

Japanese Journal of Fertility and Sterility

January 1965

日本不妊学会雑誌

第 10 卷

第 1 号

昭和 40 年 1 月 1 日

— 目 次 —

原 著

加藤 篤二・他： 男性不妊症の臨床統計的観察.....	1
鈴木 雅洲・他： Androgen Sterility (綜 説).....	6
新野 香逸・他： 女性性器結核症の肉眼的分類の試み.....	12
山口 竜二・他： 不妊症における卵管内薬剤注入法の検討.....	20
本 田 昭 博： 卵巣の培養に関する研究.....	25
沢崎 千秋・他： Vitamin E 剤ユベラの不妊夫精子所見に及ぼす影響.....	38
玉田 太朗・他： メス胎仔男性化判定の一新規準.....	43
地方部会抄録.....	49

男性不妊症の臨床統計的観察

Clinical Statistical Study on Male Infertility

広島大学医学部泌尿器科教室 (主任 加藤篤二教授)

加藤 篤二 柳原 正志
Tokuji KATO Masashi YANAGIHARA

田辺 泰民 田中 広見
Yasutami TANABE Hiromi TANAKA

Department of Urology, School of Medicine
Hiroshima University

昭和32~38年の7年間に当科外来を訪れた男性不妊患者187名について統計的観察を行なった。

1. 頻度. 外来総数23.0%, 男性外来総数の4.7%であった。
2. 初診時年齢. 20~46歳で, うち約半数が30~34歳であった。
3. 結婚より初診までの期間. 1~20年, 5年以内が半数以上。
4. 職業的には特異な関係はない。
5. 既往歴は高熱疾患, 流行性耳下腺炎が多く, 原爆被爆者12例について検討した。
6. 精液所見. 無精子症, 減精子症, 無精液症, 精子死滅症の順であった。
7. 睾丸生検. 無精子症では Fibrosis, Germinal cell Aplasia が多く, 減精子症は Hypospermatogenesis のものが多かった。
8. 精囊レ線像. 石神, 森の分類でII型のものが半数近くあった。

結 言

古くから不妊の研究は産婦人科領域において発展を上げたが, これは本邦の社会的因習が大きな役割をなしたものとみられる。戦後, 睾丸, 副性器の研究と相まって泌尿科領域においても男性不妊がとりあげられ, 不妊の原因の40~60%は男性側にその原因を認めるに至った, 即ち Mazer, Israel and Chaney の40%から Farris の60%, 本邦においても鷺見の40.5%から飯塚の74.5%の報告がある。我々は昭和32年より38年迄の7年間に本学泌尿器科外来に不妊を主訴として来院した患者のうち性器異常, 内分泌不全, インポテンツを除いた正常な性交をおこなうにもかかわらず授精不能のものを対象として検索した結果について報告する。

成績並びに考察

1. 頻度

第1表 外来患者頻度

	泌尿器外 来患者総 数(A)	男子外 来患者 数(B)	不妊患者	(A)百 分率	(B)百 分率
昭和32年	361	266	12	3.3%	4.5%
33	678	446	25	3.7	5.6
34	783	448	22	2.8	4.9
35	980	599	24	2.4	4.0
36	1053	660	32	2.3	4.8
37	1118	730	23	2.1	3.2
38	1241	817	49	3.9	6.0
	(6214)	(3966)	(187)	(3.0%)	(4.7%)

第1表に示す如く7年間の外来新患者総数は6241名, 不妊患者数は187名で3.0%に相当し, 年間別に関しては特別な傾向は認められず, 男性患者数については4.7%であった。これは田坂の昭30~37年の7758に対し219%の2.8%, 山本の昭31~35年の3205の87の2.7%, 百

瀬の昭33年の4956の233で4.7%等と略一致するものであり、年毎に増加する傾向は特にみられない。久保等の不妊症の実態調査では最近減少傾向にあり、その原因として恐らく抗生物質の発達による性病の減少と結核の減少を指摘しているが、男性不妊について田坂等は逐年的增加の傾向ありとしている。先にも述べた如く泌尿科領域では社会的因習よりの脱皮による男性側の外来受診の増加と経済的安定より考えられる現象である。

2. 年齢

最低年齢は20歳で最高年齢は46歳であり、年齢の分布は第2表に示す如く、30~34歳が最も多く42.5%を占めており、諸家の報告でも山本の平均32.5歳、中野の33.9歳、田坂は31歳をピークとして26~33歳が大部分で72%を占めており酒徳は平均32.9歳であり、この結果は我々の成績と略々一致するところであつた。

第2表 来院時年齢

年齢	患者数	百分率
20~24	7	3.7%
25~29	39	20.9
30~34	89	47.5
35~39	39	20.9
40~44	8	4.3
45~	5	2.7
(187)		

3. 不妊期間

結婚より来院までの期間(第3表)は最低1年より最高20年であり、5年以内に来院するものが半数以上の66.9%である。10年以内が25.7%でこの中2/3は6~8年であり、15年以上は20年の2例のみであつた。諸

第3表 結婚後来院迄の年数

	患者数	百分率
1年未満	4	2.1%
2 "	28	15.0
3 "	26	13.9
4 "	39	20.9
5 "	28	15.0
6 "	12	25.7
7 "	10	
8 "	14	
9 "	5	
10 "	7	6.3
15 "	9	
20 "	2	

家の報告も5年以内が全体の60%前後であり、田坂は45%のものが3年以内で高率であるが我々の症例では4年目が最も多くあつた。

4. 職業

男性不妊において職業は古くから興味をもたれ、殊に筋肉労働職業よりも頭脳職業に多いことが指適されて来たが山本は有意の差は認めていない。我々の場合、第4表に示す如く、教員24例は比較的多いのではないかと思われる。レントゲン技師5例中2例は10、20年間継続しているが、これが直接の原因であるとは断定しえなかつた。Hickey u. Hall は放射線従業者377組を調査

第4表 職業別

職業	患者数
農業	15
公務員	15
教員	24
会社員	56
鉄道員	14
工員	18
商業	20
漁業	2
医師	2
ソントゲン技師	5
その他	16

し、その33.6%が不妊であつたと報告し、放射線による精子形成障害がその照射量により一過性可逆性である例として Holfelder は9年間無精子症であつたものがX線勤務を離れて6年後に妊娠した例を報告している。然し Glucksmann は人において500~600r で氷久去勢を、250r で約1年の1時去勢を起すしている。

工員中ボイラーマンが3例で、40°C前後の高熱下作業場であつた。元騎馬隊員という乗馬によるものかと考えられる1例もあつた。不妊と職業の関連性は一部を除いて特に重要とは考えられない。

5. 既往歴

男性不妊の病因である造精機能障害、精子通過障害、副性器障害のいずれかを惹起するに足る既往疾患を明らかにすることは極めて重要なことである。

既往疾患を明らかにした116例について第5表の如くであつた。流行性耳下腺炎は最も多く20例であるが、本疾患は小児期に罹患したものが多く、睾丸炎の合併の有無を明らかにすることは困難であつた。本疾患自体、一般的にみられる疾患でこれが両側睾丸炎を起すことは比較的稀とされている。Scott も両側睾丸が萎縮したときに男性不妊となり、最初の睾丸炎の病状と不妊の間には

第 5 表 既往歴

既往疾患	例数	計(百分率)
高熱性疾患		} 41 (34.5%)
マラリヤ	14	
ウイルス病	1	
デング熱	1	
腸チフス	12	
その他	10	
その他	3	
流行性耳下腺炎	20	20(16.8%)
副睾丸炎		} 10 (8.4%)
結核	3	
淋疾	7	
原爆被爆	12	12(10.1%)
レントゲン照射	6	6 (5.0%)
薬物中毒		} 5 (4.2%)
農薬 (パラチオン, クロールピクリン)	3	
硫化水素	1	
亜鉛, 鉛	1	
外傷		} 10 (8.4%)
脱腸手術	2	
外傷	8	
慢性疾患		} 8 (6.7%)
肺結核	6	
胃炎	1	
白血球減少症	1	
先天性		} 7 (5.9%)
精管欠損	1	
その他	6	

相関々係はないとしている。

原爆による被爆者は12例であるが、原爆被爆による障害の報告はかなりあり、大越等は被爆3カ月後において被検者の 1/3 が精子数において不妊状態にあり、精子数と被爆距離の関係では 3km 以内から精子減少があらわれ、2.6km から不妊が存在し、1.6km では 50%、0.6 km で全部が不妊になると云い、石川は広島における造精機能障害は9カ月が最も高度となり、1年10カ月後には著明に回復していると報告し、村上は1.5km 以上離れた被爆者或は二次放射能を受けた者では、全例が20カ月後には造精機能は回復すると報告している。原爆投下直後の地上における大体の照射線量は仁科によると500m 以内 1000 γ 、1000m 以内 800 γ 、1500m 以内 500 γ 、2000m 以内 300 γ であると云う、これに Glucksmann,

Schinz の説を根拠にすれば 1.5m 以内のものは水久去勢 2km 前後で一過性去勢を受けたことになる。我々の例では 1km 以内無精子症 1例、2km 以内 2例、2.5km 以内 2例、二次放射能 2例、その他 5例が減精子症であった。

レントゲン照射の 5例は技師であり、1例は痔疾に対しレントゲン総量は明らかではないが42回にわたり照射を行なっている。

慢性消耗性疾患である肺結核は 6例であるが、結核性副睾丸炎は 3例であり、淋疾は 7例であり、以前の如く淋疾による精子通過障害によるものは今日の様に抗生物質の発達した時代には余り重要視されなくなった感があった。

6. 精液検査

妊孕性を最もよく表すのは精液であり、その中でも直接関係のあるのは精子であることは論をまたない、即ち精子数、形態、運動性が重要視され、精子数の妊孕性の限界は諸家によつて意見の一致しないところであるが、1ml 中に 6000万、5000万、4000万に最低限界をおいている。更に精液量、運動率、精子数より Farris, Sandler, Hinglais, 高島, 村山, 飯塚らは妊孕係数をもうけて精液の総合判定規準が考按されている。精漿に関しては果糖、酸フォスファターゼ、クエン酸等の生化学的測定が行われており、その一部はすでに報告されたが、ここでは精子数に関し第 6 表の如く示した。我々の最低基準は Hotchkiss, Farris, MacLeod らに従つて 5000万、運動率 60% としている。精子数 5000 万以上であるにもかかわらず殆んど運動精子を認めなかつた所謂、精子死滅症 1例があつた以外に先天性精管欠損症 1例があつた。

人精液の妊孕性の評価で精漿量、精漿の生化学的評価もゆるがせに出来ず、精液量は減精子症の平均 2.8cc (6.0~1.5cc)、無精子症の 3.2cc (6.0~0.6cc) であり、

第 6 表 精液検査 (精子数)

	例数	百分率
減精子症	78	41.7%
無精子症	100	53.5
(先天性精管欠損症)	(1)	
精子死滅症	1	0.5
精液採取不能	8	4.3

無精子症には 5cc 以上の例と極めて少量の 2群に分かれる傾向を示した。果糖量については正常者 105.5~400 mg/dl で平均 268.9mg/dl、減精子症 47.9~613.2mg/dl 平均 236.8mg/dl、無精子症の 55.5~485.8mg/dl で平均 249.7mg/dl で、瀬川の正常 3.0mg/cc、乏精子症 2.8mg/cc,

無精子症 3.5mg/cc の如く無精子症より正常群が高値ではなかつた。

7. 睪丸組織像

睪丸組織検査はすでに行つた機能検査と併わせて、予後、治療決定に十分な価値があると考えられ、我々が行つた 66 例について示した (第 7 表)。これは Nelson (1953) の分類を修正した市川の分類に準じたもので Spermatogenic arrest の高度のものは精祖細胞→第一次精母細胞→第二次精母細胞→精子細胞の造精機転のいずれかで停止し、精子成熟がみられず、精子形成細胞の数の少ないものであるが、中等度、軽度は所謂、Hypospermatogenesis で一応精子形成が認められるがその程度で 2 段階に分類したものである。

第 7 表 生検睪丸組織像

	無精子症	減精子症	精液採取不能
Fibrosis	9 (13.6%)		3 (4.8%)
Germinal cell Aplasia	14 (21.2%)		
Spermatogenic Arrest	17 (25.8%)	17 (25.8%)	2 (3.0%)
高度	10	1	1
中等度	4	9	
軽度	3	7	1
Normal	2 (3.0%)	2 (3.0%)	

我々の生検組織片は皮膚切開に依つて得たもので、Punch 法では、しばしば検索に不十分な大きさになり易いが、その点を十分を考慮して採取した。1カ所の小片によつて睪丸の全貌を明らかにしうるかどうか Tillinger (1957) は 3% の誤診可能性を認めている。無精子症に通過障害のない正常像又可成りの精子形成態を認めた例があるが、これが 3% の範疇のものであると決定することは出来ず、臨床的解決がのぞまれるところである。

8. 精囊腺レントゲン像

不妊と精囊腺線形態について本邦では森、高柳、山本、難波によつて追求されているが、我々も 41 例について行つた。これは精子通過障害を明らかにする一方精囊腺の發育状態、病的所見を明らかにし、それと精子数との関係を石神、森の分類に従つて第 8 表に示した。無精子症及び減精子症では大半が II 型に属し、主管が十分發育し、憩室の發育が不良であると云うことは正常の發育をとげた精囊腺が後天的に何らかの障害がおきたと考えられる。これは正常發育をなした睪丸における精細管の造精機転が何らかの障害で、中止又は不全となつたこと

第 8 表 精囊腺レントゲン像

石神、森の分類		無精子症	減精子症	精液採取不能
主管の形態大憩室の發育小	I	6 (23.1%)	3 (33.3%)	
主管の形態大憩室の發育小	II	12 (46.1%)	4 (44.5%)	2 (33.3%)
主管の形態小憩室の發育大	III	4 (15.4%)	2 (22.2%)	
主管の形態小憩室の發育小	IV	4 (15.4%)		4 (66.7%)
		26	9	6

と共通するところがある。精液採取不能例では 2/3 が IV 型に属していた。山本によると無精子症及び減精子症ともに II 型を示すものが約半数で、I 型に属するものも夫々 25% で両者に差がなく、III 型は減精子症に多く、IV 型は逆に無精子症に多くあつたと述べ、難波は石神、森の分類に 4 型のいずれにも属さない管腔或は憩室、又は何れもが異常に拡張乃至は陰影欠損を示し、或はその辺縁不規則なる V 型を加えて分類し、不妊症では I 型を示すものが多く、次いで II 型であり、これは睪丸の造精機能障害が思春期以後におこり、しかも睪丸間質細胞に障害が少ないものであるとしている。

総括並びに結語

昭和 32 年より 38 年までの 7 年間に広大泌尿器科外来を訪れた男性不妊患者について臨床的統計的観察を行つた。

1. 頻度は外来患者総数 6241 名に対し 187 名で 3.0% 男性外来患者総数 3966 名に対して 4.7% であつた。
2. 初診時年齢は 20~46 歳で 30~34 歳が最も多く約半数であつた。
3. 結婚より来院までの期間は 1~20 年で 5 年以内が半数以上 (66.9%) であつた。
4. 職業別では教員が比較的多かつた。
5. 既往疾患では高熱疾患 41 例 (34.5%)、流行性耳下腺炎 20 例 (16.8%) が多く、次いで原爆被爆者 12 例 (10.1%) であつた。
6. 精液所見では無精子症 100 例 (53.5%) この中先天性精管欠損症 1 例があり、減精子症 78 例 (41.7%)、精子死滅症 1 例を認めた。
7. 睪丸生検では Fibrosis 12 例 (18.4%)、Germinal cell Aplasia 14 例 (21.2%)、Spermatogenic Arrest 36 例 (54.6%)、Normal 4 (6.0%) であつた。
8. 精囊腺線像では大半が II 型に属し 18 例 (43.9

%) であり, IV型は無精子症, 精液採取不能例の 8 例であつた。

(本稿の要旨は第 4 回日本不妊学会中国四国支部総会において発表した)。

文 献

- 1) Mazer, C., Israel, S. L. & Charney, C. W. :
Pennsylvania Med. Jour., 41 ; 1009, 1938.
- 2) Farris, E. J. : J. Urol., 61 ; 1099, 1949.
- 3) 鷺見 : 日産婦誌, 11 ; 1285, 1957.
- 4) 飯塚 : 産婦世界, 6 ; 575, 1954.
- 5) 田坂 : 日不妊会誌, 8 ; 28, 1963.
- 6) 山本 : 泌尿紀要, 7 ; 699, 1961.
- 7) 百瀬, 片山, 島崎 : 日不妊会誌, 7 ; 226, 1961.
- 8) 中野 : 日泌会誌, 33 ; 179, 1962.
- 9) 酒徳 : 泌尿紀要, 4 ; 610, 1958.
- 10) Scott, L. S. : Brit. J. Urol., 32 ; 183, 1960.
- 11) 大越 : 原爆災害調査報告書, 720, 1953.
- 12) 石川 : 原爆災害調査報告書, 724, 1953.
- 13) 坂倉, 金子, 横山, 佐々木, 泉, 青木 : ホと臨床
11 ; 149, 1963.
- 14) 瀬川 : 日泌会誌, 48 ; 869, 1957.
- 15) Nelson, W. O. : J.A.M.A., 151 ; 449, 1953.
- 16) 市川, 熊本, 広瀬, 木下, 松本 : ホと臨床, 11 ;
129, 1963.
- 17) Mannion, R. A. and Cottrell, T. L. C. : J.
Urol., 85 ; 953, 1961.
- 18) 森 : 泌尿紀要, 3 ; 543, 1957.
- 19) 山本 : 泌尿紀要, 9 ; 481, 1963.
- 20) 難波 : 岡山医会誌, 75 ; 389, 1963.
- 21) 碓井 : 泌尿紀要, 6 ; 998, 1960.

Clinical Statistical Study on Male Infertility

**Tokuji Kato, Masashi Yanagihara,
Yasutami Tanabe, and
Hiromi Tanaka**

From the Department of Urology, School
of Medicine, Hiroshima Univ.
(Director : Prof. Dr. T. Kato)

An analysis of 187 cases of infertile male patients in our clinic during the period of 1957 to 1963 is presented.

1. Among 6241 outpatients, there were 137 cases (3.0%). Out of 3966 male patients, they occupied 4.7%.

2. 47.5% of them aged between 30 and 34 years old.

3. 66.9% of them visited the hospital within 5 years since their marriage.

4. Occupation of the patients had almost nothing to do with their infertility.

5. Past histories revealed heigh fever disease in 41 cases, epidemic parotitis in 20 cases, atomic bomb exposure in 12 cases, epididymitis, pulmonary tuberculosis and inguinal hernia.

6. Examination of their semen showed 100 azospermia-, 78 oligospermia-, 1 necrospermia- and 8 aspermia-cases.

7. Biopsy specimens were classified to four groups as follows.

- | | |
|--------------------------|-----------|
| 1. Fibrosis | 12 cases. |
| 2. Germinal cell aplasia | 14 cases. |
| 3. Speratogenic arrest | 36 cases. |
| 4. Normal | 4 cases. |

8. Seminal vesiculograms were classified according to Ishigami-Mori's classification as followed.

- | | |
|----------|-----------|
| 1st type | 9 cases. |
| 2nd type | 18 cases. |
| 3rd type | 6 cases. |
| 4th type | 8 cases. |

ANDROGEN STERILITY(綜説)

Review of "Androgen Sterility"

新潟大学医学部産婦人科教室

教授 鈴木 雅 洲

Masakuni SUZUKI

副手 広井 正 彦

Masahiko HIROI

The Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata
University School of Medicine

性機能は間脳、下垂体、末梢腺系の綜合された姿としてあらわれることは論をまたない。近年、Pfeiffer, Bradbury により発見された androgen-induced sterility の問題は、Gorski, Barraclough, Johnson, Swanson, Jacobsohn らにより詳細に検討され、その発生機序もほぼ明らかになりつつあり、性機能調節機序の解明のためにも極めて興味ある研究課題である。

従つて、著者らは androgen sterility の問題を主として最近の文献より検索し、androgen 投与量と不妊、下垂体及び性器の所見、androgen-sterilized rat の視床下部電気刺激と排卵現象、視床下部破壊と卵巣、下垂体 LH 含有量、FSH, HCG, Estradiol 投与の影響、anabolic steroid 投与による効果などの点を通覧し、その発生機序について検討を加え、androgen 投与不妊及び持続発情の原因は排卵に先立つて LH の週期的放出に重要な supraoptic-preoptic structure の機能障害によることを綜説した。

緒 言

Aschheim-Zondek¹⁾(1927) により下垂体前葉の性機能に対する意義が重要視されて以来、下垂体と性腺との関係が究明され、更に近年新しい研究手段により下垂体 gonadotropin 分泌は上位の間脳視床下部の支配下にあることが明らかになり、間脳、下垂体、卵巣は一つの機能環と見なされるに至つた。

然るに gonadotropin 分泌を調節している性中枢の問題に関しても、中枢の刺激、破壊実験より出発し多くの方法論的展開を認め、近年ようやく視床下部性の neuro-humoral substance の解明と電気生理学の導入により大脳辺縁系と中脳網様体系の意義が重要視され、性機能に関連した中枢の微妙なからくりの断面が明らかにされつつあるが、また最近問題になつて来た Androgen Sterility の課題も性中枢の研究に対する新しい問題を提供するものであり、極めて興味ある点である。そこでこの問題を

文献的に考察した。

Androgen Sterility の意義

Pfeiffer²⁾(1936) は生後まもなくの雌性ラットに辜丸組織を移植すると、成熟しても排卵しないことを初めて報告し、その後 Bradbury³⁾(1941) は androgen の注射によつても同様な事実の起ることを発見した。なお、その発生機序を解明するために、生後まもなくの時期に androgen の注射をうけたことのある成熟雌性ラットの卵巣 (Bradbury³⁾, 1941) 及び下垂体 (Segal, Johnson⁴⁾, 1959) を他の正常ラットに移植すると、正常な性周期を営むことより、androgen の作用部位は中枢神経系のレベルにおいて行われていることを示唆している。

従つてこのように生後まもなく androgen の投与をうけて排卵機構の障害とそれに伴う不妊症を呈したラットを "androgenized female rat", "androgen-sterilized rat" と呼び、かかる症候を "the early-androgen syndrome", "androgen-induced sterility" と一般に称して

いる。

Androgen 投与量と不妊

Gorski, Barraclough⁹⁾ (1963) は生後 5 日目の雌性ラットにいろいろの量の testosterone propionate を 1 回注射し、その後に来る不妊率を算定し、1.25mg 投与時には 99.8% に、10 μ g で 70.6% に、5 μ g で 44% に、1 μ g で 30% にそれぞれ不妊徴候 (sterility syndrome) を来すことを見出し、10 μ g 投与が大部分に不妊を来す最低投与量であると見た。なお、Swanson⁶⁾ (1964) は testosterone propionate の大量投与 (50~100 μ g) は小量投与 (5~10 μ g) よりも早期に不妊徴候を来すことを認めている (第 1 表)。

Androgen 投与量と下垂体及び性器の所見

ラットに種々の量の androgen を投与すると Barraclough⁷⁾ (1961), Gorski, Barraclough⁹⁾ (1963) によれば

不妊ラットの卵巣は対照及び androgen が無効であった群の 1/2 の重量を示し、組織所見においても多数の大卵胞を認めるが、黄体は欠如しており、testosterone propionate 1.25mg 投与ラットと同様な所見を示した。然るに 10 μ g 投与では 30% に黄体を認め、これは正常の性周期を持ち妊娠する能力を有しており、対照と大差ない下垂体及び性器の所見を認めた。

なお、10 μ g 投与不妊ラットでは 1.25mg 不妊ラットと同様な子宮の所見を示し、子宮内膜は緻密でわずかな腺を保有し、上皮は高く肥厚し高い円柱細胞より成つている (第 2 表)。

然るにこれらの所見は testosterone propionate の投与量と観察時期によつても異り、Swanson, van der Werff ten Bosch (1964) によれば、10 週目においては 5 μ g またはそれ以下の量では多くの黄体を認めるが、10 μ g またはそれ以上の投与では約半数に黄体形成と正常と同様の組織所見を示しており、更に 5 μ g 投与 21 週では 7 例中 6 例が無排卵であり、10 μ g 投与 24 週では 29 例中 28 例が無排卵で黄体を欠如し、重量も減少していることを認めている。

従つて約 13 週頃までの androgen 投与ラットでは交

第 1 表 Testosterone propionate 投与量と不妊徴候を来す頻度との関係

生後 5 日目の投与量	使用ラット数	不妊ラット数	不妊率%
1.25 mg	1000	998	99.8
10 μ g	136	96	70.6
5 μ g	25	11	44.0
1 μ g	10	3	30.0

(Gorski, R. A. & Barraclough, C. A. : Endocrinology, 73 : 210, 1963.)

第 2 表 生後 5 日目に testosterone propionate 投与後の成熟ラットの臓器重量

投与量	卵巣所見	使用ラット数	年 齢 (日)	体 量 (g)	卵巣重量 (mg)	屠殺時, mg/100 g 体重		下垂体重量
						子 宮	副 腎	
none	黄体あり	9	101	241	29.8 (72.3 \pm 4.1)	161.8 (390.4 \pm 16.5)	25.1 (60.5 \pm 3.1)	5.9 (14.1 \pm 0.6)
1.25 mg	黄体なし (不妊)	10	101	246	11.9 (29.3 \pm 1.6)	121.2 (297.6 \pm 15.7)	25.8 (63.4 \pm 3.6)	6.9 (16.9 \pm 0.7)
	黄体なし (不妊)	8	123	262	13.4 (35.4 \pm 1.8)	152.0 (393.5 \pm 9.4)	27.2 (76.0 \pm 4.9)	5.7 (14.9 \pm 0.8)
	黄体あり	6	100	230	15.0 (34.9 \pm 3.2)	219.7 (505.1 \pm 43.6)	27.2 (63.1 \pm 5.5)	5.1 (11.9 \pm 5.0)
10 μ g	黄体あり	6	120	265	26.9 (71.4 \pm 1.7)	181.0 (482.4 \pm 38.7)	23.2 (61.3 \pm 2.4)	5.5 (14.5 \pm 0.8)
	黄体なし (不妊)	8	105	238	17.2 (40.9 \pm 1.6)	197.0 (466.6 \pm 12.4)	29.5 (70.1 \pm 2.9)	6.1 (14.5 \pm 0.7)
5 μ g	黄体あり	7	103	257	27.5 (70.7 \pm 4.7)	205.0 (525.0 \pm 35.3)	28.9 (74.6 \pm 4.8)	5.2 (13.5 \pm 0.5)
	黄体なし (不妊)	3	100	239	14.6 (34.6)	187.0 (440.5)	23.3 (55.7)	5.6 (13.3)
1 μ g	黄体あり	7	100	231	28.2 (61.2 \pm 4.3)	129.0 (298.8 \pm 26.2)	24.9 (56.7 \pm 2.1)	5.5 (12.8 \pm 0.7)

(Gorski, R. A. & Barraclough, C. A. : Endocrinology, 73 : 210, 1963.)

第3表 Testosterone propionate 10 μ g 投与不妊ラットの視床下部電気刺激の影響

刺激時期	刺激部位	使用ラット数	排卵ラット数	一個卵巣あたりの平均排卵数
持続発情時	{ 弓状核~腹内側核	11	5	7.9
	{ 視束前~視束上野	9	0	—
Progesterone 投与後の発情前期時	{ 弓状核~腹内側核	9	7	7.0
	{ 視束前~視束上野	8	6	4.0

(Gorski, R. A. & Barraclough, C. A. : Endocrinology, 73 : 210, 1963.)

尾をすれば妊娠する可能性を有している。

Androgen 投与不妊ラットの視床下部刺激と排卵

Gorski, Barraclough⁹⁾ (1963) は生後5日目の雌性ラットに testosterone propionate 10 μ g 1回注射で136例中96例(70.6%)に持続無排卵性不妊(permanent anovulatory sterility)を来すが、このラットを用いて視床下部弓状核~腹内側核を電気刺激をすると11例中5例に排卵をおこす事が出来たが、視束前~視束上野の刺激では無効果であることを見出し、更にこの不妊ラットに progesterone で前処置をしてその発情前期に電気刺激をすると視束前~視束上野の刺激によっても排卵をおこすことが出来ることを発見した(第3表)。

従つて androgen 投与不妊ラットにおいては視束前~視束上野の占める位置は大きく、また排卵における視床下部前部の意義も重視しなければならない。

Androgen 投与不妊ラットの視床下部破壊と卵巣

Gorski, Barraclough⁹⁾ (1962) は正常性周期を有するラットの右側卵巣は左側より5.1%大きく、androgen 不妊ラットでも同様に6.5%の差を有するが、左側卵巣摘除後の右側卵巣の肥大程度を観察し、卵巣摘除後19~20日後では正常ラットで56%の肥大を、androgen 不妊ラットでは33%の肥大を認め、両者に有意の差を認めず、これらは大卵胞形成が主であることを確かめ、更に and-

rogen 不妊ラットで視床下部を破壊すると、左側卵巣摘除後の右側卵巣は16.8%しか肥大せず、破壊しない不妊ラットに比して明らかに肥大度が減少していることにより、視床下部前部の破壊は下垂体前葉からのFSH分泌を阻止するものであるとし、更にFSHの中核とLHの中核はラットの視床下部内で別個に離れて存在するものではなく、持続発情はFSHの分泌よりLHの分泌の平衡障害にもとづくものであると結論している。なおSwansonら⁹⁾(1964)も同様な所見を得ている(第4表)。

Androgen 投与不妊ラットの下垂体 LH 含有量

Gorski, Barraclough⁹⁾ (1962) は下垂体 LH 含有量を Parlow¹⁰⁾ (1958) の ascorbin 酸減少法にて測定し、正常ラットの発情前期では2.2 μ g/mg であるが、排卵をおこす gonadotropin 放出のある発情期では1.08 μ g/mg と LH 濃度は有意に減少することを確かめ、更に androgen 投与不妊ラットでは0.69 μ g/mg と正常発情前期の1/3の濃度であり、これに progesterone を投与すると持続発情ラットでは LH 濃度は0.69~1.19 μ g/mg と有意に増加することを認めた。

なお、progesterone priming 後この androgen 不妊ラットに腹内側核、弓状核を電気刺激をすると LH 含有量は1.19~0.77 μ g/mg と減少し、血中に遊離されたLHは不妊ラットで排卵を起すのに十分であるとしている。

第4表 視床下部の破壊及び非破壊正常ラット及び Androgen 不妊ラットの代償性卵巣肥大

群	使用ラット数	屠殺時体重	卵巣重量(mg/100g 体重)		卵巣肥大率(%)
			左側	右側	
正常群	15	262 \pm 5	12.5 (32.7 \pm 1.3)	13.0 (34.0 \pm 1.1)	5.1 \pm 4.0
一側卵巣摘除視床下部非破壊群	9	274 \pm 13	16.0 (38.1 \pm 2.2)	23.0 (62.3 \pm 2.4)	56.4 \pm 8.8
Androgen 投与不妊群	14	301 \pm 11	5.05 (14.9 \pm 0.9)	5.30 (15.6 \pm 1.0)	6.5 \pm 6.8
Androgen 不妊一側卵巣摘除群	16	276 \pm 7	5.60 (14.4 \pm 0.7)	8.45 (23.1 \pm 2.9)	53.2 \pm 6.1
Androgen 不妊一側卵摘視床下部破壊群	8	289 \pm 7	7.61 (22.0 \pm 0.8)	8.86 (25.4 \pm 1.2)	16.8 \pm 6.1

(Gorski, R. A. & Barraclough, C. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 110 : 298, 1962.)

第 5 表 下垂体 LH 含有量

処 置	使用ラ ット数	体 重 (g)*	卵巣重量 (mg)*	下垂体前葉 重量 (mg)*	下垂体 LH 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mg}$ 湿)*	全下垂体 LH 含有量 (μg)*
正 常 発 情 期	7	259 \pm 6.0	60.4 \pm 6.4	9.0 \pm 0.4	2.20 \pm 0.33	19.9 \pm 3.2
正 常 発 情 期	9	255 \pm 6.0	73.8 \pm 1.5	9.1 \pm 0.7	1.08 \pm 0.16	9.8 \pm 1.4
Androgen 不妊, 持続発 情	6	254 \pm 6.0	32.2 \pm 2.0	11.6 \pm 0.6	0.69 \pm 0.12	8.0 \pm 1.3
持続発情+Progesterone	8	288 \pm 13.0	37.6 \pm 1.1	10.9 \pm 1.1	1.19 \pm 0.15	13.0 \pm 1.6
持続発情+Progesterone と電気刺激	8	266 \pm 19.0	33.2 \pm 7.0	9.4 \pm 1.7	0.77 \pm 0.12	7.2 \pm 1.1

* 平均標準誤差

(Gorski, R. A. & Barraclough, C. A.: Acta Endocrinol., 39: 13, 1962.)

なお, 下垂体前葉中に含まれる全下垂体 LH 含有量で検討すると, 正常雌性ラットの排卵は 10.1 μg LH の放出または発情前期の 51% が必要であり, 更に持続発情ラット下垂体はただ 8.0 μg LH しか含んでいなく, 正常発情前期の 40% に相当し, progesterone 処置は 13 μg までに増加しており, これに視床下部を刺激して排卵後では 7.2 μg までに減少する. かくして androgen 不妊ラットで排卵を起すに必要な LH は 5.8 μg LH または排卵前の 45% であるとのべている (第 5 表).

その他にも androgen 投与不妊ラットでは, 排卵と黄体が欠如していることより, 下垂体 LH の放出が極めて減少していることは明らかであるが, Johnson, Witschi¹¹⁾ (1963) は androgen 不妊両側卵巣摘除ラットと並体結合した正常雄性ラットの androgen 産生能力が増加していないことより, 両側卵巣摘除後に gonadotropin が有意に増加していないとしており, この事実より, 生後早期に androgen 投与により, 下垂体 LH 放出に関する中枢部位の障害があることを指摘している.

一方, Segal, Johnson⁴⁾ (1959) は androgen 投与不妊ラットの下垂体 gonadotropin 含有量は正常雌性ラットの 3~4 倍多く, 雄性ラットの gonadotropin 含有量に匹敵するとのべているが, わずか 2~3 週間の持続発情を示した生後 60 日目の下垂体を用い, weaver-finch assay 法にて測定したものであり, そのデータに関しては今後詳細に検討をしなければならない.

FSH, HCG, Estradiol 投与の影響

Johnson, Witschi¹¹⁾ (1963) は androgen 不妊ラットを用いて, FSH と HCG の卵巣の形態及びホルモン産生に及ぼす影響と, Estradiol の子宮重量及び陰組織像に及ぼす影響を観察した. まず, HCG 投与後において子宮重量増加法により測定された estrogen 産生能力は, 生後 33 日で正常ラットより androgen 投与ラットにおいてかなりの減少を示した. なお HCG 投与 35 日目のラ

ットにおいて子宮重量の有意の増加を認めないが, 卵巣間質の刺激所見を認めた. 更に未熟正常と androgen 投与雌性ラットに FSH を投与すると, 未熟正常ラットのみに卵巣重量の増加を認めた. 従つて androgen 投与雌性ラットにおいては下垂体性 FSH と LH が正常よりかなり低い値をとるものと推定している. その他 estradiol 投与後の腔細胞所見は正常と同様であることよりの外的 estrogen の不活性化は正常時と同様でその作用を保持していると考えられる.

Anabolic Steroid 投与による効果

近年各種の anabolic steroid が産生されているが, androgen の代りに生後早期に anabolic steroid を投与したら如何に性周期及び性器が変化するか興味ある点である.

Jacobsohn¹⁵⁾ (1964) は生後 5 日目の雌性ラットに nortestosterone-phenylpropionate (Durabol) 0.75mg, nortestosterone decanoate (Deca-Durabol) 1.5mg, methyl-androstenolone-oenanthate (Primobolan-Depot) 5.0mg, methandrostenolone (Dianabol) 0.3mg を投与して性器及び性周期を観察し, 特に Durabol, Deca-Durabol は Primobolan, Dianabol より testosterone と同様な作用をつよく有することが明らかになり, anabolic steroid も未熟ラットに投与すると内分泌機能に影響することは, 臨床的に未熟児, 新生児及び小児に投与する時の限界を示すものとしてその使用上の注意をうながしている.

Androgen Sterility の発生機序

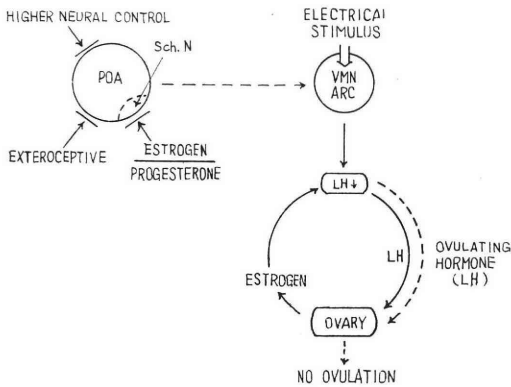
生後まもなくの雌性ラットに睾丸組織を移植 (Pfeiffer²⁾, 1936) または androgen 注射 (Bradbury³⁾, 1941) により, 成熟ラットに無排卵と不妊症を惹起する事実は Bradbury³⁾ (1941) の卵巣移植実験及び, Segal, Johnson⁴⁾ (1959) の下垂体移植実験より, androgen sterility の発生原因は中枢神経系のレベルで行われていることが明らかになり, 従つて間脳視床下部が重要視される至つ

た。

Barraclough, Gorski¹²⁾ (1961) は下垂体前葉より排卵ホルモンの放出を調節している視床下部の機能障害にもとづくものと考え、androgen 10mg 投与により無排卵性持続発情を来したラットに、腹内側核~弓状核に電気刺激を与えたが排卵は起らなかった。従つて androgen 投与不妊ラットの下垂体は視床下部の刺激にもはや反応しなるとの仮説が考えられ、この不妊ラット卵巢により分泌される estrogen の量では下垂体前葉より分泌される gonadotropin を蓄積する能力が減退しているために、視床下部を刺激しても下垂体前葉より排卵に必要な gonadotropin が血中に放出できないのではないかの考えより progesterone を投与して持続発情ラットの LH 分泌を抑制し、ラットを間期に移してより中央隆起部を電気刺激をして排卵を惹起することに成功した。従つて下垂体 LH 含有量を検討すべく、Gorski, Barraclough⁹⁾ (1962) は ascorbin 酸減少法により測定を行い、androgen 投与不妊ラットでは正常発情前期の 1/3 の濃度であり、progesterone を投与すると有意に増加することを確認し、androgen 投与不妊ラットの排卵に必要な下垂体 LH 量は 5.8 μ g LH または排卵前の 45%であることを認めている。

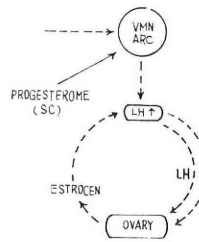
更に Gorski, Barraclough⁹⁾ (1963) は生後 5 日目のラットに testosterone propionate 10 μ g 注射により持続無排卵性不妊を来したラットの視床下部弓状核~腹内側核を刺激して 11 例中 5 例に排卵陽性例を見出したが、この不妊ラットに progesterone 前処置をしてその発情前期に電気刺激をすると、視束前野~視束上野刺激でも排卵陽性例を 8 例中 6 例にめており、androgen 投与の不妊及び持続発情の原因は排卵に先立つて LH の周期的放出に重要であると考えらている supraoptic-preoptic str-

第 1 図

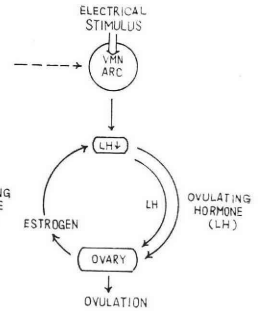


Gorski, R. A. & Barraclough, C. A. : Acta endocrinol., 39 ; 13, 1962

第 2 図



第 3 図



Abbreviations used in this and Fig. 4 : POA, preoptic area ; Sch. N., suprachiasmatic nucleus ; VMN, ventral medial nucleus ; ARC, arcuate nucleus.

(Gorski, R. A. & Barraclough, C. A. : Acta Endocrinol., 39 ; 13, 1962)

ucture の機能的変化によるものであると結論している (第 1, 2, 3 図)。

一方, Taleisnik, McCann¹³⁾ (1961) は視床下部前部を破壊すると持続発情を来し、下垂体 LH 含有量は著明に減少すると報告しており、これらの結果は Greep, Chester-Jones¹⁴⁾ (1950) が estrogen を長期間投与すると雌性ラットの下垂体前葉に貯えられる LH 含有量が減少するとの報告と一致するものである。

なお, Gorski, Barraclough⁹⁾ (1962) は視床下部前部を破壊された androgen 投与不妊ラットでは一側卵巢摘除後他側卵巢の肥大度が正常ラットに比して減少していることより、視床下部前部の破壊は下垂体前葉からの FSH 分泌を阻止するものであるが、FSH と LH の中枢は中央隆起部に存在するものであるとのべている (第 4 図)。

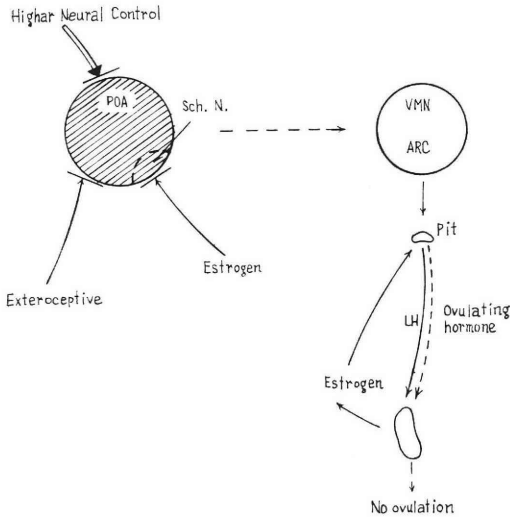
なお, androgen sterility の発生機序に関する詳細な検討は今後の研究をまつほかはない。

結 論

androgen を雄ラットの性的分化をとげる前または steroid に敏感な時期に投与すると性周期が喪失し、gonadotropin 分泌が男性化するといわれる androgen sterility の問題を、最近の文献より綜説した。

近時大脳生理学の飛躍的發展により、性機能の中樞性調節が漸次明らかにされつつあり、androgen sterility の問題も新しい課題を提供して興味ある点であるが、中枢の解剖学的組織化学的検索、電気生理学的観察もされておらず、また排卵と発情の問題もあり今後更に検討を加えなければならない問題を多く含んでいる。

第 4 図



(BarracloUGH, C. A. & Gorski, R. A.:
Endocrinology, 68 ; 68, 1961)

いずれにせよ性機能調節機序の解明のために従来より研究されて来た正攻法に対し、新しい角度よりながめる研究方法を提供するものであり、近時胎児内分泌学及び新生児内分泌学で重要視されつつあるが、その問題とも関連して興味ある研究課題である。

文 献

- 1) Aschheim, S. & Zondek, B. : Klin. Wschr., 6 ; 1322 (1927).
- 2) Pfeiffer, C. A. : Amer. J. Anat., 58 ; 195 (1936).
- 3) Bradbury, J. T. : Endocrinology, 28 ; 101 (1941).
- 4) Segal, S. J. & Johnson, D. C. : Arch. Anat. micr. Morph. Exp., 48 ; 261 (1959).
- 5) Gorski, R. A. & BarracloUGH, C. A. : Endocrinology, 73 ; 210 (1963).
- 6) Swanson, H. E. & van der Werff ten Bosch, J. J. : Acta Endocrinol., 45 ; 1 (1964).
- 7) BarracloUGH, C. A. : Endocrinology, 68 ; 62 (1961).
- 8) Gorski, R. A. & BarracloUGH, C. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 110 ; 298 (1962).
- 9) Gorski, R. A. & BarracloUGH, C. A. : Acta

- Endocrinol., 39 ; 13 (1962).
- 10) Parlow, A. F. : Fed. Proc., 17 ; 402(1958).
- 11) Johnson, D. & Witschi, E. : Endocrinology,
- 12) BarracloUGH, C. A. & Gorski, R. A. : Endocrinology, 68 ; 68 (1961).
- 13) Taleisnik, S. & McCann, S. M. : Endocrinology, 68 ; 263 (1961).
- 14) Greep, R. O. & Chester-Jones, I. : Rec. Prog. Horm. Res., 5 ; 197 (1950).
- 15) Jacobssohn, D. : Acta Endocrinol., 45 ; 402 (1964).

Review of "Androgen Sterility"

Masakuni Suzuki and Masahiko Hiroi

The Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine

It is clear that the sexual function proceeds under general cooperation between the hypothalamus, Hypophysis and ovaries. The problem of "androgen-induced sterility", which was found by Pfeiffer and Bradbury, was investigated by Gorski, BarracloUGH, Johnson, Swanson, Jacobssohn etc. in detail recently. Mechanism of occurrence of such sterility is also becoming clear. Furthermore, the results of these researches may be worthwhile to elucidate the mechanism of central control of sexual functions.

Accordingly, the authors quoted papers on this phenomenon from recent publications and summarized. Recent experiments on this sterility were conducted in the following standpoints :

Effects of dosage of androgen-administration on sterility frequency ; Findings of the hypophysis and the sex-organs ; Ovulation caused by electric stimulation or lesion of the hypothalamus in the androgen-sterilized rat ; Content of LH in such rats ; Effects of FSH, HCG, estradiol and anabolic steroid on the sterility.

After consideration on the mechanism of androgen-induced sterility, preoptic and/or suprachiasmatic areas of the hypothalamus may be deleteriously affected by prepubertal administration of androgen and sterility may occur as result of malfunction of the hypothalamic regulation on the adenohipophyseal release of ovulating hormone.

女性性器結核症の肉眼的分類の試み

A Gross Classification of Pelvic Tuberculosis

福島県立医科大学産婦人科学教室 (主任 貴家寛而)

新野香逸 三浦邦義
Koitsu NIINO Kuniyoshi MIURA
三瓶賢一 関本昭治
Kenichi SANPEI Syozi SEKIMOTO

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Fukushima Medical College,
(Chief: Prof. Kanji Kika)

最近6年間に於て当教室で開腹した59例の女性性器結核症の肉眼的分類を試み、その病変の広がり、性質より次の如く分類した。

- 1) 内性器結核型 (子宮卵管型, 卵管型, 卵管卵巢型, 混合型),
- 2) 腹膜性器結核型 (炎症性浸出型, 癒着性増殖型),
- 3) 腹膜結核型 (炎症性浸出型, 癒着性増殖型).

これらの中で、腹膜性器結核型が最も多く、次いで内性器結核型が多く、前者では炎症性浸出型、後者では卵管型、子宮卵管型が圧倒的に多かつた。

これらの肉眼的分類と子宮卵管透影像との関係について観察すると、内性器結核は、いわゆる結核特異像が主な所見であり、腹膜性器結核型では結核特異像の他に、腹腔内全体の変化、即ち腹腔内癒着像、石灰化像等が加味された像を呈する。

本分類は臨床的、特に治療及び予後判定上、簡便な点が少なくない。

I 緒 言

1つの疾患をいくつかの共通な徴候によつてその病型を分類する事は、臨床上治療を行つたり、予後を決定するためにも必要な事である。女性性器結核症に於ても同様であり、この方面に対する努力は古くから多くの人によつて試みられている。しかしながら、本症の場合、臨床的に特徴的な徴候が必ずしも常に存在するとは限らず、又、他の婦人科学的疾患、例えば慢性卵管炎、卵管水腫その他の非特異的炎症像の所見との区別は決して容易ではなく、すべてを満足し、包括する様な分類は見当らない様である。

著者らは開腹した女性性器結核症を開腹時の肉眼的所見からの分類を試み、これと子宮卵管造影像 (以下、HSG と略記する) との関係について観察し、加えて本症の子宮外妊娠例につき検討したので報告する。

II 女性性器結核症の頻度

昭和33年1月1日より昭和38年12月31日までの当科外来における新患総数は19,109例であり、このうち性器結核症の診断をうけたものは136例(0.71%)である。この136例のうち組織学的に結核を証明したものは82例でその内訳は、原発性不妊61例、続発性不妊9例、非不妊12例であり、臨床的にHSGその他によつて結核と診断したものは54例でその内訳は、原発性不妊46例、続発性不妊4例、非不妊4例であつた。

これらの患者の結核性疾患の既往歴についてみると、組織学的に結核を証明した82例中結核性既往のあるものは57例、臨床的に結核と診断した54例中結核性既往歴のあるものは40例であつた(第1表)。

136例の性器結核症のうちで開腹手術を行つたものは59例で、39例は不妊症(原発性不妊34例、続発性不妊5

第 1 表 性器結核症の内訳及び結核性既往例数

区 分	例 数	結核性疾患既往あるもの(例数)
組織学的結核	82	57
原発性不妊	60	42
続発性不妊	7	4
非不妊	15	11
臨床的結核	54	40
原発性不妊	46	34
続発性不妊	4	3
非不妊	4	3
計	136	97

第 2 表 開腹した性器結核症の内訳及び結核性既往例数

性器結核症	136例	結核性疾患既往あるもの(例数)
開腹手術例	56	51
不妊症	39	36
原発性不妊	34	33
続発性不妊	5	3
非不妊	12	7
子宮外妊娠	8	7

腹腔内肉眼的の所見から次の如き分類を試みた。

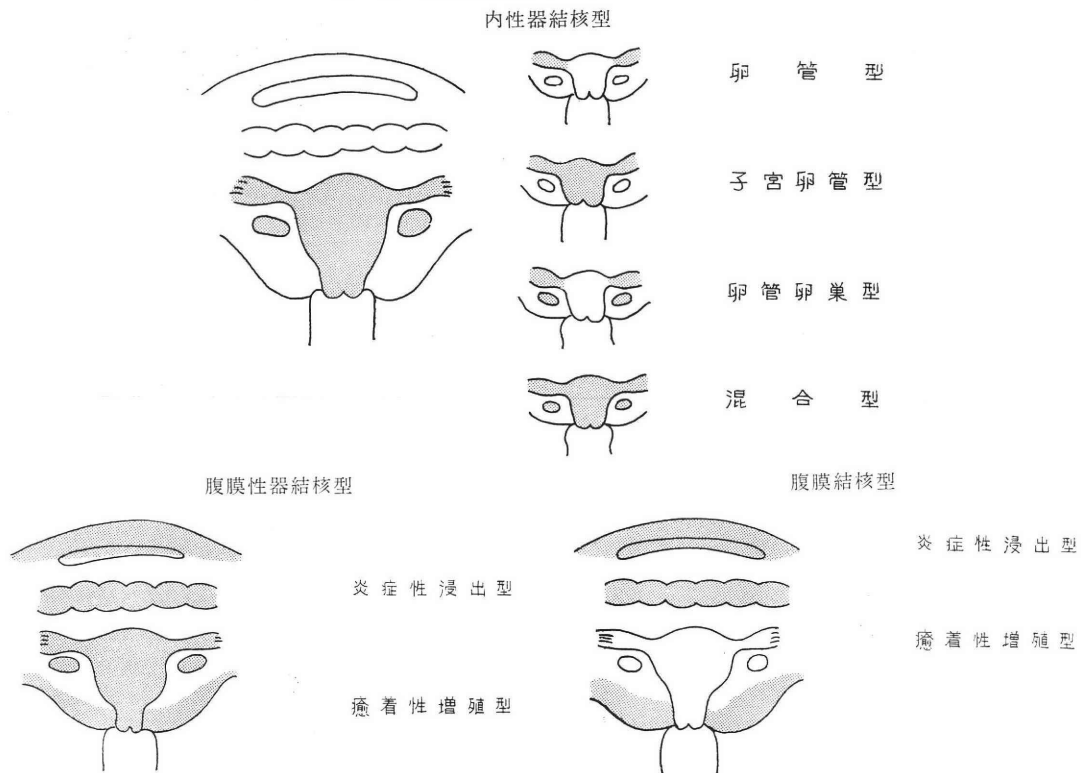
- 1) 内性器結核型
 - 子宮卵管型
 - 卵管型
 - 卵管卵巣型
 - 混合型
- 2) 腹膜性器結核型
 - 炎症性浸出型
 - 癒着性増殖型
- 3) 腹膜結核型
 - 炎症性浸出型
 - 癒着性増殖型

例), 非不妊症のもの12例, 子宮外妊娠は8例であつた。
 これらの開腹した性器結核症の結核性既往歴をみるとその殆んどが何らかの結核性既往歴を有し, 原発性不妊34例中33例に, 続発性不妊5例中4例に, 非不妊12例中7例に, 外妊8例中7例に結核性既往歴を有している事は注目に値する(第2表)。

III 女性性器結核症の開腹時肉眼的分類(第1図)

著者らは開腹手術を行つた女性性器結核症を開腹時の

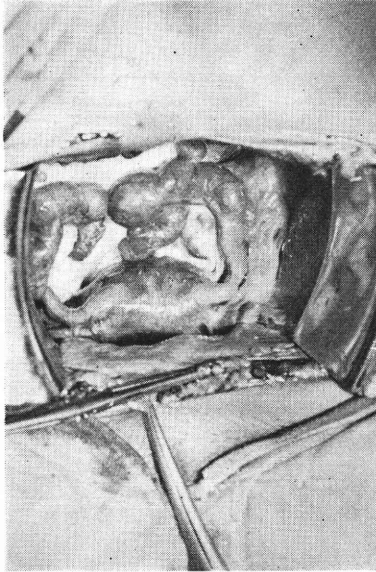
第 1 図 女性性器結核症の開腹時肉眼的分類



以上の各型について少しく説明を加える.

1) 内性器結核型

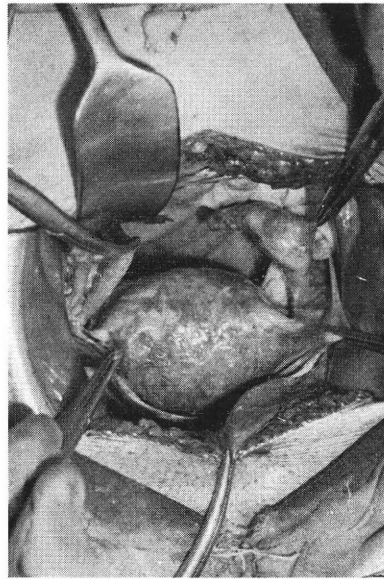
開腹時肉眼的に結核性症変が主に内性器に局限してみられるもので、これをその病変の存在部位から、子宮卵管型、卵管型、卵管卵巣型、混合型に分類した(第2~1, 2図, 第3~1, 2図, 第4~1, 2図).



第2-1図 (GY-38-8)

内性器結核型：卵管型、

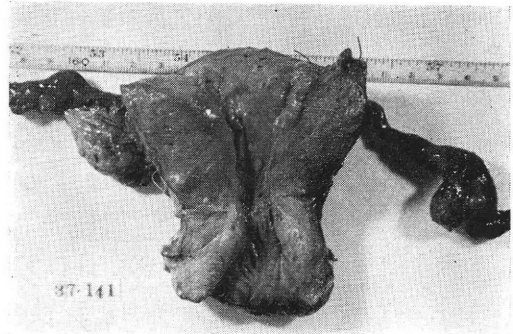
子宮は正常で両側卵管は肥大し特に膨大部に著明で内腔に乾酪性物質がまっている



第3-1図 (GY-37-141)

内性器結核型：子宮卵管型、

子宮はやや増大し、子宮漿膜面に結核性小結節を有し、右卵管はほぼ正常、左卵管は少々肥大している。



第3-2図

剔出子宮 (同上)

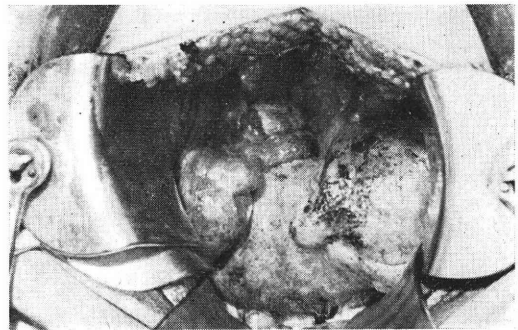


第2-2図

剔出卵管 (同上)

2) 腹膜性結核型

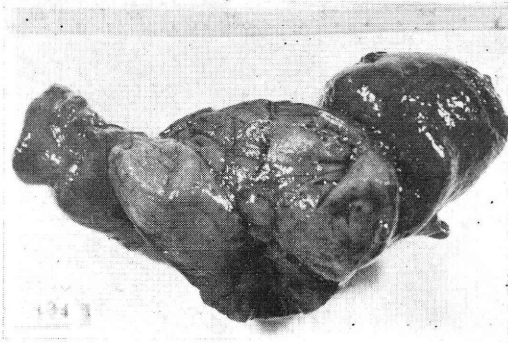
これは開腹時、結核性病変が内性器のみならず、腹膜、大網、消化管漿膜等にもみられるもので、これを炎症性浸出型、癒着性増殖型に分類し、前者は内性器諸臓器の肥大が強く、結節形成や骨盤内諸臓器間の癒着が少ないものとし、後者は内性器諸器管の



第4-1図 (GY-37-334)

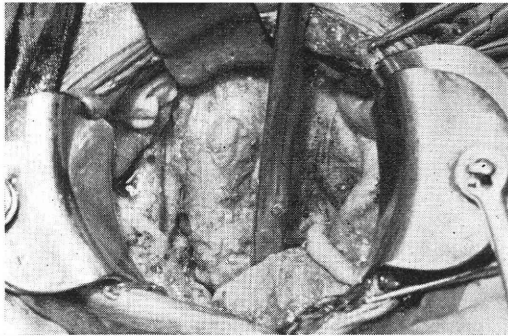
内性器結核型：卵管卵巣型。

子宮はやや肥大しているが結核性変化は表面からはみられない、卵管は両側共に膿瘍を形成し、卵巣を巻き込み卵管卵巣膿瘍を形成している。



第 4—2 図
剔出子宮 (同上)

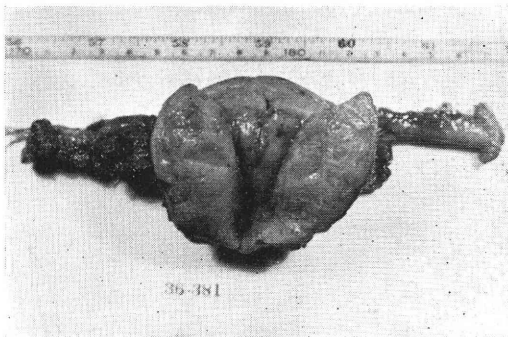
肥大は軽度で、結節形成がみられ、骨盤内諸臓器間の癒着がみられるものとした (第 5-1, 2 図, 第 6-1 7 図).



第 5—1 図 (GY-36-381)

腹膜性器結核型：炎症性浸出型

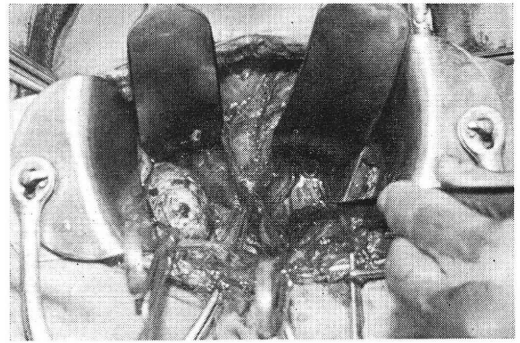
子宮漿膜、卵管、卵巣、消化管漿膜、骨盤腹膜等に無数の細かい結核結節をみとめるが癒着は殆んどなく、腹水が約 300cc みられた。



第 5—2 図 (同上)
剔出子宮。

3) 腹膜結核型

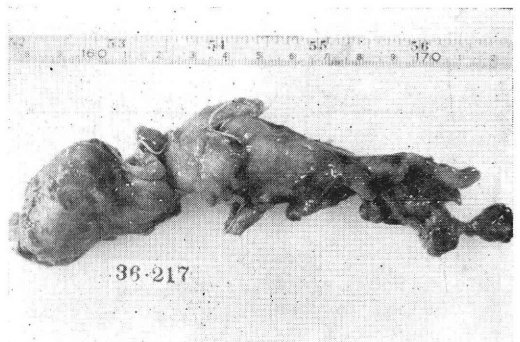
開腹時、内性器の結核性病変はむしろ軽度で、主として骨盤内腹膜、大網、消化管漿膜等に結核性病変



第 6—1 図 (GY-36-217)

腹膜性器結核型：癒着性増殖型、

腸管は全体として線維性癒着があり、多数の結核結節があり卵管、卵巣、子宮等にも結核性変化がみられた。



第 6—2 図
剔出卵管 (同上)

のみみられるもので、これを前述の腹膜性器結核型の場合の如く、炎症性浸出型と癒着性増殖型の 2 型に分類した。

元来、炎症性浸出型及び癒着性増殖型という分け方は主として卵管結核の肉眼分類に用いられているものであるが、この分類法を卵管だけでなく、内性器全体及び腹膜の所見に取り入れて分類を試みたものである。

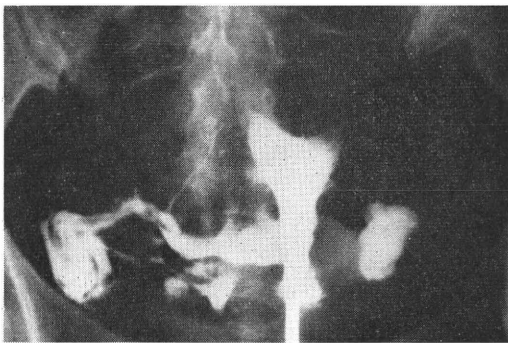
以上の如く分類すると、59 例の開腹した女性性器結核症は第 3 表に示す如くであり、腹膜性器結核型が最も多く 33 例で、次いで内性器結核型が 23 例で、腹膜結核型は 3 例にみられたのである。内性器結核型では卵管型子宮卵管型が圧倒的に多く、それぞれ 10 例、9 例であった。腹膜性器結核型、腹膜結核型では炎症性浸出型が比較的多い様である (第 3 表)。

IV 開腹時肉眼的分類と HSG との関係

従来、女性性器結核症の HSG 所見として幾つかの、

第3表 各病型の例数

病型分類	例数
内性器結核型	23
卵管型	10
子宮卵管型	9
卵管卵巢型	3
混合型	1
腹膜性器結核型	33
炎症性浸出型	18
癒着性増殖型	15
腹膜結核型	3
炎症性浸出型	2
癒着性増殖型	1
計	59



第7図 (H-38-g)

内性器結核型：卵管型，

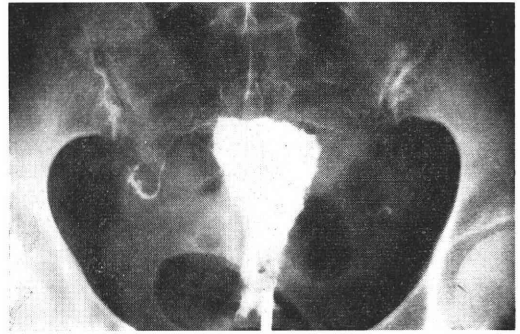
子宮は正常，両側卵管は水腫を形成し右側卵管はレリーフ像で軽度の疏通性があり，骨盤腔内には特別の異常陰影はみられない。



第8図 (H-37-157)

内性器結核型：卵管型。

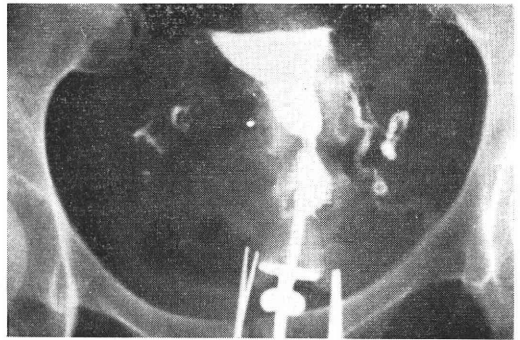
子宮は正常，両側卵管はレトルト像を示し疏通性はみられず骨盤内拡散もみられない。



第9図 (H-829)

内性器結核型：子宮卵管型。

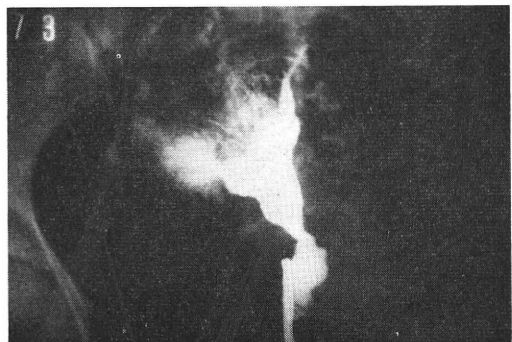
子宮腔は軽度増大しアトニー像を示し，子宮内腔は微細不整像を示している。両側卵管，特に右側は鏽針金像，卵管壁侵入像を示している。



第10図 (H-55)

内性器結核型：子宮卵管型。

子宮は正常大であるが左側壁に著明な脈管像をみとめ，頸管には羽毛像が明瞭に出ている。卵管は一部鏽針金像を示し菊花蕾像を示している。



第11図 (H-693)

腹膜性器結核型。

子宮は著明な脈管像を示し骨盤内腔には無数の不整形な石灰化像をみとめる。



第12図 (H-90)

腹膜性器結核型.

子宮は萎縮像, 微細内腔不整像, 脈管像をみとめ卵管は銹針金像を示している. 又骨盤腔内には小さな石灰化像をみとめる.

いわゆる結核特異像があげられており, HSG の本症に対する診断的価値が論議の対象とされて来ている. 著者らの肉眼的分類と HSG の関係を見ると, 内性器結核型では, 子宮内腔不整像, 子宮脈管像, 子宮萎縮像, 銹針金像, 菊花蕾像, レリーフ像, レトルト像, 等が主な所見である. 腹膜性器結核型になると, これらの結核特異像の他に, 骨盤内腔全体の変化即ち, 骨盤腔内癒着像石灰化像等が加味された像を呈する様であり, 特に癒着性増殖型にその傾向が強い様である. 腹膜結核型については例数が少ないので尚検討中である (第7, 8, 9, 10, 11, 12 図).

V 考 按

女性性器結核症の分類に関する報告及び研究はその分類しようとする観点から種々試みられており, 肉眼的分類, 組織学的分類, HSG による分類, 或は又, それらを参考とした臨床的な観点からの分類等種々に行われている. 前述の如く, 女性性器結核症の場合には特有の症状を欠くために総合的なすべてを満足する様な分類を行うことは仲々むずかしい問題であるが, それにもかかわらず, 臨床的に本症を分類しようとする試みは, 古くは *Stoeckel* の分類を始めとして, 近年に至り *Bachmann und Waitz* の分類, 更に最近では *Aburel und Petrescu* の分類がある.

Stoeckel は主に卵管結核について, 結核性腹膜炎の合併の有無から分類し, 結核性腹膜炎が合併しているものを *Äussentuberkulose* とし, 卵管内膜, 筋層等に結核性変化があつて腹膜炎を合併していないものを *Innentuberkulose* と分類している. 又, 腹膜結核については腹水の有無によつて腹水型と乾性 (*trockene Form*) とに分け, 前者は腹水があり腹膜に粟粒大の結核結節のある

ものとし, 後者は腹水がみられず, 腹腔内に高度の癒着と乾酪性滲出物がみられるものとした. 而して両者の混在するものを混合型と名づけている.

1952 年になり *Borrow and Batt* は 45 例の本症の手術例を観察し腹水型, 卵管型, 進展型, 子宮型に分類し更に進展型を進行型, 潜在型に分類している. 即ち 1) 腹水型—主に腹膜に結核の存在するもので性器には結核性病変が全くないか, あつても極く軽度なもの, 2) 卵管型—主として卵管に局限して結核性変化がみられ卵管溜膿腫や結核性峡部卵管炎等を形成するもの, 3) 進展型—潜在型は骨盤腔内に病変が及んでいるが多少の癒着があり自然治癒の傾向のあるものを, 進行型は広汎な進行性の病変があり癒着も強く時に腹壁癒着を形成する様なものを云う. 4) 子宮型—いわゆる孤立性子宮結核をこれに入れて. 而して卵管型が 48.89% で最も多く次いで進展型が 39.9% であつたという.

Borrow and Batt の分類に対し, 1955 年 *Bachmann und Waitz* は先づ本症を続発性のものと原発性のものに分け, それぞれ, 腹膜型 (腹水型, 癒着型), 卵管型 (腸管を包被した型—*Konglomerattumor*), 腫瘤形成のない型), 卵巣型, 子宮型, 外性器型の 5 型に分類している.

Bachmann und Waitz の分類は本症の臨床所見及び検査成績を考慮に入れて分類したものであり, 腹膜型は組織検査や細菌培養によつて内膜結核の存在がたしかめられ, 且つ腹膜にも病変がみられるもの, 卵管型の腸管を包被した型は卵管溜膿腫が腸管に穿孔したものの, 腫瘤形成のない型では組織学的には陰性であるが細菌培養では陽性のもの, 卵巣型は卵巣に波及した病変のために月経異常を来したもの, 子宮型では内膜組織検, 培養共に陽性で内診上付属器に圧痛のあるもの, 外性器型は陰部, 外陰等の結核を包括している. しかし, 原発性のものについての説明はされておらず, 現今では原発性性器結核の存在が疑われているからこの項目は不要であると思われる.

以上の様な分類に対して 1959 年, *Aburel und Petrescu* は弾力性のある, そして診断, 予後及び治療に有用な分類として非常に詳細な分類法を提案している. 即ち, 先ず次の 4 つの大きな群:

1. 子宮及び付属器に小変化を有する型
2. 子宮及び付属器に大変化を有する放置された型
3. 合併型
4. 臨床的に治癒した状態のもの.

に分類し更に各群を細分している.

第 1 群

- 1) 結核性子宮付属器炎の小変化のある初期型
- 2) 腹水或は増殖性の腹膜炎を合併した小変化を有す

る子宮附属器炎.

- 3) 機能障害を併う小変化を有する慢性子宮附属器炎
a) 月経障害を併う型, b) 子宮及び附属器の發育不全を有する型, c) 不妊を併う型, d) 月経痛その他の疼痛を併う型. e) 無症状型. f) 結核性内膜炎の帯下を併う型. g) 更年期型.

第II群

- 1) 線維漿液性 (fibro-seröse) 子宮附属器炎.
2) 線維乾酪性 (fibrös-käsige) 子宮附属器炎.
3) 腹水を併う子宮附属器炎.
4) 卵管, 卵巣に寒性膿瘍を併う型.
5) 腫瘍状増殖性 (geschwurstartige-hypertrophische) 筋層炎.

第III群

- 1) 妊娠, 産褥と合併したもの.
2) 子宮筋腫と合併したもの.
3) 癌と合併したもの.
4) 通常感染と合併したもの.

第IV群.

- 1) 子宮, 卵管の發育不全, 卵管閉塞.
2) 骨盤漿膜の癒着したもの.
3) 後続する神経内分泌障害のあるもの.
4) 骨盤神経痛 (Beckenneuralgie).
5) 子宮の諸症状 (Uterussymptome).

以上が *Aburel* と *Petrescu* の分類である.

その他古くは *Dietel* の hohe Tuberkulose, niedere Tuberkulose 等の分類がある.

さて以上の如く *Stoekel* の古典的な分類から *Aburel* und *Petrescu* の分類に至るまで, 多種多様な分類がなされ, 特に *Aburel* und *Petrescu* の分類は非常に細かく細分された分類である.

しかしながら, あまりにも単純すぎる分類, 或はあまりにも複雑すぎる分類方法では, 実際的にも, 臨床的にも不便を感じる場合が生じて来る. 例えば *Aburel* und *Petrescu* の分類であまりにも複雑に過ぎ1つの症例を何れの項目に入れるかに迷わざるをえない. 又, 症例によっては全く相反するものになる可能性もあり, 1症例に種々の要素が入った場合は分類不可能という事にもなりかねないのでないだろうか.

以上の点を考慮して著者らは前述の如き割に単純な分類法を試みたのである. ただ, この分類法をとりあげた場合, 開腹手術を行わなければ病型を決定する事は出来ない. この点を考慮して著者らはその解決の1つの手がかりとして, HSG 所見と肉眼的分類との関係を観察したが, 前にのべた如く, 内性器結核型では主として, いわゆる結核特異像を示すものが多く, 腹膜性器結核型で

はこれら結核特異像に骨盤腔内全体の変化が加味された像を示す事が多いという結果を得た. しかし数枚の HSG フィルムから骨盤内の状態を推定する事は困難であり, 写真読影上常に留意しなければならない事である.

VI 総括並びに結語

著者らは最近6年間において開腹手術を行つた女性性器結核症59例につき, 開腹手術時の肉眼的所見からの分類を試みた. 即ち, 内性器結核型, 腹膜性器結核型, 腹膜結核型の3型に分類し, 内性器結核型を, 卵管型, 子宮卵管型, 卵管卵巣型, 混合型に細分し, 腹膜性器結核型, 腹膜結核型をそれぞれ, 炎症性浸出型, 癒着性増殖型に分類した. 又, 著者らの分類と従来からの本症の肉眼的分類についての文献的考察を試みた.

1) 59例の開腹例のうち, 腹膜性器結核型が33例で最も多く, 次いで内性器結核型が23例で, 腹膜結核型は3例のみであつた. 又, 腹膜性器結核型及び腹膜結核型では炎症性浸出型が比較的多く, 内性器結核型では卵管型子宮卵管型が圧倒的に多かつた.

2) 結核性既往症についてはその殆んどの症例が結核性既往歴を有していた.

3) 著者らの分類した肉眼的分類と HSG との関係を見ると, 内性器結核型では, いわゆる結核特異像が主な所見であるが, 腹膜性器結核では, 結核特異像の他に, 腹腔内全体の変化が加味された像を呈する様である.

4) 59例の開腹した女性性器結核症のうち子宮外妊娠との合併例が8例に於てみられ, うち2例は腹膜妊娠であつた. 肉眼的分類から観察すると, 腹膜性器結核型が最も多く6例をしめていた.

5) 肉眼的分類については, 文献上にみられる分類は或は単純に過ぎ, 或は複雑に過ぎており, 臨床的にはかえつて不便をまねくおそれがあると思われ, 著者らの分類はこの点を考慮しており, 臨床的には便利な分類方法ではなからうか.

尚, 本論文の内容の一部は第8回日本不妊学会総会に於て発表した.

文 献

- 1) *Aburel, E. und Petrescu, V. D.*: Klassifikation der Klinischen Formen der weiblichen Genitaltuberkulose zur richtigen Genitaltuberkulose und der therapeutischen Stellungnahme. Zbl. Gynäk. 81, 1462-1466, 1959.
2) *Bachmann, F. und Waitz, R.*: Zur klassifikation der weiblichen Genitaltuberkulose unter besonderer Berücksichtigung der bakteriologis-

chen Menstrualblutuntersuchung. Zbl. Gynäk. 77, 971-974, 1955.

- 3) Bobrow, M. L. and Batt, J. A. : Pelvic tuberculosis. A. J. Obst. & Gynec. 64, 1242~1250, 1952.
- 4) Stoeckel, W. : Lehrbuch der Gynäkologie 773, 614-620, Leipzig. 1955.
- 5) 貴家寛而 : 結核と不妊. 産婦人科治療, 2, 65-76 昭36.
- 6) 貴家寛而, 新野香逸, 三浦那義 : 性器結核のレ線診断, 産婦人科治療, 8, 208-224, 昭39.

A Gross Classification of Pelvic Tuberculosis

Koitsu Niino, M. D., Kuniyoshi Miura, M. D.,
Kenichi Sanpi, M. D. and
Syozi Sekimoto, M. D.

From the Department of Obstetrics and
Gynecology, Fukushima Medical College,
Fukushima City, Japan
(Chief: Prof. Kanji Kika)

In order to afford a basis for evaluating

radiological diagnosis in the different types of pelvic tuberculosis, a gross classification of pelvic tuberculosis has been presented, based upon 59 cases operated upon during the 6-year period between 1956-1962: endogenital variety (subdivided into tubal, uterotubal, tuboovarian, and mixed type) is 23 cases, genitoperitoneal variety (subdivided into inflammatory exsudative and adhesive productive type) 33 cases, peritoneal variety (subdivided into inflammatory exsudative and adhesive productive type) 3 cases.

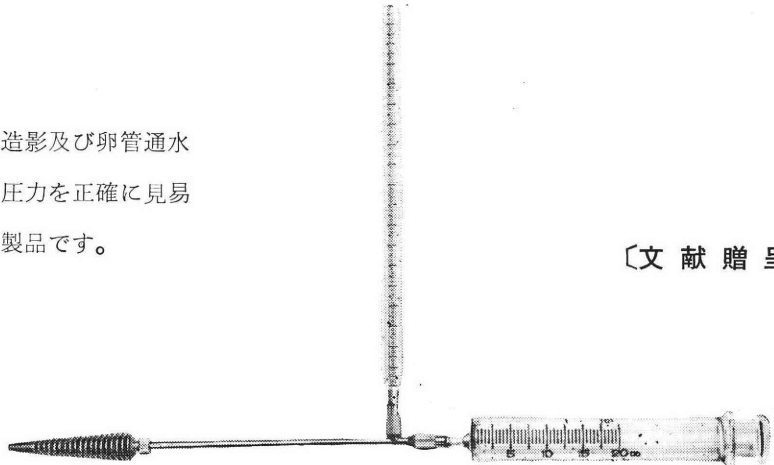
There is a definite connection between the gross findings and specific tuberculous shadows in the endogenital type. In the genitoperitoneal or peritoneal type intrapelvic adhesive shadow due to the dominant intrapelvic involvement or calcification is often encountered besides characteristic tuberculous shadows.

東邦医科大学 百瀬先生御考案

子宮卵管圧力注入器

子宮卵管造影及び卵管通水
用として圧力を正確に見易
くした新製品です。

〔文献贈呈〕



須藤医科器械店

東京都世田谷区世田谷3-2398
電話 (420) 5309

不妊症における卵管内薬剤注入の検討

Studies on the Perturbation Therapy of Drugs in Sterility

東北大学医学部産婦人科教室 (主任: 九嶋勝司教授)

山口 竜二 関井 正敏
Ryuji YAMAGUCHI Masatoshi SEKII
山田 章雄 青葉 久夫
Akio YAMADA Hisao Aoba

Dept. of Obstet and Gynec. Tohoku Univ. School of Med.
(Chief: Prof. K. Kushima)

我々は過去5年間に不妊を主訴として HSG を行つた 958 例の中から薬剤注入を行つた症例につきその成績を検討した。その結果、対照と比較して明らかに好成績をおさめ得るのは卵管閉塞群でその妊娠率は約22%に達する。之に反し卵管の通過性良好な群に施しては対照と大きな差はなかつたので本療法の真の適応は卵管閉塞にあることを知つた。使用薬剤の面ではコーチソン系とトリプシン系との間には根本的な差はなく、本療法の薬理学的な面の他に物理的な面にかなり意義があることがうかがわれる。本療法による外妊発生率は対照より少し上まわるのは現段階ではある程度止むを得ないように思われる。なお卵管に原因を求め得る不妊が全体の60%を占め、又 HSG 上性器結核と思われるものが15%程度あるのは化学療法の普及した今日でも注目しなければならない事実である。

不妊症の中で最も多いのは卵管性不妊であり、且つ之が最も治療困難なことは誰しも痛感している所である。之に対しこの数年来薬剤の経子宮卵管内注入法が行われるようになり非観血的に卵管性不妊の治療が可能となつた。我々も本療法を日常の外來治療法として行つていますが、本報告にその成績を集計すると共に本療法が如何なる型の卵管性不妊に有効であるか、又如何なる薬剤が適当であるかを検討し、以下のような成績を得たので之について考察を加えたいと思う。

I. 材 料

昭和34年より38年に至る5年間に東北大学病院産婦人科外來で行われた子宮卵管造影法(以上 HSG と略する)1500例(B 5500~B 7000)の中より不妊を主訴とした958例を抽出し、之に対しアンケートを出し、その回答と病歴及び HSG との関係求めた。調査の内容は表1に示す通りである(表1)。

HSG は主として40% Moljodol を用い、直後像及び24時間後像によつて診断を行つたが最終判定は全例を通

表1 統計内容

問合せ総数:	958
住所又は 転居先不明:	182
修正総数:	676
返答総数:	471 (死亡, 離婚, 拒否各1)
対象総数:	468
内訳	
1. 検査だけで治療しなかつたもの(対照)	179
2. 注入療法を行つたもの	144
3. その他の治療をうけたもの	145

じ唯一人が行い、読影上の個人差を避けた。HSG の型の分類は次のように行つた。

A. 通過良好群

- 1) 正常: 子宮, 卵管及び腹膜に何ら異常を認めないもの
- 2) 準正常: 軽微の変化があるが大体正常に近いもの
- 3) 骨盤腹膜炎: 子宮, 卵管及び通過性は正常だが24時間後像で拡散が限局性又は粗糙で漿膜面の異常が考えられるもの。現在炎症があるとは限らない。

B. 通過障害群

1) 1 側卵管に通過障害又は閉塞があるが他側は正常かそれに近いもの.

2) 両側とも通過障害があるもの.

C. 卵管閉塞群 (両側共閉塞し, 後撮影で造影剤の腹腔内流出のないもの)

1) Sactosalpinx

2) 子宮角部閉塞

3) 卵管峡部閉塞

4) 卵管膨大部閉塞

5) 以上の組合さつたもの

D. 性器結核

本群は HSG のみによつて診断したもので結核菌培養及び組織学的検査陽性で HSG に結核所見のないものは除外される. 従つて性器結核としてかなり進んだもので我々の分類した性器結核の II, III 群のものが大半を占める.

E. その他

子宮及び卵巣の腫瘍, 或いは判定の困難なものなど.

II. 治療法

注入療法に用いた薬剤は大別してコーチゾン群とトリプシン群の 2 群にわけられる. 即ちハイドロコーチゾン 25mg 及びトリプシン 1 万単位を基本とし, 之に場合に依じて SM 1g, ヒアルロニダーゼ 2000 単位, キモトリプシン 25 単位 (キモトリプシン単位), エストロゲン或いはコンドロイチン硫酸などを加えた. 成績中「両系併用」とあるのはコーチゾン群とトリプシン群の両方を行ったものであり, 又「不明」というのは他医に注入療法を依頼したがその詳細がわからないものである.

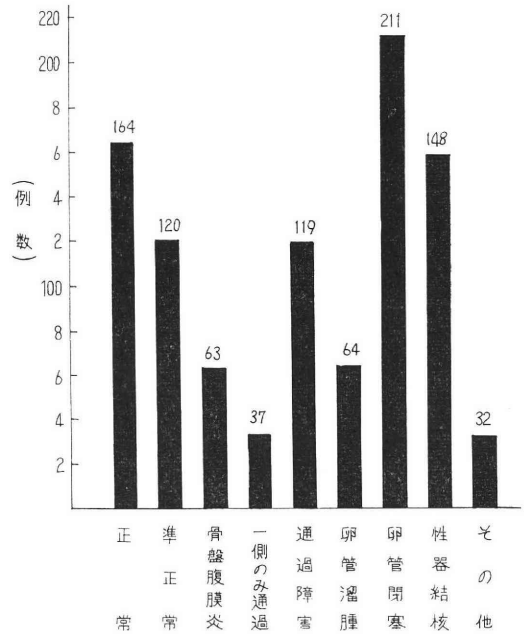
注入法は以上の薬剤を 5~10cc (時に 20cc) として子宮腔内に HSG 注入器を用いて注入し, 注入器装着のまま 15 分以上仰臥せしめた. 回数は月経前後を避け週 2~3 回行い, 10 回を以て 1 クールとした.

III. 成績

1. 不妊を主訴とする患者の HSG 型の分布

図 1 のように卵管に変化のある例が 958 例中 579 例ありその頻度は 60.4% となる. HSG 上での性器結核は全不妊例の 15.5%, 卵管不妊の 25.6% であり, 依然として不妊の主流を占めることがわかる. 實際上 HSG に結核所見をあらわさないもの (例えば我々の性器結核分類 I 群及び子宮角部閉塞のもの) を考えれば性器結核が不妊で占める比率は更に大きくなると考えねばならない. 然し表 2 に見るように性器結核患者の注入療法の成績は残念ながら甚だ不良である.

図 1 不妊を主訴とする患者の HSG



2. 注入療法の成績と HSG 型

注入群 144 例と, 無排卵, 内分泌異常, 精液異常などで治療を受けたものを除いた無処置非注入群 179 例 (対照) との妊娠率を比較すると表 2 のようである. 当然のことながら卵管通過性良好群では自然妊娠率はかなり良く (46.1%), かえつて注入群の方が悪い (但し骨盤腹膜炎を除けば注入群の成績は不良ではない). 従つてこのような型に対しては積極的に本療法を行うべきとは思われず, むしろ刺激或いは変調療法的な意味で適応となるのではなからうか. このような通過良好群では男性側に原因を求めねばならないことが多いので, この群に施ける精液の状態と妊娠率との関係を見ると表 3 のようになる. なおこの表にあげた対象は精液が不良で男性側の治療を行ったものはすべて除いたから例数は少いが純粹に精液の良, 不良による差と考えることができよう. 精液の良, 不良の限界は仮にここでは数 2000 万以下, 1 時間以内の運動率 60% 以下, 奇形率 20% 以上とした. この表から考えて通過良好群の妊娠率は表 2 より実際上上まわり恐らく 60% 以上になるものと想像される.

次に通過障害群では非注入群 (対照) と注入群の間に差が認められないが, 表 3 に見られる如く注入群には不良精液が 5 例あり (非注入群では 2 例だけ), 通過良好群の場合から考えて注入群の妊娠率は表 2 の成績よりは高くなると考えられる.

卵管閉塞群については注入群の方が対照の非注入群よ

表 2 HSG 型と妊娠率 (妊娠数/対象数)

		非注入群 (対照)	注入群	非注入群妊娠率(対照)			注入群妊娠率		
卵性 管 通 好 過	正 常	22/45	3/5	48.9%	46.8%	46.1%	60.0%	52.9%	38.5%
	準 正 常	15/34 ×	6/12	44.1%			50.0%		
	骨盤腹膜炎	4/10	2/9	40.0%	22.2%				
通 過 障 害	一側のみ正常	1/5	4/10	20.0%	38.5%	40.0%	37.5%	38.2%	
	両側障害	9/21 ×	9/24	42.9%					
卵 管 閉 塞 (両 側)	Sactosalpinx	1/5	3/15	20.0%	7.5%	20.0%	22.4%		
	子宮角部閉塞	0/14	2/8	0		25.0%			
	卵管峡部閉塞	—	1/2 ×	—		50.0%			
	膨大部閉塞	2/16	4/19	12.5%		21.1%			
	各閉塞合併	0/5	3/14 ×	0		21.5%			
性 器 結 核	1/21	2/21 ×	4.8%	9.5%					
そ の 他	1/3	1/5							
計		56/179	40/144	31.3%	30.6%				
子宮外妊娠		2	4	1.1%	2.8%				

注：×印は子宮外妊娠例

り断然妊娠率が高い。然し非注入群でも少数例ながら妊娠例が見られるのは自然の治癒或いは HSG による再疎通という事も考えられるが、卵管の機能的閉塞を HSG では判断し得なかつたという技術的な面も十分考慮に入れなければならない。然しいずれにせよこの群が本注入療法の真の適応であることは表に示したデータからして疑ない所である。妊娠率 22.4% という数字は一見低いように見えるが、この期間に注入療法以外の治療を行った 145 例の妊娠率は 17.2% であり、又卵管手術の妊娠率が 12 例中僅か 1 例 (8.3%) にすぎない事を考えれば決して低すぎる妊娠率ではない (表 4)。なお、子宮外妊娠の発生率が注入群に稍々多いが、卵管通過性の改善が卵管機能の改善と必ずしも直結しない事を考えれば現在の段階では残念ながら止むを得ないと云わざるを得ない。

3. 注入薬剤による差異

表 5 にトリプシン系及びコーチゾン系の治療効果を示した。全般を通じてコーチゾン系の方が稍々成績が良いように見える。然し卵管閉塞群だけとり上げて見るとトリプシン系 23.5%、コーチゾン系 25% で両者の間に差はないようである。全体的に両者の間に数字上差が現われた原因は、通過性の存在する場合にはトリプシンでは副作用として腹痛が起る為にコーチゾン系を主に用い、トリプシン系を避けた事によると考えられる。

4. 反復撮影例についての検討

本調査の対象になつた 958 例中、当科において HSG

表 3 精液と妊娠率 (妊娠数/対照数)

[数 2000 万以下、運動率 60% 以下 (1 時間以内)]
[奇形率 20% 以上を不良とした]

		非不良精液	不良精液
通 過 性 良 好 群	非注入群	9/14 (64.8%)	1/9 (11.1%)
	注入群	1/6 (16.7%)	0/2 (0)
通 過 性 悪 性 群	非注入群	1/1	0/2 (0)
	注入群	2/7 (28.9%)	1/5 (20.0%)

注：不良精液で男性側に治療を行ったものは除いた。

表 4 同期間中の他の治療法の妊娠率 (妊娠数/治療数)

ホルモ療法 [月経不順, 排卵 障害など]	9/45 (20.0%)		25/145 (17.2%)
人工授精	AIH	3/20 (15.0%)	
	AID	5/14 (35.7%)	
卵管に対する手術	1/12 (8.3%)		
そ の 他 (夫に対する治療, 筋腫核出術, 後屈 手術など)	9/54 (18.5%)		

を反復して行つた 76 例について注入療法によつて HSG がどのように変化するかを検討した。結果は表 6 の通りである。但しこの 76 例は問合せに対し返答のなかつたも

表 5 治療種別による妊娠率 (妊娠数/対照数)

		トリプシン系		コーチゾン系		両系併用		不明(他医に依頼)		計
通過良	正常及準正常	2/4		3/5	4/12	3/5		2/5		11/26
	骨盤腹膜炎	0	2/4	1/7	(33.3%)	1/7	1/4	0	2/5	(42.7%)
通過障害	一側のみ正常	1/3		2/4	7/17			1/2		
	両側障害	1/5	2/8	6/25	(47.1%)	11/29	1/3	1/4	2/5	5/23
卵管閉塞	Sactosalpinx	1/5	4/17	(24.0%)	1/4	3/12	(26.7%)	0/2	3/18	(28.3%)
	単純閉塞	3/12	(23.5%)	2/8	(25.0%)	3/9	(27.3%)	3/9	(16.7%)	2/14
性器結核		0/10		0/4		2/6		0/1		2/21
その他		0/1		0/1		1/2		0/1		1/5
計		8/40		15/46		10/28		7/30		40/144
		(20.0%)		(32.6%)		(35.7%)		(23.3%)		(30.6%)

第 6 表 注入療法による HSG の変化 (反復撮影76例)

	改善著明	好転	不変	悪化
注入群 (58例)	9 (15.5%)	20 (34.5%)	21 (36.2%)	8 (13.8%)
非注入群 (18例)	1 (5.6%)	3 (16.7%)	11 (61.1%)	3 (16.7%)

ので治療内容のはつきりしているものを含んでいる。表 6 でわかるように注入群では「改善著明」, 「好転」を含め明らかに対照の非注入群よりまさっている。「悪化」が多少存在するのは反復する HSG が却つて卵管に悪影響を及ぼした可能性がないわけではない。我々の場合造影剤として 40% Moljodol を用いたからである。この点 oil granuloma を作ることの少い油性 (又はそれに準ずる) 造影剤の発見が望まれる。

IV. 総括並びに考察

卵管性不妊に対する薬剤注入療法が欧米では 1954 年 Kurzrok & Streim²⁾ により, 又本邦では 1956 年大沢³⁾ によつて始められてから既に 10 年になろうとし, もはや本法は婦人科領域においては routine 化した治療法となつている。我々の得た成績も今までの諸報告と特に著しく変つた所もないと云えるが, この調査に施いて二, 三気附いたことについて考察を加えたいと思う。

まず卵管性不妊の頻度であるが, 卵管の通過障害, 卵管閉塞及び性器結核を含めた卵管性不妊が 60% もあることに注意しなければならない。1936年篠田⁴⁾ の報告では, 完全閉塞かそれに近いものが 66.9%, 通過の多少とも障害されるものが 20.3%, 計 87.2% であり, 之と我々の今回の成績とを比較すると約 27% の減少を示して居り, 之は恐らく化学療法の普及による性病の激減

によるものと想像される。然し別に考えれば化学療法が普及したのにも拘わらずなお 60% も卵管性不妊が存在することは性病以外の感染症は卵管の通過性の予後に対して決して油断がならないということを意味しているのではなからうか。又性器結核の不妊の中で占める比率は 1944年教室の井上⁵⁾ の数字 27.5% に比し, 調査方法は多少異なるがなお 15.4% (卵管性不妊の約 25%) もあることは結核死が激減している今日でも性器結核の原因となる結核感染がまだかなりある事を示すものである。

次に妊娠成功率についてであるが, 従来の常識からすれば絶対不妊とも云える卵管の完全閉塞例において約 22% (対照の妊娠率 7% を差引けば約 15%) の妊娠例があつたことは本療法は卵管性不妊の保存的療法としてはやはり革命的なものという事ができよう。一方この群の対照における自然妊娠率が約 7% も存在するのは卵管閉塞の自然治癒のほかにも卵管の機能的閉塞がある為と考えられ, 之に対する盲目撮影による routine HSG の能力の限界を示すものである。

卵管通過性良好群における対照の自然妊娠率から次の推論が可能である。即ちこの群の大半は見かけ上の不妊であつて, HSG とか注入療法とか何かの刺激によつて妊娠し得る状態にあるものであり, 精液の状態も考慮に入れば自然妊娠率は 60% に達する。然し残りの 40%, 即ち全体から云えば約 14% は卵管性不妊でもなく又見かけ上の不妊でもないグループに入ることになり, 恐らくこの中に頸管粘液性, 子宮性或いは卵管機能性の不妊が含まれるものであろう。

注入に使用する薬剤の優劣であるが, 注入療法が最も効果をあげる卵管閉塞群について比較するとコーチゾン系トリプシン系との間には殆んど差はあらわれなかつた。抗炎症作用とか蛋白融解作用とか特長ある薬理作用を各個のケースに応じて使い分けられればもつと別な結

果があらわれたかも知れないが実際上それは不可能に近い事である。我々の本調査における印象では本療法の意義は薬理的な面は勿論であるが物理的な面も多分にあるように思われるのである。

最後に本療法の経過中の外妊についてふれたい。その頻度は対照に比して約2倍に達することはまことに残念なことである。然しこの合併症はある程度止むを得ないもので、林⁶⁾は121例中1例(コーチゾン)、大沢⁷⁾は53例中2例(トリプシン)の外妊例を述べて居り、又卵管疎通手術後の外妊発生率(新堂¹⁰⁾ 5/129, 林⁶⁾ 6/108, Greenhill¹¹⁾ 8/818)に比較すればむしろ少いのではなからうか。外妊は不幸なことではあるが対照においてもある程度発生するのであるから之を以て本療法の価値を否定すべきではないと思う。

V. 結 論

1. 過去5年間に不妊を主訴として HSG を行つた 958 例に対するアンケートを基として卵管性不妊の注入療法の成績を検討した。

2. 卵管に原因を求め得る不妊の頻度は卵管通過性の障害を含めて 60.4% を占め、化学療法の発達した現在もなお不妊の大きな部分を占める。

3. 卵管の通過性良好なものはその40%以上、精液の条件を加味すればその60%以上が何ら治療を加えなくても自然に妊娠し得る。そしてこのようなものに注入療法を行つても対照より妊娠率は向上しなかつた。

4. 注入療法の最も有効なのは卵管閉塞群の場合であり、対照と比較して著しく妊娠率が増加した。

5. 使用薬剤の比較では、トリプシン系とコーチゾン系との間に明らかな差は認められなかつた。

6. 本療法によつて子宮外妊娠は対照より稍々増加した。

文 献

- 1) Yamaguchi, R.: Tohoku J. Exp. Med. 70: 185 and 197, 1959.
- 2) Kurzrok, L. and Streim, E.: Fertil. and Steril. 5: 515, 1954.
- 3) 大沢辰治: 日産婦誌, 9: 863, 1957 (昭32).
- 4) 篠田 紀: 日婦会誌, 31: 962, 1936 (昭11).
- 5) 井上 昇: 東北医誌, 33: 71, 1944 (昭19).
- 6) 林 基之: 第13回日産婦会総会宿題報告要旨, 1961 (昭36).
- 7) 林 基之: 第16回日産婦会総会臨床特別講演要旨 1964 (昭39).
- 8) Hayashi, M.: Zbl. Gynäk. 84: 1345, 1962.
- 9) 前田一雄, 新堂昌治: 日不妊誌, 5: 483, 1960, (昭35).
- 10) 新堂昌治: 日産婦誌, 15: 336, 1963 (昭38).

- 11) Greenhill, J. P.: Am. J. Obst. and Gynec. 72: 516, 1956.
- 12) 坂倉啓夫, 他: ホと臨床, 8: 28, 1960 (昭35).
- 13) 坂倉啓夫: 第13回日産婦会総会宿題報告要旨, 1961 (昭36).
- 14) 秦 良麿, 大庭トシ: 産と婦, 26: 1288, 1959, (昭34).
- 15) 明城春弥: 産と婦, 26: 275, 1959 (昭34).
- 16) Elias Costa, J. D., Rosenvasser, J. and Guglielmone, P. L.: Sem. Med. 110: 553, 1957 (Excerpt. Med. Sect. X. 11: No. 1355, 1958).
- 17) Louros, N. and Kaskarelis, D.: Rév. Franç. Gynec. 55: 345, 1960 (Excerpt. Med. Sect. X. 14: No. 121, 1961).
- 18) Kurland, I. I. and Loughran, C. H.: Am. J. Obst. and Gynec. 81: 243, 1961.
- 19) 松浦一雄: 日不妊誌, 5: 473, 1960 (昭35).

Studies on the Perturbation Therapy of Drugs in Sterility

Ryuji Yamaguchi, Masatoshi Sekii,
Akio Yamada and Hisao Aoba

Dept. of Obstet. and Gynec. Tohoku
Univ. School of Med
(Chief: Prof. K. Kushima)

During last five years, the injection of medical compound into the uterine cavity are applied to 958 patients with the complaint of sterility and the result are discussed.

Consequently, the group of tubal stenosis shows obviously good results compared with the control and the rate of pregnancy in this group is high as 22 per cent. On the contrary, the patients with good tubal passage show no big difference compared with the control, therefore we admit real indication of this therapy should be applied to the tubal stenosis.

From the view point of medical compound, no fundamental difference between the groups of cortison and trypsin used in this study suggests that this therapy has somewhat physical action in addition to its own pharmacological action. Slightly higher incidence of ectopic pregnancy due to this procedure compared with the control can not be avoid under the present conditions.

The fact that the 60 per cent of tubal causes and 15 per cent of genital tuberculosis proved by the H. S. G. should be paid much attention even today in which the chemotherapy is widely and highly advanced.

卵巣の培養に関する研究

Studies on the Ovarian Tissue Culture

東京大学医学部産科婦人科学教室 (主任 林基之教授)

本田 昭博

Akihiro HONDA

Dept. of Obst. & Gynec., Toho Univ., School of Med.

(Director, Prof. Dr. Motoyuki Hayashi)

(1) 未熟マウス卵巣の Tissue explant culture を行なつて、培養中に起こる卵巣組織片の変化を逐日観察したところ、組織中に存在する卵胞卵は、培養1週間迄は、ほぼ正常な状態を維持するものもあるが、組織周辺にある卵は、組織細胞の Outgrowth に依り、恰も異物のように培地中に遊離され、他の卵は培養15日目迄には、組織中において変性した。卵以外の卵巣構成細胞は旺盛な増殖を示し、卵母細胞と思われる細胞もかなり長期間存続した。

(2) *in vitro* におけるゴナドトロピンの影響を検討した。(a) マウス卵巣組織片は、ゴナドトロピン添加培地で培養すると、組織細胞の維持増殖が促進され、卵細胞の維持も良好となり、ゴナドトロピンが作用する場を示唆する像が見られた。(b) 家兎卵巣細胞を継代培養し、株細胞化せしめた。ゴナドトロピンはこの株細胞の増殖を促進した。

(3) 成熟ヒト卵巣を組織別に培養すると、黄体細胞は培養が困難であるが、その他の細胞は培養が可能であつた。又顆粒膜細胞は *in vitro* で二種類の培養像を呈し、この細胞は容易に融合する性質を持つていた。

目 次

緒言

I. 培養液について

II. 未熟マウス卵巣の組織培養

A. 実験材料と培養方法

B. 実験成績

i. 培地の検討

ii. 卵巣構成細胞の動向

iii. ゴナドトロピンの培養卵巣組織に及ぼす影響

III. 成熟家兎卵巣の細胞培養

A. 実験材料と培養方法

B. 実験成績

i. 短期間培養における卵巣構成細胞の動向

ii. 長期継代培養

iii. ゴナドトロピンの家兎卵巣の細胞の増殖に及ぼす影響

IV. ヒト卵巣の細胞培養

A. 実験材料と培養方法

B. 実験成績

i. 組織別培養

ii. 顆粒膜細胞の培養

V. 総括と考按

結 語

緒 言

1878年 Claud Bernard は、生活組織及び細胞機能の固有性や、又これらが相接している環境との相互関係を研究しようとするならば、有機体からの影響が避けられるような人工的機構の中に組織や細胞を孤立させる事が必要であろうと述べ、この概念が今日の組織培養の考え方の端緒となり、1907年 Harrison の神経線維の培養に依つて、第一段階の発展を終り、Carrel の鶏胚結合織の培養で、組織培養は技術的に飛躍的進歩を遂げ、近代的な研究手段として一般化する基礎を築いた。このような歴史の中にあつて、性腺組織の培養は、1920年に至つては、

第 1 表

1) Balanced Salt Solution (緩衝塩類溶液)	
P.B.S. (Phosphate-Buffered Salt Solution)①	
NaCl	8.0g
KCl	0.2
Na ₂ HPO ₄	1.15
KH ₂ PO ₄	0.2
CaCl ₂	0.1
MgCl ₂ 6H ₂ O	0.1
Double distilled Water	1000ml
Earl's Balanced Salt Solution②	
NaCl	7.18g
KCl	0.4
CaCl ₂	0.2
MgSO ₄ 7H ₂ O	0.2
NaH ₂ PO ₄ H ₂ O	0.125
NaHCO ₃	2.20
Glucose	1.0-4.5
D. distilled Water	1000ml
2) Base Medium	
A) Natural media	
L.E. ; Earle's B.S.S. + Lactalbumin hydrolysate (0.5%)	
Y.L.E. ; L.E. + Yeast extract (0.1%)	
B) Chemical defined media	
Eagle's Basal Medium③	
No. 199④	
3) pH 指示薬	
Phenol red	10g
1/2N NaOH	60ml
D. distilled Water	940ml

註：文献参照 ①：4), ②：5), ③：7), 8), 9), 10), ④：16), 17), 18), 28), 29), 30), 32), 33)

細胞には 4.5g が一般に処方されている。従つて次項の基質培地の L.E. には 1.0g を、Y.L.E. には 4.5g を処方した。

B) 基質培地：(第 1 表, 2) L.E. は低新陳代謝の細胞群 (例：動物腎細胞, L 株細胞等) に、又 Y.L.E. は L.E. に更に Yeast extract を強化した培地で栄養要求の高い細胞群 (例：Hella, FL, HEp, MS, Chang's Liver Cell, KB 等の主として株細胞) の培養に対して一般に用いられている処方を本研究に用いた。化学的合成培地として Eagle's Basal Medium と No. 199 を用いた。No. 199 の原処方は、各種アミノ酸、ビタミン類、脂肪酸、糖その他の成分を Earle の溶液に溶解するが

じめて Champy の睾丸組織の培養が報告されているにすぎない。卵巣組織の培養は更に遅れて、1937年 Martynovitch が生殖細胞の成長と分化の研究を目的としてマウス卵巣の培養を行なつて、卵母細胞が増殖すると述べた。次いで 1940 年 Long は、それまで固定した切片組織を観察していたのを直接顕微鏡上で生活組織を観察するようにして、上皮細胞が発育した事を示し、卵形成が上皮細胞の Outgrowth の中に起ると報告した。1946 年から 1949 年に亘り、Franke は *in vitro* で卵巣組織が下垂体前葉ホルモン及び性腺刺激ホルモンに感受性があるかどうかを検索する目的で、マウス卵巣の培養を行なつて、培地にこれらのホルモンを加えても、又下垂体前葉を同じ培地内で培養しても、卵巣組織は形態的に何ら変化がないと報告した。次いで Gillard は 1950 年生殖細胞の起源という難問題を人胎児及び未熟マウス等の卵巣の培養を用いて研究し、一度変性した卵巣組織が胚芽上皮から再生されて、その中には卵母細胞及び原始卵胞も再生されると報じた。これに対して 1951 年 Zuckerman は、卵形成が一生を通じて起るとする事は甚だ疑問であると述べた。1959 年 Trowell は独得な臓器培養法を考案し、卵巣の臓器培養を行なつて、未熟卵巣は、殆んどその構造を障害されずに *in vitro* で数日間は維持できると報告している。

本研究においては、卵巣を培養するための培地を検索し、この有効な培地を用いて、卵巣組織片の *in vitro* における態度を追求し、又各種ホルモン剤の培養卵巣組織片への影響を検べ、次いで、比較的多数の細胞を得るために成熟家兎卵巣を用い、一度細胞のレベルまで分解して培養した場合に、卵、顆粒膜、間質等の混合細胞成分が如何なる形態又は構造を呈するか、又これらの細胞を継代培養し、株細胞化を試み、卵巣細胞としての特徴を利用して、各種ホルモン剤の卵巣細胞の増殖に及ぼす影響を検討した。又肉眼的に組織を判別できる成熟ヒト卵巣を用い、この研究に於いて採用した条件で、培養され得る細胞と、培養され得ない細胞とを区別し、又今日迄未開拓であつた顆粒膜細胞の *in vitro* での動態を観察した。

I. 培養液について

A) 緩衝塩類溶液：(第 1 表, 1) 組織の洗滌、湿潤とトリプシン溶液のベースとして P.B.S. を用い、前者の目的には Pc 200u/ml, SM 200u/ml を添加して用いた。後者には処方中 Ca 及び Mg イオンを除いた溶液にトリプシンを溶かした。培地のベースとしては緩衝能力の大きい Earle の溶液を用いた。尚表中 Glucose の 1.0~4.5g とあるのは、栄養要求の低い、低新陳代謝群の細胞には 1.0g を処方し、解糖系の旺盛な高新陳代謝群の

10倍濃度の形で保存すると沈澱を生じ易いため、本研究では Hanks の溶液に溶かしたものをを用いた。

C) pH. 調整及び pH. 指示薬 : pH. 調整は, 7,5% NaHCO₃ 水溶液を用いて行なつた. pH. 指示薬は 0.1 % phenol red 溶液 (第 1 表, 3) を培地 100ml につき 10 ml を添加して用いた。

II. 未熟マウス卵巣の組織培養

A. 実験材料と培養方法

生後 15 日から 30 日迄の性成熟前 dd 系雌性マウスの腹腔に 5%ヘキソバルビタールナトリウム* を 0.25ml/100g 注射して麻酔し, 背側切開に依り卵巣を摘出して, 卵巣被膜を剝離除去し, P.B.S. 溶液で洗滌後, 同液中で約 1 mm³ に細切した卵巣組織片をカバーグラス (1×2×0.1cm) に載せ, 角型培養試験管に挿入し, 培地を添加して 37°C 静置培養した。

B. 実験成績

i. 培地の検討

L.E., Y.L.E., Eagle's Basal Medium, No. 199 の 4 種の基質培地に夫々仔牛血清 (以下 CS と略す) を, 5, 10, 20, 40%, No. 199 については, 更に 50% を添加した培養液を作り, pH をそれぞれ 7.4~7.7 迄の範囲に調整した総計 21 種の組み合わせにつき 10 日間の培養に依つて, 如何なる培養液が有効であるかを検討した。培養液は 2 日目ごとに半分づつ交換した。検討規準は顕微鏡下で 3 日目, 6 日目に主として Outgrowth について観察し, 10 日目に Mäy-Grünwald, Giemsa 重染色を行なつて組織片の状態を観察し, 次のように判定した。即ち, 細胞の移住も増殖もなく, 組織片が変性過程にあるものを (-), 細胞の移住があるものを (+), 細胞が急速に移住し, 細胞の分裂, 増殖があるものを (++) とした。

L.E. では血清濃度の如何に拘わらず, 細胞の移住も増殖も示さず, 10 日目には組織は壊死に陥つた (写真 1a), Y.L.E. では血清濃度 10, 20% で著明な細胞の移住, 増殖を認めた。Eagle's Basal Medium では血清濃度 10, 20% で培養 3 日目, 6 日目に細胞の移住を認めたが, 10 日目にはいずれも変性に陥つた。No. 199 では血清濃度 20% (写真 1) 及び 40% で著明な細胞の移住, 増殖を認めた (第 2 表)。

ii. 卵巣構成細胞の動向

主に卵胞及び卵の変化を逐日顕微鏡写真撮影に依つて追究し, 15 日目に染色標本を作製して検討した。

次いで培養 60~70 日で染色標本を作製して, 組織構造の変化と, そこに現われる卵巣細胞の個々についての形態, 細胞分裂, 分泌等につき観察した。尚培養液は前

* 商品名 : オーロパンソーダ (塩野義製薬)

第 2 表 組織片の培養成績

培 養 液	仔牛血清 (%)	培 養 開 始 後			参 照
		3 日 目	6 日 目	10 日 目	
LE	0	-	-	-	(1a)
	5	-	-	-	
	10	+	+	+	
	20	+	+	+	
	40	+	+	+	
YLE	0	-	--	-	
	5	-	-	-	
	10	+	+	++	
	20	++	++	++	
	40	++	+	+	
Eagle's Basal Medium	0	-	-	-	
	5	-	-	-	
	10	+	+	-	
	20	+	+	-	
No. 199	0	-	-	-	(1)
	5	-	-	+	
	10	+	+	+	
	20	++	++	++	
	40	++	++	++	
	60	+	+	+	

項の実験で判明した有効なものうち No. 199+CS 20% を用い, 組織片は顕微鏡下で内部構造が明視できるもののみを選んで培養した。

培養 0 日にはガラス面に定着した生活卵巣組織片が観察され (写真 2), 培養 2~3 日目には, 細胞の移住が認められ, 切片組織が Outgrowth に依つて更に薄くなるために, 卵胞及び卵が明瞭に観察された (写真 3)。更に日数が進むと, 組織辺縁に存在していた卵胞においては卵胞膜を構成している細胞が Outgrowth を起して崩壊し, 更に卵を取り囲む顆粒膜細胞も Outgrowth を起すため, 卵細胞は卵巣組織片から恰も異物のように遊離される像が見られた (写真 5)。細胞内部に存在する卵及び卵胞は培養 1 週間目までは, ほぼ正常な状態を維持しているが (写真 4, 6), 1 週間を過ぎると次第に構造が崩壊しはじめ, 15 日目迄には卵は組織内に於いてすべて変性し, 卵胞部分は空胞化し完全に消失した (写真 7)。

65 日目の標本では, 組織としての構造は失われ, Exp-lant と Outgrowth との区別はつかなくなつた (写真 8)。細胞構造は上皮性細胞 (写真 9) と間質性細胞 (写真 10) から成つているが, そのほかに形態上, 上記二種

細胞とは全く異なり、卵母細胞を推定させる細胞(写真10矢印)が存在した。又培養後65日を経過しても尚増殖の確証となる細胞分裂像(写真9矢印)が上皮性細胞にも間質性細胞にも認められ、分泌像と思われる細胞(写真10a)も存在した。

iii. ゴナドトロピンの培養組織に及ぼす影響

No. 199+CS 20%を基礎培地(以下 B. M. と略す)として、下記のホルモン剤を添加した培地を作製した。即ち

- ① B.M.+下垂体前葉抽出物(ヒポホリン0.25u/ml)
- ② B.M.+血清性々腺刺激ホルモン(セロトロピン0.25u/ml)
- ③ B.M.+胎盤性々腺刺激ホルモン(ゴナトロピン0.25u/ml)
- ④ B.M.+ヒポホリン0.25u/ml+セロトロピン0.25u/ml+ゴナトロピン0.25u/ml.

次いで、B.M.を対照として、これらの培地で培養した組織織片をII, B, iiと同様に観察し、対照との差異を検討した。

(1) 下垂体前葉抽出物を添加した群では対照と比較して著明な差異は認めなかつた(写真13)。(2) 血清性々腺刺激ホルモン添加群では対照と比較して Outgrowth が良好で、上皮性細胞の発育が顕著で(写真11, 11a), 内部組織の変性や壊死も全く認められなかつた(写真11b)。(3) 胎盤性々腺刺激ホルモンを添加した培地群では、培養4~5日目迄、顆粒膜細胞に包まれた卵細胞が次々と組織片から培地中に放出される像(写真12)が見られた。対照群では、卵の周囲組織が Outgrowth を起すため、卵は組織辺縁に露出されるが、これは卵が他の細胞のようにガラス面に定着しないために起る遊離とは大変異つた像であつた(写真12と5と比較)。(4) 三者共に添加した培地群では、組織の維持が良く、細胞中の卵細胞は15日目には変性してはいるが、対照(写真14)と比較して維持率が良い事が観察された(写真15)。

III. 成熟家兎卵巣の細胞培養

A. 実験材料と培養方法

成熟雌性家兎(体重2000g前後)をラボナル*で静脈麻酔し、背側切開に依り卵巣を摘出し、II.の場合と同様に処理し、細切した組織片を0.2%トリプシン溶液に浸し、マグネツトスターラーを用いて37°C約3~4時間消化し、遠心沈澱(800~100rpm)に依り細胞を採集し、培地を加えて攪伴し、白金メッシュを通して未消化組織を除去した。このようにして調整した細胞浮游液の一部を取つてニグロシン染色(文献23)を行ない、血球計算盤で生きている細胞数(per ml 当り)を計算し、

もとの Bottle の細胞浮游液の細胞数を 30×10^4 /ml に調整して以下の実験に供した。

B. 実験成績

i. 短期間培養に於ける卵巣構成細胞の動向

角型培養試験管にスライドガラスを挿入し、1ml/botl. づつ細胞浮游液をまき、37°C 単層静置培養を行ない、逐日顕微鏡下で観察し、培養1日、3日、7日目にそれぞれ Giemsa 染色を行なつて検討した。

培養0日には、種々の発育期の卵、上皮性細胞、間質性細胞等の卵巣構成細胞がスライドガラス上に区別された。卵細胞のみはガラス面上に sheet する事なく、培養1~2日で培地交換の際に流出消失した。培養初期の間は上皮性細胞も間質性細胞も全く混在しているが、日数が進むと細胞が急速に増殖し、また次第に同種細胞は集団を作つて集まる傾向を示した。即ち、上皮性細胞の集団の周囲に間質性細胞が取り囲んでいる像を呈した。又上皮性細胞は一層に sheet しているが、間質性細胞は数層に亘つて発育した。しかしながら増殖が顕著な間質性細胞群は上皮性細胞群の中に入り込んで発育する事はなかつた(写真18)。

ii. 長期継代培養

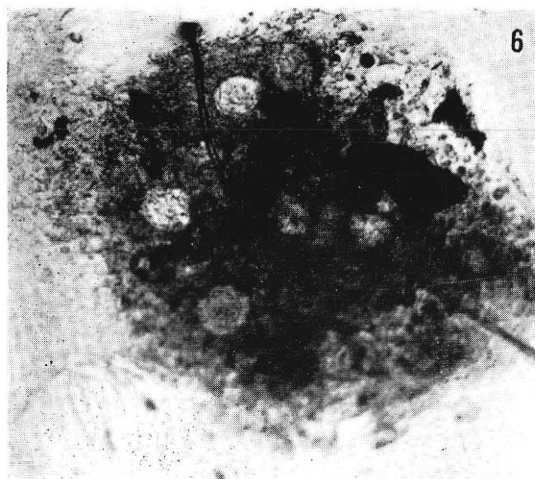
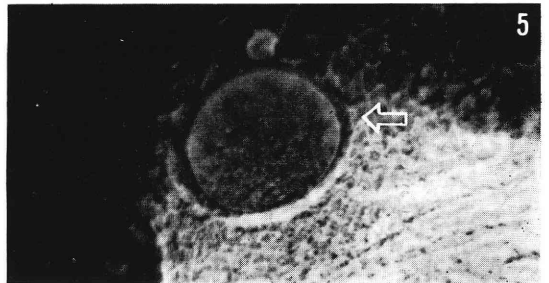
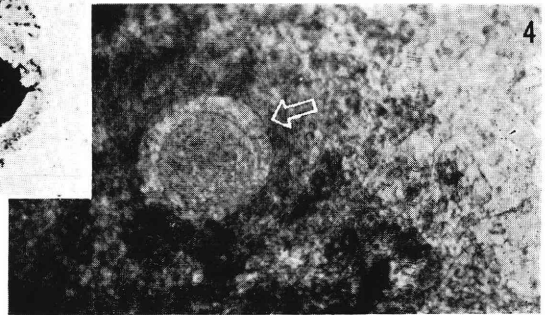
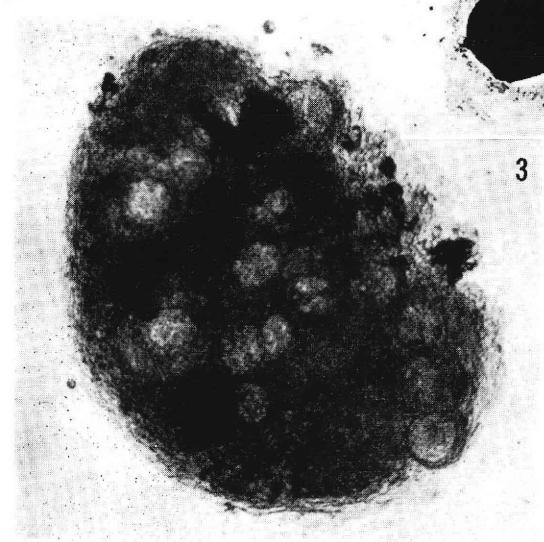
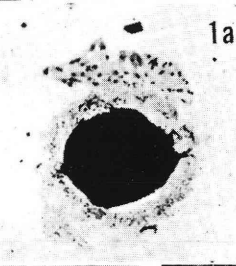
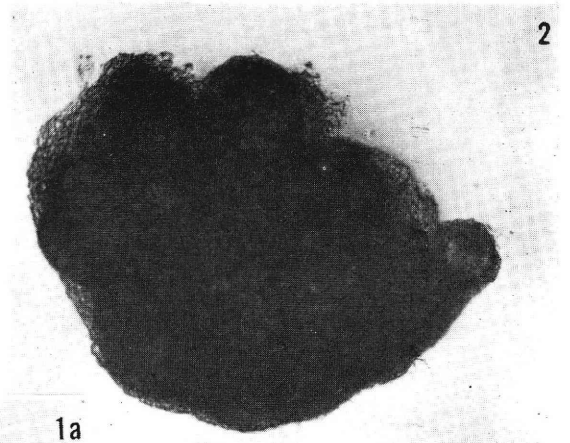
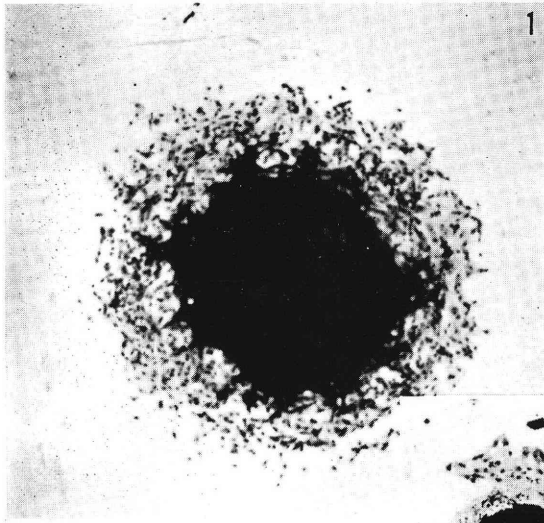
培養角びんに10ml/botl. づつ細胞浮游液をまき、培養した細胞が増殖して、培養面積の80~90%を占めるに至つた時、トリプシン溶液で細胞をトリプシンナイゼーション後、収獲して、細胞総量を2~3分して継代し、株細胞化をはかると共に継代毎に標本を作製して、継代に依つて起る細胞構成の変化を追求した。

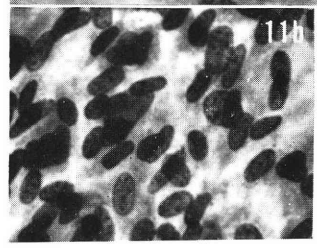
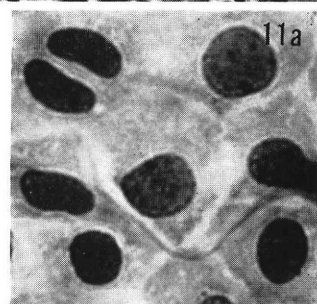
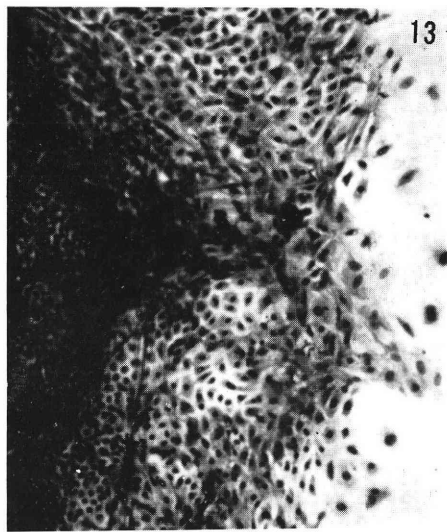
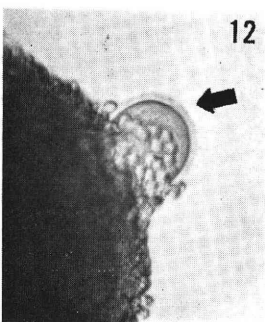
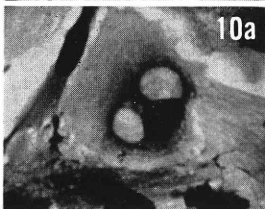
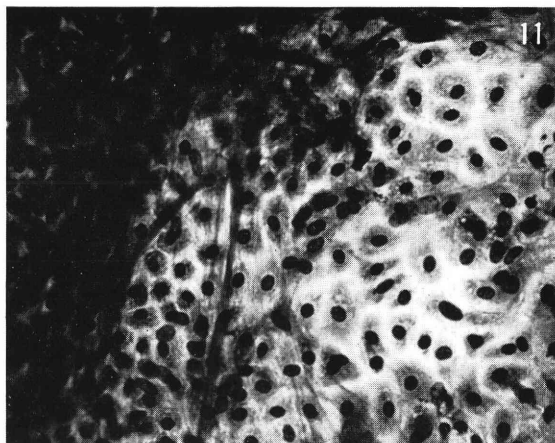
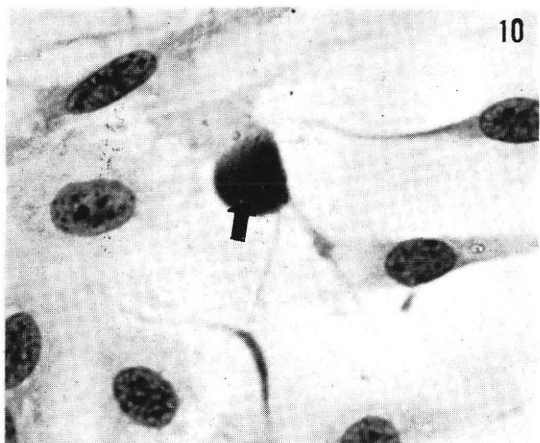
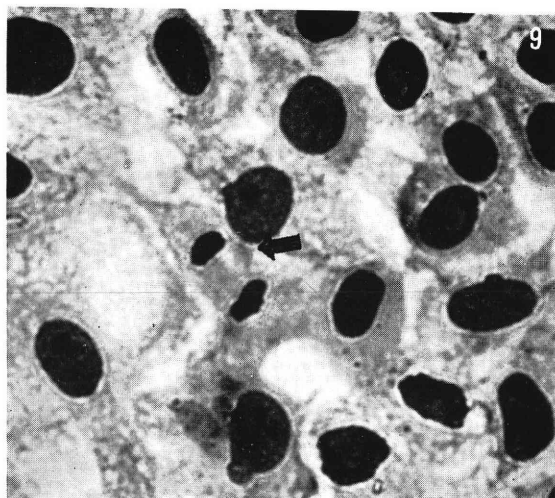
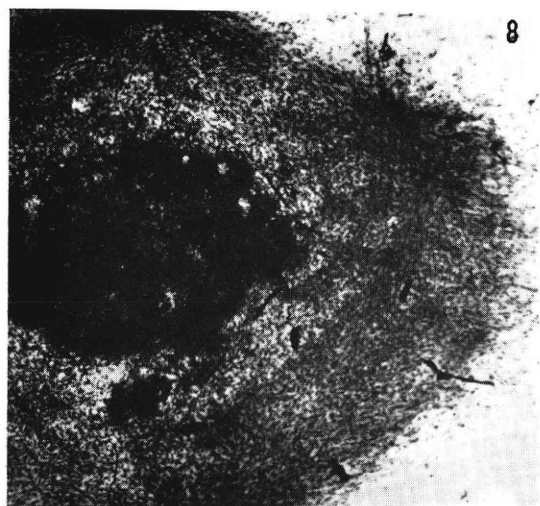
第3表 家兎卵巣細胞の長期継代記録

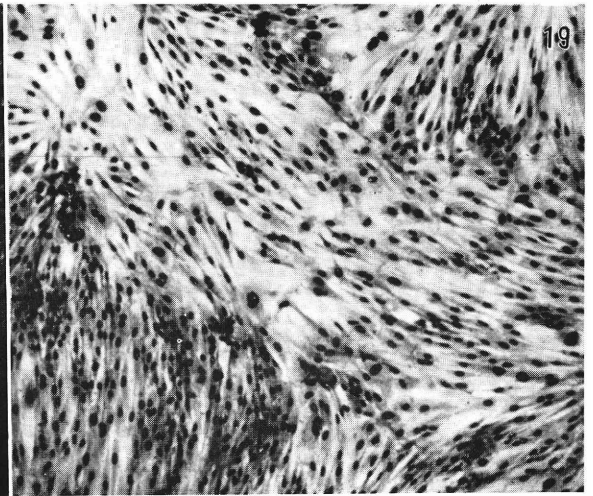
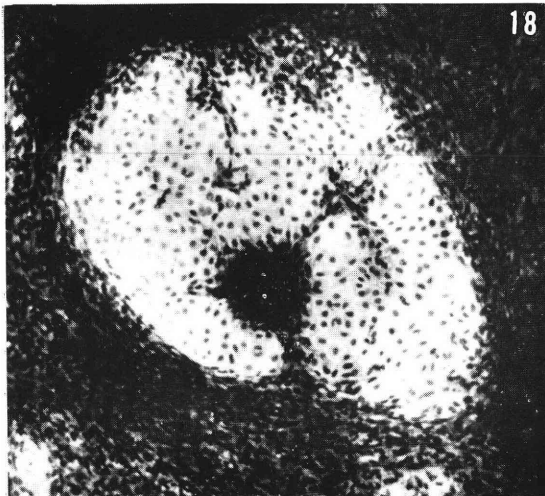
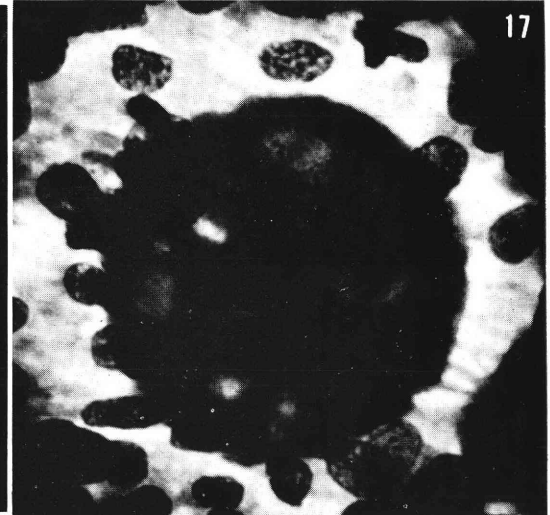
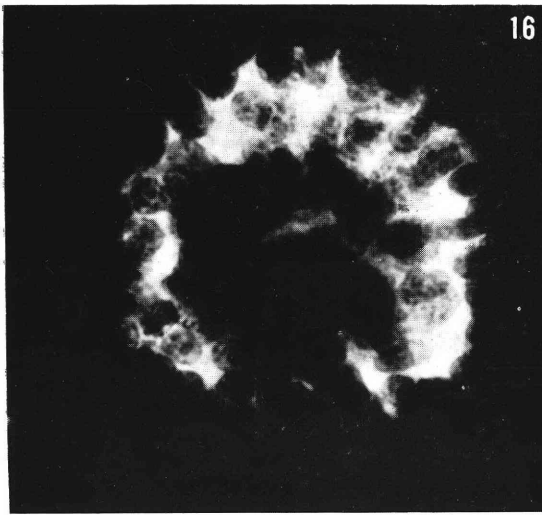
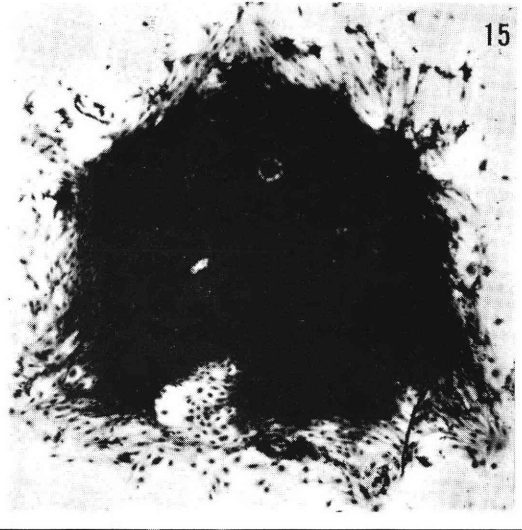
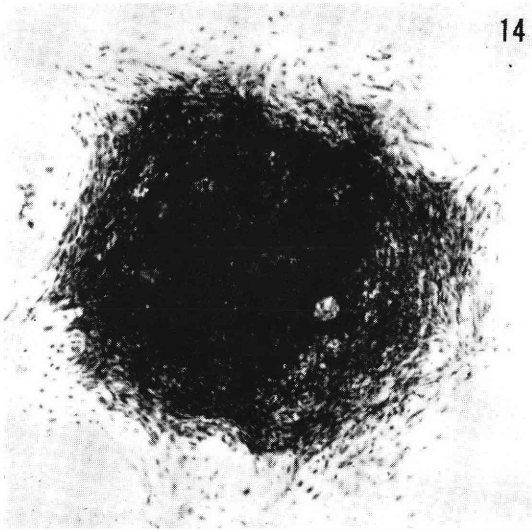
代	年月日	通算日数	
1	'64 2-10	0	
2	15	5	
3	17	7	
4	20	10	
5	22	12	
6	29	17	*
7	3-10	27	
8	25	42	*
9	4-15	63	
10	24	72	
11	5- 6	86	
12	11	97	
13	16	113	*
14	25	121	
15	6-18	134	
↓	↓	↓	

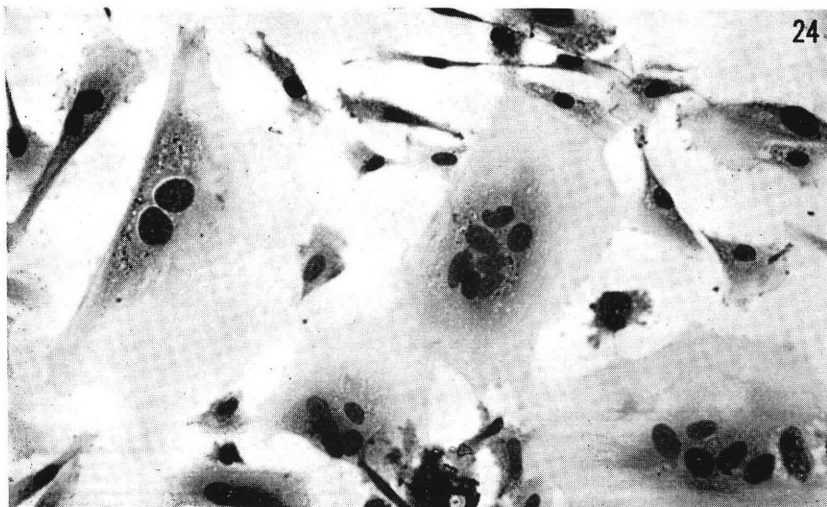
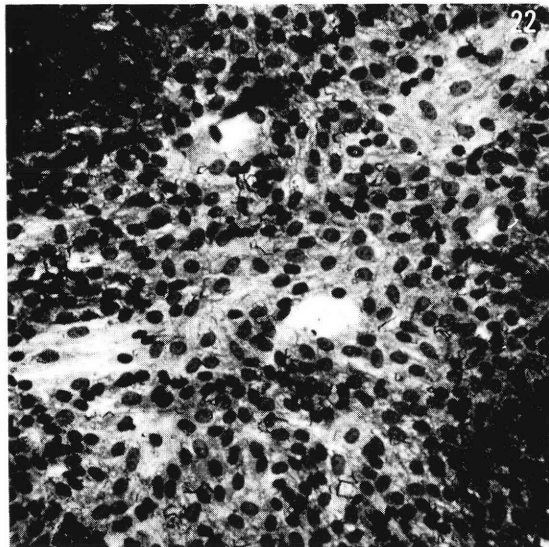
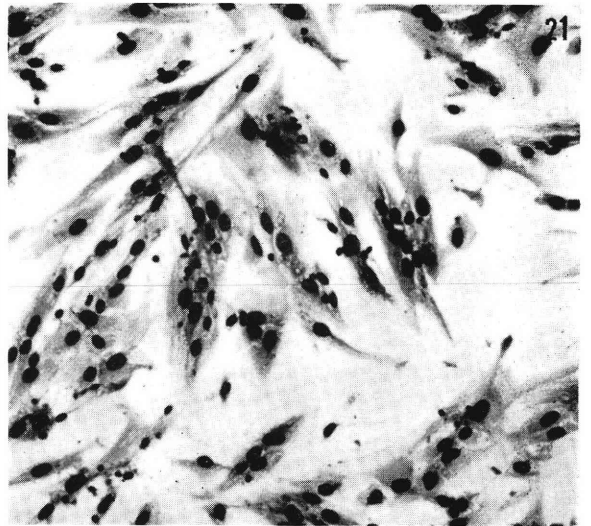
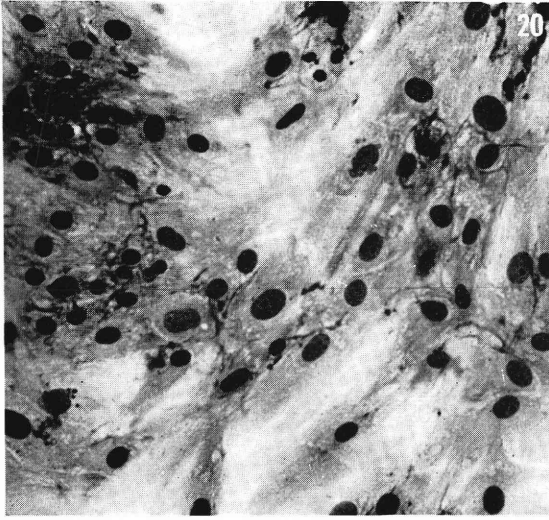
* チオベントタールナトリウム製剤(田辺製薬)

* ホルモン投与実験に使用した細胞









継代培養は可能で、現在(昭, 39, 6, 18)で15代、134日間に亘つて増殖し続け、ほぼ株細胞化に成功した(第3表参照)、この細胞群は、継代が進むにつれて、初代培養時の構造上の特徴は失われ、又上皮性細胞の占める割合は次第に低下して来ている(写真19)。

iii. ゴナドトロピンの家兎卵巣細胞の増殖に及ぼす影響

継代培養に成功した家兎卵巣細胞が或る程度 in vitro で安定した6代目以後の細胞を用いて行なつた。培養試験管36本に、一定数の細胞を含んだ細胞浮游液を1mlづつまき、24時間培養後、培地交換して、半数の試験管には、基礎培地(199+CS 20% : B.M.)、残りの半数にはホルモン添加培地を加えて、培養0, 2, 4, 7, 10日目に夫々3本ずつの試験管の細胞数を算定して、その平均値をその日の細胞数とした。細胞数の算定法は、細胞核計算法に依つた。即ち、培地を捨てた後、0.1~0.2モルのクエン酸水溶液に、クリスタルバイオレットを500mg/l 加えた溶液を加えて37°C 数時間解卵すると、細胞質が溶解して細胞核のみとなる。この核浮游液を攪拌し、血球計算盤に依つて核数を3回算えて、その平均値をその試験管の細胞数とした。この方法により下記の如く3通りのホルモン添加培地(II, iii に同じ)を作製して、それぞれ対照と比較した。

- ① B.M.+下垂体前葉抽出物(ヒポホリン0.25u/ml)。
- ② B. M.+血清性性腺刺激ホルモン(セロトロピン0.25u/ml)。
- ③ B. M.+胎盤性性腺刺激ホルモン(ゴナトロピン0.25u/ml)。

尚①の実験には6代目、②には8代目、③には12代目の細胞を使用し、植え込み細胞数はそれぞれ図に示した如くである(図1, 2, 3)。

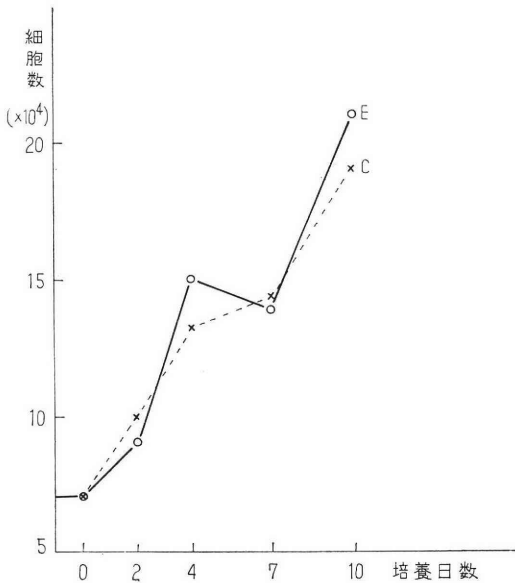
第1, 2, 3図及び第4表に示した如く、下垂体前葉ホルモン及び血清性性腺刺激ホルモンを添加した培地では対照に比較してかなり良い細胞増殖を示した。胎盤性性腺刺激ホルモン添加培地では、対照より良い増殖を示したが、その差は極めて僅少であつた。

IV. ヒト卵巣の細胞培養

A. 実験材料と培養方法

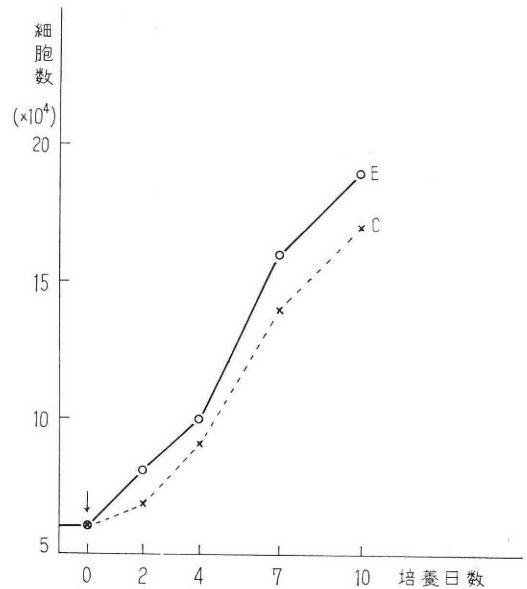
成熟期婦人卵巣のうち、年齢16歳より35歳までの若年のものを選んだ。卵巣は事故死及び病死後24時間以内に採取したものをを用い、IIIと同じ方法及び条件で培養した。顆粒膜細胞は、これらの卵巣の卵胞液又は開膜手術の際に注射器で吸引した卵胞穿刺液にP.B.S.を加えて遠心沈澱に依つて採集した細胞を更にP.B.S.で洗滌したのち、B.M.(199+CS 20%)、及びII, iii ④の培養液

第1図 下垂体前葉ホルモン投与実験に於ける家兎卵巣細胞の増殖



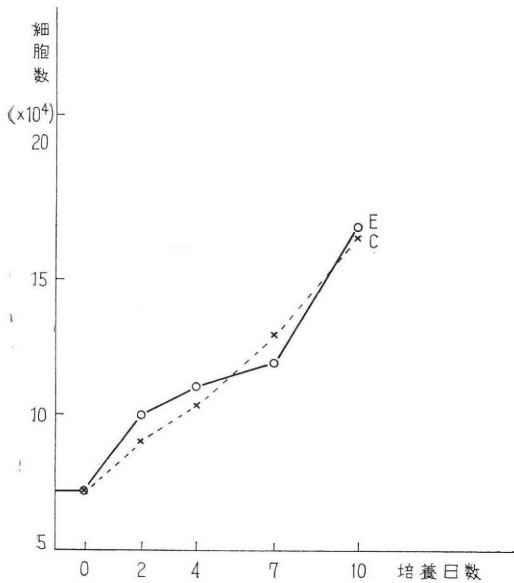
C : 199+CS 20 (対照)
 E : 199+CS 20+ヒポホリン 0.25u/ml
 植え込み細胞数 : 7×10⁴個
 6代目家兎卵巣細胞使用。

第2図 血清性性腺刺激ホルモン投与実験に於ける家兎卵巣細胞の増殖



C : 199+CS 20 (対照)
 E : 199+CS 20+セロトロピン 0.25u/ml
 植え込み細胞数 : 5.9×10⁴個
 8代目家兎卵巣細胞使用。

第3図 胎盤性性腺刺激ホルモン投与実験に於ける家兎卵巣細胞の増殖



C: 199+CS 20 (対照)

E: 199+CS 20+ゴナトロピン 0.25u/ml

植え込み細胞数: 6.5×10^4 個

12代目家兎卵巣細胞使用。

第4表

	植え込み細胞数	10日目細胞数	増殖率
ヒポホリン培地対照	7.0×10^4	$\frac{21 \times 10^4}{19.5 \times 10^4}$	$\frac{3.0}{2.8}$
セロトロピン培地対照	5.9×10^4	$\frac{19 \times 10^4}{17 \times 10^4}$	$\frac{3.2}{2.9}$
ゴナトロピン培地対照	6.5×10^4	$\frac{17.2 \times 10^4}{16.5 \times 10^4}$	$\frac{2.6}{2.5}$

$$\text{増殖率} = \frac{\text{10日目細胞数}}{\text{植え込み細胞数}}$$

(B. M.+ヒポホリン, セロトロピン, ゴナトロピン各 0.25u/ml) の二通りの培養液で培養した。

B. 実験成績

i. ヒト卵巣の組織別培養

卵巣を肉眼的に①無構造の間質部分, ②皮質, ③黄体④卵胞膜及び⑤卵巣を長軸に直角に切断し, 輪切りにして, 卵巣の全ての組織を含んだものとし, 各々について培養した。

この条件で, 間質, 皮質, 卵胞膜細胞及びこれら全部を一括した卵巣細胞は概ね良好な細胞の Sheet を得た。これらの細胞は各々かなり形態の異なる細胞像を呈し, 特に間質細胞はかなり特徴的に他の細胞群と区別できた。

黄体細胞のみはこの条件では培養できなかった(写真20, 21, 22)。

ii. 顆粒膜細胞の培養

二通りの培養液のいずれでも培養は可能であるが, ホルモン添加培地の方が培養に成功する率が高かった。卵胞液に含まれる細胞には2種類の細胞が区別された。一つは紡錘形の細胞で, Fibroblastic と呼ばれるもの, 一つは円形乃至さいころ状で Epithelial と呼ばれる細胞であった。これら2種類の細胞は III, i. と類似した細胞の発育を示し, 一層の上皮性細胞の周りを数層の間質細胞が取り囲んだ像を示した。又これら全種の細胞は巨細胞がかなりの頻度で出現し, この巨細胞は核融合に依つてできたものと思われた。即ち, 巨大多核細胞が多数出現し, 或る視野では, 殆んど大多数の細胞が多核細胞で占められている部分が観察された(写真23, 24)。

V. 総括と考按

卵巣の組織又は細胞を培養するための培地は, No. 199 又は Y.L.E. のような栄養源の豊富な培地に, 更に血清を 20~40% に添加したものが良い結果を示した。特に No. 199 に仔牛血清を 20% に添加した培地は, マウス, 家兎, ヒトのいずれの卵巣の培養にも用いることができた。この培地条件からすれば, 哺乳動物における卵巣の細胞は, 腎細胞や皮下結合組織細胞 (L. E. に牛血清を 2~5% に添加した培地で十分継代培養ができる) の如き栄養要求の低い細胞群には属さず, 心臓, 肝臓, 腫瘍細胞等の栄養要求が高く, 新陳代謝の旺盛な細胞の培地条件にほぼ一致する。

卵及び卵母細胞の *in vitro* に於ける動向に関しては, 緒言に於いて記述した如く, 多数の報告があるが, 本研究では, Martinovitch が報告した *in vitro* に於ける卵母細胞の新生や増殖は認められず, 又 Long の報告した *in vitro* での卵形成も否定された。Gillard に依れば, *in vitro* で1度変性した卵巣組織が胚芽上皮からの細胞増殖に依つて修復され, しかもこの修復された組織の中には原始卵胞が形成されたと記載されているが, このような事実は全く認められなかった。むしろ卵細胞は既存のものまで, わずか数日間健全な状態を保持するに過ぎず, 周囲組織の旺盛な増殖とは別に, 特異的に変性してしまつた。この原因に関しては, ホルモンの欠乏, 顆粒膜細胞への栄養補給が不十分なために卵が退化するか, 卵の過熱による変性等と考えられている。培地にホルモンを添加して培養したが, 変性の期間を僅かに延長したにとどまつた。卵母細胞と思われる細胞は, かなり長期間に亘つて存続したが, これは推定の域を脱しない。理由としては, Single cell culture でも行わない限り, *in*

vitro に於ける細胞の同定は至難な事とされている。

卵細胞が母組織から培地中に遊離するのは、興味ある事実と思われた。卵細胞は、in vivo に於いても増殖する細胞ではなく、他の細胞と異り、応変機能にも乏しく特に in vitro に於いては、組織中に含まれた異物の存在にすぎなくなるものと思われる。

Franke は in vitro に於ける、ゴナドトロピンの卵巣組織に及ぼす影響を明らかにする事はできなかつた。

Jacobs は1963年、胎盤性性腺刺激ホルモン及び下垂体から抽出したプロラクチンを添加した培地で臓器培養したマウス卵巣を、もとの動物に移植し、子宮重量法に依つてホルモン活性を検討して、ホルモン添加培地で培養した卵巣を移植した動物の方が子宮重量が大きい事を見出した。

in vitro でゴナドトロピンが卵巣組織へ作用するか否かを検討して、僅かに影響をあたえている事を見出し、特に胎盤性性腺刺激ホルモンを添加した培地では、in vitro に於ける排卵機能とも考えられる像を得た。更に継代培養した家兎卵巣細胞を用いて、これらのホルモンが in vitro で卵巣細胞の増殖を若干刺激している事を見出した。又この実験に用いた家兎卵巣細胞は、長期間に亘つて継代培養が可能で、ほぼ株細胞化に成功した。しかし、この細胞の中には、卵巣の如何なる種類の細胞が入っているのか不明であるため、およその見当をつけるためヒト卵巣の組織別培養を行なつてみた。黄体を除く全ての細胞の培養がこの条件で可能であり、従つて、この株化した細胞の中には、黄体及び卵を除く卵巣細胞は、全て含まれているものと考えられる。しかしながら in vivo に於ける有機体からの諸種のコントロールを離れると、細胞は初期の間だけは、in vivo に於ける細胞構成が保持され、単層培養に於いても、もとの組織に於ける細胞間の関係が保持されているが、培養を続けてゆくと、細胞の一つ一つが各々独立して、それぞれ独自の増殖率で、増殖しはじめるために、次第に細胞構成が崩れて、終局的には、最も増殖率の高い種類のみが残り、増殖率の低い細胞は次第に消失してゆく運命と思われる。

卵胞液に二種類の培養像を呈する細胞が含まれているのは興味ある事と思われた。これは、卵胞を穿刺する際に卵巣実質細胞が混入したものと最初は考えたが、卵胞穿刺液中にそれ程大量の基質細胞が混入するとは考えにくい。そこで顆粒膜細胞は少なくとも二種類以上の性質の異なつた細胞群から成立しているものと考えられる。又顆粒膜細胞は in vitro で非常に融合し易い性質を持ち、核融合に至る段階の多核細胞が多数出現し、このような像は、各種株細胞、初代培養の細胞にも見られない特徴的な像と思われた。

結 語

① 哺乳動物卵巣を体外培養するためには、Y.L.E., 199等の成分が豊富な培地に血清を20~40%に添加した培地が有効である。

② 上記培地を用い、卵巣組織及び細胞は、卵及び黄体を除けば、かなり長期間の培養が可能であり、家兎卵巣細胞はほぼ株細胞化に成功した。

③ 卵巣組織及び細胞は in vitro に於いて下垂体前葉抽出物、血清性々腺刺激ホルモン及び胎盤性々腺刺激ホルモンに感受性を示し、又株化した家兎卵巣細胞は、これらのホルモンに依り増殖が促進された。

④ ヒト顆粒膜細胞は、in vitro に於いて、2種類の細胞像を呈した。又この細胞は in vitro では容易に融合し易い性質を持つている。

本論文の要旨は第29回日本不妊学会関東地方部会、第30回日本産婦人科学会関東連合地方部会に於いて報告した。

稿を終るに当り、恩師林基之教授の御指導、御校閲を深謝します。組織培養の御指導と研究の便宜をお計り下さつた国立予防衛生研究所腸内ウイルス部、奥村秀夫先生はじめ研究員各位、又卵巣を提供下された本校法医学教室、須賀井教授はじめ教室員各位、東京都監察医務院、上野博士に感謝します。更に有益なる御助言と御鞭撻を頂戴した岩城章講師、保条朝朗博士並び御協力を下さつた医局員各位に感謝します。

写 真 説 明

- 1: 199+CS 20%で、10日間培養したマウス卵巣組織片。×20
- 1a: LE+CS 0%で、10日間培養したマウス卵巣組織片。×20
- 2: マウス卵巣の生活組織片。培養0日。×20
- 3: 同上。培養3日目。×20
- 4: 同上。培養7日目。卵胞部分の拡大。ほぼ正常な卵胞構造と卵が見られる。×100
- 5: 同上。培養8日目。周囲組織の Outgrowth に依り、卵が培地中に遊離せんとしている。×100
- 6: 同上。培養7日目。著明な Outgrowth が観察される。×20
- 7: 同上。培養15日目の染色標本。卵胞中の卵は壊死に陥り、卵胞は空胞の様にぬけて見える。×20
- 8: 培養65日目。旺盛な細胞の増殖が見られる。×20
- 9: 同上。Outgrowth の一部拡大。上皮性細胞の Sheet と、細胞分裂後期の像が見られる。×400
- 10: 同じく培養65日目の Outgrowth の一部拡大。間

- 質性細胞の Sheet と、卵母細胞と推定される細胞の存在(写真中央)
- 10a: 同じく培養 65 日目の Outgrowth 中に見られた細胞の分泌像。×400
- 11: 血清性性腺刺激ホルモン添加培地で、培養した 15 日目の Outgrowth. 上皮性細胞の良好な Sheet が見られる。×100
- 11a: 同上。一部拡大。上皮性細胞。×400.
- 11b: 同じく写真11の内部組織の拡大。多数の細胞がすべて良好な培養像を呈し、変性細胞は見当らない×200
- 12: 胎盤性性腺刺激ホルモン添加培地で、培養した 3 日目に観察された *in vitro* での排卵像。顆粒膜細胞に包まれた卵細胞がまさに、培地中に遊離せんとしている。×100
- 13: 下垂体前葉ホルモン添加培地で培養した15日目の Outgrowth の一部。×40
- 14: ホルモン非添加培地で培養した15日目。ホルモン添加群の対照標本。×20
- 15: 血清性性腺刺激ホルモン、胎盤性性腺刺激ホルモン及び下垂体前葉ホルモンの三者を添加した培地で培養した15日目の標本。×20
- 16: 写真14の卵胞部の拡大。卵は変性壊死に陥り、原型をとどめない。×1000
- 17: 写真15の卵胞部の拡大。卵は変性してはいるが比較的原型を維持している。×1000
- 18: 家兎卵巣の細胞培養。7日目。一層の上皮性細胞の周囲に数層の間質性細胞が取り囲んでいる。×40
- 19: 家兎卵巣13代目。間質性細胞が多数を占め、上皮性細胞が点在している。×40
- 20: 人卵巣間質組織の細胞培養。10日目。×100
- 21: 人卵巣皮質部分の細胞培養。10日目。×100
- 22: 人卵巣のすべての組織細胞を混合して培養した10日目の標本。×100
- 23: 人卵巣の卵胞液中に含まれている、顆粒膜細胞の10日目の培養像。×200
- 24: 同じく、人顆粒膜細胞。細胞の融合が見られ、殆んど多核細胞で占められている。
- 註: 写真 1, 1a, 及び 7~17は Mäy-Grünwald, Giemsa 二重染色標本。写真 2~6 は培養中の卵巣組織を、直接顕微鏡写真撮影した。写真 18~24 は Giemsa 染色。
- 4) *Dulbecco, R. and Vogt, M.*: J. Exptl Med. 99: 167, 1954.
- 5) *Earle, W. R.*: J. Nat. Cancer Inst. 4: 165, 1943.
- 6) *Eagle, H.*: J. Exptl Med. 102: 37, 1955.
- 7) *Eagle, H.*: J. Biol. Chem. 214: 839, 1955.
- 8) *Eagle, H., Oyama, V. I., Levy, M. and Freeman, A. E.*: J. Biol. Chem. 226: 191, 1957.
- 9) *Eagle, H., Freeman, A. E. and Levy, M.*: J. Exptl Med. 107: 643, 1958.
- 10) *Eagle, H.*: Science 130: 432, 1959.
- 11) *Franke, C.*: Endocrin. 39: 430, 1949.
- 12) *Gaillard, P. J.*: Symposia Soc. Exptl Biol., 11: 139, Cambridge Univ. Press 1948.
- 13) *Gaillard, P. J.*: Proc. K. Akad. Wet Amst. 53: 1300. 1337, 1950.
- 14) *Gaillard, P. J.*: In Methods in Medical Research, 4: 241, M. B. Visscher, ed. Chicago, Year Book Publishers, Inc. 1951.
- 15) *Gaillard, P. J.*: In International Review of Cytology, 2: 356, G. H. Bourne and J. F. Danielli, eds. New York, Academic Press, Inc. 1953.
- 16) *Healy, G. M., Fisher, D. C. and Parker, R. C.*: Canad. J. Biochem. Physiol. 32: 327, 1954.
- 17) *Healy, G. M., Fisher, D. C. and Parker, R. C.*: Proc. Soc. Exptl Biol. & Med. 89: 71, 1955.
- 18) *Haff, R. F. and Swim, H. E.*: Proc. Soc. Exptl Biol. & Med. 94: 779, 1957.
- 19) *Ingram, D. L.*: J. Endocrin. 14: 155, 1956.
- 20) *Ingram, D. L.*: J. Endocrin. 19: 117, 1956.
- 21) *Jacobs, B. B.*: Exptl Cell Res. 32: 431, 1963
- 22) *Jensen, F. C., Gwatkin, R. B. L. and Biggers, J. D.*: Exptl Cell Res. 34: 440, 1964.
- 23) *Kaltenbach, J. P., Kaltenbach, M. H. and Lyons, W. B.*: Exptl Cell Res. 15: 112, 1958.
- 24) *Long, J. H.*: Contr. Embryol. Carneg. Instn. 172: 89, 1940.
- 25) *Martinovitch, P. N.*: Nature, Lond. 139: 413, 1937.
- 26) *Martinovitch, P. N.*: Proc. Roy. Soc. B. 125: 232, 1938.
- 27) *Medawar, P. B.*: Quart. J. micr. Sci. 89: 187, 1948.
- 28) *Morgan, J. F., Morton, H. J. and Parker, R. C.*: Proc. Soc. Exptl Biol. & Med. 73: 1, 1950.
- 29) *Morton, H. J., Morgan, J. F. and Parker, R. C.*: Proc. Soc. Exptl Biol. & Med. 74: 22, 1950.
- 30) *Morton, H. J., Morgan, J. F. and Parker, R. C.*: J. Cell & Comp. Physiol. 38: 389, 1951.
- 31) *Payne, M. A. and Meyer, R. K.*: Proc. Soc.

文 献

- 1) *Blandau, R. J.*: Fertil. & Steril. 6: 361, 1955.
- 2) *Blandau, R. J. and Rumery, R.*: Fertil. & Steril. 13: 335, 1962.
- 3) *Cowperthwaite, M. H.*: Amer. J. Anat. 36: 69, 1925.

- Exptl Biol. & Med. 51 : 188, 1942.
- 32) *Parker, R. C., Morgan, J. F. and Morton, H. J.* : J. Cell & Comp. Physiol. 33 : 411, 1950.
- 33) *Parker, R. C., Healy, G. M. and Fisher, D. C.* : Canad. J. Biochem. Physiol. 32 : 306, 1954
- 34) *Smith, A. U.* : Nature 164 : 1136, 1949.
- 35) *Smith, A. U.* : Exptl Cell Res. 3 : 574, 1952.
- 36) *Sotelo, J. R. and Porter, K. R.* : J. Biophys. Biochem. Cytol. 5 : 327, 1959.
- 37) *Trowell, O. A.* : Exptl Cell Res. 16 : 118, 1959.
- 38) *Vercesi, C. and Guercio, F.* : Arch. f. Exptl Zellforsch. 18 : 210, 1935.
- 39) *Wimsatt, W. A.* : Am. J. Anat. 74 : 129, 1944.
- 40) *Zondek, B. and Wolff, E. K.* : Zentralbl. f. Gynäk. 48 : 2193, 1924.
- 41) *Zuckerman, S.* : Recent Progr. Hormone Res. 6 : 63.

Studies on the Ovarian Tissue Culture

Akihiro Honda

Dept. of Obst. & Gynec., Toho
Univ., School of Med
(Director, Prof. Dr. Motoyuki Hayashi)

(1) When the fragments of the ovaries of the immature mice were cultured, the ova in the follicles existed in the fragments continued to live

about for a week. The ova in the marginal areas of the fragments were left into the medium, by means of the migration and outgrowth of the cells constituting the ovarian follicles. On the other hand, the ova in the inner areas were degenerated in the ovarian tissue up to 15 days, but oocytes were maintained longer than 65 days. The cells of the ovaries except the ova continued to proliferate longer than 2 months.

(2) It was investigated whether the morphological structure of the isolated ovarian fragments and the propagation of the strain cells from the ovary of an adult rabbit could be influenced by gonadotropic hormones in vitro. It was found that the isolated ovarian fragments of the immature mice could be influenced by the hormones in vitro, that is, they were seemed to be favourably maintained in the morphological structure, and each of the cells was improved in their appearance, and this figure shows the gonadotropic acting site, when they were cultured in the hormone enriched medium. Also, the medium increased the rate of the cell multiplication of the strain.

(3) The adult human ovaries were divided into ovarian stroma, cortex, follicle membrane, corpus luteum cells, and granulosa cells, and each of them was cultured. The corpus luteum cells could not be cultured in vitro. The other cells could be easily cultured. The granulosa cells show two figures in vitro, and they were fused each other very easily.

Vitamin E 剤ユベラの不妊夫精子所見に及ぼす影響

Influence of Juvella (Vitamin E) on the Findings of Sterile Men's Sperm

沢崎 千秋 柳 沢 洋 二
Chiaki SAWASAKI Yoji YANAGISAWA
吉 川 光 夫 久 保 田 実 良
Mitsuo YOSHIKAWA Saneyoshi KUBOTA

Department of Obst. & Gynec, Nihon-University, School of Medicine

われわれは男性不妊患者 29 例に Vitamin E 剤ユベラ内服錠（1 錠中 Vitamin E 50 mg 含有，エーザイ製薬株式会社）1 日 6 錠 2 回分服，2～6 カ月間連用し次の如き成績を得た。

尚有効は投与前より改善（正常値への回復も含む），著効は正常値になった場合のみとした。

1. 精子数についてみると，無精子症及び乏精子症にはいずれも 4 例全部無効。投与前 1000 万台のものは有効 4 例中 4 例（有効率 100%）。著効 4 例中 2 例（50%）。うち 1 例は妊娠。2000 万台では有効 5 例中 3 例（有効率 60%）著効なし。3000 万台では有効 4 例中 3 例（有効率 75%）。著効は 4 例中 1 例（著効率 25%）。4000 万台は有効は 5 例中 4 例（有効率 80%）。著効は 5 例中 3 例（著効率 60%）。うち 1 例妊娠。5000 万台は 3 例全部著効。即ち精子数の有効は 29 例中 17 例で有効率 58.6%。著効は 29 例中 9 例で著効率 31.0%。

2. 運動性についてみると無精子症，乏精子症共に全例無効，1000 万台は有効 4 例中 4 例（有効率 100%），著効なし。2000 万台は有効 5 例中 2 例（有効率 40%），著効なし。3000 万台は有効 4 例中 3 例（有効率 75%），著効なし。4000 万台は有効 5 例中 4 例（有効率 80%），著効 1 例（著効率 25%）。5000 万台は有効 3 例全部（有効率 100%），著効なしで結局運動性の有効は 29 例中 17 例で有効率は 58.6%であったが，正常値になったのは 1 例しかなかった。しかしこれは運動率のみならず運動の持続性及びその方向性いずれも妊孕夫の成績にもどつた場合という厳格な基準としたためである。

3. 妊娠例は 29 例中 3 例（妊娠率 10.3%）であった。

4. 副作用は認め得なかつた。

1. はじめに

わが教室の外來診療所に不妊ドックを開設以来，これの利用者は日ましに増えている。そして不妊の診療に当って男性不妊が極めて重要であることを次の諸点から経験している。（1）男性不妊の患者数が多いこと。（2）それら患者の求児熱が極めて強く自らが一生懸命に治そうとしているにもかかわらず（3）男性不妊の治療は極めて困難で長期間を要することである。

われわれは過去数年間，男性不妊の治療に色々な薬剤を使つて来た。併し未だ満足すべきものは得られていない。ところが最近 Vitamin E（以後 V.E と略す）が男性不妊の治療によいということが内外から若干報告され

ている。その作用機序はまだはつきりしないが，造精機能に関する代謝の維持に不可欠のものであるとされている。

われわれは今回エーザイ株式会社より V.E 製剤であるユベラの内服錠を提供されたので，これを使用，若干の結論を得るに至つたので報告する。

2. 製 剤

ユベラ内服錠（エーザイ株式会社，1 錠中に V.E100 mg）

3. 実験材料

当教室外來を訪れた男性不妊患者 29 例。

4. 実験方法

男性不妊患者を精子数の多寡によつていくつかの群に分けて実験検討した。即ち (1) 無精子症群 (2) 乏精子症群 (投与前の精子数が精液 1 cc 中 1000 万以下のもの), (3) 精子減少症 IV 度 (同じく 1000 万台のもの) (4) 精子減少症 III 度 (2000 万台), (5) 精子減少症 II 度 (3000 万台), (6) 精子減少症 I 度 (4000 万台) (7) 受精能低下症 (5000 万台以上であるが運動性弱いため受精能力が低下しているもの) の以上 7 群に分けユベラ 1 日 6 錠を 2 回に分服毎日連用。1 カ月毎に精液検査を行い, 本剤が果して精子数に効くのか, 運動性に効くのかを検討した。

3. 効果の判定規準

効果の判定はとりあえず精子数と運動性の 2 つに分けて検討した。その判定規準としては精子数は投与後, 投与前に比べて改善されていれば有効, 正常値の 5000 万以上になつていれば著効とした。運動性は運動率, 村上係数及び柳沢係数の 3 者の中 2 者が改善されていれば有効, 又それら 3 者が皆正常値以上即ち運動率は 80% 以上, 村上係数は 15.0 以上, 柳沢係数は 4.0 以上になつた場合を著効とした。

4. 実験成績

実験成績は第 1 表の如くである。即ち

- (1) 無精子症群では 4 例中 4 例とも比較的長期投与したが無効であつた。辜丸の組織検査はしていない。
- (2) 乏精子症群では 4 例中 4 例とも比較的長期間投与をしたが無効であつた。
- (3) 精子減少症 IV 度群 (精子数精液 1 cc 中に 1000 万台)
精子数については 4 例中 4 例とも有効 (100%), その中 2 例が著効 (50%) を示した。運動性は 4 例中 4 例共有効 (100%) で, 著効はなかつた。精子数の著効 2 例の中 1 例は妊娠した。この妊娠例は僅かに 1 カ月の投与で精子数に著効を示し且つ運動性特に運動率, 村上及び柳沢係数に有効を示した。1000 万台の精子減少症では, 他の治療法ではこんなによい成績は得られないのが常識である。今回の実験で, こんなによい成績を得たのは他群の状況も考えあわせるも偶然性も手伝っているであろう。
- (4) 精子減少症 III 度群 (2000 万台)
精子数についてみると有効は 5 例中 3 例 (60%), 著効はなかつた。運動性については 5 例中 2 例 (40%) が有効, 著効はなかつた。5 例の中 1 例が本剤 1 カ月投与

後妊娠したが, 本症例は精子数及び運動性が有効程度に改善されたものである。

(5) 精子減少症 II 度群 (3000 万台)

精子数については有効は 4 例中 3 例 (75%), 著効は 1 例 (25%) であつた。

運動性については有効は 4 例中 3 例 (75%) で, 著効はなかつた。

(6) 精子減少症 I 度群 (4000 万台)

精子数については有効は 5 例中 4 例 (80%), 著効は 3 例 (60%) であつた。運動性については 5 例中 4 例 (80%) に有効, 1 例に著効を示した。

(7) 受精能低下症群

この群では精子数は投与前でも 5000 万以上あるが, 運動性が悪いのでその改善に効果があつたかどうかを検討した。併し本剤投与により 3 例とも精子数がふえてるので一応それを有効とした。運動性についてはやはり 3 例共有効であつたが, 著効は示さなかつた。

5. 総括並びに考按

われわれはここ数年間男性不妊の治療として色々な試みをしてきた。即ちまず男性ホルモン療法即ちエンアルモン錠の長期内服, エナルモンデポー剤の毎月 1 回筋注, 及びエンアルモンデポー剤の大量投与による Rebound 現象等を試みた。この中効果のあつたと思われるのはエンアルモン内服錠の長期投与とエンアルモンデポー剤の隔月筋注であつた。又最近核酸前駆物質として AICA (4-Amino-5-imidazolecarboxamide) 単独 1 日 200~500mg の内服, 又はそれをオロチン酸の併用療法等を行つたが, 若干の有効例は別として殆どみるべき効果はなかつた。

又 T.D.G. (1 管中に Testosterone 10mg, Dehydroepiandrosterone 10mg, PMS 100 単位, HCG 100 単位を含有) の筋注を試みたが, やはりみるべき効果がないので中止した。上記色々な治療の実験成績は内外諸氏の報告でも略同様であり, たまに素晴らしい効果をあげるものもあるが, その症例は偶然その投与薬と強親和性があつたものと解するのが無難である。ところが E. Lindner は V.E が精子形成によく 1 日 150~200mg 内服 8 週間連日投与で 3 例中 2 例に効果があつたと報告している。

E. Lindner はこの 3 例の実験結果がよいので更に 55 例を追加実験しその 20 例 (36.5%) に正常な精子形成を示し, これは治療しえたと考えていいといつている。

此の効果判定規準はわれわれの行つたものとは多少異つているのでそのままわれわれの実験成績と比較する訳にはゆかないが, 氏は 55 例中 20 例が正常値以上になつたといつているので恐らく精子数のみについて言えばわれわれの著効に相当するものがそれであろうと解するこ

第 1 表

症例 No.	氏名	年齢(歳)	職業	不妊期間(年)	投与前後	精子数	運動率	村上係数	柳沢係数	奇形率	精液量	効(精子数)	効(運動性)	治療期間(月)	備考	副作用
						(万)	(%)			(%)	(cc)	果	果	(月)		
無精子症群	1	41	会社員	7	投与前後	0 0	0 0	0 0	0 0		1.2 1.2	無効	無効	6		—
	2	23	農業	2	〃	0 0	0 0	0 0	0 0		4.0 4.0	無効	無効	4		—
	3	28	自転車業	3.5	〃	0 0	0 0	0 0	0 0		2.0 1.8	無効	無効	4		—
	4	30	会社員	5	〃	0 0	0 0	0 0	0 0		4.0 4.0	無効	無効	6		—
乏精子症群	5	31	会社員	2	〃	1-2コ/1視野 3コ/1視野	よく働く よく働く	0 0	0 0		2.0 2.0	無効	無効	6		—
	6	38	ボイラーマン	6	〃	4-8コ/全視野 5-6コ/全視野	弱い 弱い	0 0	0 0		2.0 2.0	無効	無効	6		—
	7	38	左官業	10	〃	5-6コ/全視野 5コ/全視野	弱い 弱い	0 0	0 0		3.0 3.0	無効	無効	6		—
	8	32	大工	5	〃	600 600	60 60	0 0	0 0	30 30	3.0 3.0	無効	無効	6		—
精IV子減度少症群	9	28	会社員	2	〃	1500 5000	70 80	0.4 9.6	0 3.0	20 20	2.5 2.5	著効	有効	2	妊娠例	—
	10	32	会社員	3	〃	1200 2000	5 40	0 0.8	0 0	30 30	2.0 2.0	有効	有効	2		—
	11	32	銀行員	4	〃	1000 3500	60 70	0.5 10.2	0 1.5	30 30	2.5 3.0	有効	有効	6		—
	12	30	会社員	2	〃	1100 6800	45 60	2.1 3.6	0 0	30 30	1.5 4.6	著効	有効	2		—
精子減少症III度群	13	28	会社員	3	〃	2200 3400	20 60	0.2 4.8	0 0.5	25 25	2.5 2.6	有効	有効	1	妊娠例	—
	14	41	会社員	4	〃	2500 3400	50 80	0.4 3.4	0 0	25 25	4.0 4.0	有効	有効	2		—
	15	30	会社員	3	〃	2000 2600	10 10	0 0	0 0	30 30	1.5 1.5	有効	無効	2		—
	16	29	会社員	6	〃	2400 2500	30 30	0.7 0.8	0 0	25 25	2.8 2.6	無効	無効	1		—
	17	30	会社員	3	〃	2800 2200	40 40	0.8 0.4	0 0	25 25	2.8 2.8	無効	無効	6		—
精子減少症II度群	18	35	会社員	4	〃	3800 6500	50 70	4.1 7.0	0.5 0.7	25 25	3.2 4.0	著効	有効	2		—
	19	30	農業	3	〃	3800 4700	2 45	0 2.3	0 0.7	30 30	1.8 2.1	有効	有効	6		—
	20	38	会社員	6	〃	3500 4400	40 60	0.5 2.5	0 0	25 25	1.4 1.4	有効	有効	2		—
	21	27	飲食業	3	〃	3500 1500	70 60	4.4 0.9	0 0	30 30	2.0 2.0	無効	無効	2		—
精子減少症I度群	22	31	会社員	4	〃	4600 4800	30 50	0.7 1.2	0 0	25 25	2.2 2.4	有効	有効	2		—
	23	28	飲食業	3	〃	4800 4500	60 75	2.3 3.5	0 0	25 25	2.0 2.0	無効	有効	2		—
	24	33	会社員	6	〃	4400 5000	60 70	2.5 3.8	0 0	30 30	2.5 2.5	著効	有効	2		—
	25	37	会社員	3	〃	4800 5600	50 80	0.7 2.4	0 0.5	20 20	1.8 1.2	著効	有効	3		—
	26	31	会社員	3	〃	4800 6000	80 80	10.4 15.4	1.8 4.0	20 20	1.8 1.8	著効	著効	3	妊娠例	—
	27	32	工場経営	3	〃	5000 6600	80 80	11.0 12.4	2.0 3.4	20 20	1.5 1.5	著効	有効	2		—
受低下症群	28	31	製菓	3	〃	5200 2500	65 70	2.8 7.3	0 0	25 25	2.7 2.2	著効	有効	2		—
	29	24	工員	3	〃	5800 8800	70 80	4.8 8.9	0.5 1.5	25 25	4.0 4.0	著効	有効	2		—

とができる。われわれの実験では精子数のみについては 29 例中 9 例 (31%) に著効があった訳であるから氏の効果と大体似ている。

更に E. Lindner によれば 20 例の著効例の中 17 人が妊娠しその他 50 例中 21 例 (38.1%) が有効, 14 例 (25.5%) が無効とのことである。

氏の文献をみると V.E は精子数にかなり急速によくきき, 運動性は徐々に改善されている様である。

本邦ではまだ実験は少いが百瀬等は 6 例に V.E を 1 日 300mg づつ 連用させて 2 例に有効だったといっている。その作用機序については百瀬は V.E は造精細胞の代謝の維持に不可欠のものであるといひ, E. Lindner はまだ殆どわかっていないが代謝, 核染色体形成等に関与しているといっている。又動物実験では V.E 欠飼料をラッテに投与すると雌では長期間生殖力を保持するが雄では精子形成障害が起り結局は睾丸萎縮及び精管閉塞をきたし, これは治療不能であるといっている。

又 E. Lindner は V.E で治療した精子形成障害患者数人の尿中 17-KS 及び尿中 Gonadotrophin を測定し, それらがともに上昇しているのをみとめている。われわれは無精子症群について 17-KS をしらべ正常値を得ているが, 他群ではみてないので今後検討したい。

E. Lindner は又次の如き興味ある知見をよせている。即ち男性の血中 V.E 値は生殖能力のあるものは平均値の下限に, 逆に精子形成障害患者では上限にあり, 血中 V.E の欠亡していない精子形成障害の患者に V.E を投与すると血中 V.E 濃度は 2 倍以上になり精子形成能の改善を認めるといふ。すると V.E は精子形成障害のものに必要ではあるが, その血中濃度と精子形成障害との間に直接の関係は認めたいということになる。その両者間の関連は今後研究さるべき問題であろう。

いずれにしても V.E を投与すれば精子形成障害がある程度改善されるであろうことはまず認めてよい。そこでわれわれの実験成績を検討してみる。まず精子数については無精子症及び乏精子症では全例無効である。こうした障害のひどいものは殆ど不治であるといえる。

精液 1 cc 中の精子数が 1000 万台のものでは 4 例中 4 例 (100%) に有効で著効はなかつた。1000 万台という他の製剤では殆ど効果がみられないが本実験ではよい成績である。更に 2000 万以上の成績も考慮してみると患者の個人の体質が本剤と親和性が強いものか偶然に集つたためではないかといえる。

2000 万台では有効 5 例中 3 例 (60%), 著効はなかつた。3000 万台では 4 例中 3 例に有効, その 3 例の中 1 例が著効である。

4000 万台は有効は 5 例中 4 例 (80%), うち 3 例は著効,

5000 万台は 3 例中 3 例とも著効。即ち 1000 万代の番狂わせを除いては精子数が投与前多い程治癒もよく内外諸氏の報告と同様である。ここで精子数について整理してみると有効 (改善されたもの, 正常値への回復も含む) は 29 例中 17 例 (58.6%), 著効 (正常値回復) は 29 例中 9 例 (31%) である。

E. Lindner は 55 例中 20 例 (36.5%) が皆正常値になつたといっているからわれわれの実験結果と似ている。即ち精子数を本剤で正常値にする見込は約 3 割であるといえる。

ところが臨床上意義のある問題は数もさることながらそれよりも運動性のことである。数許り増えても, 運動性が弱くても何もしない。数よりも運動性を強めることが妊娠への近道である。われわれは今回は運動性を判定するのに運動率, 村上及び柳沢係数の 3 つで検討した。それによると 29 例中 17 例 (58.6%) に有効 (改善例), 著効 (正常値への回復) は 1 例しかなかつた。即ちこれをみると著効例が少ないが, これは内外諸氏が現在使用中の一般的な受精能判定法とは異り, 厳格な判定基準即ち運動率が 80% 以上, 村上係数 (運動率, 運動の持続性) が 15.0 以上, 柳沢係数 (運動率, 運動の持続性及びその方向性) が 4.0 以上である妊孕夫の精液所見をとつたからであろう。だからもしも一般文献のように運動率 80% 以上のみを目標とし, 運動の持続性や特にその方向性を問題にしなかつたら成績はもつとよくなつていたのであろう。

妊娠例は E. Lindner は 55 例中 17 例 (30.9%) としているから極めて優秀で, われわれの 29 例中 3 例 (10.3%) とは比較にならない。しかし男性不妊という意義は女性に正常で男性のみに不妊原因のあるということであるから氏の解釈がわれわれと一致していなければその成績を正確に比較できない。

男性不妊の治療は, 一般に気長に長期に互つてこそ次第に効果が出てくるものである。V.E 療法もその例外ではない。われわれの上記報告は 2~3 カ月から半年以内の実験であるから, もつと時をかせば更に成績が向上するであろう。従つて男性不妊の治療指針としては, 一応は V.E 剤で半年位試み, 効果がなかつたら他剤の併用も考えてよいが, これを如何にすべきかは今後の大きな課題であろう。

6. 結 論

(1) われわれは男性不妊患者 29 例に V.E 剤ユベラ内服錠 (1 錠中 V.E 100 mg 含有, エーザイ株式会社) 1 日 6 錠 2 回分服, 2~6 カ月間連用し次の如き結論を得た。尚, 有効は投与前より改善 (正常値への回復

も含む), 著効は正常値になつた場合のみとした。

(2) 精子数についてみると, 無精子症及び乏精子症にはいずれも 4 例全部無効。投与前 100 万台のものは有効 4 例中 4 例 (100%), 著効 4 例中 2 例 (50%), うち 1 例は妊娠。2000 万台では有効 5 例中 3 例 (60%), 著効なし。3000 万台では有効 4 例中 3 例 (75%), 著効は 4 例中 1 例 (25%)。4000 万台では有効は 5 例中 4 例 (80%), 著効は 5 例中 3 例 (60%), うち 1 例妊娠。5000 万台は 3 例全部著効。即ち精子数の有効は 29 例中 17 例で, 有効率 58.6%, 著効は 29 例中 9 例で著効率 31%。

(3) 運動性についてみると, 無精子症, 乏精子症共に全例無効。1000 万台は有効 4 例中 4 例 (100%), 著効なし。2000 万台は有効 5 例中 2 例 (40%), 著効ない。4000 万台は有効 4 例中 3 例 (75%), 著効なし。4000 万台は有効 5 例中 4 例 (80%), 著効 1 例 (25%)。5000 万台は有効 3 例全部 (100%), 著効なしで, 結局運動性は 29 例中 17 例 (58.6%) に有効であつたが, 正常値になつたのは 1 例しかなかつた。しかしこれは運動率のみならず, 運動の持続性及びその方向性いずれも妊孕夫の成績にもどつた場合という厳格な基準としたためである。

(4) 妊娠例は 29 例中 3 例 (10.3%) であつた。

(5) 副作用は認め得なかつた。

Influence of Juvella (Vitamin E) on the Findings of Sterile men's Sperm

Chiaki Sawasaki M. D., Yōji Yanagisawa M. D.,
Mitsuo Yoshikawa M. D. and
Saneyoshi Kubota M. D.

Department of Obst. & Gynec. Nihon-
University, School of Medicine

(1) Twenty nine sterile men were administered internally 6 tablets of Juvella which contains 50 mg of Vitamin E in each tablet two times a day in duration from two to six months.

Now, "effective" implies the improvement from condition before administration, and "remarkably effective", implies the return to the normal range.

(2) As for the number of sperm, no effect was noticed in such cases as oligozoospermia and azoospermia. All four cases in ten millions level

of sperm were effective. (effectiveness 100%). Remarkable effect were two men among four cases (remarkable effectiveness 50%). One of them became to have conception. Three men among five cases in twenty millions level were effective (effectiveness 60%). Remarkably effective case was not found. Three men among four cases in thirty millions level were effective (effectiveness 75%). Remarkably affective was only one among all four cases (effectiveness 25%). Four men among five cases in forty millions level were effective (effectiveness 80%). Remarkably effective were three men among five cases (effectiveness 6%). One of them became to have conception.

All three cases in fifty millions' level were remarkably effective. Accordingly, as for the number of sperm, Vitamin E was effective in seventeen sterile men among twenty nine cases: (effectiveness 58.6%), and nine sterile men among them were remarkably effective. (remarkable effectiveness 31%).

(3) As for the mobility of sperm, no effect was noticed in such cases as oligozoospermia and azoospermia.

All four cases in ten millions' level of sperm were effective (effectiveness 100%). Remarkably effective case was not found. In twenty millions' level, two men among five cases were effective (effectiveness 40%). Remarkably effective case was not found. In thirty millions level, three men among four cases were affective (effectiveness 80%), and one of them was remarkably effective (remarkable effectiveness 25%). In fifty millions' level, all three cases were affective (effectiveness 100%), but none was remarkably effective.

On conclusion, effectiveness of Vitamin E on the mobility of sperm was noticed in seventeen sterile men among twenty nine cases, being corresponded to 58 percent of effectiveness, and only one case was returned to the normal range.

These results were attributed to the strict standards which were ruled by complete recovery to the normal range of not only the mobility of sperm but also it's continuity and it's direction.

(4) Three men among twenty nine cases became to have conceptions (rate of conception 10.3%).

(5) Side effect was not noticed.

メス胎仔男性化判定の一新規準 (胎仔男性化指数)

A New Criterion of Masculization in Female Fetus (Masculization Index of Female Fetus)

群馬大学産科婦人科教室 (主任 松本清一教授)

玉田太朗
Taro TAMADA

同 附属病院草津分院産婦人科 (院長 齊藤幾久次郎助教授)

瀬山博義
Hiroyoshi SEYAMA

Dept. Obst. Gynec. School of Med. Gunma Univ.

(Director: Prof. Dr. S. Matumoto)

(Director: Prof. Dr. I. Saitō)

合成ゲスタゲンの胎児(仔)男性化作用は、既に立証されたものと思われる。ラットの胎仔においても、ヒトの場合と形態学的に非常に類似した変化が現われるが、ある物質の催奇形作用が実験動物とヒトとで平行的に現われることは稀な、むしろ幸運な例であると思われるので、新ゲスタゲンについて、胎仔男性化作用を、ラット胎仔で予め検討しておくことは重要かつ有意義である。

実験動物の胎仔男性化の量的表現として、従来肛門性器間距離の延長が用いられているが、私共は Junkmann らの方法に従って作った胎仔下半身正中矢状断面の標本に於て、一新指数を考案した。すなわち、膣、尿道中隔を恥骨結合中心から脊椎に下した垂線の Level 以上に短縮させる最小量の逆数を取り、これを胎仔男性化指数とよんだが、この指数を用いると従来の方法より鋭敏且、正確に、ある薬剤の胎仔男性化作用を表現出来ると考える。

妊娠中の母親に対する合成 Gestagens の投与が、その母親から生まれた女兒の性器の男性化を起す可能性があることは、現在では広く承認された事実である。私どもは、1961年迄に報告されたこのような症例を集め^{(1),(2)} 合成 Gestagens の使用と非副腎性女性仮性半陰陽の増加との間に、因果関係があることを指摘した。当時はこの因果関係について、なお疑問を表明する少数の人もあつたが、その後本邦でも合成 Gestagens の使用の増加とともに、非副腎性女性仮性半陰陽がふえていることが報告された³⁾。

既に市販されている合成 Gestagens による女兒の奇形は、妊娠初期(10週以前)から投与された場合には、陰唇陰囊皺襞の癒合が、妊娠14週以後に投与された場合には、単に陰核の肥大のみが起ることがあきらかである¹⁾。

一方 Androgen⁴⁻⁶⁾および合成 Gestagen⁷⁻⁹⁾を妊娠動物に投与した際にも、上部性管系の発育は不変で、下部性器のみに、男性化が起ることは、人の場合と非常に似ている。すなわち、他の teratogenic な性質を調べるための動物実験が、人に適用されにくいことにくらべ、合成 Gestagen の胎児(仔)男性化作用は、動物実験が人に非常によく適合するまれなケースであると思われる。

このことと、ある Gestagen の精囊重量または鶏冠テストによる男性化作用の強さと、胎仔に対する男性作用の強さが一致しない^{9),10)} ことから、妊娠中に使用される可能性のある Gestagens について、動物実験的に、メス胎仔におよぼす男性化作用を調べておくことは有意義である。

従来、この目的のために、肛門性器間距離 (Anogenital

Distance) および、胎児の水平断面の組織標本による性器の解剖学的観察が常用されていた⁷⁻⁹⁾が、Suchowsky¹¹⁾ および Neumann and Junkmann¹²⁾ は、胎仔の正中矢状断面の顕微鏡的観察法を発表した。ことに Neumann and Junkmann は、このようにして作った標本で、尿道腔中隔の長さ、肛門生殖器間距離、腔下部の表皮細胞の発育程度、尿道の長さおよび彎曲、海綿体、陰核の形態などを指標として、Methyltestosterone の種々の量を投与した結果から、性管系の男性化の程度を5段階にわけた。

正中矢状断面で、性器を観察する方法は、性腺および上部性管系の知見を他の方法でおぎなえば、性腺、性管系の分化発育の観察法として合理的である。事実私どもが Intersex の症例を検査する時、臨床的に行なう Urethrography あるいは Vaginourethrography でも、側方からの観察によつて、有益な知見が総合的に得られる場合が多い。

材料ならびに方法

交配: ラットは群馬大学純系動物舎より分与された Wistar 系成熟ラットを用いた。メスラットのスマアが、上角期 (発情前期) を示した日の夕方、オスラットと同居させ、スマアに精子が証明された日 (普通翌日) を妊娠第1日とする。

Gestagens の種類と投与方法: 使用した Gestagens は、17 α -ethynyl-19-nortestosterone (以下 N. T.), 17 α -ethynyl-estrenol (以下 E.E.) および 6-dehydro-retroprogesterone (以下 RP) の三種である。対照として無処置群、Progesterone (以下 P.) 投与群、Testosterone propionate (以下 T.P.) 投与群を用いた。

投与ルートは原則的に、経口投与と皮下注射の両方を用いた。投与時期は、妊娠第1日から21日迄の全期間投与と、第16日から第20日迄の後期投与の2種を行なつた。投与量および動物数は図3、4に示した。

私どもが使用した投与条件のうち、投与期間について附言する。外因性 Androgen による仮性半陰陽発生の実験によれば⁴⁻⁶⁾、胎仔に対する男化作用は下部性管系に限られることが明かである。また、合成 Gestagen の胎仔男化作用も Androgen の場合と同じ機序によると思われる⁷⁾ので、ある合成 Gestagen の胎仔男化作用を検討する際、ラットでは下部性管系分化の時期である妊娠第16日以後に投与すればよく、従来⁷⁾の報告も、これに1日の余裕をみて、妊娠第15日または16日から第19日または第20日迄投与する方法が常用されている。そこで、私どももこの時期の投与に重点をおいた。一方妊娠早期からの投与をも検討した目的は、性腺の分化と Müller

氏管退縮 (オス胎仔の) に対する作用を検討することにあつた。すなわち、前者に関してはごく最近、ある種の合成 Gestagen には、中枢を介する、または直接の、性腺に対する作用があると解釈される報告がある。たとえば浜田¹³⁾は 6-chlor-1, 2, α -methylene-*J*⁴⁶-pregnandien-17 α -ol-3, 2-dion-17-acetate が男性胎仔の女性化を惹起したと報告した。この報告は、Jost¹⁴⁾らの実験に裏付けられた性分化の常識—哺乳類の性器は、本来女性型であり胎仔性腺からの male organizing substance がある場合にのみ男性型になる—から考えると男性方向への分化が障害されたと考える方が妥当であり、事実この報告でもオス胎仔精巣の萎縮が明らかである。彼はこの報告中で、男性胎仔に女性化を惹起するような合成 Gestagen は、従来知られていなかったことを強調しているが、むしろこの事実は従来哺乳類性腺の分化に影響をおよぼすステロイドが知られていなかったという意味からみて、新事実であると評価するべきであろう。このオス胎仔の精巣を萎縮させる機序が中枢を介するものかまたは直接性腺に対する作用かは、現在迄の資料では断定できないが、下部性管系のみならず、性腺の分化発育にも影響をおよぼす Gestagen が合成される可能性が示されたことは重要であり、新 Gestagen の男化作用検討の際に、性腺の検査が不可欠となるであろう。また Müller 氏管の退縮をおこす物質は、オス胎仔の精巣から分泌される未知の生理的な物質以外には知られていないので、新たに合成された steroid について、この作用を検討することも興味ある実験と思われる。この目的のためには、下部性管系の分化を検討する時よりも、早期から被検物が投与される必要があると思われた。

検査法: 剖検は妊娠第21日に行なつた。胎仔を子宮切開により取り出し、上述の目的にしたがつて、性腺および性管系を検査した。性腺は、通常の方法によるパラフィン切片をヘマトキシリン、エオジン染色し、大きさおよび組織所見をしらべた。

性管系の検査として、肛門生殖器間距離の測定は、10% Formaline で24時間固定後の胎仔を、Scale (1mm=20目盛) を装着した15倍立体顕微鏡下で観察し、肛門前縁より外尿道口後縁迄の距離 (Anourethral Distance) を測定した。この方法はこの距離が従来多くは肉眼的に測定されていたのにくらべより正確である。

しかしながら Ano-urethral distance の変化は男性化の指標として鋭敏とはいえない (図3、4) ので、私どもは、胎仔下半身正中矢状断面を顕微鏡的に調べる新方法により標本作製し、男性化の非常に鋭敏なしかも判定に客観性のある指標として、腔尿道中隔の短縮をえらんだ。すなわち、本中隔の下端が恥骨結合断面の中心か

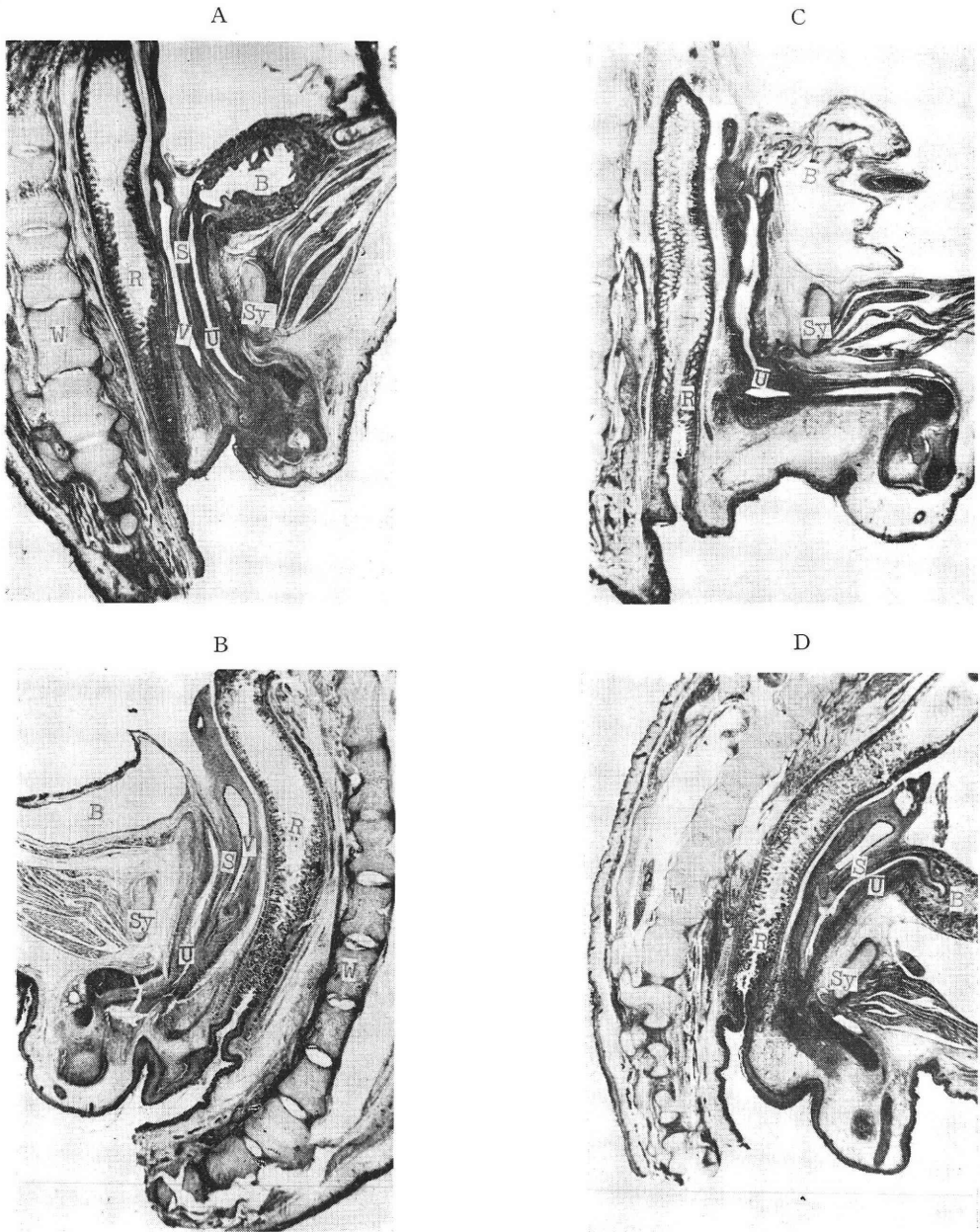


Fig. 1. A. Untreated female.
 B. Untreated male.
 C. 17 α -ethynyl-estrenol, 10mg, from 15th to 20th day, orally. Slight degree of shortening of the septum urovaginale.
 D. 17 α -ethynyl-19-nortestosterone, 10mg, from 15th to 20th day, orally. Higher degree of shortening of the septum urovaginale.
 B: urinary bladder. U: urethra. S: septum urovaginale. V: vagina.
 R: rectum. W: vertebra. Sy: symphysis.

ら脊椎に下した垂線の高さ以上にとどまる時、男性化陽性と判定した。図1は正常メス(図1, A), 正常オス(図1, B), 膣尿道中隔下端が恥骨結合の中心から脊椎に下した垂線の高さとほぼ一致している例(図1, C)およびより高度に短縮した例(図1, D)の写真であるこの指標にもとずき、ある薬剤の男性化作用の強さを量的に表現する方法として、つぎの指数を考案した。すなわち、メス胎仔の50%以上に、上記男性化陽性を惹起させる被検物の最小量の逆数をとり動物の Strain による感受性の差を償うために、Androgen の上記男性化陽性を起す最小量を単位にとつた。私どもは Androgen として testosterone propionate を用いた。この指数を胎仔男性化指数(Fetal Vilirizing Index: 以下 FVI) と名づけたが、その算出法をまとめると次のようになる。

胎仔男性化指数算出法:

ある被検物が、メス胎仔の50%以上に尿道膣中隔の短縮(恥骨結合中心より、脊椎に下した垂線の高さ以上に)を起せる最小量:m, Testosterone Propionate が同様の効果を起させる最小量:M とすると

$$FVI = \frac{1}{m} \div \frac{1}{M} = \frac{M}{m}$$

既述した Neumann and Junkmann の多指標による男性化程度分類は詳しくはあるが、正中断面が余程正確にとれないと、尿道の長さ、形態、海綿体の形態などは不正確になる。したがって、多指標の間に矛盾が起る危険性がある。私どものえらんだ指標では図2にみられるように、正確な正中矢状断面と小さい角度で交差する断

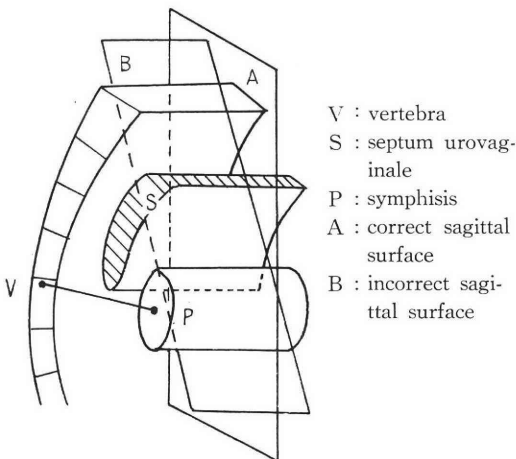


Fig. 2. Scheme of relation between level of the lower end of the septum urovaginale and the symphysis.

面Bで観察されたとしても、恥骨結合(P), 尿道膣中隔(S) 下端および恥骨結合から脊椎に下す垂線(P-V)の

高さの関係が変る危険性はないと思われる。私どもの経験から考えると、切片製作時の誤差のために、このような正確な正中断面と小さい角度で交差する断面で観察されることはしばしば起り得ると思われるので、この点は実用上重要である。

結 果

Testosterone Propionate の種々の量を皮下注射した時の Ano-urethral Distance および、上述した男性化規準陽性のメス胎仔の頻度は、図3に示した通りである。Anourethral Distance の延長は、T.P. 0.1mg 皮下注射でも無処置対照と有意差を示さないが、上述した男性化規準陽性は胎仔7匹中5匹(71.4%)で既に認められている。

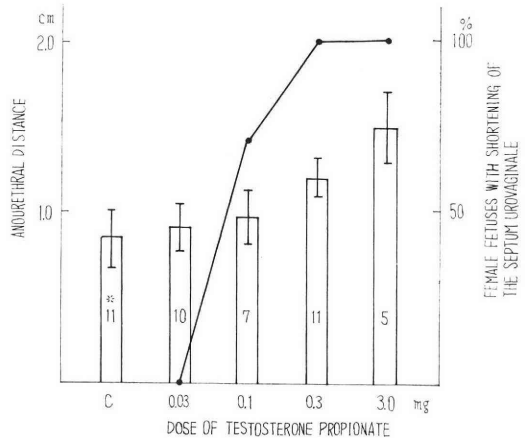


Fig. 3. Effects of testosterone propionate on ano-urethral distance and shortening of the septum urovaginale. Vertical bars standard error of mean. Curve of female fetuses with shortening of the septum urovaginale. * No. of female fetuses. C control.

三種の Gestagens (N. T., E. E., R. P.) について、同様の結果を図4に示した。この図にみられるように N.T. の経口投与では、私どもが調べた最小量5mg で既に男性化陽性メス胎仔が50%をこえていたので、この場合の FVI は 100/50=0.02 より強い可能性がある。また R.P. では、経口、皮下投与それぞれ 20mg, 10mg でともに尿道膣中隔短縮は全く認められず、したがって、FVI はそれぞれ 0.01, 0.005 以下である。正確な値の決定にはさらに大量の投与による検討が必要であるが、この量を単位体重当りに換算すると、人体常用量(1mg/kg 以下)の50乃至100倍であるので、R.P. には実用上男性化作用は全くないといつてもよい。

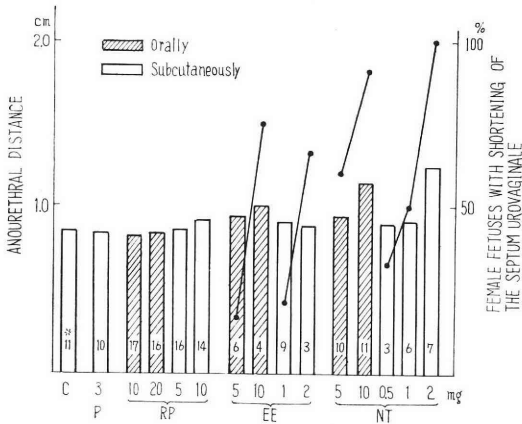


Fig. 4. Effects of gestagens on ano-urethral distance and shortening of the septum urovaginale. Columns ano-urethral distance. Curves of female fetuses with shortening of the septum urovaginale. *No. of female fetuses. C: untreated controls. P: progesterone. RP: 6-dehydro-retroprogesterone. EE: 17α-ethynyl-estrenol. NT: 17α-ethynyl-19-nortestosterone.

これらの結果にもとづいて、T.P., N.T., E.E. および R.P. の F.V.I. を計算すると図5のようになる。

妊娠第1日より投与した群では、N.E. 1mg 以上、E.E. 1mg 以上皮下注射した場合には、妊娠の成立を認めなかつた。これは、おそらく受精卵の着床が阻止されたためと思われるが、その機序については検討中である

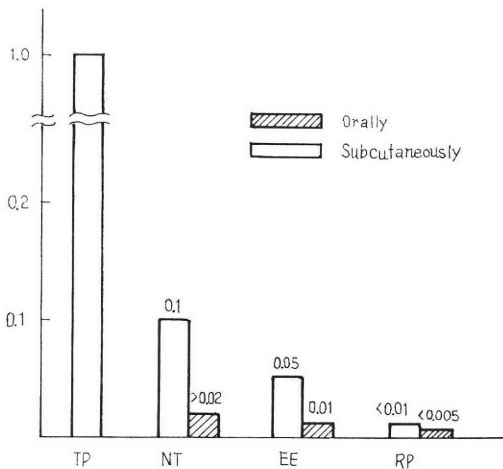


Fig. 5. Fetal virilizing index of gestagens. TP: testosterone propionate. NT: 17α-ethynyl-19-nortestosterone. EE: 17α-ethynyl-19-nor-testosterone. RP: 6-dehydro-retroprogesterone.

妊娠早期からの投与群の胎仔の卵巢、精巣の大きさ、組織学的所見は対照にくらべ著しい差を認めなかつ

た。Müller 氏管の退行についても認むべき変化はなく、この2点は、Androgen 投与の場合と全く同様であるといえよう。

胎仔下半身正中矢状断面における性管系の組織学的観察は、FVI 判定以外に、Junkmann らのいう如く、泌尿生殖器系の総合的な観察を可能とする。私どもは、T.P. の種々の量によるこれら泌尿生殖器の解剖学的変化と、N.T. および E.E. の種々の量によるその変化とを比較して、この両者に現われる変化は質的にきわめて類似しており、ただ T.P. で程度が強いことを認めた。この事実は、私どもりが指摘したように、合成 Gestagens の胎仔男化作用は内在する Androgen 作用自体によるものであることの一つの裏付けであると思われる。成獣を用いるテストにより検出される Androgen 作用の弱い物質が胎仔性管系分化に対し、認むべき Androgen 作用を発揮することは臨床使用上注意すべきである。

むすび

1) 合成 Gestagens の胎仔男化作用を動物実験的に判定する際、定量的表現が容易な胎仔男化指数 (Fetal Virilizing Index) を考案した。この指数は、従来定量的表現に使われていた肛門生殖器間距離などより鋭敏かつ正確である。

2) この指数にもとづき、17α-ethynyl-19-nortestosterone, 17α-ethynyl-estrenol および 6-dehydro-retroprogesterone の胎仔男化作用を比較した。この結果6-dehydro-retroprogesterone には、胎仔性管系の分化に対する男性化作用は全くないと思われる。

3) 合成 Gestagens の胎仔男化作用に関する限り、ラットにおける動物実験の成績が人の場合によく適合すること、および成獣において Androgen 作用の弱い物質が胎仔では認むべき男化作用を示すことがあるので、新 Gestagens の胎仔男化作用を動物実験的にたしかめることは有意義かつ重要である。

本論文の要旨は、第8回日本不妊学会総会で発表された。御指導、御校閲をたまわつた松本教授に深謝する。

文 献

- 1) 玉田太朗: 産婦人科治療, 2: 443 (1961).
- 2) 玉田太朗: 産科と婦人科, 28: 209 (1961)
- 3) 植田安雄: 日産婦誌, 14: 100 (1962) 内分泌委員会報告.
- 4) Bruner, R. R. and E. Witschi: Am. J. Anat. 79: 293 (1945),
- 5) Greene, R. R. N. W. Burill and A. C. Ivy: Am. J. Anat., 65: 415 (1939).
- 6) Wells, L. J.: Arch. Anat. Micro. et Morphol.

- Exper., 39 : 499 (1950).
- 7) *Mey, R. and H. Scheid*: Geburtsh. Frauenheilk., 19 : 783 (1959).
 - 8) *Revez, C., C. I. Chappel and R. Gaudry*: Endocrinology, 66 : 140 (1960).
 - 9) *Jost, A.*: Ann. Endocrinol., 16 : 283(1955).
 - 10) *Suchowsky, G. K. and K. Junkmann*: Geburtsh. Frauenheilk., 20 : 1019 (1960).
 - 11) *Suchowsky, G. K.*: 1st Congress Hormonal Steroids, Milano, Mai, (1962) 12) より引用
 - 12) *Neumann, F. and K. Junkmann*: Endocrinology, 73 : 33 (1963).
 - 13) 浜田春次郎, 第8回日本不妊学会総会口演.
 - 14) *Jost, A.*: Arch. Anat. Micro. et Morphol. Exper., 36 : 242 (1947).

A New Criterion of Masculization in Female Fetus, (Masculization Index of Female Fetus)

T. Tamada and F. Sayama

Dept. Obst. Gynec, School of
Med. Gunma Univ

(Director: Prof. Dr. S. Matumot)

(Director: Prof. Dr. I. Saitō)

A new method for determining fetal virieizing

effect of a synthetic oral gestagen was devised. And Fetal Virilizing Index (F. V. I) was presented.

The definition of F. V. I. is as follows:

$$F. V. I = \frac{1}{m} \div \frac{1}{M} = \frac{m}{M}$$

m: Minimum dose of a gestagen causing shortening of the septum urovaginale in over 50 % of female fetuses. M: Minimum dose of Testosterone causing the same effect.

Shortening of the septum urovaginale was observed histologically in median sagittal section of the urogenital tract. It was more sensitive and precise than the urogenital distance as the indicator of fetal virilizing effect.

F. V. I. of 17- α -ethynyl-19-nortestosterone, 17- α -ethynyl-estrenol and 6-dehydroretroprogesterone were determined. According to the result, it is reasonable to conclude that 6-dehydro-retroprogesterone has no virilizing effect in fetuses at all.

It is important and significant to estimate fetal virilizing effect of a new drug by the experiment in rat, because the androgenic effect of a drug in human fetuses keep with that not in adult animals but in fetal animals and the abnormalities of the urogenital tract appeared in fetal animals is morphologically the same as in human fetuses.

地方部会抄録

第 32 回 日本不妊学会 関東地方部会

日 時 昭和 39 年 5 月 15 日 (金) 午後 2 時 30 分 より
場 所 日 本 都 市 セ ン タ ー 1 階 講 堂

1. 絨毛性ゴナドトロピンの免疫学的妊娠反応の臨床応用について

武田重三, 林 正, 吉田長生, 国府田坦
(昭和大学産婦)

最近免疫学の進歩により HCG の免疫学的証明が可能となり妊娠反応として臨床的に用いられる様になった。今回我々は Pregnosticon Test 及び Gravindex Slide Test を臨床応用する機会を得たので報告する。Pregnosticon Test は 163 例に, Gravindex Slide Test は 86 例に試みた。妊娠診断適中率は Pregnosticon Test 112 例 97.3%, Gravindex Slide Test 69 例 97.1% である。異常妊娠例は P-T 28 例, GST 10 例併せ 38 例に試みたが, 症状及び経過にもよるが自覚症状出現より検査日迄の日数の比較的短いものは陽性を, 長いものは陰性を示している様に思われた。産褥期婦人の尿中 HCG の推移を P-T 9 例, GST 7 例についてみたが, 両反応とも産褥 2 日目迄陽性, 3 日目より 6 日目迄に陰性化している。絨毛性疾患殊に胞状奇胎の術後の経過観察に P-Test を Friedman 法に併施したが, 13 例中 2 例を除き同様の結果を示した。この際注意すべきは P-T は 500~1000 I.U./l で陽性となる様標準化されている。これを Friedman 単位に直すと 100~200 単位になる。従つて 2 例に異つた反応をみたことは胞状奇胎や絨毛上皮腫の Follow up の様な 50~100 単位を相手とする検査には適当でないとも思われる。P-T, GST 併施例 28 例は同様な反応結果を示した。

我々は免疫学的妊娠診断法として Pregnosticon Test 及び Gravindex Slide Test を臨床応用したが, 何れも適中率高く, 従来の生物学的妊娠反応に匹敵する勝れた成績を示し, 且つ操作が簡単で, 短時間で判定出来ることは臨床上大いに利用出来るものである。一定の限界内では従来の生物学的反応に代り得る有力な方法である。

質問 久布白兼和 (川崎市立病院)

①反応の判定に於いて, 陽性, 陰性の判然としないものについて, どの様な判定を下しておられるか?

②我々の所で現在用いているテストでは 5 W で 80%, 6 W 以後では演者の如く略 100% に近い成績を得ている。

答 Pregnosticon Test においては比較的判定に不鮮明なことは少く, 又 Ortho Pregnancy Test におきましては, 判定に困難な場合が, 多々ありましたので, そういう場合には疑陽性に致しました。

問 妊娠第 5 週例がありましたか?

答 妊娠第 5 週例は僅か 3 例であり, 2 例陽性, 1 例陰性を示しました。

2. 卵管形成術の治療成績

林 基之, 平塚 肇 (東邦大学産婦)

ここ数年外来を訪れる不妊症患者は, 年間 500 例前後に達し, 各年次に於ける各障害因子の頻度は大同小異であるので, 1963 年度に於て検査を完了し得た 458 例の分析を行うと受精障害が 316 例で過半数を占めて居り, 以下排卵障害及び着床障害が各々 57 例, 原因不明群 28 例となつている。

年齢は 21~25 歳 6 例, 26~30 歳 255 例, 31~35 歳 207 例, 36~40 歳 32 例, 40 歳以上 24 例で 30±0.3 歳を中心に分布している。

不妊期間は 3~5 年 (166 例), 6~8 年 (118 例) 9~11 年 (53 例) 12 年以上 (63 例) である。

検査としては, 子宮~卵管接合部の形態と機能は子宮卵管造影法, Culdoscopy, 通気法で知る事が出来, 卵管形態は子宮卵管造影法を行い, 卵管内腔の性状と通過性を知り, 癒着が疑われたり閉塞像があれば Culdoscopy を行う。子宮内膜検査は予定月経前一週間位が良く, 卵巣機能は基礎体温表にて, 又頸管粘液や子宮内膜が参考になる。頸管粘液については, 細菌分析, 精子-頸管粘液適合試験, 羊歯状結晶形成等を行なう。排卵障害の有無は尿中ホルモン定量, BMR, PBI の外に Culdoscopy で卵巣機能をみる事が出来る。

卵管形成手術に際しては, 結核性疾患の除外と, 夫の精液に異常のない事が二大条件である。1955 年 1 月より

1963年12月迄に203例の卵管形成術を行い、この中41例の妊娠があり、内訳は分娩22例、外妊9例、流産8例、妊娠継続中2例である。

卵管形成手術別による成績は、両側吻合術が6例中3例(50%)、以下剥離術26例中12例(46.1%)、両側大部開口術68例中15例(22%)、開口術+移植術15例中3例(20%)、両側移植術45例中7例(15.5%)、卵巣—子宮角移植術12例中1例(8.3%)となっている。

3. 予後良好なゴナドトロピン過剰性無月経について

松本清一、小沢陸男、横田尚巳、豊泉 清
(群馬大学産婦)

私共は先に無月経症を内分泌学的検査成績から8型に分類し得る事を報じ、尿中 gonadotrophin が異常高値を示し、且つ甲状腺機能異常を伴っていないものを卵巣原発型とした。本型に属する者は今までに23例経験しているが、その中卵巣形成不全3例、卵巣發育不全4例、早発閉経2例、分娩後4例の計13例は何れも原発あるいは続発性の第2度無月経症であったのに対し上記のどの群にも属さない他の10例は全例続発性の第1度無月経症で、しかも体格は狭長型を呈するものが多く、尿中 gonadotrophin が高値を呈するが、estrogen は正常値、しかも17-KS が正常値乃至高値で高目の値を示す点で一致している。その後これらの例の予後調査を行つた所10例中妊娠したもの4例、正常周期となつたもの5例、不明1例で極めて予後の良好なことを知つた。従来尿中 gonadotrophin が高値を呈する無月経は卵巣性と呼ばれ、その原因は卵巣が gonadotrophin に反応しないため予後は不良と考えられているが、上述の症例の存在から尿中 gonadotrophin が高値を示すものの中に予後良好でその原因が従来の所謂卵巣性無月経とは異なるもののあることを明らかにし得たと考える。この特徴ある一群の成立機序についてはその元の原因が卵巣にあるにせよ、下垂体あるいは間脳にあるにせよ、とも角一過性の下垂体 gonadotrophin 作用の亢進乃至 FSH, LH 間の不均衡が起りそのため排卵が障害されて無月経になると同時に、gonadotrophin の刺激により副腎機能が亢進していると解釈すれば理解出事。この点は更に FSH, LH 両者の分離測定を行つて検討し度いと考へている。最近 Claude Beclere は Syndrome hyperhormonale hypophysio-ovarien として gonadotrophin 高値で正常機能の卵巣又は異常な estrogen 高値を伴つた症例が明らかに存在すると報じ、特に思春期並びに更年期の内分泌障害として認められるとしているが、私共の経験した成績と併せ考へ興味深い所であり、この点についても若干の検討を加へ

て報告する。

質問 坂倉啓夫(慶大婦人科)

LH と FSH とのアンバランスのためとお考えですか。またこれ等の gonadotrophin とその他の下垂体ホルモンとのアンバランスも考えられておりますか。

答 御指摘のように先ず FSH と LH との不均衡ということの原因として考えることが出事が、FSH と LH との分離定量を行つていないので、その点は何とも申し上げられない。最近教室で FSH と LH との生物学的分離定量が行えるようになったので、今後この点を更に追究して本態を明かにし度いと考へている。

またその他には何か一時的な障害によつて gonadotrophin の分泌が全体として昂進したことも考えられる。その元の原因がどこに存するかについては色々な仮説がある。例えば卵巣が一過性に gonadotrophin に対する反応性を低下させ、その feed back として gonadotrophin が増加したとも考えられるし、また間脳、下垂体系に元の原因があつて gonadotrophin 分泌の一過性昂進が起つたとも考えられる。この点の解明も今後の特に gonadotrophin を中心としたホルモン分析に待ちたい。尿中17-KS の昂進は gonadotrophin の分泌が昂進していることで説明出来ると思う。

4. 逆行性射精の2例

小川正見(慶大泌尿器科)

逆行性射精の2例を報告した。

1例は特に原因を認めず他の1例は脊椎分離症の手術後にみられたものである。

この種の報告は内外共に少くその病因、並びに治療法も確立されていない。詳細は原著にゆずる。

5. 当科不妊外来患者の統計的観察

鈴木雅洲、渡辺重雄、岡村 泰
堤 志津、滝波祐子(新潟大学産婦)

新潟大学附属病院産婦人科に昭和37年6月不妊外来を開設してから本年2月迄の1年9カ月間に当外来を訪れた不妊患者について統計的観察を行つたので報告する。

1. 上記期間中に不妊外来受診患者は470名で、その頻度は昭38(8.5%)、昭39(11.2%)である。

2. 現年齢と不妊期間の分布は25~31歳が全体の62.3%を占め、不妊期間では5年迄の小計が77.4%と大半を占めている。

3. 患者の職業分布は主婦39.8%、勤務婦人26.4%が多い。

4. 既往疾患については有54.7%、無45.3%で、その内訳は虫垂切除40.6%、結核16.8%、以下後屈手術、

開腹術の順であつた。

5. 患者の通院状況は初診のみが7.7%, 検査のみが31.3%, 治療もうけた61.0%であつた。

6. 検査成績では, ①基礎体温は470例中425例を観察し, 一相性11.5%, 二相性88.5%であつた。②C.M.T. は427例施行し, 定型的な排卵期分泌を示すものを不全無し, しかからざるものを有りとすると, 無し70.5%, 有り29.5%であつた。③子宮内膜診施行の282例では定型的正常像を示すものは32.8%で約1/3にすぎず, 6例に結核性内膜炎が証明された。④卵管疎通検査はHystero. とRubin test が行われ, 前者は305例(64.9%) 後者は134例(39.4%)で, Hystero. では正常56.7%, Rubin test では正常型72.4%であつた。⑤精液検査は189例(40.2%)に施行され, 2000万/cc以下の群と無精子症が被検者の49.7%の高率を示した。⑥頸管粘液精子貫通試験は106例に施行され, +(58.5%), -(41.5%)であつた。⑦主不妊因子別に分けると, 子宮, 内膜因子が27.7%で最も多く, 次いで精液因子, 卵管因子の順であつた。

7. 妊娠成立例は, AI 施行例を除いた47例では内膜因子治療によるものが65.9%で最も多く, AIH及びAIDの成績はAIH 27例中7例(25.9%) AID 58例中27例(46.6%)で, 計81例となり患者総数の17.2%にあたる。

追加 林 基 之 (東邦大産婦)

妊娠率を見ると, 子宮内膜因子の妊娠率が高く, 頸管因子の妊娠率が悪いのでありますが, 前に出された不妊因子の分析から見ますと, 子宮内膜因子の症例が非常に多いので, 従つて妊娠した例も多かつたのですが, 頸管因子は少なかつたので, 妊娠率はさう悪いとは考えられない。

6. 不妊症患者2290例の検討

坂倉啓夫, 瀬尾道次, 高島 弘, 岩田嘉行
佐賀正彦, 馬島秀泰 (慶大産婦)

昭和37年1月1日から昭和38年6月30日迄に不妊を主訴として慶応大学病院婦人科を訪れ卵管検査を施行した2290例に対して調査を行った。外来カルテ, 卵管整理カルテを主体とし通信依頼のアンケートを郵送し, その結果を加えて参考とした。アンケートの回答率は50.9%で, 妊娠は488例21.3%であつた。夫側の異常は820例で無精子症422例, 精子減少症398例であり, 男性因子を除外した1470例について見ると, 妊娠は381例で妊娠率は25.9%となつた。原発性不妊は1687例, 続発性不妊は603例で両者の比率は約3:1である。前者の妊娠は18.8%, 後者は28.1%で両者の差は推計学上有意であ

る。患者の年齢は26歳から30歳迄が最多で約半数をしめる。既往症を有する患者は504例, 22.1%に見られ, 疾患としては結核性のものが全疾患の72%をしめた。既往手術を有する患者は1008例44.1%で, 手術としては子宮内容除去術537例23.5%が最多で約半数を占め, 比率が増大しているかに思う。無排卵治療群34例, 性器結核治療群で妊娠は夫々12例, 1例であつた。描写式卵管通気を1972例に, 子宮卵管造影を1969例に夫々施行し, 313例を疏通性良好と判定したところ44.5%に妊娠を見た。疏通障害に対し反復通気を995例, のべ1880回施行し妊娠238例を見, 遮断剤投与後通気162例に施行, 有効例44例に遮断剤を服用させ, 9例の妊娠, 卵管治療通水を341例のべ938回施行して32例の妊娠を見た。妊娠率は夫々23.9%, 20.4%, 9.3%であつた。妊娠経過は昭和38年12月31日現在, 満期産231例, 早産2例, 流産50例, 子宮外妊娠6例, 妊娠中のもの199例である。流産率は10.2%で通常と大差なく, 子宮外妊娠率は1~2%であまり多くなかつた。

以上の治療で改善を見ないものや改善を見ても妊娠しにくいものに対して連続撮影法, カルドスコープ, ラパロスコープ, ギネコグラフィ, 自律神経機能検査等を行い治療方針を検討中である。卵管再疏通術を16例に行うもまだ妊娠をみない。

7. 頸管縫縮術施行後の分娩様式に関する考察

齊 藤 幹 (東京医歯大)

1964年3月迄に, 56例の頸管無力症に対して手術療法を行ない44例(78.6%)において生児分娩に成功した。

44例の分娩様式は, 35例(79.5%)が正常経膈分娩を行ない, 残り9例, 20.5%が帝王切開分娩を施行している。即ち帝切率が一般分娩時に比べ著しく高率である。

正常分娩35例の分娩週数は, 39~40週が最も多く15例, ついで41~42週が7例に達するが, 31~34週分娩の早産例が5例と可成り多いことが注目される。生下時体重を見ても同様で未熟児が35例中8例を占めている。娩出時胎位では骨盤位が一般分娩時よりやや多い傾向が伺われた(35例中3例), 分娩所要時間及び出血量が注目されるのは, 25時間以上を要した所謂難産例が9%に見られたこと, 1,000ml以上の大量出血例が3%あつたことなどである。副障害は全く認められていない。

長時間分娩例は, 縫縮による内子宮口部の癒着性狭窄によるものであり, 早産例は前期破水に起因する。35例中9例において前期破水が起こっている。

帝切分娩の適応は一般の場合と可成り異なり, 頸管の

拡大困難を最大の理由としており(9例中2例), これに匹敵するものが比較的適応群(高年初産婦, 前回子宮内胎児死亡)である. 本症患者では一般に過去流産を反復するために年齢層が高年に傾むき, この条件より次回妊娠を困難視することが多く, 従つてより安全な分娩を患者自身が強く希望する向きがある. このような患者の要望を医師が直ちに受け入れて帝切に踏み切ることが正当とは考えられないが, 次に述べる如き症例が存在することを念頭におき, 必要に応じては積極的に帝切を行なうことが肝要である. 症例, 29歳, 過去4回5~6カ月で流産, 妊娠4カ月で McDonald 手術施行, 7カ月で何等の誘因なく前期破水, 産科診により縫縮結紮部の上方約1cmで頸管左側壁に $1/2$ 小指頭大の穿孔を認む. 止むをえず膣式帝切により胎児を娩出せしむ. 内診により穿孔部位周辺の筋層が著しく菲薄化していることを知る. 次回妊娠時, 可及的高位において Shirodkar 手術を施行, 妊娠36週帝切により3235gの女児を分娩す.

即ち, 本症例に見られる如く本症中には子宮下部筋層の菲薄または欠損を有する例があり, このよう症例に経膣分娩を期待することは高度の危険性を侵す訳である. 一般に本症における帝切は一般分娩時におけるものとは意義を異にし, 従つて帝切率の上昇を懸念する必要はないと考えられる.

8. 最近のアメリカに於ける Reproduction に関する研究管見

五十嵐正雄(群大産婦)

1年半のアメリカ滞在中に, 演者が出席した学会, 又は訪問した研究室で直接見聞した研究の中, reproduction に関係があり比較的興味があると思われたテーマについてその要点を紹介した. 勿論之はアメリカに於けるこの方面の研究の極く1部にすぎないので, 管見と題した. 紹介した研究は第1に Dr. Murphy (Farris Institute for Parenthood, Philadelphia) の受胎日は月経周期の長さを2で割り, それから2を引いた日であるという新しい学説, 第2に Dr. E. F. Keefe (St. Vincent's Hospital, New York) の「婦人自身による子宮頸管自己観察法とそれを応用した受胎期判定法」という珍しい方法と70例の婦人が1300周期に於てこの方法で受胎調節を実施した成績について紹介した. 第3に Stein-Leventhal syndrome の成因に関する Dr. Mahesh & Dr. Greenblatt (Medical College of Georgia, Augusta, Georgia) の1963年アメリカ不妊学会総会最優秀論文に当選した研究を紹介した. この研究によると, Stein-Leventhal syndrome の原因は卵巣に於ける特殊の酵素の欠如によることが明かにされた. 即ちこの症候群の中或

型では 4^4 -androstenedione から estrogen への aromatization を来す酵素が欠如しており, 又他の型では dehydroepiandrosterone を 4^4 -androstenedione 更に estrogen に変換する酵素, 即ち 3β -ol-dehydrogenase の欠如が証明された.

第4に Dr. Greenblatt (Medical College of Georgia, Georgia) の Clomiphene を用いた人排卵誘発成績について紹介し, Greenblatt 以外の研究者の報告にも言及した. 第5に下垂体前葉からの gonadotrophin 分泌を支配する視床下部性 LH 放出因子 (Hypothalamic LH-Releasing Factor) に関する Dr. S.M. McCann (University of Pennsylvania, Philadelphia) の研究, 演者と S. M. McCann の FSH 放出因子の研究, Dr. Guillemin (Baylor Univ., Houston) の LH 放出因子のアミノ酸組成についての発表. Dr. Meites (Michigan State Univ.) の視床下部性 prolactin 抑制因子 (PIF) に関する研究, 視床下部にある所謂性中枢の局在に関する Dr. Lisk (Princeton University) 及び Dr. Gorski (California 大学 UCLA の脳研究所) の研究などを紹介した.

最後に現在アメリカで立法化され, 実施されている Premarital Examination (結婚前健康診断) の意義と現状について紹介した.

9. 偽妊娠家兎の受精

石橋功(千葉大園芸)

牛に過排卵を誘起するとき, 数個~数十個の排卵が見られるが, 交配しても受精率は低い. その原因の一半はさきに排卵し形成した黄体の存在が, 受精に不都合な環境を与えるのではないかと考えられる. そこでこの問題を究明するために, 種々の時期($1/2$ —6日)の偽妊娠家兎をつくり, Recipient 91頭に190の Donor から得た1500余の新鮮な卵子を移植して実験し, 次の結果を得た.

A. 卵子の採取率

1. 偽妊娠の $1/2$, 1日で移植し, $1/2$ 日後卵子を採取するとき, Alien ova は94~95%, 同時期の Native ova は92~94%であった.

2. 2日のものでは相当低下するが, 子宮結紮により率は相当回復する. 以後6日に至るまで Native ova は65~70%, Alien ova は68~87%を採取した.

B. 卵子の採取部位.

1. Native ova は $1+1/2$ 日まではすべて卵管から, $1 1/2+1/2$ 日で相半ばし, $3+1/2$ 以後はすべて子宮から得られる.

2. 移植後 $1/2$ 日で採取するとき, $1/2$, 1日で行なつたものはすべて卵管から, 3日では25%であるが, 4日

では再び卵管から得られる率が上昇し65%、5及び6日のものではすべての卵子が卵管から得られる。

C. 受精

1. $1\frac{1}{2}$ 及び1日で移植したものは86~89%、 $1\frac{1}{2}$ 日では71%、3及び4日では22と12%、5. 6日のもの

では4及び2%であった。

2. 2~4日の受精した卵子の若干のものは子宮で受精したと推測される。

3. 以上のことから、黄体期は受精に不適当な環境にあると考えられる。

第33回日本不妊学会関東地方部会

日 時 昭和39年7月4日(土)午後1時30分より
場 所 新潟市駅前 東映ホテル2階

1. 著明な内膜因子不妊の2・3の症例

岡村 泰, 滝波祐子, 堤 志津(新潟大産婦)

われわれは当科不妊外来患者の全例に子宮内膜診を行なつて、妊卵の着床障害によると思われる内膜因子不妊患者の子宮内膜の病態生理を追求中であるが、今回はその著明なる症例の子宮内膜像を中心にスライドにて供覧した。

症例は子宮内膜萎縮もしくは増殖不全によると思われる非定型的分泌像を示す3例(内2例が妊娠、1例は治療中)、ポリープ様増殖症と考えられた1例(3周期にわたり抗生物質で頸管炎を治療し、その後2周期 EP ホルモン・デポーにより medicamentäre curettage を施行し4周期放置後に妊娠)、内膜出血もしくは黄体期出血による不妊症の2例(うち1例は検索中、1例は血管強化剤と黄体期の混合ホルモンまたは内服 gestagen の投与により妊娠)について報告した。

各例の内分泌学的検索などの詳細については本抄録では割愛(スライドか供覧)するが、既に昨年11月の日本不妊学会総会で発表した如く、症例によっては低 Estrogen, 低 Progesterone を尿中ホルモン値で示しているのにも拘らず正常に近い分泌像を示す症例もあるが、これらはそれらの比が正常分泌像を示す多くの症例と一致している為かと考える。

症例でも示した如く子宮内膜の十分なる着床準備態勢の成立にはまず増殖期の内膜への estrogen priming が必要で、これに調和せる Progesterone 分泌が行なわれることによつて完全なる所見すなわち定型的分泌像を示すことが窺われた。

また非定型分泌像もしくは内膜因子の原因をなすと考えられる間質出血の著明な例や黄体期出血例については少量の血管強化剤(アドナ, V.C, ルチンCなど)とホルモン剤の併用が有効で、既に我々は数例の妊娠例を経験しているが、そのうちの一例と現在その原因の追求中

の一例について報告した。

質問 五十嵐正雄(群馬大)

只今のスライドを拝見しますと、治療した周期の妊娠例が殆んどなく、治療中止後2~4周期後の妊娠例が多いようですが、この様な症例の妊娠成立機序をどのようにお考えでしょうか。

答 治療周期に妊娠した例も只今の症例中でもお目にかけました。しかし治療後にも妊娠例が見られるのは、おそらくかかるホルモン療法によつて子宮内膜のホルモンに関連する酵素系の動きが正常のそれに近くなるためではないかと考えている。

質問 松本清一(群馬大)

Estrogen を使用して妊娠に成功されたと言うことですが、Estrogen を使用した理由を伺いたい。

答 定型的な分泌像は増殖期に於ける子宮腺の増殖が前提として必要であるとの考えから、腺發育未熟に基づく分泌不全には月経後まもなく Varestriol を少量(1~3錠)使用している。本剤を選んだ理由は、中枢性作用が強いことから、排卵を延ばし、この間に子宮内膜を増殖させることを試みたものである。

2. 銅塩排卵の機序

鈴木雅洲, 渡辺重雄, 広井正彦

加藤 毅, 星井正春(新潟大産婦)

銅化合物による家兎排卵は、古くから証明されており新しい問題ではないが、排卵の機序の研究に応用する関係上、この現象の詳細を知る必要があるため、これについて一連の実験を行なつた。

家兎に銅塩排卵させ、同時に人工授精して家兎を妊娠させた。対照実験で、銅塩排卵のみまたは人工授精のみでは妊娠は成立しない。次に、morula, blastocyst, embryo, fetus 等の成育過程、並びに卵管内、子宮内、着床などの位置を、同上家兎妊娠の第2, 4, 5, 6, 8, 10, 20, 分娩時に分けて屠殺して検すると、2日で morula, 4日, 5日, 6日, 8日で blastocyst, 10日で embryo,

20日で fetus であり、着床は6日で1部、8日で全部行なわれていた。これらの過程は、自然の交尾妊娠の時と同じである。黄体数に対する児数は、2日、6日、10日、20日、分娩時に検したが、この比率も交尾妊娠と差がない。分娩した児には、奇型を認めなかった。この時の子宮内膜の carbonic anhydrase 値の及び黄体重量の消長は、銅妊娠及び銅偽妊娠共に交尾妊娠、交尾偽妊娠と同傾向を示した。従つて、銅塩妊娠は、正常経過をとると考えられる。次に、銅排卵の潜伏時間は、10時間から13時間の間で、この時間は、交尾排卵や gonadotropin 排卵との間に著差なく、視床下部の刺激が下垂体につたわるのは極めて短い時間であることが解る。更に、妊娠、偽妊娠は銅排卵を阻止する。また、1回の排卵数(黄体数)は、銅化合物の量とは関係なく、gonadotropin の如き過排卵現象は起らない。stereotax により、視床下部の各核及び下垂体に銅化合物を移植すると、posterior median eminence 附近が銅排卵を起す中枢であることが解る。estrogen-priming は銅排卵を容易にし、20~100 γ を4日間連続投与した時に最もよい成績を得ている。ラット(Wistar)では、種々の量でも、亦性周期何れの時期に静注しても性周期に著変がない。動物の種の相異により排卵機序が非常に異なることがわかる。

3. 稀有な性染色体構成を伴つた Gonadal dysgenesis 1 の例.

佐藤直樹(東大産婦)

この症例は、いはゆる、Gonadal dysgenesis でありませんが、染色体分析の結果、大変珍しい性染色体構成を示して居りました。患者は22歳の未婚で、女性として育てられ、主訴は原発性無月経、侏儒症であります。体格は現在身長130cm、スパン130cm、下半身長65cm、体重30kgで、全体の proportion は、ほぼ正常でした。

webbing of the neck, cubitus valgus は、認められず、乳房の發育はありませんでした。腋毛、恥毛は無く、外陰部は外尿道口、膣口は異常ありませんが、全体として小児様でありました。全身の理学的所見では高血圧が見られる以外は異常ありませんでした。

I. P. では両側腎の廻施異常と馬蹄腎が疑われ、PRPで精査中であります。

トルコ鞍は正常ですが、全体的に小さく、気脳撮影で側脳室、第3脳室の拡大を認め、脳の萎縮像が著明でありました。膝関節部には Exostosis を認め、osteoporosis が著明でした。BMR, PBI は上昇して居り、尿中ホルモン測定値では、Gonadotrophine 16 m.u.u. ED 0 γ , EO 4.0 γ , ET 3.5 γ , preg. T 0.1mg,

preg. D, 0.2mg, 17-OHCS 5.0mg, 17-KS 4.0mg でした。開腹所見では、子宮、卵管、ともに高度の Hypoplasia の像を示し、大豆大の rudimental の卵巣と思われる組織塊があり、その組織像は、皮質と思われる部分で、わずかに見られますが、原始卵胞はおろか、卵細胞の Keim らしいものすら見られませんでした。極めて興味あり且つ注目すべきは性染色体の所見で、皮膚生検による、Sex chromatin 及び、血液塗抹標本による Drumstick は、ともに positive であります。Drumstick は小型のものと、正常の大きさのものとが認められました。末梢血の sex chromosome は、染色体数46で、性染色体構成 XX の正常細胞と、同じく染色体数46で、性染色体構成 X と、X の短腕の欠失したものととのモザイクでありました。末梢血では両者の比は1:1であります。

追加 高木繁夫(日大婦人科)

現在迄の3例の gonadal dysgenesis を経験した。この内2例は sexchromatin のみを検索し、sexchromosomen の検索はなされなかつたが、第3例で行つた。sexchromosomen は XO を示した。本症例では特異な外陰所見以外に、軽度の dwarfism, cubitus vulgus, webbing 等を認める一方、著明な shield, chest が認められた。尿中 gonadotropin は著しい増加を認めていない。

以上の症例は開腹、組織学的検索より本症が確認された症例である。

4. 黄体機能不全症に対する HCG 投与の影響

佐藤昭吾, 栗原 誠, 藤間 幸道
瀬山博義, 五十嵐正雄(群馬大産婦)

基礎体温及び子宮内膜所見より黄体機能不全を疑わせる機能性不妊患者22名と習慣性流産2名に HCG を投与して、その黄体賦活作用を検討し、次の結果を得た。尚、HCG はA群では基礎体温上昇後1~9日目より1日1000単位づつ6~13日間投与、B群では1日1000単位づつ出血が開始するまで投与、C群では1000単位づつ15日間投与後2000単位に増量して出血が開始するまで投与した。また基礎体温は松本の分類に従つてI型よりVI型に分類し、尿中 Pregnanediol は Klopfer 神戸川法により測定し、子宮内膜は月経第1日目に採取して Noyes の日付け診断を行つた。

1) HCG は1日1000単位で明らかに黄体期を延長させ得るが、20日以上延長させるには更に増量が必要である。

2) 尿中 Pregnanediol は1日1000単位の投与で黄体期間中の全排泄量のみでなく、1日排泄量も明らかに増加した。

3) 子宮内膜の反応性には可成り個体差が認められるが、HCG 1000 単位の投与では尚不全分泌期像を示すものが多く、十分な分泌期像をもたらすには大体 1 日 2000 単位以上の投与が必要である。

4) HCG 投与後の周期への影響を調べてみると投与前後の基礎体温を観察し得た 12 例中 8 例に基礎体温曲線の明らかな改善が認められ、中 1 例は次周期に他の 1 例は治療後 4 周期目に妊娠した。

5) 経血量の増加や卵巣の腫大など副作用についても検討したが、経血量の増加したものの 2 例、軽度の卵巣腫大したものが 2 例認められたにすぎなかった。

6) 尚 HCG 投与時に妊娠させるには更に投与法や投与量の工夫が必要である。

質問 林 基 之 (東邦大学)

黄体機能不全症と子宮内膜分泌不全症との関係はどうなりますか。後者の原因で前者のことが多いことがこの実験で分かるようですが、若し HCG 投与で黄体機能不全がよくなるいとすれば、大たい卵巣に異常があると考えるとよく、もし HCG 投与で黄体機能不全が改善されるとしたら、間脳下垂系に原因があるといつて良いのでしょうか。臨床名として、もう少し、系統立つた分類を松本教授にお聞きしたいと思います。

答

黄体機能不全とは一つの症候群であるので、その中には種々の原因のものが考えられると思います。又黄体機能不全の診断法として、尿中 Pregnandiol 測定、子宮内膜組織検査と BBT がありますが、尿中 Pregnandiol は黄体期の中期に 1~2 回測定しただけでは、その症例の黄体ホルモン作用を判定し得ず、黄体期間中の総量を計る必要があるが、臨床的には実際不可能なので、私共は BBT と子宮内膜像の両者に不全が認められる場合、一応黄体機能不全の疑いをおいていますが、この中にも実際子宮内膜の感受的低下による着床障害が含まれると思います。

質問 木 下 佐 (東邦大)

黄体機能の判定法として Pregnandiol を測定する場合一周期に数回の測定では殆んど無意味であり、総排泄量を測定する必要があると云うことは全く同感です。ただ一黄体期に於ける Pregnandiol 総排泄量についてはどの位を正常値とすべきか定説がないようですが、測定例を数多くお持ちならば御教示願いたい。

答

私共は正常婦人の黄体期中に排泄される Pregnandiol の総量については未だ余りデータを持ち合わせておりませんので、正常範囲については、お答え出来ませんが、今後検討して行きたいと思っています。

質問 梅 沢 実 (横浜市立大)

HCG が卵巣黄体に短時間働いて、黄体機能を刺激するのか。HCG の中枢作用によるものかどうか。

答 五十嵐 正雄 (群馬大)

私共の教室では御質問にお答え出来る様な実験をしておりませんが、アメリカで Palow が HCG を静注し、血中 LH 活性を測定した結果を発表していますが、それによりまずと数時間で血中から消去しています。私共の研究では筋注していますので、持続すると思いますが少くとも 24 時間以内には零になるのではないかと思います。

次に HCG が中枢作用をもつかどうかについて私共自身実験しておりませんのでお答え出来ませんが、

Staemmler (Kiel 大学) は HCG の中枢作用を、下垂体剔出ラットで証明したと云っていますが、HCG の作用には FSH の協力作用を要する面がありますので、垂剔ラットの実験のみからでは HCG 中枢作用の有無については結論を下すことは困難と思います。

追加 松 本 清 一 (群馬大)

子宮内膜の分泌不全とはその多くは重なりますが、中には同じでない場合もあります。黄体機能が完全でも子宮内膜の卵巣ホルモンに対する感受性が悪い場合がありうるからです。又黄体機能不全の中にも、その原因が下垂体、あるいは間脳にあるもの、卵巣自身にあるもの、又甲状腺や副腎にあるものなどが存在し得ることは、排泄障害の場合と全く同様だと思います。しかしその鑑別診断は中々困難で、現在その臨床的診断法を色々検討しています。その一つとして、例えば HCG を投与して BBT が改善されれば間脳下垂体系に原因があり、改善されなければ卵巣自身に原因があると想定することが出来ると思います。なお現在までは私共が経験した所では黄体機能不全症の殆んど例は HCG 投与で改善されますから、間脳下垂体系の障害による例が一番多いのではないかと思います。

質問 梅 沢 実 (横浜市立大)

投与された HCG の運命はどうか。

答

投与した HCG がどの位の時間で分解されるか検討しておりませんので、お答え出来ませんが、かなり速かに分解されぬものと考えます。

5. Clomiphene の黄体機能延長効果について

(第 1 報)

露口元夫, 荒井 清, 高山忠夫, 鈴木 動

(東大産)

Clomiphene (1-[p-(β-diethylaminoethoxy) phenyl])

1. 2-diphenyl-2-chloroethylene) の排卵誘発効果については既に多くの報告があり、我々も数回に亘り発表を重ねてきたが、その作用機序は未だに明瞭でない。本剤のその他の作用として、子宮内膜、膈上皮、頸管粘液等に対する抑制的効果、男子の精子形成能に対する刺激的或いは抑制的効果、月経困難症に対する治療効果、更に黄体に対する刺激効果等が挙げられ我々はこれ等の現象を多角的に追求することによって本剤の作用機序を解明せんと試みているが、今回は、本剤の黄体機能延長効果に関して報告したい。

本剤を投与して排卵誘発に成功した第一度無月経患者 26例、及び月経困難症又は過多症の為に本剤を投与した正常週期婦人 8名を対象とし、その高温日数を検討した。前者では最短 2日、最長 25、最も多いのは 14日及び 15日のもので夫々 5名づつであり、後者では最短 4日、最長 19日であった。前者に於ては、高温相日数は Clomiphene 投与量及び投与日数 (50mg~100mg×10~20日) とは関係がなく、専ら患者の反応状態に左右されるものと考えられる。後者に於ては、排卵前期より投与開始した 2例 (50mg×17, 100mg×16) に於て 19日間の高温相を認め、BBT 上昇以前に投与終了した一例 (100mg×10日) では高温相は反つて短縮している。両者の中、高温相 10日以上ものの平均高温相日数は約 15日であり、これを従来の統計 (松本清一: 宿題報告別剤) と比較すると明らかに 2~3日延長している。

正常週期で本剤投与により 19日間の高温相を示した一例の内膜所見では、予定月経日以前に採取した内膜は月経周日相当の変化を示したが、予定月経日以後に採取した内膜では一見、妊娠性的変化が特に腺に明らかに認められ、黄体機能延長を思わせた。

更に、週期は正常であるが、月経前浮腫、月経困難症の著明な一例に本剤を投与して、高温相が 120日持続した例がある。本例は、内膜所見、妊娠反応、尿中ホルモン測定等により尚検討中であるが、現在迄の結果では黄体存続によるものと考えられる。

追加 鈴木雅洲 (婦新湯大学)

クロミフェンの排卵誘発率は、人体に於ける過去の報告をあつめると非常に高い。ゴナドトロピン分泌を促すとすれば、過去に Gonadotropin 療法があるのだから、Gonadotropin 療法と同様な排卵率を上げなければならないわけだが、マイクロフェンのみ高いのは不思議に思える。動物で作用がないことから、マイクロフェン作用機序は複雑なものと思える。

質問 高木繁夫 (日大婦人科)

排卵抑制の点は如何でしょうか。若し実験なさつていたら御教示下さい。

問 演 者

正常週期婦人に投与中排卵抑制した例はないが、次周期に無排卵となつた例を一例経験している。

質問 松本清一 (群馬大)

Clomiphene による排卵誘発は下垂体からの LH の排泄を促すためと考えるか。一方最近の学説では LH-RF の排出を促がす機序と Luteotrophin (LTH) の排出抑制因子に作用する機序とが同一であると考えられています。そうすると Clomiphene で排卵が誘発されると同時に黄体の機能が賦治されると云うことは何か矛盾がある様に思われますが、この点は如何お考えですか。

答 演 者

Clomiphene により total G 及び LH が増加することは認められている。LTH については詳しい資料を持たない。産褥婦人に本剤を投与しても、泌乳はむしろ抑制される点から LTH 分泌促進作用はあまりないのではないかと考えている。尚目下尿中 LTH の検索も併せ行つている。

Clomiphene の極めて高い排卵誘発率は対象の如何によることも多く、我々の第一期の実験ではこの成功率は平均 75% に達したが、第二期の実験ではそれをかなり上廻ることが予想される。対象を同じくして十分な量と方法の Gonadotropin 療法と比較すればその差は更に縮るのではないかと考えられる。

6. 人精液に於る plasmin の研究

雨宮章 (慶大産婦)

plasmin の測定法には極めて多種類の方法及び、従来どの方法を用いても結果は類似するものと考えられていた。

著者は fibrin 及び casein を基質として、人精漿の euglobulin 分層の plasmin activity を測定し、その両者の結果の相違から、人精漿中に 2種類の plasmin 系が存在するのではないかとその結果に達した。一応両者を fibrinolytic plasmin 及び caseinolytic plasmin と称して區別した。

1. fibrinolytic plasmin については、第 13 回日産婦総会宿題報告「不妊性の研究」の中で発表した。68例の実験で、精漿 whole plasmin 値と精子運動率の相関関係を示し、又原発性不妊群と続発性不妊群との fibrinolytic plasmin 値の山のずれを示した。

fibrinolytic plasmin activity は streptokinase によつて促進され、ε-amino caproic acid により完全に阻止された。

2. caseinolytic plasmin activity は 19例の実験に於

て、精液粘稠度及び精子運動率との相関関係を認めた。又 caseinolytic plasmin activity は streptokinase により促進されず、 ϵ -aminocaproic acid 及び新特異的抗プラスミン剤 AMCHA によつて抑制されなかつた。然し、兎胆汁が著明な活性阻止作用を示したが、低濃度では逆に賦活作用を示す現象を認めた。

現在精液の液化は plasmin の作用によると考えられているが、著者は射精時の精液中のゼラチン様固形物の溶解現象が 5% イブシロン液中に於ても正常に進行する事実を経験している。以上の実験結果から考察すると、caseinolytic plasmin 系の作用は、精漿中に於て fibrinolytic plasmin 系よりも大きな意義を有すると思われる。然し、結局はこの両 plasmin 系が協力して働いて、精液の流動性を増加し、同時に精子運動性を向上させ、精子の子宮内穿通能力の上昇をもたらすものと推論した。

7. 垂別ラットの妊娠維持実験

岡本良平, 酒巻義人, 辻 葉子, 宮川 昇
大塚晴久, 沼田正広 (東京医科歯科大産婦)

ラッテで妊娠前半に下垂体を剔出すると流産が起るけれど、剔出が後半であれば妊娠が維持されることは、Cutuly, Pencharz, Selye & Collip, Bergman 等の報告にもみられる。われわれも此の問題について実験を行い、妊娠第10日に垂別を行ったラッテに progesterone, dexamethasone, ACTH 等を投与すれば妊娠が維持出来るけれど、Prolactin 又は hydrocortisone 投与では維持出来ないという結果を第8回不妊学会総会に於て発表した。ラッテでは Prolactin に luteotropic な作用のあることは既に明らかである。然しわれわれの結果では Cutuly 等の報告と同様に妊娠の維持に失敗した。投与 Prolactin によつて産生される Progesterone 量には限度があるとも考えられる。最近、視床下部の支配を脱した下垂体からは主に Prolactin が分泌されることが明らかにされている。この点についてはわれわれも既に下垂体移植によつて確認したのであるが、今回は下垂体の培養によつて更に Prolactin も分泌されることを確認した。脾臓内に下垂体を移植したラッテでは妊娠 8~9 日目に垂別を行つても妊娠は阻害されなかつた。第8回不妊学会総会に発表したわれわれの結果から考えても、或は移植下垂体からは Prolactin のみでなく、他の Hormone 例えば ACTH なども分泌されるのではないかという考えも否定することが出来ない。この点については下垂体培養によつて更に検討したい。又移植によつて妊娠が維持しても分娩は起らなかつた。更に下垂体移植によつては授乳もみられなかつたが、移植下垂体には哺乳による求心性刺激が及ばないから、Oxytocin の欠如と共に Prola-

ctin の量の問題とも考えられる。

8. Sophia 長期間投与の雌ラットに及ぼす影響

安藤晴弘, 小林 修, 中野度亀夫, 平松義朗
樽谷正朗 (帝国臓器生研部)

Sophia は ethynyl nor testosterone 5 mg と ethynyl estradiol 3methyl ether 0.05 mg を一錠中に含包する。Sophia を 1 日 0.1 mg 及び 0.02 mg を一年間成熟雌ラットに経口投与して発育及び各臓器の機能に及ぼす影響を体重曲線臓器重量、臓器の P^{32} 摂取量、副腎アスコルビン酸量、下垂体 gonadotropic potency, 肝機能検査により検討、更に妊娠ラットの妊娠前期中期、後期に於ける Sophia 投与による着床前及び、胎仔に及ぼす影響を検討した。

成績

1. 体重臓器重量

Sophia 0.1mg, 0.02 mg 投与では体重曲線、各臓器重量は対照群に比して差異が認められない。

2. 臓器の P^{32} 摂取量

各種臓器の CPM/mg も投与群と対照群の間に差異がない。

3. 副腎アスコルビン酸量

投与群と対照群と間に総アスコルビン酸量、mg 当りのアスコルビン酸量も差異がない。

4. 下垂体ゴナドトロピン

0.1mg/日 0.2mg/日投与では下垂体の gonadotropic potency に影響を与えない。

5. 肝機能検査

血清の総蛋白の A/G, ビリルビン値, T.T.T., 総 cholesterol, alkaline-phosphatase に影響がない。

6. 妊娠ラットの着床及び胎仔に及ぼす影響。妊娠前期投与では Sophia 1 mg 投与では着床が妨害される。0.25mg 以下では影響がない。

中期投与では E.E. 3meE 0.01mg 投与では胎仔死亡がやや増加する、同量の gestagen を含む Sophia では之を防止する。後期投与では 5mg/日投与でも影響が認められない。

又以上の全例の胎仔に畸型は認められない。

9. Sophia の排卵抑制と避妊効果について

沢崎千秋, 高木繁夫, 前田 勇, 長倉 基
(日大産婦)

Sophia は中馬博士等の特許製法によつて開発された norethisterone 5 mg と ethinylestradiol-3methyl ether 50 γ を 1 錠中に含むが、これを人の排卵抑制に用い、33

例 575 周期に亘つて検討し、次のごとき成績をえた。まず Sophia の服用中認められる月経周期日数は、概ね服用前の周期日数と大差はないが、中止後 1 ~ 2 周期では多少延長する傾向が認められた。次に服用中の月経持続日数も減少するが、中止後速やかに回復する。服用中の破綻出血並びに無月経の発現頻度は 1.7% 及び 1.6% であるが、同一人で反復することはない。服用中の BBT は 82% が高温持続型を示した。次にこれらの子宮頸管粘液量、結晶形成度、膣内容塗抹像及び Gonadotropin, Pregnandiol, Estrogen 等各種の内分泌状態について追究し本錠の著明な排卵抑制効果を確認し、又満足すべき避妊効果を収めた。しかし軽度の疲労感、頭痛等の副作用が極めて少数に認められた。次に本剤の各種肝機能に及ぼす影響は BSP 停滞並びに血清のコレスエリン量でのみ若干正常値を逸脱するとき傾向が認められ、又尿中 17-KS, 17-OHCS 排泄量でも若干減少するとき傾向が認められた。本錠の服用を中止したものは 33 例中 14 例%であるが、内服の必要如何に基ずく理由がその大半の 79% を示め、生児を希望して服用を中止した 4 例中 2 例は中止後 1 周期、及び他の 1 例は 3 周期目で妊娠し生児を出産した。児に異常を認めない。

尚本実験に用いた Sophia 錠以外の各種の Gestagen 並びに Estrogen の組成並びに分量についての各種臨床実験成績を示したが、就中 Estrogen に続いて Gestagen を用いる Sequential な投与形式に関しても昭和 36 年以降実施しているので、それらの成績についても紹介した。

質問 鈴木雅洲 (新潟大)

副作用のうち消化器症状はどうか

答 演者
ないわけではないがその程度は軽い。

10. Sophia の排卵抑制に関する検討

橋口精範, 熊坂高弘, 中井暲典, 須賀田邦彦
加藤広英, 岡吉弥, 高間高

(東京医歯大, 産婦)

私共は以前より各種 Gestagen 剤の産婦人科領域における応用について種々検討を加えているが、その 1 つとして排卵抑制作用についても検討を行っている。

この場合、ある種の Gestagen については、一定量の Gestagen と Estrogen の組合せで検討しているが、一方 Gestagen の種類と量を変え、Estrogen の種々量と混合し、かつ投与方法を変えてみた場合、最少量で出血もおこらず、排卵抑制が行われるかについてみた。

これらの組合せは Sophia の何番というように表現し Gestagen として Ethisteron, 19Norethisteron, Norethy-

nodrel, Methyltestosterone, Chlormadinon その他と、Ethinylestradiol 3 methylether を種々量混合し、投与方法は月経周期の第 5 日目頃より 20 日間、同量投与する一般的方法と、二段式投与として前半と後半にわけ後半を増量する方法、前半 15 日間を Ethinylestradiol 3 methylether を与え、その後を Gestagen との混合したものを投与する方法を行つてみた。

これらの経過をへた上、Sophia 24, 19-Norethisteron 5mg と Ethinylestradiol 3 methylether 50 μ を含むものについては、41 名、494 周期 (1~11 周期, 12 名, 12~23 周期, 26 名, 24~28 周期 3 名) について観察した。

排卵抑制効果は基礎体温曲線、尿中 Pregnandiol 値、頸管粘液所見、膣 Smear 所見、尿中 Gonadotropin 値などより総合判定し、効果の確実なることをみ、長期連続投与の場合の副作用は、服用数周期に胃腸障害その他がごく一部にみられたが、投与前、中、後の種々の臨床検査成績ではとくに異常なく、投与中の出血、投与中止後の無月経例もなく、投与中止後の妊娠例からも目下のところ副作用はみられないことをしつた。

また一方、ラッテを用いて Sophia 24 を 1 日 1mg, 3 カ月間投与 (これはヒトの場合の 1 日 50 倍量、約 1 年半に相当) し、投与終了時、その後の 14 日、30 日について、体重および種々の臓器に及ぼす影響、投与中止後の繁殖力などについて観察したが、投与終了時に子宮、卵巣では多少重量その他に低下がみられたが、終了後 14 日ないしは 30 日間ではもとにもどることをみており、交配率、妊娠率も投与終了後 30 日でもとにもどることをみた。これらの詳細について報告した。

質問 鈴木雅洲 (新潟大学)

配合比率の点で意味があつたかどうか。又 Sophia の特徴は如何でしょうか。

答 高木繁夫 (日大婦人科)

各種のステロイドホルモンのラッテ下垂体前葉の Gonadotrophic potency に及ぼす効果を比較検討した場合、Estrogen で最も強いこと、又各種ステロイドホルモンの estrogenicity とほぼ平行するとき関係を認めているので (日産婦誌昭和 33 年報告) 人の排卵抑制もほぼ上述した関係と平行するものと推定した上、estrogen の排卵抑制作用を重視し、ethinylestradiol-3-methylether 60 μ /1 日量以上が必要であることを認めた。よつてここに中心をおき、加えて estrogen 単独投与によつて起ると推定される破綻出血並びに無月経の発現頻度が gestagen の種類によつて異なることを前述した各種の組合せによつて確め、Norethisteron 5mg, Ethinyl-estradiol-3-methylether 50 μ 錠をつくつた。

質問 木下佐 (東邦大)

子宮、卵巣に見られる萎縮は、投与期間を長くすればそれに伴って高度となるかどうか、若しそうだとすれば非常に長期間投与した後には恢復不能の状態になる可能性があると思われるが、

答 演 者

Sophia の成分と投与方法を種々変えた意義は、各種の Gestagen と Estrogen をどのような量に混合し、投与したときに、排卵抑制効果が確実に、投与中出血もないかという点について種の検討したので、この様な経過をとつたわけです。

Sophia 投与による子宮、卵巣の重量の低下は1年以上の長期投与を続けるとどこまで低下するかという点ですが、ここでは3カ月間投与終了時にみられたもので投与中止後やや恢復し、30日後には全く恢復しているもので1年以上更に長期投与を続けることはまだみていない。

11. 荻野式安全期算出法の一変法

五十嵐正雄(群大産婦)

演者は妊孕力ある婦人の BBT 高温相の持続期間を、不妊でない婦人の妊娠直前の3周期の BBT、及び不妊婦人で男性因子や卵管因子などの治療により妊娠し、ホルモン療法をうけなかった症例の妊娠直前の3周期の BBT から検討した。BBT の判読法として、体温陥落日=排卵日という見解には疑義のあることを指摘し、この研究では低温相の変動範囲を越えて上昇し、次いで高温相を持続した体温有意上昇の第1日を高温相の初日とし之より月経開始の前日迄を高温相の持続期間とした。上記条件に適合した34例69周期についてしらべた結果、BBT 高温相の長さは9日以下0例、10日4例、11日10例、12日10例、13日10例、14日11例、15日16例、16日3例、17日4例、18日1例、19日以上0例であった。この中荻野学説に一致しない高温相持続日数は10日、16日、17日で(18日は少数例なので除外)あり、之は Vollman, Williams, 松本, 荻野, 竹山など従来の多数の文献に共通の成績である。BBT の高温相は黄体から分泌される progesterone の体温上昇作用によるものであり、且 pregnanediol は卵胞期にも排泄されるが、有意の増加は BBT の上昇以後に認められるという現在最大多数の学者の一致した見解に基いて、荻野学説を受胎調節に応用する時には、10日、16日、17日の黄体持続を考慮して不妊期を短縮した方がより高い避妊効果をあげるのでないかと考え、下記のような変法を提案した。受胎期の初日=最小月経周期-20, 受胎期の終日=最大月経周期-10, 月経後不妊期の終日=最小月経周期-21, 月経前不妊期の初日=最大月経周期-9。

尚、妊娠を希望する場合、即ち不妊の治療に応用する場合には荻野原法の方が良く、上述の変法は避妊に応用する場合のみに用いた方が良いと思う。

質問 鈴木雅洲(新潟大)

精子は3日生きますか? 生きたとしても受精能力などは、普通はなくなるとは思います、荻野先生の3日間とゆうのは後で付け加えられたものですか。

答 荻野久作

それはその頃文献を総括した結果その結論に達したのですが、ごく稀には10日位たつても運動する精子を認めたことがある。3日より長いこともあると思います。

追加 高島達夫(世田谷病院産婦人科)

AID で BBT の排卵日の3~4日前に1回受精で妊娠しておりますから精子の受精能力は少なくとも荻野先生の精子の受精能力は3日間は確実にあるとは間違いないと考えます。

質問 梅沢実(横浜市大)

妊娠中期に於ける体温の下降を如何に解釈するか、又 progesterone により体温が上昇するのは如何なる機序によるのか。

答 松本清一(群馬大)

妊娠中期に体温が下降する機序としては次の3つが考えられる。

- (1) Progesterone に対する体温中枢の馴れ、この一証左として Gestagen 剤で排卵抑制をくり返していると基礎体温の上昇度が少なくなることが挙げられます。
- (2) 黄体から分泌される Progesterone と胎盤から分泌される Progesterone の代謝にどこか違いがあつて、胎盤から分泌されるものでは体温上昇作用があまりないのかもしれない。
- (3) 妊娠中期以後では Progesterone に対する Estrogen の分泌量が増すので、両者のバランスによつて体温が上らなくなる。これは非常にきれいな実験的研究が行なわれています。

以上のどれが最も主要な機序であるかは更に検討を要すると思います。黄体機能と基礎体温との関係は基礎体温が Progesterone 分泌に直接平行するものではなく、その間に例えば体温中枢と云うような他の要素が入る以上、全く正確なものとはいえません、しかし私共の今までの臨床的経験では基礎体温は黄体機能の長さや状態を判定する方法としてかなり有用ものだと思つています。

Progesterone の体温上昇機序についてはまだ完全に明らかにされていませんが、今日、体温を上昇させる steroid として Progesterone の他に etiochololonone も知られており、これら steroid の代謝物か何かがおそらく視床下部の体温中枢に作用して体温上昇作用を呈するものと考えられます。

12. うさぎ体外受精卵の分割

林基之, 楊文勳, 天野悦男 (東邦大産婦)

各種のホルモン処置, 或いは交尾により卵胞形成後, 注射器で穿刺吸出した卵胞卵を体外受精に用いた結果, 第1群は交尾後8時間に採卵した家兎群(6匹)で, 22卵中分割するものがなかった. 第2群は HCG 250 単位を静注して8時間後に採卵した家兎群(10匹)で, 65卵中18卵分割した. 第3群はエストラジオール 100 μ を3日間皮下注射後, HCG 250 単位を静注して8時間後に採卵した家兎群(11匹)で, 57卵中6卵分割した. 第4群は PMS 250 単位を4日間皮下注後, HCG 250 単位を静注して8時間に採卵した家兎群(7匹)で, 100卵中25卵分割した. 第5群は PMS 250 単位を4日間皮下注後採卵した家兎群(7匹)で, 94卵中10卵分割した. 即ち PMS-HCG 処置群の方が採卵数が多く, 分割率も高いので体外受精の実験に最も適したものである.

PMS-HCG で前処置した家兎卵胞卵について体外受精の条件を検討してみると, 異種動物血清(こうし, ひと)よりも同種家兎血清培養の方が分割率が著明に高く, 同種家兎血清を用いた場合には PMS-HCG 処置群の家兎血清が妊娠家兎及び去勢家兎血清に比較して分割率が高い. 又培養液として簡単な成分を有する LE を用いても化学合成培地のような複雑な栄養要求を充たす化学成分を有する場合でも, 卵の分割率は殆んど変わらないが, 化学合成培地で培養した場合, 桑実期になる卵の数が多くなるようである.

体外受精に適當であると考えられる PMS-HCG 処置群の家兎血清と化学合成培地 199 を種々の比率に組み合わせた培養液で体外受精卵の培養を行なうと, 無血清, 無蛋白培地でも4細胞期迄分割する事があるが, 低蛋白状態では卵の分割率が低く, 血清濃度に比例して卵分割率が高くなり, 60%以上の血清濃度で卵分割率は40~45%の高原状態になる.

16mm フィルムで供覧した諸例は, 体外受精後分割に失敗した1卵, 2分割した1卵, 桑実期になるまで分割した2卵, 及び処女生殖で分割した1卵でした.

質問 鈴木雅洲 (新潟大)

非常に苦心された映画だと思います. 体外受精は如何にもむずかしいが, 卵管の中に特別の物質があるのでしょうか.

答 演 者

卵管内卵の受精及び卵分割の成功率は体外受精卵に比較して非常に高い. その原因としては卵管内の分泌物が受精の成立に対してかなり大きな役割を呈するものではないかと考えられる. また卵管内卵が卵胞内卵に比較して成熟している状態にあるものと考えられます.

追加 林基之 (東邦大学)

体外受精が正常かどうかは疑問であるが, この体外受精が確かに子宮内膜に着床することが出来て, その胎児を調べれば成功かどうかの判定がつくものと思えます. 培養条件も次第に解明されておりますので体外受精卵をより多く得て標準卵を得ることも可能になると思います.

日本不妊学会雑誌 10 卷 1 号

昭和39年12月25日印刷

昭和40年1月1日発行

編集兼 芦原慶子
発行者印刷者 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
大森西7丁目5番22号
Tel (761) 6911

振替口座番号 東京 93207