

Japanese Journal of Fertility and Sterility

January 1966

日本不妊学会雑誌

第 11 卷

第 1 号

昭和 41 年 1 月 1 日

— 目 次 —

原 著

各種 Steroid hormone が妊孕現象に及ぼす影響に関する実験的研究……山下 裕 国…1

子宮卵管造影法における造影剤注入時及びその後の圧力に関する研究…岩 田 嘉 行…12

精子の婦人性器内進入に及ぼす頸管粘液の影響について……………佐々木 達…26

ヒト精液酸性ホスファターゼ活性に対する金属イオンの影響(第1報)…山下 澄 雄…39

ヒト精液酸性ホスファターゼ活性に対する金属イオンの影響(第2報)…山下 澄 雄…43

家兔雌性性器におけるムコ多糖類, 特に代謝と組織化学的考察……………安 田 貢…49

HSG 造影剤としての Lipiodol UF—他の造影剤との比較—……………坂倉 啓夫・他…62

逆行性射精の2例……………小川 正見・他…67

副腎性月経異常に関する研究……………岡村 靖・他…70

間質出血によると思われる内膜因子不妊について……………岡村 泰・他…76

地方部会抄録……………85

CONTENTS

An Experimental Study of the Effect of Steroid-Hormones on the Post-Coital Animals, with Special Reference to the Conception, Nidation, Development of Fetus and Delivery	<i>H. Yamashita</i>	1
Study of Pressure During and After Injection of Radiopaque Contrast Medium in Hysterosalpingography	<i>Y. Iwata</i>	12
The Effects of Human Cervical Mucus on Sperm Migration into Female Genital Organs	<i>T. Sasaki</i>	26
Influence of Metal Ions on Acid Phosphatase in Human Semen (Part 1) ..	<i>S. Yamashita</i>	39
Influence of Metal Ions on Acid Phosphatase in Human Semen (Part 2) ..	<i>S. Yamashita</i>	43
Distribution and Metabolism of Acid Mucopolysaccharides in the Female Rabbit Genital Organs by Hormonal Influence	<i>M. Yasuda</i>	49
Lipiodol-Ultrafluid as a New Radiopaque Contrast Medium for Hysterosalpingography : Compared with Moljodol and Endografin	<i>Y. Sakakura, S. Tateno & Y. Iwata</i>	62
Two Cases of Retrograde Ejaculation	<i>M. Ogawa, Y. Yamamoto & T. Hashimoto</i>	67
Studies on the Adrenal Menstrual Abnormalities	<i>Y. Okamura & M. Kitajima</i>	70
Sterility Caused by Remarkable Stromal Bleeding of the Endometrium	<i>Y. Okamura & H. Okada</i>	76

総会予告 (第1回)

第11回日本不妊学会総会は下記のように開催されますので、多数の方々の御出題ならびに御来聴を歓迎いたします。

開催期日 昭和41年10月下旬予定

開催地 京都市

学会 1. 一般講演：一般学会形式による
2. シンポジウム：普通のシンポジウムの形式による予定

演題申込締切 昭和41年7月31日

演題申込資格 本会会員に限ります。会員以外の方あるいは共同発表の方も演題申込みと同時に41年度会費を払って会員となつて下さい。

演題申込方法 400字前後の講演内容要旨を添付して下さい。

- 注意：1. 同一の教室あるい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のスライドといたします。
3. 演題、スライドは書留便として下さい。
4. なお演題多数の場合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 京都市左京区北白川

京都大学農学部家畜繁殖学教室

西川義正宛

第11回日本不妊学会総会会長

西川義正

各種 Steroid hormone が妊孕現象に及ぼす影響に 関する実験的研究

An Experimental Study of the Effect of Steroid-hormones on the Post-coital
Animals, with Special Reference to the Conception, Nidation,
Development of Fetus and Delivery

九州大学医学部産婦人科学教室 (主任 古賀康八郎教授)

山下 裕 国
Hirokuni YAMASHITA

Department of Gynecology & Obstetrics, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan (Director: Prof. K. Koga)

Gestagen (G)-Estrogen (E) 混合剤の避妊作用は排卵抑制であることが認められているが、排卵以後の妊娠の成立過程やその後の発育に対しても、何らかの影響をあたえるのではないかと考えられる。著者は交尾後のラットに G-E 混合剤, G,E などを経口的に投与して比較検討し、着床障害 (着床胎胚の減少や着床所見のないもの) が起ることを認め、また G-E 混合剤の主作用は E であり、G と混合することにより、その作用は相乗的に強化されることを認めた。Corticosteroid では全く着床障害を認めなかつた。また G-E 混合剤を交尾 5 日目より投与すると着床するが、投与を継続すると着床胎胚が壊死に陥るのを認めた。以上から著者は G-E 混合剤の避妊効果は排卵の抑制とともに、着床障害も全く否定はできないと推察し、ひいては E の着床障害作用による避妊の可能性を示唆するものと考えた。

また妊娠末期に Progesterone を投与すると分娩が遅延し、そのために胎仔は死亡することを認めた。臨床的には G の切迫流早産に対する有効性については、いまだ決定的な結論は出ていないが、この分娩遅延作用を G の去勢動物に対する妊娠維持作用とともに考察すると、流早産に対する有効性をある程度うらづけるものと思われる。この分娩遅延作用は合成 G にも認められ、その作用は合成 G の種類により強弱があり、合成 G の効力検定の一つの方法として利用されるべきであると考えられる。

I. 結 言

最近 Gestagen (以下 G と略す) と少量の Estrogen (E と略す) との混合剤が経口避妊の目的で脚光をあびてきている。その作用機序については卵巣に対する直接作用であるとする報告¹⁾もあるが、中枢抑制による排卵抑制であることがほぼ認められており、いずれにせよ排卵が抑制されること自体に対しては異論はない²⁾⁻⁸⁾。

一方交尾後の動物に性 Steroid を投与すると、動物個体の内分泌環境の混乱をきたし、ひいては卵管や子宮内膜などの妊娠準備状態の変調を惹起し、妊娠の成立機序に何らかの影響を与えるのではないかと考えられ、また妊娠が成立しても胎胚に対する内部環境に、性 Steroid

が重大な影響をあたえるであろうことは想像に難くない。これらに関する報告⁹⁾⁻²¹⁾は少なくないが、交尾後に投与した性 Steroid が、以後の妊孕現象に及ぼす影響については必ずしも明確でない。

著者はまず G-E 混合剤の作用機序の一端をうかがい、また排卵後の避妊の可能性についても検討するために、交尾後のラットに各種 Steroid hormone を投与して、着床および胎胚に及ぼす影響について比較検討し、G と Corticosteroid についてはその副作用をみるために特に長期間大量投与した。

また他方、G には妊娠維持作用と同時に子宮筋の弛緩作用²²⁾があり、妊娠末期に投与すると分娩が遅延するのではないかと考えられるが、臨床的には G の切迫流早産

に対する治療効果については、未だ決定的な結論がでておらず²³⁾²⁴⁾、さらに基礎的な検討が必要であると考えられる。また妊娠後期に Progesterone (P と略す) を投与すると、胎仔に対して重大な影響がおこることが報告²²⁾されている。

そこで著者は妊娠末期に各種Gを投与して、分娩および胎仔に及ぼす影響について観察し、同時に、胎仔死亡をきたした場合の死因についても検討をくわえた。

II. 着床および胎胚の発育に及ぼす Steroid-hormone の影響

1. 実験材料および方法

実験動物：生後2カ月以上を経過した140~170gのWister King 純系成熟処女ラットを使用し、MF 固形飼料により飼育した。

使用薬剤：

a) Gestagen と Estrogen の混合剤：Enovid (Norethynodrel と ethinyl-estradiol-3 methyl-ether [以下 E. Ed と略す] を 25:1 に含有)。Enavid (Norethynodrel と E. Ed を 50:1 に含有)、調剤 (Norethisterone と E. Ed を 50:1 に含有)、S380 (Norethisterone と E. Ed を 100:1 に含有)。

b) 合成 Gestagen：Methylestrenolone (Lutenin)、Norethisterone (Norluten)、Allylestrenol (Gestanon)

c) Estrogen：E. Ed, Estril

d) Corticosteroid：Hydrocortisone, Paramethasone-acetate (Paramethasone と略す)

投与方法：上記製剤が適当な含有量になるように水で懸濁液として、投与直前によく振盪して均一にし、白金カテーテルにより食道内に注入した。

交尾および着床胎胚の確認：雄と同棲させた雌ラットの腔内容物を午前中に採取し、鏡検して精子を認めた日を交尾第1日目とし、交尾10日目前後に開腹して着床および胎胚の所見を調べた。一部のラットは分娩まで放置した。

2. 実験成績

ホルモンを投与しない対照群で腔内に精子を認めたものでも、通常10例中に1~2例は着床所見を認めなかった。したがって、ホルモンを投与した実験群の少数例に着床所見を認めなくても、必ずしもホルモンのためとは言えない。本論文でいう着床障害とは、交尾10日目前後に開腹して、子宮内に肉眼的に着床所見を全く認めないものや、着床胎胚数の非常に少ないもので、一部は組織学的に着床所見のないことを確めた。

(1) Gestagen と E. Ed との混合剤投与 (第1表)

Norethynodrel 500 μ g と E. Ed 20 μ g の混合剤 (Eno-

vid)、同じく 500 μ g と 10 μ g の混合剤 (Enavid)、Norethysterone 500 μ g と E. Ed 10 μ g の混合剤 (調剤)、同じく 500 μ g と 5 μ g の混合剤 (S380) をそれぞれ交尾第1日目より3日間、各5匹に投与した合計20匹に全く着床所見を認めなかった。また3日目より7日間投与した3例にも、全く着床所見はなかった。

5日目より7日間 Enavid を投与した例は、着床しているが胎胚周囲の出血を認め、胎胚の変性は少なかった。さらに投与を続けた例には、胎胚の壊死を認めた(写真1)、その組織像は胎胚が壊死になつて脱落し、その周囲に古い出血のあとを認めた。胎盤は細胞の崩壊や濃縮を一部に認めたが、著明な変化はなかった。S380を5日目より5日間投与した例は、2個の正常胎胚と4個の変性壊死胎胚を認め、他の1例は8個の正常胎胚と3個の変性胎胚を認めた。

交尾第1日目から投与したもので、投与日数や投与量を少くした3例は、正常の着床胎胚を認めたが、胎胚数は減少していた。

以上のごとく G 500 μ g と E. Ed 5 μ g を交尾第1日目より3日間投与して、着床所見を全く認めなかった。3日目から7日間の投与でも着床しなかった。5日目より投与を開始すると着床するが、投与を続けると壊死をきたした。

(2) Gestagen 単独投与

a) Methylestrenolone 投与群(第2, 3表)：0.3, 0.5 mg 投与群では、1日目より20日目まで、ほとんど全妊娠期間にわたつて投与しても、10例中1例に着床所見を認めなかったものを除外すると、すべて正常産であつた。1.0 mg を15日目まで投与した5例は、すべて正常産したが、上記の少量投与群に比較して仔数が減少した。さらに2.0 mg に増量すると、かなりの障害がみられた。すなわち1日目より3~5日間の投与では、9例中4例に着床所見がなく、着床したものでも胎胚数の減少や小さな胎胚を認めた。15日間投与になると、分娩まで至つたものは5例中1例で、生仔4、死仔1を娩出した。他は分娩の気配がないので開腹すると、1例には正常に発育した生胎仔2と変性胎仔6個を認め、3例には1~2個の変性胎胚のみを認めた(写真2)。20日間の投与では、7例中2例のみが分娩したが、いずれも仔数2であり、その1例には2個の変性胎胚を認めた。分娩しない他の5例には、いずれも着床の痕跡を認めなかった。それが着床障害によるものか着床胎胚が変性して吸収されたものか不明である。

b) Allylestrenol 投与群(第4表)：0.5 mg, 20日間の投与では着床所見のなかった1例を除くと4例とも正常に分娩した。2.0 mg, 20日間の投与では5例中3例が

第 1 表 Gestagen-Estradiol 混合剤が着床および胎胚に及ぼす影響

薬 剤	1 日 投与量	投与 期間	投与 日数	例数	開 腹 所 見		備 考
					正常胎 胚数	変性胎 胚数	
(Norethynodrel E.Ed (Enavid)	(0.5mg 0.02	1~3	3	5	0	0	着床所見なし
" (Enavid)	(0.5 0.01	"	3	5	0	0	
(Norethisterone E.Ed	(0.5 0.01	"	3	5	0	0	
" (S 3800)	(0.5 0.005	"	3	5	0	0	
(Norethynodrel E.Ed (Enavid)	(0.5 0.01	3~9	7	3	0	0	着床所見なし
(Norethynodrel E.Ed (Enavid)	(0.5 0.01	5~11	7	3	0	8~12	胎盤周囲の出血 胎胚は壊死
" (Enavid)	"	5~13	9	3	0	7~13	
(Norethisterone E.Ed (S 3800)	(0.5 0.005	5~9	5	1	2	4	
" "	"	"	5	1	8	3	
(Norethisterone E.Ed S 3800	"	1	1	1	4	0	
" "	(0.3 0.003	1~3	3	1	6	0	
註 (E.Ed : Ethinyl-estradiol 3 methylether	0.1 0.001	1~3	3	1	13	0	

写真 1 Enavid 500 μg を交尾 5 日目より 9 日間投与 (胎胚は壊死して黒色に変化)

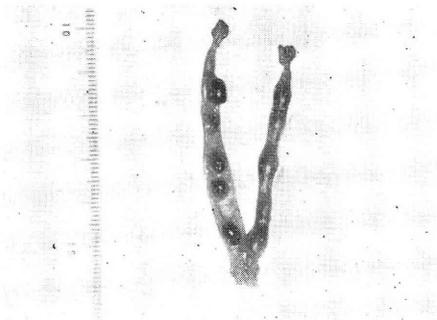
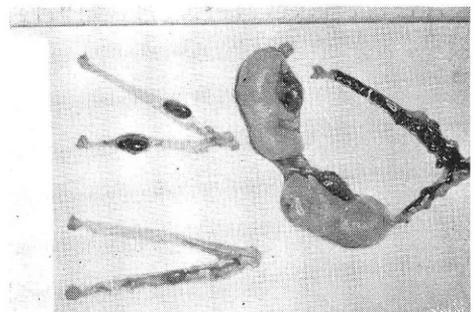


写真 2 Methylestrenolone 2.0 mg を交尾 1 日目より 15 日間投与 (正常胎仔と変性胎胚)



正常に分娩したが、2 例には着床所見がなかった。

c) Norethisterone 投与群 (第 4 表) : 0.5 mg を 3 日間投与した 5 例は、すべて正常の着床胎胚を認めた。さらに 1.0 mg を 3 日間投与した 5 例でも、すべて着床胎胚を認めたが、1~5 個で胎胚数の減少をきたした。2.0 mg に増量すると 3 日間の投与でも、5 例中 3 例に全く着床所見はなく、着床した 2 例とも正常より小さな胎胚 1 個だけを認めるにすぎなかった。

以上のごとく G 単独投与では 0.5 mg 以下を 20 日間投与しても正常に分娩した。1.0 mg の投与でも正常に

分娩するが、着床胎胚や娩出仔の数が減少した。2.0 mg の投与ではかなりの障害がみられた。3 日間の投与で着床所見のないものが過半数にみられ、15 日間の投与では胎胚の変性壊死をきたした。しかし 20 日間の投与で分娩まで達したものもあつた。娩出仔には肉眼的に奇形を認めなかった (肛門性器間距離は除外する)。3 種類の G では estrogenic な作用や中枢抑制の強い³⁾⁶⁾²⁴⁾ Norethisterone や Methylestrenolone が Allylestrenol より強い障害を示した。

(3) Estrogen 単独投与

第2表 Methyltestosterone が着床および胎仔におよぼす影響 (1)

実験群	1日投与量	投与期間	満期所見	
			生産仔数	死産仔数
第1群	0.3 mg	1~20日	11	0
	"	"	10	1
	"	"	9	0
	"	"	7	0
	"	"	0	0
第2群	0.5	"	11	0
	"	"	9	0
	"	"	9	0
	"	"	8	0
	"	"	7	0
第3群	1.0	1~15	9	0
	"	"	7	0
	"	"	6	0
	"	"	4	0
	"	"	2	0

第3表 Methyltestosterone が着床および胎仔に及ぼす影響 (2)

実験群	1日投与量	投与期間	開腹所見		満期所見	
			正常胎胚数	変性胎胚数	生産仔数	死産仔数
第1群	2.0mg	1~3日	11	0	/	
	"	"	5	0		
	"	"	2	0		
	"	"	0	0		
	"	"	0	0		
	"	"	0	0		
	"	1~5	7	0		
	"	"	2	0		
第2群	2.0	1~15	2	6	0	0
	"	"	0	2	0	0
	"	"	0	2	0	0
	"	"	0	1	0	0
	"	"	0	0	4	1
第3群	2.0	1~20	0	2	2	0
	"	"	0	0	2	0
	"	"	0	0	0	0
	"	"	0	0	0	0
	"	"	0	0	0	0
	"	"	0	0	0	0
	"	"	0	0	0	0

第4表 Allylestrenol, Norethisterone が着床および胎仔に及ぼす影響

薬剤	1日投与量	投与期間	開腹所見		満期所見	
			正常胎胚数	変性胎胚数	生産仔数	死産仔数
Allylestrenol	0.5	1~20日	/		10	0
		"			9	0
		"			8	0
		"			5	0
		"			0	0
	2.0	1~20日	/		8	0
		"			7	0
		"			4	0
		"			0	0
		"			0	0
Norethisterone	0.5	1~3日	12	0	/	
		"	12	0		
		"	11	0		
		"	9	0		
		"	6	0		
	1.0	1~3日	5	0	/	
		"	5	0		
		"	4	0		
		"	3	0		
		"	1	0		
2.0	1~3日	1	0	/		
	"	1	0			
	"	0	0			
	"	0	0			
	"	0	0			

写真3 Estriol 20 μg を交尾1日目より3日間投与、交尾10日目解剖(1個の着床所見と着床所見のないもの)



第 5 表 Ethinyl-estradiol-3 methyl-ether が着床
および胎胚に及ぼす影響

実験群	1 日 投与量	投与期間	開 腹 所 見	
			正常胎胚数	変性胎胚数
第 1 群	0.005mg	1~3日	13	0
	"	"	13	"
	"	"	12	"
	"	"	11	"
	"	"	1	"
第 2 群	0.01	1~3日	8	0
	"	"	7	"
	"	"	0	"
	"	"	0	"
	"	"	0	"
	"	"	0	"
第 3 群	0.02	1~3日	0	0
	"	"	"	"
	"	"	"	"
	"	"	"	"
第 4 群	0.05	1~3日	0	0
	"	"	"	"
	"	"	"	"
	"	"	"	"

a) E.Ed 投与群(第5表) : 5 μ g を交尾第1日目より3日間投与したものは、ほとんど着床障害はなく、5例中4例は正常に着床し、1例には1個の胎胚を認めた。10 μ g 投与ではかなりの障害がみられ、7例中5例には着床所見がなく、2例は正常所見であった。20 μ g, 50 μ g 投与では、おのおの5例とも全く着床所見を認めなかった。

b) Estriol 投与群(第6表) : 10 μ g を3日間投与した群では5例中2例に着床所見を認めず、3例には正常に着床した。20 μ g 投与群では8例中5例に着床所見を認めず、着床した3例中1例には1個の胎胚だけを認めるのみで(写真3)、かなりの障害がみられた。30 μ g 投与群ではほぼ確実に着床を障害し、5例中1例に正常より小さな2個の胎胚を認めたにすぎず、4例には着床所見がなかった。50 μ g 投与群では、全例に着床所見を認めなかった。

以上のごとく、E.Ed 投与群では5 μ g を3日間投与しても着床障害はほとんどなく、10 μ g では著明な着床障害をきたし、20 μ g 以上では全く着床所見を認めなかつ

第 6 表 Estriol が着床および胎胚におよぼす影響

実験群	1 日 投与量	投与期間	開 腹 所 見	
			正常胎胚数	変性胎胚数
第 1 群	0.01mg	1~3日	12	0
	"	"	11	0
	"	"	9	0
	"	"	0	0
	"	"	0	0
第 2 群	0.02	1~3	9	0
	"	"	7	0
	"	"	1	0
	"	"	0	0
	"	"	0	0
	"	"	0	0
	"	"	0	0
第 3 群	0.03	1~3	2	0
	"	"	0	0
	"	"	0	0
	"	"	0	0
第 4 群	0.05	1~3	0	0
	"	"	0	0
	"	"	0	0
	"	"	0	0

た。Estriol 投与群では 10 μ g, 20 μ g でかなりの着床障害を認め、30 μ g ではほぼ確実に着床は阻止された。すなわち Estriol は E.Ed の 1.5~2.0 倍量で同程度の障害をおこした。

(4) Corticosteroid 投与 (第7表)

Hydrocortisone と Paramethasone をそれぞれ体重換算量で人体維持量の約30倍の大量を投与した。

a) Hydrocortisone 5 mg 投与群 : 5 mg を交尾第1日目より3日間投与し、5例中3例を開腹して着床胎胚の大きさや数に全く異常を認めなかった。分娩まで放置した2例も正常に分娩して、仔には肉眼的に異常を認めなかった。妊娠の全期間にわたって投与した5例中1例は投与途中の11日目に死亡したが、正常より小さな12個の胎胚を認め、変性はなかった。4例には分娩予定日の前日まで漸減して投与したが、分娩に至ったものは1例のみで生仔3と死仔8を認め、肉眼的に奇形を認めなかった。他の3例中1例には着床所見はなく、2例には変性した胎胚だけを認めた。

b) Paramethasone 0.3 mg 投与群 : 0.3 mg を3日間

第 7 表 Corticosteroids が着床および胎仔に及ぼす影響

薬 剤	1 日 投与量	投与 期間	生 死	開 腹 所 見		満 期 所 見	
				正常胎胚数	変性胎胚数	生産胎仔数	死産胎仔数
Hydrocortisone	5.0mg	1~3日		12	0		
	"	"		10	0		/
	"	"		9	0		
	"	")	分娩まで放置		10	0
	"	"				8	0
	5.0mg	1~10	死	12	0		
	"	1~22		0	7	0	0
	"	"		0	1	0	0
	"	"		0	0	3	8
	"	"		0	0	0	0
Paramethasone acetate	0.3mg	1~3		12			
	"	"		11			/
	"	"		7			
	"	")	分娩まで放置		15	0
	"	"				9	0
	0.3mg	1~8	死	10	0		
	"	1~9	"	16	0		
	"	1~13	"	0	0		/
	"	1~14	"	0	0		
	"	1~10	生	0	0	0	0

投与した群では、Hydrocortisone 3日間投与群と同様に、全く障害を認めなかった。妊娠全期間にわたって投与を試みた5例では、体重が著しく減少して投与途中で死亡し、その2例では正常数の胎胚を認めたが、正常よりも小さく、他の2例では着床所見を認めなかった。10日間で投与を中止して分娩まで放置した1例にも着床を認めなかった。

以上のごとく、Hydrocortisone または Paramethasone を1日目より3日間大量投与しても、全く障害を認めなかった。長期間大量投与すると、胎胚の成長抑制や壊死を認めた。着床所見のなかったものは、変性吸収されたものか不明である。

III. 妊娠末期に投与した Gestagen が分娩 および胎仔に及ぼす影響

1. 実験材料および方法

実験動物：前者と同様のラットを使用した。

使用薬剤：Progesterone, 17 α -ethinyl-19-nortestosterone enanthate (Norlutin E と略す)の油溶製品, Norethisterone, Allylestrenol の製剤

投与方法：P と Norlutin E は筋注し, Norethisterone と Allylestrenol は前記と同様の方法で、経口的に朝夕

2回分割投与した。

子宮内の確認：分娩後に解剖して胎内に残留した胎仔の有無と胎盤の付着痕跡の数をしらべた。死産したものは親に喰われることが多いので、胎盤付着痕跡数より少ない仔の数は死産とみなした。

2. 実験成績

ラットの正常分娩日は、膈内に精子を認めた日を交尾第1日目として、大多数が23日目であり、ごく少数例が22日目または24日目であった。

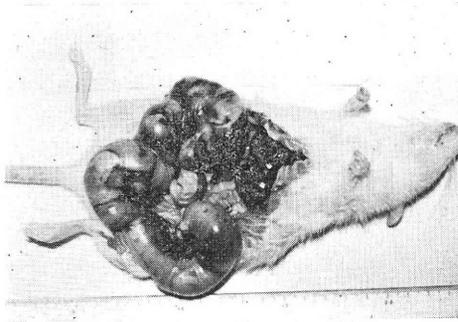
(1) Progesterone 10 mg 投与群 (第8表)

10 mg を交尾14日目より9日間投与すると、5例中2例は23日目と24日目に正常に分娩した。25日目に分娩したのものには、生仔3と死仔4を認めた。他の2例では26と27日目に分娩が遅延し、いずれも死産のみであった。

18日目より4日間投与すると、2例は23日と24日目に正常に分娩し、他の1例では24日目に生仔と死仔の混合を認めた。

次に分娩予定日に近く投与を開始した。20日目より4日間の投与では、26日目に死産仔6と胎内浸軟仔1を認めた。21日目より4日間投与すると、27日目に死産と胎内浸軟仔を認めた。分娩予定日の前日である22日目

写真 4 Progesterone 5mg を交尾 20 日目より 5 日間投与, 26 日目解剖(胎内浸軟仔 7 個)



第 8 表 妊娠末期に投与した Progesterone が分娩および胎仔に及ぼす影響

実験群	1 日量	投与時期	投与日数	分娩又は開腹日	仔 数		
					生産	死産	胎内浸軟
第 1 群	mg 10	日目 14~22	9	23	10	0	0
				24	10	0	0
				25	3	4	0
				26	0	10	0
				27	0	10	0
第 2 群	"	18~21	4	23	10	0	0
				24	7	0	0
				24	4	4	0
第 3 群	"	20~23	4	26	0	6	1
		21~24	4	27	0	5	4
		22~24	3	27	0	5	3

第 9 表 妊娠末期に投与した各種 Gestagens が分娩および胎仔に及ぼす影響

薬 剂 名	1 日量	投与時期	投与日数	分娩又は開腹日	仔 数		
					生産	死産	胎内浸軟
Progesterone	2.0mg	日目 20~24	5	25日目	2	4	6
				"	2	7	0
				"	2	5	0
	5.0	20~24	5	25	4	1	1
				26	0	0	7
				26	0	0	2
Norethisterone	0.5	20~	3	23	9	0	0
				23	10	0	0
	2.0	20~	3	23	8	0	0
				23	9	0	0
	5.0	20~	3~5	23	5	0	0
				23 25~26	7 0	0 6	0 1
Allylestrenol	0.5	20~	3	23	5	0	0
				23	7	0	0
	2.0	20~24	5	24~25	1	7	0
				25	2	8	0
	5.0	20~24	5	26	0	7	0
				26 25	0 (生体解剖)	8 胎内生4	0 死5
17 α -ethinyl-19-nortestosterone enanthate	50.0	15日目	1	26	0	4	5
				27	0	5	3
				23	(生体解剖)	胎内生12	死0

より3日間投与しても、分娩は遅延して27日目に死産仔と浸軟仔を認めた。

(2) 分娩遅延作用の比較 (第9表)

Pの投与量を減少した群と10mg投与群について比較した。また合成Gにも分娩遅延作用があるかどうかを観察した。

a) Progesterone 投与群: 2.0mgを20日目より5日間投与しても分娩は遅延して、3例とも25日目に少数の生仔と大部分の死産仔や胎内浸軟仔を認めた。5.0mgを5日間投与したものは、1例には25日目に生産と死産が混合し、26日目になつても分娩しない2例では、開腹して浸軟仔7と2を認めた(写真4)。

b) Norethisterone 投与群: 0.5mgを20日目から投与したものは、いずれも23日目に正常分娩したので、5日間の投与はできなかった。2.0mg投与しても同様に分娩は遅延しないで生産した。5.0mgを投与すると、3例中2例は正常に分娩したが、1例は分娩の形跡がないので26日目に開腹の結果、胎内浸軟仔1と6個の胎盤痕跡を認め、6仔は前夜に死産して喰われたものとみなした。

c) Allylestrenol 投与群: 0.5mgを投与したものは、分娩が遅延しないで生産した。2.0mgを投与すると、1例は24日目に1匹しか生産しないので、26日目に解剖して、6個の胎盤痕跡を認めたので5匹は死産とみなした。1例は5日目に分娩遅延して、生産と死産を認めた。5.0mg投与では2例とも分娩が遅延し、26日目に死産のみを認めた。そこで同様の投与例を25日目にエーテル麻酔のもとに開腹すると、生胎仔4と死胎仔5を認めた。

(3) Norlutin E. (Depot 剤) 投与: 交尾15日目にNorgestrel 50mg 1回筋注した2例では、いずれも分娩が遅延し、26日目と27日目に死産仔と浸軟仔を認めた。そこで同様に注射したものを正常分娩日の23日目に開腹すると、生仔のみを認め死仔はなかった。

以上のごとく、Pを妊娠末期に投与すると分娩は遅延した。そして分娩予定日に近く投与を開始するほど遅延した。また合成Gにも分娩遅延作用があり、経口的と経皮的の違いで一概には比較できないが、AllylestrenolにはPとほぼ同程度の遅延作用があり、Norethisteroneの遅延作用は非常に弱く、Norgestrelのそれは強い。また投与量、投与日数に関係なく、分娩が遅延したもののほど死産が多かった。すなわち分娩予定日近く投与するほど分娩は遅延し死産した。

IV. 総括および考按

G-E 混合投与では、G 500 μ g と E 5 μ g を交尾第1日

目より3日間投与して全く着床所見はなかった。Norethynodrel 500 μ g と E.Ed 10 μ g を5日目より9日間投与すると、着床した胎胚の壊死をきたした。G単独投与では、2.0mgでも着床や胎胚は完全には障害されず、またE.Ed単独投与では、5 μ gでは殆んど障害されず、10 μ gでは大部分に、20 μ gでは確実に着床は障害された。したがって、G-E混合剤による着床または胎胚の障害は、Eがその主作用をなすものであり、混合することによってその作用は相乗的に強化された。

G-E混合剤による避妊効果は、排卵抑制によるもので、Gが主作用をなしEは附加的なものとされているが着床障害による避妊効果も全面的には否定できないと推察される。

Courrier²⁶⁾はEによる早期の妊娠中絶は、EがPに拮抗的に作用するためにおこるのではないかと考え、Edgrenら²⁷⁾はラットでE投与による妊娠の中絶を、Pを使用して一部防止できたと述べている。しかしMartin²⁸⁾はEによる早期妊娠中絶をPや合成Gによって防止できなかったと報告しているのは、著者の相乗効果の実験成績からみて当然である。Gの大量を妊娠の初期に短期間投与と長期間投与では、前者の方が中枢抑制による一過性のP減少を来して着床障害や流産をおこす率が多くなるのではないかという疑問があるが、Methylestrenolone 2.0mg投与群を検討すると、長期間投与では変性胎胚の吸収も考慮しなければならぬが、全く着床所見のなかったものは、短期間投与群(3~5日間)と長期間投与群(15~20日間)との間に有意の差はなく、G大量投与後のP分泌減少による障害はないと思われる。

E単独投与について、Greenwald¹²⁾は交尾後の家兎に17 β -estradiol benzoate (Ed-benz と略す) 2.5 μ gを3日間注射して、半数以上に妊娠を中絶させることができ、5.0 μ gでは全例に胎胚を認めなかった。そして¹⁴⁾ Ed-benz, Ed-17 β , Estrone, Estriolについて比較すると、Ed-benzが最も妊娠障害が強かつたと述べている。著者の実験では着床障害を来すにはE.Ed 10~20 μ gが必要であつた。それは使用したE製剤や実験動物、投与方法が違うために比較することはできない。ここで注目すべきことは、従来Edの代謝産物として軽視され、中枢作用や子宮内膜作用がEdに比較して非常に弱いEstriolが、著者の実験でE.Edの1.5~2.0倍量でE.Edと同程度の着床阻止作用を示したことである。

Corticosteroid投与について、Lahmeyer²⁹⁾は大量を全妊娠期間投与すると新生仔に著明な発育抑制がみられ、同様の傾向は人においても認められるが、新生児の発育抑制は可逆的であり、妊娠中のCortisone療法は必ずし

も禁忌でない述べている。著者の実験でもその大量を全期間にわたって投与した群では、胎仔の發育抑制が認められた。しかし、肉眼的に奇形の発生はなく、胎仔の發育抑制は Corticosteroid の蛋白異化作用によるものと考えられる。著者が維持量を全妊娠期間投与した症例で胎児の發育抑制はあつたが奇形を認めなかつた。

交尾後早期に性 Steroidhormone を投与すると胎胚の着床所見を認めなかつたが、その作用機序については明確でなく、受精障害、着床障害、着床妊卵に対する障害などが考えられる。受精は排卵後比較的短時間におこることがわかつており³⁰⁾³¹⁾、著者の実験で G-E 混合剤を交尾第 3 日目より投与しても、着床所見を認めなかつたことから、受精障害は否定できる。また、ラットの妊卵着床は交尾第 7 日目におこるので³⁰⁾²⁴⁾、交尾 10 日目前後に開腹した所見で着床の痕跡を認めなかつたことは、着床卵の吸収が 3 日内外で起るとは考えられず、また組織学的にも着床の痕跡を認めなかつたので、着床妊卵に対する障害や吸収とは考えられない。したがつて、着床障害が主な原因と考えられる。Greenwald^{12)・17)}は家兎を用いた実験で受精卵の卵管通過時間や卵管上皮の Mucin 分泌と受精卵周囲の Mucin 層との関係を重視している。家兎の受精卵は 70~75 時間かかつて分裂しつつ卵管を通過するが、この間に受精卵周囲には卵管上皮由来する Mucin によつて、Mucin 層が形成される。E は卵管上皮の Mucin 分泌を抑制することから、E 投与は受精卵の Mucin 層の形成不全を起すために、受精卵は早期に変性すると述べている。受精卵の卵管通過時間について、Ed-cyclopentyl-propionate 25 mg では促進し、48 時間後には大部分はすでに卵管内にはないが、50 μ g では 4 日間、250 μ g では 5 日間は卵管内に停滞して死滅することを認め、E 少量では卵管の通過を促進し、大量ではむしろ抑制すると述べている。また交尾後 3~4 日目に E を投与すると、胎胚着床の不整間隔による死滅をおこし、6~7 日目に投与を開始すると、正常に着床するが全胎胚が死滅すると述べているが、投与時期や投与量による一定の見解をえていない。宗像³¹⁾も卵管性不妊の実験で妊卵周囲の Mucin 層の意義を重視し、E は卵の卵管通過を促進し、そのために妊卵の Mucin 層の形成不全をきたし、着床障害の原因となるのではないかと推測している。

著者の実験では交尾 5 日目より G-E 混合剤を投与した場合には、まず胎盤周囲の出血がおこり、ついには着床胎胚が壊死をおこした。また G でも着床障害や着床胎胚の壊死をおこした。したがつて着床障害の原因を妊卵の卵管内通過時間の異常のみに求めることはできず、妊卵の環境に対するその他の因子の影響も十分に考えられ

る。また著者の実験で中枢作用や内膜作用の非常に弱い Estriol が、比較的強い着床障害をおこしたことは、中枢作用や内膜に起因するものでないことを示すものと思われる。

性 Steroids, ことに少量の E によつて動物の着床が完全に阻止されることは、着床障害による避妊の可能性を示唆するものであり、その場合、中枢作用や内膜作用の極めて弱い Estriol を主剤とするものが最も適当であると考えられる。

つぎに、G の妊娠維持作用についてはよく知られているが、分娩遅延作用についてはそれほどよく知られていない。著者のラットでの実験では、P を妊娠末期に投与すると分娩は遅延した。そして投与量が 2.0 mg/day 以上であれば投与量、投与日数に関係なく、分娩予定日近くに投与を開始するほど分娩は遅延した。合成 Gestagen の切迫流早産に対する効果を疑問視する人もあるが Allylestrenol は P と同程度の分娩遅延作用を示した。

Allylestrenol は中枢抑制作用や内膜作用、体温上昇作用、男化作用などが弱く、消退出血も不確実であるために、作用の非常に弱い G とみなされているが³²⁾、妊娠維持作用は強いことが報告されており³³⁾、著者の実験でも Norethisterone よりもはるかに強い分娩遅延作用を示した。妊娠維持作用と分娩遅延作用の作用機序は異なると考えられるが、Allylestrenol と Norethisterone の 2 者の比較では、妊娠維持作用と分娩遅延作用は平行関係を示した。従来 G の効力検定には妊娠維持作用が用いられているが、むしろ分娩遅延作用を応用するのが便利である。

従来、P による分娩遅延作用はほとんど重要視されておらず、また分娩発来の機序は未だ決定的なもの知られていないが、progesterone の減少と Estriol の比較的増量が分娩発来の重要な 1 因子と考えられている³⁴⁾³⁵⁾。著者の実験では P を投与したので E/P 比が低下し、そのために分娩が遅延したと考えられる。しかし、ラットの妊娠末期に大量の Ed を投与したが、分娩日は正常より早くならなかつた。

妊娠末期に G を投与すると死産するが、これが G の直接作用か分娩遅延によるものか必ずしも明確でない。

著者の実験では分娩が遅延したもののほど死産した。P 10 mg を 9 日間投与した群にみるように、同じ条件でも分娩が遅延したものだけが死産した。10 mg を 4 日間投与した群でも、分娩予定日近く投与して分娩が遅延したもののほど死産した。また 2.0 mg や 5.0 mg を投与しても同様であり、合成 G でも同様の結果をえた。すなわち 23 日目および 24 日目に分娩したものはほとんど生産で 25 日目では生産と死産の混合であり、26 日目以降の分

娩では全例が死産のみであり、投与量や投与日数には関係がなかった。また Norlutin depot 50 mg を交尾 15 日目に投与して放置すると、分娩は遅延して死産したが、分娩予定日に開腹して胎仔はすべて生存することを確認した。Allylestrenol 群でも同様のことを認め、分娩遅延が死因であることを確めた。

Moore²²⁾³⁶⁾³⁷⁾は、妊娠末期に P を投与するほど胎仔は死亡する。その死因は子宮血管の攣縮による虚血であろうと述べ、分娩遅延による死亡を否定している。また Petrelli³⁸⁾は、P 3.5 mg/day をマウスの羊膜内に直接注入して、皮下注射したものと比較していずれも 60% 程度の胎仔死亡を起したことから、P は妊娠後期の胎仔に対して、直接作用すると述べ、安部ら³⁹⁾は妊娠中期から P を連続投与して、分娩遅延しない胎仔死亡を認めている。しかし P 3.5 mg はマウスに対しては超大量であり、Kranofsky⁴⁰⁾は P のマウスに対する LD₅₀ は、分娩第 1 日目の仔では 0.1 mg/mouse であり、2 日目では 0.4 mg、3 日目では 2.5 mg であり、分娩直後の仔ほど P に対する耐性が弱いと述べていることから、分娩直前の胎仔も P に弱いと推測できるので、P の直接作用も否定できない。

V. 結 論

(1) Gestagen-Estrogen 混合剤や Estrogen, Gestagen 各単独を交尾 1 日目より 3 日間投与すると着床障害をきたす。着床障害をおこす確実な量は経口投与で Gestagen 500 μ g/day + E. Ed 5 μ g/day, E. Ed 20 μ g/day, Estriol 30 ~ 40 μ g/day であり、Gestagen 単独では 2.0 mg/day でも不確実である。中枢抑制作用や内膜作用の非常に弱い Estriol が Estradiol の 1.5 ~ 2.0 倍量で同程度の着床障害をおこしたことは興味ある所見と思われる。

(2) Gestagen-Estrogen 混合剤を交尾 5 日目より投与すると着床胎胚の壊死をきたす。Gestagen 単独では 2.0 mg/day を長期間投与すると胎胚の大半に変性壊死をおこすが、分娩にいたるものもある。

(3) Gestagen-Estrogen 混合剤による着床や胎胚に対する障害は Estrogen が主作用をなし、Gestagen と混合することにより、その作用は相乗的に強化される。

(4) Gestagen 単独投与では 0.5 mg/day 以下を長期間投与しても、胎仔に障害がなく正常に分娩する。1.0 ~ 2.0 mg/day を長期間投与しても、生れた仔に肉眼的に奇形を認めず、死亡するか正常に発育するかのいずれかであった。そして estrogenic な作用の強い Norethisterone や Methyltestosterone が Allylestrenol よりも着床や胎胚に対する障害が強い。

(5) Corticosteroid では交尾後 3 日間大量投与しても

着床障害はおこらず、生まれた仔に肉眼的に奇形を認めないが、大量長期間投与すると胎胚の発育抑制や変性壊死をおこす。

(6) Progesterone を妊娠末期に投与すると分娩は遅延する。合成 Gestagen にも遅延作用があり、Allylestrenol は Progesterone と同程度の遅延作用を示したが、Norethisterone の遅延作用は弱い。

(7) Gestagen を妊娠末期に投与すると、分娩が遅延したものだけが死産する。ゆえに、死産の原因は分娩遅延によるものと考えられる。

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古賀康八郎教授に対し、衷心より感謝の意を表し、また御指導を戴いた楠田雅彦講師に感謝します。

本論文の要旨は、第 8 回日本不妊学会総会及び第 37 回日本内分泌学会総会において発表した。

文 献

- 1) 赤須文男他：最新医学，16：3228，1961.
- 2) Pincus, G.: Acta Endocr., 28：18，1956.
- 3) Pincus, G. et al.: Endocrinology, 59：695，1956.
- 4) 根本孝：日産婦誌，12：523，1960.
- 5) 市川直也：ホと臨，8：69，1960.
- 6) 植田安雄他：産婦治療，2：672，1961.
- 7) Drill, V. A.: 産婦治療，4：100，1962.
- 8) Buchholz, R. et al.: Geburtsh. u. Frauenhk., 22：923，1962.
- 9) Smith, M. G.: Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, 39：203，1926.
- 10) Parkes, A. S. et al.: J. Physiol., 62：145，1927.
- 11) Hamilton, J. B. et al.: Anat. Rec., 70：433，1938.
- 12) Greenwald, G. S.: J. exp. Zool., 135：461，1957.
- 13) Greenwald, G. S.: Anat. rec., 130：477，1958.
- 14) Greenwald, G. S.: Fertil. & Steril., 10：155，1959.
- 15) Greenwald, G. S.: Endocrinology, 69：1068，1961.
- 16) Greenwald, G. S.: Fertil. & Steril., 12：80，1961.
- 17) Greenwald, G. S.: J. Endocr., 26：133，1963.
- 18) Schofield, B. M.: J. Endocr., 25：95，1962.
- 19) Cochrane, R. L. et al.: J. Endocr., 25：101，1962.
- 20) Davis, B. K.: Nature, 197 (4864)：308，1963.
- 21) Davis, B. K.: J. Endocr., 27：99，1963.
- 22) Moore, H. C.: J. Obstet. Gynec. Brit. comm., 68：570，1961.
- 23) 渡辺金三郎：第 14 回日産婦総会宿題報告，1962.
- 24) 徳田源市：第 16 回日産婦総会特別講演，1964.
- 25) Csapo, A.: Amer. J. Anat., 98：273，1956.

- 26) *Courrier, R.* : Vitam. & Horm., 8 : 179, 1950.
- 27) *Edgren, R. A. et al.* : Fertil. & Steril., 12 : 172, 1961.
- 28) *Martin, L.* : J. Endocr., 26 : 31, 1963.
- 29) *Lohmeyer, H.* : Zbl. Gynäk., 85 : 833, 1963.
- 30) 平岩馨邦他 : シロネズミの発生・解剖・組織, 中山書店, 1960.
- 31) 宗像昭雄 : 日産婦誌, 14 : 975, 1962.
- 32) *Nervinny-Stickel, J.* : Zbl. Gynäk., 85 : 865, 1963.
- 33) *Madjerek, Z. et al.* : Acta Endocr., 35 : 8, 1960.
- 34) 澄川宗男 : 日産婦誌, 17 : 55, 1965.
- 35) 梅沢実 : 第 17 回日産婦総会宿題報告, 1965.
- 36) *Moore, H. C.* : Amer. J. Obstet. Gynec., 80 : 1203, 1960.
- 37) *Moore, H. C.* : J. Obstet. Gynec. Brit. comm., 70 : 151, 1963.
- 38) *Petrelli, E. A. et al.* : Endocrinology, 75 : 145, 1964.
- 39) 安部徹良他 : ホと臨, 9 : 214, 1961.
- 40) *Karnofsky, D. A. et al.* : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 79 : 641, 1952.

An Experimental Study of the Effect of
Steroid-hormones on the Post-coital
Animals, with Special Reference
to the Conception, Nidation,
Development of Fetus
and Delivery

Hirokuni Yamashita

Department of Gynecology & Obstetrics, Faculty of
Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan.
(Director : Prof. K. Koga)

It is generally admitted that the so-called contraceptive action of a gestagen-estrogen compound is based on its inhibitory action on ovulation.

In the author's experiments in rat undertaken to ascertain whether or no such a compound affects the post-ovulation process of pregnancy and the latter development of the blastocyst, various steroid-hormones were administered by gavage post-coitally to observe and compare how each of the hormones affect conception, nidation and the blastocyst while gestagens were given in the terminal period of pregnancy to examine its effect on delivery and the fetus.

The results obtained are as follows ;

- (1) The animals given a sex-steroid-hormone

daily for their first postcoital 3 days gave no sign of nidation. The minimum effective daily oral dose was 500 μg of gestagen plus 5 μg of ethinylestradiol-3-methylether (E-Ed), 20 μg of E-Ed, and 30-40 μg of estriol. Gestagen given by itself in a daily dose of 2.0 mg had some effect on nidation, in about half the rats so treated, but not in the rest.

(2) Daily administration of a gestagen compound on the 5th postcoital day and for the subsequent 6-8 days resulted in the necrosis of the nidating blastocysts.

(3) A long-term administration of gestagen in a daily dose of 0.5 mg or less failed to interfere with normal delivery. Gestagen administered in a daily dose of 2.0 mg over a long period of time produced a necrosis and degenerative change in all or many blastocysts in the majority of cases, though those blastocysts that were left unaffected were born in due course.

(4) It was demonstrated that in a gestagen-estrogen compound the two component agents were each strengthened by the other in its probable injurious action on nidation and the blastocysts and that estrogen was far more injurious than gestagen to nidation and the blastocysts.

(5) Pregnancy was neither inhibited nor interfered with in animals given corticosteroid daily in a large dose for their first three post-coital day, but a large-dose long-term administration of the substance brought about degeneration and necrosis of the blastocysts in the same animals.

(6) Progesterone administered in the terminal period of pregnancy retarded delivery. The synthetic gestagens used were found to have the same action in varying degrees.

(7) Gestagen given in the terminal period of pregnancy induced stillbirth in cases prolonged pregnancy, but not in others, indicating, presumably, that still-birth in such a case results from prolonged pregnancy and not from its direct action of the drug.

The foregoing result may be interpreted as showing that the contraceptive action of a gestagen-estrogen compound is derived from its inhibitory action on ovulation and in no negligible degree on nidation. It is conceivable that contraception may be effected by impeding nidation, that progesterone may have an important role to play in delivery, and that one of the tests by which the action of given synthetic gestagen as progestational activity can be determined is to assess its delivery-retarding action.

子宮卵管造影法における造影剤注入時 およびその後の圧力に関する研究

Study of Pressure During and After Injection of Radiopaque Contrast Medium in Hysterosalpingography

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 (主任 坂倉啓夫教授)

岩 田 嘉 行
Yoshio IWATA

Department of Obstetrics & Gynecology School of Medicine, Keio University

子宮卵管造影法は、卵管の形態や疏通性の有無を映像としてとらえることができるという利点があるが、疏通の程度を定量的につかむことが難しいという欠点もある。

一定の条件で造影剤を注入し、圧力測定を適正に行えば、卵管の疏通性を定量的に把握できるものと考え、一定の注入圧で造影剤注入の行える注入器と、持続的に圧を測定描写できる装置により、445例の不妊症患者に子宮卵管造影を行った。

造影剤の注入終了後に、圧は子宮内圧を示すようになり、通常、時間とともに徐々に下降して行く。この曲線の下降度と卵管疏通性との間には相関がみられ、また、この曲線上に特色ある3種類の波動を認めた。

目 次

緒 言

I. 研究方法

II. 成 績

1. 造影剤の注入について

(1) 注 入 量

(2) 注入時間

a. 造影剤別の比較

b. 注入圧別の比較

c. 卵管疏通性との比較

(3) 注入量の時間的推移

2. 描写曲線について

(1) 曲線の上昇部分および水平部分について

(2) 曲線の下降部分の分析

a. 急激下降曲線と緩徐な下降曲線

b. 腔鏡除去に一致して出現する一過性の圧変動

c. 動脈搏動と一致して出現する小さな圧変動

d. 10~30秒の周期で反復する緩徐な圧変動

(3) 下降曲線の下降度

a. 造影剤別の比較

b. 注入圧別の比較

c. 卵管疏通性との比較

(a) レ線像との比較

(b) 通気曲線の型との比較

(4) 下降曲線と等圧線とのなす角度(切線角度)

3. レ線像について

(1) 注入圧と疏通性

(2) 卵管溜水腫像について

(3) 卵管角部の断裂像について

(4) 脈管像について

(5) 注入の失敗例について

4. 副作用

III. 考 按

IV. 結 論

緒 言

子宮卵管造影法は、女性不妊の一因として大きな位置を占める卵管疏通性の判定に不可欠のものとなっており、広く施行されているが、一方、炎症・造影剤の脈管内進入・栓塞といった好ましくない合併症を見ることも知

られている。これらの合併症の原因として、過度の注入圧が目目され、造影剤注入時の圧力測定が必要とされ、種々の測定法が試みられているが、満足すべきものがない。

従来報告されている圧測定器²¹⁾は、造影剤注入カニューレの途中から管を導き、圧力計に接続した形式のものが多く、圧が上昇すると接続している管内に造影剤が流入し、圧の変動に応じてその量が変わるため、多量の造影剤を要し、しかも注入した造影剤の量を明確に知ることが困難であった。

また、記録という点から見ても、造影剤を注入し、圧を測定しながら、造影剤の子宮口からの漏れや患者の状態等を観察し、かつ記載を行なうことは、1人ではなかなか困難で、測定はどうしても断続的な、限られた回数でしか行なえないことになる。

圧を持続的に記録しながら子宮卵管造影を行なえる装置としては、Mayer⁴⁷⁾、Palmer⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾、藤森³⁾等の報告があるが、装置が大がかりであつたり、注入量の把握が難しかつたり、高価なためにあまり使用されていないようである。

私はこれらの点を満足させてくれるような装置の考案に努め、新たな方式による圧力測定装置を試作し、第9回日本不妊学会総会において報告した。この装置を用いると、造影剤の注入量にほとんど影響を与えずに造影剤圧力を気体圧力に置換することができ、通常気体圧力計を接続して圧の測定や記録を行なうことができる。その詳細は、すでに紙上でも発表した²¹⁾ので本論文ではその説明を省略する。この装置による圧力描写の結果、手指による注入では手指の動きが意外に大きな圧変化となつて記録されるため、手指による注入は不適当と判明した。

そこで錘を用いた、一定の注入圧を保つて造影剤を注入するような注入器を作製²²⁾、これら2つの装置を用いて子宮卵管造影を行ない、施行時の圧力に関するいささかの知見を得たので、ここに報告する。

I. 研究方法

1. 対象

慶応義塾大学病院婦人科外来に、不妊を主訴として来院した患者 445 例を対象とした(表1)。

2. 造影剤の注入器具

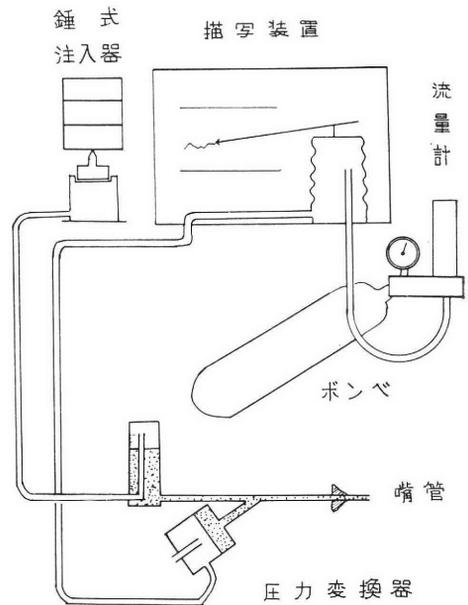
子宮口に接続する部分は、NTK 式のものを用いた。円錐形のゴム頭の先に、長さ 3 cm の、側方に穴をあけたビニールチューブを取り付け、先端が子宮腔内に達するようにした。嘴管はコックより先の部分で圧力変換装置²¹⁾を取り付けられるように改造した。

表1 対象患者

原発性不妊	329例(73.8%)
続発性不妊	116 (26.2%)
計	445
平均年齢	29.5歳
既往疾患を有するもの	127 (28.8%)
手術の既往あるもの	202 (45.8%)
平均不妊期間	4.1年

造影剤の注入には、注入圧力を一定に保つて注入を行なう方式を採用し、新たに作製した錘式注入器²²⁾(仮称)を用いた(図1)。

図 1



錘式注入器は、一定の容器内にゴム球で空気を送り込み、容器の上に錘を載せて空気を圧縮し、その圧で造影剤を注入するもので、空気を介して錘の重さが造影剤を注入することになり、① 造影剤容器だけを消毒すればよい。② 錘の重さを加減すれば適宜な注入圧が得られる。③ 錘をきめると、常に一定した注入圧が得られるという利点がある。

3. 注入圧

錘によって圧縮された空気の圧をもつて注入圧とし、それぞれ 190 mmHg、290 mmHg の注入圧となるように錘を調整した。後に述べるように、記録装置に描写式通気装置を用いたので、200 mmHg、300 mmHg 以上の圧力が加わつたとしてもこれが記録されないもので、それぞれ 10 mmHg ずつ低い注入圧を選んでこれを防いだ。

4. 使用造影剤と注入量

造影剤としては、20% Moljodol、70% Endografin、

表2 使用造影剤と注入圧

造影剤名	190mmHg	290mmHg	計
20% Moljodol	129例	244例	373例
70% Endografin	9	28	37
Popiodol	—	6	6
Lipiodol-UF	—	29	29
計	138	307	445

Popiodol, Lipiodol Ultra-fluid (以後 Lipiodol-UF と略称) の4種類を用い、子宮腔長 6.5~7.5 cm の例に嚢管内に入る分を含めて 10 ml 注入するようにした(表2)。

3分間を経過しても目標量を注入しない時は、造影剤の流量を観察し、流量がなければそこで注入を中止し、流量があればそれがほとんどなくなるまで注入を続けた。

5. 圧の測定と記録

圧の測定には、新に考案した圧力変換装置を用いた。

嚢管の途中に圧力変換装置を取付け、造影剤の圧を気体圧に変換し、気体圧力計をもって圧を測定した。圧測定記録装置として描写式通気装置(アトム医理科 K.K. 社製 M-10 型)を用い、記録紙の速さを1分間10インチに調整した(図1)。

圧の描写は、造影剤の注入開始から撮影後嚢管を外す迄持続して行なった。嚢管の除去は、造影剤の注入を終了して30秒以後に行なった。

6. レ線撮影

第1回の撮影を造影剤注入終了後15~18秒で行なうようにし、記録紙に撮影時期を記録した。

油性造影剤では24時間後に、水性造影剤では10分後に第2回目の撮影を行なった。

7. 観察事項

(1) 注入量

倒立した造影剤容器の液面の高さから注入量を観察した。171例については1mlを注入する毎に記録紙にマークをいれ、1ml毎の注入量を記録した。

(2) 注入時間

造影剤注入開始・終了時には、それぞれ記録紙にマークを入れ、その間の時間を記録紙から測定した。

(3) 描写曲線

描写曲線の各部分について、2つ以上の波動が重ね合わされて記録されていないか、観察した。

造影剤注入終了後の曲線については、圧力下降の程度と、その曲線が等圧線となす角度の測定を行なった。

下降度：注入終了時の圧を基準とし、一定時間後に下降した圧力をもって下降度とした。

等圧線との角度：一定時間後の各点で、曲線に切線を引き、これと等圧線との間の角度(以後切線角度と称す)を、スケール付きルーペで測定した。圧が時間と共に下降する場合の角度を正とし、上昇する場合は負とした。

(4) レ線像

1および2回目の撮影レ線像で、疏通性その他につき観察を行なった。

腹腔内に造影剤の流出を認めないものを卵管閉鎖、疏通性はあるが癒着像のあるもの、2回目の撮影で卵管腔内に造影剤の認められるものを疏通不良、その他を疏通良好とした。

卵管の閉鎖部位を、角部、峡部、膨大部、采部に分け、両側閉鎖のうち、両側が間質部か、または峡部で閉鎖しているものを両側近位端閉鎖(以後近位端閉鎖と略す)、その他の両側閉鎖を遠位端閉鎖とした。

両側疏通良好のものにつき、2回目のレ線像での造影剤の拡散が、骨盤内全般に及んでいるものを区別し、これを拡散良好とした。

II. 成績

1. 造影剤の注入について

(1) 注入量

消息子による子宮腔長の計測では、子宮腔長 6.0 cm 以下のもの4例、6.5~7.5 cm のもの415例、8.0 cm 以上のもの26例を認めた。

子宮腔長 6.5~7.5 cm のもの415例についてみると、造影剤を10 ml 注入し得たものは293例で、残り122例は10 ml を注入し得なかつた。10 ml を注入し得たものの率を、造影剤別、注入圧別に比較すると、造影剤の性状にはあまり関係が認められず、注入圧力による差が明かである(表3)。190 mmHg の注入圧では、20% Moljodol, 70% Endografin のいずれでも約50%が10 ml

表3 10 ml 注入し得た例数

造影剤名	注入圧 mmHg	例数	a. 子宮腔長 6.5~7.5 例	b. 10ml 注入例 $\left(\frac{b \times 100}{a}\right)$	10 ml 未満
20% Moljodol	190	129	119	60(50.4%)	59
	290	244	230	182(79.1%)	48
70% Endografin	190	9	9	5(56%)	4
	290	28	26	21(81%)	5
Popiodol	290	6	6	5(83%)	1
Lipiodol-UF	290	29	25	20(80%)	5
計	190	138	128	65(50.8%)	63
	290	307	287	228(79.5%)	59
合計		445	415	293(70.6%)	122

表 4 10 ml 注入不能例の疏通性

疏通性	注入圧		計
	190mmHg	290mmHg	
両側疏通良好	16例	14例	30例
1側疏通良好	15	11	26
その他の疏通障害	9	7	16
両側閉鎖	23	27	50
計	63	59	122

の注入を見ているのにすぎず、290 mmHg の注入圧ではいずれの造影剤を用いても約 80 % に 10 ml の注入を見ている。

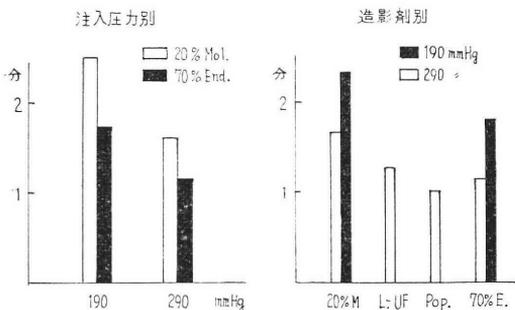
10 ml 未満の注入例について、その疏通性を見ると、両側閉鎖例がほぼ半数を占めてはいるが、両側疏通良好例も約 1/4 含まれている (表 4)。

(2) 注入時間

a. 造影剤別の比較

子宮腔長 7 cm, 造影剤 10 ml 注入例について使用造影剤別に平均注入時間を比較すると、20 % Moljodol 使用例が他の 3 者に比し長い時間を要している (図 2)。70 % Endografin, Popiodol, Lipiodol UF の粘稠度は、37°C で、いずれも 18 cps 前後とされ⁸⁾¹⁰⁾¹⁶⁾²⁷⁾、20 % Moljodol が 195¹⁰⁾cps であるのとくらべて粘稠度が低いのでこのような差を生じたものと思われる。

図 2



b. 注入圧力別の比較

注入圧を変えて注入を行なっている例では、20 % Moljodol, 70 % Endografin のいずれでも 290 mmHg の注入圧の時は、190 mmHg の時に比し注入時間が短い。

20 % Moljodol についてみると、290 mmHg での平均注入時間は 1 分 23 秒であるのに対し 190 mmHg では 2 分 33 秒の時間を要している (図 2)。

c. 卵管疏通性ととの比較

卵管の疏通性と注入時間とを比較してみると、両側閉鎖例が他に比してやや長く、通気曲線の閉鎖型も他に比

図 3

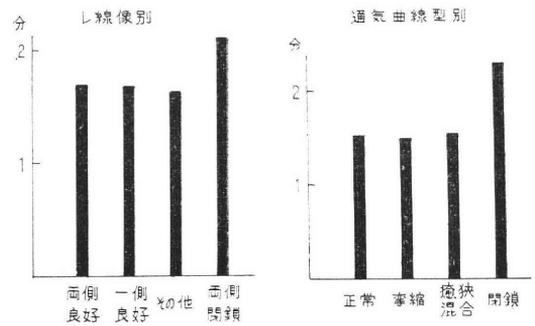
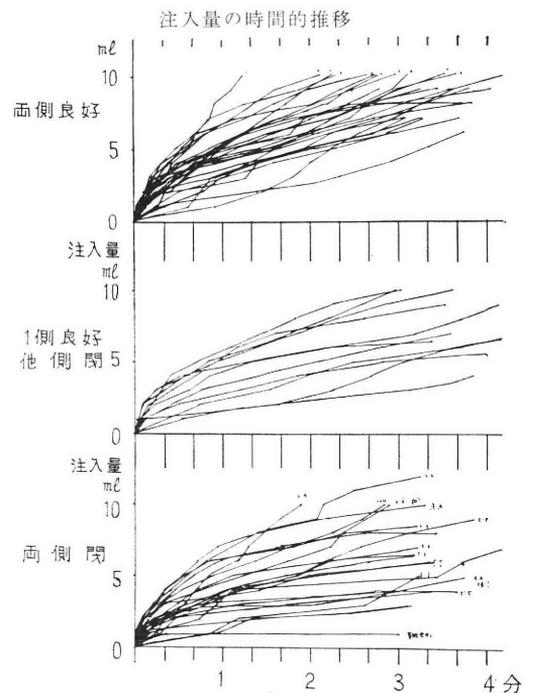


図 4



して要した注入時間はやや長い (図 3)。

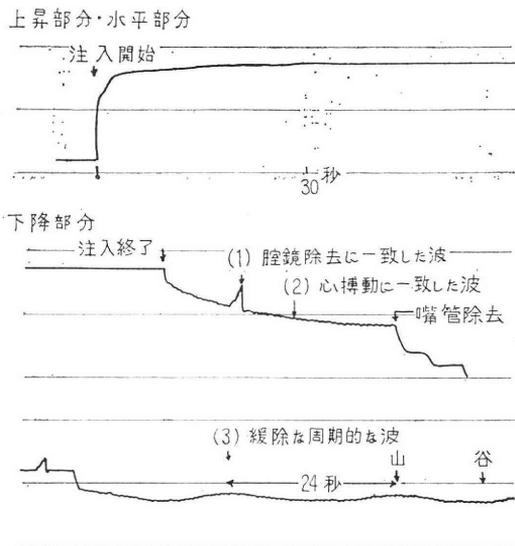
10 ml を注入し得ない例の中には、近位端閉鎖例が多数あり、実際には長い注入時間を要しているのに、これらを除外して集計しているため両側閉鎖や閉鎖型が他に比してあまり長くなっていない。

(3) 注入量の時間的推移

20 % Moljodol を 190 mmHg の注入圧で注入する場合をみると、最初の 10 秒間は造影剤の流入が急速で、通常 2~3 ml が注入され、注入を開始してから 30 秒迄に 4~5 ml が注入される (図 4)。その後、注入速度は少くなり、ほぼ一定値を示すようになる。

その注入速度は両側疏通良好例で毎分 1.5~3 ml, 近

図 5
描写曲線



位端閉鎖例では 1.0 ml 程度である。

注入圧 290 mmHg の場合は、両側疏通良好例で毎分 3~6 ml, 両側閉鎖例では毎分 1~2 ml の注入が起る。

2. 描写曲線について

(1) 曲線の上昇部分および水平部分について

造影剤の注入を開始すると、圧は数秒で最高圧の 80~90%に達し、以後数秒ないし 30 秒かかつて最高圧に達する(図 5)。途中から造影剤の注入速度が再び急に早くなったり、子宮口からの漏れが起つたりすると圧が再び下降することがあるが、ほとんどの場合、注入を続けている間は一定の最高圧を維持するので、描写曲線は、水平状の直線になる。

(2) 曲線の下降部分の分析

a. 急激下降曲線と緩徐な下降曲線

一般には、造影剤の注入を止めると圧力は下降し、圧の下降を示す曲線(以後下降曲線と称す)が描かれる。両側卵管閉鎖例でも僅かながら圧力下降が見られることが多く、圧力下降が最初から緩やかな時と、最初は急激に下降し、次いで緩やかな下降曲線へと移行するものとあり、後者の方が多く見られた(図 5)。

最初の急激な圧下降は少ないもので 5 mmHg, 多いものは 200 mmHg に及ぶことがあり、下降に要する時間も 0.3~3.0 秒とまちまちである。

b. 腔鏡除去に一致して出現する一過性の圧変動

造影剤の注入を終了し、圧力を測りながら腔鏡を除去するとかなり静かに行なつても圧の変動が記録されることが多い(図 5)。初期の 267 例では 189 例に見られ、出

現率は 70%であつた。後には、下降曲線に余計な変動を記録させないように、造影剤注入終了直前に腔鏡を除去することにしたため、この圧変動は描かれなくなった。

c. 動脈搏動と一致して出現する小さな圧変動

下降曲線上に、規則的な小さな圧変動が記録されることが多く(445 例中 347 例=78%)患者の動脈搏動と同時に圧の上昇が見られる。1 分間の波動数は、40~144 で、心搏数の正常範囲である 60~96 のものが全体の 85%を占めている。圧変動の大きさは、わずかに認められる程度のもから、20 mmHg もの変動を示すものまでいろいろあるが、5 mmHg 前後のものが多い(図 5)。

d. 10~30 秒の周期で反復する緩徐な圧変動

なだらかな下降曲線をよく観察すると、10~30 秒で反復する、圧変動の小さな波動が見られるが、時には、25 mmHg にも及ぶつきりした圧変動となつて記録されることもある。記録紙の速さが早いので、一見して認められるのは約 50%で、その率は低い、この波動が見られないものでも、その下降曲線の切線角度を連続して測定して見ると、大多数の例にこの波動が潜在しているのうかがえる。

波動は、間歇期を持つことは少く、持続して圧が変動するものが多いようである(図 5)。

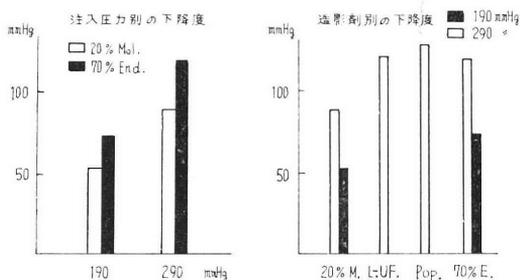
(3) 下降曲線の下降度

a. 造影剤別の比較

下降曲線の下降度は、使用する造影剤によつて異なる。20% Moljodol を用いた時は、他の造影剤を用いた時に比べて下降度が少い(図 6)。

油性の低粘稠性造影剤である Popiodol, Lipiodol UF

図 6



の使用時にも著明な下降度を示すことから、造影剤の油性、水性の差によるのではなく、その粘稠性が主に関係していると考えられる。

b. 注入圧力別の比較

20% Moljodol, 70% Endografin のいずれを使用した場合でも、注入圧力 290 mmHg の時は、190 mmHg

図 7

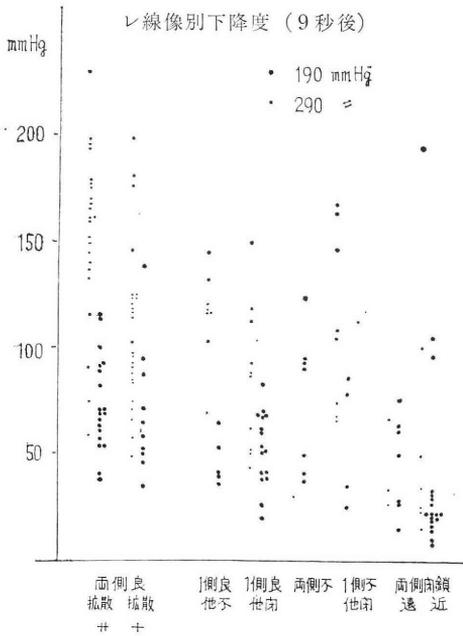
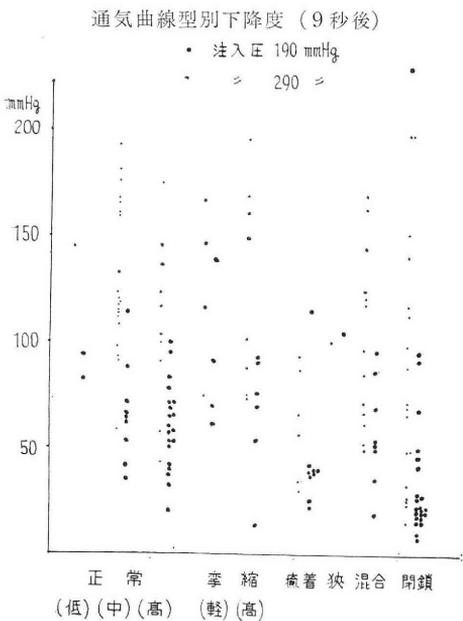


図 8



の時よりも下降度が著しい(図6).

c. 卵管疏通性との比較

(a) レ線像との比較

レ線像に従って、下降度を比較すると、疏通良好のものほど、下降度が著しい。注入終了後3秒、9秒、30秒の下降度のいずれを見てもこの傾向があるが、特に9秒

図 9

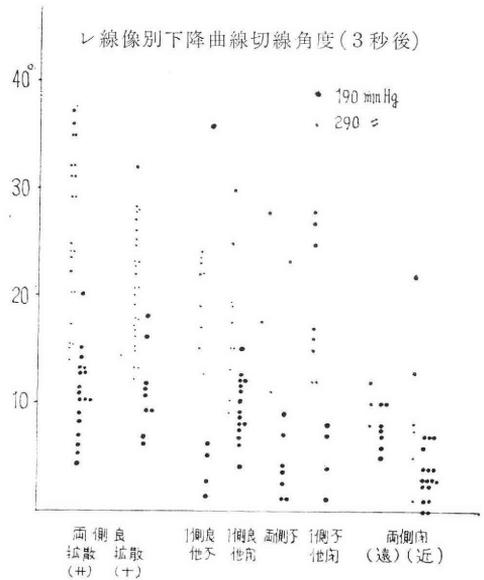
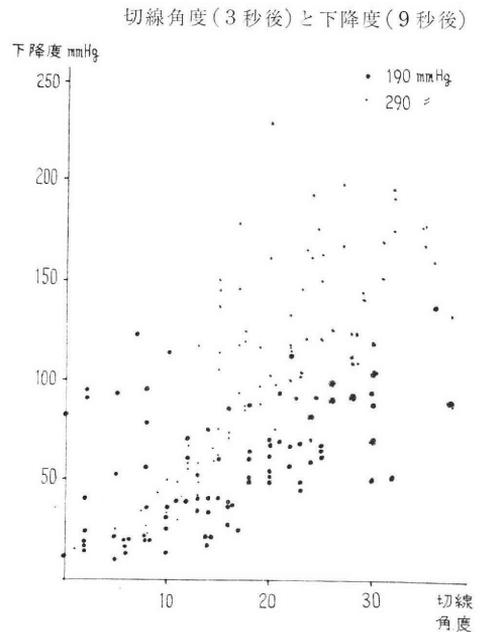


図 10



後の下降度について著明である。

逆に、下降度の著しいものが疏通良好といえるかどうか見てみると、下降度が大きくても必ずしも疏通良好ではなく、疏通障害や、両側閉鎖の例が含まれていることが判る(図7)。これらの例のレ線像を調べてみると、卵管溜水腫像、尿管像、子宮壁の弛緩か造影剤の不足と思われる像などを呈していた。

両側疏通良好例を、終末レ線像の造影剤拡散の程度に

表5 疏 通 性

造影剤名	注入圧 mmHg	両側疏通良好			1側疏通良好		両障 側害 疏通	一他 側閉 鎖害	両側閉鎖			計
		拡散 著明	拡散著 明なら ず	小計	他側 障害	他側 閉鎖			遠位端	近位端	小計	
20% Moljodol	190	28	22	50	6	21	9	9	10	24	34	(a) 129
	aに対する 百分率	21.7%	17.1%	38.8%	4.7%	16.3%	6.9%	6.9%	7.8%	18.6%	26.4%	100%
	290	59	72	131	16	27	7	24	17	22	39	(b) 244
	bに対する 百分率	24.2%	29.5%	53.7%	6.6%	11.0%	2.9%	9.8%	7.0%	9.0%	16.0%	100%
	小計	87	94	181	22	48	16	33	27	46	73	373
70% Endografin	190	—	2	2	0	1	0	2	3	1	4	9
	290	—	10	10	1	3	1	5	5	3	8	28
	小計	—	12	12	1	4	1	7	8	4	12	37
Popiodol	290	5	8	13	0	10	1	0	4	1	5	29
Lipiodol-UF	290	4	1	5	0	0	0	1	0	0	0	6
計	cに対する 百分率	96	115	211	23	62	18	41	39	51	90	(c) 445
		21.6%	25.8%	47.4%	5.2%	14.9%	4.1%	9.2%	8.8%	11.4%	20.2%	100%

より、その著明なもの、そうでないものと分け、比較すると、注入圧 190 mmHg では下降度に有意差を認めないが、290 mmHg の注入圧では下降度に有意の差を認めた。

(b) 通気曲線の型との比較

通気曲線の型により下降度を比較すると、特に著明な関係は無いが、正常型では下降度がやや大きく、癒着型、閉鎖型では下降度がやや小さい。攣縮型、混合型では下降度がまちまちで、狭窄型の2例は、共に 100mmHg 前後の下降度を示していた(図8)。

(4) 下降曲線の等圧線とのなす角度(切線角度)

注入終了時、3秒後、9秒後の下降曲線上の各点上で下降曲線に切線を引き、それが等圧線となす角度を測定してみると、3秒後における切線角度では、疏通性との関連がかなり著明であった(図9)。注入圧 290 mmHg では 190 mmHg に比して角度は大きく、疏通性との関係もより明らかとなっている。

下降曲線の切線角度と下降度との関係を見ると、注入圧 190 mmHg, 290 mmHg のいずれにおいても両者は平行関係があった(図10)。この相関から外れたものうち、切線角度が少いのには下降度の大きかった例をみると、両側角部閉鎖例が7例あり、内3例に造影剤を追加して再撮影を行なったところ、疏通性が見られ、造影剤の不足例であることが判明した。

3. レ線像について

(1) 注入圧と疏通性

レ線像による疏通性は表5のごとくで、全体としてみると、211例(47.4%)が両側疏通良好で、残りのうち90例(20.2%)が両側閉鎖であった。このうち近位端閉鎖が51例あり、全体の11.4%、両側閉鎖の57%を占めている。

20% Moljodol 使用例について、注入圧力別にレ線像の疏通性を比較すると、注入圧の差によってやや異なった分布を示すことが判る。すなわち、両側疏通良好例は 190 mmHg の注入圧の時は 38.8%であるのに比し、290 mmHg の注入圧では 53.7%になる。また、両側閉鎖例は、190 mmHg の注入圧では 26.4%に出現するのに比し、290 mmHg の注入圧では 16%と、その出現が少い。さらに、閉鎖部位を別けて検討すると、遠位端閉鎖は、190 mmHg で 7.8%、290 mmHg でも 7.0%と、ほぼ同値の出現率であるのに、両側近位端閉鎖は、190 mmHg の注入圧で 18.6%に見られ、290 mmHg 注入圧における 9.0%の約2倍に相当する。

(2) 卵管溜水腫像について

1側または両側に溜水腫像を呈したものは16例あり、使用造影剤別に見ると、20% Moljodol 11例、70% Endografin 4例、Lipiodol UF 1例で、その下降曲線は、切線角度、下降度共に著しいものが多く、下降曲線からは両側疏通良好例と見別けることが出来ない。

(3) 卵管角部の断裂像について

表 6 脈管像の出現率

造影剤名	注入圧	例数	脈管像出現例	率(%)
20% Moljodol	mmHg 190	129	8	6.2
	290	244	15	6.1
70% Endografin	190	9	0	0
	290	28	2	7.1
Popiodol	290	6	1	16.7
Lipiodol-UF	290	29	1	3.5
計		445	27	6.1

表 7 脈管像出現例の疏通性

レ線像	両側疏通良好	4
	その他	9
	両側閉鎖	14
計		27
通気曲線	正常型	3
	障害型	11
	閉鎖型	13
計		27

20% Moljodol 使用例で両側卵管の疏通良好例のうち、角部に影像の断裂を見るものは、190 mmHg の注入圧で 50 例中 15 例 (30%)、290 mmHg の注入圧で 131 例中 33 例 (25.2%) であった。このうち、両側性に見られたものは、190 mmHg では 6 例 (4.6%)、290 mmHg では 7 例 (3.1%) で、190 mmHg の注入圧の方が出現し易いようである。

出現例の多くは、下降曲線上の緩徐に反復する波動の谷の時期ないし谷から山への移行期に撮影したものであり、その下降度が著しい。

(4) 脈管像について

脈管像は 27 例に見られ、その出現率は 6.1% であった。使用造影剤、注入圧との関係を見ると、20% Moljodol 使用例では、注入圧 190 mmHg で 6.2%、290 mmHg で 6.1% と出現はほぼ同率であるが、他の造影剤を用いた例では 290 mmHg の注入圧でやや高率に出現するようである (表 6)。

脈管像の出現例は、卵管に疏通障害のあることが多く (表 7)、既往歴を見ても、結核性子宮内膜炎 1 例、他の結核性疾患 8 例、付属器炎 1 例、卵管切除 3 例、開口術 4 例、子宮内容除去術 10 例で、既往の無いものは 6 例であった。

全例 445 例中、通気曲線で狭窄型を呈したのは 3 例あり、3 例ともレ線像では脈管像をともなった両側卵管閉鎖例であった。その下降曲線は下降度の著しい、なだらかな曲線で、動脈搏動に一致した波動を欠くものがあつた。

(5) 注入の失敗例について

カニューレの先端には、3 cm の長さのビニールチューブをつけ、先端が確実に子宮腔内に達するようにしたが、この部が屈曲して、頸管だけが造影されたものが 1 例あり、また子宮腔像の全く撮し出されなかつたものが 1 例あつた。いずれも造影剤が子宮腔に達しなかつたもので、共通点は、① 注入圧を加えても造影剤が注入されない、② 注入を終了しても圧が下降しない。③ 下降曲線中に動脈搏動の波動がない、といった点があげられる。

4. 副作用

造影剤の注入中に軽度の疼痛を訴えるものもあるが、撮影終了後はほとんど訴えはなくなる。時には、中、後にかけて著しい疼痛を訴え、鎮痛剤の投与を必要とすることもあるが 10~30 分後には消失し、全例が歩行で帰宅可能となる。

疼痛は注入圧 190 mmHg と 290 mmHg とで差がなく、むしろ疏通性の程度や患者相互の心理的な影響といったものが関係していると考えられる。

術後の炎症は 3 例に見られたが、むしろ 190 mmHg の注入圧で 2 例が起つているので、偶発的なものと解釈して良いと考える。

脈管像の出現例についてみると、両側峡部閉鎖の 1 例が付属器炎を併発した外は、重篤な合併症に至つたものは 1 例も無かつた。

III. 考 按

1. 注入器具および圧力測定法について

子宮卵管造影法の事故の予防と、注入条件の把握が目的で始められた圧力測定法であつたが、その実施には、繁雑さや費用など、種々の困難さを伴うため、あまり用いられず、かえつて圧力測定を不要とするもの¹⁾⁴⁾すら現われたが、精密で一定した結果を得るため⁵⁾、機能的状態を知るため⁶⁾⁷⁾⁶⁰⁾に、圧測定は必要であるとされている。

Mayer ら⁴⁾⁷⁾は、1 分間に 0.1~1.0 ml の流量で造影剤を注入し、反射鏡を用いた記録計で圧力曲線を描写し、Palmer ら⁴⁹⁾は、「死腔の減少を利用した圧力計」を用いて圧力描写を行い、また、藤森ら³⁾は、消毒可能なペローズを用いて¹¹⁾圧の測定と記録を行つた。これらの報告の造影剤の注入方法は、いずれも、一定時間に一定量の造影剤を注入する方式に近く、モーター³⁾⁴⁾⁷⁾や、手指⁴⁹⁾により注入を行つている。

これに反し、Herold³⁷⁾、Weisman⁶⁰⁾らは、気体圧を利用して造影剤を一定圧で注入し、造影剤の注入と通気法とを併用したような検査法を考案した。

造影剤の注入方式には、以上の①一定の注入速度方式と、②一定の注入圧方式の外に、造影剤の単位量を分割して注入する、③分割注入法²³⁾⁴⁰⁾⁴⁹⁾もあるが、私は注入圧力を一定として注入する方法を採り、注入を行なった。

錘を用いた注入器としては、Horneらのもの³⁸⁾(通水)があるが、私の用いた装置はHorneの発表以前に別個に作製したもので、すり合わせのシリンダーを用いず、ベロフラムを用いたので摩擦抵抗がほとんどないという利点がある。

一般に、液体に圧を加え、管内を流動させる時、液体の流速や、内部に生ずる種々の抵抗のため、圧を加えている部から遠ざかるに従って液体圧は減弱する。圧を加えた時、カニューレの側孔から測定器の方に粘稠な造影剤が流入するような時は、その部にも抵抗が生ずるので、実際造影剤に加わっている圧よりも低い圧として計測される可能性があるわけである。

この点を解決するためには、圧が上昇した時、測定器の方に流入する造影剤の量を最小限にする必要があり、Mayerの装置では、200 mmHgに加圧した時この量が0.06 mlと少く、優秀であるが、装置が大がかりで、用い難い。簡単な装置で、しかもこの点を考慮した装置としては、百瀬ら¹³⁾のものがあるが、圧の持続的描写の行なえないうらみがある。

私は、圧力が上昇してもこれと同等の圧を反対側から加えれば注水量の変化なしに圧を測定できると考え、独自の圧力変換装置を作成した。この装置を用いれば、圧が1気圧以上になっても測定器へ造影剤が流入することは無く、注水量に影響を与えないで圧を測定できるだけでなく、実際より減弱した圧力を圧を測定しているのではないかという怖れも全く不要となつた。

圧変換装置は主に合成樹脂と、合成ゴムとからできているので、消毒が可能であり、故障もほとんど無く、すでに2年間継続して使用している。

2. 注水量と注入圧について

子宮腔を満たすのに必要な造影剤量として、Weisman⁶¹⁾は未産婦では平均1.7 mlといい、さらに1.0~1.5 mlの追加で卵管腔が満たされると述べ、Rozin⁵⁴⁾は、造影剤の注入後に患者を安楽にさせることで、1.5~2.0 mlの注入で充分とし、かえつて診断の下し易い例のあることを示したが、卵管の疏通性に関して言えば、一般には注水量が多い方が診断の正確さが増す⁵⁾²⁰⁾²³⁾と考えられている。

しかし過量の注入は、患者を苦しめ⁴⁾、脈管像の原因になる²⁾ことがあるという理由から、過量の注入をいましめるものがあり、一般には適当な注水量を5~10 ml

とするものが多い⁵⁾²³⁾ようである。

注入圧の安全限界としては、Herold⁵⁶⁾、Francillon⁵⁶⁾のごとく300 mmHgとするものもあるが、200 mmHgまたは150~180 mmHgを上限とするもの⁵⁾が多い。通気や、子宮卵管造影の場合、高い圧を加えると、子宮破裂⁵²⁾や、卵管に破裂³¹⁾を見ることがあり、また脈管像や炎症の原因になり得るとして、できるだけ低い圧による注入を奨めるもの²⁴⁾もいるが、一方、過度の注入圧が必ずしも脈管像の原因とはならず、比較的低い圧で脈管像が起る²⁾⁴¹⁾ことが知られており、むしろ、その治療的効果⁶³⁾を期待して、強圧による注入を行なうものもいる。Finola³⁴⁾は、56例に対し、Lipiodol 10~32 ml(平均15.1 ml)を、注入圧128~350 mmHg(平均255.3 mmHg)で注入し、27例(48%)の妊娠を見たことから子宮、卵管の圧力に対する耐性はかなり高いものと推論している。

注入圧の定義は今日まだ不明確で、造影剤の手元の部分に加わる圧とするものと、カニューレの途中から導いた側圧をさすものとあり、後者にはさらに、注入中に測るものと注入を中断して測るものとあり、まちまちである。しかも、事故防止の観点から圧力を問題とするなら注入圧よりも子宮内圧が重要なのであつて、現段階では注入圧を比較すること自体にあまり意味がないように思われる。

私は、坂倉らの考案になる注入器¹⁷⁾²¹⁾を用いて、300 mmHgの注入圧で注入を行なつたが何らの障害を見なかつたので、今回、造影剤表面に加わる圧を190 mmHg、²⁾⁹⁰ mmHgとして注入を行なつた。

脈管像の出現は、全体として6.1%で、諸家の報告³³⁾⁴⁵⁾⁵⁶⁾⁵⁸⁾よりやや高いようであるが、一部の報告者²³⁾²⁷⁾の率よりは低い。注入圧力別に出現率を比較すると、20% Moljodol に関しては、注入圧190 mmHgと290 mmHgとで差が無く、既往歴から想像されるように内壁自体に原因があるかに思われる。

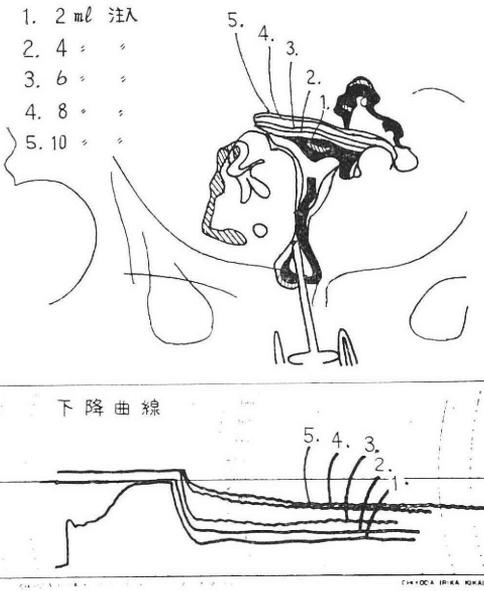
注目すべきは注入圧の差によつて両側閉鎖例の割合が変ることで、注入圧を高めると、始めて疏通性を示す例があることを示している。通気においては、同様なことをすでにSharman⁵⁷⁾、茂木¹⁴⁾が報告している。しかし両側閉鎖でも両側の近位端閉鎖ことに、角部閉鎖が疏通性を得ることが多いようで、膨大部または采部での癒着剝離により疏通を得た³⁴⁾という可能性は少い。

3. 描写曲線について

(1) 子宮内圧との関係

注入終了後の下降曲線を見ると、最初急激に圧が下降し、次いで緩やかな曲線に移行する例が多い。この性質の異なる走行を調べるため、造影剤を2 mlずつ分割して注

図 11



入し、その都度下降曲線を描かせ、レ線撮影を行なつてそれぞれを重ね合わせて、下降曲線とレ線像の進行経過を比較観察したところ、興味深い事実が判明した(図 11)。

すなわち、まず最初の 2 ml の造影剤注入では膣管内は 150 mmHg 程度に上昇するのみで、注入を止めると圧は急激に下降する。その下降は大きい(110~120mmHg)が、圧が全く 0 になることはなく、30~40 mmHg の圧力を維持しており、レ線像では子宮腔の 1 部が撮し出されている。第 2 回の 2 ml の追加時には、膣管内の圧は 190 mmHg になり、注入後の下降曲線を見ると、やはり同様の急激な圧下降(140 mmHg 前後)が現われ、その後は前よりもやや高い 50 mmHg 程度の圧を維持する。レ線像を見ると子宮腔がほぼ満たされているのがわかる。第 3 回の 2 ml、合計 6 ml の造影剤注入の後には、急激な圧下降は 90~100 mmHg となり、その後に緩やかな動脈搏動による小さな波動を伴つた下降曲線が描かれる。レ線像を見ると、子宮腔は 4 ml 注入時のものよりやや膨大し、両側の卵管が峡部まで造影されている。さらに 2 ml、計 8 ml の注入終了後には急激な圧下降は少なくなり 40 mmHg 程度となつて緩やかな下降曲線がこれに続く。レ線像を見ると、子宮腔は前よりもさらに上方に伸びて大きくなり、両側の卵管が膨大部まで造影されている。

さらに 2 ml を追加するには、今までよりもさらに注入時間がかかるようになり、後の下降曲線を見ても通常見られるものと全く変らない。急激な圧下降は 30 mmHg

で、緩徐な下降曲線は、8 ml 注入後の下降曲線とほぼ平行している。レ線像では、子宮腔がさらに上方に伸び腹腔内へ造影剤の流出するのが認められる。

以上をまとめると、造影剤の注入を追加するにしたがつて、① 急激下降曲線の減圧度は減少し、② これに続く緩徐な下降曲線の起始点が高くなり、③ 子宮腔像は膨大して行くことが判る。

10 ml 注入後のレ線像では、子宮腔像は 8 ml 注入後のものより膨大するが、圧の下降を待つて再び撮影すると子宮腔像は縮小してくる。8 ml 注入時の圧と同じ圧になった時に撮影すると、子宮腔の大きさは同じになる。膣管は、先端のビニールチューブによつて子宮腔に達しており、撮影時の圧と、子宮腔像の大きさが併行することから、膣管内圧、ことに、緩徐な下降曲線に移行してからの膣管内圧は、子宮内圧にほぼ等しいと見なせるようである。卵管が造影されるようになると、緩徐な下降曲線が出現することも、これでよく理解できる。

注入圧が 190 mmHg、または 290 mmHg の場合、子宮内圧は注入圧より少いのが普通で、注入が中断されると、膣管内の圧は子宮内圧まで急に低下することになりこの時急激下降曲線が描かれる。すなわち、急激下降曲線は、注入圧から子宮内圧への移行時に描かれる曲線で、緩徐な下降曲線は、子宮内圧が徐々に低下するのを

図 12

下降曲線の波動 (1)
 陰鏡除去の際の波 (188/267)

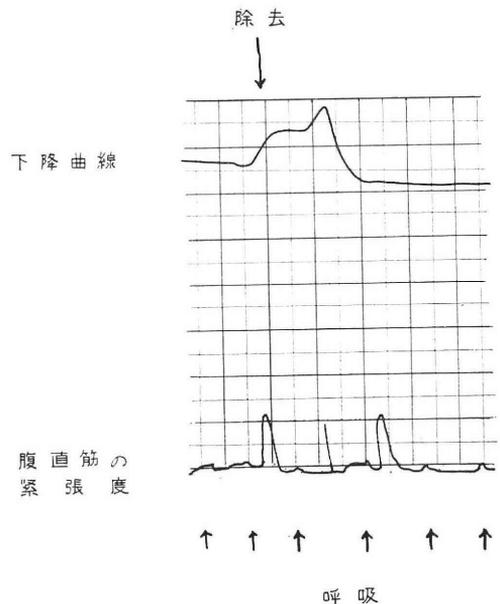
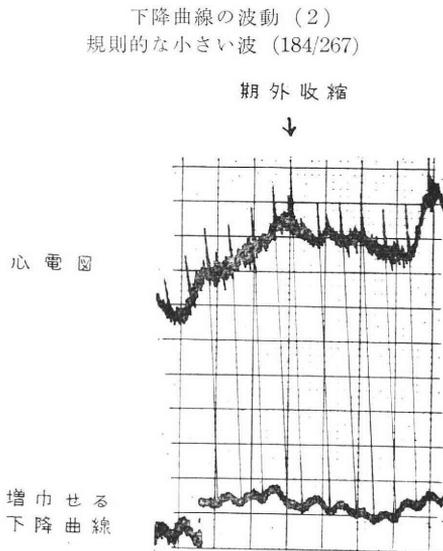


図 13



示す曲線であるといえる。

5例の分割注入の結果では、子宮内圧が、90~100 mmHgに達した時、始めて卵管へ造影剤が流出するものが多いようである。

(2) 膣鏡除去に一致した波動

膣鏡を除去するさい、圧の一過性の上昇を見ることが多い。この時、患者が瞬間的にいきむのを認めたので、これが腹腔内圧を通じて子宮内圧に変化を及ぼすのではないかと考え、腹直筋を緊張させたり、肛門を挙上させるような動作を行わせたが、圧変動は無かつた。膣鏡をゆつくりと外すと圧変動が出ないことがあるので、膣鏡除去時に、子宮腔の容積に変化を与えるような動きが伝えられるためと思われるが、不随意筋の関与も考慮する必要がある(図12)。

(3) 動脈搏動に一致した波動

動脈搏動に一致した小さな圧変動は、嘴管の先端が子宮腔にうまく達していれば、ほとんどの例に見られ、描写曲線で不明な場合でも、これを電氣的に増幅すれば必ず出現し、脈搏と一致することから、当然心収縮との関係が予想されたので、心電図との同時描記を行った。波動の周期は、心棘波と同じであることが判り、たまたま代償性期外収縮を持った患者に遭遇したので、心電図との同時記録を行ったところ、R棘波から約0.3秒遅れて上昇し始める波動であることが判明した(図13)。子宮動脈の搏動が子宮壁に伝えられ、造影剤を通じて記録されたものと思われる。Mayer⁴⁷⁾は、記録時の動脈搏動に

気付いており、Hendricks³⁶⁾もまた、子宮内圧の記録中に動脈搏動を見て、共に記録装置が鋭敏であることの証左としている。

(4) 卵管または子宮運動によると思われる波動

下降曲線上に10~30秒の周期で反復する緩徐な波動が記録されたのは、約半数例であるが、ほとんどの例に潜在すると思われる。

秦⁵⁾は、造影剤の注入終了後に、圧下降が起り、この下降が一様に下降せず、ある間隔をもつて昇降をくり返しながら下降することを観察しており、恐らくは私の装置に記録された緩徐な波動と同じ性質のものを見たと思像される。

波動の原因としては、卵管運動、子宮運動、両者の協同的運動の3つが考えられるが、それぞれの可能性を検討してみることにする。

卵管に自動運動のあることは知られており、坂倉¹⁹⁾は卵管電図で、排卵期に卵管采部から卵管角へと移動するような波を認めている。また、子宮・卵管腔内に圧の加えられた状態での波動については、通気曲線でよく研究されており、卵管間質部の運動が関与するとされている¹²⁾²⁹⁾³⁵⁾⁴⁷⁾⁶²⁾。

Mayer⁴⁷⁾は、造影剤を一定流量でゆつくり注入する時圧力曲線上に波動が現われることを認め、圧の上昇時には卵管峽部の陰影がとぎれ、波動が消失した時造影剤が卵管へと通過するのを見た。

私の場合は、子宮腔を造影剤で膨大させて注入を止めるので、卵管は子宮腔のOrificeと見なすことができ⁶²⁾、それが閉じれば内圧は同一圧を維持し、開けば圧の下降が起るはずである。下降曲線上に現われるものの多くは、このような形を示すので、やはり卵管間質部の運動によるものとして説明できる。しかし、中には、少数ではあるが、圧の上昇と下降とをくり返す症例(図5)があり、これを説明するにはどうしても子宮運動を考慮する必要がある。

子宮体部の、排卵直前期における運動周期を、いろいろの報告に見ていると、Karlsön⁴³⁾⁴⁴⁾、Posse⁵³⁾(炭素粒子マイクロフォン法)、Hendricks³⁶⁾(open tube-end法)のものでは15~23秒、角田²⁶⁾(経腔的にとつた子宮電図)、鈴村²⁵⁾(balloon法、筋穿刺法)のものでは24~43秒に相当するようで、大略、私の描写した緩徐な波動の周期と一致するが、波動の出現した例全部に子宮運動が関与したか否かは不明である。

以上のごとく、この緩徐な波動の成因としては、卵管間質部、子宮のいずれも否定できず、むしろ両者が協同的に作用して波動を作っていると考えられるものもある。

すなわち、卵管角部に断裂像の見られるもの(いわゆ

る絞約現象)の撮影時期を見ると、緩徐な波動の谷または谷から山への移行期に撮影されており、子宮収縮と同時に卵管間質部の収縮が起つていることが判る。

(5) 圧下降と疏通性

造影剤注入終了後に圧が下降し、これが疏通性と関係することは、小川¹⁸⁾、秦⁵⁾、Palmer⁵⁰⁾、渡辺ら³⁰⁾が気付いており、小川、渡辺は、その時の下降度をもつて疏通性の判定に役立てようとしている。

通気においては、すでに Bonnet³²⁾が下降曲線に言及しており、模型を用いての実験から、卵管疏通性をチューブの太さとして表現することを試み、これを推奨している。

私の結果では、下降曲線の下降度および曲線のなす角度は、共に卵管疏通性と関係があるといえるが、下降が著しくても疏通性の無い例として、卵管溜水腫、脈管像の出現例と、造影剤不足例がみられた。

ゴム管を子宮に見たて、注射針を卵管に見たてた模型により、実験を行なつたところ、下降曲線を左右するのは、① 卵管に相当する注射針の太さ、② 子宮腔に相当するゴム管の容積、③ 子宮壁に相当するゴムの弾力性、の3つが関与することが判つた。

生体では、さらに、卵管壁の弾力性や、左右差、時間的な移り変り等があるはずで、決して単純なものではないが、主に卵管の疏通性が関与すると考えて良さそうである。

下降曲線の角度と、下降度との関係は、下降曲線の微分が切線角度(θ)であり、 $\tan \theta$ の積分が下降度(圧力)であることから、両者の相関はうなずける所で、その相関から外れた7例中、3例の造影剤不足例を見出したことは意味があると思う。この例は、結局、子宮内圧がうまく上昇していなかつたことを示すもので、適正な診断を下せるようなレ線像を撮るには、従来いわれたごとく注入圧、注入量、注入時間よりもむしろ、子宮圧を最も問題としなければならないことを示している。

IV. 結 論

1. 錘を用いた。一定の注入圧で造影剤を注入する装置を作製し、また、造影剤の注入量に変化を与えないで圧力測定の実行装置を考案した。

2. 以上の装置を用いて、注入圧 190 mmHg または 290 mmHg で、445 例に子宮卵管造影を行い、造影剤注入時および後の圧力曲線を描写させ、その分析を行なつた。

3. 造影剤を注入すると、子宮内圧は徐々に上昇して注入圧に近づき、注入を終了すると子宮内圧は徐々に下降する。粘稠度の低い造影剤を用いた場合、注入圧が

290 mmHg の場合、および卵管疏通性の良好なる場合は、それぞれ他の場合よりも造影剤の注入に要する時間が短かく、注入終了後の圧下降の程度が著しかつた。

4. 注入終了後の圧下降曲線上に、陰鏡除去に一致した波動、動脈搏動に一致した波動、卵管または子宮運動によると思われる波動を認めた。

5. 3例(0.7%)に術後の炎症を見、27例(6.1%)に脈管像の出現を見たが、重篤な合併症を認めなかつた。

6. 注入圧の定義は、今日未だあいまいであり、しかも子宮内圧は注入圧とかなり異なることが多いので、注入条件の比較には、今後は子宮内圧を問題とすべきである。

稿を終るにあたり、坂倉教授の御指導、御校閲を深謝し、中村、瀬尾、諸橋3学兄並びにアトム 医理科 K.K. 辻君の御協力を感謝します。

本論文の一部は、第9回日本不妊学会総会及び東京地方部会にて既に発表したものである。

参 考 文 献

- 1) 安藤画一：子宮輸卵管造影法の診断的価値，グレンツゲビート，3，865-888 (1929)。
- 2) 安藤画一：子宮卵管造影法に於ける沃度油の子宮卵巣静脈内進入，産と婦，4，49-54 (1936)。
- 3) 藤森速水：描写式卵管通水診断治療器，産婦の実際，3，195 (1961)。
- 4) 橋爪一男：私の実施している子宮卵管造影法，産婦人科臨床検査法の実施手引，診断と治療社版，東京 (1957)。
- 5) 秦良磨，石浜淳美：日本産婦人科全書 6/II 婦人科診察法(2)，金原出版，東京 (1960)。
- 6) 林基之，数井忠一：新器具に依る子宮卵管造影法，産と婦，20，689-691 (1953)。
- 7) 林基之ら：新造影剤油性懸濁ウロロリンによる子宮卵管造影法，産婦の世界，8，242-247 (1956)。
- 8) 林基之：子宮卵管造影剤の吟味，産と婦，26，631-633 (1959)。
- 9) 広沢清：描写式子宮卵管通気曲線と子宮卵管造影像との関係について，日不妊誌，4，158-176 (1959)。
- 10) 岩田嘉行ら：新しい造影剤 Popiodol による子宮卵管造影法について，産婦治療，9，121-126 (1964)。
- 11) 釜本正憲：描写式卵管通水診断治療装置の考案，日産婦誌，12，1727-1734 (1960)。
- 12) 三浦晃：描写式子宮卵管通気曲線の成因，産婦の世界，12，243-256 (1960)。
- 13) 水原農太郎：油滴卵管検査法と子宮卵管造影像の関係について，日不妊誌，5，462-472 (1960)。
- 14) 茂木源太郎：描写式子宮卵管通気法における反復実施の効果について，日不妊誌，5，38-51 (1960)。
- 15) 百瀬和夫ら：簡単な圧力測定器による子宮卵管造影法及び卵管通水法の試み，日不妊誌，8，145-

- 151 (1963).
- 16) 百瀬和夫ら：新造影剤 Lipiodol UF による子宮卵管造影法，臨床放射線，9, 739-744 (1964).
 - 17) 中島精：不妊症の診療，医学書院，東京(1958).
 - 18) 小川玄一，金野昭夫：新色素造影剤による3種卵管疏通検査の簡便法とその成績，産婦の世界，13, 689-692 (1961).
 - 19) 坂倉啓夫：不妊性の研究，日産婦，13, 625-643 (1961).
 - 20) 坂倉啓夫ら：不妊診断のための子宮卵管造影法，産婦治療，7, 36-48 (1963).
 - 21) 坂倉啓夫ら：子宮卵管造影時における圧力測定法の検討，産と婦，32, 977-983 (1965).
 - 22) 坂倉啓夫ら：HSG 造影剤としての Lipiodol UF 一他の造影剤との比較一，掲載予定.
 - 23) 崎間麗孝：子宮卵管造影法における注入圧曲線に関する研究，日不妊誌，9, 173-184 (1964).
 - 24) 白木正博：子宮卵管造影術，南山堂，東京(1931).
 - 25) 鈴村正勝：子宮収縮に関する研究，第17回日本産科婦人科学会宿題報告要旨，東京 (1965).
 - 26) 角田英昭：人子宮の周期的変化の筋電図学的考察，日不妊誌，5, 238-245 (1960).
 - 27) 山口竜二ら：子宮卵管造影術に合併せる肺油栓塞症の2例，産婦の世界，9, 1214-1218 (1957).
 - 28) 山口竜二ら：新造影剤 DR-47 (Popiodol) による子宮卵管造影法，臨床産，19, 71-76 (1965).
 - 29) 山屋浩一：キモグラフ式卵管通気法に関する研究，医学研究，28, 104-129 (1958).
 - 30) 渡辺健二：圧力描記式子宮卵管造影装置による子宮卵管造影剤の比較検討に関する研究，第一報基礎的研究，日産婦誌，12, 1591-1599(1960).
 - 31) Amreich, J. A. : Die Sterilität, Bruder Holinek, Wien (1951).
 - 32) Bonnet, L. : Insufflation utéro-tubaire Kymographique, Masson & Cie, Paris (1954).
 - 33) Drukman, A. & Rozin, S. : Uterovenous and utero-lymphatic intravasation in hysterosalpingography, J. Obstet. & Gynaec. Brit. Emp. 58, 73-78 (1951).
 - 34) Finola, G. : Hysterosalpingography in tubal obstruction and infertility, Am. J. Obst. & Gynec. 89, 924-933 (1964).
 - 35) Hartman, C. G. & Stavorski, J. : Pressure-fluctuations in uterotubal insufflation; is the origin uterine or tubal? Fertil. & Steril. 8, 555-557 (1957).
 - 36) Hendricks, C. H. : A new technic for the study of motility in the non-pregnant human uterus, J. Obstet. & Gynaec. Brit. Comm. 71, 712-715 (1964).
 - 37) Herold, H. : Ein neues Kombinationsgerät für Sterilitäts-diagnose, -prognose und -therapie, unter besonderer Berücksichtigung des funktionellen Tubenverschlusses, Zbl. f. Gynäk. 70, 900-908 (1948).
 - 38) Horne, H. W. Jr. & Casey, C. G. : Sperm migration in the human female reproductive tract: "tight tubes" as a possible controlling factor, Fertil. & Steril. 14, 626-630 (1963).
 - 39) Hunter, R. G. et al. : The cornual sphincter of the uterus, Surg. Gynec. & Obst. 103, 475-480 (1956).
 - 40) Hyams, M. N. : Uterosalingography by interrupted fractional injections, Surg. Gynec. & Obst. 60, 224-228 (1935).
 - 41) Ingersoll, F. M. & Robbins, L. L. : Oil embolism following hysterosalpingography, Am. J. Obst. & Gynec. 53, 307-311 (1947).
 - 42) Käser, O. : Ein neues Gerät zur Hydrotubation, Gynaecologia 126, 162-164 (1948).
 - 43) Karlson, S. : A contribution to the methods of recording the motility of the human uterus, Acta Obst. Gynec. Scand. 24, Suppl. 4 (1944).
 - 44) Karlson, S. : Motility of the non-pregnant human uterus during the various phases of the menstrual cycle, Acta. Obst. Gynec. Scand. 33, 253-263 (1954).
 - 45) Karshmer, N. & Stein, W. : Oil embolism complicating hystero-salpingography, Am. J. Obst. & Gynec. 61, 458-460 (1951).
 - 46) Lisa, J. R. et al. : Observations on the interstitial portion of the fallopian tube, Surg. Gynec. & Obst. 99, 159-169 (1954).
 - 47) Mayer, M. D. et al. : Simultaneous radiologic and kinetic recording of uterine and tubal motility, Am. J. Obst. & Gynec. 43, 52-58 (1942).
 - 48) Müller, C. : Ueber die Bedeutung des Druckes bei der Hysterosalpingographie (HSG) und über ein neues Instrument zur Druckmessung. Schweiz. med. Wschr. 81, 639-641 (1951).
 - 49) Palmer, R. et al. : L'hystero-salpingographie avec enregistrement manometrique et cinematographique, Ann. Obstet. Gynec. 81, 59-63(1959).
 - 50) Palmer, R. et al. : L'hystero-salpingographie cinematographique avec enregistrement des pressions et hydrotubation complementaire, Compt. Rend. soc. Franc. Gynec. 30, 415-418 (1960).
 - 51) Palmer, R. : Progres récentes en hsg, Bull. soc. Royale Belge de Gyn. et d'Obst. 30, 427-(1960).
 - 52) Peterson, R. & Cron, R. S. : Therapeutic value of transuterine gas inflation, J. Am. Med. Assoc. 81, 980-984 (1923).
 - 53) Posse, N. : The motility pattern of the non-pregnant uterus, Acta. Obst. Gynec. Scand. 37, Suppl. 2 (1958).
 - 54) Rozin, S. : Hysterosalpingography with small amounts of Lipiodol, Fertil & Steril. 5, 530-535 (1954).
 - 55) Rubin, I. C. : Observations on the intramural and isthmic portion of the fallopian tubes with special reference to so-called "ISTHMOSPASM", Surg. Gynec. & Obst. 46, 87-94 (1928).
 - 56) Schultze, G. K. F. : Gynäkologische Röntgen-

- diagnostik, Fernand Enke Verlag Stuttgart. (1954).
- 57) *Sharman, A.* : Some aspects of human infertility, Brit. med. J. II. 83-87 (1947).
- 58) *Sobrero, A. J. et al.* : Tubal insufflation and hysterosalpingography. A comparative study in 500 infertile couples, Obst & Gynec. 18, 91-93 (1961).
- 59) *Trocellier, R. et al.* : Hystérogaphie manométrique. A propos d'un nouveau procédé, Bull. Fed. soc. Gynéc. et Obst. 11, 435-438 (1959).
- 60) *Weisman, A. I.* : A new combined radiographic and gaseous technic in evaluating the status of the female genital tract, Fertil. & Steril. 1, 321-327 (1951).
- 61) *Weisman, A. I.* : Volumetric capacity of human nulliparous uterus 61, 202-204 (1951).
- 62) *Westman, A.* : Investigation of the function of the uterine orifices, Acta Obst. Gynec. Scand. 36, 1-21 (1957).
- 62) *Woltz, J. H. E. et al.* : Complications of hysterosalpingography, Am. J. Obst. & Gynec. 76, 736-741 (1958).

Study of Pressure During and After Injection of Radiopaque Contrast Medium in Hysterosalpingography

Yoshio Iwata M. D.

Department of Obstetrics & Gynecology, School
of Medicine, Keio University

Hysterosalpingography has the advantage to examine the figure and patency of Fallopian tubes as an actual radiographic image.

Special injecting and continuous recording apparatuses were devised by author to inject radiopaque contrast medium under the certain injecting conditions and to record the pressure properly for the quantitative measurement of tubal patency. Hysterosalpingography of these special devices were studied on 445 cases of female sterility.

For a while after the end of injection, the pressure reveals intrauterine one, and declines gradually in course of time. There is significant correlation between the declining of the pressure curve and tubal patency. Three types of pressure curve which consist of changes in pressure with the removal of vaginal speculum, arterial pulsation, and uterine or tubal motility, are observed.

精子の婦人性器内進入に及ぼす頸管粘液の影響について

The Effects of Human Cervical Mucus on Sperm Migration into Female Genital Organs

慶応義塾大学医学部産婦人科教室 (主任 坂倉啓夫教授)

佐々木 達
Tooru SASAKI

Department of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine, Keio University

頸管粘液の構成成分の内、重要と思われる粘液の乾燥重量、蛋白性窒素量、遊離還元糖量を測定し、性交後試験時精子進入性に与える影響を考察した。またこれ等の量的な基準を求めめるため、いわゆる排卵期を中心として周期性の変化についても言及した。

他面性交後試験には精液中精子の性状が関与すると思われるので、この面からも考察を加えた。

1. 頸管粘液乾燥重量、蛋白性窒素量、遊離還元糖は共に排卵期において最低となるが、正常群に比して炎症群では高い値を示す。

2. 排卵期においても乾燥重量、蛋白性窒素量が多い場合には、性交後試験時、頸管粘液および子宮腔内への進入精子数が少く、頸管粘液中の運動率も不良である。たとえ頸管粘液中に比較的多数の精子を認める場合でも、子宮腔内精子数は少く、頸管粘液が大きな barrier になっていると考えられる。特に炎症時に性交後子宮腔内精子進入が不良である一つの原因となり得る。

3. 排卵期においても遊離還元糖が多い場合には、性交後試験時頸管粘液および子宮腔内への進入精子数は少いが、還元糖の少い時に、頸管粘液中精子運動効率が不良のものも認められるので、還元糖と運動率との間には明かな関係はみられなかった。

4. 乾燥重量 2.0%以下、蛋白性窒素量 100 mg/dl 以下の比較的良質な頸管粘液の場合は、頸管粘液中精子進入数、精子運動率は、夫精液の Farris Index、精液中精子運動率が高い程良好である。

緒 言

受精が完成するための前提の一つとして、精子が受精能力を保持した状態で頸管粘液層を貫通し、さらに子宮腔、卵管へと進入することが必須条件と考えられる。

精子の女性性器への進入性については、精子自身の運動による他、多くの因子が考えられるが、性器分泌物の組成が大きな影響を有すると思われる。

頸管粘液が周期性の変化を示すことは、すでに Poucht¹⁾により認められ、これが妊孕性に重要な関連性を有することが知られてからは、その生化学的、物理化学的性状等についても陸續として研究が発表されている。

そして精子貫通性が認められるのは、月経周期中間の一時期のみであり²⁾³⁾、この間の頸管粘液の変化は精子受容性に対して好条件を与えているものと考えられてい

る。

Bergman⁴⁾が排卵期の頸管粘液増量期を water-phase と言った様に、水分量は排卵期において最大となるが、このことは窒素化合物の周期性変化に共に頸管粘液の粘稠性、流動性、牽糸性等の物理化学的性状に関与しており、精子進入性にとつても重大な影響があると思われる。また精子は射精直後には精漿中の果糖をエネルギー源として利用していると考えられるが、頸管粘液に進入後は粘液中の糖を利用することが知られている。

従来 Post Coital Test (以後 PCT) は頸管粘液中の精子進入性のみが観察されていることが多いが、受精が成立するためには卵管への精子進入が必要であり、特に頸管粘液は一つの barrier でもあり、単に頸管粘液中の精子の観察のみでは不十分であると思われる。

したがって著者はさらに一步を進めて子宮内の精子進

入迄を観察し、頸管粘液の正常および病的な場合につきこれら粘液の構成成分の中重要と思われる水分量、蛋白性窒素量、遊離還元糖を測定し、これらの相関を求めた。

また頸管粘液は月経周期にしたがつて変動するので、主として精子進入に關係する排卵期を中心として測定を行い、正常および病的な場合の基準を求めた。

また他面 PCT には精液の性状が重要な因子となるので、精液の面からも PCT について検討した。

実験方法

実験に使用した材料は慶応義塾大学病院に不妊を訴えて来院した患者より採取した。

頸管粘液採取に当つては、陰鏡にて子宮腔部を露出し、同部およびその周囲から腔分泌物を綿球できれいに拭い去り、特別に作製した乾燥注射器を外子宮口に当て、頸管粘液を連続 3 回吸引してこれを全量とした。また吸引不能のものはピンセットにより粘液を採取した。

なお PCT では性交後多くは 2 時間から 12 時間以内につき検査した。

材料採取に当つてはまず腔内容を採取し、これに全く精子が認められないものは不完全性交の可能性もあるので一応の参考とした。次いで腔内容を清拭後、頸管粘液を 3 回に亘り十分に採取し、次いで人工授精針を子宮腔内に挿入し、子宮底に達してから左右卵管角において吸引したのち、1 cm 引出してさらに 1 回吸引採取した。

それぞれ一部をスライドグラスにとり鏡検し、また頸管粘液は主として以下の化学分析に供した。

1) 乾燥重量(水分量)⁴⁶⁾

まず十分に乾燥した小コルベンを 0.1 mg まで化学天秤により秤量した後、頸管粘液を入れ、同様に 0.1 mg まで秤量して、この小コルベンをさらに小試験管に入れ、塵の混入を防ぐため傾斜し、70°C に 120 時間保ち、再び小コルベンの重量を測定してこの値から水分量を算出した。

2) 蛋白性窒素量⁴⁷⁾

あらかじめ化学天秤にて秤量しておいた共栓スピッツグラス中に頸管粘液を入れ、再び秤量して粘液量を測定後、2 cc の 5% 三塩化酢酸を加えてよく混和後、遠沈し、その沈澱物について Micro-Kjeldahl 法によつて窒素量を測定した。

3) 遊離還元糖

同様に粘液量を測定後水酸化亜鉛で除蛋白し、上清につき Somogyi 法によつて測定した。

実験成績

A) 頸管粘液乾燥重量

1) 周期性変化

基礎体温上、いわゆる排卵日を基準として乾燥重量を測定した。この期間における乾燥重量は最低となり、およそ 1.18~3.00% の間にある。

ここでは子宮位置異常、排卵を伴う子宮發育不全症をも正常群に含め、炎症を有するものを一応頸管炎、附属器炎とに分けると、排卵期において正常群は $1.52 \pm 0.21\%$ 、頸管炎群は $2.11 \pm 0.46\%$ 、附属器炎群は $1.94 \pm 0.44\%$ であつた。

2) 乾燥重量と PCT 時頸管粘液中進入精子数

両者の關係は直線となり、相関係数は $r = -0.4049$ であり、これは推計学的に有意である。2.0% 以下の乾燥重量の少ないものでは進入精子数は一般に多いが、乾燥重量の少ないものでも精子進入の不良なものもあり、乾燥重量の多いものでも進入の良好なものもある。これは精液の性状によると思われる。

3) 乾燥重量 2.0% 以下の PCT 時頸管粘液中精子進入数と精液の Farris Index

両者の關係は直線となり、相関係数は $r = +0.7322$ となり、これは推計学的に有意である。すなわち乾燥重量 2.0% 以下では PCT 時頸管粘液中進入精子数は夫精液の運動精子総数に強い比例が認められる。特に Farris Index 100 以下では不良である。

4) 乾燥重量と PCT 時頸管粘液中精子運動率

両者の關係は曲線となり、両者の対数値に対する相関係数は $r = -0.5340$ となり、これは推計学的に有意である。すなわち粘液乾燥重量の少い程精子運動率は良好である。

5) 乾燥重量 2.0% 以下の時の PCT 時頸管粘液中精子運動率と夫精液中精子運動率

両者の關係は直線となり、相関係数は $r = +0.6634$ となり、これは推計学的に有意となり、乾燥重量 2.0% 以下の頸管粘液中精子運動率と精液中精子運動率は強い相関を示し、精液中精子運動率 70% 以下では不良である。

6) 乾燥重量と子宮腔内進入精子数

両者の關係は曲線となり、両者の対数値に対する相関係数は $r = -0.4698$ となり、推計学的に有意である。すなわち粘液の乾燥重量の多い程精子の子宮腔への進入は不良であり、乾燥重量 2.0% 以上では子宮腔への進入は極めて不良である。

7) 乾燥重量と子宮腔内精子および頸管粘液中精子数との比

両者の關係は直線となり、相関係数は $r = -0.5202$ と

図 1 乾燥重量の周期性変化

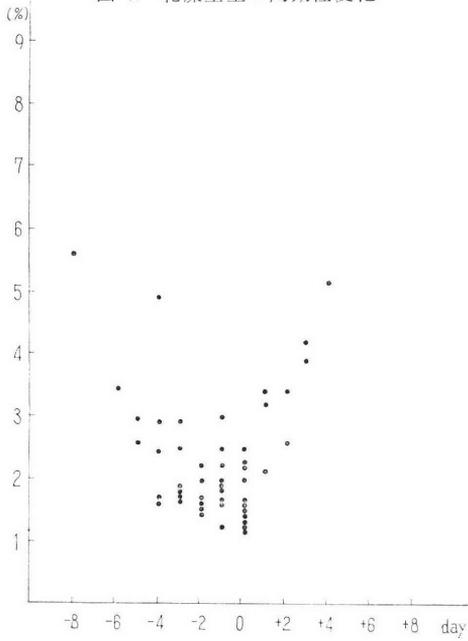


図 3 乾燥重量 2.0%以下の PCT 時頸管粘液中精子進入数と夫精液の Farris Index

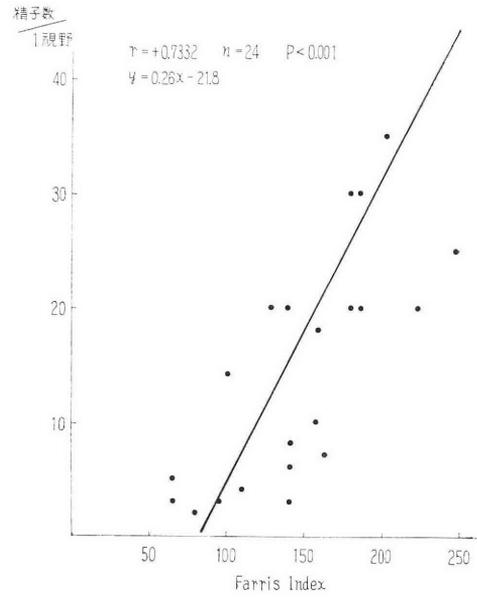


図 2 乾燥重量と PCT 時頸管粘液中進入精子数

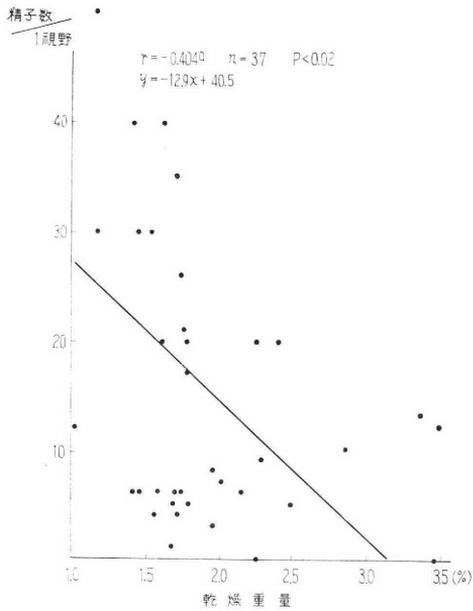


図 4 乾燥重量と PCT 時頸管粘液中精子運動率

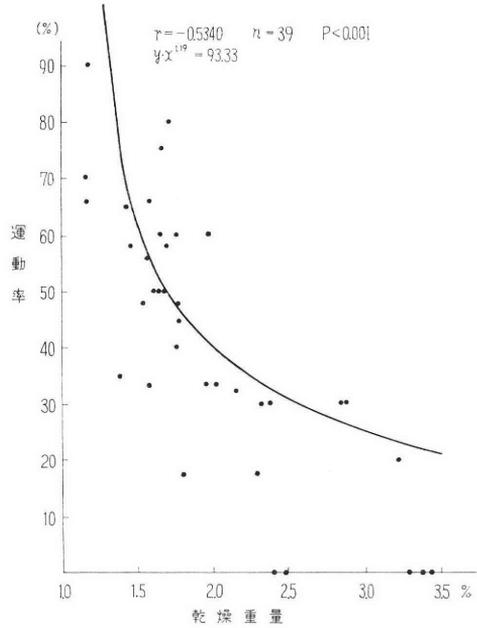


図 5 乾燥重量 2.0% 以下の時の PCT 時頸管粘液中精子運動率と夫精液中精子運動率

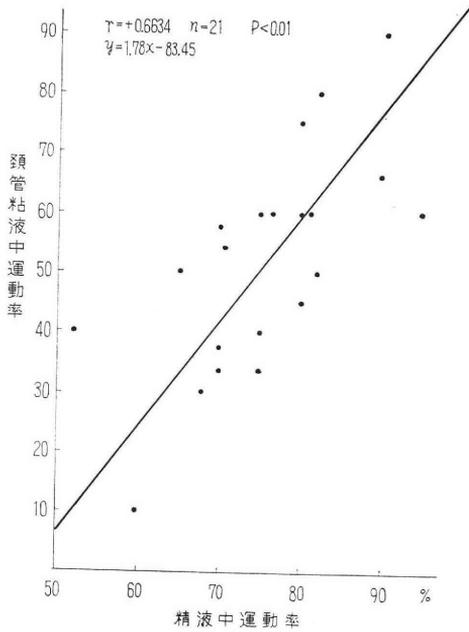


図 7 乾燥重量と子宮腔内精子及び頸管粘液中精子数との比

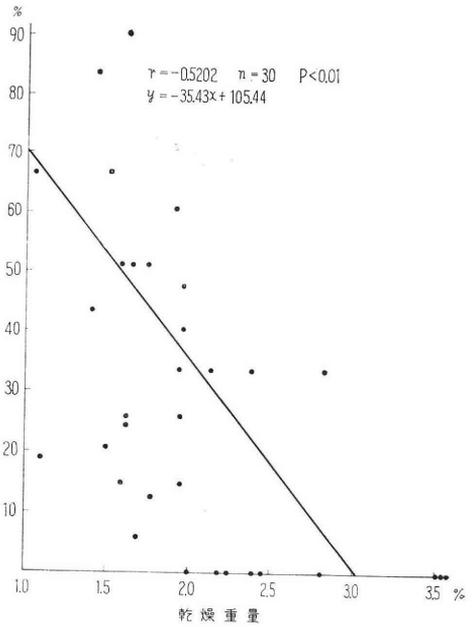


図 6 乾燥重量と子宮腔内進入精子数

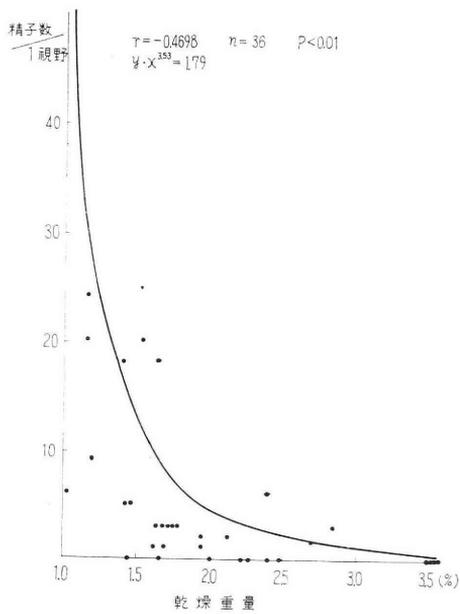


図 8 蛋白性窒素量の周期性変化

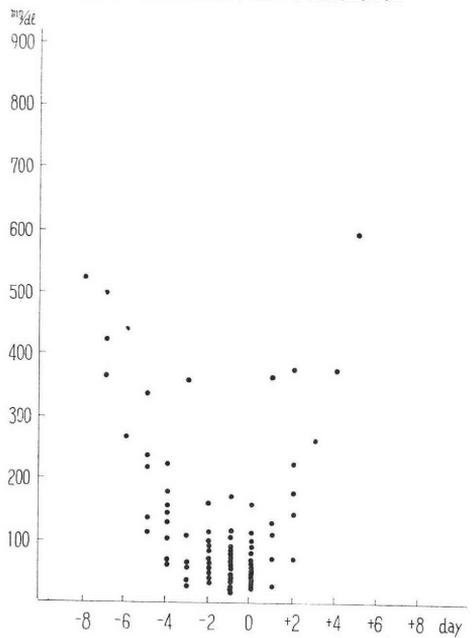


図 9 蛋白性窒素量と PCT 時頸管粘液中
進入精子数

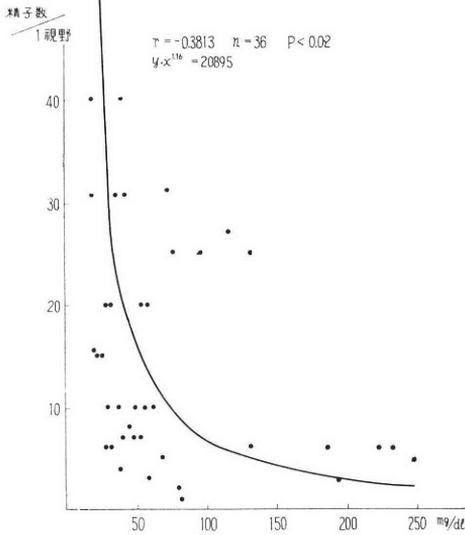


図 11 蛋白性窒素量と PCT 時頸管粘液中
精子運動率

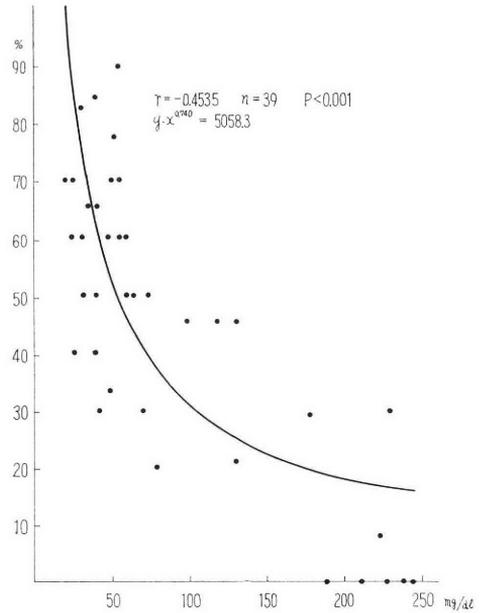


図 10 蛋白性窒素量 100 mg/dl 以下の PCT
時頸管粘液中進入精子数と夫精液の
Farris Index

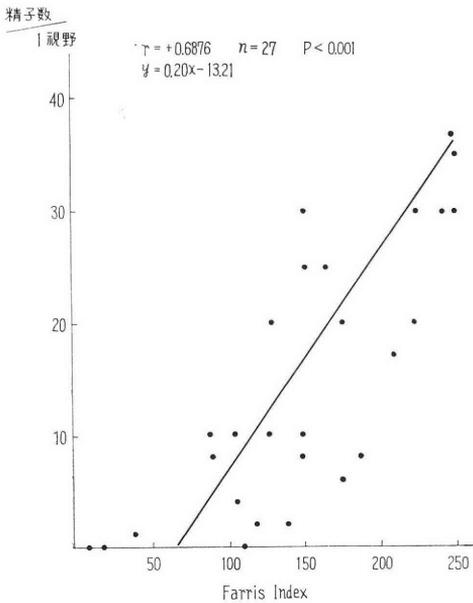


図 12 蛋白性窒素量 100 mg/dl 以下の PCT 時頸
管粘液中精子運動率と夫精液中精子運動率

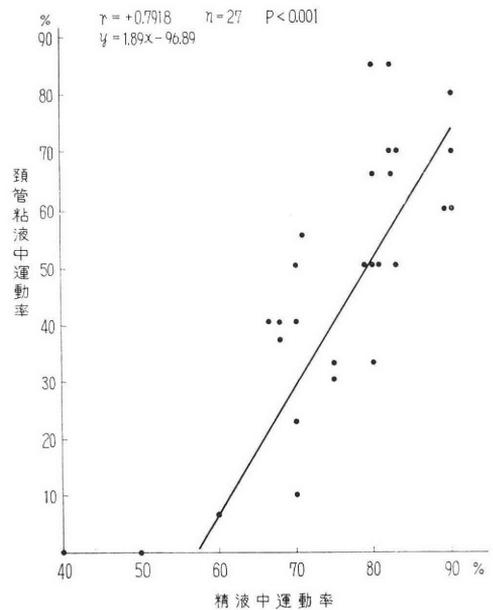


図 13 蛋白性窒素量と PCT 時子宮腔内
進入精子数

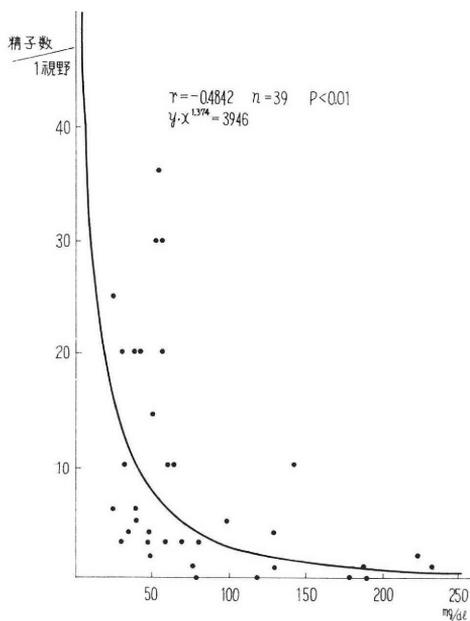


図 15 遊離還元糖の周期性変化

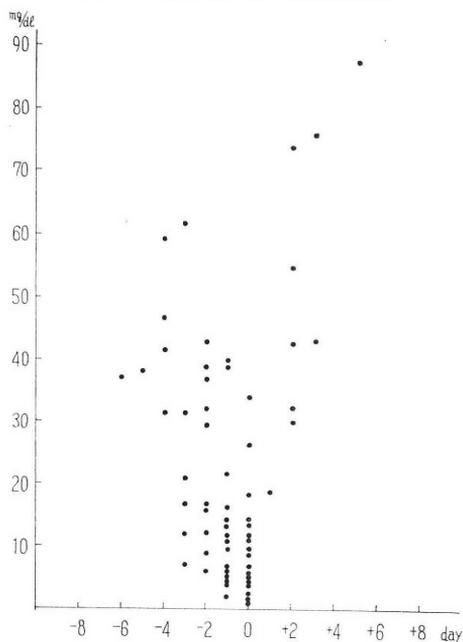


図 14 蛋白性窒素量と PCT 時子宮内精子数及び
頸管粘液精子数との比

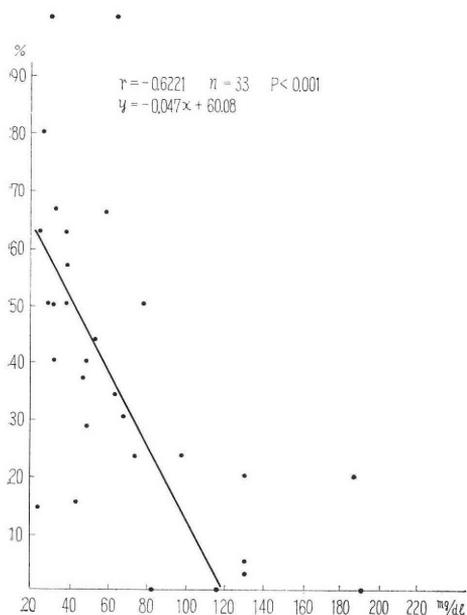


図 16 還元糖と PCT 時頸管粘液中進入精子数

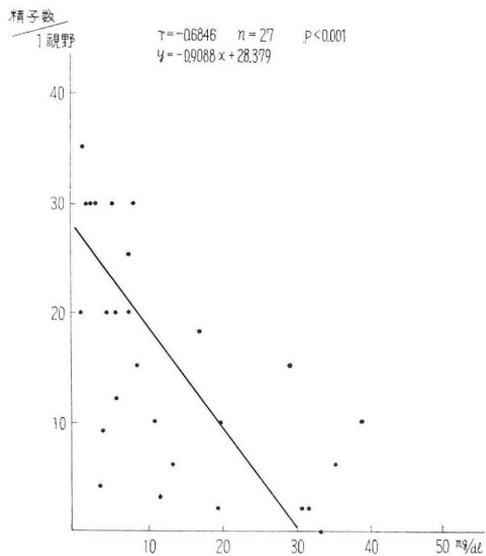


図 17 還元糖と PCT 時頸管粘液中精子運動率

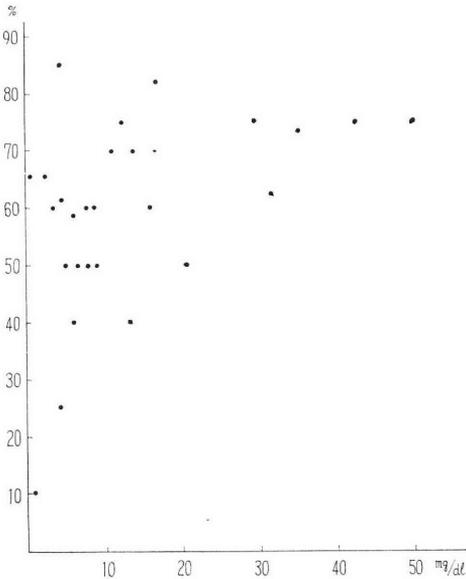
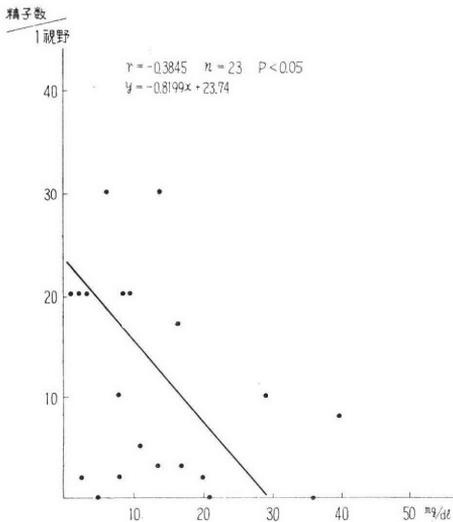


図 18 還元糖と PCT 時子宮腔内進入精子数



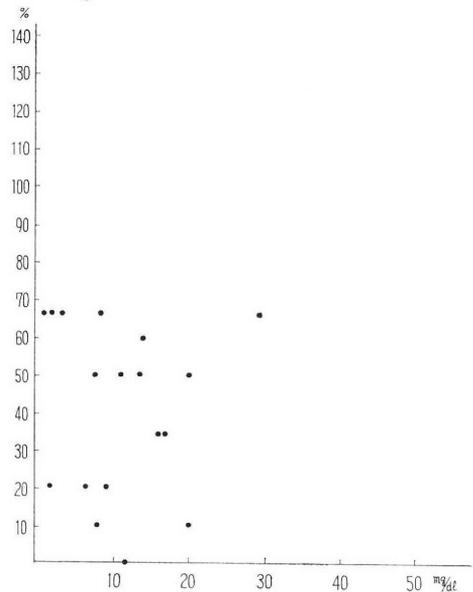
なり、これは推計学的に有意である。すなわち乾燥重量の多いものでは、頸管粘液中までの精子進入が良好であっても、子宮腔内まで進入できる精子の率は不良で、特に 2.0% 以上では極めて不良であるといえるので、頸管粘液は重要な barrier になつていてと考えられる。

B) 頸管粘液蛋白性窒素量

1) 周期性変化

排卵期においては濃度の低下が認められ、おおよそ 17.5~150 mg/dl に分布する。正常群は 41.3±7.3mg/dl,

図 19 還元糖と子宮腔内精子数及び頸管粘液中精子数との比



頸管炎群は 106.6±58.5 mg/dl, 付属器炎群は 86.6±14.1 mg/dl であつた。

2) 蛋白性窒素量と PCT 時頸管粘液中進入精子数

両者の関係は曲線となり、両者の対数値に対する相関係数は $r = -0.3813$ であり、これは推計学的に有意である。特に 100 mg/dl 以下では精子進入数が多いが、100 mg/dl 以上のものでは比較的進入のよいものもある。

3) 蛋白性窒素量 100 mg/dl 以下の PCT 時頸管粘液中進入精子数と夫精液の Farris Index

両者の関係は直線で、相関係数は $r = +0.6876$ となり推計学的に有意である。蛋白量 100 mg/dl 以下では、PCT 時頸管粘液中進入精子数は夫精液の運動精子総数に強い比例が認められる。特に Farris Index 100 以下では良好なものがない。

4) 蛋白性窒素量と PCT 時頸管粘液中精子運動率

両者の関係は曲線となり、両者の対数値に対する相関係数は $r = -0.4535$ となり、推計学的に有意である。

すなわち頸管粘液蛋白量が多い時は精子運動率は不良で、特に 100 mg/dl 以上の時には 50% より良好な運動率は認められない。

5) 蛋白性窒素量 100 mg/dl 以下の PCT 時頸管粘液中精子運動率と夫精液中精子運動率

両者の関係は直線で、相関係数は $r = +0.7918$ となり蛋白性窒素量 100 mg/dl 以下では、夫精液中運動率のよい程頸管粘液中の運動は良好で、特に精液中運動率が 70

%以下の時は不良である。

6) 蛋白性窒素量と PCT 時子宮腔内進入精子数

両者の関係は曲線で、両者の対数値に対する相関係数は $r = -0.4842$ となり、推計学的に有意である。すなわち蛋白量の多いものでは子宮腔内への精子進入数が少く、特に 100 mg/dl 以上では不良である。

7) 蛋白性窒素量と PTC 時子宮内精子数および頸管粘液精子数との比

両者の関係は直線で、相関係数は $r = -0.6221$ となり推計学的に有意である。すなわち粘液蛋白量の多いものでは、頸管粘液中に比較的多数の精子が進入しているものでも、子宮腔内に進入できる精子数は非常に減少する。特に 100 mg/dl 以上のものでは、頸管粘液中精子の 30%以上が子宮内に進入できるものがなかった。

C) 頸管粘液遊離還元糖

1) 周期性変化

これも他の多くの構成成分と同様に排卵期には最低となる。しかし水分量、蛋白量に比して標準偏差が大である。多くは 1.2~40 mg/dl に分布している。正常群 7.1 ± 1.9 mg/dl、頸管炎群 16.8 ± 5.4 mg/dl、付属器炎群 13.0 ± 2.8 mg/dl であった。

2) 還元糖と PCT 時頸管粘液中進入精子数

両者の関係は直線で、相関係数は $r = -0.6846$ となり推計学的に有意である。すなわち、還元糖が少ない程頸管粘液中精子進入は良好である。

3) 還元糖と PCT 時頸管粘液中精子運動率

両者の間には相関係数は認められず、かえつて還元糖の多いものに運動性が良好なものが認められる。

4) 還元糖と PCT 時子宮腔内進入精子数

両者の関係は直線で、相関係数は $r = -0.3845$ となり、推計学的に有意である。すなわち還元糖の少ないものでは、子宮腔内精子進入が良好である。

5) 還元糖と子宮腔内精子数および頸管粘液精子数との比

両者の間に相関は認められない。

考 按

I 周期性変化

正常成熟婦人の性器は性ホルモンの支配下に規則正しい変化をおこない、頸管粘液も性ホルモンの影響により周期性変動を示している。そして Pouch¹⁾によりこれらの変動が妊孕性に重要な関係を有することが判明されたから、陸続としてこれらについての研究が報告されている。

頸管粘液の生化学的分野についてだけを見ても、水分量、クロール、ナトリウム、カリウム、ムチン、蛋白、

アミノ酸、脂質、還元物質、ビタミン、酵素等が存在し、かつそれぞれが、周期性変動を示すことも知られている²⁾。

著者も精子進入に影響のある排卵期を主として周期性変化を観察した。

(1) 乾燥重量

乾燥重量より算出した水分量についてはすでに多くの報告があり、排卵期にその増量を来たすことは等しく認められている所である。Pommerenke 等³⁾は正常月経周期の中間期では水分量は 97~98%であり、その他の時期は 92~94%であるとし、五十嵐⁴⁾は卵胞期前半は 94.6%、後半は 96.5%、排卵期は平均 97.3%、最高 98.7%であり、黄体期には 93.4%、月経前期には 89.7%と報告している。

著者の測定では、いわゆる排卵期の乾燥重量は正常群 1.52 ± 0.21 %、頸管炎群 2.11 ± 0.46 %、付属器炎群 1.94 ± 0.44 % となり、炎症を有するものは正常のものよりも乾燥重量が多く、標準偏差も大きい。これは、炎症の急性、慢性、またその軽重によるためと思われる。付属器炎でも乾燥重量の多いのは興味がある。

松本⁵⁾によれば体温上昇の前日では頸管粘液の結晶形成現象は 72.4%が強陽性(卅)を示すとしており、(卅)のものも比較的多く存在するとしてしているが、著者の成績によれば(卅)を示すものでも、正常、炎症群の間には相当の分散を示し、結晶形成現象が(卅)であっても、粘液の性状は必ずしも良好とは考えられない。

生体内においては血中および尿中エストロゲンは排卵期を最高とする消長曲線を描くが⁶⁾、エストロゲンは女性性器を刺激して充血をおこし、毛細管や細胞膜の透過性を高め¹⁰⁾、水分および電解質の流入を来たす¹¹⁾ことが報告されている。また青木¹²⁾によればエストロゲンの cholinergic activity によつても分泌を亢進させ、排卵後には黄体ホルモンの影響により抑制され、再び水分量が減少すると考えられている。

(2) 蛋白性窒素量

窒素化合物は水分量と共に頸管粘液の粘稠度、流動性、牽糸性等の物理化学的性状と関係が深いと考えられており、排卵期にはその減少が認められている。

著者も蛋白性窒素量の減少を認め、この期間はおおよそ 17.5~150 mg/dl に分布し、正常群 41.3 ± 7.3 mg/dl、頸管炎群 106.6 ± 58.5 mg/dl、付属器炎群 86.6 ± 14.1 mg/dl であった。

石田¹³⁾は排卵期の蛋白量は 693 ± 118 mg/dl であるとし、吉田¹⁴⁾は正常例では 0.239 ± 0.034 γ /mg、炎症例では 0.794 ± 0.035 γ /mg としており、共に炎症例では高値が認められている。

頸管粘液の蛋白分割については Billich¹⁵⁾ は濾紙電気泳動法で非分割であつたとしているが、小島⁶⁾ は Albumin, α_1 -, α_2 -, β -, γ -Globulin の各分層から構成され、頸管粘液の蛋白も血清蛋白の影響を受けていると述べている。

また Moghissi et al. は agargel electrophoresis¹⁷⁾ で、Albumin, γ -Globulin の分割を認めたが、immuno electrophoresis¹⁸⁾ で、非分割分層は total protein-staining material 中の 43% に達するとし、この非分割分層は血清に由来するものではなく、PAS 染色で陽性であることから糖蛋白体であり、中性ムコ多糖類、またはグルコ蛋白ともいわれている。Werner¹⁹⁾ によると人頸管粘液中のムコ多糖類は中性で、血中のものと同じ組成を示し、Glucosamine-chondrosamine, Galactose, Sialic acid が含まれているとし、吉田²⁰⁾ も牛頸管粘液中には Galactose, Glucosamine よりなる中性多糖類が NaCl と共に粘液中固形分の主成分をなすとしている。また頸管粘液中の mucin clot は睾丸性ヒアウロニダーゼによつて消化されず²⁰⁾²¹⁾、原粘液においてもヒアウロニダーゼではほとんど粘度の低下を見ないとしており、これら多糖類によつてヒアウロニダーゼは競争的な阻害を受けるとしている。

ヒアウロニダーゼが卵細胞散開作用およびその他受精において必須の因子か否かは賛否両論がある。吉田はもしこれが必須の因子であるとするならば、精子は受精部位に到達する以前に、ヒアウロニダーゼ抑制物質である多糖類に接触を余儀なくされており、この量如何によつては、この部位で精子ヒアウロニダーゼの活性度を、著しく阻害するとしている。

この意味からも排卵期の糖蛋白体の増減は受精にとつて重要な因子となる可能性があると思われる。

(3) 遊離還元糖

精子は射精後は果糖をそのエネルギー源としているが、頸管粘液中では主としてその還元糖を利用していると考えられる。精子は果糖の他、グルコース、マンノース、マルトース、グリコーゲンをよく解糖することが知られている²²⁾。

Pommerenke²³⁾ は頸管粘液の単糖類はグルコースとガラクトースであるとし、さらにアミラーゼによる分解に基いて、グリコーゲンからグルコースが由来することを証明している。Schettle²⁴⁾ によれば人頸管粘液の総糖類の 78~80% は多糖類であるとしている。

遊離還元糖の周期性変動もすでに等しく認められている所であり、Somogyi 法によつて測定されたものは、総て排卵期に減少を認めている。著者は還元糖の測定は除蛋白後に測定したので、ムコ多糖類も除去されていると考えられるので、ムコ多糖類に属する還元物質を含まず、

頸管粘液中に遊離して存在しているものと考えられる。

千葉²⁵⁾ は、排卵期の遊離還元糖は正常群では 3.8 ± 0.2 mg %, 炎症群では 49.7 mg/dl であり、炎症群では非常に高値を示すとしている。著者の測定によれば、排卵期は $1.2 \sim 40$ mg/dl に分布している。正常群は 7.1 ± 1.9 mg/dl、頸管炎群 16.8 ± 5.4 mg/dl、付属器炎群 13.0 ± 2.8 mg/dl であつた。これも乾燥量、蛋白性窒素量と同様炎症を有するものは高い値を示しているが、排卵期において各群共に濃度の低下を認める。したがつて近時行われている Tes Tape 法²⁶⁾ によつて排卵期に呈色反応の陽性となるのは、ブドー糖によるものではなく、この反応系に作用する他の何らかの物質によると思われる。

排卵期の遊離還元糖の減少は、水分の増量によるということも考えられるが、Pommerenke²⁷⁾ は単なる水分による稀釈のみではないと述べている。

林²⁸⁾ は排卵期の頸管粘液内ブドー糖は 0.161 mg/ml、グリコーゲン 0.203 mg/ml で最低値を示すが、1 日量としてはブドー糖 0.186 ± 0.051 mg、グリコーゲン 0.344 ± 0.078 mg で最高値を示すとしている。

排卵期においては頸管粘液はすでに腔内に流出して腔分泌物と混じていることが多く、著者は頸管外粘液をほぼ完全に清拭し、頸管内粘液についてのみ測定したので粘液量は不明であるが、排卵期の総糖量は他の時期に比して著明な増加、減少はないのではないと思われる。

精子は解糖のみによりエネルギー源を得ているわけではないが、遊離還元糖は精漿果糖量から見れば極めて少い。後にふれる様に若干の精液内果糖は精子と共に頸管粘液中に入つてエネルギー源となる可能性があると思われる。

また子宮内膜に ATPase²⁹⁾、グリコーゲン分解酵素³⁰⁾、コハク酸脱水素酵素³¹⁾、リンゴ酸脱水素酵素³²⁾、イソクエン酸脱水素酵素³³⁾、乳酸脱水素酵素³¹⁾等が存在し、頸管粘液中にもアルカリフォスファターゼの存在が確かめられている²⁸⁾、そしてこれ等のピークは増殖期末期から分泌期初期に存するものが多い。これらの酵素は卵の着床にとつて有益であるのみではなく、精子進入時、TCA cycle を通じて、乳酸を分解しさらに高エネルギーを出すのに役立つ可能性があると思われる。

II 性交後試験

婦人性器への精子進入機転としては、精子自身の運動による他、精液のアセチルヒョリン様物質によつて生ずる子宮筋収縮³⁴⁾、性交の為生ずる子宮筋収縮、精液と頸管粘液の電位差等³⁵⁾の因子が考えられるが、女性性器分泌物の組成が精子進入性に重大な影響を有することは論をまたない。

生体内における精子進入性の観察はすでに Sims(1868)

によりなされ、Huhner³⁶⁾により検査法が確立され、今日においても妊孕性の解明に当つて重要な地位を占めていると考えられる。Huhner の原法は頸管内の精子の観察のみであり、また多くの追試者もこれに準じているようである。しかし、受精が成立する為には精子は卵管まで上昇しなければならず、その間、女性性器分泌物等の影響を受けるとすれば、単に頸管粘液中の精子のみの観察によつて性交後試験の良否を判定することは危険である³⁸⁾。

受精にとつて、必ずしも多くの精子数が必要ではないともいわれているが、精子-卵子合体現象はガス分子の衝突とよく似ていとされ、衝突頻度は精子数に比例しまた精子速度とも関連するとされている³⁷⁾。

したがつて著者はじゆうらいの頸管粘液中での精子観察にとどまらず、一步を進めて子宮腔内の精子をも観察して、頸管粘液の乾燥重量、蛋白、遊離還元糖が如何に精子進入性に影響するかについて考察した。

しかし PCT の結果は女性側の因子のみではなく、男性側の因子、すなわち主として精液の性状によるところも多いので、この二つの観点から PCT について考察を加えた。

(1) 乾燥重量および蛋白性窒素量

頸管粘液の乾燥重量と蛋白性窒素量は共に PCT に対して同様な結果を生じたので、これを一括して述べる。

すでに述べたように、頸管粘液の乾燥重量、蛋白量が多い時には頸管粘液中の精子進入数が少ない。特に乾燥重量では 2.0% 以上、蛋白性窒素量で 100 mg/dl 以上では急激な精子進入数の低下が認められる。Bergman⁴⁾によれば、乾燥成分が 5.0% 以下の時は精子子宮腔内進入を許し、7.0% 以上の場合は進入を不能とするとされているが、この値は、前者の成績とかなりの差があり、これは乾燥重量測定法の差異によるものと思われる。

また粘液中の精子運動率は乾燥重量、蛋白量共に多い時には悪く、子宮腔内への精子進入も不良である。

しかし乾燥重量、蛋白量の少ないものにおいても精子進入は必ずしも良好ではない。これは主として精液の性状によると考えられたので乾燥重量 2.0% 以下、蛋白量 100 mg/dl 以下の粘液について精液所見との相関を求めたところ、頸管粘液中精子進入数は Farris の Index の低い時に少く、粘液中運動率は精漿中精子運動率の低い時に不良であつた。特に、Farris の Index 100 以下の時は、精子進入数は少く、精液中精子運動率 70% 以下の時は頸管粘液中の運動率も不良であつた。

すなわち、頸管粘液乾燥重量 2.0% 以下、蛋白性窒素 100 mg/dl 以下の時には、精液の総運動精子数、精液中運動率は粘液中精子数、運動率に忠実に反映されること

が認められる。しかしこれらの比較的精子進入性のよいと思われる粘液中においてさえ、子宮内進入精子数と精液所見の相関を求めても明らかな相関が認められない。すなわち、粘液中進入が良好であつても必ずしも子宮内進入は良好でないことがわかる。しかし、一般的には粘液中運動率の高いもの程子宮腔内に進入し易いので、間接的には精液所見が子宮腔内進入に関連している可能性はあると思われる。

著者は頸管粘液中に比較的多数の精子が認められても、子宮腔内にあまり多くの精子が認められない場合があるのは、やはり粘液の性状が大きな原因となると考え、乾燥重量、蛋白量と子宮腔内精子数/頸管粘液内精子数との相関を求めたところ、相当高度の相関が認められた。すなわち粘液の乾燥重量、蛋白量が多い時には、例え頸管粘液に多数の精子が認められても、子宮腔内精子数は少く、精子の上昇を阻害していることが知られた。

石田¹⁸⁾は頸管粘液蛋白ムチンと Miller-Kurzrock Test との相関を求め、蛋白量 2000 mg/dl、ムチン 1500 mg/dl 程度以下において受容性は高率で、その範囲内の各濃度に有意差はないとしている。また、ヒアウロニダーゼで粘稠度の低下は来たさないが、トリプシンでは粘稠度は低下し、精子の通過性が認められなかつたものにも通過性を認めている。

精子運動性は medium の粘稠度に逆比例するものであり³⁹⁾、乾燥重量、蛋白量の増加は粘稠度の増加を来たし、特に蛋白は、多くの場合高分子糖蛋白質として存在し、これが精子進入性にとつて大なる影響を及ぼしていると考えられる。

著者の実験によれば、炎症を有するものでは、正常群に比して乾燥重量、蛋白量も多く、それぞれ、2.0%、100 mg/dl を越すものが多く、PCT が不良で、特に子宮腔内への進入が不良であることが多い。そして子宮内精子進入が不良であるのは、必ずしも細菌による精子凝集作用のみではなく、蛋白量の増加にもよると考えられる。それは排卵期以外の蛋白量増加時 PCT が陰性のことが多いことから充分考えられることである。

また頸管粘液窒素化合物中アミノ酸が分離され、すでに 10 数種の存在が確かめられているが¹⁶⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾、その中 L-チロシン、L-フェニールアラニン、L-トリプトファンは、精子運動性に対して阻止的に作用することが知られている⁴²⁾。

坂倉等⁴¹⁾はこの意味から特にこの 3 種の頸管粘液中アミノ酸について考察し、これ等を認めた 6 例中 3 例が陰性であつたとしている。また小島¹⁶⁾は結合および遊離アミノ酸の種類は月経周期によつて変動せず、頸管内細菌の多い時にはアミノ酸の検出数も多いとし、チロシン、

フェニールアラニンを検出している。

生体内では *in vitro* と異り、粘液の化学的、物理化学的性状の他、性器分泌物の pH³⁵⁾、滲透圧、頸管の局所障害、性交障害、体位⁴¹⁾、精子凝集現象⁴³⁾、精子免疫等⁴⁴⁾多くの因子があるとしても、子宮内精子数/頸管精子数は、粘液の乾燥重量、蛋白量と強い相関があり、これらが頸管粘液から卵管側への進入に重要な影響を及ぼしていると考えられる。

(2) 遊離還元糖

頸管粘液遊離還元糖と PCT との関連を見ると、頸管粘液内精子進入は還元糖の少い程良好であるが、粘液中の精子運動性とは相関が認められず、かえって還元糖の多いもので精子運動性の良好なものも多く認められている。

子宮内進入精子数は還元糖の少いもの程良好である。これは、精子進入にとって還元糖は必要ではないとも考えられるが、還元糖の少い正常粘液では、同時に乾燥重量、蛋白量も少く、これらの物理化学的性状が精子進入を良好にしていると考えられる。

排卵期において還元糖は低濃度となり、粘液量の増量はあるとしても、精漿果糖量に比較すると極めて少い。しかし粘液内進入精子濃度は精液中よりも少いので、1精子当りの糖は必ずしも極端に少いとは考えられない。

Mann⁴⁵⁾は PCT 後、ウサギ、ブタ、ウシ等の頸管粘液中に果糖の進入を認めているので、著者も PCT 時子宮腔部の腔内容物を清拭後、頸管粘液を採取して Seliwanoff 法にて果糖の濃度を測定し、0~11 mg/dl の成績を得た。しかし Seliwanoff 法は必ずしも果糖のみに特有な反応ではなく、他の糖の存在でも陽性となることがあり、これが直ちに果糖か否かは今後の研究にまたなければならぬ。しかし、頸管粘液は精液と接触するため精液中の果糖が頸管液中に移行し、これが精子エネルギー源となつている可能性はあると思われる。

また子宮内膜には TCA cycle のメンバーに属する諸酵素も存在し、精子が無氣的に解糖して生じた乳酸をさらに分解し高度のエネルギーを生じているとも考えられる。

著者の成績において、乾燥重量、蛋白量の少いもの程運動性が良好であるのに反し、低還元糖を有する頸管粘液中で運動性が不良のものもある。

少数例であるので成績には記載していないが、還元糖と蛋白の比をとつてみると、比の大きいものでは運動性が良好である。

すなわち粘液の蛋白に比して還元糖の多い場合には、たとえ同時に高蛋白を伴い粘稠性が高くても運動性は良

好であり、還元糖の少い場合には、解糖によるエネルギー源の欠乏によつて運動低下を来たしているのであろうと思われる。

結 論

頸管粘液の構成成分の内、重要と思われる粘液の乾燥重量(水分量)、蛋白性窒素量、還元糖量を測定し、性交後試験時精子進入性に与える影響を考察した。またこれ等の量的な基準を求めるため、いわゆる排卵期を中心として周期性変化についても言及した。

他面性交後試験には精液中精子の性状が関係すると思われるのでこの面からも考察を加えた。

1. 頸管粘液乾燥重量、蛋白性窒素量、遊離還元糖は共に排卵期において最低となるが、正常群に比して炎症群は高い値を示す。

2. 排卵期においても乾燥重量、蛋白性窒素量が多い場合には、性交後試験時、頸管粘液および子宮腔内への進入精子数が少く、頸管粘液中の運動率も不良である。たとえ頸管粘液中に比較的多数の精子を認めても、子宮腔内精子数は少く、頸管粘液が大きな barrier になつていると考えられる。特に炎症時に性交後子宮腔内精子進入が不良である一つの原因となり得る。

3. 排卵期においても遊離還元糖が多い時には、性交後試験時頸管粘液および子宮腔内への進入精子数は少いが、還元糖の少い時に、頸管粘液中精子運動率が不良のものも認められるので、還元糖と運動率との間には明らかな関係はみられなかつた。

4. 乾燥重量 20% 以下、蛋白性窒素量 100 mg/dl 以下の比較的良質な頸管粘液の場合は、頸管粘液中精子進入数、精子運動率は、夫精液の Farris の Index、精液中精子運動率が高い程良好である。

稿を終るに当り、終始御指導、御校閲を賜つた恩師坂倉教授に深甚なる謝意を表します。

また種々御協力戴いた研究室諸兄並びに多々良博士に感謝すると共に、静岡日赤病院婦人科山田博士及び医局員諸兄の御好意に感謝します。

本論文の要旨は第 13 回日本産婦人科学会総会宿題報告“不妊性の研究”の中で発表した。

文 献

- 1) Pouchet, Grünberger: Arch. f. Gyn., 182: 231 (1952) より。
- 2) Seguy, J. & Vimeux, J.: Gynec. et Obst., 27, 346 (1933)。
- 3) 原田輝武: 臨産婦, 5, 87 (1951)。
- 4) Bergmann, P.: Acta Obst. et Gynec. Scand., 29, Suppl 4, 4 (1950)。

- 5) 柚木祥三郎：日本産婦人科全書，15 卷 (I)，金原出版株式会社。
- 6) *Viegar, E. & Pommerenke, W. T.* : Am. J. Obst. Gynec., 51, 316 (1946).
- 7) 五十嵐正雄：日産婦誌，6, 151 (1954).
- 8) 松本清一：月経とその異常，医学の世界社(1962).
- 9) 赤谷勇，伊藤宜孝：日産婦誌，6, 441 (1954).
- 10) *Richter & Albrich* : Wien. Klin. Wschr., 64, 177 (1952).
- 11) *Cole* : J. Endocrinol., 7, 12 (1950).
- 12) 青木信行：日産婦誌，9, 1421 (1952).
- 13) 石田美枝：日産婦誌，8, 1131 (1956).
- 14) 吉田茂子：日産婦誌，10, 1705 (1958).
- 15) *Billich, R. & Hufnagel, G.* : Klin. Wschr., 31, 868 (1953).
- 16) 小島良子：日産婦誌，8, 459 (1956).
- 17) *Moghissi, K., Neuhaus, O. W. & Stevenson, C. S.* : J. Clin. Invest., 39, 1358 (1960).
- 18) *Moghissi, K. & Neuhaus, O. W.* : Am. J. Obst. & Gynec., 83, 149 (1962).
- 19) *Werner, I.* : Acta. Soc. Med. Upsalien, 58, 1 (1953).
- 20) 吉田文男：日不妊会誌，6, 38 (1961).
- 21) 宮川せん：弘前医学，10, 1 (1959).
- 22) *McLeod, J.* : Am. J. Endocrinol., 29, 583 (1941).
- 23) *Pommerenke, W. T.* : Fertil. & Steril., 2, 29 (1951).
- 24) *Shettles, L. B.* : Fertil. & Steril., 2, 361 (1951).
- 25) 千葉ヨリエ：日産婦誌，10, 855 (1958).
- 26) *Cohen, M. R.* : Fertil. & Steril., 10, 340 (1959).
- 27) *Viergiever, E. & Pommerenke, W. T.* : Am. J. Obst. & Gynec., 54, 495 (1947).
- 28) 林基之：日産婦誌，12, 605 (1961).
- 29) *Jones, H. W. et al.* : Am. J. Obst. & Gynec., 64, 1118 (1952).
- 30) *Hughes, E. C.* : Prog. in Gynec., 2, 87 (1950).
- 31) *Boutselis, J. G. et al.* : Obst. & Gynec., 21, 423 (1963).
- 32) *Caudiani, G. B. et al.* : Ann. Obst. & Gynec., 81, 527 (1959).
- 33) *Hughes, E. C. et al.* : Am. J. Obst. & Gynec. 85, 594 (1963).
- 34) *Karsolon, S.* : Acta Obst. et Gynec. Scand., 38, 503 (1959).
- 35) 久布白兼和：日本不妊会誌，4, 61 (1959).
- 36) *Hühner, M.* : Am. J. Obst. & Gynec., 8, 63 (1924).
- 37) 林基之：診療，12, 1520 (1959).
- 38) 飯塚理八：産婦人科の実際，13, 787 (1964).
- 39) *Rikmenspoel, R.* : Photoelectric and cinematographic measurement of the "motility" of bull sperm cell, (1957).
- 40) 吉田茂子：日産婦誌，10, 583 (1958).
- 41) 坂倉啓夫：第 13 回日本産婦人科学会総会宿題報告要旨。
- 42) *Josic, J.* : Nature. Lond., 159, 544 (1947).
- 43) 横山稔：臨産婦，16, 917 (1957) ; 17, 27, 111 (1958).
- 44) 大谷善彦：日本不妊会誌，9, 239 (1964).
- 45) *Mann, T., Polge, C. & Rowson, L. E. A.* : J. Endocrin., 13, 133 (1956).
- 46) 黒田嘉一郎：日新医学，35, 88 (1943).
- 47) 吉川春寿：臨床医化学，I 実験編，協同医書出版社 (1954).
- 48) 高橋キミ：日産婦誌，10, 1585 (1958).

The Effects of Human Cervical Mucus on Sperm Migration into Female Genital Organs :

Tooru Sasaki, M. D.

Department of Obstetrics & Gynecology School
of Medicine, Keio University

Dry weight, nitrogen derived from protein and free reduced sugar in human cervical mucus are measured, and the effects of these important constituents on sperm migration into female genital organs are investigated on the post coital test. Cyclic variations of them, especially in the ovulatory phase, are studied for the determination of the quantitative standards. Also, the morphology of spermatozoa in the semen which is considered to be an important factor for the sperm migration on the post coital test is examined.

The amounts of dry weight, nitrogen derived from protein and free reduced sugar in cervical mucus are at minimum in the ovulatory phase and smaller in the group of normal than of inflammation.

2) When the amounts of the dry weight and of nitrogen derived from protein are large, even in the ovulatory phase, the number of migrating spermatozoa into the cervical mucus and the uterine cavity is small, also, in such cases, the motility rate of spermatozoa is low. Further more, even though relative numbers of spermatozoa are found in the cervical mucus, the small number was in the uterine cavity. From the above mentioned facts, it will be assumed that the factors of the cervical mucus, as a barrier for sperm migration into the uterine cavity are important. Especially, in the cases of inflammation, this barrier can be a cause of inability for sperm migration into the uterine cavity on the post coital test.

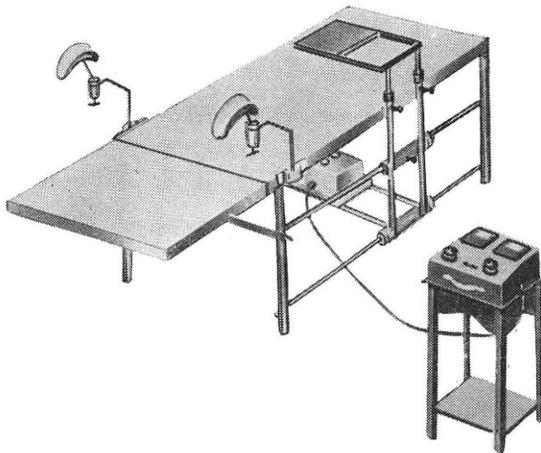
3) When the amount of free reduced sugar in cervical mucus is large, in the ovulatory phase, the number of migrating spermatozoa into cervical mucus and uterine cavity is small. However, the decreased motility rate of spermatozoa in cervical mucus is not infrequent, when the amount of free reduced sugar are small. Therefore, the certain relationship between the amounts of free reduced

sugar and the motility rate of spermatozoa is not found in this study.

4) The higher motility rate and larger number of migrating spermatozoa into cervical mucus are

obtained in the husband's semen with higher Farris Index and motility rate, when the cervical mucus is relatively favorable, less 2.0 % in dry weight and less 100 mg/dl in nitrogen derived from protein.

子宮卵管レントゲン立体撮影装置



- ◎ 二管球切替式
- ◎ 取枠交換迅速
- ◎ 優れた立体性
- ◎ 操作極めて簡便
- ◎ 据付面積僅少

〔文献贈呈〕

肥田電機工業株式会社

東京都文京区湯島 2-14-8 電話(831)5572~4

ヒト精液酸性ホスファターゼ活性に対する 金属イオンの影響 (第1報)

Influence of Metal Ions on Acid Phosphatase in Human Semen (Part 1)

神戸医大産婦人科学教室 (主任 植田安雄教授)

山下 澄雄
Sumio YAMASHITA

(Dep. Obst. Gynec., Kobe Med. College)

精液酸性ホスファターゼについては古くから男性ホルモン量および精子所見との関係が論じられているが、本酵素の阻害剤の一つに2価重金属がある。一方精液中には2価金属に属する亜鉛があり、また2価金属とキレート結合をなす果糖も存在している。これ等が精液酸性ホスファターゼに如何なる影響を与えているかを知るため亜鉛をはじめ各種金属イオンに対する果糖の態度を検した。基質としてはヒト精液の定常成分であるコリンリン酸を用いた。

3価鉄イオンは精液酸性ホスファターゼ活性を促進するが果糖はこれに対して僅かながら抑制を示す。

2価重金属では2価銅イオンに軽い阻害効果を認めるが果糖はこの阻害を著るしく増強する。

亜鉛イオンは本酵素活性を阻害するが果糖の添加はこの阻害に影響を与えない。

I 緒言

近時不妊症研究の進歩に伴い男性不妊の頻度が意外に多いことが判明し、Farris¹⁾は60%、Moench²⁾は50%において多少とも男性側に不妊の原因があると報告している。

男性不妊の主要な因子として精液の検討が行われた結果、その生化学的検索、特に精液中の酵素群が重要視されつつある。しかしそれ等諸酵素の生理的意義についてはいろいろ論じられているにもかかわらずその大部分は未だ解明されていない。

射精直後に精子がおかれる環境は精漿に女性々器の分泌物が若干混じたもので、これら分泌液は共同して精子に対するサイトプラズマを形成すると考えられる。従つてこの中に存在する多数の酵素は精子の運動をはじめとする各種の生理的機能に対して重要な意義を有するものと考えられる。

Kutscher 等³⁾は酸性ホスファターゼ活性が男性尿中において強いことを見出した。また Gutman 等⁴⁾は尿中酸性ホスファターゼが重要な男性二次性徴になる事を明

白にし、さらに Huggins 等⁵⁾は尿中酸性ホスファターゼの大部分は前立腺より分泌せられることを実証した。

Gutman⁶⁾および Huggins⁷⁾は未成熟な雄性サルおよびイヌに男性ホルモンを投与して前立腺からの酸性ホスファターゼ分泌の増加を招来せしめた。

Engberg⁸⁾は成熟男子の男性ホルモン量と精液中の酸性ホスファターゼ活性との間には一定の相関々係があるとしている、ヒト精液の酸性ホスファターゼと精液所見の異常については出来⁹⁾が無精子症では正常人に比して精液酸性ホスファターゼ含有量が著しく減少すると報告している。

Landquist¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾は新鮮なヒト精液の酸溶性リン画分よりコリンリン酸を水銀塩として分離し、この物質をもつて前立腺酸性ホスファターゼの天然の基質であるとした。精囊腺より分泌される本物質は射精時前立腺ホスファターゼと反応してコリンを遊離し精子運動その他に有効に働くものと考えている。

以上のごとく精液酸性ホスファターゼは男性ホルモンあるいは精液性状と密接な関係にあること、また精子の活動に対し重要な意義を有することが容易に推測され

る。

この酸性ホスファターゼの阻害剤と弗化物¹³⁾, L(+)
酒石酸¹⁴⁾と同じ2価金属が古くから知られている。すな
わち2価銅, マグネシウム等が本酵素の阻害剤であるこ
とも判明している¹⁵⁾¹⁶⁾。本学生化学教室の竹内¹⁷⁾は精液
酸性ホスファターゼが錫によって阻害され, 果糖によつ
てその阻害が除去されることを報告している。しかるに
精液中には2価金属に属する亜鉛が存在し, 一方果糖の
ごとき OH 化合物も存在していることは興味深いもの
がある。果糖が亜鉛等2価金属とキレート様結合をなす
ことが知られており, その結果2価金属の阻害的影響を
除去し得ると考えられるのである。

そこでこの現象を亜鉛をはじめとして他種金属にまで
敷衍しそれ等に対して果糖が如何なる態度をとるかを明
確にする必要があると考え本研究を計画した。

II 実験材料および実験方法

(1) 酵素液

ヒト精液は本学産婦人科外来で不妊症の検査のために
採取したものをを用いた。

精液 1 ml と 0.2 M 醋酸緩衝液 (pH 5.0) 4 ml を時
々攪拌しながら 0°C で 1 時間放置, その後 10000 rpm
10 分間遠沈, その上澄を流水に対して 48 時間, さらに
蒸留水に対し氷室内で 24 時間透析し, 10000 rpm 10 分
間遠沈した。実験にさいしてはその上澄を新鮮な 0.02
% 卵白アルブミンで適当にうすめて使用した。

(2) 基質

基質としてコリンリン酸を用いた。これがヒト精液の
定常成分であり前立腺酸性ホスファターゼを自然の姿で
観察しようとの意図に他ならない。

コリンリン酸は Plimer-Burch¹⁸⁾ の方法により 塩化コ
リンおよび純リン酸より合成し, カルシウムクロライド
として結晶せしめた。竹内の合成標品では微量の錫を含
んだことに鑑みて標品はすべて発光分析により錫を含ま
ない事を確めたものに限った。このコリンリン酸カルシ
ウムクロライド 0.1978 g (0.6 m mole) を水 2.5 ml に
溶かし, 0.6 m mole/2.5 ml の蔞酸ナトリウム 2.5 ml
を混じて 1 時間後遠沈し上澄に 1 N 塩酸を滴加し pH
を 5.0 に修正した後, 水を加えて正確に 2 倍に稀釈する
(コリンリン酸 60 μ mole/ml)。

(3) その他の試薬

金属塩は市販の 塩酸塩または 硫酸塩をそのまま用い
た。特に吸湿性の 塩酸塩では 溶液濃度は Mohr 塩滴定
によりその濃度を確めた。果糖は Merck 製を用い, そ
の添加濃度は竹内¹⁷⁾の成績を考慮してすべて 0.25M と
したが金属イオン濃度はその効果の強弱に応じて適宜

0.02 mM から 20.0 mM までの濃度をえらんだ。本成
績の各図に記載した金属塩または果糖の濃度は反応液中
の終濃度を示す。

(4) 反応条件

0.2 M 酢酸緩衝液 (pH 5.0) 2.0 ml に酵素液 1.0 ml
と水および添加物 1.0 ml を加えて全液量を 4 ml とし
て 37.0°C に加温し, これに 60 μ mole/ml コリンリン
酸 (pH 5.0) 1.0 ml を加える。37.0°C で 15 分間反応
せしめた後 20% 三塩素酢酸 1.0 ml を加えて反応を停
止せしめる。15 分間放置の後これを濾過, その濾液 1
ml 中の無機リン酸を Fiske-Sabba Row 法¹⁹⁾ に従つて
定量して反応液中の無機リン酸の総量を μ mol 量とし
て算出した。以下図示する数値はすべてこの総量を示す
ものである。

測定値はすべて平均値であるが in vitro での実験で
あり, その信頼限界を「平均値 \pm 5%」とした場合の信
頼係数はいずれも 95% を超えている。

III 実験結果

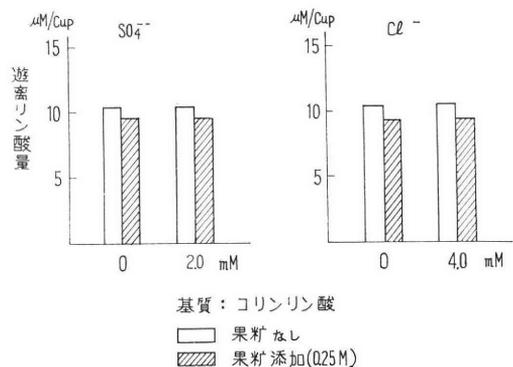
(1) 塩素イオンおよび硫酸イオンの影響

イオン効果の観察にはそれぞれの塩酸塩または硫酸塩
を用いたためまずもつて塩素イオンと硫酸イオンのホ
スファターゼ活性に対する影響の有無を検した。

硫酸イオンは硫酸ナトリウムとして, 塩素イオンは食
塩として添加した。

第 1 図に見られるごとく酸性ホスファターゼ活性は果
糖の有無に関係せず両イオンは何れも少くとも 2~4 mM
の濃度範囲では影響されない。

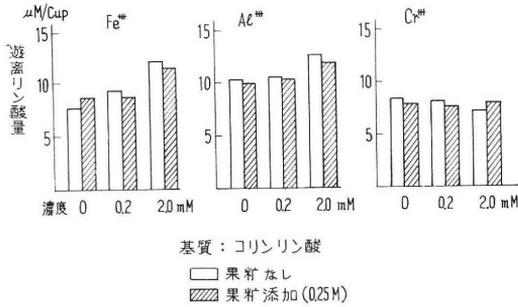
第 1 図 酸性ホスファターゼ活性に対する塩素
イオン及び硫酸イオンの影響



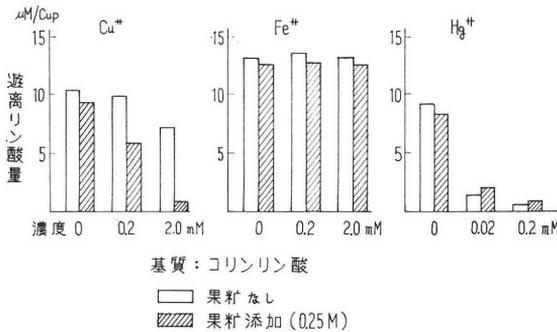
(2) 3価金属イオンの影響

3価鉄イオンの塩化第二鉄, アルミニウムイオンは塩
化アルミニウム, クロームイオンは緑色塩 (CrCl₃·6H₂O)
として添加した。3価鉄イオンは 2.0 mM の濃度では
酸性ホスファターゼ活性は 54.5% の促進を示し, 果糖

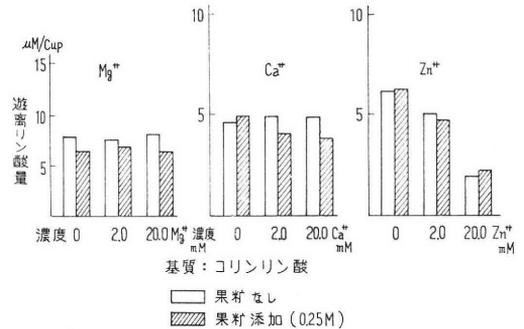
第 2 図 酸性ホスファターゼ活性に対する 3 価金属イオンの影響



第 3 図 酸性ホスファターゼ活性に対する 2 価重金属イオンの影響



第 4 図 酸性ホスファターゼ活性に対する アルカリ土金属イオンの影響



(4) アルカリ土金属イオンの影響

マグネシウム、カルシウム、亜鉛等の酸性ホスファターゼ活性に対するイオン効果は弱かつたので先項までに用いたより高濃度で検討した(第4図参照)。

マグネシウムイオン、カルシウムイオンの何れも 2.0 mM, 20.0 mM の濃度において酸性ホスファターゼ活性に対して何等の影響を与えない。果糖の共存下でも僅かな阻害作用を示すのみである。

亜鉛イオンの態度はややその趣きを異にし 2.0 mM の濃度では未だ軽微であるが 20.0 mM に至つて俄然著明な抑制効果を呈した。果糖の添加は亜鉛の阻害作用に変化を来さない。

IV 考 察

本編で精液酸性ホスファターゼに対する金属イオンの効果および果糖添加による態度について観察を行い次のような所見を得た。

アルカリ性ホスファターゼがマグネシウムイオンにより賦活される事は古くから知れわたつた事実であるが、酸性ホスファターゼの反応を促進せしめる金属については未だ報告された例を知らない。

前述のごとくマグネシウムイオンは酸性ホスファターゼに対しては何等の作用を呈しないが、3価鉄イオンが特に強力とはい言難いが酸性ホスファターゼ活性を賦活する事実は本例が最初であり興味少なからざるものがある。

Schmidt²⁰⁾は3価鉄が本酵素を阻害すると述べているが実験条件の明記がなく、従つて遺憾ながら彼の実験結果と比較して論ずることはできない。

次に2価金属では銅イオン、亜鉛イオンはそれぞれ 2.0 mM, 20.0 mM のごとき比較的高濃度で抑制作用を呈するが、水銀イオンは甚しき低濃度において著しい阻害作用を示す。

2価銅イオンの阻害作用は果糖の共存により俄然著明

の添加は僅かながらこの促進の抑制を見る。アルミニウムイオンは 0.2 mM 濃度の添加では影響を示さないが、2.0 mM の濃度では酸性ホスファターゼ活性は 22.1 % の促進を示した。果糖の共存はアルミニウムイオンの効果にも僅かながら抑制的である。

クロムイオンは酸性ホスファターゼ活性に影響を与えず、また果糖を添加しても認むべき変化はない。

(3) 2 価重金属イオンの影響

2 価銅イオンは硫酸銅、2 価鉄イオンは硫酸第 1 鉄、水銀イオンは塩化水銀として添加した。

第 3 図に示すごとく 2 価銅イオンは 2.0 mM の濃度で明かな活性阻害効果を認めるが、0.25 M 果糖の共存下では 0.2 mM 2 価銅イオンの添加ですでに酵素活性は 44 % も減じ、2.0 mM の添加では酵素活性はほとんど消失した。

2 価鉄イオンは 2 価鉄イオンと異り酸性ホスファターゼ活性に全く影響はなく、果糖を加えても変化は認められない。

2 価水銀イオンはその抑制作用が甚だ強く、0.02 mM 濃度において 81.3 % の抑制を示し、0.2 mM 濃度の添加では事実上酵素作用は消失した。果糖添加は何れの例においてもその阻害作用を微弱ながら除去する傾向を有するにすぎない。

となることは看過しえない事実である。果糖の添加により新阻害物質の生成を招くのではないかも考えられる。

亜鉛イオンの影響については特に注目を要するものがある。亜鉛は精漿の定常成分でありその濃度は 80~122 mg/l すなわち 1.2~3.4 mM に相当する²¹⁾。私の成績では亜鉛の濃度 2.0 mM において酸性ホスファターゼ活性の 24%程度が阻害をうけている。2.0 mM 濃度がヒト精液の正常濃度範囲にあることは亜鉛が精漿中の酸性ホスファターゼに対して抑制的に作用しているものと考えねばならない。その生理的意義は私の成績をもつては断定し得ないが、何等かの制御機構の意味を有するものではないかと思われる。

V 総 括

1. ヒト精液酸性ホスファターゼに対する諸金属イオンと果糖の影響を検討した。

2. 3価金属イオン中、3価鉄は酸性ホスファターゼに対し軽度の活性強化を示す。

3. 2価重金属イオンでは2価銅に軽い阻害効果が認められ、かつ果糖の共存するときは阻害作用を増強する。

4. アルカリ土金属イオンではマグネシウム、カルシウムとも本酵素活性に影響なく、果糖の共存下では軽度の阻害効果が認められる。亜鉛は単独で阻害効果が認められるが果糖の添加はこれに影響を与えない。

参考文献

- 1) *Farris, E. J.*: J. Urol., 61: 1099 (1948).
- 2) *Moench, G. L.*: Biol. Path. Weibes III, 308 (1955).
- 3) *Kutscher, W. and Wolberg, H.*: Z. Physiol. Chem., 236; 237 (1935).
- 4) *Gutman, A. B. and Gutman, E. B.*: Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 39: 529 (1938).
- 5) *Huggins, C. and Scott, W. W.*: Endocrinol, 30: 107 (1942).
- 6) *Gutman, A. B. and Gutman, E. B.*: Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 41: 277 (1934).
- 7) *Huggins, C. and Russel, P. S.*: Endocrinol, 39: 1 (1946).
- 8) *Engberg, H., Anderson, E., Sury, B. and Raft, J.*: J. Endocrinol., 5: 42 (1947).
- 9) 出来利夫: 日本泌尿器科学会誌, 41, 3, 47 (昭和25, 5).
- 10) *Landquist, F.*: Nature., London, 158: 710 (1946).
- 11) *Landquist, F.*: Acta. Physiol. Scand., 13:

322 (1947).

- 12) *Landquist, F.*: Acta. Physiol. Scand., 14: 263 (1947).
- 13) *Kutscher, W. and Wüst, H.*: Biochem. Z., 310: 292 (1941).
- 14) *Abul-Fadl, M. A. M. and King, E. T.*: Biochem. J., 45: 51 (1949).
- 15) *Tsuboi, K. K. and Hudson, P. B.*: Arch. Biochem. Biophysic., 55: 191 (1955).
- 16) *Gorini, L.*: Biochem. et Biophys. Acta, 6: 237 (1950).
- 17) 竹内詠吉: 生化学投稿中.
- 18) *Plimer, R. H. A. and Burch, W. J. N.*: Biochem. J., 31, 398 (1937).
- 19) *Fiske, C. H. and Sabba Row, Y.*: J. Biol. Chem., 66: 375 (1925).
- 20) *Schmidt, G.*: The Enzymes 2nd, 5: 44, Academic press (1961).
- 21) Biochemits Handbooks: Richard Clay and Co-Bungay Suffolk (1961).

Influence of Metal Ions on Acid Phosphatase in Human Semen (Part 1)

Sumio Yamashita

Dep. Obst. Gynec., Kobe Med. College

In connection with the acid phosphatase in human semen, many arguments have been made especially about the relationship between quantities of androgens and observation of spermatozoa for a long time and bivalent heavy-metals have known as an inhibitor of this enzyme. On the other hand, semen contains bivalent zinc ion and fructose forming chelate compounds with bivalent metals. In order to learn these effects on acid phosphatase in semen, the influences of fructose on bivalent zinc ion and other various metal ions were studied. As a substrate of the experiments, phosphorylcholine, which is one of the normal components of human semen, was employed.

Ferric ion activates the activity of acid phosphatase of human semen, while fructose slightly inhibits its activity. It is recognized that cupric ion, which is one of bivalent heavy-metals, reveals slight inhibition, but fructose increase the inhibition in its existence. Bivalent zinc ion inhibits the activity of the enzyme, but the addition of fructose does not affect this inhibition.

ヒト精液酸性ホスファターゼ活性に対する 金属イオンの影響 (第2報)

Influence of Metal Ions on Acid Phosphatase in Human Semen (Part 2)

神戸医大産婦人科学教室 (主任 植田安雄教授)

山下 澄雄
Sumio YAMASHITA

(Dep. Obst. Gynec., Kobe Med. College)

精液酸性ホスファターゼに対する2価銅イオンの阻害効果は果糖の共存下で著しく増強する。この阻害作用の促進について基質をかえて検討したが、何れの基質の場合でも2価銅と果糖の共存下では強い阻害を認めた。2価銅および果糖のおのおのの濃度について調べると2価銅の阻害効果の発現にはその100倍量の果糖を必要とする。糖の種類を変えて2価銅との阻害効果を検討すると果糖との阻害が最も強く、次いでグルコサミン>乳糖>ブドウ糖の順である。2価銅と果糖の共存するとき1価銅の生成が考えられるので1価銅について調べると酸性ホスファターゼに対する1価銅イオンの阻害効果は甚だ強く2.0 mMにおける阻害効果は2価銅2.0 mM および0.25 M 果糖共同の阻害よりも強い。

他種酵素について検討してみるとヒト赤血球酸性ホスファターゼは2価銅0.2 mM濃度で100%の阻害をうけ、これに果糖を加えても酵素活性の回復は全く認められない。ネズミ包皮腺β-グルクロニダーゼでは2価銅濃度2.0 mMで軽い阻害が認められるにすぎない。

I 緒言

前報で精液酸性ホスファターゼに対する金属イオンおよび果糖の影響について報告したが、なかんづく特に注目すべきは果糖の存在下で2価銅の阻害効果が著しく増強したことであった。この阻害作用増強のメカニズムを解明すべく本研究を企てた。

II 実験材料および実験方法

(1) 酵素液

イ) 精液酸性ホスファターゼ

前報IIの(1)と同様の方法で調製した。

ロ) ヒト赤血球酸性ホスファターゼ

Tsuboi および Hudson¹⁾の方法にもとづいて調製した。血液銀行より供与されたヒト赤血球浮遊液を生理的食塩水で洗滌した後、蒸留水を加えて溶血させ、リン酸カルシウムゲルに対し吸着脱着処理の後、硫酸分画し55%飽和度で沈澱する部分を少量の水に溶解して酵素液と

する。実験前これを0.02%卵白アルブミンで約5倍に稀釈して使用した。

ハ) ネズミ包皮腺β-グルクロニダーゼ

若林²⁾の方法により調製した。すなわち雌シロネズミの包皮腺を細切し、これに9倍量の0.25 M蔗糖液を加えPotter Elvehjemのガラス製ホモジナイザーでホモジナイズする。このホモジネートをSpinco Model L型遠沈器で0°C 100000×G 1時間遠沈しその上澄を酵素液とした。本原液を実験前0.02%卵白アルブミンで10倍に稀釈した。

(2) 基質

イ) コリンリン酸

合成法および基質溶液調製法は第1報の(2)と同じくした。

ロ) β-グリセリン酸

Eastmann Kodack製の2ナトリウム塩を用いた。基質溶液の濃度は60 μmole/ml, pHは5.0とした。

ハ) フェニールリン酸

Jacobson³⁾の方法で調製した。2ナトリウム塩として結晶させ、さらに水とアルコールの混合液より再結晶を2回行った。基質溶液の pH は 5.0、濃度は 60 μ mole/ml とした。実験に用いた標品は未だ微量の無機リン酸を含むため実験にあたっては盲検値として差引いた。

ニ) フェノールフタレイングルクロナイド

Disomma¹⁴⁾の方法でフェノールフタレインを投与したウサギの尿より Talalay 等¹⁵⁾の方法により調製した。

(3) その他の試薬

糖類は竹内⁶⁾のいう 2 価錫の阻害を除く作用の強かつたものおよびブドウ糖をえらんだ。このうち果糖は今回は British Drug House 製の結晶を用いたが酸性ホスファターゼ反応における 2 価銅および 2 価錫の阻害作用に対する影響を Merck 製の果糖と比較したが全く同一の態度を示した。その他の糖類はすべて和光製の純品を用いた。なお糖類はすべて比旋光度を測定し、かつペーパークロマトグラフィーを行って単一物質であることを確認した。銅イオン中 2 価銅は硫酸銅として、また 1 価銅は塩化第 1 銅として添加した。

(4) 酵素液中蛋白質定量法

Lowry⁷⁾による Folin の変法を用いた。吸光度は Bانش & Lomb 製 Spectronic 20 を用い 660 m μ の波長で測定した、なお検量曲線は Armour 製牛血清アルブミンを用いて作製した。

(5) 酵素反応測定条件

イ) 精液酸性ホスファターゼ

第 1 報 II の (4) の通りである。

ロ) 赤血球酸性ホスファターゼ

フェニールリン酸を基質として反応時間を 1 時間とする他はイ) と同じ条件の下で行った。

ハ) β -グルクロニダーゼ

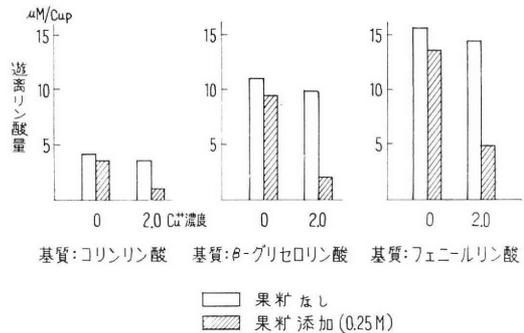
Talay 等⁵⁾の方法により行つた。すなわち酵素液 0.1 ml と水および添加物 0.3 ml を加え、これに 0.2 M 酢酸緩衝液 (pH 5.0) 0.5 ml を加えて予め 37.0°C に加温した後、0.01 M フェノールフタレイングルクロナイド 0.01 ml を加えて反応を開始し 37.0°C 15 分後 5% 3 塩素醋酸加 0.4 M アルカリグリシン緩衝液 (pH 10.2) 5.0 ml を加えて反応を止めると同時に発色せしめる。Bانش & Lomb 製 Spectronic 20 を用い 540 m μ で吸光度測定を行つた。

III 実験結果

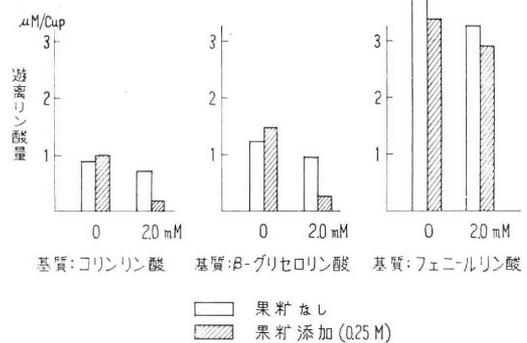
(1) 精液酸性ホスファターゼに対する銅イオンの影響
イ) 各種基質の水解における 2 価銅および果糖の阻害作用

前報の実験では基質としてコリンリン酸のみを用いた

第 1 図 各種基質の水解に於ける 2 価銅及び果糖の阻害作用 (I)



第 2 図 各種基質の水解における 2 価銅及び果糖の阻害作用 (II)



が今回はさらに別種の基質をも併せて用いて検討した。

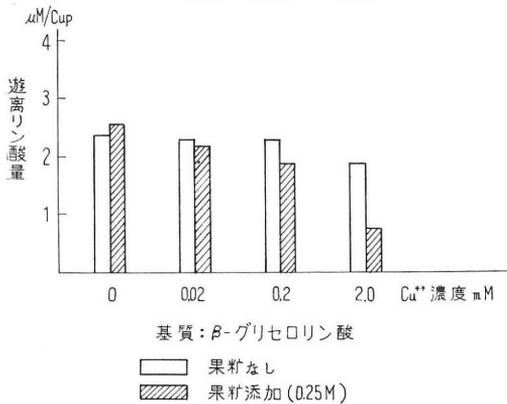
その結果は第 1 図に示すごとく何れの基質を用いた場合でも 2 価銅と果糖の共存下で酸性ホスファターゼ活性は強く阻害される。阻害作用の程度はコリンリン酸基質の場合最強で、フェニールリン酸基質の場合が最も弱い。酵素液をさらに稀釈して同様の観察を試みると第 2 図に示すごとくその傾向は同じである。殊に第 2 図におけるフェニールリン酸の水解量は第 1 図のコリンリン酸の水解量とほぼ匹敵するにもかかわらず 2 価銅および果糖による阻害効果の程度には明かに差違が認められた。しかしながら 2 価銅および果糖の阻害は基質を別にした何れの場合にも明かに認められ、従つて精液酸性ホスファターゼの特性と見なし得るものようである。

ロ) 2 価銅の濃度との関係

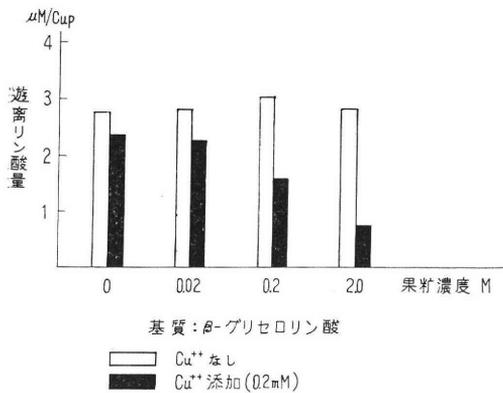
本実験では果糖の濃度を 0.25 M と一定に保ち 2 価銅の濃度を種々にかえた場合の阻害効果をみた。第 3 図に示すごとく果糖の存在しない時には 2 価銅の濃度 2.0 mM において初めて阻害が認められるが、果糖の共存するときは 2 価銅の濃度 0.2 mM ですでに阻害が認められる。

ハ) 果糖の濃度との関係

第 3 図 酸性ホスファターゼ活性と 2 価銅の濃度との関係



第 4 図 酸性ホスファターゼ活性と果糖の濃度との関係



2 価銅濃度を 2.0 mM と一定に保つかわら果糖濃度をかえその阻害効果をしらべた。第 4 図のごとく果糖濃度 0.02M では 2 価銅の阻害はほとんど増強せず、果糖濃度 0.2 M において初めて阻害は著明となり、2.0 M においてはさらに強くなる。

2 価銅に対して果糖がかなり過剰に存在するとき(本実験例では 2 価銅: 果糖=1: 100)果糖の影響の出ていることを知った。

なお果糖のみの添加では少くとも実験に用いた濃度の範囲では何等変化をもたらさなかつた。

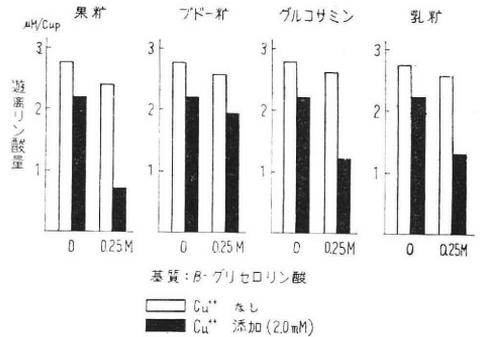
二) 糖の種類について

本実験では 2 価銅濃度は 2.0 mM, 添加する糖の濃度を 0.25 M と定め糖の種類と阻害効果との関係を検討した。

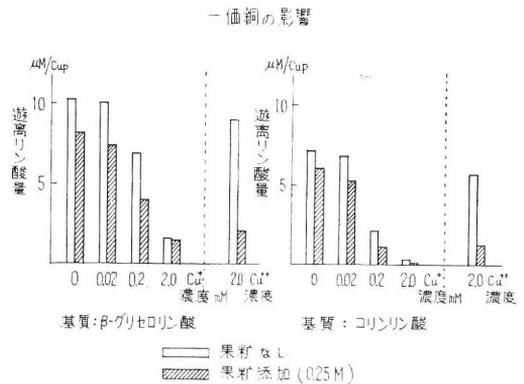
用いた糖としては先に述べたごとく竹内⁹⁾の実験に基き 2 価銅の精液酸性ホスファターゼ阻害作用を著明に除いたものおよびブドウ糖に限定した。

第 5 図に示すごとく、用いた糖類の阻害効果の最も強

第 5 図 2 価銅の阻害効果に及ぼす各種糖類の影響



第 6 図 酸性ホスファターゼに対する 1 価銅イオンの影響



いものは果糖で、次いでグルコサミン、乳糖、ブドウ糖の順である。

ホ) 1 価銅イオンの影響

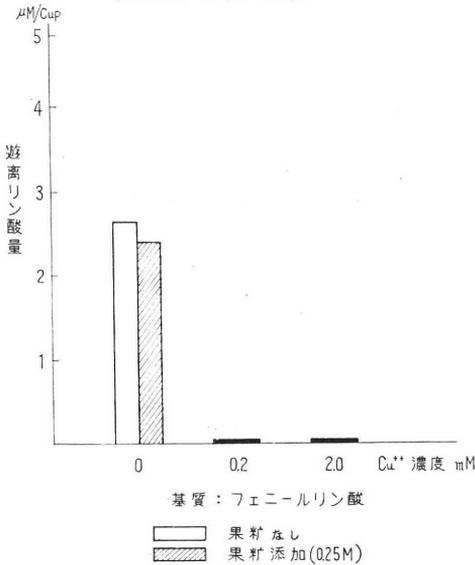
以上の実験から 2 価銅と果糖が共存するとき精液酸性ホスファターゼ活性は著明に阻害されることを知った。この場合 1 価銅の生成が推定される故 1 価銅イオンの本酵素に対する態度を検討した。1 価銅としては塩化第 1 銅を用いた。

第 6 図を通覧するとき 1 価銅イオンの阻害効果は甚だ強く、その濃度 0.2 mM においてすでに著明な阻害作用があり、1 価銅濃度 2.0 mM で阻害効果は 2 価銅濃度 2.0 mM および 0.25 M 果糖共同の阻害作用に比べて強い。1 価銅の場合でも果糖を加えれば阻害作用の増強を認めるが恐らくは水溶液中で 1 価銅がすみやかに酸化されて 2 価銅に移ることを果糖が防止するためであろう。

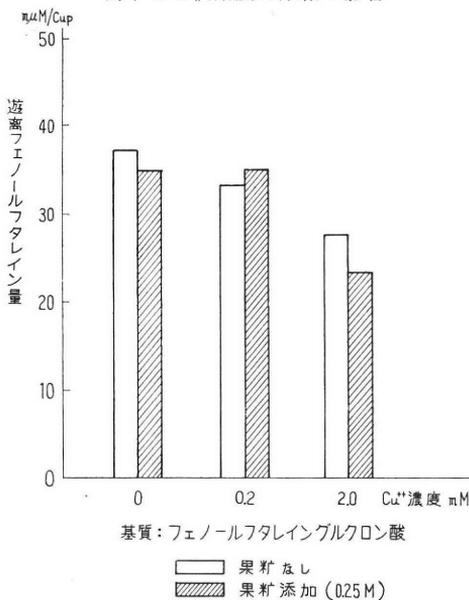
(2) 他種酵素に対する銅イオンの影響

精液酸性ホスファターゼ活性が銅イオンおよび果糖により甚だしく変化する知見を得たが、これ等諸物質の作用が本酵素に特有なものであるか否かを確めるべくこの実験を追加した。

第7図 ヒト赤血球酸性ホスファターゼに対する2価銅及び果糖の影響



第8図 ネズミ包皮腺 β-グルリロニダーゼに対する2価銅及び果糖の影響



実験に用いた酵素はヒト赤血球酸性ホスファターゼおよびネズミ包皮腺 β-グルクロニダーゼの2種類であるが、これ等は至適 pH がほぼ同一であり作用が水解的である故精液酵性ホスファターゼと近似のものとして上記2種の酵素をえらんだわけである。

1価銅塩は水溶液中ではすみやかに解離して水酸化第1銅の沈澱を生じ1価銅濃度の正確な溶液の作成を困難ならしめるため止むをえず実験にさいして銅イオンとし

第1表 酵素反応液中の蛋白濃度

酵 素 名	酵素原液中蛋白濃度 mg/dl	0.02% 卵白アルブミンによる稀釈倍数	反応液中蛋白濃度 mg/dl
精液酸性ホスファターゼ	1.0	20~100	0.05~0.04
赤血球酸性ホスファターゼ	1.5	5	0.1
包皮腺 β-グルクロニダーゼ	0.45	10	0.025

S コリンリン酸を基質とする場合は一般に20倍 β-グリセロリン酸を基質とする場合には100倍にそれぞれ稀釈した。

ては2価銅のみを用いた。

ヒト赤血球酸性ホスファターゼに対する2価銅イオンおよび果糖の影響は第7図に示すごとく2価銅濃度0.2 mMにおいてすでに酵素活性は100%の阻害をうけこれに果糖を追加しても酵素活性の回復は全く認められなかった。ネズミ包皮腺 β-グルクロニダーゼに対する2価銅イオンおよび果糖の影響は第8図に見られるごとく2価銅濃度0.2 mMの添加では阻害は認められず、2.0 mMの添加で漸く25.5%の阻害が認められるにすぎない。後者の場合果糖の共存により阻害はやや増強の傾向を示すが看過しうる程度のものである。

以上の成績を概括して少くとも精液酸性ホスファターゼをはじめヒト赤血球酸性ホスファターゼ、β-グルクロニダーゼに対してそれぞれ異った様式で影響を与えているということが出来る。

金属イオンの酵素に対する作用は反応時の蛋白濃度に関係する処が大きく、一般に蛋白濃度の上昇に伴い金属イオンの阻害作用は減弱するものと考えられる。

上記銅イオンにみた阻害度の差もまた反応液中の蛋白濃度に問題を残すものと思惟し酵素液蛋白量の定量的の必要に迫られ蛋白濃度を算出した。なおこの計算には使用直前に酵素液を0.02%卵白アルブミンで稀釈したことも考慮してある。

第1表に明かなように蛋白濃度は赤血球酸性ホスファターゼにおいて最も大きく、包皮腺 β-グルクロニダーゼにおいて最も少なかった。

IV 考 察

精液酸性ホスファターゼの阻害物質としてはアニオン物質の存在はすでに周知のことであり就中弗化物の阻害は古くから観察され⁸⁾、近くは Reiner 等⁹⁾ によつて純化酵素を用いてその阻害機序の研究がなされた。Abul-Fadl および King¹⁰⁾ は L (+) 酒石酸の本酵素に対する

阻害を発見し、この阻害機構が競合的であることを Tsuboi 等¹¹⁾が明かにした。さらに酒石酸のごとき α -オキシ酸の構造と阻害作用との関連については Kilsheimer および Axelrod¹²⁾の広汎な研究がある。Fishman 等¹³⁾はこの酒石酸阻害の現象を応用して前立腺由来の血清中酸性ホスファターゼ活性を赤血球由来のそれと区別し定量する方法を創案した。

一方 P-マーキュリベンジエートのごとき SH 基の阻害も観察されているが¹⁴⁾、その他の SH 基阻害と考えられる重金属イオンの阻害効果を観た実験はあまり多くない。Tsuboi 等¹¹⁾は精液酸性ホスファターゼが 2 価銅イオンにより阻害されるが、その阻害が E.D.T.A., クエン酸あるいはシステインの添加で阻害は除かれることを確めた。

2 価銅イオンが酸性ホスファターゼに対する阻害物質であることは Tsuboi と私の成績と共通する処であるが、果糖の添加で阻害を著しく増強する事実はさらに新発見を加えたものといえる。このさいの 1 価銅の生成は確実には証明し得なかつたとはいえすでに 1 価銅に阻害作用のある事実に基づき本実験においてみる阻害は 1 価銅生成を推定せしむるのに充分である。ヒト体液中には銅イオンや果糖のごとき還元性物質が存在する故、銅イオンの阻害に何等かの生理的意義があるものと推定せざるを得ないが、精液酸性ホスファターゼの生理的意義の明白でない今日本成績のみをもつてその意義を解明するのは無理であるが前立腺酸性ホスファターゼ活性を生理的に制禦するメカニズムに含まれるごとく考えられる。

すでに竹内⁹⁾は 2 価錫が精液酸性ホスファターゼに対して阻害性を有するが果糖は却つてその阻害作用を減弱することを観察した。2 価重金属イオンの阻害作用に対して果糖の効果は全く反対に作用して一元的に説明することが難しい。2 価錫阻害における果糖の作用は金属結合能力に帰することができ、2 価銅阻害におけるそれは果糖の還元力によるものと考えられるが、精液中の果糖が一方でエネルギー源として利用されつつ他方このような多彩な効果をを示すことは精液を未分化な原始的プロトプラズマと想定し得るであろう。

次に 2 価銅および果糖の他種酵素の作用について述べる。

たまたま Fernley¹⁴⁾は β -グルクロニダーゼ活性に対する 2 価銅の阻害はアスコルビン酸のごとき還元性物質の添加で著しく増強することを報告しているが、このさい 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のアルブミンが存在するときは阻害はかなり軽減している。私の実験でも酵素液の稀釈を 0.02 % 卵白アルブミンで行っているので 2 価銅の阻害効果を幾分減弱した条件で観察していることになる。酵素反応液

中の蛋白量は β -グルクロニダーゼが最も少く、次いで精液酸性ホスファターゼであり、赤血球酸性ホスファターゼが最も大である(第 1 表参照)。

2 価銅および果糖の阻害効果の強さは赤血球酸性ホスファターゼに最も強く、精液酸性ホスファターゼがこれにつき、 β -グルクロニダーゼにおいては甚だ弱かつた。

以上の成績からみて 2 価銅および果糖の阻害効果は蛋白量に左右されて生じたものでなく、各酵素の特性によるものと解し得る。

V 総 括

1. ヒト精液酸性ホスファターゼ活性に対する 2 価銅イオンおよび果糖の態度について観察を行った。

2. 2 価銅イオンの阻害効果は果糖の存在で著しく増強した。

1 価銅イオンは単独でもすでに著しい阻害作用を示した。

3. 銅イオンの阻害効果は酵素を異にするにしたがつて相違しその強さは赤血球酸性ホスファターゼ > 精液酸性ホスファターゼ > β -グルクロニダーゼの順である。

稿を終るに臨み御校閲を賜つた恩師植田安雄教授、並びに終始御懇篤なる御指導を賜つた生化学教室馬淵秀夫教授並びに白井陽一助教授に深謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Tsuboi, K. K. and Hudson, P. B.: Arch. Biochem. Biophysic., 53, 341 (1954).
- 2) 若林正雄: 未発表。
- 3) Jacobson, G.: Ber., 8, 1521 (1875).
- 4) Disomma, A. A.: J. Biol. Chem., 133, 277 (1940).
- 5) Talalay, P., Fishman, W. H. and Huggins, C.: J. Biol. Chem., 166, 757 (1946).
- 6) 竹内諒吉: 生化学投稿中。
- 7) Lowry, O. H., Rosebraugh, N. T., Farr, A. L. and Randall, R. T.: J. Biol. Chem., 193, 265 (1951).
- 8) Kutscher, W. and Wüst, H.: Biochem. Z., 310, 292 (1941).
- 9) Reiner, J. M., Tsuboi, K. K. and Hudson, P. B.: Arch. Biochem. Biophysic., 56, 165 (1955).
- 10) Abul-Fadl, M. A. M. and King, E. J.: Biochem. J., 45, 51 (1949).
- 11) Tsuboi, K. K. and Hudson, P. B.: Arch. Biochem. Biophysic., 56, 165 (1955).
- 12) Kilsheimer, G. S. and Axelrod, B.: J. Biol. Chem., 227, 879 (1957).
- 13) Fishman, W. H. and Lerner, F.: J. Biol. Chem., 200, 89 (1953).
- 14) Fernley, H. N.: Biochem. J., 82, 500 (1962).

Influence of Metal Ions on Acid Phosphatase in Human Semen (Part 2)

Sumio Yamashita

Dep. Obst. Gynec., Kobe Med. College

Inhibition by cupric ion on acid phosphatase of semen is remarkably enhanced in existence of fructose. The enhancement of the inhibition was examined by employing another enzyme substrates, but strong inhibition was recognized in any cases of the various substrates used for the experiment, whenever fructose coexists with cupric ion. Each concentration of cupric ion and fructose was studied, and the results showed that manifestation of inhibition effect by cupric ion required for fructose 100 times as much as cupric ion. When the inhibition effect by cupric ion was studied changing the sorts of

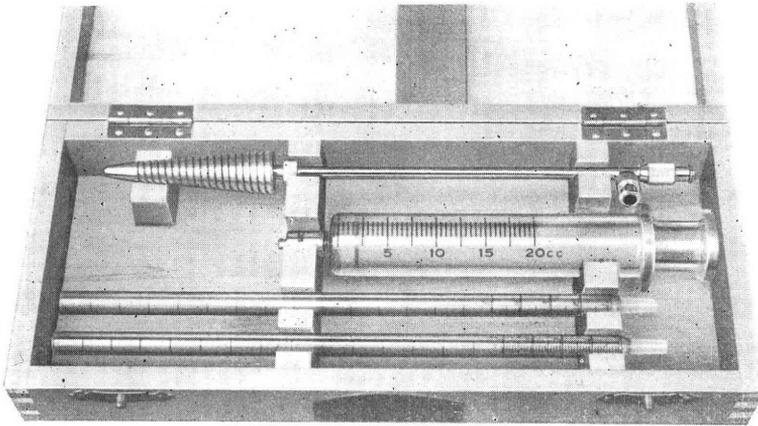
sugars, the effect in existence of fructose was the strongest and then glucosamine, lactose and glucose in order followed fructose.

Formation of cuprous ion by coexistence of cupric ion with fructose may be reasonably considered, so that the experiments were carried out in cuprous ion effects. The inhibition effect by cuprous ion on acid phosphatase was rather strong as follows: The inhibition effect, at concentration of 2.0 mM of cuprous ion was stronger than that by coexistence of 2.0 mM cupric ion with 0.25 M fructose.

These studies were conducted in parallel with other sorts of enzymes. Acid phosphatase in human red cells was inhibited by 100% at concentration of 0.2 mM cupric ion and recover of enzyme activity was not observed even by adding fructose. β -Glucuronidase from the rat preputial gland was slightly inhibited by adding 2.0 mM cupric ion.

東邦医科大学 百瀬和夫先生御考案

子宮卵管圧力注入器



子宮卵管造影及卵管通水用として圧力を正確・簡単に使用出来る新製品です。

医学博士 百瀬和夫 共著
医学博士 江口貞雄

「子宮卵管造影法」

中外医学社出版
に詳しく述べてあります。

須藤医科器械店

東京都世田谷区世田谷3の2398
TEL (420) 5309

家兎雌性性器におけるムコ多糖類、 特に代謝と組織化学的考察

Distribution and Metabolism of Acid Mucopolysaccharides in the Female Rabbit Genital Organs by Hormonal Influence

東邦大学医学部産科婦人科学教室 (主任 林基之教授)

安 田 貢
Mitsugu YASUDA

Dept. of Obst. & Gyn. Toho University, School of Med.
(Director; Prof. Motoyuki Hayashi. M.D.)

諸種の条件下において、PAS 染色、トルイジン・ブルー染色、オートラジオグラフィーを使用して、家兎雌性性器におけるムコ多糖体の代謝と存在がどのように変化するかを見た。試料は体重 2 kg 以上の成熟雌家兎を使用し、それぞれ卵巣ホルモン、黄体ホルモン、男性ホルモン、副腎皮質ホルモン等を筋注、また去勢家兎、未処置家兎の卵巣、卵管、子宮体部、頸管の染色性および ^{35}S の取り込みの程度を比較観察した。

- 1) 卵管、子宮内膜、頸管の細胞内分泌物はすべて PAS 陽性であり、メタクロマジーを惹起し、 ^{35}S を良く取り入れる事から酸性硫化ムコ多糖体を多量に含有している。
- 2) 卵管腺上皮は卵巣剔除群や未処置群でも pH に関係なく、メタクロマジーを惹起する事からヒアルロン酸、ムコイチン硫酸、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン等の酸性ムコ多糖体を含有していると考えられ、卵管上皮内のムコ多糖類は頸管や子宮内膜ほどには卵巣ホルモンの影響を受けにくいと思われる。
- 3) 子宮内膜、頸管ではエストロゲン作用によりムコ多糖類の生成が刺激される。
- 4) 副腎皮質ホルモン処置家兎では頸管、子宮内膜の ^{35}S の取り込みは間質、腺上皮共均一な黒化を示し、特に腺上皮の黒化の集中がみられなかった。卵管では影響を受けず、腺上皮に黒化の集中がみられた。
- 5) 卵胞液は発育卵胞、成熟卵胞の区別なく、すべて PAS 陽性、メタクロマジー物質を有し、 ^{35}S によるオートラジオグラフでは卵胞液は顆粒膜細胞より由来することを示した。

結 言

ムコ多糖類は雌性性器腺上皮の分泌物の重要な成分の一環を形成し、また腺機能は種々のホルモン作用によって、影響を受けていることはよく知られている。さらに結合織に関する研究の最近の進歩によつて、雌性性器における酸性ムコ多糖類の性状、生理的役割が注目をあびるようになった。

ムコ多糖類は化学的に炭水化物に属し、人体および哺乳動物の各臓器に広く分布している。ムコ多糖類は中性および酸性とに分類され、両者の間には差異がある。酸性ムコ多糖類は全ての結合織の基質の構成成分をなしており、定量的には結合織の全乾燥重量の 0.5% ないし 5

%にすぎず、細胞内成分や、基質に対する役割を決定するのは困難である。しかし酸性ムコ多糖類は生体にとつて最も重要な成分の1つであろうと考えられている。

子宮頸管間質における酸性ムコ多糖類は Wislocki et al.¹⁾, Zachariae²⁾等によつて組織化学的に示され、ヒアルロニダーゼ消化試験陰性であると云つており、Zachariae は ^{35}S を使用した Autoradiography で頸管間質は放射性 S を摂取することを示したが、子宮内膜が示すような周期性変化はないと述べている。頸管腺や頸管粘液は間質より強く染色され、 ^{35}S は多量に取り込まれる (Atkinson et al.³⁾, Zachariae²⁾, Wislocki et al.¹⁾). 頸管粘液の量は周期性変化をする (Séguy & Simmonet⁴⁾, Moricard⁵⁾, Palmer⁶⁾, Pommerenke & Viergiver⁷⁾,

Abarbanel⁸⁹). Bergman & Werner⁹⁰は頸管粘液のムコ多糖類は中性でムコイドを含有するシアル酸のほかガラクトースやグルコースアミン・コンドロソアミンを含んでいると述べたが, Zachariae²¹は ³⁵S を多量に取り入れる事から酸性硫化ムコ多糖類が粘液に含まれている事を示した。

McKay¹⁰⁰, Wislocki et al.¹⁰¹は子宮内膜におけるメタクロマジー物質を示し, エストロゲン活性時には増量するが, プロゲステロン活性時にはメタクロマジー物質の存在は著明でないと報告した. Zachariae²¹, Boström & Odeblad¹¹¹はこのメタクロマジー物質の存在は Autoradiography と良く一致するといっている. Rodriguey-Galindo¹²⁰も ³⁵S をモルモットに投与, エストロゲン作用時における取り込みが増加することを明らかにし, さらにこれに対するエストロゲンの最少有効量を定めた。

Bishop^{130,140}は卵管の分泌物もエストロゲンで刺激を受けると云い, Hadek¹⁵⁰は羊を使いそれを確め, 分泌物はメタクロマジーを惹起することから酸性ムコ多糖類であると云い, Zachariae²¹, Boström & Odeblad¹¹¹は Radioisotope によつて証明した。

Zachariae & Jensen¹⁶⁰は卵胞液は強いメタクロマジーを有すると云い, Zachariae は排卵現象の一連の研究において, ³⁵S を使用し卵胞液に多量のムコ多糖類が含有されており, これが排卵に重要な役割を演じていると述べた。

ムコ多糖類は遊離した, あるいは加水分解によつて遊離するヘキサースアミンを含む多糖類で, 遊離した酸基をもつかどうかによつて, 酸性と中性とに区別されている。酸性ムコ多糖類の中には, ヘキサースアミンとヘキスロン酸だけしか含まない単純性酸性ムコ多糖類と, 他にその分子内にエステル化された硫酸基群, あるいは磷酸基群を含む複合性酸性多糖類とに分けられている。単純性のものにはヒアルロン酸があり, 後者にはヒアルロン酸のモノ硫酸エステルであるムコイチン硫酸やアセチルグルコサミンのモノ硫酸エステルとグルクロン酸の結合したコンドロイチン硫酸, あるいはヘパリン等が知られている。ムコイチン硫酸, コンドロイチン硫酸, ヘパリン等の酸性ムコ多糖類を証明するためには, トルイジン・ブルー, ダーリヤ, ピナシアンロール等のある種の塩基性色素と明瞭なメタクロマジーを起す性質や, メチレン・ブルーに対する好塩基性を利用し, あるいは PAS 反応や Bauer 氏反応を利用する。

本実験には, Periodic acid Schiff 反応 (PAS 反応), トルイジン・ブルー反応と Autoradiography (以下 ARG と略) とを利用した。すなわち PAS 反応は多糖類を過ヨード酸で酸化させてアルデヒドを生じ, これを

Schiff 試薬で検出するものである。PAS 反応は大部分の多糖類に現われるものであつて, 1-2 glycol 基の存在によるものであるが, glycol 基が置換されている多糖類 (コンドロイチン硫酸, 硫化ヘパリン) とは反応しない。またこの反応は多糖類に特有でなく 1-hydroxy-2-amino, 1-hydroxy-2-alkylamino, 1-hydroxy-2-keton のような基を含む化合物 (活性基がヒドロキシアミノ基であらわされる蛋白質, クロモリポイド性色素) にも反応する。これらの不備をおぎなうためトルイジン・ブルー反応を併用した。この塩基性色素とメタクロマジーを起す性質は, 酸性ムコ多糖類に限られており, メタクロマジー機構としては, 高分子酸性基物質と塩基性アニリン色素が結合する時に, 色素分子が共鳴構造を失つて光の吸収が短波長に移り, 長波長の赤に近い色を呈するものといわれている。この場合, -SO₄, -COOH, -PO₄ の順にメタクロマジーが弱くなる。また弱酸は強い酸性液中では酸として働かない。したがつて染色液の pH を考慮すれば良いわけである。すなわち pH 7.0 ではコンドロイチン硫酸, ヒアルロン酸, 核酸はすべてメタクロマジーを示すが, pH 4.1 では核酸は赤変を示さない。pH 2.5 ではコンドロイチン硫酸のみが赤色調を示す (大野法)。また pH に関係なく, 蒸留水に 0.1% に溶解したトルイジン・ブルーも使用した。

酸性ムコ多糖類を代謝面から調べる為に ³⁵S による ARG を使用した。

上記 3 法を併用し, 家兎雌性性器におけるムコ多糖類を種々の条件下において検討し若干の知見を得たので報告する。

実験方法

体重 2 kg 以上の成熟雌家兎を最低 3 週間以上隔離し, それぞれを去勢群, 未処置群, 処置群の 3 群に分け, 去勢群は屠殺 10 日前に開腹し卵巣を剔出した。処置群には卵巣ホルモンとしてエストラジオール・ベンツエト 5 γ /kg, プロゲステロン 5 mg/kg, エストリール 250 γ /kg, エストラジオール・ベンツエト 5 γ /kg+プロゲステロン 5 mg/kg, 他のステロイドホルモンとして, テストステロン・プロピオネエト 5 mg/kg, デキサメサゾン 200 γ /kg, 17-ヒドロキシ・コルチコステロン・アセテート 200 γ /kg を筋肉内に注射した。

家兎に卵巣ホルモン, あるいは他のステロイドホルモンで処置した後, 24 時間, 48 時間で屠殺し直ちにカルノア液で 4~12 時間固定する。固定後は普通の組織標本を作るのと同様の過程をおこなうが, 各段階は短くそれぞれ 30~60 分の短時間でブロックを作製し, 脱パラ後 PAS 染色, トルイジン・ブルー染色 (以下 T-B 染色

表 1 其の一 卵巣の PAS 陽性物質

	未処置	処 置						
		エストラジオール	プロゲステロン	エストリール	エストロゲン・プロゲステロン	テストステロン	デキサメサゾン	17-ヒドロキシコルチコステロニアセテート
顆粒膜細胞層	++	++	++	++	++	++	++	++
卵胞膜細胞層	+	+	+	+	+	+	+	+
卵 胞 液	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
透 明 体	+	+	+	+	+	+	+	+
卵 黄	+~-	+~-	+~-	+~-	+~-	+~-	+~-	+~-
卵 核	+	+	+	+	+	+	+	+
黄 体	-	-	-	-	-	-	-	-
結 合 織	-	-	-	-	-	-	-	-

其の二 卵巣のトルイジン・ブルーによるメタクロマジー物質

	未処置	処 置						
		エストラジオール	プロゲステロン	エストリール	エストロゲン・プロゲステロン	テストステロン	デキサメサゾン	17-ヒドロキシコルチコステロニアセテート
顆粒膜細胞層	+	+	+	+	+	+	+	+
卵胞膜細胞層	+~-	+	+	+	+	+	+	+
卵 胞 液	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
透 明 体	} オルソクロマジー							
卵 黄								
卵 核								
黄 体	-	-	-	-	-	-	-	-
結 合 織	-	-	-	-	-	-	-	-

其の三 卵巣のオートラジオグラフ

	24 時 間 後					48 時 間 後				
	未処置	エストラジオール	プロゲステロン	エストラルプロゲステロン	他のステロイドホルモン	未処置	エストラジオール	プロゲステロン	エストラルプロゲステロン	他のステロイドホルモン
顆粒膜細胞層	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+	+
卵 胞 液	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
卵	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
結 合 織	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

と略)を行った。

ARG は ³⁵S(H₂SO₄ in HCl) を生理食塩水で 1 mc/lcc に稀釈後、成熟雌家兎の耳静脈より 1 mc/kg を注射し 24 時間、48 時間後屠殺しカルノア液で固定した後ブロックを作った。組織は厚さ 10 μ に切り脱パラ後これを 1% ツエロイジン液に 2 回浸し乾燥させる。次に富士オートラジオグラフ用乾板 (ET 2-E) を KBr 液中に浸して乳剤膜を剝離し、組織をのせたスライドガラスの表面に水中でひろげてかぶせ、静かに引き上げて乾燥させ、暗箱に入れて約 3~4 週間感光させた。現像、定着後バル

サムで封入、検鏡しヘマトキシリン・エオジン染色、PAS 染色、T-B 染色と比較検討し、また ³⁵S の取り込みの状態を観察した。

実験成績

I 卵 巣

1) PAS 反応 (Periodic acid Schiff reaction)

結合織、黄体には陽性物質は認められない。卵黄、卵核、透明体、卵胞膜細胞層には軽度に陽性物質があり、顆粒膜細胞はやや強く顆粒状に PAS 陽性物質が認めら

表2 其の一 卵管の PAS 陽性物質

	非 処 置 群		処 置 群						
	去 勢	未処置	エストラ ジオール	プロゲス テロン	エストリ ール	エストラ ジオール プロゲス テロン	テストロ ン	デキサメ サゾン	17-ヒドロ キシコルチ コステロン アセテート
筋 層	-	-	-	-	-	-	-	-	-
間 質	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腺 上 皮	+~-	+	卅	卅	卅	卅	卅	+	+

其の二 卵管のメタクロマジー物質

	非 処 置 群		処 置 群						
	去 勢	未処置	エストラ ジオール	プロゲス テロン	エストリ ール	エストラ ジオール プロゲス テロン	テストス テロン	デキサメ サゾン	17-ヒドロ キシコルチ コステロン アセテート
筋 層	-	-	-	-	-	-	-	-	-
間 質	-	-	+	+	+	+	-	-	-
腺 上 皮	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+

其の三 卵管のオートラジオグラフ

	24 時 間 後					48 時 間 後				
	去 勢	エスト ラジ オール	プロゲ ステ ロン	エスト ラジ オール プロ ゲス テ ロン	副腎皮 質ホル モン	去 勢	エスト ラジ オール	プロゲ ステ ロン	エスト ラジ オール プロ ゲス テ ロン	副腎皮 質ホル モン
間 質	+~-	+~-	+~-	+	+~-	+	+	+	+	+
腺 上 皮	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅
分 泌 物	-	+	+~-	卅	-	-	卅	卅	卅	+

れた。卵胞液は強陽性に認められた。上記の変化は、未処置群、処置群あるいは時間的因子には関係なかった。

2) T-B 染色

卵胞液は、処置群、未処置群のいずれの群においても、常に強陽性のメタクロマジーを有しこれは時間的因子、pH の変化によっても影響されなかった。顆粒膜細胞層と卵胞膜細胞層には軽度のメタクロマジー物質がみられたが、黄体、結合織には陽性物質は全くみられなかった。卵自体の変化は、透明体、卵核は青藍色に、卵黄は青色に染色され、これは核酸に特有な色調である。

顆粒膜細胞層、卵胞膜細胞層、黄体、結合織、卵の染色性は、大野法でも Pearse 法でも同様で、また時間の経過にも関係なかった。

3) ARG

³⁵S の注射 12 時間後の卵巣で最も黒化の限局がみられた所は、卵丘、内卵胞膜細胞層、顆粒膜細胞層であり、卵胞液には黒化がみられなかった。24 時間後では黒化の移動が起る。すなわち内卵胞膜細胞層の黒化は薄く、卵丘部に強くなり 卵胞液の一部にも取り込みが認められた。48 時間後には顆粒膜細胞層、卵胞液に黒化が限局す

るが、殊に卵胞液に黒化の程度が強い。この事から卵胞液中のムコ多糖類は顆粒膜細胞層より分泌されるものと推定される。原始卵胞は、発育卵胞や成熟卵胞に比べて ³⁵S の取り込みの程度は少い所見を呈していた(表1)。

4) 小括および考察

Zachariae & Jensen¹⁶⁾は家兎および牛の卵胞液のメタクロマジーについて、顆粒膜細胞層の細胞内物質と成熟卵胞内の卵胞液は T-B で高度のメタクロマジーを惹起するが、排卵直前の細胞内物質と卵胞液はオルソクロマジー様になり、牛や馬では大卵胞より小卵胞の方が高度のメタクロマジーを起すといっている。Odeblad¹⁷⁾は ³⁵S による β 腺吸収の ARG とメタクロマジーは平行状態にあり、エステル化したムコ多糖類が主成分をなしているといっている。竹下²⁰⁾は ³⁵S による ARG で、12 時間後では莢膜細胞、顆粒膜細胞にみられた黒化像が時間の経過と共に移動し、48 時間後には卵胞液の部分に最も強く黒化がみられ卵胞液は顆粒膜細胞由来のものであると考えている。Boström⁸⁸⁾は成熟卵胞に比べて発育卵胞は黒化の程度が低いと述べている。

本実験に於ても明らかで、発育卵胞であれ、成熟卵胞

であれ、卵胞液は PAS 反応は強陽性を示し、各 pH の T-B にも良くメタクロマジーを惹起しており、顆粒膜細胞内にも陽性にみられた。ARG では竹下の研究と良く一致し、黒化の移動がみられ、卵胞液は顆粒膜細胞より分泌され多量の酸性ムコ多糖類を含んでいると考えられる。又 ^{35}S は代謝の盛んな組織に入るといわれており、発育卵胞は卵胞液生成が盛んである故、発育卵胞がより多く ^{35}S を摂取すると考えられる(図 5, 6)。

II 卵 管

1) 組織所見

卵巢剔出家兎卵管の腺上皮細胞は丈の低い長方形で核は中央に位置している。エストロゲン投与群では、腺上皮の丈は高くなり核は基底部近くに位置し、所々空胞化が見られる。プロゲステロン投与では、細胞の空胞化が著明になる。しかしプロゲステロンの投与量を増加すると細胞は丈が非常に高くなるが、空胞化は著明ではない。テストステロン投与による細胞の変化はあまり著明ではないが、プロゲステロン投与時と類似した所見を呈する。又副腎皮質ホルモン投与では、細胞はやや長方形になるが核は中央に位置しており、細胞の空胞化は殆んどない。

2) PAS 染色

去勢卵管腺上皮の PAS 陽性物質は局所的に散在して見られ、エストロゲン、プロゲステロン投与群では腺上皮の PAS 陽性物質は去勢群と同様に散在性に分布しているが、卵巢ホルモン投与群の方が陽性物質が多量にみられる(図 12)。テストステロン投与では陽性物質は去勢群よりやや多くみられた。副腎皮質ホルモン投与例では去勢群とほぼ同様の所見を呈する。

卵巢ホルモン投与例に於いては、24 時間後のものより 48 時間後の方が分泌顆粒が多量にみられるが、テストステロンではその変化が弱く、副腎皮質ホルモンでは変化が殆んどみられない。

3) T-B 染色

エストラジオール投与では、pH 7.0 の T-B 染色には、基底層に僅かに赤色反応を認めるが、腺上皮はいずれの pH でも反応してメタクロマジーが局所的に散在して見られる。間質は大野法及び 0.5% T-B でも陰性の所見であった。0.5% T-B 染色の変化は腺上皮では顆粒状に赤変し、基底層はやや赤味を帯びていた。プロゲステロン処置では pH 2.5 と pH 4.1 では腺上皮内に僅かに赤色調がみられたが間質には認められず、pH 7.0 では腺上皮内のメタクロマジーは著明で、0.5% T-B 染色と同様の所見を呈している。エストロゲン+プロゲステロン(以上 E.P と略)投与では腺上皮の変化は pH 7.0, 4.1 では著明にメタクロマジーがみられ、pH 2.5

ではその変化は所々しか赤変せず、0.5% T-B では腺上皮に著明にメタクロマジーがあり、間質も軽度に赤変していた。エストロール投与例ではメタクロマジーは局在し未処置群とほぼ同様の変化を示した。

テストステロン投与でも、副腎皮質ホルモン投与でもメタクロマジーは軽度ではあるがいずれの pH でも惹起していた。

24 時間後と 48 時間後に於けるメタクロマジーの変化の差異は著明でない。

4) ARG

去勢家兎卵管では漿膜と筋層に少量の ^{35}S がみられ、腺上皮には中等量の取り込みがみられた。48 時間後の取り込みの状態は腺上皮にやや黒化が増加する。未処置卵管では漿膜、筋層には少して去勢群と殆んど変わらないが、腺上皮の 24 時間後の変化は去勢群より強くみられその黒化の程度は細胞内に均一でなく基底層近くに黒化が偏在している。48 時間後のものは基底層のみならず腺上皮の上部にもみられた。卵巢ホルモン投与群ではいずれも甲乙はつけ難く、黒化の状態は腺上皮に著明で、48 時間後では黒化の程度が強くなる。副腎皮質ホルモン投与は、腺上皮にやや黒化が集中するが、他の部分は去勢卵管とほぼ同様であった。

分泌物は全て ^{35}S を取り込んでいた(図 7, 8)。

5) 小括及び考按

Hadek¹³⁾は羊の卵管内分泌物のメタクロマジー物質を証明し、これが排卵の時期に強くなると述べ、Zachariae²⁾³³⁾³⁴⁾、Bishop¹⁴⁾は家兎卵管分泌物はエストロゲンの刺激で増加すると云っている。又卵管上皮のムコ多糖類を Boström & Odeblad¹¹⁾、Zachariae²⁾は ^{35}S を使用した ARG で証明し、エストロゲン処置ではその黒化の程度は高く、 ^{35}S を静注し 12 時間後には既に卵管上皮の黒化像がみられ、又粘液中にも黒化がみられたと云っている。

本実験に於ても PAS 染色、T-B 染色に良く反応し、ARG の所見では 48 時間後のものに黒化の程度が高くみられた。卵巢ホルモン投与例では、黒化は殆んど変りなくみられた。副腎皮質ホルモン投与例では腺上皮に中等量の黒化がみられ間質は少量であった。これは卵の受精の場である卵管では、ムコ多糖類の代謝が他の器官以上に盛んであるものと思われる。

去勢卵管では、分泌顆粒の放出像は殆んどみられないが、エストラジオールを投与する事によつて著明な分泌顆粒の形成を見る事は諸家の研究と一致するが、エストラジオール 100 γ /kg, 1 mg/kg 等の多量投与では細胞自体の変化は激しくみられるが、分泌顆粒の放出は 5 γ /kg 投与時よりは著しくなかつた(表 2)。

表3 其の一 子宮体部の PAS 陽性物質

	非処置群		処置群						
	去勢	未処置	エストラジオール	プロゲステロン	エストリール	エストラジオール プロゲステロン	テストステロン	デキサメサゾン	17-ヒドロキシコルチコステロン
筋層	-	-	-	-	-	-	-	-	-
間質	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腺上皮	+~-	+	+++	++	++	+++	+	+	+

其の二 子宮体部のメタクロマジー物質

	非処置群		処置群						
	去勢	未処置	エストラジオール	プロゲステロン	エストリール	エストラジオール プロゲステロン	テストステロン	デキサメサゾン	17-ヒドロキシコルチコステロン アセテート
筋層	-	-	-	-	-	-	-	-	-
間質	-	-	+	+	+	+	-	-	-
腺上皮	+~-	+~-	+++	++	+++	+++	++	+~-	+~-

其の三 子宮体部のオートラジオグラフ

	24 時間後					48 時間後				
	去勢	エストラジオール	プロゲステロン	エストラジオール プロゲステロン	副腎皮質ホルモン	去勢	エストラジオール	プロゲステロン	エストラジオール プロゲステロン	副腎皮質ホルモン
間質	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
腺上皮	+	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+
分泌物	-	++	+	++	-	-	+++	+++	+++	+~-

III 子宮体部

1) 組織所見

去勢群の子宮内膜の腺上皮細胞は、丈は低く立方状で核は中央に位置している。エストラジオールを投与した群の腺細胞は丈はやや高く核は基底層近くにあるものが多く、プロゲステロン投与では細胞内に空胞化がみられた。エストリール投与時の細胞の変化はエストラジオール投与群と余り変わらず、テストステロン投与では細胞の変化は丈がやや高くなるが核はほぼ中央に位置している。副腎皮質ホルモン投与例では内膜の変化は殆んどない。

2) PAS 染色

去勢群の子宮内膜には陽性物質は殆んど存在しない。未処置内膜には軽度に細胞内に PAS 陽性物質が存在している。

エストラジオール 5 μ /kg 投与例では顆粒状の陽性物質が細胞内外にみられ、48時間後のものには細胞外に著明に分泌顆粒が認められた。プロゲステロン 5 mg/kg 投与では、分泌顆粒は細胞外に多くみられるが、48時間後のものは陽性物質が細胞内には殆んどみられなくな

る。E・P 投与例は 24 時間後のものより 48 時間後の方が陽性物質は増加の傾向にある。エストリール投与はエストラジオール投与と同じ様な染色状態を示した。テストステロン投与では分泌顆粒が細胞外にみられるが、エストラジオールやプロゲステロン投与程著明ではなく、48 時間後の変化にも余り差異がない。デキサメサゾン、17-ヒドロキシコルチコステロン-アセテート投与では著しい変化は認められなかった。

3) T-B 染色

去勢した家兎の子宮内膜腺上皮には分泌物はみられず pH 7.0 の T-B で僅かにメタクロマジーが認められたのみであつて、0.5% T-B でも細胞内には陽性物質はなかった。間質は pH を変えても、0.5% T-B でも赤色調はなかった。

エストラジオール投与群では pH 2.5, 4.1 の T-B には腺上皮、間質共陰性の所見であつたが、pH 7.0 で腺上皮は陽性、間質には軽度陽性部分があつた。プロゲステロン投与では、内膜は 0.5% T-B, pH 7.0, 及び 4.1 ではメタクロマジーを惹起するが、pH 2.5 では軽度であつた。間質は pH 7.0 で軽度に赤変していた。E・P 投

与群では pH に関係なく、細胞内外にメタクロマジーが観察された。テストステロン投与群では pH 7.0, 0.5 % T-B で軽度に陽性であった。副腎皮質ホルモン投与群では去勢群と大差はなかった。

卵巢ホルモン投与時の分泌物は全てメタクロマジーを惹起していたが、筋層は処置、未処置を通じて陽性は 1 例もなかった。

4) ARG

去勢群の子宮内膜は 24 時間後の ^{35}S の取り込みは中等量であり、細胞内特に基底層に近い部分であった。間質、筋層には少量の黒化があつた。エストラジオール、E・P 処置のものに多量の ^{35}S が腺上皮に集中してみられるが、プロゲステロン投与群では間質、筋層に少量、腺上皮に中等量で前 2 者と比べて著明でない。副腎皮質ホルモン投与では、デキサメサゾン、17-ヒドロキシコルチコステロン・アセテートの両者共 ^{35}S の取り込みは何処にもその集中像がみられず、間質、筋層、内膜とも均等な像を示しており、48 時間経過しても同様の所見であつた。テストステロン投与群では、間質に少量、内膜腺上皮に中等量の黒化があるが、プロゲステロン投与より少しく劣る様に見受けられた。

卵巢ホルモンを投与し 48 時間経過したものは、黒化が腺上皮に集中して如何なる投与例か判定がつかねる状態であつた。又分泌物は全て黒化像がみられた。卵巢ホルモンを投与し 24 時間経過した腺上皮の黒化は腺上皮の上部に集中していた(表 3), (図 10)。

5) 小括及び考按

子宮内膜についてのメタクロマジー物質は Bartelmez & Bensley¹⁸⁾, Bensley¹⁹⁾, Sylvén²⁰⁾, McKay¹⁰⁾, Wislocki¹⁾等によつて紹介され、Bensley, Sylvén 等は子宮内膜と脱落膜のムコ多糖類は、早期の増殖期では殆んどメタクロマジーは起さずその後短時間で現われる。又分泌期早期にもメタクロマジーは出現せず前脱落膜細胞に再び発現すると述べ、McKay も子宮内膜を子宮体部癌、子宮内膜増生、月経周期の各時期についてのメタクロマジー物質の変化を次の様に述べている。増殖期内膜にはメタクロマジー物質はあるが、分泌期早期には間質のメタクロマジーは証明されない。妊娠早期の内膜は分泌期像と殆んど変りはないが、間質の細胞内物質はより密に染色されていた。腺癌では上皮細胞にメタクロマジー物質がある。又筋層には肥満細胞以外にメタクロマジーを惹起している所はないと云い、内膜の分泌物はリボ核蛋白を含有しているか或はそれと結合しているのであろうと言っている。Zachariae²¹⁾は卵巢剔除後の子宮内膜にも、メタクロマジー物質を見出し、それがエストロゲンにより増量し又此のメタクロマジー物質はヒアルロニダーゼ

で分解されず、 ^{35}S を使用した ARG で酸性ムコ多糖類のエストロゲンに対する消長を検索し、その結果ムコ多糖類はエストロゲンの影響を受けると報告した。

酸性ムコ多糖類の合成と分解の速度は非常に急速に起り、耳静脈より注射した 12 時間後には既に内膜の $\frac{2}{3}$ に ^{35}S が取り込まれ、3 日後には殆んど ^{35}S の黒化像は起らず、ムコ多糖類の生物学的寿命は 3 日間しかない事を強調し又エストロゲンが酸性ムコ多糖類の分泌に関係するが一方プロゲステロンはエストロゲンによるムコ多糖類の合成を阻害すると述べている。

本実験に於ても明らかな如く、卵巢剔除群の腺上皮には少量ではあるが PAS 反応にも T-B 染色にも反応するムコ多糖類がみられ、エストラジオール処置のものには細胞内外に比較的多量に PAS 陽性物質、メタクロマジー物質がみられる。

副腎皮質ホルモンのデキサメサゾン、17-ヒドロキシコルチコステロン・アセテート投与の ARG では、間質、粘膜、筋層に少量の黒化が認められるのみで黒化の集中像が何処にもないのは興味深い事である。この事から副腎皮質ホルモンはムコ多糖類の代謝を阻害するのではなからうかと推測する次第である。

IV 子宮頸部

1) 組織所見

子宮内膜と殆んど同様の変化を示す故省略する。

2) PAS 染色

去勢群の頸管腺上皮には殆んど PAS 陽性物質は認められない。卵巢ホルモン処置のものに陽性物質が著明に認められる。なかでもエストラジオールと E・P で処置したものの腺上皮に著明に陽性物質がみられ、プロゲステロン及びエストリール処置のものがこれに次いで陽性物質が多く、テストステロン処置では未処置群と同様の所見を呈した。副腎皮質ホルモン投与群は両者共、腺上皮に陽性物質があるかないか判然としなかつた。

3) T-B 染色

去勢群の頸管の変化は腺上皮では pH 7.0, 0.5 % T-B で軽度にメタクロマジーを惹起し、間質も pH 7.0, 0.5 % T-B で同様の変化がみられたが pH 2.5, 4.1 では腺上皮、間質共赤色調は認められなかつた。未処置群も去勢群と変りない染色性を示していた。

処置群の卵巢ホルモン投与例ではいずれも pH と時間の経過に関係なく腺上皮内にメタクロマジーがみられるが、エストラジオール、E・P 処置がエストリール、プロゲステロン処置と比べて強く染色している。テストステロン処置では未処置群と余り変りない。副腎皮質ホルモン投与では腺上皮に少量のメタクロマジーがみられる。

頸管内分泌物に関しては、大野法でも 0.5 % の T-B

表 4 其の一 子宮頸管の PAS 陽性物質

	非 処 置 群		処 置 群						
	去 勢	未処置	エストラ ジオール	プロゲス テロン	エストリ ール	エストラ ジオール プロゲス テロン	テストス テロン	デキサメ サゾン	17-ヒドロ キシコルチ コステロン アセテート
筋 層	-	-	-	-	-	-	-	-	-
間 質	-	-	-	-	-	+	-	-	-
腺 上 皮	+	+	卅	卅	卅	卅	+	+~-	+~-

其の二 子宮頸管のメタクロマジー物質

	非 処 置 群		処 置 群						
	去 勢	未処置	エストラ ジオール	プロゲス テロン	エストリ ール	エストラ ジオール プロゲス テロン	テストス テロン	デキサメ サゾン	17-ヒドロ キシコルチ コステロン アセテート
筋 層	-	-	-	-	-	-	-	-	-
間 質	-	-	卅	+	+	+	-	-	-
腺 上 皮	+~-	+~-	卅	卅	卅	卅	+	+~-	+~-

其の三 子宮頸管のオートラジオグラフ

	24 時 間 後					48 時 間 後				
	去 勢	エスト ラジオー ール	プロゲ ステロ ン	エストラ ジオール プロゲス テ	副腎皮 質ホル モン	去 勢	エスト ラジオー ール	プロゲ ステロ ン	エストラ ジオール プロゲス テ	副腎皮 質ホル モン
間 質	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
腺 上 皮	+	卅	卅	卅	+	+	卅	卅	卅	+
分 泌 物	-	卅	+	卅	-	-	卅	卅	卅	+~-

でもメタクロマジーを惹起しており, 卵巣ホルモン処置 48 時間後のものでは腺細胞内のメタクロマジーは変りはないが, 分泌物の増加と細胞の変化があるのみである。

4) ARG

去勢群の間質, 筋層は少量, 細上皮には中等量の ³⁵S の取り込みがみられ黒化の程度は 48 時間後のものでも変化しない。副腎皮質ホルモンのデキサメサゾン, 17-ヒドロキシコルチコステロン・アセテートの両者の処置後のものは, 子宮体部の変化と同じく ³⁵S の取り込みは少量の均一な黒化像を示し, 特に腺上皮の黒化が強いという事はない。プロゲステロン投与では間質, 筋層は少量, 腺上皮はやや多量の黒化像があり, エストロゲン, E.P 投与では腺上皮の黒化像が著明にみられる。去勢群の腺上皮の黒化は基底層近くに, 卵巣ホルモン処置では腺上皮上部即ち内腔に近い部分に黒化の集中がみられる。この変化は 48 時間後には更に明らかになる。

尚分泌物は全て多量の ³⁵S の取り込みがみられた(表 3), (図1, 2, 3, 4, 11)。

5) 小括及び考按

Kaulla & Aikawa et al.²¹⁾はラジオアイソトープを人に使用し頸管の分泌機能を検査し ¹³¹I 及び ³⁵S は急速に頸管腺に排泄され, 一部の不妊婦人では排泄速度の遅延があると述べている。吉田²⁰⁾は牛の頸管粘液では, ガラクトース, グルコサミンよりなる中性多糖類が主成分を占めており, シアル酸の存在をも推定している。又中性多糖類の粘液中の濃度は発情期では非発情期の約 1/4 に減少すると報告している。

Shettles²²⁾は正常月経周期をもつ人頸管粘液を分析し, 月経中間期の頸管粘液には 75%~80% の多糖類が含有され, それはメチルペントース, ガラクトース, ヘキソースアミン等の中性ムコ多糖類からなっており, 頸管粘液の粘稠度は精子の貫通に関係があると述べている。

本実験に於て去勢群では PAS 反応, T-B 染色の結果腺上皮は殆んど陽性物質はみられず間質は陰性の所見であり, ARG でも腺細胞には黒化が著明でなく, 卵巣ホルモン処置後の PAS 反応, T-B 染色は腺細胞内外に PAS 陽性顆粒及びメタクロマジー物質が著明にみられ, ARG でも ³⁵S が良く取り込まれていた。副腎皮質ホル

図1 エストラジオール 100 γ 24時間後頸管
×20

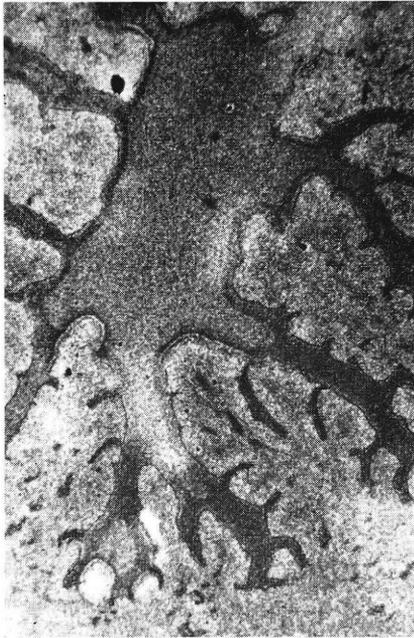


図2 エストラジオール 20 γ 24時間後頸管
×10



図3 未処置 24時間後頸管 ×20



図4 プロゲステロン 10 mg 24時間後頸管
×10

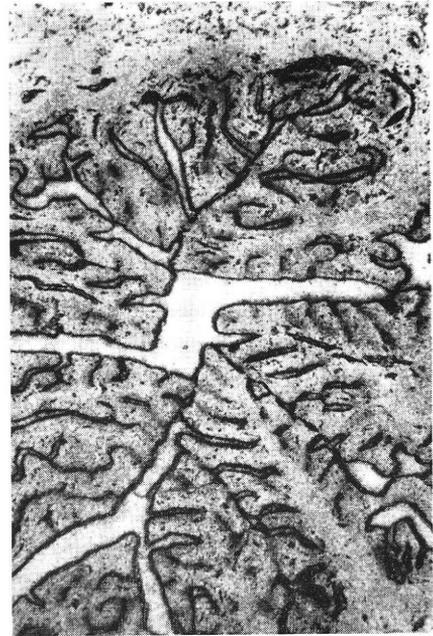


図5 ^{35}S 投与後 24 時間卵巣 $\times 10$

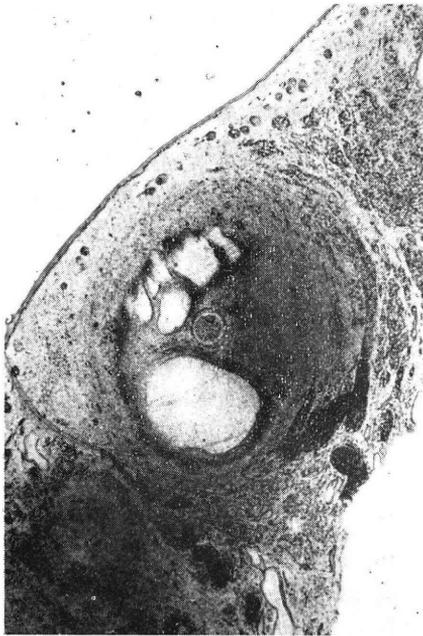


図6 ^{35}S 投与後 48 時間卵巣 $\times 10$

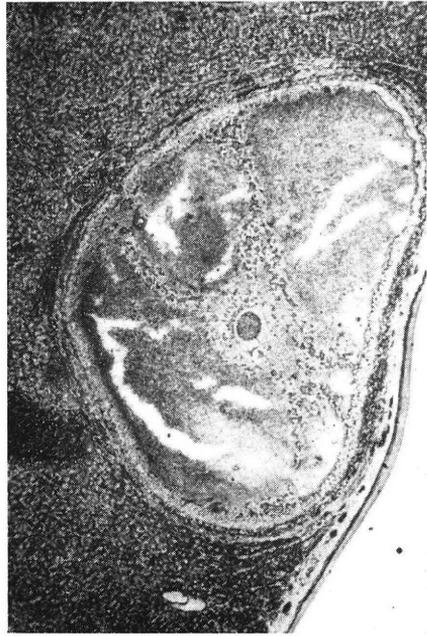


図7 エストラジオール 10γ 投与後 48 時間卵管 $\times 10$

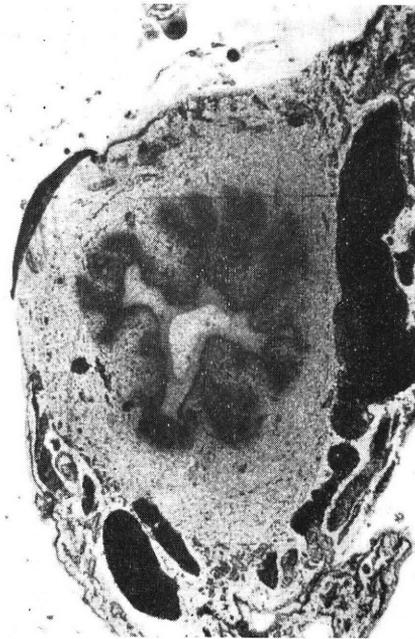


図8 プロゲステロン 10 mg 投与後 24 時間後卵管 $\times 10$

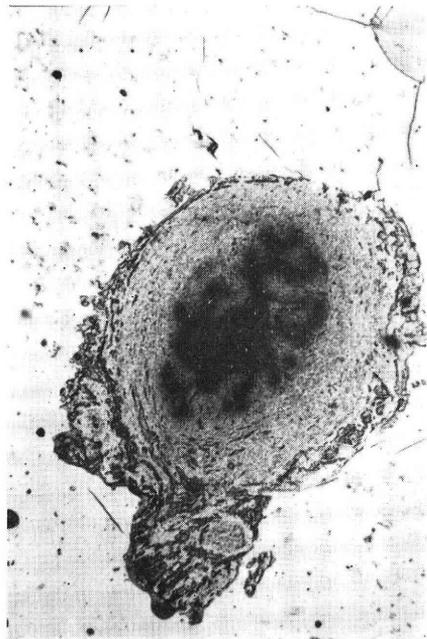


図 9 ^{35}S 投与後 24 時間子宮 $\times 20$



図 10 エストラジオール 20 γ , プロゲステロン 10 mg 投与 24 時間後子宮 $\times 10$



図 11 エストラジオール 10 γ 投与 24 時間後頸管 $\times 10$

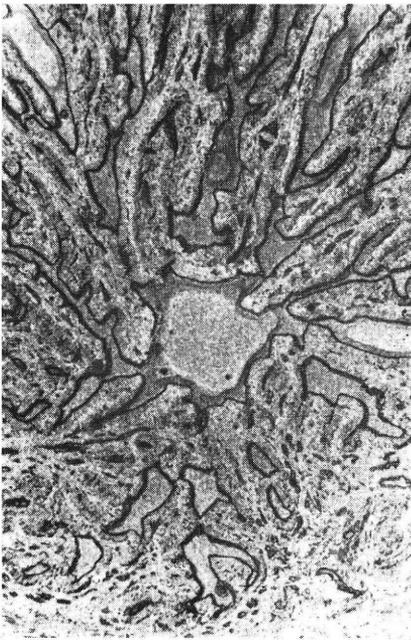
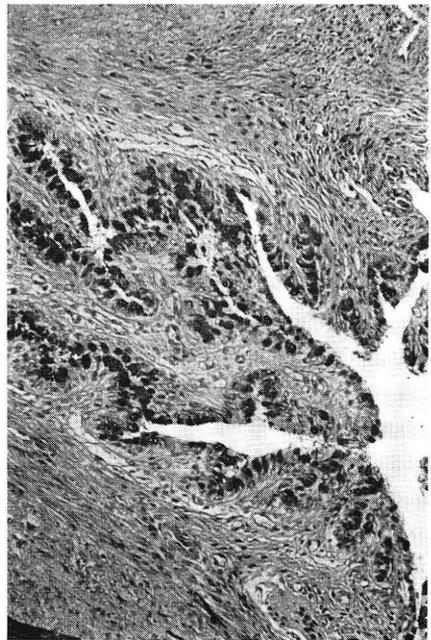


図 12 エストラジオール 10 γ , プロゲステロン 10 mg 投与卵管 (PAS) $\times 20$



モン投与では PAS 反応も T-B 染色も去勢群と同様の所見を呈しているが, ARG の所見では子宮体部でみられたと同様で, 間質にも腺上皮も少量の黒化像で, 特に腺上皮に多量に取り込まれてはいない。

総括及び考察

近時結合織に対するホルモン作用やその影響を基にした研究が盛んに行われている。その結合織中の蛋白質は恐らくムコ多糖類であろうと云われており, 多糖類は単に糖から成り立っているのではなく, ウロン酸或いは酸性(硫化)が塩基性(アミノ基)のグループをもつ分子から成り立っていると考えられている。

女性々器に於けるムコ多糖類はホルモン作用により大きな制御をうけているが, 一方妊娠成立機序に関して重要な一分子を示している。卵巣ではゴナドトロピンによつてムコ多糖類が酵素の刺激を受け分解し, 高分子化合物の脱重合が起り卵胞液の膠質浸透圧が上昇し卵胞液が増量し, 漸次卵胞壁は薄くなり排卵する。卵は顆粒膜細胞層に囲まれ卵胞液の流れに乗つて卵管内に入り卵胞液と卵管分泌液が混和し卵の發育に役立つ。これらの顆粒膜細胞に多糖類が含有されている事が知られている。

精子が頸管粘液を通過し易い時は排卵期であり, 頸管粘液の粘稠度は低下しムチン質は少くなつている。排卵期以外では, ムコ多糖類の増量があると考えられる。粘液量は排卵期に多くなるが, 糖質及び蛋白質, アミノ酸の含量は 1cc あたり最低値となり, アルカリ性に傾き平均 pH 8.0 となる。着床時の子宮内膜もアルカリ性変化を起しトロホプラストの内膜侵入に好都合となり, ムコ多糖類はエストロゲン活性時には腺上皮細胞内にあつたものがプロゲステロン活性時に細胞外に放出され, 着床時に何らかの作用をもたらすものと思われる。

ムコ多糖類代謝はエストロゲン投与によつて細胞内に増加しプロゲステロン投与によつて放出される事は卵管, 子宮内膜, 頸管に全て共通している事であるが, 家兔雌性々器にムコ多糖類が現れるエストロゲンの量はほぼ一定しており, 去勢家兔に発情させ得る量が最適であると思われる。本実験に於いてエストロゲン投与量を 100 μ , 1 mg と増量させると腺の変化が激しく細胞内に於けるメタクロマジー物質の貯溜は著しくなかつた。この事は大量のエストロゲンの衝撃投与が下垂体に何等かの作用を促しムコ多糖類に影響するのではないかと思われる。ARG の所見で去勢群の腺上皮の特に基底層に集中していた黒化が, 副腎皮質ホルモン投与に於いて, 子宮内膜や頸管で ^{35}S の取り込みが間質, 筋層, 腺上皮の区別がつかない均一な像を呈した事は, 副腎皮質ホルモンの投与が ACTH の分泌を抑制し, その為に副腎性エストロゲン分泌の抑制が起り, ムコ多糖類の生産を阻害

するのではないかと推定される。

結論

家兔卵管, 子宮内膜, 子宮頸管及び卵巣を種々のホルモンの作用させ PAS 染色, T-B 染色と併せて ^{35}S を使用し Stripping method による ARG によつて次の如き結論を得た。

1) 卵管, 子宮内膜, 頸管の細胞内分泌物はすべて PAS 陽性であり, メタクロマジーを惹起し ^{35}S を良く取り入れる事から酸性硫化ムコ多糖類を多量に含有している。

2) 卵管腺上皮は卵巣別出群や未処置群に於ても pH に関係なくメタクロマジーを惹起する事からヒアルロン酸, ムコイチン硫酸, コンドロイチン硫酸, コンドロイチン等の酸性ムコ多糖類を含有していると考えられ, 卵管上皮内のムコ多糖類は頸管や子宮内膜ほどには卵巣ホルモン影響を受けにくいのではないかと思われる。

3) 子宮内膜, 頸管ではエストロゲン作用によりムコ多糖類の生成は刺激される。

4) 副腎皮質ホルモン処置の頸管, 子宮内膜の ^{35}S の取り込みは間質, 腺上皮共均一な黒化を示し, 特に腺上皮の黒化の集中がみられなかつた。卵管では影響は受けず黒化の集中がみられた。

5) 卵胞液は發育卵胞, 成熟卵胞の区別なく全て PAS 陽性, またメタクロマジー物質を有し, ^{35}S による ARG では卵胞液は顆粒膜細胞より由来する事を示していた。成熟卵胞の方が發育卵胞より ^{35}S の取り込みが少ない。

本論文の要旨は第 17 回日本産婦人科学会総会で発表した。

稿を終るに当り, 恩師林基之教授の御指導, 御校閲を深謝し, 同時に直接御指導をいただいた岩城章講師に御礼申し上げます。更に組織化学講座で有益な御講義を賜つた京都大学高松英雄教授, 大川均一博士に深謝致します。又有益な御助言と御鞭撻を頂戴した東邦大学病理学教室榎田和子博士, ならびに終始実験を御援助下さつた医局員各位に感謝致します。

文 献

- 1) Wislocki et al.: Menstruation and its disorders, Charles C. Thomas Springfield 23, 1952.
- 2) F. Zachariae: Acta endocr. 29, 118, 1958.
- 3) Atkinson et al.: Am. J. O. G. 56, 712, 1948.
- 4) Seguy & Simmonet: Gynec. et Obstet. 28, 657, 1933.
- 5) Moricard: Bull. Soc. Obstet. Gynec. 25, 426, 1936.
- 6) Palmer, C. R.: Soc. Biol. (Paris) 135, 366, 1941.
- 7) Pommerenke & Viergiver: J. Clin. Endocr. 6, 99, 1946.

- 8) *Abarbanel*: West. J. Surg. 56, 26, 1948.
- 9) *Bergman & Werner*: Acta Obstet. Gynec. Scand. 30, 273, 1951.
- 10) *McKay*: Am. J. O. G. 59, 875, 1950.
- 11) *Boström & Odeblad*: Acta Endocr. 10, 89, 1952.
- 12) *Rodriguey-Galindo*: Geburtshilfe u. Frauenhkd 2, 163, 1963.
- 13) *Bishop*: Am. J. Physiol. 187, 347, 1956.
- 14) *Bishop*: Int. J. Fertil. 2, 11, 1957.
- 15) *Haadek*: Anat. Rec. 121, 187, 1955.
- 16) *Zachariae & Jensen*: Acta endocr. 27, 343, 1958.
- 17) *Odeblad*: Acta Endocr. 11, 269, 1952.
- 18) *Bartelmez & Bensley*: Special Cytology 3, 1523, 1932.
- 19) *Bensley*: Anat. Rec. 60, 93, 1934.
- 20) *Syven*: Acta Obstet. Gynec. Scand. 25, 189, 1945.
- 21) *Kaulla & Aikawa et al.*: Fertil. & Steril. 8, 444, 1957.
- 22) *Shettles*: Fertil. & Steril. 2, 361, 1951.
- 23) 医学のあゆみ, 第 49 卷 13 号, 1964.
- 24) 林: 第 13 回日産婦總會, 宿題報告.
- 25) 竹下: 日本不妊誌, 第 9 卷 3 号, 193, 1964.
- 26) 吉田: 日本不妊誌, 第 6 卷 1 号, 1961.
- 27) *Loewi, G. & Consden*: Nature 195, 148, 1962.
- 28) *Sturgis*: Fertil. & Steril. 8, 1, 1957.
- 29) *Kaulla & Shettles*: Fertil. & Steril. 7, 166, 1956.
- 30) *Westin & Odeblad*: Acta patho. et microbiol. (scand) 45, 125, 1959.
- 31) *L. Lison*: Histochemie et Cytochemie Animales, Principes et Méthodes 1953.
- 32) *G. Ashoe-Hansen*: Cancer Res. 14, 94, 1954.
- 33) *F. Zachariae*: Acta Endocr. 26, 215, 1957.
- 34) *F. Zachariae*: Acta Endocr. 27, 339, 1958.
- 35) 三浦, 鈴木, 徳田: ホと臨床, 第 13 卷 4 号, 1, 1965.
- 36) *F. Zachariae*: Acta Endocr. 29, 115, 1958.
- 37) *F. Zachariae*: Acta Endocr. 29, 356, 1958.
- 38) *Boström*: Acta Endocr. 10, 89, 1952.
- 39) *L. Martin*: J. Endocr. 30, 337, 1964.
- 40) 千葉: 日産婦誌, 12 卷 319, 1960.
- 41) *H. William*: Am. J. O. G. 88, 439, 1964.
- 42) 奥村: 医学のあゆみ, 52 卷 7 号, 1965.

Distribution and Metabolism of Acid Mucopolysaccharides in the Female Rabbit Genital Organs by Hormonal Influence

Mitsugu Yasuda

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

(Director: Prof. Motoyuki Hayashi, M. D.)

The acid mucopolysaccharides in ovary, tube, cervix and endometrium of the female rabbit were investigated.

Experimental method; Ovariectomized, nontreated and treated female rabbits weighing over 2 kg were used.

After intramuscular injection of estradiol benzoate, progesterone, estriol, estradiol benzoate-progesterone, testosterone propionate, dexamethasone, 17-hydroxycorticosterone acetate and then intravenous injection of $H_2 \text{ } ^{35}SO_4\text{-HCl } H_2$ respectively, PAS-, Toluidine-blue-staining and autoradiography using ^{35}S -have been done.

The results are as follows;

1) The secretion of tube, endometrium and cervix are PAS positive and metachromasia positive and the accumulation of radioactive sulfur were seen. This shows that the secretion contains a large amount of acid mucopolysaccharides.

2) The tubal epithelium has metachromatic substance which is independent upon the pH and hormonal influence.

This contains hyaluronic acid, mucoitine sulfate, chondroitine sulfate and chondroitine.

Estradiol accumulates large amounts of acid mucopolysaccharides in the female rabbit genital organs.

4) The uptake of radioactive sulfur in the stroma and epithelium of the cervix and endometrium after administration of cortical hormones were distributed evenly.

5) The follicular fluid contains PAS positive and metachromatic substances and radioactive sulfur which probably accumulated from granulosa cells.

HSG 造影剤としての Lipiodol UF

—他の造影剤との比較—

Lipiodol-Ultrafluid as a New Radiopaque Contrast Medium for Hysterosalpingography Compared with Moljodol and Endografin

慶応義塾大学医学部産婦人科教室 (主任 坂倉啓夫教授)

坂倉啓夫 館野進 岩田嘉行
Yoshio SAKAKURA, Susumu TATENO and Yoshiyuki IWATA

(Department of Obstetrics & Gynecology,
School of Medicine Keio University)

子宮卵管造影には、従来、油性及び水性造影剤が用いられており、夫々に一長一短のあることが知られている。最近、粘稠度の低い油性造影剤が現れ、子宮卵管造影への応用が試みられている。

こうした、新しい造影剤である Lipiodol Ultrafluid と、従来の 20% Moljodol, 70% Endografin の3者を、造影剤としての性質に関して、実験的及び臨床的に比較した。

造影に際して、造影剤の注入条件を一定にする必要から、錘を用い、注入圧力を一定に保つて造影剤を注入出来る器具を作製し、これにより子宮卵管造影を行なった。

Lipiodol Ultrafluid は、実験的には3者中造影力が最も優れ、附着面での造影力も優れていた。臨床的にも特に副作用を認めなかつたが、卵管内を移動する速度が、70% Endografin と同様早く、撮影時期に注意する必要がある。

はじめに

子宮卵管造影法(以下 HSG と略称)の造影剤として、ヨード化油を始めて用いたのは Heuser³⁾で、彼によれば 1921 年のことであるという⁴⁾。以後、種々の造影剤が使用されているが、今日でもヨード化油がかなり用いられているということは、仲々捨て難いその長所を裏付けるものといえよう。特に終末撮影のレ線像において、腹腔内に出た造影剤が、臓器表面に附着して呈する残像は、油性造影剤に特徴的なもので、拡散の状態から癒着の有無を或る程度窺い知ることが出来るので、これを賞用するものも多い。これは、造影剤の粘着力が大きく、生体内での排泄が遅いというその性質に起因するように思われるが、他方ではこれが欠点²⁾となつて現れているかの様である。即ち、注入に際して圧力ないしは時間を、より多くかける必要があり、血中に進入すればエンボリーの危険があり、また、閉鎖した腔内に長く停滞して炎症

を起したり、肉芽腫¹⁴⁾¹⁵⁾を生じたりする。

油性造影剤の長所を失わずに、かつ欠点を取除くことが出来れば最も理想的であるが、近来、通常のヨード化油をエチルエステル化することにより、粘稠度を著しく低下させた新しい油性造影剤が作られ、HSG への応用が試みられている⁸⁾¹²⁾¹⁸⁾²¹⁾。

今回、低粘稠性の油性造影剤である、Lipiodol Ultrafluid (以下 L-UF と略記)を用いて HSG を行ない、20% Moljodol (以下 20 M と略記)及び70% Endografin (以下 70 E と略記)との比較検討を行なったのでここに報告する。

I. 造影剤の比較検査

20 M, 70 E, L-UF の3者について物理的性質、造影剤としての能力を比較した。

1. 親水性について

2倍に稀釈した血漿中に造影剤を静かに入れ、レ線撮

影を行なつてみると, 70 E では一様に溶解し, 20 M, L-UF では混じり合うことがなく, 24 時間を経ても同様であるが, L-UF の方が境界が明瞭に出ている. 両者を振盪した場合は, 小さな油滴となつて分散するが, 24 時間を経ると油滴はやや大きくなる. 20 M と L-UF の粒子の状態は, ほぼ同様である.

2. 造影力の検査

容器に, 夫々高さが等しくなるように造影剤を入れて水平に保ち, 上方からレ線撮影を行なつてレ線の吸収度を比較した(写真1). 造影力は, L-UF, 70 E, 20 M の順に優れ, この順序は, 撮影条件を変えても変化しなかつた(図1).

写真1 造影力の検査

上段左より 20% Moljodol, 空気, 水
下段左より Lipiodol UF, Popiodol
70% Endografin

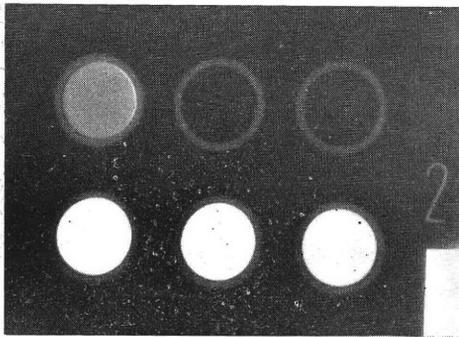
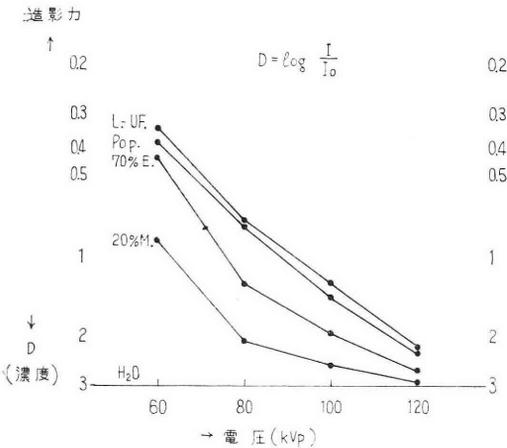


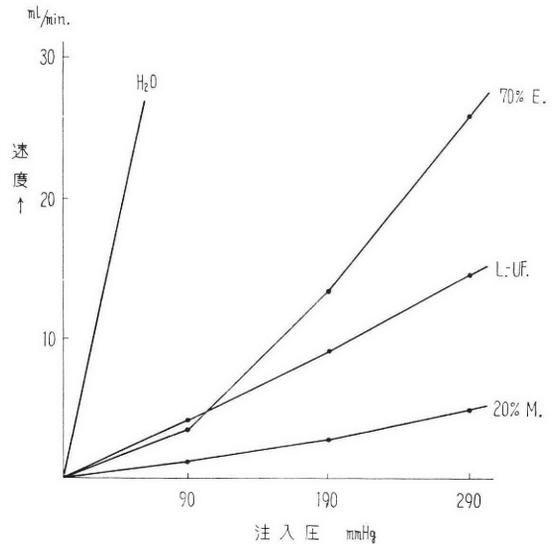
図1 各種造影剤における撮影条件と造影能力



3. 細管内を通過する速度の比較

注入器の先端に, 内径 0.8 mm の注射針をつけ, 一定の圧力で造影剤を押し, 一定時間を通して造影剤の量を測定した. 造影剤の移動する速さは, 20 M, L-UF の二者は注入圧力と比例したが, 70 E では直線的な比例

図2 細管内を通過する造影剤の速度
18 ゲージ注射針使用



関係は見られなかつた. 290 mmHg, 190 mmHg の注入圧では, 70 E, L-UF, 20 M の順に速度が早い, 90 mmHg では, 70 E, L-UF の両者が, ほぼ同等の速度となつたことが注目される.

4. 流動性の比較

新鮮なヒト羊膜を平板上に伸ばし, この上に造影剤を等量ずつ滴下し, 平板を傾斜させて見た. 造影剤の移動は 70 E, L-UF に著明で, 20 M では殆んど移動が見られなかつた.

滴下した部の影像の濃さを比較してみると, 70 E では殆んど影が見られなくなつてきているのに比べ, L-UF では像が認められ, 流動した面においての造影能力が優れていることがうかがえる.

5. 附着力の検査

上記の実験に用いた羊膜を, 静かに水中に没し, 再び静かに持ち上げてレ線撮影を行なつて見た. 20 M, 70 E では陰影が全くないのに比し, L-UF では僅かに影像が残つていた.

以上の実験より, L-UF は, 親水性は無いが, 造影力において他の二者より優れ, 細管内を移動する速さ, 流動性において 70 E に次いでおり, 附着した面での造影能力が, 水洗後でも失われないことが判明した.

II. HSG における比較

対象: 慶応病院婦人科を, 不妊を主訴として訪れた患者に 20 M, 70 E, L-UF を用いて HSG を行なつた.

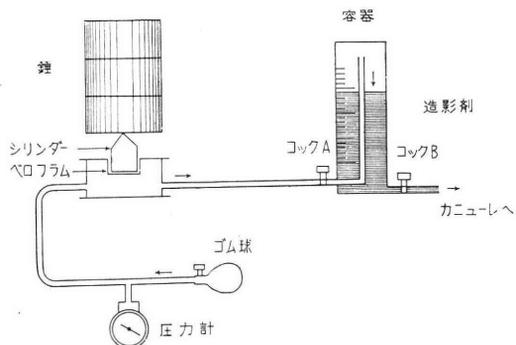
施行例数	20 M	30 例
	70 E	21

図3 錘式注入器 (仮称)

一定の容器内にゴム球で空気を送り込み、容器の上に錘を載せて空気を圧縮し、その圧で造影剤を注入する。

空気を介して錘の重さが造影剤を圧するので、錘を加減すれば、好みの圧を作り出せ、錘を一定にすると、常に一定した注入圧が得られる。

造影剤が注入されるに従い、錘は下降して行く。この部分には、ナイロン糸入りニトリルゴム製のペロフラムを使用していたので、シリンダーの上下動に際して抵抗が殆んど無く、シリンダーは正しく中央に維持される。



L-UF 29
計 80

注入方法： 圧力測定を行わない、手指による注入では、注入条件を一定に保つことは不可能で、従つてレ線像の比較もあまり意味がないことになる。注入時の圧力測定を行なつて見ると、手指で注入した場合はかなりの圧力変動があることが判明したので、我々は錘を用いた、注入圧を一定に保つて造影剤を注入する装置を作製し、先の第9回日本不妊学会総会において報告したが、この注入器を用いて注入を行なつた(図3)。

注入圧力は 290 mmHg, 注入量は原則として 10 ml とした。カニコーレは NTK 式のものを用いた。

撮影時期： 第1回撮影を造影剤注入終了後、15~30 秒後に、第2回撮影を 20 M, L-UF では 24 時間後に、70 E では 10 分後に行なつた。

成 績

結果は表1に示された通りであるが、10 ml を注入したものは 80 例中 66 例であつた。両側疏通良好と判定したものは 32 例、両側閉鎖が 18 例、その他の種々の疏通障害が 30 例であつた。

1. 注入時間について

10 ml 注入した例について注入時間の平均を見ると、70 E は 20 M の約半分の時間で注入され、L-UF は両

表 1

使用造影剤名	20M	70E	L-UF	計
例数	30	21	29	80
10 ml 注入例	26	16	24	66
平均注入時間 (10 ml 注入例)	秒 82.3	秒 39.4	秒 62.2	
子宮腔	不整陰影	2	2	6
	脈管像	2	2	5
卵管腔	両側疏通良好	13	6	13
	疏通障害	11	8	11
	両側閉鎖	6	7	5
	18			
	角部断裂像	4	2	7
	溜水腫像	3	4	3
	炎症像	0	1	1
	レリーフ像	1	0	1
	2			
	菊花蕾像・鏽針金像	1	2	1
癒着像	3	2	3	
8				
撮影時期のやや遅かったもの(峡部にとぎれのあるもの)	2	1	4	7

者の中間の値を示した。

2. 子宮腔像について

子宮腔の陰影の強さは L-UF が他に比してやや強いようであるが、個体差や撮影条件の差によって大きく変わるものであるから、はつきりしたことは言えない。

脈管像の出現は、夫々少数例であつたが、子宮角部の断裂像が L-UF 例にやや多いようで、今後の検討を要する。

3. 卵管像および終末レ線像について

異常卵管像は L-UF においても、他の造影剤と同様、よく写し出されていることが判る。終末レ線像の、いわゆる雲絮状のビマン性の拡散像は、L-UF でも良好に見られるが、時には他の流動性油性造影剤を用いた時と同様の、造影剤の1部に集つて「水溜り様」の像⁹⁾を呈することがある。

4. 疼痛及び副作用について

L-UF を用いた場合に、特に疼痛が著しいということはない。全例とも造影術終了後少時の休息の後に、徒歩で帰宅した。

20 M, L-UF を用いた例には術後の発熱を見たものはなかつたが、70 E の例では 5 例に一過性の発熱を見た。

付属器炎、発疹、油性エンボリーといった合併症は 1 例もなかつた。

III. 考 按

HSG を行なう場合, 用いる造影剤の差によつて, 撮影方法も多少異なり, 得られるレ線像もその趣きをやや異にすることは衆知のことである.

我々は 20 M, 70 E, L-UF の 3 者について, 実験的に, 臨床的に比較して見た.

1. 卵管腔を移動する造影剤の速さについて

圧力を加えた造影剤が, 細管内を移動する速さを測定してみると, 実験的には 20 M が他の 2 者に比して明らかに緩徐で, 临床上でも注入に要した時間が最も長く, 卵管腔内の移動も遅いことが想像される. L-UF は, 比較的低い圧力の下では 70 E とほぼ同等の速度で細管内を移動するが, 190 mmHg, 290 mmHg の圧では 70 E より遅くなり, 70 E と 20 M の中間の値となる. HSG 施行時の 10 ml 注入に要した平均時間を見ると, 大略この実験結果と一致することが判る.

撮影時期を反省しながらレ線像を検討してみると, 卵管腔が全く消失している様な症例は見られなかったが, 卵管峽部において, 1 部陰影の消失しているものが, 20 M で 2 例, 70 E で 1 例, L-UF で 4 例, 計 7 例あった. これらのうち, 6 例は造影剤の注入終了後, 24 秒以後の撮影によるものであり, 造影剤の流出状態から見ても, 峽部の狭窄というより撮影時期の遅かつた例と判定される. L-UF では, この様な例の出ることがやや多いようで, 撮影時期に気をつける必要がある.

2. 終末撮影の造影剤拡散像について

終末撮影のレ線像に見られる造影剤の拡散には, いろいろな因子が関与していると思われる. すなわち, 腹腔内に出た造影剤の量, 腹腔で吸収ないし稀釈される度合の差, 流動性, 比重, 漿膜への附着力, 造影能力などが関与することが想像される.

湿潤した羊膜の上に造影剤を夫々一定量滴下すると, 70 E では周囲に拡がり, 油性造影剤では拡散が殆んどない. この羊膜を少し傾斜させると, 70 E では更に下方に向つて拡散するのが見られ, レ線撮影で周辺のぼやけた淡い陰影となり, HSG 施行時に腹腔内へ流出したものと類似の像を呈する. L-UF では下方に向つて移動するが, 周囲への拡散はなく, 20 M では軽度の傾斜ではまったく移動が起らないことから, 流動性が一番少いことがわかる. この実験から, 流動性に富んだ造影剤は重力に従つて下方に移動し拡散に関与することが想像され, また, 水性造影剤は漿膜面上の水分との親和性から, 自身で或る程度拡散する可能性があるといえる.

油性造影剤の拡散を説明するには, 腹腔内臓器の運動, 造影剤の漿膜への附着力, 毛細管現象などを考慮せ

ねばならない.

20 M と L-UF とで附着性に差があるか否かを見る為, 羊膜に滴下した造影剤を水洗し, レ線撮影したところ, 20 M の像は消失していたが L-UF のものは残っていた. 20 M と L-UF とでは造影能力そのものに差があるので, 直ちに L-UF の附着性が強いと断ずることは出来ないが, L-UF を用いて HSG を行なつた場合, 僅かに腹腔内へ流出した造影剤を撮し出す可能性は, 20 M の場合より大きいといえ, 誤診の率は少なくなるものと思われる.

む す び

従来造影剤の比較には, 水性か, 油性かという点と, 粘稠度 (cps) の数値を主にしたものが多かつたようであるが, 他の点をわかり易く比較しようと試み, 一連の実験を行なつた. 以上の実験材料は, 生体の卵管や, 腹膜とは異なつたものであり, 生体内では更に, 機能があり, 反応が起るので, これらの実験結果がそのまま人体に通用するとはとても考えられないが, 造影剤の性質の一面を知ることは出来たように思う. しかし, 今後更にいろいろな面について検討を加えなければならない.

造影剤の生体内での吸収, 排泄に関しては, 既に実験的¹¹⁾にも臨床的²¹⁾にも報告があるので, 今回は省略した.

文 献

- 1) 有高: 日不妊誌, 2(5, 6): 1, 1957(昭 32).
- 2) *Erbslöh, J.*: Röntgenblätter 7: 1, 1954.
- 3) *Heuser, C.*: Lancet (II) 1111, 1925.
- 4) *Henser, C.*: Zbl. f. Gynäk. 52: 2879, 1928.
- 5) 洞口: 日不妊誌, 3: 261, 1958(昭 33).
- 6) 林ら: 産婦の世界, 8: 242, 1956(昭 31).
- 7) 林: 産と婦, 26: 631, 1959(昭 34).
- 8) 岩田ら: 産婦治療, 9: 121, 1964(昭 39).
- 9) 加納・三沢: 産婦の世界, 9: 1097, 1957(昭 32).
- 10) 貴家・遠藤: 産と婦, 26: 563, 1959(昭 34).
- 11) 百瀬ら: 日不妊誌, 8: 145, 1963(昭 38).
- 12) 百瀬ら: 臨床放射線, 9: 739, 1964(昭 39).
- 13) *Palmer, R.*: Bull. soc. Royale Belge de Gyn. et d'Obst 30: 427, 1960.
- 14) *Rubin, I. C.*: Radiology 33: 350, 1939.
- 15) *Rubin, I. C. et al.*: Fertil. & Steril. 4: 357, 1953.
- 16) 坂倉ら: 産婦治療, 7: 36, 1963(昭 38).
- 17) 坂倉ら: 産と婦, 32(7): 977, 1965(昭 40).
- 18) 徳田・村上: 日不妊誌, 5: 138, 1960(昭 35).
- 19) *Vogt, C. J.*: Am. J. Obst. & Gyn. 67: 1298, 1954.
- 20) *Woltz, J. H. E.*: Am. J. Obst. & Gyn. 76: 736, 1958.
- 21) 山口ら: 臨婦産, 19: 71, 1965(昭 40).

Lipiodol-Ultrafluid as a New Radiopaque
Contrast Medium for Hystero-
salpingography :
Compared with Moljodol
and Endografin

**Yoshio Sakakura*, M. D., Susumu Tateno, M. D.
and Yoshiyuki Iwata, M. D.**

*Professor of Department of Obstetrics &
Gynecology, School of Medicine,
Keio University

Lipiodol-Ultrafluid of new radiopaque contrast medium, which is low viscid and fat soluble, was studied, experimentally and clinically, on the special

natures for hysterosalpingography in comparison with previously used oil-soluble contrast medium, 20 % Moljodol, and water-soluble one, 70 % Endografin.

Special apparatus, which was attached to plummet, was devised to keep constant injecting pressure of contrast medium for constant injecting factors in hysterosalpingography, and was used for this study.

Experimentally, Lipiodol-Ultrafluid, was found to be the most favorable in contrasting ability among the three types of contrasting media, and clinically no noticeable side effects were found. However, special consideration should be paid to the adequate timing of exposure for the liquidity of this medium which make it pass through Fallopian tubes rapidly.

逆行性射精の2例

Two Cases of Retrograde Ejaculation

慶応義塾大学医学部泌尿器科教室 (主任 田村一教授)

小川正見 山本泰秀 橋本達也
Masami OGAWA Yasuhide YAMAMOTO Tatsuya HASHIMOTO

From the Dept of Urology, School of Medicine, Keio University (Chief: Prof. H. Tamura)

男子不妊症の原因としては性器の器質的障害と機能障害の2つに分類される。

逆行性射精はその後者に属するものの中、射精は行われるが、精液が尿道から排出されず、膀胱内に逆流するために一見無精液症と誤られ易い。本症は泌尿器科領域に於ても内外共にその報告は少ない、我々はその2症例を報告すると共にその原因、治療等に於て考察を加えた。

緒言

男子不妊症の原因としては従来性器の器質的異常と機能的異常の2つに大別されている。器質的变化としては睾丸の造精機能異常とその輸送過程の障害があげられ、後者の機能的障害としては種々の原因による性交不能と逆行性射精が含まれる。

この逆行性射精は脊損などの外傷、手術の後遺症として屢々みられるが原因の明らかでないものも少なくない。然しこれに就ての報告は極めて少なく、本邦に於ても森(1958)¹⁾の2例、梶田(1959)²⁾の1例をはじめとして林(1960)³⁾、山本(1964)⁴⁾等の報告をみるにすぎない。

著者も本症の2例を経験したのでこれを報告すると共に文献的考察を行なった。

症例1

患者：[] 19歳 学生 未婚

既往歴：特に著患を知らない。

現病歴：1年前程から自慰行為を覚え、特に異常を認めないまま経過したが、性感及び射精感の存在するにもかかわらず、外尿道口からの精液の排出のないのに気付き、これを主訴として来院した。

現症：

体格栄養中等度、両腎ふれず、陰茎正常、睾丸、副睾丸、前立腺共に異常を認めない。会陰部、肛門部知覚異常はない。

尿所見：

黄色透明、蛋白(-)、赤血球(-)、白血球少数、上皮(+)、細菌(-)。

膀胱鏡所見：

膀胱容量 150 cc 以上、膀胱粘膜正常、他に著変を認めないが、シュラム氏現象が軽度存在する。パンエンスドコープにて後部尿道をみるに肥大せる精阜と軽度の発赤を認める。

レントゲン所見、15%スギウロン溶液 20 cc を尿道より注入し尿道撮影を行なったが尿道前立腺部の軽度の拡張、膀胱頸部の閉鎖不全が認められる。膀胱撮影に於ても膀胱頸部の下垂像がみられる。

射精後の尿所見：

逆行性射精を診断するために次の様な検査を行なった。患者にオナニーを行わしめ、次に軽く尿道洗浄を行ない、ネラトンカテーテルを用いて膀胱尿を採取して鏡検した。その結果、膀胱尿中に多数の精子を認めた。

治療並びに経過

膀胱頸部の刺激を目的として尿道ブジーを行ない、その後3000倍硝酸銀溶液を後部尿道に注入した。これを隔日に行い硝酸銀濃度を漸次増加して行なった。以上の治療を約1カ月位行なった後、オナニーを行なわしめた所、以後経過良好で尿道より精液の排出をみる様になつた。

症例2 [] 27歳 公務員

既往歴：脊椎分離症のため当院整形外科にて昭和38年6月手術をうけた。

(症例 1)

膀胱頸部の開大像がみられる



膀胱底の下垂がみられる。



現病歴：脊椎分離症の手術を受け同年8月に全治退院したが、退院後性交の際に、尿道より精液の排出をみないため精査の目的で来院した。

現症：

体格栄養中等度、左下腹部に脊椎分離症の手術痕が認められる。両腎は触れず陰茎、両側睾丸共正常、肛門周囲並びに会陰部の知覚異常は認められない。

尿所見：黄色透明、蛋白(-)、赤血球(-)、白血球(+)、細菌(-)。

膀胱鏡所見：

膀胱容量 150 cc 以上、膀胱粘膜正常、シュラム氏現象(+)、パンエンドスコープにて後部尿道をみるに該部

に瀰漫性発赤あり精阜も肥大している。

レントゲン所見：

15%スギウロン溶液 20 cc を尿道より注入し尿道撮影を行なったが尿道前立腺部の拡張膀胱頸部の開大像あり、膀胱鏡所見と一致する。膀胱撮影では膀胱底の軽度の下垂像がみられる。

射精感後の尿所見：

第1例と同様の操作で膀胱尿を採取し逆行性射精と診断した。

治療並びに経過：

尿道ブジー挿入を第1例と同様に行ない、抗炎症の目的で0.5%硫基石炭酸亜鉛溶液を後部尿道に注入し、更に内服として活性ビタミン、タンデリールを使用した。

4回治療の後、精液は少量であるが尿道より排出される様になった。

以後内服のみにて経過を観察中である。

考 按

逆行性射精とは射精により後部尿道に排出された精液が外尿道口より出る事なく膀胱内に逆流するものをいう

本症は1947年 Swaab により初めて報告されたもので臨床的には極めて稀なものである。

Taylor(1955)⁹⁾によれば原因の全く不明のもの(idiopathic retrograde ejaculation)と前立腺切除術後の患者や、尿道憩室或いは尿道狭窄の様に尿路の器質的障害を有するものとの2型がある。しかしながら最近に於ては種々の外科手術後に起る射精障害の一つとして諸家により本症が報告される様になった。即ち Rose は腰部交感神経切除を行なった38例中7例に、Goligher は直腸癌の腹会陰式手術を行なった64%は性交も可能であつたが、その中の39%に逆行性射精をみたと報告している。又 Riese(1961)¹⁰⁾は膀胱頸部を切除する経尿道的前立腺切除術(TURP)には経腹的別出術より高い頻度に於て本症の起る事を報告している(表1)。

表1 前立腺手術後の逆行性射精の頻度 (Riesen 1961)

前立腺手術術式	患者数	年 齢 (平均)	射 精	
			正 常	逆 行 性
経尿道的(TURP)	36	67	21	15
恥骨上	6	74	6	0
恥骨後	15	69	15	0

本症の病因論に於ては未だ定説はない。ただ正常な人の射精機序に於ては多数の人の研究があるが、射精時には精管膨大部、精囊腺の収縮と共に後部尿道に射精が起

表 2 本邦に於ける逆行性射精症例

No.	報告者	年齢	後部尿道所見	レ線所見
1	森 (1958)	32	記載なし	尿道狭窄
2	〃 (1958)	29	異常なし	異常なし
3	梶田 (1960)	23	シユラム現象(+) 精阜肥大(+) 炎症像(+)	膀胱頸部下垂 膀胱頸部開大
4	林 (1960)	28	シユラム現象(+)	膀胱頸部開大
5	山本 (1964)	不明	シユラム現象(+)	精阜上部の短縮 と拡張像 内尿道口開大
6	小川 (1964)	19	シユラム現象(-) 精阜肥大(+)	膀胱頸部稍々開 大, 膀胱底の下 垂
7	小川 (1964)	27	シユラム現象(+) 精阜肥大(+)	膀胱頸部開大

り, これに続いて会陰部, 陰茎の随意筋の律動的運動によつて外部に対出される. この場合射精運動に関係深いものは内外括約筋で, 正常の射精の場合には射精時に膀胱頸部の抵抗増大が外括約筋の抵抗減少或いは両者の組み合わせにより, 後部尿道の精液は外方に向つて排出される. 以上の事から逆行性射精は内外括約筋の異常によることは容易に推察し得る.

本症に特有な所見としては各報告者の示す如く(表2)内視鏡的には精阜の肥大, 後部尿道の炎症像, シユラム氏現象, 尿道撮影に於ては上記所見に一致して膀胱頸部の開大像がみられる. 又膀胱レ線像に於ては膀胱庭の下垂がみられる事がある.

精阜の肥大, 瀰漫性の後部尿道の炎症像は如何なる原因のものか不明であるが, 梶田は膀胱頸部閉鎖不全により二次的に起つたものと考えている.

治療としては現在迄の文献では適切なものはない様である. 各種の外科手術後に本症がみられる所から, 神経障害による内外括約筋の異常による事は容易に推察出来るが, 著者は膀胱頸部の閉鎖不全に対して頸部の刺激を目的として, 尿道ブジー, 硝酸銀溶液の注入を行なつた.

結果は意外に良好で2例共正常な射精をみるに至つた. 又森の報告にみられる如く, 尿道狭窄等の存する場合には, それに対する治療が必要な事は勿論である.

結 語

1. 逆行性射精の2例を報告した.
2. 本症の原因としては内外括約筋の機能異常によるものと考えられる.
3. 治療としては未だ適切なものは内外文献にみられないが, 患者は刺激療法として後部尿道に硝酸銀溶液の注入を試み好成績をえた.

(本論文の要旨は第32回不妊学会に於て発表した).

文 献

- 1) 森: 泌紀要, 4, 552, 1958.
- 2) 梶田: 日泌尿会誌, 50, 70, 1959.
- 3) 林: 日泌尿会誌, 51, 1312, 1960.
- 4) 山本: 日泌尿会誌, 55, 3, 1964.
- 5) Taylor, C. W.: Studies on fertility 1955.
- 6) Riesen, C.: Fertil & Steril 12, 488, 1961.

Two Cases of Retrograde Ejaculation

M. Ogawa, Y. Yamamoto
and T. Hashimoto

From the Dept. of Urology, School of
Medicine, Keio University
(Chief: Prof. H. Tamura)

Two cases of retrograde ejaculation were experienced in our clinic.

Seven cases have been reported previously including our second case of retrograde ejaculation, in Japan.

Remarkable effect was obtained by instillation of 0.2% silver solution.

Discussions were made on several points of this disease with reference to the literatures previously reported.

副腎性月経異常に関する研究

Studies on the Adrenal Menstrual Abnormalities

九州大学医学部産婦人科学教室 (主任 古賀康八郎教授)

岡 村 靖 北 島 正 大
Yasushi OKAMURA & Masahiro Kitajima

Department of Gynecology & Obstetrics, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, (Director ; K. Koga)

月経異常, 特に機能性無月経患者に卵巣一下垂体系を基調としたホルモン療法を行なつても効果の認められぬ場合, 副腎皮質ホルモンが有効である症例が近年注目されるようになった。

著者らは, 厳密な意味での健康成熟婦人(20~30歳)について, 尿中 17-KS 測定を行ない, その卵胞期および黄体期の正常値を決定し, これを基礎にして, 月経異常患者に Metopirone, ACTH, Gonadotrophin および副腎皮質ホルモン負荷を行ない, その尿中 17-KS の推移から, 月経異常に“adrenal androgenic hyperfunction”が関与している場合があることを認めた。

緒 言

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, 卵巣一下垂体系であるという別々の概念で思惟されてきた。

ところが近年, 月経異常, 特に機能性無月経患者に卵巣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る。

私たちは, まず健康成熟婦人(BBT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 SU 4885, ACTH, gonadotrophin および副腎皮質ホルモンの負荷を行ない, 尿中 17-KS 測定を行ない, 特に adrenal androgenic hyperfunction に興味ある所見を得たので報告する。

実験方法

尿中 17-KS total 測定法は Drekter 変法¹⁾を用い, 分画測定法は solvolysis を応用した 4 step hydrolysis すなわち古賀法²⁾³⁾を用いて測定した(表1, 2)。

実験成績

健康成熟婦人の尿中 17-KS total 値: 基礎体温が明

らかに2相性を示し, 排卵があることを確認した婦人で卵胞期, 黄体期ともに29歳に peak がある(表3, 図1参照)。

尿中 17-KS 分画測定: 図2は無月経第2度, 多毛症の18歳未婚女性の症例で, androgenic pattern (IV, V分画)が比較的高い値を示している。図3は無月経第1度の症例で, IV分画はかなり高く, V分画も比較的高い値を示している。図4も無月経第1度の症例で, IV, V分画ともに比較的高い値を示している。

副腎皮質ホルモン投与による尿中 17-KS 分画の推移(図5): 図2の症例に副腎皮質ホルモンを投与したところ, 投与後は投与前に比して, androgenic な作用の強いIV分画(androsterone)に著しい減少が見られた。

ACTH 投与による尿中 17-KS の変化: (a) 原発性無月経(表4): 5例中比較的反応しているのは2例で, 他は副腎皮質機能が低下していると推察される。(b) 続発性無月経(表5): やはり, 7例中2例がよく反応しているにすぎない。

gonadotropin stimulation test (表6): 負荷後第6日目に測定したが, 健康者, 月経異常者ともに, 17-KS には反応が現れないことを示している。

SU 4885 test: (a) 健康者(表7): 投与中, 減少している例もあり, 僅かしか増加せぬ例もある。(b) 原発性無月経(表8): 4例中2例は異常反応を呈し, 下垂体

表 1 Bestimmungsmethode (Koga et al. 1961)

- (1) 4-Stufen Hydrolyse
 Harn (100 ml von 24 Std. Sammeln)
 1 te Stufe: Mit Äther extrahiert pH 7.0
Freie Steroide
 2 te Stufe: β -Gl. Hydrolyse pH 5.0
 PC 5×10^3 E
 Azet Puff 6 ml
 β -Gl 3×10^4 FE
 37°C, 48 Std
Glukuronide
 3 te Stufe: Solvolyse.....Sulfate
 2 N-H₂SO₄ 100 ml
 NaCl 40 g
 Eto Ac 200 ml
 37°C, 40 Std
 4 te Stufe: Säurehydrolyse
 15 % HCl
 80°C, 10 Min.
Unbek. Konjugate

- (2) Säulenchromatographische Fraktionierung
 8 % wä β -Al₂O₃ (Woelm) 1.5 g
 0.05 % E-B 2 ml \times 15
 0.2 % E-B 2 ml \times 15
 1 % E-B 2 ml \times 10
 Ethanol 2 ml \times 5

- (3) Bestimmung der 17-KS
 Zimmermannsche Reaktion
 Ethanol 0.4 ml
 2 % M-d-b 0.4 ml
 5 N-KOH 0.6 ml
 27°C, 60 Min.
 mit Allensche Formulae
 480 m μ
 520 m μ
 560 m μ

表 2 4-Step-hydrolysis (古賀法)

- 被検尿 100 ml (pH 7.0 \leftarrow NaHCO₃)
 \downarrow
 ① エーテル抽出 \rightarrow 洗滌 \rightarrow 脱水 \rightarrow 乾固
 \downarrow
 (残尿 pH 4.6 \leftarrow 50 % CH₃COOH)
 \downarrow
 ② β -Gl 水解 (β -Gl 300 F.U./尿 1 ml
 Acet. Buff. 6 ml
 37°C, 48 時間)
 \downarrow
 エーテル抽出 \rightarrow 洗滌 \rightarrow 脱水 \rightarrow 乾固
 \downarrow
 (残尿)
 \downarrow
 ③ Solvolysis (NaCl 40 g
 2 N-H₂SO₄ 100 ml
 EtO AC 200 ml
 37°C, 40 時間) EtOC 層を採る
 \downarrow
 残尿: 再抽出 \rightarrow 洗滌 \rightarrow 脱水 \rightarrow 乾固
 \downarrow
 ④ 強酸加熱水解 HCl 15 Vol %
 80°C, 10 分間
 \downarrow
 エーテル抽出 \rightarrow 洗滌 \rightarrow 脱水 \rightarrow 乾固
 乾固分, 各々につきアルミナ・クロマト \rightarrow 比色定量

表 3 健康婦人尿中 17-KS Total (mg/day)

年 齢	卵胞期	黄体期	年 齢	卵胞期	黄体期
24	2.9	2.9	28	7.4	
"	3.2		"		9.3
25	2.4	2.7	29	4.9	3.9
"		5.7	"	5.1	6.3
26	3.6	3.4	"	6.6	
"	"	3.9	"		10.5
"	6.3	4.0	31	3.0	
27	4.9	5.8	"	4.4	
"	3.9	5.4	32	3.8	
28	2.4		"	3.9	
"	3.3	5.0	33		5.3
"	5.0	6.0	"	3.9	

図 1 健康婦人尿中 17-KS total

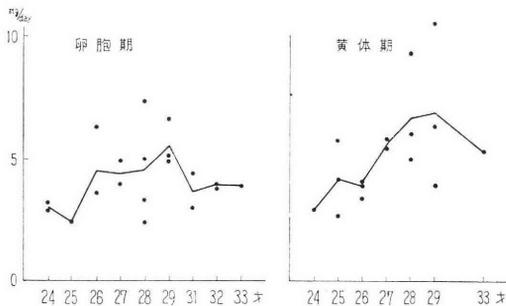


図 2 Y.I. 18 歳. 原発性無月経 total 5.2 mg/day
 副腎皮質ホルモン投与前

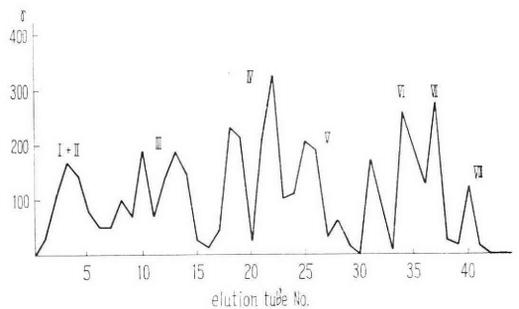


図3 H.T. 20歳. 続発性無月経

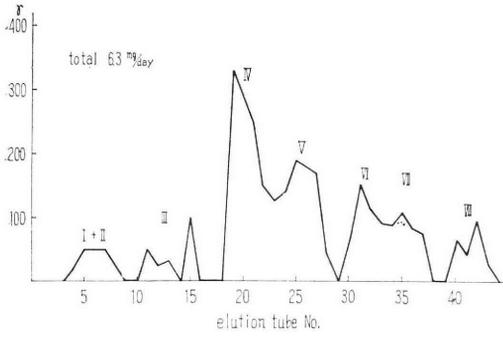


図4 M.M. 20歳. 続発性無月経

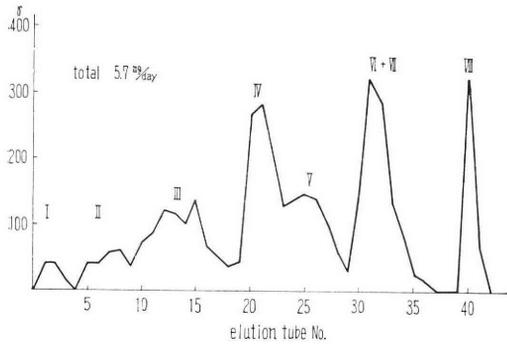


図5 Y.I. 18歳. 原発性無月経
betamethasone 投与 (0.5mg×14日)
前後の尿中 17-KS 分画

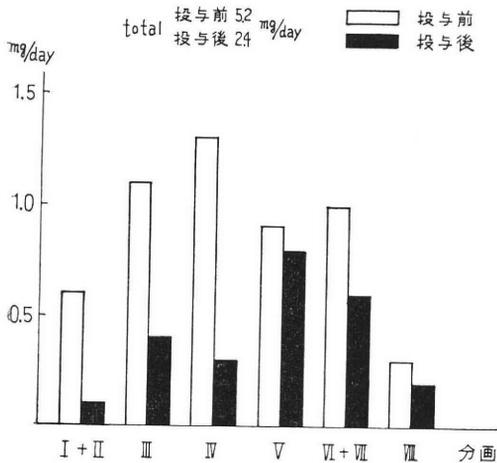


表4 原発性無月経患者の ACTH (25 I.U.) test

姓名	年齢	尿中 17-KS (mg/day)	
		投与前	投与後
Y. U.	18	1.7	1.8
Y. I.	19	2.6	2.5
Y. K.	21	3.5	4.7
S. N.	25	3.5	3.0
M. H.	34	2.3	4.0

表5 続発性無月経患者の ACTH (25 I.U.) test

姓名	年齢	尿中 17-KS (mg/day)		備考
		投与前	投与後	
K. N.	21	6.4	5.8	
K. U.	21	2.7	6.1	
S. Y.	24	2.1	3.9	
M. K.	32	1.3	1.1	甲状腺機能亢進
M. T.	32	4.2	5.3** 12.5**	(投与当日) (追加)
S. K.	32	4.9	5.1* 9.7*	(投与当日) (追加)
S. S.	41	7.4	5.5	Banti 氏病による別牌

** ACTH-Z 40 I.U. 筋注
* ACTH 25 I.U. 筋注

表6 Gonadotropin test

姓名	年齢	月経異常	尿中 17-KS (mg/day)		投与量
			投与前	投与後	
Y. T.	33	健康者	5.3	4.8	P.M.S. 2000I. U. H.C.G. 1000 "
T. T.	"	"	4.5	5.0	3日 "
M. Y.	21	月経不順	5.5 6.1	6.2	"
H. T.	22	過少又は過多月経	4.3	4.5	"
M. T.	32	分娩後続発性無月経	4.2	5.3	"
T. N.	32	過多月経	5.3	5.1	P.M.S. 1000I. U. 1日

表7 健康者の SU 4885 Test

姓名	年齢	尿中 17-KS (mg/day)		
		投与前	投与中	投与後
H. I.	25	6.7	7.8	8.5
K. T.	29	4.9	4.2	7.6
Y. T.	33	5.3	7.5	9.5

表 8 原発性無月経患者の SU 4885 Test

姓 名	年 齢	尿中 17-KS (mg/day)		
		投与前	投与中	投与後
Y. K.	21	3.5	2.3	3.6
M. H.	34	2.3	1.2	3.7
Y. U.	18	1.7	5.2	7.8
Y. I.	19	2.6	3.5	4.7

表 9 続発性無月経の SU 4885 Test

姓名	年 齢	疾 患 名	尿中17-KS(mg/day)		
			投与前	投与中	投与後
K. U.	21	続発性無月経	2.7	3.1	6.7
K. N.	21	心 因 性	6.4	7.0	8.4
K. I.	21	anorexia nervosa	7.4	8.3	10.2
S. Y.	24	pseudocyesis	2.1	4.0	3.7
M. K.	24	甲状腺機能亢進	1.1	2.6	2.3
M. T.	32	続発性無月経	4.1	4.2	10.0
S. A.	33	〃	5.4	4.8	9.5
S. H.	34	〃	3.4	3.4	4.6
M. T.	36	〃	2.6	4.1	5.1
S. S.	40	Banti氏病による剔脾	7.4	4.4	6.8

表 10 副腎皮質ホルモン投与による影響

姓 名	年 齢	月 経 異 常	尿中 17-KS (mg/day)		投 与 量	副腎皮質ホルモン投与による治療効果
			投与前	投与後		
Y. I.	18	原続性無月経	5.2	2.4	betamethasone 0.5 mg 14 日	×
A. U.	26	続発性無月経	3.6	3.5	〃 23 日	×
				2.2	〃 55 日	
T. S.	28	〃		2.9	〃 〃	×
H. N.	25	稀 発 月 経		4.7	〃 27 日	排卵誘発, 妊娠○
				4.0	〃 57 日	
Y. O.	25	〃	5.6	3.2	〃 59 日	月経周期正常化△
S. Y.	32	過 少 月 経	13.2	4.5	paramethasone acetate 1.5 mg 60 日	排卵誘発 ○
T. N.	36	過 多 月 経	5.3	4.7	cortisone acetate 100 mg 7 日筋注	×

○ 良好 △ かなり有効 × 無効

の器質的障害が示唆される。(c) 続発性無月経(表 9) : 10 例中 2 例は反応不良で, 症例 S.H. は下垂体の器質的障害が示唆される。症例 S.S. は肝硬変のため, cortisol の分解が遅れ, 加えて, ACTH に対する反応も悪いので, この test の結果も不良だったと考えられる。

副腎皮質ホルモン投与による治療効果(表10) : 7 例中 3 例にかなりの効果がみられた。症例 H.N. は 17-KS total 値が比較的高く, 多毛症があり, 副腎皮質ホルモン投与により妊娠したが, 残念ながら流産した。症例

Y.O. は高度の多毛症で, 17-KS total 値も比較的高く, 副腎皮質ホルモン投与中, 月経周期は正常になったが, 投与を中止すると, また不順になった。症例 S.Y. は, 多毛症, 瘰癧, 扁平乳房, 男性的骨格, 肥大陰核を有し 17-KS total も高値を示し, 副腎皮質ホルモン投与により排卵を誘発し, 投与中は瘰癧の消失を見た。

考 按

副腎皮質の酵素系の特殊な代謝阻害の結果として hydrocortisone の前駆物質が蓄積することを示唆したいいくつかの報告があるが, この阻害場に関して意見が異なる⁴⁾。hydrocortisone の生産が減少すると corticotropin の需要が増加し, 副腎から過度の androgen が分泌すること, また, 下垂体が corticotropin を過度に必要として消耗すると, gonadotropin の分泌は減少することなど推測されている。

Axelrod & Goldzieher (1960)⁵⁾は, 副腎性器症候群患者に経口的に 17 α -hydroxyprogesterone を投与して尿中代謝産物を分析した結果, 副腎性器症候群の男性化症状を起すものは, この steroid の代謝産物ではなくて, これに附随して過剰生産される adrenal androgen (おそらく dehydroisoandrosterone, Δ^4 -androstenedione および

11-oxygenated Δ^4 -androstenedione) であろうと推測している。Vermeulen ら(1961)⁶⁾も, 4-C¹⁴-17 α -hydroxyprogesterone を投与した実験により, 同様の結果を認めている。

副腎腺腫組織を pregnenolone-7 α -H³ と cholesterol-4-C¹⁴ で incubate して, cholesterol から pregnenolone を通らないで, 直接 dehydroepiandrosterone (DHA) を合成する過程を証明したという報告もある⁷⁾。

Jones & Jones は副腎性器症候群 (AGS) の第 3 およ

表 11 Characteristic Signs of Various Dysfunction of the Adrenal Cortex

Symptom	Adrenal androgenic hyperfunction	Adrenogenital syndrome	Cushing's syndrome
Obesity	None	Common	Marked
Hypertension	None	None	Marked
Oligomenorrhea	Occasional	Common	Frequent
Amenorrhea	Rare	Common	Common
Anovulatory menstruation	Common		
Hirsutism	Common	Common	Common
Habitus	Mixed	Android	Unchanged
Acne	Common	Common	Marked
Hypoplasia breasts	Common	Atrophic	
internal genitalia	Moderate	Atrophic	
Clitoral enlargement	Slight	Marked	Slight, usually none
Muscular development strength	Moderate	Masculine, increased	Decreased
Fatigability	Increased	Decreased	Marked
Glucose tolerance	Increased	No change	Decreased
17-Ketosteroid excretion	UP to 30	40-120	15-50
11-Oxysteroids	No. change	Variable	Increased

(Zener, F.B., 1961)

び第4群を Stein-Leventhal 症候群 (SL) の変型と考えているが、他の多くの研究者は adrenal androgenic hyperfunction 症候群 (AAH) に入れている⁹⁾。しかし、SL の2つの主な症状—無月経と両側の拡大した多発嚢腫性卵巣—は AAH には認められない。SL は AAH の1型かも知れないが、AAH は SL の1型ではないとしている。AAH、AGS と Cushing 氏病の顕著な特徴を表に示すと表11の如くである。AAH と AGS の両者では、hormone が同化的に作用するのに対して、Cushing 氏病では反同化的または異化的である。AAH はたいてい思春期後に始まるのに反して、AGS は通常先天性に始まる。AAH は、1回またはそれ以上の正常妊娠後に起り、症状は発病時期で異なる。

Goldzieher ら(1962)¹⁰⁾は SL の一つの原因は、副腎皮質機能の障害らしいと報告した。生合成の欠陥が副腎にある思春期の副腎性器症候群と SL を臨床的に区別することは殆んど不可能である。たとえ思春期後の AGS と SL を区別できても、副腎または他の組織から産生する過剰の androgen は SL の卵巣変化を惹起する可能性がある。さらに、AGS の卵巣は、生化学的方法で研究すると SL の卵巣と生合成において同じ欠陥を示している¹¹⁾。尿中の高 pregnanetriol または 17-KS 値を、卵巣よりむしろ副腎の欠陥を示すとみなしている学者が少なくない。さらに、卵巣による androgen の過剰産生は、

副腎と下垂体、また視床下部も影響している広範な内分泌機能異常の1部に過ぎないと考えられる¹²⁾。

結 論

月経異常患者の副腎皮質機能を尿中 17-KS 分画像より検索し、月経異常に adrenal androgenic hyperfunction が関与している場合があることを認め、かかる症例への副腎皮質ホルモン投与の効果について述べた。

(古賀康八郎教授の御校閲を深謝致します)。

文 献

- 1) Okamura, Y.: Kyushu J. Med. Sci., 11, 81 (1960).
- 2) 古賀康八郎他: ホと臨, 9, 839 (1961).
- 3) Okamura, Y. & Hata, K.: Kyushu J. Med. Sci., 12, 333 (1961).
- 4) Zener, F. B.: Fertil. & Steril., 12, 25 (1961).
- 5) Axelrod, L. R. & Goldzieher, J. W.: J. Clin. Endocrinol., 20, 238 (1960).
- 6) Vermeulen, A. et al.: J. Clin. Endocrinol. 21, 1534 (1961).
- 7) Gual, C. et al.: J. Clin. Endocrinol. 22, 1193 (1962).
- 8) Goldzieher, J. W. & Green, J. A.: J. Clin. Endocrinol. 22, 325 (1962).
- 9) Jeffcoate, T. N. A.: Am. J. Obst. Gynec., 88, 143 (1964).

Studies on the Adrenal Menstrual Abnormalities

Yasushi Okamura and Masahiro Kitajima

Department of Gynecology & Obstetrics
Faculty of Medicine, Kyushu University,
Fukuoka, Japan

(Director: Prof. K. Koga)

It has recently been noticed that adrenocorticosteroids were effective for the patients with menstrual disorders, especially functional amenorrhea when hormonal treatment based on ovarian-pituitary

system was void.

Authors have measured urinary 17-ketosteroids on normal mature women (20-30 yrs.) and adopted them as normal values in the follicular and luteal phases.

The levels of urinary 17-ketosteroids pattern before and after metopirone, ACTH, gonantrophin and adrenocorticosteroids administration for the patients who had menstrual disturbances suggested that some cases of menstrual disturbances as mentioned above were quite possibly caused by "adrenal androgenic hyperfunction".

不妊症のホルモン療法に!

胎盤性 性腺刺激ホルモン

フベローゲン

薬価基準	100 I.U.	1 A	55円
	500 I.U.	1 A	165円
	1,000 I.U.	1 A	269円

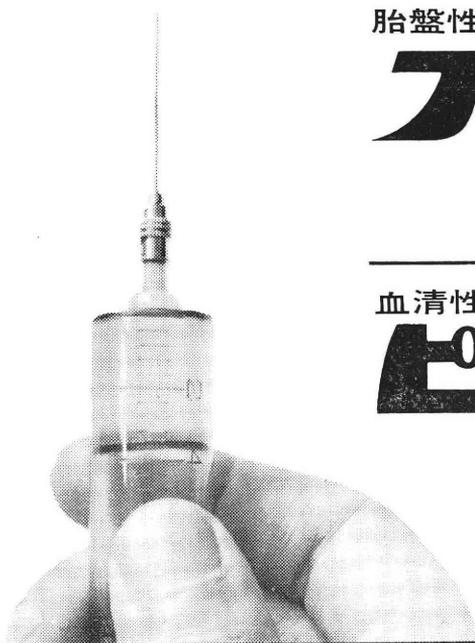
血清性 性腺刺激ホルモン

ピーメックス

薬価基準	1,000 I.U.	1 A	793円
------	------------	-----	------

■製造元 友田製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町3の5

■販売元 三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3の1



間質出血によると思われる内膜因子不妊について

Sterility Caused by Remarkable Stromal Bleeding of the Endometrium

新潟大学医学部産婦人科学教室 (主任 鈴木雅洲教授)

岡 村 泰 岡 田 博 夫
Yasushi OKAMURA Hiroo OKADA

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

不妊患者の子宮内膜検査の目的で行なつた717標本のうち、57標本に間質出血が見られたが、今回その36症例についてBBT, Smear Index 経過, CMT, 尿中Hormon定量を内膜診と同時に併せ行つて、組織像との関連性を追求した。その結果、1) 間質出血は排卵期より分泌期初期にかけて最も屢々見られる。2) 出血の著明な例には、BBTの採取日と比べると内膜周期の遅れや停止を思わせる所見を見、その後の内膜診で分泌不全を示す症例が多い。3) BBTの型との関連は一致した傾向を見なかつた。4) Smear Indexは排卵期に低い傾向がある。5) 36例中20例にEstrogenとProgesterone混合剤もしくはこれに血管強化剤の併用が有効で、13例(65%)に妊娠の成立を見た。6) 間質出血の著明な3例の診療経過を報告した。

なお間質出血について、原因、内膜因子に於ける意義、並びに治療について若干の文献的考察を加えた。

緒 言

内膜因子による不妊とは妊卵の着床障害に基ずく不妊を指し、林¹⁾によれば第2次着床準備態勢の異常に分類される。

本因子による不妊は機能性不妊とされ、我々臨床医によつて比較的治療効果をあげやすいだけに不妊症の治療面に於いては大切であるが、その治療の實際にあたつては色々迷うことも多い。たとえばGonadotropin療法は卵巣のその薬剤に対する感受性の問題があり、末梢性性ホルモン療法は大量で持続すると下垂体のGonadotropin分泌を抑制することなどの欠点もあつて、未だ十分なる検討がなされた治療法は確立されていない。

この子宮内膜にtargetとして作用しているものがEstrogen (Est. と略) や Progesterone (Prog. と略) であることは既にR. Schröder²⁾, R. Meyer³⁾, B. Zondek⁴⁾以来知られている所であるが、これらの他に種々なる要因が関与しているものと思われ、事実すでに我々も発表(昭和38年11月、第8回不妊学会総会)した如く、十分なるHormoneが分泌されているにも拘らず異常の内膜像を示す一群の症例のあることからしてもうなずける。

我々は全不妊患者にBBT, Smear Index (SI と略)、頸管粘液検査(CMT と略)、尿中Hormone定量などを行なつて、その患者の内分泌環境を検査すると同時に、内膜診を併せ行なつて、その所見を検討して来たが、そのうちでも排卵期前後の内膜像に間質出血を著明に見る例がかなりある事に気付いた。当初はこれらが機械的操作で起こるものと解釈していたが、次第に症例と回数を重ねるにつれて、同様操作で出血が見られない症例の多いこと、排卵期に少量出血を屢々見る事、同一症例が分泌期内膜像で異常所見を示す事、また症例によつては他の因子に異常所見が見出されず、且つこの出血を目標にして行なつた治療で妊娠する症例も多いこと、などから内膜因子不妊をもたらしている原因の一つと関連あるものと疑う余地を生じた。

よつてここに内膜因子不妊に於ける間質出血の意義について若干の考察を加えて、二三の著明な症例を報告したい。

実験方法

1. 実験材料

新潟大学医学部付属病院産婦人科へ不妊を主訴として

来院した患者を対象にし、子宮内膜診により得た 717 標本の中より間質出血の見られたものを研究材料とした。

2. 実験方法

前述の如く、BBT を観察し、排卵周期を有することを確認し、周期を追って CMT, SI (Shorr-松枝氏法)⁹⁾を行ない、排卵期前後に 1 回、分泌期中期に更に 1 回と子宮内膜診を行なつて検討した。また症例によつては、これらの他に尿中 Est. 定量(渡辺一本多法¹⁰⁾), Pregnan-diol 定量を内膜診と同時にこなつた。

なお BBT の観察は松本一大倉氏分類⁷⁾に従つて行ない、CMT は 1 ml のツベルクリン注射器で採取し、0.05 ml 以下で結晶形成陰性のものを(-), 非定型的結晶形成を示すものを(±), 0.19 ml 以下で部分的定型的結晶形成のあるものを(+), 0.2 ml 以上で全定型的結晶形成を見るものを(++)と表現した。

また子宮内膜の採取にあつてはゾンデ、キューレットを使用し、10%のホルマリン液にて固定し、パラフィン包埋後、切片をヘマトキシリン・エオジンで染色し検鏡した。内膜日付診では Noyes & Hertig⁸⁾に従つて判定した。

実験結果

我々が詳細に観察した 717 標本のうち、子宮内膜の増殖期あるいは分泌期に出血の見られたのは 57 標本であつたが、このうちの 36 例の患者について見ると第 1 表に示す如くである。すなわち間質出血の殆どは分泌期の初期から中期に多く見られ、中でも分泌期初期(日付診で 15~19 日目)に見られたものが 36 例中 24 例(66.6%)と大部分で、他は中期(日付診で 20~23 日目) 6 例、末期(日付診で 24~28 日目) 1 例、増殖期 5 例であつた。

内膜所見の各項目について、極めて著明(≡), 著明(≡), 認めうるもの(+), 部分的なもの(±), 全く認めないもの(-)と表現したが、上記の周期的分布よりして当然の事ながら子宮腺細胞のかなり迂曲拡大を示す症例が殆どで、河合¹⁰⁾らの云う Atypische Sekretionsphase や腺増殖の明らかな異常の見られた数例を除いては核上空胞の著明に見られる症例に多い傾向が窺われた。

また SI では若干例を除いて排卵期に至つて低値を示すものが多く、松本¹¹⁾らの云う正常値の +3.5 以上を示したものは唯 1 例にすぎず、CMT が(++)を示すにも拘らず低値な例もあつて奇異の現象かと思われるものも少なくない。また基礎体温との関連を見ると型の分類と明らかな関係は見られず、BBT ならびに CMT で排卵日と推定した日を 14 日目として子宮内膜とその採取日とを比較検討すると、日付診が ±1 以上に“ずれ”を示すものも多く、中でも分泌期初期のまま内膜の変化や進

展が停止しているかと思わせるものも見られた。

その結果として BBT では明らかに分泌期中期に採取しているにも拘らず、初期分泌像を呈したり、間質所見が 23 日目を示すのに腺の所見が 19 日目を示すという所謂 irregular ripening が見られた症例 (No. 21) もあつた。また採取日が分泌期であるにも拘らず、核上空胞や分泌の程度は軽度か、わずかに認めるに過ぎず、正常で認められるべき分泌の(++)を示すものがなかつた事も興味ある事実で、かかる出血もしくは之を起こす原因が着床障害をもたらしているのではないかと想定させるものである。

次に二三の症例について述べる。

〔症例 1〕 渡○た○え (No. 26)

既往症：生来著患なく、初潮 15 歳、以後月経は整順で 30 日型、持続は 7 日。月経時軽度の下腹痛がある。27 歳で現夫と結婚。

現症：昭和 38 年 6 月 18 日初診。身長 149 cm, 体重 51 kg, 一般所見に異常なく、性器にも内診上異常を認めない。

検査成績：BBT, SI は表に示した如くであるが、CMT では排卵期 0.22 ml で外観透明、牽糸性 10 cm で、全定型的結晶形成を示している。子宮卵管造影術 (H.S.G. と略) ならびに Rubin test (R.T. と略) はいずれも正常であつた。内膜所見の第 1 回目は第 1 表に記載した如くであるが(挿図 1 参照)、第 2 回目(その後 5 日に採取)の所見(挿図 2 参照)では子宮腺は迂曲拡大しており、腺の核の偽重層は既に消失し、核下ならびに核上空胞も散見されるにすぎず、分泌を示す腺腔内縁の鋸歯像も乏しく、分泌不全像を示している。またこの第 2 回目と同時日の尿中 Est. 及び Pregnan-diol (Prog.-ol と略) 定量では、Est. が (Eo 10.8 γ /d, Ed 13.2 γ /d, Et 15.6 γ /d) 37.6 γ /d で、Prog.-ol は 1.6 mg/d を示した。即ち P/E 比 (Prog.-ol/Est. $\times 1/10$) を求めると 4.2 であつた。

なお夫の精液検査で無精子症と判明した。

治療の経過：本症例には検査終了後、夫婦の希望と申出でにより、当初の 2 週期に亘り排卵期に AID を施行したが妊娠せず、よつて次周期(3 周期目)には AID 施行の翌々日 Estradiol dipropionate 5 mg と Prog. capronat 50 mg を含有せる E.P モンデポーを BBT 上昇の第 1 日目に注射した所、妊娠に成功した。

〔症例 2〕 渡○幸○ (No. 25) 公務員

本例も症例 1 とほぼ同様の経過を辿つた症例で、昭和 37 年 11 月 15 日初診。当科での精液検査の結果 Azospermie と判明。内膜所見は第 1 表に示した (No. 25) 如くであつた。

第 1

番号	氏名	年齢	不妊期間	原発か続発	基礎体温		S I		CMT	内 膜			
					型	採取日	排卵期	分泌期		迂曲拡大	腺ミト一ゼ	腺偽重	核下空胞
1		25	2	P	I~II	21	+2.0	+0.4	+	+	-	-	-
2		28	1	S	I	22	+1.4	+0.9	+	+	-	-	+
3		23	2	P	I	16	+2.5	-1.5	+	+	±	±	+
4		35	11	P	II~IV	20	+1.7	+0.8	+	+	-	-	+
5		28	9	S	I	13	+2.1	+0.7	+	+	+	+	-
6		28	3	S	I	18	-	+0.7	+	+	-	-	+
7		29	7	P	II	19	-	+2.5	+	+	-	-	+
8		32	5	P	II	16	-	+4.1	+	+	±	-	+
9		29	1	P	I	24	+1.5	+2.1	+	+	-	-	±
10		26	2	P	I	18	+2.8	-	+	+	+	+	+
11		31	5	S	I	24	+2.1	-	+	+	-	-	±
12		29	4	P	I	18	+2.4	+0.2	-	+	-	-	+
13		29	4	P	II	26	+3.8	+4.5	+	+	-	-	-
14		26	5	S	I	21	+1.5	+0.8	+	+	-	±	+
15		31	6	S	II	18	+0.4	-	+	+	+	±	+
16		31	5	P	I	23	+1.5	+0.2	±	+	±	±	±
17		30	2	P	II	22	+0.1	-	+	+	-	-	+
18		28	3	S	I	20	+2.2	+0.8	+	+	±	-	+
19		22	2	P	II	17	+0.8	+1.1	+	±	+	+	+
20		26	3	S	I	22	-0.7	+0.4	+	+	±	±	+
21		30	2	P	III'	23	+1.0	+2.5	+	+	-	-	+
22		28	3	S	II	20	+0.7	+0.4	-	+	±	±	-
23		27	2	P	I	17	-	-	-	+	+	+	+
24		33	3	S	IV	17	+0.2	+0.8	-	+	+	±	-
25		24	2	P	I	19	+2.8	+0.5	+	+	+	+	+
26		30	3	P	I	15	+3.0	+1.6	+	±	+	+	-
27		25	5	P	II	23	+0.4	-0.3	+	-	±	±	+
28		24	3	P	II	17	-1.5	+1.0	+	+	-	±	+
29		29	5	P	V~VI	(21)	+2.9	+2.4	+	+	+	+	-
30		27	5	P	I	(30)	+1.7	+1.3	+	+	-	-	±
31		27	3	P	I	22	-	-	+	+	±	±	+
32		28	5	P	I	21	+0.5	+1.4	+	+	±	±	+
33		29	6	P	III	19	+2.7	+0.6	+	+	-	-	+
34		31	6	P	I	13	+2.5	+3.5	+	+	+	+	-
35		36	6	S	I	17	-	-	+	+	±	±	+
36		28	6	P	II	16	+2.2	-	+	+	+	+	+

(注) A.S. (Atypical Secretory Phase の略) I.R. (Irregular ripening の略)

表

所 見					日付診	摘 要	治 療	転帰
核上空胞	分泌	間質ミトーゼ	間質浮腫	出血				
±	±	±	-	卅	23	A. S.	治療せず	±
±	-	±	±	卅	18	排卵期 Estrogen 18γ/d, Preg. 0.5mg/d	治療せず	±
-	-	+	±	卅	17		アドナ, ルチン, VC 投与 周期に妊娠	+
+	+	+	+	卅	18	おくれ	転 医	±
-	-	+	-	卅	14	卵管因子あり	プレドニゾロン→流産	±
-	-	-	-	卅	18		治療せず	±
±	-	-	-	卅	18	精液因子あり	治療中(イプシラミン静注)	±
-	-	+	±	卅	17	精液因子あり A. S.	治療中(イプシラミン静注)	±
+	+	卅	卅	卅	22	A. S.	治療せず	±
+	±	+	-	卅	18		治療せず	±
+	+	+	-	卅	23	A. S.	〃	±
±	±	-	±	卅	18	頸管因子で AIH	アドナ, フレチン, VC E.P ホルモンデポー	+
-	+	-	-	卅	27	精液因子	止血剤, E.P ホルモンデポー - AID	+
+	-	-	-	卅	17	おくれ	アドナ, ルチン, VC	-
±	±	+	+	卅	17		治療せず	±
-	±	卅	+	卅	23	A. S.	治療せず	±
-	±	-	-	卅	17	おくれ	治療せず	±
-	-	卅	-	卅	17	中間期出血(+), おくれ	イプシラミン静注→妊娠	+
-	-	+	卅	卅	16	腺發育不良	中 止	-
±	+	-	±	卅	17	おくれ	アドナ, VC. ルチン1周期	-
-	±	-	-	卅	19	I. R.(腺19日, 間質23日)	治療せず	±
±	+	卅	-	卅	23	A. S.	アドナ, VC, ルチン, E.P ホルモンデポー	+
-	-	-	-	卅	17	精液因子あり 頸管因子あり	AID+E.P ホルモンデポー	+
-	-	卅	-	卅	8	メトロパチー(萎縮型) 卵管因子	E.P ホルモンデポー	-
±	+	-	-	卅	17	精液因子	ヘスナ, VC. 服用+AID	+
-	-	卅	-	卅	13	精液因子	AID+E.P ホルモンデポー	+
+	±	-	-	+	19	A. S.	E.P ホルモンデポー	+
±	±	-	卅	+	18		ヒデルギン E.P ホルモンデポー	+
-	-	-	-	+	?	メトロパチー	卵巣楔状切除	+
±	+	卅	卅	+	23	A. S. 卵管因子	アドナ, VC, ルチン	-
±	±	±	-	+	17	おくれ	E.P ホルモンデポー	+
-	-	-	-	+	17	おくれ	治療せず	±
+	+	-	-	+	18		治療せず	±
-	-	-	±	+	?	メトロパチー様増殖像	E.P ホルモンデポー	-
-	-	+	-	+	17		未治療	±
-	-	+	-	+	16		未治療	±

当初よりこの出血に気付いてはいたが、機械的操作によるものと考え、その後 AID を 5 周期に亘り計 7 回施行したが妊娠せず、よつてその後、周期の第 12 日目より Hesna 散 1.0, Vitamin C 1000 mg を 7 日間服用させ、第 14 日目、第 17 日目に AID を 2 回施行したところ妊娠に成功した。

〔症例 3〕 管○ト○子 (No. 18)

既往症： 9 歳の時、肺浸潤といわれた事がある。20 歳に虫垂炎に罹患し手術をうけた。初潮は 13 歳、以後月経は整順で 28 日型。24 歳にて健康なる現夫と結婚。第 1 回の妊娠は昭和 36 年 8 月 8 日に妊娠 9 カ月、羊水過多症にて早産に終り、児は生後 4 時間にて死亡 (生下時体重 1300 g) した。

現症： 早産後月経は 40 日目より発来し、整調であるが、その後の不妊を訴えて来院。昭和 39 年 3 月 12 日初診。身長 159 cm, 体重 44 kg でやや瘦型。内診上異常を認めない。BBT, SI, CMT は第 1 表の通り。その他 H.S.G. 及び R.T. はいずれも正常。Huhner Test も陽性。精液所見も正常。血液型は本人は O, C(+), D(+), E(-), c(-) で、夫は AB, C(+), D(+), E(+), c(-) であったので、A, B, 及び E の型因子による不適合を考へて間接クームテストを行なつたが陰性であった。

内膜所見は、BBT が上昇して 5 日目 (即ち次の月経前 9 日前) の像は第 1 表 (No. 18) ならびに挿図 3 の如くで、17 日目に相当し、間質出血が著明に見られた。

よつて出血傾向の有無を患者に尋ねたところ、月経中間期より以後に下肢に毎月紫斑を見るというので、当科血液疾患外来へ精査を依頼した。

血液検査では赤血球数 454×10^4 , 白血球数 5500, 色素量 12.5 g/dl, 網状赤血球 13%, 血小板数 24.5×10^4 , ヘマトクリット 43%, 白血球百分率は St 12%, Seg 57%, Eos 1.0%, Mono 6.0%, Lymph 24.0%, 血清鉄 110 $\mu\text{g}/\text{dl}$ といずれも正常。ただ出血時間 6'30" と軽度の延長を認め、Rumpel-Leede 氏現象(++) で、凝固時間は開始 4', 終了 11', トロンボテスト 70% でほぼ正常であった。紫斑らしき皮膚所見について皮膚科の併診を求めた所、やはり Purpura と診断された。

よつて昭和 39 年 7 月 14 日より (排卵期より分泌期に亘り) 白井松新薬の発売になるイブシラミン (1 筒 5 ml 中 β -アミノ-n-カプロン酸とカルパゾクロムを配剤したもの) の注射を 2 周期に亘り排卵期を中心にして隔日に 3 回及び 4 回 (計 7 回) 行なつたところ、7 月 26 日より 6 日間を最終月経として妊娠に成功した。なおこの間にホルモン療法は何ら行なっていない。

(なお本症は昭和 39 年 7 月 4 日、日本不妊学会関東地

方部会に於いて発表し紹介した)。

考 按

子宮内膜は女性器のうち、妊卵の着床と発育を待つて、大よそ 1 カ月前後の周期をもつて剝脱、再生増殖、分泌という過程を繰り返しているといつて差支えない。しかるにその過程に於いて或機転により子宮内膜の変化が正規を逸脱し、妊卵着床に不適の状態を繰返して起こしているとすれば、当然の結果として不妊を起して来ることとなる。

子宮内膜に出血を来たしているという事実は、たとえそれが性器出血や、著るしい内膜の部分的剝離をもたらすものでないにしても、子宮内膜の栄養を司るべき血管系を中心とする異常変化が起つていることを示すもので、妊卵の着床障害になりうることは当然予想される。よつてまず、その原因について考察して見たい。

I. 原因：大別して次のものが考えられる。

- a. 内分泌環境の異常によるもの。
- b. 子宮内膜の酵素系の異常
- c. 出血性素因ないし末梢血管抵抗の減弱によるもの。
- d. その他の原因、例えば炎症、神経性出血など。

a. 内分泌環境の異常

これには間脳-下垂体-卵巣系の異常によるものであることは云う迄もない。

正常周期に於いては FSH の作用により成熟せる卵胞から分泌される Est. は月経直後より次第にその量を増してピークを作り、一度排卵期頃より減少し、黄体期の中頃に再び上昇して 2 つの山を描くとされる。一方 Prog. は排卵期頃より LTH ないし LH の作用によつて分泌を開始し、黄体期中頃に最高に達してのち急激に減少して月経期に至ることが知られている。

一方子宮内膜は月経後まず Est. の作用を受けて間質細胞の分裂増殖が初まり、次第に厚さをますます子宮内膜腺細胞も核の分裂増殖を示す様になる。しかし乍ら腺細胞が増大するにつれて間質細胞はより一層分裂も著明になつて、これ迄に見られた浮腫は比較的減じて間質は著しく緻密さをますますことになる (Hertig¹²⁾ ら)。しかるに子宮内膜に分布する螺旋小動脈は月経直後には内膜の大よそ半分、即ち基底層より海綿層の一部に分布するに過ぎないが、Est. の作用をうけると、内膜の増殖と共にその長さを増し、次第に表面に達するようになりしかも内膜の増殖度よりも動脈の長さの伸びが遙かに大きい為に、両者の不均衡がまして動脈は螺旋度を更にますますこととなる (Markee¹³⁾ によれば、内膜の厚さと動脈の長さの比は増殖期初期には 1 : 2 にすぎないが、増殖期

末期には 1 : 5 になり, 分泌期には 1 : 10, 月経直前には 1 : 15 にまで達するという)。

ここに於いて子宮内膜が Prog. の作用を強く受け, 子宮内膜腺細胞が分泌を開始する頃になると, 腺腔容積は著しく拡大する事となり, 間質は圧迫されてますます狭小となる。従つてこの中にある小動脈血管は一層コイル状の度合をます結果となる。しかるにこの時期の Est. 量は一般に低下しており, 間質細胞も分裂を中止して, 核は丸みを帯びてむしろ退化の傾向を示しているから, 生理的にもこの分泌期初期になると内膜に分布する血管系の変化が起こつてよいと考えられる。即ち Prog. の作用を強くうける為この傾向は更に強まり, 血管壁の透過性は亢進し, 浮腫を来たすこととなる。しかるに正常ではこの頃に再び Est. が増してくる為, 間質は増殖し, ムコ蛋白を多く含んだ結合織様物質で血管系は保護されて出血をまぬかれるものと解釈される。

これ迄に知られた事実から以上の様な解釈をすれば, 排卵期より分泌期にかけて起こる間質出血は, 血管壁自身の Anoxia に基づくもので, その原因として中間期の Est. の急激なる減少から血管壁保護作用が減弱する場合, 或いは Est. と拮抗する作用を有する Prog. の急増が著しい場合, 或は Prog. に比して Est. の分泌量が少ない (unbalance) 場合に起こると考えられる。

事実, われわれが観察した症例においても排卵期の IS は低下を示し, また内膜出血が腺増大により間質の圧迫を受けていると思われる部分に著明な事, また内膜診と一緒にこなつた尿中ホルモン測定値で Prog.-ol に比して Est. 値の低いこと (この事実はすでに第 8 回不妊学会総会で発表), これらの出血例に日付診上のかなりの遅れが見出されること, などと一致するもので興味深い。

古くから内分泌異常から機能性出血が起こることが知られ, 文献は枚挙にいとまがない程であるが, 中でも Hamblen¹⁴⁾ は機能性出血の 301 例の内膜所見から内分泌動態にふれて, 6 型に分類し, その異常によることを指摘している。また Brown¹⁵⁾ は Est. の長期に亘る測定と biopsy から, 内膜の機能性出血には比較的正常量に近い Est. の長期持続後に起こる出血の型と, 一時に大量の Est. の消褪型の 2 型があると報告した。

ここで Est. の作用については相沢と Mueller^{16) 17)} の最近の研究が興味を引くものである。即ち Est. は蛋白合成機構に密接な関係にあり, Est. 注射後の数時間で子宮内の RNA は増加し初めることを報告した。また子宮内の Est. のほとんどが遊離の状態にあるのに反し, 血中 Est. の大部分は蛋白と結合して存在し, しかも子宮内に非常に多くの Est. が高濃度に集まっているという。

図 1 No. 26 増殖期末期の間質出血 (×100)

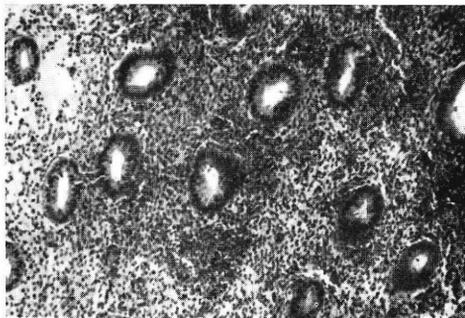


図 2 No. 26 同周期分泌期像 (分泌不全を示す) (×100)

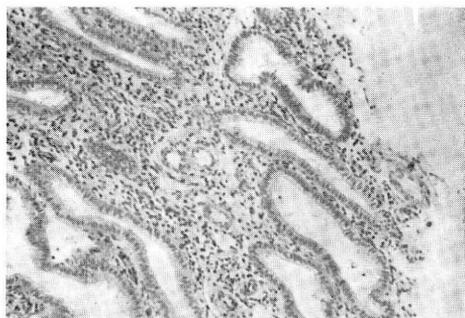


図 3 No. 18 分泌期初期像の著明な間質出血 (×200)



この事実は Estrogen が蛋白と結合して子宮内膜に運ばれ, 内膜に於いて再び離れることにより蛋白を栄養として与えることを示すものである。古谷ら¹⁸⁾によると, Est. を投与してのち間もなく内膜の変化がくるのは間質細胞の増殖様変化であることが知られているから, Est. はまず間質に栄養を与えつつ, それを自身の栄養血管の保護作用をしているものと思われる。

また子宮内膜腺の増殖は間質の増殖に引続いて起こることから、間質細胞より発育の材料を得て行なわれていることが考えられるが、田中ら¹⁹⁾が不妊患者の子宮内膜 RNA が正常婦人のそれに比べて低いと報告している事を考え合わせると、Est. の内膜に於ける作動機序には深い興味を引くものである。

b. 子宮内膜の酵素系の異常

次に内膜出血と子宮内膜の Cholinesterase (ChE) 活性の問題を無視することが出来ない。即ち、Reynold²⁰⁾、Torda²¹⁾らは Est. と内膜組織内の Acetylcholine (Ach) との関係を追求し、Est. は Ach を増量させ、Prog はその産生を阻止するとし、Ach が小動脈血管を攣縮させて出血を来すという。しかも Ach は ChE によつて産生が阻止されるという。長野²²⁾によれば、月経の後半期から増殖初期にかけて内膜の ChE は急激に増加するが、排卵期には著明に減少し、月経前期に再び上昇するという。これらを以つてしても、排卵期より分泌期初期に出血が起こり易い事がうなずける。

一方、Acetylcholine に密接な関係を有するものに Fibrinolysin があるが、本酵素は蛋白質を分解して Acetylcholine 様物質を産生すると考えられており、この Fibrinolysin に強力なる阻害作用を示す D-アミノカプロン酸が毛細管出血に有効なことが知られている。

c. 出血性素因ないし末梢血管抵抗の減弱

R. Schröder²³⁾らは月経前半期に身体各所に出血を来す患者に Rumpel-Leede 氏現象陽性、血小板減少等の事実を認め、月経周期と出血性因子との間に相関関係があると推論している。また本邦でも松本²³⁾は月経時 11 例、卵胞期 10 例、排卵期 8 例、黄体期 10 例について検索した結果、卵胞期に出血時間の延長する傾向を認めたが、血液凝固時間、血清 prothrombin 時間、thromboplastin 生成試験等については、周期による有意の変動を認めていない。

出血性素因と機能性出血との関連は早くから注目せられ、かかる患者には血液の検索、或いは血管因子に注意すべきである事は当然である。即ち、これ迄にも述べて来た如く、内分泌学的にも子宮内膜の細小動脈は出血し易い状態におかれるが、更に末梢血管自身の抵抗の減弱が患者にあれば、一層出血を招き易い事となる。

かかる状態での出血著明例を第 3 例として示したが、本例は凝固時間、血小板数、トロンボテストが正常で、出血時間の軽度延長、Rumpel-Leede 氏現象(+) などからして血小板の機能障害が軽度であり、或は之に更に血管壁の変化も多少加わつていたと想像される。しかしてイブシラミン中の D-amino capronic acid が Fibrinolysin を阻止抑制して Acetylcholin 様物質の産生を阻害し、

血管攣縮を和らげると同時に Carbazochrom が毛細血管抵抗力の増強及び透過性抑制に寄与し、血行が正常通り維持されて、妊娠の為の内膜変化を正常化したものと思われる(以下の原因については省略する)。

II. 間質出血とその意義

間質に見られる著明な出血については、本邦でも笠森ら²⁴⁾(1952)が子宮内膜萎縮症 Atrophica mucosa uteri に著明に見られると報告し、氏は此れを程度によつて I ~ III 度に分け、そのいずれにも間質に出血もしくは溢血が著明に見られるという。また第 I 度の内膜萎縮症の特長として『① 腺腔が円形ないし楕円形で狭く、腺壁は平坦で凹凸を欠き、腺は軽度の分泌像を示す。② 腺周囲の間質は顕著な退行変化を示し、③ 間質内に溢血巣を見る』の 3 点を掲げ、その症候として不妊症も挙げているが、これらの所見は異型分泌内至分泌不全像と酷似しており、我々が観察した間質出血例も、笠森らの云う子宮内膜萎縮症の一徴候かも知れない。とすれば一層不妊症に於ける内膜因子として考えられることになる。

次に間質出血の起こり易い時期的問題が更に分泌不全との関連性を考えさせる。

齊藤²⁵⁾は 247 例の機能性出血の患者の子宮内膜像を検索して、分泌期内膜が 62 例(25.1%)と決して少なくなく、しかも分泌期の早期が 62 例中 51 例と圧倒的に多くと述べている。すなわち間質出血が分泌初期に起こるといふ事は、内膜へ妊卵が着床する時期を控えての血管系の破綻を意味するものであるから、当然十分なる内膜の分泌機能は円滑に行なわれなくなると考えられる。我々も観察し、前に述べた如く、周期の遅れ、もしくは停止もかくして起こるものと思う。

また齊藤は更に機能性出血患者の内膜像にしばしば irregular shedding や irregular ripening を認めたと報告しているが、これらの所見は不妊症の分泌不全内膜像で河合⁹⁾、池沢¹⁰⁾、高松²⁶⁾、藤原²⁷⁾、渡辺²⁸⁾らも認める所で、我々も今回の観察に見られ、不妊症に於ける内膜因子の発来原因と機能性出血に於ける出血の機序が軌を一にするものと考えねばならない。

III. 治療

v. Massenbach²⁹⁾³⁰⁾は機能性出血の際の Est. と Prog. のアンバランスを指摘し、それぞれに適した治療が望ましいと述べている。

Hughes³¹⁾らは不妊婦人 76 人に Diethylstilbestrol 0.1 mg を月経後 12 日間投与して 45 人に妊娠を見、Kantor³²⁾、Lyon³³⁾らも Est. で多くの着床障害不妊の妊娠に成功した。これらの成功の理由を Hamblen³⁴⁾は Est. が下垂体を刺激するといひ、Wong³⁵⁾は Est. が LTH の産生を促すとし、Sturgis³⁶⁾は内膜の Prog. に対する

感受性の亢進としているが, Est. が視床下部に働いて LH-releasing factor として働くという見方が最近強まって来ている. 一方, 前にも述べた如く, Est. は内膜の間質及び腺を増殖させ, 血管を肥大増殖させることが知られ, Prog. による破綻出血を防止させると共に, 内膜腺の核下空胞を Prog. の作用なしで十分に作るとされ(中山³⁷⁾) ているから, 子宮腺の分泌準備態勢を整えることに役立つものと思われる. 従つて, Est. 療法は排卵機能を抑制しない程度の小量に止めるべきであり, 且つまた機能層の十分なる分泌化や, 基底層との剝離を阻害する程の増殖を来す過剰投与は慎まなければならない. しかし乍ら内膜萎縮症に基づき内膜因子不妊には有効で(我々も既に報告した) あるから試みるべきであろう.

次に排卵後, 着床する迄の間に内膜改善を計るという方法が有効とされ, 中島³⁸⁾, 渡辺³⁹⁾, 飯塚³⁹⁾, 的埜⁴⁰⁾らを初めとする多数の治療に関する報告があり, それぞれ優秀な成績を得ているが, ここでも Estrogenic activity を有する製剤の成績がすぐれていると思われるが, これらは Est. が有する内膜出血防止作用と関連しているものと考えられる. しかも 19-Norsteroid は下垂体からの Gonadotropin を抑制し, Pregnanediol 排泄を不変か減少させる事が知られているから, 子宮内膜の末梢性機序の何らかの改善に役立つものと思われる.

我々も今回, 血管強化剤と共に排卵後の 1 内至 2 日目に E.P ホルモン・デポーを使用したら 7 例の妊娠例を見ている.

次に血管強化剤については, かねてからアドレノクロームや抗プラスミン製剤が機能性出血に有効であるとの報告⁴¹⁾⁴²⁾も少なくない. 我々は Est. が正常の分泌量であつて, 正常の中間減少度を示す場合でも, 症例によつて血管系の抵抗性の脆弱性があれば当然の結果として内膜出血を来し, その後, 分泌不全をもたらすであろうという想定のもとに使用したが, 治療した 20 例中, 血管強化剤を 11 例に併用し(現治療中も含む), 6 例に妊娠を見ている. しかも, 1 例はイブシラミン単独治療で妊娠していることは興味深い.

血管強化剤が子宮内膜のホルモンに関連する酵素に与える影響も不明ではあり, 全く無視はし得ないとしても臨床上有効と思われたのでここに報告した.

結 語

子宮内膜の機能性異常によつてくる不妊症の原因としての内膜因子の一端と思われる間質出血をとりあげ, 我々が観察した 36 例の内分泌環境を BBT, SI, CMT, 一部には尿中ホルモン定量より検討し, あわせて 3 例の著

明な症例について詳細に報告した.

これを要約すれば

- 1) 間質出血は排卵期より分泌期初期にかけて最も多く見られ, 斎藤の報告にほぼ一致する.
- 2) 出血の著明の例には内膜周期の遅れや, 停止を思わせる所見を示す症例が多く, しかも分泌不全が見られた.
- 3) BBT の型との関連は一定傾向が見られない.
- 4) CMT は排卵期に多く (+) を示しているが, SI は排卵期に低値を示すものが多い.
- 5) 36 例中 20 例に治療を行ない, 13 例(65%)に妊娠の成立を見た.
- 6) 間質出血から末梢血管抵抗の減弱があ不妊症患者を発見し, 特に血管強化剤(イブシラミン)の投与で妊娠に成功した 1 例と, AID のみで仲々妊娠せず, 血管強化剤の併用で初めて妊娠した 1 例, Estradiol dipropionate 5 mg + Progesterone capronate 50 mg の含有せる製剤を分泌期初期に投与して AID に成功した 1 例の計 3 例について特に詳述した. なお, 尿中 Hormone 値の詳細は後日に譲る.

(終りに鈴木雅洲教授の御校閲に深謝いたします).

引用文献

- 1) 林基之他: 日不妊会誌, 6: 142 (1961).
- 2) Schröder, R.: Amer. J. Obst. Gynec., 68: 294 (1954).
- 3) Meyer, R., 長谷川: 産婦の世界, 9: 1 (1957) より引用.
- 4) Zondek, B.: Amer. J. Obst. Gynec., 68: 310 (1954).
- 5) 松枝和夫: 産婦の世界, 10: 689 (1958).
- 6) 本多啓: Acta med. et biol., Niigata, 10: 323 (1963).
- 7) 大倉千代松: 日産婦誌, 6: 905 (1954).
- 8) Noyes, R. W., A. T. Hertig & J. Rock: Fert. & Steril., 1: 3 (1950).
- 9) 河合信秀他: 日不妊会誌, 7: 47 (1962).
- 10) 池沢紀郎: 日不妊会誌, 7: 47 (1962).
- 11) 松本清一他: 産と婦, 30: 1171 (1963).
- 12) Hertig, A. T. & J. Rock: Amer. J. Obst. Gynec., 47: 149 (1944).
- 13) Markee, J. E.: Bulletin N. Y. Acad. Med., 24: 253 (1948).
- 14) Hamblen, E. C.: Endocrinol., 21: 553 (1937).
- 15) Brown, K. et al.: J. Obst. Gynec., Brit. Emp., 66: 177 (1960).
- 16) Mueller, G. C., J. Gorski & Y. Aizawa: Proc. Nat. Acad. Science, 47: 164 (1961).
- 17) 相沢義雄: 産婦の実際, 13: 463 (1964).
- 18) 古谷博他: 日産婦誌, 8: 291 (1956).
- 19) 田中良憲他: 産婦の実際, 13: 564 (1964).

- 20) *Reynold*: 日本産婦人科全書, 10/1 (浜田) より引用.
- 21) *Torda*: 日本産婦人科全書, 10/1 (浜田) より引用.
- 22) 長野正男: 日産婦誌, 6: 230 (1954).
- 23) 松本清一: 月経とその異常, 43, 医学の世界社 (1962).
- 24) 笠森周護: 日産婦誌, 4: 1137 (1952).
- 25) 齊藤幹: 日産婦誌, 11: 1179 (1959).
- 26) 高松茂夫: 日大医誌, 19: (6), 54, 60; (7), 50 (1952).
- 27) 藤原幸郎他: 日産婦誌, 13: 908 (1961).
- 28) 渡辺久雄: 産婦の世界, 10: 198 (1958).
- 29) *v. Massenbach, W.*: *Med. Klin.*, 50: 1992 (1955).
- 30) *v. Massenbach, W.*: *Deutsch. med. Wschr.*, 81: 2035 (1956).
- 31) *Hughes, E. C. & C. W. Lloyd*: *Amer. J. Obst. Gynec.*, 59: 1292 (1948).
- 32) *Kantor, H. I. & D. G. Harrel*: *Amer. J. Obst. Gynec.*, 65: 602 (1953).
- 33) *Lyon, R. A.*: *Fertil. & Steril.*, 7: 312 (1956).
- 34) *Hamblen, E. C. & C. D. Davis*: *Amer. J. Obst. Gynec.*, 50: 137 (1945).
- 35) *Wong, S. H. et al.*: *Amer. J. Obst. Gynec.*, 60: 790 (1950).
- 36) *Sturgis, S. H.*: *Connecticut med. J.*, 19: 165 (1950).
- 37) 中山徹也: 日不妊会誌, 6: 185 (1961).
- 38) 中島精他: 産と婦, 26: 256 (1959).
- 39) 飯塚理八: 産婦の世界, 13: 1953 (1961).
- 40) 的埜中: 日不妊会誌, 3: 344 (1958).
- 41) 石山芳夫他: 臨婦産, 10: 641 (1956).
- 42) 中島精他: 産婦の実際, 9: 406 (1960).

Sterility Caused by Remarkable Stromal Bleeding of the Endometrium

Yasushi Okamura, M. D. and
Hiroo Okada, M. D.

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

In 57 of 717 endometrial specimens in our sterility clinic, stromal bleeding of the endometrium was observed.

Furthermore in 36 cases of them, histological findings were investigated in correlation with basal body temperature, smear index, cervical mucus test and urinary hormonal assay.

The following results were obtained:

- 1) Stromal bleedings were observed in the stages ranging from ovulation to early secretion.
- 2) In cases with remarkable endometrial hemorrhage, endometrial datings were earlier than expected, and in most of them secretory insufficiencies were observed afterwards.
- 3) The endometrial bleeding had no definite correlation with basal body temperature type.
- 4) In the stage of ovulation, smear index of the patients was observed to be lower than expected.
- 5) Twenty of 36 patients were treated with mixed hormones (estrin and progesterin) and anti-hemorrhagic (*ε*-amino capronic acid etc.), and 13 of them conceived by the treatments.
- 6) Clinical courses of 3 patients with remarkable endometrial bleeding were reported.

地 方 部 会 抄 録

第 34 回 日 本 不 妊 学 会 関 東 地 方 部 会

日 時 昭和 39 年 12 月 11 日 (金) 午後 2~5 時

場 所 東京大学医学部総合館 (中央図書館) 333 号室

(1) 類宦官症の治療, その音声学的所見よりの検討

高安 久雄・熊本 悦明・広瀬欽次郎・
木下 健二・横山 正夫(東大泌尿器科)
岡村 正美(東大耳鼻科)

類宦官症患者において, その音声に変声前の小児のそれに類することはよく経験するところである。我々は本症々例 20 例について音声学的検索を行なった。本症患者の話声位(通常会話に用いる声の基本周波数)は一般に高く, 正常女子及び小児のそれに近い値を示し, Androgen 不足状態とよく相関していた。又声域も同様の傾向を示す。一方これは Androgen 投与により比較的速かに正常化の傾向をとることが明らかとなった。

(2) 停留辜丸の研究

百瀬剛一・片山 喬・○深谷邦男・
北原敬二・外間 孝雄 (千大泌)

停留辜丸症例における自然降下の問題は治療上見逃しえない問題である。自然降下の大部分は出生後 1~2 年のうちに生じ, 次いで第 2 のピークが思春期に来ると考えられる。但し, 思春期における自然降下例の組織像はすでに停留辜丸特有の組織像を有していた。

停留辜丸生検像の検討によれば, 10 歳前においては, 外見上ほぼ正常の像を示し, 思春期において, 特有の組織像が顕在化し, 18~19 歳以降, いわゆる sertori-tubule 型の組織像を示すにいたる結果を得た。この結果に対し, ホルモン投与方法及び思春期前の手術的療法は何らかの期待しうる影響をみることは出来なかつた。

質問 高安 久雄(東大・泌尿器科)

(1) 4~5 歳位の停留辜丸に辜丸固定術を施行した場合, その後の辜丸の組織像の変化について御経験がありますか

質問 東福寺英之(慶大泌尿器科)

(2) 停留辜丸において思春期以後経時的変性如何?

答弁 深谷 邦男(千大医泌)

1) 7 歳にて手術せる停留辜丸症例の思春期における組織像は, 全く未処置例と変りなく, 精細胞の分化なく,

変性あり, 基底膜の肥厚がみられます。

2) 18~19 歳と 思春期後における 停留辜丸組織像においては, 精細胞の変性, 消失が著明にみられます。

(3) 精液中の Transaminase について (第 2 報)

大島 博幸(東医歯大泌尿器科)

1) 人間射精液中の GOT, GPT 活性値の測定法について検討した。現在広く行われている GOT, GPT 測定法は基質を加え, 生成するケト酸よりヒドラゾン形成せしめ, これを指標とする為, 射精液の如く中間代謝産物たるケト酸を含む検体では, 一々盲検を置く必要がある。しかし一般に行なわれる如く基質のみについての盲検で得られる活性値, 一応これを“見かけの活性値”と称したが, この値をもつてしても, GOT に関しては真の活性値に代用し得る事を示した。

2) 射精液中の GOT 正常値は, 真の活性値として射精液 1cc 当り 250 単位以上, 見かけの活性値として 400 単位以上として良い。

3) 射精液中の GOT 活性値について追求した成績によると GOT は精液中に存在するが, 恐らく前立腺及び精管膨大部が主たる生成源ではないかと考えられる。

4) この GOT は精子密度と深い関係をもつておるのであり, この事と GOT が主として副性器に由来するという想定は一見矛盾しているとも考えられるが, これは次の如く説明出来る。即ち, 器質的な精路通過障害によらない, 辜丸自体の変化による男子不妊症患者にあつては, 精子密度も総合的な辜丸機能を反映していると考えられる。従つて, これらの患者では副性器にも当然機能低下がある事が推定されるもので, この点はクエン酸の測定でも認められている。実際にもこれらの患者に男性ホルモン投与を行うと, 射精液中の GOT 活性値は著明な上昇を示す。これに対し精路の通過障害によると考えられる患者では始めから高い。これ等の成績は男子不妊症の発生病理を解明する上での一つの手掛りにもなり得ると考えられるが, この点については改めて報告する。

質問 横山 正夫(東大泌)
射精液中の GOT, GPT 値と精子活動性との間に相関があるでしょうかお教え下さい。

質問 片山 喬(千大泌)
Male hypogonadism 又は Androgen 欠乏状態の際には GOT は低下して居たのでしょうか。

答弁 大島 博幸(東医歯大泌)
Hypogonadism の精液は採取が困難だが、酵素活性値を測定した少数例では非常に低かった。

酵素活性値は特に精子活動性とは関係が見られなかった。

(4) 男子不妊症と Vitamin B₁₂

田村 一・東福寺英之・
石川 博義 (慶応泌尿器)

我々は文献的に造精機能障害を主とする男子不妊患者に対する V.B₁₂ の使用意義を認めたので、18 例の患者に Hydroxocobalamin (OH-B₁₂) を使用し経過観察を行なった。対象は無精子症(8 例)、乏精子症(8 例)、精子無力症(2 例)に分け、精子数、精子運動率、精液量について追求し、その結果無精子症に於いて精子出現を見たものはなく、乏精子症と精子無力症合計 10 名中精子数増加(5 例) 50%、運動率改善(4 例) 40%を得た。乏精子症のみについては精子数増加 37.5%、運動率改善 37.5%の結果を得た。症例の年齢は 29 歳から 48 歳迄、治療日数 60 日から 200 日迄、投与本数 8 本から 50 本迄である。有効例 5 例の表を掲げる。

例	年 齢	投 与 前		投 与 後		投与 本数	治療 日数	
		運動率	精子数	運動率	精子数			
乏 精 子 症	1	41	80	32	50	56	18	60
	2	36	90	13	95	64	36	125
	3	32	50	13	100	26	32	115
精 子 無 力 症	4	38	5	21	13	142	25	89
	5	39	40	78	70	172	20	107

正常例を含む 40 例の精液中 V.B₁₂ 濃度を Lactobacillus leichmanii ATCC 7830 を用いる微生物定量法にて測定した。その結果、無精子症、平均、6.3 μg/ml、乏精子症、平均 8.5 μg/ml、精子無力症、平均 9.4 μg/ml、正常群、平均 18.5 μg/ml を示し、正常群と他群との間に明らかな有意の差を認めた。OH-B₁₂ 投与後の精液中移行状態を調べると、無精子症に於いても、他群と同様に精液中濃度が上昇し、他群と著変を見なかつた。

質問 松本 清一(群大)

治療の結果精液の所見は非常に改善されるが、しかし妊娠例はないというお話ですが、私共も男性不妊例では色々の治療で精液所見を改善しても中々妊娠例が得難いことを経験しています。これに反し女性因子による不妊では、例えば排卵障害による例などは排卵を誘発させるとすぐに妊娠する例が相当多く見られます。この差は何によつて起るのか、何かお考えがあつたら伺い度いと存じます。

答弁 石川 博義(慶大泌尿器科)

男子不妊患者の治療に種々ある如く、原因に関しても単一ではない。我々は、精子数、精液量、精子運動率を因子としてとり上げ、V.B₁₂ 投与時に於ける変動を観察した。その結果、上記因子改善に有意義であると思われる。

(5) 圧力描写式子宮卵管造影法について (第 2 報)

岩田 嘉行(慶大産婦)

子宮卵管造影法施行時の造影剤圧力を測定する方法として、種々の試みがなされているが、圧力曲線の持続的描写は比較的困難とされて来た。私は、嘴管内造影剤の圧力を、持続的に測定描写する装置を作製し、先に行われた第 9 回日本不妊学会総会において、装置と描写曲線とを既に報告した。

今回、この装置を用いて圧力曲線を描写し子宮卵管造影を行なった 267 例について検討を加えた。造影剤の注入方法は注入圧力一定の方法とし、子宮腔長 7 cm の子宮に対し、嘴管内の分を含めて 10 ml 注入するようにした。

1. 造影剤の注入をやめると、圧力は徐々に下降し、いわゆる下降曲線が描かれるが、この下降曲線上に、腔鏡除去に一致して圧変動の記録されたものが 188 例あつた。腹直筋緊張度との同時記録を行ない、或る程度の関連性を認めた。

2. 下降曲線上に橈骨動脈の搏動とほぼ一致する、小さな圧変動の描記されたものが 184 例あつた。心電図との同時記録により心収縮と関連のある波動であることを証明した。

3. 使用造影剤別に注入時間と、下降曲線の下降度を比較すると、20% Moljodol では、Lipiodol U-F, Popiodol, 70% Endografín に比して注入時間が長く、下降曲線の下降度が少ない傾向が見られた。

4. 注入圧力別に比較すると、注入圧 290 mmHg の場合は、190 mmHg の場合に比して注入時間が短く、下降曲線の下降度は著しい傾向が見られた。

5. レ線像により A 両側疏通良好、B 一側疏通良好、D 両側閉鎖、C その他 の 4 群に分け比較する

と、注入時間はDが他に比して長く、下降曲線の下降度は ABCD の順に著しかった。又、通気曲線の型により a 正常型、b 攣縮型、d 閉鎖型、c その他の障害型、の 4 群に分けて比較すると、注入時間は d が他に比して長く、下降度は a b c d の順に著明であった。

質問 百瀬 和夫(東邦大)

1. 造影剤の depot をつくつて、そこから注入することになるとはと思いますが、depot の容量はどのくらいになりますか？ それだけ余計の造影剤が必要となるわけですか？

2. 注入圧 290 mmHg というのは高い方の限界か、又はそれ以上と思いますが、どういう根拠から決めたのですか？ 脈管像、腹痛、発熱などの副作用はどの程度にみられましたか？

答弁 岩田 嘉行(慶大産婦)

百瀬先生の質問に対して

1. 造影剤の容器の容積は 40 cc ですが 10 cc 或いは 20 cc の造影剤を容れても注入が可能です。

2. 脈管像の出現率は、20%モルヨドールの例をとると、290 mmHg で注入した場合は 4.5%、190 mmHg で注入した場合は 4.4%と殆んど差がありません。70%エンドグラフィンを用いた場合は高い圧では脈管像の出現率がやや多いようです。

3. 疼痛に対しては、客観的な比較が困難ですが、いずれの場合でも、術後 10 分～30 分には徒歩で帰宅出来るようです。

4. 術後の発熱は、エンドグラフィンを用いた場合以外には、あまり見られません。

座長の質問に対して (疏通検査は気体と液体といずれが良いか)

気体と液体では物性に差があり、生体の反応にも差がありますので、両者は別の検査法と考えるべきで、どちらが良いかという断を下せるものではないと思います。

質問 中山 徹也(東大産婦人科)

卵管の通過性を検するために、特に造影剤注入に際しての圧力の描写法を考えられましたモチーフを御教え下さい。

(6) Gestagen の避妊作用機序に関する基礎的、臨床的一検討

小林 隆・小林拓郎・露口元夫・
水口弘司・市川 尚 (東大産婦)

Gestagens の避妊作用機序については、その下垂体抑制による排卵抑制が主役をなすとの説が主流をなしているが、その他に卵巣に直接作用してその感受性を低下せしめる、或いは卵、又は子宮内膜に作用して着床をさ

たげる等の可能性も論じられている。これらの点を明らかにするために、臨床的並びに基礎的実験を行ない、以下の結果を得た。

1) 23歳の正常婦人の毎日の全尿を一周期にわたり採取し、その尿中 FSH, LH, Pregnenediol 及び Estrogen 排泄量を毎日測定し正常の周期的変動を示すことを確かめた後、経口 Gestagen の一つである Volidan (Megestrol-acetate 4 mg + Ethinyl-estradiol 50 μ) を次周期第 5 日目より 20 日間毎日服用せしめ、上記ホルモンの尿中排泄量を測定したところ、Pregnenediol 及び Estrogen は著明な減少を示したが、LH は逆に増加の傾向を示し、FSH には認むべき変動はなかつた。

2) 成熟雌ラットに Norluten, Volidan, Lyndiol を投与し、その排卵、性周期、妊娠率、胎子の發育状態等を観察したところ、3 薬剤ともその排卵を抑制し得ず、Norluten, Lyndiol はラッテ受精卵の着床もしくはそれに続く初期の胎芽發育過程を抑制し、Megestrol acetate は、性周期及び妊娠には影響しないが、大量では (5 mg/rat 以上) 交尾反応を抑制するとの結果を得た。

以上の結果から、Gestagen の作用として、卵巣、卵及び子宮内膜への直接作用も十分考えられ、これらは避妊効果をもたらす一つの factor として考慮されるべきものと思われる。

質問 松本 清一(群大)

私共の所でも玉田助教授がラットで交尾後 Gestagen 剤を投与し、妊娠の起らないことを認めており、ラットでは確かに排卵が抑制されなくても妊娠の障害されることが考えられますが、人では通常の投与方法で排卵の抑制されない例は経験していません。排卵の問題に関しては人とラットでは大分違うようで、従つてラットでの実験結果からその機序を推定することは危険だと思います。

次に血清中 LH が上昇したとは一緒に含まれている Estrogen の作用によるのではないかと考えられますが、如何でしょうか。

答弁 露口 元夫(東大産婦)

1. ラッテにおける現象をそのまま人間にあてはめるのは御説の如く甚だ危険であると考える。

2. LH の増量は Volidan に含まれる Ethinyl-estradiol-3-methylether のためかもしれない。何れにせよ排卵が抑制された場合に LH の増量が見られたことになる。

Clomid の場合は同様に LH が増加するが、排卵は抑制されず逆に卵巣の活性が高まっている像が認められるので、Volidan の作用機序としてはそれが卵巣の Gonadotropin に対する感受性を低下させている可能性を考えねばならない。

(7) 雌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

林 基之・百瀬和夫・大木康志(東邦産婦)

コハク酸脱水素酵素は、TCA サイクル中の 1 つの酵素として極めて重要な位置をしめ、組織呼吸に関与している。又細胞内においてはミトコンドリアの中にあつて特定の構成をもつて存在する事が知られている。

実験方法は、新鮮凍結組織切片をクリオスタットによつて作製、Nitro Blue Tetrazolium を含む基質液を用いて染色した。

まず白鼠の正常な発情周期における子宮、卵管、卵巣、膣について、去勢後の子宮、膣と去勢後卵巣ホルモン投与群との比較。妊娠前半では、着床部及び着床部以外の子宮粘膜。妊娠後半では、特に胎盤について、又妊娠黄体について、さらに偽妊娠について、以上本酵素顆粒の分布状態より組織呼吸の活性度の変化を観察した。

正常な発情周期では、本酵素染色の顆粒陽性部位は、子宮では、主に発情前期及び発情期の分泌機能の盛んな子宮粘膜上皮と子宮腺に認められ、卵管では受精と関係の深い膨大部の粘膜上皮に、卵巣では、排卵及びホルモン産生に関与する顆粒膜細胞と黄体に認め、卵胞卵に認めなかつた。又妊娠黄体で著明であつた。次に去勢後 estoradiol 投与群と非投与群では、両者の間に明らかな

差が子宮粘膜上皮、子宮腺、膣上皮で認められた。

妊娠前半の着床部では、blastocyst には顆粒はなく、周囲の脱落膜細胞に著明であり、着床部以外では子宮粘膜上皮、子宮腺に陽性で、妊娠後半の胎盤では、基底脱落膜、スポンジ帯、labyrinth、血管性の yolk sac に顆粒を認めた。

又偽妊娠時の deciduoma と妊娠時脱落膜との間に本酵素染色の上で特に差を見出せなかつた。

質問 星野 嘉伸(東大泌)

S-D 染色法について pH 7.6 の場合 -SH 基による混乱を除外することについての検討に関し質問。

答弁 大木 康志(東邦大学産婦人科)

質問 (1) SH 基の問題

SH 基の問題は対照切片により又アセトン固定による方法で検討、考慮致しました。

しかし雌性器ではコハク酸脱水素酵素は比較的少ないと思われ、アセトン固定を行なうとどうしても全般に染色性が落ちると思われ、あえて新鮮凍結組織片を用いました。

磷酸塩緩衝液の pH は 7.6 ないし 7.4 を最適と考え使用しました。

質問 (2) アセトン固定による方法では脱パラせずに行ないました。

第 35 回 日本不妊学会 関東地方部会

日時 昭和 40 年 2 月 22 日 (月) 午後 2 時 30 分

場所 関東通信病院講堂

(1) 邦製界面活性剤を主剤としたゼリーの殺精子効果

高橋 輝雄(慶大産婦)

邦製の界面活性剤 Polyoxyethylene (10) nonylphenyl ether 5% を含むゼリー剤(以下 PNE)と対照として市販の醋酸フェニール水銀 0.09% を含むゼリー(以下 S)との殺精子効果を実験した。生体外で混和法、接触法を行ない、夫々の 50 倍稀釈液の全精子運動停止時間は混和法では PNE 7.3 分、S が 19.6 分であり、接触法では PNE は 27 分、S が 77.2 分の時間であつた。

後陰円蓋の殺精子効果は PNE、S 共に同じであつたが外子宮口での頸管粘液中の殺精子効果では PNE 1 例、S 3 例に運動精子が認められた。排卵期の頸管粘液と精液の混和したものの境界面接合法、表面接触法共に PNE に S と較べて大なる殺精子力を有した。生体に使

用しての副作用は 1 例もなかつた。

PNE ゼリーは S に比し著明な殺精子効果を示した。

質問 大越 正秋(関東通信泌尿系)

そういう実験を行なわれた際、精子を注入された婦人が妊娠してしまうと困ると思うが如何、また妊娠を目的としたものとすればゼリーを用いることは目的に反すると思うが如何

答 高橋 輝雄(慶大産婦)

実験を行なつた婦人は人工授精目的のために来院しているもので、実験の後人工授精を行ない、子宮腔内に精液を入れますため、妊娠出来ればより幸な事です。

(2) 子宮内卵巣移植術後の妊娠例

林 基之・窪田二郎(東邦産婦)

昭和 37 年に左附属器摘出術を施行された患者が児

希望を訴えたので開腹手術したところ、残存右付属器は結核性病変著明にて癒着閉塞高度のためやむなく右卵巢を切除したのちこれを子宮内に移植し妊娠した最近の 1 例と共に、東邦大学病院にて同様な手術をした患者の術後の妊娠例を報告する。同時に更に文献によれば 1908 年 Petit は術数 5 例中 2 例を、又 1910 年 Bell は術後の妊娠例を、1924 年 Estes は 95 術例中 2 例の分娩例を報告しており、1925 年 Gallest は術後妊娠例 1 例をあげ、Tritschkoff は 14 例中妊娠 1 例、分娩 1 例を報告している事を記述している。子宮内卵巢移植術は、卵管因子のみによる不妊患者が卵管形成術不能な場合、患者に将来一の希望を与える手術としては行なわれる事を報告した。

質問 小沢 陸男(群大産婦)

この手術を行うに当って、月経周期の如何なる時期に行なうのが良いか、その点について御教示願いたい。

答

排卵前の方がよいのではないかと思います。

黄体形成後は組織がもろく、後出血のおそれがあります。

質問 矢内原啓太郎(鎌倉市)

世界の文献中満期分娩は何例位ありますか、又それは自然分娩ですか帝切ですか。

答

私の知っている限りでは 8 例あつて、他に 1 例死産となつた例の報告があります。帝切をやつたかどうかは明確ではありません。

(2) に対する追加 飯塚理八(慶応婦人科)

私達も 10 数例に対して手術を行ないましたが、不幸にして成功しませんでした。林先生のこの手術に対する見通しと御意見を願ひ致します。

追加質問 安井 修平(東京通信)

大変興味ある報告を興味深く拝聴しました。私も過去に 3 例程卵巢の一部切除片を子宮卵管角に移植した経験がありますが、3 例共妊娠をしませんでした。

質問を致したいのは受精卵の分裂生理がどうなるのでしょうか。

普通受精卵は卵管通過中に分裂して一定の状態に達したとき子宮腔に着床するといわれるのですが、報告例から考えても受精卵は子宮腔内で分裂し得るものか。

そうすれば将来人工的に受精させた体外受精卵の子宮腔移植も可能と考えられるので興味ある御報告として拝聴しました。

(2) の追加答 林 基之(東邦産婦人科)

果して受精の場が卵管膨大部であろうかという問題はヒトにおいては未だ決定されてはいない。

家兎、白鼠等においてはたしかに卵巢周囲腔や卵管膨大部において受精は起つている。

子宮腔に卵巢を移植して子宮壁の一部を卵巢とすれば運よく稀に排卵後子宮腔内で受精が起り、次で受精卵分割後、着床が子宮内膜に起つたということになる。果してどのような卵分割時に着床が起るかは動物によつて相違がある。

この例では恐らく 8 又は 16 細胞期に着床したようにも思われる。

ドイツの文献では好成績を発表している人もあるが 95 例中 2 例の分娩を見ているに過ぎない。とすればこの方法は最後の手段として苦しまぎれにやるべきものであつて、卵管形成術ができる場合は、その方が重要であるし、人工卵管や体外受精卵を子宮腔内に入れる実験も推進されるべきであろう。

(3) 多嚢胞卵巢例と臨床的考察

高木繁夫・柴原 浩・津端捷夫(日大婦)

多嚢胞卵巢は 1935 年 Stein 及び Leventhal により、月経異常や、不妊症、男性型多毛症等を伴う臨床的に独立した 1 つの症候群として報告されたが、以来本邦でもこれに関する報告例は少なくない。すなわち多嚢胞卵巢例或いは Stein-Leventhal 症候群として注目され、報告されている。しかしながらこの症候群には未だこれの特異な独立疾患とすべきか否かが問題とされ、中には単なる偶発性症候群にすぎないとみなすものがある。従つてなお未解決の分野が少なくない現況である。もともと多嚢胞卵巢に於ては両側卵巢の多嚢胞性肥大とこれに伴う月経異常や不妊症が問題であり、男性型多毛その他の男化現象は必ずしも必発の徴候とは思われない。すなわち卵巢ではその病態生理が問題であるから肉眼的、組織学的所見のみでこれを病的卵巢とすべきか、問題のある非正常卵巢とすべきかその鑑別が必ずしも容易でない。又その成因に関しては一層検討を要する余地が多いので、本症の診断に際しては更に明快な診断規準の確立が望まれる。依つて私どもが臨床的、組織学的卵巢所見によつて本症と診断した 3 例について、それらの症候、卵巢所見、各種の内分泌学的検索成績を中心に比較検討を行ない、いずれの症例に於ても多毛症、男化傾向、無排卵或いは月経不順があり、両側の卵巢肥大、白膜肥厚、卵胞の多嚢胞性変化が認められたが、3 例中 2 例では人工妊娠中絶歴があり、その後前述した症候の発来をみ、残りの 1 例では先天的な中枢性神経障害が認められたが、その他尿中 Gonadotropin, 17-KS, 17-OHCS 値には共通した一定の相似点が認められず、卵巢の楔状切除により 3 例中 2 例でその後自発排卵をみ、残りの 1 例では全く

無効に終わった。よつて本邦報告例と併せて臨床的考察を試みた。

(3) の追加 林 基之(東邦産婦人科)

多嚢胞卵巣の場合、嚢胞中に卵が見つかるような時には、排卵が起つてくる例が多いように思われます。

之は閉鎖黄体があつたというような例の予後が比較的良好といふのと関連するに思われます。

(3) に対する追加 松本 清一(群大産婦)

私共が多嚢胞性卵巣に対し楔状切除を行なつた例を分析した結果で、手術時切除した卵巣片に黄体組織が認められず且つ術後排卵を起し得た例だけを取り上げて見ると、卵巣の組織所見はいずれも典型的である。この点で演者の第3例は前の2例と一寸違つた範ちゆうに属するのではないかと思われる。

Stein-Leventhal 症候群の定義は人によつて非常に区々で、同じ Stein-Leventhal 症候群と言つても、非常に異つた内容を含んでいることが多いに思う。何を Stein-Leventhal と呼ぶかについてはつきり定義することは難しいが、私はこの名称の用いられた歴史から考へて、これは無排卵症、多毛症、卵巣の両側性腫大等を伴うあくまで臨床的な症候群と考へるべきであると思ふ。そしてその原因は一様でなく、この症候群の中には下垂体原発のものも、卵巣原発のものもあり、また遺伝性因子によつて初潮当初から発生するものも、また今日御発表の例のように後天的と考へられる例もあると思ふ。

前述のように今日の所 Stein-Leventhal 症候群の原因を一定のものとして考へることが出来ないで、私共の月経周期異常の分類では、これを卵巣性にも、下垂体性にも入れず、Stein 型の androgen 過剰症として別にしてゐる。

(3) に対する追加 飯塚 理八(慶応産婦人科)

Stein-Syndrome について、Stein 自身にその治療機序を聞いてみたところ (Keilförmig-resektion の理由) 卵巣の圧と Tunica の Tension をとり除いてやるのであると答へている。

Stein-Syndrome は臨床的の分類で現代の内分泌学的には新しい視野で眺められることが至当であるという感じがあつた。

(3) に対する追加 尾島 信夫(慶大婦人科)

Dr. Stein が慶大に来て話した時のもようでは Stein-Leventhal 症候群の完成は純臨床的で甚ださばくなものであつて、近頃の様にくわしい内分泌学的根拠によるものでありません。従つて近來の進歩的立場からの検討をするにはむしろ Stein 症候群という名称にとらわれず、或は余り使わない方がよいのではないかと思ひます。

(4) エストロゲン作用の1指標としての帯下感

松本 清一(群馬大産婦)

長岡 佑(山形大教育)

山形大学教育学部学生 100 名に基礎体温をそれぞれ 1 年間に亘つて測定させ、計 1,149 周期の記録を得たが、その際帯下を感じた日を備考欄に記入させた所、56 名 (56%) が 310 周期 (27%) にそれを認めていることを知つた。その中 1 周期に 1 日だけ認めたもの 106、2 日連続 40、3 日連続 41、3 日間に 2 日 5、4 日連続 18、4 日間に 2~3 日 8、5 日連続 8、5 日間に 2~4 日 10、6 日間以上の範囲に亘るもの 74 周期で、帯下を認めた日の分布は第 16 周期日、或は次回月経の 14 日前に明かなピークを示す。

基礎体温低温相の最終日を 0 日として基礎体温から分布を見れば、ピーク (0 日の 2~3 日前) は更に高く、きれいな正規分布型の曲線を示す。帯下が 1 周期中 5 日間以内の期間に限局し且つ 2 日以上連続しているものと、6 日間以上の期間に亘り 2 日以上連続しているものとでその分布を見ると、前者では基礎体温 0 日の前 1~2 日をピークとする正規分布を示すが、後者ではそのピークは低く、他に高温相第 6 日をピークとする第 2 の山を認める。帯下感の出現様式とその周期の基礎体温型との関係を見ると、6 日間以上の範囲に亘るもの、殊に 6 日間以上連続して認めるものや 2 群に分れているものには黄体機能不全と推定される体温型を示すものが明かに多く、2~5 日だけ連続して認めるものには少ない。また卵胞期に帯下が認められる時はそれに伴つて基礎体温が特に低いことがあり、それが数日続く場合は私共が先報した中間期延長型を呈して成熟卵胞の存続を疑わせる。黄体期に帯下を認める時にも同時に体温が下降して谷を作つてゐることがあり、estrogen と progesterone との平衡失調を考へさせる。以上から健康未婚者でも帯下感を自覚するものは相当多く、しかもそれは頸管粘液検査同様、estrogen 作用の 1 指標として利用し得ること、6 日間以上の期間に亘るものには黄体機能不全症と思われる例の多いことなどを認めた。

(4) に対する質問 飯塚理八(慶応産婦)

estrogen の unbalance に対して両側性の卵胞發育ということを考へるべきと思いますが如何でしょうか。

(4) に対する質問 尾島 信夫(慶大)

周期的な帯下の変動については只今のお話でよく分りますが、年代的にみて、たとえば幼女の時代に母親が児の帯下を訴へて來ることがあり、全く炎症性の兆がない場合に、やはり 1 種のエストロゲンの活動の指標とみてよいでしょうか？

5. 停留辜丸の HCG 療法の再検討

高安久雄・熊本悦明・木下健二・
横山正夫 (東大泌尿器科)

昭和 38 年 1 月より昭和 40 年 2 月までに東大泌尿器科を訪れた者のうち停留辜丸を示したものは 101 名で、真性半陰陽 2 名、男性仮性半陰陽 12 名、単純性停留辜丸患者 87 名でうち 3 名はのちに単辜丸症と判明した。87 例中 35 例が両側性、52 例が片側性で、左右差は認められなかった。思春期又はそれ以前の停留辜丸患者 53 例に HCG 療法を施行、46 例 67 辜丸に効果判定を行ない得、23 例に有効であった。完全に下降したものは両側例 15、辜丸片側例 4 辜丸であり、完全には下降しないが明らかに下降したものを有効とすると、有効例は両側例 11 辜丸、片側 4 辜丸で、辜丸数からみた完全下降率 28.4% 有効率 50.9% である。両側例が下降率有効率共によい。停留辜丸患者の身体発育状態は、骨年齢にやや遅れがみられるが身長体重には標準と差がなく、両側性片側性の比較では差が認められなかった。HCG 療法施行により身体発育は標準より進む。身長はかなり一定の傾向で標準以上に増加を示し、骨年齢も急激に進むものが多い。体重も身長ほどではないが標準より増加するものが多く、これらは標準身体発育の 2 内至 3 倍とつてよい。しかし HCG 療法の施行期間は 2 内至 3 カ月であるから副作用としては大きいものではない。この身体発育促進現象と辜丸下降との間には関係がない。HCG 療法前後の尿中 17-KS 排泄量には一定の傾向がなく HCG 負荷試験でも殆んどが反応しなかった。これは停留辜丸患者の辜丸が HCG に反応しないのではなく、測定方法の限界を示す

ものと思われる。HCG 療法による副作用は全て男性化症状であり薬剤に対するアレルギー等はみられなかった。男性化症状は HCG のもつ辜丸刺激作用の結果であり、HCG 療法施行例の殆んど全てにみられる。辜丸停留側の陰嚢は発育不全を示すことが多いが、HCG 療法は陰嚢の発育には影響を与えなかった。以上のことから停留辜丸に対する HCG 療法は、限度があるが思春期又はそれ以前の停留辜丸患者には是非行なつてみるべきだと考える。

(5) 質問 年齢別治療有効率はどうか?

深谷 邦男(千葉大泌尿器)

(5) に対する質問 飯塚 理八(慶応婦人科)

停留辜丸を治療して治つたものの将来の妊孕性については如何でしょうか。

私見としては早くから下降させてしまつた方がよいようですが。

第 1 の質問に対し

年齢別の成功率は今表示していないのはつきりしたことはいえないが、多くは 3~12 歳のものを対象としており殆んどが思春期前の患者である。

第 2 の質問に対し

① 将来の妊孕性については、本邦ではまともな報告はない。片側性は問題ないが両側性では何でやれば成績がよいという Criteria はまだない。結局は辜丸の Anomaly の程度によると思う。

② 理論的には停留している事が悪影響を持つと考え、てよいから早ければ早いほどよい。手術の点からいえばあまり若年者には制約があると思う。

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷8頁(図表を含む)以内とし、特に費用を要する図表並びに写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録を添付すること。なおタイプ(ダブルスペース2枚以内の欧文抄録、題目、著者名を含む)の添付を望ましい。抄録のない論文は受付けない。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入して、挿入すべき本文の横欄にも同じく符号を記すること。
6. 記述は、和文、欧文のいずれでもよく、すべて和文の場合は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字はすべて算用数字を用い、学術用語及び諸単位は、夫々の学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。
8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。
 - a. 雑誌の場合
著者名：誌名，巻数：頁数（年次）
誌名は規定又は慣用の略字に従うこと，特に号数を必要とする場合は巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち
著者名：誌名，巻数：（号数），頁数（年次）
例 1. *Abel, S., & T. R. Van Dellen*: J. A. M. A., 140: 1210 (1949)
2. 毛利 駿：ホと臨床 3: 1055 (1955)
 - b. 単行本の場合
著者名：表題，(巻数)，頁数，発行所(年次)
例 1. 鈴木梅太郎：ホルモン，180，日本評論社 東京 (1951)
2. *Mazer, C. & S. L. Israel*: Menstrual Disorders and Sterility, 264, Paul B, Hoeber, New York (1951)
9. 原稿の掲載順位は、原則として受付順によるが、原稿の採否、掲載順位、印刷方法、体裁、校正等は、編集幹事に一任されたい。
10. 特別掲載の場合は全頁著者負担とする。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。それ以上を必要とする場合は、原稿に必要部数を朱書すること。その実費は著者負担とする。
12. 投稿先及び諸費用の送付先は、東京都大田区大森西7丁目5の22 日本不妊学会事務所宛とする。

日本不妊学会雑誌 11巻1号

昭和40年12月25日印刷

昭和41年1月1日発行

編集兼者 芦原慶子

印刷者 向喜久雄
東京都品川区上大崎3ノ300

印刷所 一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎3ノ300

発行所 日本不妊学会
東京都大田区
大森西7丁目5番22号
Tel (761) 6911

振替口座番号 東京 93207