

Japanese Journal of Fertility and Sterility

October 1966

# 日本不妊学会雑誌

第 11 卷

第 4 号

昭和 41 年 10 月 1 日

## — 目 次 —

原 著

- 精漿の子宮筋に及ぼす影響……………高 野 昇… 1
- ヒト精液酸性ホスファターゼに対する金属イオンの影響(第3報)……………山下 澄雄・他… 14
- 一子不妊の臨床的観察……………中村猪三郎・他… 18
- 男性不妊症の臨床統計的観察. 付: 両側性精管欠損症の1例……………小田 完五・他… 25
- 17 $\alpha$ -Ethinyl-19-Nortestosterone および Ethinylestradiol  
3-Methylether の混合投与による経口避妊の基礎的研究  
——カ年間投与のラット各臓器に及ぼす影響——……………安藤 晴弘・他… 31
- リング挿入前後の子宮内膜の病理組織学的観察……………吉田 照男・他… 38
- N-コハク酸グルコサミン銅による排卵誘発に関する基礎的研究……………九嶋 勝司・他… 44
- 男性不妊に対する Coenzyme Q<sub>7</sub> の効果について……………石神 襄次・他… 48

特 別 講 演

- 精子形成阻害に関する研究……………稲 田 務… 61

## CONTENTS

Studies of the Effects of Seminal Fluid on Uterine Muscle .....	<i>N. Takano</i> .....	1
Influence of Metal Ions on Acid Phosphatase in Human Semen (III) ..	<i>S. Yamashita et al.</i> .....	14
Clinical Observation of one-child Sterility .....	<i>I. Nakamura et al.</i> .....	18
Clinical Statistics on Male Sterility with a Case of Bilateral Absence of Vas Deference .....	<i>K. Oda et al.</i> .....	25
Basic Study on Effect of Compound Preparation of 17 $\alpha$ -Ethinyl-19-nortestosterone and Ethinyl-estradiol 3-Methylether as Oral Contraceptive Drug — Effect of 1 year Administration in Rats .....	<i>H. Ando et al.</i> .....	31
Histological Observations of the Endometrium Before and After the Insertion of Contraceptive Ring Into the Uterus .....	<i>T. Yoshida et al.</i> .....	38
Studies on the Induction of Ovulation by Copper N-Succinyl Glucosamate in Rabbits .....	<i>K. Kushima et al.</i> .....	44
Effects of Coenzyme Q <sub>7</sub> upon the Male Sterility .....	<i>J. Ishigami et al.</i> .....	48
Study on Disturbances of Spermatogenesis .....	<i>T. Inada</i> .....	61

## 精漿の子宮筋に及ぼす影響について

### Studies of the Effects of Seminal Fluid on Uterine Muscle

千葉大学医学部産婦人科学教室 (主任 御園生雄三教授)

高野昇

Noboru TAKANO

Dep. of Obstetrics & Gynecology, University of Chiba School of Medicine

(Director: Prof. Yuzo Misonou)

精漿の子宮筋刺激作用の生殖過程における微妙な意義についていまだ明らかにされていない。この子宮刺激作用が精子上昇に対して如何なる影響をもつか、2, 3の実験をすすめるとともに、この刺激作用の点で不妊男子群と正常男子群（妊孕性ある）との間に差異があるかどうかにつき検討を加えてみた。得られた成績の概要は次のごとくである。

精漿の子宮筋刺激作用の大きさについては不妊症男子群と妊孕男子群との間に有意の差がみられ、妊孕男子群の方が大であつた。また生体外並びに動物生体実験によつて、この刺激作用がある条件のもとでは子宮筋に対してリズムカルな運動をひきおこすことが観察され、この運動が精子上昇に補助的な働きをするように考えられた。これらの事実からすれば、この子宮筋刺激作用の大小も不妊症の原因に成り得るものと考えられた。

#### I 緒言

モルモットやウサギ等のある種の動物では副率丸精子、すなわち精漿のない状態で人工授精により妊娠が成立するといわれており、このことは精漿が生殖過程において不可欠のものであるという考えに疑問を投げかけるが、精漿はあくまでも精子の輸送者であり、そのエネルギー源としての役割なくしては自然の交接が円滑に行なわれないであろう。しかし精漿が生殖過程においていかなる役割を演じているか、その微妙な意義は明らかにされていない。

精漿の生殖器管に及ぼす影響についてはようやく最近注目されて来た所であるが、そのほとんどは生体外の実験によるもので、今日なお生殖過程における精漿の働きについては想像の域を出ないといえよう<sup>2,3)</sup>。

また精子の自動運動については古くから研究観察されて来た。Brown<sup>4)</sup>はその速度1分間2.7mmの前進運動で外子宮口から子宮底まで84mmとして27分、卵管采まで150mmとして42分を要すると計算し、Belonorchkin<sup>5)</sup>は射精時、腔内容に接したものは死滅するか授精能力を失い、射精時直接頸管内に進入した精子のみ授精能力を

有するものと考え、子宮腔6~8cm、卵管10~14cm、全長16~22cmとして1~2時間を要すると計算している。しかしすべての精子がこれら計算のごとく前進し得るであろうか。精子にとつては子宮腔、卵管腔の屈曲、粘膜の皺襞、分泌物の滞留等は難行路である。たとえばAlbrecht<sup>6)</sup>の計算によれば精子が子宮腔部から卵管腹腔端に達するにその距離18cmとし2~8時間を要し、これを成人の同時間内に36km泳ぐのに相当すると考えられ、順調に走行し得ても10数時間を要するものと考えているように、各精子がすべてかかるエネルギーの消耗を乗り越えて卵に達するものと考えられるであろうか。また卵への進入に際して、ある一定数以上の精子の存在がなければ受精が不可能と考えられ、精子のヒアルロニダーゼの分泌<sup>7,8)</sup>も時間的に推移し、ある一定時間を過ぎてはそのヒアルロニダーゼの分泌能はなくなること考えれば、やはり精子の自動運動のみによつていたのはほとんどの精子にその授精能力が失われ、妊娠成立が全く期待し得なくなることが想像に難くない。少なくとも精子上昇に関して補助的な働きが存在するものと考えられてくる。これに対して種々の論議され研究されて来たが、いまだ十分に解明されていない。その主なものを

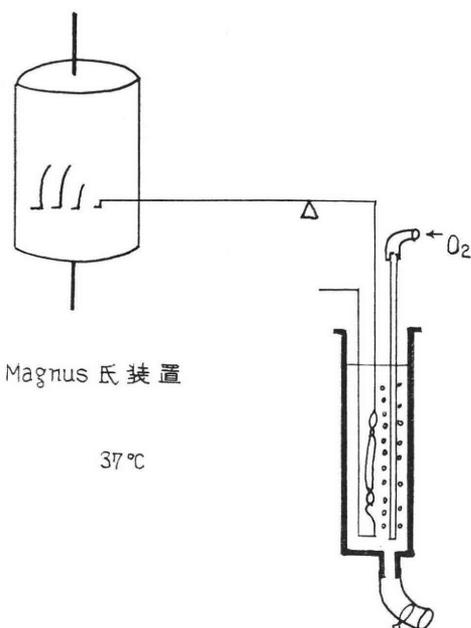
あげてみると、陰茎がピストンで膣が筒のような働きで子宮腔に精液が入って行くと考えられたり、子宮が交集中にリズムカルに収縮して吸引作用をおこして精液を子宮腔へ吸引すると信じた学者もあり、Rommer<sup>9)</sup>は交集中膣壁筋は律動的に収縮し、子宮頸管はわずかに収縮し、交集中絶えず上下左右に1~6mmの幅で種々型の運動をし、精子の吸引を助けるものと考えた。また林<sup>10)</sup>は卵胞液は精子の上昇を助けるものと考え、さらに頸管の精液吸引作用について家兎の膣内に油性ウロコリン0.3ccを注入し、外陰を摩擦することによって1時間前後で造影剤の移動を証明したと報告している。これらのような機械的、あるいは子宮、膣のリズムカルな運動、外陰の刺激による頸管の吸引作用等が補助的な働として考えられている。さらにBelonoschkin<sup>11)</sup>の報告によれば女性のオルガスムスが精子上昇に影響があり正常精子が射精後、子宮頸管に達するにオルガスムス後では3分女性がこれを欠く場合は35分ないし1時間を要すると述べている。五十嵐<sup>12)</sup>は外子宮口から頸管粘液が子宮腔部後唇さらに後膣円蓋にかけて繩梯子ないしエプロン状に広がり垂れ下つて射精された精子はこの粘液の梯子と接触、これを伝つて子宮内に進入する。この働きは脳下垂体後葉からのオキシトシン分泌亢進によって増進されると報告している。坂倉<sup>13)</sup>はアトニンOの働きが精子上昇に影響をもつことを発情期にある雌家兎と雄家兎を交尾させ1時間後に開腹し、生殖器管の各部を生理食塩水で洗滌、遠沈し検鏡にてこれを確認している。

このように精子の上昇に対して種々の補助的役割の存在が想像され研究されて来た。

著者は精漿の作用、ことに子宮筋に及ぼす影響が精子上昇に対して如何なる役割を演じているのかにつき実験をすすめ、2, 3の考察を加えるとともに、不妊症男子の精漿が子宮筋に対する刺激作用の点で正常男子(妊孕性ある)のそれと差異があるか否かにつき検討を加えてみた。

## II 実験方法

イ) 精漿はヒスタミン様作用を示すといわれ、幼若モルモット子宮はヒスタミンに対して比較的鋭敏であり、またモルモット小腸標本より均一な収縮を示すといわれている<sup>14, 15)</sup>。そこで著者は自動運動少なく、かつヒスタミンに鋭敏であり精漿の刺激作用にもよく反応する幼若モルモット子宮角(腔側より1cm)を使用し、Magnus氏装置(図1)にて精漿の子宮刺激作用に由来する収縮を拡大記録し、その大きさをヒスタミンによる収縮高と比較した。また種々の薬物と精漿の関係を検討した。使用モルモットは体重100~150gのもので撲殺により致死、死後直ちに子宮角を腔側より1cm摘出し、その一



Magnus 氏装置

37°C

図1 マグヌス氏装置

端を硝子管(50cc注射器の外筒を使用)底部に固定し、タイロッド氏液に浸し、他の一端をヘーベルに導き標本の収縮をキモグラフィオン上に描記した。気泡が子宮筋収縮曲線に重大な影響を与えないように注意しながら酸素を送り、硝子管を37°Cの恒温槽に入れ、硝子管内の温度が一定になるよう目掛けた。

なおヘーベルの拡大率は約6倍とし(ヘーベルの長さ17cm, 腕の長さ2.8cm)子宮標本は摘出後5時間以内に使用した。また摘出子宮はその反応の不安定をさけるため器械的刺激を少なくし、靱帯、血管、神経を出来る限りとりのぞき使用した。

ロ) 精漿が生体において子宮に及ぼす影響をみるため成熟家兎を使用し、無麻酔のもとで下腹部に小切開を加え、膣内に造影剤リピオドール0.3~0.4ccを子宮及び膣外に圧出しないように注意しながら注入し、腸管等の脱出を防ぐため直ちに一部を閉腹し、レントゲン撮影を行い、時間の経過を追つて造影剤の行方を追求した。

## III 実験材料

千葉大学医学部産婦人科を訪れた不妊夫婦の夫から採取した精液を使用、また対照例としては正常男子(妊孕性ある)の精液を使用した。その内訳は(表1)のごとくである。

なおこれら精液は5日以上禁欲後用手法にて採取したもので次のような方法で一般検査を行い実験に供した。

(i) 精液量は5cc目盛注射器で測定<sup>16)</sup>。

表 1

不妊症	正常精液	9
	精子減少症	26
	無精子症	10
対照例 (妊孕性ある)		8
計		53

(ii) 精子数は白血球用メランジュールを使用し Maccomber-Saunders 氏液にて 20 倍に稀釈し、トーマツアイス血球算定板を用い、法のごとく算定。

(iii) pH は水素イオン測定用濾紙 (東洋濾紙) で測定。

(iv) 運動率は射精 1 時間後に 検鏡し運動精子と非運動精子との比率を算定。

精子数  $40 \times 10^6/cc$  以上を正常精液とし、それ以下を精子減少症とした。

#### IV 実験成績

実験(1) 精漿の子宮刺激作用とヒスタミンの収縮刺激作用との比較。

Magnus 氏装置を用い精漿 1 cc の収縮作用と同じ収縮作用を示すヒスタミン量を求め比較した。

##### (A) 精子数と精漿の子宮刺激作用

(i) 正常精液 9 例 (精子数  $40 \times 10^6/cc$  以上の者)

最高 0.46 mg, 最低 0.24 mg, 平均 0.30 mg

(ii) 精子減少症 26 例 (精子数  $40 \times 10^6/cc$  以下の者)

最高 0.56 mg, 最低 0.15 mg, 平均 0.31 mg

(iii) 無精子症 10 例

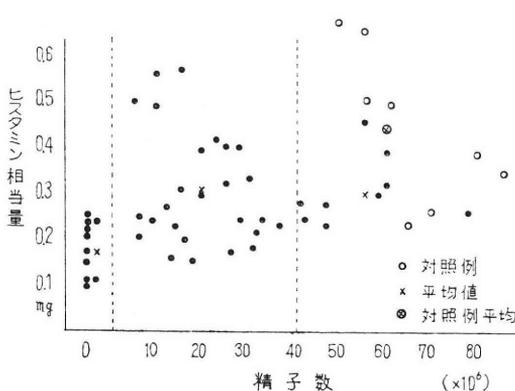
最高 0.25 mg, 最低 0.11 mg, 平均 0.17 mg

(iv) 対照例 8 例 (妊孕性ある精液)

最高 0.67 mg, 最低 0.23 mg, 平均 0.44 mg

これらは (表 2) にまとめたごとくである。以上の成

表 2 精子数と子宮刺激作用

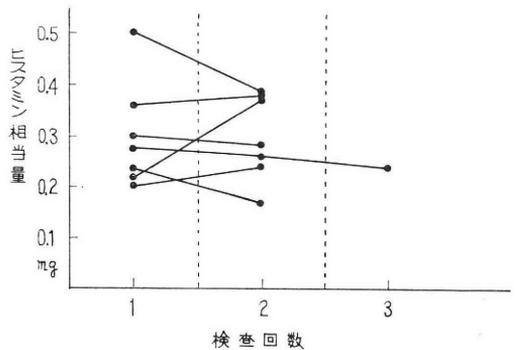


績からみてみると精子減少症と正常精子数を示しながら子供をもたぬ者との間にはその子宮刺激作用の大きさに差を認めなかった。しかし正常精子数を示しながら子供をもたぬ群と対照例 (妊孕性ある) と比較すると明らかに精漿の子宮刺激作用の力価に差があり、5%の危険率で有意の差が認められた。

##### (B) 同一人の精漿の刺激作用の変動

同一人について 7 例 (1 例は 3 回施行) について、くりかえし検査を施行したが (表 3) のごとく特に変化の

表 3 同一人の精漿子宮刺激作用の変動



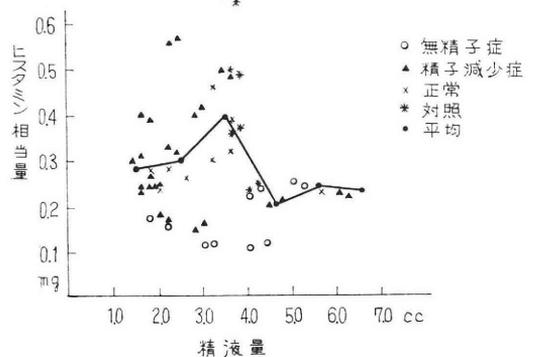
いちじるしいものは認められなかった。その差の大なるものでもヒスタミン相当量 0.15 mg でそのほとんどが 0.1 mg 以下の差であった。

すなわち同一人においてはある一定の禁欲後の精液では精漿の子宮刺激作用の力価はほぼ一定しているといえるようである。

##### (C) 精液量と子宮刺激作用

精漿の子宮刺激作用と精液量の関係は (表 4) のごとく

表 4 精液量と子宮刺激作用



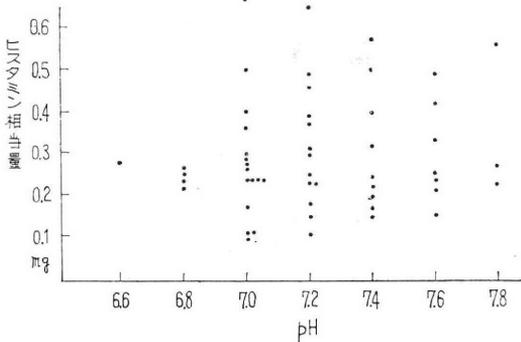
くであるが精液 1 cc 台 11 例 (ヒスタミン相当量平均 0.28 mg), 2 cc 台 13 例 (平均 0.3 mg), 3 cc 台 16 例 (平均 0.39 mg), 4 cc 台 8 例 (平均 0.2 mg), 5 cc 台 3 例 (平均 0.24 mg), 6 cc 台 2 例 (平均 0.3 mg) であ

り、3cc 台において、その 平均値最大であつた。日本人の平均精液量が 3cc 台であるとすれば丁度 この平均値において子宮刺激作用が最高を示している。しかし 4cc 以上になつても 必ずしもその精漿の 子宮刺激作用は増加しない。

(D) 精液 pH と精漿の子宮刺激作用

精漿の pH と子宮刺激作用との間には特に相関関係は認められなかつた。(表 5) 参照

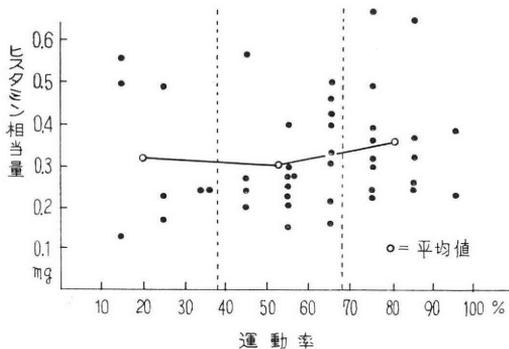
表 5 精漿 pH と子宮刺激作用



(E) 精子運動率と子宮刺激作用

精子運動率と子宮刺激作用との関係をみてみるに(表 6)のごとく精子運動率を 40% 以下、40~60%、70% 以上と分類してみると 平均値において 70% 以上の運動率を示すものが多少大であるが特に関係はみられなかつた。

表 6 精子運動率と子宮刺激作用



実験(2) 精漿の子宮刺激作用の種々薬物による影響について

Magnus 氏装置を用い幼若 モルモット子宮角 1 cm を摘出し、タイロッド液中(50cc 注射器)に下垂固定し、ヘーベルに連結し、描記させ標本の安定するのを待つて直接精液あるいは薬物を硝子管内に滴下し、その変化を

観察した。(註)同様実験は 少なくとも 5 回以上これくりかえし行なつた。また実験に供した精液は必要な限り妊孕性ある同一人の 4 日以上禁欲した者の精液を使用した。))

(i) 精液単独応用

精漿そのものを直接に硝子管内へ滴下することにより(図 A)にみられるごとく直ちに子宮筋の収縮作用が

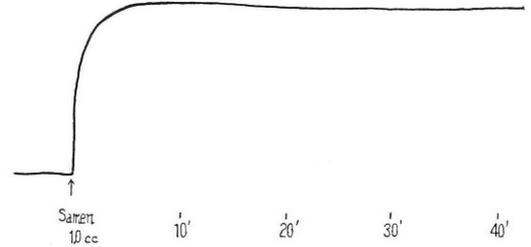


図 A 精液単独応用

みられ 3~5 分後にはその収縮は最大となり、以下持続的に収縮をつづけ、少なくとも 2 時間以上にわたり緩解しなかつた。

(ii) 卵胞ホルモン添加後精漿滴下

卵胞ホルモン(水溶性 0.1 mg)滴下し、さらに 5 分後に精漿を 1.0 cc を加えると 精漿単独応用の場合とほとんど同様な(図 8)のごとき収縮が得られたがその大きさはやや小さく標本によつては振幅の小さい週期の長い(凡そ 20~30 分)波型の重畳を認めた。

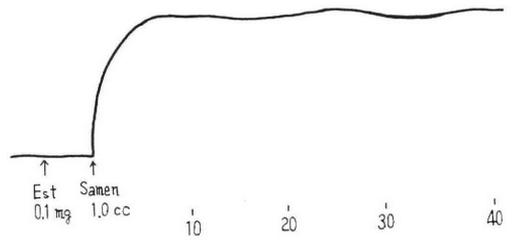


図 B 卵胞ホルモン添加後精漿滴下

(iii) 卵胞液添加後精漿滴下

実験(ii)で行つた実験の卵胞ホルモンの代りに開腹患者より得られた卵胞液 1.0 cc を添加した場合実験(ii)で得られたものとほとんど同様の曲線を得ることが出来た。

(iv) 卵胞液添加後精漿とシントシノン滴下

卵胞液添加後精漿およびシントシノンを重ねて滴下することによつて直ちに子宮収縮が認められたが、精漿単独応用の場合に比べてその収縮の立ち上りはゆるやかで約 15 分後に収縮が最大となり、精漿単独ではみられなかつた弛緩作用が約 20 分後にみられはじめ 2 時間ない

し 2 時間半にもとにもどる (図 C) のごとき曲線を得ることが出来た。

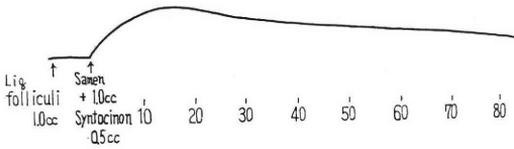


図 C 卵泡液添加後精漿とシントシノン滴下

(v) なおシントシノン単独応用では(図D)にみられるごとく約5分にして収縮は最大となり以後弛緩がみられ約30分には全くもとの状態に復帰した。実験(iv)においてみられたものと比較すると同型の曲線ではあるがその収縮作用の大きさおよび時間的経過がかなり相違している。

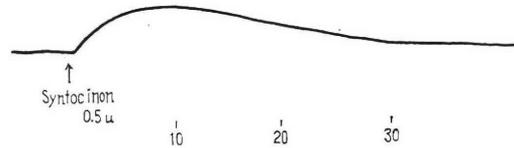


図 D シントシノン単独応用

(vi) 黄体ホルモン添加後精液滴下  
黄体ホルモン(水溶性 5 mg)を前もつて与えておくと精漿による子宮収縮は全くみられなくなった。(図 E)



図 E 黄体ホルモン添加後精液滴下

(vii) 男性ホルモン添加後精液滴下  
男性ホルモンにより精漿の子宮収縮作用は特別の変化をうけず精漿単独応用と同様の収縮を示した。  
実験(3) 家兔膣内に注入せる造影剤の精漿による移動についての実験

(A) 無処置家兔に精漿静脈内注射 ((註)無処置とは実験にさいし何らの前処置も行わず、3週間以上独房に飼育した家兔)

家兔下腹部を開腹し、膣内にリピオドール 0.3~0.4 cc を圧力を加えず注入し、5分毎にレントゲン撮影を行った。精漿の代りに生理食塩水を静注した対照例においては造影剤の移動が全く認められず遂に造影剤の消失がみられたのに対し、精漿 0.3~0.5 cc 静注を行った例では造影剤が時間と共に移動する様相が明らかに認められた。写真(1)、(2)、(3)は精漿 0.5 cc 静注した場

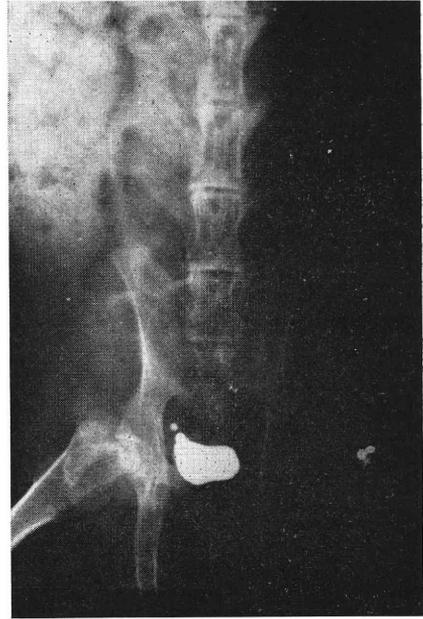


写真 1 無処置家兔膣内へ、リピオドール 0.4 cc 注入、精漿 0.5 cc 静脈注射直後

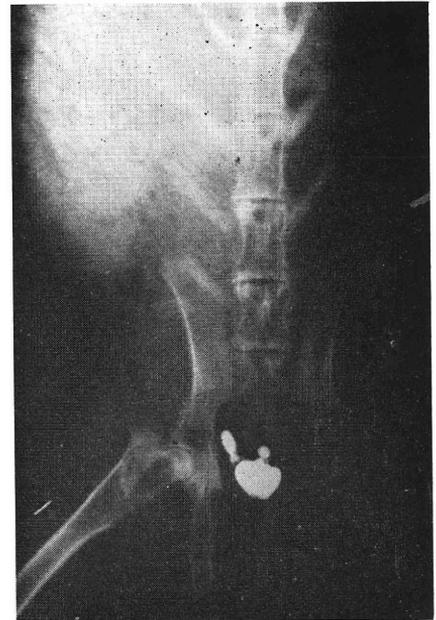


写真 2 無処置家兔、精漿 0.5 cc 静脈注射後 60 分。

合であるが写真(2)に示したごとく約1時間後において造影剤の移動が認められ、子宮角への上昇がみられた。しかし精漿 0.1 cc ではその移動は著明には認められなかった。

(B) 無処置家兔の膣内に精漿注入

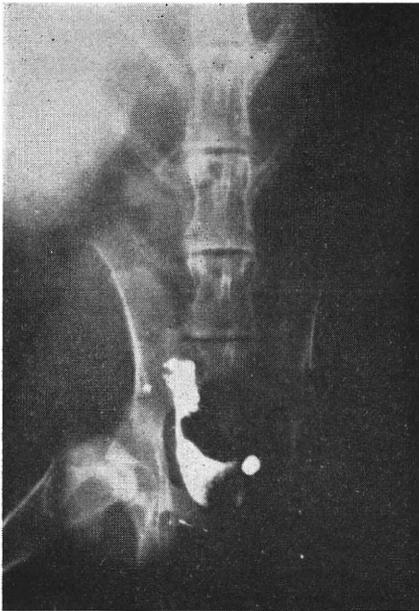


写真3 無処置家兎, 精漿 0.5 cc 静脈注射後 3 時間.

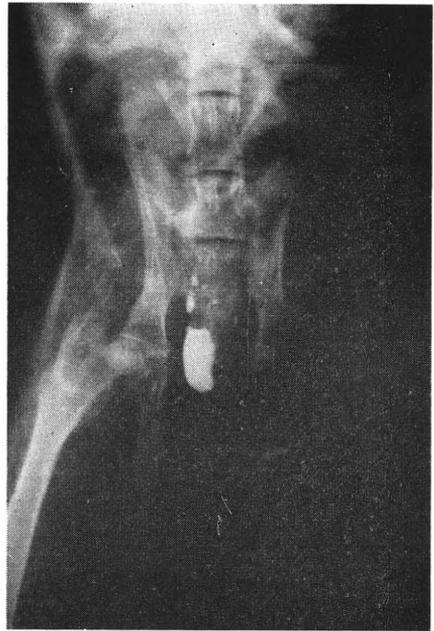


写真5 無処置家兎腔内へ精漿注入後 15 分.

無処置家兎腔内にリピオドール 0.3~0.4 cc 注入し、さらに精漿 0.1 cc を腔内に注入すると約 10~15 分後に造影剤の移動が認められはじめ、30~40 分後には移動は一層明となった。精漿を直接腔へ注入した場合、約 15 分間隔で子宮の収縮、弛緩が交互におこることがうかがわれる。

写真(4), (5), (6), (7)



写真4 無処置家兎腔内へ精漿注入前

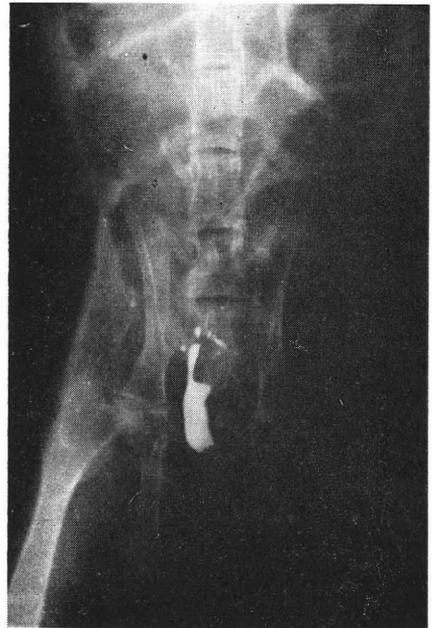


写真6 無処置家兎腔内へ精漿注入後 30 分.

(C) 無処置家兎にシントシノン静脈内注射

無処置家兎腔内にリピオドール 0.3~0.4 cc 注入し、シントシノン 0.1 単位静脈注射すると約 40 分後にその造影剤の移動を認められたがその後はほとんど移動がみられなかった。シントシノン単独応用の場合は一過性に子宮を刺激するのみであった。

写真(8), (9)



写真 7 無処置家兎腔内へ精漿注入後 45 分.



写真 8 無処置家兎, シントシノン 静脈注射

(D) 無処置家兎に精漿腔内に注入さらにシントシノン静脈注射

腔内に精漿を注入後さらにシントシノン静脈注射した所, 写真(10), (11), (12)にみられるごとく 5~10 分後に造影剤の移動が認められ 20 分後には腹腔へ造影剤の移動が認められた.

(E) 卵胞ホルモンにて前処置した家兎に精漿静脈内注射 ((註) 実験開始 48 時間以上前に卵胞ホルモン 30  $\gamma$ /kg, を皮下に注射した家兎, なお以下卵胞ホルモン前処置と記す)

精漿 0.1 cc 静脈注射では造影剤の移動は著明ではないが 0.3 cc 静脈注射では 15~30 分の周期で造影剤の移動が認められた. また写真(13), (14)のごとく精漿 0.5 cc 静脈注射では静脈注射後 5 分にしてリピオドールの腹腔への移動, 腔外への脱出が明らかに認められた.

(F) 卵胞ホルモン前処置家兎の腔内へ精漿 0.1 cc 注入.

精漿を腔内注入後, 5 分以内に造影剤の移動が認められ 10 分後にはかなりの造影剤の移動が観察された. その後は著明な変化が認められなかつた.

写真(15), (16), (17)

(G) 卵胞ホルモン前処置家兎の腔内へ精漿 0.1 cc 注入, さらにシントシノン 0.1 単位静脈注射.

上記のごとく精漿腔内注入と同時にシントシノン静脈注射すると写真(18), (19), (20), (21), (22)にみられるごとく精漿単独あるいはシントシノン単独ではみられ

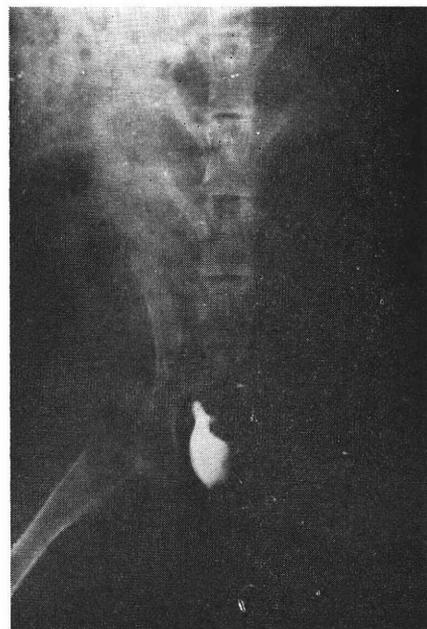


写真 9 無処置家兎, シントシノン 静脈注射後 40 分.

なかつた周期的な造影剤の移動が認められた. すなわち 5 分毎のレントゲン撮影によると, その撮影の都度造影剤の移動がみられ, 子宮, 腔のリズミカルな運動の存在を容易に想像できた.

(H) 黄体ホルモン注射せる家兎の腔内へ精漿注入. ((註) 実験開始 48 時間以上前に黄体ホルモン 1 mg/kg

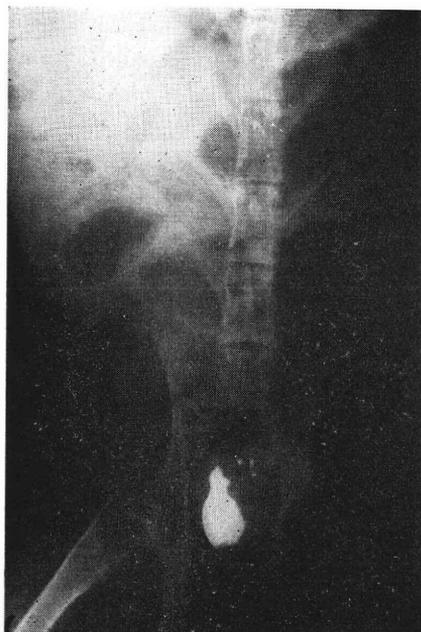


写真 10 無処置家兎，精漿腔内 0.1cc 注入  
シントシノン 0.1cc 静脈注射前.



写真 12 無処置家兎，精漿腔内 0.1cc 注入  
シントシノン 0.1cc 静脈注射後 20 分.



写真 11 無処置家兎，精漿腔内 0.1cc 注入  
シントシノン 0.1cc 静脈注射後 10 分.

#### 皮下注射)

上記のごとく黄体ホルモンにて前処置した家兎の腔内へ精漿 0.1cc 注入するも、ほとんど造影剤の移動が認められなかった。

写真(23), (24)

またシントシノン静脈注射に対しても造影剤の移動はみられなかった。

### V 総括

(A)(1) 千葉大学医学部産婦人科を訪れた不妊症夫婦 45 例の精漿のモルモット子宮筋収縮作用をヒスタミンの子宮収縮作用の大きさと比較した結果、精子減少症(精子数  $40 \times 10^6/cc$  以下)の群と正常精子数 ( $40 \times 10^6/cc$  以上)を示しながら子供を持たず、妻側に何ら不妊の原因も認められない群との間には精漿の子宮筋収縮作用に差が認められなかったが、これらの群と妊孕性ある男子群(対照例)との間に有意の差(危険率 5%)が認められ、妊孕性ある男子群の精漿の力価が大であった。無精子症の子宮収縮作用の大きさは以上のいずれの群における値よりもその力価は低い値を示した。

(2) 同一人について繰返した実験では子宮刺激作用の変動は(表 3)のごとくほとんどが 0.1 mg 以下の差であり、同一人においてはその子宮刺激作用はほぼ一定していると考えられる。

(3) 精液量とこの子宮刺激作用との関係を見ると平均 3 cc 台においてその平均値最大を示し、精液量が少なくても多くてもその子宮刺激作用が弱まることは興味あることである。

(4) 精液の pH 運動率とその子宮刺激作用に関しては特に相関関係はみられない。



写真 13 卵胞ホルモン前無処置家兎, 精漿 0.5 cc 静脈注射直後.



写真 15 卵胞ホルモン前処置家兎, 精漿腔内注入前.



写真 14 卵胞ホルモン前処置家兎, 精漿 0.5 cc 静脈注射後 5 分.



写真 16 卵胞ホルモン前処置家兎, 精漿腔内注入後 5 分.

(B) 精漿の生体外における子宮筋に及ぼす影響をみるため、そのままではほとんど自動運動を示さない幼若モルモット子宮角を使用、Magnus 氏装置を用い、子宮収縮状態をヘーベルに導きキモグラフィオン上に描記させ観察した。精漿単独滴下により子宮筋の収縮は直ちに

みられ、5分以内に収縮最高となり、この収縮状態は少なくとも2時間以上持続する。これに卵胞ホルモン(水溶性)を先に滴下(卵胞ホルモン自身は子宮筋に対して全く刺激作用を示さない)しておくこの収縮作用はやや軽度となり、(図B)にみられるように一部の標本にお

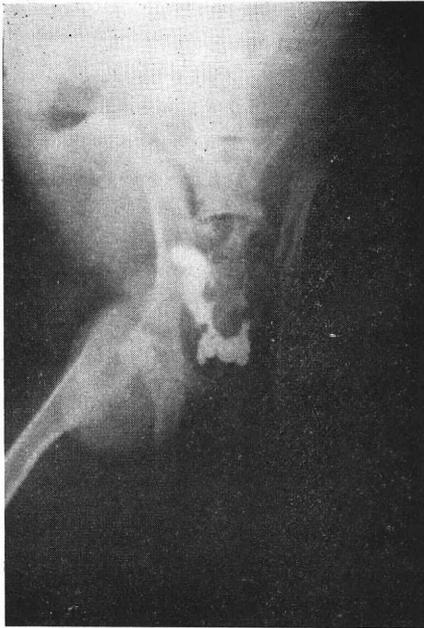


写真 17 卵胞ホルモン前処置家兎，  
精漿腔内注入後 10 分。



写真 18 卵胞ホルモン前処置家兎，  
精漿腔内 0.1 cc 注入，シントシノン  
0.1 単位静脈注射直後。

いては振幅の小さい、週期の長い波型の重畳がみられた。このような変化は卵胞ホルモンの代りに卵胞液（開腹患者より採取）を使用した時にも認められた。これに反し黄体ホルモン（水溶性）を精漿滴下前に使用した場合には全く精漿の刺激作用は認められない。

男性ホルモンはほとんど精漿の子宮収縮作用に影響を示さなかつた。

卵胞液滴下後、精漿、シントシノンと同時に滴下した場合精漿単独応用でみられた急激な収縮、且収縮状態が 2 時間以上も続くのに反し、その収縮の立ち上がりはゆるやかとなり、約 15 分にして収縮最大となり約 20 分後より徐々に弛緩がおり、2 時間ないし 2 時間半にしてもとの状態にもどる（図 C）のごとき曲線を得ることが出来た。精漿とシントシノンとが互に協力しあつているように観察された。

(C) 成熟家兎を使用、腔内に注入した造影剤の精漿による移動の観察においては無処置の家兎の精漿静注 (0.5 cc) により造影剤の移動を約 1 時間後より認め、精漿を腔内へ注入せる場合は約 15 分の周期で造影剤の移動が認められた。さらに腔内へ精漿 0.1 cc 注入とシントシノン 0.1 cc 静注を同時に行なうと造影剤の移動はさらに周期も短く著明となつてくる。しかしシントシノン静脈注射のみではその移動は一過性である。以上のような造影剤の移動は卵胞ホルモンを投与した家兎においてさらに著明となり、精漿 0.5 cc 静注により 5 分以内

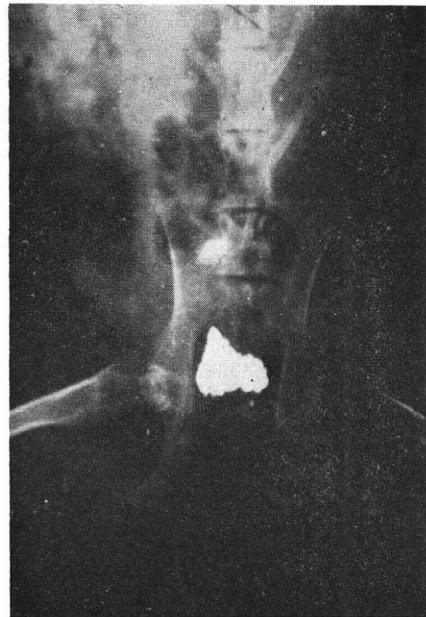


写真 19 卵胞ホルモン前処置家兎，  
精漿腔内 0.1 cc 注入，シントシノン  
0.1 単位静脈注射後 5 分。

に造影剤の腹腔、腔外への脱出がみられる。また直接腔内へ精漿注入においても造影剤の移動開始時間がさらに短縮され著明となる。これにさらにシントシノン静脈注射を加えると、実験(C)にみられるように 5 分毎の撮影都

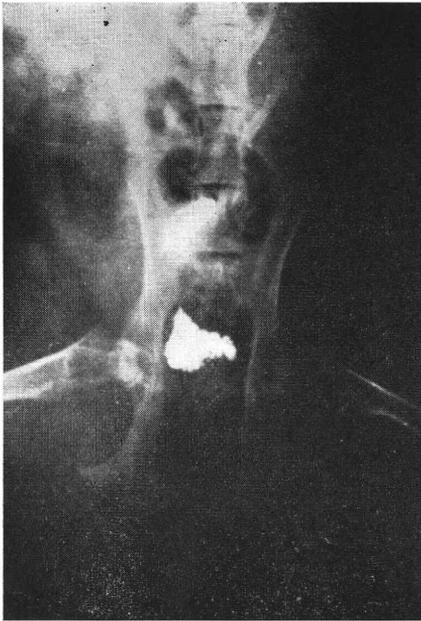


写真 20 卵胞ホルモン前処置家兎，  
精漿腔内 0.1 cc 注入，シントシノン  
0.1 単位静脈注射後 10 分。

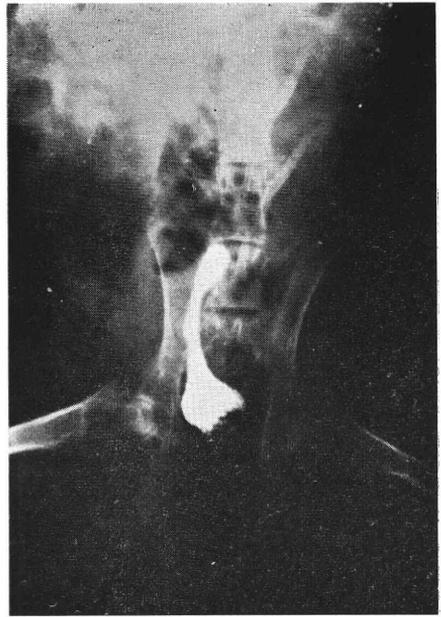


写真 22 卵胞ホルモン前処置家兎，  
精漿腔内 0.1 cc 注入，シントシノン  
0.1 単位静脈，注射後 20 分。



写真 21 卵胞ホルモン前処置家兎，  
精漿腔内 0.1 cc 注入，シントシノン  
0.1 単位静脈注射後 15 分。

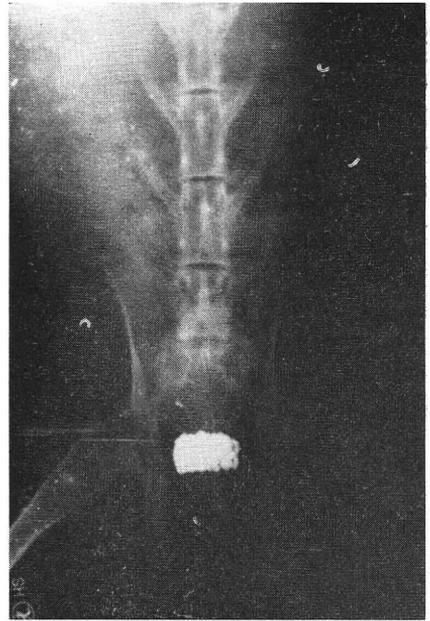


写真 23 黄体ホルモン前処置家兎，  
精漿腔内注入前。

度その造影剤の移動が観察され、5分前後の周期で子宮のリズミカルな運動がおこることを知った。これに反し黄体ホルモンを注射した例においては造影剤の移動はみられなかった。以上からみて卵胞ホルモンを前処置した

例においてシントシノンおよび精漿が生体外実験にみられたごとく協力的に作用し、子宮および腔を刺激し、その運動を著明にすることを認めた。

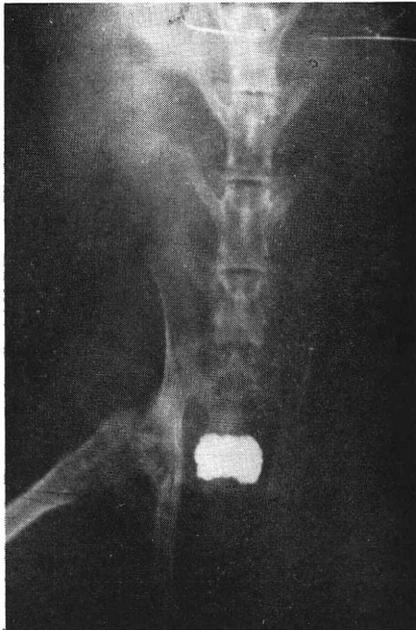


写真 24 黄体ホルモン前処置家兎、  
精漿腔内注入後 30 分。

## VI 考察

精漿は高等の動物では副睪丸、輸精管、膨大部摂護腺、貯精囊、カウパー氏腺のほか尿道の壁にある、ある種の腺から分泌される液体の混合液であるが、精漿の子宮作用に対する収縮作用あるいは腸、子宮管の平滑筋に対する刺激作用が認められている。この作用について Von Euler<sup>17</sup>、Goldblatt<sup>17, 19)</sup>らの研究によればただ一つの物質によるものでなく、いくつかの精漿成分の複合作用によるものと考えられている。すなわち Von Euler がプロスタグランディンおよびヴェシグランデンと名付けた二つの物質も存在し、コリンも含まれており、その他いくつかの物質の複合作用によるものと考えられている。Asplund は 155 例の精漿についてその複合作用を家兎の小腸標本を用いてプロスタグランディンの効力と比較検討し、精子数、精子の生命力との間に特に相関関係はなかったと報告している。また Goldblatt<sup>19)</sup> はモルモットの子宮で検した所では 0.4~0.6 mg のヒスタミンに相当する子宮収縮作用があると報告している。この子宮収縮作用が生殖過程に影響をもつかどうかいまだ疑問視されているが、著者は精漿のもつ子宮刺激作用の複合作用を幼若モルモット子宮を使用して検索し、収縮の大きさをヒスタミンのそれと比較した。前記した実験結果のごとく妊孕男子群 (対照例) の精漿の子宮収縮力はその平均値が明らかに大であり、不妊男子群中の正常精子数を示す群と比較すると 5% の危険率をもつて有意の差が認

められた。しかし不妊男子群中、減少症と正常精子数を示す群との間には特に差が認められなかった。不妊症統計上夫婦両方とも検査上何ら異常を認めないものが 9.2% ありと飯塚<sup>20)</sup>は報告しており、妊娠不成立の原因をどこにも求めようのない場合をわれわれは多々の経験するが、以上の実験結果からすれば男性の精漿におけるこの子宮刺激作用の弱いということも不妊の原因にあり得ると推測され、従来等閑視されて来た精漿の子宮刺激作用も検査項目に加えるべきであろう。

なおこのように精漿は子宮に対して強い刺激作用をもっている事実から生殖過程に対して何か影響を持つことが想像されるがいまだ確定的な報告がみられない。著者は生体外並びに動物生体実験によつて精漿が生殖過程に少なくとも補助的な働きを演じていることを想像させるような実験結果を得ることが出来た。すなわち実験 (3) (G) において観察されたごとく子宮に強い刺激作用がおこり次いで弛緩する、すなわちリズムカルに子宮収縮と弛緩をくりかえし、腔内に貯留された精液が子宮腔へと吸引されるように考えられる。このリズムカルな子宮運動はある条件下で著明となる。すなわち卵胞ホルモンが強く作用し、かつシントシノンの協力作用により、さらに著明となることが観察された。

これらの実験から考え、ヒトにおいてこれを想定してみると、排卵により腹腔に卵胞液流出し、いわゆるエストロゲン活動最盛期となり交接により脳下垂体後葉よりオキシトシンの排泄あり、かつ精漿の子宮刺激作用が実験に認められたごとく子宮にリズムカルな収縮運動をおこし、腔に貯留された精液を吸引し、精子の自動運動に対し補助的な働きをするものと推測される。

## VII 結論

(1) 精漿の子宮筋刺激作用は不妊男子群と妊孕男子群 (対照例) との間に有意の差があり、妊孕男子群の子宮筋刺激作用が大であることを認めた。

(2) 精漿の子宮刺激作用は生体外並びに動物生体実験によれば精子上昇に関して補助的な働きを示しているように観察された。すなわちエストロゲン活動期において精漿の子宮刺激作用はシントシノンの協力によつて収縮と弛緩とを来とし、所謂スポイト様の運動を子宮におこさせ、精子上昇に対し補助的役割をはたしているように考えられた。

(3) この精漿の子宮筋刺激作用が精子上昇に対し補助的に作用し、妊娠成立に多少とも影響をもつと考えるならばこの刺激作用の強弱が不妊の原因の一つに成り得るであろう。

(本論文の要旨は第10回日本不妊学会総会に発表した.)

稿を終るにのぞみ終始御懇篤な御指導と御校閲をいただいた恩師御園生教授に心から謝意を表します。また薬理学教室村山講師の御援助に心から感謝いたします。

### 文 献

- 1) *T. Mann*: 精液の生化学, 三共出版, 東京, (1959).
- 2) *Barnes, H.*: *J. Urol.*, 42 : 1207, 1939.
- 3) *Asplund, J.*: *Acta Physiol. Scand.*, 13 : 103, 1947.
- 4) *Brown, R. L.*: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 47 : 407, 1944.
- 5) *Belonoschkin, B.*: *Arch. Gynäk.*, 169 : 151, 1939.
- 6) *Albrecht*: *Arch. Gynäk.*, 161 : 23, 1936.
- 7) 高島達夫: 日産婦誌, 3 : 69, 1951.
- 8) *Bergental, D. M. & Scott, W. W.*: *J.A.M.A.*, 137 : 17, 1507, 1948.
- 9) *Rommer, J. J.*: *West. J. Surg.*, 55 : 278, 1947.
- 10) 林基之: 第13回日本産婦人科学会総会宿題報告要旨.
- 11) *Belonoschkin, B.*: *München. Med. Wschr.*, 86 : 847, 1939.
- 12) 五十嵐正雄: 人精子の子宮内進入に対する頸管糖液の Dynamic な作用と Oxytocin の協力作用(予報), 第4回日本不妊学会総会.
- 13) 坂倉啓夫: 第13回日本産婦人科学会宿題報告要旨.
- 14) 西山伊一郎: 日薬物誌, 35 : 17, 1942.
- 15) 島本ほか: 薬物学実習, 85, 南山堂, 東京,

(1960).

- 16) 日本産婦人科全書 : 15(2) : 670, 金原出版, 京都 (1956).
- 17) *Euler, U. S. V.*: *J. Physiol.*, 84 : 208, 1935.
- 18) *Goldblatt, M. W.*: *Chem. Indust.*, 52 : 1056, 1933.
- 19) *Goldblatt, M. W.*: *J. Physiol.*, 84 : 208, 1935.
- 20) 飯塚理八: 産婦世界, 6 : 6, 575, 1954.

### Studies of Effects of Seminal Fluid on Uterine Muscle

**Noboru Takano**

Dept. of Obstetrics & Gynecology, University of School of Medicine, Chiba, Japan  
(Director : Prof. Yuzo Misonou)

1) Seminal fluid of fertile and infertile male was studied about the effects on uterine muscle of guinea pig to the significant difference. Fertile seminal fluid revealed more remarkable stimulating effects on uterine muscle than infertile one.

2) Animal experiments demonstrated that stimulating effects of seminal fluid on uterine muscle consisted in cooperative mechanism of spermal upwards movement. In other words, under estrogenic activity fertile seminal fluid stimulated uterine muscle to sucker-like function with oxytocin, repetition of contraction and relaxation, which helped upwards movement of sperm.

3) This stimulating effects of seminal fluid might be one of the necessary factors on the achievement of pregnancy. And in some cases infertility can depend on the lack or weakness of the effects of seminal fluid.

# ヒト精液酸性ホスファターゼに対する 金属イオンの影響 (第3報)

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

神戸医科大学産婦人科学教室 (主任 植田安雄教授)

山下 澄雄

Sumio YAMASHITA

生化学教室

竹内 詠吉

Jokichi TAKEUCHI

Dept. of Obst. & Gyn. Kobe Medical College

(Direct: Prof. Y. Ueda)

ヒト精液酸性ホスファターゼに対する金属イオンの態度およびそれに対する果糖の影響について他種酵素と比較検討した。

精液酸性ホスファターゼ活性に対する銀および水銀の阻害効果を銅のそれと比較すると果糖の存在しない場合は  $Hg^{2+} > Hg^{+} > Cu^{+} > Ag^{+} > Cu^{2+}$  であり、果糖の共存するときは  $Hg^{2+} > Cu^{+} > Hg^{+} \approx Ag^{+} > Cu^{2+}$  の順となる。

二価水銀の阻害効果は赤血球酸性ホスファターゼ活性に対して最も強かつた。

三価鉄は精液酸性ホスファターゼ活性を促進するが、赤血球酸性ホスファターゼおよび $\beta$ -グルクロニダーゼに対しては軽い阻害作用を示す。

弗素は精液酸性ホスファターゼには著明な阻害を呈するが赤血球酸性ホスファターゼには軽度の阻害を認めるにすぎない。果糖の添加は赤血球酸性ホスファターゼの場合は阻害を幾分増強する。弗素は $\beta$ -グルクロニダーゼに対しては影響を示さない。

## I 緒言

ヒト精液酸性ホスファターゼに対する金属イオンの態度について竹内<sup>1)</sup>は錫が著しい阻害作用を呈することを発見し、山下<sup>2)</sup>は二価銅が果糖の存在下において精液酸性ホスファターゼに対して強い阻害を示すが、他の若干の酵素に対する阻害効果とは差異のあることを報告した。

ひきつづきヒト精液酸性ホスファターゼ、ヒト赤血球酸性ホスファターゼおよびネズミ包皮腺 $\beta$ -グルクロニダーゼの酵素に対する他の重金属イオンの態度について検討したので報告する。

## II 実験材料および実験方法

第2報<sup>2)</sup> IIと全く同様であるから詳細をさげ大要のみ

を記す。

### (1) 酵素液

#### イ) ヒト精液酸性ホスファターゼ

ヒト精液より第一報<sup>2)</sup> IIの方法により精製し、実験に際しては新鮮な0.02% 卵白アルブミンで適当にうすめて使用した。

#### ロ) ヒト赤血球酸性ホスファターゼ

Tsuboi および Hudson<sup>3)</sup>の方法にもとずいて調製した。実験直前にこれを新鮮な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 $\beta$ -グルクロニダーゼ

若林<sup>4)</sup>の方法により調製した。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

Plimer-Burch<sup>5)</sup>の方法により合成したものをさらに精製して用いた。基質溶液の pH は 5.0, 濃度は 60 μmole/ml とした。

ロ) β-グリセリン酸

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

ハ) フェニールリン酸

Jacobson<sup>6)</sup>の方法で調製した。基質溶液の pH は 5.0, 濃度は 60 μmole/ml とした。実験に用いた標品はいま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) フェノールフタイングルクロナイド

Disomma<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>の方法により調製した。

(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。果糖は British Drug House 製の結晶も用いた。

(4) 酵素反応条件

イ) 精液酸性ホスファターゼ

0.2 M 醋酸緩衝液 (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 37.0°C に加温し、これにコリンリン酸溶液 1.0 ml を加え 37.0°C で 15 分反応せしめた後、20% 三塩素醋酸 1.0 ml を加え反応を停止せしめる。これを濾過しその濾液 1 ml 中の無機リン酸を Fiske-Sabbarow 法<sup>9)</sup>にて定量し反応液中の無機リン酸の総量を μ mole 量として算出した。

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)と同じ条件で行った。

ハ) β-グルクロニダーゼ

Talay<sup>8)</sup>等の方法により行った。

諸酵素に対して強い阻害作用を有すると知られる銀イオンおよび水銀イオンの影響を精液酸性ホスファターゼに対して検討した。

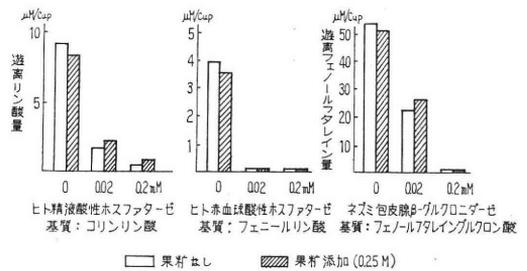
銀イオンおよび一価水銀イオンは硫酸塩として二価水銀イオンは塩化物として添加した。なお比較のために一価銅イオンおよび二価銅イオンの影響も同時に調べた。

第 1 図に示すごとく阻害効果の強さは果糖の存在しない場合は二価水銀、一価水銀、一価銅、銀、二価銅の順になり、果糖の存在するときは二価水銀、一価銅、一価水銀、銀、二価銅の順となる。

重金属イオンによりその阻害効果は甚だ相違すると共に果糖の添加による影響も各イオンに対して甚だしく差のあることが明らかである。銅イオンでは一価銅の方が二価銅より阻害効果が強いのにに対し、水銀イオンでは一価水銀より二価水銀の方が阻害効果が強い。また果糖の添加により一価銅、二価銅共に阻害が増強するのに反して一価水銀、二価水銀は共に阻害効果は減弱する。

(2) 二価水銀イオンの各種酵素に対する阻害効果の比較

前項で検した金属イオン中最も強力な阻害作用を呈する二価水銀の各種酵素に及ぼす影響は第 2 図に示す通りである。



第 2 図 二価水銀イオンの各種酵素に対する影響

二価水銀の阻害効果は赤血球酸性ホスファターゼ活性に対して最も強く 0.02 mM においてすでに完全に抑制し、β-グルクロニダーゼでは二価水銀濃度 0.2 mM において完全な阻害を認めた。

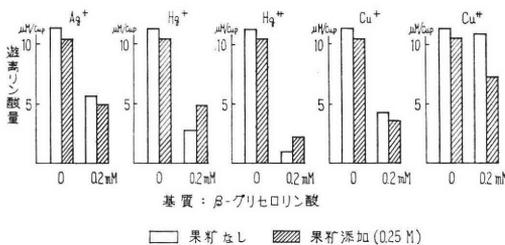
果糖の添加は精液酸性ホスファターゼおよびβ-グルクロニダーゼにて軽微な阻害除去の傾向を示すにすぎない。

(3) 三価鉄イオンの各種酵素に対する影響

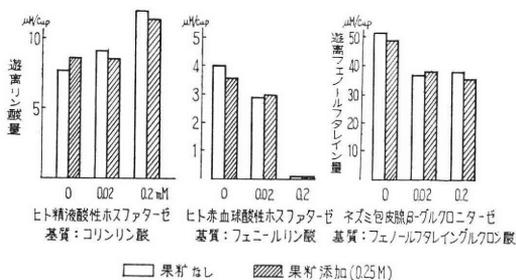
第 1 報<sup>2)</sup>で報告したごとく三価鉄は精液酸性ホスファターゼに対し促進作用を示し、果糖添加はそれを微弱ながら抑制する傾向を認める。赤血球酸性ホスファターゼおよびβ-グルクロニダーゼに対しては軽い阻害作用を示し、これらに対する果糖の態度には特記すべきものを認め得ない。

III 実験結果

1) 精液酸性ホスファターゼに対する銀イオンおよび水銀イオンの影響



第 1 図 精液酸性ホスファターゼに対する銀イオン及び水銀イオンの影響

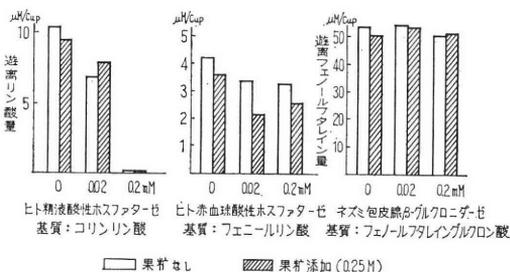


第3図 三価鉄イオンの各種酵素に対する影響

(4) 弗素イオンの各種酵素に対する影響

精液酸性ホスファターゼに対して最も強い阻害物質である弗素イオン<sup>10)</sup>の態度を知るべく弗化ナトリウムを用いて検討した。

第4図に示すごとく弗素は精液酸性ホスファターゼに



第4図 弗素イオンの各種酵素に対する影響

は著明な阻害を呈するが赤血球酸性ホスファターゼには軽度の阻害を認めるにすぎない。果糖添加は赤血球酸性ホスファターゼに対する弗素の阻害を幾分増強した。

弗素はβ-グルコニダーゼに対しては全く影響を示さなかった。

IV 考察

銀、銅および水銀等に重金属イオンが酵素の阻害剤であることはすでに周知の事柄である<sup>11)</sup>。酵素に対するこれら重金属イオンの作用機序はいまだ確実な解明はなく酵素蛋白のSH基あるいはカルボキシル基等が金属イオンの侵襲点とみなされることもあり、またβ-フルクトフラノシダーゼのごときはその分子中のヒスチジンが銀イオンと結合するため失活するといわれている。

一方酵素の種類により微量の重金属イオンによる失活度の難易に差のあることはすでに認められるところである。

第2報<sup>2)</sup>及び本編を通覧するに銅イオン、二価水銀イオン及び三価鉄イオンはいずれも精液酸性ホスファターゼ或はβ-グルコニダーゼに較べて赤血球酸性ホスファターゼに対して特に強い阻害作用を示している。しか

し前二者の酵素の重金属イオンに対する鋭敏度はイオンの種類により異なり規則性は認め、これは酵素と金属イオンの親和性が金属の種類により異なることを示すものである。重金属の阻害に対する除去剤として E. D. T. A, システイン, ピロリン酸等が知られているが<sup>12)</sup>, 錫及び一価、二価水銀の阻害に対して果粒は幾分阻害除去的な作用を有する知見を加える事が出来た。

三価鉄は精液酸性ホスファターゼの反応を促進せしめたがその作用の余り強くないことからみて三価鉄が Co-factor として作用したと考えるより、三価鉄を添加した場合反応進行に伴い反応液が多少混濁する事実に基づきむしろリン酸鉄の形成により平衡を水解の方向に移動せしめたと考えるのが妥当なようである。

V 総括

1. 精液酸性ホスファターゼに対する銅イオンの阻害効果を他種の重金属イオンのそれと比較した。阻害効果は銀イオン、一価銅イオン、二価水銀イオンの順に強くなる。

2. 二価水銀イオン、三価水銀イオン、弗素イオンの効果を精液酸性ホスファターゼ、赤血球酸性ホスファターゼ及びβ-グルコニダーゼの3種の酵素について比較した。

精液酸性ホスファターゼに対して二価水銀は0.02 mM濃度で既に著明な阻害を呈し、弗素は0.2 mM濃度で完全に阻害する。三価鉄は反対に活性を促進する。

赤血球酸性ホスファターゼに対する阻害効果は弗素三価鉄、二価水銀の順に強くなる。包皮腺β-グルコニダーゼに対する阻害効果は三価鉄より二価水銀が強いが弗素は影響を与えなかった。

稿を終るに臨み御校閲を賜った恩師植田安雄教授、並びに終始御指導下さった本学生化学教室白井陽一助教授に深謝致します。

参考文献

- 1) 竹内詔吉：生化学，投稿中。
- 2) 山下澄雄：日本不妊学会雑誌 11(1)，掲載予定。
- 3) Tsuboi, K. K. & Hudson, P. B.: Arch, Biochem. Biophys., 53, 341 (1954).
- 4) 若林正雄：未発表。
- 5) Plimer, R. H. A. & Burch, W. J. N.: Biochem. J., 31, 398 (1937).
- 6) Jacobson, G.: Ber., 8, 1521 (1875).
- 7) Disomma, A. A.: J. Biol. Chem., 133, 277 (1940).
- 8) Talalay, P., Fishmann, W. H. & Huggins, C.: J. Biol. Chem., 166, 757 (1946).
- 9) Fiske, C.H. & Sabbarow, Y.: J. Biol. Chem.,

- 66, 375 (1925).  
 10) *Kutscher, W. & Wüst, H.*: Biochem, Z., 310 292 (1941).  
 11) *Dixon, M. & Webb, E. C.*: Enzymes Academic Press (1959).  
 12) *Tsuboi, K. K. & Hudson, P. B.*: Arch. Biochem. Biophys., 55, 191 (1955).

### Influence of Metal Ions on Acid Phosphatase in Human Semen (III)

**Sumio Yamashita and Jokichi Takeuchi**

Dept. of Obst. & Gyn. Kobe Medical College  
 (Direct: Prof. Y. Ueda)

Influence of metal ions and fructose on acid phosphatase in human semen was studied by comparison with that of other kinds of enzyme.

Inhibition by mercury and silver without addi-

tion of fructose on acid phosphatase, when it was compared with inhibition by copper, was the strongest in the case by  $Hg^{2+}$ , then  $Hg^{+}$ ,  $Cu^{+}$ ,  $Ag^{+}$  and  $Cu^{2+}$  were followed in order of their inhibition degree. On the other hand, their inhibition orders in the presence of fructose are  $Hg^{2+}$ ,  $Cu^{+}$ ,  $Hg^{+}$  or  $Ag^{+}$ , and  $Cu^{2+}$ .

The inhibition effect by mercurous ion was the strongest in the case of acid phosphatase of red cells.

Ferric ion activates acid phosphatase of human semen, while it reveals slight inhibition on acid phosphatase of red cells and  $\beta$ -glucuronidase.

Fluoride inhibits remarkably activity of acid phosphatase in semen. On the other hand, fluoride demonstrates only slight inhibition on acid phosphatase in red cells. By adding fructose to the experiments mentioned above, the inhibition of acid phosphatase in red cells is accelerated a little. Fluoride does not affect the activity of  $\beta$ -glucuronidase.

# 一子不妊の臨床的観察

## Clinical Observations of One-child Sterility

順天堂大学産婦人科学教室 (主任 水野重光教授)

中村 猪三郎 於保 英彦 堀 江 勤  
Isaburo NAKAMURA Hidehiko OHO Tsutomu HORIE  
山田 主税 森 操七郎 清水 京子  
Chikara YAMADA Soshichiro MORI Kyoko SHIMIZU

Dept. of Obst. & Gyn. School of Medicine Juntendo University  
(Direct: Prof. S. Mizuno)

われわれは昭和36年1月より昭和38年12月迄の3年間の外来患者18,933名中一子不妊399例について調査した結果、不妊症患者の受診率は9.5%で原発不妊と続発不妊の比は1:1.1で、一子不妊は続発不妊の42.9%であった。便宜上、不妊を訴えるものをA群、訴えないものすなわち潜在性のものをB群と大別し、所謂不育症は対象から除外し、受診年齢、結婚年齢、不妊期間、第一子出生迄の期間、出生時の状態、ならびに出生後の疾患等について検討した。

### はじめに

わが教室では、先に妊娠中絶後の不妊について報告したが、今回は続発不妊中特に一子不妊を中心としてその実態に関し臨床的に観察、検討を試みたので報告する。

なお本調査において、原発不妊とは受胎調節を行わず正常の結婚生活を営んでいるにもかかわらず、結婚後満3年以上不妊のもの、続発不妊とは初回妊娠終了後満3年以上不妊のもの、一子不妊とは一子分娩後満3年以上不妊のものとした。

### 1. 調査対策

昭和36年1月より昭和38年12月までの3年間における当科外来患者18,933名を対象とし、不妊婦人のうち不妊を主訴として来院したものをA群、特に不妊を訴えないものをB群とし、いわゆる不育症は対象から除外した。

### 2. 調査成績

#### 1) 頻度

原発不妊はA群494例、B群374例、計868例、続発不妊は一子不妊ではA群91例、B群308例、計399例で、その他の続発不妊はそれぞれ165例、364例、計529

第1表 一子不妊の臨床的観察

(昭和36~38年)

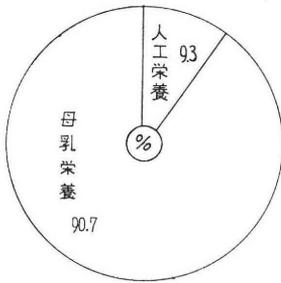
外来患者総数	18,933
不妊患者総数	1,796
原発不妊数:	
A群 (不妊を訴えるもの)	494
B群 (不妊を訴えないもの)	374
続発不妊数:	
A群 { 1子不妊 91	
其の他 165	
B群 { 1子不妊 308	
其の他 364	

例である。不妊症患者総数は1,796例で外来患者総数の9.5%を占め、原発不妊と続発不妊の比は約1:1.1で、一子不妊は続発不妊の42.9%に当る。

不妊症の頻度はその調査基準によつて差異があるが、諸家の報告によると、0.138%~13.335%の範囲内にある。

原発不妊と続発不妊との比較では、林らは67.2%、32.8%、品川らは79%、21%と発表しているが、当教室では48%、52%と続発不妊がやや多くなっている。これはA群では原発不妊が多いが、B群では続発不妊が原発不妊の約3倍であることから、不妊を主訴としない

第 2 表 授乳状況 (I)



すなわち児を積極的に欲しない未治療群がかなり多く存在するためと考えられる。一子不妊は続発不妊の 42.9% であるが、品川らの 39.0% にほぼ一致している。

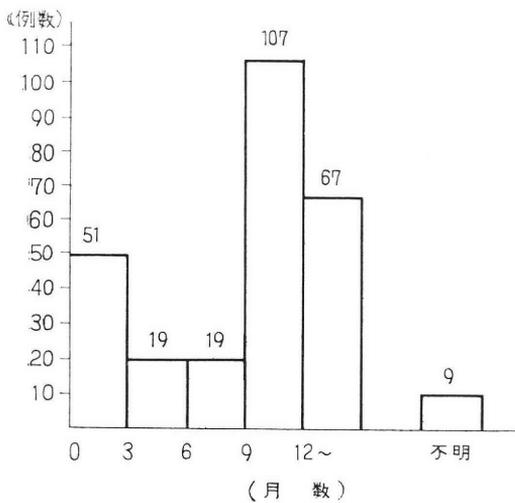
2) 授乳状況

本調査に際し、授乳期間を除外した 3 年以上の不妊を一子不妊としたが、一般授乳状況を外来患者 300 名について調査し、その検討の資料とした。

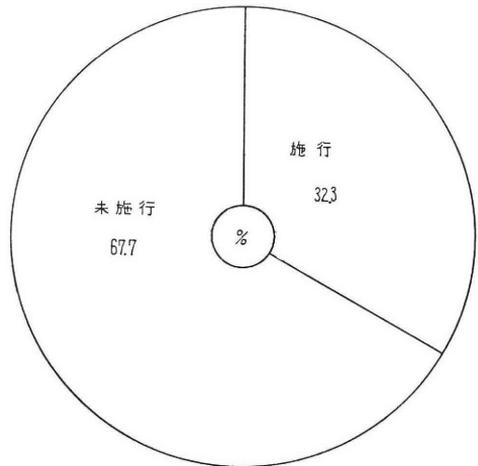
母乳栄養(混合栄養を含む)は 90.7% で、人工栄養のみのものは 9.3% であり、各年齢別では 25~35 歳までは 12.4% が人工栄養のみで、これに反し高年齢層では 5.6% と少なく、母乳期間は 9~12 カ月が多く全体の約 1/3 を占めた。

3) 受胎調節状況

受胎調節状況も同様の意味で外来患者 300 名について調査した。



第 4 表 受胎調節状況 (I)

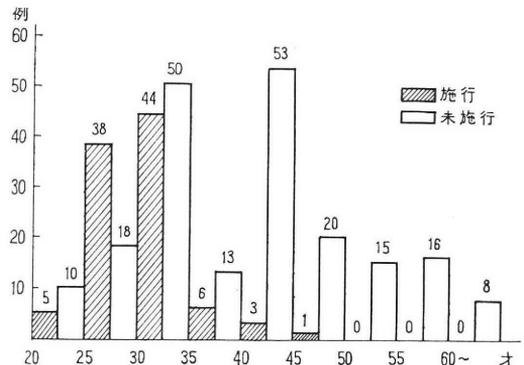


第 3 表 授乳状況 (II) 年齢分布

年齢 (歳)	授乳方法						計		
	人工栄養	母乳栄養							
		1~3カ月	4~6カ月	7~9カ月	10~12カ月	1年以上		不明	
21~25	2	13	3	1	2	2	0	23	
26~30	10	13	6	7	6	12	0	54	
31~35	8	17	5	1	40	12	1	84	
36~40	0	4	1	5	9	2	0	21	
41~45	1	4	4	5	29	21	0	64	
46~50	3	0	0	0	13	1	4	21	
51~55	0	0	0	0	0	13	0	13	
56~60	4	0	0	0	8	4	0	16	
60~	0	0	0	0	0	0	4	4	
計	28	51	19	19	107	67	9	300	
	9.8%	90.7%							

施行 : 97  
未施行 : 203

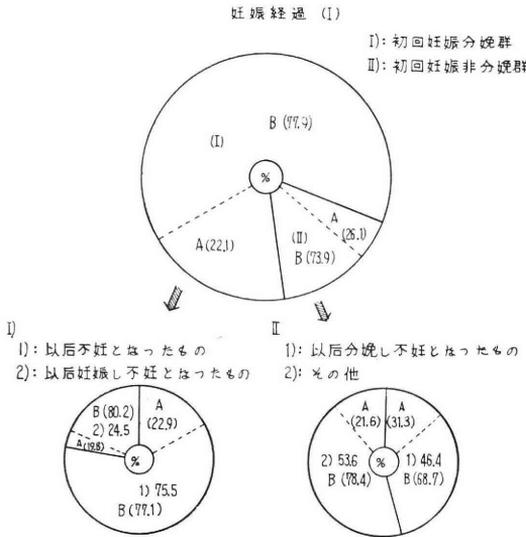
第 5 表 受胎調節状況 (II) 年齢分布



施行, 未施行の比は約 1 : 2 で, その年齢分布は 25 歳 ~ 30 歳迄は, 施行例が未施行例の 2 倍以上を示すほかは, 未施行例が多かった。

4) 妊娠経過

第 6 表 妊娠経過 (I)



過去の妊娠経過を便宜上, 初回妊娠分娩群と, 非分娩群とに大別すると, それぞれ 82.7%, 17.3% で, 前者は後者の約 4.8 倍で, さらに前者を①以後不妊となったもの, および②以後妊娠し不妊となったものに分けると, それぞれ 75.5%, 24.5% で①は②の約 3 倍であった。また非分娩群を①その後分娩し中妊となったもの, 及び②その他に分けると, 夫々 46.4%, 53.6% で, ①は②よりやや少なかった。

次に分娩以外の妊娠状況を各群別に調べると, 図のように各群とも人工妊娠中絶が最も多く, 以下流産, 外妊の順となっていた。

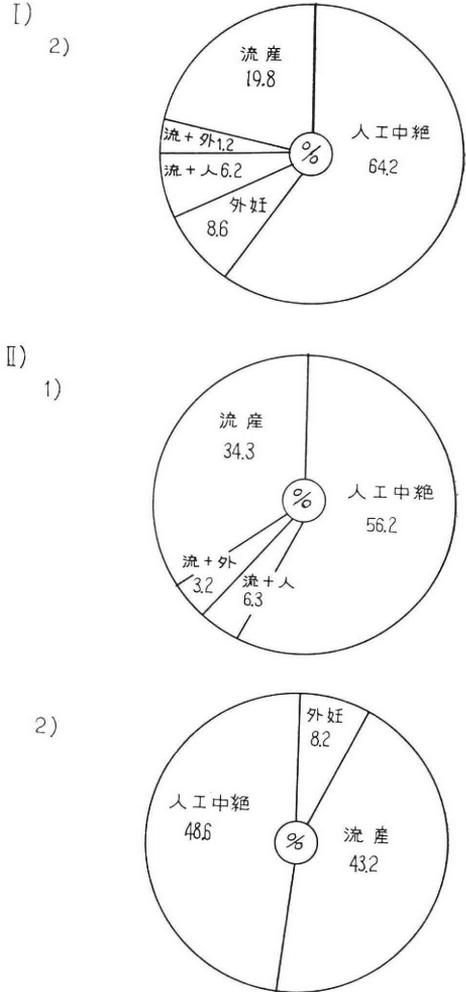
有高らは続発不妊について不妊となる直前の妊娠状態を満期分娩 32%, 自然流産 28.3%, 人工中絶 31.3% と報告しているが, われわれのしる不妊の成績と比べると, 分娩 70%, 自然流産 8%, 人工流産 18%, その他 4% と自然流産後のものが非常に少なく本症の特徴と考えられる。

5) 年齢分布

受診時年齢は 16 歳より 60 歳迄であり, 31 歳より 35 歳迄が最も多く (116 例), 約 30% であり, 全例の 70% は 26 歳より 40 歳迄であった。

林らは続発不妊の平均年齢を 30.1 ± 30.6 歳で, 80% は 25 ~ 34 歳までと報告しており, 久世, 足高らも 30 歳前後にピークを認めている。

第 7 表 妊娠経過 (II)

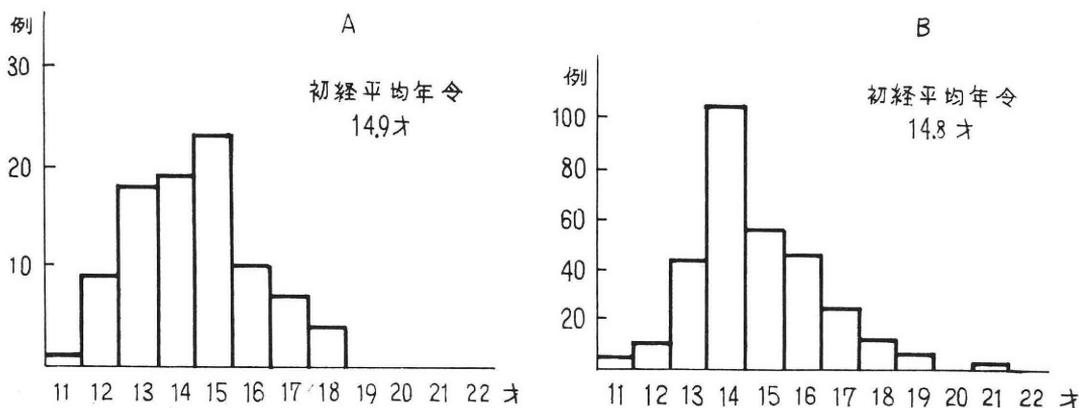


第 8 表 年齢分布 (受診時及び結婚年齢)

年 齢 (歳)	A		B		計	
	受診時 年齢	結婚年 齢	受診時 年齢	結婚年 齢	受診時 年齢	結婚年 齢
16~20		13		54		67
21~25	4	52	4	183	8	235
26~30	38	21	57	61	95	82
31~35	35	5	81	5	116	10
39~40	14		62	5	76	5
41~45			44		44	
46~50			30		30	
51~55			15		15	
56~60			11		11	
60~			4		4	
計	91	91	308	308	399	399

第9表 月 経 状 態

1) 初 経 年 齢



2) 月 経 周 期, 月 経 量, 月 経 痛

	周 期		月 経 量			月 経 痛	
	整	不 整	多	中	少	有	無
A	77	14	10	61	20	47	44
B	231	77	65	198	45	144	164
	308	91	75	259	65	191	208

6) 月 経 状 態

初経年齢は、A 群、B 群とも 13 歳から 16 歳迄が多く、初経平均年齢はそれぞれ 14.9 歳、14.8 歳で、これを全不妊症と比べると、久世の 14~15 歳、足高の 14~16 歳の報告とほぼ一致しているようである。

月経周期は不整のものは少なく、特に A 群では 15.1 %で、月経量および月経痛の状態は一般と比較して有意の差は認められない。

7) 不 妊 期 間

生殖年齢を 45 歳とし、両群を調査したが、ともに 3

第 10 表 不 妊 期 間  
(生殖年齢を 45 歳迄とする)

不 妊 期 間 (年)	A	B	計
3	29	39	68
4	16	30	46
5	19	30	49
6	7	21	28
7~10	14	46	60
11~14	4	54	58
15~18	2	41	43
19~22	0	28	28
23~26	0	19	19
計	91	308	399

~6 年が多く、平均不妊期間はそれぞれ 5.4 年、9.3 年であつた。

続発不妊の平均不妊期間について品川らは 9.5 年、足高は 1~2 年、有高は満期分娩後は 5~6 年、人工流産後は 3~4 年、自然流産後は 2~3 年、また全不妊症それでは久世は 3 年、軽部は 3~6 年を最高としているが一子不妊では比較的長く、また A 群と B 群を比較すると前者は 78 %が 3~6 年であるが B 群では 39 %と減少し、不妊期間が長くなっているようである。

8) 第一子出生迄の期間

A 群、B 群とも 2 年迄が多く、それぞれ 65.9 %、63.6 %で約 2/3 を占め、平均期間内はそれぞれ 2.4 年であつた。

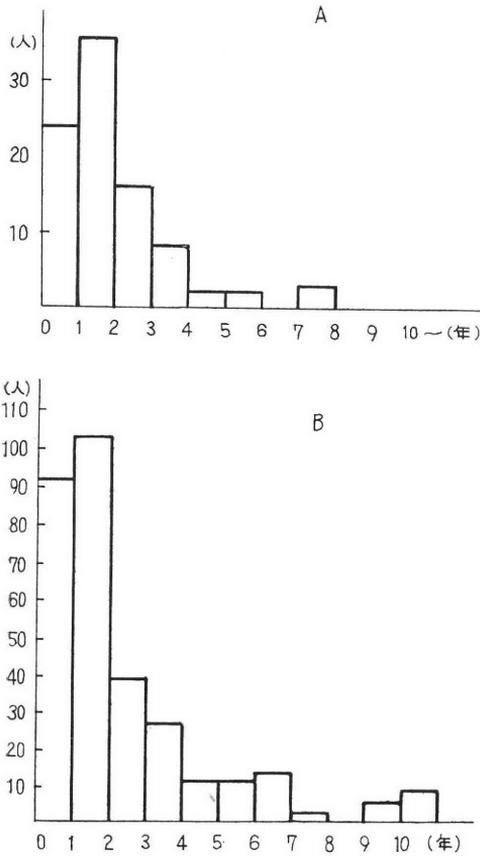
9) 第一子出生時の状態

A 群では 91 例中、異常分娩が 32 例 (35.2 %) と高率で、そのうち鉗子分娩は 8 例で約 9 %を占め、以下帝王切開、早産、死産、骨盤位分娩の順となつており、B 群では正常分娩が 80 %以上を占めているが、出生時の状態が不妊に明らかに影響を及ぼしているように考えられる。

10) 第一子出生後の疾患

肋膜炎および肺結核等の結核性疾患と、虫垂炎が主要疾患であつたが、異常のないものが A 群では 83.5 % (91 例中 76 例)、B 群で 65.6 % (308 例中 202 例) で、両群

第 11 表 第 1 子出生迄の期間



第 12 表 第 1 子出生時の状態

状 態	A	B	計
正 常 分 娩	59	257	316
死 産	4	4	8
帝 王 切 開 術	7	12	19
早 産	5	8	13
鉗 子 分 娩 術	8	13	21
骨 盤 位 分 娩	3	4	7
横 位 分 娩	2	2	4
前, 早期破水		1	1
子 癩	1	2	3
産 褥 熱	2	5	7
計	91	303	394

第 13 表 第 1 子出生後の疾患

疾 患 名	A 群	B 群
肋 膜 炎	7	7
虫 垂 炎	2	22
肺 結 核		13
腹 膜 炎		4
腸 癒 着 症		3
子 宮 附 属 器 炎		3
子 宮 内 膜 炎		1
腎 結 核		1
腎 炎		1
卵 巢 囊 腫		5
子 宮 筋 腫		8
子 癩 { 子 宮 体 癌		2
子 癩 { 子 宮 頸 癌		1
乳 癌		1
子 宮 附 属 器 腫 瘤		2
淋 病		3
梅 毒		1
癒 着 性 子 宮 後 傾 屈 症		1
其 の 他	6	27
特 に な し	76	202
計	91	303

宮の大きさは過半数は正常 (65%) であったが、発育不全および萎縮は 13%, 増大せるものは 22% であった。

子宮卵管造影術を施行した 50 例中、両側疎通 35 例 (70%), 一側疎通 5 例 (10%), 両側閉塞 10 例 (20%) であり、性器結核は全例に認められず、基礎体温測定の結果は、33 例中、二相性 26 例 (78.8%), 一相性 7 例 (21.2%) であった。

品川は統発不妊で両側疎通 50.8%, 一側疎通 9.8%, 両側閉塞 39.3% と報告し、また両側閉塞に関しては藤生は 53.4%, 穂崎は 33.9%, 篠田は全不妊症患者の 66.9%, 塩見, 原田は 31%, 森島は 38% を占めると述べ、有高は統発不妊 276 例に子宮卵管造影術を施行し、正常分娩に 44.8%, 人工中娩後に 33.7% に認めている。

私共の調査では小数例ではあるが 70% に疎通が認められたことにより、一子不妊では卵管因子が特に重要であるとはいえないようである。また基礎体温については吉沢は不妊症の 12.7% に一相性または不定性を、江頭は統発不妊の 77.8% に二相性、22.2% に一相性および不定性を、中村は統発不妊の 70% に二相性、30% に一相性を認めているが、私共の成績もこれにほぼ一致している。

とも約 2/3 は過去に不妊の原因となるような疾患は認められなかった。

11) 検査成績

内診所見では子宮後傾屈症は両群併せて 85 例で約 1/5 を占め、とくに A 群ではやや多く約 1/3 を占めており、子

第 14 表 検 査 成 績

	内 診 所 見					子 宮 卵 管 造 影 法			性 器 結 核	基 礎 体 温	
	子 宮 の 大 き さ			子 宮 の 位 置		両 側 (+)	1 側 (+)	両 側 (-)		2 相 性	1 相 性
	小	正 常	大	前 屈	後 屈						
A	17	58	16	63	28	26	5	9	0	17	0
B	35	192	81	251	57	9	0	1	0	9	7
計	52	250	97	314	85	5	10	0	0	26	7

第 15 表 診 断 名

	A	B	計	
卵 管 閉 塞	12	1	13	
疑 卵 管 閉 塞	33	4	37	
頸 管 不 全 症	3	1	4	
子 宮 附 属 器 炎	6	17	23	
子 宮 位 置 異 常	5	3	8	
子 宮 発 育 不 全 ・ 萎 縮 症	2	1	3	
子 宮 筋 腫	1	44	45	
子 宮 癌	0	体 癌	1	6
		頸 癌	0	1
頸 管 ポ リ ー プ	0	10	10	
卵 巢 囊 腫	0	9	9	
そ の 他 の 子 宮 附 属 器 腫 瘍	0	9	9	
膣 炎	4	41	45	
習 慣 性 流 産	1	0	1	
子 宮 腔 部 び ら ん	6	57	63	
月 経 異 常	2	6	8	
卵 巢 機 能 障 害	2	47	49	
そ の 他	14	51	65	
計	91	308	399	

第 16 表 治 療

	A	B	計
副腎皮質ホルモン療法	9	1	10
卵管通気療法	5	0	5
ホルモン療法	5	16	21
子宮位置矯正術	2	3	5
子宮内膜搔爬術	0	2	2
人工授精法	1	0	1
卵管形成術	1	0	1
抗生物質療法	0	6	6
計	23	28	51

考 按

当教室を訪れた受胎調節中および授乳中の患者を除くすべての例について、妊娠の希望の如何を問わず、その実態を3年間にわたって追求し、一子不妊を集計した。

便宜上不妊を訴えるものをA群とし、訴えない潜在性のものをB群としたが、A群では原発不妊に比し続発不妊が少なく、B群では続発不妊が非常に多いことなどからも、続発不妊では、一子を得たのみで満足する傾向にあるようにすら想像された。

続発不妊の基準は抽木によれば分娩後4～5年、離乳後4年、流・早・死産後3年とするものが多く、3年以上をとつても妥当であり、4～5年が適当であると述べているが、諸家の基準は1年以上、2年以上、3年以上、4年以上とまちまちで、私共の集計により得た結果では原発不妊でも結婚後、続発不妊では前回の妊娠後1～2年で来院する数が多く、本調査ではこれを除外したが、2年以上と定める方があるいは妥当かも知れなく、今後検討を要する問題と思われる。

年齢分布よりみて一子不妊の場合には、受診年齢は比較的高年に多く、他の不妊症と異なっているようであるが、やはり原発不妊に比し少ないようである。

一子不妊の最終妊娠を調査したが、先に述べたように62.4%は初回妊娠分娩後になつたものであり、そのうち

12) 診断名

A群では疑卵管閉塞症が最も多く(33例)、1/8以上であり、卵管閉塞症がこれに次いでいるが、疑卵管閉塞症とは、他に所見がなく、不妊を訴えているにもかかわらず子宮卵管造影術を施行しなかつたものであり、B群では子宮腔部糜爛、卵管機能障害、子宮筋腫、膣炎の順に多く、以上の疾患のみで全体の60%を占めている。

13) 治療

両群併せて51例に治療を施行した。A群では副腎皮質ホルモン内服および卵管注入療法9例中1例、子宮位置矯正術2例中1例が妊娠し、あるいは分娩に至っている。

また妊娠に至らないものの過半数は現在治療を続行中である。

分娩時の異常が $\frac{1}{3}$ も認められることなどより、初回分娩は特に慎重に行なうことが望ましいと思われた。また分娩以外では人工中絶が過半数を占め、比較的容易に行われる人工中絶実施に関しては不妊対策よりみて、今後充分な考慮が払われるべきであると考えられる。

月経状態はすべて正常婦人との間に差はないが、基礎体温を検討した結果からも卵巣機能障害が原因となつているものは比較的少ないように感じられる。

子宮卵管造影術および基礎体温施行例が少ないのは一子不妊では年齢層も高く、また一子を得ているという安心感からも、患者をして消極的にならしめたものと想像される。

### むすび

昭和36年1月より昭和38年12月迄の3年間の外来患者18,933名中一子不妊399例について調査し次の結果を得た。

1) 不妊症患者の受診率は9.5%、原発不妊と続発不妊の比は1:1.1であり、また一子不妊の頻度は続発不妊の42.9%に当る、

2) 受診年齢は31歳~35歳を頂点とし、年齢の開くに従い減少する傾向があり、26歳~40歳に高率である。

3) 結婚年齢および月経状態は正常婦人との間に差は認められない。

4) 不妊期間は長くなるに従い減少する傾向があり、不妊期間5年以下のものは、A群78.0%、B群32.4%である。

5) 第一子出生までの期間はA群2.4年、B群2.9年である。

6) 第一子出生時の状態は、A群では異常分娩が32例(35.2%)と高率で、不妊の間接要因と考えられる。

7) 第一子出生後の主要疾患としては、結核性疾患および虫垂炎が認められたが、両群とも約 $\frac{2}{3}$ は過去に不妊になるような疾患に罹患していない。

8) 子宮卵管造影法では、両側疎通が70%であり、基礎体温は二相性が多く78.8%であった。

(本論文の要旨は昭和39年11月第9回日本不妊学会総会において発表した。)

撰筆するに当たり御指導並びに御校閲を賜った恩師水野重光教授に深謝致します。

### 参考文献

- 1) 柚木祥三郎：日本産婦人科全書 15/1.
- 2) 軽部泰則：医療 11 卷増刊号, 256, 1957.
- 3) 久世栄一：日産婦東京地方部会誌 8(1), 1958.
- 4) 有高秀一：日不妊会誌 3(1), 45, 1958.
- 5) 足高善雄：日不妊会誌 4(1), 12, 1959.
- 6) 藤生太郎他：産婦の実際 8(5), 364, 19, 9.
- 7) 綾近明他：産婦治療 4(1), 119, 1962.
- 8) 中村靖彦：産と婦 28(7), 913, 1961.
- 9) 鷲見政他：日産婦誌 11(8), 1285, 1959.
- 10) 林基之他：日不妊会誌 6(2), 143, 1961.
- 11) 坂倉啓夫他：産婦治療 3(3), 345, 1961.

### Clinical Observations of One-Child Sterility

Isaburo Nakamura, Hidehiro Oho, Tsutomu Horie, Chikara Yamada and Kyoko Shimizu

Juntendo University, School of Med.

Department of Obst. & Gyn

(Director: Prof. Shigemitsu Mizuno)

In outpatients-clinik of Juntendo University Hospital 399 cases of one-child sterility were found from Jan. 1961 to Dec. 1963.

The main analysis of this statistics is as follows ;

1) The incidence of one-child sterility is 42.9 % among secondary sterility.

2) The age distribution is from 26 to 40 years of age.

3) The one-child sterility patients were divided in two groups ;

Group A ; patients who are complaining of sterility

Group B : patients who are not complaining of sterility

4) The duration of sterility within 5 years is 78.0 % in group A and 32.4 % in group B.

5) The duration of sterility until first pregnancy is 2.4 % years in group A and 2.9 years in group B.

6) The incidence of both tubes-patency is 70 % in HSG in Group A.

7) The incidence of abnormalities in the first deliveries was 22 cases (35.3 %) in group A.

8) The incidence of patients who has biphasic BBT-curve is 38.8 % in group A.

9) The genitaltuberculosis was found 13 cases in group A and appendicitis was found 2 cases in group A and 22 cases in group B after first delivery.

# 男性不妊症の臨床統計的観察 付：両側性精管欠損症の1例

## Clinical Statistics on Male Infertility with a Case of Bilateral Absence of Vas Deference

京都府立医科大学泌尿器科教室（主任：小田完五教授）

小田完五 久保泰徳 小野利彦  
Kango ODA Yasunori KUBO Toshihiko ONO

Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine  
(Director: Prof. K. ODA, M. D.)

昭和35年から39年の5年間に不妊を主訴として当科外来を訪れた79名の患者について臨床統計的観察を行い、また両側性精管欠損症の1例を報告した。

1. 頻度は外来総数の1.28%であった。
2. 初診時年齢は25~51歳で、28~32歳のものが半数以上であった。
3. 不妊期間は1~12年で、3年までが半数以上であった。
4. 職業別では頭脳労働者にやや多いようであった。
5. 精液所見では無精子症が最も多く、ついで乏精子症、正常の順であった。
6. 既往歴には流行性耳下腺炎、肺結核、副睾丸炎その他がみられた。
7. 性器所見では22例に触診上何らかの異常を認めた。
8. 69%に不妊因子となる精液所見を認めた。
9. 睾丸組織像では Hypospermatogenesis が最も多く、ついで Germ cell aplasia, Spermatogenic arrest, Peritubular or tubular fibrosis, Normal の順で、石神・森の分類では C. A. D. B の順であった。
10. 両側性精管欠損症の1例は無精子症で、その他の尿路性器奇形はなかった。

### I 緒言

不妊の原因が男性側にかなり高率に見出されることは、すでに多くの研究者により指摘されている。Marzer Israel & Charney<sup>1)</sup>は40%、Wilson<sup>2)</sup>は49%、Williams<sup>3)</sup>は50%、Michelson<sup>4)</sup>は50%、Moench<sup>5)</sup>は50%、Farris<sup>6)</sup>は60%、山本<sup>7)</sup>は36%、鷺見<sup>8)</sup>は40.5%、大谷<sup>9)</sup>は43.2%、山村<sup>10)</sup>は45.1%、長汐<sup>11)</sup>は51%、近藤<sup>12)</sup>は53%、飯塚<sup>13)</sup>は74.5%、男性側に不妊の原因を認め男性不妊がおろそかに出来ない問題であることを示唆している。

われわれは京都府立医科大学泌尿器科学教室分直前の5年間(1959~1963)に不妊を主訴として泌尿器科外来を訪れた患者の臨床統計的観察ならびに睾丸生検像について述べると共に両側精管欠損症の1例を報告する。

不妊の定義については諸家により意見の相違のみられるところであるが、ここで男性不妊とは石神の定義に従い、不妊を主訴として外来を訪れた既婚男子のうち正常の性行為を行い得るにも拘わらず授精不能のものに限った。

### II 成績ならびに考按

#### 1. 頻度

表1に示す通り、1959~1963年の5年間の外来患者総数は6152名で不妊を主訴として来院したものは79名である。外来総数の1.28%にあたり、1961年の1.9%が最高、1960年の0.44%が最低であった。これは山本<sup>7)</sup>の2.7%、加藤<sup>14)</sup>の3.0%等に比して低率であるが、加藤<sup>14)</sup>らと同様年毎の増加傾向は認められない。

#### 2. 年齢

第1表 外来患者頻度

年 度	外来総数	不妊症例数	%	生検例数
1959	1006	10	0.99	6
1960	1132	5	0.44	2
1961	1209	24	1.98	8
1962	1265	20	1.58	6
1963	1560	20	1.27	3
総 数	6152	79	1.28	25

第2表 年齢的分布

年 齢	患者数	百分率
20~29	26	32.9
30~39	50	63.3
40~	3	3.8

年齢分布は表2の通りで、20歳台が26例(32.9%)、30歳台が最高50例(63.3%)、40歳以上は少なく3例(3.9%)であった。5歳階段の幅で50%以上を占めるものは28~32歳の40例で、年齢の最低は25歳、最高は51歳、平均31.1歳で30歳前後にピークがある。以上の成績はこれまでの報告<sup>15,16)</sup>とほぼ一致しているところである。

3. 不妊期間

結婚より受診までの期間すなわち不妊期間は、表3の

第3表 不妊期間の分布

不 妊 期 間	患者数	百分率
1~3年	42	56.2
3~5	12	16.8
5~	20	27.8

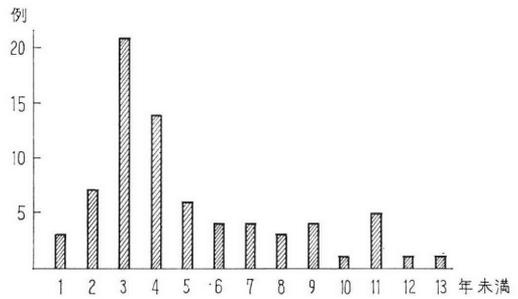
ごとくで、3年までのものが40例(55.6%)、3~5年のものが12例(16.5%)で3年前後のものが最も多いが、5年以上におよぶものが20例(27.8%)と割合に多く、3~5年の例数を上廻っていた。最低は1年、最高は12年で分布の状況を棒グラフで示すと図1のようになる。

4. 職業

男性不妊に対する職業的因子の意義については従来論議され、頭脳労働者、高熱作業従事者等に多いことが指適されている。われわれの例では表4のごとく、実数において肉体力労働者よりは頭脳労働者に多いようであるが、特に病因的意義を有する職業は見出されない。

5. 精液所見

男性不妊の病因としてあげられるものは、石神<sup>17)</sup>によ



第1図 不妊期間の分布

第4表 職業別

職 業	患者数
会 社 員	17
公 務 員	10
教 員	8
技 術 者	4
商 業	13
農 業	6
運 転 手	8
工 員	5
そ の 他	8

れば 1. 造精機能の障害, 2. 精子輸送路の障害, 3. 精液の病的変化, 4. 附属性器の障害, 5. 機能的性交不全の5つである。なかんずく精液の性状が授精に対して決定的影響をおよぼすことは明らかで、不妊の原因究明にあたってまず第1に精液の検索を行う必要のあることは当然である。これには精液量、精子数、精子運動率、精子奇形率が重要であり、さらには精液中の果糖量、果糖分解能、pH、酵素、クエン酸その他の有機、無機物質が問題とされているが、果糖量以下の項目の妊孕性に対する影響についてはいまだ議論のあるところである。

精子数の限界については報告者により2000~6000万/mlと大きな差があり意見の一致とみていない。Farris<sup>18, 19)</sup>は授精可能の最低基準を精液量2.5ml、active spermatozoa 2000万/ml、運動率38%におき、それ以上の成績を示す不妊患者の場合配偶者の排卵の時期を正確に知り、適当な coital advice があれば一応妊娠可能であるとし、事実10%において成功し、それ以下では妊孕率は極めて低く3%であったと述べている。

われわれの精液検査の結果は表5に示す通りで検査し得た61例中無精子症が27例で最も多くついで乏精子症の18例、正常の15例であった。ここでは一応 Farvisの基準に従い active spermatozoa 2000万/ml未満、運動率40%未満のものを乏精子症、それ以上のものを正

第5表 精液所見の分類

				例数
無	精	液	症	1
無	精	子	症	27
乏	精	子	症	18
精	子	死	滅	0
四	精	液	症	0
正				15
検査を行っていないもの				18

常とし、また志田<sup>20)</sup>に従い1万/ml未満のものを無精子症として分類した。無精液症は1例あつたが精子死滅症はみられなかつた。血精液症も対象を不妊に限定したためかみられなかつた。検査を行っていないものが18例、22.8%とかなり多数を占めているが、これは検査日を指定したにも拘わらず再び来院しなかつた等で検査に協力が得られなかつたものである。

6. 既往歴

造精機能または精子輸送路に何らかの影響をおよぼすと考えられる既往症としては、肺結核(7)、糖尿病(1)、流行性耳下腺炎(10)、停留辜丸(2)、陰嚢水腫(1)、副辜丸炎(7)、淋疾(3)、ヘルニア手術(3)等がみられたが、これら既往症と精液所見との関連を示すと表6のごとくであつた。

第6表 既往歴と精液所見

既往症	精液所見						検査せず
	無精液症	無精子症	乏精子症	精子死滅症	血精液症	正常	
糖尿病(1)	0	0	0	0	0	1	0
肺結核(7)	0	2	2	0	0	0	3
流行性耳下腺炎(10) (辜丸炎併発)	0	2	4 (1)	0	0	1	3 (1)
停留辜丸(2)	0	1	1	0	0	0	0
陰嚢水腫(1)	0	0	1	0	0	0	0
淋疾(3)	0	1	1	0	0	0	1
副辜丸炎(7)	1	3	0	0	0	2	1
ヘルニア手術(3)	0	2	0	0	0	1	0
なし(45)	0	16	9	0	0	10	10

流行性耳下腺炎の既往は10例と最も多く、そのうち精液に異常所見のみられたものは6例でこの6例中明らかな辜丸炎の併発を自覚しているものはわずかに1例、その他の1例に軽度の辜丸萎縮を認めたが、残り4例はいずれも正常であつた。本症は両側辜丸炎を併発し、後遺症としての辜丸の萎縮を来した場合に不妊の原因となるのであつて、本症の既往のみでは男性不妊の決定的原

因となり得ないことすでに Sandler<sup>21)</sup>, Scott<sup>22)</sup>らにより指摘されている。ついで肺結核7例、副辜丸炎7例であるが、副辜丸炎では1例が無精液症、3例が無精子症で化学療法が発達した現今でもなおある程度輸送路の障害にもとづく不妊の原因となり得ることが推察される。なおヘルニア手術と既往に有する両側性精管欠損症の1例は特に項を改めて述べる。

7. 性器所見

性器所見と精液所見の関連を示すと表7のごとくであ

第7表 性器所見と精液所見

性器所見	精液所見						検査せず
	無精液症	無精子症	乏精子症	精子死滅症	血精液症	正常	
辜丸萎縮(7)	0	3	3	0	0	0	1
停留辜丸(3)	0	2	0	0	0	0	1
副辜丸炎(5)	0	3	0	0	0	2	0
副辜丸剔除後(4)	1	3	0	0	0	0	0
精液瘤(1)	0	0	1	0	0	0	0
精管移植術後(1)	0	0	0	0	0	0	1
両側精管欠損(1)	0	1	0	0	0	0	0
正常(57)	0	15	14	0	0	0	15

つて、触診上性器に何らかの異常所見をみたものは22例でその内訳は辜丸萎縮(7)、停留辜丸(3)、副辜丸炎(5)、副辜丸剔除後(4)、精液瘤(1)、精管移植術後(1)、精管欠損(1)である。精液検査を行つた19例中異常所見のあるものは17例(89.5%)と高率であり、一方性器所見が正常で精液に異常のみられたものは69.1%であつた。不妊患者の診察に当つては当然のことながら辜丸、副辜丸精管等の状態を精細に触診することが重要である。

8. 不妊における男性因子の重要性

不妊症ではその原因が男女いずれの側に存在するかが問題となる。男性因子の比率については冒頭に述べたごとく Mazer, Israel & Charney の40%から飯塚の74.5%までかなり差異があるが、40~60%が男性側に原因ありとしているものが大部分のようである。われわれの統計では婦人科を受診している配偶者39例中子宮發育不全、子宮後屈、卵管炎等の異常を指摘されたものはわずかに10例(25.6%)にすぎない。これら例について女性ではその際の所見、男性では精液所見を指標としてそれぞれ正常の場合、異常の場合の組合せを作つてみると表8のごとくである。不妊の原因が完全に男性側にあると考えられるものが50%、両者に責任のあるものが19%あり、従つて一応男性側に原因があるとみなされるものが69%と甚だ高率を示した。これは一般に不妊の場合にはまず配偶者が婦人科を受診し、異常がないかまたは

第 8 表 性別による不妊因子の相関

		♀		
		正 常	異 常	
		20	8	
♂	正 常	9	6 (21.4%)	3 (10.6%)
	異 常	19	14 (50.0%)	5 (19.0%)

軽度の異常はあるが妊娠可能であることを指摘されて初めて、男子が検査を受ける傾向があり、われわれが対象とした患者には婦人科受診というふるいにかけられることによつて前述のごとき結果が生じたものと考えられる。いずれにしても不妊の問題を婦人科的観点のみから取扱うことは大きな誤りといわなければならない。

9. 睪丸の組織像

睪丸の組織像と主に精細管の組織所見より Germ cell aplasia, Spermatogenic arrest, Hypospermatogenesis, Peritubular or tubular fibrosis および Normal の5つに分類すると表9のごとく過半数が Hypospermatogen-

第 9 表 組織像の分類と精液所見

組 織 像	精液所見	正 常		
		無精子症	乏精子症	
Germ cell aplasia	(5)	5	0	0
Spermatogenic arrest	(3)	3	0	0
Hypospermatogenesis	(14)	4	7	3
Peritubular or tubular fibrosis	(2)	1	1	0
Normal	(1)	1	0	0

(石神・森の分類)

A (精細管のみ異常)	(8)	4	2	2
B (間質のみ異常)	(0)	0	0	0
C (両者共に異常)	(16)	9	6	1
D (両者共に正常)	(1)	1	0	0

esis であつた。次に精細管と間質の変化を組合せた石神・森の分類に従つて A, B, C および D の4群に大別してみた。Aは精細管のみの障害, Bは間質のみの障害, Cは精細管および間質共に障害のあるもの, Dは両者共に正常例である。この分類によると約2/3はC, 1/3はAであつた。

組織像と精液所見との関係は表9のごとくであつて、当然のことながら無精子症では組織学的にも Germ cell

aplasia, Spermatogenic arrest のごとく高度の変化を示し、乏精子症では Hypospermatogenesis 等の変化のより軽度のものが大部分であつた。石神・森の分類法に従つても精液所見の高度のものがC群においてやや多いように思われるが、症例数が少いため一定の傾向を見出すことは困難である。

精液所見と既往症および生殖器所見との間には、特に副睪丸炎の既往、睪丸および副睪丸の所見において、ある程度の関連性が認められまた上述の組織像と精液所見の間にも関連性が認められのに反して、組織像と既往症および生殖器所見との関係は表10, 11のごとくで、特

第 10 表 既往症と組織所見

既往 症	組 織 所 見				
	Germ cell aplasia	Spermatogenic arrest	Hypospermatogenesis	Peritubula or Tubular fibrosis	Normal
肺 結 核 (3)	1	1	1	0	0
糖 尿 病 (0)	0	0	0	0	0
流 行 性 耳 下 腺 炎 (3)	1	0	1	1	0
淋 疾 (1)	0	1	0	0	0
副 睪 丸 炎 (1)	0	0	1	0	0
陰 囊 水 瘤 (1)	0	0	0	0	0
ヘルニア手術 (1)	0	1	0	0	0
な し (14)	3	0	1	1	0

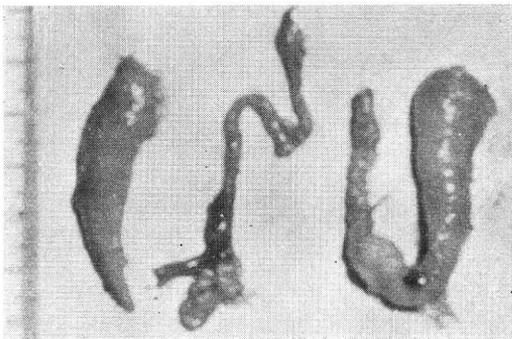
に関連性を見出すことが困難であつたことは生検を行つた例数が少ないことに起因するものと考えられる。

10. 症例一両側性精管欠損症一

精管欠損症は1755年 J. Hunter による屍体解剖例が第1例で、臨床的には1928年 H. Col が19歳の停留睪丸の患者の手術に際して右側精管の一部欠損を報告したのが初めてである。本邦での第1例は1937年佐藤<sup>23)</sup>によつて右側精管欠損として副睪丸手術の際に発見された。その後報告が相ついでおり1965年石沢<sup>24)</sup>らの集計によれば39例が数えられているが比較的稀な疾患であるとされている。戦後に報告された症例には両側性のものが圧倒的に多く不妊症との関連性が注目されてきており、本症の男子不妊患者に対する百分率はほぼ1%強といわれている。われわれも1962年本症の1例を経験している。

第 11 表 性器所見と組織所見

性器所見		組織所見				
		Germ cell aplasia	Spermatogenic arrest	Hypospermatogenesis	Peritubular or tubular fibrosis	Normal
辜丸萎縮	(5)	2	0	1	2	0
停留辜丸	(0)	0	0	0	0	0
除辜術後	(1)	0	0	1	0	0
副辜丸炎	(2)	0	0	2	0	0
副辜丸剔除後	(0)	0	0	0	0	0
精液瘤	(0)	0	0	0	0	0
精管欠損	(1)	0	0	0	0	1
精管移植術後	(0)	0	0	0	0	0
異常なし	(16)	3	3	10	0	0



第 2 図 両側精管欠損  
両側共副辜丸は尾部下端において盲端に終っている。

患者、木村某，♂，27 歳，初診 1962 年 10 月 12 日，不妊を主訴として来院した。家族歴には特記すべきものはないが，6 歳の時に右側のまた 16 歳の時に左側の外鼠径ヘルニア根治手術を受けた既往がある。精液検査では量 3 cc で無精子症であった。初診時精管の所見は記載不十分であったが精嚢腺造影の目的で両側陰嚢皮膚を切開した所，右側では精管を認めず辜丸は正常大，副辜丸は尾部最下端において盲端に終っていた。左側においても辜丸は正常大，副辜丸はやはり尾部下端で盲端に終り，それとは別個に副部において迂曲せる索状物を認めた。組織学的には両側共に辜丸に軽度の萎縮，基底膜の肥厚が認められたが，実質中には比較的正常と思われる精子が存在した。在副辜丸頭部では副辜丸管の拡張，上

皮細胞の扁平化が，右副辜丸頭部では副辜丸管は囊腫状に拡張し非常に高度な精子の蓄積がみられた。

精管欠損症には他の泌尿生殖器奇形の合併が認められることが多く，本邦 39 例中腎欠損 3 例，副辜丸欠損は両側，片側併せて 12 例で奇形合併率は 38.5 % である。本例では膀胱鏡検査，排泄性腎盂撮影では尿路系の異常はみられなかった。本例が先天性奇形かどうかの点についてはヘルニア手術の既往もあつて即断することは許されない。しかし両側性精管欠損症は先天性と後天性とを問わず男性不妊の原因として重要であることを示す適例である。

### III 総括ならびに結語

昭和 35 年から 39 年(1959~1963)の 5 年間に不妊を主訴として京都府立医大泌尿器科外来を訪れた患者について臨床統計的観察を行い，辜丸の組織像について若干の検討を試みた。また不妊者中にみられた両側性精管欠損症の 1 例について簡単に述べた。

1. 頻度は外来患者総数 6,152 名に対し 79 名 (1.28 %) であつた。
2. 初診時年齢は 25~51 歳で平均 31.1 歳。28~32 歳のものが 40 例で半数以上であつた。
3. 不妊期間は 1~12 年で，3 年までのものが 40 例で半数以上であつた。
4. 職業別では肉体力労働者より頭脳労働者に多いようであつた。
5. 精液所見では無精子症が 27 例で最も多く，乏精子症 18 例，正常 15 例であつた。
6. 既往歴では流行性耳下腺炎 10 例，肺結核 7 例，副辜丸炎 7 例その他であつた。
7. 性器所見では触診上何らかの異常を認めたものが 22 例あつた。
8. 不妊患者の 69 % に不妊因子となる精液所見を認めた。
9. 辜丸組織像では Germ cell aplasia 5 例，Spermatogenic arrest 3 例，Hypospermatogenesis 14 例，Peritubular or tubular fibrosis 2 例，Normal 1 例で，石神・森の分類では A 群 8 例，B 群 0，C 群 16 例，D 群 1 例であつた。
10. 両側精管欠損症の 1 例は精液量 3 cc，無精子症で両側辜丸は軽度の萎縮，基底膜の肥厚を認めたがその他の尿路生殖器奇形はなかつた。

(本稿の要旨は日本不妊学会関西支部第 37 回集談会において発表した)

## 主要文献

- 1) Marzer, C., Israel, S.L. & Charney, C.W. : Pennsylvania Med. Jour., 41 : 1009, 1938.
  - 2) Willson, R. B. : Fertil. & Steril., 4 : 292, 1953.
  - 3) Williams, W. W. : Progres sin gynecology. Meig. & Sturgis. 1946.
  - 4) Michelson, L. & Michelson, R. : J. A. M. J., 134 : II, 1947.
  - 5) Moench, G. L. : Biologie u. Pathologie des Weibes, III : 308, 1955.
  - 6) Farris, E. J. : J. Urol., 61 : 1099, 1949.
  - 7) 山本治 : 泌尿紀要, 7 : 7, 699, 1961.
  - 8) 鷺見敏 : 日産婦誌, 11 : 8, 1285, 1959.
  - 9) 大谷善彦 : 日産婦誌, 6 : 9, 1101, 1954.
  - 10) 山村英太郎 : 岡山医学誌, 69 : 12, 1969, 1957.
  - 11) 長汐達也 : 日産婦誌, 9 : 5, 497, 1957.
  - 12) 近藤俊朗 : 産婦世界, 10 : 7, 959, 1957.
  - 13) 飯塚理八 : 産婦世界, 6 : 9, 11.1, 1954.
  - 14) 加藤篤二 : 日不妊会誌, 10 : 1, 1, 1965.
  - 15) 中野巖 : 日泌会誌, 33 : 3, 179, 1942.
  - 16) 酒徳治三郎 : 泌尿紀要, 4 : 610, 1958.
  - 17) 石神襄次 : 南大阪医学, 6 : 2, 61, 1958.
  - 18) Farris, E. J. : J. Urol., 61, 1099, 1949.
  - 19) Farris, E. J. : Brit. Med. J., 2, 1475, 1951
  - 20) 志田圭三 : 泌尿器科全書, 8 II, 375.
  - 21) Sandler, B. : Brit. Med. J., 2 : 795, 1954.
  - 22) Scott, L. S. : Brit. J. Urol., 32 : 183, 1960.
  - 23) 佐藤三郎 : 日泌会誌, 26 : 183, 1960.
  - 24) 石沢靖之 : 日不妊会誌, 10 : 2, 36, 1965.
- patients who were seen to the clinic of the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine during the period of past five years, 1959 to 1963.
1. Among 6152 outpatients, there were 79 cases. (1.28 %).
  2. Age distribution was ranged from 25 to 51 years old. About half of them aged between 28 and 32 years old.
  3. About half of them visited to our clinic withinin 3 years. Duration of marriage was ranged from 1 to 12 years.
  4. There was no singificant difference between mental and physical job.
  5. Examination of their semen showed 27 azoospermia-, 18 oligospermia-, and 15 normospermia-cases.
  6. Past history revealed epidemic parotitis in 10 cases, pulumonary tuberculosis in 7 cases, epididymitis in 7 cases and so on.
  7. Palpation of their external genital organs revealed some abnormality in 22 cases.
  8. 69 % of them had infertile factor on their semen examination.
  9. Biopsy specimens were classified to five groups as follows ;
    1. Germ cell aplasia 5 cases
    2. Spermatogenic arrest 3 cases
    3. Hypospermatogenesis 14 cases
    4. Peritubular or tubular fibrosis 2 cases
    5. Normal 1 cases
- Biopsy findings were also classified according to the changes both of the seminiferous tubules and interstitial tissue as follows.
- A. Lesion in seminiferous tubulus only 8 cases
  - B. Lesion in interstitial tissue only 0 cases
  - C. Lesion in both 16 cases
  - D. Normal in both 1 cases
10. A cases of bilateral absence of vas deference revealed 3 ml semen volume, azospermea, bilateral testicular atrophy in slight grade and thickening of basal membrane. No other abnormality in genito-urinary organs was seen.

Clinical Statistics on Male Infertility  
with a Case of Bilateral Absence  
of Vas Deference

Kango Oda, Yasunori Kubo  
and Toshihiko Ono

From the Department of Urology, Kyoto  
Prefectural University of Medicine  
(Director : Prof. K. Oda, M. D.)

An analysis of 79 cases of infertile male

# 17 $\alpha$ -Ethinyl-19-Nortestosterone および Ethinyl- estradiol 3-Methylether の混合投与による経口 避妊の基礎的研究—1 カ年投与のラット各臓器 にお及ぼす影響

Basic Study on Effect of Compound Preparation of 17  $\alpha$ -Ethinyl-19-  
Nortestosterone and Ethinylestradiol-3-Methylether as Oral Contracep-  
tive Drug Effect of 1 year Administration in Rats

帝国臓器製薬株式会社 生物試験研究部

安藤 晴弘 小林 修 中野 渡亀夫

Haruhiro ANDO Osamu KOBAYASHI Kameo NAKANOWATARI

平松 義郎 樽谷 正朗

Yoshio HIRAMATSU Masaki TARUTANI

Biological Research Laboratory, Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd. Kawasaki

経口避妊薬開発の基礎資料を得る目的で、成熟雌ラットに 17  $\alpha$ -Ethinyl-19-nortestosterone と Ethinylestradiol 3-Methylether との配合剤(100 : 1) を 1 日 1 匹当り 100  $\gamma$  および 20  $\gamma$  宛 1 カ年間経口投与した。その結果、体重の推移、死亡率、各臓器の重量ならびに  $P^{32}$ -uptake は対照群との間に著しい差はなく、組織学的には卵巣に黄体形成が無く、排卵の抑制が認められたが、卵胞の発育は阻害されなかつた。副腎、肝および甲状腺機能への影響は見られなかつたが下垂体の Gonadotropic potency は 100  $\gamma$  投与群でやや低下を示した。交尾率、妊娠率はともにやや低下したが、繁殖力は充分保育されていた。

## 緒 論

世界的な人口問題にもつながる家族計画の中心課題はいうまでもなく理想的な避妊方法の確立である。従来研究されて来た種々の避妊方法のうち原理的に排卵抑制によるものがある。排卵抑制作用は Estrogen, Androgen, Gestagen のいずれにも認められるが、妊娠が成立すると生理的にその後は排卵が抑制されることから、黄体ホルモンと卵胞ホルモンとを投与して偽妊娠の状態を人工的におこすことにより避妊の目的を達する可能性が考えられた。1956年 Pincus<sup>1)</sup>が Progesterone の大量経口投与による婦人の排卵抑制を報告して以来、内服で作用の強い種々の Gestagen がこの目的に応用されるようになり、また Gestagen の排卵抑制効果を強め、子宮内膜の萎縮や無月経、破綻出血等の副作用を防止する意味で

Gestagen に Estrogen を配合した製剤が実用化されている。一方経口投与で Progestational 作用の強い合成 Gestagen として 19-Nortestosterone に類似する一群の化合物が Dierassi ら<sup>2)</sup>により合成され、それらの生理作用ならびに臨床応用に関する多数の報告がある。しかしながら、安全性ならびに作用の可逆性の見地から、実験動物にこのような Steroids の大量を長期に亘つて投与した時の影響を調べた成績は少い。

今回、経口避妊薬開発の基礎資料を得る目的で、19-Norsteroids のうち最も強力なもの 1 つである 17  $\alpha$ -Ethinyl-19-Nortestosterone に Estrogen として Ethinylestradiol 3-Methylether を配合したものについて、主としてラットを用い、1 カ年間連続投与による種々の生理機能におよぼす影響ならびにその回復状況を検索したので報告する。

実験材料ならびに条件

実験動物：体重約 170 g の呑竜系雌ラットを室温 20 ± 2°C、湿度 55 ± 5 % の恒温恒湿の室で個別ケージで飼育したものから、あらかじめ Smear test により性周期の正しいものをえらんで実験に供した。

基本食として市販固型飼料\*を用い、これに被検 Steroids の一定量を添加し固型飼料の形にしたものを実験食とし、対照群には基本食を、投与群には実験食をそれぞれ 1 匹 1 日当り 15 g 宛て与え、飲料水は水道水を自由に摂らせた。

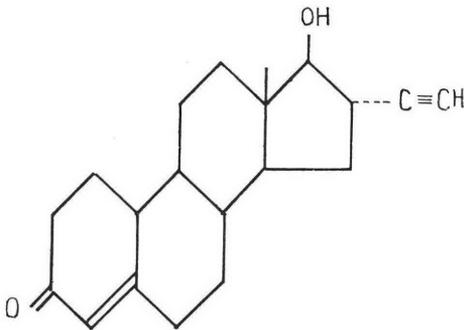
動物数は投与群おのおの 50 匹ずつ、対照群 50 匹とし 1 カ年の投与期間終了後各群中 20 匹を交配実験に、残りを臓器の重量測定および機能検査に用いた。

この他、交配実験には呑竜系成熟雄ラットを、またゴナドトロピン検定には ddN 系幼若雌マウス (体重約 8 g) を使用した。

Steroids：19-Norsteroid として 17 α-Ethinyl-19-Nortesterone\*\* (以下 EtNT と略す) を、Estrogen として Ethinylestradiol 3-Methylether\*\* (以下 EEME と略す) を用い、実験食は被検 Steroids の含有量により A および B の 2 種とし、ラット 1 匹 1 日分の摂取飼料量 15 g 中に含まれる Steroids は

	A	B
EtNT	100 γ	20 γ
EEME	1 γ	0.2 γ

実験食 A を投与したものは 100 γ-投与群 B を投与したものは 20 γ-投与群と呼ぶことにする。

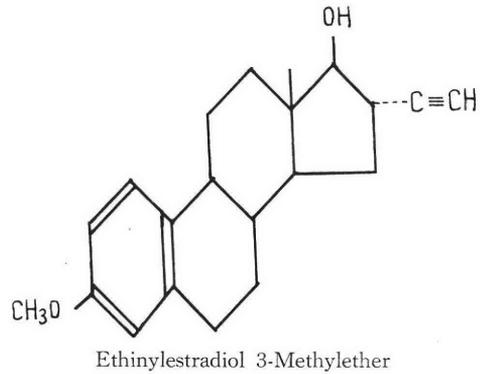


各実験方法ならびに手技についてはそれぞれの項目のところで述べる。

実験成績

EtNT-EEME 投与期間中の体重の推移、1カ年間投

\* 日本 CLEA CA-1  
\*\* 帝国臓器株式会社研究部にて合成。



与完了の臓器重量、組織所見、臓器の P<sup>32</sup> uptake、副腎ならびに甲状腺機能、下垂体ゴナドトロピン量、および肝機能について検索し、さらに投与中止後の性機能の復元状況をも観察した。

1. 体重および死亡率 (表 1, 図 1)

体重は 1 カ月毎に測定した。初体重平均は 100 γ-投与群 169.5 g, 20 γ-投与群 166.2 g, 対照群 169.3 g, 投与終了時体重平均は 100 γ-投与群 232.5 g, 20 γ-投与群 237.1 g, 対照群 239.8 g で各群とも大差なく、投与期間中にも大きな差は認められなかった。死亡率は 100 γ-投与群 24 %, 20 γ-投与群 28 %, 対照群 22 % で三者の間に著しい差はなかった。

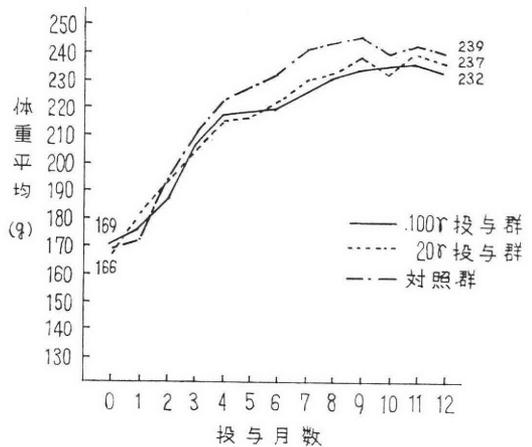


図 1 ENT EEME 経口投与による体重曲線

2. 臓器重量 (表 2)

子宮：対照群 549 mg に対し、100 γ-投与群 535 mg, 20 γ-投与群 684 mg で、平均値では 20 γ-投与群がやや大きいのが、統計的には有意差がない。

卵巣：対照群 43 mg に対し、100 γ-投与群 35 mg, 20 γ-投与群 39 mg で、投与群は対照群よりやや少いが、統計的には有意差がない。

その他の臓器：下垂体、腎臓、肝臓、脾臓、心臓、

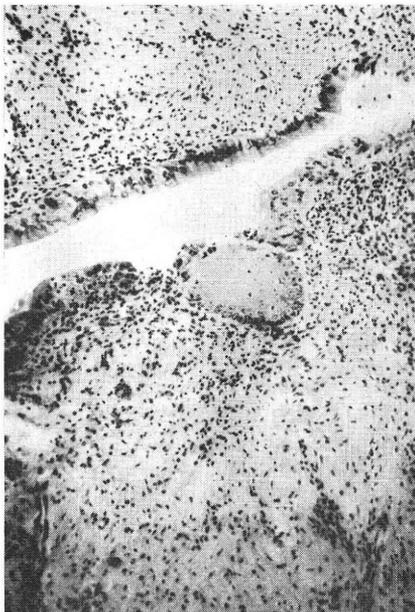
表 1 E. t. N. T., E. E. M. E., 1 年間投与により, ラット体重に及ぼす影響

月別 (日)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
投与群 A	±169.5 2.84	±176.4 3.04	±187.3 3.11	±206.6 2.93	±217.4 2.73	±218.0 3.04	±220.6 3.18	±225.0 3.15	±230.7 5.07	±234.4 2.83	±235.4 3.60	±236.2 3.13	±232.5 4.74
投与群 B	±166.2 2.84	±181.0 2.58	±193.0 2.55	±203.8 3.13	±215.0 2.45	±217.0 2.47	±222.0 2.87	±230.1 2.89	±233.3 2.96	±239.0 3.49	±233.2 4.12	±240.3 6.26	±237.1 4.52
対 照	±169.3 2.24	±172.5 2.11	±194.9 2.74	±211.4 2.75	±221.8 2.32	±228.3 2.49	±233.4 2.79	±240.5 2.97	±243.8 3.10	±246.3 3.04	±240.6 3.10	±243.4 3.27	±239.8 3.42

表 2 E. t. N. T., E. E. M. E., 1 年間投与による臓器重量に及ぼす影響

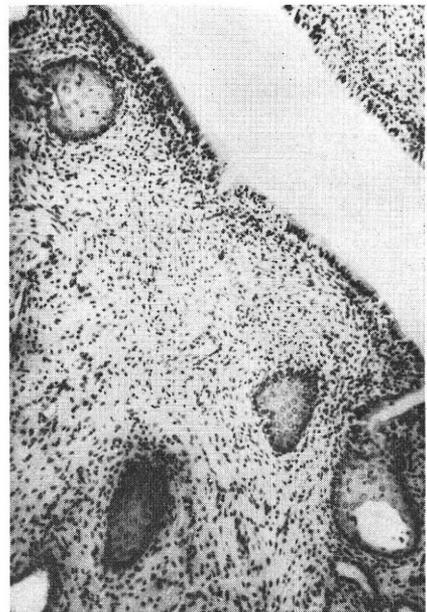
臓器 区分	体 重 (g)	子 宮 (mg)	卵 巢 (mg)	下垂体 (mg)	副 腎 (mg)	甲状腺 (mg)	胸 腺 (mg)	腎 臓 (mg)	肝 臓 (g)	脾 臓 (mg)	心 臓 (mg)	肺 臓 (mg)	カ ー カ ス (g)
投与群 A	200.6 ±6.90	535.1 ±31.3	35.4± 7.89	9.0± 0.32	62.2± 1.32	24.4± 1.36	94.2± 8.27	200.4 ±77.8	8.5± 0.45	5520± 39.67	1088.0 ±73.17	3436± 536.37	155.6± 5.77
投与群 B	221.5 ±18.5	684.0 ±76.2	39.8± 2.29	9.8± 0.37	59.2± 3.474	26.2± 1.85	88.9± 13.96	198.5 ±34.4	9.3± 0.37	5200± 30.0	1060± 77.98	3486± 237.27	168.9± 8.48
対 照 群	218.8 ±23.4	549.0 ±8257	436.± 6.90	10.8± 1.33	56.8± 3.22	3.04± 2.18	106.2± 8.32	202.0± 141.95	9.4± 0.87	5900± 29515	1010± 48.4	3500± 223.6	172.6± 12.02

写 真 1



正常対照例子宮。内膜上皮は円柱細胞で、核の配列は不揃いながら大体底部に位し、一部に分泌像もみられる。腺上皮の扁平上皮化が認められる。内膜は肥厚しているが、腺管の増生は余りない。固有層には細胞浸潤があり、間質細胞は小型卵円形や紡錘形細胞が多く、間質はやや線維化の傾向を呈している。HE 染色×100

写 真 2



投与例子宮。内膜上皮が幾分その高さを減じ、また腺の扁平上皮化が著明である。間質は線維化傾向を呈し、小円形、紡錘形細胞が多い。細胞浸潤もみられる。HE 染色×100

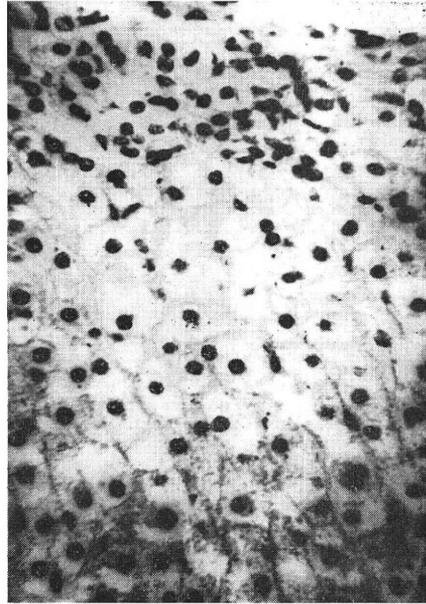
写真 3



正常対照例卵巢。正常卵巢では種々な発育段階にある卵胞および黄体がみられる。

HE 染色 ×100

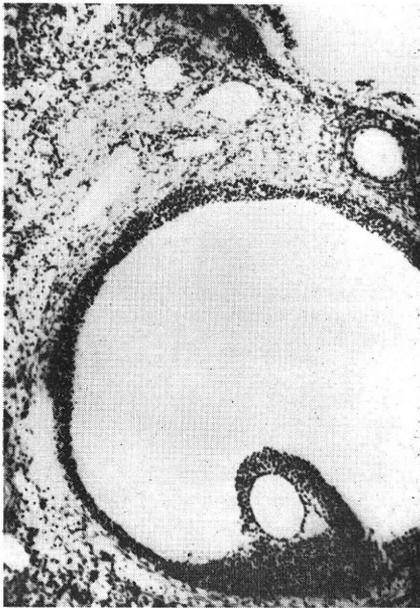
写真 5



投与例副腎。小空胞が瀰漫性に認められるが、ほとんど著変は認められない。

HE 染色 ×400

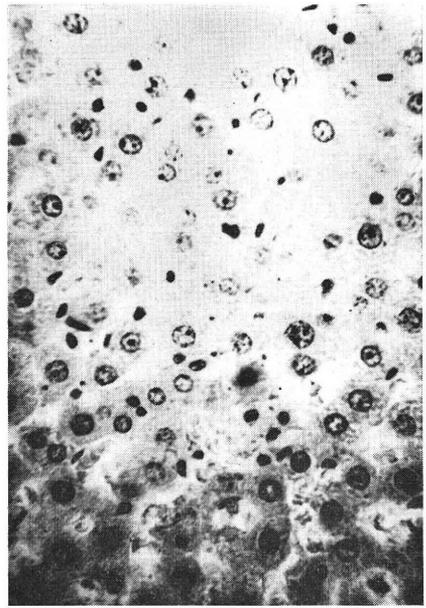
写真 4



投与例卵巢。卵胞の発育は阻害されていないようであるが、黄体形成が全く認められない。

HE 染色 ×100

写真 6



投与例肝。著変は認められない。

HE 染色 ×400

肺臓, 副腎, 甲状腺, 胸腺, カークスでは著変が認められなかった。

3. 組織所見 (写真 1~6)

子宮: 対照例投与例とも内膜上皮の分泌像が見られるが, 投与例において内膜上皮が幾分その高さを減じている。間質の線維化傾向は両群例に見られる (写真 1, 2)。

卵巣: 対照例では種々の発育段階にある卵胞および黄体が見られ, 投与例でも卵胞の発育は阻害されてないが黄体は全く見られない (写真 3, 4)。

副腎および肝: 著変が見られない (写真 5, 6)。

表 3 E. t. N. T., E. E. M. E., 1 年間投与による各臓器の P<sup>32</sup> Uptake (C. P. M/mg)

臓器区分	肝	臓	腎	臓	脾	臓	子 宮	卵 巣	甲状腺
投与群 A	0.7936	1.1094	2.238	0.322	2.066	0.595			
投与群 B	0.567	0.871	1.627	0.300	1.884	0.433			
対 照 群	0.517	0.663	1.293	0.333	1.972	0.358			

4. 臓器の P<sup>32</sup> uptake (表 3)

磷酸は核酸の構成成分であり, また種々の物質の代謝に関与するので, 細胞活動の指標として P<sup>32</sup> を用い, 各臓器における磷酸代謝を検索した。

P<sup>32</sup> は解剖の 24 時間前に 10 μc/100 g 体重を Na<sub>3</sub> P<sup>32</sup> O<sub>4</sub> の形で皮下注射し, 屠殺後直ちに臓器を剔出し, その一部を測定用資料皿の上にて乾燥, 重量測定後 GM-管により総カウント数を計測し, 臓器 1 mg 当りの 1 分間のカウント数 (cpm/mg) を算出した。

その結果, 肝, 腎, 脾, 子宮, 卵巣, 甲状腺における cpm/mg は投与群, 対照群の間に著差は認められない。

表 4 E. t. N. T., E. E. M. E., 1 mg/day 1 年間投与による副腎アスコルビン酸濃度

測定区分	副腎重量 (mg)	アスコルビン酸 (γ)	アスコルビン酸濃度 (γ/100 mg)
投与群 A	31.6±1.3	86.8± 2.8	278.2±20.5
投与群 B	37.0±4.3	92.8±32.9	251.6± 6.1
対 照 群	29.8±2.0	76.7±28.1	256.8±15.7

表 5 E. t. N. T., E. E. M. E., 1 年間投与による肝臓及び甲状腺機能検査

測定区分	総蛋白 (%)	A/G	ビリルビン	T. T. T.	コレステロール (mg/dl)	アルカリフォスファターゼ (単位)	P. B. I. (γ/dl)
投与群 A	8.0	0.5	0	0.7	143	11.1	4.34
投与群 B	7.8	0.7	0	0.6	139	11.6	4.97
対 照 群	8.7	0.6	0	0.7	150	10.3	5.90

5. 副腎アスコルビン酸に対する影響 (表 4)

各群の動物の右側副腎の総アスコルビン酸量を Roeら<sup>2)</sup>の方法で測定し, 100 mg 当りのアスコルビン酸量を算出した。各投与群とも対照群との間に著しい差はなかった。

6. 下垂体ゴナドトロピン活性におよぼす影響 (表 5)

Steroids 投与による下垂体ゴナドトロピン活性の抑制および投与終了 2 週後における復元度を高木, 小林のマウス子宮重量法<sup>4)</sup>により行つた。各群のラット下垂体からゴナドトロピンを抽出し, 下垂体 1/4 個, 1/8 個および 1/16 個に相当する量の抽出液を 1 群 5 匹づつの幼若雌マウスに注射し, 子宮重量の 100% 以上増加を示すものを陽性として陽性率を算出した。

その結果は, 子宮重量増加陽性率は 1/8 個では 100 γ-投与群 40%, 20 γ-投与群 60%, 対照群 60% で, 100 γ-投与群はやや少いが, 20 γ-投与群は対照群と全く変わらない。1/4 個でも 100 γ-投与群は 60% 対照群 80% に比してやや少いが, 20 γ-投与群は 80% では対照群と同じであった。また 1/16 個では陽性率はいずれも 0 であった。

表 6 E. t. N. T., E. E. M. E., 1 年間投与による下垂体中 Gonadotropin 量(陽性率)

検 体	下垂体個数		
	4/1	1/9	1/16
投 与 群 A	60	40	0
投 与 群 B	80	60	0
対 照 群	80	60	0

7. 肝臓および甲状腺機能\*(表 6)

肝機能の指標として, 血清について総蛋白量, A/G \*\*, 総ビリルビン量, T. T. T. +, 総コレステロール量, アルカリフォスファターゼ活性を検査した。100 γ-投与群, 20 γ-投与群ともに対照群と近似の値を示し, 被検 Steroids 1 年投与による影響は見られなかった。

甲状腺の分泌機能を示す P. B. I. \* 値も各投与群と対照

\* 慶応病院中央検査室臨床化学科に検査を依頼した。

\*\* Albumin/globulin

+ Thymol turbidity test

\* Protein bound iodine

表7 E. t. N. T., E. E. M. E., を1年間投与, 投与中止後1ヵ月間における交尾率及び妊娠率

検体	率	交尾率	妊娠率
投与群 A		8/20 40%	2/8 25%
対照群		12/20 60%	4/12 33.3%

群との差がなく, 甲状腺に対しても影響がないことがわかった。

#### 8. 交尾率および妊娠率 (表7)

EtNT-EEME 1ケ年間投与終了後 100 $\gamma$ -投与群および対照群よりおのおの20匹ずつを用い, 5匹1群とし, 1群に2匹ずつ健康雄ラットを配して1ケ月間交尾および妊娠の有無を観察し, 交尾率, 妊娠率を算出した。交尾の有無は毎日膣 Smear を採取し, 精子の確認により判定した。

その成績は, 交尾率は対照群の20匹中12匹, 60%, に対し, 投与群は20匹中12匹, 40%, でやや低下を示し, 妊娠率においても対照群で交尾した12匹中4匹, 33%, に対し, 投与群は8匹中2匹, 25%, で, 投与群は対照群に比しやや低下が認められた。

#### 考 按

EtNT-EEME 配合剤は欧米で経口避妊ならびに月経困難症治療の目的ですでに臨床に應用されており, 本邦においても臨床実験の段階より進んで今や実用化を待つばかりの状態であるが, 人体に應用する場合の用量は各製品とも EtNT として1日量2~5mgで, これに $1/100 \sim 1/20$ 量の EEME が配合されている。今回の実験に用いた EtNT-EEME はラット1匹1日当り20 $\gamma$  および100 $\gamma$  であるから, 体重で換算すると1人1日約5mg および25mg となり, 前者はほぼ婦人の常用量であるが, 後者はその約5倍である。またラットの性周期は約5日であるから, ラットに1カ年間投与したことは性周期で換算すると婦人に約6カ年間投与したことになる。一方新田<sup>9)</sup>の研究によれば, ラットにおいてEtNTの経口投与による Progestational 作用は Ethinyltestosterone の10倍である以外に, 極く弱い Estrogenic 作用と弱い Androgenic 作用および比較的強い Anabolic 作用を有し, 被検 19-Norsteroids のうちではもつとも強い下垂体ゴナドトロピン抑制作用を示した。さらに藤井<sup>10)</sup>は, EtNT-EEME 配合剤を1mg/ラット/日の割合で3カ月間経口投与し, 下垂体ゴナドトロピン値は対照の20%に減じたと報告している。しかるに本実験の結果では, 常用量に相当する20 $\gamma$ /ラット/日1カ年間投与で排卵抑制

は明かに認められたが, 常用量の5倍に相当する100 $\gamma$ /ラット/日1カ年間投与しても性器にある程度の影響が見られたのみで, その他の諸臓器には大きな変化はなく下垂体の Gonadotropic potency も著しい影響をうけなかつた。また1カ年間連続投与終了後交尾率および妊娠率はやや低下するようであるが, 繁殖力は充分保有されていた。このような成績から, 婦人に EtNT-EEME を1日2~5mg 数年連続投与しても諸臓器に著しい影響はなく, 投与中止後受胎能力は速かに回復するものと推定される。しかしながら婦人の結婚による妊娠可能期間を25年とし, その間わりに2~3回の妊娠を許すとしてそれによる生理的不妊期間を約5年とすれば, 残り約20年間が避妊の対称となり得るわけであるから, そのような長期に俟る EtNT-EEME 服用の影響を推測する根拠は別の研究にまたねばならない。

#### 総 括

17-Ethinyl-19-Nortestosterone と Ethinylestradiol 3-Methylether との配合剤 (EtNT-EEME) を1日1匹当り100 $\gamma$  および20 $\gamma$  宛1カ年間成熟雌ラットに経口投与し, 体重ならびに各臓器の重量, 機能におよぼす影響を検索し投与終了後の性機能の復元状況をも観察した。その結果は:

1) 体重の推移および死亡率は投与群と対照群との間に著しい差はなかつた。

2) 臓器重量では子宮, 卵巣, 下垂体, 腎, 肝, 脾, 心, 肺, 副腎, 甲状腺, 胸腺の各臓器およびカーカスとも著変が認められなかつた。

3) 組織所見では投与例において子宮内膜上皮の高さがやや減じており, 卵巣には黄体形成が無く, 排卵の抑制が認められたが, 卵胞の発育は阻害されていなかつた。

副腎および肝には著変は認められなかつた。

4)  $P^{32}$  投与各臓器の cpm/mg は投与群と対照群との間に著しい差はなかつた。

5) 副腎アスコルビン酸濃度は投与群と対照群との間に著差は認められなかつた。

6) 幼若マウス子宮重量法による下垂体の Gonadotropic potency は EtNT-EEME の100 $\gamma$  1カ年間投与によりやや低下を示した。

7) 肝機能, 甲状腺機能にも影響は見られなかつた。

8) EtNT-EEME 1カ年投与後の1ヵ月間において交尾率, 妊娠率はともにやや低下が認められたが, 繁殖力は充分保有されていた。

以上により, 婦人に EtNT-EEME 2~5mg/日数年間経口投与しても安全であり, 投与を中止後受胎能力は

速かに回復することが推定される。

本稿の要旨は第 35 回日本不妊学会関東地方部会(昭和 36.7.4)において小林により報告された。

同研究にあたり、御指導御協力を賜った慶応義塾大学病院臨床化学工藤愛子博士、東京歯科大学生化学鈴木竜太助教授に深甚の謝意を表します。

#### 文 献

- 1) Pincus, G.: Acta Endocrinol. Suppl. 28 : 18 (1956).
- 2) Djerassi, C., Miramontes, L. & Rosenkranz, G.: J. Am. Chem. Soc. 76 : 4092 (1954).
- 3) Roe, J. H., Mills, M. B., Oesterling, M. J. & Damron, C. M.: J. Biol. Chem. 174 : 201 (1948).
- 4) 高木, 小林: ホと臨床, 6 : 1138 (1958).
- 5) 新田: 順天堂医誌, 6 : 251 (1960).
- 6) 藤井その他: 日不妊学会誌, 10 : 135 (1965).

### Basic Study on Effect of Compound Preparation of 17 $\alpha$ -Ethinyl-19-nortestosterone and Ethinylestradiol-3-methylether as Oral Contraceptive Drug — Effect of 1 Year Administration in Rats

Haruhiro Ando, Osamu Kobayashi, Kameo Nakanowatari, Yoshio Hiramatsu and Masaaki Tarutani

Biological Research Laboratory, Teitoku Hormone Mfg. Co., Ltd. Kawasaki

The compound preparation of 17  $\alpha$ -ethinyl-19-nortestosterone and ethinylestradiol-3-methylether (100:1) was given orally to adult female rats in doses of 20 and 100  $\gamma$ /rat/day for 1 year.

Noremarkable differences in growth curves, fatality, weight of organs, and  $P^{32}$ -uptake of organs were noted between the experimental and the control groups. Histological examination of the ovary revealed inhibited ovulation and no formation of corpus luteum, but the development of follicles was not impaired. The functions of the adrenal glands, liver, and thyroid gland were not affected. The gonadotropic potency of the hypophysis was slightly depressed in the 100  $\gamma$ -group. The rates of copulation and gestation were rather decreased, but the reproductive power was well maintained.

## リング挿入前後の子宮内膜の病理組織学的観察

### Histological Observations of the Endometrium Before and After the Insertion of Contraceptive Ring into the Uterus

新宿赤十字産院 (院長 鈴木武徳)

吉田 照 男      奥 田 幸 子      北 村 勉  
Teruo YOSHIDA      Sachiko OKUDA      Tsutomu KITAMURA  
藤 巻 京 子      有 馬 て る      吉 田 実 子  
Kyoko FUJIMAKI      Teru ARIMA      Jituko YOSHIDA

従来から、避妊リング挿入に関して、その人体に及ぼす影響に就いては、各種の分野から研究が成されており、その際の子宮内膜組織の病的学的所見についても、いくつかの報告が見られている。今回、われわれは、ポリエチレン避妊リング挿入前後の子宮内膜組織について、リングを挿入直前に採取した内膜組織をA群、リング除去の際に採取したものをB<sub>1</sub>群、この除去したリングに附着して来た内膜組織をB<sub>2</sub>群として、この三群の子宮内膜組織について病理的立場から比較検索をほどこした。また、リング挿入および抜去は、一応子宮内膜増殖期の時期に行い、リング挿入期間は、5カ年ないし2カ年である。

上記の三群の子宮内膜組織の病理所見を要約すると、リング挿入後の内膜組織であるB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>群の一部において、フィブリン析出、石灰沈着と考えられる小病巣が見られるとともにA群よりもわずかな程度であるが、滲出性炎症性変化が強く観察された。しかし、リング挿入により、その子宮内膜組織には、悪性腫瘍性変化はもとより組織の萎縮、増殖等はみられず、また子宮内膜の周期性変化にも異常は観察出来なかつた。

以上の所見から見て、リング挿入は子宮内膜に少なくとも無影響ではないが、憂慮すべき所見をもたらすものではないと考える。

#### はじめに

従来から避妊リング挿入に関して、その人体に及ぼす影響に就いては、各種の分野から研究が成されており、その際の子宮内膜組織の病理学的所見についてもいくつかの報告が見られている。しかし現在までの所、それらの報告は、リング抜去の際の内膜組織を主として取り扱っているため、今回われわれは、リング挿入前にも内膜組織を採取し、あわせて病理的立場から比較検索を施して見たのでわずかの症例であるが報告する次第である。

#### 1. 実験方法

今回使用した避妊リングは、ポリエチレン螺旋リングである。また採取した子宮内膜組織は次の三群に大別して検索を施した。

A群：リング挿入する直前に内膜搔爬術を行い、採取した子宮内膜組織。

B<sub>1</sub>群：リング抜去する際に内膜搔爬術を行い採取した子宮内膜組織。

B<sub>2</sub>群：リング除去の際にそのリングに附着して来た内膜組織。

これら3群の子宮内膜組織について、次の5項目について、病理学的立場から検索をほどこして見た、①子宮内膜の周期性変化の異常の有無について、②炎症性変化について、③循環障害(出血、充血、浮腫、血栓形成、等)④萎縮および増殖性変化、⑤悪性腫瘍性変化について

搔爬により採取した子宮内膜組織は、いずれも型のごとく、10%ホルマリン液固定、パラフィン包埋後、Hematoxyline-eosine 染色(H-E)、必要に応じて Mallory 染色、PAS 染色(Periodic acid Schiff reaction)、燐タングステン酸ヘマトキシリン染色(PTAH 染色)、鍍銀染色、鉄染色、von Kóssa's sibuer nitrate method 等をも行った。

#### II) 症例

症例は、次の表に示すごとく、(表1)22例で、妊娠歴の項では、分子は既往分娩回数を、分母は流産回数を示

表 1

症例番号	ブロック番号	年齢	妊娠歴	月経周期	リング		
					挿入期間	挿入時期	除去時期
1	2	32	Ⅱ/4	20日	1年	22日	24日
2	4	38	Ⅳ/4	30	1	10	22
3	5	31	Ⅳ/3	30	1	6	6
4	8	29	Ⅱ/1	30	1年6ヵ月	10	19
5	10	27	Ⅰ/1	30	5	18	1
6	11	38	Ⅳ/3	28	1	3	7
7	13	28	Ⅰ/2	30	1	7	10
8	14	34	Ⅰ/2	30	10	25	12
9	16	43	Ⅱ/4	30	1	6	29
10	17	41	Ⅲ/1	30	1	10	28
11	20	38	Ⅱ/3	30	1	4	8
12	21	34	Ⅱ/2	不順	1	2	11
13	24	37	Ⅳ/0	30	1	6	17
14	27	37	Ⅱ/1	30	10	15	9
15	29	39	Ⅳ/2	30	1	7	8
16	36	34	Ⅲ/3	25	1	10	15
17	38	30	Ⅱ/1	不順	1	8	24
18	39	27	Ⅰ/1	30	1	6	11
19	41	31	0/3	28	1	21	25
20	43	38	Ⅳ/1	30	1	11	14
21	47	38	Ⅲ/1	32	2	17	17
22	66	30	Ⅱ/0	28	1	3	22

す。

またリング挿入時期、並びに抜去時期の数字は、月経開始第1日目から算定した日数を記載した。

### III) 成績

#### A群子宮内膜組織所見：

まずリング挿入直前に採取したA群子宮内膜に就いてみると、子宮内膜の周期性変化については、全例を通じて内膜採取時期と、それら内膜組織の形態像との間には異常なズレは認められなかった。

炎症性変化としては、まず生理的範囲と考えられる程度の極めて少数のリンパ球様細胞が間質組織に散見出来るものが12例にみられたほか、やや巣状にリンパ球様細胞浸潤が認められたものが、22例中5例に見られた。

(写真1)

間質の出血巣について見ると、22例中16例に多少なりとも間質に出血が見られたが(写真2)これらの出血巣に就いて、鉄染色を施してみたが、いずれも陰性であり、これらにみられた出血巣は恐らく、内膜組織採取の際に偶発したものと想像される。出血巣以外には、充血

浮腫、血栓形成等はみられず、組織の萎縮、増殖性変化並びに悪性腫瘍性変化等も認められなかった。

#### B<sub>1</sub>群子宮内膜組織所見：

今回検索を施した症例の範囲では、リングを挿入しても、子宮内膜の周期性変化には、異常なズレを示す症例は認められなかった。

間質のリンパ球様細胞浸潤については、A群と同様にまず生理的範囲と考えられる極めて少数のリンパ球様細胞が散見出来るものが、11例に見られたほか、やや巣状に認められるものが、22例中4例にみられた。その他、症例6では間質の毛細管と思われる中に、軽度の Leukostasis が認められた。(写真3)

間質に軽度の浮腫が3例に見られた。(写真4)

わずかながら間質の血管に拡張が見られるものが1例に認められた。(写真5)

間質に出血巣が多少なりとも7例に認められたが、いずれも鉄反応は陰性を示した。

その他、子宮腺がやや不規則な形態を示し、間質が軽度に線維性で、組織学的にみて、Dysfunctional の子宮内膜を思わせる1例が認められたが(写真6)リング挿入前の内膜の検索が出来なかつたため、もともと Dysfunction があつたものか、あるいはリング挿入により、二次的にこれが起つたものかは、臨床歴にも異常がないので、どちらと決めかねるが、この場合、恐らく、直接原因がリング挿入によるものとは考え難い。

#### B<sub>2</sub>群子宮内膜組織所見：

リング附着内膜組織においてもその子宮内膜周期性変化に就いては、B<sub>1</sub>群同様、異常なズレは全例を通じて認められなかった。

間質のリンパ球ないしリンパ球様細胞浸潤についてはまず、生理的範囲と思われる程度の浸潤は14例に見られた。その他1例は、やや巣状の浸潤を示した。

その他、症例3では、毛細血管腔およびその周囲組織の一部にかけ、フィブリンの折出を思わせる所見が認められた。(写真7)

間質の軽度の出血巣は6例に見られたが、鉄反応は、いずれも陰性所見を示した。

その他、症例4では、間質の一部にH-E染色で、好塩基性に染る無構造な同心円状の小病巣が見られたが、これは恐らく石灰沈着巣と考えられる。(写真8)

また症例10では、組織の一部に巨細胞類似の細胞が見られたが、周囲組織との関係が明らかでなく、あるいは上皮性細胞が集合して巨細胞様形態を示したものかもしれず、真の意味で巨細胞かどうか判定しかねる。(写真9)

## IV) 要約ならびに考按

以上のべた組織所見を要約すると、次の表のごとくなる。

各子宮内膜の病理学的所見の要約

	A群	B <sub>1</sub> 群	B <sub>2</sub> 群
周期性変化のズレ	0例	0	0
間質の散在性リンパ球浸潤 (まず生理的範囲と考えられる)	12	11	14
リンパ球様細胞がやや巣状に 認められるもの	5	4	1
間質の出血巣	16	7	6
間質の浮腫		3	
充血		1	
間質のやや線維化		1	
フィブリン析出		1	
間質の石灰沈着			2
巨細胞を思わせる細胞の出現			1
悪性腫瘍性変化	0	0	0

今回観察した症例の範囲では、A、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> 子宮内膜群を通じてその子宮内膜の周期性変化には異常なズレは認められなかった。

間質のリンパ球ないしリンパ球様細胞浸潤であるが、まず生理的範囲と考えられる程度の極めて少数のリンパ球様細胞が散見出来る物は挿入前、挿入後共に全例の約半数に見られた。その他、やや巣状に認められるものが4~5例に認められた。

すなわち炎症性変化について強いていうならばリング挿入に関係あるB<sub>1</sub>~B<sub>2</sub>群子宮内膜では軽度であるが、間質の充血、浮腫、フィブリン析出、石灰沈着巣等が見られることから、滲出性一炎症性変化がA群に比較してやや強いと考えてもよいと思う。

間質にみられる出血巣であるが、A群を含めて、全例の約半数にみられたが、臨床歴その他鉄染色等の所見を総合してみても、これは真の意味での出血巣というよりも、内膜採取のとき二次的に生じたものと考えられる。

間質組織がやや線維性となり、子宮腺形態の不規則な内膜がB<sub>1</sub>群の1例に認められたが、遺憾ながら、リング挿入前の内膜組織が標本として採取出来なかつたので不明であるが、リング挿入期間、同様所見を示すような症例が他にみられなかつた等と考え合わせるに、この原因を直接リング挿入に結び合わせることは、むしろ危険ではないかと考える。

悪性腫瘍性変化は全例を通じて全く認められなかつた。

避妊リング挿入に関する子宮内膜組織所見について

は、古くは Graefenberg(1928)に始まり、現在までいくつかの報告がなされており、リングが直接に子宮筋層、その他に迷入したための障害まで含めると、かなりの症例が報告されている。

しかし、リング子宮内膜に及ぼす影響については報告者によりその見解には可成りの幅があり、太田(1934)、橋本(1952)等のごとく、リング挿入による組織所見を比較的軽度であると見るものもある反面、沢崎(1937)、甲斐(1961)等のごとく少なからずその影響を無視出来ないとするものもあつて、現在の所では、リング使用に就いては、賛否両論が並立している現状である。

たとえば子宮内膜の間質にみられる浮腫についても、甲斐(1961)は8例中6例に、針間(1963)は30例中16例に認めている。

これが炎症性変化となると判定基準が難しいためか、最近の文献では Jessen, D (1963) は約10%に慢性子宮内膜炎を Willson(1964)等は19%にこれを認めており、本邦においても1%~約40%に近い報告すらある。

しかし、ここで一連の炎症性変化を問題にするならば内膜組織の周期性変化にもとづく、いわゆる生理的範囲とでもいうべき、充血、浮腫、細胞反応等を十分考慮すべきであつて、いくつかの内臓組織を比較する場合には、同時期の内膜について観察を施さないと大きなあやまちを犯し、いたずらに%を求めることはむしろ危険である。この事実に基づいては針間(1963)も警告を発している。われわれもこの問題に就いては、以前より痛感する所であり、したがって全症例につきリング挿入および抜去を一定の時期に定めてその内膜を検索するように努力して来た。すなわち、この場合、生理的に間質に細胞反応の出現する分泌期前後はさけて増殖期にその観察点を置くように心掛けている。また、内膜所見を問題にする以上、リング抜去時のみの内膜所見でこれを論ずるのは甚だ危険を伴うものと考え、これも増殖期に相当して、いわば各症例の対照群とでもいうべきしかも同一人についてリング挿入前の子宮内膜をも合せて採取し検索した次第である。

## V) 結言

ポリエチレン螺旋リング挿入前後の22例の子宮内膜につき、病理組織学的立場から比較検索を施したが、子宮内膜の周期性変化には異常はみられなかつた。滲出性一炎症性変化は、リング挿入に関係する内膜群にやや強く認められた。出血巣はリング挿入前後の約半数の症例にみられたが、真の意味での出血巣とは考え難い。また内膜組織の増殖、萎縮、悪性腫瘍性変化は認められなかつた。

以上の所見からみて、今回検索した症例の範囲では、

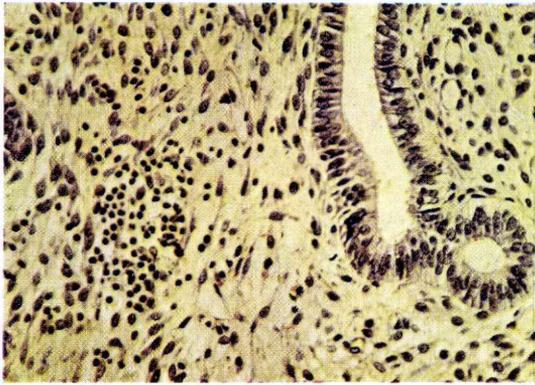


Fig. 1

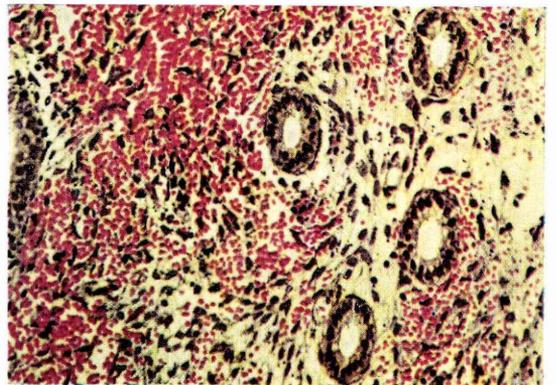


Fig. 2

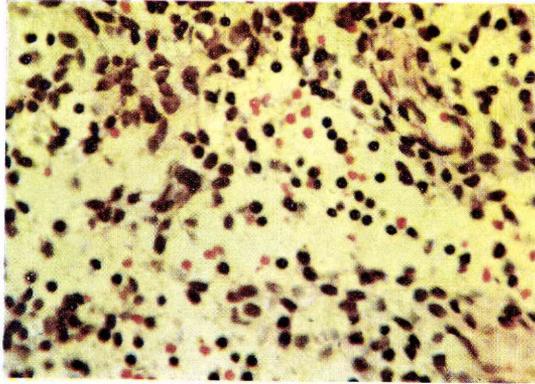


Fig. 3

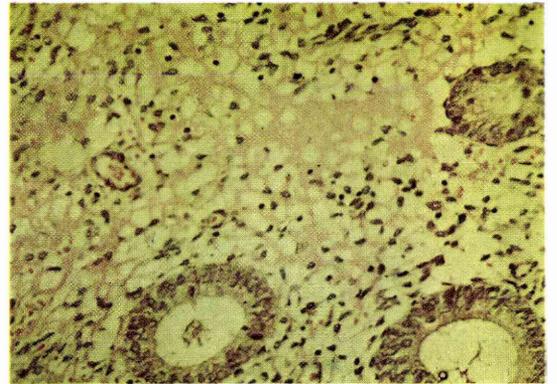


Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

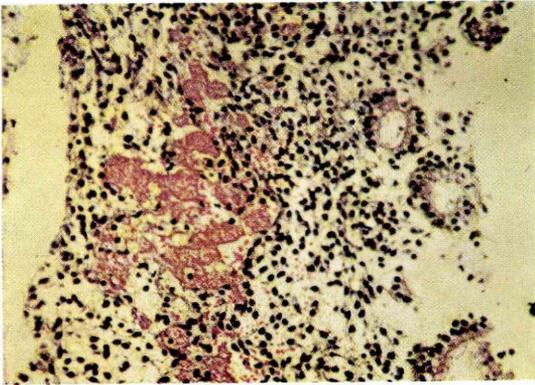


Fig. 7

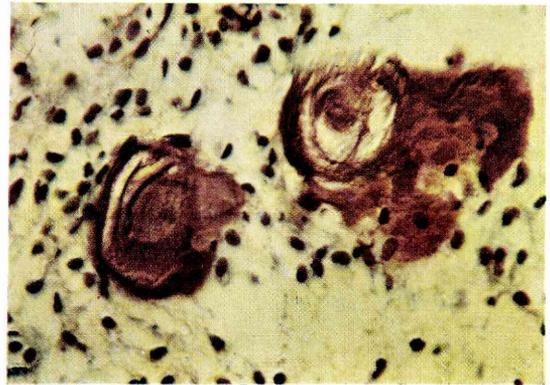


Fig. 8



Fig. 9

写 真 の 説 明

- 写真 1 : 症例 3 間質に軽度のリンパ球乃至リンパ球様細胞の巢状浸潤を示す。
- 写真 2 : 症例 6 間質の出血巣を示す。
- 写真 3 : 症例 6 軽度の Leukostasis を示す。
- 写真 4 : 症例 13 間質の浮腫を示す。
- 写真 5 : 症例 20 間質の軽度の充血を示す。
- 写真 6 : 症例 18 子宮腺は不規則で間質が線維性である事を示す。
- 写真 7 : 症例 3 フイブリン析出を示す。
- 写真 8 : 症例 4 間質の一部の石灰沈着を示す。
- 写真 9 : 症例 10 巨細胞様細胞を示す。

リング挿入は子宮内膜に無影響ではないが、憂慮すべき所見をもたらすものではないと考える次第である。

稿を終るに臨み、御指導を頂いた東京医科大学第2病理学教室、佐々弘教授に深謝いたします。

(本稿の要旨は第37回日本不妊学会関東地方部会にて発表した。)

## 文 献

- 1) 太田武夫：近畿婦会誌，17(1)：141 (1934)。
- 2) 沢崎千秋：日婦会誌，32(7)：1376 (1937)。
- 3) 橋本清：産婦の実際，1(7)：395 (1952)。
- 4) 吉田照男：産と婦，24(6)：525 (1957)。
- 5) 安田義男：産と婦，23(1)：76 (1957)。
- 6) 鈴木正勝：産婦の世界，9(6)：629 (1957)。
- 7) 三井武：臨床婦産，14(5)：461 (1960)。
- 8) 甲斐一郎：産婦の世界，13：1785 (1961)。
- 9) 村田武司：臨床婦産，15(9)：745 (1961)。
- 10) 針間法人：臨床婦産，17(4)：333 (1963)。
- 11) 甲斐一郎：産と婦，12：1579 (1965)。
- 12) *Jessen, D. A.*： *Am. J. Obst. & Gynec* 85：1023 (1963)。
- 13) *Willson, J. R.*： *Am. J. Obst. & Gynec* 15：803 (1965)。

## Histological Observations of the Endometrium Before and After the Insertion of Contraceptive Ring Into the Uterus

**Takenori Suzuki, Teruo Yoshida, Tsutomu Kitamura, Teru Arima, Kyoko Fujimaki and Jitsuko Yoshida (Tanaka Hospital)**

Shinjuku Red Cross Hospital, Tokyo  
(Director: Takenori Suzuki)

Studies on the influence of the contraceptive ring at the uterus against human body have been made from various clinical view-points, and some pathological findings on the endometrial tissues in the use of the contraceptive ring have also been reported. These reports, up to the present, are mainly concerned with the investigations of the endometrial tissues only after extracting the contraceptive ring.

In the present studies, however, the authors have tried the comparative investigations from the pathological view-points on the endometrial tissues before insertion and after extraction of contraceptive

ring made of polyethylene in spiral form.

The results obtained from the present studies are reported here.

As the materials employed in the present studies, endometrial tissues were collected in classifying into the following three groups.

Group A: Endometrial tissue collected before inserting the contraceptive ring

Group B<sub>1</sub>: Endometrial tissue collected after extracting the contraceptive ring

Group B<sub>2</sub>: Endometrial tissue collected in attaching with the contraceptive ring

The authors have made pathological observations on the following subjects:

1. With or without the abnormality on the periodical alterations in the endometrial tissues
2. Inflammatory alterations
3. Disturbance of circulation
4. Atrophy or proliferating alterations
5. Malignant tumorous alterations, etc.

A total of 22 cases were subjected in the present studies, and the period of the ring-insertion varied from 5 months to the longest 2 years.

Collection of the endometrial tissues was performed at the time of its proliferation.

As the results, there was no abnormal differences observed among the above three groups of the endometrial tissues.

Some bleeding lesions (spots) were observed in the interstitial tissues of each group of the endometrial tissues, but these bleeding lesions were considered, by the authors, to be caused accidentally on the occasion of the collecting the endometrial tissues.

As for the inflammatory alterations, there observed a very slight degree of interstitial congestion, edema, fibrin-eduction and calcereous sedimentation. Therefore, the exudative and inflammatory lesions (alterations) observed in Group B<sub>1</sub>-B<sub>2</sub> seem to be more reverer than those observed in Group A.

Throughout all the groups, there were no noticeable alterations observed on the proliferation of the endometrial tissues, atrophy and malignant tumorous lesions.

In conclusion, the authors consider from the present studies that it is not a matter of serious consideration to use contraceptive rings at the endometrium, although it is not to say that the use of the contraceptive ring has entirely no influence on the endometrial tissues.

# N-コハク酸グルコサミン銅による 排卵誘発に関する基礎的研究

Studies on the Induction of Ovulation by Copper  
N-succinyl Glucosamate in Rabbits

東北大学医学部産婦人科教室

九嶋 勝司 安部 徹良 京野 春雄  
Katsuji KUSHIMA Tetsuro ABE Haruo KYONO

Dept. of Obstet. & Gynec., Tohoku University School of Medicine  
(Director: Prof. Dr. K. Kushima)

医化学総合研究所 (京都)

志多 半三郎  
Hanzaburo SHIDA

I-Kagaku-Sogo-Kenkyujo (Medio-chemical Research Laboratory) (Kyoto)

銅塩による排卵誘発は排卵機構の解明のみならず、その臨床応用の面で極めて興味ある問題である。われわれは、従来から排卵誘発剤としての銅塩の臨床応用に関して研究してきた、今回は、N-サクシニール・グルコサミン銅(以下 Cu-N-SG と省略)を用いて、その排卵誘発作用を検討したので報告する。

まず3週間以上隔離飼育した体重2.3 kg以上の非発情成熟雌家兎に Estradiol-17 $\beta$  Benzoate 0.1 mg(懸濁液)を1日1回、2日間皮下注射した。第3日目に、種々の量の Cu-N-SG およびグルコン酸銅(以下 Cu-G と省略)を種々の濃度で耳静脈より静注し、48時間後に排卵の有無を検査し、両者の排卵誘発作用および毒性を比較した。同一の投与方法で比較すると Cu-N-SG は Cu-G に比し、排卵誘発作用が強力で毒性は低かった。従って、Cu-N-SG は、従来、最も排卵誘発作用が強力で毒性が低いとされていた Cu-G よりもさらに臨床応用の可能性が大きいと考えられる。

## 緒言

無排卵症の治療法として種々の排卵誘発法が行われているが、いまだ確実な方法は見出されていない。現在、最も初効果的な方法と考えられているのは、Gonadotrophin による排卵誘発法であるが、その投与中に卵巣の腫大、連続投与による Antigonadotrophin の産生、あるいは、“所謂抗 Gonadotrophin 療法性”無排卵症の存在など多くの問題を含んでいる。これは Gonadotrophin による人工排卵が自然排卵とかなり異った形の排卵であることがその一つの原因であると考えられる。

一方、醋酸銅および硫酸銅が家兎で排卵を誘発するこ

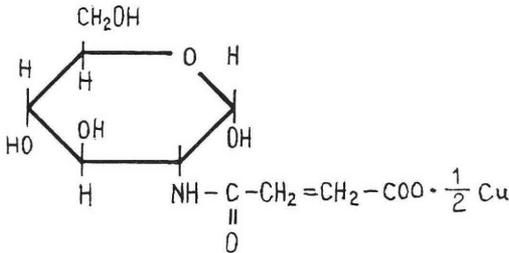
とが報告されて以来、その他の種々の銅化合物についても同様に家兎における排卵誘発作用の検討がなされてきており<sup>1-9)</sup>、この排卵誘発作用は間脳に存在すると考えられている“性中枢”に対する銅化合物の直接作用であると推定されるなど多くの知見が得られている。しかし銅化合物の排卵誘発作用を臨床的に応用しようとする研究は少ない。

著者らは、すでに、自然排卵に近い形の排卵誘発法を開発する目的で、種々の銅化合物の排卵誘発作用および毒性を検定し、排卵誘発剤としての臨床応用の可能性を検討してきた。衆知のごとく、銅化合物には毒性の強いものが多いが、著者らは、醋酸銅、硫酸銅の他、フェノ

ールスフオン酸銅, アミノ醋酸銅, サリチル酸銅, クロロフィル銅, アルブミン銅等種々の銅化合物を合成して, これら銅化合物の排卵誘発作用および毒性を検定した<sup>10-12)</sup>. その結果グルコン酸銅が排卵誘発作用を有する銅化合物のうち, 最も毒性が少ないことが分つた. しかし, これを臨床的に排卵誘発剤として使用した場合, 排卵誘発量の投与で希ながら Hämolyse を起すことがあり, 副作用が無いわけではなかつた. 従つて, 排卵誘発作用があり, しかも, さらに副作用の少ない銅化合物を見出すために以下の実験を行つた. すなわち, 志多が第 1 図

第 1 図 N-コハク酸グルコサミン銅

構造式



分子量: 310

銅含有量: 理論値 10.24 %

測定値 9.4 %

性質: やや吸湿性, メタノール, 水に可溶  
エタノール難溶, エーテル不溶

に示すような N-コハク酸グルコサミン銅を合成し, その排卵誘発効力および毒力を家兎について検定し, グルコン酸銅と比較した.

実験材料および実験方法

体重 2500~3500 g の雌性成熟家兎 5 匹あるいは 10 匹宛 1 群とし, 試験開復により排卵してないことを確かめた後, Estradiol benzoate 0.1 mg を 1 日 1 回宛 2 日間皮下注射し, 第 3 日目に N-コハク酸グルコサミン銅あるいはグルコン酸銅を生理食塩水に溶解し, 体重 1 kg 当り種々の量を耳静脈内に緩徐に注射した. 静脈内注射より 48 時間後に開復し, 排卵の有無を検索した. 排卵誘発効力は 50 % 排卵誘発量 (ED<sub>50</sub>) により表現し, Bliss の方法 (Probit 法)<sup>13-15)</sup> により算出した. 次に, 毒性を検定するために, 同様の方法により, 比較的大量を投与し, 50 % 致死量 (LD<sub>50</sub>) を算出し, 毒力を表現した. なお, 両銅化合物の排卵誘発効力および毒力を比較するために上記の方法に 4 点法を応用し, 排卵効力比および毒力比を求めた.

実験成績

本銅化合物の 50 % 排卵誘発量は 5.18 mg/体重 kg, 信

頼限界は 5 % の危険率で 3.30~7.78 mg/体重 kg であつた (第 1 表). この実験では静脈内注射後 48 時間以内に

第 1 表 N-コハク酸グルコサミン銅の排卵誘発作用

投与量 (mg/kg)	注射家兎数	排卵家兎数	排卵誘発率 (%)
2.0	5	0	0
4.0	5	2	40
6.0	5	3	60
8.0	5	4	80
10.0	5	4	80

ED<sub>50</sub> (50% 排卵誘発量) = 5.18 mg/kg

信頼限界 = 3.30~7.78 mg/kg (P=0.05)

死亡する家兎は無かつた. 50 % 致死量は 28.19 mg/体重 kg で, 信頼限界は 5 % の危険率で 27.94~28.23 mg/体重 kg であつた (第 2 表).

第 2 表 N-コハク酸グルコサミン銅の毒性

投与量 (mg/kg)	注射家兎数	死亡家兎数	死亡率 (%)
24.0	5	1	20
26.0	5	1	20
28.0	5	2	40
30.0	5	4	80
32.0	5	5	100

LD<sub>50</sub> (50% 致死量) = 28.19 mg/kg

信頼限界 = 27.94~28.23 mg/kg (P=0.05)

次に, 両銅化合物の排卵効力を比較するために, 排卵誘発実験に 4 点法を応用し, グルコン酸銅に対する N-コハク酸グルコサミン銅の排卵誘発効力比を求めた. 両銅化合物が同じ排卵誘発率を示す場合の, 各々の銅化合物の投与量の対数値の差の真数によつて排卵効力比を表現し, 第 3 表に示した, 4 点法による排卵誘発率から計算

第 3 表 グルコン酸及び N-コハク酸グルコサミン銅の排卵誘発効力の比較

銅化合物	投与量 (mg/kg)	注射家兎数	排卵家兎数	排卵誘発率 (%)
グルコン銅	5.0	10	6	60
	10.0	10	8	80
N-コハク酸-グルコサミン銅	4.0	10	4	40
	8.0	10	9	90

効力比 (N-コハク酸グルコサミン銅/グルコン酸) = 1.16

信頼限界 = 0.31~2.56 (P=0.05)

した. グルコン酸銅に対する N-コハク酸グルコサミン銅の排卵誘発効力比の平均値は 1.16 で, 信頼限界は 5

%の危険率で0.31~2.56であつた。すなわち、家兎における排卵誘発効力に関して、両銅化合物の間に有意差は認められなかつた。

次に、同様に、両銅化合物の毒力を比較するために4点法によつて毒力比を求めた。毒力比は、両銅化合物が同じ致死率を示す場合の投与量の対数値の差の真数によつて表現し、第4表に示した4点法による死亡率から計

第4表 グルコン酸銅及びN-コハク酸-グルコサミン銅の毒性の比較

銅化合物	投与量 (mg/kg)	注射家兎数	死亡家兎数	死亡率 (%)
グルコン酸銅	16.00	80	3	30
	19.69	80	9	90
N-コハク酸-グルコサミン銅	26.00	10	2	20
	32.00	10	8	80

毒力比(N-コハク酸-グルコサミン銅/グルコン酸)=0.62

信頼限界=0.53~0.80 (P=0.05)

算した。グルコン酸銅に対するN-コハク酸グルコサミン銅の毒力比の平均値は0.62で、信頼限界は5%の危険率で0.53~0.80であつた。すなわち、N-コハク酸グルコサミン銅の毒力は、グルコン酸銅の毒力の平均0.62倍であり、前者の毒力は後者に比して明かに低いことが示された。

### 考 按

上述のごとく、N-コハク酸グルコサミン銅の排卵誘発効力は、従来、排卵誘発作用を有する銅化合物のうち最も毒性が低いと考えられていたグルコン酸銅との間に有意差を示さなかつたが、毒力を比較すると、平均0.62倍でかなり低いことが分つた。従つて、前者の安全係数は後者よりも大きく、排卵誘発剤として臨床的に使用した場合、N-コハク酸グルコサミン銅はグルコン酸銅よりもかなり広い範囲の薬用量を安全に使用しうるものと考えられる。

銅化合物による排卵誘発の機序に関して、銅化合物が間脳におけるGonadotrophin-releasing Factorの生成を刺激し、Gonadotrophin特にLHの分泌を増加せしめることが推測されているが、銅化合物がそのままの形で作用するのか、または、銅イオンの形で作用するのかに關しては、いまだ結論が得られるに至っていない。本実験で使用した銅化合物の銅含有量は、グルコン酸銅が約13%、N-コハク酸グルコサミン銅が約10%であつたが、両銅化合物の50%排卵誘発の間には有意差は認められなかつた。従つて本実験では、これら銅化合物の排卵誘発作用が銅イオンの刺激作用によるとは考えにくい成績

であつた。しかし、なお今後の検討を要する問題である。

### 結 語

排卵誘発剤として臨床的に使用しうる、毒性の少ない銅化合物を開発する目的で、N-コハク酸グルコサミン銅を合成し、排卵誘発効力と毒力を検定し、グルコン酸銅と比較した。本銅塩を静脈内に投与した場合、50%排卵誘発量、50%致死量および安全係数は、それぞれ、5.18 mg/体重kg、28.19 mg/体重kg および5.44であつた。両銅化合物を比較すると排卵誘発効力には有意差は認められなかつたが、グルコン酸銅に対するN-コハク酸グルコサミン銅の毒力比は平均0.62で、後者の毒性は前者に比し、かなり低かつた。これらの実験結果より、N-コハク酸グルコサミン銅は、臨床的に排卵誘発剤として、グルコン酸銅よりもさらに安全に使用しうる可能性が大きいと考えられる。

### 文 献

- 1) Fevold, H. L., Hisaw, F. L. & Greep, R.: Physiol., 117, 68, 1936.
- 2) 小林: 日産婦会誌, 3, 375, 昭25.
- 3) Harris, G. W.: J. Physiol., 100, 231, 1941.
- 4) Bischoff, R. T.: Am. J. Physiol., 121, 765, 1938.
- 5) Brooks, C. M., Beadenkopf, W. G. & Bojar, S.: Endocrinol., 27, 878, 1940.
- 6) Dury, A. & Bradbury, J. T.: Am. J. Physiol., 139, 135, 1943.
- 7) Sawyer, C.H. & Markee, J.E.: Endocrinol., 46, 177, 1950.
- 8) 小林他: 日産婦会誌, 5, 31, 1952.
- 9) 津野: 日産婦会誌, 9, 165, 1957.
- 10) Kushima, K., Suzuki, M. & Watanabe, K.: Proc. Jap. Acad., 36, 380, 1960.
- 11) Watanabe, K.: J. Jap. Obstet. & gynec. Soc. 7, 236, 1960.
- 12) Suzuki, M., Hirano, M. & Kobayashi, M.: J. Jap. Obstet. & Gynec. Soc., 48, 47, 1961.
- 13) Bliss, C. I.: Ann. Applied Biol., 22, 131, 1937.
- 14) Bliss, C. I.: Ann. Applied Biol., 22, 307, 1937.
- 15) Bliss, C. I.: Quart. J. Pharmac. & Pharmacol., 11, 192, 1938.

Studies on the Induction of Ovulation  
by Copper N-succinyl Glucosamate  
in Rabbits

**Katsuji Kushima, Tetsuro Abe**  
and **Haruo Kyono**

Dept. of Obstet. & Gynec., Tohoku University  
School of Medicine

**Hanzaburo Shida**

I-Kagaku-Sogo-Kenkyujo (Medio-chemical  
Research Laboratory) (Kyoto)

With an aim to search copper compounds which  
is less toxic and can be used clinically as ovulation-

inductory agent, copper N-succinyl glucosamate was synthesized and its biological activity for induction of ovulation and toxicity was assayed, comparing with those of the copper gluconate.

ED<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub>, and safety index of the copper N-succinyl glucosamate were 5.18 mg/Kg, 28.19 mg/kg and 5'44, respectively. Although relative effectiveness for ovulation of the copper N-succinyl glucosamate to copper gluconate showed no significant difference between the both, relative toxicity of the former was 0.62 against the latter and the former was evidently less toxic. These results suggest that the copper N-succinyl glucosamate would be possible to be a clinical agent for induction of ovulation.

# 男性不妊に対する Coenzyme Q<sub>7</sub> の効果について

## Effect of Coenzyme Q<sub>7</sub> Upon the Male Sterility

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 石神襄次教授)

石 神 襄 次	古 玉 宏
Joji ISHIGAMI	Hiroshi FURUTAMA
谷 村 実 一	定 延 和 夫
Jitsuichi TANIMURA	Kazuo SADANOBU

Dept. of Urology: Osaka Medical College (Direct: Prof. J. Ishigami)

Page, A. C. あるいは Williams, W. L. 等により Coenzyme Q の動物精子運動性に対する効果が報告されていることから、われわれは Co Q<sub>7</sub> を男性不妊の治療に応用し有意の成績を得た。

36例の男性不妊患者に対し Co Q<sub>7</sub> を使用した結果、運動精子数の変動から判定して、著効13例・36.1%、有効6例・16.7%、稍々有効6例・16.7%、無効11例・30.5%の成績を得、約9カ月の観察期間中に4例11.1%の妊娠成立を見た。使用経験上、他剤無効の高度の乏精子症、特に無精子症に近いものに有効例の多かったことが印象的であった。本剤使用に関連して行った2、3の実験において、

1) 有効例には精液中アルギニン低値のものが多く、投与後アルギニン量の増加が著しい。2) Co Q<sub>7</sub> 投与により、大体4日目をピークとする尿中17-KS 排泄量の増加が見られる。3) Co Q<sub>7</sub> の投与ないし添加により、ラット睪丸組織の呼吸作用に有意の促進が見られる。

以上の結果、Co Q<sub>7</sub> の男性不妊に対する効果はユニークなものであり、今後なお検討に値するものと考えられる。

### I 縮言

Coenzyme Q (以下略 Co Q) は、コハク酸脱水素系酵素の活性に関与する助酵素として、その生体内代謝機構における意義が重視探究されているが、最近漸く本剤の臨床的応用に関心が持たれるに至った。

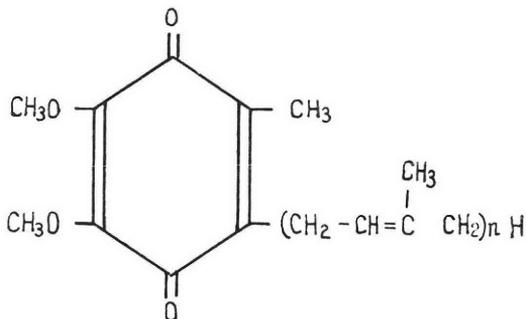
Co Q の構造式は第1図に示すごとく、ベンゾキノン核の2つのO-位置にメトキシ基とメチル基があり、イソ

プレンの重合した長い側鎖のついた構造を持っているが、その側鎖の数により Co Q<sub>1</sub>, Co Q<sub>2</sub>, Co Q<sub>3</sub>...と命名されている。

Co Q の生理作用として現在認められている事実は、杉村氏<sup>1)</sup>によれば大略次の3つに要約される。

- 1) 生体の電子伝達系への関与。
- 2) 酸化的磷酸化への関与。
- 3) 他のビタミンとの関連。

生物材料中の Co Q 分布状態を見るに、好氣的な細胞程 Co Q 含有量が高く、同一種にあつても好氣的に発育したもの程 Co Q 含有量が高い。しかも Co Q は比較的ミトコンドリア内に局在していて、ミトコンドリアから Co Q を抽出除去すると、コハク酸脱水素系酵素の活性が失われるが、Co Q 添加によりその活性が回復する。またミトコンドリア内に存在する Co Q の還元・酸化の速さが大体ミトコンドリア全体の電子伝達の速さに等しいなどの事実により、Co Q が電子伝達に関与していることが裏付けられている。さらにまた、酸化的磷酸化を



第1図 Coenzyme Q の化学構造

行うミトンドリアについて ADP を加えないと Co Q の還元型が増加するとの報告があり、Co Q が DPN 等と同様に酸化的磷酸化に与える電子伝達系の担体であることが認められている。

Co Q とビタミンとの関係については、特に VA および VE との関連が重視されている。VA 欠乏状態では Co Q の生合成が促進されて、肝内の Co Q 濃度が高まることが報告されており、これは Co Q 発見の端緒となった事実であるが、その原因についてはなお不明である。VE 特に動物における主な異性体である  $\alpha$ -トコフェロールは構造が Co Q に類似しており、ベンゾキノ誘導体に長いイソプレン側鎖のついた構造を有している。Morton 等は、VE 欠乏ラットでは肝内の VE は殆んど消失するが、Co Q 含有量は有意の変化を示さないと報告し、生体内における Co Q 生合成に対する VE の関連を否定しているが、Green 等は、VE 欠乏ラットの子宮内 Co Q 濃度の低下が、 $\alpha$ -トコフェロール添加により上昇することより、 $\alpha$ -トコフェロールが Co Q 合成酵素の生成を促進するか、または合成酵素の作用を促進すると推論している。

以上概略述べたとき Co Q の生理作用に基いて、運動に対する Co Q の影響に着眼した 2・3 の実験的報告が見られる。

Mann<sup>2)</sup> は、精子運動における伝達性のエネルギーは ATPase によって放出されると述べ、また Gray<sup>3)</sup> は、精子運動の間に細胞によって消費される ATP は精子細胞中で再生される必要がある、それは恐らく解糖作用若しくは呼吸酵素系での共軛反応によって行われるものであろうと述べている。Nelson<sup>4,5)</sup> は、電子顕微鏡による精子の細胞化学的研究の結果、コハク酸脱水素酵素と ATPase は共に精子鞭毛の収縮線維内に局在しているが、両者が密接な生理的共働作用を有することを認めたが、さらに ATP の酸化的再合成に関与する系統は、ATPase の活性維持に関与する系統と形態学的に密接な関連があることを指摘している。この事実、精子運動のため ATP の持続的供給を必要とする精子にとって合理的な機構と思われる。以上要するに、精子運動のエネルギーは ATP によって持続的に供給され、コハク酸脱水素系酵素が末梢呼吸機構内において、また Co Q がその生理作用から考えて、酸化的磷酸化への関与およびコハク酸脱水素系酵素の活性維持の両面より、共にコハク酸経路の酵素として ATP 産生に関与しているものと考えられている。

実際 Page<sup>6,7)</sup>等は、Co Q 添加による鶏精子の運動性維持に関する実験において、Co Q<sub>4</sub> の 6-Chromanol, Co Q<sub>2</sub> およびその 6-Chromanol ないしはそれらの Chrom-

anol form の添加により、1  $\mu$ g/ml では精子の 20% が、また 10~30  $\mu$ g/ml では 53~62% がそれぞれ 5~7 日間その運動性を維持し得ることを認め、またその内 Hexahydrocoenzyme Q<sub>4</sub> の Chromanol では 30  $\mu$ g/ml の添加によつて 2 週間運動性を維持し得たと報告している。Williams<sup>8)</sup> は、鶏・家兎・人について各々の精子呼吸に対する光線および化学物質の影響を検索した結果、Co Q には光線の影響のない場合、精子の呼吸作用を促進する効果のあることを認め、かつこの場合鶏においては Co Q<sub>10</sub> が有効であり、家兎においては Co Q<sub>3</sub>・Co Q<sub>4</sub> より Co Q<sub>1</sub> が、人においては Co Q<sub>3</sub> より Co Q<sub>1</sub> がより有効であつたと報告している。

以上述べて来たような Co Q の生理作用並に実験成績より考えて、男性不妊患者の精液所見改善上の効果を Co Q に求めんとする試みは、充分期待し得るものであり、前述の諸報告中にも、その可能性について言及されている。しかしながら、現在のところ実際に本剤を男性不妊患者の治療に応用した知見には接していない。

そこで今回われわれは、Co Q の一つである Co Q<sub>7</sub> を、明かに精子数の減少並に運動率の低下が原因と考えられる男性不妊患者の治療に応用して、予期以上の臨床効果を取め得たので報告すると共に、併せて行つた 2・3 の基礎的実験成績についても言及したい。

## II 臨床成績

昭和 39 年 2 月より 10 月までの期間中に、本学泌尿器科外来を訪れた 116 例の男性不妊患者の中、精路に通過障害を認めない症例の中から、比較的無差別に選んだ 34 名を Co Q<sub>7</sub> による治療対象とした。その内訳は、精子数  $40 \times 10^6/cc$  以下の所謂乏精子症 24 例、無精子症 6 例と、精子運動性が欠如ないしは極めて低下 (10% 以下) している精子死滅症または精子無力症 4 例であるが、この他に本学々生中の乏精子症患者 (未婚) 2 例に対して本剤投与を試みた。これらの症例中には、すでに各種の治療を受けたにも拘らず精液所見の改善を認め得なかつたものも多数含まれている。

治療方法：本剤投与前 2 回の精液検査によりその精液所見を確認し、原則としてその直後より連日 Co Q<sub>7</sub> 10 mg を内服投与、また一部では連日 15 mg 内服投与を、他の一部では 10 mg 隔日筋注投与を行つた。投与期間は 1 週間を 1 クールとする 1~8 週間で、その間 1~3 クール毎に精液検査を行つて経過を観察し、治療前後の精液所見を比較検討した。

また一部の症例では、治療前後の精液中アルギニン含有量を坂口反応の Pilsan 変法により測定し、精液所見の推移と対比検討して参考とした。

第 I 表 症例表 (註投与量の項の内印は筋注施行)

症例 No.	年 齢	不妊期間 年, 月	初診時 精液所見			CoQ <sub>7</sub> 投与法		投与後 精液所見			判 定	既 往 治 療
			精子数 ×10 <sup>4</sup>	運動率 %	運動精子数 ×10 <sup>4</sup>	1 日 投 与 量	投与 日数	精子数 ×10 <sup>4</sup>	運動率 %	運動精子数 ×10 <sup>4</sup>		
1	26	1.7	600	50	300	10mg	9回	3200	80	2560	著 効	
2	33	5.	300	70	210	10	14	4200	90	3780	著 効	性腺刺激ホルモン 甲状腺剤
3	36	1.9	2800	40	1100	10	6回	6000	90	5400	著 効	
4	30	2.	3800	80	3040	10	21	3500	90	3150	無 効	VB <sub>12</sub> 性腺刺激ホルモン
5	32	3.2	3500	80	2800	15 10 10	14 14 7	2000 3500 5200	70 90 90	1400 3150 4680	有 効	性腺刺激ホルモン VB <sub>12</sub> 甲状腺剤 Aicamin
6	33	5.	200	30	60	15 10 10	7 14 14	200 450 800	100 80 90	200 360 720	稍々有効	性腺刺激ホルモン VB <sub>12</sub> 甲状腺剤
7	32	4.	2000	70	1400	10	14	2000	80	1600	無 効	VB <sub>12</sub>
8	29	9.	100	50	50	15 10	7 14	0 0			無 効	性腺刺激ホルモン テストステロン VB <sub>12</sub> 甲状腺剤 VE
9	34	4.	50	90	45	10	6回	70	90	63	無 効	性腺刺激ホルモン テストステロン
10	32	4.	1000	20	200	15 10	14 14	50 1600	30 40	15 640	無 効	性腺刺激ホルモン テストステロン VB <sub>12</sub> 甲状腺剤
11	29	4.	600	50	300	10 10 10	7 7 7	400 5200 4000	50 50 40	200 2600 1600	著 効	性腺刺激ホルモン VB <sub>12</sub>
12	32	2.	300	40	120	15	14	50	30	15	無 効	
13	28	1.6	50	50	25	15 10 10	14 6回 14	1700 3800 5800	80 90 90	1380 3420 5220	著 効 妊 娠	性腺刺激ホルモン VB <sub>12</sub>
14	31	3.	2000	60	1200	10	14	7000	80	5600	著効妊娠	VB <sub>12</sub> 性腺刺激ホルモン 甲状腺剤
15	33	3.6	2700	50	1350	10 15	6回 14	2500 4000	80 80	2000 3200	有 効	性腺刺激ホルモン 甲状腺剤 VB <sub>12</sub>
16	35	6.	50	20	10	10 15 10	3 7 14	100 300 700	90 80 90	90 240 630	稍々有効	性腺刺激ホルモン VB <sub>12</sub> 甲状腺剤
17	28	2.4	2000	50	1000	15 10 10	14 14 14	2600 4900 3500	60 80 80	1560 3920 2800	著効妊娠	ヘルニア根治術 性腺刺激ホルモン 甲状腺剤 VB <sub>12</sub>
18	32	3.8	100	60	60	15	14	2500	80	2000	有 効	
19	32	2.2	120	60	22	15	14	3300	70	2310	著 効	
20	35	7.	200	50	100	15 10 10 10	14 14 14 14	100 1500 0 1300	50 80	50 1200 0 910	有 効	精索静脈瘤根治術 性腺刺激ホルモン 甲状腺剤 VB <sub>12</sub>
21	30	4.	1500	50	750	15 10	7 7	1500 2200	60 60	900 1300	稍々有効	精囊静脈瘤根治術 性腺刺激ホルモン 甲状腺剤 VB <sub>12</sub> テストステロン
22	30	2.2	500	20	100	10 10	14 7	1000 2400	50 70	500 1540	有 効	
23	29	3.4	1000	50	500	10	14	3500	90	2800	著 効	

第 1 表 つづき

24	32	5.4	300	20	60	10 10 10	7 7 7	1800 3800 5600	30 50 70	540 1900 3920	著 効	性腺刺激ホルモン 甲状腺剤 VB <sub>12</sub>
25	27	未婚	2500	20	500	10	4	5000	90	4500	著 効	
26	24	未婚	1800	20	360	10	4	3400	80	2720	著 効	
27	26	3.	0			15	21	1200	80	960	稍々有効	精索静脈瘤根治術 性腺刺激ホルモン VB <sub>12</sub>
28	37	8.	0			10 10	7回 14	1300 1700	0 0	0 0	無 効	性腺刺激ホルモン 甲状腺剤 テストステロン Aicamin
29	32	4.	0			15	14	0			無 効	性腺刺激ホルモン VB <sub>12</sub> 甲状腺剤 テストステロン
30	37	10.	0			15	21	0			無 効	性腺刺激ホルモン テストステロン
81	33	4.	0			15	14	2500	0	0	無 効	性腺刺激ホルモン 甲状腺剤 テストステロン
32	33	3.9	0			15	14	1400	50	700	稍々有効	性腺刺激ホルモン 甲状腺剤
33	27	2.6	200	0	0	15 10 10	14 14 14	400 1800 300	0 60 50	0 1080 150	有 効	VB <sub>12</sub> 性腺刺激ホルモン VE 甲状腺剤
34	32	2.	2500	10	250	10	14	3500	10	350	無 効	VB <sub>12</sub> 甲状腺剤 VE
35	29	1.6	1500	10	150	15 10 10	14 14 14	2000 3000 6300	0 10 70	0 300 4410	著効妊娠	VB <sub>12</sub> 甲状腺剤
36	39	10.2	300	0	0	10	14	1200	60	720	稍々有効	

第 1 表は Co Q<sub>7</sub> 投与 36 症例の Co Q<sub>7</sub> 投与法と、治療前後の精液所見を示し、第 3 表はその精液所見の推移に対応する精液中アルギニン含有量の変動を示すものである。

1. 乏精子症に対する効果

乏精子症患者 26 例(第 1 表, 症例 1~26) につき、まず精子濃度に対する効果を観察して見ると、治療により精子数が 20×10<sup>6</sup>/cc 以上増加した著効例は 12 例・46.1%、10~19×10<sup>6</sup>/cc の増加を示した有効例 5 例・19.2%、精子数の増加が 5~9×10<sup>6</sup>/cc で若干有効と認められるもの 4 例・15.4%、精子数の増加が 5×10<sup>6</sup>/cc 以下であるかないしは逆に精子数の減少を示した無効例は 5 例・19.2%であった。

運動率に対する効果では、50%以上の著明な上昇を示した著効例は 7 例・26.9%、30~49%の増加を認めた有効例は 6 例・23.1%、10~29%の増加を示し若干有効と認められるもの 9 例・34.6%、不変ないしは減少を示した無効例は 4 例・15.4%となっている。

以上の結果を妊孕力の点から運動精子数の変動に従って判定すると、運動精子数 40×10<sup>6</sup>/cc 以上の増加 4 例、20~39×10<sup>6</sup>/cc の増加 8 例で著効例は計 12 例・46.1%、10~19×10<sup>6</sup>/cc 増加の有効例は 5 例・19.2%、5~9×10<sup>6</sup>/cc 程度の増加が認められ、一応有効とみなされるも

の 3 例・11.5%、精子数または運動率の変動にも拘らず結果として運動精子数の増加を認め得なかつたものを含めて無効例は 6 例・23.1%となっており、著効例 12 例中の 3 例からはすでに妊娠成立の報告を得ている。

これらの症例の睾丸生検像をみると、症例 4, 5, 14 の 3 例が Normospermatogenesis であつたのを除いて、残りの 21 例(症例 25, 26 は施行していない。) は全例種々な程度の Hypospermatogenesis の状態にあつた。特に症例 13 は、極めて貧弱な精子形成能を残してはいたが、すでに精祖細胞の段階から精細胞の著しい減少が認められたにも拘らず、精液所見の劇的な改善を得、早期に妊娠の成立を見たことは印象的であつた。

次に 2・3 の代表的症例について治療経過の概略を述べる。

症例 13, 28 歳, 不妊期間 1 年 6 カ月, 既往歴に特記すべきものはなく、性生活は正常で、外陰性器、体型等に異常を認めない。精路 X 線撮影で通過障害を認めず、尿中 17 KS・尿中ゴナドトロピン等内分泌学的検査成績も正常であつたが、前述のごとく睾丸生検像は高度の Hypospermatogenesis を示した。治療前の精液所見は、5.0 cc, 色調、粘稠度共に正常であるが、精子は数視野に 1~2 コ、その約半数に運動性を認めるのみであつた。まず性腺刺激ホルモン 1000 iu と VB<sub>12</sub> 剤 1000 γ の

併用治療を各々週 2 回・5 週間継続したが、全く効果を認めぬため、Co Q<sub>7</sub> 1 日 15 mg 2 週間の連日投与に切替えた。治療後精子数  $17 \times 16^{\circ}/\text{cc}$ 、運動率 80% と著明の改善を見、10 mg に減量してさらに 4 週間の継続投与により、 $58 \times 10^{\circ}/\text{cc}$ 、90% と妊孕可能な状態にまで改善された。その後一応治療を打ち切り、1 カ月後再検したところ精子数・運動率共に減少を認めず、3 カ月目に妊娠成立の報告を受けている。

症例 17, 28 才, 不妊期間 2 年 4 カ月, 既往歴に特記すべきものなく、結婚直後一度夫人は妊娠したが人工中絶を受け、その後妊娠の兆候がないため某医により精査を受けた結果、乏精子症を指摘されて来院した。初診時左側に鼠経ヘルニアを触知し、且同側睪丸の萎縮を認めたが右側は正常で、精液所見は精子数  $10 \times 10^{\circ}/\text{cc}$ 、運動率 50% であった。そこで先ず左側ヘルニアの根治術を施行し、術後 6 カ月に亘り、性腺刺激ホルモン、l-Trij-odothyronine 剤、VB<sub>12</sub> 剤等により治療を試みたが、精子数  $20 \times 10^{\circ}/\text{cc}$ 、運動率 50% 以上の改善を見ぬため、Co Q<sub>7</sub> 投与を試みた。本剤 1 日 15 mg 内服 2 週間後には  $26 \times 10^{\circ}/\text{cc}$ 、60% と僅かながら増加を示し、更に 10 mg 2 週間の投与継続の結果、 $49 \times 10^{\circ}/\text{cc}$ 、80% と著明の改善を見た。投与中止 1 カ月後の再検では、 $35 \times 10^{\circ}/\text{cc}$ 、80% と若干の減少を見たので Co Q<sub>7</sub> の再投与を行ったが、1 カ月後妊娠成立の報告に接し得たので、再検時既に妊娠の成立を見ていたのではないかと考えられる。本例の睪丸生検所見は、右側は軽度の、左側は中等度の Hypospermatogenesis であった。

症例 20, 35 才, 不妊期間 7 年, 既往歴として幼時のバラチフスと、13 年前の肺結核症がある。性生活は正常で、両側睪丸の大きさも正常であったが、左側に精索静脈瘤があり、その根治術を施行した。術後 1 年に亘り、VB<sub>12</sub> 剤、性腺刺激ホルモン、甲状腺剤等による治療を行ったが、精子数は 1 視野に 2~4 コ、運動率は 50% と精液所見は全く改善を見なかつた。術時併せて行つた本例の睪丸生検所見は、両側共に Hypospermatogenesis であった。

本例は Co Q<sub>7</sub> 投与による精液所見の推移がかなり多様であつたが、Co Q<sub>7</sub> 投与量と精液所見の推移、及びそれ等と精液中アルギニン量の変動との相関性について興味ある症例ではないかと考える。即ち本例は、Co Q<sub>7</sub> 15 mg 投与 2 週間にて、精子数、運動率、精液中アルギニン量共に減少を示したので、1 日 10 mg に減量して更に 2 週間投与したところ、精子数  $15 \times 10^{\circ}/\text{cc}$ 、運動率 80% とかなりの改善を見ると同時に、精液中アルギニン量もまた著明な増加を示した。然るに同量更に 2 週間の継続投与により精子数は 0 となり、アルギニン量又低下を示

したので、約 4 週間投薬を中止した。休止後 10 mg 2 週間の再投与により、精子数  $13 \times 10^{\circ}/\text{cc}$ 、運動率 70% と精液所見は回復しているが、精液中アルギニン量は尚低値を示している。本例は現在アルギニンそのものを投与して経過観察中であるが、Co Q<sub>7</sub> に対する反応の個人差を考慮しても尚、Co Q<sub>7</sub> の過量投与の影響、あるいはそれに伴う精液所見とアルギニン含有量の変動との間のある程度の相関性が伺れて興味深い。

## 2. 無精子症に対する効果

無精子症 6 例 (症例 27-32) に本剤を使用した結果、2 例については全く無効であつたが、他の 4 例においては若干の反応を認め得た。以下まずその代表例について略述する。

症例 27, 26 歳, 不妊期間 3 年, 既往歴に特記すべきものなく、性生活正常で、外陰性器に異常を認めない。治療として性腺刺激ホルモン 1000 iu・週 2 回計 10 本投与したが無効のため一時治療を中断していたところ、偶々机の角で陰囊部を強打し、精索血腫を作つて再来した。血腫摘除後、VB<sub>12</sub> 剤 1000  $\gamma$ ・週 2 回および性腺刺激ホルモン 1000 iu・週 3 回の併用で 5 週間加療した結果、1 視野に 1 コ程度の精子の出現を認め得たが、その後治療を継続してもそれ以上の改善は得られなかつた。本例に対して Co Q<sub>7</sub> 1 日 15 mg 7 日間の投与を試みたところ、1 視野に 5 コ程度の精子を認め得るようになり、さらに 2 週間の継続投与では、精子数  $12 \times 10^{\circ}/\text{cc}$ 、運動率 80% と有意の改善を得た。本例の睪丸生検所見は、症例 32 と同様両側共に Hypospermatogenesis で、精細胞全般に亘つて高度の減少を示していたが、なお精子形成能を残していたものである。本例は他剤を併用しながら、Co Q<sub>7</sub> の間歇投与を行い、なお経過観察中である。

症例 28 および 31 は、共に睪丸生検像で両側共に germ cell arrest の所見を示し、過去 1~1.5 年に亘る各種治療に対して全く無効であつた症例である。初診時頃の内分泌学的検査では、症例 28 が尿中 17 KS・尿中ゴナドトロピン共にわずかな低値を、症例 31 が正常値を示していた。Co Q<sub>7</sub> 投与 2~3 週間により、症例 28 では  $17 \times 10^{\circ}/\text{cc}$ 、症例 31 では  $25 \times 10^{\circ}/\text{cc}$  の精子の出現を認め著効例かと思われたが、その後の継続投与にも拘らず遂に運動性を得るには至らなかつた。従つて妊孕力の点から言えば、両例共 Co Q<sub>7</sub> 無効であつたが、1~1.5 年の長期に亘る各種治療によつても全く出現を見なかつた精子が、Co Q<sub>7</sub> の短期間投与により出現を見たことは真に興味深く、困難を極める無精子症の治療に、今後の可能性を示唆するものではないかと考える。

以上無精子症に対する Co Q<sub>7</sub> の効果を総括すると、

高度ではあるがなお Hypospermatogenesis の状態にある 2 例 (症例 27, 32) に対しては、精子数・運動率共に有効範囲の効果が認められ、 $10 \times 10^6/cc$  に近い運動精子の出現を見た。germ cell arrest の状態にある 2 例 (症例 29, 30) では、他薬剤による加療がすべて無効であったにも拘らず、精子濃度に対しては有効ないしは著効範囲の効果が認められたが、運動性を得るには至らなかった。germ cell aplasia (症例 30) ないしはそれに近い状態にある症例 (症例 29) に対しては無効であった。

3. 精子死滅症・精子無力症に対する効果

4 例 (症例 33—36) に対して  $Co Q_7$  を使用したが、まず妊娠成立を見た症例 35 について略述したい。

症例 35, 29 歳, 不妊期間 1 年 6 カ月, 既往歴として 2.5 年前に右副睾丸結核のため副睾丸摘除術を受けているが、左側精管には通過障害を認めない。初診時精液所見は精子数  $15 \times 10^6/cc$ , 運動率 10% で、まず l-Trijodothyronine, 次いで  $VB_{12}$  剤による治療を 10 週間に亘って継続したが全く無効であった。 $Co Q_7$  1 日 15 mg による最初の 2 クールでは精子数は  $20 \times 10^6/cc$  と若干の改善を認めたが、運動性は逆に全く認められなくなった。そこで 1 日 10 mg に減量してさらに 2 クール施行したところ、精子数は  $30 \times 10^6/cc$  と著明に改善され、運動率も治療前と同じ 10% に回復し、さらに同量 2 クールの継続により  $63 \times 10^6/cc$ , 70% と著効を得ている。その後治療を中止したが、3 カ月目に妊娠成立の報告を受けた。

本群に対する  $Co Q_7$  の効果は、精子数に関しては著効 1 例, 有効 3 例と全例に効果を認め、運動率に関しては著効 3 例, 無効 1 例であった。これ等の症例の治療経過において印象的なことは、精子濃度の改善が常に運動

率の改善に優先して見られたと言う事実である。著効症例 35 では精子数の増加にも拘らず、運動率は一旦 0 に低下し、症例 34 でも精子数は増加したが、運動率は全く改善されていない。本剤の使用動機が Page 等の研究

第 2 表-1

判 定	定精子数の変化	症 例 数		
著 効	4000以上増加	5	14	29
	3000以上~4000未満増加	2		
	2000以上~3000未満増加	7		
有 効	1000以上~2000未満増加	10		
稍々有効	500以上~1000未満増加	5		
無 効	500未満増加又は変化なし 減少	5	7	
		3		
計		36		

第 2 表-2

判 定	運動率の変化	症 例 数		
著 効	70%以上上昇	3	12	27
	60%以上~70%未満上昇	5		
	50%以上~60%未満上昇	4		
有 効	30%以上~50%未満上昇	6		
稍々有効	10%以上~30%未満上昇	9		
無 効	10%未満上昇又は変化なし 低下	7	9	
		2		
計		36		

第 2 表-3

判 定	運 動 精 子 数 の 変 化	全症例数 36例				
著 効	運動精子数が 4000 万以上増加したもの	5	13	36.1%	25	69.5%
	運動精子数が 4000 万未満増加したもの 3000 万以上	2				
	運動精子数が 3000 万未満増加したもの 2000 万以上	6				
有 効	運動精子数が 2000 万未満増加したもの 1000 万以上	6	6	16.7%		
稍々有効	運動精子数が 1000 万未満増加したもの 500 万以上	6	6	16.7%		
無 効	精子数は 1000 以上増加したが運動性のないもの	2	2	5.55%	11	30.5%
	運動精子の増加 500 万未満又は変化なし	7	7	19.4%		
	運動精子数の減少したもの	2	2	5.55%		
備 考	以上の症例の中妊娠の成立をみたもの	4	4	11.1%		

に示唆されたごとく、むしろ運動率の改善を期待したものであったことを考えれば、無精子症に対する治療結果と考え合せて興味深い点である。

#### 4. 臨床成績小括

以上 Co Q<sub>7</sub> を使用した男性不妊患者 36 例について、その効果を精子数・運動率・運動精子数の 3 点より観察判定した結果を第 2 表-1, -2, -3 に示した。

運動率の改善と精子数の改善とを比較してみると、著効例では大体両者が平行しているが、有効例と少々有効例との間では両者の関係が逆転している。これは先に述べたごとく、かかる中等度以下の効果を示した症例では精子数の改善が優先し、それに比して運動率の改善が劣ることを示すものであろう。また無効例での 2 例の差は、無精子症において、精子数では著効ないし有効であったが、運動性を得るに至らなかった 2 例の存在による。

Co Q<sub>7</sub> を使用した男性不妊患者全体として、精子濃度に対する有効では、有効 29 例 80.5%、無効 7 例 19.5%、運動率に対する効果では、有効 27 例 75%、無効 9 例 25% の成績を得た。運動精子数の変動から見れば、著効 13 例 36.1%、有効 6 例 16.7%、少々有効同じく 6 例 16.7% で、効果のあったもの計 25 例 69.5% となっており、運動精子数に有意の増加を認めなかった無効例は 11 例 30.5% であった。なお、約 9 カ月間の観察期間中に、すでに 4 例 11.1% の妊娠成立の報告を得た。

#### 5. 精液中アルギニン含有量の変動

精子の運動性と精液中のアミノ酸含有量との間に重要な関連があることは衆知の通りであるが、Mann<sup>2)</sup> によれば、精液中のアミノ酸ではアルギニンの含有量が最も多いとされている。

われわれの教室では、精液の生化学的研究の一環として人精液中アルギニンの定量を行い、進んでこれらアミノ酸を男性不妊の治療に応用しつつあるが、われわれの成績では正常人精液中のアルギニン含有量 (以下略 Ar 量) は、平均して遊離 Ar 量  $1151.64 \pm 96.49 \gamma/ml$ 、全 Ar 量  $4174.78 \pm 246.15 \gamma/ml$  となっている。

Co Q<sub>7</sub> 投与例においても 13 例について精液中 Ar 量の定量を行い、その推移を観察したが、その結果を第 3 表に示した。これらの結果について大体次のような傾向が認められる。

イ) 一般に治療前 Ar 量低値の乏精子症に対しては、Co Q<sub>7</sub> 投与が有効で、精液所見の改善とほぼ平行して Ar 量も増加する。

ロ) しかしながら、結果的に Co Q<sub>7</sub> 有効であった症例でも、経過中に精子数の減少が見られる場合には Ar 量も同じく減少する傾向があり、これは Co Q の量的・期間的な過剰投与とも関連があるように思われる。

ハ) 治療前 Ar 量が正常範囲にある乏精子症・無精子症では、概して Co Q<sub>7</sub> 有効例が少く、また治療によつて反つて Ar 量が減少する傾向が認められた。

なおこれら精液中アルギニンに関する詳細は、改めて原著として報告する予定であるのでここでは割愛する。

### III 基礎実験成績

前述のごとく Co Q<sub>7</sub> 投与は男子不妊の治療上かなりの好成績を得たが、その適応症例の選択あるいは投与方法等におお考慮の余地あることが示唆され、また予期に反して精子濃度の改善により有効であるとの結果を得たので、これらの問題解明の一助として、若干の基礎的実験を行つた。現在までに得られたその結果につき簡単に言及したい。

1. Co Q<sub>7</sub> 投与の尿中 17 KS・尿中 17 OHCS 排泄量に及ぼす影響について、

近時各種ビタミン類と内分泌機能との間に種々の関連性のあることが注目され、特に VK については Cortisol の代謝抑制作用ないしは非活性化抑制作用のあることが報告<sup>3)</sup>されており、また VB<sub>12</sub> についても、投与により尿中 17 KS・尿中 17 OHCS 排泄量が増加することが認められている。Co Q に関しても、代謝機構に関与する酵素としてあるいはその 2 次的な作用として、内分泌機能に何らかの影響を与える可能性が推察されるところであり、熊谷氏<sup>4)</sup>によれば、Co Q が VK 同様のキノン構造を有することに着目して、同じく Cortisol に対する非活性化抑制作用があると報告している。

かかる観点から、われわれは Co Q<sub>7</sub> 1 日 10 mg を、一般入院患者 4 名に連続投与して、その尿中 17 KS 並に尿中 17 OHCS 排泄量の変動につき検索を加えて見た。その結果を第 2 図に示す。この表から認められる大凡その傾向は、

イ) Co Q<sub>7</sub> 投与開始後、尿中 17 KS 排泄量は直ちに急上昇を示し、そのピークは連日投与 3~4 日目まで持続する。

ロ) その後 5~6 日目頃より漸次減少して、それ以後の継続投与によつても最早増加の傾向は認められない。

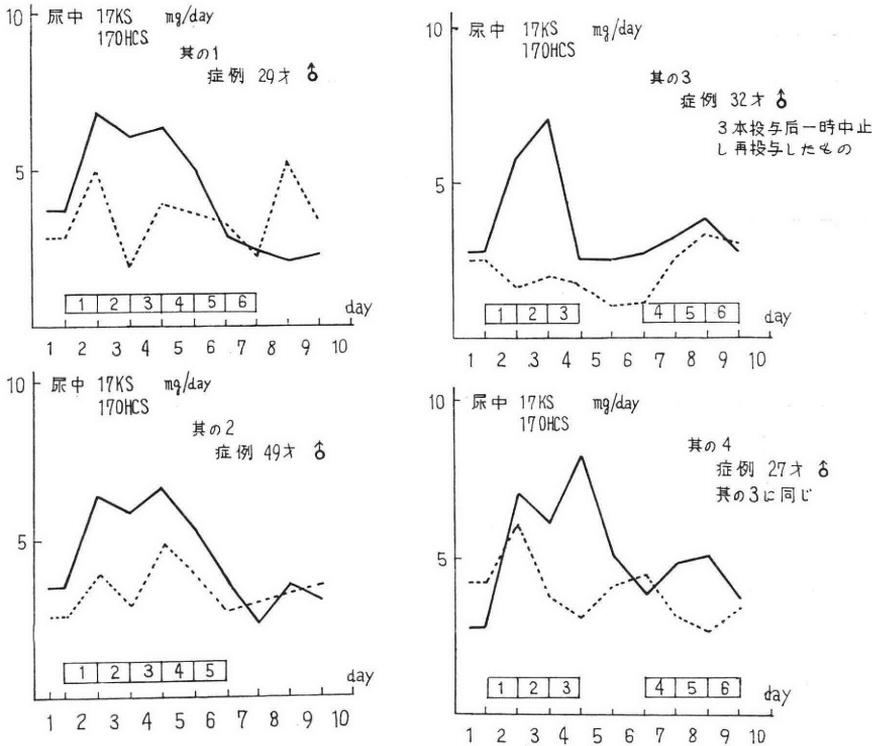
ハ) 投与開始 4 日目に投与を一旦中止すると 17 KS 排泄量は直ちに減少の傾向を示す。2 日後の投与再開により再び上昇の傾向があるが、初回投与時程顕著ではない。

ニ) 17 OHCS 排泄量に対する影響は不定で、17 KS 排泄量の変動との間に平行関係は認め得なかつた。

以上の結果は症例数も極めて少く、また投与日数も短時日であるので、ここから種々の推測を下すのは危険であるが、17 KS 排泄量に関しては明かに影響が認められ

第 3 表 Coenzyme Q<sub>7</sub> 投与男性不妊患者に於ける精液中アルギニン量の変動

症 例	治 療 前			第 一 回 治 療 後			第 二 回 治 療 後		
	精 液 所 見		精液中アルギニン量	精 液 所 見		精液中アルギニン量	精 液 所 見		精液中アルギニン量
	精子数 ×10 <sup>4</sup> 運動率 %	運動 精子数 ×10 <sup>4</sup>	遊離アルギニン γ/ml/γ/ml 全ア ルギニン	精子数 ×10 <sup>4</sup> 運動率 %	運動 精子数 ×10 <sup>4</sup>	遊離アルギニン γ/ml/γ/ml 全ア ルギニン	精子数 ×10 <sup>4</sup> 運動率 %	運動 精子数 ×10 <sup>4</sup>	遊離アルギニン γ/ml/γ/ml 全ア ルギニン
3	2800	1100	866.64/2421.0	6000	5400	1240.0/3954.0			/
	40			90					
5	3500	2800	610.91/3854.4	3500	3150	941.52/3815.4	5200	4680	978.33/4671.5
	80			90			90		
11	600	300	511.36/2647.0	5200	2600	688.96/2746.8	4000	1600	629.14/2687.4
	50			50			40		
34	250	250	1123.9/4000.0	3500	350	1567.6/4797.8			/
	10			10					
16	50	10	/	100	90	933.34/4222.2	700	240	1618.1/4515.0
	20			90			90		
20	200	100	780.95/2936.5	1500	1200	1200.0/5774.0	1300	910	365.15/2610.2
	50			80			70		
17	2000	1000	534.27/2790.4	4900	3920	781.64/3209.2	3500	2800	552.38/2444.4
	50			80			80		
32	0		1123.8/3650.8	1400	700	1200.0/3877.4			/
				50					
8	100	50	438.10/2031.7	0		646.0/2360.0			/
	50								
12	300	120	1747.8/3794.2	50	15	785.5/3545.5			/
	40			30					
30	0		1180.9/4730.2	0		1036.3/3939.1			/
19	120	72	1018.2/3650.0	160	128	882.7/2823.6			/
	60			80					
32	0		1219.1/3490.3	2500	0	620.5/2150.4			/
				0					



第2図 Coenzyme Q<sub>7</sub> 投与患者の尿中 17KS 及び 17OHCS 排泄量の変動  
 □ CO Q — 17KS - - - 17OHCS

るように思う。また 17OHCS の変動が 17KS の変動に平行しなかつたことは興味ある点であるが、17KS 分画その他の内分泌学的諸検査が不十分であるため、これ以上の憶測は差控えたい。

2. ラット辜丸の組織呼吸に及ぼす Co Q<sub>7</sub> の影響について。

Williams 等<sup>8)</sup>により、Co Q には光線の影響のない場合精子呼吸を促進する作用であることが認められているが、われわれの臨床成績において精子濃度の改善に著効を示したことから、辜丸の組織呼吸に対しても同様の好影響を及ぼすことが考えられる。そこでわれわれは Warburg 検圧計を使用し、成熟雄性ラットの辜丸組織呼吸に及ぼす Co Q の影響を、次の各実験群について検査した。

第1群 Co Q<sub>7</sub> 連日 7日間筋注投与し、投与完了直後の辜丸組織呼吸について。

- イ) 1日投与量 0.1 mg の群
- ロ) 1日投与量 0.05 mg の群

第2群 Co Q<sub>7</sub> 連日 7日間筋注投与し、投与完了3日後の辜丸組織呼吸について。

- イ) 1日投与量 0.1 mg の群

ロ) 1日投与量 0.05 mg の群

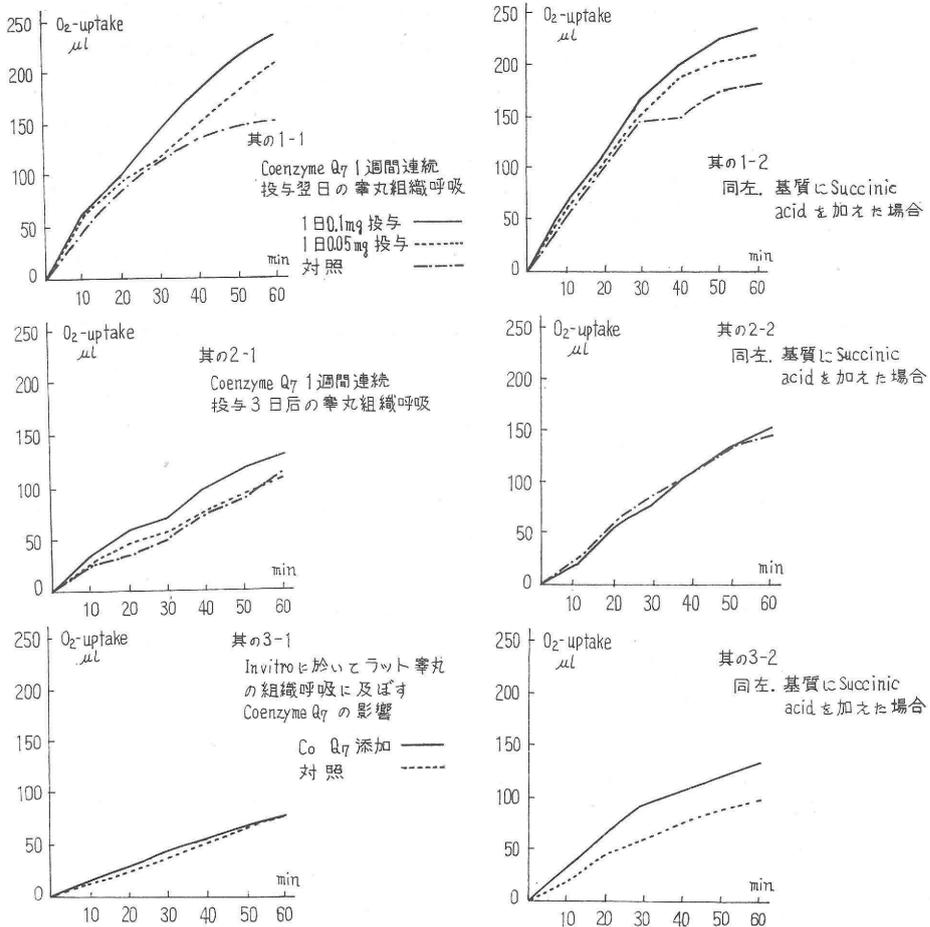
第3群 In vitro において無処置ラット辜丸の組織呼吸に及ぼす Co Q<sub>7</sub> の影響について。

当実験の詳細については、辜丸の組織呼吸に関する研究として原著で発表の予定であるので、ここでは実験方法等の詳細については割愛し、その結果のみを簡単に述べる。

第1群においては、第3図1-1に示すごとく Co Q<sub>7</sub> 0.1 mg 投与群においては有意の、また 0.05 mg 投与群ではわずかながら、それぞれ対照に比して呼吸作用の促進が観察された。第3図1-2は同じ検体の基質にコハク酸 1M/100 cc を添加した場合であるが、コハク酸添加の影響は認められない。

第2群については、第3図2-1に示すごとく Co Q<sub>7</sub> 0.1 mg 投与群で対照に比し若干呼吸作用の促進を認めたが、0.05 mg 投与群では促進を認めず、また第3図2-2に示すごとくコハク酸添加の影響も認めない。

これに対して第3群の In vitro 投与による実験では無処置ラットの辜丸に In vitro において Co Q<sub>7</sub> を添加しても、第3図3-1に示すごとくその酸素消費量は対照に比し全く増加を認めないのに対し、基質にコハク酸



第3図 ラット睾丸の組織呼吸に及ぼす Coenzyme Q<sub>7</sub> の影響

を加え、その助酵素として Co Q<sub>7</sub> を添加した場合には第3図3-2に示すごとく対照に比し酸素消費量の有意の増加が認められた。

3. In vitro において人精子の運動性に及ぼす Co Q<sub>7</sub> の影響。

Page 等<sup>9,7)</sup>が鶏精子で証明した Co Q<sub>7</sub> 精子運動維持効果を、人精子につき Co Q<sub>7</sub> を使用して同じ方法で追試を試みた。

すなわち可及的無菌的に採取した人精液を、試験管内で Wilcox の phosphate albumin medium<sup>10)</sup>で5~10倍に稀釈し、暗所にて10°Cで貯蔵する。この medium 中にそれぞれ 1γ, 5γ, 10γ, 30γ/ml の Co Q<sub>7</sub> を添加し、6~12時間毎に観察しその精子の運動率を対照と比較した。

結果は対照に比し全く有意の差を認め得なかつた。その原因については、実験過程において光線の影響を充分除外し得なかつたためか、Co Q<sub>7</sub> の溶媒の性質また濃度

の影響によるものか、あるいは Co Q<sub>7</sub> そのものの効力の差によるものか、その点に関しなお検討中である。

IV 総括および考按

近時男性不妊に関する研究の進展と共に、造精機能障害に対する治療も多々実施されて来ているが、その成績は今日なお満足すべき状態ではない。本学泌尿器科外来において昭和32年6月から、昭和38年5月までの6年間に治療の対象とした男性不妊患者の治療成績については、先に山本<sup>11)</sup>が報告しているので、Co Q<sub>7</sub> による治療成績との比較のため、ここにその結果を略述してみる。

乏精子症に対する治療成績：男性ホルモン単独療法を行つた8例においては、精子濃度に関しては有効（精子数増加10×10%/cc以上のもの、以下同様）4例50%、運動率に対しては有効（10%以上の上昇、以下同様）2例25%であり、男性ホルモンと性腺刺激ホルモンの併用療法を行つた22例については、精子濃度に関し有効

10 例 45%，運動率に関し有効 9 例 41%であったが、共に妊娠成立例を得ていない。1-Triiodothyronine 療法では、29 例中精子濃度に関して有効 20 例 68.9%，運動率に関して有効 6 例 20.6%であったが、内 2 例 6.8%に妊娠の成立をみた。性腺刺激ホルモンと 1-Triiodothyronine の併用療法では、30 例中精子濃度に関して有効 18 例 60%，運動率に関して有効 15 例 50%で、同じく 2 例 6.6%に妊娠の成立をみている。また核酸前駆物質 AICA orotate による治療では、14 例中、精子濃度に関しては 8 例 57.1%有効、運動率に関しては 5 例 25.7%有効であった。AICA と性腺刺激ホルモンの併用療法を行った 7 例においては、精子濃度について 5 例 71.4%有効、運動率について 3 例 42.8%有効の成績を得、内 1 例に妊娠成立をみた。VE 療法では、精子数に対して全例無効、運動率に対して 4 例中 3 例有効であった。

無精子症に対する治療成績：上記各種治療を施した 54 例中、男性ホルモン療法を行った 17 例中 2 例と、1-Triiodothyronine 療法を行った 10 例中 1 例において、極めてわずかに精液中精子の出現を認めただのみで、他は無効であった。

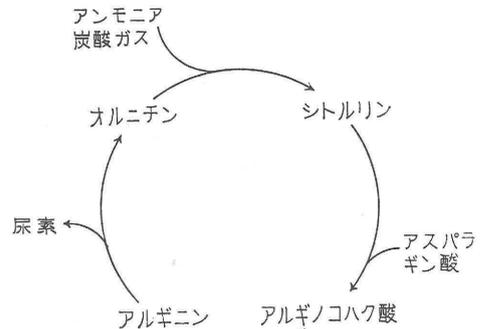
これらの結果を Co Q<sub>7</sub> による治療成績と比較してみると、Co Q<sub>7</sub> を投与した 乏精子症および精子死滅症計 30 例において、精子濃度に関して 20 例 66.7%の有効症例を得、これは上記各種治療中最高の成績を示した 1-Triiodothyronine によるものとはほぼ同じである。また運動率に関しては 30 例中 25 例 83.3%に有効であったが、他剤で最高の成績を示す性腺刺激ホルモンと 1-Triiodothyronine の併用療法における 50%を遙かに上廻る成績である。さらに既往の治療においては、精子濃度と運動率とが必ずしも平行して改善されず、従って妊孕力の点から最も重要な運動精子数の改善の面での結果はむしろ低下するものがあるのに対して、Co Q<sub>7</sub> による治療では両者の改善が同一症例においてはほぼ平行して起り、妊娠成立例も 4 例 13.3%を算えている。無精子症については、運動精子に関し有意の効果を認めたのは 6 例中 1 例であったが、運動性を欠くにして 4 例において  $10 \times 10^6$  /cc 以上、内 1 例では  $25 \times 10^6$  /cc の精子の出現を見たことは、他薬剤による治療例で 54 例中 3 例にわずかな精液中精子の出現を見たに過ぎない結果と比較すれば、真に貴重な成績と言い得る。

Co Q<sub>7</sub> 投与各症例について、睾丸生検像と効果との関係を検討して見ると、乏精子症、無精子症を問わずわずかながらも精子形成能を残す Hypospermatogenesis であれば、精細胞全般に亘って著しい減少の見られる症例においても、かなりの著効を得、一般に Hypospermatoge-

nesis に対する有効率は極めて高度であった。特に精索静脈瘤・鼠径ヘルニア等血流障害を予想し得る症例においては、術後の機能回復効果は極めて顕著であり、睾丸代謝への好影響が推察される。また germ cell arrest の状態にある無精子症でも、2 例で運動性は欠くが精子の出現を認めた。germ cell aplasia の状態にある症例に対しては全く無効であったが、これらの症例は、前述各種薬剤による治療をすべて試みて無効であった症例である。

以上得られた臨床成績は、Co Q を初めて使用する症例であるため、適応基準として精路の通過障害を否定する以外、殆んど無差別に選んだ症例であったにも拘わらず、われわれが予期した以上の好成績を治め得た。特に既往薬剤による各種治療を長期に亘って受けて無効であった症例を多数含む点、真に興味深く、今後の男子不妊症の治療にあたらなる希望をつなぎ得るものと考えられる。

次にわれわれは、Co Q<sub>7</sub> 投与症例の一部につき、その精液中アルギニン含有量の推移を観察したが、アルギニンは尿素サイクル中の可欠アミノ酸であり、TCA サイ



第 4 図 尿素サイクル

クルと密接な共範囲関係を有している。尿素サイクルにおける生理作用を見るに、1) アルギニンはアルギナーゼにより尿素とオルニチンに分解され、2) オルニチンはアミノ基脱を受けるとコハク酸に、また Carbamylglutamin 酸から Carbamyl 基を受けるとシトルリンになり、3) シトルリンはアスパラギン酸と縮合してアルギノコハク酸となる。4) アルギノコハク酸の水解によりアルギニンを生ずるが、この経路に対してコハク酸系酵素と ATP が関与するとされている。治療前精液中アルギニン量の低い症例に対しては、一般に Co Q<sub>7</sub> 有効で、精液所見の改善と共に精液中アルギニンが増加する傾向が認められたが、緒言で述べたとき生理作用が Co Q に認められることを考えれば、Co Q 投与によるアルギニンの増加は一応首肯し得るものであろう。もちろんな

お症例も数少く、またこれらの代謝機構の解明もいまだ充分でない以上、推測の域を出ないが、われわれの実験成績においてアルギニンそのものを投与するより、Co Q<sub>7</sub> を投与した方が精液中アルギニンの増加度が高い傾向が認められると言う事実と考え合せて、精液、精子、ひいては睾丸における代謝の促進上 Co Q<sub>7</sub> の高い有効性が推察される。精液所見と精液中アルギニン含有量の推移との相関性についても、さらに症例を重ねる必要があるが、Co Q<sub>7</sub> による男性不妊の治療上、適応症例の選択、投与量や投与法の決定、あるいは造精能改善機序の解明に関し、極めて有意義な資料となる可能性を有するものと考えられる。

Co Q に Cortisol の非活性化を抑制する作用があるとの報告があり、われわれの実験成績でも Co Q<sub>7</sub> の連続投与により尿中の 17 KS 排泄量が速かに増加し、3~4 日でピークに達することは先に述べた。この成績にヒントを得て、本学々生中の 2 例の乏精子症に対して、Co Q<sub>7</sub> 10 mg 4 日間の投与を行い、5 日目と 10 日目にその精液所見を検索したところ、5 日目にすでに著明の改善を観察し得た。症例が 2 例に過ぎず、またそれ以上の長期観察が許されなかつたので確言は出来ないが、Co Q<sub>7</sub> の効果が比較的速効性のものではないかと 言う疑問についてなお検討の必要があると考える。また 17 KS 排泄量はピーク後減少し、継続投与によっても増加しなかつた。VB<sub>12</sub> の継続投与時、同じく 17 KS 排泄量の増加が見られ、1~2 週間でピークに達して、その後減少し、投与を中止すると 3 週間目頃に一過性に高値を示すことが多いとの報告があるが、Co Q<sub>7</sub> 投与にも類似の現象が存在する可能性もあり、特に継続投与による精子数の減少が観察された事実と、われわれの妊娠成立例の殆んどが 2~3 カ月目にその報告を得ていることにより、男性ホルモン投与時に類似した Rebound Phenomenon の存在も考えられる。これらの理由により、Co Q<sub>7</sub> の投与量、投与方法につき、精液中アルギニン量、尿中 17 KS、尿中 17 OHCS 等の長期観察を行つてなお検討を加える必要があり、特に間歇投与方法について考慮すべきかと考える。また症例中に性腺刺激ホルモン無効であつたが、Co Q<sub>7</sub> 投与後再び性腺刺激ホルモンを投与したところ、若干有効と認められた症例があつた。Co Q<sub>7</sub> が内分泌機能に影響を有するとすれば、各種ホルモン剤に対する反応性に影響する可能性もあり、無精子症をも含めて各剤単独では殆んど効果を認めなかつた症例に対して、これら薬剤と Co Q<sub>7</sub> の併用療法の有効性が考えられ、われわれも一部症例で検索中であるが、いまだ結果を判定し得るに至っていない。

Co Q<sub>7</sub> の造精能に対する作用機序解明の一助として、

ラットを用い、その睾丸の組織呼吸に及ぼす Co Q<sub>7</sub> の影響について検索した結果、Co Q<sub>7</sub> を in vivo に投与した場合その呼吸作用に有意の促進を認め、かつこの際コハク酸添加の影響は殆んど認められなかつたが、in vitro に Co Q<sub>7</sub> を添加した場合には、コハク酸添加後助酵素として用いた場合のみ呼吸作用の促進が認められた。この結果から見て、Co Q<sub>7</sub> が睾丸組織の呼吸作用を促進する働きを有することがほぼ確かめられ、また精液中アルギニンの推移と考え合せて、Co Q<sub>7</sub> 投与が睾丸の代謝に好影響を及ぼすことも確かである。当実験において遮光等の実験条件をさらに考慮すれば、より好成績を期待し得るのではないかと考え、試験管中精子の運動性維持に関する実験と共になお検討中である。

以上 Co Q<sub>7</sub> を男性不妊の治療に応用してかなりの好成績を得たことを報告し、併せてその造精機能に対する作用機序解明の意味から行つた 2, 3 の臨床的・基礎的実験成績について言及した。本剤が乏精子症、特に在来の薬剤が無効であつた症例に対しても有効であり、また無精子症においても反応が認められた点、従来極めて困難とされた無精子症の治療に対しても今後に希望を抱かせるもので、全く新しい作用機序による薬剤としてなお検討を続ける予定である。

## V 結 語

1) 男性不妊患者 36 例 (乏精子症 26 例、無精子症 6 例、精子死滅症 4 例) に Co Q<sub>7</sub> を投与し、精子数・運動率にほぼ平行した改善を認め、結果として運動精子数  $10 \times 10^6/cc$  以上の増加例 19 例 52.8% を得た。なお内 4 例は妊娠成立を見ている。

2) 精液中アルギニン含量およびラット睾丸の組織呼吸に対する Co Q<sub>7</sub> の影響を検した結果、Co Q<sub>7</sub> が睾丸の代謝機能を促進する上において極めて有効であることが推測された。

3) 他薬剤無効の無精子症においても、有意の効果を認めた点、今後期待し得る薬剤と考える。

本論文要旨は、第 9 回不妊学会総会で報告した。

## 文 献

- 1) 杉村隆：ビタミン学の進歩、第四集、143。
- 2) Mann, T.: The Biochemistry of Semen, London, Methuen and Co., Ltd. p. 195 (1955).
- 3) Gray, J.: J. Expt. Biol., 32, 775 (1955).
- 4) Nelson, L.: Biochem. et Biophys. Acta, 27, 634 (1958).
- 5) Nelson, L.: Expt. Cell Res. 16, 403 (1959).
- 6) Page, Jr. A. C., Smith, M. C., Gale, P. H., Polin, D. & Folkers, K.: Biochem. & Biophys.

Res Communications, 6, 2, 141 (1961).

- 7) *Page, Jr. A. C., Smith, M. C., Gale, P. H., Polin, D. & Folkers, K.*: *Achiv. Biochem. & Biophys.*, 101, 204 (1963).
- 8) *Williams, W. L. & Hamner, C. E.*: *J. Reprod. Fertil.*, 6, 235 (1963).
- 9) 熊谷朗: *The Experimental Therapy*, No. 388, 14 (1964).
- 10) *Wilcox, F. H.*: *Poultry Sci.*, 39, 459 (1960).
- 11) 山本治: *泌紀要*, 9, 9, 500 (1963).

### Effect of Coenzyme Q<sub>7</sub> upon the Male Sterility

**J. Ishigami, H. Furutama, J. Tanimura  
and K. Sadanobu**

Dept of Urology: Osaka Medical  
School College

Effect of Coenzyme Q<sub>7</sub> upon 36 male sterile men as followed.

excellent	13 (36.1 %)
good	6 (16.7 %)
slightly	6 (16.7 %)
negative	11 (30.5 %)

4 pregnancies occurred within 9 months after administration of Coenzyme Q<sub>7</sub>.

In the cases with effect, Semen Alginine was low, but after administration it increased, and 17-Ketosteroid in Urine increased also, reached to the peak of excretion at the 4th day of administration and tissue respiration of rat testicles was accelerated.

## 特別講演要旨

# 精子形成阻害に関する研究

## Study on Disturbance of Spermatogenesis

京都大学医学部泌尿器科教室

教授 稲 田 務

Tsutomu INADA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

一般的事項：われわれの教室における最近13年間の男性不妊症患者について、その頻度、年齢、初診時までの不妊期間、精液中の精子濃度、精液に異常所見を呈する症例の睾丸生検法、精路X線検査等を述べた。本症患者数は783例で、男子外来患者数の3.67%に相当する。この期間の前半には1~2%であるが、これが増加し、昭和38年度には9.1%である。年齢は30~34歳が全体の約半数を占める。初診時までの不妊期間は2~3年が最も多い。精液中の精子濃度は、4,000万以上135例、乏精子症220例、無精子症268例、その他160例である。

正常睾丸の發育：胎生期、新生児期、小児期、思春期成人期、老齡期の組織像を示した。

睾丸生検所見：不妊患者における所見を6型に分類し、それらの頻度を示した。すなわち、正常型8.9%、精細胞欠如型24.4%、造精機能低下型48.1%、造精機能停止型5.9%、線維化型11.9%、未熟型0.7%。

臨床的並びに実験的觀察：造精機能阻害を来す原因と考えられる各種疾患および条件について、研究成績と解説を述べた。その項目は、先天性疾患（Klinefelter 症候群等）、内分泌疾患（下垂体前葉、副腎、睾丸疾患等）、陰嚢内疾患（睾丸炎等）、薬物の影響（過量の男性ホルモン剤等）、放射線による変化（X線照射等）、温熱障害（停留睾丸等）、栄養障害（エチオンによる動物実験）等である。

### 緒 言

従来は不妊の原因は主に婦人側にあると考えられていたが、近來は男子側にかなり多くあることが明らかとなり、従つて男性不妊症が重要な問題となり、これを対象とする泌尿器科領域において、この方面の研究が急速に進んで來た。

男子授胎能力の三大因子として、正常な造精機能、精路および交接機能があり、この内の何れに異常を来しても授胎能力の低下を見るのであるが、特に頻度の高いのは造精機能障害によるものである。ここには、これに就て睾丸生検所見を主として、さらに若干の実験的研究に就て報告しようと思う。

### 一般的事項

男性不妊症の頻度：われわれの教室における昭和26年より同38年に至る13年間の本症患者数は783例であ

り、男子外来患者総数21,319例の3.67%に相当する。この期間の前半にては1~2%であるが、これが増加して、38年度には9.1%に達している。

患者の来院時年齢：30~34歳に最も多くて約半数を占める。

初診までの不妊期間：2~3年のものが最も多い。

精液中の精子濃度：783例中、 $40 \times 10^6/cc$  (4,000万)以上のもの135例、 $39 \times 10^6/cc$ 以下の乏精子症220例、無精子症268例、その他160例である。これら精液の異常所見を呈する症例に対しては、われわれは睾丸生検法と精路X線検査を行つている。

### 正常睾丸の發育

正常睾丸の組織像、特にその年齢的推移は①胎生期、②新生児患、③小児期、④思春期、⑤成人期、⑥老齡期に分けられる。

胎生期：胎生初期の性線は、睾丸と卵巣の区別が付き

にくい、5～6週間以後では、一次性索である髄質が分化して、索状の配列を示すようになって、精祖細胞が出現して、精細管腔が形成される。この時期では、睾丸は腹部に存在するが、胎生6カ月で鞘状突起内を下降し、7カ月で陰嚢内に入る。

新生児期：間質の著明な増殖が見られる。これは母体のゴナドトロピンの影響によるものと考えられる。

小児期：間質細胞は静止の状態にあり、精細管は極めて徐々に成熟の方向に進み、精祖細胞も数を増す。

思春期：睾丸は成熟する。間細胞は肥大し、精細管においても造精現象が現われ、精祖細胞より第一次精母細胞、第二次精母細胞、精娘細胞、精子等が形成される。

Sertoli 細胞の発育も明らかになる。

成人期：成熟の状態が続いている。

老齢期：特有の変化は認められない。ただ精細管内の細胞数が減じ、間細胞が徐々に退行する。

### 睾丸生検所見

われわれは不妊患者の睾丸生検所見を正常成人期のものと比較し、次のように分類している。

①正常型、②精細胞欠如型、③造精機能低下型、④造精機能停止型、⑤精細胞線維化型、⑥未熟型。

正常型：成人男子の正常所見を呈するものである。その中に精液の異常所見を示すものもあるが、それは精路病変によるものと考えられる。

精細胞欠如型：精細管の管径が小さく、その内容に精細胞を全く認めないもので、腔内の細胞は Sertoli 細胞のみである。

造精機能低下型：精細管腔内に精細胞は認められるが、その数が減じ、かつ造精機能も不活発の型で、乏精子症例中で最も多い組織型である。

造精機能停止型：精細胞は基底膜附近には存在するが、分化の途上で停止して、成熟した細胞を形成するに至らない状態である。

精細管線維化型：基底膜に線維化が見られる程度のものから、精細管全体がヒアリン化するものまで、種々の程度のもが見られる。

未熟型：精細胞は存在するが、管腔が小さくて造精機能は全く行われず、あたかも小児の睾丸を見るようである。

以上の分類法に準じて、精液に異常所見を認めた男子不妊症の睾丸生検像の各型の頻度を見ると、次のごとくである。

405 例中、正常型 36 例 (8.9%)、精細胞欠如型 99 例 (24.4%)、造精機能低下型 195 例 (48.1%)、造精機能停止型 24 例 (5.9%)、線維化型 48 例 (11.9%)、未熟

型 3 例 (0.7%)。

このような精細胞管の退行性変化を来すと考えられる因子は甚だ多数にある。しかし、原因が多岐にわたりしかも睾丸に現われる変化が特異的でないことが、個々の症例における造精機能阻害の原因を明らかにするのを困難にしている。また、個々の症例に就て、原因となり得る条件を分析してみても、不明のものが多く、特発性造精機能障害と呼ばざるを得ないものが大多数を占めている。このように、造精機能阻害の病因的研究は多数の報告があるにも拘らず、なお、解決には遠い状態である。

### 臨床的ならびに実験的観察

造精機能阻害を来す原因と考えられる各種疾患および条件に就て若干の解説と研究成績とを記す。

先天性疾患：各種の先天性疾患では、その部分症として造精阻害を伴う。その中で男性不妊と特に関係の深いものは Klinefelter 症候群である。29 歳の症例は無精子症で、陰茎の発育は正常であるが、両側睾丸は小さく、小指頭大である。精細管は線維化が高度である。Dystrophia myotonica の症例にては精細管の線維化が特有である。

内分泌疾患：

(1) 下垂体前葉疾患。男性機能低下下垂体前葉機能と不可分の関係にあることは周知のごとくである。ここにその代表的な症例を示す。Hypergonadotropic eunuchoidism, 20 歳、類宦官症様体型で、外性器の発育は不充分、睾丸組織像は小児様未熟型を示している。

Fröhlich syndrome. Dystrophia adiposogenitalis ともいわれる。26 歳、睾丸は全く小児様所見を呈し、造精機能は認められない。

Acromegalia. 32 歳、約 10 年前に発病した。すなわち思春期後の発病である。睾丸は拇指頭大で、その組織は造精機能低下の像を示す。

Craniopharyngioma. 55 歳、精細管の線維化が高度である。

(2) 睾丸間質疾患。発病の時期によつて組織像が異なる。思春期前に睾丸障害が起れば、体型は類宦官症様となる。ここに示す症例では、精細管は小児様である。いわゆる Hypergonadotropic eunuchoidism である。思春期後の発症では、一応 Postpubertal hypogonadism の型で現われる。ここに示す症例では、睾丸精細管、間質ともに線維化が高度で、石灰沈着も認められる。

(3) 副腎疾患。諸種のものがあるが、その中で特に興味のあると思われる女性化皮質腫瘍の症例を見ると、造精機能低下型を示した。

(4) その他の内分泌疾患。これには睾丸間質細胞障

害、甲状腺疾患、糖尿病等がある。

陰嚢内疾患：種々の陰嚢内疾患に伴う造精機能阻害があるが、古くから、問題になっているものは流行性耳下腺炎に併発する辜丸炎である。本症にては間質の炎症性細胞浸潤と精細管の変性が著明である。セミノーマによる浸潤もある。辜丸廻転症による急性循環障害もある。

薬物による影響：造精機能を障害する薬物は種々あるが、その内、特に興味のあるものに就いて述べる。

(1) 男性ホルモン剤。造精機能保持のためには適量の男性ホルモンが必須であるが、体外性のそれは、大量投与にて却つて造精機能を阻害する。男性ホルモン投与による「はねかえり現象」にて授胎に成功することがあるが、その精子濃度の経過を見ると、一般的の造精機能障害を示している。

(2) 女性ホルモン剤の投与は、一般に精細管の萎縮を来す。前立腺癌の抗男性ホルモン療法として女性ホルモン剤を投与した症例を示す。

(3) 抗腫瘍剤。これは一般に精細管内における細胞分裂を抑制する。ラットを使用した実験で、各種の抗腫瘍剤による精細管変性の程度を見た。一般にアルキル化合物に、この作用が強い。Nitromin, Azan, ウレタン等の投与を行った。

(4) 重金属。これは作用を及ぼすが、特に Cd 塩による変化が著明で、精細管の完全な破壊が見られる。

老人性変化：これに就てはすでに述べたが、130 例の精細管の年齢別変化を見ると、高齢になるに従つて管径は小さくなり、線維化は進行し、基底膜の肥厚を示す。しかし精子形成の程度は個体差がかなり大きい。

放射線による変化：これは動物実験にて広く研究されているので、ここには興味ある症例として、陰嚢湿疹のために、陰嚢部に X 線治療を受けたものの萎縮した精細管像を示す。さらに広島における原爆被爆者の線維化した精細管像を示す。

温熱障害：高等な哺乳動物においては、辜丸は陰嚢内に存在し、その温度は腹腔内のそれよりも低く、この事実は造精機能と密接な関係を持つ。辜丸温度と造精機能との関連性に就てのわれわれの研究成績を述べる。辜丸温度を調節する機構として、最近には Countercurrent Exchange Theory が唱えられる。解剖学的に、精索動脈を中心とし、その周囲に静脈がある。この構造は、精系血管が明らかに放熱器系であることを示している。われわれは 141 例の症例にて辜丸および関連部位の温度をサーミスターによつて測定した。辜丸温度は他の部位のそれよりも低い値を得た。辜丸温度が正常よりも高い症例の中で、特に重要なものは停留辜丸である。両側の停留辜丸の症例では、精細管の發育悪く、小児様で、軽度

の線維化を認める。辜丸固定術は、10 歳までに行わなければ、機能回復は困難である。ラットによる実験的停留辜丸にては、日数の経過によつて造精機能が低下し、成熟細胞が減少する。

栄養障害：必須アミノ酸に関する一実験成績を述べる。メチオニン拮抗物質であるエチオニンをラットに投与すると、精細管の変性を来し、巨細胞が出現して萎縮に陥つた。この巨細胞は未熟な精細胞に由来すると考えられる。

## 結 語

男性不妊症に就て、われわれの教室の統計的事項、精液検査所見を述べ、次で本症の原因の中で、臨床的に最も頻度の高い造精機能障害に就て、辜丸生検所見を中心として述べ、さらに 2~3 の実験的造精機能障害を報告した。

なお、本論文においては症例の記述を簡単にし、また講演に際して供覧した図表 65 枚を省略した。本研究に関連ある詳細な点は、下記の文献に記述してあるので、それを参照されたい。

擱筆に当たり、第 9 回日本不妊学会総会に於て特別講演の機会を与えられた会長藤生教授に深謝する。

## 参 考 文 献

- 1) 稲田務, 他: 血管系を主とした辜丸の老人性変化について, 老年病, 5 卷臨時増刊号, 60, 1961.
- 2) 稲田務, 他: Nitroburan 系化合物の使用経験泌尿器科紀要, 7: 447, 1961.
- 3) 稲田務, 他: 男子不妊症のホルモン療法, 産婦人科治療, 10: 158, 1965.
- 4) 稲田務, 他: 辜丸腫瘍, 最新医学, 20: 655, 1965.
- 5) 稲田務, 他: 精系血管系における Counter current exchange theory と造精機能, 第 20 回関西不妊集談会, 1961.
- 6) 稲田務, 他: 高温による造精機能阻害について, 第 7 回不妊学会総会, 1962.
- 7) 酒徳治三郎: 男子性機能障害症の辜丸生検像, 泌尿器科紀要, 4: 603, 1958.
- 8) 酒徳治三郎: 男性ホルモンによる「はねかえり現象」について, 京都医学会雑誌, 9: 133, 1958.
- 9) Sakatoku, J. & Co.: Alkaline Phosphatase in Genitourinary Tract of the Experimentally Cryptorchid Rats, Acta Scholae Medicinalis Universitatis in Kyoto, 34: 195, 1957.
- 10) 酒徳治三郎, 他: 男子不妊症の統計的観察, 泌尿器科紀要, 11: 109, 1965.
- 11) 酒徳治三郎, 他: 不妊を主訴とした Dystrophia myotonica の 1 症例—Klinefelter 症候群との比較, 泌尿器科紀要, 11: 141, 1965.
- 12) 酒徳治三郎, 他: 辜丸生検, 最新医学, 20: 1355 1965.

- 13) 酒徳治三郎：男子性腺，三宅儀編内分泌疾患，2 中山書店，1965.
- 14) 酒徳治三郎，他：造精機能抑制機転に関する研究 第 12 回泌尿器科学会中部連合地方会，1961.
- 15) 酒徳治三郎，他：造精機能と辜丸温度について，第 50 回泌尿器科学会総会シンポジウム，1962.
- 16) 酒徳治三郎，他：諸種制癌剤の辜丸組織に及ぼす影響，第 43 回泌尿器科学会総会，1955.
- 17) 広川栄助：エチオニン投与時の白鼠精細管の組織学的並びに組織化学的研究，泌尿器科紀要，10 659，1964.
- 18) 北山太一：ヒト辜丸温度の研究，泌尿器科紀要，11：435，1965.
- 19) 酒徳治三郎，他：Cd の辜丸に対する影響に関する考察，第 9 回不妊学会総会，1964.
- 20) 酒徳治三郎，他：実験的停留辜丸の造精機能，第 30 回関西不妊集談会，1963.

### Study on Disturbance of Spermatogenesis

Tsutomu Inada

Department of Urology, Faculty of  
Medicine, Kyoto University

General matters: We have examined on the

frequency, age, duration of sterility, concentration of spermatozoa in semen, biopsy of testis and radiography of spermatic ducts by male sterile patients in our clinic in the period of recent 13 years. The frequency was 3.67 %, ages between 30-34 took about half, oligozoospermia 28 %, and aspermia 34 %.

Development of normal testis: We have reported the histologic findings of normal testes in the embryonal, new-born, child, pubertous, adult and senile stages.

Findings of testicular biopsy: We have examined the findings of testicular biopsy on the sterile patients and classified them in 6 types and showed each frequency, namely normal (8.9 %), aspermiocytic (24.4 %), hypospermatogenetic (48.1 %), aspermatogenetic (5.9 %), sclerotic (11.9 %) and unripe type (0.7 %).

Clinical and experimental observations: We have studied on the diseases and conditions considered as the causes of the disturbance of spermatogenesis. They were congenital anomalies, endocrinical diseases, intrascrotal diseases, medicinal influences, disturbances by radiation, heating and nutrition.

## 第 5 回 国際不妊学会

1966 年 6 月 16 日より 22 日迄、スウェーデン、ストックホルムにおいて、第 5 回国際不妊学会が開催された。

東欧圏も含めて、世界から 34 カ国約 2000 人が集り、産婦人科、泌尿器科、獣医畜産科、動物学科等と基礎臨床に広範囲の問題が討論された。

### 主な課題

#### 1) 卵巣を中心とする問題

(Control of ovarian morphogenesis)

間脳一下垂体から、卵生成、排卵機序に到る基礎問題のほかに、無月経治療についても多数の発表があつた。

#### 2) 卵管に関する問題

(Sterility of tubal origin)

卵管生理につき、基礎的な業績が多く、臨床では、薬剤通水法、卵管形成術について多くの新法が発表され、特に癒着防止につき諸家の努力が見られた。

#### 3) 着床に関する問題

(Normal and disturbed nidation)

着床機序については諸説があり、特に子宮内膜、絨毛膜、胎芽等の種々の酵素との関係につき論ぜられ、これを形態学、生化学、免疫学、内分泌学の諸方面から追求している。

#### 4) 精子形態に関する問題

(Morphology of spermatozoa)

電顕による解明、特に核構造、アクロゾーム、キアパシイティション等につき論ぜられ、流産との関係も論議的となつた。

#### 5) 精子運動に関する問題

(Motility of spermatozoa)

精子運動を決定する諸因子、精液内の物質、女性々器内の物質等につき論ぜられ、新しい検査法も開陳された。

#### 6) 精子上昇に関する問題

(Ascent of spermatozoa)

特に Oxytocin や Prostaglandin につき、スウェーデン学派の人々の発表が注目された。

#### 7) 免疫問題 (Immunological problems in reproduction)

精子免疫につき基礎的、臨床的の発表があつた。流産についての免疫学が新しい方向である。

#### 8) 男性不妊の治療

(Treatment of subfertile males)

手術または薬物による治療法が述べられた。特に精道吻合術の新法が注目された。(Trabuco, Hotchkiss)

このほか、数多くの展示、医学フィルムの公開があつた。夜の自由討論も成功裏に終つた。(Fire side discussion)

本学会で特筆すべきは毎朝 8 時から 45 分間、避妊問題の講述としてシンポジウムのあつたことで、妊孕性の促進と抑制の理論と実際がやつと軌道にのつてきた感がある。本邦からも多数の方々が生長、シンポジウムその他討論に参加された。次期総会は 1968 年 5 月末、イスラエルのテル・アビブで開催予定である。(文責林)

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4号

昭和41年9月25日印刷

昭和41年10月1日発行

編集兼 芦原慶子  
発行者

印刷者 向光枝  
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