

Japanese Journal of Fertility and Sterility

July 1965

# 日本不妊学会雑誌

第 10 卷

第 3 号

昭和 40 年 7 月 1 日

## — 目 次 —

原 著

藤井久四郎・他：Sophiaの排卵抑制に関する検討…………… 1

森村正孝：剔出家兎子宮筋運動に及ぼす炭酸ガスの影響…………… 17

大木康志：白鼠の性器におけるコハク酸脱水素酵素の  
組織化学的検索 特に妊娠成立機転を中心にして…………… 33

雨宮章：精液及び子宮頸管粘液の Plasmin 系の研究  
第3報 子宮頸管粘液の (fibrinolytic) plasmin…………… 46

沢崎千秋・他：Sophiaの排卵抑制と避妊効果について…………… 52

岡村泰・他：当科不妊外来患者の統計的観察…………… 62

吉田俊彦・他：吉田式造影器に依る子宮卵管造影特に頸管  
並びに内子宮口の形態について…………… 69

石川文夫：卵管角凝固不妊手術の遠隔成績ことに卵管像の自然消失について…………… 75

総会抄録…………… 80

# 総 会 予 告 (第 3 回)

## 第 10 回 日本不妊学会総会会員募集

第 10 回日本不妊学会総会は下記のように開催されます。

### ○総 会

期 日： 昭和 40 年 10 月 25 日(役員会), 26 日(火) 午前 8 時 30 分より

会 場： 金沢市下本多町 金沢市観光会館

内 容：

1. 一 般 講 演
2. シンポジウム

#### (I) 長期不妊の治療成功例の吟味

- 1) 排卵誘発 群大教授 松本 清一
- 2) 卵管形成術 東邦大教授 林 基之
- 3) 妊娠維持ゲスターゲン 山口医大教授 藤生 太郎  
座長 慶大教授 坂倉 啓夫  
交見 50 分
- 4) 男性不妊 大阪医大教授 石神 襄次  
座長 金大教授 黒田 恭一  
交見 40 分

#### (II) 避妊法の検討

- 1) 経口避妊薬の問題点
  - i) 特にその副作用について 神戸大教授 植田 安雄
  - ii) 特にその副作用について 名大教授 石塚 直隆  
座長 東大教授 小林 隆  
交見 40 分
- 2) 子宮内器具の使用経験
  - i) 子宮内器具について(仮題) 日大教授 沢崎 千秋
  - ii) 子宮内避妊装置の研究 岩手医大 石浜 淳美  
助教授  
座長 日本医大学長 石川 正臣  
交見 40 分

#### 3. 学会議事

#### 4. 日本不妊学会創立 10 周年記念講演

- 「人胎性の統制—胎性予知と胎性予定と」日本不妊学会理事長 安藤 晝一  
「日本不妊学会 10 年の思い出」日本不妊学会副理事長 長谷川 敏雄  
日本不妊学会副理事長 藤森 速水

(次頁につづく)

## ○理事・評議員会

期 日： 昭和40年10月25日(月) 理 事 会 午後3時より  
評議員会 午後4時より

会 場： 金沢市野田寺町 つば甚ホテル

## ○総懇親会

期 日： 総会終了後 午後5時30分より

会 場： 大和デパート 6階食堂

会 費： 1000円

## ○演題申込について

演題申込締切： 昭和40年7月20日までに必着するよう書留便にて送付して下さい。

演題申込資格： 本会会員に限ります。会員以外の方、或は共同発表の方も演題申込みと同時に40年度会費(1000円)を納めて会員となつて下さい。(会費は各支部へ納入下さい)

演題申込方法： 400字前後の講演要旨を添付して下さい。

- 注意
1. 同一の教室或は病院からの出題多数の時は順位をつけて下さい。
  2. 図表はすべて35mmスライドといたします。  
映写機は2台準備します。
  3. 演題は書留便として下さい。
  4. なお演題多数の場合には一部誌上発表となることがありますので予め御諒承願います。

演題申込先： 金沢市宝町13番1号

金沢大学医学部産科婦人科学教室

赤 須 文 男 宛

## ○学会参加費及び総懇親会費について

10巻2号にとじ込みの振替用紙に所定の事項を御記入の上、御面倒ながらお払い込み下さい。

払込期日は昭和40年7月20日までです。

尚、総懇親会は会場の都合も御座いますので御申込みは早目に願います。所定人数に達しましたらお断りするかも知れません。御諒承下さい。

## ○宿泊、観光、乗車券等について

10巻2号にとじ込みの申込書に御記入の上、現金書留にて予約金を同封し、日本交通公社金沢営業所宛各自御申込み下さい。

払込期日は昭和40年7月20日までです。

第10回日本不妊学会総会会長 赤 須 文 男

## CONTENTS

Study on the Ovulation-Inhibiting Action of Sophia .....	
..... <i>K. Fujii, A. Hashiguchi, T. Kumasaka, A. Nakai,</i> <i>K. Sugata, H. Kato, Y. Oka &amp; T. Takama</i> .....	1
Effect of Carbon Dioxide on the Uterine Motility in the Rabbit .....	<i>M. Morimura</i> .....
Histochemical Studies on the Succinic Dehydrogenase in the Female Rat Genital Organ. .....	<i>Y. Ooki</i> .....
Studies on Fibrinolytic Activity in Human Semen and Cervical Mucus (III. Fibrinolytic Plasmin in Human Cervical Mucus) .....	<i>A. Amemiya</i> .....
Ovulation-Inhibiting and Contraceptive Effects of Sophia .....	
..... <i>C. Sawasaki, S. Takagi, I. Maeda &amp; M. Nagakura</i> .....	52
Statistical Analysis of the Outpatients in our Sterility Clinic from June 1962 to February 1964 .....	<i>Y. Okamura, S. Takinami, S. Tutumi, E. Odazima,</i> <i>Y. Yoshida, S. Sugita, Y. Aida, &amp; S. Abe</i> .....
Hysterosalpingography ; with Special Reference to the Figure of the Cervix and Internal Os .....	<i>T. Yoshida, Y. Takeda, Y. Sagara &amp; K. Masumoto</i> .....
The Result of Tubal Sterilization by Cornual Coagulation .....	<i>F. Ishikawa</i> .....

## Sophia の排卵抑制に関する検討

### Study on the Ovulation-Inhibiting Action of Sophia

東京医科歯科大学医学部産科婦人科学教室

藤井久四郎 Kyushiro FUJII	橋口精範 Akinori HASHIGUCHI	熊坂高弘 Takahiro KUMASAKA
中井暉典 Akinori NAKAI	須賀田邦彦 Kunihiko SUGATA	加藤広英 Hirohide KATO
岡吉弥 Yoshiya OKA	高間高 Takashi TAKAMA	

私共は各種 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おり、その1つとして排卵抑制作用についても検討を加えている。

この場合 Gestagen と Ethinylestradiol 3 methylether を種々混合し、月経周期の第5日目頃より20日間投与するのを原則としているが、Gestagen として Ethisteron, Norethynodrel, 19-Norethisterone, Methylesrenolone, Chlormadinon その他を用い、投与方法も変えてみている。

ここでは19-Norethisteron 5 mg と Ethinylestradiol 3 methylether 50 $\mu$  を含むものについて、41名493周期について観察した。

排卵抑制効果は、基礎体温曲線、尿中 Pregnandiol 値、頸管粘液見所、膣 Smear 所見、尿中 Gonadotropin 値より総合判定し、効果の確実なことをみ、長期連続投与の場合の副作用は、投与前、中、後の種々の臨床検査成績ではとくに異常なく、投与中止後の妊娠例からも目下のところ副作用のないことを知った。

また一方、ラッテを用いて Sophia を1日1 mg、3カ月投与(これはヒトの場合では1日50倍、約1年半相当)し、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、投与により子宮、卵巣では多少重量の低下がみられたが、終了後、14日ないしは30日間でもとにもどることをみており、交配率、妊娠率も終了後1カ月でもとにもどることをみている。

#### はしがき

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なっている。

この場合、ある種の Gestagen については、一定量の Gestagen と Estrogen の組合せで検討をしているが、一方、Gestagen の種類と量をかえ、これに Estrogen の種々量を混合し、かつ投与方法を変えてみた場合、最少量で投与中出血もおこらず、確実に排卵の抑制できるものにはどのようなものがあるかということにも関心を

もち、種々の検討を加えてきてみている。

これらの組合せは Sophia という名称で表現し、各々の組合せは番号で表わし、Gestagen としては Ethisteron, 19-Norethisteron, Norethinodrel, Methylestrenolon, Chlormadinon, Estrogen としては Ethinylestradiol-3-methylether をえらび、両者を種々量に混合し、投与方法としては、月経周期の第5日目より20日間、同量投与する一般的方法と、2段式投与方法として前半と後半に分けて、後半を増量投与する方法、前半15日間を Ethinylestradiol-3-methylether とえ、その後の5日間 Gestagen と混合したものを投与する方法などを行なつ

第1表 Sophia 実験経過

成分	Ethisteron	+ Ethinylestradiol-3 methylether	
	19-Norethisteron	+	同 上
	Norethynodrel	+	同 上
	Methylestrenolon	+	同 上
	Chlormadinon	+	同 上

投与方法

- 一般的投与方法
- 二段式投与方法

- 前半と後半に分け、後半を増量
- 前半と後半に分け、前半は Ethinylestradiol-3-methylether のみ

第2表 Sophia 成分と投与方法

Ethisteron+EE 3 ME				
No.	1	30 mg	+	15 γ 1日1回
	2	20	+	40 1
	3	10	+	30 1
	5	10	+	60 1
	6	10	+	60 2
	7	30	+	65 1
	8	30	+	60 1
	9	5	+	40 1
	10	30	+	100 1
	11	10	+	30 1
	12	5	+	30 1
	14	20	+	40 1
	19	2	+	100 1
	22	2	+	60 1

19-Norethisteron+EE 3 ME

No.	15	1.5 mg	+	50 γ 1日1回
	15-1	3	+	60 1
	24	5	+	50 1

Norethynodrel+EE 3 ME

No.	25	2.5 mg	+	50 γ 1日1回
	26	5	+	100 1
	27	5	+	100 2
	28	10	+	100 2

Methylestrenolone+EE 3 ME

No.	16	1 mg	+	90 γ 1日1回
	17	0.5	+	100 1

Chlormadinon+EE 3 ME

No.	29	1 mg	+	30 γ 1日1回
	30	2	+	60 2
	31	2	+	50 1

Ethisteron+Methylestrenolone+EE 3 ME

No.	18	5 mg+0.5 mg+100 γ		1日1回
	21	5 +0.1 +60		1

Ethisteron+EE 3 ME+Vit C+Adrenochrom

No.	13	20 mg+60 γ+100 mg+10 mg		
-----	----	-------------------------	--	--

\* EEME : Ethinylestradiol-3methylether

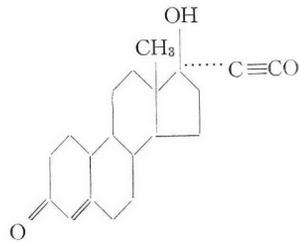
てみたわけである。

以上をまとめてみると, Sophia の実験経過は第1表にしめすごとくであり, Sophia の成分と投与方法については第2表にしめすごとくである。

これらの種々検討の結果では, Sophia 24 とよばれる, 19-Norethisteron 5 mg と Ethinylestradiol-3-methylether (以下 EEME と略する) 50 γ を含むものについて長期連続投与を行なつてみることにしたのでその大要について報告する。

なお 19-Norethisteron の構造式をしめすと第1図のようである。

第1図 19-Norethisteron (17 α-Ethinyl-19-Nortestosteron)



実験方法

実験方法としては, 第3表のように健康な正常月経周期を有する婦人 41 名について, Sophia を原則として月経周期の第5日目より 20日間連続経口投与してみた。いずれも投与前は1カ月以上基礎体温を測定させ, 明らかに2相性であることを確認している。

第3表 Sophia の実験例数と実験周期数

実験周期	実験例数	内服中止	実験周期	実験例数	内服中止
1	41		12	29	
			13	18	11
2	40	1	14	14	4
			15	12	2
3	36	4	16	9	3
			17	8	1
4	35	1	18	8	
			19	6	2
5	33	2	20	5	1
			21	4	1
6	31	2	22	4	
			23	4	
7	30	1	24	3	1
			25	3	
8	29	1	26	2	1
			27	1	1
9	29		28	1	
			29	0	1
10	29				
11	29				
計	362	12	計	131	29

実験例数と実験周期数は 3 表に示したように、総例 41 名、観察延周期は 493 周期、そのうち 12 周期以上にわたつたものは 29 例、延周期 131 周期であつた。

排卵抑制効果については、排卵が抑制されたかどうかを判定するには、直接的には開腹して卵巣をみることに より排卵の有無をたしかめるか、または Culdoscopy に よつてこれを確かめることが確実な方法であるが、これに いかなる場合でもみるというわけにはいかず、一般的に は臨床上の判定には、間接的方法として、尿中 Pregnan diol 値、頸管粘液所見、陰脂膏像、尿中 Gonadotropin 値、子宮内臓像、基礎体温などの推移をみて総合判定をしなければならない。

すなわちこれらの項目について、月経の終了した直後のあたりの Sophia 投与前にまず判定し、つづいて投与中少なくとも 7 日間隔位の各時期についてそれぞれ測定して、全般的な推移をみることにした。

私共の用いている測定方法についてのべるならば次のようである。

- 1) 尿中 Pregnan diol 測定法、Klopper 法を若干改良した方法による。
- 2) 頸管粘液採取法、私共の教室での方法によつて、粘液量、透明度、牽糸性、結晶形成についてみる。
- 3) 陰脂膏検査法、染色は Papanicolaou の方法にしたがい、表現には上皮細胞百分率の算定により角化係数を出し、判定は私共の教室の方法による。
- 4) 尿中 Gonadotropin 測定法、幼若マウス子宮重量法による。
- 5) 尿中 17-KS 測定法、Drekter et al 法変法(Formalin 添加による H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 加水分解)による。
- 6) 尿中 17-OHCS 測定法、Appleby-Norymbersky 法変法を用いる。

次にこれを長期に連続投与した場合の副作用についてであるが、Sophia を長期に反復投与した場合副作用があるかないかということは重要な問題である。これには投与時の自覚的なものもあるが、主として他覚的なものについて充分検討を加えてみるべきことは当然のことといえる。

私共は種々検討を行なつてみたが、主な項目は、投与時における胃腸障害、投与中の出血例、投与中止後の無月経例などの観察とともに、28 名については内分泌機能としては Thorn test、甲状腺機能として、基礎代謝、腎機能として尿比重、尿沈渣、血液所見として赤血球数、白血球数、血色素値、血液凝固時間、血沈、心臓

機能に関連して不整脈の有無、聴診、打診、血圧、脈搏数、肝機能検査として BSP (30 分)、総ビリルビン、チモール反応など、また基礎体温、Smear などについてそれぞれ経過をおつて検査を試みた。

また投与を全く中止した場合のその後の妊娠例の観察を行なつた。

一方基礎的な検討として、ラッテを用い、これに、Sophia を 1 日 1 mg、3 カ月間投与して、ラッテ性器および臓器、各臓器の P<sup>32</sup> uptake、子宮の Carbonic anhydrase、副腎アスコルビン酸、肝機能などに及ぼす影響と、投与終了後 1 カ月間の繁殖力、また脂仔に及ぼす影響についてそれぞれ検討を加えてみた。

### 実験成績

#### 1. 長期反復投与による排卵抑制効果

私共は前述のように 41 名、493 周期について投与を行なつてみたが、要約すると、第 4 表のようになる。

第 4 表 Sophia 実験例数と実験周期数

実験周期	実験例数	実験延周期
1~11	12	43
12~23	26	371
24~28	3	79
計	41	493

なお投与を中止したものの原因は、第 5 表のように、41 名中、生児を希望したためのもの 13 名、長期連続投与後、種々の検査を行なうためのもの 28 名で、その他のことはみられなかつた。

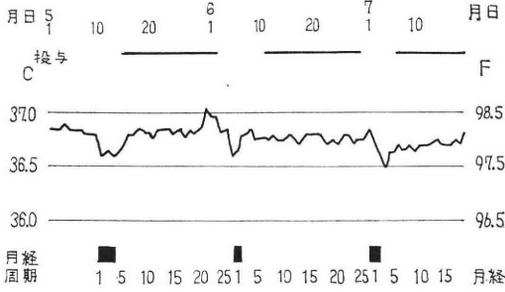
第 5 表 Sophia 投与中止の原因と頻度

投与中止の原因	例数
破綻出血のため	0
無月経のため	0
出血以外の副作用	0
内服面倒なため	0
生児希望のため	13
検査のため	28

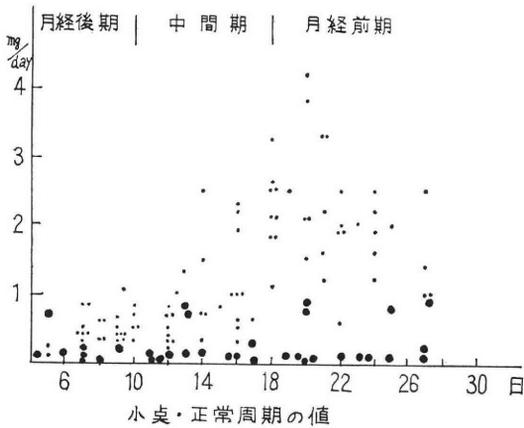
1) Sophia 投与による基礎体温曲線その他への影響  
第 2 図に示したように、Sophia 投与により基礎体温は著明な体温の上昇がみられた。すなわち投与開始の翌日ないしは翌々日に著明に上昇し、投与を中止すると翌日ないしは翌々日に下降し、投与を中止してから出血までの日数は 2~5 日であつた。

投与後の月経様出血日数は正常周期と大部分かわらな

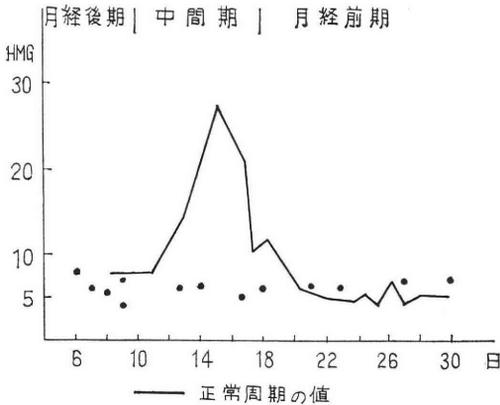
第2図 Sophia 投与時基礎体温曲線



第3図 Sophia 投与時の尿中 Pregnanediol 値



第4図 Sophia 投与時尿中 Gonadotropin 値

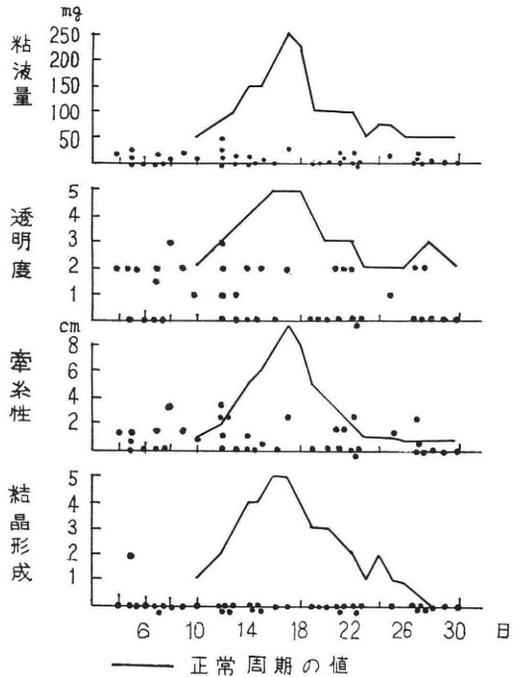


いが、長期間投与することにより、経血量は多少々量となり、短期間であることを訴えるものが多くみられた。投与中止後の周期は再び正常な2相性の周期を示していた。

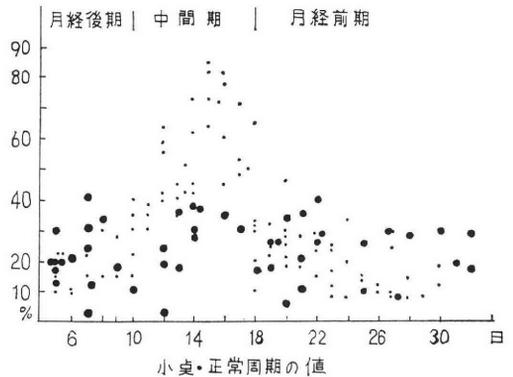
2) 尿中 Pregnanediol 値への影響

上記の Klopper 変法にしたがって、尿中 Pregnanediol 値をみると第3図のように排卵期に相当する高値はみられなかった。

第5図 Sophia 投与時頸管粘液像



第6図 Sophia 投与時 Smear



3) 尿中 Gonadotropin 値への影響

マウス子宮重量法によつて、尿中 Gonadotropin 値についてみると第4図のように、同じく排卵期における高値はみられなかった。

4) 頸管粘液像に及ぼす影響

頸管粘液像についてみると、第5図のように、粘液量、透明度、牽糸性、結晶形成ともに排卵期にみられる所見は抑制されていた。

5) 膣脂膏像への影響

Smear 像について、角化係数を見ると、第6図のように同じく排卵期にみられる高値はみられなかった。

第 6 表 Sophia 投与と副作用

症 状	周 期															計
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
い ら い ら	1															1
悪 心 嘔 吐	3	3	2	1												9
胃 部 異 和 感			1													1
食 欲 不 振	1	1														2
体 重 増 加						1	2		1		1				1	6
乳 房 痛						1										1
帯 下 感							1			1		1		1		4

6) 子宮内膜所見

子宮内膜についてみると、投与開始後まもなく early secretory phase をしめすが、時期が黄体期に相当する時期になつても secretory phase をしめさず、長期反復投与によつて、かえつて間質が粗になるような傾向がみられた。

以上の各所見は、長期反復投与しても、同じような成績をえており、これらのことから Sophia の経口投与による排卵抑制の効果は確実であり、かつ長期間反復投与でも効果の変らないことがわかつた。

2. 長期反復投与による副作用

次に Sophia を長期反復投与した場合、副作用はどうであろうかということであるが、

1) 投与中の Breakthrough bleeding および無月経

観察した全例について、Breakthrough bleeding や無月経を訴えたものは皆無であつた。

2) 投与中の副作用

精神神経症状、消化器症状、皮膚、循環器、性器について自覚的症状の訴へは第 6 表しめした通りであり、投与開始後 4 周期位までの間に悪心嘔吐、胃部異和感、食欲不振などの胃腸障害例がわずかにみられ、また投与開始後 6 周期より 15 周期までの間に体重増加を訴えるものがわずかにみられたが、15 周期以上の長期連用のものからは皆無となつた。

3) 臨床検査諸成績

Sophia を長期反復投与した場合、身体各所へ副作用がないかどうかということで、投与前（測定しえたもののみ）と投与中、投与後の各時期をとらえて種々臨床検査を行なつてみた。28 例の成績を第 7 表～第 13 表にしめしたが、とくに異常所見はみられなかつた。すなわち内分泌機能としての Thorn-test, 17-KS, 17-OHCS, 甲状腺機能として基礎代謝、肝機能として、BSP (30 分値)、高田反応、ビリルビン、チモール反応、腎機能として尿比重、尿蛋白、尿沈渣、血液検査として赤血球数、白血球数、血色素数 (Sahli 値)、血沈値、血液凝固時間

(Sahli-Fonoio 氏法)、心臓の不整脈の有無、聴診、打診の所見、血圧、脈搏数、卵巣機能としての基礎体温、Smear などについてみたが、何れも正常の範囲をでておらず、異常はみとめられず、長期反復投与でもこの位の範囲内では先ず心配のないことがみられた。

4) 投与中止後の妊娠および分娩

2 例が Sophia の服用を打切つた後妊娠した。しかしいずれの例も生児を希望せず、胎児の異常の有無を確認できず人工流産をしたが、肉眼的には異常をみとめなかつた。第 14 表にしめしたようである。

3. 長期反復投与による副作用についての基礎的検討

次に長期連続投与の副作用をみる上で、ラッテに 1 mg (体重当りの換算でヒトの場合の約 50 倍)、3 カ月間 (ヒトの場合の約 1 年半) 投与して、その臓器に及ぼす影響と、中止後の繁殖力についてみた。

すなわち、180 g の呑竜系雄ラッテを使用して、室温 20±2°C、湿度 55±5% の恒温、恒湿の室で飼育した。被検ラッテはあらかじめ Smear test によつて性周期の正しいものをえらび、19-Norethisteron 1 mg と EE 3 ME 1.0 γ をゴマ油 0.2 cc して溶解し、1 日 1 回マーゲンゾンデで胃に強制投与した。用いたラッテは総計 100 匹で、これを 2 群にわけ、1 群 (50 匹) を投与群、他群 (50 匹) を対照群とした。

1) ラットの体重、性器および臓器におよぼす影響

1. 体 重

第 15 表にしめしたように、10 日毎の測定で、投与による対照群との間に大きな差はみられなかつた。

2. 臓器重量

同じく第 15 表にしめしてあるが、投与で子宮、胸腺はやや小さくなり、卵巣は高度の萎縮がみられたが、投与終了後、子宮、胸腺は約 2 週間、卵巣は 30 日で完全に復元していることがみられた。

2) 各臓器の P<sup>32</sup> uptake

P<sup>32</sup> を解剖の 24 時間前に 10 μc/100 g 体重を注射し、CM 管により総カウント数を計算した後、1 mg 当りの





第 9 表 臨床検査成績

被験者氏名年齢 投与周期数	ZN		36 Y		OK		26 Y		AM		28 Y		MY		25 Y 後1周
	14		13		13		14		14		18		18		
	6 周	13 周	後 2 周	5 周	13 周	後 2 周	7 周	14 周	後 2 周	18 周	後 2 周	18 周	後 1 周		
検査時周期	75	75	66.7	66.7	75	66.7	66.7	50	50	50	50	50	50	66.7	
ノンテスト	5.2	7.1	6.3	6.7	7.0	5.3	5.8	4.6	7.1	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	
17-KS	6.8	8.9	8.0	7.2	8.5	7.3	9.0	7.5	8.1	7.0	8.1	7.0	6.3	6.3	
17-OHCS	+2.9	+10.5		+8.5	+6.5	+8.5	+9.5	+17.2	+7.8						
基礎代謝 %	5	4	3	4	4	4	3	5	4	2	4	2	2	2	
BSP (30分)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
高田反応	0.67	0.58	0.55	0.61	0.46	0.33	0.46	0.41	0.53	0.31	0.53	0.31	0.39	0.39	
総ビリルビン	3.9	4.1	3.5	2.3	3.7	2.6	2.7	2.5	3.8	1.7	3.8	1.7	1.5	1.5	
チモール反応	1.017	1.016	1.018	1.017	1.016	1.021	1.019	1.013	1.015	1.021	1.015	1.021	1.016	1.016	
尿比重	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(±)	(-)	(-)	
尿蛋白	OB														
尿沈渣	425	395	375	414	402	392	389	381	401	430	401	430	415	415	
赤血球数×10 <sup>4</sup>	7200	6800	6700	7000	7100	6700	6500	6300	6500	6100	6500	6100	5800	5800	
白血球数	82	71	70	76	71	81	82	68	73	75	73	75	73	73	
血色素数	13	9	6	4	7	9	9	11	9	12	9	12	6	6	
血沈性	7/13	5/11	5/11	5/11	7/12	6/12	7/12	8/15	5/12	6/11	5/12	6/11	7/13	7/13	
血圧	125/80	130/90	125/80	120/80	110/75	110/70	110/65	110/70	120/80	125/85	120/80	125/85	120/80	120/80	
脈はく数	76	76	71	72	76	72	68	72	72	78	72	78	75	75	
不整脈	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(1)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
心臓ちよう打診	OB														
基礎体温	高温持続	高温持続	二相性	高温持続											
スメアテスト	黄体期	黄体期	OB	黄体期	黄体期	OB	黄体期	黄体期	黄体期	黄体期	OB	黄体期	黄体期	不明	

第 10 表 臨床検査成績

被験者氏名年齢 投与周期数 検査時周期	KY		33 Y		ST		27 Y		TN		26 Y		NK		34 Y 後 2 周
	12		13		13		13		13		13		18		
	4 周	後 2 周	3 周	13 周	後 2 周	4 周	13 周	後 2 周	4 周	13 周	後 2 周	18 周	後 2 周		
ソーレンテスト	75	66.7	75	66.7	50	66.7	50	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	75
17-KS	4.3	4.1	4.3	6.8	6.5	6.3	6.5	7.1	7.1	7.1	7.0	7.0	3.5	4.1	4.1
17-OHCS	7.2	6.3	5.9	7.1	6.5	5.9	6.5	7.8	7.8	7.5	7.5	7.5	5.5	6.3	6.3
基礎代謝 %	+2.0	+7.2	+10.5	+11.8		+8.5		+1.5							
BSP (30分)	3	3	4	3	3	4	3	4	4	3	3	3	3	3	3
高田反応	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
総ビリルビン	0.50	0.38	0.35	0.50	0.45	0.44	0.45	0.41	0.41	0.37	0.37	0.37	0.40	0.38	0.38
チモール反応	2.4	2.7	3.0	1.5	2.0	1.8	2.0	3.2	3.2	3.5	3.5	3.5	2.8	2.5	2.5
尿比重	1.019	1.021	1.019	1.016	1.017	1.016	1.017	1.021	1.021	1.019	1.019	1.019	1.018	1.020	1.020
尿蛋白	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
尿沈澱	OB														
赤血球数×10 <sup>4</sup>	415	388	407	420	453	386	453	425	425	436	436	436	420	415	415
白血球数	7200	6200	6400	7000	7300	6800	7300	7100	7100	6900	6900	6900	6900	6800	6800
血色素数	78	79	71	81	82	68	82	78	78	79	79	79	74	76	76
血沈	13	11	7	8	9	9	9	5	5	10	10	10	5	7	7
凝固性	6/10	6/12	5/10	5/11	5/9	7/13	5/9	6/11	6/11	7/12	7/12	7/12	5/15	7/14	7/14
血圧	120/80	120/75	115/70	120/80	120/75	110/75	120/75	130/95	130/95	125/80	125/80	125/80	110/75	115/75	115/75
脈はく数	72	76	72	68	66	72	66	72	72	70	70	70	70	69	69
不整脈	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
心臓ちよう打診	OB														
基礎体温	高温持続	高温持続	二相性	高温持続	二相性	高温持続	二相性	高温持続	高温持続	二相性	二相性	二相性	高温持続	二相性	二相性
スミアテスト	黄体期	黄体期	黄体期	黄体期	OB	黄体期	OB	黄体期	黄体期	OB	OB	OB	OB	黄体期	黄体期

第 11 表 臨 床 検 査 成 績

被験者氏名年齢 投与周期数	PS		35 Y			KK			29 Y		ST			27 Y		KM		31 Y
	7 周	13 周	後 2 周	3 周	11 周	12 周	11 周	12 周	4 周	11 周	12 周	4 周	11 周	12 周	15 周	15 周	後 2 周	
検査時周期	13																	
ノンテスト	75	66.7	75	50	66.7	66.7	75	75	75	66.7	66.7	75	66.7	75	75	75	75	75
17-KS	7.6	7.1	6.5	4.8	4.3	4.5	6.5	6.5	5.0	5.3	5.7	5.0	5.3	5.7	7.4	7.4	6.8	6.8
17-OHCS	6.6	6.5	6.0	6.4	7.5	6.8	6.0	6.0	8.2	8.7	7.9	8.2	8.7	7.9	6.9	6.9	6.1	6.1
基礎代謝%	+2.9	+6.5		+13.6	+5.5				+12.6	+11.3								
BSP (30分)	4	5	4	3	2	3	4	4	5	4	4	5	4	4	3	3	2	2
高田反応	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
総ビリルビン	0.38	0.44	0.48	0.44	0.46	0.48	0.48	0.48	0.33	0.36	0.38	0.33	0.36	0.38	0.52	0.52	0.50	0.50
チモール反応	1.9	4.1	4.0	2.6	2.7	2.5	2.6	2.7	2.9	1.8	2.0	2.9	1.8	2.0	2.3	2.3	2.7	2.7
尿比重	1.014	1.018	1.018	1.021	1.012	1.015	1.018	1.012	1.014	1.018	1.016	1.014	1.018	1.016	1.019	1.019	1.016	1.016
尿蛋白	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
尿沈渣	OB																	
赤血球数×10 <sup>4</sup>	405	392	385	460	389	425	385	389	402	386	372	402	386	372	405	405	405	405
白血球数	6400	6300	6300	6600	6800	6900	6300	6800	7000	6900	6700	7000	6900	6700	5000	5000	5000	5000
血色素数	71	70	75	69	71	73	75	71	76	73	71	76	73	71	75	75	75	75
血沈	4	7	7	8	8	8	7	8	11	13	9	11	13	9	10	10	10	10
凝固性	6/12	5/10	7/12	5/9	7/12	6/11	7/12	7/12	7/13	7/12	6/12	7/13	7/12	6/12	8/14	8/14	8/14	8/14
血圧	110/60	115/70	110/65	120/80	125/90	120/80	110/65	125/90	115/80	110/70	115/75	115/80	110/70	115/75	105/65	105/65	108/65	108/65
脈はく数	68	68	67	68	68	68	67	68	72	68	68	72	68	68	68	68	65	65
不整脈	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
心臓ちよう打診	OB																	
基礎体温	高温持続	高温持続	二相性	高温持続	高温持続	高温持続	二相性	高温持続	OB	OB	OB	OB						
スメアテスト	黄体期	黄体期	OB	黄体期	黄体期	黄体期	OB	黄体期	高温持続	高温持続	二相性	二相性						

第 12 表 臨 床 検 査 成 績

被験者氏名年齢 投与周期数	TK				NS				27Y			28Y		AY		26Y
	12				12				12 周	後 2 周	15 周	後 2 周	12 周	後 1 周	12 周	後 1 周
	4 周	11 周	後 3 周	投与前	10 周	12 周	後 2 周	15 周	後 2 周	15 周	後 2 周	12 周	後 1 周	12 周	後 1 周	
ソーンテスト	50	50	66.7	66.7	75	75	66.7	66.7	66.7	50	75	75	75	75	75	
17-KS	6.2	6.9	4.7	5.2	6.1	5.8	5.0	4.8	5.1	5.1	3.6	4.1	3.6	4.1	4.1	
17-OHCS	6.7	6.3	5.9	7.0	6.7	7.0	8.4	5.7	6.0	6.0	6.0	6.5	6.0	6.5	6.5	
基礎代謝 %	+8.5	+7.5	+2.7	+10.5	+3.8											
BSP (30分)	4	3	4	2	4	4	2	1	2	2	3	2	3	2	2	
高田反応	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
総ビリルビン	0.53	0.45	0.26	0.36	0.39	0.41	0.43	0.51	0.47	0.47	0.59	0.62	0.59	0.62	0.62	
チモール反応	3.8	1.7	1.6	1.7	1.6	1.5	1.9	2.1	2.3	2.3	2.8	2.0	2.8	2.0	2.0	
尿比重	1.016	1.018	1.018	1.018	1.016	1.014	1.021	1.017	1.017	1.017	1.015	1.018	1.015	1.018	1.018	
尿蛋白	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
尿沈渣	OB															
赤血球数×10 <sup>4</sup>	408	401	381	410	418	440	415	440	430	430	395	381	395	381	381	
白血球数	6900	6200	6800	4800	5600	6100	6500	7100	7000	7000	5700	5800	5700	5800	5800	
血色素数	81	83	70	80	76	78	78	80	83	83	71	73	71	73	73	
血沈	4	7	7	11	4	3	8	3	6	6	7	9	7	9	9	
凝固性	5/11	6/13	5/10	6/11	5/9	5/10	6/14	5/11	6/13	6/13	7/13	5/14	7/13	5/14	5/14	
血圧	110/70	115/60	125/75	110/70	115/80	110/75	110/70	110/65	110/60	110/60	110/65	110/65	110/65	110/65	110/65	
脈はく数	72	72	68	68	68	68	70	69	67	67	72	73	72	73	73	
不整脈	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
心臓ちよう打診	OB															
基礎体温	高温持続	高温持続	高温持続	OB	高温持続	高温持続	二相性	高温持続	高温持続	二相性	高温持続	高温持続	高温持続	高温持続	高温持続	
スメラテスト	黄体期	黄体期	黄体期	OB	黄体期	黄体期	黄体期	黄体期	黄体期	二相性	黄体期	黄体期	黄体期	黄体期	不明	

第 13 表 臨 床 検 査 成 績

被験者氏名年齢 投与周期数	MN		27 Y		SH		26 Y		HM		29 Y		FS		31 Y
	12		後 2 周		12		12 周		10 周		10 周		10		
	5 周	12 周	75	4.9	75	10 周	12 周	投与前	75	50	投与前	10 周	投与前	10 周	
検査時周期	66.7	5.3	4.9	66.7	75	6.3	5.8	4.6	75	50	66.7	75	66.7	75	
ノンテラスト	5.8	7.4	6.1	6.5	6.5	6.9	6.5	7.1	4.6	5.1	5.3	4.8	5.3	4.8	
17-KS	7.1	+2.5		6.8	-6.5	+3.8	+3.6	+5.4	7.1	7.3	6.8	7.5	6.8	7.5	
17-OHCS	+16.3	3	3	4	3	3	3	5	+5.4	+3.8	+10.4	+7.5	+10.4	+7.5	
基礎代謝%	4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	5	6	5	5	5	5	
BSP (30分)	(-)	0.41	0.49	0.37	0.41	0.41	0.43	0.50	(-)	0.47	(-)	(-)	(-)	(-)	
高田反応	0.51	1.9	2.0	2.3	2.7	2.7	3.0	4.1	0.41	3.8	0.41	0.46	0.41	0.46	
総ピルビン	2.2	1.015	1.016	1.021	1.018	1.018	1.018	1.017	2.9	1.019	2.9	2.1	2.9	2.1	
チモール反応	1.017	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1.019	(-)	1.019	1.018	1.019	1.018	
尿比重	(-)	OB	(-)	OB	(-)	(-)	(-)	(-)							
尿蛋白	OB														
尿沈渣	412	378	392	461	422	419	387	398	402	422	402	422	402	422	
赤血球数×10 <sup>4</sup>	7600	7200	7000	7200	7100	7300	6800	7000	7100	7000	7100	6800	7100	6800	
白血球数	71	78	81	72	85	83	80	73	73	73	73	81	73	81	
血色素数	9	8	6	7	8	4	8	9	11	5	11	5	11	5	
血沈	5/11	7/11	6/10	5/10	7/14	6/10	6/13	6/15	7/12	5/9	7/12	5/9	7/12	5/9	
凝固性	125/80	120/80	120/70	125/85	120/80	110/70	115/75	110/70	110/70	110/70	110/70	105/60	110/70	105/60	
血圧	72	68	65	68	64	63	68	72	68	63	68	63	68	63	
脈はく数	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
不整脈	OB														
心臓ちよう打診	高温持続	高温持続	二相性	二相性	高温持続	高温持続	二相性	高温持続	二相性	高温持続	二相性	高温持続	二相性	高温持続	
基礎体温	高温持続	高温持続	二相性	二相性	高温持続	高温持続	二相性	高温持続	二相性	高温持続	二相性	高温持続	二相性	高温持続	
スメア	黄体期	黄体期	OB	OB	黄体期	黄体期	OB	黄体期	OB	黄体期	OB	黄体期	OB	黄体期	
テラスト	黄体期	黄体期	OB	OB	黄体期	黄体期	OB	黄体期	OB	黄体期	OB	黄体期	OB	黄体期	

第 14 表 実験中止後の妊娠および分娩

- 例 1 5 周期投与  
中止後 3 ヶ月で妊娠  
人工流産, 肉眼的には異常なし
- 例 2 14 周期投与  
中止後 2 周期目に妊娠  
人工流産, 肉眼的には異常なし

CPM を算出した。

第 16 表にしめしたように, 投与により肝, 子宮でやや低く, 卵巣ではきわめて低いが, 投与終了後, 子宮, 卵巣では 2 週間後, 肝では 30 日後に復元することがみられた。

3) 子宮の Carbonic anhydrase 活性。

Pincus, Miyake によれば, 子宮内膜の Carbonic anhydrase 活性は gestagen 作用の指標となるといわれ

ている。Warburg によつて測定, 子宮が小さいので筋層を含めた全子宮を使用し, 2~20 分測定した。

第 17 表にしめしたとおりで, 投与 2, 4 分では差はないが, 6 分で gestagen 効果をもとめ, 投与終了後 2 週間で全く消失していた。

4) 副腎アスコルビン酸に及ぼす影響。

第 18 表にしめしたように, 総アスコルビン酸量および 100 mg 当りのアスコルビン酸量には, 投与による差異はみられなかつた。

5) 肝機能検査

第 19 表にしめしたように, 測定各項目について, 投与による影響はみられなかつた。

なお同時に測定した PBI も著変はみられなかつた。

6) 投与終了後の交配率, 妊娠率および胎仔に及ぼす影響。

第 15 表 Sophia 1 mg/day 3 ヶ月投与によるラットの体重, 性器および臓器に及ぼす影響

	3 ヶ月投与		投与終了後 2 週間経過		投与終了後 1 ヶ月経過	
	対 照 群	投 与 群	対 照 群	投 与 群	対 照 群	投 与 群
体 重 g	183.5*± 4.75	186.2 ± 8.84	203 ± 6.26	213 ± 3.72	201 ± 6.48	184.3 ± 4.94
子 宮 mg	372.9 ± 24.6	315 ± 22.50	485.2 ± 31.7	507 ± 26.3	521.5 ± 60.3	574.4 ± 72.2
卵 巢 "	50.6 ± 4.04	16 ± 1.32	50.4 ± 1.71	39 ± 2.06	47.2 ± 2.62	51.8 ± 1.27
下 垂 体 "	9.8 ± 0.68	8 ± 0.50	7.7 ± 0.48	7.1 ± 0.37	9.0 ± 0.47	9.4 ± 0.37
腎 臓 "	1321 ± 49.87	1426 ± 8.24	1476 ± 36.22	1635 ± 46.3	1524 ± 42.59	1370 ± 23.80
肝 臓 g	5.85± 2.25	6.81± 0.56	7.0 ± 0.49	9.2 ± 1.07	7.1 ± 0.22	7.3 ± 0.26
脾 臓 mg	419.6 ± 12.73	481.5 ± 6.54	506 ± 11.25	517.7 ± 28.2	472 ± 24.03	505.5 ± 30.0
心 臓 "	1230 ± 61.33	1218 ± 54.91	845.5 ± 39.3	890.2 ± 32.0	919 ± 38.71	810 ± 23.3
肺 "	1351 ± 168.1	1205 ± 138.5	1955 ± 190.7	1722 ± 146.5	2030 ± 170.2	1910 ± 202.3
副 腎 "	42 ± 2.04	43 ± 0.73	53 ± 0.88	51 ± 0.43	45.1 ± 1.27	41.2 ± 1.89
胸 腺 "	228.7 ± 9.47	159.3 ± 19.58	243.8 ± 21.2	273.7 ± 11.6	263.4 ± 30.2	207.3 ± 10.5
甲 状 腺 "	23.6 ± 1.0	22.9 ± 2.03	27 ± 1.62	27.2 ± 2.4	27.8 ± 0.97	23.3 ± 1.22
カ ー カ ス g	140 ± 3.83	143.0 ± 7.23	16.5 ± 5.27	170 ± 6.58	173.4 ± 5.33	153.9 ± 4.53

\* 平均標準偏差

第 16 表 Spohia 1 mg/day 3 ヶ月投与による各臓器の P<sup>32</sup> uptake

	3 ヶ月投与群				投与終了後 2 週間経過群				投与終了後 1 ヶ月経過群	
	総 CPM		CPM/mg		総 CPM		CPM/mg		CPM/mg	
	投与群	対 照	投与群	対 照	投与群	対 照	投与群	対 照	投与群	対 照
肝 臓	68022	86166	12.85	15.15	50731	57638	5.57	8.54	3.13	3.21
脾 臓	6049	5798	13.14	13.72	4623	4291	8.82	9.13	3.95	3.89
甲 状 腺	166	194	7.80	8.09	99	89	3.57	4.28	1.55	1.40
副 腎	261	248	13.10	12.77	192	247	3.76	4.66	2.37	2.79
子 宮	2395	3473	7.80	9.85	1669	1300	3.08	3.10	1.70	1.17
腎 臓	5680	5482	8.00	8.13	3589	3489	4.38	4.74	2.36	2.10
卵 巢	137	721	14.08	17.47	221	384	5.89	6.95	3.71	3.24

10 匹平均値

第 17 表 Sophia 1 mg/day 3 ヶ月投与による子宮の Carbonic anhydrase に及ぼす影響

測定時間 (min)	3 ヶ月投与群		投与終了後 2 週間経過群	
	投与群	対照群	投与群	対照群
2	0.80	0.82	0.99	0.66
4	2.81	2.43	2.26	1.92
6	4.50	3.26	2.74	2.16
8	3.75	3.46	1.91	1.43
10	3.11	2.96	1.82	1.28
15	1.71	1.62	1.98	1.13
20			2.27	1.19

単位  $\mu$ l

第 18 表 Sophia 1 mg/day 3 ヶ月投与による副腎アスコルビン酸に及ぼす影響

	3 ヶ月投与群		投与終了後 2 週間経過	
	投与群	対照群	投与群	対照群
副腎重量 mg	20.8	20.2	24.0	20.2
アスコルビン酸 $\mu$ g	55.1	53.4	64.4	57.8
アスコルビン酸 $\mu$ g/100mg	267.4	266.0	269.2	284.8

5 匹平均値

Sophia 投与群, 対照群とも 40 匹を使用して, これを各 4 匹を 1 群として, 健康な雄ラットを配し, Sophia 投与終了直後より 1 カ月間の交配率および妊娠率をみた。交配の有無は毎日陰 Smear を採取し精子の確認をもつて判定した。

第 20 表に示したが, 投与中は連続発情し, 中止で数日内に正常にもどり, 中止後 1 カ月間の交配率, 妊娠率は対照群に近い値をしめた。

なお妊娠したラットは妊娠 19 日に解剖して, 胎仔に対する影響を観察したところ, 両群の間には著差がみられなかった。

7) その他

下垂体 Gonadotropin 値は投与により対照の 20% に低減したが, 投与終了後 14 日で復元し, 血漿プロトン値は投与による差はみられなかった。

以上の成績から, Sophia の大量かつ長期投与では, ラットでヒトの約 50 倍, 約 1 年半に相当する実験を行ない, 卵巢, 子宮にある程度の影響をみとめたが, 繁殖力は投与中上後約 14 日である程度回復, 1 カ月でほぼ正常となることがみられた。

考 按

Estrogen はじめ性 Steroid hormon によつて排卵を抑制しうるとは早くから実験的ならびに臨床的にもみら

第 19 表 Sophia 1 mg/day 3 ヶ月投与によるラット肝機能検査

検査項目	投与直前対照	投与 3 ヶ月目		投与終了後 14 日経過	
		対照	投与群	対照	投与群
総ビリルビン mg/dl	0.3	0.2	0.5	0.4	0.4
総蛋白質 %	7.5	7.2	7.4	7.0	7.5
A/G	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4
TTT	0.9	0.56	0.64	1.1	1.1
総コレステロール mg/dl	95	84	102	92	92
アルカリフォスファターゼ 単位	11.7	6.5	7.1	6.9	12.2
PBI $\gamma$ /dl	4.73		3.5		

第 20 表 Sophia 1 mg/day 3 ヶ月投与終了後より 1 カ月間の交配率, 妊娠率

	交配率		妊娠率	
	数	率	数	率
投与群	32/40	80.0%	25/32	78.1%
対照群	39/40	97.5%	32/39	82.5%

同胎仔に及ぼす影響

	交配動物数	妊娠動物数	胎仔死亡の動物数	着床数 (平均)	死亡胎仔数	死亡率 %	流産ラット母数	平均胎児数	全胎仔死亡数	奇形
投与群	40	25	15	241	49	20.3	1	7.8	0	0
対照群	40	32	24	329	76	23.1	0	7.9	1	0

れていたが, これを応用して長期間排卵の抑制を回復しうるかどうかについては最近問題になつてきたところといえる。

そこで私共も数多くの検討を加えているが, 今までに種々の Gestagen に Estrogen が一定量混合させたものが登場してきて, Pincus のように, 月経周期の第 5 日目頃より 20 日間投与して排卵の抑制効果が検討されてきているので, 私共も勿論これらの検討を加えてはいるが, 一方, Gestagen と Estrogen の量を種々かえてみたり, また投与法にしてもいわゆる一般的な投与法の他に, 投与期間を前半と後半とにわけ, 前半に対して後半を増量したり, 前半は Estrogen のみを投与して, 後半を Gestagen と Estrogen 混合したものを投与する 2 段式の投与法などの実験も重ねている。

ここでは, それらの中で, Sophia 24 とよぶ (19-No-rethisteron 5 mg と Ethinylestradiol 50  $\gamma$  を含む) のについて長期反復投与して, その場合の排卵抑制効果と副

作用についてみたのでここにその大要を記した。

そもそもヒトの排卵を抑制できたかどうかということについては開腹して排卵の有無をみるか、または Cul-doscopy などによる観察が確実な方法であるが、しかし実際にはそういうわけにはいかないで、尿中 Pregnandiol の値の測定が重要な指標になつてくる。また尿中 Gonadotropin の値も参考となる。また直接作用として Gestagen の作用がでてしまうが、頸管粘液所見、Smear 所見、基礎体温曲線も参考となりうるものである。これらの観点から種々検当してみたが、Sophia は月経周期の第 5 日目頃より 20 日間投与することにより、全例排卵は抑制されており、かつ長期反復投与しても効果が同じであることを本実験ではしりえた。

次に排卵抑制作用があつても長期反復投与によつて副作用がでてきてはこまることになる。

これには一時的なものだけでなく長期間にわたり、また投与中止後にまで追求の目をそそがなければわからないことはいうまでもない。

私共も投与中の胃腸障害その他の自覚症状、投与中の出血例、投与中止後の無月経例の観察と同時に、投与をはじめめる前と、投与を反復している間、投与を止めてしまった後の身体の各所の変化について種々臨床検査を行なつてみた。

28 名について内分泌機能、甲状腺機能、肝機能、腎機能、血液所見、聴、打診その他にわたつてみたところでは、目下のところ投与中、投与中止後において異常のないことがみられた。

また一方、ラッテを用いて 1 日 1 mg, 3 カ月間連続投与を行ない、これはヒトの投与量に換算すると、約 50 倍、約 1 年半の間の量に相当するが、各種臓器への影響、投与後の繁殖力、さらに胎仔への影響をみたが、卵巣、子宮にある程度の影響をみとめ、繁殖力は投与中止後約 14 日である程度回復、1 カ月ではほぼ正常となることと、胎仔には影響はみられなかつたという成績をえている。

これはラッテに大量長期投与の成績で、終了後復元しており、ヒトでは通常量で影響がないということになつてはいるが、将来への影響については全く不明であり、少なくとも 1 年以上の連続投与は行なわれない方が安全であろうと思われた。

### む す び

私共は Gestagen の排卵抑制に関する検討を種々行ないここではそのうちの Sophia (19-Norethisteron 5 mg と Ethinylesteradiol 3 methylether 50  $\gamma$  を混合したもの) を正常月経周期婦人の 41 名、493 周期に、月経周期の第

5 日目頃より、約 20 日間、1 日 1 回、長期反復連続投与を行ない、排卵の抑制効果とその際の副作用についてみた。

排卵の抑制効果については、尿中 Pregnandiol 値、尿中 Gonadotropin 値、頸管粘液像、膣脂膏像所見などからみて、効果のあることをみるとともに、長期反復投与でもその効果のかわらないことをしつた。

また長期間反復投与のさいの副作用については、全身的に検索を行なつたが異常のないことがわかつた。

一方ラッテを用いて 1 日 1 mg 3 カ月間連続投与して体重、各種臓器への影響や、投与終了後繁殖力ならびに胎仔へ影響などもみたが著変がないか、または影響が少なく、あつたものでも 1 カ月後には正常にもどつていたことをしつた。

本論文の要旨は、昭和 37 年 3 月第 14 回日本産科婦人科学会総会(於、熊本)、昭和 37 年 4 月第 35 回日本内分秘学会総会シンポジウム(於、神戸)、昭和 37 年 10 月第 7 回日本不妊学会総会シンポジウム(於、札幌)、昭和 39 年 7 月第 35 回日本不妊学会関東地方部会(於、新潟)においてそれぞれ報告した。

## Study on the Ovulation-Inhibiting Action of Sophia

Kyushiro Fujii, Akinori Hashiguchi,  
Takahiro Kumasaka, Akinori Nakai,  
Kunihiko Sugata, Hirohide Kato,  
Yoshiya Oka and Takashi Takama

The Department of Obstetrics and Gynecology,  
School of Medicine, Tokyo Medical  
and Dental University

We have been studying On clinical application of various gestagen preparations in the fields of gynecology and obstetrics. Here, the study on its inhibitory action against the ovulation was reported.

The preparation used in this study consists of gestagen and ethinylesteradiol-3-methylether in various ratios. As a rule, it is given for a period of 20 days starting on the fifth day of the menstrual cycle. Gestagen used include ethisteron, norethynodrel, 19 norethisterone, methylestrenolone, chlormadinon and others. They are administered in various methods.

The result was given here with the preparation consisting of 5 mg of 19 norethisteron and 50  $\gamma$  of ethinylesteradiol-3-methylether which was used in 41 female individuals for a total of 493 cycles.

Its effect on ovulatory inhibition was evaluated with the basal body temperature curve, urinary

pregnandiol level, findings on cervical mucus and vaginal smears, and urinary gonadotropin level. Its side effect on a long-term administration was evaluated by performing various laboratory tests before, during and after the administration, and no side effect was recognized. No side effect was also recognized in the female individuals who had been pregnant after discontinuation of the drug.

In rats, sophia was given 1 mg in a day for a period of 3 months, which was equivalent to 50 times more than a daily dosis and giving for about

1 year and a half in human. Thus, its effects on body weight and various organs were studied as well as the effect on the reproductivity after the discontinuation. During the administration, slight decrease in the weights of the uterus and ovaries was recognized, but the decreased returned to a normal level within 14 to 30 days after its discontinuation. The rates of mating and of pregnancy returned to a normal within one month after its discontinuation.

## 別出家兎子宮筋運動に及ぼす炭酸ガスの影響

Effect of Carbon Dioxide on the Uterine Motility of the Rabbit

大阪市立大学医学部産婦人科学教室 (主任 藤森速水教授)

助手 森 村 正 孝  
Masataka MORIMURA

Department of Obst. Gynec. School of Medicine, Osaka City University  
(Director, Prof Dr. H. Fujimori)

卵管通過性検査法として現今広く用いられている Rubin test は性周期の時期、性ホルモンの投与により時に描写波形、通気圧が異りまた検査時腹痛、肩胛痛等の忌むべき副作用がある。

藤森教授は Rubin test に用いられる高濃度  $\text{CO}_2$  が子宮卵管に対し非生理的のものである事に気付き、 $\text{CO}_2$  に替えて生理食塩水を用いる藤森式描写式子宮卵管通水法を考案しすでに臨床的に優れた成績を得ている。しかしながら Rubin test に用いられている  $\text{CO}_2$  が如何なる点において不合理であるかについての基礎的研究が見当らない。著者はこの点を究明すべく非去勢無処置家兎群、去勢後卵胞ホルモン投与家兎群、去勢後黄体ホルモン投与家兎群の別出子宮筋自働運動および電気刺激による筋収縮に及ぼす  $\text{CO}_2$  の影響を求め次の如き知見を得た。

(1) 無処置家兎群卵胞ホルモン投与家兎群の自働運動および電気刺激による筋収縮は  $\text{CO}_2$  により標準環境溶液高濃度 Ca イオンおよび低濃度 K イオン液中で筋緊張の亢進、振幅あるいは収縮張力の増大の傾向を来たし、高濃度 K イオン及び低濃度 Ca イオン液中では筋緊張および収縮張力の低下あるいは振幅の縮小を示す。(2) 黄体ホルモン投与家兎群の自働運動および電気刺激による筋収縮は  $\text{CO}_2$  により標準環境溶液および高濃度あるいは低濃度の K あるいは Ca イオン液中において筋緊張最大収縮張力の低下あるいは振幅の縮小を来たす。(3) 電気刺激による筋収縮は  $\text{CO}_2$  が影響しても自働運動に比しその収縮性はかなり長く保存される。このことより筋細胞の細胞膜興奮性は  $\text{CO}_2$  により早期に影響されるが細胞内収縮系は比較的  $\text{CO}_2$  に影響され難いことが推測される。(4) これらの  $\text{CO}_2$  による反応は  $\text{CO}_2$  自体による影響と一部は環境溶液の pH 低下による効果が組合わされて関与すると考えられる。

以上の実験成績のごとく子宮筋運動に及ぼす  $\text{CO}_2$  の作用が性ホルモンにより影響されることから考察するならば、Rubin test 施行時にも注入される  $\text{CO}_2$  のために検査成績が性周期により若干の差異を示すことが理解し得るのであつて、この所見は卵管通過性の判断を誤る一因と評しても誤りはないであろう。

### 緒 言

子宮卵管通過性検査法として現在多くの方法が考案使用されているが、1919年 Rubin<sup>1)</sup>が  $\text{O}_2$  を用いさらに1922年 Dickinson<sup>2)</sup>は空気を子宮腔および卵管に注入しこの際に生ずる気腹の有無より卵管の通過性を判断するいわゆる子宮卵管通気法を考案した。しかし本法においては往々にして  $\text{O}_2$  あるいは空気による栓塞を招来する危険が報告されたので、Cron<sup>3)</sup>は使用気体として血管内に侵入しても栓塞の起る危険のない  $\text{CO}_2$  をこれに利用

し、さらに1927年 Rubin<sup>4)</sup>が通気の際の圧力の変動を同時に描記する装置を考案して、これを描写式子宮卵管通気法いわゆる Rubin test と命名し学会に紹介して以来広く臨床に用いられるようになった。しかしながら本法施行時患者の大多数に激しい肩胛痛を来たすが、Rubin はかかる不快な副作用の有無を以て散えて卵管通過性有無判定の補助とし、また反復検査をする場合あるいは性周期の時期を異にする場合、しばしば検査成績の不一致をみることや子宮卵管角の攣縮によると考えられる急激な圧の変動を招来する等の欠点を有することは、すでに

諸家により報告されまた日常われわれの経験する所である。これらの原因として最近自律神経系との関連や、CO<sub>2</sub> による神経末梢刺激現象等が重視され、また筋運動の面からも種々の実験がなされているが未だ定説は得られていない。

一方、恩師藤森教授はかねてよりこれらの原因として Rubin test に使用する加圧された 100% CO<sub>2</sub> に疑問を抱き、これに替えて生理食塩水を用いた藤森式描写式子宮卵管通水法 Kymographic Hydrotubation を発表した。この方法によれば検査時期による通過性の変動、攣縮曲線、肩胛痛等は認められず、これについてはすでに城<sup>5)</sup>、釜本<sup>6)</sup>により報告されている。

Rubin test と Kymographic Hydrotubation との差異は注入物質が気体か液体かの物理的性質の差によるもののみならずその化学的性質も無規し得ないとも考えられ、CO<sub>2</sub> が子宮筋運動に及ぼす影響を調べることは Rubin test の検査成績の変動の原因を幾分なりとも解明し得るものと考え本研究を行ない若干の知見を得たので茲に報告する。

### 実験材料

実験動物としては、2.5 ないし 3.0 kg の白色雌性成熟家兎を用い、若干の内分泌状態における子宮筋運動を観察する為に次のような処置を行なった。

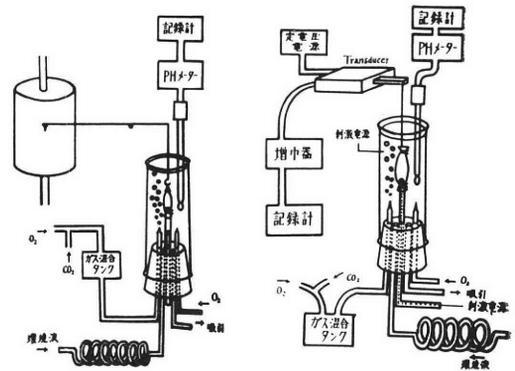
- 1) 非妊時非去勢家兎を 3 週間隔離飼育したもの。
- 2) 卵巣剔除 3 週間後より、卵巣ホルモンとして Megestrol acetate (17 $\alpha$ -acetoxy-6-methyl-pregna-4-6-diene-3-20-dione, B.D.H. 1298) 0.2 mg/kg を 10 日間連日筋肉内注射を行つたもの。
- 3) 卵巣剔除後、3 週間後より黄体ホルモン小量長期投与として Estradiol benzoate (1-3-5-(10)-estratriene-3-17- $\beta$ -diol-3-mono-benzoate, Progynon B) 0.1 mg/kg 20 日間またはゴマ油に懸濁した Megestrol acetate (17 $\alpha$ -acetoxy-6-methyl-pregna-4-6-diene-3-20-dione, B. D. H. 1298) 0.5 mg/kg 20 日間、大量短期投与として Progesterone (4-pregnene-3-20-dione, Oophormin Luteum) 2.0 mg/kg 2 日間連日筋肉注射を行なったもの。

以上の 3 群に引け、各々最終注射後 12 時間目に無麻酔下で耳静脈より空気を 5~10 cc 注入して家兎を死に至らしめた後、可及的速やかに開腹して子宮を剔除した。尚子宮剔除に当つては、その損傷および機械的刺激をできる限り防ぎながら周囲組織より遊離せしめ、標準環境塩類溶液(実験方法参照)に浸して 10°C にて保存し必要に応じて実験に供した。

### 実験方法

別出子宮の自動運動の等張力性収縮の描写には、一般に用いられている Magnus-Kehrer 装置を(第 1 図(1))、また自動運動の等尺収縮および持続的な反復電気刺激による反応性強縮の張力の大きさの変化は第 1 図(2) に示す装置を用いて測定した。

第 1 図



1. 等張力収縮記録装置 2. 等尺収縮記録装置

#### 1. Magnus-Kehrer 法

家兎子宮を長さ 2 cm の管状切片として取り出し、第 1 図(1) にみられるごとくこれの一端を環境液槽として用いた硝子円筒下方に固定し、他端を鉤によつて可動支柱に導いた。この子宮片を 38°C に加温した環境液中に浸し、その縦方向摘出子宮運動の変化をキモグラフィオンに記録した。尚環境液中には気泡が子宮運動の記録に影響を与えないように注意し 38°C に加温、水蒸気で飽和した O<sub>2</sub> あるいは O<sub>2</sub> と CO<sub>2</sub> の混合ガスを環境液槽底部より送つた。O<sub>2</sub> は常に 1 分間 1 気圧 30 cc の速度で送り、これに CO<sub>2</sub> を添加混合した。O<sub>2</sub> および CO<sub>2</sub> の混合比は容積比をもつて示した。尚環境液槽は温度による影響が生じないように 38°C の恒温槽中に入れ、環境液の温度を一定に保つた。

#### 2. 等尺収縮記録法

Magnus-Kehrer 装置の可動支柱に替えて、張力の変化を電気変動にかえる Transducer (新興通信製 UL-50 型) を使用し、これを直流増幅器(東亜電波製 AD-7 型)および自動平衡型記録計(東亜電波製 E.P.R.-2 T 型)に導き、別出子宮標本の張力の変化を記録した(第 1 図(2))、尚実験に際しては、子宮標本を装着する前に天秤用分銅を用いて張力の変化に対する記録変化を補正し、その直線性を確かめるとともに定量的使用に可能な様調整した。環境液槽として内容 60 cc、内径 2.5 cm のガラス円筒を用い、円筒底部にシリコンゴム栓をはめ

た. このゴム栓の中央部の先端外側に刺激電極として板状白金電極 (厚さ 0.2 mm, 幅 1.5 mm) を巻きつけたガラス管 (外径 2 mm) をゴム栓底部より貫通させて環境液槽中に 2 cm 突出せしめ, このガラス管中に刺激電極と刺激電源を連絡する白金線 (直径 0.5 mm) を通じた. またこのガラス管に巻きつけた刺激電極に長さ 2 cm に切断した筒状の剔出子宮標本の一端をかぶせるようにして固定し, 他端は糸にて Transducer に導いた. 環境液槽として用いたガラス円筒の上端より 4 cm の所で円筒外より円筒内へ白金線 (直径 0.5 mm) を貫通せしめ, これを他方の刺激電極として用いた. 実験に際しては環境液槽をあらかじめ 38°C に加温した環境液で充たし, さらにこれを 38°C の恒温槽中に入れて, 環境液の温度が変化するのを防いだ. また Magnus-Kehrer 法と同じく環境液槽底部より O<sub>2</sub> あるいは O<sub>2</sub> と CO<sub>2</sub> の混合ガスを通じた.

3. 電気刺激法

電気刺激は上述の刺激電極を通じて行ない, 60 c/s 正弦交流を電燈線より取り 2 台のスライダックを組み合わせることにより一定の電圧に調整した. 正弦交流を刺激に用いた理由は, 子宮筋の刺激反応性強縮の収縮弛緩時間が直流矩形波刺激等に比し短く, また筋疲労回復性も良好であり一定条件の頻回刺激に際しても各刺激に容易に反応し, その各々の強縮波形がほぼ一定した収縮弛緩時間, 収縮波高あるいは収縮張力を示す為である.

4. 環境塩類溶液およびその pH

剔出子宮片を浸漬する標準環境塩類溶液としては次の組成を有する等張塩類溶液を使用した. すなわち NaCl 138.6 mM, KCl 5.1 mM, CaCl<sub>2</sub> 2.2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 4.3 mM, ブドウ糖 0.1% である (第 1 表).

また標準溶液のイオン組成の変動による効果については主として K イオンおよび Ca イオンを増減させた溶液について調べたが, この場合には標準溶液中の KCl, あるいは CaCl<sub>2</sub> の濃度を 0, 1/2, 2, 3 倍量と増減させた (以後これを K あるいは Ca free, 1/2 × K あるいは Ca, 2 × K あるいは Ca, 3 × K あるいは Ca と示す).

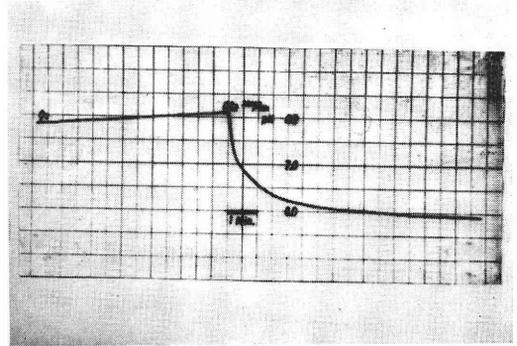
これらの溶液の製作時の pH は約 7.8 であるが, 子宮標本を溶液中に懸垂させて約 10 分間 O<sub>2</sub> を通気させると, この溶液の pH は約 8.4 に上昇しその後は一定に保たれる. 一方これに 1 気圧で 1 分間 20 ml, 30 ml あるいは 40 ml の CO<sub>2</sub> を添加通気すると pH は急速に低下し約 5 分後には 20 ml/min. の場合は pH 6.2, 30 ml/min. の場合は pH 5.9 に (第 2 図), 40 ml/min. の場合は pH 5.8 となり, その後はほぼ平衡状態となり pH の値は一定に保たれる. このように CO<sub>2</sub> の通気によつて pH が低下する為に pH 変動の子宮筋に及ぼ

第 1 表

	Stand. sol.	3×Ca	3×K
NaCl	138.6 mM	138.6 mM	138.6 mM
KCl	5.1 mM	5.1 mM	15.3 mM
CaCl <sub>2</sub>	2.2 mM	6.6 mM	2.2 mM
NaHCO <sub>3</sub>	4.3 mM	4.3 mM	4.3 mM
Glucose	0.1%	0.1%	0.1%

環境塩類溶液組成 (標準溶液, 3 倍量 Ca イオン液, 3 倍量 K イオン液)

第 2 図



環境液 (標準溶液) に O<sub>2</sub> 通気後 CO<sub>2</sub> 30 cc/min. を添加通気した時の pH の質化

す効果を調べる目的で, 別にこれらの溶液に酢酸を少量づつ加えて pH を低下せしめ, CO<sub>2</sub> を通気した際とほぼ同じ pH になるようにして比較実験を試みた. 尚環境液の pH 測定には pH メーター (東亜電波製 HM-5A 型) およびこれに自動平衡型記録装置 (東亜電波製 E. P.R.-2T 型) を組合わせて使用した.

実験結果

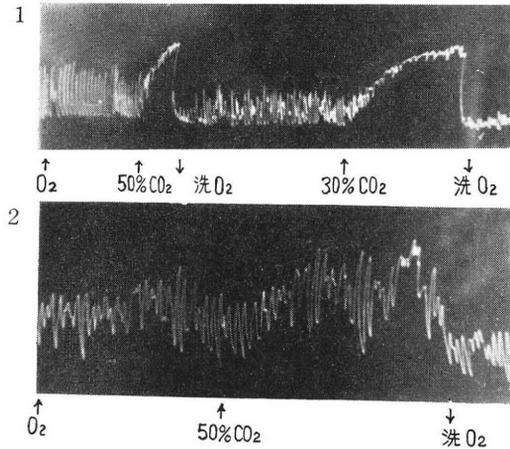
標準環境溶液内に懸垂された剔出家兎子宮標本は, 懸垂後約 5~20 分後より通常自動収縮が認められるようになり, 時間の経過と共に次第に収縮数および振幅が安定する. この時期を待つて CO<sub>2</sub> の通気, 各種イオン組成を有する環境液の交換, 交流電気刺激等の処置を行った. このようにして得られる収縮は子宮標本の性質上主として子宮筋の, しかも縦方向収縮を示すものと考えられるので, 以下本実験ではこの標本の動きを子宮筋運動とみなした.

A. 非妊無処置群家兎子宮筋運動に及ぼす炭酸ガスの影響

1. 自働運動

無処置群の家兎子宮筋自働運動は標準溶液内においてもその収縮波形, 収縮頻度等に個体差を認めるが, 一般に 2 分間に 1~2 回の収縮を生じ不定形の波形を示すも

第 3 図



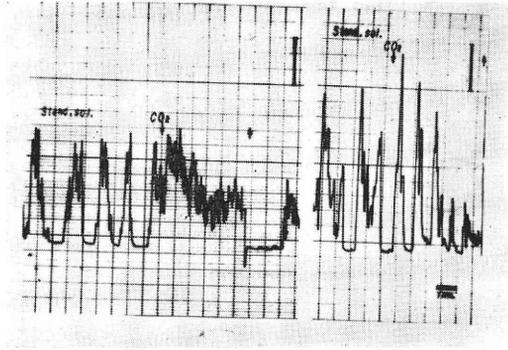
無処置群子宮筋自動運動に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響

- 1. 筋緊張著明亢進, 振幅の縮小せるもの
- 2. 筋緊張亢進, 振幅の増大せるもの

のが多い。標準溶液に CO<sub>2</sub> を通気すると無処置群実験家兎 19 例中、15 例の子宮筋に緊張の亢進がみられたがその振幅は緊張の亢進が極めて著明なものでは縮小し(第3図(1))、筋緊張の亢進の余り著明でないものにおいては増大の傾向を認めた(第3図(2))。

なお 19 例中 4 例は CO<sub>2</sub> が通気されても筋緊張の亢進を来さず徐々にその振幅を減じ 5~10 分後に律動収縮の消失を来した。これら CO<sub>2</sub> にて惹起された緊張振幅の変化の時間的経過およびその変化の持続時間には個体差を認め、筋緊張の亢進のみられた 15 例中 3 例は緊張の亢進、振幅の縮小あるいは増大が約 5~10 分間持続し、その後 CO<sub>2</sub> 通気前とほぼ等しい緊張振幅に戻り、さらにこれが 5~10 分間続いたが、8 例は 5~10 分間の筋緊張の亢進および振幅の縮小あるいは増大の後に緊張の低下および律動収縮の消失を来した。しかし 4 例は著明な筋緊張の亢進が時間の経過にも拘らず低下の傾向を示さず 10 分間以上にわたって持続するのが認められた。CO<sub>2</sub> と O<sub>2</sub> の混合比を容積比で 1 : 1 または 3 : 7 としてこの各々に対する筋運動の変化の差を求めると第3図(1)の如く筋緊張、振幅等の変化に質的な差を認め得なかつたので、CO<sub>2</sub> を通気する実験では O<sub>2</sub> と CO<sub>2</sub> の混合比は凡て容積比で 1 : 1 の混合ガスを使用した。CO<sub>2</sub> による子宮筋の緊張亢進現象は剔出直後の子宮において最も良く現われるが、摘出子宮を約 10°C の標準溶液に入れて数時間冷暗所に保存してもなお良く保たれる。しかしこのような保存によつて全く影響を受けないわけではなく、時間の経過と共に CO<sub>2</sub> による子宮筋の緊張亢進は次第に低下し、約 6 時間後にはこの現象は現われなくなる(第4図)。

第 4 図

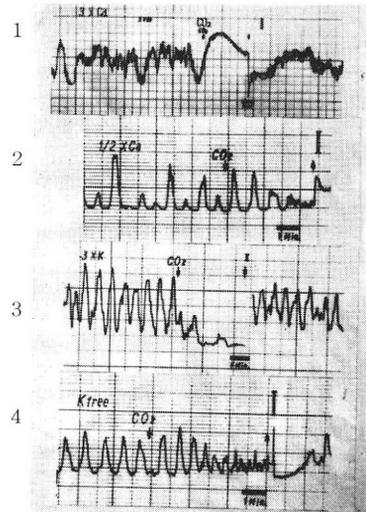


無処置群子宮筋自動運動に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響と剔出後の時間経過との関係

- 1. 剔出直後, 2. 剔出後 6 時間

しかしこの時期においても律動運動の振幅、収縮頻度およびその波形には、剔出直後の子宮筋とほとんど差が認められない。また新鮮な同一筋片についてその標準溶液に繰返し CO<sub>2</sub> の通気を行なうと、CO<sub>2</sub> による筋緊張の亢進は徐々に弱くなる場合があるがまた不変の場合もある。標準溶液のイオン組成の変動は子宮筋自働運動および CO<sub>2</sub> 通気による反応に極めて大きな変化を与える。すなわち Ca イオンを増加すると無処置群自働運動は標準溶液内での運動に比し緊張の亢進、律動運動の振幅の縮小、収縮頻度の増加を来したが、標準溶液中においても認められた CO<sub>2</sub> による緊張の亢進はさらに著明となり多くの場合その振幅は縮小する(第5図(1))。

第 5 図



無処置群子宮筋自動運動に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響と環境液の Ca, K イオンの変化との関係

- 1. 3×Ca 液, 2. 1/2×Ca 液, 3. 3×K 液
- 4. Kfree 液

また標準溶液中では CO<sub>2</sub> による緊張亢進の認め得なかつた例および長時間の保存によつて、標準溶液中では CO<sub>2</sub> 通気による緊張亢進の認められ難くなつた子宮でも高 Ca 液中に浸すとこれを出現させることができる。低 Ca イオン溶液中では子宮筋運動は著しく抑制され緊張の下降、律動運動の振幅縮小、収縮頻度の減少等認め、さらにこれに CO<sub>2</sub> を通気するとその直後から律動運動の振幅の縮小を示す(第5図(2))。

さらに Ca を完全に除いた環境液中では子宮筋の緊張はさらに下降したまま全く静止状態を示すようになる。細胞外 K イオンを増加すると別出子宮筋運動は亢進状態となり緊張の著明な上昇、律動運動の振幅の縮小、収縮頻度の増加を来すが、CO<sub>2</sub> 通気によつて、その直後より律動運動の振幅は縮小時に筋緊張も低下し、筋運動は停止に至る(第5図(3))。細胞外 K イオンを減少させると筋緊張は上昇し、律動運動の振幅は著明に小さくなり、収縮頻度は通常増加するが、CO<sub>2</sub> の通気により筋緊張は不変かまたは僅かに亢進し、その振幅は約 3~5 分間増大がみられ、その後縮小を来す傾向が認められる(第5図(4))。

2. 電気刺激による筋運動

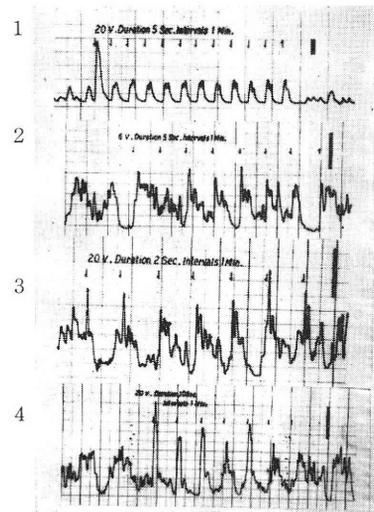
無処置群子宮筋での交流電気刺激による強縮波形はその電気刺激の電圧、頻度、時間等によつて変化しました個体差も認められるが、第1回目の刺激による収縮の張力が特に大きくて第2回目以後の刺激による収縮高が1回目の収縮高よりも小さくなり、その後の3~5回の刺激により一定値に達し、諸条件に変化のない限り一定時間張力に変化のない形をとるものが最も多く、実験例15例中33%みられた(第6図(1))。

その他刺激回数には関係せず最初から張力の一定な形を示すもの、階段現象を示すものあるいは刺激に反応し難いもの等が認められる。その収縮張力の大きさは自働運動の振幅の大きさの約1~10倍で個体差が大きくまた収縮弛緩時間も変化に富み一定の値は得られ難い。刺激電圧としては3~25Vが有効であるが、そのうち20Vの刺激で安定した最大の反応性収縮が得られる。刺激電圧が10V以下では頻回反復刺激の各刺激毎にその収縮波形および収縮張力の大きさに変化がみられ、同一刺激に対して同一の反応が得られない場合が多い(第6図(2))。

一方至適刺激時間は5秒で、これの短縮は不安全な筋収縮を(第6図(3))、またこれの延長は筋の早期疲労を招来した(第6図(4))。

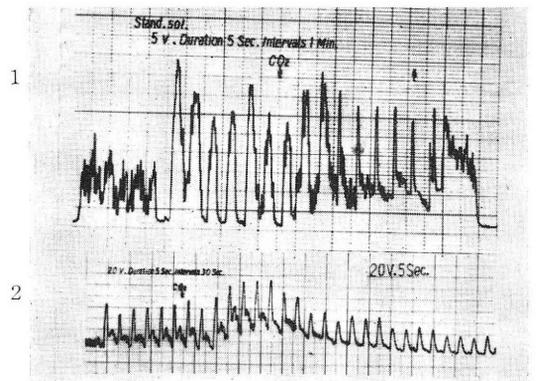
刺激間隔は筋収縮および弛緩時間の点で30秒~1分が至適と考えられる。本群における電気刺激による筋収縮におよぼす CO<sub>2</sub> の影響は、低電圧(5V)および高電

第 6 図



無処置群子宮筋収縮と刺激電圧刺激時間との関係  
1. 刺激電圧 20V 刺激時間 5秒, 2. 刺激電圧 6V 刺激時間 5秒, 3. 刺激電圧 20V 刺激時間 2秒, 4. 刺激電圧 20V 刺激時間 10秒

第 7 図

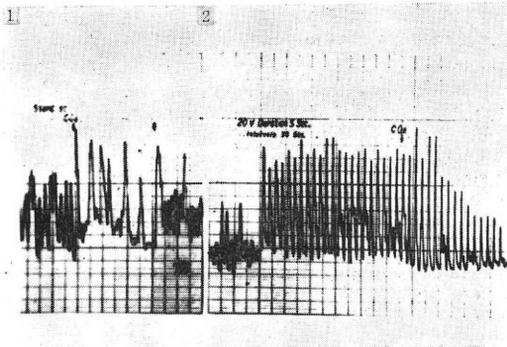


無処置群子宮筋の電気刺激による筋収縮に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響

- 1. 刺激電圧 5V 刺激時間 5秒刺激間隔 1分
- 2. 刺激電圧 20V 刺激時間 5秒刺激間隔 30秒

圧(20V)ともに同様の傾向を示すが(第7図)、自働運動にみられたと同様に CO<sub>2</sub> 通気により数分~10数分間筋緊張の亢進、最大収縮張力の増大を来すものあるいは時に筋緊張の亢進を欠き最大収縮張力のみの増大を来すものが15例中12例に認められた。しかしこれはその後時間の経過により筋緊張最大収縮張力共に徐々に低下する。尚15例中3例は CO<sub>2</sub> の通気によつても筋緊張の亢進、最大収縮張力の増大を認めず徐々にこれらの低下を来した。CO<sub>2</sub> により筋緊張の亢進、最大収縮張力

第 8 図



剔出後 4 時間の無処置群子宮筋運動に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響

1. 自動運動, 2. 電気刺激(刺激電圧 20 V 刺激時間 5 秒, 刺激間隔 30 秒)による筋収縮

の増大がみられた例でも, 自働運動と同じくこれらの反応は剔出後の時間経過と共に次第に弱くなり, 自働運動では CO<sub>2</sub> の通気により未だ多少その反応を示す時でも電気刺激による強縮運動には筋緊張の亢進は認められなくなり, さらに筋緊張はやや低下すると共に電気刺激による収縮の大きさは次第に減少する(第 8 図).

電気刺激による筋強縮運動においてその標準溶液内のイオン組成を変化させると, 無処置群子宮筋はこの変化に対する反応が変化に富み一律には述べ得ないが, 大体次のような傾向を有するものが多い. すなわち Ca イオンを増加させると標準溶液内での反応性強縮に比しその収縮張力の増大がみられ低 Ca イオン液内ではその低下を来す. また高 K イオン液内では標準溶液内に比して収縮張力の増大がおこり低 K イオン液内ではその低下がおこる. CO<sub>2</sub> 通気による影響についても自働運動と同様標準溶液内のイオン組成と密接な関係を有し, Ca イオンの増加はさらに著明な筋緊張の亢進, 最大収縮張力の増大を来し, 標準溶液内では認め難かつたものでも筋緊張の亢進および最大収縮張力の増大は著明となり 10 数分にわたり持続する(第 9 図(1)).

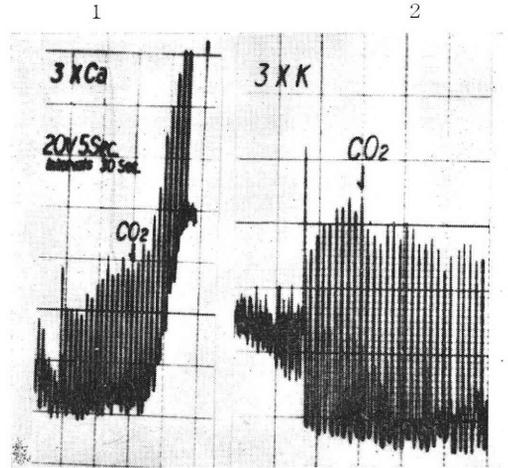
環境液を低 Ca イオン液にかえ CO<sub>2</sub> を通気すると筋緊張最大収縮張力の低下を来す. また低 K イオン液中における CO<sub>2</sub> 通気は筋緊張最大収縮張力共に 3~7 分間にわたりやや増大し, その後徐々に最大収縮張力は低下するが, 高 K イオン液中では CO<sub>2</sub> 通気直後より筋緊張最大収縮張力の低下を招く(第 9 図(2)).

B. 卵胞ホルモン投与群子宮筋運動に及ぼす炭酸ガスの影響

1. 自動運動

卵胞ホルモン投与群の子宮筋自動運動は標準溶液内に懸垂した直後から筋の伸長がおこり, これが一定して後

第 9 図



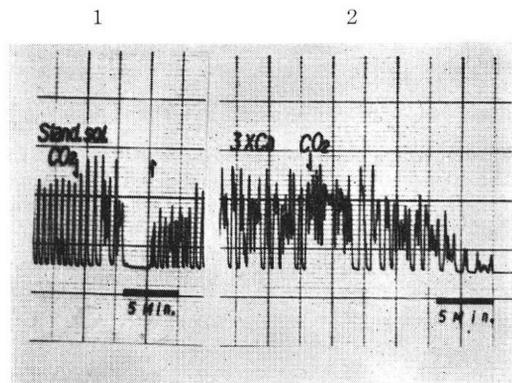
無処置群電気刺激による筋収縮に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響と環境液の Ca, K イオン増減の関係

1. 3×Ca 液, 2. 3×K 液

まもなく大きな不規則な波型を呈する律動運動が発生し数時間持続する. この群の標準溶液中にてみられる CO<sub>2</sub> の影響は無処置群と同様に振幅の増大あるいは縮小, 時に緊張の亢進として現われるものがあり, これは 8 例中 4 例にみられた. すなわち 3~7 分間の筋緊張の亢進または振幅の増大時に縮小を来たした後に徐々にその筋緊張は低下し律動運動は消失するが, 無処置群に比し, その反応程度は小さく, また 4 例は筋緊張の亢進および振幅の増大を認め得ず, CO<sub>2</sub> 通気前と同様の筋緊張振幅が持続し 5~8 分後に律動運動は完全に消失した(第 10 図(1)).

しかし標準溶液内で CO<sub>2</sub> を通気した直後から緊張の低下および振幅の縮小があらわれたものはない. 卵胞ホ

第 10 図



卵胞ホルモン投与群子宮筋自動運動に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響

1. 標準溶液, 2. 3×Ca 液

ルモン投与群の子宮筋自動運動は標準溶液内のイオン組成をかえると無処置群の子宮運動に比べるとほぼ同様の反応があらわれる。すなわち Ca イオンの増加あるいは K イオンを増加または減少させると、筋緊張の上昇および振幅の縮小あるいは増大がおり、Ca イオンを減少させると筋緊張の低下および振幅の縮小が現われてくる。標準溶液中の CO<sub>2</sub> による影響として筋緊張の亢進、振幅の縮小あるいは増大を認めたものでは、Ca イオンの増加はこの反応を増強し、また標準溶液中でこれらの反応を認め得なかつたものにおいても、高 Ca イオン液中では筋緊張の亢進、振幅の増大あるいは縮小を来す。尚高 Ca イオン液中では CO<sub>2</sub> による筋運動性の消失に至る時間は標準溶液に比し延長される(第10図(2))。低 Ca イオン内では CO<sub>2</sub> の通気はその直後から緊張の低下、振幅の縮小を招く。また高 K イオン液内でも CO<sub>2</sub> 通気はその直後より子宮筋の緊張の低下、振幅の縮小を来し、無 K イオン液中にても 2~5 分間軽度の振幅の増大、時にわずかな筋緊張の亢進がみられるが、その後振幅は縮小し律動運動は停止する。

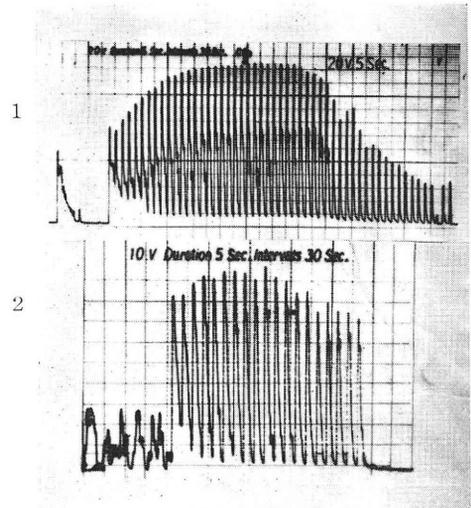
## 2. 電気刺激による筋運動

卵胞ホルモン投与群の自動運動の振幅は極めて大きい。本群の電気刺激により生ずる強縮の大きさはさらに大きく、自動運動に比し 2~3 倍またはそれ以上に達する。本群に特異的なものとして電気刺激頻度と筋収縮張力が相関関係を示し、刺激回数が増加するにつれて張力が次第に増大する陽性階段現象を認める(第11図(1))

すなわち一定電圧で一定間隙の電気刺激を加えると徐々に張力は増大するが、約 10~15 回の連続反復刺激によつて最大の収縮張力に達し、その後は環境液の温度、pH、イオン組成および交流電気刺激の頻度、強さに変化のない限り、数時間にわたつて一定の張力を保つ。電気刺激を一たん中断し数分後に反復刺激を行なうと、陽性階段現象が再び現われる。電気刺激の強さは 2~25 V で有効であるが、20 V で常に安定した反応性収縮が得られ、また刺激時間が 5 秒以下では完全収縮を起さない。刺激電圧が 15 V 以下の低電圧の場合には収縮張力が最高に達した後次第に低下する傾向がある(第11図(2))。

高 K イオン液中では標準溶液内で現われる陽性階段現象は認められず最初の刺激から一定の大きさの強縮が現われる。子宮筋の自動運動の収縮弛緩時間は約 0.5~2.5 分を要するが、一定刺激間隔で刺激電圧 20 V、5 秒間連続した刺激による筋強縮の収縮弛緩に要する時間は、最初の刺激から約 10~15 回、すなわち階段現象に見られる最大収縮張力に達する時迄は 30~40 秒を要し、それ以後の収縮弛緩には 25~30 秒となり短縮される。故に本実験において収縮弛緩時間の関係より刺激間隔は 30 秒~1

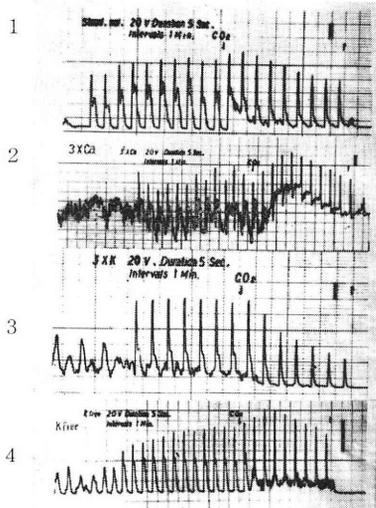
第 11 図



卵胞ホルモン投与群子宮筋の電気刺激による筋収縮  
1. 刺激電圧 20V 刺激時間 5 秒(及び CO<sub>2</sub> の影響)  
2. 刺激電圧 10V 刺激時間 5 秒

分とした。標準溶液内での電気刺激による筋強縮に対する CO<sub>2</sub> の影響は自動運動にけると同様の筋緊張の亢進および最大収縮張力の増大が 9 例中 3 例に認められたが、やがて徐々に筋緊張低下を来し、約 5 分後には CO<sub>2</sub> 通気前の筋緊張とほぼ等しくなり、電気刺激による収縮高も次第に縮小し、10~15 分後には CO<sub>2</sub> 通気前の刺激による収縮高の約 1/2 となつた。2 例は CO<sub>2</sub> 通気により最大収縮張力は増大したが筋緊張の亢進を認めず、4 例は CO<sub>2</sub> 通気前の最大収縮張力および筋緊張が持続した後徐々に収縮高の減少を来した(第11図(1))。電気刺激による筋収縮も自動運動の場合と同様標準溶液内の K および Ca イオン濃度と極めて密接な関係を有する。すなわち刺激時間 5 秒、刺激電圧 20 V の電気刺激による筋強縮の張力は高 Ca イオン液内では標準溶液内での収縮張力よりも約 1.5 倍大きくなり、無 Ca イオン液内では約 1/4 に小さくなり、高 K イオン液内では殆んど変化はないが、無 K イオン液内では約 1/2 になる。標準溶液内の各イオン濃度の変化は電気刺激による筋強縮に対する CO<sub>2</sub> の影響を変化させるが、卵胞ホルモン投与群で見られる反応は無処置群において見られる反応と極めて類似する。標準溶液中にて見られた CO<sub>2</sub> による筋緊張の亢進最大収縮張力の増大は、高 Ca イオン液内にてはさらに大きく、また無 K イオン液内においては僅かに著明となり、これらの変化は標準溶液内におけるよりも長時間持続し、ゆつくりとその高さを減ずる。無 Ca イオン液、高 K イオン液中にては CO<sub>2</sub> 通気直後より筋緊張の低下最大収縮張力の減少を来す(第12図)。

第 12 図



卵胞ホルモン投与群子宮筋の電気刺激による筋収縮に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響と環境液の Ca, K イオンの変化との関係

1. 標準溶液, 2. 3×Ca 液, 3. 3×K 液,
4. K free 液

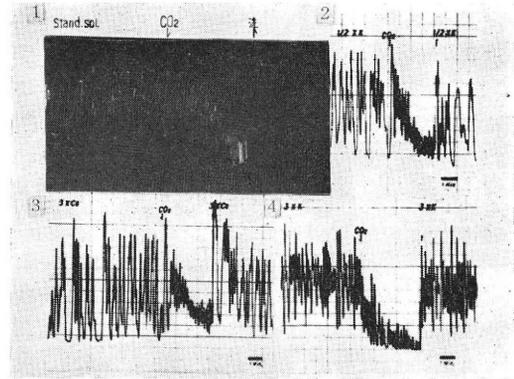
C. 黄体ホルモン投与群子宮筋運動に及ぼす炭酸ガスの影響

1. 自働運動

黄体ホルモンで前処置した兎の子宮筋は、卵胞ホルモンで前処置した兎の子宮筋が標準溶液に入れた直後に次第に筋の伸長がおこるのに反して、徐々に短縮し緊張の亢進を生ずる。しかしこれは標準溶液内の O<sub>2</sub> 欠乏、あるいは電気刺激を与えるとその直後に再び筋の伸長を来たす。律動運動は 1 分間約 4~8 の速い小さい収縮波形として観察され、上記の上昇した筋緊張の上に現われる。しかしこの律動収縮の大きさは時間をへても卵胞ホルモン投与群にみられるような大きな収縮となることはない。黄体ホルモン投与群の自働運動に対する CO<sub>2</sub> の影響は卵胞ホルモン投与群および無処置群とは異つた反応を示し、これにみられた CO<sub>2</sub> による筋緊張の亢進、律動運動の振幅の増大は認められず、CO<sub>2</sub> 通気直後から筋緊張は急激に低下し、振幅も縮小し、律動運動は停止する(第13図(1))。

これらの変化は小量長期投与より、大量短期投与にやや著明に現われる。なお Megestrol acetate または Progesterone にて前処置した子宮筋の自働運動に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響には両者の間に差異を認め得なかつた。黄体ホルモン投与群子宮筋では、標準溶液内の各イオン組成を変化させ、CO<sub>2</sub> を通気しても、卵胞ホルモン投与群および無処置群と異り、標準溶液内と殆んど同様の反応を示

第 13 図



黄体ホルモン投与群子宮筋自動運動に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響と環境液 Ca, K イオンとの関係

1. 標準溶液, 2. 1/2×K 液, 3. 3×Ca 液,
4. 3×K 液

し、各イオン濃度の増減によつて特異的な反応は生じない。Ca イオンの増加は標準溶液の濃度の 3 倍量までは子宮筋の運動に余り大きな変化を認めず、またこの欠如は筋緊張の低下および振幅の縮小を来たすが、高 Ca イオン液内で CO<sub>2</sub> を通気しても、卵胞ホルモン投与群および無処置群にみられた筋緊張の亢進、振幅の縮小あるいは増大はおこらず、標準溶液内での反応と同様に CO<sub>2</sub> 通気直後から緊張の低下および律動運動の振幅の著明な縮小を来たす(第13図(3))。また高 K イオン液内では自働運動に緊張の亢進、振幅の縮小、時に増大を来たすが、CO<sub>2</sub> の通気により低 Ca イオン液内と同様に、標準溶液内での反応よりやや急速に緊張の低下、振幅の縮小を来たし、律動運動は停止する(第13図(4))。低 K イオン液内の自働運動は緊張の亢進、振幅の縮小が見られるが、CO<sub>2</sub> による影響は標準液中におけると同様 CO<sub>2</sub> 通気直後より緊張の低下、振幅の縮小を現わす(第13図(2))。

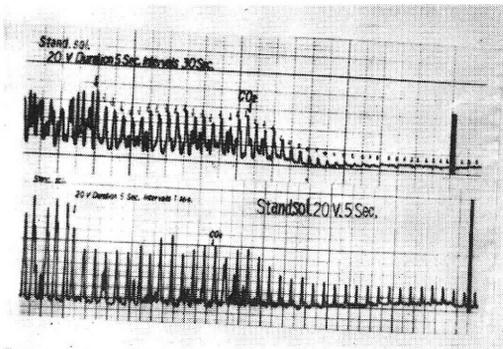
しかしこれは高 K イオン液、低 Ca イオン液中における程急速ではない。

2. 電気刺激による筋運動

黄体ホルモン投与群の子宮筋は電気刺激に反応し難く、多くの場合電気刺激による筋収縮波型は不規則で、かつ自働運動律動収縮の波形の大きさに比して小さい。また一定の頻度、電圧、刺激時間で刺激を繰返すとその収縮張力は刺激の繰返しと共に次第に低下しやがて一定値に至る。しかしさらに刺激を続けると時に徐々にその収縮高の回復を認めることがある。時には刺激に全く反応せず、一見無律動の如き自働収縮を来たすこともみられる。黄体ホルモン投与群に最も多くみられる形は最初の刺激による筋収縮の大きさが自働運動の律動収縮の張力にほ

ば等しく、2回目以後の刺激による筋改縮が急激に低下して一定値に達し、約5~6回目以後の刺激で収縮張力の上昇傾向を認めるものである。以上の現象は10V以下の低電圧刺激では著明でなく、20V以上の電圧において認められ、また低Kイオン液内においてはみられるが、高Kイオン液内では明らかではない。高Kイオン液および低Kイオン液も共にその収縮張力は低下する傾向を認めるが、特に興味深いのはCaイオンを増加しても収縮張力は増大せず時に低下の傾向を示す。Caイオンの減少も収縮張力の低下を来すが、黄体ホルモン投与群の電気刺激による筋収縮張力の定量的比較は各波形および波高に変化が多く困難である。黄体ホルモン投与群の電気刺激による筋収縮に対するCO<sub>2</sub>の影響はどれも収縮波高の縮小を招くが、刺激を長時間反復すると一時低下した筋緊張が刺激と共に僅かではあるが階段状にゆつくりと上昇する傾向が見られる。しかしこれは刺激の中止と共に徐々に元の緊張に復する(第14図)。

第 14 図



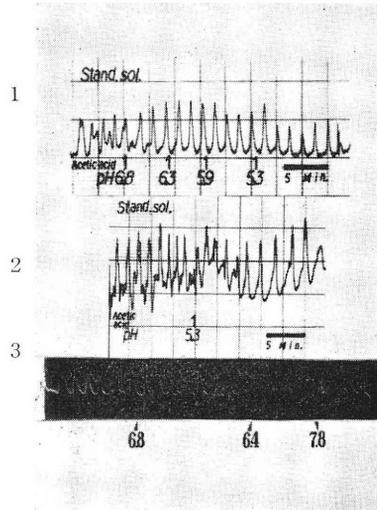
黄体ホルモン投与群子宮筋の電気刺激による筋収縮に及ぼすCO<sub>2</sub>の影響

CO<sub>2</sub> 通気と環境液内の Ca イオン、Kイオン濃度の変化との関連は、自動運動にみられた如く標準溶液内と全く同じ傾向を来す。

D. 環境液の pH 低下が子宮筋運動におよぼす影響  
1. 自動運動

酢酸を標準溶液に滴下して溶液の pH を段階的に徐々に低下させてゆくと、卵胞ホルモンおよび無処置群の子宮筋自動運動は pH 6.0~6.3 までは律動収縮高の増大を認めるが(第15図(1))、時に筋緊張の亢進がおこることもあり、また殆んど変化を認め得ないこともある(第15図(3))。さらに標準溶液の pH が低下して5.3~5.6となると反対に律動収縮高の低下を来す傾向がみられるが律動運動が完全に失われることはない。この現象はCO<sub>2</sub>の通気によって標準溶液の pH が5.8以下になると、律動運動が殆んど消失し、緊張の低下が起るとは異

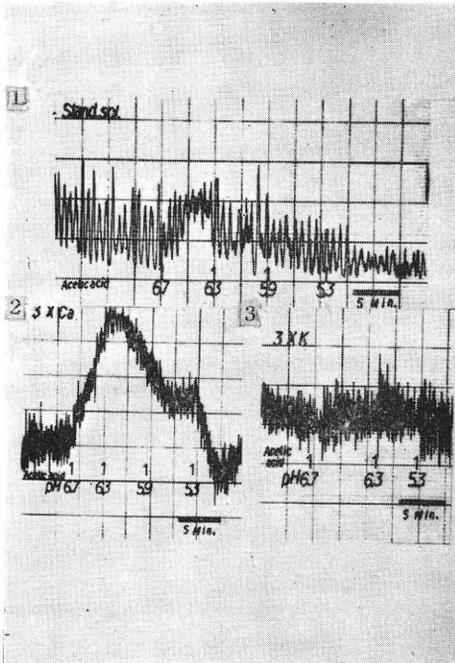
第 15 図



無処置群子宮筋自動運動に及ぼす酢酸による環境液 pH 低下の影響(1) 1. 2. 3. 標準溶液

なる。酢酸によって標準溶液の pH を急激に低下させた場合、例えば pH 8.8から5.3迄一瞬間に環境液の pH を変化させた時には一過性に筋緊張の亢進が生じるが、その後長くとも7~8分以内にこの筋緊張の亢進は消失し、pH を変化させる前と同程度の緊張およびやや縮小した律動収縮を有する運動に戻る(第15図(2))。しかしCO<sub>2</sub>通気により筋緊張が極めて著明に亢進した一部の無処置群子宮筋では、酢酸によって標準溶液の pH を低下させると緊張の亢進と共に律動収縮の振幅の縮小があらわれ(第16図(1))、この傾向は高Caイオン液中においてさらに著明となる(第16図(2))。すなわちこの種の子宮筋はCO<sub>2</sub>による筋運動の変化と極めて類似した反応が得られる。この例外を除き一般に卵胞ホルモン投与群および無処置群子宮筋は酢酸によって標準溶液の pH を低下させると自動運動に影響が現われるが、その変化は極めて一過性であり環境液の pH が低下していても徐々に pH 低下前の筋緊張および等律動収縮に回復する傾向が認められ、またCO<sub>2</sub>通気による環境液の pH 低下値と同一の pH では、筋緊張および律動収縮にみられる変化はCO<sub>2</sub>通気の場合に比し小さい。卵胞ホルモン投与群および無処置群の子宮筋において標準溶液中のCaイオン濃度を増加させ酢酸によって pH を低下させると、pH 低下による影響としての筋緊張、律動収縮度の亢進がやや著明にあらわれるが、これらの変化も標準溶液内の場合と同様でやはり一過性に現われるにすぎない。無Caイオン液、高Kイオン液、無Kイオン液中では、酢酸による標準溶液の pH 低下時にみられる反応態度と殆んど差が認められなかつた。黄体ホルモン投与群は標準

第 16 図



無処置群子宮自動運動に及ぼす酢酸による環境液 pH 低下の影響(2)

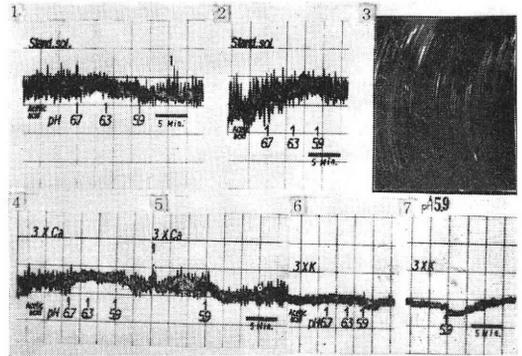
1. 標準溶液, 2. 3×Ca 液, 3. 3×K 液

溶液中にて酢酸により徐々にかつ段階的に pH を低下せしめると、pH 5.9 迄はその筋運動には変化がみられないかまたは僅かに緊張および律動収縮度の低下も来たすが(第17図(1))、時には逆に筋緊張の亢進を来たすものがみられる(第17図(2))。急激に pH を 5.9 迄下降せしめると一時的に急激な筋緊張の低下を招来するが、これは徐々に pH 変化前の緊張に回復し、その収縮性が失われることはない(第17図(3))。しかし CO<sub>2</sub> による pH の低下では 6.2 でさえ緊張の低下、律動収縮の消失がみられる。酢酸による pH 低下が黄体ホルモン投与群子宮筋運動に与える影響は、環境液中の Ca イオン、K イオンを変化せしめても標準溶液中とその変化に殆んど差を認め得ない(第17図(4)(5)(6)(7))。

2. 電気刺激による筋運動

標準溶液内での卵胞ホルモン投与群および無処置群の電気刺激による強縮は、酢酸によつて pH を階段状に低下させると、その最大収縮張力はやや増大するが、pH が 6.2 以下になれば減少してくる(第18図(1))。この傾向は標準溶液内の Ca イオンおよび K イオン濃度を増減させても標準溶液内における変化と著明な差異を認めない(第18図(2))。ただし無処置群の一部で CO<sub>2</sub> 通気により著明な筋緊張の亢進を認めるものでは、酢酸による pH の低下は筋緊張の亢進、最大収縮張力の増大を来た

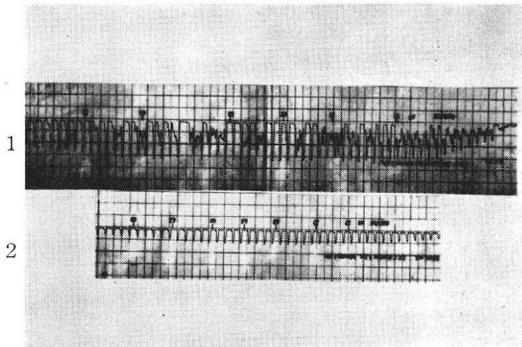
第 17 図



黄体ホルモン投与群子宮筋自動運動に及ぼす酢酸による環境液 pH の影響

1. 標準溶液, 2. 標準溶液(階段状に環境液 pH を低下せしめた時), 3. 標準溶液(急激に環境液 pH を低下せしめた時), 4. 3×Ca 液(階段状に環境液 pH を低下せしめた時), 5. 3×Ca 液(急激に環境液 pH を低下せしめた時), 6. 3×K 液(階段状に環境液 pH を低下せしめた時), 7. 3×K 液(急激に環境液 pH を低下せしめた時)

第 18 図



卵胞ホルモン投与群子宮筋の電気刺激による筋運動に及ぼす酢酸による環境液 pH 低下の影響

1. 標準溶液, 2. 3×Ca 液

し pH 6.3 以下にてもその筋緊張最大収縮張力はさらに増大する(第19図(1))。

本傾向は環境液中の K イオンの増減によつては殆んど影響されないが、高 Ca イオン液中においてはさらに著明となる(第19図(2))。

黄体ホルモン投与群の電気刺激による筋収縮の張力の大きさは、酢酸で標準溶液の pH を低下させても殆んど変化を認めないこともあるが、時に pH の低下と共に僅かにその最大収縮張力が減ずる例もみられた。しかしこれは CO<sub>2</sub> 通気時に見られる最大収縮張力の低下程著明ではなく、また CO<sub>2</sub> 通気時に見られたような電刺気激による筋緊張の階段状の上昇も認められない(第20図

(1)).

このさい標準溶液内の Ca イオンあるいはKイオンを 1/2 量より 3 倍量まで増減させて電気刺激を加えても、その筋収縮には標準液中の変化と殆んど差を認め得ない(第 20 図(2)).

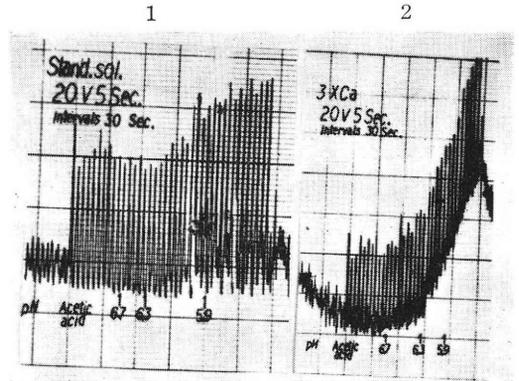
考 按

Rubin test における子宮卵管通気曲線の波動成立機序に関しては、卵管あるいは子宮自体にその原因を求めるもの、流体力学的にこれを説明せんとするもの等があり未だ明確な結論は得られていない。しかし Stabile<sup>7)</sup>は子宮筋の緊張と収縮が通気曲線の波動を形成することを、また Hartman<sup>8)</sup> および Westman<sup>9)10)</sup> は卵管切除が波形に変化を与えないことより、子宮筋特に卵管間質部筋の収縮が通気曲線に関与すると報告し Bonnet<sup>11)</sup>、奏<sup>12)</sup>、向江<sup>13)</sup> は卵管間質部および卵管峡部が共に影響を与え、剔出された子宮卵管では約 30 分で波形が消失することを認めた。

これらの実験は子宮筋の生体反応が Rubin test の波動形成、あるいは攣縮の成立に卵管のそれと共にかなり重要な役割を演じていることを示している。一方 Rubin test の通気圧と月経周期との関連について大沢<sup>14)</sup> は基礎体温の高温期に初圧、波動数、波高、平均通気圧等の値が低値を示すことがを認め、奥平<sup>15)</sup>、山屋<sup>16)</sup> は初圧は月経間に高く、後期、前期には低くなり、無月経、稀発過少月経の婦人では、一般に通気圧が低く、頻発過多月経婦人の通気圧は正常月経周期と無月経の中間値を示すことを見出し、Vaglio<sup>17)</sup> も月経異常と通気圧の関連について報告した。また性ホルモンと通気曲線の関係について Rubin<sup>18)</sup>、大沢<sup>19)</sup> は卵胞ホルモンの投与が初圧および通気圧を共に上昇せしめることを報告したが、黄体ホルモンについては Bettinotti<sup>20)</sup> は通気圧の低下を、また大沢<sup>21)22)</sup> は逆に通気圧の上昇を報告し、山屋<sup>16)</sup> はその結果が区々で一定の傾向を認めないと述べ、未だ詳細については明確にされていない。しかし以上のことから Rubin test の CO<sub>2</sub> 通気圧が性ホルモンにより何らかの影響を受けることは推測に難くない。

さらに自律神経と卵管通気曲線との関連について Marsalek<sup>23)</sup>、Fikentscher<sup>24)</sup> らは各種の痙攣弛緩剤が Rubin test の通気曲線に余り変化を与えないことを指摘し、中尾<sup>25)</sup> は数種の自律神経剤を用いた実験において Rubin test で攣縮型を示す症例中には自律神経の影響によると考えられる卵管攣縮の他に鎮痙剤の効果が殆んど認められない攣縮型を示すもののあることを、また Sharman<sup>26)</sup>、Palmer<sup>27)</sup> は麻醉によっても筋緊張が緩解されないことを報告しているが、このことは注入物質が卵

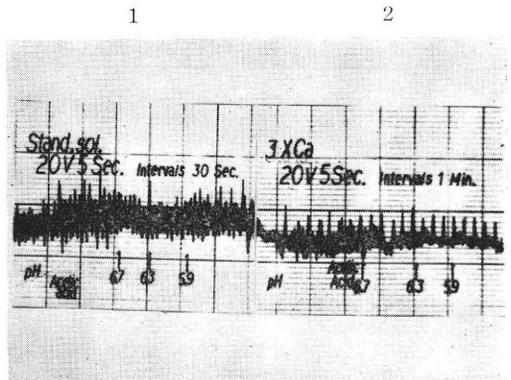
第 19 図



無処置群子宮筋の電気刺激による筋収縮に及ぼす酢酸による環境液 pH 低下の影響

1. 標準溶液, 2. 3×Ca 液

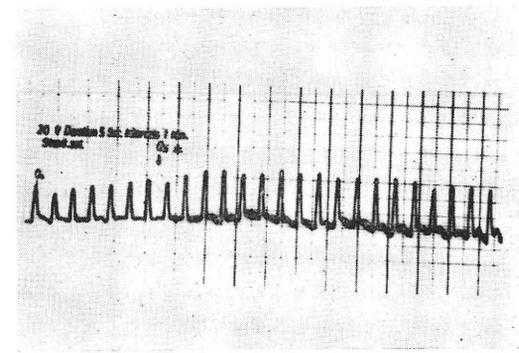
第 20 図



黄体ホルモン投与群子宮筋の電気刺激による筋収縮に及ぼす酢酸による環境 pH 液低下の影響

1. 標準溶液, 2. 3×Ca 液

第 21 図



無処置群子宮筋の電気刺激による筋収縮に及ぼす低酸素の影響

管子宮筋に直接作用し、通気曲線に攣縮型および通気圧の変動を生ずる可能性のあることを示すとも考えられる Rubin test の波形形成機構を流体力学的に卵管内異物、粘液、滲出物、凝血塊等に関連があるとする Fikentscher u. Semm<sup>28)</sup>、松山<sup>29)</sup>等の実験も無視し得るものではないが、Rubin test の波動形成が生体においてのみ認められることはこれを単なる物理的機構としては説明し得ない。また注入物質として生理食塩水を用うる Kymographic Hydrotubation では通水曲線に Rubin test にみられるような攣縮型を認め得ず、また月経周期の時期による通水圧の変動も Rubin test に比べて殆んど生じないということは、注入物質が液体か気体かの差はあるが、この原因として通気圧の卵管子宮筋に対する直接作用とのみは考えられず、CO<sub>2</sub> の子宮筋に与える化学的作用がかなり重要な役割を演じていると推測される。いま CO<sub>2</sub> についても考えるに Rubin test が行われる時子宮卵管内腔側における CO<sub>2</sub> 分圧は、

$$\begin{aligned} &760 \text{ mmHg} + 0 \sim 300 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg} \\ &(\text{大気圧}) \quad (\text{通気圧}) \quad \left( \begin{array}{l} 37^\circ\text{C} \text{ で飽和し} \\ \text{た時の水蒸気圧} \end{array} \right) \\ &= 713 \sim 1013 \text{ mmHg} \end{aligned}$$

で、O<sub>2</sub> 分圧は殆んど 0 に等しい。一方末梢動脈血の O<sub>2</sub> 分圧は約 90 mmHg、CO<sub>2</sub> 分圧は約 40 mmHg で、通常末梢静脈血は O<sub>2</sub> 分圧約 40 mmHg、CO<sub>2</sub> 分圧は約 46 mmHg であるとされているので、卵管子宮内腔と末梢静脈血の CO<sub>2</sub> 分圧および末梢動脈血と卵管子宮内腔との O<sub>2</sub> 分圧には大きな差が生ずる。一般に生体では膜および組織を通過する気体の拡散速度は、その気体の水に対する溶解度に正比例し分子量の平方根に反比例する。これから計算すると CO<sub>2</sub> の生体膜における透過性は同一圧力においても O<sub>2</sub> の約 20 倍であり、卵管子宮内腔と末梢静脈血との間の CO<sub>2</sub> 分圧の大きな差と併せ考えると CO<sub>2</sub> は卵管子宮組織内に急速に滲透することが考えられる。ただしこの際血管の走行、血液循環量、血管壁および卵管子宮内腔の気体透過性などにより CO<sub>2</sub> の組織内分布と一様ではないことは考慮せねばならない。坂倉<sup>30)</sup>はコツヘル止血鉗子にて両側卵管を狭圧し 300 mmHg で 10 分間通気を行った所、肘静脈血では CO<sub>2</sub> 量は通気前後共変化しないが、子宮静脈血中にては通気前 50.23 Vol% であった CO<sub>2</sub> 量が 56.59 Vol. % に上昇することを、また家兎では 1 気圧 150 cc/10 分間の CO<sub>2</sub> 通気により通気前 36.96 Vol % の静脈血中 CO<sub>2</sub> 量が下大静脈で 43.91 Vol % となることを認めた。このことは子宮卵管の毛細血管内血液ではより高い CO<sub>2</sub> 量を、組織内ではさらに高濃度の CO<sub>2</sub> 量となることを示し、CO<sub>2</sub> が卵管子宮筋そのものおよびさらには自律神経による子宮筋調節機構にも影響を与える可能性も考慮せねばなら

ぬことを示すものであろう。1907 年 Dale<sup>31)</sup> は猫の子宮においてアドレナリン静注または交感神経刺激による収縮反応が妊娠により逆転することを記載し、Kehrer<sup>32)</sup> が Magnus 法を用いて別出子宮においても同様の収縮反応が起ることを見出して以来、子宮筋の生理およびこれに及ぼす性ホルモンの効果については多くの研究がなされて来た。Csapo<sup>33)</sup> は子宮筋の反復電気刺激による筋収縮が卵胞ホルモン投与群では刺激回数と収縮張力の間に陽性階段現象を、また黄体ホルモン投与群では陰性階段現象を生ずることを認め、この現象は環境液中の K イオン濃度に影響されることを報告した。さらに Csapo<sup>34)35)</sup> は動物の子宮筋のアクトミオシン量を測定しこれは去勢により著しく減少し、卵胞ホルモンの投与により再び正常値まで回復せしめ得るが、黄体ホルモンはアクトミオシンの消長には関与しないことを明らかにした。このように卵胞ホルモンを投与した動物の子宮筋と黄体ホルモンを投与した場合のそれは異つた機能を有することが知られているが、一般に卵胞ホルモンは子宮の興奮性を高め黄体ホルモンは興奮性を低下せしめる<sup>36)37)38)</sup>。また家兎子宮筋の細胞内 K イオン濃度は卵胞ホルモンの投与により増大し、黄体ホルモンによる場合にはさらに著明に増大する<sup>39)</sup>。この現象に一致して黄体ホルモン優位の子宮は卵胞ホルモン優位の子宮よりも膜電位が大きく過分極の状態となる<sup>40)</sup>。一方子宮筋の呼吸と解糖作用は黄体ホルモンよりも卵胞ホルモンによつてさらに旺盛となることも知られている<sup>41)</sup>。以上の如く卵胞ホルモン投与した動物の子宮筋と黄体ホルモンを投与した場合のそれは生理的機能が異なるが、子宮筋に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響を検索した本実験でも第 2 表、第 3 表に示すように CO<sub>2</sub> に対して異なつた反応が得られた。

この原因は恐らく細胞膜の興奮性および細胞内の筋収縮機序の差異に基づくものと考えられる。筋細胞の重要な機能である収縮という現象は普通興奮と収縮という 2 つの過程に別けて考えられる。

前者は主として細胞膜が、後者は細胞内の収縮系がその担い手となつて居り通常筋が自動運動を営む時には、細胞膜に生じた興奮が興奮収縮連関を通じて細胞内収縮系に伝えられ筋の収縮現象を惹起するということが近年明らかにされた。しかし Evans<sup>42)</sup> は K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 液で完全に脱分極された平滑筋でもアセチルコリン、アドレナリンに反応することを認め、平滑筋では通常の興奮収縮経路を介する収縮の他に細胞膜の興奮発生を伴わない別の興奮系、あるいは直接収縮系が反応して収縮が生ずることもあることを示した。また子宮筋に対する電気刺激とこれにより生ずる収縮張力との関係は 2~3V 附近と 10~12V 附近にそれぞれ収縮の峰が認められるが<sup>43)</sup>、第

第 2 表 自動運動に及ぼす炭酸ガスの影響

	無 処 置 群	Estrogen 投与群	Progesteron 投与群
標 準 液	1. 10分間以上緊張↑↑振幅↓ 2. 5~10分間緊張↑振幅↓↓ 3. 緊張不変 振幅徐々に↓	1. 5~7分間緊張↑振幅↑ 2. 3~8分間緊張振幅不変	炭酸ガス通気直後緊張↓ 律動収縮停止
高 Ca 液	標準液中に比し更に緊張↑振幅↓↓持続時間延長		
低 Ca 液 高 K 液	炭酸ガス通気直後律動収縮停止, 時に緊張↓		炭酸ガス通気直後緊張↓↓ 律動収縮停止
低 K 液	3~5分間振幅↑ 緊張不変, 時に↑	2~5分間振幅↑緊張↑ 時に振幅緊張不変	炭酸ガス通気直後緊張↓ 律動収縮停止

第 3 表 電気刺激による筋収縮に及ぼす炭酸ガスの影響

	無 処 置 群	Estrogen 投与群	Progesteron 投与群	去 勢 群
標 準 液	1. 数分~十数分間緊張↓ 又は↑↑最大収縮張力↑↑ 2. 数分間緊張不変 最大収縮張力↑ 3. 緊張不変 最大収縮張力徐々に↓	1. 約 5 分間緊張↑ 最大収縮張力↑ 2. 約 5 分間緊張不 変 最大収縮張力 ↑ 又は不変	炭酸ガス通気直後緊張↑又は不変, 最大収縮力↓ 長時間刺激の反復による緊張段階状↑	炭酸ガス通気直後緊張不変 最大収縮張力↓
高 Ca 液	標準液中に比し更に緊張↑ 最大収縮張力↑ 持続時間延長			炭酸ガス通気直後緊張不変, 時に↓ 最大収縮張力↓
低 Ca 液	炭酸ガス通気直後緊張↑ 最大収縮張力↑			
高 K 液				
低 K 液	緊張↑, 時に不変 最大収縮張力↑			

1の峰は細胞膜の分極性と関連し、第2の峰は細胞膜の興奮系以外の興奮系すなわちいわゆる Myoplasmic excitation が関与していることが Caspo<sup>44)45)</sup>により明らかにされた。故に本実験の電気刺激は刺激電圧として 20 V を用いているので、これにより惹起される筋収縮に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響はすなわち Myoplasmic excitation に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響と考えられる。一般に平滑筋の機能に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響については、1930 年に Bozler<sup>46)</sup>が大食用カタツムリ (*Helix pomatia*) の咽頭索引筋を用い CO<sub>2</sub> の存在下で電氣的に刺激すると筋収縮時間には変化はないが筋弛緩時間が延引することを認め、Rüegg<sup>47)</sup>はムラサキガイ (*Mytilus edulis* Linn'e) の閉殻筋が CO<sub>2</sub> 分圧の変化により筋の粘弾性に変化を生ずることを報告し、これは CO<sub>2</sub> によつて細胞内の pH が低下しその結果 paramyosin が不溶性になるためであると説明した。

哺乳動物の子宮筋については Dyke, Hastings<sup>48)</sup>が処女モルモットの摘出子宮に脳下垂体抽出液を作用させ、これにより生ずる子宮筋の収縮は CO<sub>2</sub> 分圧によつて変化するが、これは pH が変化する為のみではなく CO<sub>3</sub>

イオンそのものが子宮筋に作用する為であることを見出した。以上の如く平滑筋に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響については余り多くの研究がなされていないが、実験結果に示したように家兎子宮筋では CO<sub>2</sub> を通気することによつて筋緊張に著明な影響が現われる。すなわち非妊無処置群、卵胞ホルモン投与群の子宮では著明な筋緊張の亢進を来とし黄体ホルモン投与群の子宮では反対に筋緊張の低下を招来する。このように CO<sub>2</sub> 分圧の変動によつて効果が出現するが、これが CO<sub>2</sub> そのものの効果かまたは CO<sub>2</sub> 通気による環境液 pH の低下による効果かをまず検討する必要がある。実験結果にも述べた如く酢酸を環境液に滴下して溶液の pH 値を CO<sub>2</sub> 通気時と同一値に低下させると、CO<sub>2</sub> 通気時に類似した筋反応が得られることが多いが、この筋反応は一過性で反応の大きさも CO<sub>2</sub> によるものに比し小さい。従つて CO<sub>2</sub> 通気による子宮筋の反応は CO<sub>2</sub> そのものによる効果と、一部は pH の低下による効果とが組合わされて関与しているものと考えられる。

最近江橋<sup>49)</sup>等は骨格筋の興奮収縮連関に関して次の如

く考えている。すなわち筋の静止時には細胞内の Ca の大部分は小胞体に結合されているが、膜の興奮に伴ってその電氣的影響が小胞体の一部と通じて内部に伝えられると小胞体の Ca 結合能が失われ、Ca は主として拡散によつて筋原線維内部に移動し収縮蛋白の収縮が起る。

膜の再分極と共に小胞体の Ca 結合能が回復し Ca は再び拡散により小胞体と結合し弛緩が起る。骨格筋以外の筋、特に子宮筋についても同様の研究がなされており子宮筋のミオシン B の Ca 作用に対する感受性は定性的に骨格筋と同一であると報告されている。

従つて CO<sub>2</sub> の作用を検討するには CO<sub>2</sub> が Ca イオンを不活性化作用を持つ為、細胞膜に及ぼす効果と筋内部の収縮機構に及ぼす効果とを分けて考える必要がある。家兎子宮筋の静止電位は平均 50~60 mV の値を示すが、自動収縮では張力の増大と共に静止電位は減少し放電頻度は増大する<sup>50)</sup>。この内、膜静止電位は主として外液の K イオンに支配され K イオン欠乏で増大、K イオン過剰で減少することが知られている<sup>51)</sup>。本実験で示したように標準溶液内の K イオン濃度を増加させると子宮筋自動運動に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響は 3 群の子宮筋の何れにも筋緊張の低下としてあらわれ、一方 K イオン濃度を減少させると CO<sub>2</sub> 通気による筋緊張の変化は標準液内における変化と同じ方向に現われる。従つて CO<sub>2</sub> は子宮筋膜の興奮性に対しても影響を及ぼすものと考えられる。また本実験では無処置群、卵胞ホルモン、黄体ホルモン投与群子宮筋において環境液に CO<sub>2</sub> を通気すると自動運動にては最早や収縮性が認められない時期においても電気刺激による筋収縮は比較的長く保持されたが、これは CO<sub>2</sub> が細胞膜の興奮性あるいは通常の興奮収縮連関に対しては早期に影響を与えるが、Myoplasmic excitation はかなり長く保存され CO<sub>2</sub> の影響をうけにくいことを示している。無処置群および卵胞ホルモン投与群において標準溶液内の Ca イオン濃度を増加または減少させると電気刺激による最大収縮張力はそれぞれ増大あるいは縮小する。しかしながらこの両群の子宮筋を標準溶液内で懸垂し電気刺激を与えながら CO<sub>2</sub> を通気すると最大収縮張力が増大するという結果は、標準溶液内の Ca イオンが CO<sub>2</sub> により不活性化されることと矛盾し、細胞内の遊離された Ca も亦細胞膜を透過した CO<sub>2</sub> によつて不活性化されるとするならば、電気刺激による子宮筋の収縮は骨格筋の収縮のように単に細胞内にて遊離された Ca が筋原線維内部に移動する為に生ずるとのみは考えられない。すなわちこのことはすくなくとも無処置群および卵胞ホルモン投与群子宮筋では CO<sub>2</sub> が細胞で Ca 以外の未知の筋収縮機構にも作用することの可能性も示すものとも解されるが、性ホルモンおよび環境

液 Ca, K イオンが子宮筋細胞膜の CO<sub>2</sub> 透過性に及ぼす影響の問題と共に解明は今後の研究に俟たねばならない。

## 結 論

卵管通過性検査法として現今広く用いらている Rubin test には若干の欠点を有するが、本法を性周期の異なる時期に反復するとその通気圧に変動を来し、時に攣縮型を呈し卵管通過性の判断を誤ることがある。之に反し生理食塩水を用うる藤森式描写式卵管通水法にてはこの欠点が認められない。著者は Rubin test の上記の欠点の原因を追求すべく別出家兎子宮筋自動運動および電気刺激による筋収縮に及ぼす CO<sub>2</sub> の影響を求めて次の如き結果を得た。

1. 無処置群、卵胞ホルモン投与群の自動運動に対する CO<sub>2</sub> の影響は標準溶液中にては一部の例外を除き筋緊張の亢進または振幅の増大が見られる。標準溶液中の電気刺激による筋収縮に対しても CO<sub>2</sub> は最大収縮張力の増大を来す傾向を認めた。環境液の Ca イオンの増加は標準溶液中の自動運動および電気刺激による筋運動に対して CO<sub>2</sub> が惹起するこれらの現象を増強するが、K イオンを増加すると自動運動においては CO<sub>2</sub> により筋緊張の低下および振幅の縮小を、電気刺激による筋収縮にては最大収縮張力の低下を来す。

2. 黄体ホルモン投与群および去勢群の子宮筋自動運動では、CO<sub>2</sub> 通気直後より筋緊張の低下および振幅の縮小を来し、電気刺激による筋収縮においても最大収縮張力の低下を来す。環境液の K イオン、Ca イオンを変化せしめても標準液中と同様の反応傾向を示す。

3. 酢酸により環境液の pH を低下せしめると無処置群および卵胞ホルモン投与群においてもまた黄体ホルモン投与群においても CO<sub>2</sub> 通気時に見られる反応と似た傾向を示すが、時にこれとは異なることもある。しかしこれらの反応は一過性でありその程度は CO<sub>2</sub> による反応に比し小さい。故に環境液に CO<sub>2</sub> を通気した時に生ずる子宮筋の反応は CO<sub>2</sub> そのものと一部は CO<sub>2</sub> による環境液 pH の低下による効果が組合わされて関与するものと考えられる。

4. 自動運動に対する CO<sub>2</sub> 通気の影響は無処置群卵胞ホルモン投与群では、一定時間後徐々にまた黄体ホルモン投与群では通気直後より急激にその収縮張力を減ずるが、電気刺激による筋収縮にては無処置群、卵胞ホルモン投与群および黄体ホルモン投与群共に自動運動に比しその収縮性はかなり長く保存される。

以上のことより Rubin test の通気圧が、性周期の時期によりまた卵胞ホルモン、黄体ホルモンの投与によつ

て変化することの要因として Rubin test に使用される CO<sub>2</sub> が卵管子宮筋に直接作用することの可能性があることが考えられる。この事実より考えるに卵管通過性検査のためには従来ひろく行われている Rubin test よりも藤森式描写式子宮卵管通水法の方がより生理的な状態で卵管の通過性を検査し得る方法といえることができる。

尚本論文の要旨は第9回日本不妊学会総会(昭和39年10月27日於山口)及び第84回大阪市医学会(昭和40年3月18日)にて発表した。

擲筆するに当り、終始御懇篤なる御指導と御校閲を戴いた恩師藤森速水教授に深謝致します。御教示御助言を戴いた第II生理学教室木村英一教授、産婦人科学教室山田文夫助教授、第II生理学教室堀功助教授、薬理学教室山本研二郎助教授に深く感謝致します。又種々御助言御援助を戴いた第II生理学教室久家清博士、薬理学教室吉本忍博士、産婦人科学教室木下博講師、杉本修一博士に謝意を表す。

#### 文 献

- 1) C. Rubin: J. A. M. A. 75: 661 (1920).
- 2) R. Dickinson: Am. J. Obst & Gynec. 4: 159 (1922).
- 3) R. Cron: J. A. M. A. 79: 713 (1922).
- 4) C. Rubin: Am. J. Obst. & Gynec. 14: 557 (1927).
- 5) 城: 産婦の進歩, 12(5): 681(1960).
- 6) 釜本: 日産婦誌, 12(11): 1727(1960).
- 7) A. Stabile: Fertil. & Steril. 5(2): 138(1954).
- 8) F. Stavorski & C. G. Hartman: Obst. & Gynec. 11(6): 622(1958).
- 9) A. Westman: Acta Obst. et Gynec. Scandinav. 38(2): 197(1959).
- 10) A. Westman: Acta Obst. et Gynec. Scandinav. 38(3): 253(1959).
- 11) L. Bonnet: Gynec. Obst. 53(4): 491(1954).
- 12) 秦: 産と婦, 28(4): 480(1961).
- 13) 向江: 日不妊会誌, 2(5, 6): 11(1957).
- 14) 大沢: 通信医学, 11(8): 658(1959).
- 15) 奥平: 第41回日産婦総会目録, 36(1943).
- 16) 山屋: 医学研究, 28(1): 104(1958).
- 17) N. Vaglio: Arch. obst. e gynec. 61(3): 224 (1956).
- 18) C. Rubin: Am. J. Obst. & Gynec. 37: 394 (1939).
- 19) 大沢: 日不妊誌, 3(5, 6): 348(1958).
- 20) E. Bettinotti & J. Mello: Obst. Clinic. Lat. Am. 13: 438(1955).
- 21) 大沢: 日産婦誌, 11(2): 207(1959).
- 22) 大沢: 日不妊誌, 4(6): 160(1959).
- 23) J. Marsalek & L. Zenisek: Zbl. Gynäk 74: 104(1952).
- 24) R. Fikentscher: Zbl. Gynäk 82: 114(1960).
- 25) 中尾: 日不妊会誌, 4(3): 114(1959).
- 26) A. Sharman: Brit. M. J. 4856: 239(1954).
- 27) R. Palmer & J. Vallve: Acta. obst. et gynec. Scandinav 38(4): 618(1959).
- 28) R. Fikentscher u. K. Semm: Geburtsh. u. Frauenh. 16(4): 286(1956).
- 29) 松山: 日不妊会誌, 4(4): 211(1959).
- 30) 坂倉: 日不妊会誌, 3(5, 6): 308(1958).
- 31) H. H. Dale: J. Physiol 34: 163(1906).
- 32) E. Kehrer: Arch. Gynäk. 81: 160(1907).
- 33) A. Csapo. & G. W. Corner: Endocrinology 51(5): 378(1952).
- 34) A. Csapo: Nature 162: 218(1948).
- 35) A. Csapo & G. W. Corner: Brit. M. J. No. 4812, 687(1953).
- 36) B. M. Schofield: Endocrinology 55(2): 142 (1954).
- 37) S. Rosin: Obst. & Gynec 9(3): 279(1957).
- 38) S. Rosin: Obst. & Gynec. 9(2): 126(1957).
- 39) E. E. Daniel & B. N. Daniel: Canad. J. Biochem. Physiol 35: 1205(1957).
- 40) A. Csapo & M. Goto: J. gen. Physiol 43(2): 455(1959).
- 41) W. Eschbach u. E. Negelein: Arch. Gynäk 188: 84(1956).
- 42) D. H. L. Evans & H. O. Schild: J. Physiol 143: 474(1958).
- 43) 鈴木: 医学のあゆみ, 33(10): 564(1960).
- 44) A. Csapo: Nature 173: 1019(1953).
- 45) A. Csapo: Recent progress in hormone research 12: 405(1956).
- 46) E. Bozler: J. Physiol 69: 442(1930).
- 47) J. C. Ruegg: Proc. Roy. Soc. (London) B. 154(955): 224(1961).
- 48) H. B. van Dyke & A. B. Hastings: Am. J. Physiol 83: 563(1927).
- 49) 江橋: 生体の科学, 14(6): 279(1963).
- 50) M. Goto & J. M. Woodbury: Feder. Proc. 17(1): 58(1958).
- 51) M. E. Holman: J. Physiol 141: 464(1958).
- 52) H. Yagi: Fertil & Steril. 6(6): 550(1955).

### Effects of Carbon Dioxide on the Motility of the Excised Rabbit Uterus

Masataka Morimura

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University, Medical School, Osaka, Japan  
(Director: Prof. Dr. Hayami Fujimori)

The Rubin test, devised by C. Rubin in 1927, has been employed widely as a test for the tubal patency. However, the wave patterns and the pressure observed by this test were variable according to sexual cycle or the administration of sexual hor-

mones. Moreover, patients complain of disagreeable side effects such as severe abdominal or shoulder pain following this test. Usually these phenomena might be caused by highly concentrated carbon dioxide used in the Rubin test. Recently the Fujimori kymographic hydrotubation test using a physiological saline solution was devised, and excellent results have been obtained clinically. Thus, the ill effects such as pain are excluded in large extent as well as constant wave patterns are obtainable even in any sexual cycle.

In order to clarify the effects of carbon dioxide on the motility of the uterus, the automatic movements and the muscular contractions evoked by electric stimuli on the excised rabbit uterus were observed by a suspension method. The results are as follows:

1) Similar results were obtained from two sample groups, one of which was excised from untreated rabbit, the other was excised from that administered with follicle hormone after the castration, i. e. the increases of the uterine muscular tonus, also the amplitude of the uterine contraction evoked by electric stimuli in the standard solution bubbled with carbon dioxide were observed. No difference was observed when the samples were

suspended in the solutions containing high Ca ion or low K ion. On the other hand, decrease of the uterine motility was observed in the solutions containing high K ion or low Ca ion.

2) The decrease of the uterine muscular tonus and the reduction of the amplitude of the uterine contraction were observed on the sample obtained from the rabbit administered with corpus luteum hormone after the castration in the similar experimental conditions described above. Ca or K ion concentration of the surrounding media had no relationship to the effects of carbon dioxide in this experiment.

3) In the experiments described above, the uterine contractility due to the electric stimulation was sustained a little longer than the automatic movement in the solution bubbled with carbon dioxide. This fact suggests that the excitability of the uterine cell membrane is affected in the early stage, while the intracellular contraction system is hardly influenced by carbon dioxide.

4) It is concluded that the effect of carbon dioxide on the motility of the uterus is due to carbon dioxide itself and partially the decrease in pH of the surrounding solution.

# 白鼠の性器におけるコハク酸脱水素酵素の 組織化学的検索

—特に妊娠成立機転を中心にして—

## Histochemical Studies on the Succinic Dehydrogenase in the Female Rat Genital Organ.

東邦大学医学部産科婦人科学教室 (主任 林 基之教授)

大 木 康 志  
Yasushi OHKI

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

白鼠を用いて正常発情周期より妊娠成立に至る迄の各時期における子宮、卵巣、卵管、膣のコハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性の変化を組織化学的に研究した。

実験方法はクリオスタットを用いて新鮮凍結組織切片を作製し、還元指示剤には Nitro blue tetrazolium (NBT) を使用した。

(1) 正常発情周期における子宮の SDH 活性は、発情前期及び発情期の分泌機能旺盛な粘膜上皮、腺上皮で最も高く、発情間期で最も低下した。

卵巣ではホルモン産生に関与する黄体に最も活性が高く、成熟卵胞の顆粒膜細胞層、卵胞膜及び原始卵胞の卵胞細胞層に中等度の活性が認められた。しかし卵胞内卵には活性が認められなかった。

受精の場及び受精卵の輸送路としての卵管は、膨大部の粘膜上皮に活性が著明であり、峽部では軽度であった。

膣では発情前期及び発情期の上皮の特に基部に中等度の活性が存在した。

(2) 去勢により子宮、膣の SDH 活性は低下し、去勢後 Estradiol 投与により再び活性が上昇した。この結果 Estradiol と SDH 活性の関係が立証された。

(3) 妊娠初期特に着床時の反子宮間膜側の子宮粘膜上皮は胞胚体との接触により急速に退行変性を起し、SDH 活性も急激に低下した。しかし胞胚体、Inner cell mass、Ectoplacental cone には殆んど活性が認められず、周囲の脱落膜殊に第2次及び基底脱落膜に高度の活性が存在した。

また着床部以外の子宮粘膜上皮、腺上皮も高い活性を示した。

妊娠後期における完成された胎盤の SDH 活性は、主として Vascular visceral wall, Labyrinth, Endodermal sinus, Spongy zone, 基底脱落膜, 巨大細胞等に存在した。妊娠黄体は非妊娠時黄体に比べると、活性の上昇を示し、特に妊娠後期において著しい。

### 緒 言

コハク酸脱水素酵素 (Succinic Dehydrogenase 以下 SDH と略) は、広く動植物組織更に微生物にも存在し、特に動物では、主に心筋、骨格筋、肝、腎、脳等に存在

する事が生化学的及び組織化学的に証明されている。

細胞内ではフラビン蛋白質脱水素酵素の1つとして、ミトコンドリアの中にあり、特定の構成をもつて存在すると考えられている。

Krebs<sup>1)</sup>回路 (Krebs cycle, または TCA cycle) で、

SDH はコハク酸からフマル酸への酸化を進める作用を持ち、補酵素即ちピリジン・ヌクレオチドが関与しない唯一の脱水酵素である。またチトクロームの還元酵素としても働き、組織呼吸に重要な役割を演じている。

従つて SDH 活性が Krebs cycle の代謝活性を知る有力な指標の 1 つであると考えられ、従来より多くの研究がなされて来た。

白鼠の性器に関する SDH の組織化学的研究は、Padykula<sup>2)</sup>, Longwell & Reif<sup>3)</sup>, Buno & Germino<sup>4)</sup>, Malone<sup>5)</sup>, Rosa & Velardo<sup>6)</sup> 等によつて代表される。しかし妊娠初期特に着床期に関する報告は殆んど見当らない。

本論文では白鼠を用い、正常発情周期より妊娠、分娩に至る過程の子宮、卵巣、卵管、膣を SDH 活性の面から組織化学的に検討し、さらに去勢時及び去勢後 Estradiol 投与時についても同様検討を加えた。

**第 1 章 正常発情周期の各時期における子宮、卵巣、卵管、膣の SDH の組織化学的検討**

**第 1 節 実験材料及び実験方法**

実験動物として体重 150 g ないし 200 g の成熟処女白鼠 20 匹の中、連続 3 周期の膣脂膏所見より正常周期の認められたもの 16 匹を選んで用いた。

実験方法は白鼠より剔出した新鮮組織片を、直ちに -20°C に凍結し、Lipshaw のクリオスタットを用いて 10 μ の切片を作製し、次いで 0.2 M のコハク酸ソーダ水溶液、pH 7.6 の 0.2 M 磷酸塩緩衝液、0.1 % の Nitro blue tetrazolium 水溶液を含む基質液中に 37°C、25 分間 incubate し、生理食塩水で洗つた後、10 % の中性ホルマリン水で固定、15% のアルコールで洗い、グリセリンで封入した (Nachlas et al. 1957<sup>7)</sup>)。

対照として上記基質液中のコハク酸ソーダの代りに、同量の蒸留水を用いて染色比較した。同時にヘマトキシリン・エオジン染色も行なつた。

本酵素の陽性部位には、濃藍色ないし濃紫色の微細な顆粒が出現し、顆粒密度の多少により、それらを高度陽性、中等度陽性、軽度陽性の 3 段階に分類した。

**第 2 節 実験成績**

発情周期を Long & Evans<sup>8)</sup> の分類を参考にし、膣脂膏所見より第 1 期発情前期 (proestrus) 有核細胞のみ、第 2 期発情期 (estrus) 有核細胞と角化上皮細胞、第 3 期発情後期 (metoestrus) 角化細胞と白血球、第 4 期発情間期 (diestrus) 多数の白血球と少数の有核細胞、以上 4 期に分けた。

**1) 子宮**

発情前期の組織学的所見では、粘膜上皮は円柱状で丈

表 I 正常な発情周期における子宮、卵巣、卵管、膣の SDH 活性

組 織		周 期	発情前期	発情期	発情後期	発情間期
子 宮	粘 膜 上 皮		卅~卅	卅~卅	卅~+	+~±
	腺 上 皮		卅	卅	+	+~±
	間 質		+~±	+~±	+	±
	筋 層		+	+	+	±
卵 巣	黄 体		卅(小)	卅(小)	卅(大)	卅(大)
	顆粒膜細胞		卅	卅	卅	卅
	卵 胞 膜		卅	卅	卅	卅
	卵 質		-	-	-	-
卵 管	上 皮	膨大部	卅~卅	卅~卅	卅~卅	卅~卅
	皮 峽部		±	±	±	±
	粘 膜 固 有 層		-	-	-	-
	筋 層		-	-	-	-
膣	上 基 部		卅	卅	+	+
	皮 上 層		±	±		
	角 化 層		/	-	/	/
	粘 膜 固 有 層		±	±	±~-	±~-
筋 層		-	-	-	-	

註： 卅 高度陽性    卅 中等度陽性  
 +~± 軽度陽性    - 陰 性

が高く、内腔側に舌状又は円錐形に突出する。核は基底部に位置し、楕円ないし長楕円形である。子宮腺は増生し、一層の円柱上皮よりなる腺上皮の肥厚が認められた。間質は充血し水腫様変化を認めた。

SDH 顆粒の分布は、粘膜上皮及び腺上皮で中等度ないし高度陽性、間質、筋層で軽度陽性を示した。

粘膜上皮では、顆粒は核にはなく、原形質中に存在した。しかし核上部、核下部に特に偏在する傾向を認めなかつた(表 I)。

発情期は組織学的にさらに 2 期に分けられる。前半では粘膜上皮はさらに丈が高くなる。子宮腺は分布密度が増し、腺上皮も肥厚を認めた。間質の充血及び水腫様変化は最高であつた。

後半になると粘膜上皮は依然円柱状であるが丈はやや低くなり、空胞形成が出現し、核変形も認められた。子宮腺の分布は減少し、間質の充血は消退した。

SDH 顆粒は、前半では粘膜上皮、子宮腺上皮で中等度ないし高度陽性、間質、筋層で軽度陽性を示し(写真 1)、後半では粘膜上皮は空胞形成のため、また間質は

水腫様変化のため顆粒の分布が疎であった(表 I)。

発情後期では粘膜上皮は立方状となり、核は球形で細胞の中央にある。子宮腺の発育は止り、間質は結合組織の配列が密となる。

SDH 顆粒は粘膜上皮、腺上皮で中等度ないし軽度陽性、間質、筋層で軽度陽性を示した(表 I)。

発情間期には粘膜上皮は単層円柱又は立方形で最も丈が低い。核は球形で規則正しく中央に並ぶ。腺の発育は不良で管腔も細い。間質の結合組織は密である。

SDH 顆粒は粘膜上皮、腺上皮、間質、筋層共に軽度陽性を示した(表 I)。

## 2) 卵 巢

組織学的に最外層は一層の立方状の胚上皮細胞よりなり、その内側が卵胞や黄体を含む皮質である。原始卵胞は発育に従い皮質の深部に向い、成熟卵胞は再び表面に位置するようになる。

原始卵胞はほぼ球形で、中心の第 1 卵母細胞を取り囲む一層の扁平な卵胞細胞が認められ、さらに外側に一層の紡錘形細胞を含む結合組織、即ち卵胞膜が認められる。

卵胞の発育と共に卵母細胞も大きさを増し、卵胞細胞、卵胞膜は重層になる。この卵胞細胞はヘマトキシリンに濃染する核を有し、顆粒膜細胞と呼ばれる。第 1 成熟分裂を起した卵は顆粒膜細胞と卵胞液を伴って排卵される。排卵後顆粒膜細胞は大型の多面体となり、明らかな核小体の認められる大型の核と、空泡化したエオジン好性の細胞質を有する黄体細胞となる。また周期的変化では発情間期に大きな黄体が多数存在した。

SDH 顆粒の分布は黄体では大きさにより差があるが、全周期を通じ高度陽性を示し、成熟卵胞では顆粒膜細胞、卵胞膜共に中等度陽性(写真 4)、皮質は軽度陽性であるが染色後桃色の大きな小滴の出現をみた。また胚上皮、卵細胞、透明帯には顆粒が認められなかった。原始卵胞では卵胞細胞に中等度陽性であるが、卵母細胞に顆粒を認めなかった(表 I)。

## 3) 卵 管

卵管上皮は一層の円柱上皮よりなり、膨大部で最も丈が高く、峽部では低い。膨大部の上皮細胞は、線毛を有し遊離側に球形の核と好酸性の細胞質を有する細胞と線毛を欠き棍棒状の腺様の性質を持つ細胞の 2 種類がある。

しかし峽部の上皮には線毛を認めなかった。粘膜固有層は線維性結合組織より成り、膨大部ではひだ状に管腔に突出する。

SDH 顆粒の分布は、膨大部では上記 2 種類の上皮細胞共に中等度ないし高度陽性を示し、粘膜固有層、筋層

は顆粒なく(写真 5)、峽部では上皮は軽度陽性ないし殆んど顆粒を認めず、粘膜固有層、筋層には顆粒が存在しなかった(表 I)。

なお発情周期による SDH 顆粒分布の変化を特に認めなかった。

## 4) 膣

膣粘膜は発情周期に従って変化する。

上皮は重層扁平上皮より成り、基部の細胞は密で、核は紡錘形で基底に対して直角に並ぶ。上層では核は大きく、球形で空泡化する。粘膜固有層は線維性結合組織で上皮に接する部分では入りこんで乳頭を形成する。

発情前期では上皮は肥厚し 8 ないし 12 層となる。発情期では層はやや薄くなり、やがて 5 ないし 9 層となる。表面には角化層が出現し、次第に剝離が起る。

発情後期になるとさらに層は薄くなり、角化層も消失し、白血球が出現する。

発情間期には上皮は 4 ないし 7 層となり、白血球は依然存在する。

SDH 顆粒は、発情前期では上皮の特に基部に中等度陽性、上層には軽度陽性ないし殆んど認めず、粘膜固有層、筋層にも存在しなかった。発情期では前期と同様上皮の基底部に中等度陽性、角化層、粘膜固有層、筋層共に顆粒を認めなかった(写真 6)。

発情後期、発情間期は薄い上皮全般に顆粒が軽度分布し、粘膜固有層、筋層は陰性であった(表 I)。

## 第 3 節 小括並びに考按

SDH の組織化学的証明に関する研究は、テトラゾリウム塩の研究と共に急速な進歩を示した。水素受容体として古くはメチレンブルーを使用した Semenoff<sup>9)</sup>の方法やその変法である Follis & Berthrong<sup>10)</sup>の方法がある。

その後テトラゾリウム塩が還元指示剤として用いられる様になり、Pechmann<sup>11)</sup>らによつて合成された Triphenyl tetrazolium (TTC) を用いた方法<sup>12)13)14)</sup>、Rutenburg<sup>15)</sup>らによつて合成された Blue tetrazolium (BT) 法<sup>16)17)18)</sup>、さらに Neotetrazolium (NT) 法<sup>19)20)21)6)</sup>等が考案された。

1956 年 Tsou ら<sup>22)</sup>は Nitro blue tetrazolium (NBT) の合成に成功し、従来のテトラゾリウム塩と比較して優れた点が多く、現在広く組織化学の分野で応用されている。

子宮の SDH 活性に関する研究は、1946 年 Mc Shan ら<sup>23)</sup>によつて生化学的方法で行なわれたのを機会にその後多くの報告がある。

彼等は homogenate 法を使用し、測定した酸素消費量から酵素活性を追求したが、一方テトラゾリウム塩を用

いて細胞内又は組織内の酵素分布を研究した。

Padykula<sup>23</sup>、Buno & Germino<sup>43</sup>、Longwell & Reif<sup>49</sup>らは、白鼠子宮の SDH 活性は粘膜上皮に高く筋層に低いと報告した。

本実験でも間質、筋層は粘膜上皮、腺上皮に比較して一般的に活性が低く明らかな差を認めた。

さらに発情周期による活性の変化は、粘膜上皮、腺上皮共に発情前期、発情期で最も高く、発情間期に移行するに従い低下し、これは組織学的に上皮の分泌像と一致した。

飯島ら<sup>24</sup>は白鼠の子宮腔の分泌量と細胞の分泌像との関係から、上記 2 期は上皮細胞に強い肥大性変化、アポクリン分泌充進像及び脂肪顆粒とグリコーゲンの減少が認められ、明らかに分泌活動の旺盛な時期であり、発情間期は休止期であると報告した。

間質は発情前期及び発情後期で Estrogen によると考えられている充血及び水腫様変化を示したが、SDH の活性面からは特に発情間期と比較して有意の差を認めなかった。

また De Cecco ら<sup>15</sup>は人の増殖期子宮内膜上皮で、SDH 顆粒が原形質中の核上部に限局する傾向を認めた。白鼠を用いた本実験では部分的に偏在性が認められたが、特に全周期を通じて一定の傾向を見い出せなかった。

次に卵巣に関する報告で、Padykula<sup>23</sup>は Ditetrazolium chloride を用いた方法で、白鼠の黄体に著明な SDH 活性が存在し、退行変性する或る脂肪含有細胞及び皮質中のそれに似た細胞も高い活性をさすすと述べた。さらに大きな卵胞では顆粒膜細胞には活性は弱いか又は欠如し、卵胞膜に活性が高いと報告した。

Malone<sup>51</sup>は黄体の細胞起源の研究で、排卵前には卵胞膜内層が強く染色し、顆粒膜細胞は微かであり、排卵後顆粒膜細胞の活性が増加しほぼ等しくなると述べ、この二つの細胞が黄体細胞になると考えた。

本実験では黄体に高度の活性が認められ、成熟卵胞では顆粒膜細胞と卵胞膜に特に顆粒分布の差を認めなかった。又卵胞内卵には顆粒が存在しなかった。

Foraker & Denham<sup>21,26</sup>は一般に SDH 活性の部位及び程度と細胞増殖の領域が一致すると述べ、Foraker, Celi & Denham<sup>27</sup>は SDH 活性とホルモン産生部位が一致すると報告した。

白鼠の卵管では殆んど組織学的に周期性変化がないと考えられている。また Allen<sup>38</sup>はマウスの卵管は生殖道の残余物であると述べた。しかし組織学的に卵管膨大部上皮は峽部にくらべ著しく発達し、本実験の SDH 活性も両者の間に明確な差が認められ、Padykula<sup>23</sup>、Rosa & Tsou ら<sup>29</sup>の報告と一致した。

白鼠の膣の SDH 活性に関する研究は、NT 法による Rosa & Velardo<sup>9</sup>の報告が代表的である。

本実験では発情前期の上皮の基部は SDH 中等度陽性であるが、全周期中最も高く、遊離側に移行するに従い顆粒の分布は減少した。また発情後期、発情間期に移行するに従って次第に活性は減少した。さらに、角化層には全く活性が認められなかった。

Rosa & Velardo も同様の結果を報告し、発情前期の基部で活性は最も高く、60 時間経過した発情間期で最も低いと述べた。

## 第 2 章 去勢時及び去勢後 Estradiol 投与時の SDH の組織化学的検討

### 第 1 節 実験材料及び実験方法

正常な発情周期を有する成熟白鼠 17 匹を選び、発情間期に背部より両側卵巣剔除を行なった。膣脂膏所見で発情間期像を示す去勢手術後 7, 14, 21 日目の各 3 匹について、子宮、膣の SDH 組織化学的証明、対照染色及び H-E 染色を行なった。

又去勢後 30 日経過した白鼠に Estradiol 0.5 $\gamma$  2 日間又は 5 $\gamma$  2 日間各 4 匹に投与し、2 日経過後開腹し、子宮、膣について SDH の証明、対照染色及び H-E 染色を行い比較した。

### 第 2 節 実験成績

去勢後 7 日目の子宮では、粘膜上皮は低円柱状で、核は細胞の中央にある。膣では上皮は薄く、ほぼ発情間期像と一し致、又萎縮像も認められた。

14 日目、21 日目は 7 日目と組織像はほぼ一致し、一般に萎縮像が強く存在した。

SDH 顆粒の分布は 7 日目の子宮では、粘膜上皮、子宮腺上皮共に軽度陽性、間質、筋層では極く微量認められた。膣には上皮全体に軽度ないし極く微量分布した。

14 日目、21 日目の子宮、膣はさらに顆粒分布が疎となり、子宮粘膜上皮、腺上皮、膣上皮に極く少量存在した(第 2 図)(表 II)。

Estradiol 0.5 $\gamma$  2 日間及び 5 $\gamma$  2 日間投与群共に、膣脂膏所見は発情前期像又は発情期像を呈し、肉眼的に子宮の充血及び膨隆が著明であった。組織学的所見では子宮粘膜上皮は円柱状で丈が高く、核は楕円形で基底部に位置し、時には空胞形成が認められ、子宮腺は増生し、腺上皮の肥厚がみられた。

膣上皮は層が厚くなり、角化層が存在した。

SDH 顆粒は両投与群共に子宮粘膜上皮及び腺上皮で中等度陽性、粘膜固有層、筋層に軽度陽性(写真 3)、膣では上皮の基部に中等度陽性で、遊離側に向うに従い減少し、角化層に認められなかった(表 II)。

表Ⅱ 去勢時及び去勢後 Estradiol 投与時の SDH 活性

組織		去勢手術後 14日目	去 勢 後 Estradiol 投 与 時
子 宮	粘 膜 上 皮	±	++
	腺 上 皮	±	++
	間 質	±	±
	筋 層	—	+
腔	上 皮	±	++(基 部) ±(上 層) —(角化層)
	粘 膜 固 有 層	—	—
	筋 層	—	—

第 3 節 小括並びに考按

白鼠の発情周期は非常に短期間で、4ないし5日間の間隔で繰返される。また発情周期における性器の変化の原動力は Estrogen であると考えられ、特に発情前期及び発情期で活発であり、Progesterone は殆んど関与しないと考えられている。

Longwell & Reif<sup>3)</sup> は生化学的方法により、卵巣切除後の白鼠に Estrogen を投与した際に SDH 活性が明らかに増加すると報告した。Rosa & Velardo<sup>6)</sup> は去勢手術後 10 日目の白鼠の腔に、組織化学的に SDH 活性が認められず、Estrogen 投与により活性は高くなり、投与量の増加にともない反応が著明になる事を報告した。

本実験結果では SDH 顆粒は手術後 7 日目までは子宮粘膜上皮、子宮腺上皮、腔上皮で軽度存在し、その後組織学的に萎縮像が増強するに従いさらに減少した。これらに Estradiol を投与すると再び活性が増強し、特に粘膜上皮、腺上皮、腔上皮共に著しい顆粒の分布を認め、Estrogen と SDH 活性の間に深い関係が存在する事を推定させた。

第 3 章 妊娠期における性器の SDH の組織化学的検討、特に着床部及び胎盤について

第 1 節 実験材料及び実験方法

成熟処女白鼠と成熟雄白鼠を同居させ、早朝膣脂膏所見中に精子を発見した日を第 1 日とし 11 日目までは毎日、12 日より 22 日目までは隔日の各子宮、卵管、卵巣、腔について SDH の組織化学的証明、対照染色及び H-E 染色を行なった。

第 2 節 実験成績

第 1 項 着床部について

白鼠では交尾は発情期で行なわれ、続いて排卵、受精が起る。卵は交尾後第 1 日目には多くは卵管膨大部であり、2 日目には卵管峽部に存在し、2 細胞期である。4

日目後半には子宮腔に達し、12ないし16細胞期からさらに桑実胚となる。

肉眼的所見では交尾後 4 日目頃より子宮は充血し、5 日目頃になると充血はさらに増強した。

組織学的には子宮粘膜上皮は丈が高く盛んな分裂増殖が認められた。粘膜固有層は発達し、線維が少なく細胞に富んでいた。

6 日目頃には桑実胚はさらに分割して胞胚体となり、やがて大型細胞よりなる一層の Trophoblast と細胞の集りである Inner cell mass とが認められ、子宮腔の反子宮間膜側の小嚢 (crypt) の中に位置している(写真 8)。胞胚体が接している反子宮間膜側の粘膜上皮は立方状でさらに進むと退行変性が認められた。上皮の破壊と並んで脱落膜が形成され、胞胚体を取り囲む様に存在し第 1 次脱落膜と呼ばれ、さらにそれを取り囲む 2 核性細胞よりなる第 2 次脱落膜が形成され、両者は被包脱落膜と呼ばれる。

7 日目の終り頃には子宮間膜側にも急速に脱落膜形成が始り、これを基底脱落膜と呼ぶ。

一方 Inner cell mass は内胚葉と外胚葉に分れ、外胚葉の一部は子宮間膜側に突出して Ectoplacental cone 又は Träger となる。

6 日目頃より反胚側に巨大細胞が認められ、次第に胚側にも出現して数を増す。8 日目頃に Reichert 膜が Trophoblast と内胚葉の間に出現し、9 日目頃に羊膜が形成され、9 日目から 10 日目にかけて絨毛膜、尿膜が出現した。

SDH 顆粒の分布は交尾後 3, 4, 5 日目までの子宮粘膜上皮では中等度陽性を示し、間質の特に粘膜固有層に顆粒が比較的多く存在し(写真 7)、他の部分は軽度であった。子宮腺上皮は中等度ないし軽度陽性、筋層は軽度陽性を示した。

6 ないし 7 日目の着床期の子宮では、反子宮間膜側の上皮は退行変性と共に次第に顆粒の分布が減少した。しかし着床部以外の粘膜上皮及び腺上皮には中等度の顆粒が存在した。一方胞胚体には顆粒が認められず、それを取り囲む第 1 次脱落膜は中等度陽性、さらにその外側の第 2 次脱落膜及び続いて子宮間膜側に生ずる基底脱落膜は高度陽性を示した(写真 9)。また巨大細胞は軽度陽性、Reichert's membrane に顆粒が認められず、さらに Inner cell mass にも陰性で、Ectoplacental cone には極く微量存在した(写真 10)(表Ⅲ)。

なお妊娠黄体は強度陽性、卵管膨大部上皮は中等陽性、腔上皮は軽度陽性を示した。

第 2 項 胎盤について

12 ないし 13 日目頃に子宮間膜側に胎盤が認められる

表III 着床期子宮の SDH 活性

交尾後 6~8 日目		SDH
子宮		
脱落膜	第 1 次	++
	第 2 次	+++
	基底	+++
着床部 粘 膜 上 皮		±~-
blastocyst		-
inner cell mass		-
ectoplacental cone		±~-
Reichert's membrane		-
着床部 周囲	粘 膜 上 皮	++
	腺 上 皮	++
	間 質	+
	筋 層	+~±

表IV 胎盤の SDH 活性

at the 16th day		SDH
placenta		
Yolksac placenta	vascular visceral wall	++
	non vascular parietal wall	-
	Reichert's membrane	-
Chorioallantoic placenta	labyrinth	++
	endodermal sinus	++
	spongy zone	++
Junctional zone	giant cell	++~+
Maternal placenta	basal decidua	+++
	maternal sinus	++~+
Periplacental endometrium	epithel	+++
	glands	+++~++
	stroma	+

様になる。肉眼的には盤状胎盤で、組織学的には Ecto-placental cone, 絨毛膜, 尿膜の一部及び基底脱落膜より形成される。

完成された胎盤を Duval<sup>30)</sup>, Everett<sup>31)</sup>, Wislocki<sup>32)</sup>, Padykula ら<sup>33)</sup>の分類を参照して、組織学的に胎児側より順に次の様に分けた。

- 1) Vascular visceral wall (Visceral splanchnopleure): 単一の内胚葉性の円柱上皮よりなる。
- 2) Non vascular parietal wall (Bilaminar omphalopleure): Reichert 膜の内膜に不規則に並ぶ、骰子状の内胚葉細胞で Trophoblast 性の巨大細胞と接する厚い膜である。
- 3) Labyrinth: 血管 (Endodermal sinus) に富む網目状の Trophoblast よりなる。
- 4) Spongy zone: Labyrinth を取り囲み、網目状の Cytotrophoblast よりなる。
- 5) Junctional zone: 巨大細胞, 母体血液が認められる。
- 6) 基底脱落膜: 脱落膜細胞よりなり、大きな母体血管の侵入が認められる。

(1) 及び (2) を Yolk sac placenta, (3) 及び (4) を Chorio-allantoic placenta, (6) を Maternal placenta と呼ぶ。

SDH 顆粒の分布は Vascular visceral wall は交尾後 12 ないし 13 日目では軽度ないし中等度陽性, 16 日以後では中等度陽性, Reichert 膜及び Non vascular parietal wall は陰性, Endodermal sinus は中等度ないし軽度, Labyrinth 及び Spongy zone は共に中等度, 巨大細胞は中等度ないし軽度, 基底脱落膜は高度, 母体側血管壁は中等度ないし軽度陽性, さらに胎盤附着部周囲の子宮

粘膜上皮及び腺上皮共に高度陽性, 臍帯血管, 間質, 筋層共に軽度陽性を示した (写真 11, 12) (表IV)。

第3項 妊娠黄体について

妊娠により黄体は次第に大きさを増し、いわゆる妊娠黄体となる。特に妊娠中期以後は除々に発達するが、末期にはかえつて退化が認められた。

妊娠黄体は SDH 顆粒は高度陽性を示した。発情間期の黄体と比較した場合、妊娠黄体は非妊娠時黄体より強い染色性を示し、特に妊娠中期の黄体で明らかであった。

第3節 小括並びに考按

白鼠の妊娠期間は交尾後 21 ないし 22 日間である。着床は大体 6~7 日目と報告されている。齧歯類の着床型態はウサギの表面型からモルモットの間隙型まで種々である。

白鼠は間隙型に属し、胞胚体は反子宮間膜側の小囊の中に位置している。

胞胚体が子宮内膜に接触した後に上皮は退行変性を起す<sup>30)</sup>。同時に粘膜下組織の細胞は大きくなり脱落膜様の変化を受け浮腫状となる。Barckhard<sup>34)</sup>, Mossman<sup>35)</sup>はこの退行変性の機序を浮腫状に肥厚した粘膜下組織の圧迫による上皮への栄養障害によるものと説明した。また上皮自体が浮腫状となり退行変性を起すことも認められている。Grosser<sup>36)</sup>はこの退行変性した上皮が、胞胚体の栄養源として役立つと述べている。

本実験で着床前には SDH 活性は上皮に強く存在し、胞胚体の接触により上皮が退行変性を示すとその部分の上皮は急激に活性が減少した。

又早期接触以前より粘膜固有層に SDH 反応が認めら

れ、さらに着床後周囲に形成された脱落膜は高い活性を示す様になり、特に第2次脱落膜及び基底脱落膜に著明であった。

脱落膜の機能については不明な点が多いが、Jenkins<sup>37)</sup>及び Driessen<sup>38)</sup>は胎児への炭水化物の供給に関係し、グリコーゲンの合成と貯蔵の役割をなすと報告した。Hammond<sup>39)</sup>は妊娠初期において母体側胎盤は胎児栄養の源となり、一方胎児側の子宮壁への侵入を予防する働きを持つと述べた。

次に齧歯類胎盤の特長として、大きな単核細胞即ち巨大細胞の存在である。巨大細胞の発生機序と機能について従来より種々な報告があるが定説はない。Duval<sup>40)</sup>、Sabotta ら<sup>41)</sup>はその起源を trophoblast と考えたが、Kolster<sup>42)</sup>、Pujiula<sup>43)</sup>、Sunson ら<sup>44)</sup>は母体側の脱落膜に由来すると主張した。Parker<sup>45)</sup>は巨大細胞の正確な起源には疑問があるが、大多数は Trophoblast よりなり、極く一部は母体側より生ずると述べている。一方機能については食細胞性と移動性を持つと考えられている。Alden<sup>46)</sup>は巨大細胞が積極的に子宮上皮に作用する事により、胚の着床を効果的にすると述べている。

白鼠胎盤に関する SDH 活性の研究は Padykula<sup>38)</sup>によつて代表される。彼女の NT を用いた研究によれば、Labyrinth の Trophoblast の原形質は絶えず中等度ないし高度の活性を示し、Spongy zone は妊娠の最後の1週間で特に著しい変化を示すが、Cytotrophoblast は絶えず中等度の活性を示した。また巨大細胞は軽度ないし中等度の活性を示すと報告している。

さらに Vascular visceral wall に関して SDH は Visceral endoderm に存在し、間質及び漿膜性の基底膜に存在しなかつた。また時期的な変化を示し、13 日目には低く、原形質中の脂肪小滴出現のため評価し難いが、16 ないし 17 日目に最大に達し、これは定量的方法と一致したと述べた。一方 Non vascular parietal wall は絶えず不活性であり、また Endodermal sinus は 17 日以後活性が認められた。その他基底脱落膜、周囲子宮腺が高い活性を示し、子宮腺の血管壁にも活性を認めたと報告した。

以上の結果は NBT を使用した本実験成績とほぼ一致した。

妊娠黄体の SDH 活性に関する研究は Meyer ら<sup>47)</sup>により生化学的及び定量的に行なわれた。

SDH は妊娠 7 ないし 11 日目に急激に上昇し、以後 20 日目迄は殆んど変化なく、また妊娠黄体の重量も妊娠後半に増加の傾向があり、逆に黄体以外の卵巣組織の SDH 活性は妊娠後半に減少の傾向があると報告した。さらに妊娠 4 日目の SDH 活性と発情間期の値が同じであると

も述べている。

Laquer ら<sup>48)</sup>は SDH 活性、卵巣の重量、ケトステロイド(プロゲステロン)、コレステロールが妊娠後半で最大値を示す事を明らかにし、本酵素とホルモンとの関連性を強調した。

一方組織化学の分野では Padykula<sup>2)</sup>によつて妊娠黄体が非妊時より SDH 活性が高いと報告されている。本実験成績も同様妊娠黄体に強い活性を認めた。

### 総括並びに結論

組織化学の分野では証明技術に関する研究の改良はそのまま組織化学研究の進歩であると云つても過言ではない。

SDH についても従来より幾多の証明法が考案され改良されて来た。特に新しいテトラゾリウム塩の合成は組織化学の進歩に大いに貢献した。現在広く利用されている NBT は従来の製剤と比較して組織化学的に優れた性質を多く有し、他臓器に比べて SDH 活性の低い雌性器の研究に適している。

SDH 活性が組織呼吸の1指標となるという考えから、正常な発情周期より妊娠、分娩に至る過程の子宮、卵管、卵巣、膣について組織化学的に観察した。

まず子宮では全経過を通じて粘膜上皮、腺上皮が組織中で常に最大の活性を示した。特に交尾、排卵、受精が起る分泌機能旺盛な発情間期、発情期、さらに妊娠経過中の胎盤周囲の粘膜上皮、腺上皮で高い活性が見られ、静止期と云われる発情間期で最も低かつた。

また去勢によりさらに活性は低下したが、エストロゲン投与により再び活性を取り戻した。間質は時期により水腫様変化がみられるが、SDH 活性の上で特に差異が認められなかつた。しかし胎胚体の子宮粘膜への接触と共に起る脱落膜形成によつて急激な上昇を示し、妊娠末期まで持続した。

又着床部の粘膜上皮は退行変性を起すが、それと共に SDH も著しい低下を示した。

卵巣においては、非妊時の顆粒膜細胞、卵胞膜、黄体が共に高い活性を示したが、妊娠により黄体はさらに活性を増し、特に妊娠後半に著しかつた。

卵は原始卵胞卵、成熟卵共に SDH 顆粒が認められず、着床時の胎胚体も同様であつたが、妊娠経過と共に胎児部分にも活性が出現した。

又胎児への栄養補給路となる胎盤では、Vascular visceral wall, Labyrinth, Spongy zone, 巨大細胞、基底脱落膜に SDH 活性が目立つた。

さらに受精の場となり、また受精卵の輸送路となる卵管では膨大部の上皮にのみ活性が強く、峽部の上皮には

殆んど活性を認めなかつた。

膣は周期により明らかな変化を示すが、発情前期の上皮の基底層に活性が認められ、発情間期では低かつた。

また子宮と同様姿勢により活性は低下し、Estrogenにより増加した。

以上の結果から SDH 活性は分泌機能の旺盛な、また細胞増殖の盛んな部位と関係が深く、逆に細胞の萎縮及び退行変性により活性は低下した。さらに性ホルモンとの関係も深く、正常な発情周期では主として Estrogen に、妊娠黄体では Progesterone による影響が考えられる。

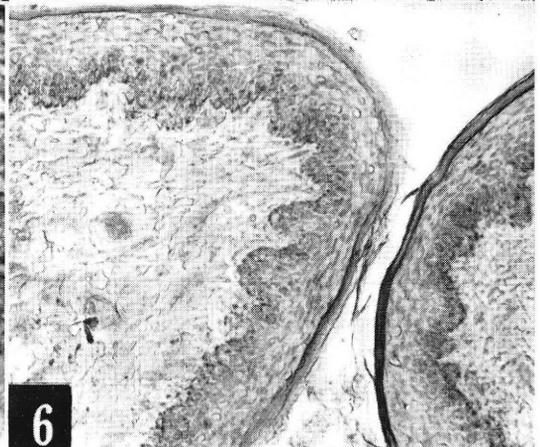
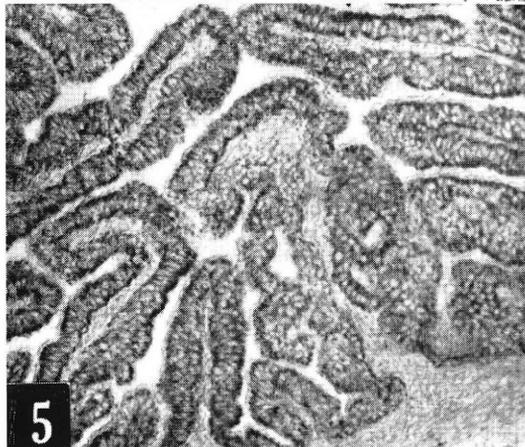
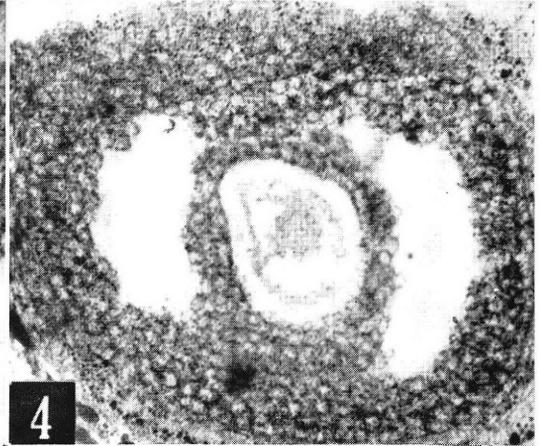
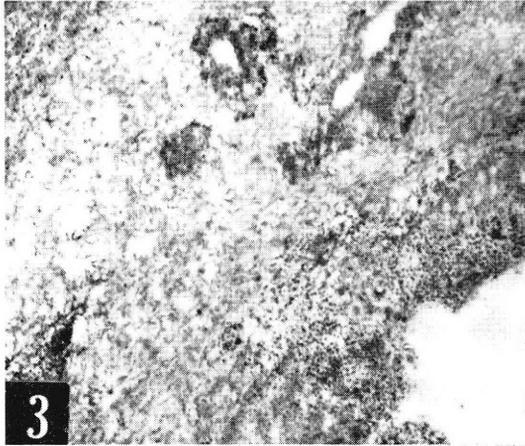
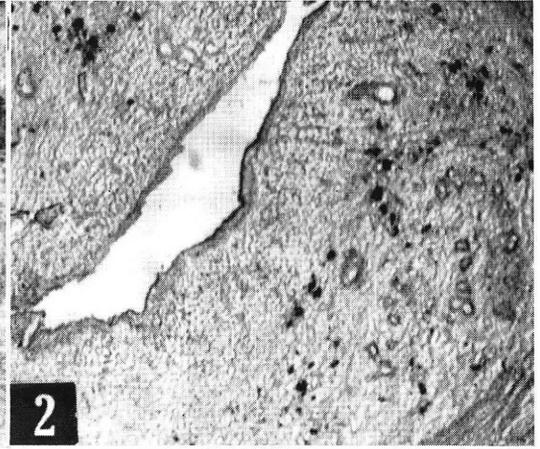
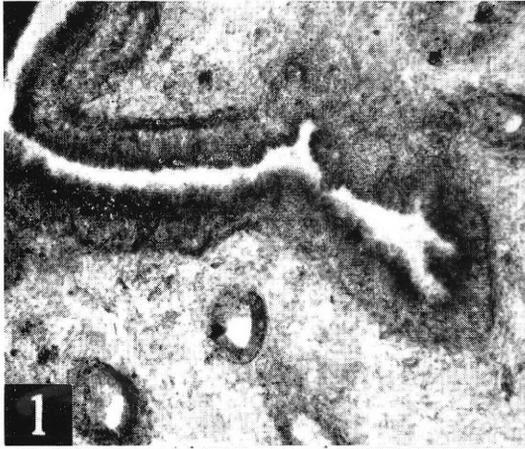
着床初期における SDH 活性は脱着膜細胞が主役であり、着床時までの胚体には活性が殆んど認めらなかつた。

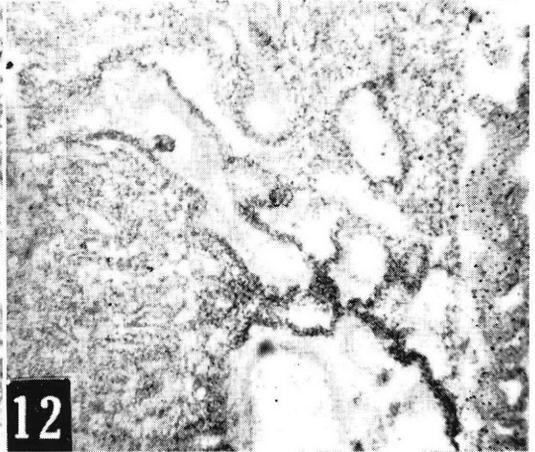
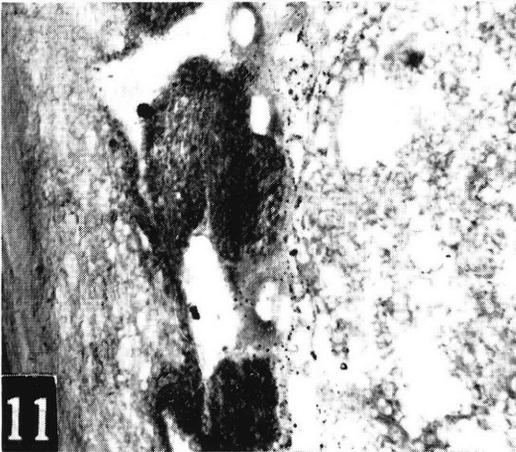
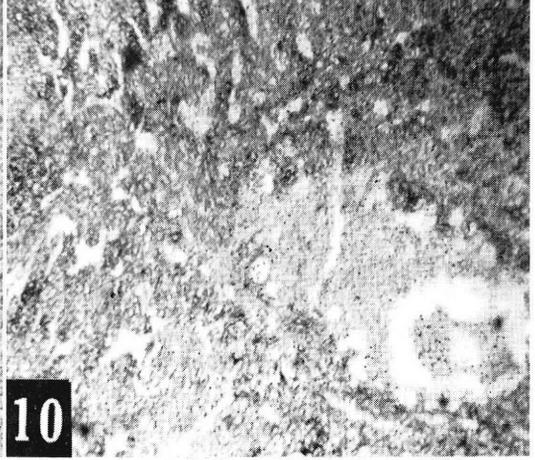
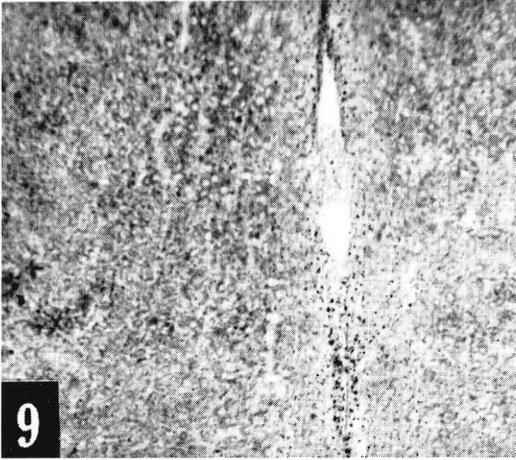
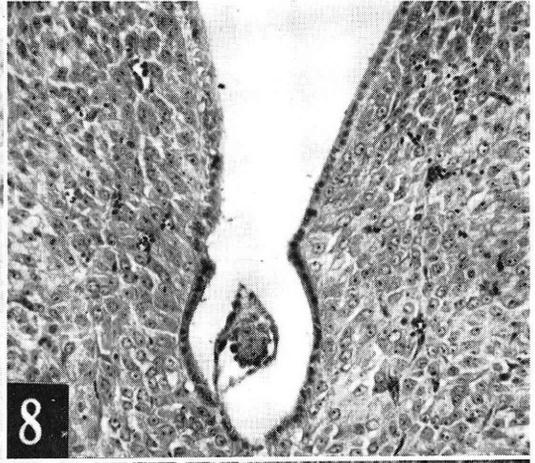
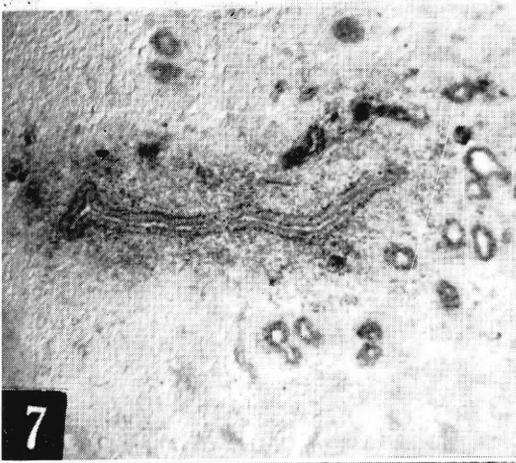
稿を終るに臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師林基之教授、木下佐助教授、百瀬和夫講師に感謝の意を表すると共に、実験に際し御指導と御便宜を賜った病理学教室福永昇教授、西井啓二博士、生化学教室浅田敏雄教授並びに遠く京都大学より御指導戴いた高松英雄教授、大川欣一博士に重ねて感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は第34回日本不妊学会関東地方会で発表した。

#### 主要文献

- 1) *Krebs, H. A. & Johnson, W. A.*: Enzymologia, 4, 148(1937).
- 2) *Padykula, H. A.*: Am. J. Anat., 91, 107(1952).
- 3) *Longwell, B. B. & Reif, A. E.*: Biochem. Biophys., 58, 92(1955).
- 4) *Buno, W. & Germino, N. I.*: Acta. Anat., 33, 161(1958).
- 5) *Malone, T. E.*: J. Morphology, 100, 1(1957).
- 6) *Rosa, C. G. & Velardo, J. T.*: Ann. N. Y. Acad. Sci., 75, 491, (1959).
- 7) *Nachlas, M. M. et al.*: J. Histochem. Cytochem., 5, 420(1957).
- 8) *Long, J. A. & Evans, H.*: Mem. Univ. Calif., 6(1922).
- 9) *Semenoff, W. H.*: Z. Zellforsch., 22, 305(1935).
- 10) *Follis, R. H. & Berthrong, M.*: Bull. Hopkins. Hosp., 85, 281(1949).
- 11) *Pechmann, H. & Runge, P.*: Ber. dtsch. Chem. Ges., 27, 2920(1894).
- 12) *Straus, F. H. et al.*: Science, 108, 113(1948).
- 13) *Black, M. M. & Kleinen, I. S.*: Science, 110, 660(1949).
- 14) 御園生雄三他: 癌, 44, 128(1953).
- 15) *Rutenburg, A. M. et al.*: Canc. Res., 10, 113(1950).
- 16) *Seligman, A. M. & Rutenburg, A. M.*: Science, 13, 317(1951).
- 17) *Dianzani, M. M.*: Nature, 73, 125(1953).
- 18) *Malaty, H. A. & Bourne, G. H.*: Nature, 17, 295(1953).
- 19) *Wachstein, M.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 73, 306(1950).
- 20) *Shelton, E. & Schneider, W. C.*: Anat. Rec. 112, 61(1952).
- 21) *Foraker, A. G. & Denham, S. W.*: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 80, 132(1952).
- 22) *Tsou, K. C. et al.*: J. Am. Chem. Soc., 78, 6139(1956).
- 23) *McShan, W. H. et al.*: Arch. Biochem., 9, 69(1946).
- 24) 飯島信之: 日産婦, 10, 1193(1958).
- 25) *DeCecco, L. et al.*: Quad. Clin. Obstet. Gynec., 15, 113(1960).
- 26) *Foraker, A. G., Denham, S. W. & Mitchell, D. D.*: Science, 117, 449(1953).
- 27) *Foraker, A. G., Celi, P. A. & Denham, S. W.*: Obst. Gynec., 2, 407(1953).
- 28) *Allen, E.*: Amer. J. Anat., 30, 297(1922).
- 29) *Rosa, C. G. & Tsou, K. C.*: Nature, 192, 990(1961).
- 30) *Duval, M.*: J. Anat., 27, 515(1891).
- 31) *Everett, J. W.*: J. Exp. Zool., 70, 243(1938).
- 32) *Wislocki, G. B. et al.*: Am. J. Anat., 78, 281(1946).
- 33) *Padykula, H. A.*: J. Anat., 92, 118(1958).
- 34) *Buckhard, G.*: Arch. mikr. Anat., 57, 528(1901).
- 35) *Mossman, H. W.*: Contrib. Embryol. Carney. Instn., 26, 129(1937).
- 36) *Grosser, O.*: Frühentwicklung, Einhautbildung and Placentation des Menschen und der Säugetiere, Munchen, (1927).
- 37) *Jenkinson, J. W.*: Tijdschr. ned. dierk. Ver., 2, 124(1902).
- 38) *Driessen, L. F.*: Zbl. Gynäk., 32, 110(1908).
- 39) *Hammond, J.*: Proc. Roy. Soc., B, 89, 534(1917).
- 40) *Sabotta, J.*: Arch. mikr. Anat., 61, 274(1903).
- 41) *Kolster, R.*: Anat. Heft., 22, 1(1903).
- 42) *Pujiula, D.*: Act. memo. Prim. cong. Natur. Espa., (1908).
- 43) *Sanson, G. S.*: J. Anat., Lond. 56, 333(1922).
- 44) *Parker, A. S.*: Proc. Roy. Soc., B, 104, 183(1929).
- 45) *Alden, R. H.*: Amer. J. Anat., 83, 143(1948).
- 46) *Meyer, R. K. et al.*: Endocri., 41, 35(1947). Rece. Progr. Hor. Res., 5, 465, 1950: Endocri., 37, 431(1945).
- 47) *Laqueur, G. L. & Koets, P.*: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 60, 239(1945).
- 48) 御園生雄三: 子宮頸癌の組織化学的研究, 第16回日本産科婦人科学会宿題報告要旨, 205(1964).
- 49) 林基之: 妊娠成立機序に関する臨床的並びに基礎的研究, 第13回日本産科婦人科学会宿題報告





要旨(1961).

50) 林基之: 臨床婦人科解剖学, 医学書院(1964).

## 写 真 説 明

- 写 真 1 発情期前半の子宮. 粘膜上皮, 腺上皮に中等度乃至高度陽性, SDH,  $\times 100$
- 写 真 2 去勢手術後 14 日目の子宮. 全組織に顆粒が少ない, SDH,  $\times 40$
- 写 真 3 去勢後 Estradiol 投与時の子宮. 粘膜上皮, 腺上皮に中等度陽性, SDH,  $\times 100$
- 真 真 4 成熟卵胞. 顆粒膜細胞に陽性, 卵胞内卵に陰性, SDH,  $\times 100$
- 写 真 5 卵管膨大部. 粘膜上皮に強度乃至中等度陽性, SDH,  $\times 100$
- 写 真 6 発情期の膣. 上皮の基部に陽性, SDH,  $\times 100$
- 写 真 7 交尾後 5 日目の子宮. 粘膜上皮及び粘膜下組織, 腺上皮に陽性, SDH,  $\times 40$
- 写 真 8 交尾後 6 日目の子宮. 胞胚体は反子宮間膜側の小囊の中にある.  
H-E 染色.  $\times 100$
- 写 真 9 同上部. 胞胚体陰性, 周囲脱落膜陽性, SDH,  $\times 100$
- 写 真 10 交尾後 10 日目の子宮. Ectoplacental cone 極く微量陽性, 周囲脱落膜高度陽性, SDH,  $\times 100$
- 写 真 11 胎盤. 基底脱落膜高度陽性, Spongy zone 中等度陽性, SDH,  $\times 100$
- 写 真 12 胎盤. Labyrinth, Endodermal sinus, Vascular visceral wall, 中等度陽性, SDH,  $\times 100$

## Histochemical Studies on the Succinic Dehydrogenase Activity of the Female Rat Genital Organ

Yasushi Ohki

Dept. of Obst. & Gyn. Toho University,  
School of Med.

(Director: Prof. Motoyuki Hayashi)

The activity of SDH in uterus, ovary, tube and vagina of the rat at various stages of normal estrous cycle and pregnancy were investigated.

Experimental method; Female nonpregnant Wister rats were used. Each fresh freezing tissue section was histochemically stained by nitroblue tetrazolium.

Results; The SDH-activities were found as follows;

1) In normal estrous cycle, uterine mucous and glandular epithelium showed the strongest activity at proestrus and estrus.

In each stages, corpus luteum was the most active and glanulosa cell layer was moderate. Ova were not stained.

In each stage, tubal ampullar epithelium was moderately active.

2) After ovariectomy, the activities in the uterus and vagina were decreased but after administration of estrogen the activities became stronger.

3) After implantation of ova, decidual layer and surrounding tissue of the implantation site were highly active, but blastocyst and inner cell mass were negative.

4) At the 16th day of pregnancy, the vascular visceral wall and labyrinth, endodermal sinus, spongy zone, giant cell, basal decidua and periplacental endometrium were positive.

Fig. 1. SDH-activities of uterus, ovary, tube and vagina in normal estrous cycle.

tissue		cycle	proestrus	estrus	metoestrus	diestrus
Uterus	mucous epithelium		++~+++	++~+++	++~+	+~±
	glandular epithelium		++	++	+	+~±
	stroma		+~±	+~±	+	±
	muscular layer		+	+	+	±
Ovary	corpus luteum		+++	+++	+++	+++
	granulosa cell layer		++	++	++	++
	theca cell layer		++	++	++	++
	ovum		-	-	-	-
	cortex		+	+	+	+
Tube	ampullar epithelium		++~+++	++~+++	++~+++	++~+++
	isthmic epithelium		±	±	±	±
	tunica propria		-	-	-	-
	muscular layer		-	-	-	-
Vagina	basal layer		++	++	+	+
	superficial layer		±	±		
	cornified layer			-		
	tunica propria		±	±	±~-	±~-
	muscular layer		-	-	-	-

Notice : +++ strong-ly positive    ++ moderate-ly positive  
 +~± slightly positive    - negative

Fig. 2. SDH-activities after ovariectomy and administration of estradiol

tissue		SDH	14-th day after ovariectomy	Estradiol administration after ovariectomy
Uterus	mucous epithelium		±	++
	glandular epithel.		±	++
	stroma		±	±
	muscular layer		-	+
Vagina	epithelium	basal layer	±	++
		superficial layer		±
		cornified layer		-
	tunica propria		-	-
	muscular layer		-	-

Fig. 3. SDH-activities of uterus after implantation of ova

uterus		SDH
6-8 th day after coitus		
decidual layer	primary	++
	secondary	+++
	basal	+++
mucous epithelium at the site of implantation		± ~ -
blastocyst		-
inner cell mass		-
ectoplacental cone		± ~ -
Reichert's membrane		-
surroundings of the implantation site	mucous epithelium	++
	glandular epithelium	++
	stroma	+
	muscular layer	+ ~ ±

Fig. 4. SDH-activities of placenta

at the 16 th day		SDH
placenta		
Yolk sac placenta	vascular visceral wall	++
	non vascular parietal wall	-
	Reichert's membrane	-
Chorio allantoic placenta	labyrinth	++
	endodermal sinus	++
	spongy zone	++
Junctional zone	giant cell	++ ~ +
Maternal placenta	basal decidua	+++
	maternal sinus	++ ~ +
Periplacental endometrium	epithelium	+++
	glands	+++ ~ ++
	stroma	+

# 精液および子宮頸管粘液の plasmin 系の研究

## 第3報 子宮頸管粘液の (fibrinolytic) plasmin

### Studies on Fibrinolytic Activity in Human Semen and Cervical Mucus

#### III. Fibrinolytic Plasmin in Human Cervical Mucus

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 (主任 坂倉啓夫教授)

雨 宮 章

Akira AMEMIYA

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

(Director; Prof. Y. Sakakura)

著者は、人子宮頸管粘液の (fibrinolytic) plasmin activity を fibrin 平板法を用いて研究し、又数種の protease による頸管粘液粘稠度の変化を研究した。

- 1) streptokinase, thrombolytin (Merk), trypsin を子宮頸管粘液に加えると、粘稠度低下が認められた。
- 2) 上記 protease を加えて行つた Miller-Kurzrok 法では、trypsin によつてのみ界面消失が観察された。
- 3) 40 例以上の fibrin 平板法の実験で、全例の頸管粘液に plasmin activity を認めた。
  - ① 粘液量が増加すると一定容積中の plasmin activity は減少する(推計学的にも証明)。
  - ② 然し、これは見かけ上の減少で、粘液量が最大になる排卵期には頸管粘液全量の plasmin activity は最大となつている。
  - ③ 同一蛋白濃度に於ける plasmin activity も排卵期に最高を示した。
- 4) 子宮頸管粘液と精漿を 1 : 1 に混和した液は、両者の個々の plasmin activity の和よりも大きな activity を示した。増加率 40~200 %。

以上の結果から、排卵期には plasmin 産生が増加し、単位蛋白濃度に於ける頸管粘液の plasmin activity は増大する。そして、精液と合する事に依り activity の向上を来し、頸管粘液の溶解及び精子運動性の増進をもたらす。精子の頸管粘液貫通作用を確保するのであろうと結論づけた。

#### <目 次>

##### I. 序 論

##### II. 実験方法

- 1) 子宮頸管粘液の plasmin activity 測定法
- 2) Miller-Kurzrok 氏法
- 3) 頸管粘液の粘稠度測定法

##### III. 試 薬

##### IV. 実験材料

##### V. 実験結果

1. 子宮頸管粘液粘稠度に対する protease の影響
2. 子宮頸管粘液の (fibrinolytic) plasmin activity
3. Miller-Kurzrok 氏法に及ぼす protease の影響
4. (子宮頸管粘液)+(精漿)による plasmin activity の変化

##### VI. 考 案

##### VII. 結 論

##### VIII. 参考文献

#### I. 序 論

著者は本研究の第1報<sup>1)</sup>、第2報<sup>2)</sup>に於いて、精漿中の2系統の plasmin 系が精液々化現象の促進及び精子運動率の向上に寄与していることを見出し、報告した。次に当然考慮されるのは子宮頸管粘液である。即ち、腔内に射精された精子が子宮腔に侵入しようとする際の関門が子宮頸管粘液であり、その性状は精子侵入の可否を決定する重要な key point となる。精液に plasmin activity があれば、子宮頸管粘液にもそれに関連する働きが存在

することが考えられる。

頸管粘液の周期性変化については Pommerenke<sup>3)</sup>をはじめ数多くの研究者の報告があり、排卵期粘液量の増加及び性状の変化は estrogen の増量に起因する事が明らかにされている。一方、Albrechtsen<sup>4)</sup>によれば、子宮は体内で plasminogen activator を最も多く含む臓器とされており、又 estrogen は一般に plasmin 系の activity を亢進すると考えられる。

著者は子宮頸管粘液の性質を考慮し、実験に最適と思われる fibrin 平板法を用いて、粘液中に存在すると想像される (fibrinolytic) plasmin activity の追求を試みた。同時に、数種の蛋白分解酵素を用いて頸管粘液粘稠度の変化、頸管粘液—精液間の界面形成状態の変化を研究し、更に頸管粘液に精漿を加えて plasmin activity の変化を観察したので報告する。

## II. 実験方法

### 1) 子宮頸管粘液の plasmin activity 測定法

頸管粘液は基質と均等に混和させる事が出来ないので fibrin 平板法<sup>5)</sup>(標準平板、加熱平板<sup>6)</sup>、イブシロン加平板)を採用した。即ち、fibrinolytic plasmin activity を測定した。排卵期及びその前後の子宮頸管粘液 0.05 ml を fibrin 平板上におき、37°C、20 時間 incubate して、fibrin 溶解域の縦横径の積を mm<sup>2</sup> で表現し、plasmin activity とした。又、精漿 0.05 ml 及び頸管粘液 0.025 ml に精漿 0.025 ml を加えたもの等の plasmin activity をも検査した。plasmin activity を阻止するために作製したイブシロン加平板では、*ε*-amino-caproic acid 純末 24 mg を fibrinogen 液 8 ml に溶解し、これに 10 単位/ml の thrombin 4 ml を加えて、結局イブシロンが最終 2% になるようにした (EACA 平板と略)。

### 2) Miller-Kurzrok 氏法<sup>7)</sup>

子宮頸管粘液と精液をスライドガラス上に滴下し、カバーガラスで相接するようにし、界面形成の状態を観察した。先づ原法のように行い、その後頸管粘液に Trypsin 純末 1000 u., thrombolysin 末 250 u., Streptokinase 末 3000 u., EACA 純末 1 mg 等を添加混和して、精子侵入状態、界面形成状態を観察した。

### 3) 頸管粘液の粘稠度測定法

子宮頸管粘液の粘稠度は Hess 氏粘稠度計を用いて、蒸溜水の比粘度として測定した。又、同一粘液 0.05 ml に Trypsin 結晶 1000 単位、Thrombolysin 250 単位、Streptokinase 3000 単位を混和させ、粘稠度の変化を検査した。

## III. 試 薬

- 1) fibrinogen は Armour 社製の牛 fibrinogen を使用した。
- 2) thrombin は持田製薬社製の局所用 thrombin を用いた。
- 3) trypsin は持田製薬社製の結晶 trypsin を用いた。
- 4) thrombolysin は Merk 社製の thrombolysin Merk を使用した。
- 5) streptokinase は Lederle 社製の Varidase を使用した。
- 6) *ε*-amino caproic acid は第一製薬社製の Ipsilon 純末を用いた。
- 7) Hess 氏粘稠度計

## IV. 実験材料

子宮頸管粘液、精液は慶応義塾大学病院産婦人科不妊外来を訪れた患者及びその夫から採取したのものを用いた。

頸管粘液は排卵期及びその前後に採取し、極端に混濁するものや血液を混じたものは用いなかた。被検粘液はそれぞれ一回吸引による粘液量の測定及び fern leaf test を行つた。

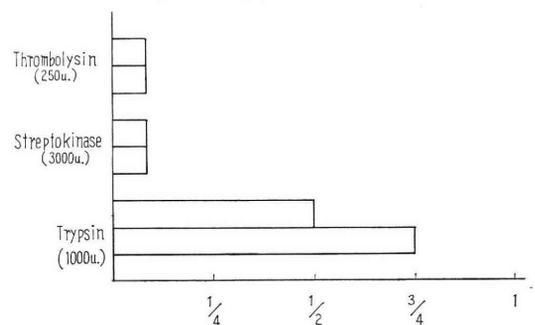
精液は、精子数、精子運動率を主な基準とし、正常と思われるものを使用した。

## V. 実験結果

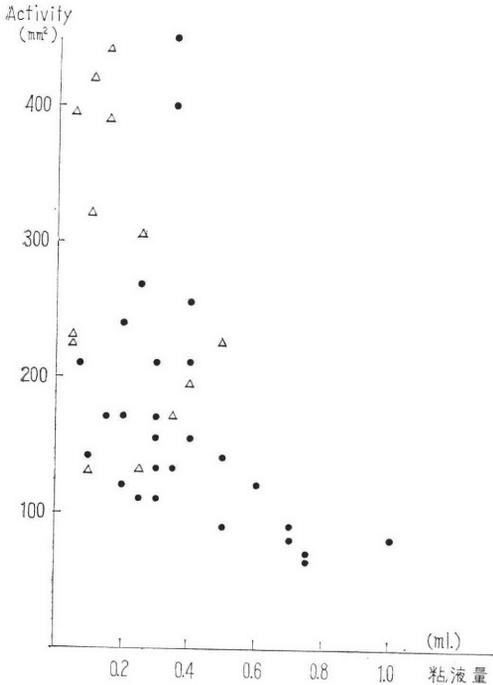
### 1. 子宮頸管粘液粘稠度に対する protease の影響。

子宮頸管粘液は Hess 氏粘稠度計で測定不能であつた。粘稠度が高すぎるのである。第 1 図に示すように、thrombolysin 250 単位、Streptokinase 3000 単位、Trypsin 1000 単位の添加はいずれも子宮頸管粘液の粘稠度を低下させ、測定可能となつた。本実験では Trypsin が最も著しい作用を示し、1 例に於て  $\frac{3}{4}$  の比粘度を示し

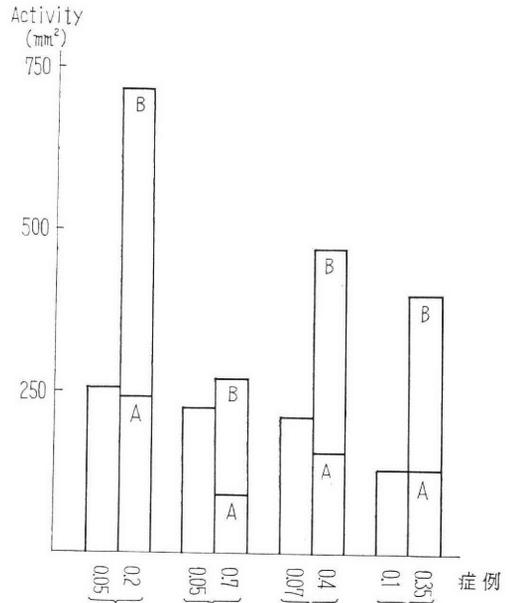
第 1 図 頸管粘液に対する Protease の影響  
(Hess 氏粘稠度計による)



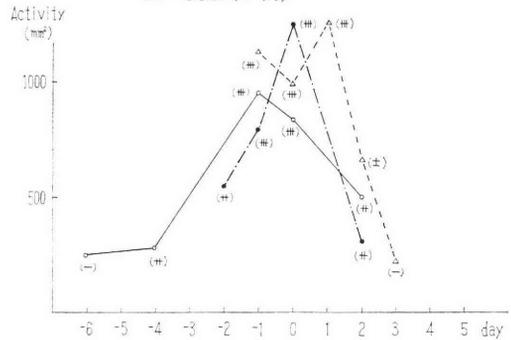
第2図 頸管粘液量と fibrinolytic plasmin activity の関係, 相関係数  $r=0.7369$  ( $P<0.001$ )  $n=38$



第3図 排卵期, 非排卵期の頸管粘液 fibrinolytic plasmin 値の比較



第4図 頸管粘液全量の fibrinolytic plasmin 値の変動 (3例)



た. 然し, 各 protease の単位はその protease に特有なものであり, 直接互いに比較することは出来ない.

2. 子宮頸管粘液の (fibrinolytic) plasmin activity

第2図に示すように, 40例の実験で全例の子宮頸管粘液に plasmin activity を認めた. これらの activity はイプシロン加平板上では殆んど完全に作用が阻止された.

また排卵期粘液だけではなく, 排卵期前後の結晶形成作用の殆んど認められない時期及び妊娠時の子宮頸管粘液にも activity が存在することが観察出来た.

粘液量と plasmin activity の関係をみると, 一定容積中の plasmin activity (本研究では 0.05 ml 中の activity) は粘液量の増加に伴って減少すると云う結果が示された. 推計学的にこの相関関係は 1%以下の危険率で有意であった.

本図の中で, Δは粘液に混濁を認めた例であり, ●は粘液清澄であった例を示している. この両者について plasmin activity をみると, 一般に粘液混濁例は高い activity を示している.

plasmin activity の排卵期前後の変動を同一個人で調べた結果が第3図である. 同一容積に於ける activity は排卵期粘液では減少している(A). 然し, 子宮頸管粘液の蛋白濃度は非排卵期6~8%, 排卵期2~3%と云われる<sup>3)</sup>ので, これを根拠として同一蛋白濃度に於ける activity

を求めるとBの値になり, 明らかに plasmin activity の著増が認められた(横軸の数字は粘液量を示す). 又, 子宮頸管粘液 0.05 ml の plasmin activity をその時の粘液全量の activity に換算して, 同一個人について排卵期前後の変動を追跡した結果が第4図である. 子宮頸管粘液全量中の plasmin activity は, 排卵時に急激に増加し排卵期以後は再び急激な減少を示した. 本図の中, 0日とは粘液透明で分泌量の最も多い日をその患者の排卵日と仮定し, 0日とした. 又, 各値の傍に書き加えた(-)~(+)の記号は, 子宮頸管粘液の結晶形成の度を示している.

3. Miller-Kurzrok 氏法に及ぼす protease の影響

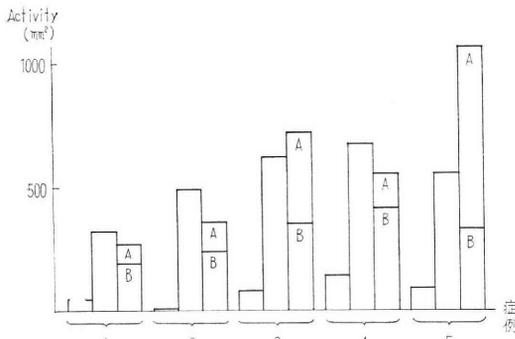
原法のように行くと, 子宮頸管粘液と精液の境界には明らかな界面が形成され, その粘液側の陥凹部に精子が

集中する現象が見られた。

子宮頸管粘液は trypsin 添加によつて、極端に粘稠度を減じて水様となるので、精液とは直ちに均等に混じ、境界面を生じなかつた。然し、trypsin の濃度を大にすると精子運動性は低下するように感じられた。thrombolytin, streptokinase 添加では、粘稠度は低下するが界面消失迄には到らなかつた。ε-amino caproic acid 添加は界面の明確化を来した様に感じられたが、その他の変化は認められなかつた。

#### 4. (子宮頸管粘液) + (精漿) による (fibrinolytic) plasmin activity の変化

第 5 図 頸管粘液 + 精漿液に於ける fibrinolytic plasmin 値の変化



第 5 図は、左から子宮頸管粘液、精漿、排卵期子宮頸管粘液と精漿を 1 : 1 に混合したもの等の各々 0.05 ml の plasmin activity を示している。頸管粘液にくらべて精漿は非常に高い activity を有していることが判る。

子宮頸管粘液と精漿の 1 : 1 の混合液は、同一容積では精漿そのものの plasmin activity より少ない場合も多い場合もある (A)。理論的には子宮頸管粘液 0.05 ml の activity と精漿 0.05 ml の activity の和の  $\frac{1}{2}$  が 1 : 1 混合液の plasmin activity になると計算出来る (B)。然し、実際には A と B の間に可成りの activity の差が認められた。即ち、子宮頸管粘液と精漿とを合せると、個々の plasmin activity の和以上の plasmin activity の増加が認められた。この増加率は 40 ~ 200 % であつた。

## VI. 考 案

子宮頸管粘液的なないし生化学的構成は現在でも未だ不明な点が多い。精液に子宮頸管粘液を溶解する作用が存在することは、Miller & Kurzrok<sup>8)</sup>によつて発見されたが、如何なる protease によるものか判らなかつた。その後、[von Kaulla<sup>9)</sup>は子宮頸管粘液に streptokinase を加えて fibrin を溶解する現象を認め、粘液中に plasmin activity の存在を推定した。Streitfeld et al.<sup>10)</sup>

はこの現象を基として、成熟雌マウスの腔内に streptokinase 液を滴下して妊娠率の向上を企てたが、結果は妊娠率の低下と奇形率増加が認められた丈であつた。

安武・飯塚<sup>11)12)</sup>は trypsin を子宮頸管粘液に加えて、粘稠度の低下と精液・子宮頸管粘液間の界面が消失する事を知り、Neuhaus & Moghissi<sup>13)</sup>は trypsin 及び chymotrypsin による頸管粘液的 Spinnbarkeit の低下を認めている。著者の実験では、子宮頸管粘液的粘稠度低下は trypsin で最も強く、殆んど蒸溜水に近い状態に迄なつたが、streptokinase 及び thrombolytin によつても可成りの低下が認められ、この点からも plasmin 系との関連が暗示された (第 1 図)。この粘稠度低下は、頸管粘液中に含まれる mucoprotein の分解と著者は想像している。

著者は 40 例以上の子宮頸管粘液を研究し、その plasmin activity は子宮頸管粘液的の週期的変化に従つて変動することを知つた。即ち、estrogen の変動に一致して変動するように思われる。そして、それは主として plasminogen ないし plasminogen activator であると考えられる。周知の如く、排卵期には頸管粘液は最も増量し、透明且つ低粘稠度となり、精子の穿通性は最大となる。この際粘液総量としての plasmin activity は非常に増加している (第 4 図)。そして、各 0.05 ml 中の activity は粘液分泌量の増大に伴つて減少している (第 2 図)。然し、これは見かけ上の減少と考えられる。何故ならば、Pommerenke<sup>3)</sup>によれば、排卵期頸管粘液に於ては mucin 及び蛋白質の非常な減少が見られ、非排卵期頸管粘液的の水分量が 92 ~ 94 % であるのに排卵期のそれは 97 ~ 98 % にも達するとされている。従つて、一定容積の排卵期頸管粘液的の蛋白含有量は非排卵期頸管粘液的のそれの  $\frac{1}{3}$  ~  $\frac{1}{4}$  になると云える。これを考慮して描いたのが第 3 図 (B) で、一応排卵期頸管粘液的の蛋白含有量を非排卵期の  $\frac{1}{3}$  と一律に仮定し、同一蛋白濃度に於ける plasmin activity が明らかに著増している事を証明した。この現象は、著者の第 1 報、第 2 報の結果から考えると、頸管粘液的粘稠度の低下及び頸管粘液中に侵入した精子の運動性の向上に役立つと推論される。又、血漿の蛋白含有量は平均 7 % と云われている<sup>9)</sup> が、それにくらべると排卵期頸管粘液的の蛋白含有量は可成り少い。従つて、同一蛋白量に於ける比較では頸管粘液的の方が plasmin activity が高いと云えよう。本実験に於ける plasmin activity<sup>1)</sup>は、特異的抗プラスミン剤イプシロンで阻止出来、加熱平板では僅かな溶解しか示さなかつたが、これは活性型 plasmin の存在が少い為と考えられる。

trypsin, thrombolytin, streptokinase, EACA を用いて行つた Miller-Kurzrok 氏法では、はつきりした結論

が得られなかった。然し、plasmin を含む protease による頸管粘液の軟化及び固い頸管粘液は不妊の原因となる事を考えると、頸管粘液中の plasmin activity は重要な意義を有すると思われる。Streitfeld et al.<sup>10)</sup>の実験は予期に反した結果を示したが、著者の実験結果からも、plasmin を含む精液中の protease が頸管粘液を溶解すると云う説は妥当と考えられる。性交後、子宮腔部の頸管粘液が軟化溶解する事は精子の運動性の増大を促進し、精子上昇後には不要になった頸管粘液を溶解し去つて、細菌の頸管内上昇を阻止する意味にもなる。この裏づけの1つとして、頸管粘液と精漿を混合して plasmin activity を測定したが、activity は明らかに増大している事を確認した。即ち、両者が合した事によって活性型 plasmin が生じ、その結果 activity の増大を来たしたものと考えられる。この現象は、精子の運動性促進及び頸管粘液貫通性についての因子を示す意味深い現象と思われる。多数例に於いて統計学的処理を行えば、plasmin activity と妊娠率の間の相関も認められるのではないだろうか。更に、今後この分野の研究は Huhner test の成績改善にも役立ち得ることもふろりと想像される。

## VII. 結 論

著者は fibrin 平板法を用いて子宮頸管粘液の plasmin activity を研究し、又その他の protease の添加による頸管粘液粘稠度の変化を研究し、次の結論を得た。

1) streptokinase 3000 単位, thrombolysin 250 単位, trypsin 1000 単位を子宮頸管粘液 0.05 ml 中に加えると粘稠度は全例に低下を認めた。就中 trypsin が最も著しい作用を示し、 $\frac{3}{4}$  の比粘度を示した例があった。

2) trypsin 1000 単位, thrombolysin 250 単位, streptokinase 3000 単位, EACA 1 mg を加えて行つた Miller-Kurzrok 法では、trypsin によつてのみ界面消失が観察されたが、その他には特別な所見は得られなかった。

3) 40 例以上の実験で、全例の子宮頸管粘液に plasmin activity を認めた。

粘液量と plasmin activity の関係は、粘液量が増加すると一定容積中の plasmin activity は減少する。これは推計学的に有意が証明された。然し、これは見かけ上の減少であつて同一個人の排卵期前後の plasmin activity の変動は、頸管粘液全量を考えると排卵期に最大となる。又、頸管粘液の蛋白濃度を考慮に入れると、同一蛋白濃度に於ける plasmin activity は排卵期に最高を示した。

4) 子宮頸管粘液と精漿を 1 : 1 に混和して plasmin activity を測定した実験では、両者の個々の activity の

和よりも混合液の activity の方が大であつた。この activity の増加率は 40~200% であつた。

以上の結果から、排卵期には plasmin 産生が増加し、単位蛋白濃度に於ける頸管粘液の plasmin activity は増大する、そして精液と合する事により activity の向上を来し、頸管粘液の溶解及び精子運動性の増進をもたらせ、精子の頸管粘液穿通作用を確保するであろうと結論づけた。

(本論文の要旨は、第 9 回日本不妊学会総会に於て発表した)

恩師坂倉啓夫教授の御指導、御校閲を感謝し、終始御指導、御鞭撻下さつた神戸医大生理学教室岡本彰祐教授、慶大生理学教室岡本歌子講師、慶大産婦人科不妊症相談所主任飯塚理八博士及び山田純子、高田王子の両補手の御協力を感謝致します。

## 文 献

- 1) 雨宮章：日本不妊会誌掲載予定。
- 2) 雨宮章：日本不妊会誌掲載予定。
- 3) Pommerenke, W. T.: Am. J. O. G., 52, 1023, 1946.
- 4) Albrechtsen, O. K.: British J. Haematol., 3, 284, 1957.
- 5) Astrup, T. & Albrechtsen, O. K.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1957 (In press).
- 6) Lassen, M.: Acta Physiol. Scand., 27, 371, 1952.
- 7) Miller, E. G. & Kurzrok, R.: Am. J. O. G., 24, 19, 1932.
- 8) Kurzrok, R. & Miller, E. G.: Am. J. O. G., 15, 56, 1928.
- 9) von Kaulla, K. N. und Shettles, L. B.: Klin. Wschr., 32, 468, 1954.
- 10) Streitfeld, M. M. et al.: Fertil. & Steril., 8, 5, 455, 1957.
- 11) 安武豊志男, 飯塚勲：臨産婦, 12 卷 1 号, 昭 33.
- 12) 安武豊志男, 飯塚勲：日本不妊会誌, 3 卷 1 号, 1958.
- 13) Neuhaus, O. W. & Moghissi, K. S.: Fertil. & Steril., 13, 6, 550, 1962.

## Studies on Fibrinolytic Activity in Human Semen and Cervical Mucus

### III. Fibrinolytic Plasmin in Human Cervical Mucus

Akira Amemiya

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

(Director: Prof. Y. Sakakura)

Fibrinolytic plasmin activity of human cervical mucus using fibrin plate method and change of viscosity of cervical mucus by adding of a few

kinds of protease were studied in this report.

The results are as follows :

1. Streptokinase, thrombolysin (Merk) and trypsin changed the viscosity of human cervical mucus, namely they liquefied the cervical mucus.

2. In a modified Miller-Kurzrok method the above mentioned proteases were added to the cervical mucus, the muco-seminal wall was extinguished only by trypsin.

3. Experiments of fibrin plate method observed over 40 instances showed plasmin activity in all cervical mucus.

a) Plasmin activity in certain volume became less in proportion to increased volume of the total cervical mucus.

b) Plasmin activity appears to be decreased during ovulatory phase, but it is not the case, because plasmin activity in total volume of cervical

mucus was highest during ovulatory phase when total volume was most increased.

c) Plasmin activity in certain protein density was also highest during ovulatory phase.

4. The cervical mucus mixed with human seminal plasma (1 : 1) revealed higher plasmin activity than the sum of non-treated individual activities (by 40-200 %).

It is my conclusion from the above mentioned studies that production of plasmin components are increased and plasmin activity of human cervical mucus in certain protein density is also increased.

Plasmin activity of cervical mucus is enhanced by mixing with semen and the mucus is liquefied.

Accordingly motility of spermatozoa are increased.

Thus, migratability of spermatozoa through the uterine cavity is probably ensured.

# Sophia の排卵抑制と避妊効果について

## Ovulation-inhibiting and contraceptive effects of Sophia

日本大学医学部産婦人科学教室

沢崎 千秋 高木 繁夫  
Tiaki SAWASAKI Shigeo TAKAGI  
前田 勇 長倉 基  
Isamu MAEDA Motoi NAGAKURA

Dep. Obst. Gynec. School of Med., Nippon Univ.  
(Director. Prof. Dr. T. Sawasaki)

中馬氏等によつて創製された norethisterone 5 mg と othinylestradiol-3-methyl-ether 50  $\gamma$  とを含む Sophia 錠を既婚の経妊又は経産婦人 33 例, 575 周期に周期的投与を行ない, 排卵抑制作用と避妊効果を中心に検討したが主なる成績は次のごとくである。

(1) 服用中, 特記すべき副作用や妊娠例は認められず, 月経周期も服用前に比べて著しい相異は認められなかつたが, 月経の持続期間は短縮し経血量の減少が認められた。(2) 肝機能に及ぼす影響では B.S.P. 停滞値並びに血清コレステロール値の軽度の上昇が認められ, 副腎皮質機能に及ぼす影響でも尿中 17-KS, 17-OHCS 値の減少が認められた。(3) 本錠の排卵抑制効果を B.B.T. 曲線, 子宮内膜所見, 腔内容塗抹像, 頸管粘液所見, 尿中 gonadotropin, estrogen, pregnanediol 量等の検討によつて確認し, 又この抑制作用が中枢性機序を介して営まれることを明らかにした。しかしながら以上の成績は服用中止後比較的速やかに回復し, 又妊孕性も短期間で獲得するものが多い。更に服用中止後妊娠し, 出生した新生児の性器その他に全く異常が認められていない。

従つて目下本錠の効果や影響は一応可逆的なものであらうと推定しているが, なお慎重に検討を続けている。

### 【I】 はし が き

ひとに各科の gestagens を用いて排卵を抑制し, 避妊効果を期待する方法は, その賛否は別として, 今世紀における内分泌学史上最も注目すべき業績の一つであることは云うまでもない。この目的のために外国で作られた 19-nor-steroid を始めとする各種の合成 gestagen 剤は次々に我が国にも紹介され, 目下その排卵抑制効果ないしは経口避妊剤としての適否が検討されている。私共もまたこの種の問題に興味を抱き, 研究している。

以下私共が検討した Sophia (Norethisterone 5 mg, ethinylestradiol-3 methyl-ether 50  $\gamma$ ) 錠の実験概要について報告する。

### 【II】 実験対象並びに方法

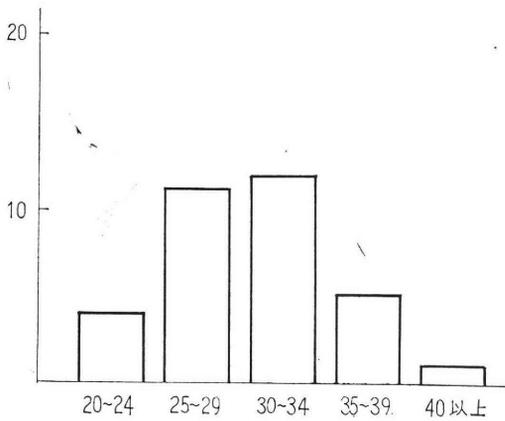
実験対象は日本大学病院産婦人科外来を訪れたもの

うち, 健全な結婚生活を営む健康成熟婦人で, 妊孕性の確認せられたもののみを選んだ。これらの対象例は平均年齢 30.4 歳, 平均妊娠回数 3.6 回, 平均分娩回数 1.8 回, 自然及び人工流産回数 1.8 回 (第 1, 2 回) である。

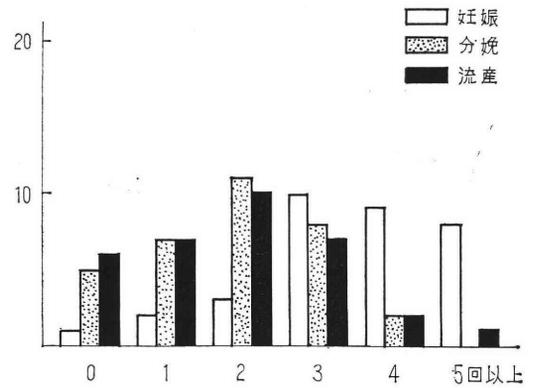
次に実験に供せられた Sophia 錠には 1 錠中 19-Norethinyl testosterone 5 mg と ethinylestradiol-3 methyl-ether 50  $\gamma$  とが含まれるが, うち前者は帝国臓器製薬 K.K. の中馬氏等によつて製造されたものであり (特許番号 28714, 昭和 33), 融点 203~207°, 旋光度  $[\alpha]_D^{20} = -22 \sim -32^\circ$  を示す。

これらの服用方法は Pincus の周期的投与法に基づいて行つた。又実験中は尿中 Pregnanediol, 17-KS, 17-OHCS, 子宮内膜組織像, 頸管粘液所見, 腔内容塗抹像, B.B.T., 肝機能, 腎機能等について適宜検索した。

第1図 年齢分布



第2図 妊娠歴



第1表 例数と実験周期数

周 期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
例 数	33	33	33	32	31	31	30	29	29	29	26	25	24	22	20
延周期数	33	66	99	131	162	193	223	253	281	310	336	361	385	407	427

周 期	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
例 数	19	18	16	13	12	12	10	9	9	7	6	5	5	5	2
延周期数	446	464	480	493	505	517	527	536	545	552	558	563	568	573	575

第2表 月経周期

	実験前	実 験 中					実 験 中 止 後		
		I ~ VI 周 期	VII ~ XII	XIII ~ XVIII	XIX ~ XXIV	XXV ~ XXX	I 周期	II	III
実 験 周 期 数	33	193	168	119	65	30	14	12	12
観 察 周 期 数	33	171	100	93	61	20	14	12	8
観察周期で見られた 周期日数の幅	25~32	24~33	22~35	22~39	22~34	25~33	27~42	28~38	23~37
平均周期日数	28.3	28.1	28.2	28.2	28.4	28.4	33.2	33.3	30.3

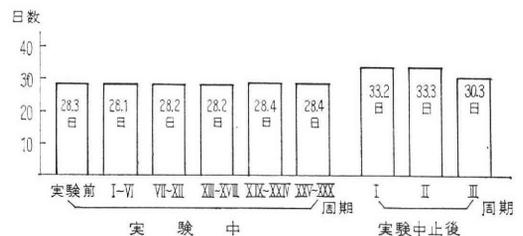
〔III〕 実験成績

先ず本実験で検討を受けた症例数と実験周期数とを一括して表示すると(第1表), 33例で575周期に亘る。以下主なる成績について述べる。

(1) 月経周期及び月経の性状について

本錠服用中の月経周期(第2表, 第3図)は実験開始前の28.3日に比し, 服用中はI~VI周期で28.1日, VII~XII周期で28.2日, XIII~XVIII周期で28.2日, XIX~XXIV周期で28.4日, XXV~XXX周期で28.4日となる。従つて服用前に比し著しい相異は認められないから服用を全く中止した場合には1周期目が33.2日, 2周期目が33.3日となり延長しているが, 3周期目には

第3図 月経周期



30.3日となり, 漸次実験前の周期日数に回復する傾向が窺われる。

月経持続期間及び経血量は(第3表, 第3図), 一般に服用中は減少しているが, 中止後速かに回復することを



認められる所見が抑制され、従つて周期的変化が認められなかつた。しかし服用を全く中止すれば速やかに回復した。

(5) 腔内容塗抹像

腔内容塗抹像については、濃縮核、皺襞形成、白血球、桿菌或いは異常細胞等の出現を検討したが、この場合にも前述した子宮頸管粘液所見と同様に排卵を推定する所見は認められず、又観察標本のすべてに強度の萎縮又は異常細胞像を認めることも出来なかつた。

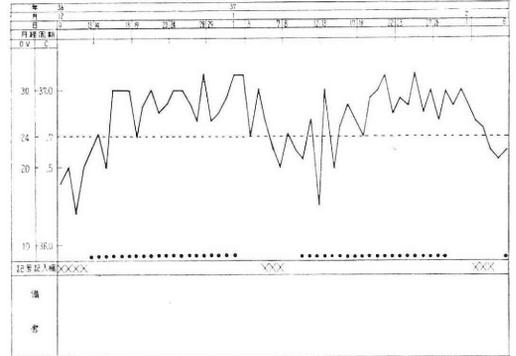
(6) 尿中ホルモン動態

先ず服用中の尿中 total gonadotropin 量 (第 8 図) は幼弱マウス子宮重量法でみると全般的にやや減少する傾向を示しているが、何れも 4~8 マウス単位程度で、なお正常値の範囲内であり、これ以上に著減したものはなかつた。尿中 estrogen 量 (第 9 図) は Brown-神戸川氏法によつて測定し、一定の傾向を推定する如き成績は認められなかつた。又尿中 pregnanediol 量 (第 10 図) は全例卵胞期相当の低値 (1.4 mg/day 以下) を示していた。従つて、少なくとも実験中の活性黄体の存在が否定されるから、排卵の阻止又はその抑制が推定される。

第 5 表 基礎体温曲線

基礎体温曲線	実 験
高温 持 続 型	27/33 (81.8%)
高温 不 定 型	4/33 (12.1%)
低温 持 続 型	0
低温 不 定 型	0
不 定 型	2/33 (6.1%)

第 5 図



第 6 表 頸管粘液量と実験周期数及び投与回数との関係

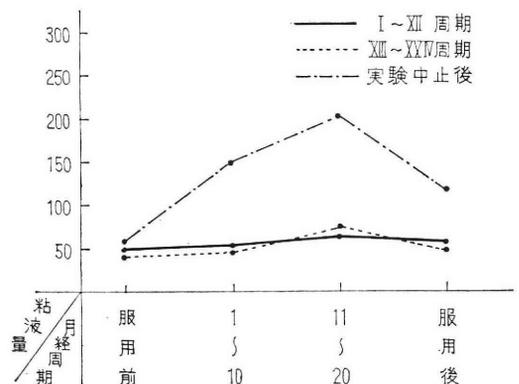
頸管粘液量	実験周期		I ~ XII				XIII ~ XXIV				XXV ~				実験中止後*				
	月 経	周 期	服用前	11		服用後	服用前	11		服用後	服用前	11		服用後	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	
				10	20			10	20			10	20						
0~50			8	26	23	42	5	16	12	19	1	2			2				
51~100			2	4	4	2	1	2	2	1				1	1				1
101~150						1									1				1
151~200					4	1			2						1	2			
201~250																			
251~300																			

この事は後述する服用中に避妊効果のあつたことから裏付けられる。しかし乍ら、服用を全く中止した場合には上述した各種の尿中ホルモン量は回復し、直ちに妊孕性を獲得してくるため、恐らく服用 gestagens の影響は可逆的であり、その作用は主として中枢性機序を介して営まれるであろうと思われる。

(7) 副作用

副作用 (第 8 表, 第 11, 12 図) としては、軽度の疲労感、頭痛等を訴えるものが最も多いが、全体の 1.3% にすぎず、続いては帯下感の 0.7% であつた。その他を含めた副作用の発現率は 2.9% 程度にとどまり、またこれらの副作用が服用周期数に伴つて増加する如き傾向も認められなかつた。

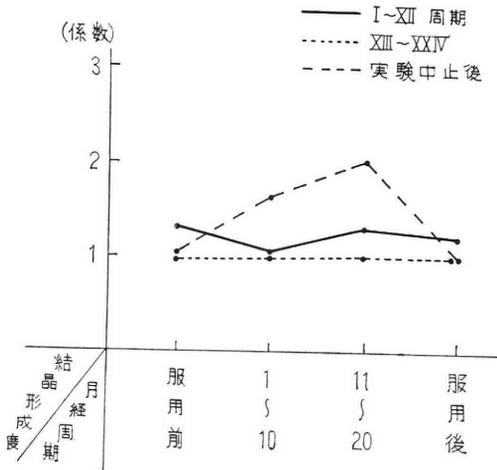
第 6 図 頸管粘液量と実験周期数との関係



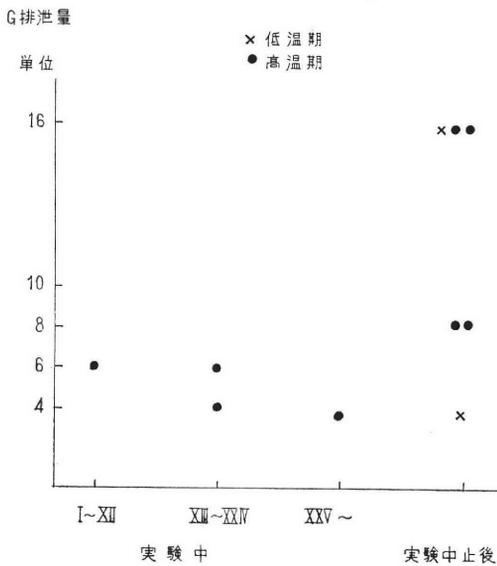
第 7 表 頸管粘液の結晶形成度と実験周期数及び投与日数との関係 (1)

頸管粘液 結晶形成度	実験周期				I ~ XII				XIII ~ XXIV				XXV ~				実験中止後								
	月経 周期	I ~ XII		XIII ~ XXIV		XXV ~		実験中止後		I ~ XII		XIII ~ XXIV		XXV ~		実験中止後		I ~ XII		XIII ~ XXIV		XXV ~		実験中止後	
		服用前	1 10	11 20	服用後	服用前	1 10	11 20	服用後	服用前	1 10	11 20	服用後	服用前	1 10	11 20	服用後	第1期	第2期	第3期	第4期				
- (0)	7	24	22	42	6	13	14	18	1	2							2							1	
+ (1)	2	6	6	3		5	2	2									1	1						1	
++ (2)	1		3	1															2						
+++ (3)																									

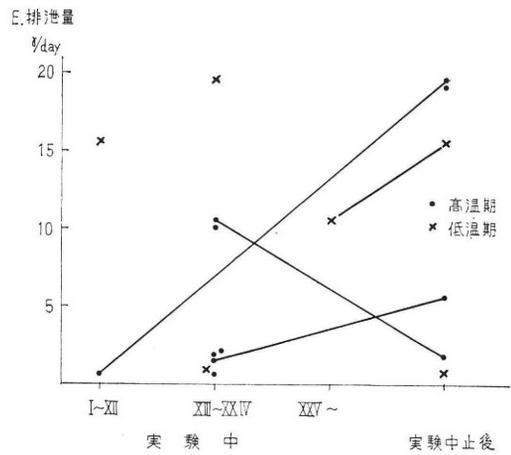
第 7 図



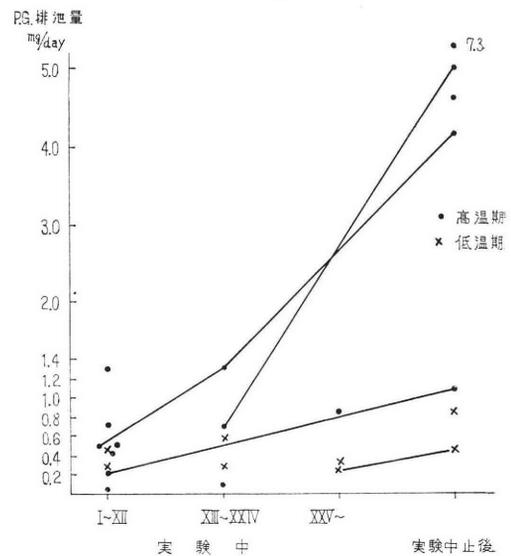
第 8 図 Total Gonadotropin



第 9 図 Estrogen



第 10 図 Pregnandiol

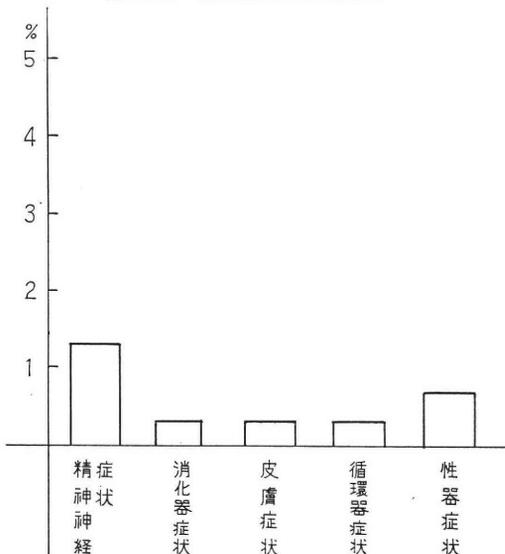


第 8 表 副 作 用

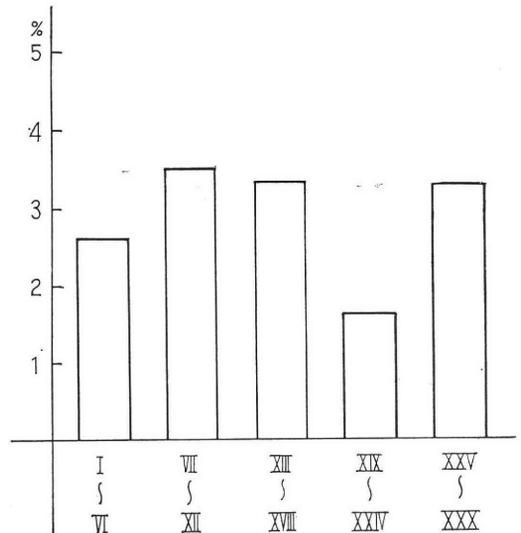
註: ( ) 内は%

発現時の周期		I ~ VI		VII ~ XII		XIII ~ XVIII		XIX ~ XXIV		XXV ~ XXX		計		
精神・神経症状	いらいらする													
	のぼせ													
	疲労感	3	1	2		1	1			1		7	2	
	不頭痛		1									(1.3)	1	
消化器症状	悪心, 嘔吐		1		1									2
	胃部異和及び胃痛	1		1								2		
	食欲不振											(0.3)		
	下食不振													
皮膚症状	にきび						2	1				2	1	
	じんま疹							1				(0.3)	1	
循環器症状	浮腫	1							1	1		2	1	
	体重増加, 2 kg 以上		1									(0.3)	1	
性器症状	下腹痛及び腰痛											4	1	
	乳房下痛感			3		1	1					(0.7)	1	
	陰部瘙癢感				1								1	
	外陰部変色				2								2	
計		5		6		4		1		1		17		
(%)		(2.6)		(3.5)		(3.4)		(1.6)		(3.3)		(2.9)		
周期数		193		168		119		65		30		575		

第 11 図 症状別副作用発現率



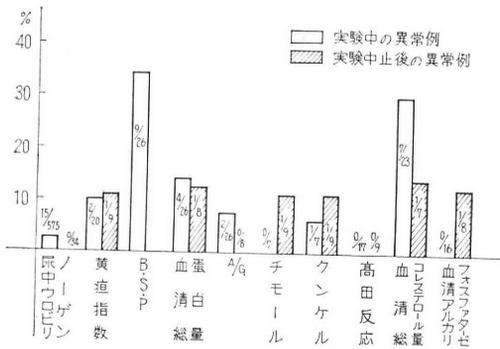
第 12 図 周期別副作用発現率



第9表 肝機能検査成績

肝機能検査種目	検査方法	投与前の検査値範囲	投与中の検査値範囲	投与後の検査値範囲	正常値範囲
<b>I. 胆汁生成排泄機能検査</b>					
尿中ウロビリノーゲン	Ehrlich aldehyd 反応	±	±~+	±~+	±~+
尿中ビリルビン	Gmelin 氏法	-	-	-	-
血清黄疸指数	Meulengracht 氏法	4~6	4~8	4~8	4~6
<b>II. 異物排泄機能検査</b>					
B.S.P. 試験	30 分法	0~2.5	0~7.5	0~5	0~5% (36)
<b>III. 中間代謝機能検査</b>					
血清総蛋白	日立蛋白計	7.5~8.4	7.2~9.0	7.0~8.1	7.1~8.7g/dl
A/G 比	吉川, 齊藤氏法 (Biuret 氏法)	1.02~1.32	0.82~1.22	1.02~12.1	0.84~1.32
α グロブリン量	〃	平均14.3	平均12.4	平均14.6	約15%
β 〃	〃	〃 11.0	〃 12.1	〃 11.3	〃 11.5%
γ 〃	〃	〃 23.2	〃 24.0	〃 25.2	〃 20%
チモール (T.T.T.) 混濁試験		1~2	1~3	1~3	4 単位以下
クンケル硫酸亜鉛試験		7~9	6~14	8~11	4~12 単位
高田 反応		-~±	-~±	-~±	- , ± (2 本) 以下
血清総コレステロール量	Kilian 法	189~236	165~415	194~260	164~264 mg/dl
<b>IV. 酵素機能検査</b>					
血清アルカリフォスファターゼ	Bessy Lowry 氏法	3.04~4.0	1.4~3.6	2.0~4.6	4.5 単位以下

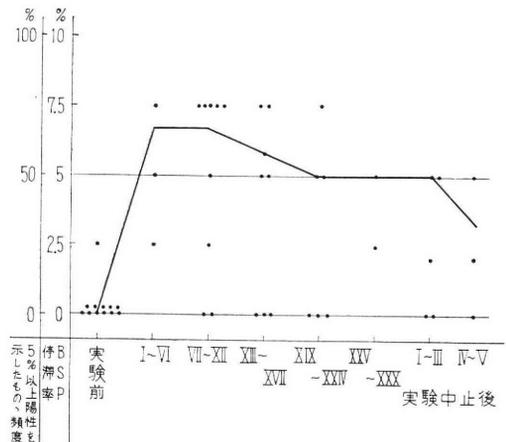
第13図 実験中, 後の肝機能異常成績の出現率



(8) 肝機能

肝機能に対する影響(第9表, 第13図)は尿中ウロビリノーゲン, ビリルビン, 血清黄疸指数, B.S.P., 血清総蛋白, A/G 比, α, β, γ-グロブリン量, T.T.T., クンケル試験, 高田反応, 血清コレステロール量, 血清アルカリフォスファターゼ等を服用の前中後に比較検討し, その大部分は正常範囲内にあつた。うち比較的影響が明らかに認められたものは B.S.P. 停滞値及び血清コレステロール量で B.S.P. 停滞値は実験前いずれも 5%以内にあつたが, 実験中 I~VI 周期で 66.7%, VII~XII 周期

第14図 実験周期別にみた P.S.P. 停滞値



66.7%, XIII~XVIII 周期で 57.1%, XIX~XXX 周期で 50%となり, 実験中止後 I~III 周期でも未だ 50%を示していたが, その後漸次回復し, 中止後 IV~VI 周期で 33.3%を示した(第14図)。血清コレステロール量(第15図)は実験前の平均値が 211.6 mg/dl であつたが実験中は I~VI 周期で 249 mg/dl, VII~XII 周期で 219.8 mg/dl, XIII~XVIII 周期で 251.7 mg/dl, XIX~XXIV

周期で 281 mg/dl となり, かなり増加しているが, 実験を中止すると I~III 周期後 240 mg/dl, IV~VI 周期で 215 mg/dl となるから, この場合にも比較的速やかな回復傾向が認められた。

(9) 腎機能

腎機能として尿中蛋白, 沈渣, 濃縮力試験, PSP 試験, 尿素-N等(第10表)について検査したが実験の前中後を通じいずれも異常値或いは異常傾向を推定する如き成績は全く認められなかった。

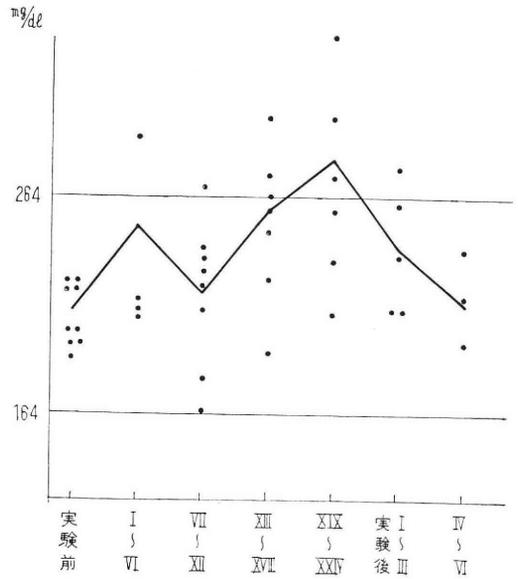
(10) 副腎皮質機能

本剤の副腎皮質機能に及ぼす影響は尿中 17-KS 値(第16図), 17-OHCS 値(第17図)並びに Thorn 氏試験(第18図)等によつて検査し本剤の長期服用によつて若干抑制される如き傾向が認められた。

(11) 服用中止例について(第11表, 第19, 20図)

対象33例中, 服用を中止したものは14例, 42.4%である。その原因としては内服が面倒なため中止したものが最も多く(78.6%), 副作用のため途中服用中止の止

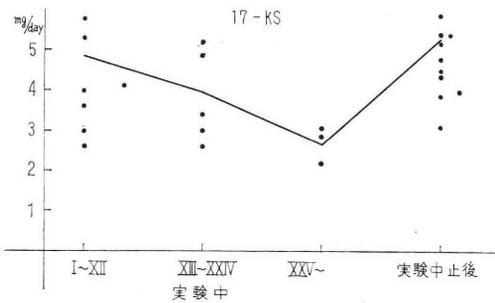
第15図 実験周期別にみた血清コレステロール量



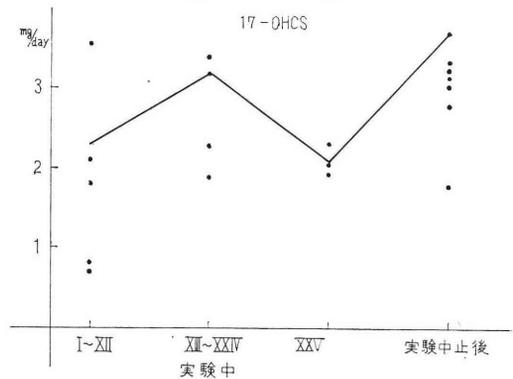
第10表 腎機能検査成績

腎機能検査種目	検査方法	投与前の検査値範囲	投与中の検査値範囲	投与後の検査値範囲	正常値範囲
濃縮力試験	Fishberg氏濃縮試験	1.022	1.022以上	1.022以上	1.022以上
P.S.P. 試験	15分試験法	25~50	20~60	25~60	25%(15')以上
尿素-N量	微量拡散法	9.5~17.0	10.0~17.0	9.0~16.5	5~17mg/dl

第16図



第17図



むなきに至つた症例は全体のわずか9.1%を占めるにすぎない。

(12) 実験中並びに中止後の妊娠, 分娩, 新生児について

服用中妊娠した症例は皆無であつたが, 生児を希望し服用を中止した3例(第12表)では2例が中止後1周期で, 1例が3周期でそれぞれ妊娠し, 妊娠中異常なく満期正常分娩をした。又それらの新生児には性器その他に異常が認められなかった。

〔IV〕 総括並びに結論

以上, 中馬氏等によつて新たに創製された 19-Nor-ethinyl testosterone 5 mg と ethinylestradiol-3 methyl-ether 50  $\gamma$  とを含む Sophia 錠を用いて健康成熟婦人33例, 575周期最高30周期に亘つて排卵抑制作用延いては避妊効果について検討し, 概ね次の如き成績を取めた。

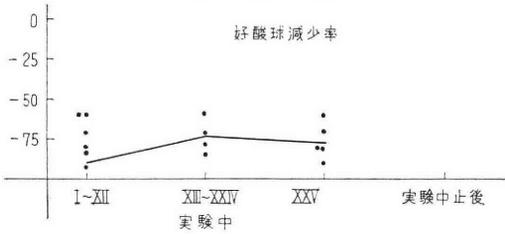
(1) 服用中の月経周期は服用前のそれに比し著しい相異を認めがたいが, 服用を中止した場合には若干延長す

第 11 表 服用中止の原因と頻度

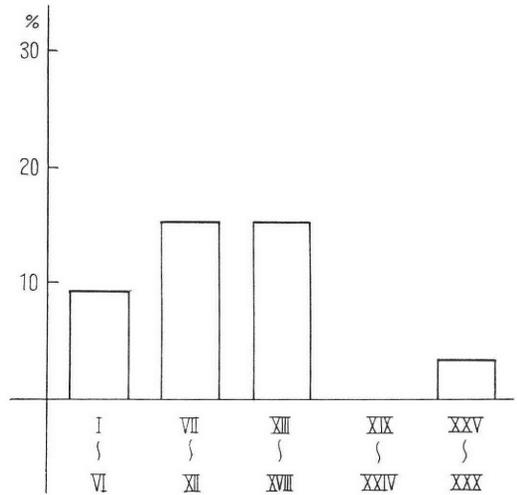
註：( )は%

実験周期	I ~ VI	VII ~ XII	XIII ~ XVIII	XIX ~ XXIV	XXV ~ XXX	計
服用中止の理由						
破綻出血無月経のため	0	0	0	0	0	0/33 (0)
出血以外の副作用のため	0	1	2	0	0	3/33 (9.1)
内服面倒のため	1	3	3	0	0	7/33 (21.2)
生児希望のため	2	1	0	0	1	4/33 (12.1)
計	2/33 (9.1)	5/33 (15.2)	5/33 (15.2)	0/33 (0)	1/33 (3.0)	14/33 (42.4)

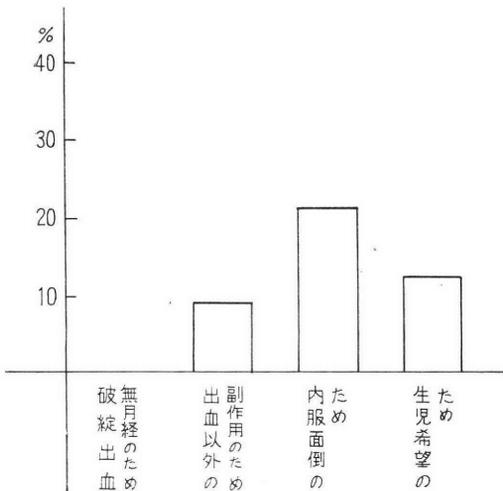
第 18 図



第 20 図 服用中止の周期別発生頻度



第 19 図 服用中止の原因別発生頻度



第 12 表 実験中止後の妊娠、分娩例

症例番号	氏名	投与期間(周期)	投与中止の理由	妊娠時期投与中止後の月経周期	分娩			新生児の異常の有無
					分娩	自然流産	人工流産	
1		4	生児を希望	3	正常分娩 42 w			♂ 3200g 異常なし
2		13	〃	1	〃 39 w			♀ 2800g 異常なし
3		28	〃	1	〃 40 w			♂ 3700g 異常なし

るが如き傾向があり, それが漸次回復する事を知った。

(2) 服用中の月経持続期間は短縮, 経血量は減少し, 各種の月経随伴症状は認められなかった。実験中無月経を認めた頻度は 1.6% であったが, 同一例で反復又は持続したものはなく, 又服用周期数との間に一定の相関関係も認められなかった。服用中の破綻出血もわずか 1.7% 程度にすぎず, その大半が spot 程度に終るため, 臨床応用面での不都合は全く認められなかった。

(3) 実験中の基礎体温曲線は服用後直ちに上昇し, 中止後下降する服用型曲線を示すものが大部分であった。

(4) 子宮内膜像, 腔内容塗抹像, 頸管粘液所見や尿中 gonadotropin, estrogen, pregnandiol 量に及ぼす影響等から実験中の活性黄体が否定されるため, 本錠の排卵抑制効果が立証された。これは長期間反復投与しても同様である。しかし乍ら服用を中止した場合には, この様な各種の抑制成績は速やかに回復した。従つて服用ホルモンの影響は恐らく可逆的であり, 又その作用が中枢性機序を介しているものであることが強く推定される。これは又避妊効果の面からも強く裏づけされる。

(5) 実験中特記すべき副作用は認められなかった。

(6) 肝機能に及ぼす影響については, B.S.P. 停滞値並びに血清コレステロール値の若干増加する如き傾向を認めたが, それらの逸脱程度は極めて軽度であり, 又服用中止後速やかに回復した。

(7) 腎機能へは特記すべき影響が認められなかった。

(8) 副腎皮質機能へは尿中 17-KS, 17-OHCS 値より若干抑制する如き傾向を認めた。しかし Thorn 氏試験では一定の傾向が認められなかった。

(9) 服用中止例は 42.4% に認められた。その中止の理由としては内服が面倒なためというのが最も多く (21.2%), 出血その他の副作用に基づくものは極めて少なかった。又現在までに重篤副作用例は認められていない。

(10) 服用を中止した場合には, 比較的速やかに排卵機能が回復し, たちまち妊孕性を獲得するに至るものと思われる。すなわち生児を希望するため服用を中止した 3 例は何れも現在既に満期出産し, 又それらの新生児にも性器その他の身体的異常が全く認められていない。

(11) 以上の如き成績を得たが, これによつて本錠を直ちに無制限に長期連用してもよいということにはならない。そこにはなお幾多未解決の問題があるからであ

る。例えば実験中止例のその後の性機能その他の諸問題を観察することが必要であるが, それは目下研究中で未だ結論を得ていない。

本論文の要旨は昭和 37 年日本産婦人科学会総会, 内分泌学会総会, 不妊学会総会に於て報告した。最後に帝國薬器製薬株式会社の御支援に感謝する。

## Ovulation-Inhibiting and Contraceptive Effects of Sophia

Chiaki Sawasaki, Shigeo Takagi, Isamu Maeda and Motoi Nagakura

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Nihon University

Sophia Tablets invented by Chuma *et al.*, each containing 5 mg. of norethisterone and 50  $\gamma$  of ethinylestradiol-3-methyl-ether, were given periodically to 33 married women of multigravida or multipara during total of 575 menstrual cycles and mainly the ovulation-inhibiting and contraceptive effects were examined. The results are as follows: 1) During administration of the tablets, neither special side-effects nor the sign of conception was found in any case. No remarkable change in the periodicity but shorter duration of menstruation and reduced amount of menstrual blood were noted. 2) As for liver function, the elimination of BSP was delayed and the level of serum cholesterol was slightly elevated, and for adrenal cortical function, urinary 17-KS and 17-OHCS were decreased. 3) The inhibitory effect of these tablets on the ovulation was confirmed by the B. B. T. curve, findings of the endometrium, the vaginal smear and the mucus of cervical canal, and the amount of urinary gonadotropin, estrogen, and pregnandiol. The intervention of the central mechanism in the inhibitory action of these tablets was suggested. The above-mentioned findings, however, were quickly normalized after cessation of the medication and the fertility was also recovered in a short time in many of the cases. Moreover, no abnormality was found in the sexual organs of babies delivered from mothers who had been pregnant after cessation of the medication.

From these results, it is suggested that the effects of these tablets are reversible. More and careful examinations on this line are still going on.

## 当科不妊外来患者の統計的観察 (1962年6月～1964年2月)

Statistical Analysis of the Outpatients in our Sterility Clinic from June  
1962 to February 1964

新潟大学医学部産婦人科学教室 (主任：鈴木雅洲教授)

講師 岡村 泰 副手 滝波 祐子  
Yasushi OKAMURA Sachiko TAKINAMI

大学院学生 堤 志津 小田島 栄一 吉田 豊  
Shizu TUTUMI Eiichi ODAZIMA Yutaka YOSHIDA  
杉田 茂仁 会田 雄一 阿部 進  
Shigehito SUGITA Yuuichi AIDA Susumu ABE

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Masakuni Suzuki)

昭37.6.12, 当科に不妊外来が発足して以来, 昭39.2.29までの1年9カ月に取扱った患者470名について統計的観察を試みた. 総外来患者に対する頻度は昭38年度で8.5%にあたり, 25~31歳が62.3%を占め不妊期間5年迄の者が77.4%を示し, 職業分布では主婦(39.8%)について勤務人が26.4%と多く, 既往症では虫垂炎, 結核, 後屈手術……の順であつた. 検査成績で基礎体温, 頸管粘液検査, 子宮内膜診, HSG, Rubin test, 精液検査, 頸管粘液精子貫通試験についてそれぞれの成績を述べたが, これらの検査により判明した最終不妊因子の内訳では子宮内膜因子が33.9%と最も多く, 次いで男性因子25.7%, 卵管因子20.6%の順で, 以下排卵因子, 頸管因子の順であつた. 治療で81例が妊娠し, 全患者の17.2%にあたり, この人工受精例を除く47例では内膜因子治療で妊娠に成功した例が最も多かつた. またAID 58例中27例, AIH 27例中7例の妊娠確認例が見られた.

### 緒 言

社会状況の変化から家族構成は小家族化し, 夫婦間が不妊である事の心理的影響を大きくすると共に, 一方受胎調節による計画出産から養子に出す夫婦はなくなつて一層に不妊である悩みを大きくする為か, 近年不妊を訴えて外来を訪れる患者が多くなつている. しかも挙児を切望する余り患者の再来率は他疾患群患者に比して高く, 一般再来患者のうち不妊患者の占める割合が多くなつた為に, 当科に於いても昭和37年6月より不妊外来を設立し現在に至つている.

既に我々は不妊外来設立前の臨床統計について発表し<sup>1)</sup>ているが, 今回これらの成績や諸家の統計と現外来成績を比較検討する為に, 不妊外来設立後本年2月迄の1年9カ月と云う短期間ではあるが, まとめる機会を得

たので之に報告する.

### 対 象

昭和37年6月12日, 不妊外来設立以来昭和39年2月29日迄に当科不妊外来を訪れた不妊患者の全病歴より調査した. なお今回は通院中止患者の予後についての調査を行っていない.

実際の外来患者の中では, 受胎調節解除後に仲々妊娠しないと訴えて精査を希望し来院する患者も少なくないが, 今回は実際の不妊期間が1年未満の者については対象より除外した.

### 成績ならびに考按

(1) 不妊患者の頻度

不妊症の頻度については統計として取扱う患者の不妊

第 1 表 当科不妊外来患者数 (昭和 37.6~昭和 39.2)

年 度	昭和 37 年度 (6~12 月)	昭和 38 年度	昭和 39 年度 (1~2 月)
総 外 来 患 者 数		3981	1315
不 妊 外 来 取 扱 数	172 (81+70+21)	339 (70+21+168+80)	151 (21+80+50)
%		8.5	11.2
年 度 新 患 数	172	248	50
その後の動態	昭 37	(81)	
	昭 38	((70))	(168)
	昭 39	((21)))	((80))

( ) その年度のみ (( )) 翌年度継続 ((( ))) 翌々年度継続

第 2 表 現年齢と不妊期間の分布

期間年	年 齢															計	%	
	~20	~21	~22	~23	~24	~25	~26	~27	~28	~29	~30	~31	~32	~33	~34			~35
1~	0	3	1	3	4	16	14	2	6	5	4	4	5	1	0	0	68	14.5
2~	1	0	1	9	6	11	13	11	5	8	10	8	3	3	3	4	96	20.4
3~		1	1	2	7	7	10	11	8	10	12	7	2	3	4	4	89	18.9
4~			1	1	2	3	13	5	1	10	8	9	3	0	1	1	58	12.3
5~						5	2	6	8	11	8	6	3	0	0	4	53	11.3
6~						1	2	4	4	3	8	7	3	2	4	4	42	8.9
7~						1	1	2	3	2	5	4	4	2	1	2	27	5.7
8~									2	0	2	0	1	1	1	2	9	1.9
9~										1	0	0	1	1	0	2	5	1.1
10~													4	0	0	4	8	1.7
11~														1	2	2	5	1.1
12~															2	0	2	0.5
13~														1	0	0	1	0.2
14~												1	0	0	1	1	3	0.6
15~																4	4	0.9
計	1	4	4	15	19	44	55	41	37	50	57	46	29	15	19	34	470	100
%	0.2	0.9	0.9	3.2	4.0	9.4	11.7	8.7	7.9	10.6	12.1	9.8	6.2	3.2	4.0	7.2	100	

期間によつて異なることは勿論であるが、その診療機関の病歴保存方式によつて年間総外来患者数は同じであっても、数年間に及ぶ場合、一連番号方式と年度別整理方式では数年間の統計となると厳密には成績が変つてくることになる。米国等で採用されているその病院等に於ける個人登録式病歴保存様式を行つて総外来患者に対する頻度を示すのが最も正しいものと思われるが、当科に於いても年度別整理方式を他科に準じて採用している為に期間に就ての頻度を示した。

即ち第 1 表の如くで、不妊外来開設以来 1 年 9 カ月で 470 名の患者を取扱つており、昭和 38 年度では総外来患者数の 8.5% に当たる。これを当科の不妊外来設立前の統計と比較して見ると、前統計が不妊を訴えたものす

べてを対象にしているにも拘らず、これを上廻る成績であつて、やはり外来設立後に不妊患者が多く訪れている事がわかる。しかも今回の統計には新来のみで不妊外来に通院しないものを含めて居ないから、実際の不妊患者の総外来受診頻度はこれをはるかに上廻るものと見做される。

諸家の報告<sup>4)-23)</sup>と比較すると当科不妊外来患者の頻度は中間を示し、決して低率とは思われない。

(ちなみに昭和 37 年度と昭和 38 年度からの同一患者の継続通院状況をも下欄に示した)。

(2) 現年齢と不妊期間

現年齢も不妊期間も初診時に於ける満年数をもつてし、1 年未満の月数は切り捨てて集計した。その分布は

第5表 既往症

患者数	なし		あり		総数	結核	虫垂切除	後屈手術	開腹術	外妊	附属器炎	伝染病	性病	その他
	なし	あり	なし	あり										
470	213	257	310	52	126	43	34	10	6	14	0	25		
%	45.3	54.7	%	16.8	40.6	13.9	11.0	3.2	1.9	4.5	0	8.1		

第2表に示す如くである。

現年齢については患者の大部分が25~31歳に分布し、全体の62.3%を占めている。また不妊期間では5年までの小計が77.4%と大半を占め、そのうち2年以上3年未満が20.4%で最高のピークを示した。

また34~35歳の患者では不妊期間から見た分布に山が見られず、15年以上の不妊期間を有する患者さえも訪れていることは、如何に不妊患者が根強く挙児を望んでいるかを示すものであろう。

この成績を諸家<sup>(4)(7)(16)(18)(23)</sup>の報告と比較して見ても、年齢分布についてはまったく同様である。

(3) 患者の職業分布

不妊症の診療にあたっては規則正しい B.B.T. の記載を例にとつて考えて見ても、患者の正しい理解と協力が必要であることは云うまでもなく、また幾つかの詳細なる不妊因子の分析には可なりの社会的制約からの障害も考えられるから成績の報告に当つて職業分布を示す事が必要であると思う。

当外来の本期間における不妊患者取扱数470名の職業分布は第3表の如くで、主婦が39.8%と最も多いが、次いで勤務婦人が26.4%と多く、農婦は15.1%に過ぎなかつた。患者はほとんどが本県人で若干の隣県人を含むに過ぎないが、農業県としての特異性は見られなかつたことは社会医学的考察の余地があろう。

第3表 患者の職業分布

患者数	農業	勤務婦人	自宅手職	商業	主婦	その他
470	71	124	8	5	187	75
%	15.1	26.4	1.7	1.1	39.8	15.9

第4表 夫の職業分布

患者数	農業	勤務者	自宅手職	商業	その他
470	79	260	24	34	73
%	16.8	55.3	5.2	7.2	15.5

(4) 夫の職業分布

第4表に示す如くで、患者の夫の職業についても本県の特異性が見られず、勤務者が55.3%と大半を占め、農業は16.8%にすぎない。

(5) 既往症

患者の既往症の有無について分けると、第5表の如く

で、「あり」と「なし」とが各々約半数ずつとなつている。次に「あり」と答えた既往疾患の内訳は、同一患者が二つ以上の疾患をもつ場合もあり、その重複率は1.2であつたが、その内訳も表の如くである。即ち、虫垂切除が40.6%と第1位を占め、結核が16.8%とこれにつき、以下後屈手術、開腹術の順であつた。ただし、既往症が不妊の原因を必ずしも示すものでない事は当然である。

(6) 原発性不妊と続発性不妊の頻度

第6表に示す如く、470例中原発性不妊は354例(75.4%)、続発性不妊は116例(24.6%)で、林<sup>(6)</sup>(原発不妊67.2%、続発不妊32.8%)、五十嵐<sup>(16)</sup>(原発不妊75.6%、続発不妊24.4%)等諸家の報告とほぼ一致している。

第6表 原発性不妊と続発性不妊の頻度

患者数	原発性	続発性
470	354	116
%	75.4	24.6

(7) 続発性不妊の最終妊娠歴

続発性不妊患者116名の最終妊娠歴は第7表の如くで、自然流産が52.6%で最も多く、次いで人工中絶26.7%、分娩19.8%、帝王切開0.9%の順であつた。なお諸家の報告では人工中絶後が最も多いとする者<sup>(5)(16)(18)(20)(22)</sup>もあるが、われわれと一致する順位<sup>(11)(14)(17)</sup>の報告者も少ない。

第7表 続発性不妊の最終妊娠歴

患者数	自然流産	人工中絶	分娩	帝王切開
116	61	31	23	1
%	52.6	26.7	19.8	0.9

(8) 患者の通院状況

当不妊外来を訪れた患者のうち、どの程度が検査ならびに治療を受けているかは、その統計資料の内容の程度を示すものとして必要と思う。

その調査の結果は第8表に示す如くで、初診のみのは7.7%、検査のみのものが31.3%、治療も受けた者61.0%を示した。これを不妊外来開設前の統計<sup>(9)</sup>と比較してみると、初診のみが27.1%—7.7%と著明に減少し、治療も受けた者が29.5%—61.0%と非常に増加

第 8 表 通院 状 況

	例 数	%	妊娠数	%
初診のみ	36	7.7		
検査のみ	147	31.3		
治療もした	287	61.0	81	28.2
計	470		31	17.2

第 10 表 検査 (2) CMT

患者数	検査数	不全有	不全無
470	427	126	301
%	90.9/100	29.5	70.5

している。

(9) 諸検査と成績

1) 基礎体温

470 例の全例に基礎体温を測定させたが、少なくとも数周期に亘ってそれを観察し診断し得たものを被検者数としたが、その結果は第 9 表の如くで、一相性を示すものは 11.5%，二相性を示すもの 88.5% であつた。二相性を示す患者の基礎体温の型の分類については、同一患者でも必ずしも一定でなく、資料のとり方に困難さがある。よつて試みに或る期間中に外来を訪れていた患者の二相性を示した 49 例について観察し、松本氏分類に従つて型分類を行つた結果は第 9 表下欄に示す如く、第 I 型、第 II 型がその半数を占めている。

第 9 表 検査 (1) B.B.T.

患者数	被検者数	一相性	二相性
470	425	49	376
%	90.4%/100%	11.5	88.5

二相性 B.B.T. の型分類の分布 (松本氏分類)

患者数	症例数	I	II	III	III'	IV	V
470	49	17	13	4	2	8	5
%	10.4/100	34.7	26.5	8.2	4.1	16.3	10.2

2) 頸管粘液結晶像検査 (CMT)

当科不妊外来にて少なくとも一周期以上 CMT を行つてその経過を追求し得たものは 427 例で、排卵期に 0.2 cc 以上採取され、外観が透明で、10 cm 以上の牽糸性を有し、室温自然乾燥に於いて全定型的羊歯葉状結晶形成を示す者を「不全なし」とし、然らざるものを「不全あり」とした結果は第 10 表に示す如くで、「不全なし」が 70.5% であつた。

本検査も不妊発足前の統計にくらべ、被検者の比率は 37.4%—90.9% と明らかに増加している。

3) 子宮内膜診

子宮内膜診は炎症ことに慢性炎症 (結核等) の発見に重要であるばかりでなく、異型分泌像による着床障害による不妊因子の有無を知るのに必要である事は云う迄もない。

我々はかかる目的で排卵期に 1 回、排卵後 4~5 日目に 1 回と計 2 回の内膜診を行ない、これを日付診し、BBT, CMT, SI の経過と比較検討しているが、その成績は第 11 表に示す如くであつた。

即ち定型的な周期像を示したものは 32.8% と全体の約 1/3 にすぎず、他は未熟ないし萎縮像や未熟の分泌像、分泌不全像を示したり、或は一般炎症が認められ、結核は 6 例 (2.2%) に認められた。結核性子宮内膜炎の頻度については石橋<sup>10)</sup>も我々とまったく同じ頻度の成績を報告している。

また一般炎症や結核を除いての所謂異常内膜像の頻度は今統計では 53.2% となり、諸家の報告に比して高いが、Hughes<sup>1)</sup>, Grant<sup>2)</sup>, Gilliam<sup>3)</sup>, らとほぼ同程度であつた。

第 11 表 検査 (3) 子宮内膜診 (施行 282 例 59.7%)

	正正常常増増殖殖泌泌	未萎萎縮縮像像	未分分泌のの像像	分不全全泌泌像像	内内膜膜炎炎	結結核核	異異増増殖殖常常像像
例数	108	50	53	40	18	6	7
%	38.2	17.7	18.8	14.2	6.4	2.2	2.5

4) 子宮卵管造影術

本検査は 470 名中 305 名 (64.9%) が当科で受けており、その成績は第 12 表に示す通りである。そのうち両側卵管疎通率が 56.7% で大半を占め、一側のみ通過が 20.7%，両側閉塞例 14.1% であつた。また明らかに不妊の原因となりうる診断された子宮奇型は 4 例であつた。

第 12 表 検査 (4) 子宮卵管造影術

例数	卵管疎通性 (305 例 64.9%)				子宮奇型
	異常なし	一側のみ通過	癒着像	閉塞	
173	63	26	43	4	
%	56.7	20.7	8.5	14.1	1.3

5) 卵管通気法

当科不妊外来では主として Rubsns-test が行われ、470 名中 185 例 39.4% が本検査をうけている。その成績の内訳は第 13 表に示す如くで、正常型は 134 例 (72.4%) と大多数を占め、次いで一側通過 10.3%，閉塞型

第13表 検査(5) Rubin test  
(施行185例, 39.4%)

	正 常	異 常			
		一側通過	攣縮型	癒着型	閉塞型
例 数	134	19	7	8	17
%	72.4	10.3	3.8	4.3	9.2

第15表 検査(7) 頸管粘液精子貫通試験  
(施行106例, 22.6%)

	Huhner		Miller-Kurzrok	
	96 (90.3%)		10 (9.4%)	
判 定	+	-	+	-
例 数	55	41	7	3
%	51.9	38.7	6.6	2.8

第14表 検査(6) 精液検査(施行189例, 40.2%)

万	正 常	6000> S ≥4000万	4000> S >2000万	2000≥ S 万	0	運動率<50% 生存率>20%
例 数	45	17	33	38	56	3
%	23.8	9.0	17.5	20.1	29.6	
95 (50.3%)				94 (49.7)		

第16表 判明不妊因子の内訳とその頻度

総患者数	検査完了数	不妊因子総計数	重複率	排卵因子	卵管因子	子宮内膜因子	頸管因子	男性因子	因子不明
470	398	495	1.24	49 9.9%	102 20.6	168 33.9	44 8.9	127 25.7	5 1.0

9.2%であった。

6) 精液検査

本検査は4日以上禁欲日数をおいて検査したものを被検者としたが、不妊患者470名中189名の夫(40.2%)に施行されたが、その検査の成績別頻度は第14表に示す如くで、精子数について見ると正常群(1cc 当り6000万以上)は23.8%にすぎず、絶対的男性不妊と考えてよい1cc 2000万以下の群と無精子症を含めると49.7%と検査群の約半数を占めている。これは諸家の報告とほぼ同様の結果を示している。

7) 頸管粘液精子貫通試験

本検査として Sims-Huhner test と Miller-Kurzrok test を施行したものは第15表の如く106例(22.6%)で主として Huhner test が行なわれているが、これは本法で疑わしい者に Miller-Kurzrok test が行なわれた為と考える。両検査を通じて陰性者が41.5%に見られている。

(10) 判明不妊因子の内訳とその頻度

不妊患者470名中、一応検査が完了して原因と思われるものが判明したものは(どうしても不明であった5名を加えて)398名あり、その内訳は第16表の如くで、不妊因子重複率は1.24であった。因子の内訳では一般炎症を含めての子宮内膜因子が33.9%と最も多く、次いで男性因子(25.7%)、卵管因子(20.6%)、以下は排卵、頸管因子の順であった。

第17表 妊娠例(人工受精例を除く)

主なる因子	例 数	%
排 卵 因 子	2	4.3
卵 管 因 子	9	19.1
頸 管 因 子	4	8.6
内 膜 因 子	31	65.9
不 明	1	2.1
計	47	

(11) 妊娠成立例とその主要因子

検査が完了して、不妊の原因が判明し、当不妊外来にてその治療を行なうことにより妊娠に成功し、それを当科で確認し得た例は81例であった。これは本期間中の不妊外来患者総数470名の17.2%にあたる。そのうち人工受精施行例を除いた47例について、主要因子別に分けて眺めると次の第17表に示した如く内膜因子の治療により妊娠したと思われる者が31名(65.9%)と最も多く、服いで卵管因子、頸管因子、……の順であった。なお頸管因子の4例には本因子で AIH を施行して妊娠した例は含んでいない。

そもそも不妊患者は、不妊の原因とその程度によつて全く治療を断念する者も多く、殊に卵管因子の患者に至つてはその傾向も強いので、各因子患者によつて治療を受ける率はその因子改善の難易性に左右される。従つて本表の%が即ち各因子の妊娠成功率を示すものでない事

第 18 表 人工受精とその成績  
(施行 85 例, 18.1%)

AID	58	妊娠 確 認	27	46.6%
		未成功不確認	31	53.4%
AIH	27	妊娠 確 認	7	25.9%
		未成功不確認	20	74.1%

は云う迄もない。

#### (12) 人工受精とその成績

人工受精は AIH, AID を含めて 85 例に施行され, その内訳と妊娠確認例数は第 18 表に示す如くである。AID はほとんどが無精子症に行なわれ, AIH はほとんどが 2000~3000 万程度の精子減少症に行なわれている。なお AID 施行患者には内膜因子の合併例が多く, AIH 施行患者には若干の頸管因子患者を含んでいる。

本成績を当科不妊外来発足前の成績<sup>19)</sup>と比較すると, AID については発足前 5 年間の 83 例中妊娠例 27 例と低値であるにも拘らず, 本調査期間では 1 年 9 カ月で 58 例中 27 例(46.6%)の妊娠数を見ており, 成績では明らかなる向上を示している。また AIH については前 5 年間で妊娠例は 27 例中 1 例にすぎなかつたに反し, 本期間中では 27 例中 7 例の成功を見ている事からしても改善が見られた事は喜ばしい。

#### 総括ならびに結論

昭和 37 年 6 月 12 日, 当新潟大学産婦人科不妊外来が発足して以来, わずか 1 年 9 カ月間ではあるが, この間の不妊患者 470 名について, その患者の性質ならびに検査と治療について統計的観察を行ない次の結果を得た。

1) 総外来患者に対する不妊外来患者の比率は昭和 38 年度に於いて 8.5%にあたり, 昭和 32 年度から昭和 36 年度までの比率のどれよりも高く, 明らかなる増加を示していた。

2) 患者の分布を現年齢と不妊期間について見ると, 25~31 歳が 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) 患者及び患者の夫の職業分布では, 諸家の報告と同様で, 本県の独自性がみられず, 患者自身については主婦が 39.8%で最も多いが次いで勤務婦人が 26.4%と多く, これは不妊であることとも関係しているものと思われる。

4) 既往症では「あり」が 54.7%で, このうちでも虫垂炎が最も多く, 次いで結核, 後屈手術の順になっている。

#### 5) 検査成績では

① B.B.T. は 425 例のうち 88.5%が二相性を示し

ていた。

② CMT は 427 例中 70.5%が正常であつた。

③ 子宮内膜診施行の 282 例中, 増殖期, 分泌期を通じて正常像を示すものは 33.8%にすぎず, 結核性内膜炎は 6 例に証明された。

④ 子宮卵管造影は 305 名が検査をうけ (64.9%), 両側通過が 56.7%で大半を占め, 一側のみが 20.7%, 両側閉塞が 14.1%であつた。

⑤ 卵管通気法は 135 名 (39.4%) がうけており, そのうち 134 名 (72.4%) が正常型であつた。

⑥ 精液検査は 189 名の不妊患者の夫に行なわれ, 49.7%に明らかなる男性不妊因子を認めた。

⑦ 頸管粘液精子貫通試験は 106 名 (22.6%) に行なわれ, 58.5%が陽性と診断された。

6) 判明最終不妊因子の内訳では子宮内膜因子が 33.9%と最も多く, 次いで男性因子 25.7%, 卵管因子 20.6%の順で, 以下排卵因子, 頸管因子の順であつた。なお因子重複率は 1.24 であつた。

7) 妊娠成立例は 81 例で全患者 470 名の 17.2%にあたる。

8) 人工受精を除いた妊娠成功の 47 例を主要因子別に眺めると内膜因子の治療により妊娠したと思われる者が最も多く, 次いで卵管因子, 頸管因子, ……の順であつた。

9) 人工受精の成績は結果の不確認者が多かつたが, AID は 58 例中 27 例 (46.6%), AIH は 27 例中 7 例 (25.9%)の妊娠確認例を見ている。

最後に御指導, 御校閲を賜つた鈴木雅洲教授に深謝する。なお, 本稿要旨は第 32 回日本不妊学会関東地方部に於いて発表した。

#### 引用文献

- 1) Hughes, E. C. & Lloyd, C. W.: Amer. J. Obstetr. Gynec., 59: 1292(1948).
- 2) Gillam, J. S.: Fertil. & Steril., 6: 18(1955).
- 3) Grant, A.: Int. J. Fertil., 4: 315(1959).
- 4) 林義夫他: 日不妊会誌, 3: 54(1958).
- 5) 川中子春江他: 日不妊会誌, 3: 292(1958).
- 6) 鷺見敏他: 日不妊会誌, 3: 444(1958).
- 7) 足高善雄他: 日不妊会誌, 4: 12(1959).
- 8) 山本嘉三郎他: 日不妊会誌, 4: 18(1959).
- 9) 美並義博他: 日不妊会誌, 4: 55(1959).
- 10) 藤生太郎他: 日不妊会誌, 4: 104(1959).
- 11) 大山典夫他: 日不妊会誌, 4: 409(1959).
- 12) 御園生雄三他: 日不妊会誌, 4: 410(1959).
- 13) 品川信良他: 日不妊会誌, 5: 59(1959).
- 14) 本田精他: 日不妊会誌, 5: 65(1959).
- 15) 野田克己他: 日不妊会誌, 5: 193(1959).
- 16) 林基之他: 日不妊会誌, 6: 142(1961).

- 17) 西田悦郎他：日不妊会誌, 6 : 147 (1961).
- 18) 五十嵐正雄他：日不妊会誌, 6 : 92 (1961).
- 19) 岡村泰他：新潟医学会誌, 76 : 881 (1962).
- 20) 石橋享規他：日不妊会誌, 7 : 79 (1962).
- 21) 藤原幸郎他：日不妊会誌, 7 : 213 (1962).
- 22) 新野香逸：日不妊会誌, 7 : 241 (1962).
- 23) 坂倉啓夫：第 13 回日本産科婦人科学会宿題報告要旨 (1961).

### Statistical Analysis of the Outpatients in our Sterility Clinic from June 1962 to February 1964

**Yasushi Okamura, Sachiko Takinami,  
Shizu Tutumi, Eiichi Odazima,  
Yutaka Yoshida, Shigehito Sugita,  
Yuichi Aida and Susumu Abe**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Masakuni Suzuki)

Statistical analysis was made an attempt on 470 sterile female patients who visited to our Sterility Clinic from June 1962 to February 1964. Their incidence was 8.5 per cent of all gynecological

outpatients, of which 75.4 per cent was primary type.

Regarding the age at the time of their first visit, the age group of 25-31 was the most frequent. The frequency was 62.3 per cent.

The results of our examination were as follows: basal body temperature was observed on 425 cases, of whom 88.5 per cent was bi-phasic; cervical mucus test was performed on 427 cases, in whom 70.5 per cent was decided on normal secretion; histological findings of uterine endometrium were observed on 282 cases at the proliferative and secretory phases, in those cases only 33.8 per cent was recognized as normal, and others were diagnosed to acute or chronic inflammations or atypical developments; hysterosalpingography was applied to 189 patients, in whom 72.4 per cent was not found abnormal passage which based on the tubal adhesion, stenosis, and etc.

In final analysis of sterility, endometrial factor was the most frequent (33.9 per cent), spermatoc factor was next (25.7 per cent), and the third was tubal.

There were 81 cases of sterile women who succeeded in pregnancy by treatments, who amounted to 17.2 per cent of all the sterile patients.

# 吉田式造影器に依る子宮卵管造影 特に頸管ならびに内子宮口の形態について

Hysterosalpingography with Special Reference to the figure of the cervix  
and internal os

岡山大学医学部産婦人科教室 (主任 橋本 清教授)

吉田 俊彦 武田 佳彦  
Toshihiko YOSHIDA Yoshihiko TAKEDA  
升本 敬一 相良 祐輔  
Keiichi MASUMOTO Yusuke SAGARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Kiyoshi Hashimoto)

習慣性流早産、不妊症の診断に際し、子宮卵管造影法は、従来より、その有力な補助診断法として使用されて来た。然しながら、造影器の不備のために満足な頸管像が得られず、特に頸管像の重要性が強調されているにも拘らず、診断が困難であつた。著者等は、共同研究者吉田の考案した造影器を使用し、未妊婦 290 例、本質的初産婦 151 例、経産婦 73 例、習慣性流早産婦人 66 例、計 580 例に子宮卵管造影法を施行した結果、次の様な知見を得た。

頸管像は Cylinder 型が最も多い。習慣性流早産婦人の 56.1% は Cylinder 型である。内子宮口幅は、未妊婦 < 本質的初産婦 < 経産婦 < 習慣性流早産婦人の順に広がっている。習慣性流早産婦人の内子宮口幅は、経産分娩未経験婦人のそれより有意の差を以つて広い。内子宮口幅は、月経周期に伴つて変動し、黄動し、黄体期に狭くなる傾向を認めた。

## 〔I〕 緒 言

習慣性流早産、不妊症の診断に際して、子宮卵管造影術は、その有力な補助診断法として、従来より使用され特に、頸管像についての重要性が強調されて来た。然しながら、造影器の不備のために満足な頸管像が得られずその診断が困難であつた。著者等は、共同研究者、吉田の考案した造影器を使用して、未妊婦 290 例、本質的初産婦 151 例、経産婦 73 例、習慣性流早産婦人 66 例、計 580 例に子宮卵管造影法を施行して、頸管の形態、内子宮口の幅、月経周期に伴う内子宮口の変動、撮影時期に依る内子宮口の差等について検討した。

## 〔II〕 実 験

### (1) 実験材料及び実験方法

岡山大学医学部産婦人科教室のホルモンセンターに、来院した婦人、580 例に子宮卵管造影法を実施した。造

影法は、次の如き方法に従つた。

### ① 固 定

Martin 単鉤で、子宮腔部を下方に牽引し、造影用鉗子附導子の先端を閉じたまま、導子を外子宮口に入れる。次いで鉗子を開き、前後唇を狭み固定する。

### ② 造影剤の注入

注射器に造影剤をいれ、鉗子に取りつける。括栓を開放し造影剤 6~8 cc を注入し、子宮腔内に充満した時に鉗子を瞬間ゆるめ、造影剤が流出せんとする時に、再び子宮腔部を圧迫固定すると、末端迄良好な写真を得ることが出来る。

### ③ 撮 影

一次撮影は、注入直後、二次撮影は、水性造影剤ならば、15 分間後、油性造影剤であれば、24 時間後に撮影する。

### (2) 実験成績

1. 頸管像と各 Para 及び習慣性流早産婦人

図 I

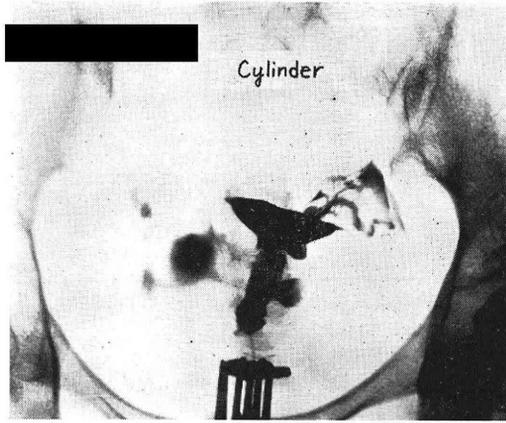


図 II

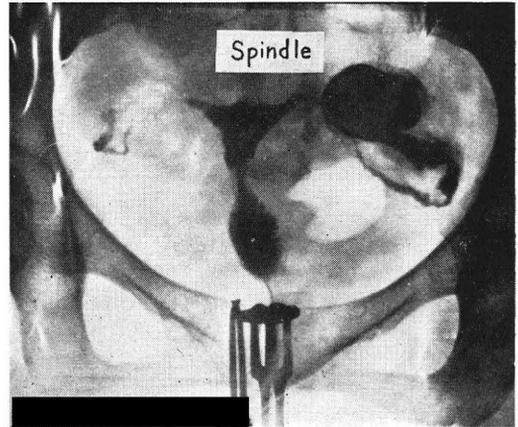


図 III

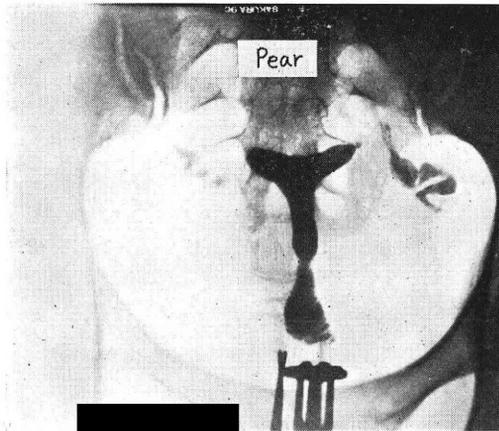


図 IV

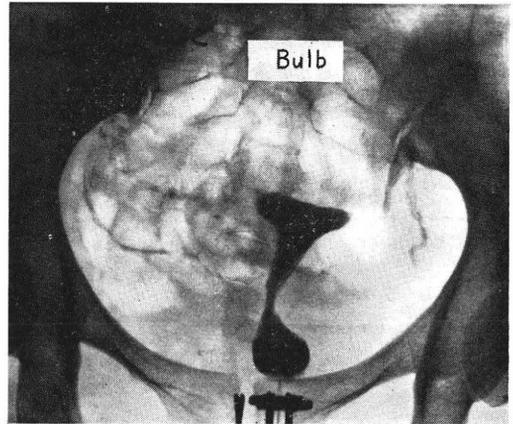


表 I The Relationship between the Difference of Para and the Shape of the Cervix in Hysterosalpingography

		Cylinder	Spin	Pear	Bulb	Total
Nullipara	Cases	81	70	64	75	290
	%	27.8%	24.1%	22.1%	26.0%	100%
Multigravida with Nullipara	"	68	32	29	22	151
	"	45.0%	21.2%	19.2%	14.2%	100%
Multipara	"	44	14	10	5	73
	"	60.2%	19.2%	13.7%	6.9%	100%
Total	"	193	116	103	102	514
	"	37.5%	22.6%	20.0%	19.9%	100%
Habitual Abortion (N.P+M.G with N.P)-H.A	"	37	9	13	7	66
	"	56.1%	13.6%	19.7%	10.6%	100%
(N.P+M.G with N.P)-H.A	"	112	93	80	90	375
	"	29.9%	24.8%	21.3%	24.0%	100%

J. Asplund<sup>1)</sup>に依れば、頸管像は、Spindle 型、Pear 型、Ball 型に分類される。我々は、図 I, II, III, IV に示すように、頸管像を、Cylinder 型、Spindle 型、Pear 型、Bulb 型の 4 型に分類した。これらの型と、未妊婦、本質的初産婦、経産婦、及び習慣性流早産婦人との関係

を調べた(表 I)。

未妊婦では Cylinder 型 27.8%、Spindle 型 24.1%、Pear 型 22.1%、Bulb 型 26.8%と各型が大差なく分布している。本質的初産婦では、Cylinder 型は 45.0%を占め、残りは、Spindle 型 21.2%、Pear 型 19.2%、

Bulb 型 14.6%と分布している。経産婦では, Cylinder 型は 60.2%と半数以上を占め, Spindle 型 19.2%, Pear 型 13.7%, Bulb 型 6.9%と分布し, Bulb 型は 10%に満たない。習慣性流産早産婦人では, Cylinder 型 56.1%と, 経産婦と同様に半数以上を占めているが, Spindle 型 13.6%, Pear 型 19.7%, Bulb 型 10.6%と分布し, 極端に少ない型はない。

2. 内子宮口幅と各 Para

内子宮口幅の分布と各 Para との関係は, 図 V, VI, VII に示す。本質的初産婦, 経産婦の場合は, 習慣性流産早産及び, 人工中絶の経験ある婦人を除外して検討している。内子宮口幅の平均値から見ると, 未妊婦  $4.8 \pm 0.2$  mm, 本質的初産婦  $5.1 \pm 0.5$  mm, 経産婦  $6.2 \pm 0.2$  mm となっており, 未妊婦と経産婦, 本質的初産婦と経産婦との間には, 各々, 有意の差を認めている。

3. 習慣性流産早産婦人の内子宮口幅

習慣性流産早産婦人の内子宮口幅の平均値は,  $6.3 \pm 0.5$  mm であり, その分布状態は図 VIII に示す。習慣性流産早産婦人の内子宮口幅と, 未妊婦, 人工中絶有経験婦人と習慣性流産婦人を除外した本質的初産婦及び経産婦の内子宮口幅とを, 比較検討してみると, 未妊婦  $4.8 \pm 0.2$  mm, 本質的初産婦  $5.1 \pm 0.5$  mm, 経産婦  $6.2 \pm 0.2$  mm, 習慣性流産早産婦人  $6.3 \pm 0.5$  mm となつて, 習慣性流産早産婦人の内子宮口幅が, 最も広いことが解る。なお, 習慣

図 V The Distribution of the Diameters of the Internal Os in Nullipara

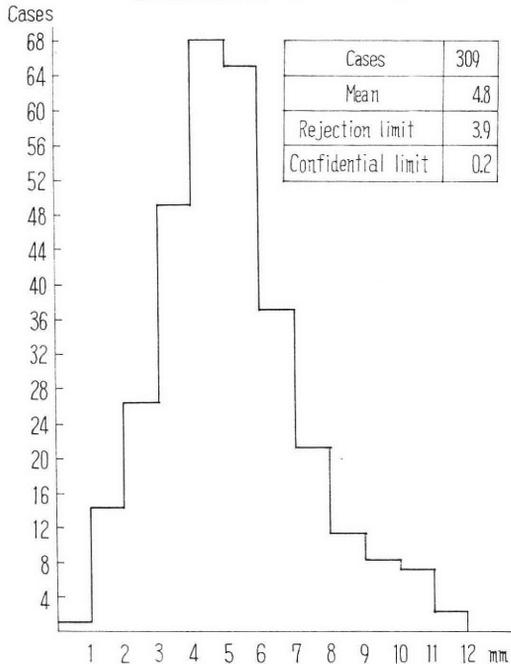


図 VI The Distribution of the Diameters of the Internal Os in Multigravida with Nullipara - (A.A+H.A)

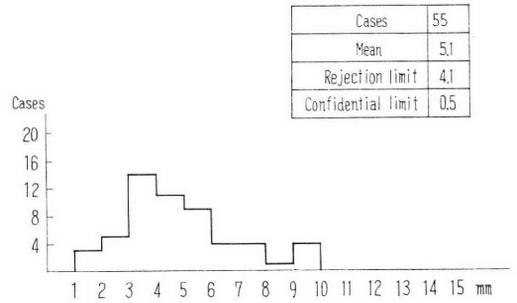


図 VII The Distribution of the Diameters of the Internal Os in Multipara - (Artificial Abortion+Habitual Abortion)

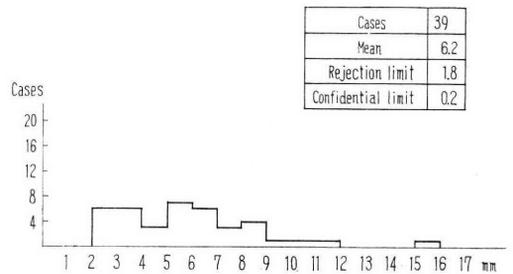
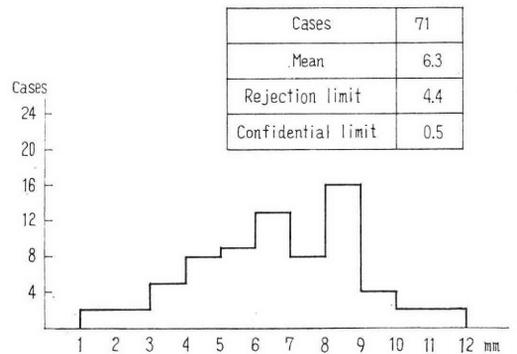


図 VIII The Distribution of the Diameters of the Internal Os in Habitual Abortion

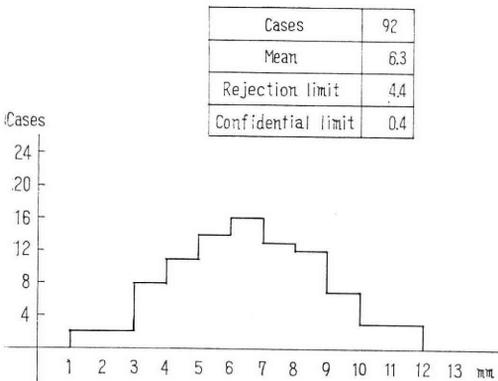


性流産早産婦人と未妊婦, 本質的初産婦との間には, 有意の差を認めるが, 経産婦との間には, 有意の差を認めなかった。

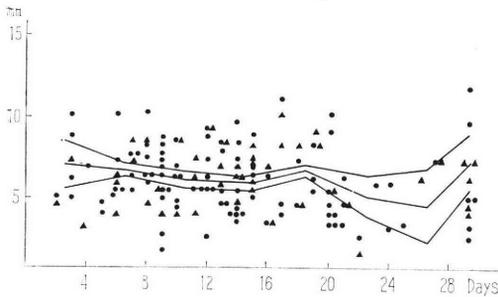
4. 人工中絶の有無と内子宮口幅

人工中絶の経験ある婦人の内子宮口幅の分布は, 図 IX に示す。内子宮口幅の平均値は,  $6.3 \pm 0.4$  mm であり, 経産婦  $6.2 \pm 0.2$  mm よりも広くなっている。更に他の群との比較検討をして見ると, 習慣性流産早産婦人及び経産婦との間には, 有意の差を認めないが, 本質的初産婦及び未妊婦との間には, 有意の差を認めた。

図IX The Distribution of the Diameters of the Internal Os in Artificial Abortion



図XI Changes in the Diameter of the Internal Os Associated with Menstrial Cycle, 2. Multigravida with Nullipara



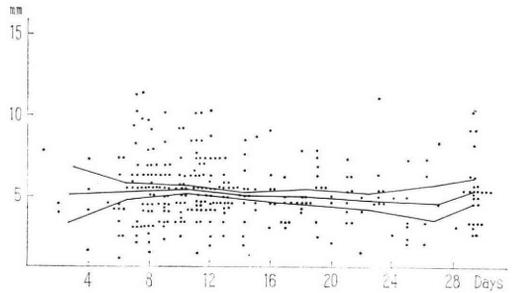
表II Difference in Diameters of Internal Os between Proliferaty and Secretory Phase

	Proliferative Phase	Secretory Phase
Nullipara	4.8 mm	4.4 mm
Multigravida with Nullipara	6.0 mm	5.2 mm
Multipara	5.5 mm	6.4 mm

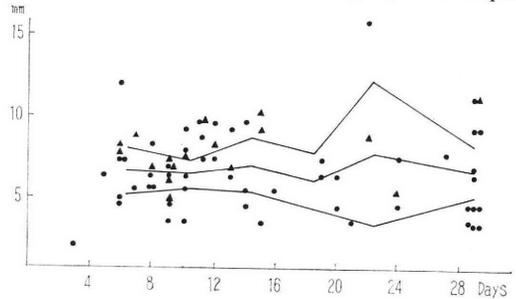
5. 月経周期に伴う内子宮口幅の変動

月経周期に伴う内子宮口幅の変動を、各 Para 別に、図 X, XI, XII に示す。卵胞期、黄体期における、各々の内子宮口幅の平均値は、表IIに示す。例数の少ない経産婦を除いて、未妊婦及び本質的初産婦では、内子宮口幅は、卵胞期よりも黄体期に狭くなる傾向を示している。図 XI, XII において、▲印は、習慣性流早産婦人を示すが、本質的流早産婦人群では、その 59%が、経産婦群では、習慣性流早産婦人の 85%のものが、各々の内子宮口幅の平均を上まわっている。本質的初産婦と経産婦を合わせた場合は、習慣性流早産婦人の 65%が、内子宮口幅は、平均値より広くなっていることを認めた。

図X Changes in the Diameter of the Internal Os Associated with the Menstrial Cycle 1. Nulli-Para



図XII Changes in the Diameter of the Internal Os Associated with the Cycle, 3. Multipara



〔III〕 考 按

我々の使用した、吉田式造影器では、次のような利点が認められた。① 子宮頸管像を、自然の状態に造影出来る。即ち、導子が短いために、変形を来たさず下端迄造影出来る。② 従来の長導子と異なり、子宮腔内の損傷を来たさない。良く用いられる Screw canule の如く頸管内膜を傷つけ、出血や頸管カタルを合併しない。為に、分泌期の末期、胞状奇胎、子宮体癌など、従来の方法では、出血の恐れのある場合にも安全に造影出来る、造影可能な疾患や時期の範囲が広い。③ 患者に与える苦痛が少ない。Screw canule の頸管を拡張する痛み、長導子で子宮内膜を突く痛みはない。④ 固定が容易で熟練を要しない。従来の外子宮口を圧迫閉鎖するものでは、固定に良く習熟せぬと、造影剤が流出しがちであるが、本器具は、Muzeaux 鉗子を使うことの出来るものは誰でも、容易に使用出来る。

次に造影像について見れば、T. Asplund<sup>2)</sup>に依れば、頸管像は、Spindle 型と Pear 型が、最も普通に見られる型であり、Bulb 型は、非常に少いとしている。我々の症例では、未妊婦は、Cylinder 型 27.8%、Spindle 型 24.1%、Pear 型 22.1%、Bulb 型 26.0%と、各型は、ほぼ均等に分布していた。本質的初産婦では、Cyl-

der 型 45.0%, 経産婦では, Cylinder 型 60.2%, 習慣性流早産婦人では, Cylinder 型 56.1% となっている. Bulb 型は, 未妊婦を除いては, すべて最少であった.

Palmer 並びに Lacombe<sup>3)</sup> に依り gaping internal os の存在が, 習慣性流早産の成因として記載されて以来, Lasch<sup>4)</sup>, Mann<sup>5)</sup>, 渡辺(金)<sup>6)</sup>, McDonald<sup>7)</sup>等に依り次々と発表され, 諸家の注目を浴びている頸管無力法の頸管像は, 所謂 Cylinder 型であるとされている. 我々の症例でも, 習慣性流早産婦人の 56.1% が, Cylinder 型を示していることは, これらの報告と一致する. 然し, Cylinder 型について言えば, 未妊婦 27.8%, 本質的初産婦 45.0%, 経産婦 60.2% と増加している. 習慣性流早産婦人では, Cylinder 型を示さない 43.9% が (うち, Spindle 型 13.6%, Pear 型 19.7%, Bulb 型 10.6% と)各型に, 大差なく分布している事実は, Hysterosalpingography の読影, ことに, 習慣性流早産の診断において注目すべき点であろう.

我々の成績が, 未妊婦  $4.8 \pm 0.2$  mm < 本質的初産婦  $5.1 \pm 0.5$  mm < 経産婦  $6.2 \pm 0.2$  mm であったことは, これ迄の報告と一致している.

内子宮口幅を検討するにあたっては, 習慣性流早産婦人及び人工中絶有経験婦人を, 各々, 本質的初産婦, 経産婦より除いて行つたが, 習慣性流早産婦人の内子宮口幅は,  $6.3 \pm 0.5$  mm で最も広い. 習慣性流早産婦人と有意の差のあるものは, 未妊婦と本質的初産婦であり, 経産婦との間には, 有意の差を認めない. この事実から次の事が言える. 未妊婦, 成熟児の経陰分娩の経験のない流早産婦人と, 習慣性流早産婦人とは, 内子宮口幅の面で差があるということであり, 経産婦との間に有意の差を認めぬ事は, 単に, 内子宮口幅が広いということでは, 又, 頸管像の型の分布状態からも, 習慣性流早産の診断の決定的因子とは, ならないということである. 即ち習慣性流早産の診断に関しては, 子宮卵管造影のみならず, 組織学的検索, 内分泌, 感染, 血液型等, 従来検討されて来た各種方面からの追求が, やはり必要であると言える.

人工中絶の経験ある婦人の内子宮口幅は, 未妊婦, 本質的初産婦の内子宮口幅に比較してみると, 有意の差をもつて広い. 人工中絶術を受けることに依つて, 内子宮口幅は, 広がると言える. 又, 習慣性流早産婦人の内子宮口幅との間には, 有意の差を認めない. 一方, 頸管像に見る癍痕と言う点では, 渡辺(金)<sup>6)</sup> に依れば, 人工中絶術が直先行する習慣性流早産婦人に, 子宮位置異常と頸管異常の増加を認め, 人工中絶術の経験ある習慣性流早産婦人の方が, 経験のない習慣性流早産婦人より, 流産がわずかながら高率を示したとしている. 癍痕像は;

内子宮口拡大度の増大につれ, 増加の傾向を示すが, 連続流早産の回数との間には相関を認めていない. 我々の症例で, 人工中絶有経験婦人と経産婦との間に, 内子宮口幅に関して有意の差がない事は, 従来言われている如く, 内子宮口異常拡大が, 人工中絶術後に特に多いとは言えないであろうし, 更には, 内子宮口が広いと言う事だけから, 流産することが多いとされている事を, 無条件で認めるわけにはいかぬ事を示している.

月経周期に伴う内子宮口の変動は, J. Asplund<sup>8)</sup>, 渡辺(金)<sup>6)</sup>, Palmer<sup>9)</sup>等の報告している様に, 黄体期に縮少の傾向を示し, その傾向は習慣性流早産婦人にも認められる.

#### 〔IV〕 結 論

(1) 頸管像は, Cylinder 型, Spindle 型, Bulb 型の 4 型に分類出来る. Bulb 型が最も少く Cylinder 型が最も多い. 習慣性流早産婦人の頸管像は, Cylinder 型が 56.1% を占めるが, 43.9% は, 他の 3 型の一つを示す.

(2) 内子宮口幅は, 次の順に広くなっている. 未妊婦  $4.8 \pm 0.2$  mm < 本質的初産婦  $5.1 \times 0.5$  mm < 経産婦  $6.2 \pm 0.2$  mm < 人工中絶有経験婦人  $6.3 \pm 0.4$  mm < 習慣性流早産婦人  $6.3 \pm 0.5$  mm.

(3) 習慣性流早産婦人の内子宮口幅は, 未妊婦, 本質的産婦との間に有意の差を認める. 経産婦との間には有意の差を認めない. 即ち, 未産婦と習慣性流早産婦人とは, 内子宮口幅に違いを認める. 人工中絶有経験婦人及び経産婦と, 習慣性流早産婦人とは, 内子宮口幅の面で, 差はない.

(3) 人工中絶有経験婦人の内子宮口幅は, 未産婦の内子宮口幅より, 有意の差をもつて広い. 経産婦及び習慣性流早産婦人との間には, 有意の差がない.

(4) 内子宮口は, 月経周期に伴い変動し, 黄体期に狭くなる傾向にある.

#### 文 献

- 1), 2) Asplund, J.: Acta Radiol (Sup. 91) (1952).
- 3) Palmer, R. et al.: Gynec. et Obst. 47: 905 (1948).
- 4) Lash, A. F.: Am. J. Obst. & Gynec. 59: 68 (1950).
- 5) Mann, E. C.: Am. J. Obst. & Gynec. 77: 706 (1959).
- 6) 渡辺(金): 第 14 回日産婦総会宿題報告.
- 7) McDonald, I. A.: J. Obst. & Gynec. Brit Emp. 64: 346 (1957).
- 8) Asplund, J.: Acta Obst. Gynec. Scand. 38: 26 (1959).
- 9) Palmer, R.: Bruxelles Med. 30: 409 (1950).
- 10) 吉田俊彦: 日本不妊学雑誌, 6: 233 (1961).

## Hysterosalpingography ; with Special Reference to the Figure of the Cervix and Internal Os

**Toshiko Yoshida M. D., Yoshihiko Takeda M. D.,  
Yosuke Sagara M. D. and Keiichi Masumoto M. D.**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Okayama University Medical School  
(Director Prof. K. Hashimoto)

Five Hundred and eighty cases of hystero-salpingography were performed in Department of Obstetrics & Gynecology of Okayama University hospital utilizing a special forceps devised by Toshihiko Yoshida M. D. The forceps was designed especially for the purpose of cervicography.

The type of cervical figure, width of the internal os and its change during menstrual cycle in nulliparous, primiparous with multigravida, multiparous and habitual abortion were studied in this paper.

1) The figure of cervix in hysterosalpingogra-

phy could be divided into 4 types, such as cylinder, spindel, pear and bulb. Although cylinder type was found in 56.1% of habitual abortion, No statistical difference could be observed between habitual abortion and others.

2) Width of the internal os in these cases are as follows: The mean and confidence limit in nulliparous, primiparous with multigravida, multiparous and habitual abortion were found to be  $4.8 \pm 0.2$  mm.,  $5.1 \pm 0.5$  mm.,  $6.2 \pm 0.2$  mm., and  $6.3 \pm 0.5$  mm., respectively. In addition, patients with a history of induced abortion showed a wide internal os of  $6.3 \pm 0.4$  mm..

3) The internal os of habitual abortion was significantly wider than these of nulliparous and primiparous with multigravida, however, no statistical difference was observed between habitual abortion and multiparous or patients with a history of induced abortion.

4) Changes in internal os during menstrual cycle were observed in all cases. The internal os showed a tendency of narrowing in secretory phase.

# 卵管角凝固不妊手術の遠隔成績, ことに 卵管像の自然消失について

The Result of Tubal Sterilization by Cornual Coagulation

東 京  
石 川 文 夫  
Fumio ISHIKAWA

Tokyo

凝固の深さが異なる新旧両法の成績, 最近2年間の89例と術後7~11年目の47例を検討した結果は次の如くである。

新成績の不妊成功率は凝固1回により66%, 2回により計96%である。1回目に96%の不妊率を得ようとすれば強度の侵襲がある。

術後の一定期間に亘つて卵管子宮腔の影像是変化するが, 以後更年期までの変化は少ない。

新成績は術後の一次的变化が低率であり, 旧成績は高率である上に更年期の二次的变化も加わっている。

## 第 I 章 結 言

1953~1957年, 高周波電流による卵管角の凝固不妊手術を行い, 106例を日本不妊会誌6巻5, 6号に報告した。当時は深さ4~5mmを凝固したが逐次, 使用電極, 凝固度(電流, 時間, 温度), 方法, H.S.G.の時期を改め, 凝固の侵襲と不妊効果を調整した後, 最近では深さ2~3mmを凝固の目標とするに至つた。

1964年8月上記の旧成績106例にアンケートを行つた回答47例と最近2年間の新成績89例を検討した結果は次の如くである。

## 第 II 章 成 績

### I. 遠隔成績 (第1表47例)

- (1) アンケート106, 回答47, 回答なし(単に健在, 変りなし等の報告を含む)14, 先行不明43, 死亡2例。
- (2) 術後年数は7年以上11年, 57%は10年である。
- (3) 45歳以下34歳22例。46~52歳25例で大部分は更年期にかかっている。
- (4) 1例の他は主に2, 3, 4回の経産婦である。
- (5) 月経日数は76%に短縮がみられ, 平均約 $\frac{2}{3}$ となつた。
- (6) 経血量は主観的な報告であるが, 74%が減少した。術前と変らないもの9, 増加者3である。
- (7) 周期は術前の不順者4例が術後1例になり, 他は

極めて順調, 日数の短縮は34%にみられた。短2日5例, 3日3, 4日2, 5日2, 7日3例である。

(8) 閉止者は46~52歳の25例中4例25%, 34~45歳の22例中9%で, その42, 41歳の両例は子宮内膜に著明な癒着があつた。

(9) 1回の凝固で目的を達しなかつた例の術後の妊娠は1961年日本不妊会誌6巻5, 6号に報告した88回以外に回答はなかつた。当時, 一切の再処置を無料で行い術後妊娠の報告は殆んど確実に得られたが, 外妊の報告はなかつた。

(10) その他, 特に性生活に関する注目すべき回答もなかつた。

### II. 小括及び考按

月経日数は76%に, 経量は74%に, 周期は34%に短縮減少がみられた。閉経者は6例12%で, 46~52歳の25例には4例25%, 37~45歳の22例では2例9%である。46歳以上の75%はなお閉経以前であり, 未滿の閉経者2例には著明な内膜癒着 Synechia uteri があつた。1回の凝固で目的を達しなかつた例の術後の妊娠は1961年の報告凝固106例に於ける88回以外になく, 外妊その他の性生活に関する注目すべき回答もなかつた。遠隔成績は凝固が深いので凝固直後の月経閉止など強い第一次的变化があり, 且つすでに更年期にあるのでその第二次的变化も加重せられている。

### III. 最近2年間の成績 (第II表89例)

第 I 表 卵管角凝固不妊手術後 7~11 年の 47 例

(1) アンケート	106	(5) 月経日数	術後 短縮 36(76%)，同 8. 延長 3		(8) 年齢別閉止例	年齢	総数	閉止
回答	47		平均 術前 4.7日，術後 3.1日				47	6
回答なし	14	(6) 経量	術後 減少 35(74%)，同 9. 増 3			52	1	1
行先不明	43		(内 訳)			51	2	
死亡	2		$\frac{2}{3}$ 12			50	2	
(2) 術後年数別			$\frac{1}{2}$ 17			49	3	
11 年	3		$\frac{1}{3}$ 4			48	3	
10	24		0 2			47	4	2
9	7	(7) 周期	術前 不順 4，術後 不順 1			46	10	1
8	5		術後 短縮 16(34%)，同 24，延長 4			45	3	
7	8		(内訳) (内訳)			44	3	
(3) 現在の年齢別			2日 5 1			43	4	
50~52	4		3" 4 1			42	3	1
40~49	35		4" 2			41	3	1
34~38	4		5" 2 1			40	2	
(4) 分娩回数			7" 3 1			38	1	
平均	3.15					37	1	
						36	1	
						34	1	

第 II 表 最近約 2 年間の凝固 89 例

例数	凝固回数	術後妊娠	月経短縮	周期短縮	閉 経
計 89例100%	122	10回	18例	1例	0
凝固 1 回 59" 66"	59		(短 1 日) 7"		
" 2 回 27" 30"	54	8"	(" 2 日) 7"		
" 3 回 3" 4"	9	2"	(" 3 日) 4"	1"	

第 III 表 新、旧凝固例の比較

経過年数	例数	凝固回数	術後妊娠	月経短縮	周期短縮	閉 経
新 2 年以下	100% (89)	153% (122)	11% (10)	20% (18)	1% (1)	0
旧 7~11 年	100% (106)	196% (208)	83% (88)	76% (推81)	33% (推36)	12% (推13)

89 例の不妊成功率は凝固 1 回により 59 例 66% を，凝固 2 回により 27 例，計 96% を，凝固 3 回により 3 例，計 100% を示した。1 回目に 96% の不妊率を得ようとするれば強度の侵襲と変化がある。従つて，個人差に適応した凝固を行うには総凝固回数 122 回，すなわち 100 例に対して 156 回程度の処置が必要である。第 3 回以後の処置は主に H.S.G. の失敗例である。1 回の処置で目的を達しなかつた例の妊娠は 10 例に各 1 回，外妊は 0 である。月経の短縮は比較的少くはなかつたが，なお 18 例，20% 程度にみられ，短縮 1 日 7 例，2 日 7 例 3 日 4 例である。周期短縮者は 1 例 (3 日短縮) で，閉止者外妊はない。

IV. 新旧成績の比較 (第 III 表)

新旧両成績の総数に対する次の各項の百分率を比較すると，(1) 凝固回数 (新) 153 : (旧) 196 以上，(2) 1 回の凝固で目的を達しなかつた例の術後の妊娠回数 11 : 83，(3) 月経短縮例 20 : 86 (推計)，(4) 周期短縮例 1 :

33 (推計) で，旧成績は悪い面に於いてすべて高率である。

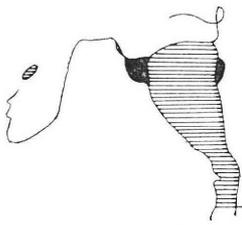
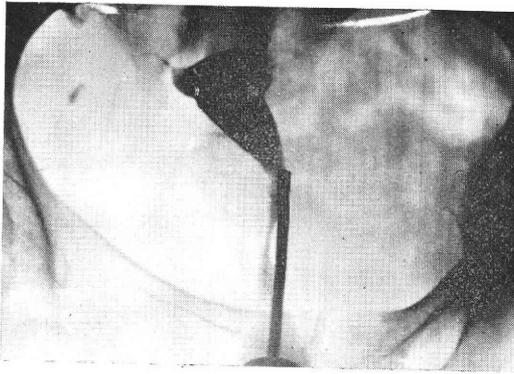
旧成績は凝固が深かつたので凝固直後の月経閉止など，新成績にみられない第一次的变化があつた。また，H.S.G. を行わなかつたので再妊娠例も多く，加えて旧成績の半数以上は更年期の第二次的变化期にあるから新成績の変化よりも高率である。

しかし，閉止者には同時に他の更年期現象は明らかでなく，また更年期にある 25 例中の 21 例はなお閉止してないなどの点で凝固が更年期の現象を促進或いは増強したか否かの判定は困難である。

第 III 章 凝固後の卵管，子宮腔像の変化

7~11 年前の凝固 106 例の術後の妊娠 88 回の成立年数別比率は第 1 年 83%，2 年 10%，3 年 2%，4 年 3%，5 年 1%，6 年 1% であり，不妊効果の 93% は術

第IV図 凝固後 39 日



卵管の狭窄は認められるが凝固部は未だ盛りあがっていない

後の2年間に決定した。その経過に於いて卵管と子宮腔の影像が術後の一定期間に亘り徐々に変化することを示す参考例は次の如くである。

I. 凝固後 39 日 (第IV図)

術後 39 日目の写真に於いて、卵管の狭窄は充分に認められるが、凝固部凹陷の盛り上がりは未だ不充分である。また、卵管は 100 mmHg 程度の注入圧でも疏通しやすいから H.S.G. の特期として尚早である。

II. 卵管影像の自然消失(第V図)

(1) 点状の絞約像

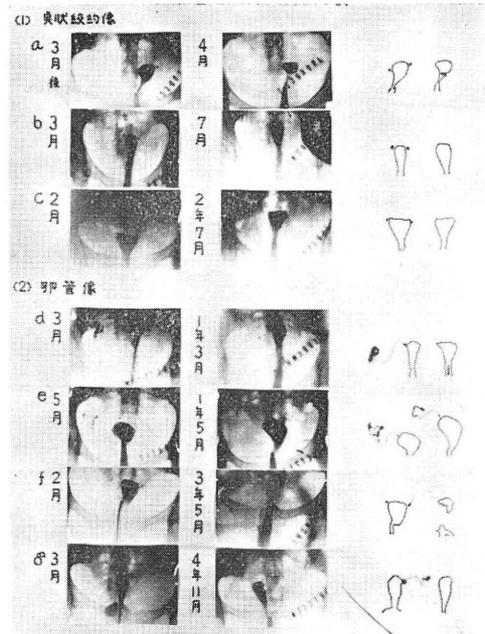
a では処置後の第3月にみられた点状の絞約像が第4月には消失した。b では7月後に、c は2年7月後までに絞約像は消失し、再び現われていない。

従つて H.S.G. の時期は絞約像が消失する術後の第4月経直後が最も適當であるが、再妊娠は術後の第3日経後にも時々みられるので、第3月経直後に H.S.G. を行ったこともあつた。

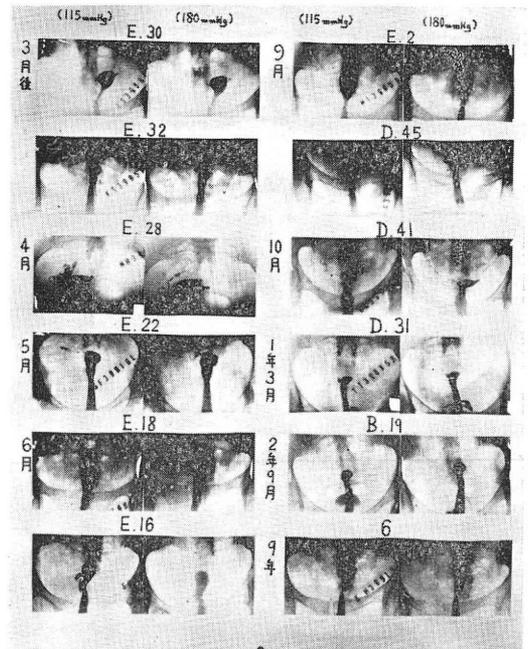
(2) 卵管像

d, e, f, g は術後2~5カ月後の卵管に明らかな針金状の疏通を証明し、その2年以後の写真には卵管像が消失した。

第V図 卵管影像の自然消失



第VI図 造影剤の注入圧別影像の比較

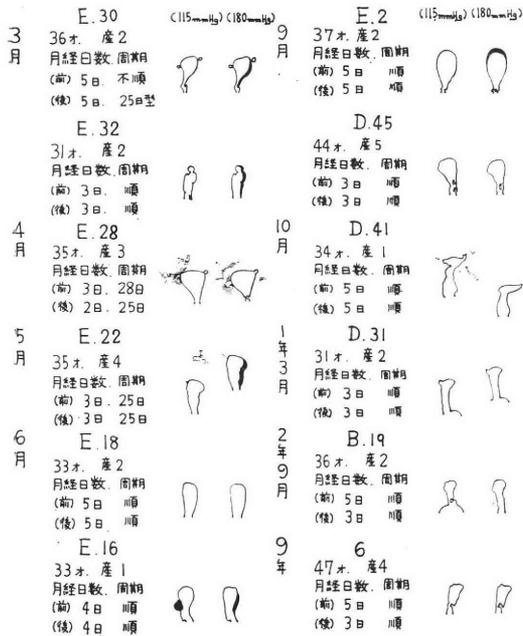


III. 造影剤の注入圧別比較 (第VI, VII図)

術後の H.S.G. 写真を造影剤の注入圧別とし、卵管と子宮腔の変化を術後の年月別に比較すると第VI図、これを要約すると第VII図の如くである。

造影剤の注入圧を 100 mmHg に予定したが、同日

第VII図 第VI図の要約



盛の内圧が実際は 115 mmHg であつたので 115, 180 mmHg の写真を比較した。

両写真を詳細に比較すると、各年月に於いて何れも 180 mmHg の像が僅かに大きい、両圧別の子宮腔像を重ねてみると、術後の9カ月以内では、その8例中の5例に 180 mmHg 像の明らかな拡大(黒色部)を認め得たのに反して、10カ月以後の各年月に於ける影像の差は少かつた。

IV. 小括及び考按

点状の絞約像は術後の第4月に消失し、卵管の狭窄像は術後の約2年間に消失する傾向がみられた。また、卵管と子宮腔の影像は術後9カ月以内に於いて造影剤の圧差に対する明らかな変形が認められるが、以後更年期に至るまでの変化は少い。以上のように術後の第4月、9カ月、約2年間に卵管子宮腔の影像は変化した。

第IV章 総括及び考按

(1) 深さ 4~5 mm を凝固した7~11年後の成績47例は次の如くである。

月経日数は76%に、経血量は74%に、周期は34%に短縮或いは減少する者がみられた。閉経者は6例12%で、46~52歳の25例では4例、25%、37~45歳の22例では2例9%である。46歳以上の高齢者25例中の21例75%はなお閉経以前であり、未滿の22例中の閉経者2例には子宮内膜の癒着があつた。凝固直後の閉経者に同時に他の明らかな更年期の現象はみられず、また更年期

期にある25例中の21例は未だ閉止していないなどの点で凝固が更年期の現象を促進或いは増強したか否かの判定は困難である。再来の遅延により1回の凝固で目的を達し得なかつた例の術後の妊娠は1961年の報告、凝固106例に於ける88回以外にアンケートの回答はなく、外妊その他、性生活に関する注目すべき回答もなかつた。

(2) 深さ 2~3 mm を凝固した最近2年間の成績89例の不妊成功率は次の如くである。凝固1回により59例66%を、凝固2回により27例計96%を、凝固3回により3例計100%を示した。1回目に96%の不妊率を得ようとするれば強度の侵襲と変化が残るから、個人差に適應した凝固を行うには総凝固回数122回、すなわち凝固100例に対して156回程度の処置が必要であつた。3回目の処置は主に H.S.G. の失敗で、稀に卵管角の異形もあつた。凝固の深さが2 mm 以下であれば凝固回数の比率順位は甚だ低くなる。凝固1回で目的を達し得なかつた例の妊娠は10例に各1回、外妊は0である。月経の短縮者はよほど少くはなかつたが、なお18例20%程度がみられ、1日短縮7例、2日7例、3日4例である。閉止者外妊はなく、周期の短縮は1例(3日短縮)がみられた。

(3) 新旧両成績の総数に対する百分率を次の各項について比較すると (1) 凝固回数(新)153:(旧)196以上、(2) 凝固1回で目的を達し得なかつた例の妊娠回数11:83、(3) 月経短縮例20:86、(4) 周期短縮例1:33で、旧成績は悪い面にすべて高率である。

旧成績は本法を習い始めた当時の症例で、凝固は深く処置直後の月経閉止の如き、新成績にない第一次的变化がある。また、H.S.G. を行わなかつたので処置後の妊娠は多く、加えて旧成績は更年期の第二次的变化期にあるから新成績の変化よりも高率である。以上によつて、新成績のように凝固の深さを2・3 mm 程度とすれば、月経に多少の変化はあるが、顕著な副障害はないという見通しができた。

(4) 7~11年前の凝固106例には術後の妊娠が多く、その93%は術後2年以内である。

この指数は術後の第2年目に卵管が明らかに変化したことを証明するようである。卵管の不妊化が処置後の一定期間進行することを示す参考例として、術後の第3月に残存した卵管の絞約像は第4月に消失し、卵管の広範な狭窄は約2年間に消失する傾向がみられた。また造影剤の注入圧の差によつて卵管、子宮腔に明らかな拡大がみられるのは術後9カ月以内である。これらは術後の一定期間、第4月、9月、2年間に於いて凝固による卵管の変化が続いたことを示す参考になつた。

1回の凝固で目的を達しなかつた者の妊娠は11%で

ある。主に39歳までの、月経の変化が少いものに略々2年以内にみられ、子宮腔の影像の狭小度は関係が少いようであった。術前に排卵期を注意すれば、著者が経験した200余回の再妊娠では外妊はみられなかった。また、術後の第4月経直後に140 mmHg程度の造影法を行って影像を確かめておけば、その後の2年間に卵管の狭窄は進行するから、写真の多少の誤読があつても、第3年以後の妊娠、ことに外妊は少い筈である。

逆に言えば、第3年以後の再妊娠と外妊の多くは術後のH.S.G.がなかつたとか、その時期と注入圧の関係を注意しなかつたとか、重要な排卵期の関係を無視するから、容易に成立するものと考えられた。

技術を超えた再疏通の問題が多数にみられる理はないから、一時期に凝固後の外妊が多発するような現象は、その使用せられた電極の種類に相当すべき注意が充分に払われなかつたか、あるいは診断者と手術者の交代などのために充分な連絡ができなかつたことを意味するものと思われた。

## 第V章 結 論

凝固の深さが異なる新旧両法の成績、最近2年間の89例と術後7~11年目の47例を検討した。

(1) 術後の第一次的变化は新成績が低く、また旧成績には更年期の二次的变化も加わっている。旧成績のみに凝固直後の月経閉止の如き強度の変化があるのは新成績よりも凝固が深かつたためである。

しかし、閉止者に閉止と同時に他の明らかな更年期現象は注目せられず、また46~52歳の25例中の21例は更年期であるに拘らず月経は閉止していないなどの点では凝固が更年期の現象を促進或いは増強したか否かの判定が困難である。

(2) 新成績59例の不妊成功率は凝固1回により59例66%を、凝固2回により27例計96%を、凝固3回により3例計100%を示した。1回目に96%の不妊率を得ようとして深く凝固すれば強度の侵襲と変化が残るから、深さ2mm程度の凝固を100例に対して156回程度に行う必要がある。3回目の処置は主にH.S.G.の失敗例である。また凝固の深さを2mm以下とすれば凝固回数の比率は著しく低下した。

(3) 凝固後の卵管は癒着によつて直ちに閉鎖する場合よりも広範な狭窄を残す場合が多い。そして卵管、子宮腔の影像の変化は術後の一定期間進行して、残存した点状の絞約像及び卵管の狭窄像などは自然に消失する傾向を示し、また造影剤の圧差に対する明らかな変形は術後の一定期間以内にみられた。

(4) 外妊はいまだ0である。すでに安井博士・他によつて本誌<sup>1)</sup>に報告せられた凝固不妊手術の外妊率0.6%も正常妊娠に対する外妊率よりも低値であるから、本法について高率の外妊の危険はないと思われるが、排卵期に対する術前の注意とともに術後の検診、ことに再妊娠の予防と早期診断は極めて重要であつた。

(本稿の要旨は日本産婦人科学会第32回関東地方総会に報告した。御校閲を賜つた東京女子医科大学教授川上博先生に謹んで感謝の意を表します)

## 文 献

- 1) 安井他：日不妊会誌，8巻2号，p. 9(63)。
- 2) 石川：日不妊会誌，5巻1号，1960，p. 52。
- 3) 石川：日不妊会誌，6巻1号，1961，p. 100。
- 4) 石川：日不妊会誌，6巻5・6号，1961，p. 11。
- 5) 石川：産婦科実際，13巻2号，1964，p. 33。
- 6) 石川：日不妊会誌，9巻4号，1964，p. 42。

## The Result of Tubal Sterilization by Cornual Coagulation

Fumio Ishikawa

Tokyo

In this article the comparison between deep method (4~5 mm) and shallow method (2~3 mm) was made. The successful rate using shallow method was 66% at one operation, but it has improved to 96% at two operations.

To get 96% of this successful rate, it was necessary to do nearly manipulation. The image of hysterosalpingography after this operation had changed for a long time after menopause.

The new method (Shallow method) is better than the old method (deep method) in every respect

## 第 9 回 日 本 不 妊 学 総 会

日 時 昭 和 39 年 11 月 28 日  
場 所 松 政 (山 口 県)  
出席者 長谷川, 藤森他 100 名  
司 会 藤 生 会 長

### 理事, 評議員会決議事項

#### 開会の辞 藤生会長

安藤会長病欠のため議長長谷川先生にお願いする

#### 会計報告 (渡辺) 38 年度決算 39 年度予算

賛助会員の件につき足高教授, 高島幹事に非常にお世話になった報告および感謝の辞

#### 庶務報告

1. 次期総会会長: 赤須教授  
場所: 金沢市  
時期: 40 年秋に他学会と引続き行うよう検討する.
2. 来々年 (41) 総会開催地  
関西支部で承認, 会長, 担当校は相談の上決定する.
3. 本部理事改選の件  
会則第 39 条による 36.11.4 に会則が出来上り, 一年後に役員決定の為本年迄で改選期にあたる。(敬称略, 順不同)  
理事長 安 藤  
副理事長 長谷川, 藤森  
北海道 高井, 明石, 石川  
東 北 貴家, 宍戸, 清水  
関 東 市川, 小林, 坂倉  
中 部 渡辺, 石塚, 清水  
関 西 足高, 西川, 石神  
中国四国 足立, 西島, 大村  
北 陸 赤須, 黒田, 欠員  
九 州 三谷, 宮原, 重松
4. 会則一部変更を決定, 但し下記文案は検討の上変更する.

第 13 条 理事 27 名を理事若干名, 連絡幹事各支部毎に 1 名

第 14 条 理事は各支部毎会員 300 名迄に 3 名とする.

会員数により増員を得る.

会員数 300 名を超える場合 100 名につき 1 名の割とする, 但し 100 名未満の端数を生じた場合は 50 名を超えるとき 1 名を加え得るものとする。(決定文でない)

第 16 条 理事長および副理事長は理事の互選とする. なお理事長副理事長が選出された支部は理事を当該支部から補充選出する.

5. 本部住所変更の件  
東京都大田区大森西 7 丁目 5 番 22 号に地名変更
6. 分科会入会の件  
沢崎先生より説明あり.  
23 分科会申請各代表より 2~3 分説明し, これを 4 つのグループに分け, 個々に審議した入会許可になったのは 2 分科会のみで, 本会は否決された. 理由は ① 学会名が悪い ② 産婦人科が多すぎるようである.
6. 日独薬品副社長高田穰氏が辞任したので, 不妊学会に後見して下さった事を感謝し, 感謝状および記念品を当会として贈呈する
7. 西川教授が学士院賞ならびにギウリーガリシヤ賞を受賞された.  
山根博士がトロントの学会で名誉会長に推選され.

#### 編集報告 (坂倉教授)

1. 第 8 回総会の決議により雑誌の表紙の色は一年毎に変更との事で 39 年は淡青色にしたが, 変更の意見なき場合は同色にする.
2. 予算の関係で 38 年は季刊誌として年 4 回

とした。紙の質は良質に変更した。

3. 原稿の集りは以前より良くなった。今後共御協力お願いしたい。
4. 郵送料の問題（加来教授）  
学術会議に郵送料の軽減案が出ている。その八つの中に日本不妊学会も入っていたので安くなる可能性がある。
5. 不妊学会雑誌は国際的には如何になつてゐるか（小林教授）  
エクゼルタメデイカ抄録誌（本部 オランダ）如何  
会として一応問合せて善処する。

#### 国際不妊学会の件（長谷川副理事長）

4 年後 1969 年度は日本で開催を引受けてくれとの発言があるに違いない（各国で非常に希望が強い）  
その場合当学会としてどういう立場をとるか。

- ① 言葉の問題（長谷川副理事長）
- ② 予算の件（加来教授）

1. 語学の問題では英語、独語はよいとして不妊学会ではスペイン語が多いと思われる。  
この対策は如何、亦日本語を認めさせる事
2. 予算面ではアレルギー学会は 4,000 万円位かかったがその位集まるか  
会員 1 人 20,000 円位負担になるが出し得るか、日本で開催しても、日本人は正会員でなく日本不妊学会の総会と合同すれば、臨時会員となる。亦会長は日本人以外の人になる。それで金が得られるか

以上の問題は今後尚検討を加えるとして、会としては原則として前向の姿勢で進んでゆきたいと決議した。

マドリッド開催の国際不妊学会に出席の希望の方はなるべく多勢参加してほしい。

10 分間で誰でも発言させてもらえる。

演題締切は未定。

## 演題抄録

### 第 1 群 頸管粘液

#### 1. 子宮頸管粘液の細菌学的研究—子宮頸管粘液より検出された細菌の精子に及ぼす影響—

大内広子・遠藤雅子・小野和江（東女医産婦）

女性不妊の一原因として子宮頸管粘液中の細菌について研究を続けてきたが、今回これ等細菌の精子に及ぼす影響について報告する。

前回の報告で発表した不妊婦人及びホルモン治療後の不妊婦人の子宮頸管粘液中より検出した各種細菌を用い、精子の凝集作用及び殺精子作用を調べた。その結果治療前の不妊婦人に見出されなかつた病原性ブドウ球菌が、ホルモン治療後の不妊婦人の頸管粘液中に見出され、これ等のブドウ球菌は精子凝集作用に対して特別の意味を持つものではなく、又、殺精子作用も見られない。桿菌は治療前のものはその殆んどに精子凝集作用が認められ、短時間内にその作用が現れたが、治療後の桿菌においては、速かに精子凝集作用を示すものは比較的殺精子作用が弱く、ややおくれて精子を凝集させるものは、比較的早く精子が死亡するということがわかつた。

#### 2. 子宮頸管の分泌機能

織田 明・鈴木 勲（虎ノ門産婦）

不妊を主訴とする婦人について、子宮頸管粘液の分泌と各種尿中ホルモンとの関係について昨年の本学会で発表したが、今回は無排卵性月経のもの 10 例について FSH を投与した場合と Clomid (Clomiphene citrate) を用いた場合の頸管粘液と各種尿中ホルモンとの関係につき若干の成績を得たので報告する。

① FSH 投与の場合には、頸管粘液の増量とともに尿中エストロゲン 3 分画中、特にエストリオールの増加がみられるが、Preg., 17-KS, 17-OHCS には特に大なる傾向がみられない。

② Clomid を投与した場合は、逆に頸管粘液の減少がみられるものが多く、尿中ホルモンもエストリオールの増加に比し、エストロン、エストラジオールの増加がみられる傾向があり、17-KS もやや増加するものもある。

投与中止とともに、頸管粘液は増量し尿中エストリオールも増加するものが多い。

#### 3. 子宮頸管粘液に関する研究

##### 第 1 報 妊娠診断応用への可否

杉 本 修（京大産婦）

頸管粘液が月経周期に伴って物理化学的に一定の変化を示すことは周知の事実であり、estrogen activity の指標として卵胞成熟度の推定、排卵期の推定、無排卵性周期の診断などに応用されている。更に Roland, 市川, 田中, 渡辺等は、頸管粘液の性状の変化を利用して妊娠の早期診断が可能であることを実証した。

私も本法を追試し、主として結晶形成現象の有無、量、粘稠度、色調を指標として妊娠診断が可能であるか否かを検討した。

定型的な妊娠の場合は結晶像は全く見られず、多くの細胞が出現し、ために色調は混濁をおび、量は 20 mg 以下、牽糸性は 2 mm 以下となる。これらの性質を応用して、最終月経後 32 日より 55 日までの間の婦人 289 例中 252 例を妊娠と診断し、中 192 例は適中した (76.1%) 又非妊であると診断した 35 例中 35 例は実際にその後の経過で妊娠でないことが分った (94.6%)。

従って本法は渡辺も述べているように妊娠診断というより非妊診断法としての価値があるようである。ここで問題になるのは妊娠非適中群 (252 例中 60 例, 23.9%) であるが、この中には定型的結晶像を示すものが 28 例、牽糸性 10 mm 以上、量 5 mg 以上が 46 例、混濁の強いものが 58 例含まれており、これは正常周期を有する分泌期の対照群 (25 例) との間にも有為の差を認めない。この妊娠非適中群の頸管粘液は特に白血球の遊走せるものが目立ち、肉眼的にも炎症やびらんを伴っていると考えられるものが 42 例あり、特に混濁の強いものでは白血球、組織球、頸管内膜細胞が全例に増加していた。従って現在まで決定的な解決を見ていない頸管内膜の周期性変化の問題も炎症を考慮に入れて組織学的或いは組織化学的に研究されねばならぬと考える。

#### 4. 精液及び子宮頸管粘液の plasmin 系の研究

##### 第 3 報 子宮頸管粘液の (fibrinolytic) plasmin

雨 宮 章 (慶大産婦)

著者は本研究の第 1 報、第 2 報に於て、精漿中の 2 系統の plasmin 系が精液々化現象の促進及び精子運動率の向上に寄与していることを報告した。然し、精子が子宮腔に侵入する際の関門は子宮頸管粘液である。

著者は、fibrin 平板法を用いて子宮頸管粘液の plasmin activity を研究し、又 protease 添加による頸管粘液粘稠度の変化を調べ、次の結果を得た。

- 1) streptokinase, thrombolysin, trypsin を子宮頸管粘液に加えて全例に粘稠度の低下を認めた。
- 2) trypsin, streptokinase, thrombolysin, イプシロンを添加して行つた Miller-Kurzrok 法では、trypsin

によつてのみ精液—頸管粘液間の界面の消失が観察された。

- 3) 全例の子宮頸管粘液に plasmin activity を認めた。
- 4) 粘液量の増加に伴つて、単位容積中の plasmin activity は減少する。
- 5) 然し、これは見かけ上の減少であつて、頸管粘液全量の plasmin activity は排卵期に最大となる。
- 6) 蛋白濃度を考慮すると、同一蛋白濃度における頸管粘液の単位容積中の plasmin activity も排卵期に最高を示した。
- 7) 子宮頸管粘液と精漿を 1 : 1 に混和して、plasmin activity を測定すると、両者の個々の activity の和よりも混合液の activity は 40~200% も大であつた。

以上の結果から、排卵期には頸管粘液中 plasmin 産生は増加し、単位容積中の plasmin activity は増大する。そして精液と合することにより activity の向上を来し、頸管粘液の溶解及び精子運動性の増進をもたらし、精子の頸管粘液穿通作用を確保するであろうと結論づけた。

##### 演題 1 番に対する質問

堀 江 勤 (順天堂産婦)

- ① スライド中の桿菌の内容
- ② 同定の結果各人菌により精子凝集作用及び殺精子作用に差が認められましたでしょうか。

##### 答

小 野 和 江 (東京女医産婦)

- ① 桿菌は大腸菌属主として Esch. Coli です。
- ② 今回は①に就いてまともでした。

##### 演題 2 番に対する追加質問

五十嵐 正 雄 (群馬大)

欧米における多数の Clomiphene についての報告中には頸管粘液結晶形成現象を調べた結果は報告されていますが、頸管粘液量の変動に就いての報告はありません。

演者らの本研究は此の点非常に貴重な報告だと思えます。

Clomiphene の作用機序を解明する為には頸管粘液量の検査はよい指標になりうと思います。

なお Clomiphene 投与中に排卵が起つた例をお持ちでしたらその排卵期の頸管粘液量の変化に就いて御教示下さい。

##### 答

鈴 木 勲 (虎ノ門)

Clomiphene citrate (clomid) の投与中に排卵を起した例では投与中は頸管粘液量の減量及び Smear-Index が

減少するものが多く、減少したままで排卵するものもありますし、又投与を中止してから頸管粘液量が増量して排卵に至る例もあります。

#### 演題 3 番に対する追加

五十嵐正雄(群馬大)

1952年に Roland が頸管粘液結晶形成現象を妊娠診断に応用出来ると発表して以来本邦でも多数の追試験報告がありました。私も 10 年前に成績を発表しましたが、その成績は大体只今の演者のそれに一致しています。これに就きましては既に 10 年前に結論が出ていますので今後この問題について研究されるのでしたら新しい方法を導入される必要があると思います。なお演者は私の発表を未だ読んでおられない様ですので近々別刷をお送りしますから御参考下さい。

#### 演題 4 番に対する追加質問

五十嵐正雄(群馬大)

非常に興味ある御発表と思います。若し血中の plasmin activity と頸管粘液中の plasmin activity とを同一人で同時に測定した御経験がおありでしたらその結果をお教え下さい。

#### 演題 4 番に対する答

雨宮章(慶大産婦)

私自身は両者を同時に測定した経験はありません。又内外の文献にもそのような報告はありません。唯、外国の文献に、排卵期には casein を基質とした plasmin 測定法 (caseinolysis) で、血中 plasmin activity が亢進していると云う報告があります。然し、私は第 33 回日本不妊学会関東地方部会でも報告致しましたが、plasmin activity は fibrin を基質として測定した場合と casein を基質として測定した場合とでは activity が異つているので、2 系統の plasmin 系 (fibrinolytic plasmin と caseinolytic plasmin) があるものと考えています。

特異的抗プラスミン剤  $\epsilon$ -amino caproic acid は fibrin の溶解は阻止しますが、casein の分解の阻止に対しては無効です。

## 第 2 群 流早産、人工授精

### 5. 習慣性流早産患者の子宮内膜について

鈴木真矢(名市大産婦)

習慣性流早産患者に於ける子宮内膜の一般組織所見については既に発表したところであるが、今回は同一周期内における連続的検索を施行すると同時に、その間に測定した各種性ホルモンとの関係を検討し、更に同患者のうち手術療法施行のため、一定期間の受胎調節を要する

ものに対し、合成 Gestagen を投与した場合の子宮内膜についても同様の検索を行い、次の知見を得たので報告する。

1. 前期流産歴群では、黄体中期に腺と間質組織間に成熟度のづれ、及びおくれが他の群に比し特異的に多くみられた。また内膜グリコーゲン含有量も成熟度のづれ及びおくれに比例し減少の傾向がみられた。

2. 中後期流早産歴群では成熟度のおくれ、及び内膜グリコーゲン含有量の低下がみられたものの、略々対照正常婦人と同様の傾向がみられた。

3. 腺と間質間の成熟度のづれの見られた症例に於いては、各種性ホルモン測定値の低下、又は不均衡がみられたが、詳細については目下検討中である。

4. Gestagen (19-Norsteroid) を投与した症例では、対照に比し、子宮内膜の薬剤に対する反応の低下がうかがわれた。

### 6. 余等のマクドナルド変法とその効果について

○米倉 亮・白井英佐(関東中央産婦)

頸管無力症に対する手術療法については多数の研究発表があり、ほぼ結論に近いものが得られているが、その診断法、手術適応或は失敗例の検討等については未だ不十分で、再検討する必要があると考えている。

余等は先ず既往歴に重点をおき本症の典型的な流産型式である Painless labor を過去連続 2 回以上経験している妊婦について、McDonald 法の縫縮部位に多少の工夫をこらした余等の方法で予防的に縫縮術を実施し、見るべき効果をあげつつあるので報告したい。

### 7. 人工受精の経験例

石橋亨規・河石 徹・中川 繁(広大産婦)

教室外来で人工受精を試みた例数は AID 24 例、AIH 10 例で成功させるものは現在のところ前者で 54.1% であり、後者は 10% に過ぎないが、これらの症例についての技術的な問題を検討して、成功例並びに不成功例の原因について論究したい。

### 8. 人凍結保存精子による人工授精成功 25 例の考察

飯塚理八・○高橋輝雄(慶大産婦)

昭和 32 年以来凍結保存人精子を用い人工授精を実施してきた。すでに初期の成績 (4 例の成功については昭和 33 年に報告し、昭和 38 年の人工授精招請講演にはその成功例 16 の数をあげるに止まった) は一部発表しているが、今回は昭和 38 年 8 月までの 25 例以上の成功例について分析して見る。対象は当家族計画相談所に AID、

AIH を希望してきたもののうち routine には新鮮精液を用いるのであるが、血液型を合わせることで、donor 不足の場合の AID に選択的に保存精液を、また夫の長期出張、不在のとき保存に供する。最長保存期間は 315 日、最短は 24 時間で蘇生率は 50% より 86% に及ぶ。1 周期 1 回授精による成功を建前とするが、2 回以上実施しても凍結精子を毎回授精しているときは例数にあげた。不妊期間 1 年以上 14 年におよぶ被実施者の成功までの実施周期数、妊娠中の推移、分娩および新生児について考察する。

#### 演題 6 番に対する追加

金子 正(関西医大)

我々は昭和 35 年 7 月～39 年 10 月間に Shirodkar-Barter 氏法 54 例、McDonald 氏法 25 例、計 79 例の頸管縫縮術を行った。此等症例の術前に於ける挙児率が夫々 10.8% 及び 27% に対し術後生児獲得率は夫々 78% 及び 82% であった。此等症例について追加する。

#### 演題 8 番に対する追加質問

堀 秀 雄(岡山市)

凍結保存精子を使用して人工授精に成功して得た児に対する影響並びに不安がないものかどうか、不安がないものとするならばその根拠をお知らせ下さい。

答

飯塚 理 八(慶大産婦)

慎重な基礎的実験の後 Frozen Semen を人工授精に使用した(詳細は私の従来報告にのっている)。牛ではむしろ優秀な種の育成にも役立つ。合目的ではあるが Frozen により弱種は淘汰されるのではないか。

### 第 3 群 睪丸、精液

#### 9. 男子不妊症における睪丸組織像の検討

石沢靖之・○石津芳和(九大泌尿)

九州大学医学部泌尿器科不妊外来を訪れた男子不妊症患者の中、睪丸組織検査を施行せる例の組織像について報告し、あわせて動物実験における、自己睪丸組織エムルジョン注射(アジュバント併用)により惹起せしめた睪丸の造精機能低下症例群との比較検討を行なった結果につきのべる。

#### 10. Cd の睪丸に対する影響に関する一考察

酒徳治三郎・○蛭多量令(京大泌尿)

Parizek (1957) は Cd の少量皮下一回注射によつて、雄白ネズミの睪丸組織が破壊され、それが Zn によつて拮抗されることを指摘している。演者は、それが睪丸に

選択的なものであるか否かを知る為に、次のような実験を行なった。

即ち、雄白ネズミを、(1) Cd 単独注射群、(2) Cd 注射+Zn 皮下注射群、(3) 去勢+Cd 群に分け、各群について睪丸、肝、腎、副腎等諸臓器の重量測定と組織学的観察を行ない、又、Cd<sup>115</sup> を用いその臓器分布の差違を検討した。

#### 11. 男子性腺の組織学的研究

高井修道・佐々木恒臣(札医大泌尿)

近年男性ホルモン学の発展とともに、睪丸試切が日常検査として行なわれる様になり睪丸の形態学的研究が盛んになつて来たが、本邦においては多数例の正常睪丸の組織学的研究、特に年齢的变化を検討したものが少なく又病的睪丸殊に先天異常睪丸に関する組織学的組織化学的研究は極めて少なく不明の点が多く残されている。

われわれは先ず主として生検材料及び一部剖検材料より得た正常睪丸 30 例につき、Hematoxylin-Eosin, Malory, Sudan III 染色を行ない、思春期前、思春期、壮年期、老年期別に検討し、次いで停留睪丸 30 例、Klinefelter 症候群 10 例、類宦官症 5 例の睪丸の生検材料につき一部は連続切片標本を作製し、これら先天異常睪丸の組織学的特異性を検討した。

#### 12. 正常及び各種疾患時に於ける間質細胞の電顕的観察について

駒瀬元治・武田裕寿・大島博幸(東医歯大泌尿)  
畠山 茂・仙石耕一(東医歯大病理)

動物睪丸間質細胞についての電顕的観察は、2~3 見られるが、人睪丸のそれについて、特に正常及び各種疾患についての電顕像は甚だ少ない。演者らは、胎児、思春前期、思春期、中年から老年に至る各年齢層の間質細胞を系列化し、個体発生的観察を行なうと同時に、各種疾患(男子不妊症、類宦官症、停留睪丸等)の症例と対比し、内分泌機能像との比較検討を試みた。

#### 13. 精管欠如症について

酒徳治三郎・北山太一・吉田 修・松尾光雄  
(京大泌尿)

われわれが経験した 9 例の精管欠如症症例を供覧する。また本症の男性不妊症臨床における意義およびその治療の可能性について考察を加える。

#### 14. ラット前立腺乳化物の酸フォスファターゼ活性度について

溝口 勝・田中広見(広大泌尿)

成熟雄性ラットより前立腺を摘出し、ドライアイスにて凍結、乳化後、乳化物の上清について酸性フォスファターゼ活性度を Bessey-Lowry 法により測定した。

さらにこれら乳化物の酸性フォスファターゼ活性度に対する男女両性ホルモンの影響についても検索し、若干の知見を得たので報告する。

### 15. 前立腺分泌の酸フォスファターゼに関する研究

仁平寛巳・名和田素平・久世益治・柏木 崇  
(山医大泌尿)

前立腺分泌液の酸フォスファターゼについて正常例と男子不妊症、性腺機能不全症、前立腺及び精嚢腺疾患等との比較検討を行ない、更に酸フォスファターゼの isozyme について追究した結果を報告する。

## 第 3 群 睾丸、精液

### 16. ヒト精液保存の新しいころみ

松田正二・坂中栄治・遠藤一行(北大産婦)

AID において、いつでも精液を提供出来るようにとの目的で保存を試みた。これには凍結下保存することが現在では常識化されているが、この凍結時に精子はかなり障害を受け易く、いかにこの影響を少なくするかということが従来からの問題点であった。それでわれわれは、まず凍結方法の吟味を行ない、新しい方法としての錠剤化凍結法が、従来の試験管内凍結法よりかなりすぐれていることを知った。即ち、保存3日では90%台、3週では80%台以上の生存率を示し、とくに短期間の保存では内外を通じて最高の成績がえられたのでここに発表する。

### 17. 男性不妊の精漿の糖蛋白質について

加藤篤二・田辺泰民(広大泌尿)

われわれは先に人精漿の蛋白質の電気泳動像と男性不妊に関して報告したが、今回は糖蛋白質の電気泳動を行なった結果、血清の  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -Gl に相当する分割を認めたので、これら三分割の正常群、乏精子群、無精子群に於ける差、更に乏精子群、無精子群に治療の目的で Test. prop. depot, PMS を投与した場合の変動を検索した。

糖蛋白質量に関しては Graff 等の方法で測定したが、精漿のそれは血清の値に比し数倍の値であり、正常群が高値であるのに対し乏精子群、無精子群では低値を示す症例が多く興味ある結果をえた。

### 18. 精液中 Arginine に関する研究

#### 第 1 報、健康人及び男性不妊患者の精液中 Arginine 量について

石神襄次・谷村実一(阪医大泌尿)  
上田巖夫・長谷川汪(医化学)

精液中の Amino 酸については、現在迄に多くの研究が行なわれており、特に精子運動性と Amino 酸含有量との間には重要な関係があることが報告されている。今回演者等は、健康人及び男性不妊患者(精子減少症、乏精子症、精子死滅症、精子運動減少症等)の精液につき、その遊離 Arginine 量及び総 Arginine 量を坂口反応の Dilson 変法で測定し、精子数、運動率と Arginine 量との間に興味ある関係をみたので報告する。

### 19. ヒト精液酸性ホスファターゼに関する研究

上月 実・○高尾良昭(神医大泌尿)

人精液より酸性ホスファターゼを部分的に純化しこれをウサギ耳静脈に注射して実験的高酸性ホスファターゼ血症を惹起せしめ本酵素の生体に及ぼす影響を検討した。

その結果ウサギ血中の本酵素活性は一過性に上昇した後、直ちに正常に復すること、及び肝の酸性ホスファターゼ活性が上昇することを認めた。

次いで *in vitro* でヒト精液酸性ホスファターゼを肝、腎、心等の各切片と反応せしめたがこれの組織切片が本酵素を積極的に取り込む確証は得られなかった。しかしウサギ血清中に本酵素活性を強く抑制せしめる物質が存在することを確めた。

そこで同種動物間でどのような結果を生ずるかを検討するためヒト血清とヒト精液ホスファターゼに対する影響を実験した。その結果ヒト血清中にはヒト精液酸性ホスファターゼを強く阻害する物質が存在し、本物質は透析性及び耐熱性であり、かつ灰化によつてもその作用は消失しない。イオン交換樹脂に対する吸着性よりカチオンに属することを確認し、次いで血清中の銅イオン及び還元性物質によつて生ずる一価の銅が本酵素阻害効果を示す如き実験結果を得た。

### 20. 精子免疫—経陰免疫に関する諸実験

大谷善彦・飯野 宏・鏡 輝雄(熊大産婦)

われわれはこれまで、精子又は精液免疫に関する種々の実験を行なつて来たが、自然の状態では、人も動物もかかる抗原は経陰的に注入されるものであり、生殖器管以外の部位から吸収されることはないので、抗原を経陰的

に注入しても該動物が免疫可能か否かは甚だ重要な問題である。われわれはかつて、モルモット睾丸乳剤を腔内に注入すると、該動物子宮は容易に感作されることを証明したが、今回は、卵白アルブミンで同様に経腔免疫した雌モルモットを用いて実験し、次の成績を得た。

1. 血中抗体：微量乍ら認められる。
2. 全身アナフィラキシー反応：抗原の血管内注入では著明な、腹腔内注入でも弱い乍ら明かな反応を呈する。
3. 生体に於ける子宮収縮：ペントタールで麻酔した後開腹、抗原を子宮表面に滴下すると、著明な収縮が起るが、ポリエチレン管を通じて腔内に注入しても同様の子宮収縮がみられる。

#### 21. 精子免疫—螢光抗体法による免疫抗体の子宮内分布について

大谷善彦・鏡 輝雄・飯野宏(熊大産婦)

同種動物睾丸乳剤で免疫された雌モルモットの妊孕性が低下することは今や明かであるが、その機序は明瞭でない。われわれは被免疫動物の性器分泌物中にも抗体が認められるが、血中のそれに比し微量であることから、血中抗体が頸管腺その他を経て性器管内へ出現したものであろうと考察した。Parisier 等も人に  $I^{131}$  を静注すると、これが頸管粘液中へ出現する事実をみ、その経路についてはわれわれと同様の推察を行なっているが、共に想像の域を説かない。われわれは既報の如く、精子免疫不妊機序について、循環抗体と共に子宮の組織抗体を重視しているので、性器管内抗体の由来と共に、子宮組織内に於ける抗体分布の検索を企て、牛血清アルブミンで免疫した動物子宮組織中の抗体所在部位を螢光抗原法により、又正常動物に牛血清アルブミンを静注した後子宮を剔出し、該物質の子宮内分布状態を螢光抗体法により検討し、興味ある成績を得たので報告する。

#### 演題 10 番に対する追加質問

片山 喬(千葉大泌尿)

Cd 投与の際の下垂体—副腎系の変化は如何でしたか。

答

蛭 多 量 令(京大泌尿)

下垂体の体重 100g 当り重量の増加をみます。副腎では明らかな重量変化は認めません。なお何れも組織的には未検討。

#### 演題 11 番に対する追加質問

植 田 秀 嶺(広島)

- ① 染色体の検索はどの細胞で行ったか
- ② 染色体異常と年齢或は睾丸異常の関連は如何

答

高 井 修 道(札幌医泌尿)

① 血液(白血球)の short culture method で squash method を用いて行っている。検査は北大理学部牧野教室に依頼して行っている。

② 染色体異常例の睾丸組織像を年齢別に検討した。性染色体構成異常例では睾丸組織像の上で思春期前には正常例と殆んど差はないが、思春期をすぎると精細管の萎縮が起る。併しモザイク例では著明ではない。常染色体異常例は我々のところでは経験していないのでその睾丸組織像がどの様であるか不明。

#### 演題 13 番に対する追加質問

片 山 喬(千葉大泌尿)

本症のさい睾丸と副睾丸の分離した症例がありましたでしょうか。

答

酒 徳 治 三 郎(京大泌尿)

我々は分離した症例はなく、図示した如く副睾丸管腔内に精子を多数認める事が出来た。

#### 演題 13 番に対する追加

谷 村 実 一(大阪医大泌尿)

既に本教室の森加原著にて発表した如く我々は精管欠如症を 8 例経験しています。両側 4 例、左側 2 例、右側 2 例で昭和 31 年より昭和 39 年 11 月迄の自験男性不妊患者 458 例中 7 例で 15% に当ります。片側の精管欠如で男性不妊を主訴とする場合は更に検討を要するものと考えます

#### 演題 13 番に対する追加質問

大 谷 善 彦(熊大産婦)

精管結紮を受けた男性の血清中には、しばしば精子抗体が見られるというが、性器欠如症例では如何であろうか。

答

酒 徳 治 三 郎(京大泌尿)

興味ある問題であるが、我々の例では検索を行っていない。

#### 演題 19 番に対する追加質問

高 橋 輝 雄(慶応泌尿)

1 滴の凍結錠剤法では生存率がひいであると云うが実用性を考えて 0.5 cc では沢田などのデータより結果はいいのか。

答

岸本彦三郎(北大産婦)

当科の錠剤化凍結法では 3 日保存で精子生存回復率は 93% であり、0.5 cc は約 10 滴であり、試験管凍結と同じならこのデータは沢田等のものとはほぼ変わらないので、錠剤化凍結の方が優れている。

## 演題 19 番に対する追加質問

飯塚理八(慶大産婦)

本永瀬法はウシの保存に就いては卓効を有すが、ウシ精液はキシヤクするという処に特徴があり、必ずしも人精液の実用にはあてはまらぬところがあると思う。この点いかが考えられるか。

答

岸本彦三郎(北大産婦)

本発表ではその実用化に就いてはふれず、精子の生存回復率についての実験であり、その保存についての有用性に就いて論じた。実用性については現在検討中である。

## 演題 19 番に対する質問

植田秀嶺(広島)

貴下の凍結精液の精子が他の方法に比べて長く生きてと云うだけでは優秀性の裏付けにはならないと思う。結局は斯る精液の人工授精の確率を以て決定されるべきものと思うが臨床成績は如何。

又動物実験で胎児形成異常はなかつたか。

答

岸本彦三郎(北大産婦)

優秀性の裏付けという点は凍結精液の実用化という事にあるとの御質問であるが、本演題ではその前段階なる精液保存に就いて論じたわけであり臨床成績に就いては現在検討中である。

## 第 4 群 性周期、月経、妊娠持続等

## 22. 卵胞の閉鎖動態に関する考察

渡辺行正・川西 工(慈大産婦)

今回の報告は第 30 回日本不妊学会関東地方部会にて発表せる「卵巣周期の形態学的考察」の一環をなすもので、卵胞の発育と表裏一体をなすと推定される卵胞閉鎖の実態に関する追完成績である。

従来卵胞の閉鎖機序並びにその生物学的意義については深く追究されておらず、概ね漠然と卵胞の発育過程に生ずる生理的現象として理解されているに過ぎない。然し胎生期に生ずる無数に近い原始卵胞がその発育と共に次第に減少し他方に於て発育成熟卵胞が形成される機構の裏には、発育と閉鎖が極めて微妙な合目的性のもとに運営されているものと推測される。換言すれば卵胞の発

育と閉鎖は卵胞の生活史として極めて密接な相互関連をもつものと考えられる。従つて卵巣周期を考察するに當つては、この卵胞の発育と閉鎖両面に深い観察の行われることが必要となる。

観察成績を要約すれば、

1. 卵胞の閉鎖は各発育段階にて生ずるが、閉鎖初発は既に胎生 8 カ月卵巣に見られる。
2. 閉鎖卵胞の実測値より閉鎖には或程度好発期があり、我々の第 4、5 型卵胞に最も少く第 6 型に最も多い。
3. 卵巣子宮周期の観点からは黄体期 > 卵胞期の関係がみられる。
4. 黄体期には第 6、7 型は総て閉鎖型と思われることは、次回排卵周期へ前進し得る卵胞型は第 4、5 型と推定される。

## 23. 人月経黄体細胞の電子顕微鏡学的研究

時田昭(三重大産婦)

月経黄体の機能は時期により著明な変化が認められるので、電子顕微鏡学的にその超微細構造物からその機能の変化を解明せんと試み、開腹時に採取した新鮮月経黄体を材料として、増殖期、血管新生期、開花期、退行期の 4 期に分けて観察し、いささかの知見を得たので報告する。

## 24. 二十日鼠子宮内膜の電子顕微鏡学的研究

笹岡秀孝(三重大産婦)

興奮期に卵巣別出により去勢した成熟二十日鼠子宮内膜に対するエストロゲン、テストステロン及びプロゲステロン処置の影響について、電子顕微鏡による観察を行い、同時に去勢二十日鼠及び二十日鼠正常性周期における興奮期の子宮内膜の電子顕微鏡による観察も行い、これらを比較していささかの知見を得たので報告する。

## 25. ラット受精卵の移送、発育及び着床の経過と性ステロイド投与の影響

三宅 有・○嘉久志寿人(塩野義研)

ウイスター系雌成熟ラットを交尾後一定期間毎に屠殺し、卵管及び子宮内容を生理食塩水で洗い出し、それぞれの洗滌液から受精卵を回収して顕微鏡下に観察し卵の所在、卵割状態、卵回収率(黄体数を排卵数と見なす)等を調べることによつて、妊娠初期の変化即ち受精卵の移送、発育及び着床の経過を推測した。交尾(膣栓または精子)確認後、諸種性ステロイド及び 1-(p-diethylaminoethoxyphenyl)-1-phenyl-2-p-methoxyphenylethanol

(MER-25)を投与すると, estradiol 及び norethisterone は卵移送亢進によると考えられる着床阻害を示すのに対し, antiestrogen 性をもつ MER-25 は卵程送に影響を与えずに着床を阻害し, 或る投与条件では着床遅延効果を示した. また anti-estrogen (MER-25) による着床遅延は微量 estrogen を特定時期に投与すると或る程度防止された. 此等の知見から着床における estrogen の意義について更に研究中である.

## 26. 光発情ラットの脳内カテコールアミン代謝について

足高善雄・倉智敬一・○岩田良司・広田馨造  
(阪大産婦)

我々は脳内のカテコールアミン代謝酵素であるモノアミンオキシダーゼ (MAO) が性周期と密接に関係して変動することを既に報告し, ゴナドトロピン分泌調節に対する視床下部神経活動のよき指標となりうることを指摘した.

今回は光刺激によるラットの連続発情の中枢機序の解明の手段としてこの MAO を組織化学的に検討すると共に, MAO の基質となるドーパミン (DA), ノルアドレナリン (NA), 及びこれらの前駆物質であるドーパ (DOPA) の測定を行った.

その結果, 光刺激により脳内 MAO 活性は全体に上昇するが, 特に視床下部前部での上昇が著明であった. 脳内の NA はこの時かえって減少の傾向を示した, DOPA, DA には一定の変化を認めなかった.

以上の成績から, 光刺激によつて脳内カテコールアミン代謝が極めて活発となり, 特に視床下部前部の神経性亢奮が下垂体前葉に作用するために FSH の持続性放出ひいては発情期の維持がおこるものと思われるが, 前部視床下部の亢奮のみでは排卵に必要な有意の LH の放出がおこらないという前回の報告をさらに裏付けることが出来た.

## 27. 基礎体温に関する知見補遺

長田昭夫・筏津哲夫・富永好之(鳥大産婦)

基礎体温検査は月経異常などの必須検査であり, その臨床的応用価値については今更論ずるまでもない. しかし本検査にもある程度限界があり, 更にその成立機序などについては不明な点も多く, 時に不可解な事柄に遭遇する.

従来基礎体温曲線について種々の型の分析が行なわれているが, われわれは体温の変動性, 低高温両相の温度差, 高温型, 低温型など型の分析を更に詳細に行ない, 加えて脳波との関連性, Gestagens による反応性, 中

枢剤に対する反応性などについて検討した. なお人工受精により排卵の遅延を来した症例についても併せ報告する.

## 28. Rh 因子陰性妊婦の分娩について

下村虎男・○安藤暢哉・名取 厚(大阪北野産婦)

本院では従来より不妊症検査の一環として夫婦間血液不適合の有無を検し, 数例の交換輸血に成功して来たのであるが, 昨夏より一步前進し外来全妊婦に対し Rho(D) 因子及び ABO 因子, 更には間接クームテストを施行し, 血液不適合妊娠に伴う同種免疫による母児感作の成立に関し観察を続けて来た. 本回はこのうち Rho(D) の陰性妊娠について報告する.

検査対象は昭和 38 年 8 月 1 日より同 39 年 7 月 31 日までの間本院外来を訪れた妊婦 1236 名である. このうち Rho(D) 陰性妊婦は 12 名であり全妊婦に対する比率は 0.971% である. 12 例中初産婦は 9 例(うち 4 例は経妊), 経産婦 3 例であり, 全例間接クームテストは陰性であった(夫は全て Rho(D) 陽性であった).

上記 12 例中本院での分娩は初産婦 6 例(2 例は目下妊娠進行中), 経産婦 2 例, 全 8 例である. 経産婦の既往分娩は, 1 例は Rho(D) 陰性児を, 他の 1 例は Rho(D) 陽性児 2 児を分娩している.

今回の分娩では全 8 例共 Rho(D) 陽性成熟児を分娩した. 全新生児共, 生下時, 直接及び間接クームテスト陽性を示したものなく, 血清ビリルビン値(総ビ)は 2.0 mg/dl 以下, 赤芽球数も白血球 100 に対し 7 以下を示し, 赤血球数及び血色素量も略正常, 黄疸も軽度に経過した.

分娩は 8 例中 6 例は経産, 2 例は帝王切開分娩を施行した. Rho(D) 陰性例では分娩前に OL, Rho(D) 陰性血液を用意するのであるが, 帝切 1 例, 経産分娩の弛緩性出血 1 例に入手困難のため止むなく Rho(D) 陽性血を輸血した. その後の感作の成立の有無につき他の 6 例と共に目下観察中である.

## 29. 周期性機能に伴う障害と妊孕性との関係について

尾 島 信 夫(慶大産婦)

演者はかねてから Pregnandiol の微量連続投与により月経痛その他周期性機能に伴う各種障害を治療中, その軽快と共に妊娠する例のあることに興味を覚えていたが, 最近直接治療した既婚婦(更年期障害例をのぞく) 51 例中 9 例に主症状の 消滅或は軽快と共に妊娠成立

みた。治療期間平均 3.3 周期。そこで昨年 4 月の新患連続 1,000 名中から年齢 21~30 歳で既往妊娠のない不妊症(2 年以上) A 群と初妊婦 B 群とを集め、両群間の月経痛、月経違和の頻度を比較してみた。A 群では無精子症無排卵例、腫瘍例等は除外した。A 群 74 例、B 群 67 例で月経に伴う苦痛のある者は A 群 44 例 59%、B 群 21 例 31% で軽度の者を含めれば A 群 82%、B 群 49% であり、いずれも差は有意である。即ち受胎に必要な周期性機能は正しく行われていても、それに伴う自覚的障害は(従来殆んど無視されているが)妊孕性にある程度影響することが推定される。

### 30. 副腎性月経異常に関する研究

古賀康八郎・岡村 靖・北島正大(九大産婦)

従来、生体の植物性機能調整の核心をなすものは、副腎一下垂体系であり、性機能を支配するものは、卵巢一下垂体系であるという別々の概念で思惟されて来た。

ところが、近年、月経異常、特に機能性無月経患者に卵巢一下垂体系を基調としたホルモン療法では効果の認められぬ場合があり、かかる症例に副腎皮質ホルモンの投与によつて奏効することが注目された。

私たちは、先ず、健康成熟婦人(B.B.T. が 2 相性を示すことを確認した場合のみ)について、卵胞期と黄体期に分けて尿中 17-KS 測定を行ない、年齢別による(20~30 歳)健康婦人の正常値を決定し、これを基礎にして、月経異常患者に、SU4885, ACTH, Gonadotrophin, Progesterone および副腎皮質ホルモンの負荷を行い、尿中 17-KS 測定によつて、下垂体一副腎一卵巢の機能相関を検索したが、特に adrenal androgenic hyperfunction に興味ある所見を得たので報告する。

### 31. 過少月経について

松本清一・野上保治(群大産婦)

過少月経を訴えて来院する患者は非常に少ない。昭和 32~36 年の 5 年間に群大病院産婦人科外来を訪れた婦人科患者 8,698 名中、32 名(0.4%)であり、また昭和 37 年では外来患者総数 3,286 名中、21 名(0.6%)、38 年では外来患者総数 3,488 名中、10 名(0.3%)である。

このように患者数の少ないためか、従来より過少月経に関する追究は殆んど行なわれていないようである。

私共は群大病院外来患者及び他の病院で見出された過少月経患者について観察し、その原因が種々で、子宮内膜に異常があるもの、卵巢機能不全症によるもの、全身障害によるもの等々、分析し得た結果について報告する。

### 32. 無月経と脳波

久保 洋・佐藤郁男(群大産婦)  
堀口 佳男 (群大精神)  
熊谷紀元・岩村節子・大川匡子・  
吉田苑子・木谷泰治(群大 II 生理)

我々は数年前から無月経患者に脳波及びペンタゾール賦活を試みている。

1. 無月経患者 41 名のペンタゾール賦活(段階的漸注法 50 mg/分、総量 300 mg)で 30% 発作性異常波の出現をみた。この無月経患者には器質的障害、てんかん、頭部外傷等の異常所見は見られない。また発作性異常波は第 I 度無月経より第 II 度無月経にはるかに高率に認めている。これら無月経患者の内分泌的検索の結果、松本の分類によれば発作性異常を認めた患者の殆んどが視床下部一下垂体一卵巢系以外の異常を認めていない。
2. 一方 2 カ月間同一環境下に共同生活する正常婦人 28 名の脳波検査にペンタゾール賦活を行つた所 25% の発作性異常波の出現をみた。これら正常婦人の基礎体温を見ると高温相の時期は発作性異常波が高率に出現する。我々は現在睡眠脳を追求中であるが以上の事柄は内分泌と脳波との関連に重大な意義を持つものと思ひ報告する。

### 33. 性機能異常に関する臨床的研究特に脳波の臨床的意義について

西島義一・長田昭夫・筏津哲夫・富永好之  
(鳥大産婦)

性機能異常の原因が中枢性であるか否かを臨床的に診断することは現在決定的手段に乏しい。われわれは脳波の診断的価値について考察するために脳波所見と諸種内分泌学的検査所見を比較検討し、更に脳波学的見地より中枢調整剤としての 2, 3 の薬剤の使用を試みた。その結果については既に一部報告を重ねて来たが、今回はその後の成果について報告する。

検査対象 126 例についての総合的検索結果では、無排卵群に脳波異常の多くみられること、脳波異常群では内分泌学的諸検査所見において異常値例が多く、また値の変動性が大きいことなどが判明した。その他疾患別についての分析、機能性出血の脳波所見、バルビツール系薬剤などに対する反応性などについても考察したが、これらの結果から全幅的とはいえないまでもある程度中枢機能を反映し得るのではないかと考えられた。

### 演題 25 番に対する質問

渡 辺 行 正(慈恵医大産婦)

受精卵の着床をめぐる問題は不妊症にもまた人工不妊の研究にも非常に重大な課題と存じますので、只今の御報告は大変有意義のものと拝聴しました。現在迄の本問題は専ら排卵障害を中心として追究されて来たものがありますが、今後は次の段階即ち受精、卵の移送、着床のメカニズムの研究に進むものと思いますので引続き御研究を期待致します。なお今回の報告では卵管、子宮の受精卵に対応するものの形態学的研究が承れませんでした、その点は、如何か御尋ね致します。

答

嘉久志 寿人(塩野義研)

卵管及び子宮についての組織学的検索は現在検討中である。

#### 演題 27 番に対する追加質問

鈴木 真矢(名古屋市大産婦)

我々が次に追加します様に正常婦人に於いてもかなりの基礎体温曲線の平均をとられたという事はいかなるものでしょうか。

又我々は正常婦人と習流患者に於ける基礎体温曲線の変動性に就いて検討を加えましたので以下追加致します。

基礎体温曲線の変動性という問題に着目し我々も正常婦人と習流婦人について検討を加え次の如き結果を得たので追加致します。

実験材料は対照として名古屋市立大学産婦人科外来に経口避妊を目的として来院した73例と反復流早産として来院した習流患者93例を実験対象とし、その各々に連続3周期にわたり基礎体温を測定させその変動性について検討を加えた。なお基礎体温曲線の分類は松本氏の分類に従いⅠ～Ⅵ型に分類しました。

対照正常婦人と習流患者の基礎体温曲線変動は、習流患者では対照に比してⅠ型の出現する頻度が少くⅡ型以下の頻度が大であり、加えてⅠ型に於てもⅡ、Ⅲ型へと変動するのが多い事が分りました。

又Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型に於ても同様の傾向がみられました。次に習流患者を、その既往流産歴により分類して見ますと中後期流産群は、出現頻度は殆んど対照と同様であります、大きな差はその変動性が大である事です。

又、前期型及び混合型は両者ほぼ同様の傾向を示しますが、前期型ではその変動性もつとも著明で、ⅠからⅡⅡからⅢ或はⅢからⅣへと黄体機能不全を思わせる波型への変動が大でありました。更に先の中後期型を頸管無力拡大症と非頸管無力拡大症に分けて見ますと、非頸管無力拡大症は混合型に近い変動性を示しましたが、頸管無力拡大症は対照にもつとも近い変動性を示しております。これから案ぜられる事は頸管無力拡大症というもの

は特に黄体機能を中心とした内分泌的因子の関連が稀薄であると思います。

答

長田 昭夫(鳥取大)

われわれは未治療時2~3周期を総括して特殊な型分類を設定し中枢機能との関連をみたものである。

#### 演題 27 番に対する追加質問

倉智 敬一(阪大産婦)

私達の経験ではホルモン変動に伴う脳波の変化は微細な為に、殊に皮質脳波による臨床的な手段では月経周期との有意の相関を把握する事が出来ませんでした。此の困難を克服された御報告に敬意を表し、如何なる方法で脳波を分析され、如何なる所見を異常脳波とされたか御教示願いたい。

答

長田 昭夫(鳥取大)

われわれは Gibbs & Gibbs 及び下田のいう発作性異常波の出現を目標とした。

#### 演題 32 番に対する質問

難波 昌弘(鳥取大)

① 月経異常者 30%、月経正常者 25%に異常波出現との事であるか、その月経異常と脳波異常を如何に考えられているか?

② 正常人低温期の脳波は? 又正常者の睡眠脳波は?

答

佐藤 郁夫(群大)

① 我々は無月経患者に 30%の異常波を認めたが、その内訳を見ると、第Ⅰ度無月経症より中枢に原因がある第Ⅱ度無月経症に多く誘発され、又、ホルモン定量の結果松本の分類に依れば視床下部一下垂体系の異常のある患者に多く誘発されたことから、月経異常患者で脳波異常を来すものは中枢の異常即ち視床下部の異常と我々は考え度い。

又月経正常者の 25%に異常波を認めた件であるが、被検者はこの4月から共同生活を始めその約1カ月後に脳波検査をしており、又これから異常波を見た時期がたまたま高温期の時期であつた。これから被検者にはストレス様の因子が加つている時期であると言えると思う、併しこれから高温期に異常波を認めた。被検者の低温期の時期には脳波検査をしていない。

② 我々は正常人の色々な時期の安静閉眼時の脳波は特別に注意してとつていない。正常婦人の睡眠脳波であるが今度の学会でも説明した通り低温相の時期では Sleep Spindle は前頭から後頭まで Generalize する。高温相の時期では Sleep Spindle は前頭や頭頂に localize

する傾向にある。

### 演題 32 番に対する質問

長 田 昭 夫(鳥取大)

演者は Pentazol 300 mg を誘発に用いておられるが我々の経験でこの程度では正常の場合でも相当の異常をみる。我々は Benadrin を主として用いその他 Magimide なども用いているがこの点如何に考えられるか。

答

佐 藤 郁 夫(群大)

我々は Pentazol 賦活をした場合全ての患者に 300 mg の誘発をしたのではない。

患者の中には可成り多く 300 mg 以内で異常波を認めており中には 100 mg 以内で異常波を認めているものもある。

ただ異常波が誘発されない場合の最大投与量が 300 mg であるという意味である。

又我々は Pentazol 以外の賦活剤は使用していない。

## 第 5 群 卵管疎通性

### 34. Rubin test の批判—子宮筋に及ぼす炭酸ガスの影響

藤森速水・山田文夫・森村正孝(阪市大産婦)  
堀 功(阪市大Ⅱ生理)

我々は第 6 回不妊学会総回に於て Rubin test と藤森式卵管通水法の成績を対比し Rubin test の成績が藤森式卵管通水法の成績に比し不安定なること、又、この原因の一つとして炭酸ガスが卵管に及ぼす影響について述べたが今回は炭酸ガスが子宮筋運動に及ぼす影響について報告する。

即ち白色家兎を無処置群、去勢後エストロゲン投与群、去勢後プロゲステロン投与群にわけその別出子宮筋の自働運動及び条件を種々に規定し得る電気刺激による筋収縮を等尺性及び、等張性に記録したが炭酸ガスにより何れも筋緊張並びに収縮高に変化を生じ、また、これは栄養液中の K, Ca の変化により影響されることを見出した。また炭酸ガスによる栄養液 pH の低下、または醋酸による栄養液 pH の低下がもたらす子宮筋運動の変化を求め両者を比較した。

### 35. 不妊婦人の子宮頸管造影に関する研究

田中良憲・吉田俊彦・○升本敬一・相良祐輔  
(岡大産婦)

従来子宮卵管造影術に於いては卵管及び子宮腔の形態が主な観察の対象となり、頸管の形に関しては習慣性流

産の他は等閑視されていた。我々は頸管像の撮影に有利な造影剤注入用鉗子を用い、子宮卵管と同時に頸管造影を行った。正常、不妊その他各種の患者 488 例の頸管像は Asplund のいう様に円筒形、紡錘形、西洋梨形、球形に大別され、個人的にかなり異なることを知った。習慣性流産例は除外し、斯のような頸管形態の個人差が不妊に対し何等かの意義を有するか否かを判定することは容易では無い。我々は頸管像と排卵期粘液性状、Huhner テスト、子宮腔部ビラン等との相関関係を追求しつつあるのでその結果を報告する。

### 36. 子宮卵管造影法とラパロスコピー

山本 浩・高橋美行・落合 寛・樋口正俊  
(川崎市立産婦)

女性不妊の原因では卵管障害が最も多いので種々の不妊症検査の中で卵管検査法は最も重要な検査法の一つである。検査方法には種々の方法があるが、現在その主役を演じているものは子宮卵管造影法である。造影法を実施する手技に熟達することは比較的容易ではあるが、その写真の判読となると可成りの経験者でも難しい場合が少なくない。子宮腔や卵管腔の異常に就いては比較的診断は容易であるが骨盤腔内の種々の拡散像と骨盤臓器、腹腔等と卵管、卵管采と卵巣との関係等の微細な点になると特殊な例を除き殆ど不可能に近い状態である。それ等を確認する為に我々は種々の症例についてラパロスコピーを用いて子宮卵管造影写真を比較検討し知見を得たのでスライド写真を用いて報告する。

### 37. 子宮外妊娠のレ線学的診断について

貴家寛而・三瓶賢一・三浦邦儀・関本昭治  
(福医大産婦)

最近不妊症の治療にも色々な方法がとられるようになり、その妊娠成功例も多く報告されてきている。反面この治療中に於ける子宮外妊娠の発生もまた増加の傾向にあり、見逃がすことが出来ない問題となつている。

一方子宮外妊娠は定型的な急性症状を伴った症例に於てはその診断は家易なことが多いが、亜急性型或は軽症型として症状の持続するもの等に於ては、子宮外妊娠を疑いつつも診断の確定に途惑つてしまうことが多い。

私達はこの非定型の子宮外妊娠の診断法の一つとして以前より子宮卵管造影法を行つている。

当教室に於ける昭和 34 年以降の 5 年 6 カ月間に於ける子宮外妊娠総数は 95 例で中 63 例(66%)に術前子宮卵管造影法を施行した。その結果この子宮外妊娠に於ける子宮像及び卵管像について検討を試みたところ 2, 3 の新知見を得たので報告する。

### 38. 我が教室最近5年間の不妊症患者子宮卵管造影術所見

福田 透・○小野泰策・清水 仉・新井富士夫  
(信大産婦)

子宮卵管造影法(以下 HSG と略)は今日最も産婦人科臨床に広く汎用されている検査法の一つであるが、就中女性不妊症の診断治療には欠くことの出来ないものである。最近通気法、RI 法等の卵管疎通検査法が次第に一般化されつつあるとはいえ、依然として HSG の臨床的価値は確固たるものがある。殊に不妊症では本法により各種不妊要因が明らかにされることが多く、更に進んでは治療効果も得られることがあり本法施行後の妊娠成立例の報告も少ない。

我々は昭和34年6月より昭和39年6月迄の5年間に信大産婦人科で不妊症系統的検査を行った患者710例中444例に HSG を実施したが、今回は此等症例の HSG の所見に関し既往歴、子宮因子、卵管因子、術後経過等2~3の点につき検討を行ったのでその成績につき報告する。

### 39. 圧力描写式子宮卵管造影法について

岩田 嘉行(慶大産婦)

子宮卵管造影を行う際、造影剤注入時及び注入後の子宮内圧を持続的に測定・記録する装置を考案した。また、造影剤の注入圧力を一定とする装置を別に考案し、これらの装置を用いて、151例の不妊症患者に子宮卵管造影法を行い、その際の描写曲線の分析を行った。注入圧力は190 mmHg または 290 mmHg とし、子宮腔長7 cm の子宮に対して造影剤9 ml を注入するようにした。造影剤として、20%モルヨドール、リピヨドール UF、ポピヨドール、70%エンドグラフィンを用いた。

嘴管を子宮に装着した後、造影剤を注入し始めると、約2.5~6秒で最高圧に達し、注入終了までこの圧力を持続する。注入終了後に圧力曲線は下降し、これに腹圧と一致する比較的大きな変化と、心搏動と一致する小さな圧力変化が描記された。

この描写曲線と、撮影したレ線像及び通気曲線とを比較したところ、卵管疎通性の良好なる群では、他に比して注入に要する時間が短かく、かつ下降曲線の下降度が著しかった。

### 40. 卵管疎通障害に対する薬物注入に依る治療

(第1報)

野母 晋平(久大産婦)

我々は最近久留米大学産婦人科外来に不妊を主訴とし

て訪れた患者のうち、卵管造影法及び卵管通気法で卵管疎通障害を認めた者から20名を無選択的にえらび、月経終了後3日目より5日間コンドロン10 cc、生理食塩水10 cc、ヒドロコーチゾンアセテート1 cc、オバホルモンベンツアート1 mg を混合注入し、5回注入をもつて1周治療とした。かくして卵管閉塞例14例中通過せるもの8例、通気法でゆ着像、狭窄像を呈したものの6例中改善されたもの5例であった。

### 41. 卵管通過障害に対するキモプシンの使用経験

三谷 茂・中嶋唯夫・丸山英一・柳下 晃  
畑山道子・柄沢和雄・足立康弘・加口直衛  
矢野 博・金子 豊・檀上忠行・関本英也  
吾妻 博・金 尚鐘 (日赤本部産院)

卵管通過性を卵管描写及び卵管造影法により検討し、卵管閉塞と判断されたものの中で適当な症例と考えられた症例に、消化酵素の一種であるキモトリプシン(キモプシン、エーザイ製薬)を用い、反覆通水、通気術を併用、効果を検討中であるが、効果判定に及ぶ現在迄の38例の内訳は、無効10例、うち手術所見から確認し得たものは何れも高度の症変を示し、効果不明6例、卵管描写式、卵管造影法にて有効10例、妊娠の成立或は分娩終了6例、通気のみで有効と考えられたもの6例で、すなわち高度の通過障害なく、軽度なものでは、本剤を用いて通気、卵管描写法を行うならば反復実施により効果を期待し得るかと思われ報告する次第である。

### 42. 卵管薬物疎通法(トリプシン法)のその後及びα-Chymotrypsin の使用

大沢 辰治(東京通信婦)

絶対不妊因子治療のうち排卵誘発法に就ては最近各種の新法が行なわれ良好な成績が発表されているが卵管閉塞に対する治療法には余り進展がみられない。之はその器質的と機能的との倍加された困難さによることが多いと思われる。

卵管薬物疎通法としての Trypsin 溶液の子宮腔内注入法には多くの反響があり多数の治験例の御追加を得た。只、Trypsin はかなり作用の強い酵素である故副作用に対する注意が必要である。極めて稀にはショック様症状を呈することもある。此の様な際、α-Chymotrypsin を使用する方が安全と考えられる点もあり、その持つといわれる抗炎症作用を利用する利点もあるので α-Chymotrypsin に就て基礎的に Trypsin との作用比較を試みた。更に臨床使用も行ない、本剤も閉塞卵管の治療に有効であり、今後は本剤の使用に変更しても良いと思え

た。現在迄の Trypsin 及び  $\alpha$ -Chymotrypsin の治療成績と将来への見通しに就て述べる。

#### 演題 34 番に対する追加質問

坂倉 啓夫(慶大産婦)

演者の実験は in vitro であるので、in vitro の CO<sub>2</sub> 通気で卵管ケイレンが CO<sub>2</sub> ガスによると考えるのは早急ではないか。

私共の実験では通気中に子宮静脈内 CO<sub>2</sub> ガス分圧を測定し、上昇しているので注入 CO<sub>2</sub> ガスが血流中に流入して行くこと、血液組織中の緩衝作用により pH に変化を与えることは殆どないと思われま。

又 CO<sub>2</sub> ガスにより卵管にケイレンが起つても Rubin test は私共の沢山の症例により臨床的意義があると思われま。

演者も臨床的意義ということから Rubin test の価値を考えて頂き度い。

答

森村 正孝(大阪市産婦)

(1) 反復検査を行った際の Rubin test と藤森式卵管通水法との成績を比較すると Rubin test では性週期の時期、或いは反復回数によりその通過圧が変動する事は常に経験し又多くの報告が認めている所であるが藤森式卵管通水法にては反復検査で通過圧の変動を来す事はほとんど認め得ない。

この原因を追求する為にこの様な実験を行なったもので勿論 in vivo に於ては自律神経系との関連等多数の問題があり完全にこの in vitro の実験と一致するとは考え得ないがこの様な事が生体内に於ても起り得る事は充分考えられるのではなからうか。

(2) Rubin test を行なった際子宮卵管内腔壁にかかる 100% CO<sub>2</sub> の圧力は 760 mmHg+0~200 mmHg の高圧で子宮静脈内にも CO<sub>2</sub> 分圧が上昇しているならばこれより末梢の内膜、筋層、毛細血管の炭酸ガス分圧は非常に高いと考えねばならずそれにより生ずる形響はないとは云い得ない。

(3) Rubin test は歴史的にも卵管疎検査法として極めて画期的なものであり有用なものと考えられ我々もこれを使用して来たが藤森式卵管通水器を用いた検査成績では性週期、反復検査実施時にその成績に変動が殆どなくいわゆる Spasmus も認められない事より形態学的な意味での卵管疎通性検査法としては Rubin test より藤森式卵管通水法により一層の臨床的価値を認めたい。

#### 演題 37 番に対する質問

山口 竜二(東北大産婦)

卵管血腫像に就いては HSG は確認できるが子宮像に就いては他の場合にも起りうるのではないか。

答

三瓶 賢一(福島医大産婦)

子宮像が弛緩して拡大し、内膜の肥厚像があり卵管像、頸管像が欠如して子宮内に造影剤が溜つた様なものが HSG 上妊娠性変化以外の場合でみられるでしょうが、私達はこれは妊娠性のもと考えてこの様な変化をもつたもので内腔に陰形欠損がなければ、子宮外の妊娠を考えるわけでありま。この様な子宮像の変化は外妊中絶後早い時期にみられるものです、ですから卵管像が無くとも子宮の変化が診断基準に合えば外妊の疑いもてるわけです。

尚今まで云われている血腫像という名前は陰影の表現としては不適當と思われ、卵管血腫や中絶部位に附着する凝血等によつて出現するこの様な像を煙塊像としたわけです。

#### 演題 37 番に対する質問

下村 虎男(北野病院)

外妊の鑑別診断法としての子宮卵管透明法に就いて。

① 子宮内妊娠(正常妊娠)の診断を得た場合この妊娠を継続させられるか?

② 卵管妊娠の臨床像が検査の後悪化した様な症例はなかつた? お伺いし度い。

答

三瓶 賢一(福島医大産婦)

①に対する答え

現在迄外妊の疑いで子宮卵管造形法を施行し、正常妊娠であつた例は経験しておりませんので貴家教授に答えて載きます。

貴家寛而

この様なことも起り得ると思いますが、その時にはケースバイケースで善処するつもりでおります。

②に対する答え

現在迄 70 例全例共外妊手術の用意をしてから施行していましたが、特に検査後急に状態が悪化した例は御座居ませんでした。

#### 演題 40~42 番に対する追加

山口 竜二(東北大産婦)

我々も過去 4 年約 900 例の不妊患者につき注入療法を行ったが、その妊娠率は卵管閉鎖群で約 20%、HSG 以外に何も治療を加えなかつた対照(妊娠率 5%)と明らかに差があつた。正常或いは卵管通過性のある場合には注入療法を行つても対照と同じかむしろ悪く、本療法の真の適応は卵管閉塞群にあると思う。なお本療法によつて外妊は多少増えるようである。

又トリプシン系とコーチゾン系の間には差がなかつた。

## 第 6 群 奇形その他

## 43. 副腎性器症候群の一例

田崎 泰・高尾直良・松本 勝(長大産婦)

26歳の独身婦人、家歴、既往歴に異常はない。生後両親は陰核の肥大に気付いているがそのまま放置している。初経来潮は13歳夏その前後より陰阜ならびに腋窩等に異常な男性型発毛と、その他の身体部分に剛毛発生に付き、月経不順、過少月経を訴えるようになった。26歳になって結婚生活に入るべく外陰部整形を希望して入院、局所的に陰核肥大、陰唇癒合を認む。性染色質は女性型、性染色体 22A+XX であるが 17-KS 排泄量は異常に亢進、17-OHCS 値は正常、ACTH 負荷試験陽性、後腹膜気体撮影、腎動脈撮影で副腎肥大の証明はないが副腎機能の亢進と外陰部奇形より副腎性器症候群と診断した。尚 Cushing 症候群、塩分喪失症候群等の合併は認めなかった。本例の治療経過について発表する。

## 44. 真性半陰陽の一例

夏目 操・野田克己・若山昭彦(岐医大産婦)  
尾関信彦・伊藤鉦二(岐医大泌尿)

同一個体に男女両性腺を有する真性半陰陽は非常に稀とされている。茲に報告する症例は17歳の今日まで女子として育てられているが、出生時より陰核が異常に肥大していると訴えて来院し、種々の検索により真性半陰陽と確診されたものである。

## 主要所見

- (1) 陰核は母指頭大に肥大。
- (2) 外尿道口はX線撮影により尿生殖洞開口部であることが判明した。
- (3) 子宮腔は少々左傾しているが正常、両側卵管に異常を認めない。
- (4) Retroperitoneal pneumography, 尿中 17-KS 並びに尿中 17-OHCS の定量、口腔粘膜細胞の Sex chromatin 検査等の所見

以上により真性半陰陽と診断し、開腹手術を行った。

子宮は正常、右卵巢外側に辜丸様組織の併存を認めたので、この部を切除、左卵巢は鼠蹊管内に進入し、これを牽出すると大部分が辜丸様組織であったので全切除を行った。組織学的検査により両側とも Jones-Scott の分類の第Ⅱ型の真性半陰陽に属するものといえよう。

次いで膣口を開き、陰核を切断して外陰部整形手術を行い、ここに1個の女性を創造した。

## 45. 性誤認のまま發育せる性器異常症例

田村峯雄・松永武三(阪市大泌尿)

1) 第1例は3歳の男児、性器發育不全を訴えて来院せるもので、諸種検査の結果女性半陰陽と診断した。外陰部は Phallus の肥大があり、外尿道口はその先端に開口し、陰嚢部又は鼠径部に辜丸様腫瘍を触れない。

膣口は認めず、開腹術により両側卵巢および内性器の存在を確認した。形成術を施行、女性に転換せしめた。なお性染色質陽性、染色体数 46XX であった。

2) 第2例は19歳の女子、右鼠径部腫瘍形成を訴えて来院、諸種検査の結果男性半陰陽と診断した。外陰部は Phallus は拇指大、外尿道口は腹側基部に開口し、膣口はその直下に別に存在する。右側鼠径部に正常大の辜丸様抵抗を触れ、左側は欠如、開腹術により右側正常辜丸、左側發育不全辜丸を認め、これを剔除した。以上2例について報告し、性決定の性染色質の簡易証明法を述べた。

## 46. ラット胎仔への一時的断血による脳の実験的奇形について

中村 和成(神大1解剖)

子宮内胎仔への直接侵襲による脳の実験的奇形発生に関する研究の1つとして、妊娠15~18日のラット(Wistar)について、開腹後胎盤に近い部分にて子宮動脈を鉗子又は指にて2分間結紮し、これを約10回反復し、その後露出せる子宮を腹腔内におさめ、出来るだけ正常分娩に近い状態で分娩を行なわしめ、出産後のラット仔について観察を行った。脳の組織学的所見は約20%の例において、終脳ことに大脳皮質、大脳核に神経細胞の膨化、萎縮、空胞変性、核の全過色、濃縮、崩壊、Nissl 小体の崩壊、消失等が認められた。又興味あることは大脳皮質及び皮質下の各所に数多くの小出血巣が認められた。

## 演題 44 番に対する質問

植田 秀嶺(広島)

- ① 17-KS, ACTH の状態はどうであったか
  - ② 染色体ことに性染色体の状態はどうであったか
- 答

野田 克己(岐阜医大産婦)

尿中 17-KS は 5.69 mg/day, 尿中 17-OHCS は 3.3 mg/day で正常低値を示していた事に就いては只今発表した通りである。

又口腔粘膜からの塗抹標本による Sex Chromatin は 11.5% であった(演説で発表)。

白血球培養による Chromozomen については本例では

検索していない。

答

高尾直良(長崎医大)

① 白血球 Drumstick は白血球 200 個を数えて検討しその 40% に認めた。

② Sex chromatin は皮膚組織を検索し Feulgen 染色を行って検討した。

③ 白血球 Drumstick, Sex chromatin よりも最終決定は性染色体の検索が大事であるので性染色体を調べたが 46 個 XX であった。又常染色体に異常は認めていない。

#### 演題 43~46 番に対する質問、交見

植田秀嶺(広島)

① 性染色体の判定の基準の%は如何

② 常染色体の異常も当然考えられる所であるが如何なる異常があつたか。

43 番御回答の 40% 余りの成績を以て XX と判定された事は承服出来ない。

45 番御回答の 80% 以上の陽性率を以て XX と判定された事には敬意を表する。

答

松永武三(阪市大泌尿)

① 染色体の同定は、検索せる細胞の染色体数が同一のもの比率を求め、即ち 46 個の染色体数を有する細胞が 80% 以上の場合はその個体の染色体数を 46 としている。性染色体は Denver System により分類同定している。

② 常染色体の異常が存在すれば、身体には広範囲の先天的奇形が発生するのが常識となっている。臨床的にも第 2 例及びその同胞は外陰部に異常を見出す他精神発達その他に異常を認めない。検索を繰返し家族全員に対して施行しているが染色体的異常は見出さなかつた。又、性染色体にも異常を認めていない。

### 第 7 群 不妊症一般

#### 47. 産婦人科領域における Triosorb test

藤森速水・山田文夫・森村正孝・米川利作  
(阪市大産婦)

Hamolsky は 1955 年、<sup>131</sup>I 標識 Triiodothyronine を in vitro で血液に混じて、赤血球に結合することを認めかつこれを規定する因子は血漿にあることを明らかにし本法を以て甲状腺機能を表し得ることを発表した。1960 年 Mitchell らは Abott 研究所で開発された Triosorb Resin Sponge を赤血球の代りに用いて、種々の検

索を試みた。これがいわゆる Triosorb-Test である。われわれは本法を妊婦、不妊症症例などに用い、若干の成績を得たので報告する。本法は in vitro のテストである故、如何なる症例にも安全にかつ迅速簡便に応用出来るすぐれた方法と考える。

#### 48. 産婦人科領域における Triosorb の応用

松本清一・五十嵐正雄・伊吹令人(群大産婦)

1955 年に Hamolsky 等によつて開発され臨床応用された in vitro における <sup>131</sup>I 標識 トリヨードサイロニンの赤血球摂取率による甲状腺機能の評価は、わが国でもかなりの追試者がありその優秀性を認められた。更に 1958 年 Mitchell らは Resinsponge による方法を発表し現在では Abott 社より Triosorb として発売され、わが国においてもすでにいくつかの報告が出され、その優秀さを認められている。

われわれはこの検査法を、正常男女、妊娠各期及び産褥婦人、臍帯血、無月経婦人、不妊症患者等、およそ 150 例におこなつた結果を報告する。妊産褥婦においてはこれまでの報告の如く甲状腺機能低下症患者の値よりも更に少し低い値を示すことを追試し得た。又不妊症患者においては、正常婦人と比べてその値はやや低いものが多いことを認めたので報告する。

#### 49. 不妊領域における Triomet 値測定の実用

山本浩・高橋美行・落合寛・手島基之  
(川崎市立産婦)  
熊切俊太郎(国立東二産婦)

Triomet とは、新しい甲状腺機能検査法の一つで <sup>131</sup>I 標識 T<sub>3</sub> (1-triiodothyronine) の赤血球摂取量を in vitro にて測定するのである。

卵巣機能と甲状腺機能との関係について数多くの研究があるが、Triomet 値を測定した報告はまだないので、ここに報告する。

不妊患者を検査対象とし、二相性の BBT を示すものは低温期、高温期の Triomet 値の変動を、一相性のもは各種ホルモン (Estrogen, Gestagen 等) 投与による Triomet 値の変動をそれぞれ測定した。その結果、卵胞期には黄体期と比較して Triomet 値は低く、また Gestagen 投与によつて Triomet 値は上昇の傾向を見せた。また普通に用いられる <sup>131</sup>I 甲状腺摂取率と Triomet 値との比較検討も行なつた。

#### 50. 不妊患者の血清蛋白各分画の酵素について

(第 1 報 不妊患者の血清蛋白の異常)

奏良磨・国本恵吉(岩医大産婦)

各種病態時における血清蛋白変動の状態については、酵素化学の進歩と共に酵素活性との関連性が最近特に注目されて来ている。

殊に、機能性不妊患者の内膜の異常は、組織化学的に極めて広範囲にわたっていることが確認されている。

われわれは、血清蛋白分画と各種酵素との関連性について、特に機能不妊の内膜の酵素学的異常について追求中であるが、今回はその第一報として、不妊患者 100 例について、血清蛋白分画の量的、質的変動について調べ内膜の核蛋白の含有量について蛍光顕微鏡を応用した成績について触れる。

### 51. 男性不妊領域における二波長法による核酸 (DNA) の研究

泉 勝 視(慶大産婦)

核酸(DNA)の細胞化学的研究は Feulgen 染色反応、顕微分光測光法 (microspectrophotometry) の応用により近年著しい進歩をとげつつある。人精子核酸 (DNA) の研究に関しても、1953 年、1955 年 C. Leuchtenberger 他の報告があり、最近わが国においては高橋 (1960 年) 吉田 (1960 年) 等の報告が見られている。Feulgen 染色反応における最も重要と思われるものの一つである加水分解物質について、従来より HCl が多く用いられて来ているが、この方法では DNA の一部が溶解する恐れがあり、従って定量的解釈の判断を誤らすと主張するものもあり、この欠点を除くために 1956 年 Barka は加水分解物質としてブローム溶液を用いる方法で良好な結果を發表した。一方 Caspersson が 1950 年顕微分光測光法による個々の細胞の核酸量を実量的に測定する方法を確立して以来、多くの研究者により測光に関する研究が続けられて来たが、Patau, Swift, および Ornstein により二波長法 (two wave length Method) が発展させられ、最近 Mendelsohn により測定の簡易化が行なわれ、不規則な分布を示す物質もかなり正確に DNA の測定が出来るようになった。今回著者は Feulgen 染色反応については加水分解物質としてブロームを用い、一方顕微分光測光法には二波長法を応用することによつて、人精子核酸 (DNA) に関する研究を行ない、若干の知見を得たのでここに発表する次第である。

### 52. 男子における尿中 Estrogen の意義—尿中 Estrogen 測定における検体保存の限度—

大村順一・大森弘之・斉藤利興(岡大泌尿)

尿中 Estrogen の測定においては、検体尿は新鮮であることが第一の条件であるが、採尿後直ちに測定を開始出来るとは限らない。就中、男子尿中、Estrogen

は極めて微量で、且つその値の尿中不純物による影響は大きい。このことから、尿の保存状態を温度、採尿より測定開始までの時間、防腐剤添加および尿の性状等の観点から、Brown 変法の神戸川 E 法により total として測定、各条件下における測定値変動を観察したので報告する。

#### 演題 47~49 番に対する追加

清 水 仂(信大)

我々の行つた約 200 例に就いては特に妊娠例では減少している。然し Estrogen 値蛋白分割等に就いての関係から婦人科領域の正常範囲をきめるのに今後の問題がある。

#### 同上

植 田 安 雄(神戸医大産婦)

in vitro の此検査法は妊娠時に最も適していると云われているが妊娠時には却つて低い値となる。血清蛋白との関係を考慮して此問題を追究したい。但し甲状腺機能亢進症を合併した妊娠例では PBI と並行して高い値をとる事を追加します。

#### 演題 48 番に対する質問

清 重 欽 二(神戸医大産婦)

正常月経周期婦人の増殖期、分泌期の Triosorv test の測定には厳密な測定条件を規定する必要があると思つて居ります。

#### 答

伊 吹 令 人(群馬大産婦)

正常婦人における卵胞期及び黄体期の Resin 摂取率に就いては、例数が僅か 3 例でありそのうち 2 例に就いて黄体期に低下する傾向を認めたのみである。これも測定した Kit が同一のものであるため比較は困難であるかも知れない。尚例数をふやして検討したい。

### 53. 虎の門病院における不妊症の診療

織田 明・向井秀信・鈴木 勲・水野和枝  
野口英昭・上野允 (虎の門婦)

われわれは不妊を主訴として来院せる患者に、BBT, Huhner test, Rubin test の 3 つをスクリーニングテストとして用い、それに異常を認めた場合、さらに精密検査を進める方法をとつて居るが、それらについて、昭和 37 年 10 月より昭和 39 年 7 月までの 1 年 10 カ月間の統計的観察を試みると共に、妊娠例についても検討を行なつたので報告する。

1 年 10 カ月間の産婦人科外来総数、9,241 名のうち、

不妊を主訴として来院したものは、356名(3.85%)であり、そのうち原発不妊は、231名(2.49%)で、続発不妊は、115名(1.36%)であった。

356名のうち、妊娠したものは57名(16%)であり、そのうち原発不妊は34名(9.6%)で、続発不妊は、6.4%である。

妊娠例は、通気術後、黄体ホルモン投与、および月経後のエストリオール剤投与後に多かつた。

#### 54. わが教室の不妊症センターに於ける妊娠成功例の検討

○佐々木誠・安井幸夫・足立 昇・道免聚二  
小関章夫・川瀬哲彦・水元修治(札医大産婦)

昭和37年5月より昭和39年6月末迄にわが教室不妊症センターを訪れた患者650名のうち、妊娠の成立をみた72名について、その分析を行なった。

わが不妊症センターは誕生以来なお日浅いため妊娠率は低率で11%であるが、漸次その成功率の上昇傾向をみている。

妊娠例中無治療で成功を認めている12例は、基礎体温測定法や性交の指導で妊娠したものである。

治療群では、卵管疎通検査(子宮卵管造影法、描写式卵管通気法)のみにて妊娠の成立をみたもの40例を認めている。

ホルモン療法は、Kaufmann Kur, 性腺刺激ホルモン投与等を施行して8例の妊娠をみた。妊娠例中の約10%になる。

手術療法15例(卵管手術、卵巣手術)のうち成功例は4例で、妊娠例中の約5%にあたる。AID 40例による成功は12例であった。

#### 55. 群馬大学産婦人科不妊外来における妊娠成功例の妊娠成立機序の研究

五十嵐正雄・藤間幸道・佐藤昭吾・保坂 久  
松岡 昭子・佐藤郁男 (群大産婦)

不妊症の検査又は治療により、妊娠に成功した症例について、不妊の原因、妊娠を成立させた治療法又はその他の妊娠成立の機序ならびにこれらの相互関係を検討することは、将来の不妊治療学の発展のために有益な示唆を与えらると思ふ。

1958年4月に群馬大学産婦人科学教室に不妊外来を開設してから今日迄6年有余の間に1578組の不妊夫婦を診察、検査、治療したが、この中妊娠成功の明かな138例について、①年齢、②不妊期間、③初診から妊娠成立迄の期間、④検査成績からみた不妊原因、⑤妊娠成

立に有効だつたと考えられる治療法又は検査法、⑥無効だつた治療法などについて個々の症例別に検討した結果を報告する。

#### 56. 当教室における過去3年間の1子不妊に関する臨床的観察

中村猪三郎・○於保英彦・堀江 勤・山田主税  
森操七郎・清水京子 (順大産婦)

1子不妊に関しては、先に本学会関東地方部会で報告したが、その後更に例数を集めて検討し、1子不妊患者の実態について、若干の知見を得たので報告する。

調査対象は前回と同様に、1子分娩後満3年以上不妊の状態にあるものと限定し、昭和36年より昭和38年迄の3年間の外来患者18,933名中同期間内不妊患者1,796名(9.5%)より、399例(22.2%)の1子不妊患者に対しその卵巣機能状態、卵管疎通性、及び治療経過その他、種々の角度より検討を加えたが、特に第1子出生時の性状がその後の不妊状態に及ぼす影響について重点的に調査を行なった。

#### 57. 若年子宮体癌患者における不妊要因について

増淵一正・○鈴木忠雄(癌研産婦)

さきにわれわれは、子宮体癌においては、原発性かもしくはかなり長期間にわたる続発性の不妊状態が、かならず前駆的に見出されることを明らかにした。

体癌においては、40歳以前の症例は比較的まれであり、とくにこれを若年性体癌と称して区別している。

癌研婦人科では、1950年以降14年間に、6例の若年性体癌および1例の23歳の体部中胚葉性混合腫瘍を治療したが、年齢的にみて、性腺の活動が活潑に営まれているべきこれらの症例の手術標本を観察した結果、卵巣および非癌部分内臓ないし腫瘍組織自体に、性腺機能の異常を示す所見が著明であることを識つた。

これらの所見が、あらゆる年齢の体癌患者に共通する前駆的变化であるか否かは更に検討をまたねばならぬが、すくなくとも若年症例に関する限り、癌発生と密接なつながりを有するものであり、現象的には不妊の極めて大きな要因となつていられると考えられる。

#### 58. 人工卵管

林 基之・小野丞二(東邦大産婦)

成熟雌家兎38羽に天然ゴムで作つた人工卵管を装着して種々の観察を行なった。

まず始めに家兎人工卵管の製法及び人工卵管の装着手順について述べる。組織学的検討は、人工卵管の周囲及び内腔に生ずる膜様物質と、人工卵管を装着した卵

巢と子宮腔の変化を追求した。さらに人工卵管を装着した卵巣から人工的に排卵を起させ採卵を行なった。実験に使用したのと同じ人工卵管内で受精を行なって卵分割を観察した。さらに5羽について着床実験を行なった。終りに臨床用人工卵管を試作したので装着手順等を発表する。

### 59. 陰萎の心理学的考察

百瀬剛一・〇片山喬・深谷邦男・北原敬二  
外間孝雄 (千大泌尿)

陰萎患者の臨床的ならびに心理学的考察については嘗て本学会関東地方部会において報告したが、今回はその後更に症例を重ね、興味ある知見を得たので、その心理学的面を中心として報告する。

#### 演題 50 番に対する質問

望月真人(神戸医大産婦)

- ① filter paper による Serum Separtin は分離がよくない為に Oxaid paper を使用になつた方が良いと思います。
- ②  $\gamma$ -globulin の増加の問題ですが total が増加しているのでしょうか?
- ③ Enzyme の量によつて Serum との Comfind のしかたが異つていませんか?

答

国本恵吉(岩手医大産婦)

御教示有難うございました。

私共の今回の報告は、子宮内膜の異常を検索する方法として組織化学的方法を導入する場合に、血清蛋白分割と各種酵素との関連性を見る必要があると考え、機能性不妊の場合血清蛋白の異常の有無を又、スクリーニングしてみた成績である。

今回の成績を土台として、更に細い分画と酵素について方法を検討して厳密を期したいと考える。

#### 演題 52 番に対する質問

金森充生(京大)

- ① データーを見せて下さい。

答

大森弘之(岡大泌尿)

データー(スライド)お貸し致します。

#### 演題 54 番に対する質問

東条伸平(京大産婦)

ホルモン療法により妊娠成立に成功した例につき、各ホルモン療法の内訳けと患者の内分泌特長の相関をおしえて下さい。

Gonadotropin 療法の具体的な実施方法も同時におしえて下さい。

答

道免聚二(札幌医大)

Hormonbehandlung の根拠特に Gonadotrophin 療法の根拠如何並びに投与方法であるが特に外来対象になる為 Hormon Untersuchung を施行せず、BBT、頸管粘液検査等を施行し排卵障害例に対して Kaufman Kur 2~3Kur 施行後 Gonadotrophin 療法に切換える。このさい Hamblen 方式による One two cyclic method を行っているがこれも 3 Kur 位迄としている。

尚、Hormon Behandlung としてはこの他 Estriol の局所効果を狙つて使用している。

#### 演題 55 番に対する質問

東条伸平(京大産婦)

治療別に詳細な検討されております事に敬意を表します。

ホルモン療法成功例中、はねかえりによるものが相当みられますが、確かにはねかえりによるもの根拠はどうでしょうか。

内分泌的にどのような特長をとつた症例が本法で成功したのででしょうか。

答

五十嵐正雄・藤間幸道(群大産婦)

ハネカエリ療法による妊娠例は施行前 BBT、子宮内膜その他により黄体機能不全症と診断されているものが大部分である。

そして全例エストロゲン投与後排卵抑制されて消退出血後数周期で妊娠しております。

#### 演題 58 番に対する追加質問

山下裕国(九大産婦)

受精卵が発育し着床するには正常卵管内を一定時間(家兎で約 70 時間)で通過しながら卵管上皮の mucin 分泌の影響を受けて受精卵の mucin 層の増加がなければ着床はむずかしいという文献がありますがその点に対する考慮は如何でしょうか?

答

林基之・小野丞二(東邦大産婦)

家兎受精卵が卵管を通過する場合にムチンコートで被われるが人工卵管の場合はそれが無いので輸卵管内にムコ多糖体を入れて受精卵の保護をすべきであろうと思います。

① カプセル中で排卵させ精液の培養液を輸精管から送りカプセル内で分割を促進させて生理的条件に近づけて子宮に送り込む。

② 受精卵分割に必要な卵管性因子は輸精管より補給する。

#### 演題 58 番に対する追加

林 基 之(東邦大産婦)

1) 人工卵管の創作はラットやマウスの卵巣—卵管関係を比較解剖し、卵巣周囲で、受精がおこることから之を基礎とした。卵胞液内で受精がおこることから、人工卵管内に卵胞液と同じ物質を入れてやればよいと思われる。

2) ヒトにおいて卵管膨大部内が受精の場であるかどうか疑問がある。

時には子宮内が受精の場であるとも稀にはあると思う。その理由は、子宮角部に卵巣移植をしても妊娠が可能であるからである(西独で9例分娩、当教室で2例流産)

#### 演題 59 番に対する追加

山 田 文 夫(大阪市大産婦)

性現象異常を取扱う場合、男女を問わず心理状態の把握が治療指導上必要である。吾々の教室で藤本、松本、他の心理グループが種々の検索を試みているが、時間の関係上ロールシャッパ、CMI などの成績を追加発表する。

### 第 8 群 不妊症の処置、治療

#### 60. 協力性性腺刺激ホルモンによる排卵誘発の臨床的並びに基礎的研究

小島 秋・浜田春次郎・平井 博・西川 潔  
中嶋暢生・浜脇 弘暉・大田尚司(阪医大産婦)

無排卵は不妊の原因として重要なものであり、その治療の意義は極めて大である。

吾々は協力性性腺刺激ホルモンを用いて排卵誘発を試みた。

治療対象は無排卵患者 27 例で治療の結果 27 例中 20 例(74.0%)に排卵誘発に成功し、内 5 例に妊娠の成立を見た。

また治療回数では 58 回の治療に対し 25 回(43.1%)の排卵誘発を見た。

また協力性性腺刺激ホルモンの性腺等に及ぼす作用並びに排卵誘発機序に関して動物実験を行なったので報告する。

#### 61. 協力性性腺刺激ホルモンの臨床効果の再検討

赤須文男・西田悦郎・村田孝一・国部 浩  
(金大産婦)

性腺刺激ホルモン(Gと略)適応症に対しては妊馬血清Gにつき妊婦尿性Gを用いるのが原則であるが現実にはその使用が煩雑であり従来から広く用いられてきた協力性Gというものが果してどの程度有効であるかを再

検討してみたが、市販のものは力価が低く充分効果を期待し得ないように思われたので、今回 100 RU なるものを帝臓の好意で試作してもらい、1 回 100 RU、1 週間に 2 回宛卵巣機能不全あるいは低下と診断されたものについて使用してみた。

結果は現在までの使用例中、半数以上に有効で効果の判定し難いもの、また、無効のものもあつた。また、無排卵にも有効で妊娠したもの 4 例を認め、これらは臨床所見は勿論、BBT、頸管粘液の性状などからも確認された。

また、切迫流産時の経口ゲスターゲン剤の使用が奇型児発生の不安から使用し難いおりから、本剤の使用も再検討されなければならない。われわれは引続き検討中である。

#### 62. 銅塩排卵機序に関する研究 主として中枢内移植による排卵及び周期に及ぼす影響について

鈴木雅洲・渡辺重雄・加藤 毅・広井正彦  
杉田茂仁 (新大産婦)

いわゆる性中枢の局在に関する問題は、従来よりいろいろの研究方法により検討されてきたが、同時に銅塩排卵機序の解明のためにも、成熟雌性家兎及びラットを用い、視床下部及び下垂体前葉内に選択的に銅塩を移植して、排卵と性周期に及ぼす変化を観察した。

まず、estradiol 85  $\mu$ g、2 日間の前処置後、家兎の視床下部に銅塩を移植すると、弓状核～腹内側核周辺の中央隆起後部に移植した時に排卵を認めたが、他の部位への移植では排卵を認めなかつた。

つぎに、ラットにも同様に銅塩を移植すると、弓状核～腹内側核に移植した時に約 2 週間につづく持続間期を認め、組織所見にて偽妊娠であることを確認した。なお両側弓状核～腹内側核移植時には同部の破壊作用にもとづく性周期の喪失を 2 週間以後に認めた。更に両側視床前野に移植すると、2 週間以後に持続発情が観察された。その他の部位の移植例では性周期に変化が認められなかつた。

#### 63. 排卵機序に関する研究(第 6 報) 幼若マウスにおけるゴナドトロピンの排卵誘発効果

東条伸平・山田兵衛・森 崇英(京大産婦)

我々は従来、無排卵症に関して臨床内分泌学的な立場から、ゴナドトロピンの排卵誘発効果について種々検討を重ねてきたが、今回は幼若マウスを用いて同様の効果を量的質的な面より検索を行ない、若干の成績を得たので報告する。

生後 21 日目(離乳直後)の幼若マウスを、投与量およ

び投与型式によっていくつかのグループにわけ、それぞれのグループにゴナドトロピンを単回皮下注射し、24時間後に弊死せしめた動物についての子宮重量、卵巣重量等のほかに、特に今回は排卵誘発効果の端的な指標として、卵管および子宮内卵数ならびに卵巣出血点数の算定をも試みた。

P.M.S と H.C.G の同時投与型式による成績では、子宮重量は投与量に応じて増加する傾向が認められる反面、卵巣重量は投与量との間に、子宮重量の場合ほど相関関係は認められなかった。また卵管内卵数は投与量の増大に応じて明らかに増加する傾向にあることが判明したが、卵巣内出血点では、投与量との間に全く相関関係は認められず、排卵誘発効果の判定基準としては無意味であることが判った。なお対照群では、生後日数がこの時期においては自然排卵は認められないことを確認した。

P.M.S 及び H.C.G の単独投与型式による成績は現在検索中である。

#### 64. ゴナドトロピン製剤及び内因性ゴナドトロピン誘発剤による治療成績

植田安雄・林 要・井上 康・八木毅人  
清重欽二・○福西秀信 (神医大産婦)

不妊、月経異常を訴えて当科外来を訪れ、無排卵症と診断された患者のうち Clomiphene (以下Cと略す)及び Gonadotropin (Gと略す)療法を行なった53人についての治療成績を報告する。

Cでは23人(第一度無月経7例、第二度無月経9例、無排卵周期7例)中11人に排卵の誘発に成功し、そのうち1人が妊娠した。Gでは35人(第一度無月経12例、第二度無月経9例、無排卵周期13例)中14人に排卵をみた。そのうち3人が妊娠している。治療中止後の自然排卵率や第二治療周期以後の排卵誘発率はCの方がはるかに高い。両治療共第二度無月経に対しては殆ど無効であり、副作用として著明な卵巣腫大を認めたものがCで3例、Gで4例あつた。

Cは内因性 Gonadotropin 誘発剤とされているが、排卵時の estrogen pattern を正常排卵のそれと比較すると、かなり異つた pattern がみられた。しかし妊娠をみた一例はCによる排卵に拘わらず、正常の pattern によく似た estrogen の推移をみたことは注目したい。またGについても種々の投与量及び投与方法にて行なった場合のホルモン測定を行なったのでその結果についても考察を加えたい。

#### 65. 不妊症のホルモン療法ことに性腺刺激ホルモン、エストリオール、副腎皮質ホルモンによる排卵誘発の2, 3 (続報)

的埜 中・木村春雄・上道知三・中野 礼  
山手秀知 (大阪回生産婦)

囊に不妊症のホルモン療法として Estrogen, Gestagen, Gonadotropin 或は副腎皮質ホルモン等による排卵誘発、或は妊卵着床促進等について数回報告したが、今回はその後の症例について、

- (1) Gonagen forte,
- (2) エストリオール、デポー又はホーリン 10 mg,
- (3) 経口的 Dexamethasone または Prednisolone

投与による投与後 BBT ならびに頸管粘液量の改善、経血量の増加ならびに DOCA (Cortigen pellet) 埋没による排卵誘発について追加報告する。

#### 66. 排卵障害の治療および Gonadotropin 療法後の抗体産生について

楠田雅彦・執行律夫・○納富廉正・空閑茂登  
福嶋恒彦 (九大産婦)

わが教室の最近4年間における排卵障害患者の治療例数は111例で、その内訳は散発性無排卵周期症17例、指続性無排卵周期症17例、続発性無月経69例、原発性無月経8例である。

以上に対してわれわれは gestagen 単独療法、Kaufmann方式、gonadotropin 療法、corticosteroid 療法、間脳レ線弱照射療法、甲状腺ホルモン療法、Kallikrein 療法、精神療法など種々の方法を用いている。

また gonadotropin 療法時、同一症例に2回以上の排卵誘発を試みる場合に初回より多量の gonadotropin 特に PMS を必要とする場合が多く、これは PMS に対する抗体産生によるものではないかと推測される。

そこでわれわれは、PMS 投与後の抗体産生の有無および、その後の推移について検討しているので報告する。

#### 67. 不妊症の甲状腺ホルモン療法並びに副腎皮質ホルモン療法に関する

林 要・○井上康・筑後 進・福西秀信  
景山武雄・徳岡 康・榎本計克・三浦 徹  
三浦義正・土倉 惇・山口 昇・大沢悦二  
吉田利治・奥日出一・下村禎宏(神医大産婦)

不妊症の甲状腺療法については既に発表したが、今回

は更に症例を追加し、詳細な検討を加えると共に、副腎皮質ホルモン療法の結果についても報告する。

対象 121 例中、その約  $\frac{1}{3}$  に若干甲状腺機能低下を認めた。121 例に Triiodothyronine ( $T_3$ ) を 1 日 25~40  $\mu$ g、3 カ月以上にわたって投与した処、ovulatory cycle では 73 例中 18 例が妊娠、ovulatory irregular cycle を示す 22 例中 9 例が周期の整調化 (16 times/83 cycles) うち 4 例が妊娠、anovulatory cycle 22 例中 7 例に排卵 (10 times/94 cycles) うち 3 例が妊娠、amenorrhea 4 例 (1st, 3 例, 2nd, 1 例) 中 2 例が排卵 (うち 2 times/15 cycles) うち 1 例が妊娠した。

次に  $T_3$  単独療法にて効果の認められなかつた症例中の一部の 23 例に  $T_3$  と estrogen 及び progesterone との併用療法を行なつたところ、ovulatory irregular cycle 13 例中 4 例に周期の整調化 (9 times/39 cycles) うち 3 例が妊娠、anovulatory cycle 8 例中 4 例が排卵 (7 times/24 cycles)、amenorrhea 2 例 (1st, 1 例, 2nd, 1 例) では排卵を認めなかつた。更に  $T_3$  と gonadotropin (G) 併用療法を行なつた 21 例中、ovulatory irregular cycle を示す 13 例中 2 例に周期の整調化 (3 times/22 cycles) うち 1 例が妊娠、anovulatory cycle 7 例中 2 例に排卵 (3 times/16 cycles) うち 1 例妊娠、amenorrhea 1 例 (1stgr.) に排卵 (1 time/1 cycle) かつ妊娠した。

以上の知見から排卵誘発成功例 (妊娠例をも含む) と甲状腺機能との間には特筆すべき相関関係は認め難い。 $T_3$  の奉効機序についても解明を加えた。

次に 21 例の不妊症に副腎皮質ホルモン療法を行なつた成績では (1 周期投与量 prednisolone 5 mg 又は dexamethasone 0.5 mg/day  $\times$  14~20 days)、ovulatory cycle を示す 7 例中 2 例が妊娠、anovulatory cycle 5 例中 2 例が排卵 (2 例共 G 併用療法)、amenorrhea 5 例 (1st, 4 例, 2nd, 1 例) では効果なく、その他 4 例 (hirsutism 3 例, polycystic ovary 1 例) 中 1 例に排卵をみた。

以上の治療成績に関する限り、排卵誘発効果は副腎皮質ホルモン単独療法よりも G との併用療法の方が有効である (4 例中 2 例に排卵)。なお、投与中の各種ホルモンの変動推移についても検討を加えたので報告する。

#### 68. 不妊症における性器結核と性ホルモン療法について

橋口精範・鈴木福子 (東医歯大産婦)

不妊症の治療にあたっては、従来多くの方法がとられており、それぞれの効果が報告されているが、不妊症の原因が単一でないところから効果の判定は困難の場合が多いようである。

我々はこの点を前提において、数年来とり扱つてきて

いる不妊症についての治療、とくに性ホルモン療法について検討を加えているので報告したい。

まず不妊症のものに、基礎体温の測定、子宮卵管造影法、通気法、スミア所見、頸管粘液所見などを検索すると共に、一部は精液所見の検索などを行ない、中でも性器結核については細心の注意をはらい、腔内容、子宮内容について結核菌の連続培養を行なつてみた。

これらの結果、異常のないものに各種の性ホルモン投与を行なつてみた。

ここではそれらの結果について我々の成績を報告する。

#### 69. Clomid (clomiphene citrate) の排卵障害及び月経困難症に対する治療効果について

小林 隆・露口元夫・高山忠夫・鈴木 勲  
(東大産婦)

我々はさきに 36 名の排卵障害患者に対する clomid (clomiphene citrate) の治療効果について報告したが、今回はその後新たに得た患者 87 名及び前回より引続き観察している患者 2 名計 89 名についての成績を報告したい。そのうち、排卵障害患者は 76 名であり、その内訳および本剤による排卵誘発成功率は第 I 度無月経 32 名中 24 名 (75%)、第 II 度無月経 16 名中 3 名 (18.7%)、稀発月経 11 名中 9 名 (81.8%)、無排卵性出血 13 名中 11 名 (84.6%)、機能性出血 4 名中 2 名 (50%) 合計 76 名中 49 名 (64.5%) であり、この内 6 名が妊娠した。これは前回の成績即ち 36 名中 26 名 (72.2%) をやや下廻るが、疾患別の成功率は前回と略同様であり、両者を合算すれば 110 名中 73 名 (66.3%) が排卵誘発に成功した。その他に 13 名の月経困難症患者に本剤を投与し著明な症状の改善をみた。以上の患者についての BBT、頸管粘液、陰脂膏、子宮内膜、尿中 steroids<sub>2</sub> 及び gonadotropin 等の検査結果も併せ報告する。

#### 70. 男性不妊に対する Clomid (clomiphene citrate) の使用経験

小林 隆・露口元夫 (東大産婦)  
織田 明・鈴木 勲 (虎ノ門産婦)

男性不妊に対しては、現在までに種々な薬剤が発表され、ある程度効果をあげつつある。われわれは最近女性において、排卵誘発に対し注目されている clomid を男性不妊 7 例および正常 1 例の計 8 例につき、50~100 mg を 5~14 日間使用し、精液の性状および尿中ホルモン (尿中 gonadotropin, 17-KS, Estrogen, 17-OHCS) の変化につき検討を行なつたので報告する。

① 精子死滅症では 2 例において、50 mg  $\times$  14 日間、

100 mg×14 日間でも精液の性状は変わらずまた gonad. も不変で、17-KS がやや増加の傾向を示した。

② 精子減少症について、50 mg×14 日間で G および 17-KS の増量と共に精子数の増加を認めたのが 1 例、G は上昇、17-KS もやや高値を示すに拘らず、却つて精子数の減少を示したのが 1 例、却つて著明に減少したのが 1 例あつた。

100 mg×14 日間では G は上昇するが 17-KS は不変で精子数も不変なのが 2 例、他の 1 例では G 増加、17-KS やや増加するも精子数が却つて減少した。

③ 正常な男性に 100 mg 5 日間では殆んど不変であつた。

④ 特に副作用はみとめられなかつたが尿量の減少を訴えるものが 1 例あつた。

#### 71. 男性不妊に対する Coenzyme Q<sub>1</sub> の効果について

福井一郎・谷村実一・古玉 宏(阪医大泌)

生体内代謝機構の中、所謂コハク酸脱水素系に対する Coenzyme Q の影響が極めて重要な問題としてとりあげられてきており、特に精子の運動熱源としての ATPase に及ぼす CoQ の影響について、2, 3 の興味ある実験的報告が見られる。

今回我々は、本剤の一種である Coenzyme Q<sub>1</sub> を、男性不妊患者特に乏精子症及び精子死滅症患者に応用して既往薬剤無効のこれら患者に対しても極めて興味ある結果を得たので報告すると共に、これに関連した 2, 3 の基礎的実験を行なつたので併せて報告する。

#### 72. Stein-Leventhal 症候群の薬物療法

田 中 良 憲(岡大泌)

Stein-Leventhal 症候群の治療として 卵巣の楔形切除が一般に容認されている。然し薬物療法に関しては報告が少なく、楔形切除が唯一の治療法であるか否かは確立されていない。治療開始前に Culdoscopy により polycystic ovary と診断された無月経患者に楔形切除を行なわず副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、カリクレイン、ゴナドトロピン等を投与し排卵の有無を追求した。一方各種ホルモン療法後に polycystic ovary と診断され、楔形切除を行なつた症例についてはさきに報告したが、これ等を総合して考えると、本症に対する治療効果は楔形切除が第一であり、one two cyclic gonadotropin がこれにつき、他の療法は微力であることを知つた。

#### 73. 多嚢胞性卵巣、楔形切除後の発熱と C<sub>19</sub>-steroid の pyrogenic action との関連について

奏 良磨・国本恵吉(岩医大産婦)

当科不妊外来にて月経異常、不妊、男性化徴候を主訴として、開腹術により確認された polycystic ovary 10 例について、臨床像、尿中ホルモン値、卵巣組織所見、楔形切除術の予後について述べる。

特に、その臨床経過において、男性化徴候を伴うものうち、男性化徴候の強いものほど術後、原因不明の高熱を伴うことから、本症の成因と考えられる C<sub>19</sub>-steroid 代謝との関連性について触れ、その発熱の原因の確認のために行なつた血中コレステロール及び尿中 17-KS の測定の成績から C<sub>19</sub>-steroid の pyrogenic action との関連性を推測させる成績を得たので、その経過について報告する。

#### 演題 63 番に対する質問

西 田 悦 郎(金沢大産婦)

(1) PMSG と HCG の同時投与型式では、子宮重量が、PMSG 単独投与群より小さいとのことでしたが、どの様な根拠で同時 1 回投与をなさつたのでしょうか。

(2) PMSG 単独投与による排卵効果について Strain による差はございませんでしたでしょうか。

答

山 田 兵 衛(京大)

PMS と HCG の投与を同時に行なつたのは、他の投与条件と時期的に一致せしめるためと臨床上前者の同時投与が最も排卵諸発効果においてすぐれていることを確認しているからであります。

#### 演題 64 番に対する質問

谷 口 定 之(大阪通信)

吾々もかつて、MER-25 の基礎的実験を行ない、既に発表したところでありますが、当時 (S 35, 36 年頃) 臨床的応用に対する希望を持っていたところでありますが本剤の持つ副作用が多い事から、結局臨床応用にはふみ切られず、慎重を期した訳であります。貴院に於いて用いられた場合の副作用の点について御教え載きたいと思ひます。

特に肝に対する副作用に対する考慮をはらつておられるか否か、又 MER-25 を用いられる場合の剤型は MER 単味でしょうか又は何らかの modification を行つた薬剤を御使用になつているのかどうかについて御教え下さい。

答

林 要(神戸医大)

MER-25 の副作用の点に就いてであります。私共も

此の点を特に注意しつつ実験を行いました。従いまして投与期間も短期間であります。投与中の肝機能検査としては高田, BSP, Al. phos., Transaminase などを見ておりますが、特に一定の傾向を見ておりません。Mittel は MER-25 末を乳糖と混和して経口投与しています。

#### 演題 64, 60, 61 番に対する追加, 質問

本 森 良 治(岡大産婦)

G療法による尿中 Estrogen 及び Pregnanediol の Pattern については昨年本学会に於いて発表した。その結果 Estrogen の Pattern である程度、間脳下垂体系の機能が伺えるのではないかと考えられた。

1) G療法により排卵に成功しないにも拘らず尿中 Estrogen が異常高値となつた症例はなかつた。

2) Clomiphene, MER-25 での Estrogen pattern はどうか。

3) それぞれの Pd の値は?

4) 60, 61 に対して協力性 G療法での Estrogen の pattern は?

#### 演題 60 番に対する返答

西 川 潔(大阪医大産婦)

吾々は Gonagen-forte 投与前に尿中の 17-KS, Total Estrogen, Pregnanediol を測定しています。Total Estrogen が 10 $\gamma$  以上ある患者では排卵成績が良い結果をえています。然し Estrogen が非常に低値のものは成績が悪い結果をえています。又非常に Estrogen 高値のものは出血のみ来して排卵せぬ結果をえています。

Pregnanediol は低値のものが多い結果をえています。

答

村 田 孝 一(金沢大産婦)

Synahorin 100 家兎単位を用いた場合の Estrogen pattern の変化については測定例の中で時異的变化を示したのもあつたが、大部分は特に変化を認められなかつた。

#### 演題 64 番に対する答

福 西 秀 信(神戸医大産婦)

1) 無排卵症患者に Gonadotropin 療法をした際の誘発無効例にも尿中 Estrogen が増加したのはあつたが、成功例程著明な動きはみていない。

2) 「Gonadotropin 誘発排卵の際の pregnanediol は高値を示す傾向が多かつた」という追加に対して——我々もそのような傾向をみている。特に Luteinzyste を作つたものに関しては著明な増加をみた。

3) Clomiphene 排卵の場合は我々の測定した無月経患者の誘発成功例では二例共 estron estradiol fraction の増加をみているが特徴的であつた。

4) MER-25 では誘発成功例は一例のみで、その

Estrogen 測定成績からは特異な pattern はみていない。

#### 演題 67 番に対する質問

五十嵐 正雄(群馬大学)

① T<sub>3</sub> の投与量は初日から 25~40 $\gamma$  使用されたか?

② T<sub>3</sub> を 3 カ月以上にわたつて投与した場合、甲状腺機能は当然抑制されると思います。3 カ月以上にわたる甲状腺機能抑制が治療中止後の甲状腺機能に及ぼす影響、殊に治療後甲状腺機能低下又は亢進を来した例がなかつたかどうかについてお教え下さい。

③ T<sub>3</sub> の作用機序として estrogen 代謝への効果を明かにされましたが、之は中枢を介した作用か、又は卵巣に対する直接作用か、どちらとお考えでしょうか?

答

井 上 康(神戸医大)

①の質問に対して

T<sub>3</sub> は 1 日 25~40 $\gamma$  を月経周期第一日目から連続 30 日間、経口投与せしめ、次回周期の BMR の推移をみて、T<sub>3</sub> 量を適時増減せしめた。

②の質問に対して

T<sub>3</sub> を 3 カ月以上に亘つて投与したが、投与中止後、hyperthyroid, hypothyroid を来した病例はない。

#### 演題 68 番に対する追加

林 要(神戸医大)

1) 追加

私共も約 25 例の無排卵月経婦人に clomide を投与し、同様な成績を得ておりますが、此に就いては、本年日内分泌学会、日産婦学会で報告した通りです。

2) 質問

Ut が増加すると云われましたが、どの様な測定法を行われましたか?

又、此の際の FSH の動きは?

3) 質問

gonadotropin 療法にくらべ clomiphene 療法の方が妊娠率が高い様ですが、此の理由について何か御考えをお持ちでしたら、御教示下さい。

#### 演題 68 番に対する追加

山 口 竜 二(東北大産婦)

一般の感染症及び結核が減っているのに、不妊に対する卵管性不妊、特に性器結核の頻度は相変らず高い事に注意しなければならない。

#### 69 番に対する質問

松 本 清 一(群大)

LH, FSH の測定法如何?

clomid による成功率は他に比べて高いか。

答

露 口 元 夫(東大産婦)

1. LH 測定法: Parlow の ovarian ascorbic acid depletion method によつた。

2. FSH 測定結果:

ovarian weights augmentation method により測定 clomid により影響されないか、多少抑制される傾向が認められた。

3. clomid による妊娠成功率が他の方法に比して高いと思うが如何?

現在迄のところ妊娠率は約 70% であり、他の療法に比しては高いかも知れないが正常婦人の妊娠率と比べれば同等かそれを下廻るものではないかと思う。

或いは本剤が内因性の gonadotropin 放出を促進するため、各種の条件の timing がうまく合致するためかもしれない。

**演題 49 番に対する追加**

本 間 恒 夫(諏訪赤十字)

我々も僅か 2 例であるが Steroid ホルモン及び gonadotropin で排卵に成功しなかつた 2 例に clomiphene を使用し、うち 1 例に成功した。本剤の排卵誘発作用が極めて勝れているものとの印象を受けた。

**演題 71 番に対する質問**

森 下 宗 司(名古屋大産婦)

CoQ を不妊症に用いられたことに興味を以て拝聴しました。以下の点にお答え願いたい。

作用機序については不明でありませうが、演者としてはどのような Speculation を持つておられるか? つぎに Tocopherol を用いた場合とその効果はどの点が異なるか? この点 CoQ と Tocopherol とは非常によく似た性質があるので御尋ねする次第です。

**答**

石 神 襄 治(大阪医大泌)

演者の答に補促するとビタミン E の場合、運動率は改善するが精子数に変化はなく、Coenzyme-Q<sub>7</sub> の場合には両者共に改善が認められた。

**演題 73 番に対する質問**

片 山 喬(千葉大泌)

17-KS 値が 1~3 mg/day 程度の間で変動をみて居られるが之は、日差変動の範囲内に入るのではないか。

又発熱のため adrenal androgen が増したためとは考えられないか。

**答**

国 本 恵 吉(岩手医大産婦)

既に諸家の報告にみられる如く、多嚢胞性卵巣の場合の 17-KS 値の動態については排泄量の増減より、その分面に意義のあることが認められている。

楔状切除術後のアンドロゲン代謝の動態を 17-KS 値

の変動からのみ追跡することには更に検討を要する。

本報告は分画の変動が臨床症状及び他の化学的検査の動態との間にどの様な関係があるかを調べた成績である。

17-KS 値の変動のみで追跡することには従つて疑義が出る。日差変動かどうかは判らない。ただ、若し単なる日差変動であるならば 3 日以上もコレステロール値、17-KS、発熱、等の間に報告の如き明確な関係を認めることは恐らく出来ないであろう。

なお、同時に追跡した、17-OHCS 値には質問の如きストレスによるものと考えられる変動は認められなかつた。

詳細については学会誌に報告の予定である。

**演題 73 番に対する質問**

田 中 良 憲(岡大産婦)

他の一般的間腹術の術後のホルモン排泄パターンと比較されましたか。

**答**

国 本 恵 吉(岩手医大産婦)

カルドスコピイにより多嚢胞性卵巣と確認された 13 例の外に、同検査によつて卵巣嚢腫と診断された 9 例に同様な検査を行い追跡しているが、それらの例では術後のホルモン排泄のパターンは、コレステロールも、17-KS 排泄値とも全く関係が認められず多嚢胞性卵巣に特有のもの確認している。

**演題 74 番に対する追加**

野 寄 靖 男(順天堂大産婦)

経口避妊の目的で Lynestrenol, Methoxy-ethinyl-Oestradiol 合剤を Pincus 方式で 19 例のべ 125 周期に投与し、服用中排卵を思わせる BBT を示したものの、又服用中妊娠したものは 1 例も認められなかつた。破たん出血は 125 周期中 3 例、内服後の無月経 (Silent Menstruation) は認めず。消退出血発来までの日数は 2~5 日が大部分であつた。服用中の BBT は高温一相性のものが 66.3% であつた。副作用は 19 例中 10 例 (52.6%) 本剤投与中の Pregnenediol 値はいずれも 0 に近い値が得られた。肝、腎機能、血液像等比較的長期投与例でも正常範囲であつた。

**演題 75 番に対する追加**

岡 村 博 行(神戸医大婦)

我々は 200 名 2000 周期の経口避妊経験を持つていますが、Lyndiol は Norethindrone, estrogen 混合製剤と較べ Nausea, BSP retention, 等がやや強い。

この反面 estrogen 含有量が 150  $\mu$  である為か breakthrough bleeding の発生頻度が低い。

尿中 17-KS, OHCS 値は全般的にやや位値を示して

いるが、血中 11-OHCS 値は逆にむしろ高い。

尚、このスライドは norethindrone 2mg 及び ethynylestradiol-3 methylether 100 $\mu$ g を含有する製剤に依り経口避性を行なっている婦人の BBT であるが、BBT は一見排卵を推定さすかの如き 2 相性を示していた。しかし、尿中 Pregnandiol 値測定、子宮内膜組織像の結果では排卵していない。

#### 演題 75 番に対する追加

高橋輝雄(慶応産婦)

Org 611, 12 周期以上 30 名投与の避妊効果について検討した。演者同様の結果で著しい副作用もなく避妊効果も 100% で、実用に供せられると思います。

尚 38 歳 3 経婦人 3 年間投与例の内膜でサイレント、メンストレーションとなつた萎縮性内膜像を認めました。

#### 演題 75 番に対する追加

伊藤昭夫・神岡順次・藤間幸道(群大産婦)

私共でも Lynoestrenol を主剤とする製剤である Org 611 を用いた結果 (Lynoestrenol 5mg + Estradiol 3 methyl ether 0.15mg を含むものを Picus 投与方式により投与)、24 例、80 周期においては月経周期日数は 23~32 日 (平均 29.08 $\pm$ 4.661 ( $\sigma$ )), 消退出血開始までの日数は 1~8 日 (平均 4.17 $\pm$ 1.38), 消退出血持続日数は 2~8 日 (平均 4.18 $\pm$ 1.22) でした。副作用として嘔気 3 周期、破綻出血 1 周期、無月経 1 周期、水分貯留 2 周期、乳房腫張 1 周期、にきび、雀斑 3 周期がみられました。尚、Lynoestrenol 5mg のみを投与した 9 例 18 周期においては 2 例 3 周期に投与中止後の無月経がみられ破綻出血は 1 周期にみられた。

肝機能、血圧等には著変はみられませんでした。1 例に於て血液凝固系の機能亢進がみとめられました。

#### 演題 76, 77 番に対する質問

小林隆(東大産婦)

合成ゲスターゲンが胎児性分化に及ぼす影響は従来は外性器の変化にのみ注目されていたが、77 番の演者は出生後の性発育について追及されたことは敬意を表します。

妊娠中に与えた Steroid の影響が中枢の Sex differentiation にも及ぶか否か、77 番、76 番の演者にお伺いしたい。

答

中西勉(名大婦)

出生後 puberty 時の sexual behavior の変化が中枢性のものか末梢性のものかについてはもう少し器質的变化の検討をしなければ判らないと思う。

#### 演題 77 番に対する質問

小林隆(東大産婦)

合成 Gestagen を与えて内膜像を見る場合、いつも考慮しなければならないのは Estrogen との混合比の問題だと思います。生理的な場合はそれが最適比の条件下にあると思われまふ。したがって合成 Gestagens の場合にもこまかく Estrogen との混合比を変えて内膜の response を見た上で結論する必要があるのではあるまいか。その点の御意見をお伺いしたい。

答

小林文彦(塩野義研)

東大、小林充生への返答

出生後の性機能が妊娠中に投与された Gestagen の影響を受ける可能性に関しては Harris らの云う中枢性の機序、その他末梢性の機序等考えられますか何ら結論を申上げる段階に来ておりません。

#### 演題 78 番に対する追加又は質問

井上康(神戸医大)

本剤は functional bleeding, luteal insufficiency に対しては従来の gestagen 剤に比し、その効果は期待し難い。しかし functional dysmenorrhoea に対しては ovulation を抑制することなく治療せしめうることは、本剤の将来に大きな期待を抱かしめる。しかし投与中にしばしば spotting を認める。これは本剤の non-estrogenic effect のためであるが、投与量、投与形成にも問題とすべき点が多い。私共の成績から尿中 estrogen 値の低い症例に spotting を来し易い。1 日 5~10mg の投与量で spotting を認められた症例はありませんか。

答

田中良憲(岡大産婦)

我々の例では Spotting を認めなかつた。卵胞期投与は比較的短期間に留めた為かも知れない。

#### 演題 79 番に対する質問

中西勉(名大婦)

去勢ラットで合成ゲスターゲンを与えて維持が成功しなかつた場合、fetus と placenta の何れが先に死滅して行くのか？

ラットの場合胎仔が何らかの原因で死亡すると胎盤はそのままある期間残留します。去勢ラットに合成ゲスターゲンを投与して妊娠維持が出来なかつたものおよび何らかの実験中流産の始まつたものは placental sinus, 子宮腔に出血を認めます。後者の場合の如く肉眼的に出血巢が認められるものでは胎仔は死亡しています。以上の点より現在の段階ではどちらが先であるか不明です。

#### 演題 81 番に対する質問

小林文彦(塩野義研)

in vitro での卵割の速度は in vivo の場合と同じでし

ようか？

答

in vivo, in vitro 共、桑実期までは大体同じ速度で卵割します。桑実期以降に付いては、in vitro で成功していないので何んとも云えません。

### 83. 我が教室に於る頸管縫縮術のその後の経験

水野潤二・榎木 勇・金子 正・荻原憲作  
(関西医大産婦)

我が教室に於いては昭和35年7月以来、所謂頸管不全症に対する手術療法を実施し、その成績について一部報告したが更に昭和39年10月迄の経験を併せて検討し報告する。

この期間に Shirodkar-Barter 氏法 54 例、McDonald 氏法 25 例、計 79 例の頸管縫縮術を行つたがこの間に於ける分娩 3294 例に対する割合は夫々 1.6% 及び 0.7% である。

Shirodkar-Barter 氏法 54 例の中、結果の明らかとなつた 47 例に就いては 36 例(77%)に生児を得たが、その

術前に於ける生児獲得率は 10.8% であり、又 McDonald 氏法でも 25 例中、結果の判明した 23 例に就いて 19 例の生児を得、術前の生児獲得率 27% に対し 82% の成績を収めた。

即ち頸管縫縮術 78 例の中、結果の判明した 70 例に於ける成功率は 55 例(78%) であり、一方これら症例の術前生児獲得率は 13% であつた。

手術施行時期をみると Shirodkar-Barter 氏法では妊娠 11 週～33 週に互り、中でも妊娠 6 月が最も多く、McDonald 氏法では妊娠 19 週～33 週に及び第 8 月での施行例が最も多い。即ち症例に応じて両術式の何れかを選んで居り、Shirodkar-Barter 氏法は寧ろ重症例に施行されている。

分娩時期に於いては両法共妊娠 37 週～42 週が最も多く児体重も大部分が成熟児であつた。

即ち我々は Polyethylen Tube をもつて行う頸管縫縮術を行い約 80% の成功を収め、術前の生児獲得率 13% に対し著しい改善を認めた。