

Japanese Journal of Fertility and Sterility

July 1962

日本不妊学会雑誌

第 7 卷

第 4 号

昭和 37 年 7 月 1 日

— 目 次 —

原 著

- 松 永 武 三 : ターナー症候群を伴える性腺形成不全の 3 例
特に体細胞の染色体検索について……………1
- 石 田 一 夫 : 家兎の血様卵胞の組織化学的研究……………13
佐 久 間 勇 次 :
- 秋山 精治・他 : 卵管不妊に関する研究……………21
- 渡辺 英一・他 : わが教室における排卵障害の治療(第 I 報)……………36
- 石川 堯夫・他 : 副睪丸結核の研究(第 II 報)
副睪丸結核観血的療法後の性機能および不妊について……………47

CONTENTS

1. Three Cases of Gonadal Dysgenesis with Turner's Syndrome: Report of the Cases with Chromosomal Studies and Review of the Literature *T. Matsunaga* 1
2. Histochemical Studies of Blood Follicles of the Rabbit *K. Ishida & Y. Sakuma* 13
3. Studies on the Tubal Sterility
S. Akiyama, M. Shimane, A. Munakata, T. Takita, K. Yamazaki & K. Niino 21
4. On the Treatment of Anovulation in our Clinic (I)
..... *H. Watanabe, K. Maeda, M. Kusuda & Y. Otsuji* 36
5. A Study of Epididymitis Tuberculosis (2 Report). Effect of Operative Treatment of Epididymitis Tuberculosis on Sexual Functions and Sterility
..... *T. Ishikawa & N. Nin* 47

ターナー症候群を伴える性腺形成不全症の3例 特に体細胞の染色体検索について

Three Cases of Gonadal Dysgenesis with Turner's Syndrome : Report of the Cases with Chromosomal Studies and Review of the Literature

大阪大学医学部泌尿器科教室 (主任 楠隆光教授)

助手 松 永 武 三

Takezo MATSUNAGA

From the Department of Urology, Osaka University Medical School
(Director: Prof. Dr. T. Kusunoki)

Intersex のうちに性的幼稚症、翼状頸および外反肘を主症状とし、さらに各種の先天的異常を合併する症候群、すなわち Turner's syndrome のあることは、衆知の事実である。1938年に、Turner ははじめて7例のこれら症候群について報告を行なったが、専ら形態学的な異常のみ注目して、ターナー症候群とした。このように形態学的異常から一種の広範囲の發育異常として注目された本症候群の本態が卵巣の發育異常にあることが判明したのは、1942年以後である。すなわち Varney et al. (1942) および Albright et al. (1942) は相次いで本症患者の尿中に FSH 量の著増していることを確かめ、本症候群の病因は Turner (1938) が想定していた脳下垂体ではなく、先天的な卵巣未発達と密接な関係をもつと報告したのであるが、その後になつて Wilkins and Fleischmann (1944) および Lissner et al. (1947) は病理解剖または開腹手術により卵巣の欠如または高度の發育不全を確かめたのである。そしてこの症候群に Ovarian agenesis の名称が与えられたが、1955年 Grumbach et al. により性腺の組織像が、正常の卵巣と全く異なり、痕跡的または全く欠如していること、および性染色体が陰性である事実を証明して、その名称が性染色体陰性型卵巣または性腺形成不全症 (Sex chromatin negative ovarian or gonadal dysgenesis) に統一されるようになった。しかしながら、最近 Ford et al. (1959) の細胞遺伝学的研究により、本症が染色体、特に性染色体に異常を有する先天性疾患であることが証明されるにおよんで、性染色体性インターセックスの概念は薄れ、単に性腺形成不全症 (gonadal dysgenesis) と呼ばれている。以

上のように、Turner の発表以来今日までの間に、本症候群の呼称がまちまちであつたこと、およびその形態学的研究から始まり染色体異常に本態のある症候群であることが判明した研究過程から、その報告例を正確に数えることは困難である。欧米において Lappin et al. (1958) はその117例を集めているが、児玉 (1959) は300例以上に達すると言っている。しかるに本邦において、その報告例は極めて少なく、桜井等 (1956) の1例を始めとして唐沢等 (1958)、松浦等 (1958)、市川等 (1958)、坂倉等 (1959) の各1例、唐沢等 (1960) の10例および岸 (1960) の1例、計16例の報告を見るに過ぎない。数年来われわれの教室では各種の Intersex の症例の多数を取扱っているが、この症候群の症例には接していなかつた。しかし、最近になつて本症候群の3主徴を含む広汎な先天的身体奇形を有し、性染色体陰性であり、染色体数は45、さらに XO なる性染色体組成を証明することの可能であつた症例を相次いで3例経験するに至つた。

茲にこれらの詳細を報告するとともに、各種文献について考察を行なつてみたいと思ふ。

症 例

第1例：19歳の女子、工具

家族歴：父母は血族結婚ではない。ともに健在で、姉妹3人中第2子。他はいずれも健康、近親者に類似疾患をみない。

既往歴：麻疹以外著患を知らない。

主訴：成長不全ならびに2次性徴欠如。

現病歴：満期安産で、生下時の体重は2800gであつ

たが、幼時から特に身長が発達が停止したようであり、小学校6年生になつてもなお標準体格より非常に劣っており、5~6歳位の身長であつた。また小学校入学時に近視、斜視および眼球振盪症を指摘されている。中学校入学頃までは極めて徐々に身長も発達したが、その後は全く停止したごとくであり、中学校卒業時には身長は9~11歳程度であつた。その後思春期に至るも身長が発達は殆んどみられず、第2次性徴の発現もなく現在にいたつていたので、精密検査の目的で昭和36年1月21日入院した。

現症：体格は小であるが、均整はとれている。栄養良好。顔面には色素性母斑を多数認める。典型的翼状頸を呈している。眼科的には近視、斜視および眼球振盪症が認められ、網膜に先天性慢性炎症がある。耳鼻咽喉科的には左外耳にポリープの発生があり、また硬口蓋は急峻である。外反肘(+)。IQは69で、精神年齢は13歳。胸部：視診上楯状胸を呈し、乳腺の発達は全くなく、乳嘴も小児様である。聴診上軽度収縮期雑音を心尖部に聴取し得る以外著変はない。ECGにて軽度心筋障害を認める。腹部異常なく、腎臓も触れない。外陰部は小児様で、陰は僅かに1小指を通すのみで、卵巣および内性器は触れない(第1および2図)。血圧115~60 mmHg。

血液所見：赤血球484万、血色素量92%(Sahli)、ヘマトクリット値42%、白血球7800、その分割に異常はない。血沈：1時間値6 mm、2時間値14 mm。梅毒血清反応は陰性。血液化学検査では異常を認めない。

尿所見：黄色透明、酸性である。ウロビリノーゲン正常、蛋白および糖共に陰性。

内分泌学的検査所見：B.M.R. +29%、P.B.I. 3.8 γ /dl、ブドウ糖負荷試験正常、ACTH-Z試験正常、尿中17-KS 0.2~1.6 mg/24 hrs.、17-OHCS 2.2~6.5 mg/24 hrs.、エストロゲンズ 8 γ /24 hrs.、ゴナドトロピン 72 m.u.u. 以上/24 hrs.

レ線所見：骨年齢は13~15歳。トルコ鞍正常。頭蓋骨、四肢長管骨および骨盤骨は全般的に骨鬆粗性であり、何れも小さい。脊椎、特に胸腰椎に強い後彎と側彎とが認められる。骨端線は未だ閉鎖していない。膝関節部正常。排泄性腎盂レ線像で馬蹄腎を認める(第3図)。

細胞学的所見：口腔、尿道および陰粘膜細胞で性染色質を検索したが、何れも陰性。そこで染色体の検索を施行した。すなわち骨髓液および皮膚組織に組織培養法を応用したが、これらの培養細胞で何れも45染色体を証明し、性染色体組成はXOであつた(第4および5図)。

試験的開腹術所見：肉眼的に子宮は極めて小さく示指頭大であり、卵管は両側共正常であるが、卵巣は両側共に認められない(第6図)。そこで左側卵管附着部位と推

定し得る部分を剔除した(第7図)。

組織学的所見：卵管は正常であるが、卵巣およびこれの痕跡と思われる組織は見出されず、結合織のみである(第8図)。

診断：以上の各種所見より Gonadal dysgenesis with Turner's syndrome, type XO.

術後経過ならびに治療：試験的開腹術創面の治癒は順調に経過し、7日目からホルモン療法を開始した。すなわち蛋白同化ホルモン15 mg/日内服およびオバホルモン・デポー1筒/週筋肉内注射を行ない、経過を観察した。投与後約2カ月目より漸次第2次性徴の発現を見るようになり、3カ月目退院時には乳房もよく発達し、音声は変声し、少量の性器出血を2回経験した。また腋窩および外陰部の発毛は疎ながらも認められるようになった。引続き女性ホルモン投与を指示して、退院せしめた(第9図)。

第2例：20歳の女子、大学生

家族歴：特記すべきことがない。姉1人であるが正常。近親者に類似疾患はない。

既往歴：特記すべきことはない。

主訴：2次性徴の欠如

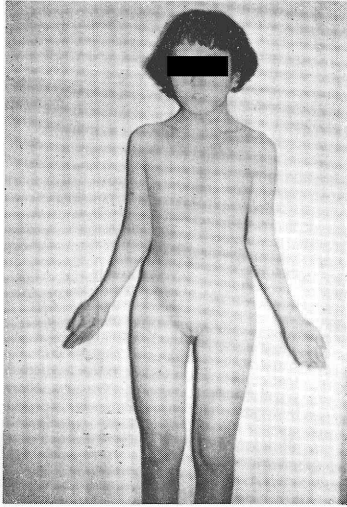
現病歴：満期出生であつたが難産。生下時の体重は2450 g。成長は11~12歳で停止し、以来現在まで身長が発達は全くない。学業成績は中等度以下、性格は全く小児様であり、思春期後も2次性徴の発現を見ることなく、精密検査の目的で昭和36年7月28日入院した。

現症：体格は極めて小であるが、栄養は良好。顔面および胸部に多数の色素性母斑を認める(第10、11図)。眼科的には近視および斜視を認めるが、色盲はない。耳鼻咽喉科的には両側の神経性難聴を認め、硬口蓋は極めて急峻である。翼状頸がある。外反肘(+)。IQは65であり、精神年齢は16歳。胸部は楯状胸で乳腺の発達なく、乳嘴も小児様である。肺および心部は理学的には著変がない。腹部異常なく、腎臓も触知しない。外毛の発生なく、小児様で、陰は1小指を通すのみであり、子宮および卵巣は触知し得ない。血圧112~60 mmHg。

血液所見：赤血球512万、血色素量92%(Sahli)、ヘマトクリット値41%、白血球7400、その分割に異常を認めない。血沈値1時間値16 mm、2時間値36 mm。梅毒血清反応は陰性。血液化学検査では異常を認めない。

尿所見：褐色透明、酸性。ウロビリノーゲン正常、蛋白および糖を証明せず。

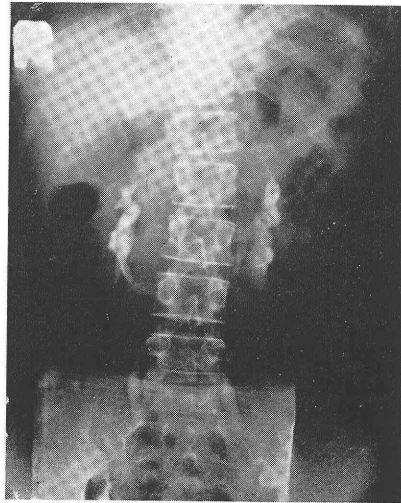
内分泌学的検査所見：B.M.R. +20%、P.B.I. 2.2 γ /dl、ブドウ糖負荷試験で糖尿病性カーブを画く。ACTH-Z試験正常。尿中17-KS 0.8~2.9 mg/24 hrs.、17-OHCS 1.9~5.8 mg/24 hrs.、エストロゲンズ 4 γ /24 hrs.、お



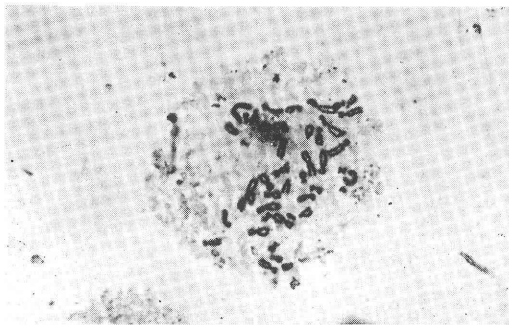
第1図 第1例の正面全身像



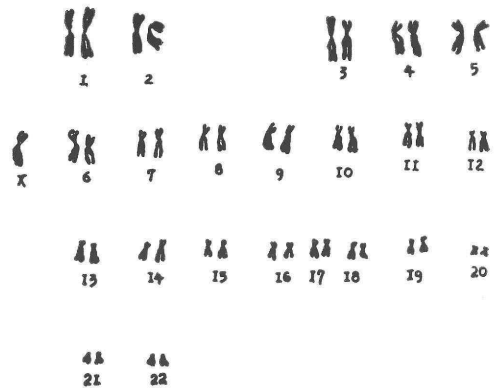
第2図 第1例の側面顔面像



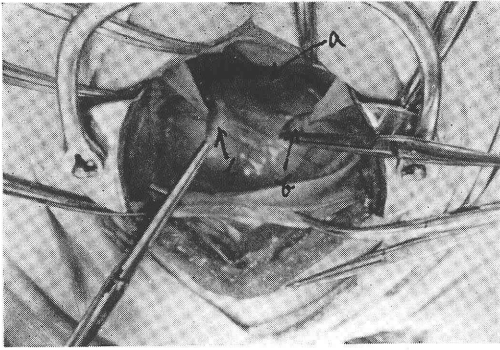
第3図 第1例の排泄性腎盂レ線像：馬蹄腎の像である。



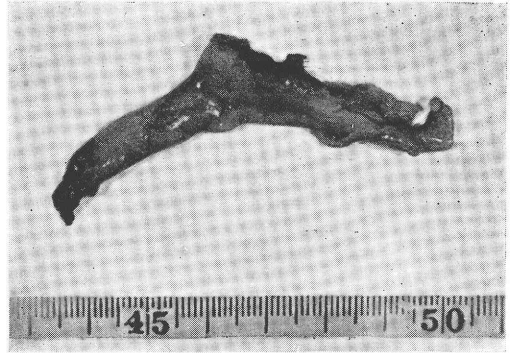
第4図 第1例の皮膚の組織培養細胞から得た染色体の像。



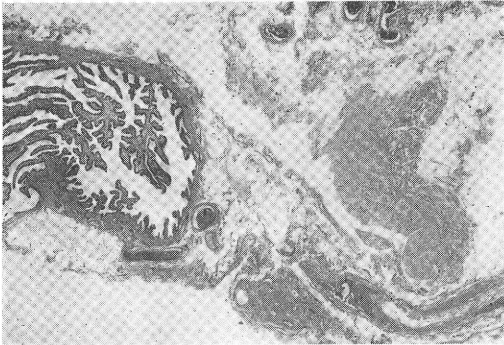
第5図 第1例の Ideogram：X染色体が欠如していると思われる。



第6図 第1例の開腹手術所見：
矢印 a は子宮，b は卵巣部を示。



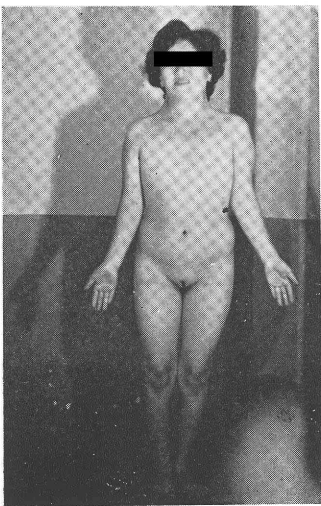
第7図 第1例の左側卵巣卵管部剔除標本。



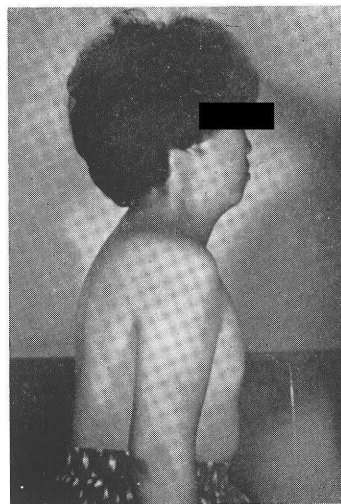
第8図 第1例の卵巣部と思われる部分と
卵管の組織像(×14)



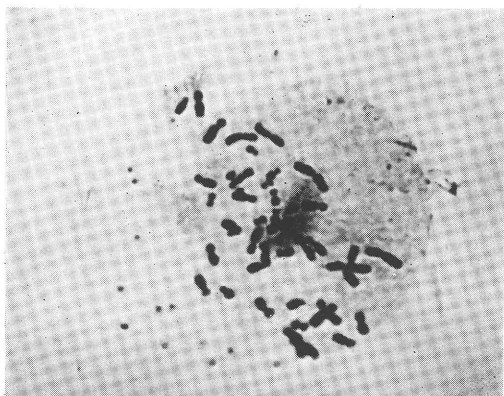
第9図 第1例の治療後の乳房：乳房
の肥大を認める



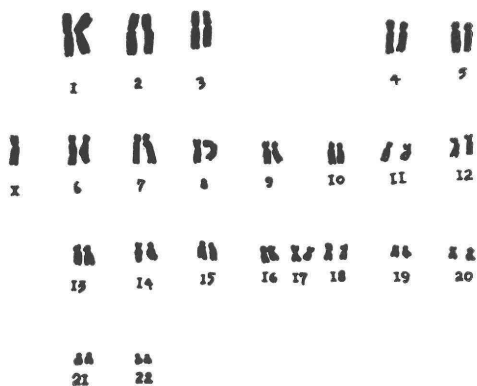
第10図 第2例の正面全身像



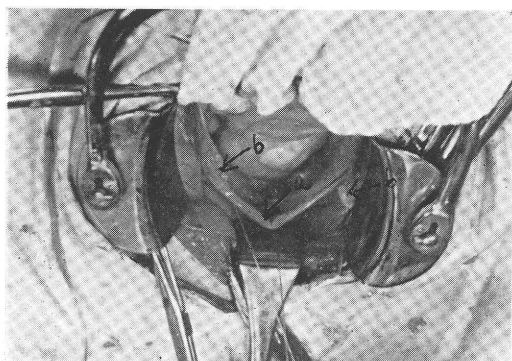
第11図 第2例の側面上半身像



第12図 第2例の皮膚の組織培養より得た染色体の像



第13図 第2例の Ideogram : 組織培養による皮膚細胞から得たもの : ×染色体の欠如がある



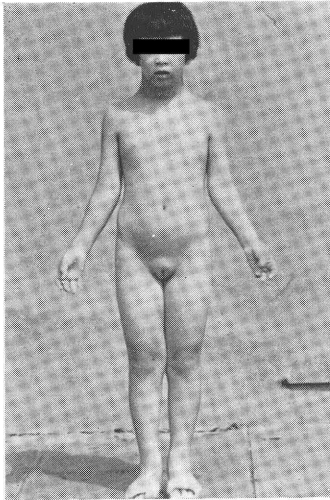
第14図 第2例の開腹手術所見 : 矢印aは子宮, bは卵巣部を示す.



第15図 第2例の右側卵巣卵管部剔除標本



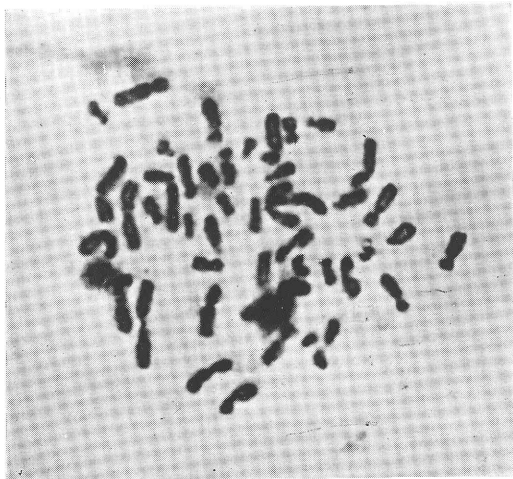
第16図 第2例の卵巣部と思われる部分および卵管の組織像 (×100)



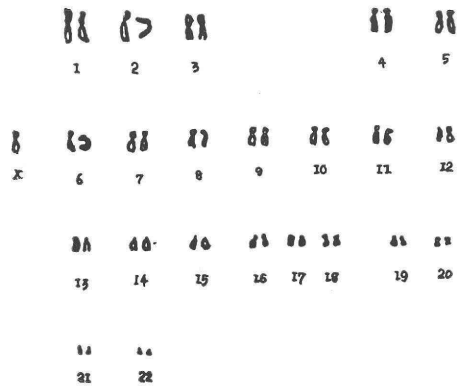
第 17 図 第 3 例の正面全身像



第 18 図 第 3 例の翼状頸および顔面の色素性母斑



第 19 図 第 3 例の骨髓液の培養細胞から得た染色体の像



第 20 図 第 3 例の Ideogram : 骨髓液の培養細胞から得たもの。

よびゴナドトロピン 36 m.u.u. 以上/24 hrs. である。

レ線所見：骨年齢は 14 歳。全身の骨格系は全般的に小さく、骨鬆粗性である。トルコ鞍正常。四肢の骨端は未だ開離しており、胸椎上部に側彎を認める。排泄性腎盂レ線像は正常。

細胞学的所見：口腔および脛粘膜細胞で性染色質値は陰性。骨髓液および皮膚小片に組織培養法を応用して、これらの培養細胞について染色体を検索したが、いずれも 45 染色体を証明し、性染色体構成は XO であった。

試験的開腹術所見：肉眼的に子宮は拇指頭大、両側卵管は正常であるが、卵巣は認められなかった(第 14 図)。このため右側卵管と共に卵巣と思われる部分を剔除した(第 15 図)。

組織学的所見：卵管は正常であるが、卵巣の実質は認

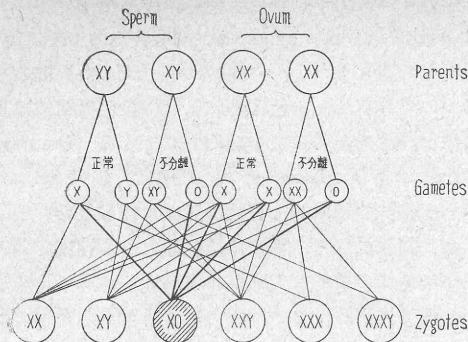
められず、卵胞もない。唯不全間質と思われる部分があるのみ(第 16 図)。

診断：Gonadal dysgenesis with Turner's syndrome, type XO.

術後経過ならびに治療：術後経過は順調で、入院後約 5 週間で退院した。開腹術後 10 日目よりエナルモン・デポー 100 mg/2 週および E.P. ホルン 1 筒 1 週筋肉内注射を基本とし、蛋白同化ホルモン 15 mg/日 を内服せしめて経過を観察した。投与期間が約 3 週間であつたため、明らかな効果の発現をみることなく退院したが、引き続き外来にて経過観察中である。

第 3 例：13 歳の女兒、中学生

家族歴：特記すべきことはない。2 人の弟がある。近親者に類似疾患はない。



第 21 図 XO 型発生の略図 (Sohval 1961)

既往歴：麻疹以外著患を知らない。

現病歴：7カ月の早産児，生下時の体重は2100g，乳児期より幼児期にかけて成長は比較的遅れていたが，小児校入学期よりさらにその遅延が目立つて来た。学業成績は劣等である。精密検査の目的で昭和36年9月11日入院した。

現症：体格は極めて小であるが，栄養は良好。顔貌はやや痴呆状であり，眼瞼下垂がある。顔面には多数の色素性母斑がある。翼状頸および外反肘が著明である。胸部は桶状胸を呈し，乳房は小児様である(第17および18図)。理学的には心肺は正常である。腹部には異常がなく，腎臓も触知しない。外性器は全く小児様であるが，奇型はない。血圧100~61 mmHg。

血液所見：赤血球 490×10^4 ，血色素量 89% (Sahli)，ヘマトクリット値 35%，白血球 5100 で，軽度のリンパ球増多症を認める以外その分割に異常はない。血液化学検査では正常。

血沈：1時間値 8 mm，2時間値 42 mm，梅毒血清反応は陰性。

尿所見：黄色透明，酸性。尿中ウロビリノーゲン正常，蛋白および糖を証明しない。

内分泌学的検査所見：B. M. R. +31%，P. B. I. 3.2 γ /dl，ブドウ糖負荷試験陰性。ACTH-Z 試験正常。尿中 17-KS 0.1~1.5 mg/24 hrs.，17-OHCS 2.0~4.5 mg/24 hrs.，エストロゲンズ 3.1 γ /24 hrs. およびゴナドトロピン 36 m.u.u. 以上/24 hrs.

レ線所見：骨年齢は12歳。全般的に骨鬆粗性であるが著変はない。胸椎に側彎を認める。骨盤は狭小で，また比較的鋭的である。排泄性腎盂レ線像には異常を認めない。

細胞学的所見：口腔粘膜細胞で性染色質値は陰性であったので，骨髓液に組織培養法を応用して骨髓細胞の染色体を検索したが，染色体数は45，性染色体組成は XO

であつた。

診断：Turner's syndrome with type XO.

治療：診断決定後，事故退院した治療は行なっていない。

考 按

私は以上の症例報告を機会に Gonadal dysgenesis について二，三考察を加えてみたいと思う。

I. 分類

Gonadal dysgenesis(性腺形成不全症)は，最近になって細胞遺伝学的研究が進歩するに依りて，従来から知られているいわゆるターナー症候群の他に，種々の外観的または性染色体的に異なつた型のものが報告されるようになった。そしてこれらを分類すると次の通りになる。

(a) 短軀型のもの 最も古くから見出されているもので，従来 Gonadal dysgenesis(性腺形成不全症)といわれたものは殆んど凡てこの型に属するものである。短軀，翼状頸，外反肘および性的幼稚症を主徴としているが，さらに大多数の症例が多くの先天的異常を合併している。本邦において報告されているものはすべてこの型に属しており，私の症例も凡てこの型に入る。

(b) 類官宦症型のもの この型は1955年 Gordon et al. が最初に発表したものである。全身的な先天性異常は余り見られず，主徴となるものは性的幼稚症のみであつて，時には正常婦人と変らないものもある。また Greenblatt et al. (1956)の発表している症例のようにいわゆる androgen 性特性が外陰部に見られる場合もある。

(c) 正常婦人型のもの これは一見正常婦人と区別し難いもので，二次性徴の発達も正常であり，全く正常の結婚生活を送っているものの中に見出される場合がある。不妊または二次性無月経が主徴であつて，唯染色体の異常のみが見出されるに過ぎない。例えば Bahner et al. (1960)の例などがそれである。

(d) 男性型のもの この型は1948年に McCullagh の第1例が発表されたのに始まるもので，現在まで Steiker et al. (1961)の5例を含めて22例である。染色体の異常の見出される場合が比較的少なく，唯性腺の組織像と外観的に翼状頸，外反肘および短軀を主徴とするものである。本邦においては松浦等(1958)がその第1例を発表しているに過ぎない。

以上のように Gonadal dysgenesis(性腺形成不全症)には種々の亜型が存在し，外観的にみても女性と男性の何れの場合にも見られるが，頻度としては(a)に属する女性型のものゝ圧倒的に多いのである。

II. Gonadal dysgenesis(性腺形成不全症)の本態(主

として細胞遺伝学的考察を中心にして)

1949年 Barr and Bertram は猫の舌下神経核中に、雌に限り認められる核内小体に注目した。続いてこの小体が人間の神経細胞の核内のみならず、その他の体細胞の核内にも存在することを確かめ、しかも男性と女性では明らかにその存在頻度が異なることが判つて、それによりはつきりと性を判定することができることを明確にしたのである。その後 Grumbach, Van Wyk and Wilkins (1955) は22例の Gonadal dysgenesis (性腺形成不全症) について、それらの頬部口腔粘膜細胞の核内小体、すなわち性染色質値 (Moore and Barr 1955) を検索した結果、その20例が陰性であることを証明した。すなわち内外生殖器が完全に女性であつても、性腺の発達が不完全で性染色質値が男性型のもののあることが分つて来たのである。続いて染色体の研究が活潑になり、人間の染色体数が46であることが多くの人々により確認されるに至つた (Tjio and Levan 1956, Ford and Hamerton 1956, Hsu et al. 1957, Ford et al. 1958, Tjio and Duck 1958, Makino and Sasaki 1960, Chu and Giles 1959, Lejeune et al. 1959 および Levan and Hsu 1959 等)。また性染色体組成についても、男性では XY、女性では XX であることが人間の皮膚の培養細胞、骨髄細胞および白血球についての研究により全く疑いの余地のない確実なものとなつた (Ford et al. 1959, Makino and Sasaki 1960, Chu and Giles 1959, および Moorhead et al. 1960 等)。1959年に Ford et al. および Tjio et al. は性染色質値陰性のターナー症候群を有する性腺形成不全症の患者についてその染色体を検索した所、染色体の数は正常人に比して少なく、いずれも45であり、性染色体組成は XO であることが判明したのである。その後さらに Gonadal dysgenesis (性腺形成不全症) の臨床例について細胞学的に染色体の検索が詳細に行なわれるようになって、性染色質値が陽性でも、性染色体組成が XO である場合があり (Grumbach et al. 1960), また Ford et al. (1960) を始め、DeGrouchy et al. (1961) などにより同一個体でも組織像が異なると性染色質値も陽性であつたり、陰性であつたりする Gonadal dysgenesis (性腺形成不全症) の患者について、染色体の検索が行なわれておるが、このような患者ではその性染色体組成は XX/XO というようにモザイクになると報告している。これは検索する組織によつて染色体数も異なるのであつて、ある組織では46本であるが、他の組織では45本であることを示している。以上のように性染色質は性染色体と密接に関係のある特異的なものでないということが判るのであるが、それでは性染色体が一つ欠けているということが XO 型のターナー症候群の特徴的な身体症状と

特異的に結び付くかということにはやはり疑問がある。

それは Male Turner's syndrome の場合であつて、これは形成不全の睾丸を有し、外観的にターナー症候群の主徴を示すのであるが、染色体数および性染色体組成は正常の男性と同様であることが証明されている (Fraccaro et al. 1961 および Steiker et al. 1961)。したがつてターナー症候群の特徴的な症状は X または Y という性染色体に余り関係がなく、寧ろ体染色体との関連性が考えられ、体染色体の質的な欠陥がまず胎児の性腺に形成不全という形で作用し、この性腺の形成不全から各種の臨床症状がつくられるというふうに解釈する方が理解され易いように思うのである。すなわち Jost (1947) を始めとして Raynaud and Frilley (1947) 等の一連の動物実験の結果が示しているのであるが、Jones and Scott (1958) によれば、内生殖器分化の段階では Wolff 氏管系と Müller 氏管系が Antagonism の関係にあり、睾丸のある場合は Wolff 氏管が発達して雄型性器を形成し、睾丸のない場合は卵巣の有無にかかわらず Müller 氏管が発達して雌型性器を形成するという睾丸の性器分化誘導力が分化の主役を演じ、性染色体は問題とならず、XX, XY のような性染色体異常のない Gonadal dysgenesis (性腺形成不全症) の臨床例が報告されている事実からみても十分納得され得ることである。それではターナー症候群を伴つた性腺形成不全症のうちの大多数を占めている異常な XO 型の発生の原因が問題になるのであるが、現在では生殖細胞の減数分裂時における分離異常、すなわち nondisjunction によるものと理解されている。すなわちこの不分離は Ferguson-Smith (1960), Robinson (1961) および Fraccaro et al. (1961) などにより精子形成過程に生じると考えられ、かつ Russel et al. (1960) は実験的に雄マウスを使用しているが、受精前に 100% の X 線を照射することにより、XO 型のマウスが自然発生の場合よりも高頻度に発生することを証明しているが、最近では単に精子形成過程のみならず、卵子形成過程においても発生し得ることが分つて来ている (Sohval 1961, Hirschhorn and Cooper 1961) (第21図)。要するに Gonadal dysgenesis (性腺形成不全症) の本態は受精以前の段階における染色体的に異常な精子または卵子に問題があつて、ある遺伝子の欠損が胎児の Gonad の形成不全を惹起せしめて、特異な症候群を形成するのであろう。

III. 性腺の病理学的考察

本症の性腺は極めて未熟な発育段階というより寧ろ、性腺の構造を全く有しない段階にあるのが特徴である。Kloos und Ness (1958) が性腺構造の記載の明確な63例のターナー症候群を有する Gonadal dysgenesis につい

て調べた所によれば、原始卵胞あるいは胚腫上皮のない不全間質よりなる胚葉を有するものが48例の多数を占め、發育不全卵巣を有するものが9例、發育不全睾丸を有するものが6例となっている。私の3例のうち2例について詳細に検討した所、何れも卵巣の不全間質を証明した以外、原始卵胞あるいは胚腫上皮は見出されなかつた。以上のように Gonadal dysgenesis (性腺形成不全症) では一般に性腺は無形成あるいは形成不全の状態であると考えられる。

IV. 診断特に細胞学的検索方法

本症のうちで類官宦型、正常婦人型および男性型のもの診断は困難である。その診断は尿中ゴナドトロピンの著増、開腹術による性腺の病理学的所見および性染色質または染色体所見により確定する。しかるに短軀型ものは、殆んど凡て思春期あるいは思春前期に短軀と他の先天的な身体異常、殊に第二性徴の欠如を主訴として訪れる場合が多い。特異な症候群と種々な内分泌学的検査所見により時々見出される場合があるが、やはり診断的に重要な事項は性腺の病理学的所見および性染色質または染色体所見である。私は前記3例を正確に診断するために主として細胞学的検索方法に頼つたが、その方法について簡単に述べたい。

(1) 性染色質

材料および方法：患者の頰部口腔粘膜、尿道または膣粘膜細胞を材料とし、Moore and Barr (1955) および Guard (1959) の方法によりそれぞれの塗抹標本を作製し、染色検鏡した。その結果、第1例では100個の細胞のうち性染色質を認めたのは平均1.5%であり、第2例では平均0.5%、および第3例では2.5%で、何れも陰性であつた。

(2) 染色体数および性染色体組成

材料および方法：(a) 患者の胸骨穿刺により得た骨髓液および (b) 試験的開腹術のさいに得た皮膚または筋膜の薄片を材料とした。培養方法は (a) および (b) では異なる。(a) では原則として Ford et al. (1958) の方法によつたが、採取した0.3~0.6 ml の骨髓液を可及的に無菌的に、あらかじめ用意した培養液(すなわち TC-199 50% および牛血清 50% を含み、最終濃度 1×10^7 M になるよう Colchicine 溶液を加えたもの) 2.5 ml を容れた小角培養瓶に手早く入れ、37°C で20~24時間処理する。この骨髓細胞浮游液を遠心分離(1000 γ /pm., 5分間)し、上清を棄て、約0.3 ml の蒸留水を加えて再び37°C で20~30分間処理する。その後細胞浮游液をスライドガラスの上に1滴落し、Acetic Dahlia を1~3滴加えて固定染色を行ない、カバーガラスをかけてその上から指で一様な圧をかけておしつぶし、バルサムパラフィンで封

第1表 使用せる培養液

Medium	Contents	%
1.	Earle's balanced salt solution	80
	Bovine serum	20
2.	TC 199 (Synthetic medium, Difco Co.)	80
	Bovine serum	20

入した後、染色体を検鏡観察した。(b) では Hsu and Kellogg (1960) の方法に準じた。これに使用した培養液の組成は第1表に示した通りである。培養開始後7~21日目の適当な時期に、培養液中に 2×10^{-7} M の Colchicine 溶液を加え、37°C で24時間処理する、培養液を除き、その代りに0.2% Trypsin 液を加え、37°C で10~20分間放置して、細胞浮游液をつくる。この細胞浮游液を遠心分離(1000 γ /pm. 5分間)し上清を棄て、残つた細胞で佐々木(1959)の水処理押しつぶし法を応用して標本を作製し、染色体を検鏡観察した。観察結果を表示すると、第2表のようになる。以上の結果を総合すると、私の3例はいずれも染色体数は45を示し、性染色体組成は XO であつた(第4, 5, 12, 13, 19 および 20 図)。

V. 鑑別診断

本症は色々の特異な所見から順序だてた診断法を施行すれば、鑑別に苦しむことはまずない。ただ下垂体性倭人症と甲状腺機能不全による侏儒症とのみが問題になることがあるが、症状もしくは内分泌学的検査所見からおおむねこれらを除外できる。Goulet et al. (1959) の論文を参考にして、鑑別的にそれぞれの症状をまとめると第3表のようになる。

VI. 治療

本症は遺伝的または先天的異常に起因する疾患である関係上、その治療が非常に難しく、またその効果も挙がりにくい。したがつて治療に関する研究報告も少ない。ここに Sosnowski and Charleston (1959) の述べている所を中心にして、その概要について述べてみたい。

女性ホルモン療法は、13~14歳以上の患者に対して必ず行なう必要がある。その治療効果の判定は膣上皮の角化、乳腺および外陰部發育ならびに色素沈着など、主として第二性徴の發現を規準とする。黄体ホルモンは子宮出血をおこさせるので、エストロゲン療法に対して余り敏感に反応しない患者に施行すると良効果を得ることがある。骨レ線像を参考にして、患者の年齢が17歳以上に相当し思春期を過ぎており、しかも身長發育がみられず、骨端が未だ離開している場合には、反対に男性ホルモン療法が奏効する。しかしながら、各症例によつて症状の程度も異なるので、凡ての場合に原則的に一定

第2表 自家経験例(3例)における染色体の検索所見

Case No.	Tissue	Total No. of cells	Chromosomal number					
			<44	44	45	46	47	47<
1st	Sternalmarrow skin	45	1	1	40	2	—	1
		32	—	—	27	5	—	—
2nd	Sternalmarrow skin	45	—	2	36	6	—	1
		30	4	—	25	1	—	—
3rd	Sternalmarrow	45	—	—	44	—	—	1

第3表 下垂体性矮人症, 甲状腺性侏儒症および性腺形成不全症の鑑別要点表

症 状	下垂体性矮人症	甲状腺性侏儒症	性腺形成不全症
a) 身体症状			
体格(長身)	劣等(極小)	劣等(極小)	均整がとれている(小)
栄養	貧弱	貧弱	正常
抵抗性(対感染)	低下	低下	正常
骨年齢	高度遅延	高度遅延	中等度遅延
骨鬆粗症	なし	なし	あり
b) 生殖器症状			
性腺	発育不全	略々正常	無形成又は形成不全
第二次性徴	欠如	略々正常	欠如
性染色質	(+)	(+)	(-), 稀に(+)
c) 性ホルモン			
ゴナドトロピン	低い	正常(低い)	高い
17-KS	1 mg/24 hrs. 以下	正常(低い)	1~5 mg/24 hrs.
エストロゲン	極めて低い	略々正常	極めて低い
d) 先天的身体畸形	なし	なし	随伴する機会が多い
染色体数	46 (XX)	46 (XX)	殆んど 45 (XO)

したホルモン療法を行なうのは危険であり、寧ろ有害な場合も有り得るので、chromosomal sex, 骨レ線像および甲状腺機能を精査した上で、治療方針を決定すべきである。Goulet et al. (1959) の2例では、diethylstilbestrol 1 mg/日の投与を約1年間継続して、ほぼ満足すべき治療効果が見られている。既に述べたごとく、私の第1例ではアナドロール 15 mg/日、およびオバホルモン・デポ 1 筒 1 日を約3カ月間投与した所、第9図のごとく、乳房の発達をみると同時に少量の性器出血を比較的週期的に排出するようになり、外陰部ならびに腋窩の色素沈着および少量の発毛も認め得るに至つた。

結 語

(1) ターナー症候群を伴える Gonadal dysgenesis (性腺形成不全症) の3例について報告した。

(2) ターナー症候群の本態について、特に細胞遺伝学

的方面から各種文献を考察した。

(3) 経験した3例のターナー症候群についてそれぞれの体細胞の染色体を検索した結果、何れも45染色体およびXO性染色体を証明した。

(4) 本症の治療に関して文献の考察を述べるとともに、若干の経験を附言した。

(稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた恩師楠隆光教授に、衷心より感謝の意を表すと共に、遺伝学教室の吉川秀男教授をはじめ古山順一氏の御援助に対し、深謝する次第である。尚、症例を紹介して下さつた木谷内科野中医員、堂野前内科浅沼医員、およびゴナドトロピン測定に対し、種々御配慮を賜つた帝國臓器研究所松島早苗、神戸川明而博士に厚く感謝いたします。

文献

- 1) *Albright, F., Smith, P. H. and Fraser, R.* : Am. J. Med. Sci., **204** : 625, 1942.
- 2) *Bahner, F., Schwarz, G., Hienz, H. A. und Watier, K.* : Acta endocrinol., **35** : 397, 1960.
- 3) *Barr, M. L. and Bertram, E. G.* : Nature, **163** : 676, 1949.
- 4) *Chu, E. H. Y. and Giles, N. H.* : Am. J. Human Genet., **11** : 63, 1959.
- 5) *de Grouchy, J., Lamy, M., Frezal, J. and Ribier, J.* : Lancet, **I** : 1369, 1961.
- 6) *Ferguson-Smith, M. A.* : J. Chr. Dis., **12** : 203, 1960.
- 7) *Ferguson-Smith, M. A. and Johnston, A. W.* : Ann. Int. Med., **53** : 359, 1960.
- 8) *Ford, C. E.* : Am. J. Human Genet., **12** : 104, 1960.
- 9) *Ford, C. E. and Hamerton, J. L.* : Nature, **178** : 1020, 1956.
- 10) *Ford, C. E., Jacobs, P. A. and Lajtha, L. G.* : Nature, **181** : 1565, 1958.
- 11) *Ford, C. E., Jones, K. W., Polani, P. E., deAlmedia, J. C. and Briggs, J. H.* : Lancet, **I** : 711, 1959.
- 12) *Fraccarro, M.* : Lancet, **II** : 1144, 1960.
- 13) *Fraccarro, M., Ikkos, D., Lindsten, J., Luft, R. and Tillinger, K. G.* : Acta endocrinol., **36** : 98, 1961.
- 14) *Gordon, G. S., Overstreet, E. W., Trant, H. F. and Winch, G. A.* : J. Clin. Endocrinol., **15** : 1, 1955.
- 15) *Goulet, Y., Lebeuf, B., Grignon, J. and Grignon, C. E.* : Canad. M. A. J., **81** : 645, 1959.
- 16) *Greenblatt, R. B., Carmona, N. and Higdon, L.* : J. Clin. Endocrinol. & Metab., **16** : 235, 1956.
- 17) *Grumbach, M. M., Van Wyk, J. J. and Wilkins, L.* : J. Clin. Endocrinol. & Metab., **15** : 845, 1955.
- 18) *Grumbach, M. M., Morishima, A. and Chu, E. H. Y.* : Acta endocrinol., Suppl., **51**, 633, 1960.
- 19) *Guard, H. R.* : Am. J. Clin. Path., **32** : 145, 1959.
- 20) *Hirschhorn, K. and Cooper, H. L.* : Am. J. Med., **31** : 442, 1961.
- 21) *Hsu, T. C. and Kellogg, D. S.* : J. Nat. Cancer Inst., **25** : 221, 1960.
- 22) *Hsu, T. C., Pomerat, C. M. and Moorhead, P. S.* : J. Nat. Cancer Inst., **19** : 867, 1957.
- 23) 市川篤二, 伊藤一元, 熊本悦明, 小野田廉雄, 栗本東一, 飯尾正宏 : 日泌尿会誌, **49** : 946, 1958.
- 24) *Jones, H. W. and Scott, W. W.* : Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders (Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1958).
- 25) *Jost, A.* : Arch. d'Anat. Micr., **36** : 271, 1947 (Quoted by Richart et al.).
- 26) 唐沢陽介, 玉田太朗 : 臨産婦科, **12** : 701, 1958.
- 27) 唐沢陽介, 玉田太朗 : ホと臨床, **8** : 381, 1960.
- 28) 岸昭司 : 内分泌と代謝, **2** : 89, 1960.
- 29) *Kloos, K. und Ness, R.* : Dtsch. med. Wschr., **83** : 639, 1958.
- 30) 児玉正道 : 泌尿紀要, **5** : 514, 1959.
- 31) *Lappin, A., Taffeen, C. and Freedman, H. L.* : Am. J. Obst. & Gynec., **75** : 132, 1958.
- 32) *Lejeune, J., Gautier, M. and Turpin, R.* : Compt. rend. Acad. Sc., **248** : 602, 1959 (Quoted by Sohval).
- 33) *Levan, A. and Hsu, T. C.* : Hereditas, **45** : 665, 1959.
- 34) *Lisser, H., Curtis, L. E., Escamilla, R. F. and Goldberg, M. B.* : J. Clin. Endocrinol., **7** : 665, 1947.
- 35) *Makino, S. and Sasaki, M.* : Jap. J. Genet., **35** : 228, 1960.
- 36) 松浦篤実, 麻田恭 : 北野病院紀要, **33** : 190, 1958.
- 37) *Mc Cullagh, E. P.* : Hormone Res., **2** : 295, 1948.
- 38) *Moore, K. L. and Barr, M. L.* : Lancet, **II** : 57, 1955.
- 39) *Moorhead, M. M., Nowell, P. C., Mellman, W. J., Battips, D. M. and Hungerford, D. A.* : Exp. Cell. Res., **20** : 613, 1960.
- 40) *Raynaud, A. and Frilley, M.* : Ann. d'endocrinol., **8** : 400, 1947; Overzier, C. : Acta Endocrinol., **20** : 63, 1955.
- 41) *Richart, R. and Benirschke, K.* : New Engl. J. Med., **258** : 974, 1958.
- 42) *Robinson, A.* : Am. J. Dis. Child., **101** : 379, 1961.
- 43) *Russel, L. B. and Sayloss, C. L.* : Science, **131** : 1321, 1960.
- 44) 坂倉啓夫, 鈴木穆 : 臨産婦科, **13** : 295, 1959.
- 45) 桜井一彌, 庄子俊昭, 糸賀宣三, 金英根 : ホと臨床, **4** : 138, 1956.
- 46) *Sasaki, M.* : 科学, **29** : 349, 1959.
- 47) *Sohval, A. R.* : Am. J. Med., **31** : 397, 1961.
- 48) *Sosnowski, J. R. and Charleston, S. C.* : Am. J. Obst. & Gynec., **78** : 792, 1959.
- 49) *Steiker, D. D., Mellmann, W. J., Bongiovanni, A. M., Eberlein, W. R. and Leboe, G.* : J. Pediat., **58** : 321, 1961.
- 50) *Tjio, J. H. and Levan, A.* : Hereditas, **42** : 1, 1956.
- 51) *Tjio, J. H. and Puck, T. T.* : Proc. Nat. Acad. Sci., **44** : 1229, 1958.
- 52) *Tjio, J. H., Puck, T. T. and Robinson, A.* : Proc. Nat. Acad. Sci., **45** : 1008, 1959.
- 53) *Turner, H. H.* : Endocrinology, **23** : 566, 1938.

- 54) *Varney, R. F., Kenyon, A. T. and Koch, F. C.* : J. Clin. Endocrinol., 2 : 137, 1942.
55) *Wilkins, L. and Fleischmann, W.* : J. Clin. Endocrinol., 4 : 357, 1944.

Three cases of gonadal dysgenesis
with turner's Syndrome : Report
of the cases with chromosomal
studies and review of
the literature

Takezo Matsunaga

From the Department of Urology, Osaka
University Medical School
(Director : Prof. Dr. T. Kusunoki)

The congenital anomalies associated with the
syndrome of gonadal dysgenesis were studied in 3

cases.

All patients were short in stature, and had webbed neck.

Other somatic anomalies, on the other hand, especially shield-like chest, cubitus valgus and abnormal facies occurred with these patients.

Their chromosomal sex were a male pattern, and the somatic chromosome complement of them was determined by using a cell culture method.

Bone marrow cells and skin fibroblasts had 45 chromosomes instead of the normal number of 46.

The missing chromosome is all probability one of the two X chromosomes. All patients have therefore a sex chromosome constitution of the XO type.

The pathogenesis of the gonadal dysgenesis with Turner's syndrome were discussed.

Diagnosis and treatment are briefly discussed.

Histochemical Studies of Blood Follicles of the Rabbit

BY

Kazuo ISHIDA

(Faculty of Agriculture, Tohoku University, Sendai, Japan)

and

Yuzi SAKUMA

(College of Agriculture and Veterinary Science)
Nihon University, Tokyo, Japan

INTRODUCTION

In 1958, Sakuma (15) reported that, every rabbit treated with PMS for "superovulation" became sterile. According to his observation, such sterility has nothing to do with ovulated ova, but it seems to be ovaries that are mainly related with this sterility. Sakuma observed that the majority of the ova receiving the treatment normally cleaved in the oviduct, and the transplantation of such ova into the oviducts of another rabbits induced normal parturition. On the other hand, the ovaries treated for foregoing superovulation were characterized by the formation of many "Blood follicles" as well as many ovulation points.

The purpose of this study is to clarify the cause of sterility in superovulation. Since the ova are thought to be normal, while the ovaries show some abnormality, the present investigation deals with histochemical differences between the ovaries treated with PMS and those having natural ovulation.

MATERIALS AND METHODS

As materials, 10 female rabbits were prepared for this study, five of which for superovulation treatment and others as control animals. The induction of superovulation was made by the following method; the rabbits were daily treated with a subcutaneous injection of 40 I. U. of Anterone (Schering Co. Ltd.) for five days. Then, at 24 hours after the last injection, they were mated. The rabbits in the control group were mated at the

stage of estrus. The rabbits were killed at 1, 2, 3, 4 and 5 days after the copulation. The ovaries were immediately taken, and fixed in 10 per cent neutral formalin, 95 per cent alcohol and Zenker's solution. The materials fixed in 10 per cent neutral formalin were cut at 15μ in thickness with a freezing microtome for the demonstration of hemoglobin and lipids, while those fixed in 95 per cent alcohol or Zenker's solution were embedded in celloidin and cut at 10μ in thickness for the demonstration of iron, polysaccharides and RNA.

The staining method are as follows: For the demonstration of iron, the sections were treated by the Perls-Stieda's method (14, 18); for hemoglobin, by the Lepehne's method (10); for polysaccharides, by the periodic acid-Schiff method modified by Lillie (PAS); and for RNA, with thionin. The identification of glycogen was carried out by the salivary test and of RNA by ribonuclease test. For lipids, the sections were stained with Sudan black B (Lison's method); for neutral fat, with Nile blue; for fatty acids, by the Okamoto, Ueda and Kato's method (13); for lipoids, by the Smith-Dietrich's method (8, 17); for cholesterol, by the Schultz's method, and for ketosteroids, by the Albert and Leblond's method (1). In the meantime, histological observations were carried out using materials stained with hematoxylin and eosin.

RESULTS

1. Induction of superovulation.

The histological aspects of ovaries suffering

TABLE 1
The aspects of ovaries

Lots	Rabbit No.	Time after matting (hrs)	Ovary weight (mg)	Blood points		Blood follicles		Normal follicles		Corpora lutea	
				L	R	L	R	L	R	L	R
Natural ovulation	1	24	675	6	6	0	0	18	11	0	0
	2	48	235	5	8	0	0	18	15	0	0
	3	72	147	4	3	0	0	36	29	0	0
	4	96	364	6	3	0	0	15	10	0	0
	5	120	550	8	5	0	0	30	26	0	0
superovulation	6	24	660	10	5	2	0	9	10	2	6
	7	48	181	10	—	6	—	7	—	0	—
	8	72	351	9	9	3	3	27	22	0	0
	9	96	730	9	18	15	25	11	17	0	0
	10	120	217	10	13	2	3	18	19	0	0

L : ····Left

R : ····Right

from superovulation treatment and ovaries having natural ovulation are given in Table 1.

As shown in Table 1, "Blood points" were abundantly observed in the ovaries treated with PMS, clearly showing that the former points were induced by the superovulation using PMS. Blood follicles were found only in the ovaries of PMS-treated animals, counting from 2 to 40, whereas no blood follicles in the ovaries of natural ovulation.

2. Histological observations of blood follicles.

The antra of blood follicles were filled up with blood: There appeared different degrees of hemorrhage among follicles (Figs. 1, 2, 8). Histologically, the erythrocytes were stained red with eosin, but degenerating not to retain their regular forms.

The luteinization was greatly retarded, owing to the stay of blood in the antrum. Within a blood follicle, there appeared partially different degrees of luteinization as shown in Fig. 8, in which the development of luteal cells was retarded in the left region of the follicle, and fairly good in the right.

The blood follicles always contained atretic ova (Figs. 1, 2, 3, 4). The ovum was oval in shape in the early stages of degeneration, but came to atrophy in a form of crushed oblong according to a gradual process of degeneration. At the onset of luteinization, the ovum was situated at the center of the blood follicle,

accompanied with a lot of atrophying granulosa cells around it (Fig. 1). In the proceeding stages of luteinization, the ovum, embedded in the developing luteal tissue, was eccentrically situated if the follicle was accompanied with severe hemorrhage; but it remained at the center of the follicle if accompanied with slight hemorrhage (Figs. 2, 3, 4).

3. Histochemical observations of blood follicles.

The histochemical features of blood follicles were examined with the results given in Table 2.

When the sections were treated by the Perls-Stieda's method for iron, degenerating erythrocytes in the follicular cavities were stained blue, showing the presence of iron derived from hemoglobin (Fig. 5). The histiocytes which were found in the luteal tissue, especially abundantly in the region near the antrum, were observed to contain a large amount of coarse granules of iron (Fig. 6). Degenerating erythrocytes in the follicular cavities were also stained by the PAS method and the Lepehne's method, indicating the presence of polysaccharides which resist salivary test and of hemoglobin, but unstained by the methods for RNA, acid polysaccharides and lipids (Figs. 2, 3, 4, 7, 8).

Treated with Sudan black B, the luteal cells of the blood follicles were stained black, showing the presence of a large amount of lipids

TABLE 2
Histochemical features of blood follicles

Staining substances	Tissues	Degenerating erythrocytes in follicular cavities	Luteal cells	Follicular membranes	Ova	
					Cytoplasm	Zona pellucida
Iron		+ ~ ###	-	-	-	-
Hemoglobin		++ ~ ###	-	-	-	-
Polysaccharides		+	-	-	- ~ +	###
RNA		-	++	+	-	-
Lipids		-	###	-	±	-
Lipoids		-	###	-	-	-
Cholesterols		-	+	-	-	-
Ketosteroids		-	±	-	-	-
Neutral fat		-	++	-	-	-
Fatty acids		-	-	-	-	-

(Fig. 8); furthermore, these cells were stained with Nile blue, by the Schultz's method, by the Albert and Leblond's method and by the Smith-Dietrich's method, respectively to prove a moderate amount of neutral fat, a very small amount of cholesterols and ketosteroids, and a large amount of lipoids (Figs. 9, 10). Treated with thionin, the luteal cells were stained purple, indicating the presence of a moderate amount of RNA.

Granulosa cells contained a small amount of RNA, but no other substances. The ova contained a small amount of glycogen and lipids, and their zona pellucida possessed a large amount of PAS-positive polysaccharides which resist salivary test. (Figs. 2, 3, 4).

4. Histochemical observations of corpora lutea and interstitial glands.

Histochemical natures of corpora lutea and interstitial glands in the ovaries treated with PMS and the ovaries of natural ovulation were examined, and the results are given in Table 3.

As shown in Table 3, the corpora lutea of the rabbits both having natural ovulation and suffering from superovulation treatment contained a large amount of lipids and lipoids, a moderate amount of RNA and neutral fat as well as a small amount of ketosteroids, but they contained none of polysaccharides. However, as for the amount of cholesterols and fatty acids, there appeared a clear difference between the two groups; while corpora lutea of the rabbits having natural ovulation possessed a large amount of cholesterols and also a small amount of fatty acids, those of PMS-treated rabbits possessed only a small amount of chole-

TABLE 3
Histochemical features of corpora lutea and interstitial glands

Staining substances	Lots	Superovulation		Natural ovulation	
		Corpora lutea	Interstitial glands	Corpora lutea	Interstitial glands
Polysaccharides		-	-	-	-
RNA		++	++	++	++
Lipids		###	###	###	###
Lipoids		###	###	###	###
Cholesterols		+	++	###	###
Ketosteroids		±	±	±	+
Neutral fat		++	+	++	+
Fatty acids		-	-	+	++

sterols and no fatty acids, coinciding with the amount of these substances in the luteal tissue of blood follicles.

Histochemical aspects of the interstitial glands were found to be similar to those of corpora lutea; the interstitial glands of the rabbits suffering from superovulation treatment contained a moderate amount of cholesterol and none of fatty acids, whereas those of natural ovulation a large amount of cholesterol and a moderate amount of fatty acids.

DISCUSSION

1. The appearance of blood follicles and their histology.

There are a few reports on the appearance of blood follicles in the ovaries when animals receive hormone-treatment. Sakuma (15), using rabbits, reported that the injection of PMS for superovulation resulted in the appearance of a lot of blood follicles; in such cases, almost every rabbit became sterile. Coco (4), using rats, stated that in general the injection of 75 to 100 R. U. of antuitrin-S into rats on the 18th day of pregnancy resulted in the luteinization of mature follicles within 3 to 5 days; there also appeared in the ovaries hemorrhagic follicles and hemorrhagic luteal cysts in which luteal tissue is invading antrum at one side, together with cystic and atretic follicles, and some luteal cysts with large antrum. He further stated that, in a few cases of injected females, ova were seen trapped in the newly formed corpora lutea, indicating that ovulation had not taken place.

In the present investigation, it is considered that the blood follicles found in the PMS-treated rabbit ovaries histologically correspond to the hemorrhagic luteal cysts of Coco, and not to his hemorrhagic follicles; the antra of these follicles were filled with blood, and the luteal tissue invaded the antrum at one side as mentioned in the Coco's report on the rat.

On the other hand, although Coco reported the presence of ova trapped in the newly formed corpora lutea in some cases of injected rats, the present investigation showed that the ovum always remains at the center in the blood follicle when suffering from slight hemorrhage, while it is seen eccentrically trapped and embedded in the developing luteal tissue when

the follicle is suffering from severe hemorrhage, indicating that ovulation had not taken place.

It is generally known (11), in human beings, that if there has been a hemorrhage into the corpus luteum after the regression has begun, the connective tissue on the inner surface of the luteal cell layer organizes blood clots; and hemosiderin accumulates in the connective tissues cells. In the present investigation, a similar phenomenon was observed in the blood follicles of rabbit ovaries; the histiocytes which were found in the luteal tissue, especially abundantly in the inner surface of the luteal cell layer, were observed to contain a large amount of coarse granules of iron.

2. Histochemical research on the origin of sterility of the rabbit receiving superovulation treatment.

There are a considerable number of evidences suggesting that Schultz-positive cholesterol contained in the theca folliculi, in the luteal tissue and in the interstitial glands may be the precursor of estrogen and progesterone, although histochemical methods directly to demonstrate any such substances are lacking at present (2, 3, 5, 7, 9, 12). Everett (9) and Claesson and Hillarp (3) have emphasized the point that when cholesterol exist abundantly, storage of hormone is occurring, and when these decline, release of hormone is presumed.

However, these criteria do not apply to the luteal cells in blood follicles; although there is only a little Schultz-positive cholesterol present in these cells, it is not considered that the blood follicles indicate the presence of active function of hormone, because it is reasonable to consider that there is no fluctuation in the amount of Schultz-positive cholesterol in these cells, which do not always indicate the presence of active function of hormone.

In the present investigation, both the corpora lutea and blood follicles of the rabbits which have received superovulation treatment exhibited a weak reaction for cholesterol. This fact may be indicating a severe fall in the production of progesterone in these tissues, resulting in sterility of the rabbits receiving the superovulation treatment. On the other hand, Sakuma (15) reported that the injection of 25 mg of progesterone to the rabbits within

5 to 10 days after they have superovulation treatment resulted in the pregnancy and parturition. From this result, also, it is confirmed that the low production of progesterone in the ovaries resulted in sterility of such rabbits, endorsing the histochemical result in the present study.

SUMMARY

The results obtained in this investigation are summarized as follows:

1. The blood follicles: The degenerating erythrocytes in the follicular cavities were positive to Lepehne's reaction and the Perls-Stieda's reaction, indicating the presence of hemoglobin and iron. The histiocytes which were abundantly located in the inner surface of the luteal cell layer contained a large amount of coarse granules of iron. The degenerating erythrocytes in the follicular cavities were stained by the PAS method, but not with thionin, showing the presence of polysaccharides which resist salivary test and absence of acid polysaccharides which exhibit metachromatic nature with basic dyes. The luteal cells in the blood follicles were sudanophilic, but contained a less amount of cholesterol and fatty acids than the normal luteal cells in the corpora lutea.

2. The corpora lutea and interstitial glands: Both the corpora lutea and interstitial glands are sudanophilic, but they contained a less amount of cholesterol and fatty acids, as compared with the normal ones.

From the fact just stated, it is concluded

that a severely reduced production of cholesterol in the blood follicles and corpora lutea resulted in the sterility of rabbits which received the superovulation treatment, suggesting the deficiency of progesterone in these tissues.

Acknowledgement: The authors wish to express their hearty thanks to Prof. Dr. O. Itikawa for his valuable guidance.

References

- 1) Albert, S. and C. P. Leblond: *Endocrinol.*, 26: 1057 (1946)
- 2) Barker, W. L.: *Endocrinol.*, 48: 772 (1951)
- 3) Claesson, L. and N. A. Hillarp: *Acta Anat.*, 5: 301 (1948)
- 4) Coco, R. M.: *Endocrinol.*, 26: 1057 (1940)
- 5) Dawson, A. B. and J. T. Velardo: *Am. J. Anat.*, 97: 303 (1955)
- 6) Deane, H. W.: *Am. J. Anat.*, 91: 363 (1952)
- 7) Dempsey, E. W. and D. L. Bassett: *Endocrinol.*, 33: 384 (1943)
- 8) Dietrich, A.: *Zbl. Path.*, 21: 465 (1910)
- 9) Everett, J. W.: *Endocrinol.*, 41: 367 (1947)
- 10) Lepehne, G.: *Zieglers B.*, 65: 163 (1919)
- 11) Maximow, A. A. and W. Bloom: *A Textbook of Histology*, 515, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London (1957)
- 12) McKay, D. G. and D. Robinson: *Endocrinol.*, 41: 378 (1947)
- 13) Okamoto, K., M. Ueda and T. Kato: *Jap. J. Constitution. Med.*, 13: 102 (1944)
- 14) Perls, M.: *Virchows Arch.*, 39: 42 (1867)
- 15) Sakuma, Y.: *Jap. J. Zootech. Sci.*, 29 (1958)
- 16) Schultz, A.: *Zbl. Path.*, 35: 314 (1925)
- 17) Smith, J. L. and W. Mair: *J. Path. Bacter.*, 13: 14 (1909)
- 18) Stieda, H.: *Zbl. Path.*, 4: 321 (1893)

Explanation of Figures

- Fig. 1. Blood follicle in the early stage of development. $\times 70$. Hematoxylin-eosin stain. The antrum is filled up with blood, and the atretic ovum is situated at the center, accompanied with a lot of atrophying granulosa cells.
- Fig. 2. Blood follicle suffering from slight hemorrhage. $\times 70$. PAS stain. The luteal cells well develop, and the atretic ovum remains at the center.
- Figs. 3 and 4. Blood follicle suffering from severe hemorrhage. $\times 70$. PAS stain. The atretic ovum, embedded in the developing luteal tissue, is eccentrically situated.
- Fig. 5. Iron in the degenerating erythrocytes in the antrum of blood follicle. $\times 70$. Perls-Stieda's method. The degenerating erythrocytes in the antrum of blood follicle contains a large amount of iron.
- Fig. 6. Iron in the histiocytes found among the luteal cells. $\times 400$. Perls-Stieda's method. The histiocytes which were seen among the luteal cells contain a large amount of coarse granules of iron.
- Fig. 7. Hemoglobin in the degenerating erythrocytes in the antrum of blood follicle. $\times 70$. Lepehne's method. The degenerating erythrocytes in the antrum of blood follicle contain a large amount of hemoglobin.
- Fig. 8. Lipids in the luteal tissue of blood follicle. $\times 70$. Sudan black B. stain. The luteal tissue contains a large amount of lipids.
- Fig. 9. Neutral fat in the luteal tissue of blood follicle. $\times 70$. Nile blue stain. The luteal tissue contains a moderate amount of neutral fat.
- Fig. 10. Lipoids in the luteal tissue of blood follicle. $\times 70$. Smith-Dietrich's method. The luteal tissue contains a large amount of lipoids.

Plate 1

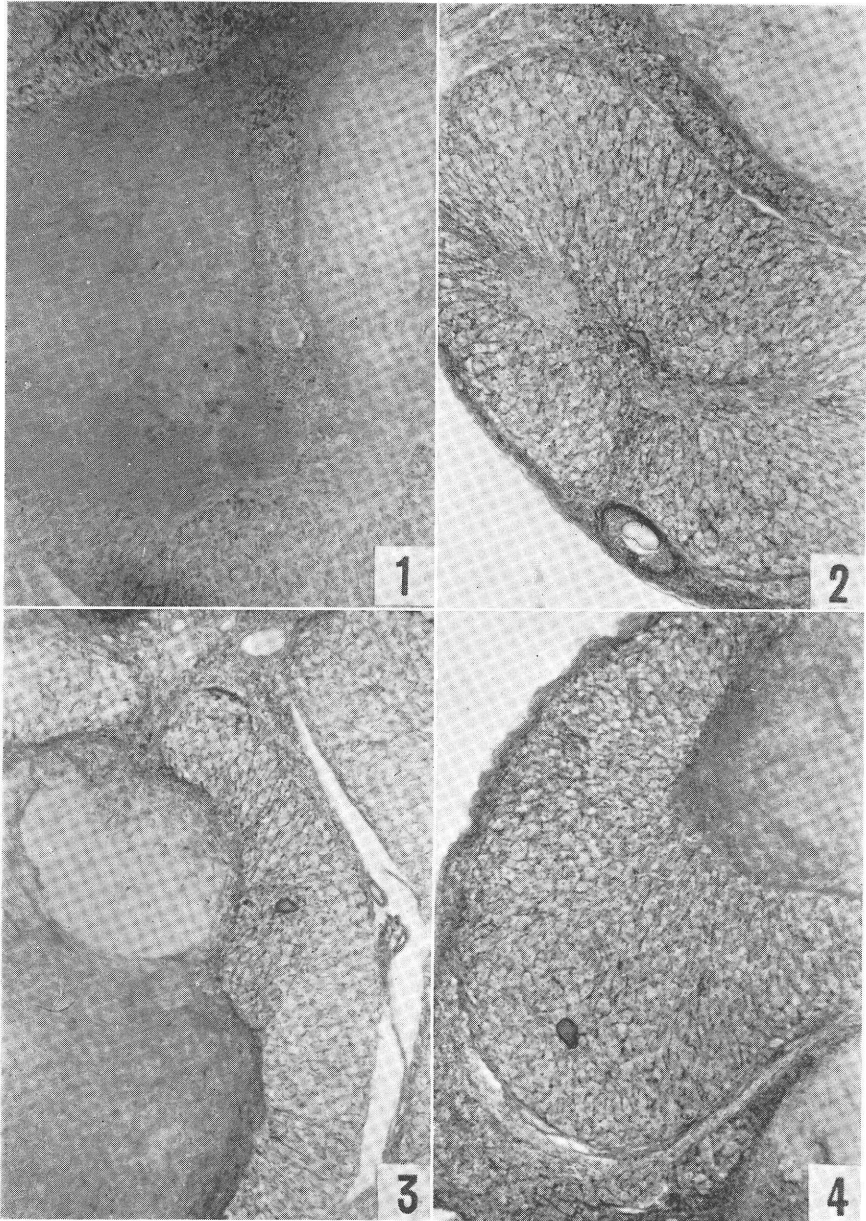
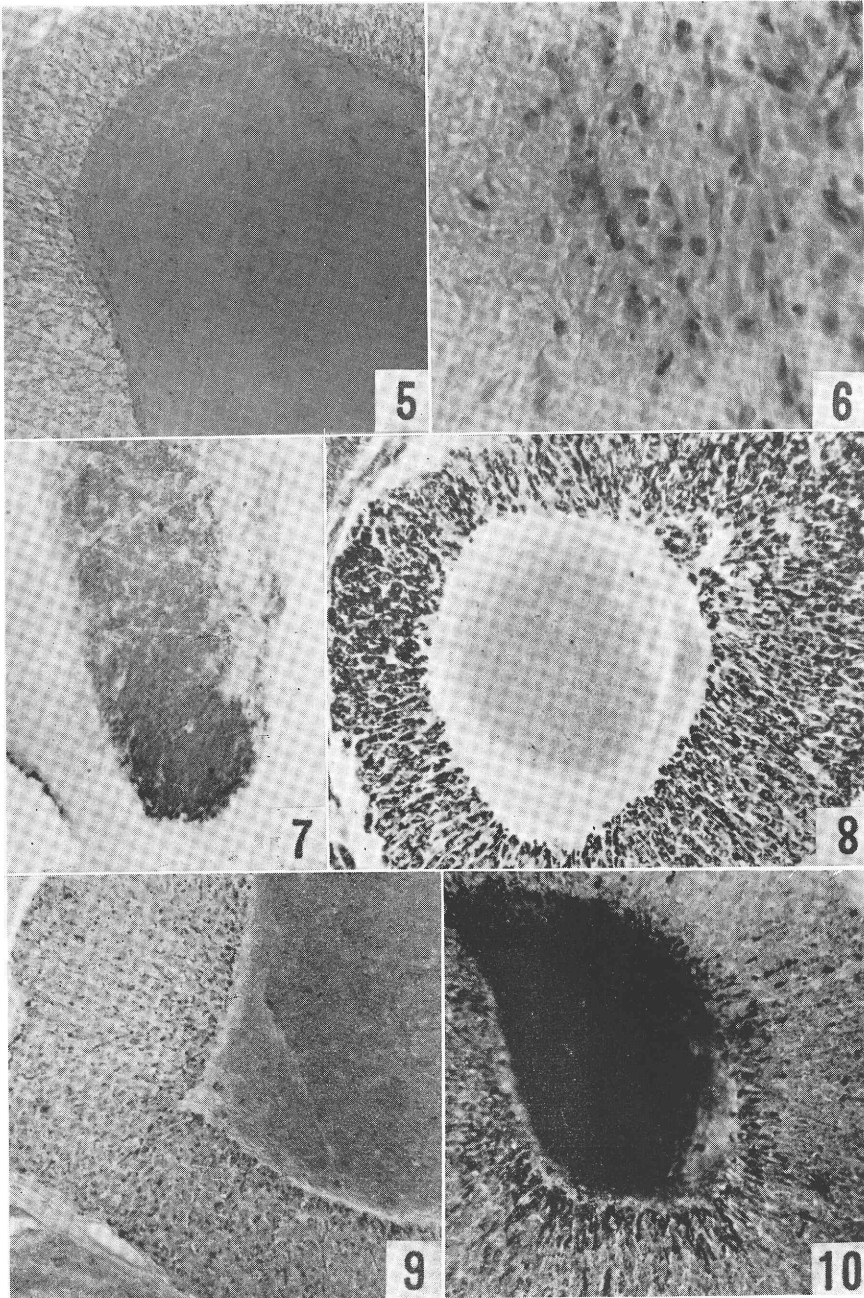


Plate 2



卵管不妊に関する研究

Studies on the Tubal sterility

福島医科大学産婦人科学教室 (主任 貴家寛而教授)

秋山 精治

Seji AKIYAMA

島根 正美 宗像 昭雄 滝田 忠雄

Masami SHIMANE AkiO MUNAKATA Tadao TAKITA

山崎 一男 新野 香逸

Kaizuo YAMAZAKI Kato NIINO

Dep. Obst. Gynec. Fukushima Med. Univ.

(Director: Prof. K. Kika)

1. 緒言

卵管は卵を摂取し、これを子宮に搬送するという点において妊娠の成立には欠く可からざるものであり、さらに複雑な機能によつて妊娠の成立を条件づけているものと思われる。

卵管の異常に関しては、解剖学的な面、あるいは器質的な疾患についてかなり深く研究されてきているが、卵管の機能的な面については最近漸く一貫した研究が行なわれ始めた現況である。われわれは卵管の逆行性疎通機能検査や描写式卵管通気法によつて卵管の運動異常の一端を知ることができるが、理想的であるべき人工受精が必ずしも満足すべき成績を示さないことを考えると、不妊症に対する能機異常の重要性は再認識されなければならない。

卵管は器質的には単に卵の通路にしか過ぎないが、卵を輸送するという機能があるばかりでなく、受精卵が卵管内で発育するという点から考えれば、卵管は卵発育の栄養学的背景を構成する大きな因子であることは疑いなく、そこで、われわれは卵管内における受精卵の発育状態を観察し、発育条件を支配する2~3の新しい知見を得たので報告する。

2. 卵管内受精卵の観察

排卵が行なわれてから卵が子宮に運ばれて着床するまで、人は7日間²⁸⁾、家兎は3日間²⁾¹⁰⁾を要するといわれる。この数日の間に、下垂体前葉の gonadotropin²⁹⁾²⁾、Estrogen³²⁾ および Progesterone¹⁶⁾⁵⁴⁾ 等の Hormone は著明に変動するが、これらの Hormone の消長と卵管内

にある受精卵の発育との関係を見るために、成熟家兎を交配したものを対象とし、卵巢の影響を遮断するために1側ないし両側の卵巢を剔出し、交配家兎に Estrogen を投与し、さらに交配家兎を去勢した後に Estrogen, Progesterone, Methyl Estrenolone, 17 α -hydroxyprogesterone-caproate および Estrogen と Progesterone の混合 Hormon を種々の割合に投与した家兎70羽から合計270個の受精卵を回収し観察を行なった(第1表)。

第1表 実験の種類と例数

処置	ホルモンの種類	例数
正常		5
卵巢剔出(一側)		1
'' (両側)		5
無処置	Estradiolbenzoate	8
卵巢剔出(両側)	Progesterone	20
''	Methyl Estrenolone	3
''	17 α -hydroxyprogesteromecaproate	3
''	Est. + Prog	18
''	'' 17 α .	4
		計70

1. 卵の正常発育

家兎を交配すると、1時間以内に前葉の gonadotropin の約20%が放出され、その結果約10時間後⁴⁾⁴⁸⁾に排卵が惹起される。排卵直前のものに mucicarmin 染色を施すと、卵は成熟した卵胞で、卵丘と核小体が明瞭に認め

られる(第1図)。

24時間後には核細胞は2細胞に分裂し、その周囲に薄い mucin の層が形成される(第2図)。

さらに48時間後には核細胞は8細胞となり、mucin層はやや厚くなり(第3図)、72時間では核細胞は32細胞に分裂し、部厚い mucin 層が卵をとりまいている(第4図)。

2. 卵巣剝出による受精卵の変化

卵管内にある受精卵に対する卵巣 Hormon の影響を見るために、両側卵巣を交配後20時間で剝出すると、その時の卵管内受精卵は未だ核分裂を起さず、未受精卵と同様の所見を呈するが、48時間後には核は16細胞期に分裂し、Mucin 層も厚くなり正常の發育を示すが、72時間後には核分裂像は見られず、形は不正形となり変性しているのが認められる(第5図)。

さらに1側の卵巣を剝出しても卵の發育は全く正常と同様であり、採卵後も分裂を続けるのが認められた。

すなわち、交配後両側卵巣を剝出すると、卵管内の受精卵は48時間までは、そのまま發育を続けるが、それ以後変性に陥り、かつ1側卵巣の剝出実験から受精卵の發育という点では卵巣から同側の卵管に短絡する Hormon の影響は無視しても差支えないといえる。

3. 受精卵の超生体染色法

いままで卵管内受精卵の変性壊死への過程は、卵管の連続切片あるいは採取卵の形態から判断されていた。われわれは⁴³⁾ neutral rot の純 alcohol 1万倍溶液を用いて超生体染色を行なうと死滅した卵は約5分以内に染色され、一方正常發育卵は30分を経過しても色素の脱色が行なわれることがわかり、予備実験に基づいて染色後20分で判定すると、その染色態度から卵の生死ばかりでなく、いわゆる Nekrobiose の状態を知ることが可能となった。

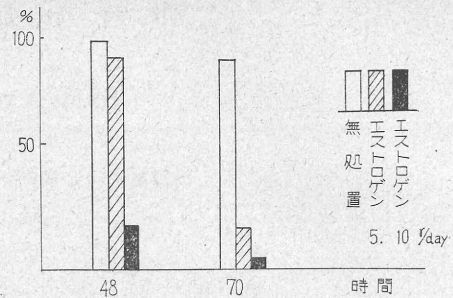
第6図は交配後72時間の死滅した卵で、第7図は、交配後72時間の正常發育卵に超生体染色を行ない、周辺で脱色されていることを示している。

4. 受精卵におよぼす性 hormone の影響

イ、卵胞 hormone : 卵管内における受精卵の移動については、交配後12時間を経過すると、卵管のほぼ中央に、24~48時間後には卵管の 2/3 を通過し、70時間後では子宮端に到達するが、この卵管運動は estrogen による影響が大きい^{25), 26)}。

交配家兔に estradiol benzoate 1日それぞれ5rと10rとを注射し、48時間および70時間後に卵管から卵を回収すると、排卵数に対する卵の回収率は48時間では無処置群98%、5r投与群95%、10rでは16%と減少し、さらに70時間後には、無処置群95%、5r群13

第2表 エストロゲン投与時の卵回収率



%, 10r 例ではわずかに2%しか回収できなかった(第表)。この時間的経過と、estrogenの量的関係から、卵はestrogenによる卵管運動亢奮の結果、卵管外に排出されたものと解せられ、かつ、興味あることは、回収された卵はすべて發育が停止し、あるいは死滅していることである。

ロ、黄体 hormone

黄体は妊娠の維持に必要である^{11) 21) 23)}ばかりでなく、最近では、黄体 hormone は受精卵の子宮内膜の着床条件を完成させるもの^{41) 49) 18)}として妊娠成立に大きな意義が認められている。以前から、卵管内受精卵の發育には、黄体のある卵巣の存在が必要であることが実証されていたが³⁹⁾、われわれは黄体 hormone の量を加減し、または数種の黄体 hormone を比較使用してみた。

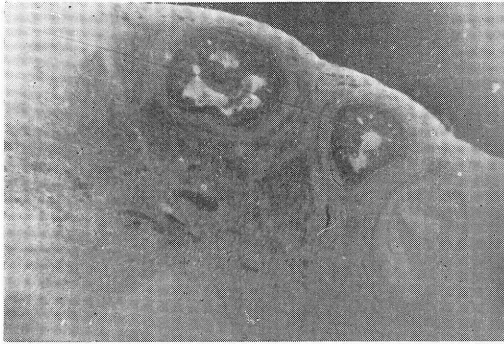
家兔を交配後20時間で去勢した直後から、Progesterone 1日1mgを2日間注射し、72時間後に回収した卵は、卵核は明らかでなく、一つの塊のごとく見え mucin 層も厚くない。これに超生体染色を行なうと、完全に速に染色され、壊死に陥っているのが分かった。

Progesterone を1日1mgを2日間注射した72時間の卵は、一応十分な厚みの mucin 層を持っているが、2細胞期への分裂していない卵などが、正常發育した卵と混在している。そして前二者の核細胞は速に超生体染色によって染色された死んだ細胞であった(第6図)。

さらに同様 progesterone の注射量を1日2mgに増量した交配72時間後の卵は、32細胞期の卵核を有し、mucin 層も十分厚く、正常の分裂發育を示し、超生体染色を行なっても、核の周囲でさかんに neutral rot の脱色が行なわれている(第7図)。なお progesterone の生理的用量を上回る1日4mgの割合で注射しても2mgの場合と全く同様の結果が得られる。

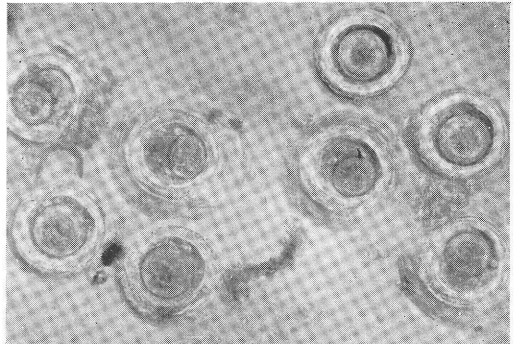
methyl estrenolone でも progesterone の場合と同様であるが、17 α -hydroxy-progesterone caproate 1日2mg投与例の卵は、他の黄体 hormone に較べて mucin 層が著しく厚く形成されているのが特異である。

第 1 図



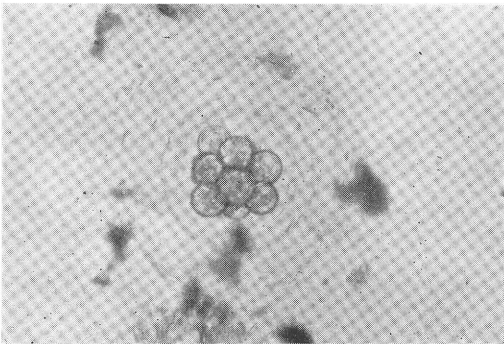
成熟卵胞 (mucicarmin 染色)
成熟卵胞が左側にあり、卵丘及び核小体が認められる。

第 2 図



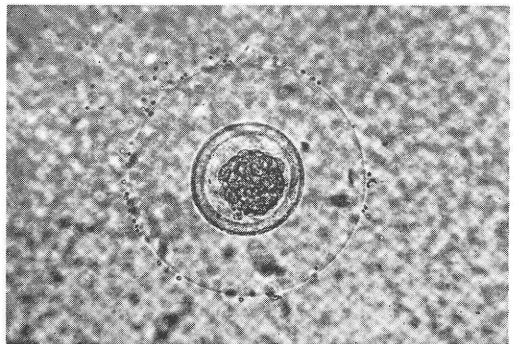
交配後24時間卵
2細胞期のもも見られ、薄いムチン層が認められる。

第 3 図



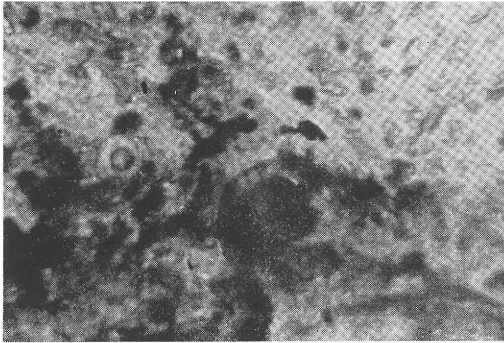
交配後48時間卵(無染色 10×15)
核細胞の分裂及び厚いムチン層が認められる。

第 4 図



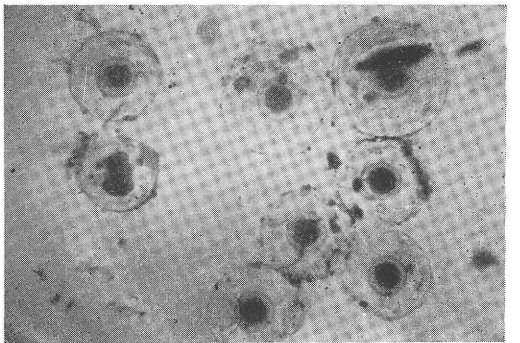
交配後70時間卵(無染色 10×19)
桑実期の核細胞及び厚いムチン層が認められる。

第 5 図



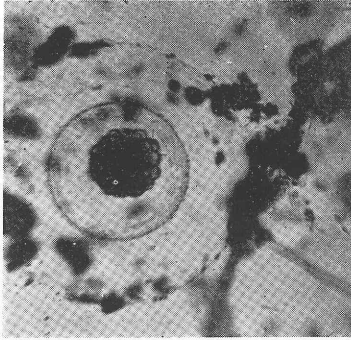
交配後20時間で去勢し、交配後70時間の卵(無染色 10×15)
薄いムチン層、一塊となつた核細胞

第 6 図



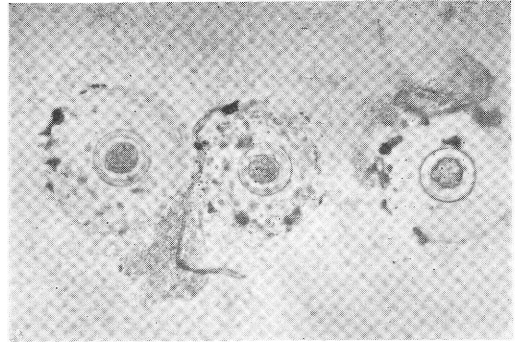
交配後20時間に去勢し、直後及び交配後48時間に progesterone 1mg を投与し、交配後70時間で回収した(卵超生体染色)
左側の上は未分裂、下は2細胞期への分裂過程で死亡したと思われる。

第 7 図



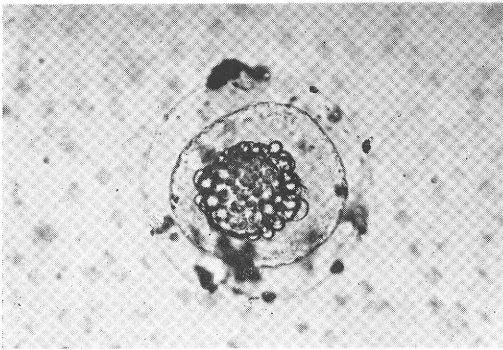
交配後 70 時間卵 (超生体染色)
核細胞の分裂像は判然とし、辺縁の分裂細胞は脱色されているのが認められる。

第 8 図



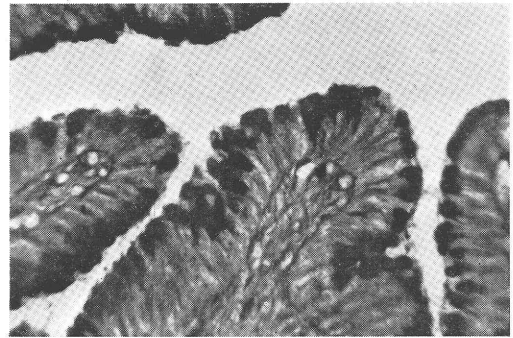
交配後 20 時間で去勢し、直後及び 48 時間後に H.P.C 2 mg を投与した 70 時間の卵 (無染色×) mucin 層の肥厚が著明である。

第 9 図



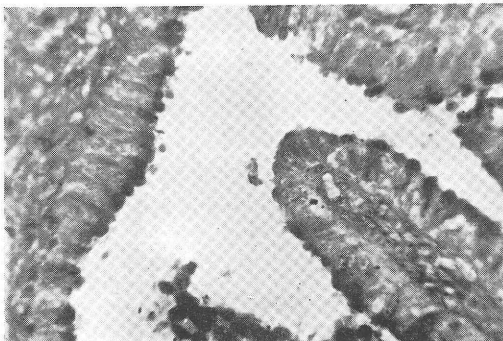
交配後 20 時間で去勢し、直後及び 48 時間後に Est. benz. 10 r+prog. 4 mg を投与し、交配後 70 時間の卵 (無染色 10×15)
核分裂は略々正常であるが、ムチン層の薄いのが目立つ。

第 10 図



交配前. (PAS 染色) ×400
PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞の原形質内に豊富に認められる。

第 11 図



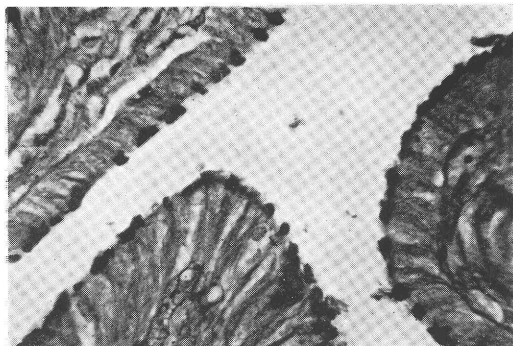
交配後 24 時間. (PAS 染色) ×400
PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞の卵管内腔側に比較的強く認められる。

第 12 図



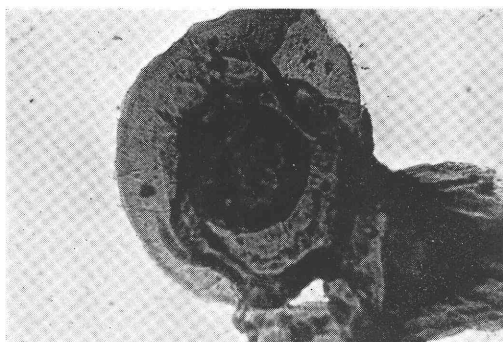
交配後 48 時間. (PAS 染色) ×400
PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞の原形質内に卵管内腔側に片寄って強く認められる。

第 13 図



交配後 72 時間. (PAS 染色) $\times 400$
PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞の分泌突起部に認められる. 交配前に比較して少ない.

第 14 図



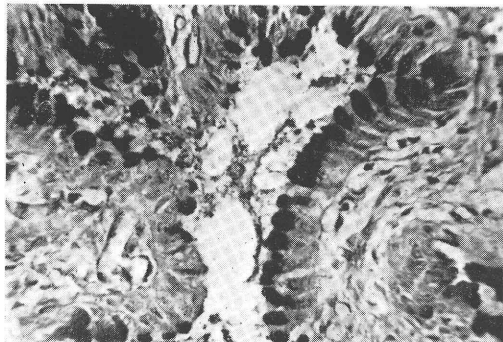
交配後 70 時間卵 (PAS 染色 10×15)
卵核を囲む厚い mucin 層は PAS 反応陽性を示す.

第 15 図



交配後 20 時間で去勢後 Estradiol benzoate 1 日 25 r 2 日間注射群. (PAS 染色) $\times 400$
PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞の原形質内に強く認められる.

第 16 図



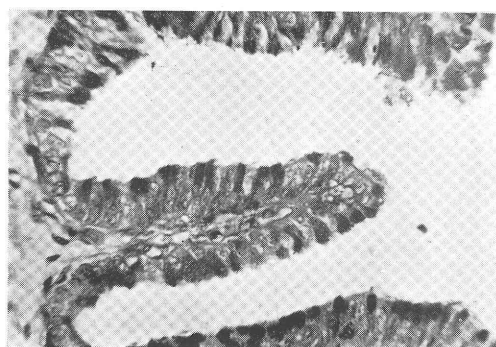
交配後 20 時間で去勢後 Progesterone 1 日 2 mg 2 日間注射群. (PAS 染色) $\times 400$
PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞の卵管内腔側に限局し, Progesterone 1 mg 群より発現量がやや多い.

第 17 図



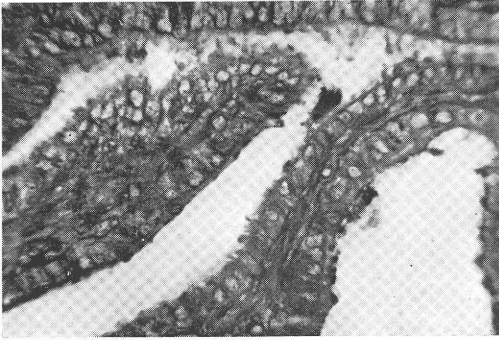
交配後 20 時間で去勢後 Estradiol benzoate 5 r と Progesterone 2 mg の混合物 2 日間注射群. (PAS 染色) $\times 400$
PAS 反応陽性顆粒は卵管内腔側に限局して認められる.

第 18 図



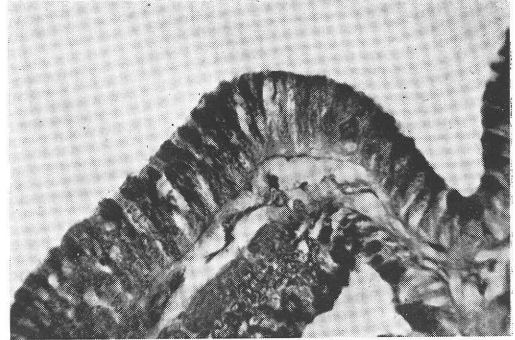
去勢後 2 日. (PAS 染色) $\times 400$
PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞の原形質内に特に, 卵管内腔側に片寄って中等度に認められる.

第 19 図



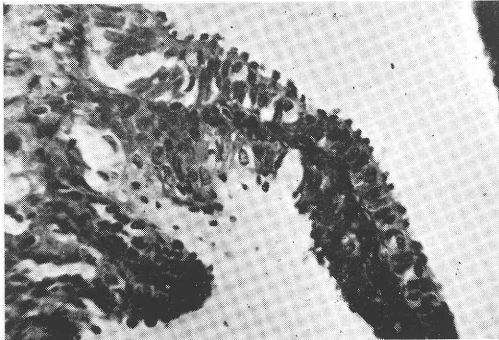
去勢後 10 日. (PAS 染色) ×400
PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞に所々に僅かに認められる.

第 20 図



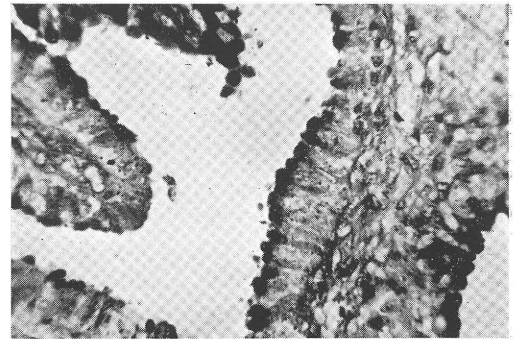
去勢後 10 日より Estradiol benzoate 1 日 25 r 3 日間注射群. (PAS 染色) ×400
PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞の原形質内に豊富にあり, Progesterone 注射群より多い.

第 21 図



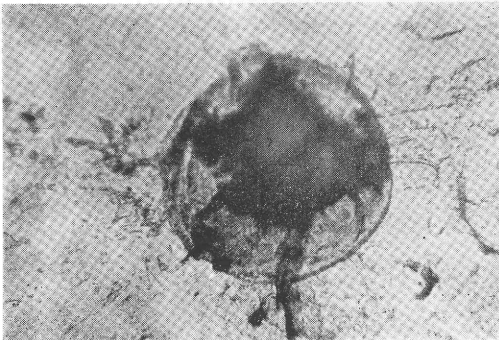
去勢後 10 日より Progesterone 1 日 0.1 mg 3 日間注射群. (PAS 染色) ×400
PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞の分泌突起部に軽度に認められる.

第 22 図



去勢後 10 日より Progesterone 1 日 2 mg 3 日間注射群. (PAS 染色) ×400
PAS 反応陽性顆粒は Progesetron 1 mg 群に比べ多い.

第 23 図



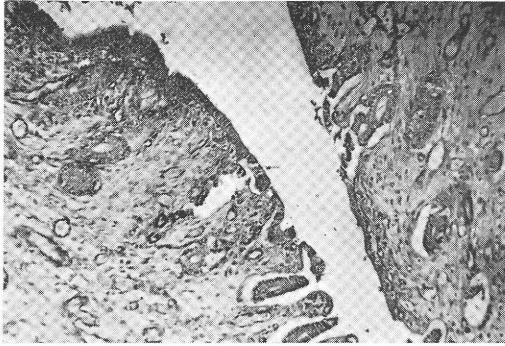
交配後 70 時間卵 (mucicarmine 染色 10×15)

第 24 図



卵管上皮の Toluidine blue 染色の所見. ×400
PAS 反応陽性顆粒の部分に Metachromasie を示す.

第 25 図



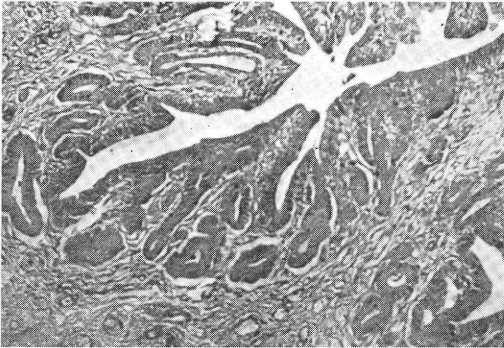
去勢後10日より Progesterone 1日0.1mg 3日間注射群。(PAS染色)×200
子宮内膜腺組織のlace形成軽度。

第 26 図



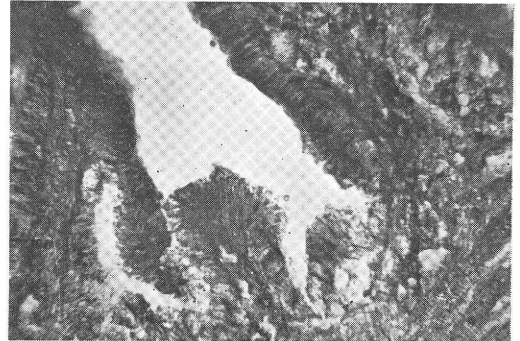
去勢後10日より Progesterone 1日1mg 3日間注射群。(PAS染色)×200
子宮内膜腺組織のlace形成中等度。

第 27 図



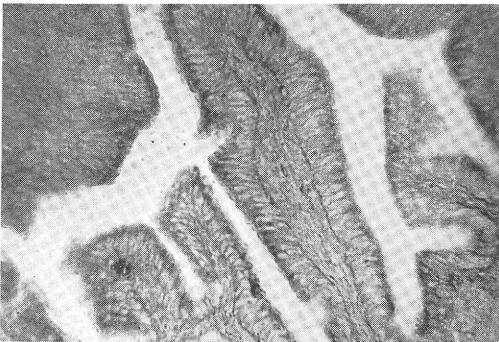
去勢後10日より Progesterone 1日2mg 3日間注射群。(PAS染色)×200
子宮内膜腺組織のlace形成高度。

第 28 図



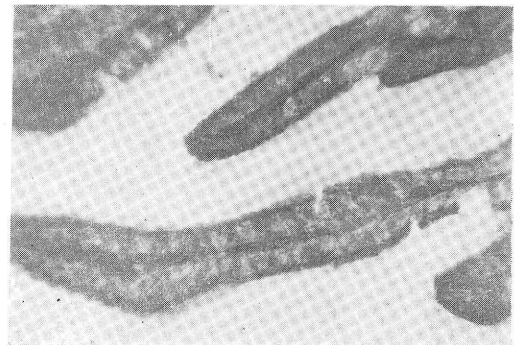
去勢前。(β-Glucuronidase染色×200
線毛細胞, 無線毛細胞共に活性を示すが, 無線毛細胞の方が強い。

第 29 図



交配後5日目。(β-Glucuronidase染色×200)
活性は減弱し, 無線毛細胞の原形質内に軽度に認められる。

第 30 図

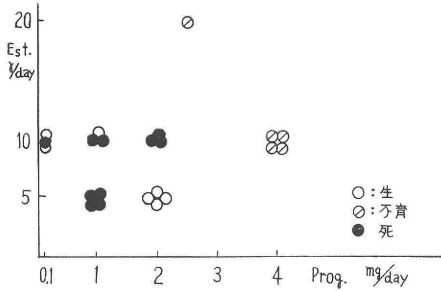


去勢後10日目。(β-Glucuronidase染色×200)
線毛細胞, 無線毛細胞共に活性は弱い。

ハ、Estrogen-Progesterone 混合 hormone

生体内では卵胞 hormone と黄体 hormone とが単独に存在することは考えられないことから、両者を種々の割合に投与してみると、progesterone が1日量2mg 未満の場合は、estradiol benzoate の量の如何にかかわらず卵は死滅し、Estradiol benzoate を1日10r 以上投与した場合、たとえ Progesterone を1日2mg 以上併用しても卵は正常発育卵と異なり、核分裂に異常はないが、mucin 層は極端にうすくなっているのが特徴である(第10図、第3表)。以上家兔卵管内受精卵の発育と各

第3表 E.P 投与群の卵の生死 (70時間)



種性 hormone との関係を一括してみると、卵管内の受精卵は卵巣によつて栄養され、卵巣を剔出することによつて起るべき卵の変性過程は、黄体 hormone 投与によつて回避されることが分かる。この場合 estrogen は卵の発育とは何等関係なく、むしろ、mucin 層を肥厚させるという Progesterone の働きを抑制し、かつ卵管内における卵の滞留時間を短縮するので、卵管内における卵の十分な発育を障害するものである。卵が正常な発育をするためには黄体 hormone はその種類を問わず1日2mg 以上を必要とし、特に 17α-hydroxy-progesterone-caproate では mucin 層の形成が著明である。

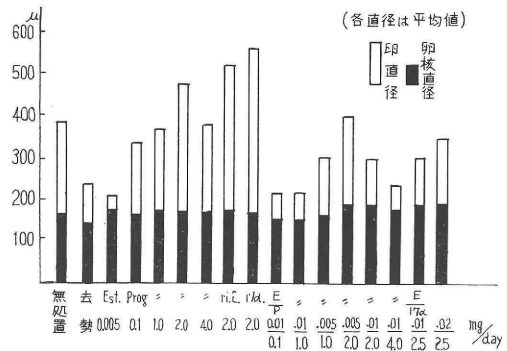
5. 卵直径および卵核直径と各種 hormone との関係

卵の中で、どの部分がどのように変化するかを見るため卵核の直径および卵の直径を計測すると、卵核直径は、実験方法、卵の生死発育異常に関係なく、何れも180μ 内外であり、一方卵の直径は、Progesterone を使用したものが、正常発育卵に近いかあるいはそれよりも大きく、去勢および estrogen 投与群では著しく小さい値である(第4表)。そして卵直径の増大は、mucin 層の肥厚を意味し、その肥厚は卵の発育が正常の場合にのみ認められる現象である。

6. mucin 量と各種 hormone との関係

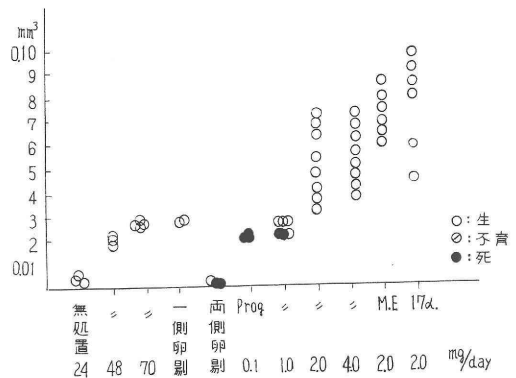
卵直径と卵核直径との差は mucin 層の厚みであり、これから mucin 量を算出すると、交配後無処置の卵は、時間的に mucin 量が増量して、24時間後にはは

第4表 卵直径および卵核直径と各種ホルモンの関係



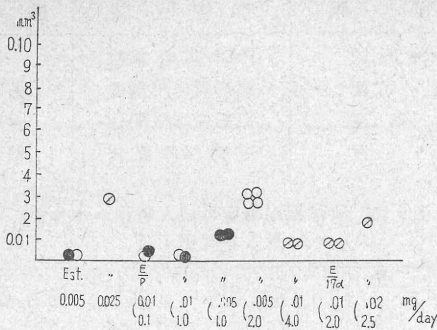
0.004 mm³ で48時間後には0.021 mm³ と約5倍量になり70時間後には0.03 mm³ となる。去勢例では、70時間後には0.0025 mm³ となり、交配後24時間の卵よりむしろ減少している。1側卵巣を剔出しても何の変化もなく、去勢後 progesterone を0.1 mg 投与すると mucin 量はやや増量するが、正常卵の量にはおおよぼ1 mg で正常発育卵の mucin 量に達するが、一部に卵の変性が起り、その卵の mucin 量は正常発育卵よりも少ないことは注目すべきことである。また progesterone, methyl estrenolone, 17α-hydroxy-progesterone-caproate 等の一連の黄体 hormone を1日2mg 投与した例では、mucin 量が正常卵よりはるかに多く、特に 17α-hydroxy-progesterone-caproate の例に著明である(第5表)。

第5表 ムチン量及び各種ホルモンの関係 (1)



交配去勢後に estradiol benzoate を投与したものは一般に卵の回収率が悪く、mucin 量は去勢例と大差なく、25r 投与例から回収できた卵は子宮卵管を通じて卵管からただ一個発見したもので、mucin 量はほぼ正常であるが、4細胞期で卵の発育が停止していたものである。estrogen と progesterone とを混合して投与した場

第 6 表 ムチン量及び各種ホルモンとの関係 (2)



合は、多少 mucin 量は増量するが mucin 量が 0.03 mm³ 位にならないと正常発育は認められない(第 6 表).

小括 家兎卵管内受精卵の発育には、少くとも 1日 2mg 以上の黄体 hormone が必要であり、正常に発育した卵は 0.03 mm³ 以上の mucin を有していることから、卵が正常発育をするためには 0.03 mm³ 以上の mucin が必要であると帰納される。そして、estrogen は卵管内 mucin 形成を抑制し一方 progesterone は、卵管内 mucin 形成を促進することは明らかであるから、この両 hormone は、卵管上皮の mucin 分泌に対して拮抗作用を有することが想像される。

3. 卵管上皮の組織化学

卵管粘膜の形態学的知見については古くから多くの報告があり、卵管上皮の細胞が 3 種類の細胞すなわち線毛細胞、無線毛細胞および小桿細胞から構成されていること²²⁾や、これ等の細胞が周期的に変動する^{33) 34)}ことが分つて来たが、最近では電子顕微鏡の応用により、細胞の微細構造に関する分野が開拓されて来た^{9) 20)}。一方組織化学的方面においても glycogen, lipid 等に関する研究が行なわれ、さらに酵素については acid phosphatase, alcalin phosphatase, succinic dehydrogenase, nucleic acid 等について多彩な業績が見られる。

われわれは卵管上皮の分泌現象、特に性 hormone による影響を知るために、種々の hormone で処置した家兎卵管に過沃度酸 Schiff 染色, mucicarmin 染色を行ないあるいは、β-glucuronidase の活性について検討した。

1. PAS 染色

イ、交配後の変化：卵胞期には PAS 陽性顆粒は、無線毛細胞の原形質内に瀰漫性に見られ、量が多く(第 11 図)、交配後 24 時間を経過すると、顆粒は無線毛細胞の遊離縁に集合して来るが、量はやや減少し(第 11 図)、48 時間後には、著しく顆粒が増量し、線毛細胞、無線毛細胞の高さも次第に高くなり(第 12 図)、72 時間後には

顆粒はやや減少して来るが、やはり卵管内腔側に限局してみられる(第 13 図)。今交配後 72 時間の卵管から受精卵をとり出して同様に PAS 染色を行なうと卵核を囲む厚い mucin 層に PAS 反応陽性物質が大量に而も均等にみられる(第 14 図)。

ロ、交配去勢後性 hormone 投与による変化：交配後去勢して estradiol benzoate 1 日 25 r を投与した卵管では、卵胞期無処置のものより顆粒が細胞内で均等に増量する(第 15 図)。

交配後去勢して progesterone を投与すると、卵管上皮が幾分高くなり、PAS 顆粒は増量しながらも、卵管内腔側に限局して来て無線毛細胞の遊離縁に片寄つて見られ 1 日 1 mg より 1 日 2 mg の方が顆粒の増量が著明である(第 16 図)。

estrogen と progesterone を混合して注射すると、PAS 反応陽性顆粒は無線毛細胞の遊離縁に限局して増量する他、原形質内にも瀰漫性に出現し、estradiol benzoate と progesterone との比を 5 r と 2 mg, 10 r と 2 mg, 25 r と 2 mg にしても同様の傾向が見られるが、PAS 陽性物質は主として Estrogen の量に比例して増量するようになるがその分布状態は卵管内腔側に限局する傾向にある(第 17 図)。

ハ、去勢後の変化と性 hormone 添加による影響

去勢 2 日後の卵管上皮は卵胞期に比較して上皮の背がひくくなり、PAS 反応陽性顆粒は少ない、僅かに無線毛細胞の卵管内腔側に偏在するが(第 18 図)、去勢 10 日後のものでは、上皮細胞がさらに低くなり PAS 陽性物質は消失して殆んど見られなくなる(第 19 図)。

この去勢 10 日後の家兎に estradiol benzoate 1 日 5 r 注射すると、正常卵胞期に比してやや少ないが、PAS 陽性顆粒が出現し 1 日 10 r, 25 r を注射すると、顆粒も平行して増量してくる(第 20 図)。

Progesterone を同様にして 1 日 0.1 mg 注射すると、無線毛細胞の卵管内腔側に分泌顆粒が突出して出現して来るが(第 21 図)、1 日 1 mg 注射例では顆粒の出現は強くなり、1 日 2 mg ではさらに著明である(第 22 図)。けれども estradiol benzoate に比較すると顆粒の形成が弱い。

一般に estrogen は卵管の無線毛細胞の中に PAS 陽性物質を合成し、Progesterone はこれを細胞外に分泌する作用がある²³⁾といわれるが、Progesterone 投与によつて分泌細胞に PAS 陽性物質が出現した実験の成績は、progesterone は卵管上皮の分泌現象に対して Estrogen 様作用をも有すること示し、換言すれば、生体内ではある条件下で progesterone から estrogen に転化し得るものであり、その条件下で PAS 陽性顆粒の生成増加を

もたらしたものと考えられる。

2. Mucicarmin 染色

卵管の分泌細胞の粘液を Mayer の mucicarmin 染色法によつて染色すると、その分布状態は、各性周期、投与 hormone の種類を問わず PAS 染色と同様の所見を示すが、一般に染色が弱く羊の場合のように全く同様という成績は得られなかつた。

交配後 72 時間で卵管から取り出した受精卵に mucicarmin 染色を施すと、卵核の周りを取り囲む大量の mucin 層がよく染まっている(第 23 図)。

またこれ等の卵管上皮や卵の PAS 陽性物質あるいは mucin は、また toluidine blue で Metachromasie を示すから(第 24 図)、acid mucopolysaccharide であろうといわれている。

3. PAS 反応陽性顆粒の分布と性周期

卵管を峽部、膨大部、采部の 3 部分に分け、PAS 反応陽性顆粒の分布状態を性周期と妊娠とに分けてみると第 7 表のごとく、全体を通じて卵管峽部に多く、而も交配

第 7 表 卵管の PAS 反応陽性顆粒の分布と性周期

部 位	峽 部	膨大部	采
無処置(卵胞期)	卅	+	+
去勢 10 日目	—	—	—
交配 24 時間	卅	卅	卅
交配 48 時間	卅	卅	+
交配 72 時間	卅	+	+

後 48 時間に最高を示し、膨大部では交配 48 時間後に多く出現し、采部では各周期を通じて少ないが、交配後 24 時間頃多少増加する傾向にある。この関係は卵管上皮の各部分における酸素消費量の増減⁴⁶⁾とある程度関連性があり、興味ある所見である。

4. 黄体 hormone 作用時の子宮内膜組織像と卵管上皮組織像との関係。

卵管上皮および子宮内膜は黄体 hormone の影響をうけて卵胞期からいわゆる黄体組織像に移行するが、両者の組織像の特徴を段階で表わし比較検討した。卵管上皮は PAS 染色標本の分泌細胞と顆粒の関係により、子宮内膜は内膜腺組織のいわゆる lace 形成の程度を基準にした。黄体 hormone の投与量を増すと子宮内膜腺組織による lace 形成が次第に著明となることは、0.1 mg 例(第 25 図)、1 mg 例(第 26 図)、2 mg 例(第 27 図)の示す通りである。そこで、両者の特徴を 3 段階で表現すると、第 8、9 表のごとく、黄体 hormone の量によつて黄体期形成像が左右され、完成された黄体期像を得るた

第 8 表 黄体期組織像表現法

子 宮 内 膜	卵 管 上 皮	係 数
Lace 形 成	PAS 陽 性 顆 粒	+
軽 度	原形質に瀰漫性	
中 等 度	原形質に限局性	
高 度	遊離縁に集合	卅

第 9 表 黄体期組織像形成と黄体ホルモンの量との関係

量	0.1 mg	1.0 mg	2.0 mg
粘 膜			
子宮内膜	+	卅	卅
卵管上皮	+	卅	卅

めには、家兎に 1 日 2 mg の黄体 hormone が必要であることを示し、また子宮内膜組織像の黄体期化と、卵管上皮のそれとが平行関係にあることも明らかである。

4. 卵管上皮の β -Glucuronidase

β -Glucuronidase は生体内で Glucuron 酸と結合している estriol, pregnandiol を加水分解し、また hyaluron 酸などの mucin 代謝にも関連性の深い酵素である。家兎卵管を Cohen 氏等の方法で染色すると、卵胞期では線毛細胞、無線毛細胞ともに活性を示し、とくに無線毛細胞に強く、原形質内に青藍色の顆粒が均等に散在して(第 28 図)、排卵期ではこれとほぼ同様であるが、黄体期には活性度が減弱し特に線毛細胞では消失し、無線毛細胞では遊離縁に弱く限局して認められる(第 29 図)。

去勢 10 日目の家兎では活性度が著明に低下し無線毛細胞の遊離縁に極めてわずかに見られるにすぎない(第 30 図)。

小括：卵管上皮の分泌現象を明らかにする目的で家兎を去勢、hormone 投与、交配等を行ない、これらの種々条件下における家兎卵管に PAS 反応、mucicarmin 染色、 β -Glucuronidase の活性検定を行なつた。PAS 反応陽性顆粒はまた mucicarmin 染色にも反応するが、一般に染色性が弱い。そしてこの顆粒の分布状態は性周期、換言すれば作用する性 hormone の種類と卵管の部位により異なり、一般に卵管峽部に多いが、交配後 48 時間目、あるいは Estrogen と Progesterone とを同時に投与した場合に顕著である。

去勢を行なうと顆粒は減少し、10 日後には消失するが、このとき何れの性 hormone を投与しても顆粒が再び出現してくる。そして生成される顆粒の量は Estrogen の方がはるかに多い。分泌細胞中の顆粒の分布状態は卵胞 hormone 作用下では、原形質内に瀰漫性に散在し、

黄体 hormone の場合には卵管内腔側に集結限局しいわゆる分泌突起を形成する。分泌顆粒の組織化学的性状は mucopolysaccharide に一致すると思われ、卵管内にある受精卵を取巻く mucin 層もまた同様の性状を有するものである。

子宮内膜、卵管上皮は黄体 hormone の影響をうけて組織像が変化するが、このいわゆる組織像の黄体期化の程度は両者ほぼ同様である。

β -Glucuronidase は succinic dehydrogenase, phosphatase などと同様、卵胞期および排卵期に活性度が高い。そして去勢することによつて殆んど活性が見られなくなる。

4. 卵管液の生化的性状

第 2, 3 章により、卵管上皮は性 hormone の影響をうけて無線毛細胞から分泌を行ない、その粘液が卵をとりまいて附着し、卵の発育条件を左右することを明らかにしたが、卵管液は卵の発育環境を形成するばかりでなく、精子を保護し、また受精の場となるものである。したがって卵管液の生化学的性状は直接卵の生死に重大な影響をおよぼすものであり、われわれは家兎卵管液の pH, 蛋白量, Amino 酸, sialic acid 等について検索を行なつた。pH, 蛋白量および遊離糖についてはその一部をすでに報告してある。

1. Ninhydrin 陽性物質

卵管液中の Ninhydrin 陽性物質についてわれわれは既報のごとく butanol 酢酸水および phenol の溶媒を使用し、paperchromatography により、Serine, Aspartic acid, Proline, Histidine, Threonine, Alanine, Valine, Phenyl alanine 等の 8 種の Amino 酸と Rf 値を等しくする Ninhydrin 陽性物質を認め、さらに低電圧では検出されない微量の Amino 酸を発見するために高圧濾紙電気泳動法を応用し、新しく Arginine, Lysine と移動距離を等しくする Ninhydrin 陽性物質を検出した。

2. 総窒素量

凍結乾燥した卵管液標本を普通、妊娠および去勢家兎について総窒素量を定量し卵管液では 5.7% (重量%, 以下同様) ないし 7%, 腹水では 10%, 血清では 11% で卵管液の含量は腹水、血清に比し低値を示した。

3. 蛋白量

Phenol 試薬を使用して定量を行ない卵管液では 25~34% で腹水の 55%, 血清の 66~74% に比し低値を示した。

4. sialic acid

卵管液、腹水、血清について定量を行ない、三者いずれも 0.4~0.6% の値を得、著変をみないが、ただ妊娠

血清のみは 1.2% と 2 倍に増加しているのを見た。このことは現在まで報告されて来た妊娠血清についてのムコ蛋白定量結果と一致する。

一方卵管液の sialic acid の含量を蛋白量との比で比較すると血清よりずつと変値である。

5. 蛋白結合糖の Hexose を glucose として

Anthron 法により定量し卵管液では 0.34~0.55% であつた。これも血清の含量に比してその蛋白量との比は大である。

6. hexosamine; 卵管液も血清も同じく重量百分率で約 1% 内外であるが、卵管液中の含量は蛋白量との比において血清よりも変値である。

7. Metachromasie 物質について

卵管上皮の組織化学的検索および卵管内受精卵の観察により、mucicarmin 染色で染まる物質は Metachromasie を示すことが分つている。

家兎卵管液を pronase で蛋白消化後、これについて濾紙電気泳動を行ない、toluidine blue で Metachromasie を示す二つの spot を検出したのでこの物質についてさらに追求中である。

5. 総括ならびに考案

卵管不妊を研究するに当つてわれわれはその機能的な面持に卵巣に由来する hormone の響影を明らかにしようと試みた。

妊娠の成立に黄体が必要なことは 1903 年はじめて Fraenkel¹⁹⁾ が指摘し、続いて Corner, Allen^{21) 22)} 等が黄体の抽出物が交配去勢家兎の妊娠を持続させることを実証したが、一方その頃 Courier, R¹⁴⁾ は卵巣の folliculin の少量が子宮内膜の黄体期像を変えないで卵の移植実験を不成功に終らしめている。そして卵胞 hormone は卵に対して毒性を有するものと考えられていた。それまで妊娠におよぼす卵巣の影響は胎子が得られるか否かによつて論じられていたが、Westman³⁹⁾ は始めて交配家兎を去勢することによつて受精卵が卵管内で壊死に陥ることを発見し、かつ受精卵の栄養と卵管上皮の分泌細胞と黄体 hormone の関係に論及した。Chang⁴¹⁾ の家兎受精卵の移植実験成績では成功率の高いのは 2~3 日令卵であり、また Noyes, Dickmann³⁵⁾ の移植実験では子宮内膜の黄体期化よりも、受精卵の発育が進んでいた方が着床成績がよく Hunter Adams³⁰⁾ も移植卵の至適発育段階について報告しているから卵管内受精卵の発育形態は妊娠成立の大きな要素となつてくる。

われわれは種々の hormone の条件をかえて卵管内受精卵を形態的に観察し、さらに卵に超生体染色⁴³⁾を行なつて Nekrobiose の状態を知ることができた。その成績

では卵管内受精卵の発育は、卵を取囲む mucin 量の多少によつて規定され、かつ mucin 形成は黄体 hormone の量と平行し、卵胞 hormone はかえつて mucin 形成を抑制するが、卵胞 hormone によつて卵管液量が増加する⁴⁰⁾という現象とは個別に検討されなければならない問題である。Pincus³⁶⁾、Greenwald²³⁾、²⁶⁾等は卵胞 hormone の少量を与えることによつて家兎の妊娠を中絶せしめ得たが、これは卵胞 hormone が受精卵の mucin 量を減少させて発育を妨げるばかりでなく、卵管の運動を亢進⁷⁾させて卵を未熟のまま卵管外に排出して着床障害を起すためであり卵の回収率によつても首肯される。

さて、卵管液は殆んど卵管上皮の分泌物であり、その分泌現象は自律神経および性 hormone に支配されている⁴¹⁾。分泌は無線毛細胞から apokrin 分泌されるものであり⁵¹⁾分泌を行なわない線毛細胞が黄体 hormone 作用下に無線毛細胞(分泌細胞)に移行する説³³⁾とこれを否定する説³⁴⁾、³⁸⁾とがあるが最近の電子顕微鏡所見⁹⁾、²⁰⁾、⁴²⁾からは両者は移行しないという結論が出ている。

無線毛細胞の分泌は卵胞 hormone により生成(inkrete)され、黄体 hormone によつて分泌(exkrete)されるといわれ¹³⁾、²³⁾、また一説には卵胞 hormone が分泌の主要をなす⁵⁵⁾等と報告されているが、われわれは PAS 反応と mucicarmin 染色を行ない交配後に分泌顆粒が増量し、去勢後に消失することを明らかにし、さらに卵胞 hormone と黄体 hormone とを用いて、顆粒の動態を観察した。

この両性 hormone の卵管上皮に対する分泌効果は、それぞれ独自の作用を現わすもので、子宮内膜に見られるような両性 hormone の協同作用や拮抗作用は認められず¹⁵⁾、両者を混合して投与すると卵胞 hormone による分泌顆粒の生成の効果より黄体 hormone の分泌効果の方が速いためか後者の所見が強く認められる。また黄体 hormone は分泌顆粒の生成には関与しないということであるが、われわれは去勢後一度消失した分泌顆粒が黄体 hormone を投与すると再び出現してくることを実証したが黄体 hormone 自体に顆粒形成作用があるのかあるいは一旦体内で卵胞 hormone に転化してから⁶⁾、⁴⁰⁾作用するかは検討を要する問題である。

無線毛細胞の分泌は性 hormone の影響を受けるので性周期と同調するが、卵管を峽部、膨大部、采部の3部分けて性周期との関係特に排卵後時間を追つて比較検討してみると分泌現象が采部から峽部に向つて次第に旺んになり膨大部では交配24時間後に、峽部では48時間後に最高となるのが明らかとなつた。この分泌顆粒の動態は交配後に卵管の各部の律動的筋収縮や酸素消費量の変動が采部から峽部に波及し⁴⁶⁾、卵もそれと平行して

卵管内を移動しながら、その間に受精卵の hormone 量が増加して行くことなどから総合的に考えると何れも卵管内受精卵の発育搬送に対して合目的な機能を営んでいることが分る。

最近排卵後に起る子宮内膜の分泌組織像形成が不十分なために受精卵の着床が障害されるという考え³²⁾、³¹⁾から黄体 hormone や、その協同作用をする卵胞 hormone との混合剤あるいは性腺刺激 hormone が応用されているが、かかる排卵後の黄体 hormone 分泌の異常が起きた場合の卵管上皮の顆粒の分泌はやはり同調して不全の状態にあるから卵管内における受精卵の発育は不十分であるかも知れない。

PAS 反応陽性物質は mucicarmine 染色でも染色され、また toluidine blue で Metachromasie を示すことから酸性粘液多糖体であるといわれるが、本実験では Hadek²⁷⁾の羊を用いた成績のように PAS 反応と mucicarmin 染色が全く同一ではなく mucicarmin 染色がはるかに淡く染色され、Novak 等は人卵管に認めず、佐藤⁴⁹⁾も否定的な成績を発表しているから、mucicarmin 染色については種属の問題や染色技術に検討の余地があるように思う。

卵管上皮の酵素学的研究については alkaline phosphatase⁴⁷⁾、Succinic Dehydrogenase⁴⁹⁾、Nucleic acid⁵⁵⁾ 等多彩な報告があるが、何れも排卵期前後に最高の活性を示している。本実験では性 steroid hormone と関係の深い β -Glucuronidase についてその活性を調べた処前述の酵素と同様の分布状態にあることが明らかとなつた。

卵管液の組成には、卵胞液、腹水と卵管分泌液等が挙げられるが、本実験では卵管液を主として検索した。まず卵管液の採取方法が大きな問題となる。すなわち卵管采を結紮しておいて子宮角からチューブを卵管に挿入する方法は最も採取液量が少なく⁵³⁾、卵管を子宮接続部で結紮し、采からチューブを挿入して結紮し分泌液を誘導する方法⁸⁾、¹²⁾、⁴⁴⁾これに次ぎ、卵管を2カ所結紮して人工卵管水腫を作ると増量するが²⁴⁾、卵管子宮接続部を結紮し、采部に嚢を接続して噴置する方法が最も多い⁵⁶⁾。卵管の鬱血、分泌圧、粘稠性や腸腔圧等を考慮に入れるとき、何れが真の分泌液に近いかを決定するのが第1の問題であり、分泌液量と卵の mucin 量とが平行せず卵の発育と分泌液量とは無関係なのが第2の問題である。

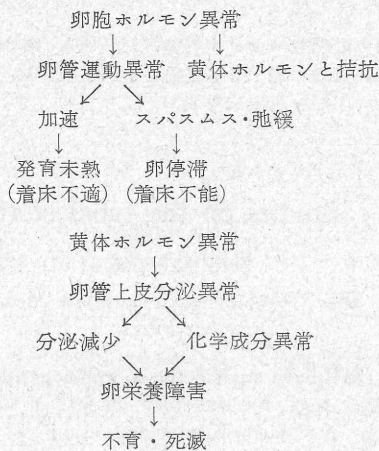
われわれは、低電圧および高電圧濾紙電気泳動法を応用して Serin, Aspartic acid, Praline, Histidine, Threonine, Alanine, Valine, Phenyl alanine, Arginine, Lysine と移動距離を等しくする10種類の Ninhydrin 陽性物質を検出したが Gregoire²⁴⁾等は Glutamic acid, Glycin 等を検出している。而しながら上記のように卵

の発育を支配する栄養学的背景は依然として不明であり分泌顆粒は卵管上皮の組織内で mucicarmin 染色で染まりかつ Metachromasie を示すが卵管液では濾紙電気泳動を行なつてから toluidin blue で Metachromasie を示さず、これに pronase を作用させて蛋白を消化せしめてはじめて Metachromasie を示す spot が現われることから見ても卵管液は生化学的に複雑な状態にあり、Friz²¹⁾等は家兎を交配後12~70時間低血糖にしたり酸素欠乏状態にしておくことによつて卵の発育障害を起しているが、これも卵管内受精卵の発育条件が相当不安定であることを示唆するものである。

家兎を交配すると1時間後に progesterone が血中に出現したり¹⁶⁾、あるいは猿の月経中間期に血中 progesterone 量のピークが現われ¹⁷⁾、またヒトの排卵直前の血中にも progesterone が証明されているが¹⁷⁾、これらの排卵前後に分泌される黄体 hormone は副腎から放出され、あるいは成熟卵胞から分泌されるといわれているもの¹⁶⁾と説明されている。

最後にわれわれは本実験成績から、卵管に基因する機能的な不妊の中で、特に性 hormone の影響については第10表のような見解を持っているが、受精卵の初期発育に不可欠である排卵前後に分泌される黄体 hormone の由来や、卵の発育障害となる卵管液の生化学成分の異常については審でなく将来の研究に待ちたい。

第10表 卵管不妊と性ホルモンとの関係



6. 結 論

妊娠の成立に関する卵管の機能、特に受精卵の発育条件と発育状態を明らかにする目的で家兎を用い、種々の性 hormone を投与して卵管内受精卵の状態、卵管の上皮の分泌現象、卵管液の生化学的性状等について研究した結果次の結論を得た。

1. 卵管内受精卵の発育には卵管分泌液が必要であり、正常発育卵は卵管液に由来する、mucin 0.0268 ± 0.020 mm³ を有し、それ以下であると成育が妨げられる。

2. 交配後去勢することにより卵管内受精卵は48時間は発育するが以後変性に陥る。

3. 前項の卵の壊死変性への過程は黄体 hormone 1日2mg 以上を連日投与して回避することができるが1日1mg では一部の卵は変性に陥る。この作用は progesterone, Methyl Estrenolone, よりも 17- α -hydroxy-progesterone-caproate の方が強い。

4. 卵胞 hormone は卵管内受精卵の発育には必要でなく、むしろ卵の卵管内滞留時間を短縮し着床の障害となる。そして Estradiol benzoate 1日5r 以上では卵の不育変性を将来し、結果的には去勢と同様の所見を呈する。

5. 卵管上皮の分泌は性 hormone の影響によるもので、去勢10日後には卵管上皮の分泌顆粒は消失する。このとき卵胞 hormone を投与すると分泌顆粒は無線毛細胞内に瀰漫性に出現増量し、黄体 hormone を投与しても分泌顆粒は同細胞の遊離縁に出現集結しあるいは分泌突起を形成する。

6. 卵胞 hormone と黄体 hormone とを同時に使用すると単独使用時のそれぞれの所見を示すが、黄体 hormone の所見が強く認められるのは、その作用が速い結果であると考えられる。

7. 卵管上皮の分泌顆粒は峽部が最も多く膨大部采部の順に少いが、膨大部では交配後24時間、峽部では48時間後に最も多くなる。

8. 黄体 hormone によつて起こる子宮内膜の黄体期組織像と、卵管上皮のそれとは同調する。

9. 卵管上皮の β -Glucuronidase 活性は排卵時に最も強く排卵後次第に弱くなり、去勢後10日目には殆んど消失するが、これに卵胞 hormone を投与すると再び活性が強く現われ、黄体 hormone でも活性が得られるがやや弱い。

10. 卵管液の中から10種類の Ninhydrin 陽性物質を検出し、さらに経室素量、シアリン酸、蛋白結合糖、hexosamine 定量を行なつた。

11. 卵管液の濾紙電気泳動を行ない toluidin blue で Metachromasie を示す2つの spot を検出した。

(本研究は第32回日産婦会北日本連合地方部会に於て発表したが、御指導御校閲をいただいた貴家教授に深謝し、又本学生化学教室鶴見教授、病理学教室中村教授解剖学教室大崎教授の御援助に対し厚く御礼申し上げます)

文 献

- 1) Allen, W. M. and Corner, G. W.: Am. J. Physiol., 88 : 326, 1929.
- 2) Allen, W. M. and Corner, G. W.: Am. J. Physiol., 88 : 340, 1929.
- 3) Allen, W. M. and Heckel, G. P.: Science, 86 : 409, 1937.
- 4) Asami, G. Anat. Rec., 18 : 323, 1920.
- 5) Avis, F. R. and Sawin, P. B.: J. Hered., 42 : 259, 1951.
- 6) Bagget, B. Engel, L. L., Savard, K. and Dorfman, R. I.: J. Biol. Chem., 221 : 931, 1956.
- 7) Binder, A.: Arch. Gynäk., 168 : 546, 1939.
- 8) Bischof, D. W.: Am. J. Physiol., 187 : 347, 1956.
- 9) Borell, U. et al.: Acta Obst. & Gynec. Scand., 35 : 35, 1956.
- 10) Boyd, J. D. and Hamilton, W. J.: Marshall's Physiology of Reproduction, II. 1952.
- 11) Chang, M. C.: Science, 111 : 544, 1950.
- 12) Clewe, T. H. and Mastroianni, L.: Anat. Rec., 133 : 261, 1959.
- 13) Choner, K.: Ztschr. F. Mikr. anat. Forsch., 11 : 472, 1927.
- 14) Courrier, R.: Bull. hist. appl. physiol. et tech. Microscop., 5 : 394, 1928.
- 15) Courrier, R.: Vitamins and Hormones. Advances in Reserch and Applications., 8 : 179, 1950.
- 16) Forbes, T. R.: Endocrinol., 53 : 79, 1953.
- 17) Forbes, T. R., Hocker, C. W. and Pfeifer, C. A.: Exp. Biol. and Med., 73 : 177, 1950.
- 18) Foss, B. A., Horne, H. W. and Hertig, A. T.: Fertil. & Steril., 9 : 193, 1958.
- 19) Fraenkel: Arch. f. Gynäk., 98 : 438, 1903.
- 20) Fredricsson, B.: Acta Obst. & Gynec. Scand., 38 : 109, 1959.
- 21) Friz, M. and Mey, R.: Internat. J. Fertil., 4 : 306, 1959.
- 22) Frommel, R.: Arch. f. Gynäk., 28 : 458, 1886.
- 23) Greenwald, G. S.: Anat. Rec., 130 : 477, 1958.
- 24) Gregoire, A. T., Gongsakdi, D. and Rakoff, A. E.: Fertil. & Steril., 12 : 322, 1961.
- 25) Gilbert, S. and Greenwald, G. S.: Fertil. & Steril., 10 : 155, 1959.
- 26) Gilbert, S. and Greenwald, G. S.: Fertil. & Steril., 12 : 80, 1961.
- 27) Hadek, R.: Anat. Rec., 121 : 187, 1955.
- 28) Hertig, A. T. and Rock, J.: Am. J. Obst. & Gynec., 47 : 149, 1944.
- 29) Hill, R. T.: J. Physiol., 83 : 129, 1934.
- 30) Hunter, G. L., Adams, C. E. and Rowson, L. E.: J. argic. Sci., 45 : 143, 1955.
- 31) Kantor, H. L. and Harrel, D. G.: Am. J. Obst. & Gynec., 65 : 602, 1953.
- 32) Long, B. C. and Bradbury, J. T.: J. Clin. End., 11 : 134, 1951.
- 33) Moreax, R.: Arch. d'anat. Micr., 14 : 515, 1913.
- 34) Novak, E. and Everett, H. S.: Am. J. Obst. & Gynec., 16 : 499, 1928.
- 35) Noyes, R. W. and Dickmann, Z. Fertil. & Steril., 12 : 67, 1961.
- 36) Pincus, Z. and Kirsh, R.: Am. J. Physio., 115 : 219, 1936.
- 37) Smith, P. E. and White, W. E.: J. Amer. Med. Assoc., 97 : 1861, 1931.
- 38) Tietz, K.: Zbl. Gynäk., 53 : 32, 1929.
- 39) Westman, A., Jorpes, E. and Widström, Z.: Acta Obst. et Gynec. Scand., 11 : 279, 1931.
- 40) Wotiz, H. H., Oavis, J. W. and Lemon, H. M.: J. Biol. Chem., 222 : 487, 1956.
- 41) Wu, D. H. and Allen, W. M.: Fertil. & Steril., 10 : 439, 1959.
- 42) 明石勝英他: 日産婦誌, 13 : 1126, 昭 36.
- 43) 秋山精治他: 臨婦産, 15 : 195, 昭 36.
- 44) 秋山精治他: 日産婦誌, 13 : 1001, 昭 36.
- 45) 飯塚理八他: 臨婦産, 13 : 699, 昭 34.
- 46) 遠藤二郎: 日産婦誌, 10 : 1651, 昭 33.
- 47) 沖本照男: 日産婦誌, 11 : 1613, 昭 34.
- 48) 加藤浩: 蓄研, 2 : 235, 昭 18.
- 49) 佐藤和男: 日不妊誌, 4 : 1, 昭 34.
- 50) 嶋根正美: 日不妊誌, 6 : 19, 昭 36.
- 51) 土屋和子: 日産婦誌, 6 : 221, 昭 29.
- 52) 津野正夫: 臨婦産, 7 : 435, 昭 28.
- 53) 林基之: 第 13 回日産婦会総会特別講演要旨, 昭 36 年 3 月.
- 54) 広瀬五郎: 日産婦誌, 11 : 663, 昭 34.
- 55) 百瀬和夫: 日不妊誌: 4 : 39, 昭 34.
- 56) 山崎一男: 未発表.

Studies on the tubal sterility

Seiji Akiyama et al.

Dep. Obst. Gynec. Fukushima Med. Univ.

(Director: Prof. K. Kika)

We have studied the morphology of tubal fertilized eggs, the secretory changes of tubal epithelium, the biochemical composition of tubal fluid with animal experiments using (rabbits). The results were as follows:

1. Tubal fluid is necessary for tubal fertilized eggs. When the volume of mucin surrounding the ovum decreases, the development of ovum is suppressed.

2. Generally, tubal fluid is increted by follicle hormone, and excreted by corpus luteum hormone. But we have discovered that corpus luteum hor-

mone does also increte the tubal fluid.

3. The secretory changes of the tubal epithelium have close intimate relationship to to reproductive cycle. The endometrium and tubal epithelium have shown similar response to corpus luteum hormone.

4. B-glucuronidase of the tube was most prominent during estrous and ovulatory phases and

decreased progestational phase.

5. 10 kinds of ninhydrin positive substances in tubal fluid, total nitrogen volume, protein volume, siaric acid, protein bound sugars, hexosamine were measured.

6. By paper-chromatography with tubal fluid, 2 spots showing metachromatic by toluidin blue were found.

わが教室における排卵障害の治療 (第I報)

On the treatment of anovulation in our clinic (I)

九州大学医学部産婦人科学教室 (主任 古賀康八郎)

渡 辺 英 一 前 田 一 雄

Hidekazu WATANABE Kazuo MAEDA

楠 田 雅 彦 尾 辻 慶 彦

Masahiko KUSUDA Yoshihiko OTSUJI

Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Kyushu University
(Director: Prof. Kohachiro Koga)

まえがき

私達は約3年前より gonadotropin (PMS, HCG) 2段投与法による排卵誘発法を採用し、これを中心として時には卵巢ホルモン療法や副腎皮質ホルモン療法を、また最近では間脳線照射法をも用いて排卵障害の治療を行なっているのでここに現在までの治療成績の概略について報告する。

なお、これらの症例は単に無排卵症という一通りの診断名の下に統一されるべきものではなく、障害部位、程度、内分泌の状態などについてそれぞれ異なつた背景をもつてゐるものである。したがつてその治療方針も一様ではなく、治療成績も一括して論じ奏効率を云々するのは適当でなく、個々の症例について詳細に検討し、可能な限りそれらの原因的疾患別に分けて論じられるべきものであるが、現在では例数や検査成績が未だ不十分であるので今回はごく一通りの成績を報告するのに留めることにする。

なお、治療を開始した順により gonadotropin 療法、副腎皮質ホルモン療法、間脳線照射療法の順に行なつたものが多いが、この順序については、大いに疑問の余地があり改善されるべきものと思う。この点については後述する。

I. gonadotropin 療法

(対象) 私達は日常本療法を、年齢や結婚歴の如何にかかわらず、排卵障害があると認められるもの(すなわち無排卵による若年性出血など)にも広く応用しているが、本稿では特に妊娠を希望して来院した症例のみに限定することにした。年齢は23歳より36歳までの34例

で、続発性無月経ないし稀発月経を訴えたもので原発性無月経は一例も含まれていない。

なお本療法を行なう前には少くとも3カ月以上のBBT測定を行ない排卵の有無を確認した。治療中には必要に応じて頸管粘液の性状(量、結晶形成、粘稠度)、膣内容塗抹標本検査による角化指数、尿中pregnenediol定量、などを行なつた。子宮内膜の biopsy は、受胎後は流産を招くのでまれに行なつたのみである。

なお、第1, 2表中に無排卵性稀発月経~散発性無排卵周期症とあるのは少くとも3カ月以上、なるべく長期間のBBT観察によつて推定したものであるが、出血間隔の長短により無月経と判然と区別し難いことがある。しかしこれらも出血間隔が長くなれば一種の続発性無月経とみなすことができる。したがつて gestagen 剤の投与のみで消褪出血を誘発し得たものは第1度無月経として括弧内に示した。

(投与方法) 使用した gonadotropin 製剤は PMS としては Anteron (Schering) Serotropin (帝臓) を、HCG としては主に Primogonyl (Schering)、一部には Gonatropin (帝臓) や協力性性腺刺激ホルモン Synahorin (帝臓) を用いた。

第1表 PSM と HCG 併用法の治療成績

34例	有効例 17 (50%)	満期分娩	4例
		妊 娠 中	2 "
		流 産	2 "
		無 排 卵	6 "
		観 察 中	2 "
		排卵性周期回復	1 "
	無効例 17 (50%)		

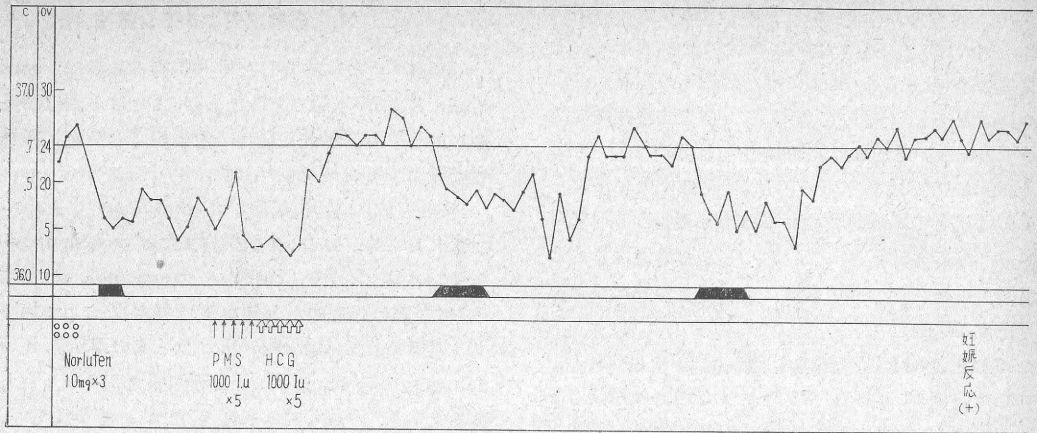
第2表 gonadotropin 療法有効例

症例番号	氏名	年齢	経回次数	月経歴 無月経期間	卵巣ホルモンに 対する反応性 (無月経度)	gonadotropin 投与法	効果	治療後の経過
1		25	0	3年前より不規則となり最近約1年間無月経	N 10mg×3日 の投与で出血(+) 第I度無月経	PMS ×5 } HCG ×5 } 2 クール	第2クールで誘発成功, BBT 上昇, Preg (+)	次周期に自然排卵あり, 妊娠中
2		28	0	初潮18歳, 以後不規則, 約8年間無月経	N 10mg×5日 で出血(+) 第I度無月経	PMS ×5 } HCG ×5 } 4	クールを重ねるにつれてC, Mの状態がよくなり, 第4クール終了2カ月後に自然排卵あり	妊娠するも3カ月で自然流産
3		28	0	約5年前より年に2~3回の稀発月経となり最近約8年間無月経	N 10mg×3日 で出血(+) 第I度無月経	PMS ×3 } HCG ×3 } PMS ×5 } Syn(100) ×4 } 1 } 1	第2クール終了後22日頃に自然排卵あり	妊娠, 満期産
4		31	0	初潮以来不規則, 年に3~4回の稀発月経, 最近4月無月経	N 15mg×3日 で出血(+) 第I度無月経	PMS ×5 } HCG ×5 } 1	HCG×3後 BBT 急上昇, Preg(+) 15日後より4日間, 月経	再び無排卵性となる
5		27	0	稀発月経. 最近5カ月無月経	L 10mg×4日 で出血(+) 第I度無月経	PMS ×5 } HCG ×5 } 1	投与終了直後, BBT 上昇, 11日後より4日間月経あり	妊娠2カ月で流産するも, その後も排卵性周期持続す. 卵巣腫脹(+)
6		29	0	稀発月経(無排卵性)	N 10mg×3日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×5 } HCG ×5 } 1	HCG×4後 BBT 上昇, Preg(+)	引続いて2回自然排卵あり, 2回目に妊娠, 帯切, 児4100g
7		32	0	最近2カ月無月経(稀発月経)	L 10mg×4日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×5 } HCG ×5 } 1	HCG×3後 BBT 上昇, Preg(+) 10日後より3日間出血	その後の経過観察中
8		34	0	年に3~4回の稀発月経(無排卵性)	N 10mg×3日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×5 } HCG ×5 } 1	投与終了後 BBT 上昇, Preg(+)	再び無排卵性となる
9		33	1	初回流産(?)後約2年間無月経	G 10mg×5日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×4 } Syn(100) ×4 } 1	BBT 上昇, Preg(+) 13日後より3日間出血	再び無排卵となる
10		36	0	散発性無排卵周期症	N 10mg×3日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×5 } HCG ×5 } 1	BBT 上昇, Preg(+)	再び無排卵周期となり, 副腎皮質ホルモン使用
11		24	0	年に2~3回の稀発月経(無排卵性)	N 10mg×3日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×5 } HCG ×5 } 2	HCG×3後 BBT 上昇, Preg(+) 2クールとも有効	放置すると無排卵となり, 副腎皮質ホルモン使用一有効
12		30	0	最近8カ月無月経	N 10mg×3日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×5 } HCG ×4 } 3	3クールとも有効	最終クールの次の周期に自然排卵あり, 妊娠中
13		28	0	年に5~6回の稀発月経(無排卵性)	N 10mg×3日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×3	PMS×3で BBT 急上昇, Preg(+)	妊娠一満期産
14		28	0	年に4~5回の稀発月経	N 10mg×3日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×4 } Syn(50) ×4 } 1	BBT 上昇, Preg(+)	妊娠一満期産
15		24	0	約1年間無月経	N 10mg×5日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×5 } HCG ×5 } 2	第1クールは HCG ×3後 BBT 急上昇10日後より月経あり	第2クールは同量を用いて無効, 副腎皮質ホルモン使用
16		25	0	稀発月経, 最近7カ月無月経	G 10mg×5日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×5 } HCG ×5 } 1	HCG×5で BBT 上昇 14日後より5日間月経あり	再び無排卵周期となる
17		25	1	2年前より人工中絶をうけて以来不順となり最近4カ月無月経	N 10mg×3日 で出血(+) (第I度無月経)	PMS ×6 } HCG ×5 } 1	HCG×2で BBT 上昇, Preg(+)	観察中

N...Norluten, G...Gestanon, L...Lutenin, C, M...頸管粘液
Syn(100)...Synahorin 100 K.E. Preg...尿中 pregnanediol 沈降反応
E. priming...Estrogen Depot 10 mg

第3表 gonadotropin 療法無効例

症例番号	氏名	年齢	経妊回数	月経歴 無月経期間	卵巣ホルモンに対する 反応性 (無月経度)	gonadotropin 投与法	効果	治療後の経過その他
1		30	0	約9年間無月経	N 10mg×5日出血(-) E. priming で出血(+) 第2度無月経	PMS×5 Syn(100)×3 } 1 HCG×2	C, M 0.3 cc に増加するも結晶形成(±), BBT 変化なく Preg(-)	
2		27	0	約8年間無月経	" 第2度無月経	PMS ×8 } 3 HCG ×5	C, M にほとんど変化なく, オールとも無効	試験開腹にて卵巣の著明な萎縮を認めた
3		23	0	4年前に1側卵巣剔除以後稀発月経から無月経となった	" 第2度無月経	PMS×6 } 1 Syn(100)×4	C, M やや増加するも結晶(-) BBT 不変	
4		28	0	約5年間無月経	" 第2度無月経	PMS ×5 } 1 HCG ×5 } 1 PMS ×8 } 1 HCG ×7	C, M 増量なく, 結晶(-), BBT 不変, Preg(-)	
5		28	0	約6年間無月経	" 第2度無月経	PMS ×7 } 1 HCG ×3	HCG 投与後3日目より3日間の出血あるも BBT 不変	
6		23	0	初潮以来非常に不規則であつたが, 最近2年間は年に2~3回しかない. 最近4カ月無月経	N 10 mg×5日 で出血(+) 第1度無月経	PMS×4 } 1 Syn(100)×4 } 1 PMS×5 } 1 Syn(100)×3 } 1 PMS×5 } 1	第1クール, Syn 投与終了後17日目より4日間出血 第2クール, Syn 投与後12日目より5日間出血, PMS×5 直後より5日間出血	いずれも BBT は上昇せず Preg(-) 無効と判定
7		27	0	約3年間無月経	N 10 mg×4日 で出血(+) 第1度無月経	PMS×5 } 1 Syn(100)×1	C, M 増加し, 結晶(+)となつていたが患者来院中止のため中断	BBT 変化なし, 低温1相性
8		25	0	初潮以来極めて不順, 年に4~5回の稀発月経 (持続性無排卵周期症)	N 10 mg×5日 で出血(+) (第1度無月経)	PMS ×5 } 1 HCG ×5	C, M 増量するも BBT 不変 Preg(-)	無排卵周期持続
9		26	0	約5年間無月経	Proluton Depot 65 mg で出血(-) 第2度無月経	PMS×4 } 1 Syn(100)×2	C, M 増量(0.3 cc) 結晶(+)となるも BBT 上昇せず	
10		25	0	約5年間無月経	E. priming を行つて始めて出血(+) 第2度無月経	PMS ×5 } 2 HCG ×5	2クールとも全く無効, C, M 増加せず	副腎皮質ホルモン療法無効
11		24	0	初潮以来不規則 最近2年間無月経	G. 60 mg で出血(+) 第1度無月経	PMS ×5 } 2 HCG ×5	2クールとも無効	副腎皮質ホルモン療法で誘発成功
12		26	0	約6年間無月経	N 50 mg で出血(-) E. priming で出血(-) 第2度無月経	PMS ×5 } 1 HCG ×2	HCG×2でBBT急上昇したので中止したところ再び下降, Preg(-)	その後の Kaufman 法で出血少量(+)
13		32	?	約3年前より年に3~4回の稀発月経(無排卵性)	N 10 mg×3日 で出血(+) 第1度無月経	PMS ×5 } 1 HCG ×5	C, M 0.25 cc まで増量するも不成功	30歳の時流産したというが不確実
14		29	0	初潮以来極めて不順, 約9年間無月経	N 50 mg で出血(-) E. priming で出血(+) 第2度無月経	PMS ×5 } 2 HCG ×5	C, M 増加の傾向なく2クールとも無効, BBT 不変	いずれもクール終了, 40~50日頃より3~4日間の出血あり
15		28	0	約10年来, 年に3~4回の稀発月経	N 10 mg×4日 で出血(+) 第1度無月経	PMS×4 } 1 Syn(56)×5	無効	C, M 増量せず
16		27	0	約6年間無月経	G. 60 mg で出血(-) E. priming で出血(+) 第2度無月経	PMS ×5 } 3 HCG ×5	3クールとも無効	C, M 増量せず
17		27	0	稀発月経, 最近3年間無月経	N 10 mg×3日 で出血(+) E. priming で出血(+) 第2度無月経	PMS ×11 } 1 HCG ×5	C, M 増量せず BBT 不変, 無効	副腎皮質ホルモン併用療法実施中



第 1 図 gonadotropin による治療経過 (症例 6 29)

BBT 観察によつて無排卵と認められたならば、まず gestagen 30~50 mg を単独投与し、出血の起らないものには Kaufmann 法に準じて estrogen priming を行なつてから gestagen を投与し、無月経の程度、および子宮内膜の健否を確かめた。したがつて本症例中には子宮性無月経は除外してある。

gonadotropin 投与開始の時期はこのようにして卵巢ホルモンによつて誘発した消褪出血の第 1 日目から算えて 10 日目前後より開始した。投与量 (特に RMS) については頸管粘液の性状を参考にし、一部は ITP 法 (松本) に準じて行なつたが、大部分は PMS 1000 I.U. を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、引続いて HCG 1000 I.U. 1 日 1 回、5 日間の投与をもつて 1 クールとした。無効の場合は一時休止するか、事情が許せば 1 カ月 1 クールの割合で 2~3 クール反復し、以後は少くとも 3 カ月間休止するか、他の療法を行なつてから反復するのを原則とした。

(治療成績) 現在までに効果の判明した 34 例の内訳は第 1 表のごとくである。すなわち有効、無効ともに 50% となつており、有効例のうち 8 例は妊娠し、うち 4 例は満期分娩を終えて所期の目的を達成した。流産 2 例の中の 1 例は約 8 年間の続発性無月経 (第 1 度) で、本療法 4 クールにしてやつと排卵誘発に成功し、次々周期に自然排卵があり妊娠したものでまことに惜しんでもあまりある症例で、その後はあらゆる療法にも反応せず現在に至つている。無排卵と記したのは本療法によつて排卵は誘発できたが、放置すると無排卵症となるものである。有効例は一括して第 2 表に示したが、1 クールで誘発に成功したものが多く 17 例中 11 例 (65%) をしめている。中には前述のごとく (症例 2) 4 クールではじめて成功したものや、症例 15 のごとく第 1 クールは有効であつたが、

同量を用いた第 2 クールでは無効であつた例もある。

無効例は一括して第 3 表に示した。この中には 1 クールの治療のみで中止したものが 9 例もあり、これらにさらに治療を続けることによつて有効率が增加することが期待される。なお症例 6 の治療経過を図示したものが第 1 図である。

(考按) 無排卵症に本療法を行なつた報告は Hamblen (1953), Rydberg (1954) をはじめとし、松本 (1956~1960), 藤井 (1956), 小池 (1957), 小林 (1957), Staemmler (1958), 鈴木 (1959), 三谷 (1961) などがある。

しかしながら、本剤が比較的高価なため本邦では系統的に多数の症例について実施した報告は松本のそれを見るのみである。

投与方法や使用量については報告者によつて種々の方法が紹介されているが、理論的には松本の ITP 法が個体差を考慮した最も合理的な方法と考えられ、また実際に奏効率も高いと報告されている。しかしこれには治療中は毎日通院検査を必要とする繁雑性がある。そこで私達は治療に諸検査によつてかなり重症と予想されるものには ITP 法に準じて頸管粘液の性状が好転するまで連日 PMS 1 日 1000 I.U. の投与を続ける方針をとつた。しかし 1 日 1000 I.U. 5 日間の投与で頸管粘液に改善の徴候が認められないものはそれ以上 PMS 量を増してもほとんど無効で、第 3 表に示すように 8~12 回投与後 HCG に切替えても排卵誘発に成功したものは 1 例もなかつた。

しかし有効例の中にはクールを重ねることによつて成功したものが 6 例ある。これは前回クールの gonadotropin の作用が加つたものとも考えられる。これらは第 1 クールにおいて PMS の量を増やせばあるいは誘発に成功したかも知れない。

このような点から、私達は PMS 投与量を一応 1 日 1000 I.U. 5 日間として 6 日目に頸管粘液を検査し、十分な改善状態(量 0.3 cc 結晶(+)、粘調度の低下)が認められれば直ちに HCG に切替え、やや改善の徴候があるが十分でないと思われた時はさらに 3000 I.U. を追加する。5000~8000 I.U. の投与で頸管粘液に変化が起らないものは患者の経済的負担もあるのでむむしく HCG に切替えてみる方針をとっている。しかし最近はじめに副腎皮質ホルモンとの併用療法によつてまた異なつた見解を見出すかも知れない。

また PMS 3000 I.U. で成功した症例 13 や 4000 I.U. で成功した症例 14 もある。このような場合は投与を中止したが症例 14 は黄体刺激の意味で Synahorin 50 K.E を 4 本注射した。

私達の行なつて来た方法はどちらかといえば画一的な投与方法に属し、それに幾分か個体差による反応性を考慮に入れた方法である。そのためか奏効率 50% は諸家の報告に較べてやや低いようである。しかし対象に長期間の無月経例が多く、第 2 度無月経が 11 例含まれていることを考えると必ずしも成績が悪いとはいえないと思う。しかしこれまでの治療によつて漸く gonadotropin 2 段投与療法の価値が明らかになつて来た段階で、今後はより合理的な投与方法を見出し、実施して行く予定である。

本療法を実施するにさいして注意しなければならない副作用として、卵巣腫脹と抗体産生の問題がある。症例 5 において 1 クール終了後左卵巣が鶯卵大に腫脹したのを認めたが 2 週間後には消失した。抗体については私達は特に検索は行なっていないが、症例 15 において第 1 クールでは有効であつたものが 2 カ月後の第 2 クールでは同量を使用しても無効であつた。これはあるいは抗体産生によるのかも知れない。

柴生田(1956)は家兎において絨毛性 gonadotropin による antihormone の血中持続期間は約 60 日前後と述べており、私達は 3 クール終了後は少くとも 3 カ月以上の休止期間をおくようにしている。症例 2 はこのようにして行なつた第 4 クールに同量の gonadotropin で誘発に成功し妊娠したものである。

(小括) PMS と HCG の 2 段投与方法による排卵誘発療法の成績について現在までの概況を述べた。

投与方法は PMS 1000 I.U. × 5, HCG 1000 I.U. × 5 を原則とし、これに ITP 法にならつて多少の加減をした。

現在までの有効率は 50% であり、第 1 度無月経や散発~持続性無排卵周期症 23 例中 17 例 (74%) に有効であり、第 2 度無月経 11 例はすべて無効であつた。

無月経期間も 2 年以上になると有効率は非常に低下するようである。

II. 副腎皮質ホルモン療法

(対象) 当科に来院した排卵障害の患者で、gonadotropin 療法が無効であつたもの、または 1 回は誘発に成功したが、再び無排となつたもののうち 9 例に諸種の副腎皮質ホルモン剤を投与した。

(投与方法) 使用薬剤は prednisolone (プレドニンまたはプレドニロン「タケダ」) または dexamethasone (デキサメタゾン) で、途中から triamcinolone (ケナコルト) に変更したものが 1 例ある。投与法は prednisolone は 1 日 5 mg, dexamethasone は 1 日 0.5 mg, triamcinolone は 1 日 4 mg で、30 日間内服を 1 クールとした、原則として 1 クールで中止したが、症例 1 のように prednisolone 1 クールでは無効で、3 カ月後 dexamethasone の投与によつて排卵誘発に成功したのもある。

なおこれら 9 例には多毛は認められず、体形も著しい肥満その他とくに異常なものはなかつた。

(治療成績) 9 例のうち有効と判定されたものは 4 例であり、その詳細は第 4 表に示すごとくである。症例 2 の治療経過を第 2 図に示した。

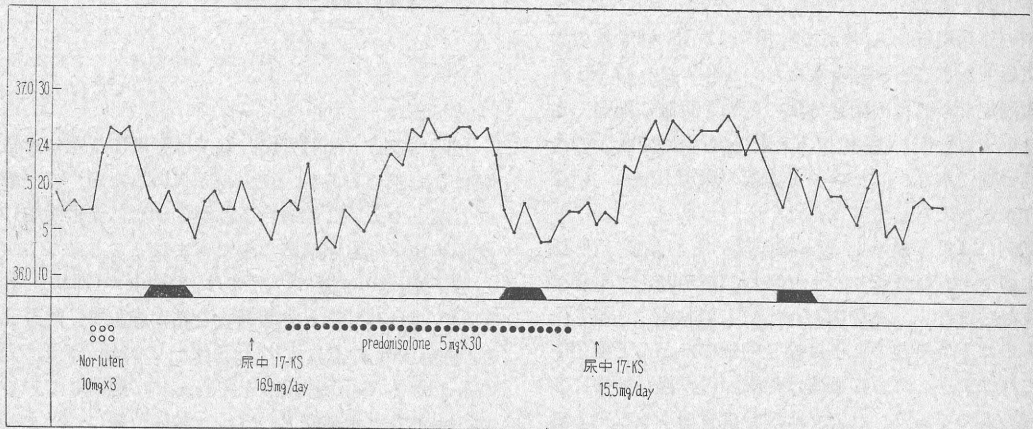
本療法実施中の副作用としては症例 5 が prednisolone 15 日間の投与で嘔気と軽度の浮腫を来したのみであり、これも triamcinolone に切替えてからは消失した。また症例 9 において軽度の座瘡がみられたが、そのほか消化管潰瘍、高血圧、糖尿、精神障害などの重篤な副作用は認められなかつた。私達の場合 1 日投与量が prednisolone 5 mg, dexamethasone 0.5 mg の少量であるので、投与前にこれらの疾患をもつものをさけるようにすれば重大な副作用が発現することはまず考えられない。

(考按) 排卵障害に副腎皮質ホルモンが有効なことは比較的最近注目されてきたものであり、Greenblatt (1953), Jones & Jones (1954), Husslein (1958), Finegold (1956), Plau (1959), Jefferies et al. (1958), Perloff et al. (1958), わが国では中島ら (1959), 安井ら (1960), 五十嵐 (1960), 松本 (1961) などの報告がある。

その作用機転については種々の議論があるが、極端な場合として副腎性器症候群に対する効果をあげることができる。そのほか程度の差こそあれ副腎皮質の機能異常、例えば borderline adrenogenitale syndrome (Leventhal, 1958) のとき hydrocortisone 産生が減少し、これに対して下垂体前葉の ACTH 産生が増加するため副腎皮質機能異常の程度はさらに高度になり、androgen その他の steroid 産生が増加する。異常に増加した androgen は前葉の gonadotropin 産生能を抑制するとともに直接に卵巣にも抑制的に作用して無排卵となる

第 4 表 排卵障害に対する副腎皮質ホルモンの応用成績

症例番号	氏名	年齢	経妊回数	副腎皮質ホルモン剤			尿中 17-KS (mg/day)	ゴナドトロピン療法の効果	副腎皮質ホルモンの効果	副腎皮質ホルモンの副作用	備考
				製剤の種類	1日投与量 (mg)	投与日数					
1	[Redacted]	27	0	P D	5 0.5	30 30	前後 17.1 5.3	(-)	(-) (+)	(-)	第 2 クールにおいて奉効
2		25	0	P	5	30	前後 16.9 15.5	(+)	(+)	(-)	引続いて自然排卵周期あり
3		35	0	P	5	30	前後 7.3 7.0	(+)	(+)	(-)	再び無月経となる
4		30	0	P	5	30×2	前後 10.1 5.9	(-)	(-)	(-)	
5		24	0	P T	5 4	15 15	前後 12.4 7.6	(-)	(-)	(-)	P 75 mg 後浮腫嘔気あり、以後 T に変更して消失
6		29	1	D	0.5	30		(+)	(-)	(-)	
7		29	0	D	0.5	45		(-)	(-)	(-)	その後更に D と gonadotropin 併用療法を行うも無効
8		24	0	P	5	30		(+)	(+)	(-)	クール終了後約 40 日で排卵 (+) 以後自然自然周期回復
9		24	0	D	0.5	30		(-)	(-)	(+)	瘻瘡の発生を認めた。



第 2 図 副腎皮質ホルモンによる治療経過

症例 2 [Redacted]

(Wilkins et al. 1952). 一方、前葉は多量の ACTH を産生するため同一細胞でつくられる gonadotropin 量が低下することも考えられる。このような悪循環に対して副腎皮質ホルモンを投与すると ACTH 産生を抑制して androgen 分泌が低下し、前記の前葉、卵巣に対する抑制作用がとれ gonadotropin 量も増加し、正常卵巣周期が現われるものであろう。また副腎皮質機能が正常に近い場合でも、下垂体-卵巣系の機能低下があるときは、副腎皮質ホルモン投与による ACTH 抑制、gonadotropin 増加、副腎性 androgen 減少などが卵巣機能を回復あるいは亢進させるのであろうと考えられる。

このように本療法では下垂体前葉の ACTH 産生抑制、ひいては gonadotropin 増加が有効機序の 1 つと考えられる。この点からいえば gonadotropin 値の低下し

ている下垂体性無排卵に有効と思われる。これは前項の gonadotropin 療法の理念と一致するわけで、gonadotropin 療法で無効であったが、副腎皮質ホルモン療法で始めて効果を得たというのには矛盾を感じる。しかしまた一面、gonadotropin 療法は単に卵巣を直接刺激するのみであるのに対し、副腎皮質ホルモン療法においては、androgen による卵巣の排卵障害をも除き、また卵巣の gonadotropin 感受性を高め、さらに本療法によって増加する gonadotropin は PMS のように他の動物からえられたものではなく患者自身の内因性ゴナドトロピンであることなど、多くの有効機序を考えることができる。下垂体性のみならず、ある程度の卵巣性無排卵をもその適応とすることができると考えられる。また、gonadotropin 療法が無効な例、すなわち卵巣性障害と

考えられるものに副腎皮質ホルモンを投与する場合でもむしろ本剤を投与しながら適当な時期に gonadotropin 療法を併用する方がより合理的で、有効率も高くなるものと思われる。わたくしたちが治療の対象としたものは比較的重症のものだけであるためか、排卵を誘発できたのは9例中4例にとどまったが、今後はさらに上述の考慮を加えることが必要であろう。副腎皮質ホルモン剤の効果は一般に抗炎症作用で表現されているので、異種の製剤をその効果が等しくなるように用いても下垂体抑制作用は同一ではない。症例1において第1クールに用いた prednisolone が無効であったのに、第2クールの dexamethasone でよく反応したのは prednisolone と dexamethasone の下垂体抑制作用の相異によるものとも考えられるが dexamethasone の前に約3カ月程の間隔はあるが prednisolone 5 mg を30日間投与している事実も考慮に入れなくてはならない。個体の感受性や障害の程度の相異を考えると、この問題を結論づけることは殆んど不可能である。

本剤の作用機転から考えても尿中 17-KS 排泄値の測定が重要であることは論をまたない。第3表の 17-KS 値は総量測定であるため副腎分画の変動を正確に把握できたとはいえないが、尿中 17-KS にうち主に変動するのは副腎分画であり、したがって総量の測定もかなりの意義を有するものとして差支えない。

有効例には投与前の 17-KS 値が高いものが多いが、低値のものでも有効であり、また投与前値が高くて必ずしも有効ではない。有効例のなかでも投与後、低値となったものは1例で他の2例は投与前後にほとんど変化が認められない。これらの事実は無排卵の本態が非常に多種多様のものであり、ひいては副腎皮質ホルモン剤の奏効機転に明確な推論を与えることの困難性が知られる。

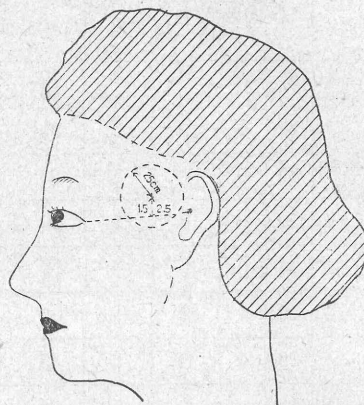
今後さらに症例を増加し、内分泌的な詳細な分析により長期間にわたって follow up することが必要である。

III. 間脳照射療法

月経障害に対する間脳-下垂体のレ線照射療法については、本邦では安井(1934)、森山(1937)、最近では坂倉(1961)の報告があるが、最近では前述のごとき優秀なホルモン剤の出現によつて、かなり自由に卵巣を直接刺激することが可能になったため、ほとんど実用されていない現状である。

われわれは、本法の目的が間脳下垂体の刺激であることから、軽度の間脳ないし下垂体の機能障害にもとづく無排卵症にはまず試みるべき方法ではないかと考え、本法を再検討している。以下最近われわれが行なっている本療法の概要ならびに少数ではあるが、その成績につい

間 脳 照 射



160 KVP	10 mA (.....)	X L.Rx 4~5
0.5Cu + 1.0Al	$\pi (2.5)^2$	
表面空中量 25.7 $\frac{r}{min}$		

第 3 図

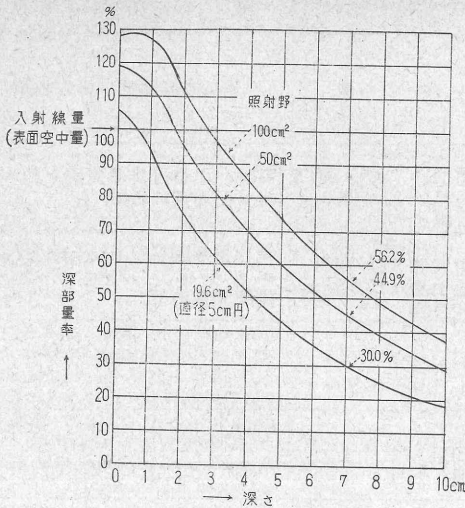
て述べる。

(照射方法) 照射目標としては正確に下垂体を狙う必要はない訳であるが、従来の方式にしたがつて一応これを目標とする。この場合当然解剖学的に至近距離にある間脳視床下部も照射野の中に含まれることになる。

脳下垂体の位置については、Sahler (1928)、Kepp (1949)らは外耳孔と外眼角とを結ぶ線上で、外耳孔から前方 3.0 cm の点に立てた垂線上 2.0 cm の点、すなわちいわゆる Sahler 氏点を中心として照射しているが、森山(1937)は本邦婦人のトルコ鞍の位置についてレ線学的に検索した結果、日本人では前記よりそれぞれ 0.5 cm を減じた値、すなわち外耳孔から前方 2.5 cm の垂線上 1.5 cm の点を中心とするのがよいとしており、われわれもこれにしたがい、この点を中心とする直径 5.0 cm の照射野をもつて照射している。

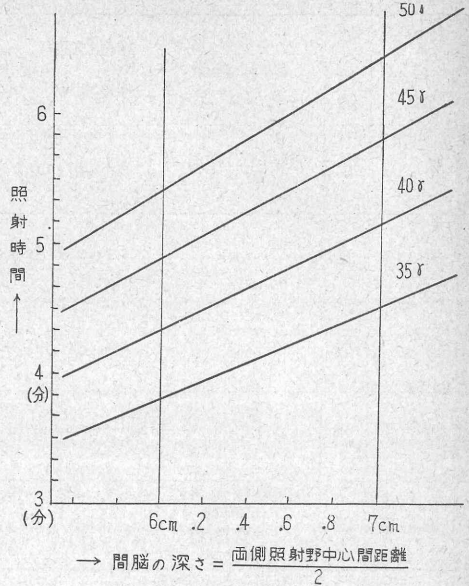
照射条件は 160 kV, 10 mA, フィルター 0.5 mmCu + 1.0 mmAl, 半過層 0.9 mmCu, 焦点間距離 40 cm とする。(第3図参照)

1回の照射線量に関しては諸家の報告は表面量 150 γ 内外のようであるが、深部量すなわち[間脳-下垂体のうける線量に関してはほとんど記載がない。照射野が小さくなると、深部量率の低下に加うるに散乱付加量もいちじるしく減少し、直径 5.0 cm 円照射野では下垂体の深さを 7 cm とすると第4図のごとく 30.0% (150 γ 照射では 45 γ となる) となり通常深部治療で用いている 10 \times 10 cm 照射野の 56.2% にくらべて約半分しかない。



第 4 図 照射野の大きさと深部量率との関係

入射線量(表面空中量)を 100%とす
160 kVp, 10 mA, フィルター 0.5 mmCu +
1.0 mmAl, 半過層 0.9 mmCu, 焦点表面
間距離 40 cm,



第 5 図

われわれは従来のように表面量で算定すると個々の頭の幅によつて深部線量が異なるからこれを一定に保つため、第 5 図に示すごとき算定法により照射時間を加減した。

1 回の照射深部線量(下垂体線量)を 40r とし、左右(当日および翌日)より計 80r をもつて 1 回とし、これを約 1 週間々隔で 4~5 回反覆するのを原則とした。

(対象) 最近、排卵誘発の目的をもつて本療法を行なつたものは僅か 10 例である。その中 6 例は無月経(原発性 1 例、続発性 5 例)を、4 例は無排卵周期によつて頻発~過多月経を伴ういわゆる若年性出血の患者と認められたものである。中には前記の gonadotropin 療法や副腎皮質ホルモン療法が無効なためやむを得ず、またはそれらの休業期間を利用する意味でレ線療法を行なつたもの(症例 3, 4, 5, 6)がある。

これらの診断名やその他の治療、検査成績は第 5 表に示すごとくである。詳細に説明することは省略するが、症例 1~4 は gestagen (この場合は norlutin 1 日 10 mg 3~5 日間投与した)投与のみで消褪出血を誘発し得るいわゆる第 I 度無月経であり、症例 6 は続発性無月経ではあるがあらゆるホルモン療法で出血を誘発できず種々の検査によつて神経性食思不振症と診断されたものである。症例 6 は原発性第 2 度無月経で乳房発育は正常に近いが、内外性器の発育状態は極めて悪く、少女型であつた。

(治療成績) 第 5 表に見られるように無月経に対しては 6 例中 2 例に排卵を誘発し、月経を発生せしめたが、無排卵性機能性出血に対しては 4 例ともにレ線照射によつて排卵を誘発することはできなかった。症例 6, 8, 9 は I~II 回の照射後数日以内に一応止血はしたが、これを間脳照射による効果と判定してよいか否かは不明であり、むしろ BBT の性状よりみて無効とした。

(考按) 以上のわずか 10 例をもつて本療法の効果を案ずるのは困難であるが、個々の症例の特性を考慮しながら、過去の報告と比較検討してみた。

まず、本療法の効果について、種々の内分泌の検査を行いながら排卵誘発効果を観察した報告はきわめて少く、本邦では坂倉(1961)が無排卵および無月経 132 例のうち 40 例(30.2%)に排卵をみとめ、そのうち 13 例が妊娠したと報告しているのが最近の唯一のものである。これも無排卵群では 49.2%の改善率であつたが、無月経群ではわずか 14.3%であつたと述べている。

この分類法をわれわれの 10 例に適用すると症例 1~6 を無月経群に、7~10 が無排卵群に入れて論じうであろう。このうち症例 5, 6 は anorexia nervosa と高度の卵巣発育不全症である点から間脳の弱刺激に反応するものとは到底考えられず、始めから本療法の適応外として取扱われるべきものと考えられる。症例 1, 2 はすでに生児を有し、最近 1~2 年間の無月経を訴えたもので、第 I 度の無月経であり、軽度の間脳-下垂体-卵巣系の機能失調によるものと考えられる。したがつて本療法が容易

第5表 排卵障害に対する間脳照射例

症例番号	氏名	年齢	臨床-診断	無月経-期間-月経歴	間脳照射	効果	その他の治療, 検査成績
1		32	機能的-無月経 (第1度)	2年間	40 γ ×L.R×IV	(+) Ⅲ回終了直後 BBT 上昇, 12日後より月経	引続いて自然排卵周期を認め, 次々回周期に妊娠
2		25	"	1年半	40 γ ×L.R×IV	(+) Ⅲ回終了後 BBT 急上昇, 12日後より月経	角化指数24%, estrogen 27 μ g/24h, 17-KS 4.2mg, 引続いて排卵周期あり
3		27	"	約3年	40 γ ×L.R×V	(-) 照射終了2Wするも BBT 上昇せず	gonadotropin 療法, 2クール無効, dexamethasone 0.5mg×30日で排卵1回誘発, Sonde 7cm 角化指数17%, 17-KS 17.1mg
4		29	"	約9年間	40 γ ×L.R×V	(-) BBT 変化なし, 低温1相性	gonadotropin で排卵-妊娠-流産-副腎皮質ホルモン無効 Sonde 6.5cm, 角化指数13% estrogen 16.5 μ g/24h.
5		29	神経性食思不振症 子宮萎縮 (第2度)	1年半	40 γ ×L.R×V	(-) BBT 変化なし	すべての性ホルモン, gonadotropin, 副腎皮質ホルモン療法無効, Sonde 5.5cm, 角化指数0 BBT 低温1相性
6		22	子宮-卵巣發育不全症 機能的無月経 (第2度)	原発性	40 γ ×L.R×V	(-) BBT 全く変化なし	estrogen priming+gestagen で出血あり, 陰毛(-) Sonde 5.7cm, 角化指数0 estrogen 19 μ g, 17-KS 5.1mg
7		13	若年性出血 (無排卵性)	頻発-月経	40 γ ×L.R×V	(-) I回約2日で止血するも BBT 上昇せず	BBT 不規則低温1相性, gestagen で人工的に周期調整
8		18	"	頻発-過多月経	40 γ ×L.R×II	(-) Ⅱ後全く出血の傾向なく BBT も上昇せず	gestagen 10mg×5日で止血す. BBT 不規則低温1相性
9		14	"	"	40 γ ×L.R×IV	(-) Ⅱ回後2日で止血するも BBT 上昇せず	gonadotropin 療法, 1クールで排卵(+), 2クール目は不成功 BBT 不規則低温1相性
10		16	"	"	40 γ ×L.R×IV	(-) 1回終4日で止血するも BBT 上昇せず	15日目より再び出血, gonadotropin 療法1クールで排卵(+)

に奏効したのも首肯できる. 症例3, 4は3~7年間の無月経で, いずれも第I度であり, 本療法の前に行なつた gonadotropin 療法または副腎皮質ホルモン療法には反応したものであるが本療法には無効であつた. 少数例からではあるが, やはり間脳照射療法は, その理論からいつでも間脳機能障害(それに付随して下垂体-卵巣系も)の軽度のものにはよい適応となるであろうが, 直接卵巣を強力に刺激できる gonadotropin 療法や, 下垂体副腎, 卵巣系の失調を積局的に改善する副腎皮質ホルモン療法に比してその作用や適応範囲はやや狭いものと考えられる.

症例7~10の4例は無排卵性の出血であり, いずれも estrogen level は低下しておらず, 卵巣機能障害の程度は軽度と思われたが, 予想に反して本照射療法によつて排卵誘発に成功したものは1例もなかつた.

このような性器出血(それもかなり多量)を訴えている患者を本療法の1クールすなわち4~5週間も何ら他の止血方法を講じないことは実際治療上ではなしがたい場合が多く, したがつて症例3のごとくⅡ回の照射で止血しないものは gestagen 剤を投与して止血させた. ほかの3例はいずれも照射後2~4日で止血したが BBT は低温相を維持していた. したがつてこの止血は排卵による黄体形成によるものではなく, 自然止血か, または間脳の自律神経中枢の刺激が止血的に作用したものと考えられる. 止血のみを目的とするなら, このような例も有効といつてもよいであろう.

坂倉は成功例の中, 誘発の時期は3回照射後が多いといつているが, われわれの成功2例とも80 γ 3回照射後であつた. その中1例は引続いて自然排卵周期を認め3カ月後に妊娠した. 他の1例は経過観察中である.

安井は原発～続発性無月経54例の中、照射後妊娠したものの10例、Kaplan (1937) は卵巣弱照射と併用して142例中124例(87%)に月経をみ、52例(36%)が妊娠したと報じているが、当時の内分泌的知見からみた診断や適応、効果の判定などには多くの難点があるのでこれをもつて排卵誘発効果を断ずるわけにはいかない。

総括および結論

以上、われわれの行なっている排卵誘発法、すなわち1) gonadotropin療法、2) 副腎皮質ホルモン療法、3) 間脳照射療法について、現在までの治療成績の概略をのべた。これらは実施法や施行順序について改善すべき点が多いと思われる。すなわちこれら療法にはそれぞれに適応があるので、諸種内分泌的検査を行ない無排卵の原因を明らかにしながらこれらの適応をきめるべきであろう。

今後なお症例を集め、系統的な治療成績を得たならば改めて報告したいと思う。

文 献

- 1) Hamblen, E. C. et al.: Med. Clin. North America 37: 1077(1953).
- 2) Hormstrom, E. G.: Am. J. Obst. & Gynec. 68: 1321(1954).
- 3) Staemmler, E. G.: Gynecologia 146: 1(1958).
- 4) 松本清一: 日産婦誌, 12: 1184(1960)
- 5) 松本清一: ホと臨床, 4: 438(1956).
- 6) 鈴木ら: 日不妊会誌, 4: 30(1959).
- 7) 五十嵐: ホと臨床, 8: 17(1960).
- 8) 小池ら: ホと臨床, 5: 797(1957).
- 9) 柴生田: 日産婦誌, 8: 677(1956).
- 10) 三谷(茂)ら: 日不妊会誌, 6: 109(1961).
- 11) Greenblatt, R. B.: Am. J. Obst. & Gynec. 66: 700(1953).
- 12) Greenblatt, R. B.: Clinical Endocrinology I. p. 498(1960).
- 13) Jones, H. W. & Jones, G. E. S.: Am. J. Obst. & Gynec. 68: 1330(1954).
- 14) Husslein, H.: Wien. klin. Wschr. 70: 612(1958).
- 15) Fingold, W. J.: Fertil. & Steril. 7: 28(1956).
- 16) Plau, P.: Zbl. Gynäk. 81: 1040(1959).
- 17) Jefferies, W. Mck. et al.: Fertil. & Steril. 9: 145(1959).
- 18) Perloff, W. H. et al.: J. A. M. A. 167: 2041(1958).
- 19) 安井ら: 産婦実録, 9: 602(1960).
- 20) 五十嵐ら: 日産婦誌(会), 12: 171(1960).
- 21) 中島ら: 産婦実録, 8: 869(1959).
- 22) 古賀ら: 日産婦誌, 12: 135(1960).
- 23) 松本: 産婦治療, 2: 652(1961).

- 24) 松本ら: 産婦実録, 10: 71(1961).
- 25) 大沢ら: 日不妊会誌(会), 5: 70(1960).
- 26) 安井: 日婦会誌: 29: 670(1934).
- 27) 安井, 森山: 日婦会誌, 29: 1123(1934).
- 28) 安井: 日本産婦人科全書, 7巻(2), 物理療法, (1958).
- 29) 森山: 日婦会誌, 32: 1953及び2024(1937).
- 30) 沢崎: 日婦会誌, 30: 403(1935).
- 31) 沢崎: 日婦会誌, 31: 1及び1718(1936).
- 32) 坂倉: 日産婦誌, 13: 638(1961).
- 33) 坂倉: 第13回日産婦総会宿題報告テキスト.
- 34) Sahler, J.: Wien. klin. Wschr. 39: 1392(1926).
- 35) Saler, J.: Zbl. f. Geb. u. Gynäk. 92: 25(1927).
- 36) Kepp, R. T.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 9: 283(1949).
- 37) Kepp, R. T.: Gynäkologische Strahlentherapie 1952.
- 38) Kaplan, I. I.: Am. J. Obst. & Gynec. 34: 420(1937).
- 39) Reidenberg, L.: Am. J. Obst. & Gynec. 45: 971, 1943.

On the treatment of anovulation in our clinic (I)

Hidekazu Watanabe, Kazuo Maeda,
Masahiko Kusuda and Yoshihiko Otsuji

Department of Gynecology and Obstetrics,
Faculty of Medicine, Kyushu University
(Director: Prof. Kohachiro Koga)

We have treated the patients of anovulation using a modification method of one-two cyclic gonadotrophic therapy (PMS and HCG), synthetic adrenocorticosteroids and diencephalo-hypophyseal irradiation.

1) Gonadotrophic therapy: 34 patients who complained of the sterility and had episodes of secondary amenorrhea or oligomenorrhea were treated. The administration method of gonadotrophins were as follows:

Before the therapy the condition of endometrium were examined by administration of gestagen or with estrogen priming, and cases who had any organic changes of endometrium were excluded. Ovarian function was examined by basal body temperature, vaginal smear and pregnanediol excretion in urine.

The administrated dosis of gonadotrophins were 1,000 I.U. PMS daily for 5 days and 1,000 I.U. HCG daily for 5 days as a rule. Taking into consideration, however, the individual sensibility of patients the PMS dosis were increased to 8,000 I.U.-11,000 I.U. in total in some cases. The sensibility of patients was examined by cervical mucus.

The following results were obtained: 50 per cent of 34 cases induced the ovulation, and in view-point of amenorrhea grade, 23 cases of amenorrhea 1st grade with results of 17 cases of induced ovulation and 11 cases of amenorrhea 2nd grade could not be induced ovulation.

2) Patients who had no responses to the gonadotrophic therapy of returned to anovulatory cycle after that were treated with synthetic adrenocorticosteroids. Prednisolone 5 mg or dexamethasone 0,5 mg daily were administered during a month as a rule. This procedure was managed to 9 cases of amenorrhea with results of 4 cases of induced ovulation. In these cases special relationship between the 17-KS values before and after the administration of adrenocorticosteroids could not be observed.

3) 10 patients of anovulation (4 cases of amenorrhea 1st grade, 2 cases of amenorrhea 2nd grade and 4 cases of functional bleeding) have been treated by diencephalo-hypophyseal low-dosage ir-

radiation. The techniques of irradiation were as follows: 160 KVp, 10 mA, Filter 0,5 mmCu + 1,0 mmAl, PVL 0,9 mmCu, FSD 40 cm, fieldsize was a circle of 5 cm diameter, center of field was at 2,5 cm from porus acusticus externus toward angulus oculi lateralis and 1,5 cm cranial, and 40 r of single pituitary dosis was given from each side and this irradiation was repeated 3 or 5 times with one week interval (total pituitary dosis: 40 r \times 2 \times 3-5 240-400 r).

In 2 cases (amenorrhea 1st grade) of these 10 patients ovulation was induced after irradiation. This successful rate in our group was only 20 per cent, but it is noted that such a rate mainly depends upon the cause and grade of anovulation.

Taking into the consideration that the mechanismus of this irradiation is weak stimulation of diencephalo-hypophyseal system, this therapy should be carried out before the gonadotrophic therapy and others.

副睪丸結核の研究(第II報)

副睪丸結核観血的療法後の性機能および不妊について

A Study of Epididymitis tuberculosis (2 Report) Effect of operative treatment of Epididymitis tuberculosis on sexual functions and Sterility.

千葉大学医学部泌尿器科教室 (主任 百瀬剛一教授)

石川 堯夫 任 成 元

Takao ISHIKAWA

Narimoto NIN

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University.

(Director: Prof. G. Momose)

〔I〕 緒言

男子不妊の原因は造精機能障害と精路の通過障害とに大別されるが、後者の中では性器の結核性病変が重視される。

著者は副睪丸結核の研究を行なうに当り、その観血的療法が不妊、ならびに性機能におよぼす影響を検討した。すなわち第I報臨床統計に記した、わが泌尿器科教室分離前の千葉大医学部皮膚泌尿器科教室において昭和22~34年間に副睪丸結核と診断され、手術により結核性病変を確認した229名を対象として、後述のごとき各項目にわたるアンケートを求め、127名(約55%)に回答がえられた。これをもととして、特に手術的療法の不妊および性機能におよぼす所を検討した。ちなみに今回の調査例は術後1年から14年を経過した症例である。

〔II〕 調査症例

1. 術後の子供数

両側副睪丸剔除術、両側除睪術、1側副睪丸剔除術と他側除睪術を行なった症例をのぞき、副睪丸結核で1側副睪丸剔除術または1側除睪術を行なった67例につき調査した所を第1表に記す。術前子供があつたに拘らず術後不妊のものは47例中30例(62%)を数え、術前・術後ともに子供のいないものは20例中7例(35%)であるが、中1例は妻側に不妊の原因が推定されたものである。よつて本調査対象の術後不妊は67例中37例(55%)、妊娠成立は30例(45%)である。すなわちこれ等観血的処置の術後妊娠の可能性は45%であつた。ただし今回のアンケートにおいては流産等についての詳細な

第1表 術前術後の子供の有無

	術後子供有	術後子供無	計
術前子供有	17	30	47
術前子供無	13	7	20
計	30	37	67

第2表 年齢別による術前術後の子供の有無

年齢	術前子供有		術前子供無	
	術後子供有	術後子供無	術後子供有	術後子供無
21~30	10	5	7	4
31~40	5	12	6	1
41~50	2	7	0	0
51~60	0	6	0	2
計	17	30	13	7

解答が得られなかつたことを付記する。

これを年齢別に検討すると第2表のごとく、41歳以上では術後不妊が17例中15例(88%)の大多数におよぶが、20歳および30歳代のものでは術後不妊者は50例中22例(44%)であつた。

すなわち中年以後の症例では、片側性ではあるが、観血的手術後の妊娠の可能性は著明に減少するようである。

2. 手術術式と妊孕との関係

第3表のごとく1側副睪丸剔除術で術後妊娠成立のないものは26例中17例(65%)、1側除睪術では41例中

第3表 手術方法による差異

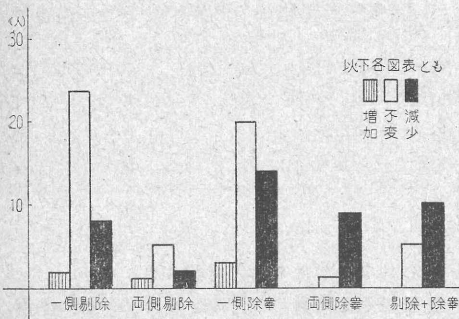
		別除	除睪
術前子供有	術後子供有	5	12
	術後子供無	15	15
術前子供無	術後子供有	4	9
	術後子供無	2	5

第4表 術後性欲

	年 齢				手 術 方 法				
	21 ~ 30	31 ~ 40	41 ~ 50	51 ~ 60	1 側 別 除	両 側 別 除	別 + 除	1 側 除 睪	両 側 除 睪
増 加	4	0	0	1	2	0	0	3	0
	5								
不 変	30	18	3	4	24	5	5	20	1
	55								
減 少	13	9	2	2	6	2	3	9	5
	26								
著 減	2	7	9	0	2	1	6	5	4
	18								

以下各図表とも

1 側別除は 1 側副睪丸別除術
 両側別除は 両側副睪丸別除術
 別 + 除は、側副睪丸別除術 + 他側除睪術



第1図 術後性欲

20例(48.7%)であった。

すなわち術術式の間に著しい差異は認められない。

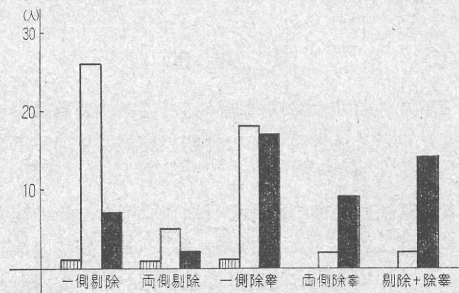
これ等中、術前子供がなく、術後妊娠成立を見たものは20例中13名で、術後妊娠成立が意外に多くに認められた。

3. 術後の性欲

第4表、第1図のごとく、術前と術後の比較を行ない

第5表 術後性感

	年 齢				手 術 方 法				
	21 ~ 30	31 ~ 40	41 ~ 50	51 ~ 60	1 側 別 除	両 側 別 除	別 + 除	1 側 除 睪	両 側 除 睪
増 加	1	2	0	0	1	1	0	1	0
	3								
不 変	28	17	3	5	26	5	2	18	2
	53								
減 少	16	8	2	3	6	2	7	11	3
	29								
著 減	3	6	9	1	1	0	6	6	6
	19								



第2表 術後性感

得た106例では、不変55例、増加5例、減少25例、著減18例であった。

手術術式との関係と比較すると、1側副睪丸別除術、両側副睪丸別除術では2/3以上が不変であるが、1側除睪術では不変と減少および著減が相半する。しかるに1側副睪丸別除術と他側除睪術、両側除睪術では2/3以上に性欲の減少、著減を認めた。

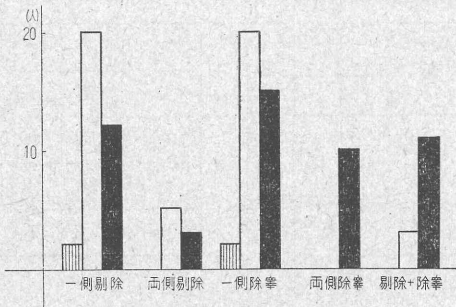
年齢との関係を見ると、これ等観血的処置により20歳代、49例中15例(30%)、30歳代・34例中16例(47%)、40歳代・14例中11例(78.5%)、50歳代・7例中2例(28%)と年齢の増加とともに性欲の減退ないし著減が著しく増加することを示す。ただし50歳代で不変にとどまるものが多いが、この年代の調査対象例の少いことに起因するものであろう。

4. 術後の性感

第5表、第2図のごとく、術前と術後の性感を比較し得た103例では、不変53例、増加3例、減少29例、著減19例で、約半数以上が不変であった。術式との関係を見ると、1側副睪丸別除術、両側副睪丸別除術では2/3

第6表 術後射精時間

	年 齢				手 術 方 法				
	21 ~ 30	31 ~ 40	41 ~ 50	51 ~ 60	1 側 剔 除	両 側 剔 除	剔 十 除	1 側 除 辜	両 側 除 辜
延 長	1	1	1	1	2	0	0	2	0
					4				
不 変	30	15	2	1	20	5	3	20	0
					48				
短 縮	14	11	5	3	10	3	5	11	4
					33				
著 短	4	6	6	2	2	0	6	4	6
					18				



第3図 術後射精時間

以上が不変であるが、1側除辜術では不変と減少ないし著減が相半する。1側副辜丸剔除術と他側除辜術、あるいは両側剔除術と他側除辜術、あるいは両側除辜術では大多数の%以上が減少または著減を示した。

すなわち辜丸剔除にいたつたものは術後性感の減退を示すものが多いようである。

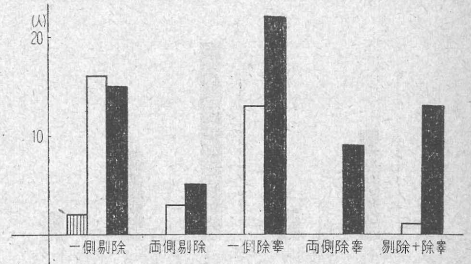
年齢との関係をみるに、術後性感の減少または著減のものは、20歳代・48例中19例(39.5%)、30歳代・33例中14例(42.0%)、40歳代・14例中11例(80.3%)と年齢の増加とともに性感の減少例が増加している。

5. 術後の射精時間

第6表、第3図のごとく、術前と術後を比較し得た103例中では、不変48例、延長4例、短縮33例、著明短縮18例で、不変と短縮とが相半する。術式との関係では1側副辜丸剔除術では大多数の%以上が不変である。1側除辜術では不変と短縮とが相半し、1側副辜丸剔除術と他側除辜術、あるいは両側除辜術では大多数の%以上が短縮している。

第7表 術後射精量

	年 齢				手 術 方 法				
	21 ~ 30	31 ~ 40	41 ~ 50	51 ~ 60	1 側 剔 除	両 側 剔 除	剔 十 除	1 側 除 辜	両 側 除 辜
増 量	2	0	0	0	2	0	0	0	0
					2				
不 変	18	10	1	2	16	1	1	13	0
					31				
減 量	15	11	4	5	12	2	3	15	3
					35				
著 減	9	8	7	2	3	0	10	7	6
					26				



第4図 術後射精量

年齢との関係では、20歳代・49例中18例(34.7%)、30歳代・33例中17例(50.1%)、40歳代・13例中11例(80.4%)、50歳代・7例中5例(70.1%)が短縮を示し、年齢の増加とともに射精時間の短縮例が増加している。

6. 術後の射精量

第7表、第4図のごとく、術前と術後の射精量を比較し得た99例をみるに、不変33例、増量2例、減少35例、著減26例で減少例が大多数を占めている。

これを手術術式により比較すると、1側副辜丸剔除術では不変と減少例が相半するが、両側副辜丸剔除術、1側除辜術では大多数が減少あるいは著減を示し、1側副辜丸剔除術と他側除辜術、または両側除辜術では大多数が減少ないし著減を示す。

年齢との関係では、術後減少を示したものは、20歳代・44例中24例(54%)、30歳代・29例中19例(65.5%)、40歳代・12例中11例(90.1%)、50歳代・9例中7例(77.7%)と年齢の増加とともに射精量の減少するものが多い。

第8表 術後性交回数

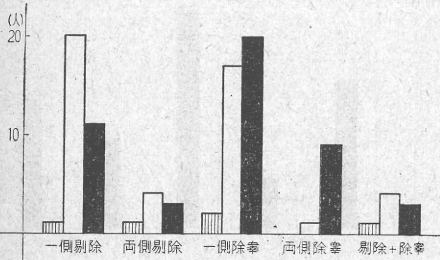
	年 齢				手 術 方 法				
	21 ~ 30	31 ~ 40	41 ~ 50	51 ~ 60	1 側 剔 除	両 側 剔 除	剔 + 除	1 側 除 辜	両 側 除 辜
増 加	2	0	1	1	1	1	0	2	0
	4								
不 変	25	15	4	1	20	4	3	17	1
	45								
減 少	14	10	3	5	9	2	5	13	3
	32								
著 減	4	7	9	1	2	1	6	6	6
	21								

第9表 年齢別術後性交回数

年代 回数	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	計
2~3/W	11	7	1		1	20
1~2/W	8	4	4	2		18
1/W	7	3				10
2~3/M	6	7	3	4		20
1/M	1	3	1			5
1/1~3/M			2			2

第10表 術後勃起力

	年 齢				手 術 方 法				
	21 ~ 30	31 ~ 40	41 ~ 50	51 ~ 60	1 側 剔 除	両 側 剔 除	剔 + 除	1 側 除 辜	両 側 除 辜
増 加	1	2	0	1	0	1	0	3	0
	4								
不 変	32	13	4	1	24	5	2	18	1
	50								
減 少	12	15	3	4	10	2	9	9	4
	34								
著 減	4	7	9	1	0	0	6	7	8
	21								



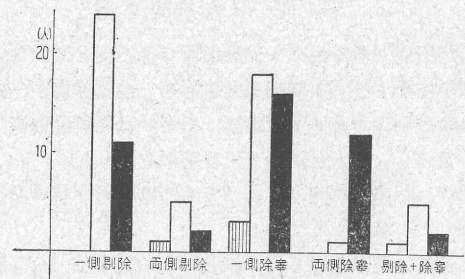
第5図 術後性交回数

7. 術後の性交回数

第8表、第5図のごとく、術前と術後の性交回数を比較し得た103例では、不変45例、増加4例、減少32例、著減22例で不変と減少例が相半し、術式との関係では、1側除辜術と他側副睪丸剔除術、両側除辜術では性交回数の減少ないし著減を示すものが大多数である。

年齢との関係では、術後性交回数の減少を示すものは、20歳代・45例中18例(40.0%)、30歳代・32例中17例(48.8%)、40歳代・17例中12例(70.5%)、50歳代・8例中6例(75.0%)と、減少あるいは著減が年齢とともに増加している。

さらに性交回数を明白にし得た74例につき、その回数を毎週2~3回、毎週1~2回、毎週1回、毎月1~2回、毎月1回、1~3カ月に1回とにわけて観察したのが第9表である。これを1週1回以上のものと、それ以下に性交回数の減ずるものとして年齢別に観察すれば、20歳代・26:7、30歳代・14:7、40歳代・5:6、50歳代・2:4となり、年齢の増加とともに毎週1回以下となるものが多い。



第6図 術後勃起力

8. 術後の勃起力

第10表、第6図のごとく、術前と術後を比較し得た109例では、不変50例、増加4例、減少34例、著減22例で不変と減少例が相半する。

手術術式との関係では、1側副睪丸剔除術では不変と減少例が相半し、1側副睪丸除辜術と他側除辜術および両側除辜術では減少ないし著減が大多数を占めている。

年齢との関係をみるに、勃起力の手術後減少例は20歳代・49例中16(32.7%)、30歳代・37例中17例

(45.9%)、40 歳代・16 例中 12 例 (70.5%)、50 歳代・7 例中 5 例 (70.1%) と年齢の増加とともに減少ないし著減例が増加している。

男子不妊の追究上、精子ないし精液、あるいは精路の検討は最も重要であるが、これ等に関する著者の経験は稿を改めて発表する。

〔III〕 総括および考按

副辜丸結核の観血的療法後の不妊について、小山は自験例の 65% は不妊で、1 人以上の子をえたものは 35% であったという。岡元も両側副辜丸結核手術例を含め 41 例中 28 例 (68.3%) が不妊であり、術後妊娠せるものは 13 例 (31.7%) であったと述べている。著者の症例で術後妊娠可能とみられる 67 例では、術後不妊は 37 例 (54%)、術後妊娠せるものは 30 例 (46%) であった。すなわち小山、あるいは岡元の報告より術後妊娠の可能性は高率であった。

これら症例の術後不妊を年齢別に検査すると、41 歳以上では 17 例中 15 例 (88%) が不妊であったが、むしろその原因は年齢的要素に求むべきものであろう。20 歳代および 30 歳代の術後不妊は 50 例中 22 例 (44%) であった。すなわち 40 歳以上の不妊者の半数に当るが、これまた年齢的要素を考慮すれば当然のことであろう。この年代は副辜丸結核の頻発する時期に当り、岡元、あるいは近藤の統計ではそれぞれ 73.7%、71.3% を占め、われわれの教室の統計でも 68.0% と症例の 3/5 以上を占めている。この年代は手術後の不妊者が中年後のものに比し半減するとはいえ、生殖能力最も旺盛な時期に当るが故に、その観血的療法の選択は慎重を要するものがある。

最近臓器結核に年齢的推移があるといわれるが、副辜丸結核においても同様のことが伺われる。すなわち香山等の調査によると、昭和 32 年 8 月から 33 年 9 月までの副辜丸結核患者の年齢を、それ以前 10 年間の年齢とを比較すると、40 歳以上の患者数が 16.8% (184 名) 中から 40% (25 名中) に増加したという。また荒川・野沢等の統計は 20~30 歳代は減少し、40 歳以上と 19 歳以下に増加の傾向を示しているが、われわれの教室症例でも同様の傾向が認められる。

生殖能力の衰退する 40 歳以上の副辜丸結核の増加はさておき、不妊の問題においても 19 歳以下の症例の増加は特に注視すべきことがらであろう。

術後の性機能に関して、術後の性欲、性感勃起力、射精時間は 1 側あるいは両側副辜丸剔除術では大多数の % 以上が不変であるが、1 側除辜術では不変と減少するものが相半し、両側除辜術、1 側副辜丸剔除術と他側除辜術では大多数が減少、激減する。射精量も 1 側副辜

丸剔除術では不変と減少が相半するが、1 側除辜術、あるいは両側副辜丸剔除術では大多数が減少または著減を示し、1 側副辜丸剔除術と他側除辜術、または両側除辜術では殆んどすべてが減少または著減を示す。しかしこれ等の異常程度は何れも年齢の増加に比例して増大した。また術後性交回数または 1 側副辜丸剔除術、両側副辜丸剔除術、あるいは 1 側除辜術では不変と減少とが相半するが、1 側除辜術と他側副辜丸剔除術、または両側除辜術では減少あるいは著減が大多数を占めている。年齢との関係においては、20 歳代では減少するものが 1/3 に見られ、30 歳代では不変と減少が相半し、40 歳代以上では減少、または著減が著明に増加する。すなわちこれにおいても年齢の増加とともに性交回数の減少することが伺われる。

しかしながら年齢増加に比例するこれ等術後の性機能の減退は、当然年齢的要素が主役を演ずるものである。

最近岡元の報告によれば、術後の勃起力は副辜丸剔除術は大多数が不変にとどまるが、除辜術は不変と減少、または著減が相半し、性交回数はとくに影響をうけないが、射精時間、射精量は副辜丸剔除せるものは大多数が不変で、除辜術は射精量の減少するものが多い。また性感、性欲は副辜丸剔除せるものは大多数が不変であるが除辜術は不変と減少、著減が相半するという。さらに副辜丸結核の観血的療法と年齢との関係については、20 歳代ではほとんど不変であるが、30 歳代以後の者に性機能の減退するものがやや増加する傾向にあると述べている。この報告は著者の観察とほぼ一致する結果を示している。

以上副辜丸結核の観血的療法が性機能ならびに不妊におよぼす所を一瞥したが、性機能保存の立前から、特に若年者においては本症の手術的療法は可及的副辜丸剔除術にとどめ辜丸組織の温存を計るべきことを推測した。

不妊に対する影響については、両側除辜または両側副辜丸剔除例はさておき、その他は当然精液、精子をはじめ、精路ならびに残存辜丸の詳細な追究を要するものであるが、著者の症例は現在これ等を発表する段階にいたらぬため、単に術後の妊娠成立の有無によりその一端を紹介するとどめた。

〔IV〕 結 語

昭和 22 年から 13 年間における、わが泌尿器科教室分離前の千葉大学医学部皮膚泌尿器科に入院、手術により副辜丸結核を確認した 290 名中、127 名のアンケートに基き、その観血的療法後の不妊と性機能の影響について調査した。

1. 術後の性機能は1側副睪丸剔除例では不変, 両側副睪丸剔除および1側除睪例では不変と減退が相半する。両側除睪例, 1側副睪丸剔除と他側除睪例では性機能の著明な減退がみられる。また年齢との関係では20歳代では不変であるが, 30歳代以後に減退例が増加する傾向にある。

2. 術後不妊の問題については, 先述のごとく, その詳細を発表する段階にいたらぬため, 単に妊娠可能と見られる自験67例中, 術後妊娠せるもの30例(45%), 術後不妊は37例(55%)で, 副睪丸結核手術後の約半数以上が不妊となることを記すにとどめた。

3. 術後の性機能保有の立場から, 特に若年者の副睪丸結核は可及的副睪丸剔除術にとどむべきことを推測した。

(校閲された百瀬教授に謝す。本論文の要旨は第18回不妊学会関東地方部会にて発表した)。

文 献

- 1) 赤坂, 松井: 泌尿紀要, 5: 80, 昭34.
- 2) 荒川, 野沢: 泌尿紀要, 6: 231, 昭35.
- 3) 市川, 木村: 日泌尿会誌, 36: 107, 昭19.
- 4) 音山他: 日泌尿会誌, 50: 249, 昭34.
- 5) 岡元他: 皮と泌, 6: 611, 昭34.
- 6) 小山: 日泌尿会誌, 39: 57, 昭23.
- 7) 近藤: 日医新報, No. 1662, 昭31.
- 8) 近藤: 日本泌尿器科全書, 4: 251, 昭34.
- 9) 厚生統計協会: 厚生の指標, 6: 10, 34, 昭34.
- 10) Veenema, R. & Lattime, J. K.: J. Urol. 78, 65, 1957.

A Study of Epididymitis tuberculosis (2 Report)

Effect of operative treatment of Epididymitis tuberculosis on sexual functions and Sterility

Narimoto Nin and Takao Ishikawa

From the Department of Urology, School
of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. G. Momose)

During 13 years from 1946 to 1959, 290 patients with tuberculous Epididymitis were treated operatively in our department. 127 patients among them were followed up by us on the effect of the operative treatment. Our clinical conclusions are as following;

1. The unilateral Epididymectomy did not show any sexual disturbance. In the cases of the bilateral Epididymectomy or the unilateral castration, half of them showed some sexual dysfunctions, while the other half showed no change. In the cases operated the bilateral castration or the unilateral Epididymectomy with the castration of the other side, they all resulted in the remarkable sexual dysfunctions.

As to the relations to age, there was no change till the second decade, but the decreases of sexual functions were more frequently seen in the older age.

2. From the standpoint of keeping normal sexual functions, the operative treatment of tuberculous Epididymitis in the younger generations should be limited only to the extirpation of Epididymis.

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷8頁(図表を含む)以内とし、特に費用を要する図表並びに写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録を添付すること。なおタイプ(ダブルスペース2枚以内の欧文抄録(題目、著者名を含む)の添付を望ましい。抄録のない論文は受付けない。
5. 図表並びに写真は完末に一括して纏め、符号を記入して、挿入すべき本文の横欄にも同じく符号を記す事。
6. 記述は、和文、欧文のいずれでもよく、すべて和文の場合は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字はすべて算用数字を用い、学術用語及び諸単位は、夫々の学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。

8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合

著者名：誌名、巻数：頁数(年次)

誌名は規定又は慣用の略字に従うこと、特に号数を必要とする場合は巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち

著者名：誌名、巻数：(号数)、頁数(年次)

例 1. *Abel, S., & T. R. Van Dellen*: *J. A. M. A.*, 140:1210 (1949)

2. 毛利 駿：ホと臨床 3:1055 (1955)
 - b. 単行本の場合

著者名：表題、(巻数)、頁数、発行所(年次)

例 1. *鈴木梅太郎*：ホルモン, 180, 日本評論社 東京 (1951)

2. *Mazer, C. & S. L. Israel*: *Menstrual Disorders and Sterility*, 264, Paul B. Hoeber, New York (1951)
9. 原稿の掲載順位は、原則として受付順によるが、原稿の採否、掲載順位、印刷方法、体裁、校正等は、編集幹事に一任されたい。
10. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。それ以上を必要とする場合は、原稿に必要部数を朱書すること。その実費は著者負担とする。
11. 投稿先及び諸費用の送付先は、東京都大田区大森5~62 日本不妊学会事務所宛とする。

日本不妊学会雑誌 7巻4号

昭和37年6月25日印刷

昭和37年7月1日発行

編集兼 発行者	芦原慶子
印刷者	向喜久雄 東京都品川区上大崎3ノ300
印刷所	一ツ橋印刷株式会社 東京都品川区上大崎3ノ300
発行所	日本不妊学会 東京都大田区大森5ノ62 Tel (761) 6911