期間の場合、あるいは頓服の使用では障害は考えられないが、それが長期連用となると、これら薬剤の全身各臓器に及ぼす影響、特に中枢に及ぼす影響については、充分な考慮を払う必要があるかと思う。殊に、Antihistaminic Tranquilizer や Phenothiazine 誘導体の如く、比較的長期間に亘つて連用される可能性のある薬剤では、間脳、就中視床下部の機能を抑制する作用を有するものもあると考えられるために、二次的に下垂体よりの Hormones 分泌に、何らかの影響を及ぼすのではないかと思われる。とりわけ、婦人科領域における各種疾患に用いられたとき、その薬剤のもつ本来の作用の他に、二次的に Hormones 調節機構にも変化を及ぼすものであれば、臨床上の意義は大きい。けれども、先にも述べたように、これらいわゆる抗ストレス剤であるとすれば、ACTH 分泌に干渉する可能性は否定し得ないし、成熟婦人においては、性腺刺激ホルモン Gonadotropin (以下Gと略) 分泌にも影響を及ぼす可能性も否定し得ない。現在、この種薬剤を連用したときの、閉経期後婦人及び去勢婦人のG分泌に及ぼす影響についての報告は、著者の調査した範囲内ではみられないようである。よつて今回、Hydroxyzine 及び Thiethylperazine の連続投与によつて、中枢の機能に影響を及ぼすか否かを、尿中に排泄される下垂

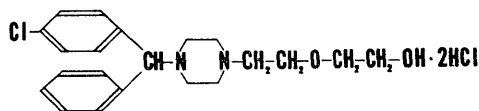
体性G量の変動を一つの指標として実験を行ない、若干の知見を得たので以下報告する。

### 実験材料

#### I. Hydroxyzine (Atarax) 10 mg/1 Tab.

本剤は、p-Chlorobenzhydryl piperazine 誘導体の一つで、1953年に合成され、Antihistaminic Tranquilizer と呼ばれている。化学名は、1-(p-chlorobenzhydryl-4-[2-(2-hydroxyethoxy) ethyl]-piperazine dihydrochloride であり、分子式  $C_{21}H_{29}O_2N_2Cl_3$ 、分子量447.5で、Fig. 1 のような化学構造式を有している。

Fig. 1 Structural formula of Hydroxyzine



Hydroxyzine の主な薬理作用として、記述されているところによると、視床及び視床下部に作用する中枢抑制作用、鎮吐作用、抗アレルギー作用、静穏作用、鎮痙及び鎮痛作用などがある。

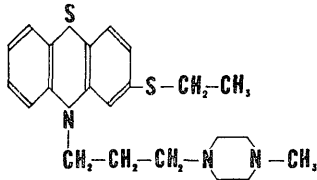
#### II. Thiethylperazine (Toresten) 6.5 mg/1 Tab. 及び 6.5 mg/1 Amp.

本剤は、Phenothiazine 誘導体で、主に鎮吐剤として、極く最近開発されたものである。化学名を 3-ethylmercapto-10-[1-methylpiperazinyl-4'-propyl]-Phenothiazine と称して、Fig. 2 のような化学構造式を有し、分子量は 667.784である。

Thiethylperazine は、記述されたところによると、延髄の嘔吐中枢及び Chemoreceptor trigger zone (化学受容引金帯) の双方共に作用点があり、いずれも抑制的に作用して、反射性嘔吐と中枢性嘔吐のい

Effect of the Administration of Socalled Tranquilizer on the Urinary Total Pituitary Gonadotropin Excretions of Postmenopausal Females. Hiroshi Miyamoto, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

Fig. 2 Structural formula of Thiethylperazine



れに対しても強い制吐作用を有することが知られており、常用量では錐体外路系の副作用はないとされている。

### 実験対象

金沢大学医学部産科婦人科教室入院患者の中から、一般状態良好な閉経後の婦人、または、何らかの疾患によつて両側卵巣剔除され、かつ手術後の安定した状態にあるもの11名を選んで対象とした。閉経後あるいは去勢婦人を採用した理由は、月経周期によるGの日差動揺を避けることが、実験目的から考えての第一の理由であり、更に、有経婦人の尿中に排泄されるG量は極めて微量であるため、低単位の場合生物検定に困難をきたすことから、Gが比較的高単位に排泄され、かつ日差動揺の殆んどないと考えられる閉経後婦人を対象とするのが、最も適当と思われたからである。なお、実験材料のもつ本来の薬理作用による適応症は、本実験目的からはずれるので、実験対象の自覚症状等は考慮しなかつた。

### 実験方法

#### I. 尿中Gの抽出法

Bradbury<sup>2)</sup>, Loraine & Brown<sup>3)</sup> 及び Albert<sup>4)</sup> による Kaolin 吸着法の松島変法<sup>5)~7)</sup> を用いた (Fig. 3). 抽出法の詳細は、著者の既法<sup>1)</sup> に記載したのでここでは省略するが、使用尿量は、すべて全尿の正確なる半分、即ち12時間尿を用いた。

#### II. 尿中Gの検定法

Total G の生物学的定量法として、Levin & Tyndale<sup>8)</sup> 及び Klinefelter & Albright<sup>9)</sup> らの幼若雌マウス子宮重量法を採用し、その松島の変法<sup>7)</sup> により定量した。検定動物は、6~9g の DD 系幼若雌マウスを使用し、1 検体当たり10~16匹を選び、2 匹ずつ5~8 群に分けて行なつた。

12時間尿より抽出した粗精Gを、先ず 12 ml の生理食塩水で溶解させ原液とする。この原液を正確に2 等分してA液、B液とし、B液には更に 3 ml の生理食塩水を加えて 9 ml とする。この両液をそれぞれ倍

数稀釈して、3~4 通りづつの注射液を作成し、Levin の方法<sup>8)</sup> に準じて 1 日 1 回宛 3 日間連続皮下注射を行ない、1 回の注射量はマウス 1 匹につき 0.5 ml とし、1 匹のマウス当たり総量を 1.5 ml とした。従つて、A液の系列は 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256 日尿であり、B液は 1/24, 1/48, 1/96, 1/192, 1/384 日尿である。この 2 系列を組合せて検定を行なえば、単一系列による倍数稀釈によるよりも、わずかな差まで比較検討できるため、各検体につき予想し得る単位を中心として、その前後 5~8 段階を注射に供した。初回注射より72時間後に Ether で屠殺し、子宮を剔出、内溶液を濾紙上に圧出した後、Torsion balance で計量した。結果の判定は、1 群 2 匹のマウス中、1 匹以上が陽性となる最低の投与量をもつて 1 M.U.U. (Mouse uterine unit) とし、1 日全尿中 G 量を M.U.U. で表現した。

#### III. 被検尿採取時期

実験対象11例共、原則として投与前、投与後 3 日目、7 日目、10 日目、14 日目、更に投与中止後 3 日目、7 日目の計 7 回にわたつて24時間蓄尿採取した。但し、事情により何回かの採取・検定が止むなく施行できなかった例もある。

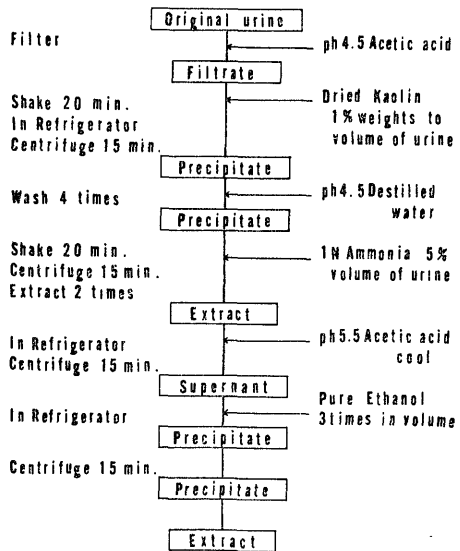
#### IV. 実験材料投与方法

Hydroxyzine, Thiethylperazine 共に連続 2 週間投与を原則とした。

Fig. 3

#### Method of Urinary Gonadotropin Extraction

(Kaolin absorption, Ammonia extraction by Bradbury, Loraine & Brown, Albert and Matsushima)



**Table 1. Effect of the administration of Hydroxyzine on the urinary total pituitary gonadotropin excretion of postmenopausal females.**

No.	Name	Age	Dosis */day	Before admin.	During administration				Stop of medication	
					3.day	7.day	10.day	14.day	3.day	7.day
1	K. Y.	65	20 mg	64	—	64	—	48	—	64
2	S. A.	57	30 mg	96	96	128	96	96	96	128
3	M. N.	54	30 mg	128	192	128	—	128	—	128
4	I. S.	68	30 mg	96	96	64	—	—	96	—
5	S. K.	40	60 mg	48	64	48	32	32	32	48

Unit : M.U.U. / 24 hours

\* : Per oral administr.

- 1) Hydroxyzine (5例, すべて内服による)
  - 20 mg/day...1例, 30 mg/day...3例, 60 mg/day...1例.
- 2) Thiethylperazine (6例)
  - a. 内服によるもの: 6.5 mg/day...1例, 19.5 mg/day...2例,
  - b. 注射によるもの: 6.5 mg/day...3例.

### 実験成績

#### I. Hydroxyzine 投与の尿中 Total G 値に及ぼす影響

結果は Table 1 に示す如く, 20 mg/day 投与例 (Case No. 1) は1例のみであるが, 投与7日目まではG値に変化なく (64 M.U.U.), 14日目に至つてやや低下 (48 M.U.U.) を認めたが, 投与中止後1週間で, 全く投与前の値 (64 M.U.U.) に戻つたことを示している. 30 mg/day 投与群3例の中, 1例 (Case No. 3) において, 投与3日目にG値の軽度上昇 (192 M.U.U.) を認めたが, 7日目にはすでに投与前の値 (128 M.U.U.) を示し, 14日目にも同値であり, 投与中止後7日目にも変化を認めなかつた. これから見て, 3日目の上昇は一過性のものとも考えられ, 必ずしも有意のものとは思われない. また, 他の1例 (Case No. 2) では, 投与7日目に上昇 (128 M.U.U.) を認めたが, その後14日まで投与前と同値 (96 M.U.U.) を示し, 更に中止後3日目も同値であり, 7日目に至つて再度上昇 (128 M.U.U.) を認めた. このことから考えて, 96 M.U.U. と 128 M.U.U. の間に有意の差を決定するに至らない. 残る1例 (Case No. 4) は, 事情により1週間目までしか投与できなかつた例であるが, 投与7日目に No. 2 とは逆に軽度G値の低下 (64 M.U.U.) を認めた. しかし, 中止後3日目で, 速かに投与前の値 (96 M.U.U.) に復帰している. 最後

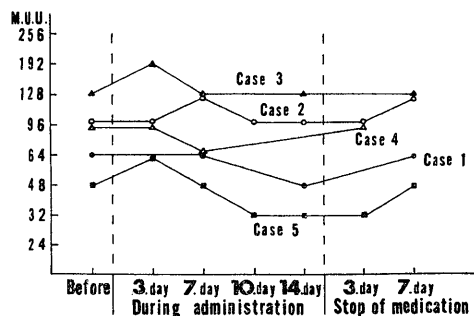
に, 60 mg/day 投与例 (Case No. 5) であるが, 前記4例と異なつて, 投与前から投与中止後7日目に至るまで, 一応傾向をもつた値の変動を示していると思われる. 即ち, 投与後3日目で軽度の上昇 (64 M.U.U.), 7日目に投与前と同値 (48 M.U.U.) を示し, 10日目には軽度低下 (32 M.U.U.), そのまま中止後3日目まで同値 (32 M.U.U.) を続け, 7日目で再度投与前の値 (48 M.U.U.) に戻つたことを示しており注目に値すると思われる.

以上, 全例について観察してみると, 投与前の値との比較において, 投与3日目には, 同値2例, 上昇2例で低下を認めたものなく, 全体としてみると上昇傾向が何われ, 投与7日目では, 同値3例, 上昇1例, 低下1例で一定傾向なく, 投与10日目では, 同値1例, 低下1例で上昇を認めたものはなく, 更に投与14日目には, 同値2例, 低下2例で上昇例はなかつた. 次いで投与中止後3日目では, 同値2例, 低下1例で上昇例なく, 中止後7日目に至つて, 同値3例, 上昇1例で低下を認めたものはなかつた. 更に, 全経過の中で, 本実験に採用した動物単位上における2段階以上の変動を示したのは, 60 mg/day 投与例 (Case No. 5) のみであつた. 以上5例のG排泄値の変動経過を Fig. 4 に図示した. これから見ても, Case 5 が最も典型的な傾向を示しており, 全体的に受けた印象では, 投与後上昇傾向があり, やがて下降傾向があるといふことができるかと思う.

#### II. Thiethylperazine 投与の尿中 Total G 値に及ぼす影響

実験結果は, Table 2 に表示した如くである. 先ず, 内服群3例中 6.5 mg/day 投与は1例 (Case No. 1) のみであるが, 投与3日目に上昇 (192 M.U.)

**Fig. 4 Graphic representation of the data of table 1**



**Table 2. Effect of the administration of Thiethylperazine on the urinary total pituitary gonadotropin excretions of postmenopausal females.**

No.	Name	Age	Dosis /day	Before admin.	During administration				Stop of medication	
					3.day	7.day	10.day	14.day	3.day	7.day
1	T. Y.	57	6.5mg <sup>**</sup>	128	192	128	—	128	—	128
2	T. Y.	50	19.5mg <sup>**</sup>	192	256	192	—	128	—	256
3	M. N.	67	19.5mg <sup>**</sup>	96	96	64	—	—	64	—
4	T. O.	54	6.5mg <sup>**</sup>	64	—	64	—	48	—	64
5	S. K.	58	6.5mg <sup>**</sup>	256	192	128	—	—	192	—
6	F. M.	67	6.5mg <sup>**</sup>	64	96	48	48	—	—	48

Unit : M.U.U. / 24 hours

\* : Per oral administr. \*\* : Intramus. injection

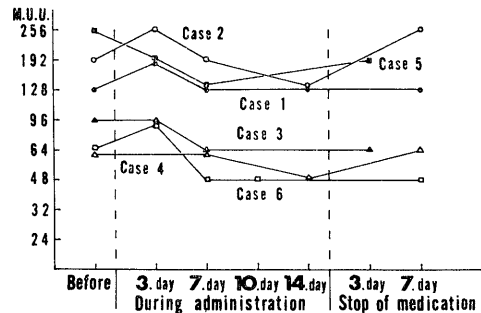
U.) を認めた他, いずれの時期にても同値 (128 M. U. U.) であり, 明らかな傾向を認め得なかつた. また, 19.5 mg/day 投与群中 1 例 (Case No. 2) は, 前例同様投与 3 日目に上昇 (256 M. U. U.) し, 7 日目に投与前の値 (192 M. U. U.) に戻り, 14 日目には低下 (128 M. U. U.) し, 投与中止後 1 週間して再び上昇 (256 M. U. U.) を認めたことは注目に値すると思われる. 他の 1 例 (Case No. 3) は, 1 週間のみ投与された例であるが, 投与 3 日目では投与前と同値 (96 M. U. U.) であるが, 7 日目には軽度低下 (64 M. U. U.) を認め, 投与中止後 3 日目になつても投与前の値に戻らなかつた. 但し, 中止後 7 日目は事情により検定できなかつたので, その後の値は不明である.

次いで筋肉内注射群 3 例中, 2 週間目まで投与できたのは 1 例 (Case No. 4) のみであつたが, 当該例は 14 日目のみ低値 (48 M. U. U.) で, 中止後 7 日目には, 完全に投与前の値 (64 M. U. U.) に復帰したことを認めた. また, 10 日目まで投与した例 (Case No. 6) では, 投与 3 日目に上昇 (96 M. U. U.) を認め, 7 日目, 10 日目共に低下 (48 M. U. U.), 更に中止後 7 日目になつても低下のまま (48 M. U. U.) の値を示した. 最後に, 1 週間のみ投与された例 (Case No. 5) では, 投与 3 日目にすでに低下 (192 M. U. U.) し, 7 日目には更に低下 (128 M. U. U.) を認め, 中止後 3 日目には幾分回復したが (192 M. U. U.), なお投与前の値に戻らなかつた. この例も中止後 7 日目の検定はできなかつた例である.

内服・注射両群合せて, 全例について観察してみると, 投与前の値との比較において, 投与 3 日目には上昇 3 例, 低下・同値各 1 例で, 全体として上昇傾向が見られ, 投与 7 日目では, 低下・同値共に 3 例で上昇

を認めたものなく, 明らかに低下傾向を示し, 更に投与 14 日目では, 低下 2 例, 同値 1 例で上昇例なく, やはり低下傾向を認めた. 次いで投与中止後 3 日目では, 2 例共に低下であり, 中止後 7 日目に至つて, 同値 2 例, 上昇・低下共に 1 例ずつという結果であつた. 更に全経過の中で, 2 段階以上の単位変動を示したのは, 19.5 mg/day の内服例 (Case No. 2) と 6.5 mg/day の注射例 2 例 (Case 5 及び 6) の 3 例に認められた. 以上 6 例の G 値の変動経過を Fig. 5 に図示した. この中, Case No. 2 及び 6 が全体を代表する何らかの傾向を示唆しているように思われる.

**Fig. 5 Graphic representation of the data of table 2**



#### 考察並びに結論

上述したいわゆる抗 Stress 剤の作用は, 極めて複雑多岐であり, その研究報告も多く<sup>10)~14)</sup>, また不明の因子も多いが, 下垂体前葉ホルモン系に関しては, この種の薬剤の性質上, まず間接的な抗 ACTH 作用があると考えられる. ただこのような薬用量の比較的短期間使用で, 抗 ACTH 作用があるか否かは別の検討を要するものであるが, そのように考えるのが妥当であるかと思う. 周知の如く, Selye<sup>15)</sup> はいわゆる Shift 現象なるものを提唱した. もつとも, この Shift 現象については, 理論上妥当と考えられても, 矛盾した現象が実際に見られることもある. Shift 現象によれば, ACTH 分泌の低下したとき, 他の前葉内 Tropic hormones の増量が考えられる. これに関連して, Sohval & Soffer<sup>16)</sup> は Corticoid, ACTH 療法を行なつた患者に, G の排泄増加を見た報告しているのを始め, 三浦ら<sup>17)</sup> も Corticoids 連続投与により, 明らかに尿中 Total 17-OHCS 値の減少を認め

たが、尿中G値は逆に排泄増加の傾向が認められたと述べて、Feed back mechanism と Shift 現象を同時に実証しているが、長期間 Corticoids を投与した場合には、17-OHCS、G共に低下を示したと報告している。更に、最近玉岡<sup>19)</sup>は ACTH 投与時の尿中G値は減少傾向を示し、Corticoids 特に Dexamethasone 投与時に増加傾向を認めたと報告している。この見地からすれば、抗 Stress 剤使用によりGの上昇はあり得ることであろう。けれども、抗 Stress 剤の連用により Shift 現象は消褪し、全体としての前葉機能の低下が起り得ると思われる。一方、Stress に際して生体反応を Chlorpromazine で抑制した場合の、下垂体・副腎系の問題を検討した研究は数多くある<sup>19)~23)</sup>が、一致した結論は得られていない。赤須ら<sup>24)</sup>は下垂体剔除ラットに Chlorpromazine を投与してから ACTH を注射した場合に、副腎アスコルビン酸は減少し、尿中 17-OHCS 値は上昇するから、Chlorpromazine は直接副腎皮質機能を抑制するものではないと述べている。

さて著者は、抗 Stress 剤としての Hydroxyzine 及び Thiethylperazine の連続投与が、中枢に干渉し、前葉Gにどのように影響を及ぼすかを、Bioassay による尿中G排泄量の変動を指標として実験を行ない、次の如き知見及び結論を得た。

### 1. Hydroxyzine について

1) 投与3日目には、G値の軽度上昇傾向が見られた。2) 投与7日目には、ほぼ投与前の値に復した。従つて、3日目に見られた上昇は、一過性のものと推測される。3) 投与10日目及び14日目では、軽度の低下傾向を示した。4) 投与中止後3日目には、ほぼ投与前の値に復し、中止後7日目には、完全に投与前の値を示した。中には、更に軽度上昇を認めた例すらあった。従つて、薬剤の影響は、投与終了後約1週間で完全に回復したものと推定できる。5) 以上のような経過をたどつた最も典型的なのは、60 mg/day 投与例であり、20~30 mg/day 投与例では、明らかな低下傾向を認めなかつた。

### II. Thiethylperazine について

1) 投与3日目には、かなりG値上昇傾向が目立つた。但し、注射例の中、1例のみ軽度低下を示した。2) 投与7日目には、低下傾向がかなりの例に見られた。従つて、3日目から7日目にかけての時期に、中枢を介しての下垂体G分泌機能に及ぼした薬剤の意義が特記される。3) 投与10日目及び14日目では、かなり明らかに低下傾向を示した。4) 投与中止後3日目では、低下が持続し、中止後7日目では、ほぼ投与前

に復した値を示した。その中1例は、投与前の値を上回る上昇を認めた。5) 以上の経過は、19.5 mg/day 内服投与例と 6.5 mg/day 注射投与例に認められたが、6.5 mg/day 内服投与例では、低下傾向は全然認められなかつた。

以上、要するに Hydroxyzine も Thiethylperazine も共に、投与3日目には一過性のG値上昇が見られ、7日目には投与前と同値ないしは低下傾向が認められた。更に、10~14日目にも引き続き低下傾向を示したが、いずれも投与前の値との比較において、2段階以上の単位変動を認めず、また、閉経後婦人の Total G level<sup>1)</sup>以下に低下した例はなかつた。なお、内服投与例中、Hydroxyzine には 20~30 mg/day 投与例、Thiethylperazine には 6.5 mg/day 投与例の如く、少量投与によるものは著明なる変動を示さなかつた。今回の実験では、連続2週間以上の投与・検定を行なわなかつたため、より長期の連続投与による変動は知り得なかつたが、投与14日以上に及んだときは、更に別の Pattern が示されるかも知れない。なお、投与中止後G排泄量が投与前の値に復するのには、約1週間を要するようであるが、その時期には投与前の値を上回る値を示すものもあり、注目されることである。

先にも述べたように、これら中枢干渉剤の投与は下垂体の機能に影響を及ぼし、恐らくは ACTH 分泌の抑制、その Shift 現象としての G分泌の亢進を招来し、そのため尿中G排泄量が増加するが、薬剤連用により前葉の全機能の抑制作用が現われ、かなり急速に機能低下が起つて、尿中G量の減少を招き、その状態が投与期間中一定 level を保つて持続され、投与中止後約1週間経て、下垂体がほぼ投与前の機能に復するものと解される。なお、投与中止後には、逆に機能亢進を認める例もあつたが、これは一種の Rebound phenomenon ではないかと考えられる。

以上の事実から、上記薬剤は一応中枢に干渉を与え、必然的に Hormones 分泌調節機構にも関与すると考えられるが、その程度は、臨床使用量では Sex Steroids 投与による Feed back の場合<sup>25)~27)18)</sup>と異なつて、内分泌の面では極めてわずかの変動であり、且つ投与中止後1週間内外で正常値に復するものと考えられる。更に、閉経後婦人に用いて、投与期間中ある程度G排泄量を減少させる事実は、更年期婦人の内分泌失調に、Steroids 投与が有効であるにもかかわらず、閉経後数年以上経たものの同症状に、Steroids は無効であるものに対して、この種薬剤応用の適応性を暗示させるものがある。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻並びに御校閲を賜つた恩師赤須文男教授に深甚なる謝意を捧げます。また、御助言、御支援をいただいた西田助教授始め、教室員各位に感謝致します。

### 文 献

- 1) 宮本 博：十全医会誌，74巻，3号(1966) 掲載予定。
- 2) Bradbury, J. T., Brown, E. S., & Brown, W. E.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 71, 228(1949).
- 3) Loraine, J. A., & Brown, J. B.: J. Clin. Endocrinol., 16, 1180 (1956).
- 4) Albert, A., Kelly, S., Silver, L., & Kobi, J.: J. Clin. Endocrinol., 18, 600 (1958).
- 5) 松島早苗：ホと臨，3, 796 (1955).
- 6) 松島早苗：ホと臨，3, 915 (1955).
- 7) 松島早苗・出口雅三：ホと臨，8, 749(1960).
- 8) Levin, L., & Tyndale, H. H.: Endocrinol., 21, 619 (1937).
- 9) Klinefelter, H. F., Albright, F., & Griswold, G. C.: J. Clin. Endocrinol., 3, 529 (1943).
- 10) アタラックス文献集：台糖ファイザー社，(1957).
- 11) 小嶋哲夫・松田勝一：新潟医会誌，79, 534 (1965).
- 12) Cox, J., & Collins, J. H.: Current Therapeutic Research, 4, 178 (1962).
- 13) Newlinds, J. S.: Medical J. of Australia,

- lia, 1, 234 (1964).
- 14) 渡辺和夫：産婦の進歩，17, 119 (1965).
- 15) Selye, H.: Textbook of Endocrinol., Acta Endocrinologica, Montreal, Canada, (1950).
- 16) Sohval, A. R., & Soffer, L. J.: J. Clin. Endocrinol., 11, 677 (1951).
- 17) 三浦高・石部知行・藤本英介：ホと臨，10, 271(1962).
- 18) 玉岡尚士：日内分泌誌，42, 125 (1966).
- 19) Holzbauer, M. & Vogt, M.: Brit. J. Pharmacol., 9, 402 (1954).
- 20) 山口与市：日内分泌誌，31, 380 (1955).
- 21) 浅沢喜守雄・斎藤純夫・川井忠和・福田美恵子・平田克治・飯塚紀文・富沢 薫：内分泌，2, 305 (1955).
- 22) 西川光夫・吉川政己・椿 忠雄・鎮目和夫・豊倉康夫・井林 博・山本英夫・大友英一・室 隆雄：最新医学，11, 217 (1956).
- 23) 佐々木哲丸・有益 忍・中島博徳・小田卓二・吉田 亮・岡田宏一・佐藤忠義・浅利 有・青山恭二：最新医学，11, 616 (1956).
- 24) 赤須文男：日内分泌誌，32, 599 (1956).
- 25) Meyer, R. K., Leonard, S. L., Hisaw, F. L., & Martin, S. J.: Endocrinol., 16, 655 (1932).
- 26) Moore, C. R., & Price, D.: Am. J. Anat., 50, 13 (1932).
- 27) 矢吹俊彦：日産婦誌，12, 1811 (1960).

### Abstract

Recently various kinds of tranquilizers, as so-called anti-stress drugs, have widely been used in clinical practice. The author observed the changes of urinary total pituitary gonadotropine levels as an indicator of pituitary functions concerning the effects of tranquilizers administration. Hydroxyzine and Thiethylperazine adopted as the experimental drugs, were administered daily to the postmenopausal or castrated females for two weeks successively. The extraction of gonadotropins was carried out by the kaolin absorption and ammonia extraction methods and the activities of total gonadotropins were determined by bioassay (uterine weight methods) using immature female mice.

The following results were obtained

1) There were few variations in the urinary pituitary gonadotropine levels following the oral administration of Hydroxyzine 20mg or 30mg and Thiethylperazine 6.5mg per day.

2) In those cases, with orally administered Hydroxyzine 60mg or Thiethylperazine 19.5mg per day and intramuscularly administered Thiethylperazine 6.5mg per day, a slight increase of urinary pituitary gonadotropine levels was observed on the 3rd day during administration, while no variation or decreasing tendency was shown on the 7. day during administration. Furthermore, decreasing trends were shown on the 10. or 14. day during administration. All of those variations, however, were slight.

3) In a week after the stoppage of medication, urinary pituitary gonadotropin levels in all of the cases restorde to the levels before administration.

As mentioned above, it seems that both of Hydroxyzine and Thiethylperazine exert influence on the center, resulting in the interference of pituitary hormone secretions. The variations of urinary pituitary gonadotropin levels, however, were slight unlike the cases of sex steroids administration