

Japanese Journal of Fertility and Sterility

July 1967

日本不妊学会雑誌

第 12 卷

第 3 号

昭和 42 年 7 月 1 日

—— 目 次 ——

原 著

- 家兎卵管における放射性人工卵の移動について……………中村 義孝・他… 1
- 当科のホルモン不妊クリニック(第2報)……………九嶋 勝司・他… 5
- 卵管妊娠の成因に関する組織学的研究……………佐川 節夫・他… 13
- 不妊婦人の開腹時所見に関する統計的観察……………杉山 陽一・他… 19
- メサルモンFの不妊症への応用……………岩崎 寛和・他… 23
- 尿中下垂体性ゴナドトロピン定量に関する研究
- 殊に化学的定量法に対する生物学的検討をめぐって——……………小 堀 恒 雄… 29
- 総会抄録, 地方部会抄録(九州・関東)…………… 46

CONTENTS

Transport of Radioactive Artificial Eggs in Rabbit Fallopian tubes.....	
..... <i>Y. Nakamura & T. Miyai</i>	1
Endocrine Sterility Clinic in Tohoku University School of Medicine.....	
..... <i>K. Kushima, K. Takahashi, M. Hirano & M. Fukushima</i>	5
Histological Studies on the Pathogenesis of the Tubal Pregnancy.....	
..... <i>S. Sagawa, K. Sampei & K. Takahashi</i>	13
Statistical Observations on the Laparotomised Sterile Women.....	
..... <i>Y. Sugiyama, T. Hayashi, T. Matsubara & H. Nakayama</i>	19
Treatment of Infertility with "Metharmon-F".....	
..... <i>H. Iwasaki, H. Asakawa, Y. Inoue, K. Sato, T. Nishikawa & T. Uemura</i>	23
Studies on the Estimation of Pituitary Gonadotropin in Urine — Specially on the Biological Criticism Against the Chemical Methods of Estimation —.....	<i>T. Kobori</i> 29

家兎卵管における放射性人工卵の移動について

Transport of Radioactive Artificial Eggs in Rabbit Fallopian Tubes

岩手医科大学産科婦人科学教室 (主任 秦良磨教授)

中 村 義 孝 宮 井 哲 郎

Yoshitaka NAKAMURA Tetsuro MIYAI

Department of Gynecology and Obstetrics,

Iwate Medical University

(Director: Prof. Yoshimaro Hata)

卵の卵管内滞留時間が動物の種類によつて一定であるという報告からみて、卵輸送の速度は妊娠成立に重要なポイントの1つである。

われわれは卵の卵管内通過速度を知る方法として家兎について、 ^{131}I をラベルした人工卵を用いて実験をおこなつたので報告する。

排卵注射後 10~11 時間に、卵管采一卵管膨大部間に人工卵を送入し、以後経時的に Scintigram または Autoradiogram を用いて人工卵を追跡した。

人工卵送入 12 時間後には卵管の $\frac{2}{3}$ まですすみ、24 時間後には $\frac{4}{5}$ 、40 ないし 48 時間後には $\frac{7}{8}$ 、56 時間後には子宮内に入っていた。すなわち卵管の卵巣側半分においては人工卵は急速に通過し、子宮側半分では通過速度が遅くなる。

人工卵は自然卵と異り、卵管内はもちろん子宮内における正しい位置を、そのまま発見できる利点がある。

ま え が き

卵管は妊娠の成立にあつて、精子の通路、卵巣からの卵摂取、受精および受精卵の輸送と初期发育の場として重要な器管である。またとくに卵管内の粘液が受精卵の发育に必要なといわれている。

これらの諸機能のいずれにも欠陥があれば妊娠の成立が困難となる。

卵の輸送についてみると、卵の卵管内滞留時間が動物の種類によつて一定であるという報告から、卵輸送の速度は妊娠成立に重要なポイントの1つであるといえよう。

卵管の解剖的構造、卵管筋の運動、線毛運動等に関しては、これまでもさまざまな研究がなされているが、卵の輸送速度に関する研究は比較的少ない。これは研究方法の困難性にも一因があると考えられる。

われわれは卵の卵管内通過速度を知る方法として、家兎に ^{131}I をラベルした人工卵を用いて実験をおこなつたので報告する。

実験方法および材料

実験動物として 2.5~3.5 kg の成熟非妊雌家兎を用いた。

人工卵としては、メッシュで篩分けした直径約 150 μ 前後のイオン交換樹脂 IRA-410 を 5% NaOH で処理し、 ^{131}I を吸着しやすくした後、 ^{131}I Na_2SO_4 液に浸し ^{131}I を人工卵 1 個につき約 0.2 μC ラベルした接着剤(グリオプトール)で防水加工を施したものを使用した。なお人工卵はハイアミン液内に浸し消毒した。人工卵の卵管内移動距離は、日本無線医理学研究所製作の Aloka RA 1 型の Scintillation counter に焦点距離 5 cm の Honey-Comb Collimeter (図 1) を用い Scintigram に表わした。また 1 方では FH 増感紙を用いたフィルムの上に卵管子宮をのせ、電圧 36 KV、電流 10 mA、時間 0.6 秒、距離 100 cm の条件で卵管子宮の陰影をとり、後そのまま約 2 時間放置し人工卵の陰影をえて Autoradiogram に表わした (図 1)。

実験方法は、排卵後と同一条件にするため家兎に HCG 100 I.U. または妊婦尿 10 cc を静注し、10~11 時間後

図1 Honey-Comb collimeter

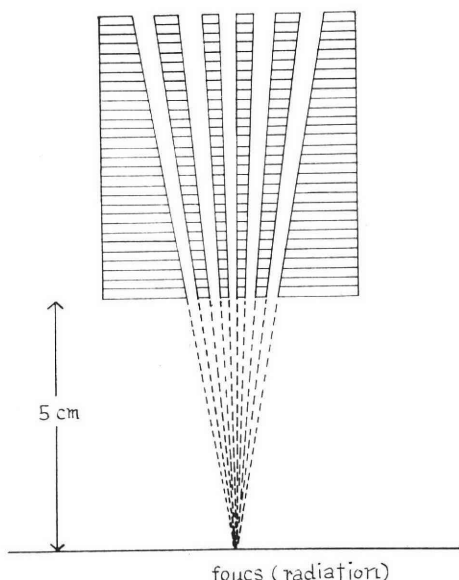


図2 Scintigram

送入後 12 時間および 24 時間

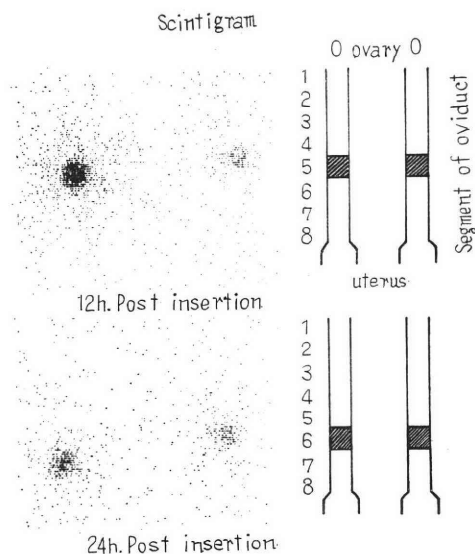
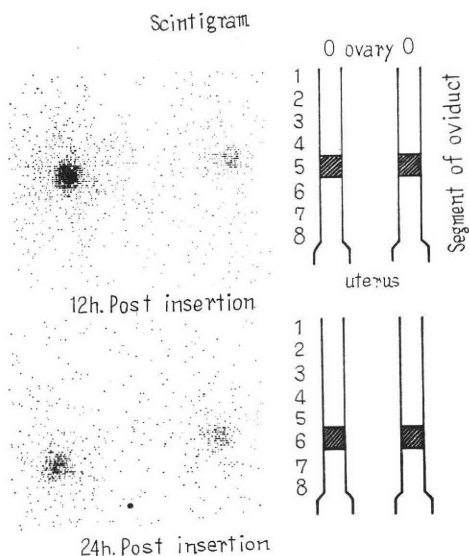


表1 人工卵の卵管子宮内における経時的分布
Distribution of artifical ova
through oviduct

Segment of oviduct	Hours post insertion				
	12	24	40	48	56
1					
2					
3	2	1			
4	5	2	1		
5	9	6	2	1	1
6	6	10	3	3	1
7	1	4	12	9	1
8		1	4	8	3
uterotubal junction					
1					4
2				2	4
3				1	3
4					2
5					1
6					1
7					
8					
Segment of uterus					

図3 Scintigram

送入後 48 時間および 56 時間



バルビタール静脈麻酔のもとに開腹し、排卵を確認した後、両側の卵管采一卵管膨大部間に人工卵を送入し、腹壁を閉じた。人工卵送入にはルンパール針の先端を 2 mm 程短くし、中のマンドリン線の先端が出るようにしたものを用いた。

家兎は 12 羽を 1 群として、5 群に分けそれぞれ人工卵送入後 12 時間、24 時間、40 時間、48 時間、56 時間に殺し、内性器をとり出し、周囲の間膜、脂肪組織を除

き、上記の方法で、人工卵の卵管采からの移動距離を Scintigram, Autoradiogram に表わした。

実験成績

Scintigram または Autoradiogram により人工卵の卵管采からの移動距離を調べ、その結果を Greenwald と同様に卵管および子宮をそれぞれ 8 分画に分割し、表にあらわしたものが表 1 である。

表に示したように、卵は送入 12 時間後には、平均

写真 1 Autoradiogram
送後 12 時間

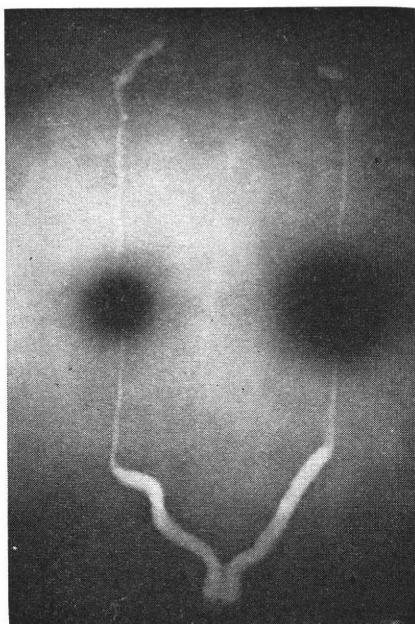
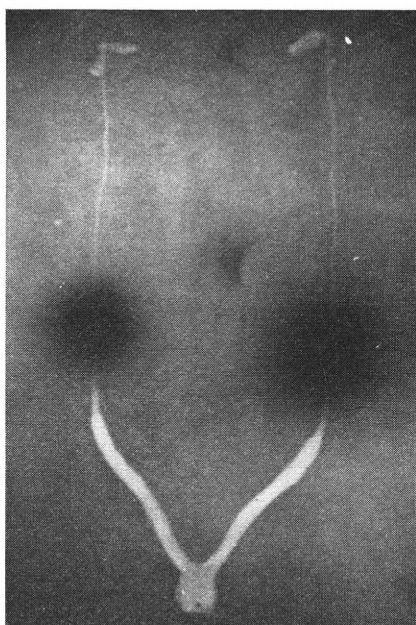


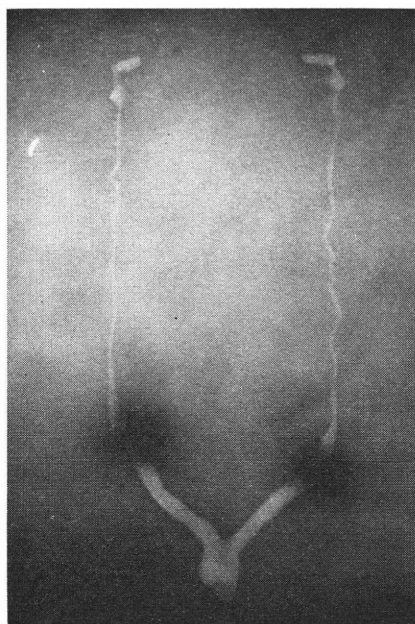
写真 2 Autoradiogram
送後 48 時間



して卵管のほぼ中央（5 分節）まで輸送されている。以後速度が遅くなり、次の 12 時間（送後 24 時間）には 6 分節、送後 30 ないし 48 時間には、それぞれ 7 分節まで入っている。

なお送後 40 時間から 48 時間には、人工卵の 22.5

写真 3 Autoradiogram
送後 56 時間



%が子宮内に入り、48 時間から 56 時間には、75 %が子宮内に入っている。

以上の成績の 1 部を Scintigram および Autoradiogram でみると図 2, 3, 写真 1, 2, 3 のようになる。

総括および考案

受精卵がある一定時間内に子宮へ輸送されることは、受精卵が正常に発育し、子宮内に着床するために重要なことである。

卵輸送の実験にはこれまでおおく家兎が用いられているが、これは随意に排卵を起させることができ、また卵管が比較的直線状をなしているからである。

家兎を用いた卵管の卵輸送に関しては今世紀の初め頃より研究が行なわれ、最近では Black (1958 年), Greenwald (1959 年), Harper (1960 年)らの報告がある。

諸家の一致する意見では、卵管の卵巣側の半分では卵の輸送が早く、子宮側の半分では遅いということである。このことはわれわれの実験においても全く同様であつて、送後 12 時間には卵管の $\frac{1}{2}$ 以上の距離を輸送されていることが判つた。しかしつぎの 12 時間、すなわち送後 24 時間後には、1 分節しかすすんでいない。送後 40~48 時間ではほとんど輸送されず、7 分節に滞っており、48~56 時間の 8 時間のうちに急速に子宮に入っている。

以上の成績は Greenwald が卵管内の自然卵を洗い出して数えた実験でも同様であつて、表 2 にしめすように

表2 自然卵の卵管子宮内における経時的分布
Distribution of rabbit ova during the normal
3-day passage through oviduct

Segment of oviduct	12	24	48	70
1				
2	1			
3	4			
4	16	13	3	
5	10	31	23	
6		2	8	1
7			7	25
8				15

Hours Post Coitum
Girbert S. Greenwald. 1961

交配後12時間では4分節、24時間、48時間ではともに5分節、70時間では7分節となっている。

われわれの人工卵と Greenwald の自然卵とを比較すると、人工卵では送入56時間後には子宮に入っているが、自然卵では交配後70時間、すなわち排卵後約59時間ではまだ卵管の7分節のところにある。

この差異は、人工卵と自然卵との大きさ、硬さのため、また一方は排卵後人工卵を卵管に送入すること、麻酔、開腹等不自然な諸因子が加わったためと考えられる。しかし一般的な傾向は、人工卵、自然卵ともに同じであった。

卵管の子宮側の半分（卵管峡部）で卵輸送速度がおそくなることについては、そこが単に解剖学的に狭いだけでなく、卵管子宮端に Block 作用があり、子宮内膜が卵を着床できる状態になるとその作用が消失して、卵が急速に子宮内に入るという報告もある (Block 1956年)。

現在われわれは Greenwald の実験を追試し、人工卵と自然卵の相異を検討中で、今後卵輸送速度に対するホルモンの作用、その他薬剤の作用等をもしらべる予定である。

人工卵は自然卵と異なり、卵管内はもちろん子宮内における正しい位置を、そのまま発見できる利点がある。また今後臨床面においても、卵管の卵輸送速度検査に応用できる可能性が考えられる。

むすび

われわれは ^{131}I でラベルした人工卵を用い家兎卵管内の卵輸送状態についてしらべたのでその成績を報告した。

稿を終るに当り、ご指導とご校閲を頂いた秦良磨教授に謝意を表し、実験に際しご助言とご指導を頂いた石浜淳美助教授に感謝します。

なお、本稿の要旨は第11回日本不妊学会総会において発表した。

参考文献

- 1) 貴家寛而：日本産婦人科全書，12：6，(1966)。
- 2) 林 基之：臨床婦人科解剖学，230，(1964)。
- 3) G. S. Greenwald. : Fertil. & Steril, 12 : 80. (1961)。
- 4) D. L. Black & S. A. Asdell. : Am. J. Physiol., 192 : 63, (1958)。
- 5) D. L. Black & S. A. Asdell. : Am. J. Physiol., 197 : 1275, (1956)。
- 6) R. Naomi Paltiel Lowi. : Obst. & Gynec., 16 : 322, (1960)。
- 7) M. J. K. Harper, J. P. Bennett, J. G. Boursnell & L. E. A. Rowson. : J. Reprod. Fertil., 1 : 249, (1960)。
- 8) M. J. K. Harper. : J. Endocrin, 30 : 1, (1964)。

Transport of Radioactive Artificial Eggs in Rabbit Fallopian Tubes

Yoshitaka Nakamura and Tetsuro Miyai

From the Department of Gynecology and Obstetrics, Iwate Medical University
(Director : Prof. Yoshimaro Hata)

In view of the report on the constancy of retention time of the egg in the Fallopian tube according to the species of animal, the speed of egg transportation represents one of the important points in the development of pregnancy. As a method of evaluating the speed of passage of the egg through the Fallopian tube, ^{131}I labeled artificial eggs were used experimentally in rabbits. An artificial egg was introduced in to the portion between the fimbria and ampulla of the Fallopian tube 10 to 11 hours after an ovulating injection. A scintigram or autoradiogram was used to trace the artificial egg over a period of time. Twelve hours after insertion of the artificial egg, it had advanced along 5/8 of the Fallopian tube, along 6/8 after 24 hours, along 7/8 after 48 hours, and entered the uterus after 56 hours. In the distal half of the Fallopian tube, the egg traveled rapidly, while the speed of passage was slower in the proximal half. The artificial egg has an advantage over the natural egg in pointing out its position in the Fallopian tube as well as in the uterus.

当科のホルモン不妊クリニック (第2報)

Endocrine Sterility Clinic in Tohoku University School of Medicine

東北大学医学部産婦人科教室 (主任 九嶋勝司教授)

九 嶋 勝 司 高 橋 克 幸

Katuji KUSHIMA Katsuyuki TAKAHASHI

平 野 睦 男 福 島 峰 子

Mutsuo HIRANO Mineko FUKUSHIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku

University, School of Medicine

(Director: Prof. Katuji KUSHIMA)

内分泌性疾患および内分泌性不妊の疑いで当クリニックを受診した351名中、247名について各種尿中 Steroid hormone 測定を行ない、またその一部につき尿中 FSH, LH 測定、各種甲状腺機能検査を行ない、その結果を分析検討した。Estrogen は原発無月経、子宮發育不全、下垂体機能不全で低く、Pregnanediol は全般に低い排泄値を示す例が多かった。17 KS は原発無月経、無排卵月経、子宮發育不全、下垂体機能不全で低値を示す例が多かったが、卵巢機能不全では高値を示す例が多かった。17 OHCS は正常例が多かった。Gonadotropin 排泄は、低下例が多く、甲状腺機能は正常例が大部分であった。これらに、Gonadotropin、各種 Steroid hormone、甲状腺剤等の治療を行ない、妊娠希望患者の49%に排卵を認め、うち18%は妊娠に成功した。

はじめに

医学の進歩に伴なつて、それぞれの診療領域においても、従来は一つの大きな分野の中で取扱われて来た疾患が細分化されて、専門的見地より深く掘り下げられ、治療されて行く傾向にある。当科においても、昭和38年4月より、特殊診療として内分泌性不妊患者を対象としたホルモン不妊クリニックを設置し、診療にあたっているが、このことに関しては、既に第1報において、その運営や検査方法等の診療体系の概略を報告した。その後、この診療体系にもさらに改善が加えられ、また、各種検査項目も増え、内分泌性不妊患者は多角的に、種々の面より検査が加えられ、最も適切な治療が施されている。

現在迄に、検査、治療を受けた患者は相当の数に達したが、ここでは、主として内分泌性不妊患者を内分泌機能検査成績の面より検討を加えて見たので、治療方法および成績とあわせて報告する。

I. 対象受診患者についての検討

昭和39年1月1日より昭和40年12月31日迄の2年間に、内分泌疾患および内分泌性不妊を訴えて、当科外来を訪れた患者総数は351名であつた(第1表)。当クリ

第1表 ホルモン不妊クリニック受診患者

内分泌疾患及び 内分泌性不妊症	患者数	351
クリニック受診患者数		259
2回以上治療した患者数		142
妊娠を希望した患者数		111
妊娠成功例		18

ニック受診患者数259名のうち、142名は当クリニックで治療を受けたが、残り111名の大部分は、既に報告した¹⁾一連の系統的検査終了後、当クリニックの指示にしたがい紹介先の病院で治療を受けたものである。妊娠希望者数111名のうち、妊娠成功例は18名16.3%であつ

たが、これには他病院における妊娠成功例は含まれていない。

II. 不妊期間別分類

妊娠希望患者 111 名を不妊期間別に分類すると、第 2 表のごとくである。不妊期間は、2 年から 4 年の患者が最も多く、妊娠希望患者全体の約半数を占めている。不妊期間 3 年以下の患者は、無排卵や月経異常を伴うもののみを対象としたが、妊娠成功例は、不妊期間が 1～2 年の患者が最も多く、不妊期間の長くなる程、それに比例して成功率も低下した。

第 2 表 不妊期間別分類

不妊期間	クリニック受診 妊娠希望患者数	妊娠成功例
* 1 年以内	6	2
* 1～2 年	21	5
* 2～3 年	28	7
3～4 年	16	2
4～5 年	10	1
5～6 年	7	0
6～8 年	8	1
8～10 年	6	0
10 年以上	8	0

* 無月経、稀発月経を伴っている

III. 尿中 Hormone 排泄値

1) 尿中 Steroid hormone 排泄値

内分泌疾患および内分泌性不妊と診断された患者には、検査の一環として原則として 2 回、事情の許す限り全例に尿中 Steroid hormone 測定を行なっている。2 年間に測定を行なった患者総数は 247 名で、これを外来診断別に分けると第 3 表のごとくである。

続発無月経が 247 例中 72 例 (29.1%) で最も多く、以

第 3 表

診 断 名	例 数	%
続 発 無 月 経	72	29.1
無 排 卵 月 経	32	13.0
卵 巢 機 能 不 全	28	11.3
原 発 無 月 経	21	8.5
下 垂 体 機 能 不 全	17	6.9
副 腎 機 能 異 常	13	5.3
子 宮 発 育 不 全	12	4.9
Cushing 症 候 群	8	3.2
稀 発 月 経	5	2.0
Simmonds 氏 病	5	2.0
Stein Leventhal 症 候 群	4	1.6
原 因 不 明 不 妊 症	15	6.1
其 の 他	10	4.0
	247	

下表のごとくであるが、Cushing, Simmonds 症候群等は、当院内科を受診し、その後当クリニックに紹介されたのが大部分であった。尿中 Steroid hormone 測定法は、Estrogen は東北大法、Pregnanediol は神戸川変法、17-KS は神戸川法、17-OHCS は Glenn & Nelson 変法によった。

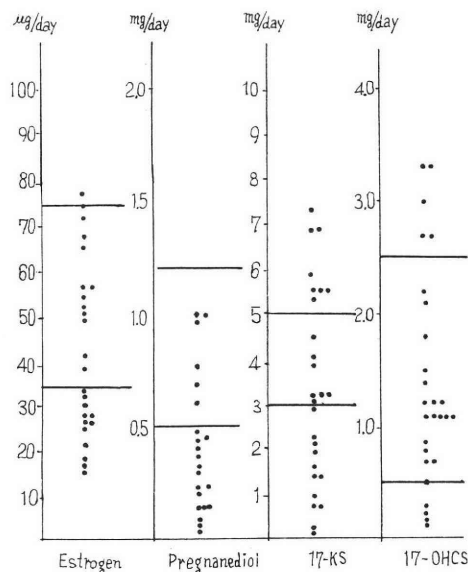
各種疾患の尿中 Steroid hormone 排泄値は、第 4 表に示すごとくである。尿中 Estrogen 排泄は平均すると下垂体機能不全型を除き、ほぼ正常値を示すが、尿中 Pregnanediol は全般に低値を示していた。尿中 17-KS は、下垂体機能不全、副腎機能異常、子宮發育不全等では異常値を示したが、その他の疾患の平均値は正常であった。尿中 17-OHCS は、副腎機能異常では高い値を示したが、その他の例では正常であった。しかしながら、全例に共通した傾向として標準偏差の大きいことが挙げられ、このことは、これら各種疾患の Steroid 排泄値に

第 4 表 各種疾患の尿中 Steroid 排泄値

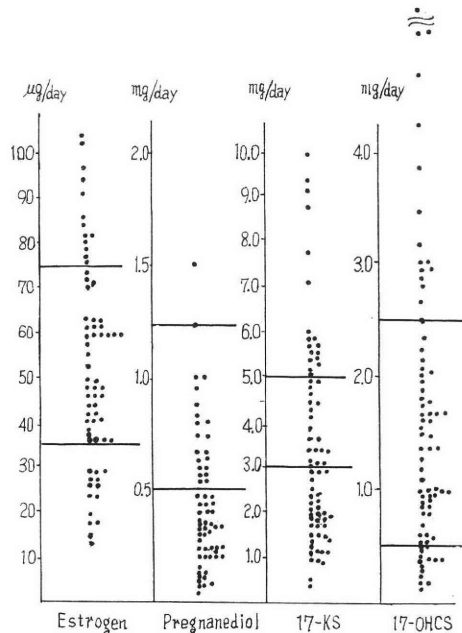
	Estrogen μg/day	Pregnanediol mg/day	17-KS mg/day	17-OHCS mg/day
原 発 無 月 経	43.5±15.6	0.38±0.21	3.16±2.06	2.00±1.66
続 発 無 月 経	54.5±23.1	0.44±0.14	4.14±1.93	1.97±1.36
無 排 卵 月 経	59.6±15.4	0.38±0.29	3.70±2.60	1.90±1.27
*下垂体機能不全	33.9±11.7	0.52±0.31	1.97±1.53	1.68±1.52
副 腎 機 能 異 常	52.1	0.46	11.73±5.57	9.59±5.85
子 宮 発 育 不 全	40.13±18.5	0.45±0.28	2.10±1.16	2.06±1.95
原因不明不妊症	71.2±27.2	0.49±0.41	4.03±1.98	2.59±1.38
卵 巢 機 能 不 全	66.5±39.6	0.46±0.29	5.34±4.11	2.18±1.49
稀 発 月 経	50.5	0.45	5.40	2.18

* Sheehan, Simmonds 病を含む

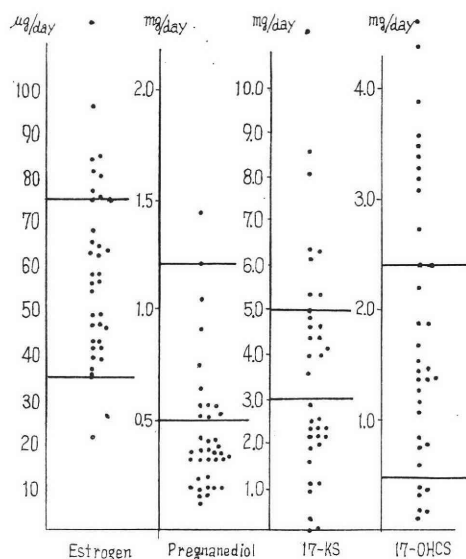
第1図 原発無月経患者尿中 Steroid 排泄値



第2図 続発無月経患者尿中 Steroid 排泄値



第3図 無排卵月経患者尿中 Steroid 排泄値



値を示す例や、また比較的高い排泄量を示す例もあり、無月経と副腎皮質機能との間に或種の密接な関係があることが推察される。続発無月経では原発に比較して Estrogen 排泄の正常値を示す例が多くなっており、60%以上が正常の排泄を示した。Pregnanediol は、原発に比し正常排泄量を示す例が増加していたが、なお低値を示す例が多く、続発性無月経には黄体機能不全型が多いと考えられる。尿中 17-KS、17-OHCS の排泄は、ほぼ原発無月経の場合と同様の傾向を示していた。無排卵月経患者の尿中 Steroid 排泄は、続発無月経患者の排泄傾向と類似しているが、Estrogen 排泄の低い例が非常に少なく、正常か高値の例が多かった点が注目される。

その他の各種疾患についても、尿中 Steroid 排泄に種々の傾向が見られたが、これを総合的に一括して検討するため、各種疾患の尿中 Steroid 排泄異常例の占める率を調べ、これを第5表に示した。

非常なばらつきのあることを意味している。

各種疾患のうち、原発および続発無月経、無排卵月経患者個々の尿中各種 Steroid 排泄値を Spot で図に示すと、第1, 2, 3図のごとくである。原発無月経患者では、Estrogen, Pregnanediol の排泄値の低い例が多く、性 Steroid の分泌不全型が比較的多いことが考えられる。また、尿中 27-KS の排泄は全般に減少の傾向が見られたが (44%), しかし異常高値を示す例もあり (30%), 正常の排泄を示す例は少なかった。尿中 17-OHCS は、大部分は正常の排泄値を示したが、中には異常な低

Estrogen 排泄の少ないのは、原発無月経、子宮發育不全、下垂体機能不全等に多く、Pregnanediol 排泄の減少している例は、原発および続発無月経、無排卵月経、子宮發育不全、下垂体機能不全、卵巢機能不全等に多かつた。17-KS はこれら各種無月経、子宮發育不全、下垂体機能不全等に排泄減少が見られたが、17-OHCS 排泄の低下はこれら各種疾患のうち、子宮發育不全でやや多かつた (28%) 以外認められなかつた。一方、尿中 Steroid 排泄高値例は、Estrogen では原因不明の所謂不妊症に比較的多く見られたのみである。この原因不明の

第5表 尿中 Steroid 排泄異常例の占める率

診 断 名	Steroid 排泄低値例の占める率(%)				Steroid 排泄高値例の占める率(%)			
	Estrogene	Pregnane- diol	17-KS	17-OHCS	Estrogen	Paegnane- diol	17-KS	17-OHCS
原 発 無 月 経	48.0	73.9	44.4	18.5	4.0	0	29.6	18.5
続 発 無 月 経	19.1	67.1	53.8	17.5	19.1	3.2	25.0	22.1
無 排 卵 月 経	2.9	67.5	50.0	17.1	20.0	5.4	22.2	28.5
子 宮 発 育 不 全	50.0	50.0	57.1	28.5	14.2	0	16.7	33.3
*下 垂 体 機 能 不 全	54.5	45.5	76.0	13.0	6.2	10.0	5.2	5.8
副 腎 機 能 異 常	15.0	33.3	0	0	28.5	0	66.7	70.0
不 妊 症(原因不明)	13.3	38.5	37.5	6.7	40.0	7.7	20.0	46.7
卵 巢 機 能 不 全	21.4	64.2	20.0	11.0	32.0	7.1	40.0	21.8

* Sheehan. Simmonds 氏病を含む

不妊症の患者の子宮内膜組織検査では、Hyperplastic endometrium が多く認められたことと考え合せると、これは Hyperestrogenic の不妊症が比較的多いのではないかと推定される。Pregnandiol は、これら各種疾患では異常高値を示した例は極めて少なく、内分泌性不妊では、一次的あるいは二次的に黄体機能不全の型をとつてくのではないと思われる。17-KS 排泄値の高い例は、副腎機能異常、卵巢機能不全、原発無月経に多く、特に前2者において顕著であつた。17-OHCS は副腎機能異常、原因不明不妊症に多かつたが、副腎機能と不妊との関係はさらに種々の面より検討を加える必要があり、簡単に結論づけることはできない。

2) 尿中 Gonadotropin 排泄

尿中 Gonadotropin の測定は、教室では FSH, LH に分割測定している。しかし、日常の臨床検査の一環として、広く一般不妊症患者全例について測定することは、費用、抽出測定に要する時間、労力の点で種々難しい面があり、したがってクリニック来訪患者に Routine に行なうことができないので測定例数も多くない。測定対象例は主に下垂体性不妊、下垂体機能異常に続発したと思われる卵巢機能不全や無排卵月経の患者などで、現在迄の測定例は16例であり、うち FSH が16例、LH が7例に過ぎない。尿中 FSH, LH の測定値は、測定の時期により異なるが増殖期の FSH 排泄の正常値を 100 μ g 前後(無月経等で下限を 20~30)、排卵期と思われる時期の LH 排泄の正常値を 40~60 μ g として、これを正常、高値、低値の3群に分けて見ると、第6表のごとくであつた。この検査成績より直ちに結論を引き出すことはできないが、1つの傾向としていえることは、尿中 FSH の排泄では、正常、低値の例数がほぼ相半ばしているのに対し、LH 排泄では低下例が多く見られることである(30%)。このことは、尿中 Pregnandiol 排泄の傾向より考え合せた場合、非常によく合致しており、

第 6 表

Gonadotropin	正 常	Hyper.	Hypo.
FSH	6	3	7
LH	1	1	4
計	7	4	11

Gonadotropin 分泌異常には FSH 分泌不全よりも LH 分泌不全型が多く、その Target organ である卵巢の機能不全も、黄体機能不全型が多いことを意味している。

IV. 甲状腺機能

婦人の甲状腺機能と性機能との間にも、直接、間接に或る種の関係のあることは、以前より多くの人々によって研究報告されており、甲状腺機能異常が不妊と密接な関係をもつことは異論のないところである。当クリニックを訪れた患者のうち、既往歴、問診、触診等で甲状腺機能異常の疑われる例や、基礎体温曲線、子宮頸管粘液検査、子宮内膜組織検査、Hormone 検査等で原因のつかめなかつた所謂原因不明の不妊症患者 21 例について、甲状腺機能検査を行なつた。検査方法としては、BMR、 ^{131}I 摂取率、 T_3 摂取率の測定の他、最近では当院鳥飼内科に依頼し、PBI 測定に代るトリヨソルゲテスト、血清コレステロール測定等も行なっているが、後の2者は未だ例数が不足なので今回は報告より除外し、前者の3つの検査成績について報告する。検査成績は一括して第7表に示した。

第7表に示した各種疾患の甲状腺機能検査では、BMR に異常の認められたのが4例(19.0%)、 ^{131}I 摂取率では7例(33.3%)、 T_3 摂取率では6例(28.5%)に過ぎない。疾患別では続発無月経患者に甲状腺機能率低下が比較的多く認められた(33.3~44.4%)が、その他の

第 7 表

診 断 名	例数	検査項目	正常例	低下例	亢進例
原 発 無 月 経 症	4	BMR	4	0	0
		I ¹³¹	3	1	0
		T ₃	3	1	0
続 発 無 月 経 症	9	BMR	6	3	0
		I ¹³¹	5	4	0
		T ₃	5	3	1
卵 巢 機 能 不 全	3	BMR	3	0	0
		I ¹³¹	3	0	0
		T ₃	3	0	0
下 垂 体 機 能 不 全	1	BMR	0	1	0
		I ¹³¹	0	1	0
		T ₃	0	1	0
原 因 不 明 不 妊 症	4	BMR	4	0	0
		I ¹³¹	3	1	0
		T ₃	3	1	0

疾患では例数が少ないので結論づけることはできないが、甲状腺機能異常は少なかった。

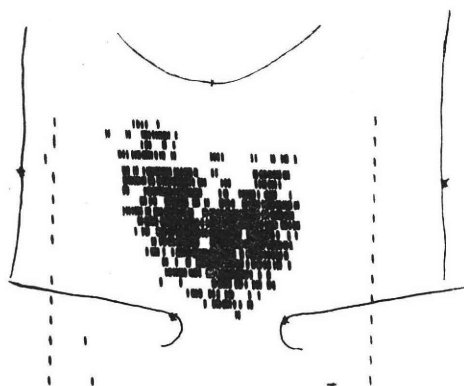
第4図は、31歳、10年間不妊の患者の治療前の Scintigram である。従来月経は不規則であつたが3年前より無月経となり、諸種検査の結果、基礎代謝+17.5%，¹³¹I 摂取率 5.5%，T₃ 摂取率 24% でいずれも異常，Scintigram でも図のごとく変形が目立っている。これに甲状腺ホルモン療法を2カ月行なつたところ、¹³¹I 摂取率 18%，T₃ 摂取率 29%，基礎体温も2相性となり、排卵性月経の発来を見た。例数は未だ少ないが、甲状腺機能検査で単純甲状腺腫を疑わしめるような結果の現われたのも少なくないので、甲状腺機能異常を疑わしめる患者は勿論、原因の明確につかめない無月経、原因不明の不妊症例には、甲状腺機能検査の必要があると思われる。

V. 治療方法および成績

内分泌性不妊は、検査方式や治療方法の主眼の置き方により種々の方式に分類されるが、当クリニックで行なっている方式の検査結果に従い、かつ治療の面も考慮に入れて分類すると、第8表のごとくなる。

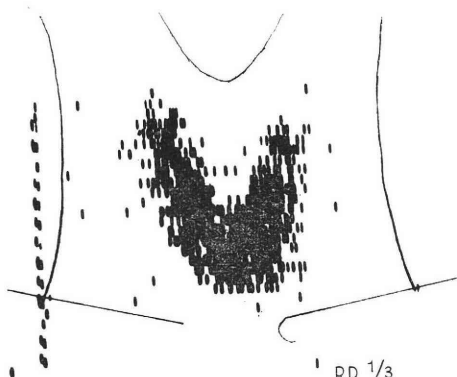
Pituitary type では Gonadotropin 療法が奏効することが多いが、少量の Estrogen による Positive feed back をねらう方法もすぐれた治療効果をあげている。また Ovarian type でも Gonadotropin の衝撃療法が有効なことがあり、また卵巣機能不全等では副腎皮質ホルモン分泌の異常を示す例が比較的多くみられたところから、

第 4 図



RD 1/10
EL 10

第 5 図



RD 1/3
Cont 0.6

少量の Cortisone 持続療法または Cortisone と Gonadotropin の併用療法が有効である。このことは、Shift の現象とか、Cortisone が卵巣の Gonadotropin に対する感受性を高める作用を有することなどより、理論的にも一応の裏付けはされている。使用ホルモンの種類、量、期間等についての詳細は、種々議論のあるところで、かつ種々の方法もあり、次の機会に改めて報告することにする。Gonadotropin 療法で奏効しない例を内分泌学的に精査し、さらに試験開腹を行つて肉眼的並びに組織学的に卵巣を検索すると、Stein-Leventhal 症候群に類似の所見を呈しているのが多かつた。Stein-Leventhal type には Keil Resektion を行ない、また Gonadotropin で

排卵誘発に成功した例があつた。Adrenal type では軽症の場合には少量の Cortisone 療法が奏効したが、程度の強い例では副腎疾患に対する検索、治療が第一に行なわれるべきである。Feed back axis disturbance type に対する治療法は、今日未だ決定的な方法を見出されていないが、間脳照射療法もその方法ではないかと考えられ、また Human menopausal gonadotropin で効果があるともいわれるが、これについては、なお現在検索中である。Hypoplasia uteri type には Estrogen 療法、Kaufmann 療法、時には偽妊娠療法を行なっているが、この際、下垂体-卵巣系の失調より二次的に所謂子宮發育不全の来ることが多いので、Pituitary type, Ovarian type に対する治療方法が併用されることが少なくない。Other type として、Hyper-or hypothyreosis や PSD 等が原因となつている不妊症を入れたが、前者には甲状腺ホルモン療法が奏効することは論をまたず、また後者には初め Analyse を行なつて心因をたしかめ、しかる後薬物療法や心理療法を行ない効果をあげている。

第 8 表

Classification of endocrine sterility

1) Pituitary Type	hypogonadotropic hypogonadism
2) Ovarian Type	hypergonadotropic hypogonadism
3) Stein-Leventhal Type	normogonadotropic hypogonadism
4) Adrenal Type	hypogonadotropic abnormal relation between estrogen and androgen
5) Feedback axis disturbance Type	hypergonadotropic normogonadism or normogonadotropic hypogonadism
6) Hypoplasia uteri Type	hypogonadotropic or normogonadotropic hypogonadism
7) Other Types	hyper or hypothyreosis, Anorexia nervosa etc.

以上概略記述した基本方針で、これら内分泌性不妊患者の治療を行なつたが、内分泌性不妊それ自体、単独の内分泌器官の異常に起因することは少なく、相関連せる内分泌系の異常、失調が原因となつていることが多いので、治療もまた、各種ホルモン、薬物の併用療法が行なわれることが多い。当クリニックで、確実に内分泌性不妊と診断し得た患者のうち、妊娠に成功したのは18例(16.2%)であるが、原因不明の不妊症患者の中には、心身症の疑われるものが少なくなくかかる患者はすべて当科心身症クリニックにて検査、治療を行なっているの、妊娠および排卵成功例より除外した。2年間の妊娠、排

卵成功例を疾患別に示すと第9表のごとくである。妊娠成功例は無排卵月経患者に最も多く(38.5%)、次いで続発無月経(17.6%)、卵巣機能不全症(17.6%)、子宮發育不全症(9.0%)の順であつた。排卵成功例は、無排卵月経で50%、以下続発無月経(44.8%)、卵巣機能不全症(38.1%)、副腎機能異常(20%)、下垂体機能不全(16.7%)の順であり、原発無月経では排卵、妊娠共に成功例はなかつた。

第 9 表

診 断 名	患者総数	妊娠例	排卵例
原 発 無 月 経	8(4)	0	0
続 発 無 月 経	67(51)	9	30
無 排 卵 月 経	18(13)	5	9
卵 巣 機 能 不 全 症	21(17)	3	8
子 宮 發 育 不 全 症	13(11)	1	—
下 垂 体 機 能 不 全 症	6(2)	0	1
副 腎 機 能 異 常 症	5(2)	0	1

() 妊娠希望患者数

考 按

医学の進歩に伴ない、最近特殊クリニックを設置して疾患を専門の見地から深く掘下げ、高度の検査技術を駆使して診断を確定し、しかる後専門的知識を持ち修練の積んだ医師が、治療に当たり、また適切な治療方針を指示するとき、特殊診療体系が各地の病院で取入れられるようになった。不妊クリニックもその例外に漏れず、その検査、治療成績の報告も行われているが²⁾²⁾、不妊症自体、成因が複雑多岐に互る広範囲な疾患であるため、不妊症の原因となつている各種疾患についての検査、治療成績の報告も、どうしても概論的、統計処理的にならざるを得ない。教室におけるホルモン不妊クリニックは、器質的な病因による不妊を区別して内分泌性不妊に焦点を絞り、さらに婦人科領域における内分泌性疾患も対象に含めて診療に当たっていることは既に第1報で報告したごとくである。

内分泌性不妊で最も大きな症例である無月経では、尿中 Estrogen, Pregnanediol, 17-KS, 17-OHCS, Gonadotropin 分泌値にかなりの変動があり、画一的に意義づけることは難しい。ただ注目すべきことは卵巣機能不全症に17-KS値の異常例が多かつたことで、赤須⁴⁾も卵巣機能とDHA分泌との間に密接な関係のあることを報告している。また無月経患者の尿中 Gonadotropin と Estrogen との相関を調べると、Hypergonadotropic hypogonadism (Ovarian type Stein-Leventhal type を含む) が41.7%、Hypogonadotropic hypogonadism

(Pituitary type,あるいはHypoplasia uteri type)が12.5%の比率で見出されており⁵⁾, Pregnanediolの分泌も低レベルにあることは⁶⁾, 247例におよぶ各種婦人内分泌性疾患のHormone測定値の検討結果と一致している. 原発無月経では,「所謂低Estrogen無月経が多いが⁷⁾, 続発無月経には高Estrogen無月経と見做されるものもあり, 当クリニックの占める治療センター的特殊性からであろうか治療に因る無月経⁷⁾が多数発見されている.

Clomiphene citrate および Human menopausal gonadotropin (HMG) の発見と診療上への応用は, 内分泌性不妊の治療に画期的な進歩をもたらしたといわれる. Clomiphene の作用機序については未だ不明の点があり⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾, 本邦においては広く使用される迄に至っていないが²⁾, Stein Leventhal 症候群に用いて排卵誘発に成功したという報告もあり¹²⁾, 興味のある薬剤と考えられる. しかし, Clomiphene の適応は Normogonadotropic な卵巣機能不全であつて, Hyper および Hypogonadotropic な卵巣機能不全には反応しないといわれており¹³⁾, 従来このような Type の不妊症には適切な治療法がなかった. しかし, HMG は Hypogonadotropic な卵巣機能不全例が適応であるといわれ¹³⁾, 間脳性無月経や¹⁴⁾, Sheehan 症候群の婦人に HMG を用いて妊娠に成功したとの報告もあるが¹⁵⁾, 同時に, 卵巣破裂をおこした例や¹⁴⁾ 二次的に細胞外液の著しい貯溜を来し, 急性の Meigs 症候群を示した例¹⁶⁾も報告されている. 治療対象例の選び方によつては従来の Gonadotropin 療法と比較することのできない程すぐれた治療効果をもっているが¹⁷⁾¹⁸⁾, 効果が強力であるだけに, 使用に際しては充分の注意が必要であり, また, 多胎妊娠は, 併用使用する HCG を必要最小量に制限することにより避けられるといわれ¹⁹⁾今後の, 検討がのぞまれる. 現在, 教室においても, HMG の作用につき種々の面より検討中であり, 興味ある症例も経験しているが, 次の機会に改めて報告することとし, 今回は PMS, HCG など従来用いられている Gonadotropin を第1報で述べた方法にしたがい用いた治療成績のみを報告した.

甲状腺の機能が Estrogen の代謝に影響することは衆知のことであるが, 植田²⁰⁾は Hyperthyroid には Mercazol (30~40 mg/day) を, また沃度剤としては Iodolecithin (300~600 γ /day) を投与し, Euthyroid には Iodolecithin または Triiodothyronine (T_3 25 γ /day) を, また Hypothyroid には Iodolecithin (300~600 γ /day) および T_3 (25~50 γ /day) を投与し, 各種無月経13例中1例に月経の発来を認めており, 中嶋²¹⁾は甲状腺機能低下および黄体機能不全と考えられる例にも甲状腺ホルモン療法を行ない著効を認めている. われわれは, 各種

甲状腺機能検査により明らかに Hypothyroid と認められた例に T_3 を漸増法により投与, 25 γ を維持量として2週間持続する療法を繰返し行ない, 2例に排卵, 月経の発来を認めたが, 甲状腺ホルモン療法とその他のホルモン療法の併用を適切に行なうならば, 効果はさらにあがると思う.

当クリニックの治療成績は決して満足すべきものではないが, 現在これらの各種内分泌機能検査成績を分析検討し, その疾患に最も適応した各種療法を試み, また治療法の改良や併用, さらに HMG 使用等により治療成績は飛躍的に向上しているのので, それ等の成績については改めて第3報で報告する.

むすび

昭和39年1月1日より昭和40年12月31日迄の2年間に, 東北大学産婦人科外来を内分泌性疾患および内分泌性不妊の疑いで訪れた351名中, 247名に各種尿中 Steroid hormone 測定を行ない, その後引続きホルモン不妊クリニックを受診した患者の一部には尿中 FSH, LH の測定, 各種甲状腺機能検査を行ないその結果を分析検討した結果とその治療成績を合せ報告した.

文 献

- 1) 九嶋勝司, 平野睦男: 産婦の世界, 17, 739, (1965).
- 2) 明石勝英, 他: 産と婦, 32, 1052, (1965).
- 3) Theodore, W. A.: Am. J. Obst. & Gynec., 89, 395, (1964).
- 4) 赤須文男, 他: 日産婦誌, 17, 782, (1965).
- 5) 東条伸平: 産婦の世界, 16, 345, (1964).
- 6) 青野敏博: 日産婦誌, 17, 357, (1965).
- 7) Dapunt, O.: Zbl Gynäk., 87, 896, (1965).
- 8) 露口元夫: 産婦の世界, 16, 352, (1964).
- 9) Puebla, R. A. & R. B. Greenblatt.: J. Clin. Endocrinol. 24, 863, (1964).
- 10) Somnath, R. et al.: Fertil. & Steril., 14, 575, (1963).
- 11) Pilds, R.: Am. J. Obst. & Gynec., 91, 466, (1965).
- 12) Vignalou, J. et al.: Presse Med., 73, 465, (1965).
- 13) Bettendorf, G. et al.: Geburtsh. u. Frauenhk., 25, 673, (1965).
- 14) Tscherne, E.: Geburtsh. & Frauenhk., 25, 843, (1965).
- 15) Polishuk, W. Z. et al.: J. Obst. & Gynec. Brit. Comm., 72, 778, (1965).
- 16) Neuwirth, R. S. et al.: Am. J. Obst. & Gynec. 91, 977, (1965).
- 17) Wiele, R. L. V. & R. N. Turksay.: J. Clin. Endocrinol., 25, 369, (1965).
- 18) ditto.: Am. J. Obst. & Gynec., 93, 632,

(1965).

- 19) *Townsend, S. L. et al.* : J. Obst. & Gynec. Brit. Comm. 73, 529, (1966).
- 20) 植田安雄 : 産婦の世界, 16, 359, (1964).
- 21) 中嶋唯夫 : 産婦の世界 : 16, 363, (1964).

Endocrine Sterility Clinic in Tohoku University School of Medicine

**Katsuji Kushima, Katsuyuki Takahashi,
Mutsuo Hirano and Mineko Fukushima**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tohoku University, School of Medicine
(Director : Prof. Katsuji Kushima)

More than 250 patients have consulted the clinic during 2 years since it was established three years ago. Endocrine sterility patients were divided into 13 main categories with clinical features and examinations. In all cases primary or secondary

amenorrhoea, anovulatory menstruation and ovarian failure (including oligomenorrhoea) have formed over 60 per cent.

The urinary estrogen excretion in the patients diagnosed primary amenorrhoea was almost less than the low value found during the normal menstrual cycle, but in the patients of secondary amenorrhoea and anovulatory menstruation it was within the normal range in over 60 per cent.

In almost every case the urinary pregnanediol level was in the lower range of normal. The urinary 17 ketosteroid and 17 OHCS level generally showed variable values, however in the patients diagnosed as the ovarian failure there were many cases that the ketosteroid values were elevated.

We induced ovulation in 49 per cent of the patients who previously had not been ovulated. by using gonadotropin, many kinds of steroid hormone therapies and have constituted pregnancy in 18 per cent of them.

卵管妊娠の成因に関する組織学的研究

Histological Studies on the Pathogenesis of the Tubal Pregnancy

福島県立医科大学産婦人科教室 (主任 貴家寛而教授)

佐川 節夫 三瓶 賢一 高橋 享平
Setuo SAGAWA Keniti SAMPEI Kyohei TAKAHASI

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukushima

Medical College

(Director, Prof. Kanji Kika)

卵管妊娠の摘出卵管を組織学的に検索して、発見された病変を卵管横断面における分布状態から、i) 表層型、ii) 深層型、iii) 混合型の3つの型に分類して卵管妊娠との関係を観察した。病変の各型と受精卵着床部位との間には比較的特異的な関係があることを認めた。

1. 膨大部妊娠において発見された病変は炎症にもとづく変化であつたが、その分布状態をみると卵管の粘膜に病変が存在している例が多く、深層型と混合型を合わせて67.6%となる。膨大部のように内腔の広いものでは、粘膜に病変があつても内腔の全面における閉塞がおこらないことがあり、部分的に開通しているために精子は通過するが大きな卵は通過できないという現象がおこると考えられる。

2. 峡部妊娠例では膨大部妊娠とは逆に粘膜には病変が存在しない表層型が83.3%と最も多い。卵管峡部はもともと内腔が狭いので、卵管内腔のまわりに病変があつても容易に通過障害が起こるものと思われる。他方、この狭い内腔の粘膜に病変があると完全閉塞が発生して、精子の通過すらできなくなつてしまい、卵管妊娠も発生しないと考えられる。病変の種類としては膨大部妊娠に見られなかつた endometriosis が36.8%にみとめられた。

3. 間質部妊娠は表層型の endometriosis と子宮角部に発生した壁内子宮筋腫のおのおの1例ずつであり、卵管采妊娠は1例で深層型の慢性卵管炎がみとめられた。

子宮外妊娠のうちの大多数は卵管妊娠であり、これは卵管あるいは卵の器質的、または機能的異常によつて惹起される。しかしこれらの原因のなかでも重要視されているものは、卵管における病的な状態であり、このために多くの諸家によつて卵管の病変に対する検索が行なわれてきた。

他方、卵管性不妊は女性不妊の原因のなかの重要な部分を占めており、この卵管性不妊と子宮内正常妊娠の両者に最も関係の深い卵管妊娠について、その成因を観察することは卵管性不妊の原因を探る方法の1つとして意義深い。

私達は卵管妊娠の摘出卵管の連続切片を作製してこれを組織学的に検索し、卵管の病変と卵管妊娠の発生に関して若干の知見を得たので報告する。

研究対象と方法

研究対象となつた症例は、1951年1月から1965年12

月までの15年間に福島医大産婦人科で開腹した子宮外妊娠のうちの摘出卵管を検索し得た卵管妊娠127例で、この内訳は膨大部妊娠が105例、峡部妊娠は19例、間質部妊娠2例、卵管采妊娠1例となつている。

摘出卵管は主に卵管横断面の連続切片を作成し、一部は受精卵着床部を含む卵管縦断切片を作つて、H. E. 染色により顕微鏡的に検索を加えた。方法としてはまず、摘出された卵管のどの部位にどんな種類の病変がみられるかを観察し、さらにこの病変と受精卵着床部位との関係をしらべるために、卵管横断面における病変の分布状態を次の3つの型に分類した。

1. 表層型：卵管の粘膜には病変が存在せずに、これよりも表層である筋層や漿膜下あるいは卵管周囲組織などにみられるものをいう。

2. 深層型：この型は病変が卵管の粘膜にのみ限局して存在しているもの。

3. 混合型：上記2つの型が混合して卵管の全層に病

変が散在しているもの。

発見された病変はその種類にかかわらずこの3つの型に分類し、各型と卵管における受精卵着床部との間の関係について観察した。

なお、本研究では着床部付近にみられる急性炎症の所見は除外し、後述するようにいわゆる結節性峡部卵管炎と卵管の endometriosis とは区別せずに同じ分類の中に入れて後者の項目だけにした。

成 績

摘出卵管を組織学的に検索して、発見された病変の種類をみると第1表のごとくなる。

膨大部妊娠105例については74例になんらかの病変が認められており、このなかでは慢性卵管炎の像を呈しているものが最も多くみられ、32.4%を占めている。これについては卵管の漿膜面に慢性的炎症性変化がみられる卵管周囲炎が多く16.2%となり、以下結核性の変化がみられるもの9.5%、卵管粘膜の皺襞の癒着が著しいもの5.7%となる。これら膨大部妊娠全体の70.5%に認められる病変は、結核を含めいずれも炎症にもとづく変化と思われるものばかりである。

第1表 卵管の病変

種 類	慢卵 管性 炎	卵周 囲炎	結 核	結 合 組 織	増 殖	内 膜 症	皺 襞 癒 着	筋 腫	無	計
膨大部妊娠	34	17	10	6			7		31	105
峡部妊娠	3	6		2	7				1	19
間質部妊娠					1			1		2
采妊娠	1									1
計	38	23	10	8	8		7	1	32	127

峡部妊娠例において発見された病変をみると、その頻度は19例のうちの94.7%を占めており、膨大部妊娠例よりも卵管における病的状態が高率に認められた。このなかでは最も多いものとして endometriosis があり、36.8%もみいだされている。つぎが卵管周囲炎の31.6%、以下慢性卵管炎15.8%、結合組織が卵管壁に著明に増殖しているもの15.5%となっており、膨大部妊娠の摘出卵管にはみられなかった endometriosis が首位となっている。

間質部妊娠の2例についてみるといずれも病変がみとめられており、1例は患側の子宮角部における endometriosis であり、他はやはり患側の子宮角部に子宮筋腫がみとめられている。この子宮筋腫は超拇指頭大の筋腫結節が子宮角部の壁内に発生したものであつて、患側の卵管間質部はこれにより著しい圧迫を受けることになつ

ていた。

卵管采妊娠は1例であつたが、この卵管には慢性卵管炎の所見がみとめられている。

摘出卵管を検索した全部の卵管妊娠127例について、それぞれの病的状態の頻度をみると慢性卵管炎の像をみとめたものが多く38例で29.9%あつた。卵管周囲炎は23例で18.1%、卵管結核は10例あり7.9%、以下結合組織が卵管壁に著明に増殖している例と卵管の endo- がそれぞれ8例で6.8%ずつ、卵管粘膜の皺襞癒着が7例で5.5%、子宮筋腫が1例で0.8%となる。これらを合わせると127例の卵管妊娠のうち95例74.8%に病的変化が存在していることになる。

病変の発見された95例の卵管妊娠について、その病変の分布状態を病変の種類ならびに受精卵の着床部位別に細分せずに総括的に観察したものが第2表である。

第2表 卵管病変の分布

部 位	数	%
	59	62.1
	21	22.1
	9	9.5
	6	6.3
計	95	100

最も多い分布を示しているのは受精卵の着床部位よりも子宮側の近位卵管で、絨毛組織がほとんどみられない部位であり95例中の62.1%を占めている。これについて多いのは着床部を含んでこれよりも近位卵管に病変が分布している例で22.1%であつた。この近位卵管の方に分布している例は合計して95例のうちの84.2%を占めることになる。これに比べると病変が着床部の付近のみに限局して存在している例(9.5%)と着床部位を含めて卵管全長に病変が分布している例(6.3%)は少なかった。

病変の分布を卵管の横断面における分布状態について表層型(第1図)、深層型(第2図)、混合型(第3図)の3つの型に分類して観察したのが第3表であるが、受精卵の着床部位と病変の各型の間に比較的特徴のある知

第3表 卵管病変の各型

	表層型	深層型	混合型	計
膨大部妊娠	24	33	17	74
峡部妊娠	15	1	2	18
間質部妊娠	2			2
采妊娠		1		1
計	41	35	19	95

見が得られた。

摘出卵管に病変の発見された95例についてみると、まず膨大部妊娠では病変が卵管の粘膜のみに局限している深層型が最も多く、病変の存在する膨大部妊娠74例のうちの44.6%を占めている。また同じく卵管粘膜に病変が分布しているという点からみると混合型が23%あり、膨大部妊娠では卵管の粘膜がおかされている場合が最も多いということになる。この深層型と混合型を合わせると74例中の67.6%である。これに反して卵管粘膜には特に病的状態がみられずに、粘膜よりも表層の方に病変が存在している表層型は32.4%であった。

峡部妊娠についてみると膨大部妊娠の場合とは逆にたつて、卵管の粘膜には病変のみとめられない表層型が最も多く、病的変化のみとめられた18例中の15例を占め83.3%という結果がでた。深層型は5.6%、混合型は11.1%と両者を合わせても粘膜に病変のあるものは16.7%になるだけである。

間質部妊娠の2例は表層型で卵管采妊娠の1例は深層型であった。

考 按

卵管妊娠は卵管や卵の器質的、あるいは機能的異常によつて惹起されるものであるが、Betzliche⁴⁾、Bone and Greene⁵⁾、Crawford and Hutchinson⁷⁾、Fontanilla and Anderson⁸⁾、Johnson and Louisville¹⁰⁾、Jopp und Krone¹¹⁾、Molmenti, Peluffo e Jufé¹⁶⁾、Riva, Kammeraad and Anderson¹⁸⁾によるとこの原因となる疾患の中でも卵管の炎症性疾患は最も重要であり、頻度も高いものとされている。

卵管妊娠は本田、京田、土屋²⁰⁾、Webster, Barley and Fischer²²⁾、山元、川島³¹⁾によると近年増加している傾向にあるともいわれている。Krohn¹²⁾、Krohn, Priver and Gotlib¹³⁾による penicillin の使用が子宮外妊娠の原因となるとの報告や、結核治療剤が発達するにおよんで性器

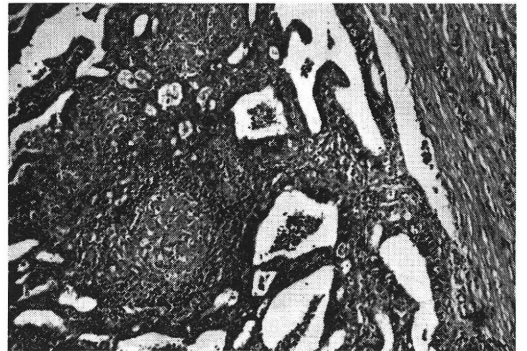
第1図 表層型

病変は卵管壁にのみ存在しており、卵管粘膜には特に変化がみられない。



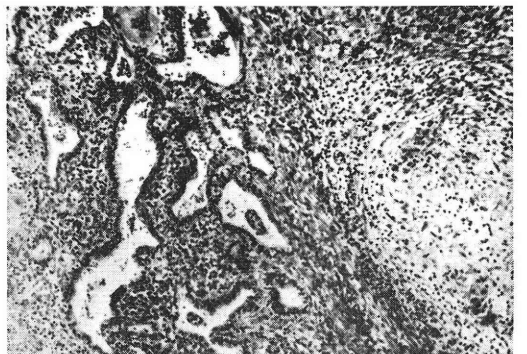
第2図 深層型

写真は結核性卵管炎の像を呈しているが、病変は卵管粘膜のみに局限し卵管壁は正常である。



第3図 混合型

卵管粘膜および卵管壁がともにおかされており、病変である結核結節が散在してみとめられる。



結核治療後あるいは性器結核と合併する卵管妊娠の発生の報告が Aburel, Petrescu und Condrea¹⁾、Halbrecht⁶⁾、Miller¹⁵⁾、Wagner²¹⁾、Varela-Nunez²⁰⁾、Zenisek²⁵⁾、水戸³⁰⁾、貴家、三瓶²⁸⁾を始め最近増加してきていることなどから、抗生物質や化学製剤の使用が従来種々の感染によつて閉塞しようとしている卵管の部分的な開通をもた

らすために、精子の通過は許すが卵の通過は許さないという現象がおこり、このことが卵管妊娠の発生と増加をまねくという見解があるわけである、しかし *Asherman*²³⁾ は現代生活に伴う感情の緊張によつておこるところの neuroendocrine imbalance が子宮外妊娠の原因となるとし、*Bruce*⁶⁾ は卵管の dystrophia が原因であるとしているように炎症以外にも種々の成因が重視されている。

卵管妊娠の原因を知るためには、受精卵着床部よりも近位における卵管の状態が重要であり、このためにこの近位卵管の組織学的検索によつて卵管妊娠の原因を知ろうとする研究が *Bettzieche*⁴⁾, *Jopp und Krone*¹¹⁾, *Bone and Greene*⁵⁾ によりなされているわけであるが、本研究においても著明に病的変化がみられたのは着床部よりも近位の卵管であつた。

私達は卵管の病的変化が、あるものは不妊症となつたり、卵管妊娠となつたり、また何ら影響を受けることなく正常妊娠にもなることがあるのではないかの考えから、近位卵管における病状態をただ単にどのような種類の病変があつたかということではなく、さらに一步進めてこれら発見された病変を卵管粘膜がおかされている深層型、おかされてない表層型、これらの混つた混合型という3つの型に分類して、近位卵管の病変の状態と卵管妊娠発生の関係を観察したわけである。

膨大部妊娠においては発見された病変はすべて炎症性の変化であつたが、病変の広がりを見ると深層型と混合型を合わせて 67.6% となり、卵管粘膜に病変が存在する場合が最も多い。膨大部のように内腔の広いものでは、粘膜に病変がある場合でも内腔における完全閉塞が起こらないことがあり、一部開通していることがあるので精子は通過するが大きな受精卵は通過できないという現象がおこるのではなからうか。特にこのことは軽い病変の場合や、炎症が化学療法によつて不完全に治癒したときなどに発生する可能性が強いように思われる。

峡部妊娠においては膨大部とは逆に卵管粘膜がおかされない表層型が 83.3% と最も多い。卵管峡部はもともと内腔が狭いので膨大部とはちがひ、卵管内腔の周りに病変があつても容易に内腔の通過障害が起こるものと考えられる。またこの狭い内腔の粘膜に病変が発生すると完全閉塞がおこりやすく、精子の通過すらできなくなつてしまうので、峡部妊娠では深層型や混合型は少ないのではなからうか。病変の種類としては膨大部にみられなかつた endometriosis が 36.8% もみとめられた。

本研究では *Kuge*⁴⁾, *Benjamin and Beaver*³⁾, *Wrook and Broders*²⁴⁾, *柚木*³²⁾ が述べているように結節性峡部卵管炎の原因は endometiaosis が主因をなすとの考えから、両者を区別せず同じ分類の中に入れて観察したが、

卵管峡部の遠位にみられるものには一般的ないわゆる結節性峡部卵管炎と考えられるものに類似し、子宮に近づくにつれて endometriosis と思われる所見であり、間質部妊娠にみられた1例などは完全に後者である。これに関して論ずることは本研究とは幾分目的がはなれることになるので割愛する。

間質部妊娠は日本では第2次大戦後増加しているとされ、その理由として山元、川島³¹⁾、柚木³²⁾ は人工妊娠中絶術をあげ、相沢、多々良、中西²⁶⁾、井上、平清水²⁷⁾ は不妊術のために行なう卵管角焼灼術を指摘している。しかしこのような人工的病変を除けば間質部妊娠の原因として endometriosis が *Wist*²³⁾, *Philpp*¹⁷⁾, *Tweeddale and Hoffmann*¹⁹⁾, *Bruce*⁶⁾, *Jopp und Krone*¹¹⁾, *Bone and Greene*⁵⁾ により重視されている。私達の2例については1例が表層型の endometriosis で、他は子宮角部に発生した壁内子宮筋腫で卵管間質部内腔を圧迫するように表層型の所見を呈していた。

卵管采妊娠の1例には深層型の慢性卵管炎がみとめられた。

結 論

1. 127 例の卵管妊娠の原因をさぐる目的で摘出卵管を組織学的に検索した。
2. 病変の卵管内分布状態を、(a) 表層型、(b) 深層型、(c) 混合型の3つの型に分類して観察した。
3. 病変は近位卵管において著明に認められる。膨大部妊娠においては卵管粘膜に病変が存在することが多い。峡、間質部妊娠では逆に表層型が最も多くみとめられる。

文 献

- 1) *Aburel, E., Petrescu, D., und Condrea, H.* : Schwangerschaft nach behandelter Genitaltuberkulose. Zbl. Gynäk. 83 : 1492, 1961.
- 2) *Asherman, J. G.* : Etiology of ectopic pregnancy: A new Concept. Obst. Gynec. 6 : 619, 1955.
- 3) *Benjamin, C. L., and Beaver, D. C.* : Pathogenesis of salpingitis isthmica nodosa. Am. J. Clin. Path. 21 : 212, 1951.
- 4) *Bettzieche, H.* : Tubargravidität und Proximale Tubenabschnitt. Zbl. Gynäk. 84 : 38, 1962.
- 5) *Bone, N. L., and Greene, R. R.* : Histologic study of uterine tubes with tubal prgnancy: A search for evidence of previous infection. Am. J. Obst. Gynec. 82 : 1166, 1961.
- 6) *Bruce, J. De.* : Les dystrophies tubaire. Causes de sterilité et de grossesses extra-uterines. Bull. Soc. Belge. Gynec. et Obstet. 26 : 823, 1956.
- 7) *Crawford, E., and Hutchinson, H.* : A decate

- of reports on tubal pregnancies condensed from the literature plus 300 consecutive cases without a death. *Am. J. Obst. Gynec.* 67 : 568, 1954.
- 8) *Fontanilla, J., and Anderson, G. W.* : Further studies on the radical incidence and mortality of ectopic pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.* 70 : 312, 1955.
 - 9) *Halbrecht, I.* : Cortisone in the treatment of tubal occlusion caused by healed genital tuberculosis. *Fertil. Steril.* 13 : 371, 1962.
 - 10) *Johnson, W. O., and Louisville, K.* : A study of 245 cases of ruptured ectopic pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.* 64 : 1102, 1952.
 - 11) *Jopp, H., und Krone, H. A.* : Zur atologie der Tubengravidität. *Geburtsh. u. Frauenh.* 23 : 749, 1963.
 - 12) *Krohn, L.* : Penicillin as etiological factor in ectopic pregnancy. *California Med.* 75 : 211, 1951.
 - 13) *Krohn, L., Priver and Gotlib, M. H.* : New etiologic factor in ectopic pregnancy. *J. A. M. A.* 150 : 1291, 1952.
 - 14) *Kuge, K.* : Histologische Studien über Salpingitis isthmica nodosa. *Path. u. path. Anat.* 4 : 1, 1927.
 - 15) *Miller, W. G.* : Tubal pregnancy after treatment of genital tuberculosis. *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 65 : 747, 1958.
 - 16) *Molmenti, L. A., Peluffo, M., e Jufé, R.* : Embarazo extrauterino. Estudio de 232 observaciones. *Obstet. Ginec. Lat. Amer.* 17 : 511, 1960.
 - 17) *Philipp, E.* : Endometriose der Tube und Salpingiose als Ursache von interstitieller Schwangerschaft und Sterilität. *Z. Geburtsh. u. Gynäk.* 156 : 114, 1960.
 - 18) *Riva, H. L., Kammeraad, L. A., and Anderson, P. S.* : Ectopic pregnancy: Report of 132 cases and comments on the role of the culdoscope in diagnosis. *Obst. Gynec.* 20:189, 1962.
 - 19) *Tweddle, D. N., and Hoffmann, K. E.* : Atypical endometriosis associated with tubal pregnancy. *Obst. Gynec.* 13 : 114, 1959.
 - 20) *Varela-Nunez, A.* : Tubal pregnancy following treated genital tuberculosis. *Am. J. Obst. Gynec.* 82 : 1162, 1961.
 - 21) *Wagner, H.* : Tubargravidität nach abgeheilten Tubertuberkulose. *Zbl. Gynäk.* 78 : 507, 1956.
 - 22) *Webster, H. D., Barclay, D. L., and Fischer, C. K.* : Ectopic pregnancy. A seventeen-year review. *Am. J. Obst. Gynec.* 92 : 23, 1965.
 - 23) *Wist, A.* : The relationship of endometriosis to tubal pregnancy. *Acta. Obst. et Gynec. Scandinav.* 33 : 69, 1954.
 - 24) *Wrook, D. H., and Broders, A. C.* : Adenomyosis of fallopian tube. *Am. J. Obst. Gynec.* 44 : 412, 1942.
 - 25) *Zenisek, L.* : Über Fertilitätsprognose nach Behandlung der weiblichen Genitaltuberkulose. *Zbl. Gynäk.* 85 : 592, 1963.
 - 26) 相沢和郎, 多々良真, 中西陸 : 卵管角焼灼術後におこつた卵管間質部妊娠の1例, 産婦の世界, 14 : 263, 昭37.
 - 27) 井上薫, 平清水大五郎 : 卵管角焼灼術後に発生した卵管間質部妊娠の1例, 産婦の実際, 10 : 255, 昭36.
 - 28) 貴家寛而, 三瓶賢一 : 女子性器結核症と妊娠, 特に子宮外妊娠について. 日不妊会誌, 11 : 287, 昭41.
 - 29) 本田三郎, 京田直文, 土屋章 : 最近における子宮外妊娠の2, 3の傾向. 産婦の世界, 8 : 256, 昭31.
 - 30) 水戸洋一 : 卵管結核と卵管妊娠との合併例, 臨婦産. 16 : 300, 昭37.
 - 31) 山元清一, 川島吉良 : 子宮外妊娠の統計的観察(戦前と戦後との比較). 日産婦誌, 10 : 939, 昭33.
 - 32) 柚木祥三郎 : 最新婦人科学, 406, 文光堂, 東京(昭39).
 - 33) 柚木祥三郎 : 卵管間質部妊娠. 産婦の実際, 7 : 22, 昭32.

Estudo Histológico, e Sobre Prenhez Tubárica

Setuo Sagawa, Keniti Sampei
e Kyohei Takahashi

Serviço de ginecologia e obstetricia da Faculdade de Medicina de Fukushima, Fukushima, Japão
(Director: Prof. Kanzi Kika)

Dos 127 casos da prenhez tubárica estudados, entre 1951 e 1965 no serviço de ginecologia e obstetricia da Faculdade de Medicina de Fukushima, laparotomizados e estudados histologicamente a trompa extirpado com cortes em sequência. Para verificar as manifestações patológicas na trompa, foram realizadas o estudo em sentido longitudinal e outro em espessura. Este último, foi classificado em : 1-Tipo profundo- As manifestações patológicas atinge somente a mucosa. 2- Tipo superficial- Atinge somente a parte superficial sendo a mucosa intacta, quando atinge uma das camadas como a muscularis, sub-serosa, ou serosa, pertence a este grupo. 3- Tipo mist- Abrange toda a região. Dos 127 casos da prenhez tubárica, 95 casos, 74.8 % apresentaram as manifestações anatomo patológico que é seguinte salpingite crônica 38 casos-29.9 %, perisalpingite 23 casos-18.1 %, tuberculose tubárica 10 casos- 7.9 %, aumento do tecido conectivo na trompa 8 casos 6.3 %, endometriosis 8 casos- 6.3 %,

endosalpinge com pregas em coalescência 7 casos- 5.5 %, mioma uterino 1 caso- 0.8 %. Os 95 casos da prenhez tubárica patológica, e verificou a sua localização. A maior parte correspondeu a parte proximal do local de implantação do óvo.

Dos 95 casos da prenhez tubárica patológica, prenhez tubárica ampular patológica com 74 casos, os que mais apresentou foi o que atinge somente a endosalpinge (tipo profundo) e corresponde 44.6 %. Os que não atinge a endosalpinge (tipo superficial) corresponde a 32.4 %. Os que atinge todas as camadas (tipo mist) 23 %. A prenhez tubárica ampular com 67.6 % e atinge a endosalpinge na

maioria dos casos. Dos 18 casos da prenhez tubárica istmica patológica, os que não atinge a endosalpinge (tipo superficial) corresponde com 83.3 %, o tipo misto ocupa 11.1 %, o tipo profundo com 5.6 %. Ajuntando os dois últimos, os que afeta a mucosa patológica abrange somente 16.7 %. Dos 2 casos da prenhez intersticial, do tipo superficial mioma uterino que atinge até o corno uterino, o outro corresponde a endometriosis com mucosa da trompa normal. Dos único caso da prenhez fimbrial do tipo profundo, correspondeu a endosalpingite crônica.

不妊婦人の開腹時所見に関する統計的観察

Statistical Observations on the Laparotomised Sterile Women.

三重県立大学医学部産婦人科教室 (主任 小南吉男教授)

杉 山 陽 一 林 庸 夫

Yoichi SUGIYAMA Tsuneo HAYASHI

松 原 正 中 山 尚 夫

Tadashi MATSUBARA Hisao NAKAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University, School of Medicine
(Director, Prof. Dr. Y. Kominami)

従来不妊患者に対する原因追求ならびに治療対策に関する多くの業績が報告されている。私どもは今回本院において過去6年間に不妊の診断を下した患者の中、入院、開腹術を行ないえた患者116例について統計的観察を行なった。調査対象患者は不妊に対する治療または検査の目的で開腹術を施行した場合、およびその他の目的で開腹術を行なった患者で既往に不妊を確認した場合などである。それらの症例の年齢、主訴、既往症、不妊期間、術後診断、手術術式などについて統計的観察を加え、いささか知見を得たのでここにその概要を報告し、不妊治療の今後に資さんとするものである。

I. はじめに

不妊の問題は近年次第に重視されるようになっており、特にわが国においては日本不妊学会の発足とともに、その方面の研究も長足の進歩を遂げてきたといえよう。それが結果、不妊に対する検索の手段、方法なども次第に細分化し、複雑化してきたのも当然のことであろう。たとえば、従来主として婦人科領域において発展をみてきた不妊に対する研究も、不妊の原因が40%以上男性側因子にもとづくものであるといういわゆる男性不妊の問題もあり、最近では泌尿器科方面からの研究もともに盛んになりつつある。現在、臨床面で不妊問題を取扱う場合、男女性両面よりの検査加療が必要であるのは言うまでもない。このような不妊に対する検査方法の発展、確立とともに、その治療面での業績の進歩は、不妊という他の疾患に比較すると著しく治療面での困難性を伴う問題であるにもかかわらず、従前に比較するとかなり著しいものがあるのは衆知の事実である。

たとえば、内分泌方面よりの検索もかなり精密に行なわれ、その結果、いわゆる Hormonkur の進歩も伴って、内分泌異常にもとづく不妊に対する治療も漸進しているのが現状であり、さらには不妊に対する諸種の外科的療法も発表され、これまた以前に比較するとかなり良好な成績をあげているのである。しかしながら、私どもも日常不妊と診断される婦人に対し、諸種の検査、治

療を施しつつあるのであるが、根気よく治療に専念した結果妊娠という輝やかな成果を得て患者とともに喜び機会を得るよりも、検査の結果現在の段階ではいかんともしがたい壁に直面してゆきづまる例の方がかなり多いと考えざるをえない。

このような困難な問題である故に、個々の症例については、数多くの先人の業績と個人個人の経験との集積よりえられた成果を応用し根気のよい努力がなされねばならない。そして不妊患者の検査、治療の実施にあたっては、現在までの諸種の統計的な業績を反省してみることも肝要であろう。すなわち、不妊に関する数多くの検査または治療の方式については、その統計的な成績を基礎としてその臨床応用を考慮すべきであろう。私どもも過去に不妊と診断しえた婦人に対し諸種の統計を作成してきたのであるが、不妊患者の今後の治療に関する一参考資料ともなればと考えて、その一部をここに報告する次第である。

私どもは本院において昭和35年9月1日より昭和41年9月30までの約6年間に、1486例の婦人に対し開腹術を行なったのであるが、その中既往を検討し不妊と診断しえた婦人116名についての開腹時所見の統計的観察を行なった。なお、ここに不妊と診断したのは、結婚後満3年を経過しても1回も妊娠しない場合である。

本論文においては不妊と診断しえた婦人を次の2群に大別している。すなわち、不妊を主訴として来院し、精

査の結果不妊に対する治療の目的で開腹術をうけた患者群（A群とする）と、その他の自覚症状を主訴として来院し、不妊と同時に開腹術が必要な疾患を発見され、その治療の目的で開腹術をうけた患者群（B群とする）との2群に分類される。A群に関して、対象患者の手術後の妊娠成立についての遠隔成績は現在なお追求中であるので次の機会に発表する予定であるが、不妊患者に対し開腹術を施行し、直接内性器を観察するという機会を数多く積み重ねてみた場合、不妊対策に関して何らの示唆がえられるのではないかと考えた次第である。

II. 統計的観察

1. 主訴による分類

主訴による分類は第1表に示すごとくである。A群は116例中34例で約29%をしめ、B群は82例で約71%をしめる。B群では下腹痛を主訴とするものもつと多く、ついで不正性器出血、下腹部膨満感、腰痛の順である。

第1表

不妊と診断した患者の主訴による分類

不妊を主訴とする患者	不妊を主訴としない患者				
29.3% (34名)	70.7% (82名)				
下腹痛を主訴とする患者	不正出血を主訴とする患者	下腹部膨満感を主訴とする患者	腰痛を主訴とする患者	その他	
20.7% (24名)	16.4% (19名)	8.6% (10名)	8.6% (10名)	16.4% (19名)	

2. 年齢による分類

次に年齢とその分布について検討すると第2表のごとくである。A群は20歳より40歳の間に分布し、31歳より35歳の間にピークを示している。B群では36歳より50歳の間に多く分布し、36歳より40歳の間にピークを有し、A群に比し年齢層は高くなっている。

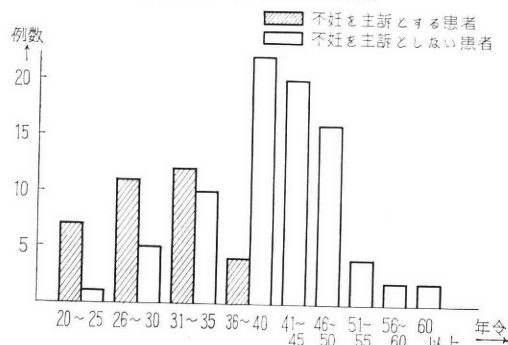
3. 不妊期間による分類

不妊期間についてみると第3表のごとくである。A群では3～5年にもつと高いピークを示している。B群では11年以上の不妊期間のものが約70%をしめている。

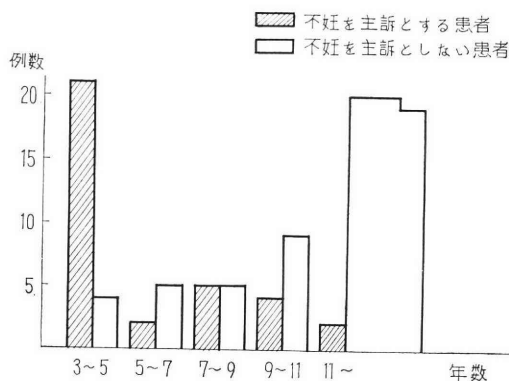
4. 結婚年齢による分類

結婚年齢についてみると第4表のごとくである。A群では23～24歳の間にピークを示し、B群では21～22歳の間にピークを示しており、両群の間に著差はなく特別な傾向は認められない。

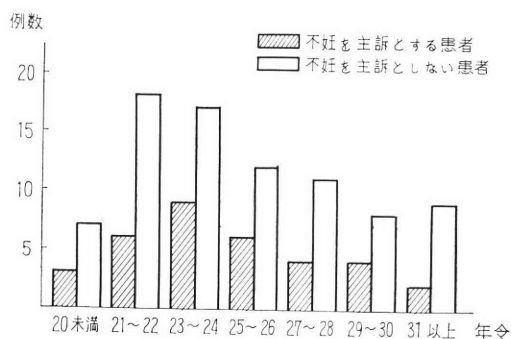
第2表 年齢による分類



第3表 不妊期間による分類



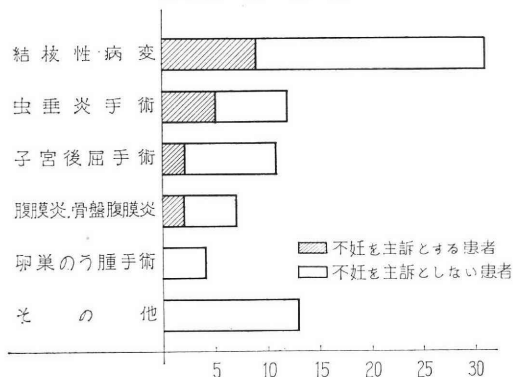
第4表 結婚年齢による分類



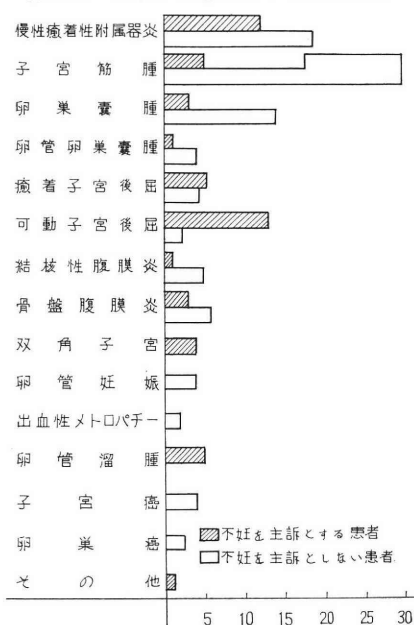
5. 既往症による分類

既往症については第5表に示すごとくである。両群を通じ何らの既往症を有するもの56%、有しないもの44%で、この値は各群についてもほぼ同様である。既往症を有するものの中、同一患者が二つ以上の疾患を有する場合もあるが、両群を含めての第1位は結核性病変で、これは全既往症の約40%に当る。この中、肺結核、結核性肋膜炎が大半をしめ、このほかポット氏病、腸結核、結核性腹膜炎が含まれる。ついで虫垂切除術が15%にみられ、子宮後屈手術が14%でこれについてお

第5表 既往歴



第6表 開腹不妊患者にみられた疾患



り、この順序は各群においても変りはない。

6. 開腹不妊患者にみられた疾患

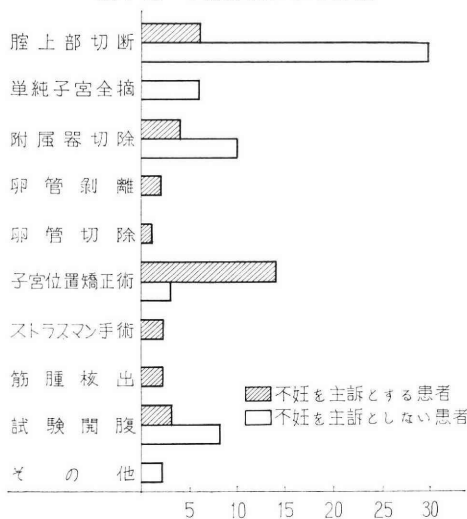
開腹不妊患者にみられた疾患は第6表に示すごとくである。同一患者が二つ以上の疾患を合併している場合もかなりみられる。A群では可動子宮後屈がもつとも多く25%をしめ、ついで慢性癒着性付属器炎23%、子宮筋腫13%、癒着子宮後屈、卵管溜腫各9.6%がこれについている。また、子宮奇形として双角単頸子宮を4例認めているが、これは Strassmann 手術を行なうべく開腹したものである。B群ではA群とかなりの相異を示している。すなわち、この群の第1位は子宮筋腫が占め、約38%という高値を示している。ついで慢性付属器炎17%、卵巣嚢腫13%などが認められる。

以上、私どもは過去6年間に不妊と診断し得た婦人

7. 手術方法による分類

開腹例についていかなる手術を行なったかについては第7表に示すごとくである。A、B両群を通じて子宮腔上部切断術がもつとも多い(51%)。A群では子宮位置矯正術がもつとも多く、A群の41%をしめている。その他子宮を残存せしめ、後に妊娠を期待する目的で行なった手術としては卵管剝離術、子宮筋種核出術、Strassmann 手術などが少数ではあるが行なわれている。B群では子宮腔上部切断術、付属器切除術、単純子宮全摘除術の順で多く行なわれている。なお、試験開腹には子宮ならびに卵巣悪性腫瘍、結核性腹膜炎または癒着高度な慢性付属器炎などのため手術の目的を完了できなかったものが含まれている。

第7表 手術方法による分類



III. 総括ならびに考按

116例についてその開腹時所見の統計的観察を行ないその概要を述べた。少なくとも不妊の原因に関する解剖的所見については、開腹時の所見がこれをもつとも明瞭にすると考えたからである。そして、年齢、既往症、不妊期間などを検討した上で、これらの症例の内性器の状態を十分に確認し、妊娠、分娩の可能性の認められる症例にはその目的にそつて手術を行ない、たとえ爾後の妊娠、分娩がのぞめなくなつても、根治手術が必要な症例には根治手術を行なつていく。しかし、上述の成績はあくまでも開腹術を行ない得た婦人についての統計であつて、この中には私どもが不妊と診断しえても開腹術を行なつていない症例は含まれておらず、また統計の性質上、男性不妊の問題にもふれていない。したがつて、不妊と診断しえても開腹術の適応とならない数多くの症例は含まれていないので、この統計のみをもつては不

妊婦人の内性器の状態を云々することはできない。

しかし、以上の統計より私どもは次の事実をくみとることができる。

第1に不妊患者は全開腹患者の約8%であつた。すなわち、私どもが開腹した婦人の1割近くは不妊患者であつた。

第2にA、B両群を加えれば開腹術は26歳より50歳にかけて多く分布し、特に36~40歳にもつとも多い。

第3に生児を希望して開腹術をうけた婦人の大多数は結婚後3~5年の症例であつた。

第4にB群ではその大多数が結婚後11年以上の婦人であつた。

第5に既往症としての結核性病変がやはり重要な意義を有しており、開腹時にも結核性と思われる癒着性付属器炎の症例が多くみられた。

第6に開腹時の診断としては子宮筋種が多く、子宮筋種と不妊との関係を再確認させられた。

以上私どもの成績を述べたが、A群に関しては生児をうる目的で開腹術をうけている。したがつて、これらの症例の術後の妊娠成立についての成績についてはもつとも重視されるべきで、私どもの手術例の中の若干例はすでに妊娠、分娩を経過し、生児をえているのであるが、この遠隔成績については今後も追求し逐次発表してゆきたいと思つている。

IV. おわりに

私どもは不妊の診断をえた婦人116名について諸種の目的で開腹術を行なう機会をえたが、それらの症例の主訴、年齢、既往症、不妊期間、術後診断、手術方法などについて統計的な観察を加え、いささかの知見をえた。

不妊婦人に対する外科的療法も以前よりかなり行なわれてきているのであるが、その成功率については問題とされる点も少なくない。しかし、近年手術方式あるいは使用薬剤の進歩などでその成果もかなり上がつてきているといえよう。従来より述べられてきたように、不妊婦人の診療には常に非常な困難を伴うが、私どもの小統計が不妊婦人治療の方策に関して何らかの示唆を与えることができれば望外の幸せであると考えらる。

拙筆にあたり、御指導、御校閲を頂いた小南吉男教授に深謝致します。

Statistical Observations on the Laparotomised Sterile Women

Yoichi Sugiyama, Tsuneo Hayashi, Tadashi
Matsubara and Hisao Nakayama

So far there have been many reports of investigation on the cause of sterility, and various methods of treatment have been devised and discussed. Recently a statistical observation was made in the 116 sterile patients who underwent pelvic surgeries in our clinic for a 6 year period, from 1960-1965. These patients include both those who had operations for the treatment or for the examination of sterility and those who had other surgeries for other purpose, having the past history of sterility. The investigation was carried out as to the age, chief complaints, past history, period of sterility, operative diagnosis, methods of surgeries and so on, and some interesting data were obtained, which would be of some instruction in the treatment of sterility.

メサルモン F の不妊症への応用

Treatment of Infertility With "Metharmon-F"

横浜市立大学医学部産婦人科学教室 (主任 梅沢実教授)

岩崎 寛 和 浅 川 浩 井 上 好 雄
Hirokazu IWASAKI Hiroshi ASAKAWA Yosio INOUE

佐 藤 啓 治 西 川 友 康 植 村 次 雄
Keiji SATO Tomoyesu NISHIKAWA Tsuguo UEMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama
University, School of Medicine
(Director, Prof. Dr. M. Umezawa)

器質的不妊原因を除外した所謂機能性不妊症に、代謝性 hormone 合剤 Metharmon-F を月経周期と無関係に連続投与し、使用例 34 例中 10 例に妊娠の成立を見、内 9 例は満期正常産を遂げ 1 例は生後 8 日目に死亡したが死亡原因は本剤と直接関係ないと思われる。なお成功例のほとんどが黄体機能不全症で、高度無月経や子宮発育不全を伴う周期不整症には無効であつた。とも角本剤は副作用はほとんどなく、軽度の性機能不全症では有効かつ使用し易い薬剤と思われる。

はじめに

特別に認めうる器質的異常のないものを機能性不妊症とみなすならば、その過半数は視床下部—下垂体—卵巣系の失調に基くものとされている。そしてこの治療法としては従来種々の hormone 療法が行なわれ、それぞれかなりの好成績をあげているが、これらの療法はいずれも標的臓器に対する該 hormone の直接作用か、あるいは視床下部—下垂体系への feed back 作用を期待したものである。

近年 steroid 化学の進歩に伴ない数多くの強力な steroid hormone が続々と合成され、その作用効果も次第に強力化の傾向を示しつつある。しかしこのような強力な estrogen や gestagen 剤の使用は消退出血といった本来の性周期に急激な変化を与える点、時に必ずしも好ましい現象とはみられず、他方性器外への薬理作用も強く、種々の副作用が出現する点など無視し難いことである。

ところで生体内における steroid biosynthesis の骨格をなし、androgen, estrogen および Corticoid 等のいわゆる active hormone の前駆物質ないしは中間代謝産物である steroids を配合した Metharmon-F は、もともと

と steroids そのものの薬理効果を期待するものでなく、steroids 代謝過程の balance を調整し、もつて内分泌臓器のみならず生体内の諸般の内分泌機能の賦活を計らんとする新しい考え方に基づく hormone 治療剤として作られたものとされている。われわれはたまたま本剤を上述の機能性不妊症に使用し、ある程度の好成績を収め得たのでここにその一部を報告する。

実験対象ならびに実験方法

Metharmon-F の組成

第 1 表のごとく生体内 steroid 代謝の pathway で precursor, intermediary となる pregnenolone, andro-

第 1 表 Metharmon-F の組成

Pregnenolone	1.0mg
Δ^4 -Androstenedione	1.0
Δ^5 -Androstenediol	0.5
Testosterone	0.1
Estrone	0.005
Thyroidea sicca	7.5

stendione を含み、thyroidea sicca を加えることによりさらにその作用に多腺性の効果を持たせた製剤である。

対 象

昭和 39 年 5 月より 41 年 4 月における当科外来の不妊患者は第 2 表のごとく 184 名で、そのうち今回の実験対象には子宮発育不全を除き、他に認むべき器質的異常のないいわゆる機能性不妊患者 34 名を選んだ。

第 2 表 外来不妊患者数

	64 1-12月	65 1-12月	66 1-4月	計
外来新患	2465	4282	1503	8250
不妊患者	50	99	35	184 2.2%
原発性	34	67	24	125 68%
続発性	16	32	11	59 32%

投与法

大部分の症例は原則として Metharmon-F 1 日 2 錠、症例によつては 1 日 3~4 錠を投与し、投与開始時期は特に規定せず、月経期にも連続投与した。子宮内膜像は可及的に投与前後の黄体期に採取し両者を比較検討した。

実験成績

本治療による妊娠成功例は第 3 表に示すごとく、34 例中無排卵周期症 1 例、黄体機能不全症 7 例、排卵性周期不整症 1 例、原因不明な不妊症 1 例の計 10 例。すなわち 29 % の妊娠率で、高度無月経、子宮発育不全を伴なう症例では凡て無効であつた。子宮内膜像については本剤投与前後にこれを採取し得た症例が少ないので結論的な結果は得られなかったが、大体分泌期の改善を示す所見がえられた。

第 3 表 Metharmon-F 投与例

	投与例数	妊娠例数
卵管性不妊 (通過後)	2	0
続発性無月経	2	0
無排卵性周期症	3	1
黄体機能不全	15	7
排卵性周期不整症	6	1
子宮発育不全	2	0
原因不明不妊	4	1
計	34	10

BBT に関しては下記の症例にて示すごとく、周期の改善正常化、高温相の延長などが認められた。

症例① 25 歳、4 年間の続発性不妊症、BBT は高温相が短かく、月経周期も短かく、松本の分類¹⁾の II 型を示

し(第 1 図)、内膜像は発育の悪い分泌期像(第 2 図)であつた。ところが Metharmon-F 投与後(図に●●●にて示す)3 周期目に妊娠したが、投与期間中に月経周期の改善、高温相の延長が認められた。

症例② 22 歳、3 年間の原発性不妊症で症例 1 とほぼ同様な黄体機能不全症である(第 3, 4 図)。

症例③ 29 歳、3 年間の原発性不妊症、既往に肺結核を患い、子宮発育不全症を伴なつていた。黄体機能不全症の診断で progesterone 療法を試み、一時内膜像の改善を示した(第 5, 6 図)、Metharmon-F 投与後次周期に妊娠した。

症例④ 27 歳、3 年間の原発性不妊症、無排卵周期で内膜像も増殖期でこれと一致したが、本剤投与にて妊娠した興味ある症例である(第 7 図)。

以下の 4 例はいずれも BBT により黄体機能不全症と診断され、本剤投与後妊娠した(第 8, 9, 10, 11 図)。さらに次の 1 例は何ら原因もつかみ得ないまま妊娠した症例である(第 12 図)。

児の予後については 10 例中 9 例は全く異常を認めなかった。ただ 1 例は中等度黄疸、吸乳力不良のため生後 8 日目に死亡したが、本例は次回妊娠時にも新生児死亡(他院)を来たしているので恐らく他に原因があるものと思われる。

考 按

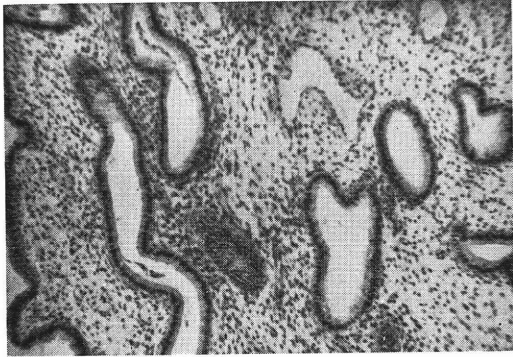
器質的不妊原因を除外した不妊症、すなわち原因不明の不妊症および子宮発育不全も含めた所謂機能性不妊症に対する治療として従来行なわれてきた性 hormone による治療法は、確かにある面では有効であるが、その反面時に視床下部-下垂体系への抑制的作用による思わぬ内因性 hormone unbalance といった副作用を来すことがあるので、使用に当つてはその適応に充分注意を要する必要がある。

ところが活性 hormone の前駆物質ならびに中間代謝産物を配した代謝 steroid の合剤たる Metharmon-F には、向腺作用は弱く、これら hormones の間接作用が主標をなし、生理的代謝機転を賦活促進し、もつて生体内 hormone 環境を Control する作用があるので、使用に当たつて適応症や副作用をあまり考慮しなくてもよいという利点がある。なお、Metharmon-F には 5 種の steroid および甲状腺末などが含まれているが、その量は 30 歳前後の hormon 分泌 peak 時の $\frac{1}{2}$ 以下であり、また rat 下垂体前葉に対し抑制作用が認められない²⁾とされている。本来甲状腺と卵巣-下垂体系の間には密接関係があることが知られ、その根拠として甲状腺機能異常に基づく不妊に乾燥甲状腺末が有効に作用す

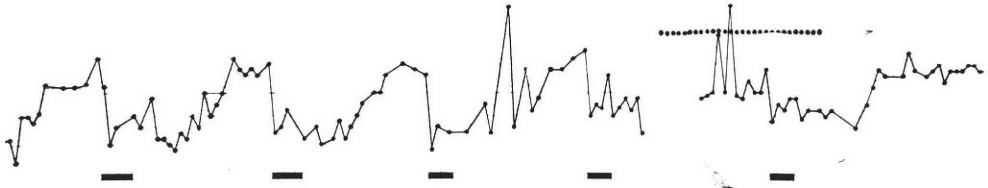
第 1 図 症 例 1



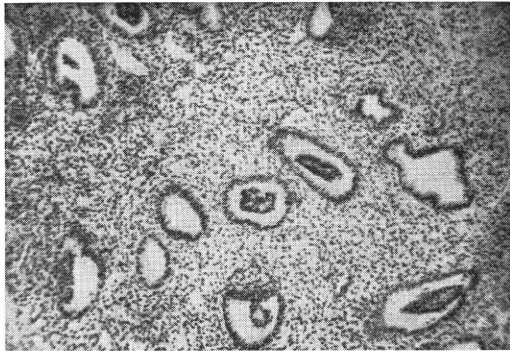
第 2 図 症例 1 内膜像



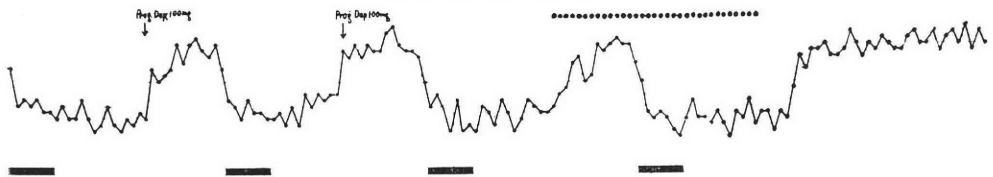
第 3 図 症 例 2



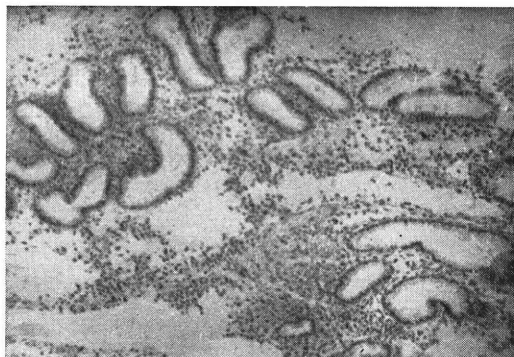
第 4 図 症例 2 内膜像



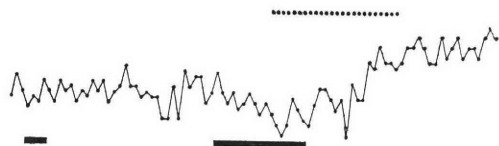
第 5 図 症 例 3



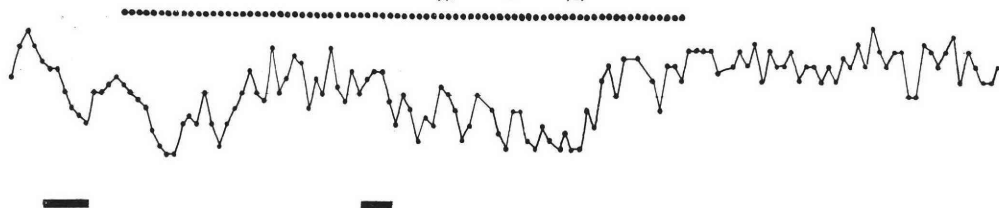
第6図 症例3 内膜像



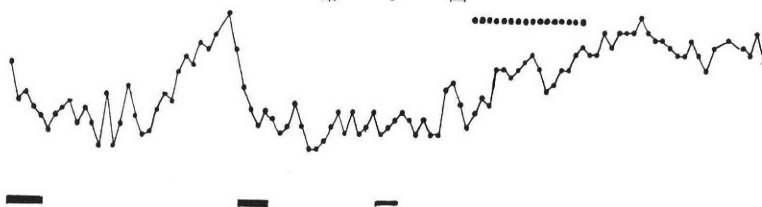
第7図 症例4



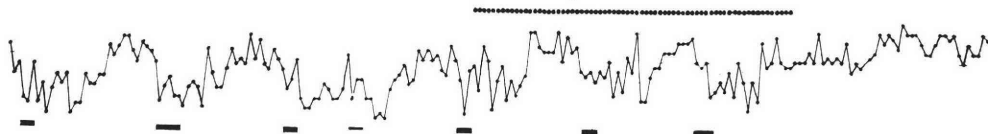
第8図



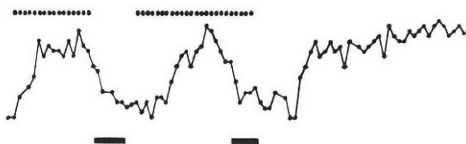
第9図



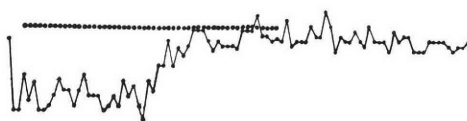
第10図



第11図



第12図



る⁴⁾などの報告があり、しかもその効果は卵巣への直接効果でなく甲状腺一下垂体系の hormone balance の上に働くものと考えられ、他の steroids と同様に甲状腺末もまた代謝の円滑化に一つの役割を果たすものと思われる。

従来本剤を不妊症治療に用いた報告としては、楠田⁵⁾、唐沢⁶⁾、長瀬⁷⁾、唯⁸⁾等によるものがあるが、その症

例は極めて少なく、これに対してわれわれの取扱った症例は34例の多数例であり、そのうち29%の妊娠成立有効率を示した。これを岩原⁹⁾の22%、岡村¹⁰⁾の17.2%に比べると大差はないが、われわれの症例の多くが種々治療を試みて効果のなかつたものについての治療成績であることを併せ考えると、この成績はかりなの好成績とみなすことができると思われる。なお本剤投与により

最も顕著に現われた変化の1つとしてBBT曲線における高温相の改善を挙げることができるが、これは後述するごとく、黄体形成時の hormone 代謝が極めて円滑に進行したことを推定させ、このようなことは他の hormone 療法では仲々期待し難いものと考えられる。

次に妊娠成立例を各原因別に検討してみると、最も成功率の高かったのは黄体機能不全症例で、その不妊原因は着床直後の卵の栄養に関与する alkaliphosphatase-glycogen 平衡が性 steroid unbalance で乱される¹¹⁾、一種の内分泌系異常¹²⁾と考えられ、progesterone の産生低下¹³⁾、尿中 pregnanediol 排泄の減少 (Palmer), Progesterone→pregnanediol 転換不良 (Gold)等の存在が実証されており、恐らく本剤がこの間の unbalance の改善に間接的に関与するとみてさしつかえなからう。たとえば内膜像の改善も、是正された steroid metabolism の反映であり、これは本剤の間接的効果とみなされよう。

これに対し無排卵性周期症における成功例は、それが持続性が散発性のものか多少疑問があり、さらに検討を要すると思われる。

原因不明の所謂正常不妊症については最近唯³⁾は本症が subclinical な androgen deficiency に基づく軽度の代謝障害に起因すると報じ、代謝性 steroids の有効なことを示唆しており、われわれは1例ではあるが妊娠の成立を認めた。

次に本剤にはしばしば強力な steroids 剤に見られるような胃腸障害や悪心等は認められず、格別な androgen 効果および性周期の増悪も見られなかった。とも角本剤には特定な臓器機能に対しほとんど直接的薬理効果がみられなかったため、本剤投与に際して特別の control はほとんど必要なく、投与時期、投与期間に特別な規制を必要としない。他の estrogen や gestagen 剤投与に際し性周期を考慮しつつ投与時間や投与期間、投与量を調節しなければならないのに比べると非常に簡単かつ安全に使用しう点、実地臨床応用上極めて便利な薬剤と云うことができよう。しかし強いて本剤の欠点を挙げるとすれば、その有効範囲が比較的軽い機能異常症に限定されている点で、程度の重い第2度無月経や子宮發育不全症を伴う周期不整症にはほとんど無効であることから、この使用に際してはその適応症を選定することが必要なわけである。

まとめ

(1) Metharmon-F は活性 steroids の前駆物質ないしは中間代謝産物を主成分とし、これに少量の甲状腺素を配合した薬剤で、生体内の steroid 代謝の balance を改善して性機能の賦活を計るのを目的とした製剤とみな

される。

(2) 本剤を機能性不妊症に使用し、34 例中 10 例に妊娠成立を見た。著効のあつたのは黄体機能不全症であり、無月経、子宮發育不全症には無効であつた。

(3) 本剤は副作用がほとんどなく、使用法が容易であり、実地臨床上応用価値ある薬剤と思う。

(4) 児に対する影響は、成分ならびに作用機序から見てまず否定しようと思う。

拙筆に当り指導と校閲とを賜った恩師梅沢実教授に深謝します。本論文の要旨は第11回日本不妊学会総会において報告した。最後に本剤を提供された日本臓器製薬株式会社に感謝する。

文 献

- 1) 松本：日産婦産題報告要旨，1962.
- 2) 西川：最新医学，10：1091，1955.
- 3) 前田：メサルモン文献集（第1集），10，日本臓器 K.K.
- 4) 村山：臨婦産，6：8，1952.
- 5) 楠田：メサルモン文献集（第1集），15，日本臓器 K.K.
- 6) 唐沢：産婦の世界，16：1413，1964.
- 7) 長瀬：Ibid，18：79，1966.
- 8) 唯：Ibid，18：1069，1966.
- 9) 藤原：日不妊会誌，7：211，1962.
- 10) 岡林：Ibid，10：196，1965.
- 11) 池沢：Ibid，7：49，1962.
- 12) 国本：Ibid，8：123，1963.
- 13) 池沢：臨婦産，12：9，1958.

Treatment of Infertility with “Metharmon-F”

Hirokazu Iwasaki, M. D.*, Hiroshi Asakawa, M. D.,
Yoshio Inoue, M. D., Keiji Sato, M. D.,
Tomoyasu Nishikawa, M. D.
and Tsuguo Uemura, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology,
Yokohama University, School of Medicine.

The metabolic multi-hormone preparation, METHARMON-F, is made of precursor or intermediate of active steroid hormones mainly and of a small amount of thyroidea sicca. The preparation is made for the purpose of improving the balance of steroid hormones and activates the sexual function.

The preparation was administered to the patients of sterility who had no organic abnormality.

Of 34 patients who were treated, 10 became pregnant. The detailed results shown on the table below.

METHARMON-F was effective among the

Table

Cause of infertility	No. of patients treated	No. becoming pregnant
Tubal	3	0
Secondary amenorrhea	2	0
Anovulatory	3	1
Corpus luteum insufficiency	15	7
Irregular ovulatory	6	1
Uterine hypoplasia	2	0
Total	34	10

patients of corpus luteum insufficiency, but ineffective among those of amenorrhea and uterine hypoplasia. This medicine is very safe and practical to administer, because it has no side effects and no direct effects upon the target organ.

From the standpoint of the mechanism involved, and the components of this medicine, the effect to the fetus is thought to be negligible, but as one fetal death occurred among ten cases, the problem should be studied further.

* Instructor

— 尿中下垂体性ゴナドトロピン定量に関する研究 殊に化学的定量法に対する生物学的 検討をめぐって —

Studies on the Estimation of Pituitary Gonadotropin in Urine
Specially on the Biological Criticism against the
Chemical Methods of Estimation.

千葉大学医学部産婦人科学教室 (主任 御園生雄三教授)

小 堀 恒 雄

Tsuneo Kobori

Department of Obstetrics and Gynecology, Chiba University, School of Medicine
(Dir. Prof. Y. Misonou)

人の尿中・FSH および LH の生物学的定量には、その検定法がどの程度の特異性を持つかという問題に関連して、使用される被検動物の strain の決定と飼育環境の統一、また、被検動物自身のホルモン分泌の時差変動を避ける為に、分析を一定の時刻に行なう必要等諸種の制約が存在し、現段階では日常臨床に応用する所まで至っていない。

これらの隘路を打開しようとして1952年 Crooke 等の一派に依つて、FSH, LH が分子量の異なる糖蛋白質であることを利用して、これを化学的に分画定量しようとする試みが為された。以来、わが国においても幾多の追試、変法が行われ、若干の批判を受け乍らも現在まで、化学的にのみ分画定量された成績が散見される。然し乍ら、その成績に見られる数値に至つては動揺が激しく、互に比較対照することができないばかりでなく、GA, GB 分画の持つ生物学的作用についても若干の例を除いては詳かにされていず、その意味付けを納得することが困難なものさえある。この意味において、Crooke 原法に略々準じた Column chromatography の選択的分離能に対して垂摘動物を使用して生物学的に検討を加え、併せて臨床例についてマウス子宮重量法を同時に施行して、化学的定量値と対比せしめ、両者間の離開の有無について考察した。

目 次

- I 緒 言
- II 実験材料
- III 実験方法
 - i) 尿中 HPG の抽出法
 - ii) 化学的定量法
 - (1) 展開溶出
 - (2) 比色定量
 - iii) 生物学的定量法
- IV 基礎実験
 - i) 溶出細分画定量
 - ii) GA・GB 分画の生物学的反応 (卵巣・子宮・
睪丸・前立腺腺葉に対する)
 - (1) 材 料
 - (2) 実験動物および実験方法

(3) 実験成績

iii) 小括並びに考按

V 臨床実験

- i) 各種状態下における婦人尿中 HPG 排泄量
 - (1) 正常性周期婦人
 - (2) 無排卵症
 - (3) 若年期出血・閉経後婦人・女兒
 - (4) 性ホルモン剤投与例
- ii) 小括並びに考按

VI 総 括

VII 結 論

文 献

I 緒 言

下垂体腺葉から分泌される性腺刺激ホルモン (Human

Pituitary Gonadotropin, 以下 HPG と略す)が性腺を支配することは云う迄もないが, 反面 HPG の分泌が性腺より分泌される性ホルモンの調整を受けると云う事実, すなわち feed back mechanism の存在が明らかにされ²¹⁾, したがって尿中 HPG 定量に依り, 間脳下垂体機能のみならず, 性腺機能をも窺い知ることができ, HPG 定量は婦人科領域殊に不妊患者および月経異常患者の検査治療に当って有力な検査手段となつて来た。

然しながら 1928 年 Aschheim & Zondek⁸⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾が HPG を初めて尿中に証明して以来, 基本的原理には大差はないにしても幾多の生物学的方法⁸⁾¹¹⁾¹⁹⁾²³⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁹⁾³⁸⁾³⁹⁾が試みられているに拘らず, 未だ確立された方法は無いと云うのが現況である。

一方, 生物学的方法に伴う種々の不利な点を克服しようとして 1952 年から 1954 年にかけて英国の Crook & Butt 等⁶⁾⁷⁾⁹⁾は性腺刺激ホルモンが糖蛋白質であることを利用して, これを化学的に定量しようとする方法を考案し, GA および GB 分画に分離して, これらが FSH および LH 作用を選択的に有することを報告した。

爾後, わが国においても幾つかの追試変法が行なわれ¹⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁶⁾¹⁸⁾²¹⁾²⁸⁾³⁴⁾⁴⁰⁾⁴⁴⁾, 定量成績も発表されて来たが, その成績にはかなりの動揺があり, これらを比較対照するのは困難な状態である。かつまた, Crooke 等のオリジナルに対して, その測定法自体に疑義を投ずるものもあり, 殊に生物学の定量値との離開を指摘してその信頼性を否定する者²⁾²⁶⁾⁴¹⁾もある。

しかし, 現実にはいまなお, 化学的定量法のみによる

成績も散見され, その定量値の妥当性について判断に困惑を覚える有様である。これは, 性腺刺激ホルモンが蛋白ホルモンであり, 蛋白化学発展の途上にある現在では, その分子構造並びに性状に関して未知な点が多々あることから, 化学的定量法に対して当然提起されるべき問題である。

以上の観点から, 化学的定量法における Column chromatography の分離能に対して生物学的検索を加え, かつ多くの臨床例について生物学的並びに化学的に同時に定量しつつ化学的定量法の信頼性を究明し, 併せて HPG 排泄の面から各臨床例に考察を加えようとするものである。

II 実験材料

尿中 HPG が低値を予想させる場合を除き, 原則的に 24 時間蓄尿した防腐新鮮尿²⁰⁾の中 1,000 ml (それ以下の場合全尿)を用いて抽出し, その抽出物を折半して化学的並びに生物学的両法に供した。なお, 低値を予想させる小児等にあつて全尿を使用した。

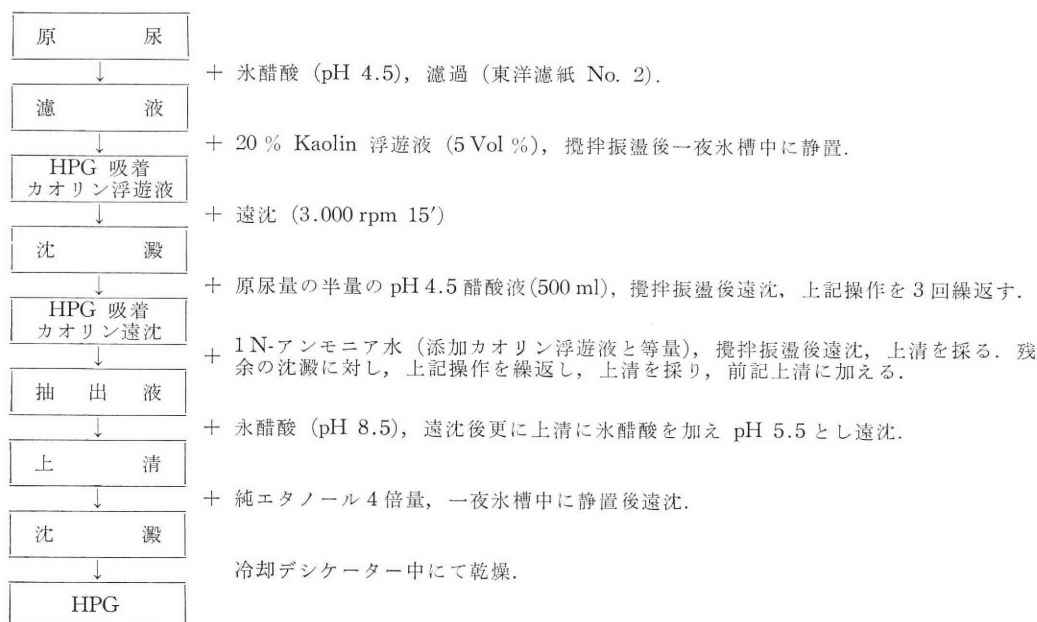
III 実験方法

i) 尿中 HPG の抽出法

Bradbury, Brown & Brown (1949 年) の Kaolin 吸着法に準じ, 以下の如き操作により抽出した。なお, 可及的に氷槽中にて冷却操作を行なつた。

ii) 化学的定量法

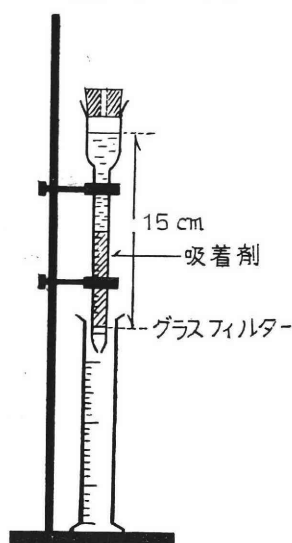
(1) 展開溶出



Crooke, Butt, Ingram & Romanchuck (1954 年)⁹⁾の行なつた吸着クロマトグラフィーに多少の改変を加えた次の操作に依り GA および GB を分離定量した。

すなわち、吸着剤充填部は内径 1.0 cm × 長さ 12.0 cm で、上部に溶出液を入れる膨大部を持ち、溶出液 15 ml を加えた時の高さが充填剤最下端より液面迄大凡そ 15 cm となるクロマト管を使用した(図 1)。

図 1 クロマト管



Hyflo-Supercel 1.5 g に 8 % 特級磷酸 3 カルシウム浮游液 10 ml を加え、静かに混和した後、自然圧にてクロマト管に充填する。

次に 0.002 N- Na_2HPO_4 15 ml を以つてクロマト柱を洗滌し、最後の 1 ml を保存して盲検に供する。粗製 HPG を 1 ml の 0.002 M- Na_2HPO_4 に溶解し、クロマト管に注入し吸着させる。

吸着が完了したら直ちに 0.002 M- Na_2HPO_4 15 ml で自然圧の下で展開溶出を行なう。原法は 40 mmHg の圧力下で溶出を行なっているが、これでは途中で流出が急激に遅くなつたりして毎常必ずしも展開速度が均一に行かず、展開時間に動揺が起こるので条件を一定にすべく自然圧で展開した。かくて得られた分画を GA とし、ついで 0.02 M- Na_3PO_4 15 ml で同様溶出された分画を GB とする。

(2) 比色定量

Hexose を指標として、Orcinol 反応に依り呈色せしめ、Beckmann 氏光電比色計を用いて定量した。

すなわち、被検液 1 ml に、30 Vol % 硫酸中に 1.6 % の割合に Orcin を加えた溶液 1 ml を添加し、さらに 80 Vol % 硫酸 3 ml を加えて良く混和させた後、80°C 30

図 2 Orcinol 反応を用いた Glucose の吸収率曲線

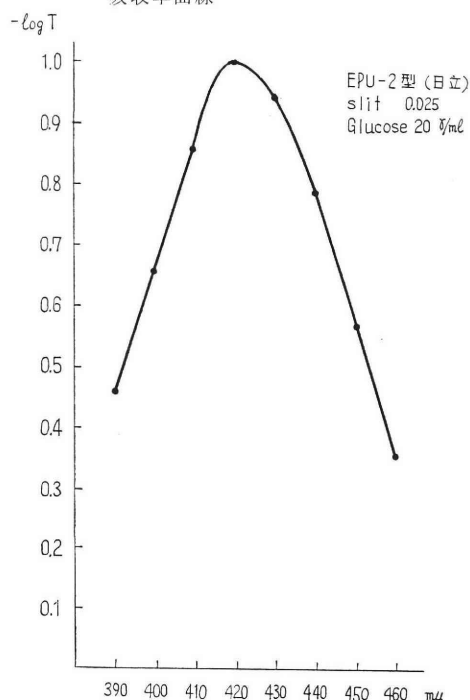
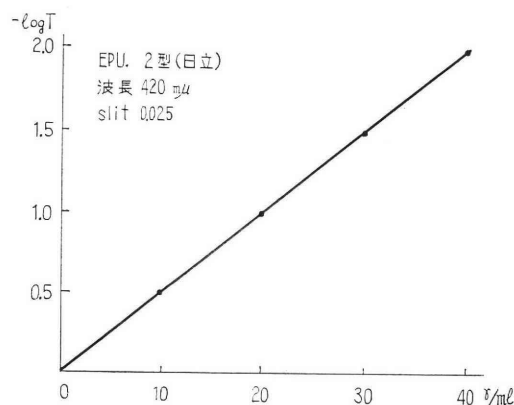


図 3 Orcinol 反応に依る Glucose 標準曲線



分間 water bath 中で加温発色させる。次いで 0°C の氷水に浸して急冷し、発色を停止させた後、EPU-2 型日立分光光度計を用いて 420 mμ の波長で比色定量する。

Orcinol 呈色反応を用いた Glucose の吸収率曲線は 420 mμ で極大値を示す(図 2)。

また、420 mμ で作成した標準曲線はきれいな直線関係を示す(図 3)。

したがって、24 時間排泄量 X は標準曲線より求めた含量 x を下式に投入することによって得られる。

$$X(\gamma/\text{day}) = 15 \times \frac{U}{500}$$

U...24時間尿量

iii) 生物学的定量法

尿中 HPG の総合的 (FSH+LH) 定量法としてマウス子宮重量法を採用し、大略西川等³³⁾の方法に準じた。

すなわち、生後 21~24 日 (体重 6.0~8.0 g) の DM 系幼若雌性マウスを用い、稀釈列の各レベルにつき 2 匹宛使用した。この外に 2 匹宛 2 群、計 4 匹を対照として準備する。

前記カオリン吸着法で抽出した検体の半量を 6 ml の 0.002 M-Na₂HPO₄ 溶液に溶かし、原液 3 ml および残りの 3 ml から倍数稀釈して 3 ml 宛用意する。

このように調製した被検液 0.3 ml を 1 回量として、それぞれ 1 群 2 匹宛のマウスの背部皮下に 1 日 2 回 2 日間、3 日目に 1 回、計 5 回注射する。対照群には 0.002 M-Na₂HPO₄ 溶液を同様に注射する。

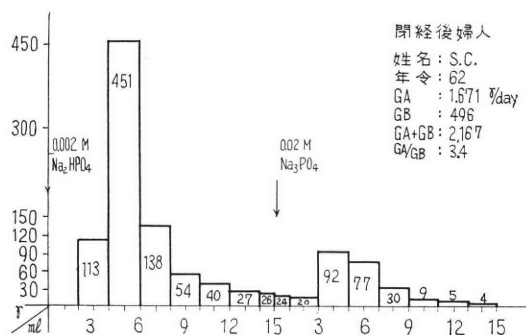
第 1 回注射後、72 時間して断頭屠殺し摘出子宮を torsion balance で 0.1 mg 迄計量する。対照群の子宮重量に比し、100 % 以上の増量を示す場合を陽性とした。

IV 基礎実験

i) 溶出細分画定量

GA・GB 溶出液各 15 ml をさらに 1 ml ないし 2 ml 宛に細分して溶出し、その各 1 ml について比色定量を試みると図 4 の如くなる。すなわち GA 分画は 3~8 ml

図 4 溶出細分画定量 (Orcinol 反応に依る)



の間に全 GA の 8 割以上が溶出され、特に 5~6 ml の間に急峻なピークを示す。これに対して GB 分画は 4~9 ml の間に全 GB の約 8 割が溶出されるが、そのピークは比較的緩やかである。また、この図から窺われることは、GA 分画に属すべきものの一部が僅少ではあろうが GB 分画に流れ込んでいることである。

ii) GA・GB 分画の生物学的反応 (卵巢・子宮・睾丸・前立腺腹葉に対する)

(1) 材料

24 時間蓄尿の半量、すなわち 12 時間尿より Kaolin

吸着法で HPG の crude extract を抽出し、これを各溶出液 15 ml を用いて column chromatography で GA・GB に分画し被検液とした。

(2) 実験動物および実験方法

生後 3 週前後、体重 40~50 g の Wister 系幼若雌雄ラットを用い、小山氏法²²⁾に準じ経耳的に下垂体剔出を行なった。

この下垂体剔出ラットを 1 群 2 匹とし、剔出後 10 日目より被検液 1.5 ml を 1 日 1 回、連日 5 日間、背部皮下に注射し、最後の注射の翌日、すなわち 15 日目に断頭屠殺して秤量並びに Hematoxylin-Eosin 染色を施し組織学的検査を行なった。したがって 1 匹当たり $1/4$ 日尿相当が注射された事になる。なお対照群に対しては 0.002 M-Na₂HPO₄ 溶液および 0.02 M-Na₃PO₄ 溶液を同様注射した。

(3) 実験成績

表 1、表 2 は正常性周期婦人の尿中 GA・GB を下垂体剔出幼若雌雄ラットに注射した時の卵巢、子宮および睾丸、前立腺腹葉重量の変化を表わしたものである。なお、表中に示された数値は 1 群 2 匹の平均値である。

対照の垂剔幼若雌性ラットの卵巢平均重量は 4.7 mg、

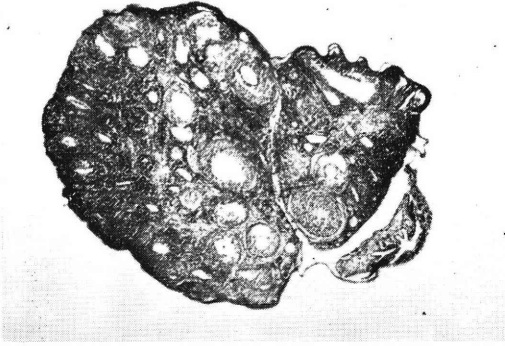
表 1 正常性周期婦人尿中 GA・GB 分画の垂剔卵巢及び子宮重量に対する作用 ($1/4$ 日尿)

症 例	垂 剔 ラ ッ テ		卵巢重量 mg	子宮重量 mg
	対 照		4.7	18.9
O. A.	卵 胞 期	GA	10.3	34.2
		GB	5.0	20.8
O. A.	排 卵 前 期	GA	13.4	48.9
		GB	5.6	20.1
M. S.	排 卵 後 期	GA	9.9	37.7
		GB	7.2	24.3

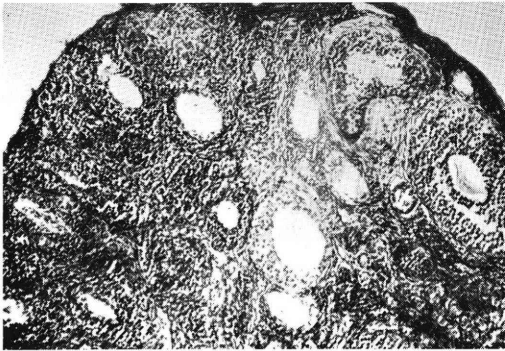
表 2 正常性周期婦人尿中 GA・GB 分画の垂剔ラット前立腺腹葉及び睾丸重量に対する作用 ($1/4$ 日尿)

症 例			前 立 腺 腹 葉 重 量 mg	辜 丸 重 量 mg
			(70.1)	(1285.6)
	(無処置ラット)			
	垂剔ラット対照		4.3	113.4
K. K.	卵 胞 期	GA	10.2	278.3
		GB	3.2	192.1
K. K.	黄 体 期	GA	10.4	347.7
		GB	5.1	199.5

組織 1 下垂体剔除幼若雌性ラッテ対照
(0.002 M- Na_2HPO_4 投与) (卵巢×100)



組織 2 下垂体剔除幼若雌性ラッテ対照
(0.002 M- Na_2HPO_4 投与) (卵巢×400)



子宮の平均重量は 18.9 mg であり、垂剔除若雄性ラッテの前立腺腹葉平均重量は 4.3 mg、睪丸の平均重量は 113.4 mg であった。

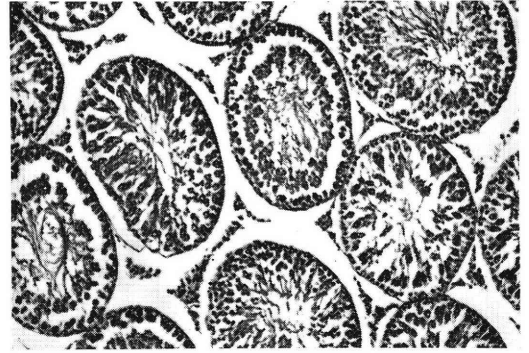
GA 分画注射群では、卵巢および子宮は共に対照群の大凡そ 2 倍の重量増加を見ており、明かに FSH 作用を認める。一方、LH 活性の最も良い指標と見做されている垂剔除ラッテの前立腺腹葉重量も対照に比し 2 倍強の増加を示し、これまた明かに LH 活性の存在している事を物語っている。

GB 分画注射群を見ると、卵巢・子宮共に極く軽度の増量を認めるが、有意の差とは云えないようである。しかし、睪丸重量が 2 倍弱に増加している点は見逃す訳に行かず、或る程度の G 作用を受けている事は確かであろう。かつ次に述べるように LH 作用は殆ど零に等しい事から、GB 分画に含まれる G 作用は若干の FSH 作用であると推定される。前立腺腹葉重量は対照群と差が無く、LH 活性の存在を認める事はできない。

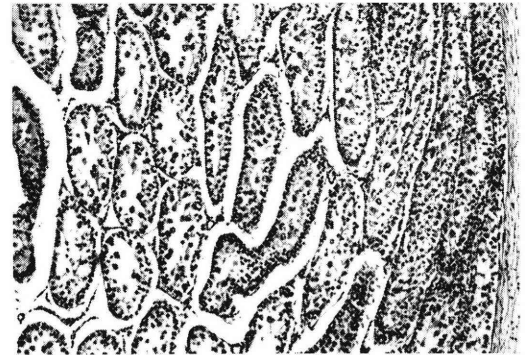
次に、両分画を試験動物に注射した時の各臓器の組織学的所見について検討を加えた¹⁵⁾。

まず、対照の垂剔除若雌性ラッテの卵巢では組織 1 お

組織 3 正常雄性ラッテ（無処置、生後 37 日）
(睪丸×400)



組織 4 下垂体剔除幼若雄性ラッテ対照
(0.002 M- Na_2HPO_4 投与) (睪丸×400)



よび組織 2 の如く、卵胞は萎縮し、顆粒膜細胞は鬆粗となり、間質の發育もなく比較的均等な小さな卵胞が殆ど間質を介在する事なく互に接して存在し、各卵胞間の境界も定かでない。

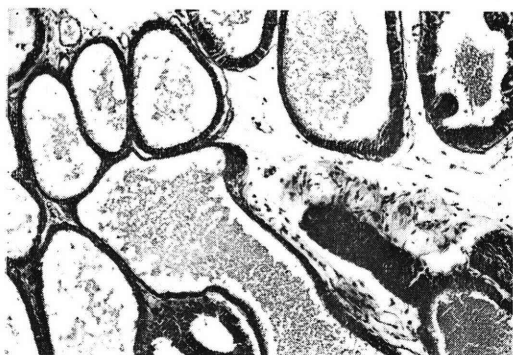
また、対照の垂剔除若雄性ラッテを見ると、その睪丸では精細管が萎縮して管腔は狭小化し、精上皮細胞は鬆粗となり精子形成能の退行が明かに認められる。また、間細胞も極めて脆弱化している（組織 4）。

前立腺腹葉もその明瞭な腺管構造があいまいとなり、管腔内に分泌物なく、腺上皮はその背丈を減じ極めてまばらに配列し、為にその周囲の輪走筋層が反つて目立って、一見して上皮と筋層の 2 層構成が判然とするようになる（組織 6、組織 7）。

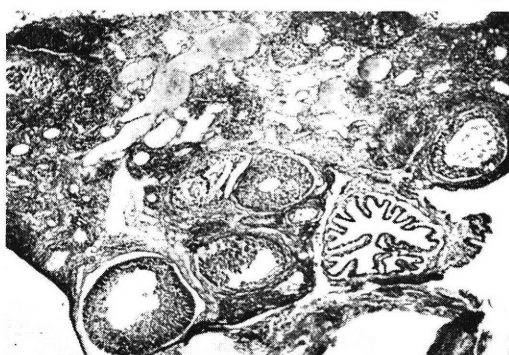
上記の所見に対し、GA 分画投与群のそれは卵巢では卵胞の發育が認められ、卵胞腔は拡大し顆粒膜細胞も稠密となり、胞状卵胞も存在するに至る。同時に間質も増殖し、為に各卵胞は何れも他のものから明かに境されて存在するようになる（組織 8、組織 9）。

睪丸では精細管が肥大増殖し、精上皮細胞の配列は規則正しくなり、各發育段階の精細胞も認別されるようになり、さらに一部では精子形成も認められる。また対照

組織 5 正常雄性ラッテ (無処置, 生後 37 日)
(前立腺腹葉×400)



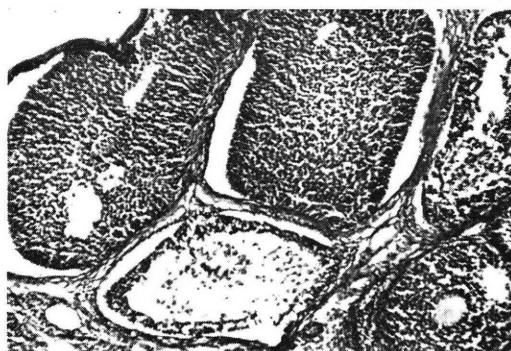
組織 8 下垂体別出幼若雌性ラッテ正常性
周期婦人尿中 GA 投与 (卵巢×100)



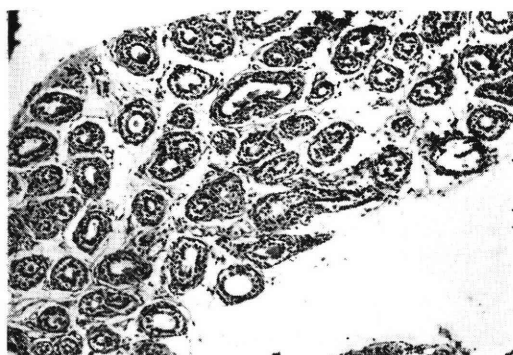
組織 6 下垂体別出幼若雄性ラッテ対照
(0.002 M- Na_2HPO_4 投与) (前立腺腹葉×100)



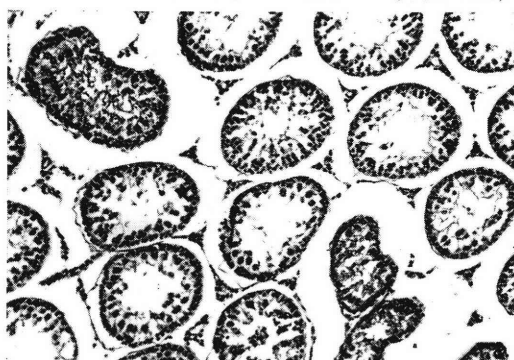
組織 9 下垂体別出幼若雌性ラッテ正常性
周期婦人尿中 GA 投与 (卵巢×400)



組織 7 下垂体別出幼若雄性ラッテ対照
(0.002 M- Na_2HPO_4 投与) (前立腺腹葉×400)



組織 10 下垂体別出幼若雄性ラッテ正常性周
期婦人尿中 GA 投与 (睪丸×400)



では萎縮に陥った間細胞も、可成り回復している (組織 10)。

特に著しい変化は前立腺腹葉に見られ、腺管腔は拡大し、上皮は背丈を増して円柱化し、管腔内には少量の分泌物も認められる。また腺管腔の拡大の結果、筋層との2層構成は目立たなくなる (組織 11)。

以上の組織学的所見より、GA 分画は明かに FSH 活性と LH 活性の両者を併せ持っている事が分かる。

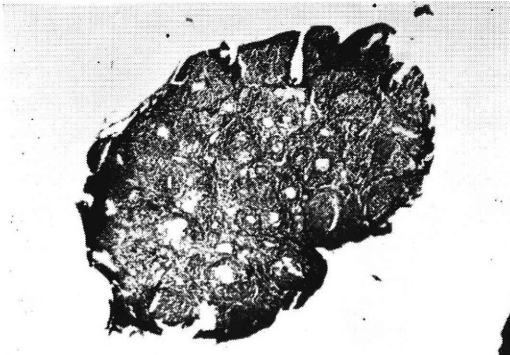
次に GB 分画投与群について見ると、卵巢では対照のそれと殆ど差が無く、卵胞の発育および間質の増生は認められず組織の萎縮が著明である (組織 12, 組織 13)。

一方、睪丸組織では精上皮に若干の修復機転が窺われる。すなわち、精上皮細胞は対照に比し、比較的密に規則正しく配列し、各種精細胞もやや認別可能の状態になっている。しかし精子が形成される所迄は行っていない。

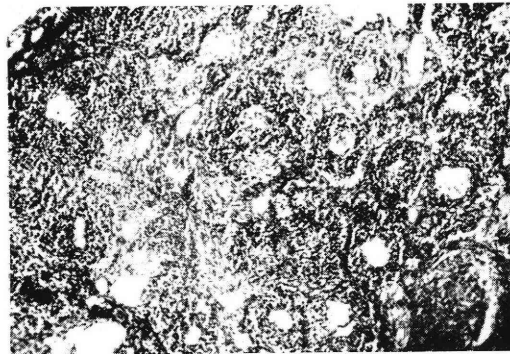
組織 11 下垂体別出幼若雌性ラッテ正常性周期婦人尿中 GA 投与 (前立腺腹葉×400)



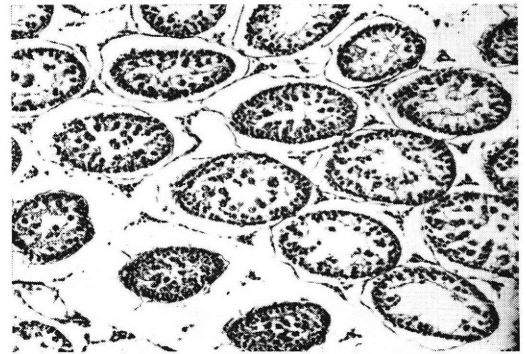
組織 12 下垂体別出幼若雌性ラッテ正常性周期婦人尿中 GB 投与 (卵巣×100)



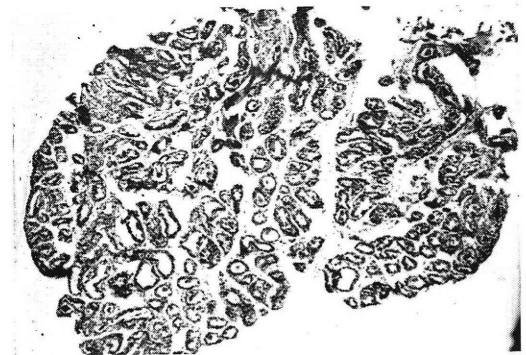
組織 13 下垂体別出幼若雌性ラッテ正常性周期婦人尿中 GB 投与 (卵巣×400)



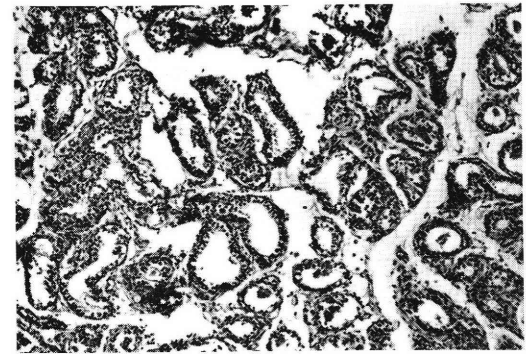
組織 14 下垂体別出幼若雌性ラッテ正常性周期婦人尿中 GB 投与 (率丸×400)



組織 15 下垂体別出幼若雌性ラッテ正常性周期婦人尿中 GB 投与 (前立腺腹葉×100)



組織 16 下垂体別出幼若雌性ラッテ正常性周期婦人尿中 GB 投与 (前立腺腹葉×400)



い、間細胞は多少萎縮から回復しているかと思われ程度である(組織 14)。

前立腺腹葉は対照と大差なく、上皮の背丈も低く、2層構成も明瞭で萎縮から回復しているとは云い難い(組織 15, 組織 16)。

これらの組織学的所見から GB 分画は若干の FSH 作用を持っけれども、LH 作用は殆ど、または全く持っていないと判断される。

以上述べて来た臓器重量の変化および組織学的所見を一括図示すれば次の如くなり、表 3 の如く結論される。すなわち、GA 分画には大部分の FSH 活性および LH 活性が含まれ、GB 分画には若干の FSH 活性が残留するが LH 活性は殆ど零に等しい。

iii) 小括並びに考按

Crooke, Butt, Ingram & Romanchuck に依つて創始された吸着クロマトグラフィーを用いての HPG の分離

図5 尿中 GA, GB の生物学的反応

	組織学的所見			臓器重量の変化									
	卵巣 発育	精巣 分化	前立腺 発育	卵巣重量 5 10 15	子宮重量 10 20 30 40	前立腺重量 5 10 15	睾丸重量 300 200 300 400						
対照	—	—	—										
GA	+	+	+										
GB	—	±	—										

表3 尿中 GA, GB の生物学的活性

	FSH	LH
GA	+	+
GB	±	—

定量は、わが国でも可成り広く追試され、殊に大橋³⁴⁾は幼若雌性マウスおよび下垂性別出雌性ラットを用い、その卵巣所見から、GA 分画は FSH 作用を、GB 分画は LH 作用を有し、両者は機能的に分離されるとし、助川⁴⁰⁾は下垂性別出幼若雌性ラットを用い、卵巣および子宮の重量変化並びに組織所見より、非妊時においては略々完全に分離されていると報告している。

しかしながら他方、これに対する反対意見も多く、Albert, A²⁾は、(1) 生物学的定量値と化学的定量値の間に相関関係が認められない。(2) 生物学的定量値では思春期前の小児にあつては、性的早熟の如き或る種の内分泌異常の場合を除いては陽性とはならないにも拘らず、化学的定量値では成人と同等の値を示す。(3) 閉経期において化学的定量値は正常性周期婦人の値と大差が無い。一方、生物学的定量値は明かに高値を示す。(4) 化学的定量値に及ぼすステロイドの影響は不合理であり、かかる変化は生物学的には認められていない。(5) 或る明かな内分泌疾患において、化学的定量値が生物学的定量値と一致した成績を収めたと云う充分な資料は得られていない。(6) Loraine & Brown²⁵⁾は閉経期尿で FSH と LH の分離を再現できなかったが為に、Crooke の仕事の基礎事項である分離能の点が最近疑問視されて来た。(7) Crooke 自身、個人的書簡において GB 分画は LH ではなく、もしかしたら Prolactin かも知れないと述べている。Albert は以上の諸点を掲げ、化学的定量法は現在の所、日常臨床診断には利用し難いと結論している。その他、徳山^{4, 242)}も同様主旨の批判的見解を述べている。また、松本、岡^{28) 35)}は Spingo 超遠心分離法や濾紙電気泳動の所見から、HPG 以外の他の糖蛋白と思われる物質の混在する可能性を指摘し、GA 値は一般的には大体 FSH の値を示すものとして臨床的に用い得るが、GB 値には臨床的意義を認め難いとしている。

以上、先人達の化学的定量法に対する論点は、これを2つに大別して考える事ができる。すなわち、(1) column chromatography に依り、FSH・LH を機能的に

分離定量できるかどうかと云う質的な問題と、(2) 化学的定量法に依り、HPG を量的に把握できるかどうかと云う量的な問題である。

この2点について論ずる際、当然、測定法自体が問題となるが、各報告者はその細部において多少の改変を加えており、これらを見捨ててその結果を比較対照する事はできない。例えば展開溶出に当って 4 cmHg の圧力を加える者、或いは自然圧で溶出する者、さらに充填剤に燐酸 3 カルシウムを加える者と然らざる者等あり、これらは展開速度および吸着活性度に関係し、直接分離能の良否に影響を与える可能性がある。しかし、この点に関して助川⁴⁰⁾は、圧力および抽出速度に依つて小分画毎の値は変つて来るが、total の値には変化が無かつたと報告している。著者もこの程度の条件の変動では分離能にさしたる影響は無く、実測値においても根本的に大差の無い事を確め得ている。

したがつて、前述した如く、GA 分画には FSH および LH の両作用があり、選択的分離は全く認められない事、また GB 分画にも若干の FSH 作用（正しくは G 作用）が残留する事実から、Hyflo-Supercel を用いた column chromatography に依る化学的定量法は Crooke が当初意図した FSH・LH 分離測定法としての意義を失つたものと考ええる。

次に第2の点、つまり化学的定量法に依り HPG を量的に把握できるかどうかの点について考察する際、GB 分画の取扱いが問題になつて来る。著者の動物実験では GB 分画にも若干の G 作用が残留しており、松本^{28) 35)}、明石¹⁾等も GB に属すべきものの一部が GB に流れる可能性を認めており、かつ HPG 以外の糖蛋白体の同定除去が至難である現在、これを除外する事はできないので、以下 GA・GB 両分画の総合値を以つて HPG の化学的定量値とし、生物学的定量値と対比した。

以下、臨床例につきその測定成績を掲げると共に、第2の量的に把握できるかどうかの点に関して検討を加えた。

V 臨床実験

i) 各種状態下における婦人尿中 G 排泄値

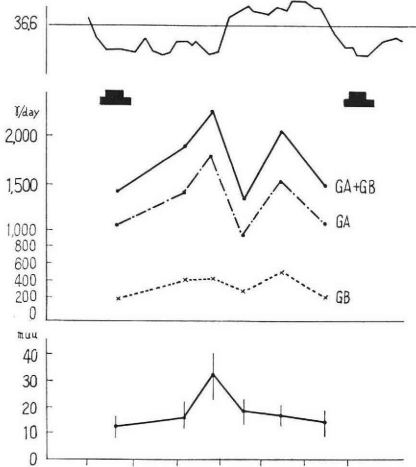
正常性周期婦人、無排卵症患者、若年期出血症患者、閉経後婦人、女兒の各群について定量した。また、性ホルモン剤投与例について HPG 値の推移を調べた。

なお、先人の業績と比較する意味で GA・GB 両分画値も併記した。また、G 排泄値と直接関係のあるエストロゲン活性も定量時及時的に Smear index を以つて検べた。これは Papanicolaou EA 36 染色^{19) 32) 36) 37)}を施し算定式は松枝²⁷⁾の方法を用いて算出したものである。

表 4 正常月経周期に於ける各期別尿中 HPG 値

姓 名	年 齢		月 経 期	卵 胞 期	排 卵 前 期	排 卵 後 期	黄 体 期	月 経 前 期
M. S.	31	GA	1.091	1.384	1.785	959	1.549	1.121
		GB	330	433	496	370	502	329
		GA+GB	1.421	1.817	2.281	1.329	2.051	1.450
		GA/GB	3.3	3.2	3.6	2.6	3.1	3.4
		muu	8≪16	10≪21	21≪44	11≪23	10≪22	9≪19
O. A.	27	GA	1.006	924	1.368	1.596	1.217	1.170
		GB	372	268	433	541	406	343
		GA+GB	1.378	1.192	1.801	2.137	1.623	1.513
		GA/GB	2.7	3.4	3.2	2.9	3.0	3.4
		muu	<9	8≪17	16≪32	17≪35	8≪16	9≪20
U. T.	25	GA	840	1.077	1.836	921	1.212	979
		GB	289	347	539	575	391	316
		GA+GB	1.129	1.424	2.375	1.496	1.603	1.295
		GA/GB	2.9	3.1	3.4	1.6	3.1	3.1
		muu	<10	<13	16≪32	9≪19	8≪16	<9
平 均		GA+GB	1.309	1.477	2.152	1.654	1.759	1.419
		muu	<11	<14	26	19	13	<13

図 6 正常性周期に於ける尿中 HPG の推移 (I)

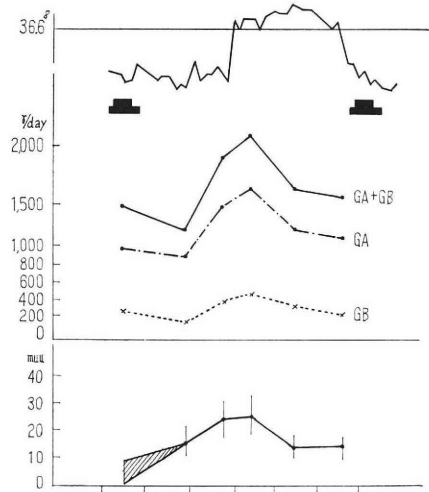


(1) 正常性周期婦人⁵⁾

正常月経周期を有する経産婦を選び、周期を月経期、卵胞期、排卵前期、排卵後期、黄体期、月経前期の6期に分ち、BBTを参照しながら各期において定量し、その変動を検べた(表4)(図6, 7, 8)。

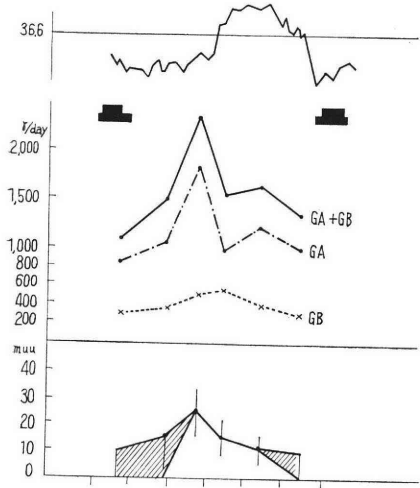
3例中2例が排卵前期にピークを示し、1例が排卵後期にピークを有した。その他の各期を通じては一定傾向を見出す事はできない。Albert, A²⁾は卵巣重量法を用いた成績で、同一人の各周期間においても、また各個人間

図 7 正常性周期に於ける尿中 HPG の推移 (II)



においても、G排泄の一定した模式図を画く事はできなかったと述べている。他方, McArthur³⁰⁾は LH の検定法である前立腺腹葉重量法を用いて極めて明瞭な midcycle のピークを画いている。したがって、今仮りに FSH 排泄の態度が不定であつたとしても、LH が McArthur の云う如く明かに排卵期に相当して上昇するものとすれば、FSH・LH の総合的測定値である GA+GB 値も midcycle に一致してピークを形成して差支えないと考

図8 正常性周期に於ける尿中 HPG の推移 (Ⅲ)



える。何れにせよ、排卵期を中心として、その前後期の間にG排泄が最高に達する事は間違い無く、この点に関しては本実験成績において、化学的定量法も生物学的定量法(m.u.u.)も全く同じ態度を示した。なお、GA に比し GB があいまいな傾向を示した事は、GB が単に溶出の繰返し部分で、主として FSH の残留に過ぎない事を裏づけているものと思われる。

次に周期を通じ無差別に測定した成績は表5に依つて示される。GA+GB 値が1,000~2,000 γ /day のものが圧倒的に多く、その平均値は1,599 γ /day であつた。また、1,000 γ /day 以下のものが1例もなかつた事は特記すべき事と思われる。

マウス子宮重量法(m.u.u.)について見ると、周期を通じて大凡そく8~44の間にあり、平均は<15であつた。なお、資料を化学的方法と生物学的方法に折半した為に、8 m.u.u. 以下の低単位迄は特別の場合を除き追究できなかった。

表5 正常性周期に於ける尿中 HPG 値及び Smear Index

	姓 名	年 齡	GA γ /day	GB γ /day	GA+GB	GA/GB	S. I.	muu	備 考
正		31	1.091	330	1.421	3.3	-0.2	8 $\leq$ 16	2 Para
			1.384	433	1.817	3.2	+0.6	10 $\leq$ 21	
			1.785	496	2.281	3.6	+1.3	21 $\leq$ 44	
			959	370	1.329	2.6	+1.2	11 $\leq$ 23	
			1.549	502	2.051	3.1	+0.4	10 $\leq$ 22	
			1.121	329	1.450	3.4	+0.6	9 $\leq$ 19	
常		27	1.006	372	1.378	2.7	-0.1	<9	1 Para
			924	268	1.192	3.4	+1.1	8 $\leq$ 17	
			1.368	433	1.801	3.2	+2.0	16 $\leq$ 32	
			1.596	541	2.137	2.9	+1.6	17 $\leq$ 35	
			1.217	406	1.623	3.0	+0.9	8 $\leq$ 16	
			1.170	343	1.513	3.4	+1.1	9 $\leq$ 20	
周		25	840	289	1.129	2.9	+0.1	<10	1 Para
			1.077	347	1.424	3.1	+0.7	<13	
			1.836	539	2.375	3.4	+1.4	16 $\leq$ 32	
			921	575	1.496	1.6	+1.1	9 $\leq$ 19	
			1.212	391	1.603	3.1	+0.5	8 $\leq$ 16	
			979	316	1.295	3.1	+0.7	<9	
婦		29	900	321	1.221	2.8	+0.6	<8	2 Para
			1.080	356	1.436	3.0	+1.1	9 $\leq$ 19	
人		27	961	310	1.271	3.1	+0.8	<11	1 Para
			1.208	417	1.625	2.9	+1.2	8 $\leq$ 16	
		26	1.207	995	2.202	1.2	+0.9	8 $\leq$ 18	1 Para 1 Para
			25	978	332	1.310	2.9	+0.3	
平 均			1.182	417	1.599	2.8	+0.8	<15	

表 6 無排卵症に於ける尿中 HPG 値及び Smear Index

	姓 名	年 齡	GA γ /day	GB γ /day	GA+GB	GA/GB	S. I.	muu	備 考
無		26	307	361	668	0.9	-0.4	<10	
			473	430	903	1.1	-0.1		
		19	263	599	862	0.4	不明	< 9	膣欠損
			313	581	894	0.5	不明		
無		23	513	285	798	1.8	-0.5	<10	胃下垂
			592	269	861	2.2	-0.4	< 9	
		34	311	172	483	1.8	-1.4	< 5	食思不振
			353	207	560	1.7	-0.9		
排		27	704	255	959	2.7	-0.2		肥胖症
		26	950	356	1.306	2.7	-1.0	8≪16	
		29	420	225	645	1.8	-0.6	< 9	
		28	1.260	524	1.784	2.4	-1.3	16≪32	
卵		26	885	518	1.403	1.7	+0.2	8≪17	耳鳴・頭重感
		23	612	360	972	1.7	-0.5	< 8	
		25	343	530	873	0.6	-0.3	<10	
		25	1.296	734	2.030	1.8	-0.8	10≪22	
症		16	887	383	1.270	2.4	不明	<10	頭重感
		26	720	201	921	3.6	-1.1	< 8	膣欠損
		32	550	320	870	1.7	-0.2	<10	食思不振
		23	102	79	181	1.3	-2.6	< 7	尿崩症
		24	1.174	535	1.709	2.2	-3.1	9≪20	頰部色素沈着
		25	1.040	1.222	2.262	0.8	+1.7	11≪23	
		21	550	300	850	1.8	-0.4		
		25	693	373	1.066	1.8	-0.1		
	平 均		638	409	1.047	1.6	-0.7	<12	

(2) 無排卵症

GA+GB 値について見ると、20 症例 24 標本の中、12 症例 16 標本が 1,000 μ /day 以下の低値を示し(表 6)、正常性周期群において 1,000 μ /day 以下のものが 1 例も無かつた事とくらべて、明かに差を認めた。また、S.I. は平均 -0.7 であり、生殖可能年齢の無排卵症(殊に若い年代)においては、hypogonadotropic hypogonadism のものが過半を占めると考えられる。これら低値を示すものの中に、胃腸障害、殊に食思不振や胃下垂ないし胃アトニー症候を訴えるものが多かつた事實は、これら障害と一部無排卵症との間に何等かの相互関係がある事を示唆するものであろう。西川³³⁾は anorexia nervosa で一定した低値を示しており、全例 4 m.u.u. 以下であつたと報告し、松本²⁸⁾はこの型の無月経は汎下垂機能低下に依るもの、胃腸障害が先行し低代謝型として発生するもの、甲状腺機能異常に由来するもの等が混在する症候群と見做している。

なお一部、GA+GB 値が正常範囲内にある eugonadotropic hypogonadism、さらに高値を示す hypergonadotropic hypogonadism も認められ、殊に後者にあつてはしばしば、頬部色素沈着、耳鳴、頭重ないし頭重感等の卵巣原発型を思わせる症候を伴つていた。

1 例尿崩症の症例があり、全症例を通じての最低値を示したが、これは汎下垂機能低下に依るものと解せられる。この事に関連して P. S. Brown は非常に稀薄な尿においては HPG のカオリンに対する吸着が阻害されるかも知れぬと述べているが、徳山⁴²⁾は安息香酸・タングステン酸法を用いて、同様 HPG が低値を示した尿崩症を報告している。

m.u.u. の態度も化学的定量値と略々同一の傾向を示し、比較的低値のものが多く、平均 <12 という値を示した。

(3) 若年期出血症、閉経後婦人、女兒

若年期出血群では GA+GB 値が 1 例を除いて正常範

表 7 若年期出血症、閉経後婦人、女兒に於ける尿中 HPG 値及び Smear Index

	姓 名	年 齢	GA γ /day	GB γ /day	GA+GB	GA/GB	S. I.	muu	備 考
若年期出血		17	1.053	683	1.736	1.5	+1.2	9 $\leq$ 19	排卵誘発 排卵誘発
		16	1.728	2.700	4.428	0.6	+3.2	17 $\leq$ 35	
		18	1.026	362	1.388	2.8	+1.3	8 $\leq$ 16	
		16	998	416	1.414	2.4	+0.9	8 $\leq$ 16	
	平 均		1.201	1.040	2.241	1.1	+1.6	16	
閉経後婦人		52	2.760	1.536	4.296	1.8	-1.0	40<	
		62	1.671	496	2.167	3.4	-2.8	35 $\leq$ 72	
		58	2.628	846	3.474	3.1	-2.1	33 $\leq$ 67	
		53	2.094	582	2.676	3.6	-0.4	26 $\leq$ 53	
		54	1.874	551	2.425	3.4	-0.6	18 $\leq$ 38	
		54	1.315	411	1.726	3.2	-0.2	11 $\leq$ 23	
	平 均		2.057	737	2.794	2.7	-1.1	38<	
女兒		7	147	450	597	0.3	不明	< 4	半陰陽
		6	207	64	271	3.2	-4.2	< 4	
		7	302	86	388	3.5	-3.1	< 4	
		8	298	105	403	2.8	-2.7	< 4	
	平 均		238	176	414	1.3	-3.3	< 4	

圈内にあり、1例において高値を示した。また S. I. では低エストロゲン活性を示すものは無かつた。しかし、若年期出血の際のエストロゲンレベルに関しては、従来、過剰状態にあるもの、正常状態にあるもの、低下状態にあるもの等、種々報告されており、如何なるエストロゲンレベルからも出血は招来され、一概に hypergonadotropic hypergonadism の観念のみでは説明し得ないが、破瓜期から正常性周期に移行する際の不安定な間脳下垂体卵巣系機能の一断面として、上記1症例の如く、hypergonadotropic hyperestrogenic anovulation も若年期出血のホルモンの成因の一部を為すであろう事は推察に難くない。反面、hypogonadotropic hypoestrogenic anovulation もその成因となり得る事は明かであり、この型のもの、ないし正常範囲内にあるものの方が実際は寧ろ多いのではないと思われる。

閉経後婦人について見ると、GA+GB 値は何れも正常値の上昇ないし高値を示し、その平均値は 2,794 γ /day であつた。中には正常性周期婦人の平均値 1,599 γ /day の2~3倍を示すものも見られた。m.u.u. では 11 $\leq$ 72 の間にあり、平均<38で、正常性周期婦人の平均 15<と較べて、化学的測定の場合よりも高い増加率を示している。松本⁶⁾も更年期および閉経或は去勢婦人で GA 高値を認めており、これらの例では生物学的測定値も高く、一致していると述べている。

女兒では全例 GA+GB 値が 1,000 d/day 以下であ

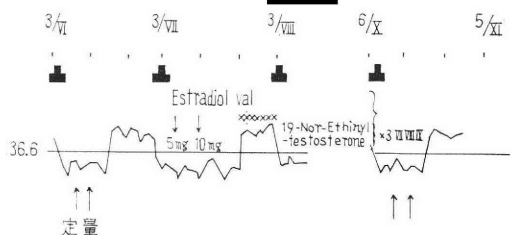
り、成熟婦人の大凡その $1/3 \sim 1/4$ に当り、m.u.u. でも 4 m.u.u. 以下であつた。なお、この点に関して松本は、小児期でも成人卵胞期の下界ないしそれよりやや低い程度の値を示し、マウス子宮重量法では陰性でも GA 値がそう低くないと述べている。しかし、示されている測定値を見ると GA+GB 値が 1,000 γ /day 以上のものは無いようである。

(4) 性ホルモン剤投与例

正常性周期婦人と無排卵周期婦人に対していわゆる Kaufmann 方式に則り、estrogen および gestagen を投与し、その前後の HPG の推移について検べた。すなわち、月経直後より estradiol valerianate 5 mg, 1週後にまた estradiol valerianate 10 mg, さらに1週後より 17 α -ethinyl-19 nor-testosterone 15 mg を連日8日間投与し、これを1療法として3周期に亘つて繰返し、その前後の HPG について化学的並びに生物学的の定量を行なつた。その結果は表8および表9に示される如く、正常性周期婦人では、化学的並びに生物学的の定量共に、投与前と較べて認むべき差は無く、また臨床的にも、経血量の増量ないし月経持続期間の延長は認められなかつた。これに対し、無排卵周期婦人においては(表10, 表11)、HFG 排泄が化学的定量では約 1.5~2倍に増量し、また m.u.u. でも若干の増加傾向を示している。これと同時に S.I. も改善の方向に向い、症例1においては、治療開始前は全く spot 程度にしかなかつた経血量が、治

表 8 正常性周期婦人に対して Estrogen
及び Gestagen の周期的投与を行っ
た際の HPG の推移 (I)

症例 1 姓名: [] 年齢 29



	投 与 前		投 与 後	
月 日	9/VI	12/VI	13/X	17/X
周 期	月経後期	卵 胞 期	月経後期	卵 胞 期
GA	900	1,080	852	1,193
GB	321	356	266	385
GA+GB	1,221	1,436	1,118	1,578
GA/GB	2.8	3.0	3.2	3.1
muu	< 8	9<<19	<11	10<<22
S.T	+0.6	+1.1	+0.4	+0.7

表 9 正常性周期婦人に対して Estrogen
及び Gestagen の周期的投与を行っ
た際の HPG の推移 (II)

症例 2 姓名: [] 年齢 27

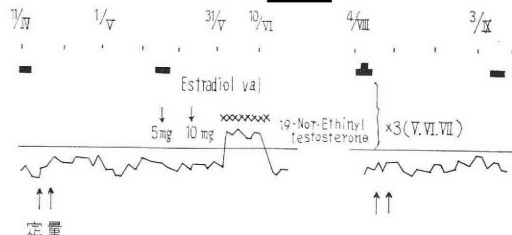
	投 与 前		投 与 後	
月 日	21/VI	25/VI	28/X	31/X
周 期	月経後期	卵 胞 期	月経後期	卵 胞 期
GA	961	1,208	1,010	1,094
GB	310	417	337	322
GA+GB	1,271	1,625	1,347	1,416
GA/GB	3.1	2.9	3.0	3.4
muu	<11	8<<16	8<<17	9<<19
S. I.	+0.8	+1.2	+0.6	+0.8

療後は流出する程度にまで増量し、かつ持続期間も延長した。同様傾向は症例 2 でも認められ、排卵誘発とまでは行かなかったが、基礎体温曲線は月経前でやや上昇する傾向を示すようになった。

以上の成績から、正常の自律的性周期を営んでいる間脳下垂体系に対しては、性ホルモンの影響はその自律性に依って打消され、既に次周期において影響の残留を認める事はできないが、自律性の減弱した無月経ないし無排卵周期に対しては、その影響が前者に比し永く留まる事が窺われる。そしてこの間脳・下垂体系機能の推移は化学的定量に依って良く把握され、また定量値と臨床所

表 10 無排卵周期婦人に対して Estrogen
及び Gestagen の周期的投与を行
った際の HPG の推移 (I)

症例 1 姓名: [] 年齢 24



	投 与 前		投 与 後	
月 日	15/IV	19/IV	9/VII	13/VII
周 期	月経後期	(卵 胞 期)	月経後期	(卵 胞 期)
GA	311	353	530	627
GB	172	207	265	348
GA+GB	483	560	795	975
GA/GB	1.8	1.7	2.0	1.8
muu	< 5		5<	<10
S.I	-1.4	-0.9	-0.7	-0.3

表 11 無排卵周期婦人に対して Estrogen
及び Gestagen の周期的投与を行
った際の HPG の推移 (II)

症例 2 姓名: [] 年齢 23

	投 与 前		投 与 後	
月 日	11/V	15/V	4/IX	9/IX
周 期	月経後期	(卵 胞 期)	月経後期	(卵 胞 期)
GA	513	592	652	828
GB	285	269	407	436
GA+GB	798	861	1,059	1,264
GA/GA	1.8	2.2	1.6	1.9
muu	<10	<9	<11	9<<19
S. I.	-0.5	-0.4	-0.1	+0.3

見との合致も、その事を裏付けているものと考えられる。

ii) 小括並びに考察

以上、各種状態を HPG (GA+GB) およびエストローゲン (S. I.) 分泌能の面から模式的に位置づけて見れば図 9 の如く表わす事ができると思う。すなわち、幼年期から老年期に至る過程は、この図よりすれば第 3 象限より始まり、第 1 象限へ、さらに第 4 象限へ進み、再び第 3 象限に戻る経過をとる事になり、この正常過程を踏まないものが種々の病態を示す訳である。

また、臨床例各群の化学的定量値および生物学的定量

図9 HPG (GA+GB) : Estrogen (S.I.) 関係
より見た各種状態の占居模式図

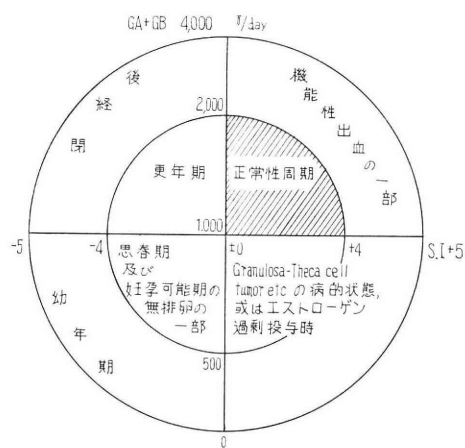
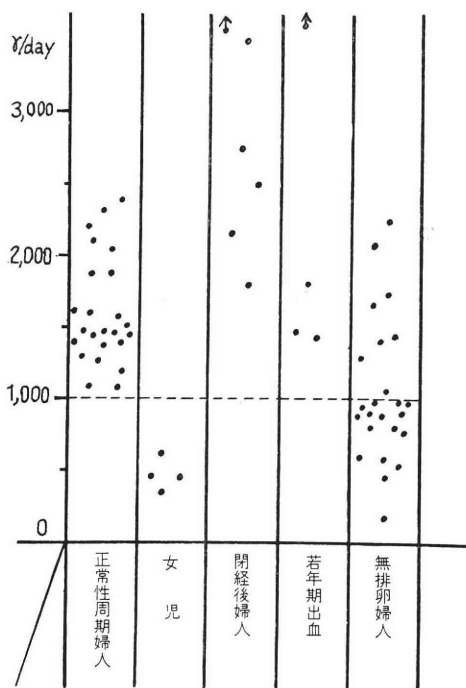


図10 臨床例各群の化学的定量値 (GA+GB) 分布



値の分布状態を一括すれば図10および図11の如くなる。

化学的定量においては、正常性周期群中 1,000 γ /day 以下のものが1例も無かつたことから、一応 1,000 γ の所にボーダラインを引いて見ると、無排卵症の 63 % がそれ以下となり、下垂体機能の正常なものと異常なものとを可成り明瞭に分別する事ができると考えられる。しかも、無排卵症中、女児と成熟婦人の中間値を取るものが

図12 臨床例各群の生物学的定量 (m.u.u.) 値分布

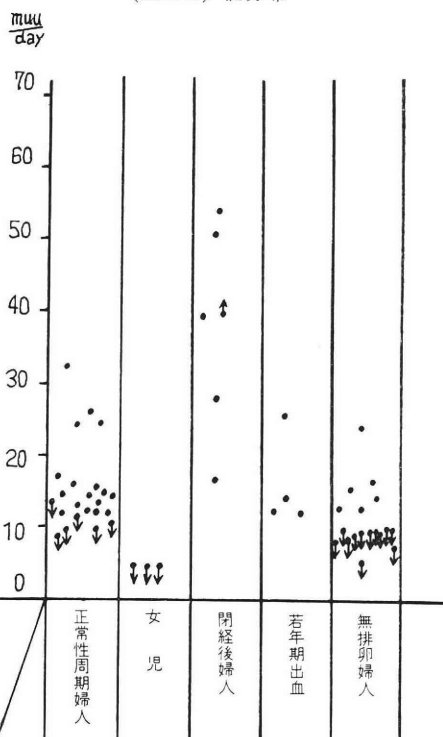
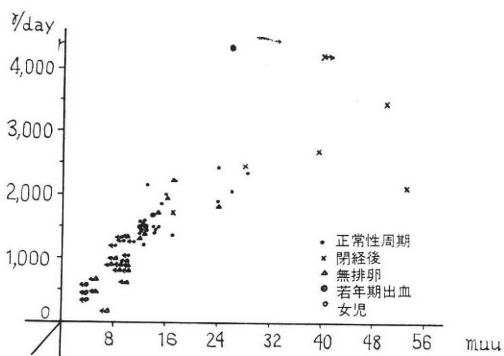


図13 尿中 HPG の化学的定量値 (GA+GB) と生物学的定量値 (m.u.u.) との関係



半数近く存在する事は、幼年期から破瓜期を経て成熟期に至る過程の或る途時において、間脳・下垂体系が固定化し、monophasic の状態に留っているいわゆる hypogonadotropic hypogonadism のものが相当含まれている事を如実に示している。

この点を m.u.u. の分布図について検討して見ると、一般的趨勢は化学的定量的場合と同様であるが、被検尿量の制約上、低単位迄は追究する事ができなかったとは云え、後者程明かなボーダラインは引く事ができない。かつ、無排卵症群の如く中間値を多く示す場合には、そ

の差異を端的に表現する事は化学的定量の場合に比し困難なようである。

次に、臨床成績を基として、化学的定量値と生物学的定量値の相関性について調べた (図 12)。統計的には処理していないが、各値は大略直線上に位置し、殊に成熟婦人の正常範囲においては良く相関しているのが分かる。只、1,000 γ 以下では、やや生物学的定量の方が低値に測定される傾向にあるようである。しかし、この点に関しては、一部の症例を除き、被検尿処理操作の關係上、低単位迄追究できなかったため、HPG の質的差異に依るものかどうか、なお検討を要する所である。

以上、臨床成績を通覧して、化学的定量値と生物学的定量値の間に、それ程大なる離開は認められず、また、化学的定量値と臨床所見とは良く合致している。したがって、HPG 以外の糖蛋白体が尿中に多量に排泄されるような特殊な場合を除き、化学的定量法 (GA+GB 値) に依って HPG を相当の信頼性をもつて量的に把握できるものと結論される。

VI 総 括

FSH および LH の分離定量法として Crooke 等によって創始された吸着 column chromatography を用いての化学的定量法は、前述した如く、種々の点において批判の見解が述べられている一方、これに依って選択的分離が可能であり、量的にも、妊娠時や糖代謝異常を伴う状態を除いては生物学的定量値と平行關係を示すとする意見もあり、その信頼性に関して賛否両論が行なわれている現況である。

選択的分離が為されているかどうかについて行なつた動物実験では、少なくとも原法に基く吸着 column chromatography では分離不能と云う外なく、只、HPG の purification の意味を持つに過ぎないと考え、したがって溶出を 2 分画に分つ事は、全く意味が無いと結論せざるを得ない。

量的な面では、下垂体性 G の構造式が完全には解明されておらず、幼年期、成熟期、更年期等を通じて、下垂体性 G が質的差異を有するかどうかの点についてもなお不明である現在¹⁴⁾、Hexose を指標としてこれを化学的に定量した場合の値が、直ちに生物学的活性と平行するとは限らず、この点で両測定値の間に離開の生ずる余地がある訳であるが、本臨床実験で得られた化学的定量値と生物学的定量値とは可成り良く相関した。

従来指摘されている化学的定量値の動揺および生物学的定量値との離開は、Orcinol 反応における Orcinol 用量の差にも依ると思うが、その一部は、生物学的定量に当っては、半日尿ないし 1 日尿の如き大量を使用している

のに比べ、化学的定量では 100 ml の如き少量しか使用してない事にも依ると思われる。したがって両測定法を比較する上からも、また、測定値の動揺を防ぐ意味からも、化学的定量に際しても少なくとも 500 ml の被検尿を使用する必要があるものと思われる。

なお、臨床的には、HPG 排泄が女兒平均 414 γ /day、無排卵婦人平均 1,047 γ /day、正常性周期婦人平均 1,599 γ /day、閉経後婦人平均 2,794 γ /day であつた事から、化学的定量値を判定する際、500 γ /day 以下は極めて低値、500~1,000 γ /day は低値、1,000~2,000 γ /day は正常範囲、2,000 γ /day 以上は高値と大凡その判定基準を置く事ができると考える。

VII 結 論

i) 磷酸 3 カルシウムと Hyflo-Supercel を吸着剤とした column chromatography を用い、0.002 M- Na_2HPG_4 および 0.02 M- Na_3PO_4 を溶出液として自然圧の下で溶出した GA および GB 分画の中、GA 分画には FSH・LH の両作用の大部分が含まれ、GB 分画には前者に比し微少の FSH 作用 (正しくは G 作用) が残留するのを認めた。したがって選択的分離は全く行なわれていず、column chromatography は只、比色定量の前操作としての純化の意味を持つに過ぎない。

ii) 臨床実験では、被検尿量として少なくとも 500 ml を使用した場合の化学的定量値 (GA+GB 値) と生物学的定量値 (m.u.u.) の間に大なる離開は認められず、また良く臨床所見との合致を示した。すなわち、

(1) 正常性周期婦人では全例 1,000 γ /day 以上の値を示し、24 標本中 80 % が 1,000~2,000 γ /day の値を示した。

(2) これに対し、無排卵婦人では 66.6 % が 1,000 γ /day 以下で、正常性周期群と無排卵群とは 1,000 γ /day を基点として顕著に分離していた。なお、生殖可能年齢の無排卵症の中、hypogonadotropic hypogonadism がその過半を占めている事が分かる。

(3) 6~8 歳の女兒では平均 414 γ /day で正常性周期婦人の約 $1/3 \sim 1/4$ 程度である。生物学的定量では全例 4 m.u.u. 以下であつた。

(4) 閉経後婦人平均は 2,794 γ /day で正常性周期婦人平均の 1.8 倍を示し、生物学的定量においては平均 38 m.u.u. である。

(5) 性ホルモンの影響は、自律的性周期を持った間脳・下垂体系では、投与の次周期において既に認められないが、自律的性周期の減弱した無月経ないし無排卵周期症では、より永く影響の留まる場合のある事が、化学的定量および生物学的定量に依って窺われた。

(6) 化学的定量においては 500 γ /day 以下は極めて低値, 500~1,000 γ /day は低値, 1,000~2,000 γ /day は正常範囲, 2,000 γ /day 以上は高値と判断される。

iii) 以上の結果より, 化学的定量法は HPG 以外の糖蛋白体が多量に排泄される如き特殊な場合を除いて, 尿中下垂体性 G の総合的定量法として臨床的に使用可能であると考ええる。

なお, この化学的定量法が Hexose を指標とする以上, 他の糖蛋白体が多量に混入する事が予想される場合や, 諸種の臨床所見と矛盾する如き結果が得られた時は, HPG 定量の目的がその生物活性の定量である以上, 生物反応を指標とした定量法を併せ行なうて見るべきである。

稿を終るに臨み, 御懇篤な御指導と御校閲を戴いた恩師御園生雄三教授に深甚なる謝意を表します。

尚, 本論文の一部は第 7 回日本不妊学会総会に於て発表した。

文 献

- 1) 明石勝英, 他: 日産婦誌, 15: 1159 (1962).
- 2) Albert, A.: Recent Progr. Hormone Res., 12: 227 (1956).
- 3) Aschheim, S. u. Zondek, B.: Klin. Wochschr., 7: 1404 (1928).
- 4) Bradbury, J. T., Brown, E. S. & Brown, W. E.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 71: 228 (1949).
- 5) Buchholz, R.: Geburtsh. u. Frauenhk., 17: 707 (1957).
- 6) Butt, W. R. & Crooke, A. C.: J. Endocrinol., 9: 12 (1953).
- 7) Butt, W. R. & Crooke, A. C.: Ciba Foundation Colloquia Endocrinol., 5: 216 (1953).
- 8) Chou, S. K. & Liu, S. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 37: 228 (1937).
- 9) Crooke, A. C., Butt, W. R., Ingram, J. D. & Romanchuck, L. E.: Lancet, 1: 379 (1954).
- 10) 江本幸三: 日産婦誌, 12: 1981 (1960).
- 11) 藤井久四郎: 第 9 回日産婦学会宿題報告要旨, 日産婦誌, 9: 927 (1957).
- 12) 藤井久四郎, 他: 日本内分泌誌, 37: 604 (1961).
- 13) Hamblen, E. C. & Davis, C. D.: Am. J. Obst. & Gynec., 50: 137 (1945).
- 14) Hamburger, C. & Johnsen, S. G.: Acta Endocrinol., 26: 1 (1957).
- 15) 平岩馨邦, 他: ミロネズミの発生・解剖・組織, 中山書店, 東京 (1960).
- 16) 猪本利雄: 日産婦誌, 13: 1239 (1961).
- 17) 石川正臣: 日産婦誌, 2: 167 (1950).
- 18) 梶原和人: 産婦人科臨床検査法, 476, 医歯薬出版, 東京 (1958).
- 19) Klinefelter, H. F. jun., Albright, F. & Griswold, G. C.: J. Clin. Endocrinol., 3: 529 (1943).
- 20) 小林隆, 他: 内分泌のつどい, 3: 779 (1953).
- 21) 小林隆: 第 8 回日産婦学会宿題報告要旨, 日産婦誌, 8: 475 (1956).
- 22) 小山良修: 動物実験手技, 協同医書出版, 東京 (1964).
- 23) Levin, L. & Tyndale, H. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 34: 516 (1936).
- 24) Li, C. H., Simpson, M. E. & Evans, H. M.: Endocrinol., 27: 803 (1940).
- 25) Loraine, J. A. & Brown, J. B.: Acta Endocrinol., 17: 250 (1954).
- 26) Loraine, J. A. & Brown, J. B.: J. Clin. Endocrinol., 16: 1180 (1956).
- 27) 松枝和夫, 他: 産婦世界, 10: 689 (1958).
- 28) 松本清一: 第 14 回日産婦学会宿題報告要旨, 日産婦誌, 14: 523 (1962).
- 29) 松島早苗, 他: 皮膚と泌尿, 20: 3 (1958).
- 30) McArthur, J. W., Worcester, J. & Ingersoll, F. M.: J. Clin. Endocrinol., 18: 1186 (1958).
- 31) Millar, G. J.: Biochem. J., 59: 385 (1953).
- 32) 水野潤二: 産婦人科最近の進歩第 1 集, 27, 医歯薬出版, 東京 (1956).
- 33) 西川光夫: 最新医学, 10: 1091 (1955).
- 34) 大橋敏郎, 他: 日独医報, 3: 214 (1958).
- 35) 岡康二: ホルモンと臨床, 10: 52 (1962).
- 36) Papanicolaou, G. N.: Am. J. Anat., 52 (Suppl.): 519 (1933).
- 37) Papanicolaou, G. N.: Atlas of exfoliative cytology, Harvard University Press, Cambridge, Mass. (1954).
- 38) Steelman, S. L. & Pohley, F. M.: Endocrinol., 53: 604 (1953).
- 39) Steelman, S. L., Segaloff, A. & Anderson, R. N.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 101: 452 (1959).
- 40) 助川幡夫: 日産婦誌, 11: 1679 (1959).
- 41) 徳山一郎, 他: 内分泌と代謝, 1: 2, 47 (1958).
- 42) 徳山一郎, 他: 日本内分泌誌, 37: 585 (1961).
- 43) Williams, R. H.: Textbook of Endocrinology, 2nd ed, Saunders, Phil. (1955).
- 44) 矢吹俊彦: 日産婦誌, 12: 1811 (1960).
- 45) Zondek, B. u. Aschheim, S.: Klin. Wochschr., 6: 248 (1927).
- 46) Zondek, B.: Zentralbl. f. Gynäk., 53: 834 (1929).
- 47) Zondek, B.: Klin. Wochschr., 9: 393 (1930).

Studies on the Estimation of Pituitary
Gonadotropin in Urine — Specially
on the Biological Criticism against
the Chemical Methods
of Estimation

Tsuneo Kobori

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

A crude human pituitary gonadotropin (HPG) was extracted from urine by the caolin adsorption method. The crude HPG was undergone further to a column chromatography in which calcium triphosphate and Hyflosupercel were used as adsorption materials, and then eluated and fractionated under the normal pressure using 0.002 M solution of Na_2HPO_4 and 0.02 M solution of Na_3PO_4 as the eluants. These two fractions were analysed biologically on the changes of organic weight and histological states at their ovarium, uterus, testis and ventral prostate using hypophysectomized immature rats.

As the results I found that the large parts of the two actions of FSH and LH were contained together in the GA fraction and that only the small action of FSH, strictly speaking, that of gonadotropin remained in GB fraction in comparison with the former. Therefore there was no selective separation between FSH and LH and the column chromatography has only a meaning of purification as a pretreatment for the colorimetric determination.

When I used at least 500 ml of urine as testing volume in the clinical examinations I could not find a large difference between the chemically estimated value (GA+GB value) and the biologically estimated value (mouse uterine unit), and also I found the accordance with the clinical states.

That is to say:

(1) In the cases of women with normal sexual cycle, all cases showed the value more than 1,000 γ /day and 80 % of 24 cases gave 1,000–2,000 γ /day.

(2) On the contrary in the cases of women with anovulatory cycle, 66.6 % of the cases showed the values under 1,000 γ /day, therefore remarkable difference was observed between the group of normal sexual cycle and the group of anovulation. And I found also that in the cases of anovulation there was a hypogonadotropic hypogonadism more than half of women capable of reproduction.

(3) In the cases of girls of 6 to 8 years old, the values showed the 414 γ /day on the average and these values marked 1/3 to 1/4 of those of women with normal sexual cycle. In the biological estimation all cases showed the values less than 4 m. u. u.

(4) The mean value of postmenopausal women was 2,794 γ /day and showed 1.8 folds of those of women with normal sexual cycle; the biologically estimated values revealed more than 38 m. u. u. on the average.

(5) I could not notice, already at the next cycle after the administration, the influence of sexual hormone in the hypothalamo-pituitary systems with an autonomous sexual cycle, but I found by means of chemical as well as biological estimation that the influence remained for a further longer period in some cases of amenorrhea and anovulation with enfeebled autonomous sexual cycle.

(6) The following judgement was introduced in my chemical estimation; 500 γ /day may be taken as very low; 500–1,000, as low; 1,000–2,000 γ /day as normal and more than 2,000 γ /day as high value.

According to the above-mentioned results I think that the chemical method of estimation can be used as a means for the clinical total evaluation of the pituitary gonadotropin in urine, except the special cases with large volumes of other glucoprotein excretion than HPG.

第 11 回 日本不妊学会総会

日 時 昭和 41 年 10 月 25 日

場 所 京 都 市

司 会 西 川 義 正

シンポジウム I 性細胞の生理と病理

シンポジウム I—1

精子のグリセリン代謝について

毛利 秀雄(東大・教養・生物)

家畜やヒト精子の凍結保存の際、グリセリンが保護効果を持つことはよく知られている。またグリセリンはウシやヒツジ精子によつて代謝されることも報告されている。ところでグリセリンの代謝経路としては、まずジヒドロオキシアセトン (DHA) に酸化され、ついでジヒドロオキシアセトン・リン酸 (DHA-P) にリン酸化されて解糖系に入る路と、最初に α -グリセロ・リン酸 (α -GP) にリン酸化された後 DHA-P に酸化され、解糖系に入る路とが考えられる。われわれは主にウシ精子を用いて、どちらの経路が実際に働いているか検討した。

その結果、精子には、グリセリンを α -GP にするグリセロキナーゼを存在すること、精子のミトコンドリアはグリセリンを酸化しないのに α -GP はきわめてよく酸化すること、これに対しグリセリンを DHA ないしグリセリアルデヒドに酸化する NAD-または NADP-依存の脱水素酵素は存在しないことがわかった。また α -GP の添加はグリセリンの場合と同様、精子の呼吸を上昇させ、乳酸の生成を促す。ミトコンドリアの酵素系が α -GP を酸化するには O_2 を必要とするが、これはグリセリンから乳酸の生ずる過程が好氣的なものであるという従来の結果と一致する。さらにグリセロキナーゼの活性が比較的低いブタ精子においては、 α -GP の方がグリセリンよりも顕著な呼吸上昇および精子活性の上昇をもたらした。これらの結果は、精子においては先にあげた二つの経路のうち、後者が働いていることを裏づけるものである。

哺乳類精液の精しようには多量のグリセロホスホリルコリン (GPC) が含まれ、これを α -GP とコリンに分

解するジエステラーゼ、および α -GP をグリセリンにするホスファターゼが子宮粘膜に存在することが知られているので、上の経路は、メスの体内に射精された精子にとり、十分生理的意義を有するものと考えられる。

質問

丹羽太左衛門(信州大・農)

大変興味あるお話を伺いました。グリセリンが抗凍結物質として有効な理由、細胞内凍結と細胞外凍結の問題、塩害説などの関係についても御説明いただければ幸いです。

回答

毛利 秀雄

御質問に対してお答えすることはできませんが、ただ豚精子の場合のようにグリセリンよりグリセロリン酸の方が代謝され易く、しかもグリセロキナーゼ作用が弱いというような結果から考えまして、グリセリンが精子間に取り込まれるためにはリン酸化が必要であるというような可能性も考えられると思います。豚精子の凍結保存が牛精子の場合のようにうまく行かないというような結果の裏には、上のようなこともあるのではないのでしょうか。

質問

吉田 重雄(京大農・畜産)

intact の精子の場合、グリセリンの精子内浸透と、御講演中の精子のグリセリン代謝との関連性についてお伺いしたい。

回答

毛利 秀雄

1 つには先に申し上げましたように、グリセリンがグリセロリン酸にリン酸化されて取り込まれる可能性がありますが、グリセリン濃度の高い場合には細胞膜の透過性にも影響を及ぼすものと考えます。

豚精子の凍結は 10 年位前から内外共研究していますが、まだよい成績を得ていません。しかし、私どもの今迄の経験では射出精液では困難ですが、副睪尾内精子は凍融後かなりの活力回復率を示します。

シンポジウム I—2

ヒトの精子形成と成熟

駒瀬 元治(東京医科歯科大泌尿器)

種々の大きさの合成樹脂製睾丸膜型をつくり、各年令層の睾丸容積を測定した。11~12歳で睾丸容積は急激に増加するが、この変化は精細管内径の増加とほぼ平行していた。胎児および乳児の spermatogonium と思春期後に認められる spermatogonium とは、アルカリ phosphatase や lactic dehydrogenase などの組織化学的所見の相違から見ても、ことなるものではないかと推定される。spermatogonium は A, B を区別することができ、A ではさらに dark type と pale type とに分けられる。ついで mitosis によつて primary spermatocyte になるが、interphase にあるものを resting spermatocyte とよび、ついでおこる第1回の減数分裂の各段階と区別している。減数分裂の prophase の時期は非常に長いので、この間に経過する leptotene-zygotene-pachytene などの核分裂過程を精細管内に光学顕微鏡的に見ることができる。ついで secondary spermatocyte になるが、これは第2回の減数分裂を行なつて spermatid になる。つまり1個の spermatogonium から1回の有糸分裂と2回減数分裂とによつて、染色体数が半分の精子細胞が8個できることになる。

spermatid 以後は核分裂はなく、次第に成熟して spermatozoon になる。この過程は spermiogenesis とよび、6つの step (step a, b₁, b₂, c, d₁, d₂) に分けることができる。この時期に acrosomic system の形成が行なわれ、PAS 陽性物質の存在を光顕的に認めることができる。

精細管内には種々の発育段階にある germinal cell のいろいろな組み合わせ(cell association) がみられるが、多数標本について検討すると、この cell association は6つの stage に区別することができる。ヒトでは動物とはことなりこの stage は秩序正しい配列を示さず、同一精細管内にいくつかの stage が混在している。これは各 cell association がごく小範囲に、patch 状に隣接して存在するためと推定される。この cell association の分布状態を見る目的で、精細管を1本宛とり出し、この長軸方向に連続切片を作製し、この標本につき検出中である。

駒瀬先生に対する質問

団 仁子(お茶の水大)

精子形成の途中、尖体の核の表面をまわつて精細胞の反対まで移動する現象がありますが、それについての御意見を伺いたい。

団先生の質問に対する回答

駒瀬 元治

head cap の形成のヒトにおける意義については全く分かりません。

駒瀬先生に対する質問

松浦 一(金沢大泌尿器)

アルカリフォスファターゼ、酸フォスファターゼの組織化学検索について、

1) クリオスタットにて切片を作製したものか、また温度による変化はありませんか、

2) Incubation time は報告者によると、30分から数時間、ないし7~8時間と述べているが、その点についての考慮は?

回答

駒瀬 元治

当大学病理島山助教授、仙石博士の研究の紹介であるので、詳細については問合せてみます。

シンポジウム I—3

男子副性器分泌物の生理と病理

石部 知行(広大医・泌尿)

副性器分泌物の主成分である前立腺分泌液の生理についてはわれわれの教室でも多年にわたつて検討してきた。よつて私はこれらの動物実験によつて得られた生化学的成績と共に、臨床的に不妊を訴えて来院した病的精液について同様生化学的検討を行なうと共に、治療によるこれら指標の変動について報告した。

動物実験としては Huggins' dog を用い、臨床的にはその精子数に応じて3群に分け、分泌量、pH、蛋白、ムコ蛋白、糖蛋白、クエン酸、フルクトース、線溶能、ヒョリンエステラーゼ、LDH、ALP、LAP、ACP、コレステロールなどの面よりその生理および病理を追及し、不妊の場合コレステロール、LAP を除きその活性が低く、男性ホルモン作用を有するとみられる Testosterone propionate、ACTH、Prolactin、蛋白同化ホルモンなどでは蛋白量、分泌液量、ムコ蛋白などコレステロールを除くすべての指標の増大がみられ、ムコ蛋白、糖蛋白を含む蛋白分画では β -globulin 相当部分の変動がもつとも顕著であつた。解糖に係る酵素としての ALP は不妊群と正常群の間に差を認めなかつたが、LDH では不妊群でその活性化が低く、また嫌気性解糖に係ると思われるM型の比較的増量がみられ、糖の再利用といつた点で注目すべきことであることを明らかにした。

³²P(Carrier free)、¹³¹I(Carrier free)、¹⁴C-cholesterol などの追跡実験では何れも前立腺分泌液中にこれらの排

泄をみたが、特に濃縮を示す事実は認められなかった。

石部先生に対する質問

片山 喬(千大泌)

副性器分泌物中の異常があるために不妊となつた症例があつたでしょうか、特に精子運動率と分泌物内諸物質との間に関連があつたでしょうか。

石部先生に対する質問

飯塚 理八(慶大婦人科)

ヒト、睾丸内精子の受精能力に就いて伺いたい？

石行先生に対する質問

西川 義正(京大農)

家畜の場合は精子成熟という言葉は副睾丸内における精子の受精能力の過程につき用いており、睾丸では精子形成 spermatogenesis だけを用いている。精子細胞から精子に到る過程を精子完成 spermiogenesis と称している。ヒトの場合駒瀬先生の表現で睾丸内の過程に対して成熟という言葉をつかつておられるが、ヒトの場合の表現と家畜の場合の表現の相違についてご意見をうかがいたい。

回答

石部 知行(広大医泌尿)

①片山先生に対し

成績で示したごとく、A. O. N の3群に分けて検討したもので何れも不妊群についての検討成績であります。よつてご質問に対し充分な解答は与えられませんが私の検討した Index に関しては正常妊娠を行ない得た、少数例の精液についての data は Normospermia 群を見出しておりません。

②飯塚先生に対し

睾丸内精子は受精能力を有しないと考えられる。文献によると副睾丸を通過し、精漿と合うことによつて受精可能精子となると考えるが特に検討していない。

③西川先生に対し

上記飯塚先生に対しての見解と同様 Spermiogenesis という表現が必要で、睾丸内精子と成熟精子と分けるのがよいと考える。

シンポジウム I—4

哺乳動物卵子の代謝

菅原 七郎(東北大農学部家畜繁殖学)

著者は初期発生過程における哺乳動物卵子の代謝生理を呼吸能を中心に、呼吸能に關与する諸因子についても母体環境(卵管、子宮の分泌液の分泌能やその化学組成)との關係を含めて in vitro において研究した。

すなわち、受精から着床直前までの卵子の呼吸能は発

生が進むにしたがつて漸次増大して行き、胞胚期に至り急激に増加する。各発生時における呼吸能はその時の発生に必要なエネルギーの要求型を示すと解釈される。そこで初期発生時の卵子は分割と分化、成長過程に必要なエネルギーをどのようにして獲得しているのか、またエネルギー生成系に關与する酸素に特異性がみられるか否かを知るために酸素消費能に対する基質や阻害剤の添加や呼吸商の測定を行なつた。その結果、着床前の哺乳動物卵子は受精から桑実期までの発生のエネルギーは endogenous の基質の酸化—その主たる道は解糖系と脱水素系と考えられる—によつて得ており、桑実期以後、特に、胞胚期では主として exogenous の基質の酸化—解糖系、TCA cycle 等によつて発生のエネルギーを獲得しているものと考えられる。それ故、従来考えられたごとく、着床前の卵子はその発生のエネルギーを endogenous な基質の酸化のみによつて得ているという考えとは異なり、着床前であつても発生のエネルギーを母体環境(子宮の分泌液)から物質を積極的に取入れて代謝を行なつてしていると解釈される。

菅原先生に対する質問

毛利 秀雄(東大・教養・生物)

(1) 卵管内卵子は脂質を使っている可能性はありませんか。

(2) TCA 回路の基質が胞胚期になると始めて効くようになることから、この時期にこれら基質に対する透過性が高まる可能性もあるように思われる。もしそうだとすれば逆に卵管内卵子にも TCA 回路が働いている可能性も出てきますがどうでしょうか。

毛利先生に対する解答

菅原 七郎(東北大)

① RQ の問題

お話のとおり、RQ 値のみでもつて何がエネルギー源として利用されているかを断言できないが、この RQ 値からは主に carbohydrate であると考えられます。

② 卵管内卵子の透過性について

Over all の O_2 消費からみると卵管内卵子は一見添加基質の透過性がないように思われますが、by step の酵素反応から透過性があることが判る。

菅原先生に対する質問

小林 隆(東大)

(1) Micro analysis の方法が発達しましたが、さらに研究を進める Method について何か新しい事がありますか。

(2) 受精卵が長い間にわたつて着床しない現象が動物において認められていますが、その際の栄養はどういうふうに行なわれているのでしょうか。

小林先生に対する回答

菅原 七郎(東北大農)

(1) 従来の方法を Micro 化することと思う。

(2) 実験的にラットで delayed implantation を作り調べられた報告によると、5.5 日令位の blastocyst の状態にあり、恐らくは子宮からの分泌物を栄養にしているものと思う。

シンポジウム I—5

精子先体突起の膜について

団 仁子(お茶の水女子大理)

受精の第 1 段階として、精子の先体に反応が起り、それによってできた先体突起の膜が精子の細胞膜の 1 部として機能をはたす。さらにこの突起の膜が、卵の細胞膜と融合する。これによって精子核が、卵の細胞質の中に入ることができる。このように 2 次的に現われた重要な役割をはたす膜の出来方の特徴は興味深いものである。

このような先体突起をつくる精子は、2 通りに分けられる。軟体動物、環形動物などの先体には膜に囲まれた部分(先体胞)がめだつ。こういう先体が反応すると、先体膜の前部とそれに接する細胞膜が切れ、両方の切れ口が隔合し、そうして先体膜の中央後部が先方に伸びる。

このようにしてできた盲管状の突起を被う膜の表面がそれまでに先体胞の内面であつた。

ウニやヒトの精子では、そういう先体胞が見られず、先体膜のかわりに、前部では単層のものが、細胞膜に付着し、後部には、複層状に先体突起の膜をつくる前駆物質がある。適当な刺激によつて、前者が崩壊して、それに接している細胞膜の部分がこわされる。ついで後者から突起の膜ができ、その周辺が切れた細胞膜の縁とつながり中央部が前方へ伸びる事によつて、前に述べた例と同様な先体突起ができる。

いずれの方法によつてできても、この突起の膜にいくつかの興味深い特徴がある。

(1) 精子細胞膜の 1 部としての機能を果たす。

(2) 動物によつて非常に伸長し得る。

(3) 卵の細胞膜と融合することができる

この膜がいわゆる unit 膜構造を持っているかどうか、伸びる時の原料補充はいかに行なうか、またどの機構によつて、卵の細胞膜と融合するかは、まだ知られていない。

はつきり言える事は、先体の他の部分と同様に、この膜もゴルジ由来のものである。

団先生に対する質問

小林 隆(東大産婦)

卵へ精子の入る現象は mechanical なものでしょうか、Chemical が主なるものでしょうか。

小林先生に対する回答

団 仁子(お茶の水大)

保護膜などが lysin によつてとけていますから力の必要がないように思います。先体突起の表面になんらかの化学的な作用を起すものが含まれているのではないでしようか。

団先生に対する追加

林 基之(東邦大)

人精子頭部の構造につきましては、受精前と、受精後で可なり変化が見られますので、電顕によつてもしらべる必要があると思います。

追加

団 仁子(お茶の水大)

哺乳類でも先体反応が起るかどうかについて、Austin は精子を digitonin 処理することによつて、上澄に遊離する hyaluronidase が著しく増すことをみている。したがつて精子が卵胞層を通過するために多分先体反応様なことが起り、さらに hyaluronidase が作用しているのではないかと思う。

シンポジウム I—6

哺乳類受精卵の動態

林 基之(東邦大学産婦)

妊娠成立過程において排卵、排精、受精、着床と激的な変化がおこるが、今日はこの中で受精前後における哺乳類卵の動態にしぼつて主として形態的变化について論ずる。

研究方法としては 1) 組織培養、2) 組織化学、3) 位相差顕微鏡、4) 電子顕微鏡、5) オートラジオグラフィ、6) 映画等である。

受精の定義としては、第 1 義は独立した賦活系としての卵子を刺激して、その形成能力を発現させ、第 2 義は精子頭部の 卵内進入および卵核と精子核との合体により、両配偶子からもたらされる半数染色体を倍数、すなわち種族固有の一定数の染色体を有する完全な細胞とし、両親の染色体に含まれる遺伝子により、子孫代々に伝えられる固有な性質を決定する現象である。

卵分割と分化

受精卵は卵管内で一定の法則の下に分割と分化を開始し、2, 4, 8, 16 細胞期を経て、桑実期となり、その中

央に腔を形成して内部細胞塊と栄養胚細胞となり、胞胚体を形成後、子宮腔内に進入し、子宮内膜に着床する。映画によつてシロネズミ卵で精子の進入状況、雄性前核と雌性前核の合体より卵割を示した。

電顕によつても家兎卵に精子が進入する状況を示した。

またヒトの処女生殖卵3個、体外受精卵23個得たので示す。次に卵胞卵が受精卵となり、着床卵になる変化を、グリコーゲン、ムコ多糖体、DNA、RNA、フォスファターゼ、デハイドロゲナーゼ、コリンエステラーゼ、ペクターグルクロニダーゼ等の物質代謝の面から見た。

またオートラジオグラフィにより、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{59}Fe 、 ^{60}Co 等の動態も観察した。

林先生に対する質問

桜林 元夫(神奈川県)

受精卵の病理、および着床できない条件がありましようか、また着床はトロホブラストと透明帯によると理解してよいでしょうか。

回答

林 基之(東邦大)

受精卵が着床する際の透明帯の態度も、種により可なり異なりますが、勿論、ヒトの卵のように着床し易いものでも、条件によつては着床しないで流れてしまうこともあります。

質問

小林 隆(東大産婦)

透明帯の崩壊について、これは中のトロホブラストがつぶすのか、passiveに内圧によつて壊れるのか、あるいは透明体自身のlife spanによつて壊れるのか、御教示願いたい。

回答

林 基之(東邦大)

透明帯の問題は、極めて重要であつて、果して、どのようにして着床時破壊せられるのか、酵素はどこからでるのか、恐らくトロホブラスト細胞の機能によるかとも思いますが、むつかしい問題だと思います。

シンポジウム II

性腺異常の診断と治療

シンポジウム II—1

雄性生殖機能に及ぼす栄養ならびに温度の影響について

広江 一正(宮崎大農)

栄養の影響について、ホルスタイン種雄子牛の性成熟

期(13~14カ月齢)以前におけるTDNおよびDCPの過不足が、その生殖機能の発達に如何なる影響を与えるかを試験した。幼少の時期に飼料摂取が不足すると、生殖機能の発達はおくれ、精液性状では精液量、精子数、果糖量などが少なく、ために性成熟期が著しくおくれることが知られた。次に成雄牛について、同じくTDNおよびDCPの過不足が、精液性状にどのような影響を与えるかを試験した。その結果、TDN、DCPの摂取量が著しく不足した場合、精液量、精子数、果糖量の減少はみられた。しかし精子活力には変化はみられなかった。また蛋白質摂取量の過剰は必ずしも精液性状に悪影響を与えなかった。

温度の影響について、夏から秋のはじめの高温多湿の季節に、羊、牛、山羊、豚などに精子形成機能障害(夏季不妊症)がおこることが知られており、その原因は高い環境温度のためとされている。兎を用い、人工的な高温の中での飼育がその精液性状に如何なる影響を与えるかを調べた。その結果、30°に7日連続処置した場合に、その精液性状は自然発生理と同じ不良化を示すことを認めた。すなわち、精子数の減少、精子生存率および運動力の低下、奇形精子の増加がみられた。次にこの予防対策として、甲状腺ホルモンの注射、PMSGとHCGの注射、日照時間短縮、および冷房を行なつた。しかし冷房以外の処置ではいずれも良い結果は得られなかった。兎の冷房試験では、7月1日から9月30日の間、日中の暑い時間(26°以上)を20°に冷房した場合、連続1日中20°に冷房した場合ともに、精子生存率および運動力ではほぼ100%の予防効果が、精子数では60~70%の予防効果が認められた。

家畜の人工授精において、種雄畜の責任は極めて大きく、その精液性状の良不良は直接受胎率に影響する。したがつて、種雄畜をして優良なる精液を生産させるために、いろいろな手段が用いられている。ここに述べた栄養ならびに環境温度の問題もその手段の一つである。

広江先生に対する追加

酒徳 治三郎(京大泌尿器科)

人体における睾丸温度は直腸温に比し3.5~3.9°C低い。また部位による比較では陰囊に下る程低い。

広江先生に対する追加

西川 義正(京大農)

家畜の睾丸温は体温よりも7~8°C低く、牛で測定されたのでは陰囊温も体温より5~6°C低い。

広江先生に対する質問

北山 太一(京大泌尿器)

ウサギで睾丸に対する高温の影響をみておられますが、その高温の適用法を御教示下さい。

北山先生に対する回答

広江 一正(宮崎大農)

兎の環境温の調節にはユイトロンを用いて行なった。この場合湿度の調節は行なわなかった。

広江先生に対する質問

蘭守 龍雄(大阪府大農)

(1) 温度が高くなると造精機能が低下するというが、高温で多湿ということがかなり影響はしないか。

(2) 湿度の低い北アメリカ地方などでは 35~37°C, 湿度 20~30% というのに日本の場合、33~36°C, 湿度 80~90% というような差がある。こうした地区では Summer Sterility ということが、それ程問題にされていないと思うが。

蘭守先生に対する解答

広江 一正(宮崎大農)

勿論湿度の影響も大きく、日本のような高温多湿の所では発生が多い。熱帯地方では夜間温度が下降するので発生が少なく、亜熱帯地方に却って発生率が高い。

シンポジウム II—2

先天的性器異常の診断と治療

松永 武三(阪市大医泌)

1. 診断：性器奇形の診断は、それら個々の患者にとっての社会的生活を決定する方法として極めて重要である。性の決定法の第1段階として各種の臨床的方法について述べ、第2段階として細胞学的方法に関して、経験例を中心にして性染色質および染色体の証明方法を述べた。診断のための内分泌学的方法は、特に副腎性器症候群において重要であり、尿中総 17-KS 定量は勿論のこと、その分割測定が、治療とも直結するもので、極めて有意義である。最後に、試験開腹法の必要性について詳述した。

2. 治療：性器奇形は性腺異常を意味するといっても過言ではなく、本症の治療は外性器の形成と二次性徴の発現を妨げる諸因子の除去が、すべてであつて、これらが治療の要約と考える。まず、副腎性器症群の治療としてステロイド療法を施行した症例のうち、比較的、良好な経過を見ている7例の尿中 17-KS の変動を一括した。次に性ホルモン剤による二次性徴発現促進の実際について述べ、最後に手術的方法として症例を供覧しながら、その実際について述べた。泌尿器科領域における尿道下裂症例について、過去3年間の統計的観察を試み、比較的高率に男性半陰陽が存在すること、および性腺(睪丸)の病理学的所見より、意外に、これら症例の不妊傾向が高いことを示した。

シンポジウム II—3

造精機能障害の診断と治療

酒徳治三郎(京大泌尿器)

I. 診断

A. 睪丸生検法：405例の生検像を分類すると、その約 1/2 は造精機能低下型、約 1/4 は精細胞欠如型であり、その他の所見と共に、これらの治療方針の樹立法について述べた。

B. 精細胞欠如型における Sertoli 細胞の微細構造：造精機能に密接な関連を有する Sertoli 細胞の微細構造について、germ cell aplasia 症例のものを正常例と比較した。顕微鏡的には両者間の相違は僅小であつても、電顕的に前者においては特有な形態を有する滑面小胞体、ミトコンドリア等がみられた。

C. 男性不妊と免疫

1. 免疫学的無精子症の作成：モルモットに同種睪丸組織を抗原として adjuvant と共に注射して感作を行なった。睪丸は組織学的には2~3週間で最高の変性像を呈し、皮膚反応所見もこれと平行した。

2. 人精子の凝集反応：健康精子に対する不妊男子血清による microscopic agglutination test および Kibrick による方法で macroscopic agglutination technique を 84 例について行なった。この内3例の陽性例(精路閉塞 2, autoagglutination 1)をみとめた。

II. 治療

A. 精液所見の検討：成績の明らかな 291 例に対して、ホルモン剤投与を中心とした治療を行なった。その結果、性腺刺激ホルモンが比較的有効のようであつた。

B. 妊娠成立の有無：確実に予後を追跡できた 162 例中 28 例 (17%) に妊娠の成立を認めた。

酒徳先生に対する質問

広江一正(宮崎大農)

家畜では精子形成不全症に PMS を投与しても効果が現われぬし、抗体ができるので PMS を使わぬ方が良いと言われているが、人の場合は如何

広江先生に対する回答

酒徳治三郎(京大泌尿器)

人の場合われわれは 1,000~2,000 IU/週をなるべく短期間 5~10 週投与する。原因については同様不明な点が多く、効果は個々の例について投与して見ぬと判らぬ次第である。

西川先生に対する回答

酒徳治三郎(京大泌尿器)

ラットにおける人為的腹腔睪丸では睪丸温度が陰嚢内に

おけるよりも 36°C 高くなる。処置後 2 週で剥脱細胞が出現し、4 週では精細胞が殆んど消失する。これに先立ちアルカリ性 phosphatase 活性も低下する。恐らくは酵素活性の至適温度から外れるためと思う。

酒徳先生に対する追加

石崎 知行(広大泌)

温度の睾丸酵素活性に及ぼす影響についてみる目的で腹腔睾丸を作成したところ精細胞の DNA 代謝 (^3H -thymidine による) が 1 週後著明に低下した。また LDH 活性の低下もみられた。

酒徳先生に対する質問

西川義正(京大農)

睾丸に対する高温の影響のメカニズムについて知りたい。

西川先生に対する回答

広江 一正(宮崎大農)

自分はそのまでの検討を行なっていないが、外国では精巣温が高くなると 1 つには血行障害を来し、他方には酵素作用が防げられて造精機能障害を来すとの報告がある。

西川先生に対する質問

石部 知行(広大泌尿器)

不妊動物の精子数の限界について御教下下さい。

石部先生に対する回答

西川 義正(東大農)

精子数の限界は動物の種によつてかなり異なる。牛を例にとると 5 億/ml 以下では受胎率の低下および不妊となる。

追加

西川 義正(京大農)

雄性不妊について、家畜の場合を雄を厳選して睾丸機能不良雄は予め淘汰するので、Summer Sterility のみが問題となり、雄性不妊は余り問題とならぬ。

松永先生・酒徳先生に対する追加

片山 喬(千大泌)

昭和 33 年より 41 年 4 月迄に当科外来を不妊を主訴として来院した患者のうち精液採取不精液採取不能例、male hypogonadism、精路欠損または閉塞性疾患を除いた 370 例に対し、アンケートにより妊娠の有無につき回答を求めた結果、

1. 精液所見で fertile と思われ、また妻の側にも異常の無い例で妊娠のみられぬもののあること。

2. 減精子症で治療、無治療両群の間に妊娠率の差のないこと

3. 無精子症の妊娠例は少ないが、なお 4 例の自然妊娠例があつた。

酒徳先生に対する質問

渡辺 彰(鳥取県畜産試験場)

1. 性腺刺激ホルモン、ヨード剤、ビタミン E、L-アスパラギン酸などを用いて治療を試みたが、効果が非常に低いが、これらのメカニズムについてのお考えをお願いします。

2. 地区的に(例えば北海道、鹿児島)によつて造精機能の差があるか、もしその資料がありましたらお知らせ下さい。

渡辺先生に対する回答

酒徳治三郎(京大泌)

(1) 人の場合も薬剤選択については同様に困っている。薬剤使用によつても必ずしも Control に比べ好転しないものもある。

(2) 全国的に調査をしていないので答えられない。

広江先生・酒徳先生に対する質問

小南 吉男(三重大婦)

ある種の動物では精巣が腹腔内にあり、またある種の動物では睾丸が附着物のごとくぶら下つていて、体内体温より低いが、それについて何らかの生物学的理由が知られておればお教えいただきたいと存じます。

小南先生に対する回答

酒徳治三郎(京大泌)

哺乳類でも高等なもののみが睾丸が陰囊中にある。カバ、象、etc. のごときものは腹腔中にある。

追加

飯塚 理八(慶大婦)

男性不妊の治療については、よいものはよい、悪いものは悪い式の、最も優秀な治療法はない。しかし、精子の受入れ側、すなわち女性側を治療することによりその補いとし、AIH など一法である。

シンポジウム II—4

家畜の卵巢疾患に対する gondotropin の応用

山内 亮(家畜衛生試験場)

家畜の卵巢疾患の治療に従来広く用いられている gonadotropin (G と略) は HCG と PMS で、最近各種動物の前葉性 G 剤も用いられている。今回は対象を牛に限定して述べることにするが、牛・馬の大動物では rectal palpation によつて卵巢の状態(卵胞の發育、排卵、黄体形成等)がよく触知できるので、診断についてはあまり問題はない。

1. 卵巢機能減退

動物が未成熟な状態、分娩後の卵巢の生理静止状態を除いて、卵胞が發育せず無発情を続ける状態をいう。演

者らは種々の状態の雌牛の前葉について性腺刺激能を比較検討した結果、卵巢静止牛では性周期を営む牛に比べて低く、この種の障害は前葉のG生産性の低下によるものと推察された。これの治療に演者は HCG 油剤 2.000 MU の 1 回注射(im)でかなり効果のあることを認めた。最近さらに低単位の HCG の投与でも卵巢機能を回復させる可能性のあることを認めている。またこれらの治療に PMS 750~1.500 IU を注射したところ、多数の卵胞が発育したが多くは閉鎖退化か閉鎖黄体化して、排卵するものが少なかった。そこで PMS・HCG 各 500 IU を併用したところ PMS 単用の場合より排卵が確実に得られた。

2. 卵胞嚢腫

卵胞が排卵することなく、異常に大きくなるとともに質的にも変性し長く存続するものをいう。演者は本症の直接の原因が前葉のG分泌機能の異常すなわち FSH の過剰または LH の不足にあることを認めた。卵胞嚢腫牛の症状に思壮狂 (nymphomania) 型と無発情型およびこれらの移行型があるが、これらの症状の発現は cyst の大きさや数に関係なく、卵胞の嚢腫変性の性質や程度に応じてこれが estrogen を多量に分泌しているか否かによることが認められた。治療としては、大量の HCG (通常 10.000 MU) を注射 (i. m. または s. c.) すると嚢腫の黄体化が起こり、ついでこの黄体の退行に伴って正常卵胞の発育、排卵が得られ効果があることが認められた。

3. Antigonadotropin

上述の卵巢疾患の治療のほか、家畜では過剰排卵や卵巢機能促進の目的にもGは広く用いられているので、antigonadotropin 産生の可能性が生じてきた。演者らはまず HCG を牛に大量連続注射したところ anti-HCG が産生され、注射後 50 日頃まで血清中に存続することを知った。また卵胞嚢腫の治療のため HCG を 2~3 回注射された牛には anti-HCG 陽性のものがかなりあつた。また一たん anti-HCG の産生された牛では、陰転後比較的少量の HCG 注射により anti-HCG が再産生された。卵胞嚢腫牛で、HCG の注射 (i. m.) で治癒しないもので、とくに血清中に anti-HCG の証明された牛でも HCG 溶液を嚢腫内に直接注射することより治療効果をあげることができた。また PMS については、牛において卵巢疾患の治療に通常用いられる用量の 1~2 回注射では anti-PMS 産生の可能性は少ないことが認められた。

なお演者らは従来 antigonadotropin の検定にマウスを用いた bioassay を行なってきたが、最近 immunoassay を検討し、血球凝集反応によつてこれをかなり鋭敏に検

定し得ることを認めた。

山内先生に対する追加

磯野光志(国立第2病院産婦人科)

無排卵症の中のある種の状態の卵巢のものに従来の方法とは異なり、HCG のみの投与により排卵が誘発される可能性がありますか。

(この場合、PMS. 投与により頸管粘液の分泌の如何にかかわらず)。

回答

山内 亮(家畜衛生試験場)

動物の種類によつて非常に感受性が異なるので、私が牛で得た結果と同じ結果が人体でもえられるかどうかは疑問である。

シンポジウム II—5

卵巢機能異常の診断

特に無排卵症の発生病理に関する考察を加えて

森 崇 英

共同研究者 笠井寛司、猪原照夫
金森修吾、宮本海雄
余語郁夫、北島武志
井上省蔵(京大産婦)

女性不妊症の原因としての卵巢機能異常のうち、従来からわれわれが臨床的基礎的検討を加えて来た無排卵症を中心として、従来までの成績に最近得た知見を付け加えて、無排卵症の発生病理について考察を試みた。

まず病因論的立場から卵巢機能不全をみた場合、特発性(idiopathic)あるいは本態性(essential)卵巢機能不全とも呼ぶべきカテゴリーに入る無排卵症のあることを認識し、その病態像の分析や発生病理の解明に焦点が向けられなければならないことを主張した。

次に卵巢機能不全の臨床診断に際して、われわれの得た成績から少くとも現在の方法では限界があることを痛感し、内分泌学的検討と同時に無排卵症卵巢自体について機能形態学的立場から検索を進めた結果、in vitro における下垂体卵巢系の内分泌学的病態像とGonadotropin Test の成績とが卵巢の機能学的所見を通してある程度結び付くこと、およびこれら無排卵症卵巢には steroidogenic function に関して主役を果している functioning focus があるとの知見を得た。

さらに卵巢が性ステロイド産生臓器であると同時に卵胞の発育の場であるという特殊性に鑑み、無排卵症の発生病理を免疫組織学的観点から追求した結果、上記の特発性ないしは本態性卵巢機能不全というカテゴリーに入る無排卵症卵巢のあるものに、抗原様物質の存在を証明

することができ、しかもこの場合同一患者の血清を用いた場合に限って蛍光像が認められたところから、いわゆる自己免疫的な発生機序によって発生すると考えられる無排卵症のあることが示唆された。

森先生に対する質問

望月 真人(神大産婦)

無月経を主訴とする患者の中に自己免疫疾患があるということですが、まず何%程度でしょうか？

もし自己免疫疾患とすれば甲状腺疾患中のバセドー氏病患者に LATS が存在し、これが最近では γ -globulin で TSH に対する抗体だろうと報告されているが、このような現象が甲状腺でみられる以上当然卵巣においても異常 Gonadotropin が存在してもいいはずで、そういった点の検討はどうでしょうか、またどのように考えられますか？

望月先生に対する回答

森 崇英

14 例の無排卵症患者中 5 例約 30% であった。血清蛋白分層には paperelectrophoretical には異常な pattern を見出すことができなかった。現在のところ LATS に相当するような Gonadotropin は考えられないが、この点は大いに検討すべき余地のあることと考えられる。

森先生に対する追加

笠井 寛司(京大婦人科)

Autoimmune disease と断定するには、まだ過程があるが、少なくとも得られた蛍光像から dogmatic ではあるが、その distribution から二型にわけたところ、Ovulation の関係を併考すると、follicular type の方がより困難と考える、したがって follicular type にみられる蛍光像は Autoimmune disease を示すものであると考えて目下検索中である。しかし identical patients' の serum によってのみ蛍光像の発来がみられる点から種々の過程を経た上、その自己免疫的な性格をうち出したと考えている。

シンポジウム II—6

卵巣機能不全の形態学的考察

渡辺 行正(慈恵医大産婦)

卵巣機能が女性々機能の中心として最も重大な意義をもつことはいうまでもない。したがってこれに対する研究も古くから数限りなく行なわれてきたことも周知のことであるが、文献を通覧していささか物足りなさの感じられる点は、卵巣機能に対する臓器レベルにおける検索は極めて詳細であるが、組織細胞レベルにおける、就中卵巣内卵胞の Life Cycle や排卵のメカニズム、さらに

は黄体形成等に対する形態学的追究は決して充分ではないように思われる

そのような観点から今回性腺異常の診断と治療のシンポジウムを機会に、卵巣機能に対する形態学的アプローチの意味においていささかわれわれの追究成績を述べて御批判を得たいと思う。

1. 正常成熟期婦人卵巣における卵胞の発育、閉鎖動態

54 個卵巣の連続切片による各型(発育過程に基く分類)卵胞の発現実数値、並びに同閉鎖過程卵胞の発現実数値から考察されることは、発育卵胞 I-III 型……発育プロセス、IV-V 型……成熟プロセス、VI-VII 型……排卵プロセスの 3 つのステージに区分され、発育プロセスと成熟プロセスと併せて(1)基本動態(基本周期)とし、さらにこの動態の上に(2)排卵動態(排卵周期)が形成されるものと考えられる。

すなわち卵巣周期は、基本周期と排卵周期の 2 本のルートとして把握すべきと推考される。

2. 閉鎖卵胞の閉鎖過程には或るリズムが存在するように推定される。閉鎖卵胞発現数値からは第 III 型閉鎖が第 1 のピークであり、第 VI 型閉鎖が第 2 のピークをなしている。この事実から卵胞の生活サイクルは、I-III 型、IV-V 型、VI-VII 型と 3 つのステージに区分され、それぞれのステージにおいて自己の使命を遂行しているものと判断される。

3. 卵胞期、排卵前期、黄体期の周期別にみた各型卵胞の発現状況は、排卵前期に発育型卵胞が多く、黄体期に閉鎖型卵胞が多い、また黄体期には V 型以後の卵胞(発育プロセス)は確認し難い。これらのことから卵胞の発育には時期的要素が存在し、第 V 型卵胞は全周期にみられる点から排卵期卵胞 ready to Ovulation と称すべきものと思われる。

今回は以上の正常成熟期婦人卵巣の生態学的知見を基として、さらに更年期における卵巣機能、成熟期婦人にみられるいわゆる卵巣機能不全に対して比較検討した成績を報告し、併せて卵巣機能障害に対する形態面よりの解析について意見を述べてみたいと思う。

渡辺行正教授に対し質問

西村 敏雄(京大産婦)

原始卵胞から成熟卵胞に至る過程に多数の閉鎖卵胞が生じて参りますが、ここには何か balance といえますか、self-control といったものの存在が推察されます。形態学的に何かそういったものがあれば御教え頂きたい。

西村先生に回答

渡辺 行正

ただ今西村教授から大変重要なまたむずかしいご質問

を頂きましたが、私共臨床家ではそのご質問には到底御答致しかねると存じます。もし実験形態学的手段が行なわれ得るとしましたならばあるいはご答できると存じます。

ただ、卵巣内における卵胞の Life Cycle につきましては成績は分析し得ましたが、最も注意されます点は、従来原始卵胞から排卵までを排卵周期として教示されて来たわけではありますが、卵胞の発育、閉鎖を発現実数値の上から眺めてみますとⅢ型、Ⅵ型の2つのステージに閉鎖が好発するということとⅤ型卵胞は排卵待期卵胞として排卵に結びつくものと考えられることであります。

以上から排卵誘発を考えるにしても、排卵抑制を判定するにしても今後どの段階の卵胞が誘発されるのかまた抑制されるのか、このような形態面の考慮が必要のように思われます。

一 般 講 演

第 1 群 性周期と性腺刺激ホルモン

1. 排卵誘発法としての gonadotropin 療法後の抗体産生について (第 2 報)

古賀康八郎・楠田雅彦・納富廉正
(九大産婦)

PMS を使用する排卵誘発法は日常臨床治療法の1つになっているが、好ましくない作用として、卵巣腫大と PMS の長期ないし、反復療法に際して、PMS が異種の Proteohormone であることに起因する抗体産生がある。

われわれは臨床的に gonadotropine 療法(PMS, HCG 併用)を行なった場合、特に反復療法を行なった初回と同程度の効果を得るためにはより多量の PMS を必要とすることを認めた。そこで gonadotropine 療法(以下 G 療法と略す)後の抗体産生について、G 療法を実施した排卵障害患者血清中の抗 PMS 抗体とその推移を PMS 感作羊血球を用いた血球凝集反応などによって検討した。

われわれの実験より G 療法後の抗体価は、個人差こそあれ PMS 量に比例して上昇することを認め、この抗体は約 30 週間持続すること、反復療法時には使用した PMS 量に関係なく、初回療法に比較して抗体価は急速に上昇し、かつ長期間持続する傾向を認めた。そこでこの抗体産生抑制の目的で corticosteroid を併用しその後の抗体の推移を検討した。

初回療法時には抗体価の上昇は遅くまた低値を示し、

その抗体は比較的早期に消失する傾向を示した。また反復療法に際して併用した症例については、現在まだ follow up 中であるが、その抗体価はやや早期に減少する傾向にある。

次に家兎に免疫して得た 8,192 倍の抗血清と PMS との間には Ouchterlony 法によつて明瞭な沈降線を認めしたが、2,048 倍の患者血清については沈降線は認めなかった。

またこの抗体は PMS の生物学的活性を明らかに抑制し、また同一血清を希釈した場合でも、異なる患者血清を用いた場合でも 64~128 倍の抗体価を有する血清 1 ml は PMS 2 IU/ml を中和することを認め、anti-hormone として作用することを証明した。

追 加

蘭守 竜雄(大阪府大)

家畜において PMS, HCG, APG のいずれを用いても、抗体が生じ、それが消失した後も第 2 回目の治療によつて急速に Titer が上がることが見られている。これは 1 年を経ても表われている。

① ヒトにおいて、どの程度の期間をおいてもそういう傾向がどうかをおしらべ願いたいと希望します。

② 家畜では既に異つた Origin のものを第 2 回に使うべく考慮を行なつた Therapy を行なつている。

回 答

納富 廉正(九大産婦)

1 Kur と 2 Kur の治療間隔が短いとの御出問に対して、人の排卵誘発法には、人それぞれの個人差があり、PMS などの Gonadotropin 療法以外の治療法が効果ない場合は、2 Kur までの期間が 30 週程度でも妊娠成立という目的のためには、使用せざるを得ない場合が多いためである。

2. F 6066 の排卵誘発効果について

赤堀和一郎・林 要・福西秀信
西川 義規・前田明成・三浦義正
鷲尾 元夫・○大沢悦二

(神戸大産婦)

内因性ゴナドトロピン誘発剤として Clomid と共に新らしく排卵誘発の試みとして登場して来たものに F 6066 がある。このものは Clomid と類似構造を持つ合成非ステロイド剤であるが私共の教室において昨年来、各種無排卵症婦人に投与し、排卵誘発効果を認めたのでその成果について、内分泌学的検索を加え報告する。症例は 52 名で 69 周期に投与し 18 名 23 周期に排卵の誘発に成功した。投与形式は 600 mg 5 日間と 200 mg 5 日間の 2

形式で排卵率は第1度無月経23例中8例、無排卵周期症、32例中15例に排卵し第2度無月経は全例無効であり、うち妊娠例が1例であった。内分泌学的には服用中、FSHには著変なくLHの著明な上昇傾向がみられ、本剤のLH releaserとしての性格をうかがわしめた。

追加

久保 洋(群大産婦)

私共の教室でもすでに松本、五十嵐、佐藤(恒)、伊吹らが昭和40年日産婦臨床大会にて報告しましたが、その後例数が増したので追加させて載けます、すなわち62名91周期にF 6066 200 mgを5~10日間投与して24名34周期に排卵、5名5周期に妊娠を見ました。その詳細は第II度無月経16名22周期で2名3周期に排卵、13.6%、第1度無月経症13名19周期で4名4周期に排卵が見られ、21.1%の排卵率で妊娠1名、持続無排卵性周期症では18名28周期で9名13周期に排卵、46.4%、2名に妊娠をみています。散発無排卵性周期では11名16周期で7名10周期に排卵、62.5%の誘発率、2名に妊娠、稀発月経では4名6周期のうち2名4周期に排卵しています。

3. パルス刺激による性機能賦活の試み

村山 茂(東京電力・婦)

○牧野恒久、飯塚理八(慶大・婦)

排卵、精子形成を中心とした性機能は間脳視床下部-下垂体前葉-卵巣(率丸)系を軸とした機能環が円滑に働いた結果であるが、近時性機能障害にこの系の上位中枢を理学的に刺激して機能を賦活する試みも行なわれるようになった。

われわれは今回独自のパルス刺激装置を試作し、内分泌の上位中枢を刺激することによる性機能賦活を試みたのでここに発表した。対象は慶応義塾大学産婦人科外来を訪れた無排卵、無月経、精子減少症者約65名でいわゆるSahler氏点付近に2 m sec, 250 cps, 1~3 mAのパルスを一方向約3分間、方向を変えて約6分通電した。

無排卵、無月経についての結果は第1度無月経、散発性無排卵において40~60%の排卵誘発率を得た。また妊娠例は第1度無月経、持続性無排卵周期者においてそれぞれ1名みられた。尿中ホルモン動態を治療前後において観察してみるとゴナドトロピンは半数以上の例において増加し、特にestrogenは殆んど例において増加をみた。頸管粘液、シダ様結晶形成の変化を52例について観察すると48%に著明な改善率をみた。

精子減少症については精子数1~2千万/mlのA群と5百万/ml以下の絶対的減少症B群に分け、A群について自然受精において妊娠例が増す3千万/ml以上を目標に、B群では人工受精(A. I. H.)において妊娠例が急増する1千万/ml以上を目標とした。結果はB群では著効を認めなかったが、A群では56%の改善率をみた。

これらパルス刺激による副作用としては施行後軽い頭重感を訴えたものが少数あったが何ら処置せずに自然軽快した。

パルス刺激による脳内の真の賦活部位、賦活の真のメカニズムについては目下動物実験にて検討中である。

質問

林 要(神戸大・産婦)

私共も所謂間脳の間接的電気刺激法を追試し、その成績を昨年の近畿産婦人科学会に報告しておりますが、次の点について御教示下さい。

1) Placebo 実験を cross されていますか?

2) Hormone Pattern の変化は、刺激後、どの程度の期間で現われますか?

3) 刺激条件

質問

松本 清一(群馬大学)

1回の刺激時間はどの位か。

質問

久保 洋(群大産婦)

微小電流では殆んどが頭皮上を流れてしまつて、視床下部への刺激は非常に少ないのではないかと、動物実験ではどうですか。

質問

楠田 雅彦(九大産婦)

先生のこれまでの実験成績からして、今後(routine-test から診断し得る)如何なる症型の無排卵、その他の疾患に好適応となると考えますか?

回答

牧野 恒久(慶大)

林要先生の質問に対して

1. プラセボ実験について行なっていない。

2. 尿中ホルモン定量の時期はパルス刺激後排卵誘発成功例については月経終了後のBBT低温期に、排卵誘発不成功例については1クール終了後7日以内に定量を行なった。

3. 刺激条件は現在2 m sec, 250 cps, 1~3 mAの条件で行ない、voltageについては個人によってimpedanceが異なるので問題にはしていない。

松本先生の質問に対して

1. 刺激時間は一方向3分間、方向を変えて同じく3

分間、都合計 6 分間行なっています。

久保先生の質問に対して

1. 神経細胞、神経線維は $10 \mu\text{A}$ でも発火可能でありますので皮膚の shunt を考えても目的の部位の刺激可能と考えます。

楠田先生に対して

適応については目下検討中であるが、散発性無排卵、第 1 度無月経、比較的精子減少症について 50 % 前後の賦活率を示すので、現在これらを中心に行なっている。

4. 人および牛の尿中 gonadotropin の抽出、精製法

上吉道治・今井 清・中条誠一(名大農)

臨床面への応用、および前葉 gonadotropin (GT) 分泌機能解明の一手段として、尿中 GT 測定を利用する際、多量尿を容易に処理できる抽出法と、その抽出物を検定可能な製品としうる簡単な精製法とが必要である。

閉経後婦人尿を材料とし、マウス子宮重量法を用いて、従来の kaolin-acetone (KA) 法に種々の簡便化を試みた。その結果、市販 kaolin そのままの使用、酢酸洗滌省略、1 N- NH_4OH 1 回溶出、および 3 倍量 acetone 添加という一連の方法で、従来の KA 法と同様の効率をもつて、尿より GT が回収できることが示された。

次に、牛尿に牛の前葉 GT 製剤 (Hypohorin) を加え、改良された簡便法を用い、牛尿よりの GT 回収率を調べた。5 回の反復試験の結果、平均 30 % の回収率を得、約 30 % の実験誤差を見積る必要があることが示された。また卵巣除去マウスを用いた実験では、kaolin 抽出物中での estrogen の混入は認められなかった。

Albert による Fraction B 精製法、および吸着剤として DEA-C、溶媒として pH 7.0 の 1 % NH_4Ac を使用した Fraction C 精製法を検討した。その結果、Fraction B では約 80 % の回収量を示し、Fraction C では、未吸着分画に約 50 % の GT activity を回収でき得たが、その他の分画では GT は回収できなかった。

最後に、これら三つの方法を牛尿に適用した。その結果、簡便化した KA 法は従来の方法に較べ、尿処理時間が $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{5}$ 短縮されたが、それにより得られる kaolin 抽出物は毒性の混入が多く、そのままでは生物学的検定に用いられなかった。次にこの抽出物に Fraction B 精製法を適用してみたら、約 10 倍精製化は進んだと考えられたが、まだ多量の尿抽出物を投与することは不可能であった。最後に、Fraction C 精製法を適用したところ、尿 10 l 相当抽出物まで、毒性作用の出現なく投与できたが、この投与量内まででは牛尿より GT は検出できなかった。

5. mouse を用いての HCG 増強法による FSH 検定法

田中正志・今井 清・中条誠一(名大農)

Rat を検定動物とした HCG 増強法は、FSH 検定のために広く使われている。一方、mouse を検定動物とした HCG 増強法による FSH 検定法は、Brown によって提唱されたが、現在殆んど使われていない。一般に、検定動物としての感受性は mouse の方が優れている。そこで、幼若 mouse を用いた HCG 増強法について検討した。

検定動物には、dd N-strain 雌 mouse を用い、17 日令で離乳、21 日齢から 1 日 1 回 3 日間検体を皮下注射、最終注射後 24 時間で卵巣を秤量した。

FSH 剤として、NIH-FSH- S_8 、PMS を用い、増強のために使う HCG の用量と注射回数を調べた。その結果、HCG 40 I.U. 1 回注射が最も良く、用量一反応間に直線性を認め得た。綿羊前葉から精製した Gonadotropin 剤 (Vetrophin) を検体にしたとき、ある用量範囲内で用量一反応直線が得られた。しかし、これは LH の存在により何らかの影響を受けているかもしれないことが考えられるので、NIH-LH-B₄ を投与したが、卵巣重量は HCG-Control と変わりなくさらに、FSH に LH を Contaminate しても、FSH 作用に何ら影響を与えなかった。故に、本検定法は、少なくとも LH の存在に影響されないうえ、FSH を検定していると考えられる。鶏前葉の acetone 乾燥粉末を検体としたとき、ある投与群では HCG-Control と有意差を認め得たが、この群内で用量一反応間に直線性を認め得なかつた。この原因は、検体の精製度が悪いことによるか、鶏起源と哺乳類起源という検体の起源の違いによるものと考えた。この要因のうち、どちらがより大きく影響するか、Rat 前葉の acetone 乾燥粉末を、検体として調べた。その結果、FSH、PMS、Vetrophin とよく似た良好な用量一反応直線が得られた。したがって、鶏前葉粉末を検体としたことに大きな原因があると推察された。現在、鶏前葉中の FSH 効力測定法を検討中である。

6. Total Gonadotropin 検定におけるマウス系 統間反応差異

今井 清・中条誠一(名大農学部)

Gonadotropin (GT) の生物学的検定法のうちで、いわゆる “Total GT Activity” 測定のための一つの方法にマウス子宮重量法がある。この方法は Total GT 検定のための他の方法に比して感受性が高く、極めて微量な

検体しか得られない場合に非常に有効である。一方、多くの生物学的検定において、検定動物の系統により反応性が大きく異なることが報ぜられている。本研究はマウス子宮重量法を行なうために最も適当な系統についてその反応性を比較検討したものである。

用いたのは C₅₇BL, NC, ICR, dd-N, DD-K および dd-S の 6 系統である。まず 21 日および 24 日令について子宮重量をみるに、その間にかかなり変化するので、このような日令巾の中から動物を選ぶことは適当でないことが分った。

次いで 21 日齢および 24 日齢のもので体重と子宮重量との間に強い相関があつた。したがって日令と共に体重でそろえることが必要である。子宮重量の変異係数は各系統共に体重群間に差はなかつた。次いで各系統毎にいくつかの体重群を設けてこれに 1 定量の PMSG を投与してその反応性の良好な体重群をすることができた。そこで、この最適体重をもつ群について PMSG 2 または 3 用量を与えて用量反応線を調べた結果、精製度指数は C₅₇BL が最小であつたから、正確度という点では C₅₇BL が最もすぐれていることが知られた。一方最小有効量は小であつたから、微量の GT 検定にはこれが最も ICR の系統が最も好適であると考えられた。またこの両者を考慮した指数から SC₅₇BL と ICR が最もすぐれていることが知られた。

第 2 群 性周期と性ホルモン

7. 無排卵性月経および黄体機能不全症例に対するステロイド代謝物質療法

杉本修・林章子・中堀等
北島武志・石黒達也(京大産婦)

従来、月経困難症、更年期障害、不妊症等に対して、各種ステロイド療法が試みられてきたが、多くは estrogen, progesterone によるものであり、この他のステロイド中間代謝物質はあまり用いられなかつたが、生体内でのステロイド代謝を考える場合、中間物質も当然、重要視される。われわれは、最近、発売されたステロイド中間代謝物質を含む薬剤(メサルモン F)を上記疾患に使用し、若干の成績を得た。

- (i) 月経困難症の諸症状に対する平均治療効果 68.2 %
- (ii) 更年期障害の諸症状に対する平均治療効果 65.6 %

次に各種ホルモン療法に反応しなかつた不妊症患者に本剤を使用し、基礎体温曲線の変化を観察して下記の成績を得た。

績を得た。

- (i) 無排卵性月経 6 例中、3 例が正常排卵性曲線に変化し、1 例の妊娠成功 2 例は黄体機能不全曲線へと変化。1 例は不変。
- (ii) 黄体機能不全症例 26 例中、18 例 (70 %) が正常 2 相性曲線となり、2 例の妊娠に成功した。残り 8 例は不変であつたが 1 例の妊娠に成功。

以上、未だ症例が少なく、不十分であるが、ステロイド中間代謝物質製剤(メサルモン F)は、不妊患者の内的ステロイド代謝に、ある程度、好影響を及ぼすと考えられる。

質問

吉田 俊彦(岡山大産婦)

1) メサルモン F をお使いになる上で、その配合比、および含有量に如何なる理論的根拠を認めてお用いになりましたか。

2) この薬物に 2 つの疑問を持つている。1 つはこのような活性型のものを内服しても、内臓、肝臓を通してすぐ不活性化されるのではないか、他の 1 つは、中間代謝産物が生体内ステロイド代謝に影響をもつには相当大量に必要なのではないか、たとえば Pregnenolone の生体内 1 日の Total Production は数 10 mg あると考えられるのに 2~3 mg 1 日内服して影響を持ち得るだろうか。黄体機能不全とか無排卵性周期とか自然治癒の多い疾患には新薬を投与して成績を得るには、偽錠を併用するか、よほど作用について理論的根拠のしっかりしたものでないと誤まつた結論を得ることになるので留意する必要があると考える。

質問

松本 清一(群馬大)

私共はメサルモンを月経周期の初期から投与した場合には排卵が抑制されることを認め、中枢抑制作用が存在すると考えている。演者はこの点を如何に考えるか。

回答

北島 武志(京都大産婦)

吉田先生に対して

われわれ自身の配合比の判定は、持合わせていないが一応、文献的に、老人のステロイド必要量を出したデータがあり、メサルモン F は、更年期障害等にも用いられる点等から上記のデータに基いて組成されたとしており、われわれも、これに則して、同剤を使用した。

松本先生に対して

このような症例では自然治癒ということもあるのは当然であるが、われわれの不妊患者症例はいずれも長期間、不妊外来を訪れて、各種療法に抵抗したもののばかりであり、この点から一応、本剤の効果を云々できると考

えた。投与時期は、種々試みており、今回は月経終了直後より行なつたものばかりをえらんだものであり、また、中枢への抑制作用等に関しては、目下検討中である。

追加

久保 洋(群大・産婦)

群大産婦人科では排卵性周期を有する不妊患者にメサルモンFを月経第5日目より1日2錠、次回月経発来迄投与しました。投与対象はB. B. T. 頸管粘液量、腔スミア、尿中ホルモン等から分類し正常8例、卵胞发育遅延症2例、卵胞期低 estrogen 症3例、排卵期低 estrogen 症4例、黄体機能不全症3例の20例でした。

その結果、1) 正常例は殆んど不変ですが、卵胞期の estrogen 低下、黄体機能悪化例が各々1例ずつ認められました。2) 卵胞期发育遅延症は全例改善が認められました。3) 卵胞期低 estrogen 症では変化はありませんでした。4) 排卵期低 estrogen 症では不変3例、改善1例でした。5) 黄体機能不全症では2例不変、1例に改善がみられました。

また妊娠は20例中正常の2例に成立しました。

8. メサルモンFの不妊症への応用

岩崎寛和・井上好雄・佐藤啓治

(横浜市立大産婦)

不妊症において機能不妊の占める割合は高く、当科外来では昭和39年5月～41年4月に新患々者の2.2%、184名が純粋の不妊症で、うち器質性不妊を除く機能性不妊は93例50%で、正常不妊も含めると107例58%である。これら機能性不妊の主軸は、間脳下垂体卵巣系の機能異常であるが、副腎甲状腺等の機能異常も直接間接に卵巣に影響しており多腺性の代謝異常と思われる。したがってより生理的な状態において内分泌環境の失調を改善するには estrogen, gestagen, gonadotropin 等の活性ホルモンに較べはるかに向腺作用の弱い中間代謝産物を与え、間接的に代謝の促進を図る方が好ましいと考えられ、この目的に沿って代謝ステロイド合剤メサルモンFが作られたので、今回は本剤の主として機能性不妊への治療効果を検討した。投与例は29例で、続発性無月経2例、無排卵性周期症3例、排卵性周期不整症6例、子宮发育不全2例、原因不明不妊3例、卵管性不妊(通過後)2例であつたが、妊娠例は、無排卵周期症1例、黄体機能不全症3例、排卵性周期不整症1例の計5例であつた。

これら妊娠例および他の投与例について考察すると、第1にBBTでは月経周期の正常化、高温相の改善が見

られ、1例であるが排卵性周期の出現が見られたがさらに症例を増して検討を加えなければならない。第2に最も効果的と思われる黄体機能不全症は、多腺性の disorder といわれ卵巣に関しては mild な steroidogenesis の失調であるという観点から、この合剤の適応とも思われる。第3に今回原因不明の不妊に成功例が見られなかったが、所謂正常不妊への応用に際して、他のステロイド製剤のごとき、性器出血等の副作用を生ずることなく使用でき、充分価値あるものと思われる。

質問

松本 清一(群馬大)

黄体機能不全症の症例でメサルモンを投与した周期ではなく、次の周期に妊娠している例がかなりあるようであるが、その機序はどう考えるか。

回答

佐藤 啓治(横浜市大・産婦)

吉田先生に対して

量的問題については、深い検討はまだ、行つてありません。

松本先生に対して

投与終了後妊娠した例では、投与時の効果が次周期にも好影響をおよぼしたのではないかと思います。

9. ステロイド中間代謝物質による不妊症治療に関する研究(第1報)

唐沢 陽介(三楽病院産婦)

ステロイド中間代謝物質(metabolic Steroid)を主体とする“メサルモンF”を、いわゆる機能性不妊症に投与するとかかなりの率で妊娠を見ることは、既に多くの研究者によつて知られている。著者等も、1日3錠ずつの連続投与によつていくつかの妊娠成立を見たが、これ等成功例の大部分は、治療開始2～3週期以内にその成立を見ている。

このような臨床経験から、該ステロイドの性機能系におよぼす作用機序を明らかにするべく種々の検索を行なつたが、その2、3をここに報告する

1) 本製剤を長期間投与すると、月経周期に大きな変動を来さないが、時として高温相の延長が認められる。また各種ステロイドをペレットとして、正常性周期を示す成熟ラットに移植すると腔脂膏上性周期に変調を生じることがある。この場合の吸収量は、そのみで直接腔脂膏に変化を及ぼす程のものではない。以上のごとき事実から、投与ステロイドは何等の機序を介して性機能系に影響を及ぼしていることが強く推測される。

2) 幼若雌性ラットに投与すると対照例に比し、有意

に腔開口の時期が早まり、かつ発情像を示すようになるものもある。去勢動物を用いて同じ実験を行なうと、これ等の現象はやや緩慢となり、脂肪膏の変化も小さなものとなる。したがって、投与ステロイドは、卵巢の存在によつてその影響が増大されているものと解される。

3) 上記実験終了時の各種臓器の重量はそれぞれ対照例に比し、何等かの変化が認められるが、最も顕著な影響を受けるのは子宮である。しかし、この子宮重量の増大の程度も去勢動物の方が、正常動物に比して軽度であつた。

幼若動物の卵巢組織像においては、発育の促進化が認められた。

10. 不妊症に対するホルモン療法(続報)

○的 野 中・木村春雄・中村 昇
(大阪回生・婦)

機能障害による排卵誘発に対しては主として頸管粘液並びに B.B.T. 測定を中心にホルモン療法を行なうが必要に応じて内膜組織検査、尿中ホルモン定量、基礎体温測定、その他脳波検査、心因性と思われるものにはロールシャツハ試験等を行なうこととする。昨年の本総会においてエストリオール並に 副腎皮質ホルモン殊に DOCA 療法による効果を述べ、今回はその後の症例に就いて無月経、無排卵周期症、黄体機能不全における 2, 3 つについてエストリオール、協力性性腺刺激ホルモン 2000 乃至 2000 I. U. を周期前半に投与し単に Norluten 5~10 mg を 4 日乃至 10 日間 B. B. T. 上昇期に投与し妊娠成立を見るものもあり、なお効果明らかでないものには DOCA 併用を試み自然月経の発来あるいは妊娠成立に至るものもあり此れ等に関する臨床経過を報告した。以上の経過から従来述べたごとく 19-Norsteroid の黄体期における作用は殊に上昇期においては着床促進せるもののごとく黄体機能不全に好影響をおよぼし殊に Estriol, Gonagenforte の排卵誘発後の着床を良好ならしむるもののごとく考えられる。また DOCA のさきに報告したごとく尿中 17 K.S. と B.B.T. との関係を見れば B.B.T. 1 相又は不全のものには 17 K.S. の低い傾向が見られこれ等に対して DOCA 投与により頸管粘液並びに B.B.T. の改善が見られ妊娠成立を見る。すなわち DOCA は機能低下に対して卵巢機能を高め全身機能を賦活せしめ他のステロイドの併用により一層効果的である。これらの詳細に関しては次にゆずる。

質問

長田 昭夫(鳥取大学産婦)

抄録中心因性不妊に脳波検査を行つたと記してありま

すが如何なる方式で判定されていますか。

回答

的 野 中(大阪回生病院産)

心因性というのは脳波とは区別しているがわれわれのいう脳波は、下田教授等のいうスパイクを見るためである。

11. 無排卵症治療に対する Estrone Sulfate の意義

西村敏雄・東条伸平・杉本 修
森 崇英・余語郁夫・猪原照夫
金森修吾・井上省蔵・北島武志
(京都大産婦)

従来からわれわれは無排卵症に対して gonadotropin 療法の臨床的検討を重ねてきたが、今回 conjugated estrogen (C. E.) による内因性 gonadotropin の放出効果に着目して、これと外因性 gonadotropin との協力作用を期待した無排卵症の治療効果について検討した。

症例は全部で 33 例 42 周期でそのうち BBT が上昇を示したのは 14 例 18 周期、妊娠例は 2 であつた。投与方式別にみると、C.E. 単独投与では 17 例中 7 例が BBT 上昇を示し、妊娠例は 1。PMS-priming のうち C.E. を投与した方式では 13 例中 5 例が BBT 上昇を示し、妊娠例は 1。われわれが言うところの gonadotropin の第Ⅲまたは第Ⅳ投与型式に C.E. 投与を併せた型式では、8 例中 2 例が BBT 上昇を示した。

BBT が上昇しなかつた例で内分泌学的臨床検査所見に何らかの異常が認められたのは 19 例中 12 例で、これに対して BBT 上昇例では 14 例中 3 例であつた。異常所見としては hypergonadotropism とか polycystic ovary など卵巢の機能的あるいは機質的な欠陥を疑わしめるものが多いように思われた。したがって下垂体のみならず卵巢の状態如何が C.E. の治療効果の上に大きな因子となつてゐることが推察され、C.E. 使用に当つて卵巢の状態を充分に把握しておくことが望ましいと考える。

そこでわれわれは PMS あるいは HCG により卵巢を刺激したのち C.E. を投与した例の BBT および出血の pattern を 5 つに分類し、この pattern の相異により実施臨床上大まかに卵巢の機能的な状態を推察できる可能性のあることを示唆した。

追加

神岡 順次(群馬大産婦)

われわれの教室でも松本、五十嵐、横田らにより Estrogen 静注による LH 放出効果と排卵誘発効果を昨年の産科婦人科学会総会、プレマリン研究会および本年

の日本内分泌学会東部々会にて発表しましたが追加させていただきます。

Premarin 20 mg 静注後 2 時間で血中 LH は著明に増加し、48 時間後には投与前に戻る。尿中 LH は投与後著明に増加するか不変である。尿中 FSH は一定の変化を示さない。

有効例では投与後 3 日以内にはほとんど排卵しているが、早期に LH が放出されることとよく相関している。排卵誘発成績は、18 例中 6 例に排卵を誘発せしめ、うち 2 例に妊娠をみた。有効例は全て、持続無排卵周期症と第 1 度無月経症で、第 2 度無月経症と原発性無月経症は全例無効であった。

質問

福西 秀信(神大・婦)

1) 三つの投与形成のうち第二形式の PMS の投与量、期間は個体差があると思いますが何を指標としておられますか。

また第三形式の HCG 併用後の Estrogen 静注はどのようにお考えでしょうか。

2) 個体の内因性ホルモンレベルを決めるのには一点だけではむずかしいと思いますが、何かよい方法はないものでしょうか。

回答

森 崇英(京大産婦人科)

1) PMS-priming の式は原則として周期の 5 日目頃から 1000~2000 iu 1 日おきに 4 回投与するという方法を原則としているが、個人差があるので、投与量は適宜加減している。これに引続く Conjugated estrogen 投与は直ちに行なうことを原則としているが休日等が介入した場合には仕方なく延ばしている。

2) 同時投与形式は従来からわれわれの行なっている III, IV 型式にのっとっている。

回答

余語 郁夫(京大婦人科)

1) PMS の投与期間は大部分これといった基準はないが、一応患者の個体差を考えに入れるようにしている。

2) 月経周期において 13 日前後に FSH, LH のピークがあるのでこれに一致して外来時に HCG, PMS を投与して内因性 gonadotropin と外因性 gonadotropin との協力作用を期待した。

3) one point assay である。

12. わが教室における無排卵症に対する系統的

ホルモン投法とその実施成績(第 2 報)

足高善雄・倉智敬一・〇谷 俊郎

(大阪大産婦)

Estrogen の下垂体性 LH に対する positive feedback mechanism を解明し、無排卵症の診断と治療に貢献せんとし、われわれはヒトを対象として Estrogen 衝撃投与の尿中 LH 排泄値の変動におよぼす影響を検討した。

すなわち、正常排卵婦人 3 例、各種排卵障害婦人 12 例を対象に Premarin 20 mg を静脈内投与して、投与前後の各 48 時間尿中の LH 活性を Bradbury-松島のカオリナーアルコール抽出および Greep らの垂剝幼若ラット腹側前立腺重量増加法で測定した。

その結果、正常排卵婦人全例に Est 投与後明らかな LH の増量が認められ、うち 2 例に排卵をみた。排卵障害のうちでも間脳下垂体側に障害因子が存在すると考えられる 3 例は LH の増量がみられなかった。また 2 例の LH 高値を示す排卵障害婦人ではかえって LH 排泄値の減少をみた。それ以外の症例ではほとんど LH の増量を認めることができたが、Est 投与前の尿中 Est 排泄値の低い症例では排卵がおこらず、Est 排泄値の高い症例にのみ排卵が生じた。このことは卵巣側の Condition が十分整っていないと、たとえ LH が増量したとしても排卵にまで至らないということを示しているものと思われる。

この成績にもとずいて、各種の排卵障害に対して Est の静脈内投与を行なつて治療した。Est の静脈内単独投与では 16.7 % の排卵誘発率であつたが、予め PMS で卵巣を成熟させておいてから Est の静脈内投与を行なうことによつて 24.2 % の排卵誘発率を挙げ得た。また PMS に反応し、この時 Est 投与を行なつても排卵しない 16 例中、開腹することのできた 6 例共多嚢胞卵巣であつた。

このように各種の排卵障害婦人に対して、Est を衝撃的に投与することは単なる排卵誘発法としてだけでなく、排卵機構の本質に立脚した合理的な間脳下垂体系機能検査法として有用であらう。

質問

本森 良治(岡山大産婦)

プレマリン静注を行なつて LH release が起る場合、プレマリンの内容は Estrogen sulfate という inactive な conjugate であるが LH release に対しては Conjugate として働かうものかまたは Conjugate がはずれて Free type の Estrogen となつて release するのかお教

え下さい。

回答

谷(阪大)

その点に関する基礎実験は行なっていない。

回答

倉智 敬一(阪大産婦)

去勢婦人に Premarin 投与を行なつてその尿中排泄をカラムクロマトグラフィーで分画した成績を私たちはもっているが、その結果によると Estrone 相当部にもっとも多く排泄パターンを認めるが、厳密に検討すると in vivo のそれとはややずれているので全く同一と断定するわけにはいかない。

Premarin 静注後の血中 LH 排泄のピークは2時間にあるといわれる(群大の成績)、したがって Premarin 静注後の上記の分画測定を時間的に行なつて、2時間以内に行なわれると推定される Premarin を追究することが設問を解決する手段となりえよう。

13. 合成黄体ホルモン投与のラット新生仔の性成熟に与える影響

石塚直隆・中西 勉・成田 収・佐野錦司
安達武士(名大産婦人科)

妊娠時に投与された合成 Gestagen が胎児の性器分化のみならず、成熟後の性機能に何らかの影響を及ぼすか否かはいまだ報告に乏しい。われわれは、かかる合成 Gestagen の副作用を解明する目的で、ラットに胎生期および新生仔期に合成 Gestagen を投与して、その成熟後の性機能を種々の面から検討しており、その一部は本年の先天異常学会総会において報告した。

今回は Gestagen, testosterone propionate (T. P.), progesterone (P), norethisterone (N. E. T.), medroxyprogesterone (M. A. P.) および Chlormadinone acetate (Δ^6 C. A. P.) 投与の成績について述べたい。

Wistar 系ラットに生後5日に試料をゴマ油に溶かし皮下投与し、第7, 14, 21日にそれぞれ体重および肛門性器間距離を測定したが、対照群との間に有意の変化を認めなかった。

雌ラットは生後45日および第85日より約14日間、膣スメアを採取、第100日に屠殺した。いわゆる persistent estrus は T. P. 0.1, 1.0 mg 投与群の約75%, N. E. T. 1.0 mg 投与群の約45%に認められ、これらの動物の卵巢には何れも黄体形成を認めなかった。

雄ラットは生後第50日に屠殺した。睪丸重量は何れも対照群との間に差を認めなかった。組織標本(P.A.S. ヘマトキシリン染色)にて、精細管の直径および sper-

matozoa 形成の程度を測定したが、何れも変化を認めなかった。併し、M. A. P. 2.0 mg 投与群において、副性腺重量が著明に低く、 Δ^6 C. A. P. 2.0 mg 投与群において軽度に低下を認めた。かかる特異的な変化が sexual behavior あるいは fertility に如何なる関連を示すかについては検討中である。

質問

菅原 七郎(東北大農)

1) 性成熟の index, それに附随して、性成熟後の cycle の正常性はどうか?

2) 性成熟に達する日令は投与した各種 gestagen の間で差があるか

回答

中西 勉(名大産婦人科)

1) 性成熟の指標として、膣開口の時期を一応検討した結果では、これらの Gestagen では特に著明な早期開口はみられないように思うが、詳しく検討したい。

2) 膣スメアの推移については、T. P 群では45日頃すでに persistent estrus に達しているが、NET 群では、やや遅れ50日から persistent estrus になるようである。

14. Δ^6 -Retro-progesterone の臨床的応用について

田中良憲・吉田俊彦・本森良治・○高田智价
(岡山大学産婦)

従来の経口 Gestagen と性質を異にする 6-Dehydro-retroprogesterone (以下 6-DRP と異ず)の特異的な応用範囲について検討を試みた。

1) E. Ed. と 6-DRP による cyclic therapy を検討した。無排卵症 18 例中 8 例に基礎体温の上昇を認めた。このうち少数例ながら尿中 Prenandiol 測定から排卵を確認した。無月経期間 6 カ月以上および第 2 度無月経にそれぞれ 8 例中 2 例、8 例中 3 例に排卵を認めたが PMS test 陰性の 2 例においてはいずれも排卵を認めなかった。このように 6-DRP 使用により治療周期における排卵の確認が可能なことは従来の方法にない点である。

2) 基礎体温高温期が 14~28 日持続しておる症例に 6-DRP を投与し投与中の基礎体温により妊娠の補助診断を行なう事を検討した。後に妊娠が確定した 16 例においてはいずれも投与中の基礎体温を維持していた。6-DRP を投与し始めた時が高温持続 14~21 日目にあつた症例 7 例中 Immunological Pregnancy test を同時に行なつた 3 例中 2 例までが Test 陰性であつた。なお 16

例中 5 例は投与前に性器出血を訴えており、これに対して切迫流産の治療を兼ねて投与し得ることおよび本剤には Androgenic Activity がないため妊娠初期に投与し得ることからも本法の応用価値を認めた。

3) 挙子を希望する症例のうち基礎体温から黄体機能不全が考えられる症例の 31 周期に 6-DRP の投与を行なった。投与開始日は基礎体温高温第 1~7 日目迄である。本剤投与に引き続き妊娠した症例は 2 例であり治療周期からみた妊娠成功率は 6.5% であった。さらに対象として不妊患者のうち Routin の不妊症検査により原因の明らかでない症例につき 73 周期、同様の治療法を試みた所、妊娠成功率は 6.8% で両者に差異を認めなかった。この事から黄体機能不全例について特に優秀な薬剤であるといえないが、低率ながら妊娠成功例をみたことから一応試みるべき方法であると思う。以上 6-DRP の特異的な応用範囲につき検討した。

15. 無排卵性周期症における血中インシュリンの動態

足立春雄・大喜多良夫・斉藤 元・清水秀敏
水谷重康・山本 和人・黒部 来・香山浩二
(徳島大産婦)

われわれは産婦人科領域における血中インシュリンの動態について、すでにその結果を発表しているが、今回は、無月経症、無排卵性周期症および Stein-Leventhal 症候群の血中インシュリン動態について報告する。

血中インシュリンは空腹時および Glucose Tolerance Test 施行時に、同時に採血した血液から、2 抗体法による radio-immunoassay によつて測定した。

無月経症、Stein-Leventhal 症候群および散発性無排卵性周期症ではブドウ糖 50 g 経口負荷後の血中インシュリンの増加は徐々に、しかも上昇が遅延する。そして、その pattern は Gluco-corticoid の増量する妊娠中期の血中インシュリンの Pattern と極めて類似することから、Anti-insulin 系の優位の状態にあることを結論した。持続性無排卵性周期症についてはさらに検討中である。

質問

松田 正二(北大産婦)

1) 演者は血中インシュリンレベルが、高温期で低温期に比し高いというが、われわれは性周期において血糖値は高温期において低温期より明らかな高値を認めた。この血糖値と血中インシュリンレベルとの一見矛盾する結果について、演者の御意見をうかがいたい。

2) もちろん血糖値は、インシュリン、抗インシュリ

ン系との関係において論ぜられなければならないので、今後さらにその点を明らかにしていただきたい。

回答

大喜多良夫(徳島大産婦人科)

血中インシュリンは正常月経周期婦人において推計学的に有意に ($P < 0.05$) 高温期の値が低温期の値に比し高い、また正常妊娠各期の血中インシュリンのパターンも抗インシュリン系ホルモンの優位な妊娠中期、妊娠 8 カ月に高い値をとることから血中インシュリンは抗インシュリン系ホルモンの増量に対応して増加するものと考ええる。なお血糖値の変動と一見矛盾するようにみえる点については、インシュリン分泌、代謝作用機序の点および、その他の因子からさらに検討を要するものと考ええる。

産婦人科領域においても抗インシュリン系ホルモンが優位な状態の時には血中インシュリンはブドウ糖負荷後、徐々にしかも高い値をとる。これは糖尿病におけるパターンと類似している。私達はしたがって抗インシュリン系ホルモンを投与した後の血中インシュリンの変動をみようとしています。

16. 不妊症患者における甲状腺機能について

田中良憲・吉田俊彦・本森良治・○砂山有生
(岡山大産婦)

甲状腺機能異常者に性腺機能異常を示すものが多く見られるが、逆に不妊婦人および習慣性流産患者の甲状腺機能の動態を検索するために、基礎代謝率、 ^{131}I 摂取率、 T_3^{131}I Resin Sponge 摂取率 (Triosorb Test,) 蛋白結合ヨード等を測定した。

基礎代謝率と ^{131}I 摂取率、基礎代謝と Triosorb test, Triosorb test と ^{131}I 摂取率、蛋白結合ヨードと ^{131}I 、蛋白結合ヨードと基礎代謝率等の相互の間に相関関係は認められなかった。これは甲状腺機能測定法がいずれも間接的方法でしかもそれぞれ機能の一面しか見ていないためと考えられている。基礎代謝率から妊孕性の予後を推定することは不可能であり Triosorb test では 30% 以上のものに後の妊娠例が見られ ^{131}I 摂取率では 20% 以下のものに後の妊娠例が見られた。習慣性流産患者では Triosorb test および基礎代謝率が高値を示すものが不妊患者より有意に多かった。

追加

白井将文・○松下鉦三郎・加賀山学
一条貞敏・竹内睦男

(東北大泌尿器)

私達も男子不妊症患者に対して甲状腺機能検査を行な

つておりますのでその成績について追加報告致します。
検査項目は ^{131}I uptake, シンチグラム, Triiodothyronine uptake であります。これらの検査を施行した 16 例中 5 例は ^{131}I uptake が正常値以下で甲状腺機能低下が考えられた。また一応正常範囲内にいる者でも殆んどの症例は正常範囲下限にあり、これら症例は大多数 Azospermie ないしは高度の oligospermie であり、さらに興味あることは ^{131}I uptake が正常値以下であつた 5 例全部に尿中 17-KS 排泄量の著明な減少がみられ、その内 3 例に Estrogen の増加がみられました。一方 ^{131}I uptake が 20 % 以下および Triiodothyronine uptake が 25 % 以下を示した 14 例についてみると 8 例が Azospermie であり 17-KS 測定値では測定を行なつた 12 例中 9 例に低値、Estrogen は 6 例に高値を認めた。

回答

砂山 有生(岡山大学産婦人科)

われわれの報告中には、男性不妊症の患者はふくまれておりません。女性性器機能に異常のあるものはぶいてあります。

17. 持続性無排卵性周期に対するトリヨードサイロニンの効果

磯野 光志(国立東京第 2 病院・産婦)

甲状腺機能失調により不妊要因を来しているものの排卵障害の治療にサイロキシンの作用型で、即効性排泄迅速、Calorigenic activity が約 5 倍と言われるトリヨードサイロニンが使用され優れた臨床成績が報告されている。第 8 回日本不妊学会総会において報告した症例の出産後の経過について、出産後投与を中止した結果、5 回の自然排卵の後で元の持続性無排卵性周期症の病型に復し、甲状腺機能検査の結果、機能低下が認められた。

次に最近経験した持続性無排卵性周期症と第 2 度無月経症のトリヨードサイロニンによる治療成功例について報告した。これらは共に治療前、BMR -20 % 以下、RAI も正常以下で甲状腺機能低下症と診断された。第 1 例はトリヨードサイロニン投与に加えて、ブレドニン投与およびゴナドトロピン療法を併用して排卵誘発に成功、妊娠成立、3900 g の正常な男児を得た。

この間投与したトリヨードサイロニンの総量は 35,265 γ であつたが何らの副作用も認められなかつた。妊娠中も主として BMR を測定して投与量を調節した。第 2 例は第 2 度無月経症でトリヨードサイロニン 1 日 60 γ から 70 γ を維持量として投与し、Estrogen Priming による Gestagen 投与を繰返すうち第 1 度無月経症となり、その後無排卵性月経に引続いて自然排卵するにいた

つた。

トリヨードサイロニンによる治療成功例の諸種内分泌検査の結果、投与前後の尿中エストロゲンの推移を見ると、7 例中 5 例において、投与前の hyperestrogenic な状態から投与後はほぼ正常値にまで低下している。このエストロゲンの低下が下垂体—卵巢系の negative feedback に働いて LH の分泌を促進し排卵誘発にいたつたものと考えられる。治療成績を持続性無排卵性周期症について見ると 17 例中 14 例 82.4 % に排卵誘発(妊娠 5 例、分娩 3 例を確認)に成功した。

第 3 群 卵 巢

18. Ergocornine の黄体機能に及ぼす影響について

渋谷 孝(東京練馬)

○巳斐 秀豊(慶大・婦)

麦角剤 Ergocornine metanesulphonate および maleate をラット、正常婦人黄体期に投与した場合の黄体機能に及ぼす影響を検討した。

wistar 均一系ラット生後 71~75 日を使用し inorganic orthophosphate ^{32}P 500 γC を腹腔内注射後 2 時間での子宮内 RNA および Lipophosphate 中への P^{32} とりこみを測定した実験では、① 週期別の変動では RNA、磷脂質とも D-phase でとりこみは最低、M-および P-phase で高値を示した。② Ergocornine 投与群では、M-Phase での投与で対照に比べ約 10 分の 1 位の急激な低下を RNA、磷脂質へのとりこみで示し、③ 同時に progesterone 5 mg 投与を行なつた群ではこの Ergocornine 効果は逆転された。この薬物が Estrogen-Progesterone Balance に影響し特に progesterone 代謝抑制に働くという他の動物実験の効果と一致した。

正常婦人黄体期投与の場合には 2 mg 単独で 10 例中 7 例、10 mg で 15 例中 11 例、20 mg で 5 例中 3 例それぞれ服用後尿中 Pregnanediol 値低下を示したが、この合計 30 例中 21 例という低下率はしかし、このまま受取ることではできない。黄体期中での正常範囲内での変動ではこの低下が必ずしも Ergocornine 効果によるとは断定できないからである。服用後の Prog. 値は大部分正常範囲内にあつた。しかし、黄体機能不全患者に特徴的にみられる 1mg/day を割つたものが 7 例みられたことは注目値する。Shelesuyak の指摘するような黄体期日数による Ergocornine 効果の差はみられなかつた。この他、B. B. T. を 57 週期、内膜組織診を 13 例について行なつたが、正常婦人に使用した場合のこのアルカ

ロイドの黄体機能についてはラット、マウスにおけるごとく明白ではなく、今後の検討を要する。

19. 幼弱雌ラットに投与せる蛋白同化ステロイドの成熟期における性機能に対する影響

西垣内美隆・朝野幸郎
一戸喜兵衛・松田正二
(北大産婦)

Androgenic な作用を内蔵する蛋白同化 steroids が未熟児に使用され出して久しく、はや彼等は Puberty を迎えようとしている。われわれはこれらの女子に対する該 steroids の影響の有無を統計観察するに先立ち、Barraclough, Gorski らによつて注目されている幼仔 rats に投与された Testosterone, Estradiol の与える恒久的変化として不妊や連続性発情を惹起させる事実に着目した。われわれは Sprague-Dawley rats の生後 5 日以内の雌幼仔に対し androgenic action としては極く微量の anabolic steroid, すなわち Per Kg にして従来ヒトの幼児に対し体重増加を目的に投与して来た量より明らかに少ない量を唯 1 回投与して性成熟後の性機能の変化を追求めし、興味ある結果を得つつあるので報告する。

1) 4-Chlorotestosterone acetate 100 γ を唯 1 回だけ投与した場合、幼仔の体重にはもちろん増加促進を認めないが、性成熟後 70 % persistent estrus を示すものを認め他の 30 % にも時々 diestrus は認められるものの可成り長期に連続発情を示す傾向をみた。また persistent estrus 群でも約半数は日齢 100 日前後までは周期性があり、その後に連続発情を示すものと、他の半数は陰開口より連続発情を来たすものが含まれる。

2) これら Persistent estrus の rats の卵巢は polycystic で黄体は全くなく間質腺の Hyperplasia や theca interna の肥厚傾向を認めるが、卵巢重量は正常鼠のそれより著しく低い。子宮は予想に反し内腔が狭くあたかも diestrus のそれを思わせる。

3) これらの変化は投与時に塩酸クロルプロマジン 100 γ の併用で防止され $7/7$ が妊娠した。

4) 50 γ 投与群では性周期および卵巢、子宮に異常はほとんどなく、正常に妊娠する。

5) なお、陰開口期は正常鼠で 42.6 ± 1.2 日であるが 50 γ 群では 40.4 ± 0.7 、500 γ 群では 34.9 ± 0.3 で幾分早まる傾向を認めた。

追加

本郷 二郎(阪大婦人科)

私共も、すでに第 38 回日本内分泌学会総会において、4 Cl-TA, Methenolone などによる連続発情で、陰開口

の有無、標的臓器の重量および、組織学的検討を行ない、下垂体、血中ゴナドトロピン量などを測定し、その内分秘環境を明らかにしており、私共の発表した成績とはほぼ一致しております。

その他、第 36 回近畿産婦人科学会や、第 3 回同内分秘研究会でも、現床下部の破壊や、連続照明、脾臓内自家移植による連続発情などと対比して、たびたび発表してきました。また、雄ラットにおける影響も同時に発表しましたので、御参照していただきたいと思います。

質問

阻止する薬剤は、どの位の期間注射されたのですか。

質問

小林 文彦(塩野義研究所)

(1) Persistent estrus ラットの子宮は非発情期像を示していましたが、このようなラットでの estrogen 分泌状態はどのようになっているのでしょうか。

(2) 未熟児に対する anabolic steroid の影響という点で御研究をお進めようですが、ラットでは確かに出生時の視床下部性機能分化は完了していませんが、人間の場合は妊娠前半期にすでに分化は完了しているのでしょうか。

回答

一戸喜兵衛(北大産婦)

(1) 投与された 4-Chlorotestosterone acetate また塩酸クロルプロマジンの吸収速度については検定しておりません。

(2) 100 γ 投与群で Polycystic ovary, Persistent estrus という現象、ことに卵巢では Stromal hyperplasia, theca interna の肥厚があるのにもかかわらず、子宮内腔は狭く上皮の迂曲も弱くあたかも Diestrus の像をおもわせるものであつたという paradoxical な現象については、向後内分秘学的追求が必要でありましょう。唯今は現象だけを報告しただけで本態については次回にしたいと思います。

(3) 出生後に視床下部の完成がおこり、ヒトは胎生期に完成するのではないかと、すなわち鼠のこの問題はヒトに直ちに shift しないのではないかと御質問については、鼠、ヒト共に根拠が未明の問題に属し御答できません。

追加

本郷 二郎(阪大婦人科)

androgen sterility を阻止するために同時に投与された薬剤は水性で作用期間は短かく、androgenic な薬剤は油性で、しかも、吸収が悪いことを考えると、先生の発表は、非常に興味深く思います。

私は、 γ -08 やその他の油性薬剤を、androgen 投与の前後や、同時に注射していますがこのような androgen sterility を阻止できていません。

20. 牛の正常卵巣および嚢腫性卵巣における酵素組織化学的研究、とくに水解酵素、呼吸酵素系について

中間実徳・藺守龍雄
(大阪府立大・農・獣医)

屠場で採取した牛 13 頭の卵巣(嚢腫 2 例、妊娠 2 例を含む)、および外科的に摘出した 6 頭の卵巣(嚢腫 4 例、発情黄体 2 例)計 19 頭、37 個の卵巣で水解酵素(8 種類)および呼吸酵素(10 種類)について、組織化学的検索を行なった成績を報告した。水解酵素では正常卵胞の内葉膜細胞が Alkaline phosphatase (+4), Acid Phosphatase (+3~4), β -glucuronidase (+3~4), Glucose-6-phosphatase (+2~3) などで強く反応し、顆粒膜細胞では β -glucuro. (+3), G-6-Pase (+1~2), ACP (+1~2) にみられるほかは非常に弱い反応か、または陰性であった。黄体では ACP, β -glucuro. に強い反応 (+3~4) がみられた。呼吸酵素系のうち、Lactate dehydrogenase (DH), Glucose-6-Phosphate DH などは内葉膜、顆粒膜細胞ともかなりの活性(+2~3)のがみられた。黄体ではこれらの酵素の反応(+3~4)のほか、Succinate DH, Malate DH, Lipoic DH, Isocitrate DH, Monoamine oxidase などにも強い活生 (+3~4) がみられた。卵胞嚢腫では、総体的にみて、正常卵胞よりもその活性は弱く、内葉膜の一部黄体化したものは、その部分だけでは、正常黄体と同様の様相が観察された。

なお、Glucose-6-Phosphate dehydrogenase の酵素活性は Growing Follicle ないし小型の Graafian Follicle の内葉膜細胞において顆粒膜細胞よりも強く認められた。しかし大型の卵胞では逆に顆粒膜細胞の方に強い活性が認められるような傾向があり、また顆粒膜細胞の増生の部にも強い活性がみられたことは興味深い。

21. 家兎における放射性人工卵の移動について

石浜淳美・中村義孝・○宮井哲郎
(岩手医大産婦)

卵管の卵輸送は重要な役割の 1 つであり、単に通過性があるのみでなく、ある一定の輸送速度が必要と考えられる。

この卵管の卵輸送に関してはこれまで多くの実験がなされ、さまざまの知見が報告されていますが、これまで

の方法としては、排卵され、卵管に摂取された卵、または卵管に挿入された異物を経時的に洗い出し、それを数える方法が報告されている。

われわれは ^{131}I をラベルした人工卵を人工排卵を起した成熟メス家兎の卵管膨大部に挿入し、人工的の移動を経時的に追跡した。

追跡には honey-comb collimeter を用いてセンチグラムに描写し、さらにオートラジオグラムを用いた。また卵管および子宮をおのおの 8 分節に分け、人工卵の分布をみた。

われわれの人工卵では、卵管の中央まで、すなわち 5 分節までは比較的急速で、12 時間以内に輸送される。しかしそれ以後は遅くなり、挿入後 24 時間には 6 分節、40 時間、48 時間後には 7 分節となり、56 時間後には子宮の 2 分節まで入る。

質問

山内 亮(家畜衛生試験所)

受精卵の卵管の下降が割に速く、Uterotubal junction で最も長く停留していることが認められ、二、三の実験動物でこの部の緊縮一弛緩は血中の estrogen, gestagen の balance によつて control される、すなわち estrogen の dominant の時にはこの junction の周囲に充血浮腫があつて duct は狭窄しているが、gestagen が増えてくると浮腫がなくなり duct が弛くなり ovum の通過が可能になるというといわれていますが、本研究においてこのような mechanism について何か御意見がありましたら伺い度い。

回答

宮井 哲郎(岩手医大産婦)

ホルモン作用によつて Utero-tubal junction に卵がとどまるという報告があるが、どう考えるかとの質問ですが、われわれはホルモン投与の実験はまだしておりません。今回の実験は HCG を投与して、排卵せしめた場合で 40~50 時間では殆んど輸送されていませんので、block 作用が考えられますが、ホルモン作用については今後実験する予定です。

第 4 群 卵 管

22. 描写式子宮卵管通気後の妊娠例の検討

池内正光・山森佐一郎・山口禎章
今井敏郎・飯塚 理八

(慶大産婦)

昭和 39 年 1 月 1 日より 2 年 10 カ月の間に初めて描写式子宮卵管通気法を行なった 2431 例を対象としました

(今回は男性因子, 習慣性流産, 通水治療, 子宮卵管造影法のみ施行例は含まれておりません) がその結果昭和 41 年 9 月末日までに 619 例の妊娠をみましたのでこれを中心として通気法を検討しました。原発性不妊と続発性不妊の割合は 3:1 で妊娠率はほぼ 20% と 30% であります。年齢別の妊娠率は 20 歳代が良く, 不妊期間では長くなる程妊娠率が減少します。妊娠例を最終通気曲線でみると正常型が全体の約半数を占め, 次いで攣縮型, 癒着狭窄混合型, 閉鎖型となつてます。閉鎖型 47 例中 46 例は子宮卵管造影法において卵管の通過性が認められ, そのうち診断通気(初回通気)のみでの妊娠が 34 例であります。既往症の有無につき妊娠率をみると既往症のない方が良い傾向がみられます。既往症別にみると結核性疾患が約 5% を占め, 次いで単純性腹膜炎と付属器炎がほぼ同じ頻度を示します。性器結核では閉鎖型の占める割合は約 60% と非常に高率です。また性器結核, 結核性腹膜炎では妊娠はありませんでした。単純性腹膜炎では閉鎖型の占める割合が 45.8% と高くその妊娠率は 7.3% と低率です。既往手術の有無についての妊娠率は, あるもの 27.5%, ないもの 23.9% です。既往手術の内訳は子宮内容除去術, 虫垂切除, 次いで付属器切除, 子宮位置矯正術の順となつています。

子宮外妊娠手術 48 例では閉鎖型が最も多く見られ妊娠率は低い価です。卵管再疎通術 23 例では正常の少い割合に妊娠率が良い価でした。次に妊娠例を累計曲線でみると診断通気で全妊娠の半数を占め, 二回反復通気で 90% の妊娠をみますのでここにおいて反復通気治療に関し検討が必要と思われます。妊娠経過をみますと満期産が 5/6 以上を占め, 流産, 卵管流産, 早産, 妊娠中の順になつています。

質問

三瓶 賢一(福島医大・婦)

初回正常と最後正常とでは意味が異なるけれど, 同じように妊娠成功が多いことについてどのようにお考えでしょうか。

回答

山森佐一郎(慶大産婦)

初回通気と最終通気とを比較して通気を行なうことにより改善されていることを示しています。

23. 卵管通気曲線と CMI の関係

松本清一・久保 洋・豊泉 清(群大・婦)

昭和 41 年 4 月より 6 カ月間に当科不妊外来を訪れた 139 例の不妊患者に卵管通気検査を施行し閉眼により曲線のタイプが大きく変動する事を認めた。特にスパスム

ス曲線が閉眼によつていちじるしく減少した。CMI テストを行なつてみると身体症状および精神症状の多い例すなわち CMI 分類で心身症の傾向の強い例に閉眼による変化が多く認められた。CMI 調査表より月経随伴症状をとり出して調べると心身症の傾向が強い者月経随伴症状の訴えも強い事が認められた。既往症に関しては卵管閉鎖型に結核性疾患, 性器炎症, 虫垂切除術, 開腹術の既往が高頻度に認められた。

質問

清水 哲也(北大産婦)

通気曲線が閉眼によつて所見の改善をみるという成績について, これは, 閉眼による特異的な影響と考えるのは早計で, 通気時間の延長による被検者の「なれ」ということを考慮に入れる必要があると思うが如何。

質問

馬島 季磨(日本大産婦)

CMI-Test では自律神経機能にある程度推測できるのであるが, 卵管通気曲線と自律神経機能との関係について検討されておれば承りたい。

質問

岩田 嘉行(慶大医産婦)

CMI および卵管通気曲線は周期上のいつ施行されましたか。

回答

豊 泉 清(群大・婦)

1. スパスム型の減少が閉眼による特異的变化であるとは断言できないが卵管の攣縮を除去する要素として無視できないと思う。

2. CMI を discriminative chart によつて機械的に四群にわけたのみで心身症自律神経失調症等の区別は行なっていない。

3. 通気施行時期は全て基礎体温の低温相の時期である。

24. 当科不妊クリニックにおける卵管形成術および α -キモトリプシン通水療法の成績

松本清一・五十嵐正雄・久保 洋

○神岡順次(群大・婦)

当科不妊クリニックを訪れ, 子宮卵管造影法または, 描写式卵管通気法で卵管閉鎖症と診断された患者の, 卵管形成術および α -キモトリプシン通水療法の成績は次のようである。

1) 昭和 34 年 6 月から 40 年 9 月までに, (i) 両側開口術; 13 例, (ii) 片側開口術; 5 例, (iii) 両側移植術; 1 例, (iv) 片側移植術; 1 例, (v) 両側剝離術;

1 例, (vi) 片側剥離術; 3 例, (vii) 片側開窓術; 2 例, (viii) 両側剥離術+両側移植術; 1 例, (ix) 片側剥離術+片側移植術; 2 例, (x) 片側開窓術+片側移植術; 1 例の, 合計 30 例に卵管形成術を行なった。そのうち, 妊娠に成功したのは 5 例で, うち 3 例が 3 回妊娠 (2 例は 各々 2 回正常産, 1 回人工妊娠中絶, 1 例は 2 回帝切, 1 回人工妊娠中絶), 1 例が子宮外妊娠, 1 例が現在妊娠継続中である。

2) 昭和 40 年 2 月より昭和 41 年 6 月までに, 卵管閉鎖症と診断された 22 例に, α -キモトリプシン 1 万単位 (HUM) とストレプトマイシン 1 g を, 20 ml の生理的食塩水に溶解して通水を行なったが, 14 例 (64%) に通気曲線または, 子宮卵管造影の改善をみ (うち妊娠 1 例), 8 例は無効という結果を得た。

質問

林 基之 (東邦大産婦)

このような統計の発表は少ないのですが, 長期観察の発表は結構と思います。片側形成術が多いですが, 反対側はどうなっていたのですか。やはり結核性病変が多いので手術前十分検査の必要があります。

開口術で, はかなり早期に癒着がおこりますので, α -キモトリプシンのほかに, 大量の Corticosteroid を手術前後に投与することが必要である。

回答

神岡 順次 (群大・婦人科)

片側とありますのは, 片側が外妊, 卵巣囊腫などの手術により欠如している場合とか, 高度の病変があつて手のつけられないものでございます。

術後癒着予防の目的で, われわれも通水, 通気を早期から (術後 3 日目頃) 行なっております。

回答

久保 洋 (群大・産婦人科)

① 手術にまでの期間ですが殆んどが術前に相当長期に通水療法を行なつてから, 最後の手段として卵管形成術を行なっています。

② われわれも現在は入院前 1 週間より副腎皮質ホルモンおよびタンデリール投与を行なっております。

25. 描写式子宮卵管通水器を用いた反復薬液注入法について

藤森速水・山田文夫・森村正孝
杉本修一・川口貞之

(大阪市大産婦人科)

卵管疎通障害に対する治療として従来から描写式子宮卵管通水器を用いて薬液注入を行なっている。われわれ

は α -キモトリプシン 5000 単位を 週 2 回計 10 回を 1 クールとして行なっており今回は治療効果判定の基礎となる知見について報告する。

上記の反復薬液注入法の治療効果については現在再集計中であるが, 卵管閉鎖部位については卵管膨大部および峡部の閉鎖例に最も有効であつた。卵管間質部の閉鎖例に対しては効果は極めて少なかった。以上のことについては集計と共に追つて報告する。

卵管閉鎖例に対して反復薬液注入を行ない上記の 1 クール治療毎に描写式子宮卵管造影法を行ない効果判定しているが, 一部の症例においてこの際に成績の不一致をみることがある。すなわち薬液注入時に疎通性の改善を見ても描写式子宮卵管造影法においては疎通性を認めないことがある。粘性流体の管抵抗のポアズユールの定理により理論的に解明した所, 卵管壁の伸展性が問題になることがわかつた。すなわち卵管壁の伸展度の差によつて卵管疎通時の描写圧は異り圧差を生ずるのである。また注入物質の粘度によつて描写圧は異なるのである。今後も卵管の生理について検討を加える所存である。

26. 子宮卵管造影法に関する基礎的ならびに臨床的研究

小島 秋・西川 潔・大田尚司
藤本 昭・内藤啓三

(大阪医大・産婦)

女性不妊症の原因として子宮卵管疎通障害は重要なものであり, その診断のための子宮卵管造影法は必要不可欠なものである。しかしながら, これは実施に当つては未だ解決を要する諸種の問題点がある。

今回われわれは子宮卵管造影法施行に際し, 造影剤を教室にて試作せる自動注入器にて一定量を一定時間, 一定速度にて注入, かつその際の圧の変化を曲線に描写する装置に接続して施行, なお従来の単純盲目撮影法にvari, image intensifier により透視, 16 mm シネ撮影, テレビ受像観察, また連続撮影法を行なつて観察した。

以上の方法により, 注入薬剤, 注入量, 注入速度, 注入圧並びに造影剤の子宮, 卵管, 骨盤腔への進入状態について観察し, 併せてその時の圧曲線については解析等を基礎的並びに臨床的に試み, 今回は特に圧曲線の解析を試みたので報告する。

その結果教室にて試作した本装置においては圧曲線の解析上 Lipiodol U. F. 10 cc を 2 分間にて注入した際圧曲線の変動が最も著明に現われ圧曲線解析に適していることを知り, 各症例の圧曲線の解析結果を報告する。

質問

百瀬 和夫(東邦大産婦)

実施上の 2, 3 の問題について、レントゲン照射の時間と造影剤の注入量、卵巣照射量はどのくらいお教え下さい。

回答

大田 尚司(大阪医大)

H. S. G. 施行時のレントゲン照射線量は透視の場合は皮膚表面の線量は 33 mR/min. 連続撮影の場合は皮膚表面の線量は 100 mR/1 枚はです、卵巣の線照射量は皮膚表面線量の 30 %以下と考えられます。

また、H. S. G. に必要な造影剤の量は現在の所、子宮腔を充満するのに要する量は 1.18 ± 0.52 cc, 排泄開始時においては 4.97 ± 1.32 cc ですが、この点に関しては現在なお検討中です。

27. 卵管妊娠の成因に関する組織学的検討

貴家寛而・三瓶賢一・高橋享平

(福島医大産婦)

卵管に病的変化が存在しても必ずしも同じ結果をもたらすわけではない。あるものは卵管性不妊症となり、他のものは卵管妊娠となったり、また正常妊娠となる場合すらある。私達はこのことから卵管における病的状態を、単に炎症があつたとか、endometriosis があつたとかいうことからさらに進めて、発見された病的変化の卵管における分布状態を次の 3 型に分類して観察している。すなわち、i) 卵管粘膜にのみ病変が存在するもの(深層型)、ii) 卵管粘膜には異常がなく筋層、漿膜下あるいは卵管周囲組織等に病変が存在するもの(表層型)、iii) 卵管全層に病変が存するもの(混合型)、の 3 つの分類である。

今回は卵管性不妊と正常妊娠の両者に最も関係の深い卵管妊娠について、127 例の摘出卵管を組織学的に検索し、病変の状態と卵管妊娠との関係について次のような知見を得た。1) 病変は近位卵管に著明である。2) 膨大部妊娠においては、発見された病変は炎症にもとづく変化で、卵管粘膜に病変が存在している例が多く、深層型と混合型を合わせて 67.6 % とる。膨大部のように内腔の広いものでは粘膜に病変があつても内腔の全面における閉塞がおこらないことがあり、一部開通しているために精子は通過するが大きな卵は通過できないという現象がおこると考えられる。特にこのことは軽い病変が発生した場合や、抗生物質や化学製剤によつて不完全治癒がおこつたときにみられる可能性が高い。3) 峡部妊娠においては膨大部妊娠とは逆に粘膜に病変がみられない表層型が 83.3 % と最も多い。卵管峡部はもともと腔が

狭いので膨大部とは逆に、卵管表層に病変があつても容易に内腔の通過障害が起るものと考えられる。他方、この狭い内腔の粘膜に病変が起ると完全閉鎖が発生して、精子の通過すらできなくなつてしまい卵管妊娠すらも発生しないものと思われる。病変の種類としては膨大部妊娠に見られなかつた endometriosis が 36.8 % もみとめられている。4) 間質部妊娠は表層型の endometriosis と子宮角部の壁内子宮筋腫の各々 1 例づつである。5) 卵管采妊娠は 1 例で深層型の慢性卵管炎である。

質問

蜂屋 祥一(慈恵医大産婦人科)

峡部卵管妊娠の場合、その場所の内膜症が大きく取扱われていますが、この場合、結節性峡部卵管炎をどのようにに取扱いになりましたか。

回答

三瓶 賢一(福島医大・産婦)

結節性峡部卵管炎と endometriosis との問題は、むずかしく私達は一応今回は両方を合わせて endometriosis という分類に入れて観察してみました。

28. 不妊婦人の開腹時所見の統計的観察

杉山陽一・林 庸一・松原 正

○中山尚夫(三重大産婦)

従来不妊患者に対する原因追求ならびに、治療対策に関する多くの業績が報告されている。私どもは今回本院において過去 6 年間に不妊の診断を下した患者の中、入院開腹術を行ない得た患者につき統計的観察を行なつた。調査対象患者は不妊を訴えて本院外来を訪れ、不妊に対する治療または検査の目的で開腹術を施行した患者で既往に不妊を確認した場合などである。ここにその既要を報告し、不妊治療の今後に資さんとするものである。

29. 卵管結核を合併した原発性卵管癌

本田邦儀・関本昭治・本田 岳

(福島医大産婦)

原発性卵管癌は女子性器における原発癌の中で最も稀なものであるが、近年その報告は増加の傾向にある。われわれは最近“子宮筋腫および附属器部悪性腫瘍の疑い”の診断のもとに開腹し、組織学的検査の結果性器結核を合併した原発性卵管癌の 1 例を経験した。患者は 47 歳 1 妊 1 産婦で、25 歳で分娩後 23 年間不妊、性器出血および腹部膨満感を訴えて入院した。内診では下腹部に移動性良好、表面不平、手拳大の腫瘍を認め、子宮卵管造影で左卵管に綿屑集塊像を認めた。開腹すると左卵

管は腸結様で一部腫瘍壁がやぶれて軟かく、海綿状の腫瘍組織がこぼれていた。病理所見では乳嘴状の構造を示す腺癌であり、正常卵管上皮との移行がみられた。また卵管の内膜および漿膜側に結核性の肉芽組織を認め子宮内膜には悪性像はなかった。単純全剝術施行後⁶⁰Co 左右 4600 r、背部 3900 r 照射し特記すべき訴えもなく退院したが、熱発、胸部上腹部圧迫感を訴えて再入院、8月22日に死亡した。病理解剖では、肝臓や、大動脈、胃、腎動脈周囲のリンパ転移をみとめる他腹腔内に散在性の多くの転移をみとめた。

質問

林 基之(東邦大)

どこかに転移が認められますか。

回答

関本 昭治(福島医大)

肺に著明な転移はありませんでしたが、肝臓や腎、胃や大動脈周囲のリンパ節転移と、腹腔内に散在性に多くの転移を多く認めました。

30. 不妊症と子宮因子に関する統計的観察

酒井 潔・○水元修治(札幌医大産婦人科)

島津誠二・丸山淳士(升南病院)

われわれは昨年卵管、一昨年は卵巣および男性因子の統計について本学会で発表したが、今回は子宮因子に関する統計的観察を加えたので報告する。

対象は昭和37年3月～41年7月15日までに当科を訪れた新来患者22846名でそのうち不妊症患者でHSGを施行したもの789名で発見された子宮奇形20名である。

外来総数の奇形頻度は0.09%、不妊症の奇形頻度は2.4%、HSG中2.6%である。

また奇形別頻度は弓状子宮が13名(65%)双角単頸子宮が5名(25%)、不全中隔子宮2名(10%)である。また妊娠との関係を見ると、全子宮奇形中、原発性不妊13名(65%)、続発性不妊7名(35%)、これを奇形別に分けると、子宮奇形が不妊の原因と統計的に考えられるのは双角単頸子宮と不全中隔子宮で、このうち原発性不妊は6名(85.7%)の多くにみられた。

質問

杉本 修(京大・産)

子宮奇形ことに高度なものについて、子宮内膜のcyclic change特に、黄体期の内膜についての特異な変化があれば、御教え願いたい。

奇形高度な場合は内膜の発育が悪く、またcyclic ch-

angeも協調して行なわれていないように思う。

質問

百瀬 和夫(東邦大産婦)

子宮奇形が不妊因子としてどのくらいに関与しているかを知るには、一般外来における子宮奇形の頻度と比較することが必要であると思います。先生のところで一般外来とくに妊娠を主訴としてきた患者における子宮奇形の頻度はどのくらいになっていますか？奇形子宮の妊娠率はさほど低くはないが、満期生産にいたる率が著しく低いという結果を昨年の本学会で発表しました。追加致します。

京都大学の杉本先生に。

奇形子宮の子宮内膜は採取が困難なばあいが多く、実際に内膜発育不全があるのか、採取量不足のためか判断がむずかしいようです。採取できた部分については組織学的には著しい差はみられませんでした。

回答

永元 修治(札幌医大産婦人科)

① 子宮奇形の内膜に関して統計的に採取していませんが、内膜そのものの発育は不全なものが多いことは考えられる。

② 妊娠と奇形の頻度はみておりませんが、妊娠持続障害すなわち流産をきたす例をとくに経験している。

第5群 子宮

31. 子宮内膜酸性ムコ多糖体の組織化学的研究

飯塚理八・佐賀正彦(慶大婦人科)

正常月経周期を有する婦人90例を選び、種々の時期に内膜を採取し組織化学的に酸性ムコ多糖体の変動を検討した。

〔研究方法〕

固定は0.5% CPC 加中性緩衝ホルマリン、4μの切片をつくり次の染色法を施行した。

- 1) ヘマトキシリン・エオジン染色
- 2) PAS 反応
- 3) アルシアン青法
- 4) コロイド鉄法(Rinehart)
- 5) TBM(大野氏法0.05% TB, pH 7.0およびpH 2.5)
- 6) ヒアルロニダーゼ消化試験

増殖期は主としてBBT、分娩期はNoyes等の基準により主として組織学的に日付診断をした。

〔総括〕

1) 子宮内膜間質部における酸性ムコ多糖体は周期的に変動し、増殖期に著明で分泌期初中期は殆ど消失し、分泌期末期に再び主として血管周囲に出現する。

2) 間質酸性ムコ多糖体はヒアルロニダーゼで消化され、TBM pH 7.0 で陽性、pH 2.5 で減弱する点よりヒアルロン酸の存在が推定され、コンドロイチン硫酸 A および C の存在も考えられる。

3) 腺腔内分泌物中の酸性ムコ多糖体はヒアルロニダーゼ消化をうけず、硫酸ムコ多糖体を主体とするものと考えられる。また分泌物は PAS 陽性であるがこれはグリコーゲンの存在によるものと考えられる。

4) 腺上皮細胞質は全周期を通じて酸性ムコ多糖体染色は陰性であった。

5) 肥胖細胞は少数しか認められず、周期的変動は特に認められなかった。

質問

杉本 修(京大・産婦人科)

腺分泌物の主体は硫酸を含むムコ多糖体であると申されたが、硫酸基を histochemical に証明されたか否か、私はシアル酸を含む酸性ムコ多糖体であると考えているが。

回答

佐賀 正彦(慶大婦)

1) Sulfate に関する諸種の検討は行なっていない。

2) 分泌物中のシアル酸は酸性ムコ多糖体に陽性を示す、今後検討してゆく。

32. 排卵直後投与 Progesterone の子宮内膜変化について

徳田源市・村上 旭・ト部 宏

小畑 義(京府大産婦人科)

われわれは今回正常周期婦人の排卵直後より二三の合成 Progesterins を投与してその時に起こる内膜変化について組織学的見地より検索した。使用した合成 Progesterins は 6-dehydro-retro-progesterone (Δ^6 -RP と略す)、6-dehydro-6-chloro-17 α -acetoxy progesterone (Δ^6 -CAP と略す)、17 α -ethynyl-19-nortestosterone (ETNT と略す)、6-dehydro-6'-chloro-17 α -acetoxy-progesterone 2 mg, ethynyl-estradiol-3-methyl ether 80 γ 添加剤および ethynyl-estradiol-3-methyl ether 単独投与剤を用いた。

Δ^6 -RP 10 mg 2 日間投与後の内膜では腺上皮には核分裂像を認め、間質では部分的核の膨化を認めるにすぎず、さらに 8 日間投与では腺上皮の細胞核は紡錘形を呈し、クロマチン含有量が少ない。間質でさらに細胞核の膨化を認めることができる。

Δ^6 CAP 4 mg 2 日間投与後の内膜では、腺腔は軽度の凹凸を示し、腺腔内分泌物も認め、間質は浮腫が著明である。8 日間投与後では腺腔はさらに凹凸にとみ、間質は細胞核の膨化を連続的に認める。 Δ^6 CAP に ethynyl-estradiol-3-methyl-ether 160 γ 添加すると腺上皮に核下空胞を認める。

ETNT 10 mg 2 日間投与後では、腺上皮に核下空胞を認め、間質では細胞核の膨化を認める。そして 8 日間投与後では腺は蛇行性にとみ、腺上皮になお核下空胞の残存を認める。間質では細胞核の膨化は余り変化しない。

Ethynyl-estradiol-3-methyl-ether 120 γ 2 日間投与後でも、腺上皮に核下空胞を認め、8 日間投与後でも ETNT の場合と余り変化を認めなかった。

以上正常性周期婦人の排卵直後より合成 Progesterine を投与してその時の内膜変化は non-estrogenic progestin (Δ^6 RP, Δ^6 CAP) と estrogenic progestin (ETNT), Δ^6 CAP に estrogen 添加剤, ethynyl-estradiol-3-methyl-ether とに大きくわけることができる。

質問

蜂屋 祥一(東京・慈恵医大)

正常周期の黄体期に Progestin を投与した場合に、私の大ざっぱな印象では、普通用いる量では分泌性変化の格差がむしろ増強される感じがしますが、このようなことはなかったでしょうか。

回答

ト部 宏(京府大)

現在無批判的と言つてよいほど使用されていますが、どのような gestagen がどのような疾患に使用すべきかについて明確にする必要があります。この目的に前回まで nonovulatory phase のものの子宮内膜の response について観察しましたが今回 endogenous な Progesterone 存在するものに投与した場合の response がどのように変化するかについて観察しました。それと共に不全内膜像の成因について考察しつつ今後よりよい薬剤の投与形成などについて研究を進めたいと思つています。

追加

蘭守 龍雄(大阪府大・農)

Progestin という言葉は 1959~60 頃以降 gestagen または Progestogen と同様には使わないという取りきめが国際的になされているので、以後わが国でもそうしてはどうか？

33. ^{35}S オートラジオグラフよりみた着床部に ムコ多糖体代謝について

林 基之・岩城 章・安田 貢
間壁さよ子・平川 舜

(東邦大・産婦)

家兎卵管卵はムチン層と呼ばれるムコ多糖体によってとり囲まれ、これは卵管内では厚い層ですが、卵が子宮腔へ達する交尾後3日目には急速に薄くなり、着床時期すなわち交尾後7～8日目にはムチン層および透明帯は消失します。一方 Greenwald の実験ではムチン層の薄い受精卵の移植の着床率は29.2%であり、正常なムチン層を有せる卵のそれは68.9%と報告しています。このように家兎ではムコ多糖体が着床時に何らかの意義を有するものと考えられます。

着床時期における受精卵および胎胚と子宮内膜との関係についてわれわれは ^{35}S -Autoradiogram により硫酸ムコ多糖体を、トルイジンブルー染色により酸ムコ多糖体のメタクロマジーを観察し、着床時におけるムコ多糖体の動態を検討致しました。

実験成績としては、交尾後7日すなわち着床時または直後では、腺上皮および間質基底部に ^{35}S uptake が強くみられます。しかしながら胎盤の形成が進むにつれて、この部分の uptake は減少し、胎盤の胎児側より成る部分に強く認められるようになります。また胎児部分の uptake は日が進むにつれて増加して来るようです。メタクロマジーはどの時間においても間質部に最も強く認められ、そのうちでも特に基底層に著明であります。したがって胎盤のはつきりと完成されて来る時期になりますと、 ^{35}S Autoradiogram とは異り胎盤の母体側より成る部分特に床脱落膜に強く観察されました。

34. Androgen の黄体期子宮内膜に及ぼす影響

ト 部 宏(京府医大産婦人科)

不全内膜像を示す不妊患者の治療に当り合成 gestagen が多く使用されているが、必ずしも内膜像の改善には良好な結果が得られるものは少なく、特に19 Nor 系のような androgenicity の強い薬剤はその傾向が強いようである。

しかしながらこれら薬剤の投与による妊娠例の報告も数多く見られる。このことは投与薬剤が直接着床に好影響を及ぼしたと言うことにより薬剤投与による生体反応が好結果をもたらしたものと理解した方がよいようであ

る。不全内膜患者の治療に当りその指標は内膜像の改善と妊娠率の上昇に求めなければならないからである。

このような観点より数多く見られる不全内膜グループの不妊患者の治療に当り不全内膜の成因ないし内膜像の改善策を見出そうとして今回、これらグループに Androgen (Testosterone propionate 100 mg) を投与した場合にその内膜がどのような反応を示すかについて観察したので報告した。

薬剤を排卵期に投与し排卵後9日目より5日目の内膜10例について検策した結果つぎのような傾向が得られた。すなわち黄体期初期における腺細胞の空胞形成の出現には影響はないが、空胞は比較的長く存続するようである。また疑重層像が著明に現われ、腺の發育ないし蛇行性は良好な例が多いようであつた。

10例中2例にその後性周期の乱れを生じたがその内1例のみ長期無排卵となり現在治療中である。

第6群 睾丸造精機能

35. 免疫学的無精子症の実験的研究

酒徳治三郎・蛭多量令・吉田 修・清水幸夫
宮川美栄子・山下明世(京大・泌)

泉 孝英(京大結研)

男性不妊症の一部に自己免疫が関与するものの存在が考えられ、本症の解明の一助としてモルモットを用いて実験的に免疫学的無精子症を作り出すことを試みたので報告します。

実験動物：体重350～400gの白色モルモット雄

作成方法：同種睾丸組織ホモジネート80mgをBCG死菌10mgを含む流パラ・ラノソンに加えて頸部皮下感作。

観察事項：① 睾丸の組織像

② 皮内反応

a. 睾丸組織抽出液(1:10)

b. ツベルクリン反応(1:100)

③ 血中抗体の検索方法

a. 沈降反応(Ouchterlonyの方法)

b. PCA(Passive cutaneous anaphylactic test)

睾丸組織破壊像は1953年 Freund の分類によつて区分した。

実験成績は感作後3日目にして早しも睾丸の破壊像2+～3+を呈したが皮内反応は陽性にはならなかつた。1週後より組織の破壊像も増強するとともに睾丸抽出液による皮内反応は著明な遅延型に陽性を示し3、4週が

反応のピークであり、5 週目頃より睪丸破壊像も軽度となり、Boughtor および Spector のいうごとくわれわれの方法の一回感作でも組織破壊像は可逆性であるように思われた。また睪丸抽出液による皮内反応も陰性となった。血中抗体を証明すべく PCA および Ouchterlony 法による沈降反応を行なつたがいずれの時期の血清においても血中抗体は証明されなかつた。

以上の同種睪丸を用いてのモルモットにおける無精子症の実験より考えられることは本症は甲状腺炎等の自己免疫疾患におけると同様にこの発症には血中抗体より細胞抗体の関与が大きいものと考えられ、今後はこの方面より検討を加える予定である。

36. 新しく合成された雌性発情ホルモン DA-109 の雄犬および雄鶏に及ぼす去勢作用とその去勢効果について (第 1 報)

○永田止弘・清水亮佑・野村紘一

DA-109 は従来家畜家禽の肥育用ホルモン剤として使用されている Hexestrol から合成された新雌性発情ホルモン剤で油性物質である。本物質は Hexestrol (Ho), Diethylstilbestrol (D.E.S.) よりはるかに去勢効果およびその持続性が優秀で、また肥育効果も両者に比較して優秀である。若雄鶏 (中雛) に対し 3 mg/kg (Ho, D.E.S. の約 $1/10$ 量) で 2 カ月前後も去勢効果が持続する。また大量投与でも殆んど毒性は見られない。

雄犬に対し 15 mg/kg 注射で約 3 週後ではまだわずかながら精子の生産が見られたが、35 日後には精巣は約半分またはそれ以下に萎縮し精子も見られない。30 mg/kg 注射ではすでに 3 週後には精子は見られない。またその持続効果は 15 mg/kg で 4 カ月後の精巣摘出検査においてなお萎縮状態をつづけていた。

本物質の去勢効果のうち精巣萎縮、精子生産廃絶、雄性ホルモン分泌中絶など (雄鶏では主として鶏冠の萎縮状態で知ることができる) は次の実験によつて脳下垂体前葉の性腺刺激ホルモンの分泌抑制効果によるものと思われる。すなわち DA-109 (30 mg/kg) 注射と同時に PMS, HCG 混合剤 (ゴナドプレックス, レオ) を 3 日おきに 6 回にわたつて 150 U. ずつ注射すれば鶏冠は萎縮しないが、その注射を中止すれば数日後に鶏冠は DA-109 単独注射鶏と同様に萎縮する。あるいはまた DA-109 注射後 3 週目の鶏冠萎縮後に PMS, HCG 合剤を前と同様に注射すると一度萎縮した鶏冠は再び回復して大きくなるがその注射を中止すると再び鶏冠は萎縮することは PMS, HCG の効果は一時的で DA-109 の脳下垂体前葉に対する分泌抑制効果はなお断続しているからであると

思われる。

質問

西川 義正 (京大農)

estrogen 注射鶏の腹腔内の肝臓における脂肪の沈着があつたかどうか

回答

永田 正弘 (大阪府立大学農学部)

DA-109 の注射により腹腔内脂肪は対照より数倍の量に蓄積する、また肝はかなり脂肪肝の状態となる。20~30 mg/kg は普通肥育量である。

37. 造精機能と Triiodothyronine

百瀬剛一・片山 喬・長山忠雄
(千葉大泌尿器)

男子不妊症患者に甲状腺ホルモンを使用、 T_4 は無効であつたが、 T_3 は有効であり、 T_3 単独投与で妊娠 9 例、 T_3 に gonasterone を併用して妊娠 3 例を得たが、精子改善例を含めた有効率では単独、併用共効果はほぼ同様であつた。 T_3 投与により Rebound 現象に似た効果がみられた。 T_3 の効果と投与量とは必ずしも平行しなかつた。

ラットの試験により T_3 は T_4 よりも睪丸の代謝を強く変化させることをみたが、これが造精機能に対する T_3 の効果と関連を有することが推測される。

追加

石神 囊次 (神戸大学・泌尿器科)

1) われわれも T_3 使用によつて Rebound phenomenon を経験している。

2) T_3 でも Na 塩と結晶とでは効果に差を認めている。

回答

片山 喬 (千大泌)

T_3 は、チロナミン、サイロニン等の市販薬剤を使用している。

38. 造精機能に及ぼす各種アミノ酸の影響

石神囊次・陰山 正
(神戸医大泌尿器)

特殊なアミノ酸が造精機能に影響を及ぼすことは推定されているが、いまだその詳細は明確ではない。

われわれは正常成熟家兎を用い、固形食 + アルギニン 500 mg, (A 群), 固形食 + オルチニン (B 群) を連日投与し、アルギニンおよびその誘導体の精子形成に及ぼす影響に関する実験を行なつた。

精子数はA群では変動を認めないが、B群では2~3週が一番減少し、徐々に増加傾向を認めたが、元にはもどらなかった。

運動率は両群共に変動が激しく一定の相関関係は認められない。

B群における精液総アルギニン量は殆んど変動はなかった。

睾丸生検像では両群共に精細管は殆んど変化なく、やや Spermatogenesis が活発な像であった。

以上の実験結果から完全食に添加したアルギニン・オルニチンは睾丸の正常機能時における精子形成には亢進的影響を及ぼさない。

追加

加藤 篤二(広大・泌尿科)

われわれも実験的ラット造精障害を起さしめ、これにアルギニン剤を投与して可成りの効果を認めた。

追加

石神 襄次(神大・泌)

われわれは造精機転代謝におけるアルギニンの意義について検討を加え、男性不妊の一部にはこの部分に Bottleneck があると考えられるものを認めたが、かかる症例をあらかじめ見出すことは現在の所不可能である。

39. ビタミンの睾丸組織酵素活性に及ぼす影響 についての実験的研究

加藤篤二・田辺泰民・石部知行
(広大・泌尿科)

精子形成の抑制がある種ビタミン、特にEの欠乏した状態でみられることが知られている。よつてわれわれはEおよびB₁₂の睾丸酵素活性に対する効果を組織レベルでしらべた。すなわち生後45日、体重100g前後のWistar系雄ラット125匹を5群に分け、対照、E(0.5mgおよび5mg)およびB₁₂(10γおよび60γ)を隔日皮下に投与、10週間にわたり体重、睾丸重量の変化とともに血清および睾丸の酵素活性をLDH(Jatron), LDH isozyme (Agar gel), TAP, PAP, AIP (石津), LAP (DAC) の面より検討した結果、睾丸では対照では発育と共に重量、LDH, TAP, PAP, LDH-M の増加が起りAIP, LAP は逆に低下した。対照と反対の動きを示したのは睾丸重量についてはE少量、B₁₂大量、少量群であり、E大量群では重量の増加がみられた。LDH およびAIP はE少量群を除けば何れも逆の反応を示した。

以上の成績について精細胞の萎縮ないし間質組織の相

対的增加との関係において論じた。

追加

白井将文・○松下鉦三郎・力賀山学
一条貞敏・竹内睦男

(東北大泌尿器)

生後150日、重量150~200mgの成熟雄性マウスにV. B₁, あるいはB₁₂を大, 中, 小量の3群に分け連日3週投与、その直後の各種性腺重量および睾丸の組織学的、生化学的検索を行なった結果について報告していた。

性腺重量はB₁₂投与群で前立腺と精囊腺が投与量の増加に伴ない減少の傾向を示した。睾丸の組織像ではB₁投与で対照に比し各種造精細胞の増加が著しく多数の成熟精子を認めたが、B₁₂投与では逆に造精機能の低下、間細胞の軽度増加がみられた。睾丸の生化学的活性度はB₁投与でQCO₂, QO₂ いずれも増加、RQは大量投与群で高値、B₁₂投与ではQO₂は軽度増加、QCO₂はいずれも増加しRQも高値を示した。

40. マウス睾丸精細胞のDNA代謝

数田 稔・松木 暁
(広島大泌尿器)

われわれはマウス睾丸のDNA代謝の経時的变化を³H-Thymidine を使用して Autoradiography の方法で追求し次のような結論を得た。幼若マウスでは、7分で Spermatogonia に取込みが見られはじめ、Spermatocytes には15分で取込みが見られるようになってくる。2時間までは Spermatogonia, Spermatocytes 共に取込が増加それ以後6時間迄は取込みの変化がないか、むしろ減少するものさえ見られた。Spermatogonia にあつてはDNA合成開始より細胞分裂まで約12時間であることを知った。72時間迄は徐々に取込みが増加する。成熟マウスにあつては取込みがやや少ない。実験的腹腔睾丸作成マウスにあつては、HE染色ではあたかも Spermatids から Sperma への移行の障害を思わせる所が見られ、Spermatogonia は殆んど影響を受けていないかのように見られたが、DNA代謝の障害があることを知った。

41. 人 Sertoli 細胞の微細構造

稲田 務・酒徳治三郎・北山太一
高山秀則・岡田謙一郎

(京大泌尿器科)

不妊を主訴とする成人男子において睾丸生検を行ない、光学顕微鏡像にて特に germ cell aplasia を呈した症例6例について Sertoli 細胞を中心とする電子顕微鏡

的観察を行なった所、正常例における Sertoli 細胞との間に次のとき興味ある相違を認めた。

基底膜は germ cell aplasia において正常の約 2 倍の肥厚を認める他、Sertoli 細胞に接した基底膜部において、正常では一部が突出して結節 (knob) を形成するのが認められるが、germ cell aplasia ではさらに深く Sertoli 細胞質内に入り込み、この中に electron dense な顆粒を含有している像を呈し、このような部の細胞膜には pore が見られたり、滑面小胞体と連絡している像が見られることより、かかる変形した基底膜部より、精細管間質内のある物質を吸収するものと思われる。

さらに特異的な差違は滑面小胞体において認められる。つまり正常 Sertoli 細胞では管状あるいは囊状であるのに対し、germ cell aplasia では小胞状および囊状で、著明に発達し細胞質に充満している。また細胞質内には free の ribosome が散在しているのを認め、これらの所見は germ cell aplasia の Sertoli 細胞が正常におけるよりもより旺盛な何等かの合成ないし分泌機能を有しているということを暗示するものと思われる。

この他、germ cell aplasia において 80 m μ 程度の顆粒が数十個集まって形成された inclusion body を認めたが、この本体が如何なるものであるか、また病的な意味を持っているものかどうかは不明で、今後さらに観察を続けて行く予定である。

その他、mitochondria, lamellar body, crystal などの形態には両者に大差を認めなかった。

追加

加藤 篤二(広大泌尿科)

ラットに下垂体剔除を行なうと精子細胞、精子の萎縮変性の他光学顕微鏡で変化のないセルトリ細胞に脂肪滴の増加とライボゾームの数の増加を認めた。

42. 男子不妊症の治療 (第 2 報: 精索静脈瘤合併例における高位結紮の効果)

落合京一郎・駒瀬元治・武田裕寿
根岸 壮治・大島博幸

(東京医歯大・泌尿器)

昭和 36 年より 41 年 6 月迄に来院した男子不妊症患者は 353 例、そのうち何らかの治療を行なったもの 170 例で、そのうち妊娠の成立したものは 12 例であつた。

同期間中、精索静脈瘤と診断されたものは 89 例、既婚 45 例中 31 例が不妊を訴えている、これらの精液所見は乏精子症 21 例、無精子症 8 例で精液を検査し得た全症例に異常を認めた。このうち 12 例に内精静脈高位結紮を施行し、5 例に妊娠の成立をみた。

症例 1. 34 歳、不妊期間 4 年、精子数は 220 万/ml、精子活動率 40%、睪丸組織は Hypospermatogenesis I. 術後 6 カ月で妊娠、男児を得ている。

病例 2. 28 歳、不妊期間 8 年、精子数は 2300 万/ml、80%、術後 2 カ月で 4000 万/ml、80% と日増加し、4 カ月で妊娠成立、男児を得た。

症例 3. 29 歳、不妊期間 3 年、精子数は 1700 万/ml、50%、睪丸は Hypospermatogenesis I. 術後 1 カ月より Redisol-H を週 3000 γ 筋注し精子数は 12000 万/ml. 90% と改善し、術後 3 カ月で妊娠成立、女兒を得た。

症例 4. 31 歳、不妊期間 2 年、精子数は 20 万/ml、活動性なし、術後ゴナドトロピン 1 万単位を筋注し、4000 万/ml、30% と改善し 4 カ月で妊娠成立し、女兒を得た。

症例 5. 25 歳、不妊期間 2 年、精子数は 2400 万/ml、40%、睪丸は正常の精子形成能を有し、術後 2 カ月で Redisol-H を週 3000 γ 筋注し、7 カ月で妊娠の成立を得た。

精索静脈瘤が精子形成能にどのような機序で影響するかは不明だが、精子形成能の潜在性欠陥のあるものにより深刻な影響を及ぼすと考えられる。精索静脈瘤の影響は精子数より精子活動率に強く及び、結紮後は数よりも活動率の改善が著しくみられ、妊娠にいたる。精索静脈瘤を有する男子不妊症には高位結紮は有効かつ合理的な方法の一つと考える。

追加・質問

○白井将文・松下鈞三郎・加賀山学

一条貞敏・竹内 陸男

(東北大泌尿器)

私達も男子不妊症の内精系静脈瘤を合併せる症例に対しては Palomo の手術を施行していますが、これらの症例の内には患側はもちろんのことは対側睪丸にも著明な造精機能障害が見られる者もあり、このような症例に対しては Palomo の手術のみでは殆んど改善がみられません。精系静脈瘤による睪丸の変化は一般に静脈血うっ滞による睪丸温度上昇ということで説明されていますが、これのみで対側睪丸の変化は説明できないように思う。演者等はこのような対側睪丸の変化の発生機転についてどのようなお考えをお持ちか、また対側睪丸の変化について検討されたかどうかお尋ね致します。

回答

根岸 壮治(東京医歯大)

われわれのところでは両側の睪丸生検を行なった症例を持ち合せないので組織学的なデータはないが、睪丸温度に関しては左右差が殆んどどの症例にみられず、また

術前術後の差が認められない点、睪丸温度の上昇が患側および対側の造精機能を障害するというよりも他の原因、例えば MacLeod のいう左副腎静脈血の逆流による化学的な影響が患側および静脈叢を通して対側にも及ぶということが考えられる。

追加

石神 襄次(神戸大学・泌)

この問題は第5回、国際不妊学会でもとりあげられ病因についても討議された。

われわれも20例に高位結紮を施行し、12例に妊娠の成立をみている。

第7群 精液、精子、男子副性器

43. 人精液中 Arginine に関する研究

谷村 実一(大阪医大泌尿器)

男性不妊患者に Ornithin Cycle に関与すると考えられる薬剤を投与して興味ある結果を得たので報告した。Arginine 塩酸塩 1日 500 mg 経口連続投与例では殆ど全例に精子数並びに運動率の改善をみた。Ornithin 塩酸塩 1日 500 mg 投与例では、男性不妊群においては投与後精液中の Free Arginine 量並びに Total Arginine 量共に増加の傾向を示すにもかかわらず、精子数並びに運動率が低下したのに反して、健常者と考えられた症例においては、投与後4週頃より漸次増加する傾向があり、男性不妊群と健常者群との代謝に違いがあるとも推測された。Glutamic acid 1日 500 mg 投与例では8例中3例に精子数の増加と、また3例には精子数の減少をみた。Argininosuccinic acid 形成に ATP が関与すると考え ATP 1日 120 mg 投与例においては14例中10例に精子数の増加並びに5例に運動率の改善がみられた。Aspartic acid 1日 450 mg 投与例では全例に精子数並びに運動率が低下するにもかかわらず ATP 投与して無効あるいは十分な効果が認められなかった症例に ATP 120 mg, Aspartic acid 450 mg 併用投与した結果7例中5例に精子数の増加をみた。次に ATP 並びに Arginine 塩酸塩単独投与した場合、無効あるいは満足な効果が認められなかった症例に ATP 120 mg と Arginine 500 mg 併用投与例は6例中4例に精子数の増加が認められ両者の間に協力作用があるものと推測された。

44. 精漿中プロスタグランジンについて

伊藤 晴夫(千葉大泌尿器)

1932年に U. S. von Euler によつて報告されたプロスタグランジンは最近 Bergström 等によつて結晶化・化学構造の決定が行なわれた。平滑筋収縮・血圧降下・血清脂質低下等の生理作用の他に、精漿中プロスタグランジン濃度の低下は男性不妊症の一因として取上げられ研究が続けられている。

このことを再確認するため男性不妊症患者の精漿中プロスタグランジン量を定量した。プロスタグランジンの定量法は、エーテル抽出、石油エーテル処置、酸性水溶液よりのエーテル再抽出により他物質の影響を除いた後分光学的、GLC、生物学的あるいは同位元素の使用により行なわれている。

さらに各種誘導体がクロマトで分離し得るが、分離抽出条件・回収率を検討した結果、抽出後アルカリ処置により示す 278 m μ の吸収測定は生理学的活性分画 (E₁, E₂) に対応し、極微量存在する個々サンプルの測定を比較的容易に行ない得ることを認めた。

32名の不妊症患者および12名の健康人の中で E₂₇₈ 物質を測定した結果、不妊症患者で 4.1 ± 2.1 、健康人で 5.2 ± 2.4 であった。

なお、精漿中コレステロール量およびフルクトース量との直接の相関はみとめられなかった。

質問

石神 襄治(神戸大学・泌)

1) Prostaglandin の授精に対する役割は?

2) 腔内での精子上昇に影響すると考えられるので精液所見正常で Prostaglandin のみ低下する症例で、ヒューナーテストで検討できれば興味ある結果が得られるのではないか。

質問

石部 知行(広大医・泌)

(1) Fructose が androgenic activity と一致していると考えれば prostaglandin も同様に解してもよいか。

(2) 前立腺分泌液のコレステロール値についておはかりですか、血中コレステロールとの関係は如何でしょうか。われわれの教室の成績では前立腺での分泌は殆どなく排泄でないことを確めています。

(3) Fructose は犬の場合であるが、前立腺に由来するものがあり精囊のみに由来するとは考えられない。

回答

伊藤 晴夫(千葉大・泌)

(1) 精液中のプロスタグランジンの意義は、射精後、

子宮筋に与える作用により精子の通過に役立つものと考えられております。もし実際にそのように働くものと考えれば、他の個体に働く物質として極めて興味ある物質と考えられます。

(2) 精囊機能に関連してフルクトースとの関連が期待されたのですが、分泌量に関する一次的比例関係は求められませんでした。しかし精囊におけるプロスタグランジンの生成機構が充分に知られておりませんので、フルクトース生成に見られるようなアンドロゲン活性との関連は現在、なお単に結論を出し得ません。

45. 精子に対する CO_2 の解糖抑制効果に関連 ある 2, 3 の条件

加藤往史郎・西川義正(京大農)

CO_2 が精子の解糖作用を抑制することは、過去の日本畜産学会においてすでに報告した通りであるが、今回はこの抑制効果との関連が予想される条件につき検討した結果を報告する。

(1) pH 緩衝剤を用いて CO_2 の溶解による精子浮遊液 pH の低下を防ぐと、抑制効果はある程度緩和されたが、 CO_2 による抑制効果は依然として明確に認められた。このことは pH の低下が CO_2 の抑制効果の一部として間接的に作用することを示すと共に、 CO_2 自体強力な抑制効果があることを示唆している。

(2) 精子濃度、洗滌精子、非洗滌精子のいかんをとわず 5 % CO_2 、95 % N_2 の嫌気下では、単位精子数当りの代謝量は精子濃度が低いほど大であつたが、100 % CO_2 下ではそのような傾向はみられず、むしろ精子濃度が低い場合にはやや低下するようであつた。

(3) 洗滌処理 洗滌処理によつて 5 % CO_2 、95 % N_2 下での精子の代謝量は増加したが、このことは精漿中に代謝を抑制する何らかの物質が存在することを示唆している。100 % CO_2 下においても同様の傾向が認められたが、その差は顕著ではなかつた。3 回洗滌精子の代謝能は他にくらべて低かつたが、これは過度の洗滌により精子細胞内に機械的あるいは物理化学的な変化が生じたためと思われる。

(4) 基質濃度 0.00125 M から 1 M までの各種グルコース濃度につき、37°C で 2 時間 incubate して検討したが、乳酸蓄積量に差はみられなかつた。

46. 保存後の豚精子の運動性回復速度に及ぼす 要因、とくに糖濃度、保存時間、精子濃度 ならびに振とう速度の影響

長沢成吉・西川義正(京大農)

豚精子は採取後、比較的短時間に高温で運動性を停止し、仮死状態に入る。かような現象の打破による豚精子の運動性回復には適度の温度と振とうを与えないかぎり、精子の運動性回復は得られない。演者らは振とうによる豚精子の運動性回復におよぼす諸条件について検討した結果、15°C 保存後の豚精子の運動性回復は保存時間が長くなると次第に緩慢となるが、糖濃度、精子濃度の高いものの方が精子の運動性回復は良好であつた。しかし精子の保存性は糖濃度の高いものの方が低下する傾向がみとめられたが、これは浸透圧の影響によるものと思われる。振とう割合による精子の運動性回復には差はみられなかつたが、振とう角度による運動性回復には差がみとめられ、90 度より 45 度の角度で振とうを行つた場合の方が精子の運動性回復は良好であつた。このことは多分に O_2 が精子の運動性回復に関与しているものと推察される。

47. 男子副性器障害の授精能に及ぼす影響

石神襄次・福田泰久・正司武夫
斉藤 博(神戸大学泌尿器科)

男性不妊の病因として副性器障害の存在することは明らかであるが、現在迄の治療はもっぱら造精機能障害、精子輸送路の再形成術にしばられ、この方面への検索は等閑に附せられた感がある。われわれの経験した副性器障害のうち精囊腺、前立腺に起因するものは 39 例で、そのうち精囊腺および精管末端部の異常拡張症が 18 例、結核をふくむ精囊炎が 19 例、認められ、いずれも血糖液症で精液所見は乏精子症ないし精子死滅症であつた。また男性不妊全体としても精囊腺の主管のなす角度が大でいわゆる老人型を示し、また形態では主管が大で憩室の発達の乏しい II 型が多い。治療としては、異常拡張部の部分切除により 3 例に精液所見の改善と 1 例の妊娠成立をみており、また精囊腺炎では抗アレルギー剤の投与で精液所見の改善を認めたもの 12 例を経験した。

大谷 善彦(熊本産婦人科)

48. 不妊婦人血中精子不働化抗体の確証

足高善雄・磯島晋三・○李 賛順
(阪大婦)

不妊婦人血中より抗精子抗体を検出したとの報告は少なくないが、何れも免疫学的な確証を加えられていない、われわれは血清精子不働化試験陽性の不妊婦人 1 例につき、その精子不働化因子が確かに抗体であることを以下のごとく立証して、抗精子抗体による不妊症の存在することを確証した。(A) 本因子が血清 γ -globulin 分画中に存在することの証明：本血清を生理的食塩水で透析せる内液でも、 $1/3$ 飽和硫酸塩析法または DEAE-Cellulose Chromatography によつて本血清中より得られた γ -globulin 分画でも精子不働化作用を示したので、本因子は血清 7S γ -globulin 分画中に含まれている高分子物質である。(B) 本因子の精子との反応が抗原抗体反応であることの証明：(1) 補体共働下の不働化作用：本血清だけあるいは補体だけでは精子は共に不働化されないで補体によつて不働化される本血清中の精子は、抗体によつて感作されていることになる。(2) 補体結合反応：精子不働化に際して補体が消耗されることも立証された。(3) 蛍光抗体法：本因子の精子との結合を、FITC でラベルした抗人血清 γ -globulin 抗体の作用を介して証明し得た。(4) 吸収試験：本血清を精子にて吸収後遠沈すると、上清中より精子不働化因子は消失した。(5) 解離試験：その沈澱精子を生理的食塩水中に浮遊させ、60°C で 20 分間加熱後遠沈分離すると、上清中に再び精子不働化因子が現われた。(6) ^{131}I 標識法による解離率結合率測定：正常血清 γ -globulin 分画中の非特異な精子に附着する物質を精子にて吸着後、加熱による解離率と精子との再結合率を測定すると 16.1% と 3.6%；本血清 γ -globulin 分画中の精子附着について測定すると 22.3% と 6.3% あつた。解離率結合率共に本血清の方が大であつたので、本血清中には非特異的附着物質の他に、それよりも精子と解離結合しやすい物質すなわち抗体を含んでいることになる。

質問

藤本往一郎(北大産婦人科)

- ① この患者は原発性不妊症かどうか？
- ② 夫婦間における抗精子不働化抗体以外の免疫抗体たとえば凝集素価についての検索は？
- ③ 非働化が、56°C 30 分であるか？ 70°C 10 分などの高温の非働化はしましたか？
- ④ 抗精子抗体の γ -globulin の種類は？

質問

① 精子抗体を認めた 1 例とは検索例何例中の 1 例であるのか

② 不働化因子以外の、血中抗体検査成績は如何であつたか。

質問

笠井 寛司(京大婦人科)

1. 不妊婦人側 に対する 検索は如何？ 特に精子と ovary の organ specificity の鑑別は？

2. 用いた guinea pig の新鮮血に認めたという補体の種類は？ また補体を添加する際の、演者の選ばれた条件は？

回答

李 賛順(阪大・婦)

北大・藤本先生に対する答：

① この患者は原発性不妊症で、基礎体温、子宮卵管撮影、夫の精液検査などは何れも正常で、ただ Huhner Test とこの血清精子不働化試験だけが異常でした。

② 精子不働化試験の他に、精子凝集試験も行ない疑陽性を呈しましたが、精子凝集試験は信頼性に乏しいので、本患者血清中に精子凝集抗体があるとは断言できません。

③ 被検血清の非働化は 56°C 30 分間で行ないました。非働化の目的は補体条件を一定にするために行なうのであり、70°C 10 分の高温では抗体まで変性する恐れがあるのではないのでしょうか？

④ われわれの検討では血清 7S γ -globulin 分画中に含まれている高分子物質であるとしか判明していません。

熊大・大谷先生に対する答

① われわれは不妊婦人 88 例について検索を行ない、中 3 名が血清精子不働化試験陽性を呈し、その中の 1 例についてそれが確かに抗体であろうかとこのように追究したのです。

② 精子不働化試験の他に：(a) 精子：凝集試験を行なつて疑陽性。精子凝集試験は非特異的凝集を判別できないので信頼性に乏しく、精子凝集抗体があるとは断定できません。(b) ゲル内沈降反応と感作羊血球凝集試験も行なつたが、何れも陰性。もしこの精子不働化抗体が 1 価抗体ならば、これらの試験が陰性と出ても矛盾でありません。

京大・笠井先生に対する答

① われわれはこの不妊婦人の血中に抗精子抗体のあることを証明致しましたが、それが精子特異抗原に由来した特異的抗精子抗体であるか否かについては目下検討中であります。なおわれわれは精子には特異抗原がある

と考えておりますが、卵巣には特異抗原はなく、体組織との共通抗原しかないものと思っております。

② われわれはモルモットより血清を採取して直ちに凍結乾燥し、使用直前に溶解して補体として使っております。精子不動化試験における使用量 0.05 ml とは、精液で家兔を免疫して得た抗精子抗体を充分量使用した場合、1 時間で精子を 100 % 不動化するに足る補体の最少量を 1 Full Unit と称して、その 2 Full Units に相当するのであります。

49. 所謂精子免疫：性器における抗原吸収の検討

大谷善彦・丸田博美・鏡 輝雄・井上俊司
(熊本大産婦人科)

私共はこれまでいわゆる精子免疫による婦人の免疫不妊の問題を検討して来たが、これら一連の実験のうち、次の 2 つの問題についてのべる。最初の問題は、経腔的に抗原が性器内に注入された場合が如何に感作免疫されたかという問題である。免疫学的検索の結果、経腔免疫動物では、循環抗体は生じにくく、たとえ生じても極微量であつた。

しかるに Schultz-Dale 反応は強陽性を示し、子宮の感作が認められ、さらに cell bound の antibody の存在が示唆された。抗原として、牛血清アルブミン(BSA)を用い、これを家兔腔内に注入した場合も、ほぼ同様の結果であつたが、性器における抗体を蛍光抗体法(間接法)で検索したところ、子宮頸管上皮細胞にのみこれを認めた。以上のことから女性々器粘膜から確に抗原の吸収が行なわれていると考えられるので、子宮腔内に抗原を注入した場合、これがどのように吸収されるか、免疫組織学的に追跡してみた。実験方法は、dd-系マウスを使い、下端を結紮した子宮腔内に BSA を注入し一定時間後にこれを剔出し、蛍光抗体法にて抗原侵入状態を検索したところ、注入抗原は、時間の経過と共に内膜上皮→子宮腺→遊走細胞および血管へと移行してゆくように思われたが、消化管の吸収と比較すると可成り遅く、少いようである。局所の組織抗体とこのような抗原吸収様式と関係については、いまだ不明である。次に第 2 の実験であるが、モルモットの腹腔内に、モルモット精子を注入すると、白血球に喰食されるが、モルモット睪丸で免疫された動物では、この喰食率が非常に亢進するが、今回は、子宮腔内でも同様の Immune phagocytosis がみられるか否かを検索した。すなわち下端を結紮した子宮腔内に精子を注入し、24 時間後に子宮内容を取り、喰食された精子の頻度を調べたところ、性周期とは関係なく、睪丸免疫動物では、これが非常に亢進していた。

50. 牛精子の雌生殖器内における進行機構について

○菅 徹行・檜垣繁光
(農林省・畜産試験場)

不妊の原因の一つとして、雌生殖器内における精子の卵管到達、およびその生存性について検査を行なった。

1) 自然交配例では、交配と殆んど同時に子宮内に入る少数の精子と、数時間を要して精子自身の運動によって頸管を上昇し、子宮に到達する大群のものと 2 群に分れて進行することが認められた。

2) 子宮から卵管への精子の上昇は、加熱処理により死滅した精子を授精した場合でも卵管内で精子が証明され、精子自身の運動に関係なく雌生殖器の運動によって上昇することが判明した。

3) 授精された精子は、正常発情牛では 20 頭中 19 頭に卵管内で証明されたが、微弱発情牛では 11 頭中 1 頭のみ証明され、発情の強さと卵管への精子上昇の間に関係が認められた。

4) 子宮内に直接授精した場合には、直ちに子宮角内に分散され、一部は卵管にも上昇するが、その後子宮内の死滅精子はすみやかに腔内に排泄され、授精して 1 時間後には生存した精子が大部分となる。このことは発情時の子宮および頸管分泌液は 1 時間当たり平均 14.1 ml であり、分泌液と子宮運動による排泄作用に関係することが判明した。

5) 発情期における生殖器内容液と精子の生存時間の関係は、嫌気の状態で、38°C に保つた場合には頸管粘液よりも子宮液、さらに卵管液が優れており各々の平均値は卵液：10 時間 53 分、卵管液：9 時間 24 分、子宮液：7 時間、頸管粘液中では 4 時間 35 分の間運動している精子が認められた。

質問

高 野 昇(千葉大学産婦人科)

発情期に精子上昇が良好であるということに対してどのようにお考えですか、またこれに対して、何か実験的なデータでもございましたら教えてください。

回答

菅 徹行(農林・省畜産試験場)

子宮頸管を精子が上昇する際には頸管粘液の精子受容性に支配され、この受容性は発情期の粘液のみが陽性であります。

子宮から卵管への精子の上昇は雌牛の生殖器の運動によることを報告しましたが、発情期に運動は高まり、黄体期には減退することが知られております。

追加

高島 達夫(国立小児病院・婦人科)

私も精子の生殖器内の動態に関し 6 年前発表しましたが、子宮内に 1 億の精子を注入して 1 時間後 200 万～50 万の精子が卵管内に存在することを証明しました。先生の発表に大体一致しておりますので追加発表させて戴きます。

51. 雌生殖道における精子の代謝に関する研究 (1) 生殖器道液中の Choline esterase 活性ならびに内容物の添加が精子の呼吸に及ぼす影響

入谷 明・西川義正(京大・農)

雌生殖道内に注入または射出された精子については詳細な報告は少ない。

演者らはこれまでに精子の内在基質, plasmalogen の代謝に及ぼす生殖器道内容液添加の影響につき牛の洗滌精子を用いて検討したが、本実験では精漿中に含まれるグリセロリン酸コリンの代謝基質としての意義を明らかにする目的で、牛および豚の子宮や卵管の灌流液について Choline esterase 活性をしらべ、また豚子宮の灌流液を透析したのち豚洗滌精子に添加して精子の呼吸に及ぼす影響をしらべた。

その結果いずれの種においても卵管液中にはほとんど Choline esterase 活性はみとめられず、兎、牛および豚の子宮灌流液には強い活性がみられた。なお単位蛋白量当りの Choline esterase 活性は、以上 3 者のうち牛で最も強く、ついで兎、豚の順であった。

また豚の洗滌精子を透析し豚の子宮灌流液に浮遊させて 37°C で 4 時間放置したのち呼吸量を測定した結果、無処理区のものに比して呼吸量はかなり大きかった。すなわち無基質とした豚子宮灌流液中になお精子の呼吸促進要因の存在が推定された。

52. 子宮頸管粘液および腔内容物より検出された嫌気性菌、Döderlein 腔桿菌の精子に及ぼす影響

大内広子・善納雅子・吉原次枝
(東京女子医大産婦人科)

ここ数年来、私共の教室においては、子宮頸管粘液および腔内容物より検出された好気性菌の精子に及ぼす影響を観察して来たが、今回、子宮頸管粘液および腔内容物より検出された数種類の嫌気性菌について、これらの菌が精子に及ぼす影響を調べてみた。一方腔の自浄作用に大なる役割を持つ Döderlein 腔桿菌が、精子に何ら

かの影響を与えるかどうかをも調べてみた。

使用菌株は当教室産婦人科外来を訪れた患者の子宮頸管粘液および腔内容物より分離された嫌気性の菌 5 種類、すなわち *Peptococcus variabilis*, 嫌気性双球菌 18 a, 嫌気性双球菌 14 a, 嫌気性の Gram 陽性桿菌, 嫌気性の Gram 陰性短桿菌であり、いずれも平均 $15 \times 10^7/\text{ml}$ の濃度の生理的食塩水菌浮遊液となし、これを原液として 32 倍稀釈を行ない、これと精液を混和し、時間の経過を追って精子の運動性および凝集の有無を位相差顕微鏡によつて観察した。なお、使用精液は慶応病院産婦人科不妊クリニックより割愛して頂いたもので、精子数が 5000 万/ml になるように調整した。

実験の結果、今回検出された嫌気性の桿菌においては、速かなる精子凝集作用が認められたが、好気性桿菌にみられたような殺精子作用は全く認められなかった。また嫌気性の双球菌においては、*Peptococcus variabilis* に 30 分後で精子凝集作用が起つたが、他の 2 種類の嫌気性双球菌 18 a と 14 a には凝集作用は認められず、嫌気性双球菌 3 種類はいずれも殺精子作用は認められなかった。また各種菌の濃度の変化による影響も認められなかった。一方 Döderlein 腔桿菌においては、精子凝集作用および精子の運動性に何の影響もない事が認められた。

53. 不妊患者のスクリーニングテストとしての ヒューナーテストの再認識

織田 明・向井秀信・野口英昭
上野 允(虎の門・婦人科)
鈴木 勲(日立多賀・婦人科)

虎の門病院での不妊患者のスクリーニングテストの一つとして Huhner Test をとりあげ、特に精子の数、および運動性と頸管粘液量および透明度との関係を報告する。昭和 38 年 11 月から 41 年 9 月迄の間に Huhner Test を行なつた患者数は 385 例で延べ 655 回、これを妊娠群、非妊娠群に分けた。

妊娠群の Huhner Test の陽性率 87.5%，非妊娠群は 71.7% となる。Huhner-Test と精子濃度および運動率との関係では、妊娠群で精子数 6 千万以上で、運動率 60% 以上の陽性率 100%，6 千万以下で、60% 以下のものは 50%，非妊娠群では、6 千万以上、60% 以上の陽性率 68.7%，6 千万以下、60% 以下では 22.7% であった。

頸管粘液内の精子の運動性、および数との関係では妊娠群の 1 視野の精子、精子数の如何にかかわらず非妊娠群に比して、運動率の良いものが陽性率が高率となつて

いる。また頸管粘液透明度と Huhner Test の関係では、妊娠群で透明なものは Huhner 陽性率 94.6%，こんだくしているものは 71.4%，非妊娠群では有意差はない。Huhner-Test と頸管粘液の量の関係ではあまり深い関係を示さなかった。そこで頸管粘液量および透明度を Huhner の関係をみると、妊娠群、非妊娠群とも透明で量の多いもの程陽性率が高いことを示した。以上の成績から Huhner Test を不妊患者のスクリーニングテストとしては充分施行価値あるものとして認める。

質問

楠田 雅彦(九大・産婦)

興味深い問題であると思います。頸管粘液に大変差があるように見受けられましたが、施行の時期は月経周期の排卵期に一定されましたか？

回答

上野 允(虎の門病院)

排卵期を目標にして測定してみました。

追加

高島 達夫(国立小児病院・婦人科)

精子数が多い場合 ovulation 時の Huhner test による精子数は大体均一化されておりますが、精子数が少ない場合 ovulation 時といえども精子数はある箇所は negative であり、ある箇所は positive にでて非常に不均一であり、そこに Huhner test の意義が低下されていると考えます。私は一法として頸管粘液に tripsin を混入し均一水性化して頸管粘液の 1 ml 中の精子数を換算し妊娠しました時点における頸管粘液の精子数と、その夫の精液濃度の相関を発表しております。Huhner test の成績は今後 tripsin を入れるとか、また別の何らかの精子数の確実な測定をしないと発表に困難を感じると考えます。なお Huhner test の screening test としての意義は誠に重大で精液検査またはそれ以上重要視されるべきものであり、私どもも Huhner test を行ない強括で 30 個以上あれば夫の精液は 5000 万以上あると考え、この状態で 6 カ月以上妊娠しなければ精液の方にも何か異常がある可能性を考慮して精液検査を行なっております。

第 8 群 人工授精、凍結精液

54. A.I.D. による 2 児目希望に関する研究

飯塚理八・仁科進弘

(慶応大学産婦人科)

A.I.D. により 1 児を得ても夫が無精子症またはそれに類似の精液状態では、2 児目を自然に妊娠する事では

きない。当院不妊外来で A.I.D. を実施して以来 18 年になるが、A.I.D. により 2 児目を希望するものは 273 名にのぼっている。今回私共は A.I.D. で 2 児目を妊娠した 69 例 (25.3%) につき種々の検討を行なった。

A.I.D. で 2 児目出産したものの 51 例 (18.7%)、妊娠中 5 例、早産 8 例、詳細不明 5 例である。また 3 児目希望者は 6 例に達している(ただし、3 児健在例はない)。

2 児出生した 51 例中、データの確実な 47 例について 1 児、2 児総合した新生児の性比は 124 : 100 で男児が多い、また新生児の体重は平均値、男児 : 3281 g、女児 : 3272 g でいずれも標準以上であり、また男児では 2 児目体重の増加傾向がみられた。

1 児目、2 児目の授精周期数では 1 児目の平均 3.34、2 児目平均 3.74 で、2 児目の方が授精周期数が多くなっている。また 1 児、2 児共に 6 周期以内で授精に成功したものは 33 例 (70.2%) である。次に 1 児出産時年齢から 2 児目授精成功時年齢迄の年差についてみると、年差が 2 年以内のものでは 2 児目授精周期数が 1 児目のときより短縮している例が多く、4 年以上のものでは、その増加例が多くなっている。

次に、私共は児童心理学専攻の山口氏と共同で、A.I.D. 児の知的身体発育を満 11 カ月～11 歳 8 カ月迄の 49 例につき調査した所、平均 I.Q. は 111.7 であり、その分布は 83～150 で一般の分布より I.Q. 上位に偏しており、また Donor が大学卒またはそれと同等の知能にもかかわらず、A.I.D. 児の I.Q. に差があるのも母側の因子によるものと思われる。また身体発育は一般に比べて全く劣ることはなかった。

質問

水野 潤二(関西医大)

1. この中には、凍結したものも含まれているのですか。

2. 第 1 児と、第 2 児目との間に、質的差異はありますか。

回答

仁科 進弘(慶大)

① 2 児目の A.I.D. は凍結保存精子ばかりではなく、新鮮な精液で行なった場合の方が多い。

② 知的発育の調査は 1 児目、2 児目共に調査できたものは 6 例であり、充分な検討を加えるには例数が少ないので、今後、例数を加えさらに同一児に対しても再調査を加えて、検討を行ないたいと思っております。

55. 人凍結保存精子による妊娠例の検討

飯塚理八・高橋輝雄・○中村幸雄
(慶応大学・産婦人科)

われわれは 1958 年本邦初の凍結保存精子による人工授精成功例 4 例を報告して以来、現在迄 64 例の凍結保存精子による妊娠を確認しており、うち 46 例の分娩をみたので報告する。

なお今回は凍結保存精子を使用し、非配偶者間人工授精により誕生した児 9 名に面接し、発育状態、IQ 等について精査した結果も併せて発表する。

1) 妊娠例 64 例の内わけは、経膈分娩 37 例、鉗子分娩 1 例、帝王切開 7 例、仮死 1 例、死産 1 例、流産 6 例、妊娠中 2 例、調査中 10 例であった。

2) 性比は女：男=100：76.9 であった。

3) 新生児体重は、男の方がやや重い方に分布した。

4) IQ たは DQ の分布は 99~153 であった。

5) 身体発育状況は、正常かややそれをうわまわる。

6) 最長 393 日保存、蘇生率 50% の保存精子で妊娠した。今後管理方法が完備すれば、半永久的に保存可能と思われる。

追加

沢田 喜彰(慶大・産婦人科)

本邦では、 -196°C (液体窒素温度) に保存したヒトの精液での人工授精成功例はいまだ報告されていないが、討論者はミシガン大産婦人科において、28 例の受精例中 14 例に妊娠成立を観察したので追加する。この成績は、従来極めて低率と思われていた凍結ヒト精液での妊娠率を著しく改善し得たものである。凍結のごとき極端な Damage を加えた精子の質を判定するには、運動性のみでなく、代謝からの他の複数の判定方法を用いる必要があると思われた。

56. 液体窒素によるヒト精液の凍結保存について

岸本彦三郎(北海道大学産婦人科)

近時、不妊症クリニックにおいて、男性不妊が重大な原因とされて来たが、この最後の治療として、人工受精が考えられる。人工受精の時、新鮮な精液を用いて行なっているが、毎常、適当な精液供給者を見出すことに非常に困難している。ここにおいて、われわれはヒト精液の保存に関心をもち、種々研究中であり、先に 2, 3 の学会で -79°C における錠剤化凍結法等を発表した。今回は従来の -79°C の方法にくわえて、 -196°C でのヒト精液の保存について研究して見た。グリセリン

濃度、グリセリン平衡時間、卵黄濃度では -79°C と -196°C での凍結による運動率はあまり変らなかつたが、保存期間において、 -19°C の方が -79°C より良好と思われる。この実験でヒト精液の保存はグリセリン濃度 7~8%, グリセリン平衡時間 30 分、卵黄濃度 5~15% で、凍結前温度を $+5^{\circ}\text{C}$ にして -196°C の液体窒素で行なうのがよいと考えられる。

質問

高橋 輝雄(慶大)

-79°C と -196°C との凍結保存精子の蘇生率に関して、3 カ月後の 70% と 76% の差はどのような観点より得たものなのか。

解答

岸本 彦三郎(北大・産)

本実験は凍結保存の基礎的実験でありその判定は運動率で出した、運動率は精子濃度によりバラツキがあるようであるので、この実験では、精子濃度の正常範囲にあると思われるものを使用した。

57. 超低温凍結精子の生存性持続のメカニズムに関する研究、とくに保管中における精子の代謝の有無について

○丹羽皓二・入谷 明・西川義正(京大・農)

従来、凍結精子の代謝に関しては、融解後の精子についてなされた研究が散見されるが保管中の代謝作用の有無について確かめられたものはきわめて少ない。

この実験では牛および山羊の凍結精子について、凍結前後ならびに長期保管後に融解精液について 37°C で解糖能や呼吸能を調べるとともに -79°C および -196°C 保管中に解糖作用が行なわれるか否かを検討するために糖ならびに乳酸量を測定した。主なる結果は次のごとくである。

(1) 牛および山羊精子について凍結前と凍結融解後の代謝量を比較すると乳酸蓄積量や呼吸量ともに凍結後のものは著しく低い。これは精子生存率が凍結前の約 60% 程度に低下することによるものと考えられる。しかし生存精子当りで比較しても凍結融解後の精子では乳酸蓄積量、酸素消費量ともに低く、代謝能は凍結により著しく阻害されるようである。なお酸素消費量では保管温度ならびに保管日数による差異には一定の傾向はみられなかつたが、乳酸蓄積量は保管日数の経過とともに幾分低下するようであり、またこの低下度は -79°C 保管の方が -196°C 保管のものより大きかつた。

(2) 牛および山羊精子について凍結保管中の解糖作用を調べるために、凍結直後から 360 日にわたって保管し

た精液に除蛋白剤を加えて融解と同時に精子を死滅せしめ、その後それぞれ糖と乳酸を定量した。その結果これらの値には多少の変異はみられるが、特定の増減傾向はみられず、超低温保管中の精子では、少なくとも解糖は殆んど行なわれていないように思われる。ただし本実験の測定精度では即断は困難であり、微量の変動につきさらに検討が必要である。

58. 凍結した牛精子の生存性および受胎性に及ぼす窒素ガス簡易急速凍結の影響

○白山 勝彦(三重・畜試)

西川 義正(京大・農)

1964 年、西川らによって発表された「窒素ガスによる簡易急速凍結」(LNVM)は、従来 50~60 分を要して凍結するいわゆる「基本凍結法」(DIM)に比べて、精子生存性が良好であり、受胎性の面でも好結果が得られて今日にいたっているが、とくに、ストローに充填した大量の精液を複雑な操作を必要とすることなしに数分で凍結することができ、かつ精液の注入操作の面でも現今広く採用されている術式をそのまま用い得るなどセンター業務における実用化の面でも多くの利点を具備している。

演者らは、より受胎性に富む凍結精液を得るとともに、本法の実用化を図ることを目的として、従来から広く知られている(DIM)との比較を試みた。

3 頭の種雄牛から得た 6 例の精液をそれぞれ 2 分し、一方は(LNVM)で、他の一方は(DIM)で凍結した。

凍結、融解後の精子生存性は、6 例中 3 例には差を認めなかったが、他の 3 例では(LNVM)は(DIM)よりも明らかに良好であり、とくに凍結能の低い個体で過去において(DIM)では実用に供し得なかつたものでも本法で良好な結果が得られた。

精子生存性の面で(LNVM)は(DIM)よりも勝れた結果を示したが、これが受胎性の面でも同じ傾向として認められるかどうかを知るために受胎試験を行なった。

(DIM)で凍結した精液を授精した 51 頭の受胎率(25~60 日 N. R)が 49.0%であつたのに比べて、(LNVM)のそれは、61 頭に授精して 67.2%の受胎率であり、精子生存性にみられたと同じく、受胎性の面でも(LNVM)が勝れた結果を示した。

質問

安田 徳治(大阪府大)

Dry ice 法と液体窒素法とを実用化する場合の経費の点如何。

回答

白山勝彦・(三重畜試)

実用化の場合、精液の利用効率とも関連があるが、演者自身はいまだ確たる資料を持合せていない。

回答

西川 義正(京大農)

窒素ガス急速凍結ではドライアイスとアルコールを使用する基本凍結に比べ経費が非常に少ない。

59. ストロー法による窒素ガス簡易急速凍結法の実用化に関する研究、とくに鳥取県下における受胎試験成績

渡 辺 彰(鳥取県畜産試験場)

西川 義正(京都大学農学部)

私たちは、ストロー法による窒素ガス簡易急速凍結法による受胎試験成績の一部について、すでに本年の春季日本畜産学会および第 6 回日本不妊学会中国・四国支部会に報告した。その後さらに種雄牛 5 頭を用い、同一種雄牛から採取した精液を 3 区分し、その一部は液状精液のまま、他は従来実施されていた「ドライアイス」法、いわゆる基本凍結法と西川氏の考案した窒素ガス簡易急速凍結で凍結して、3 者について受胎試験の比較を行なった。

凍結精液は LN 25 B 型保存器を用いて液体窒素で保管した。本精液は 30 日から 200 日まで保管した精液について受胎試験を実施した。なお精子の生存性については、保管 300 日まで行なつた。

授精に際しては、融解後 30 分以内と 150~180 分以内とに分けて注入した。

本試験の実施は 1965 年 11 月 5 日より 1966 年 6 月 20 日にいたる約 8 カ月である。

なお凍結精液は当场から約 4 km 離れた下市人工授精所と、上中山人工授精所に液体窒素で輸送するとともに当场周辺に飼養されているホルスタイン種および同雑種に DIM 精液で、105 頭、LNVM 精液で、206 頭に人工授精を実施した。なお液状精液は、1965 年 10 月 2 日より同年 11 月 20 日にいたる間に、それぞれの個体より採取してから 7 日目まで保存したものを 241 頭のホルスタイン種および同雑種に人工授精を実施した。その結果液状精液の受胎率は、61.4%、DIM 精液の受胎率は、65.7%、LNVM 精液の受胎率は 75.7%であつた。

凍結精液の精子生存性には、個体差があるが全般的に LNVM 精液が DIM 精液より高い傾向がみられた。ことに DIM 精液を液体窒素に入れた場合多少の低下が一般に認められた。液状精液についても個体差がみられた。LNVM 精液は、精子の生存性が高い上に低下がみ

られないことより、液状精液・DIM 精液に比較して高い受胎率をしめしたものとのおもわれる。

追加

西川 義正(京大農学部)

受胎率の数値は1周期だけのものである。

第9群 染色質, 染色体, 先天異常

60. 多嚢胞性卵巣症候群患者の楔状切除後の治療成績と無月経, 無排卵患者の性染色質試験の成績について

秦良磨・国本恵吉・鈴木 統・岡崎 寛
(岩手医大産婦人科)

最近の内分泌学の進歩により、無排卵症および無月経に対する検査技術も進歩し、それにもとづく治療によって成績も次第に上つて来るようになっていく。しかし、一方では先天性卵巣發育障害の型としての Turner 氏症候群, Ovarian agenesis, Ovarian dysgenesis, Ovarian hypoplasia など、通常の内分泌学的諸検査のみでは診断の難しい例も多く、治療成績も芳ばしくないのが実際である。

人類細胞遺伝学、特に人類染色体の研究は1956年、Tjio, Levan らによる人肺組織細胞染色体に関する研究報告以来、画期的な進歩をとげ、これら先天性卵巣發育障害の類型分類も可能となつて来ている。

私共はすでに第9回および第10回の本学会総会において、多嚢胞性卵巣症候群の内分泌学的考察、治療成績について報告したが、今回は楔状切除術後のフォローアップの成績と無月経・無排卵患者の Sex chromatin の成績についてしるべきの成績を得た。

多嚢胞性卵巣症候群に対する楔状切除例の効果は、有効87.5%で、内、妊娠例50%（満期産9例、流産3例、妊娠継続中のもの4例）排卵周期に対する効果は、妊娠例を除き37.5%であつた。

一方、効果発現迄の平均月数をみると、妊娠例では、1年3カ月、排卵周期では、平均3カ月であるが、散発性排卵月経周期では1年2カ月であつた。

Sex chromatin については、Feulgen 反応を用いた成績では、無排卵患者9例について全例陽性で異常なく、double positive triple positive, negative-double positive らは認められなかつた。

開腹所見により、卵巣發育不全と臨床診断された4例の Sex chromatin は、いずれも陽性 XX 型で異常が認められず、内症例 No. 4 は1年2カ月にわたる治療の結果妊娠し、現在妊娠7カ月、経過良好である。

質問

川崎 満雄(京都大学産婦人科)

本教室も Dysgenesis ovarii の患者20数名について Chromosome を調べており、現在の所 Sex chromosome の異常としては Turner 氏症候群のみが認められているが、常染色体の相同染色体の異なるものが統計的に有意な差で認められている。常染色体については調べられていますか。

回答

国本 恵吉(岩手医大産婦人科)

多嚢胞性卵巣症候群患者の染色体分析の成績で、de Grouchy (1961) は一患者にXを認めたという報告もあり、多数例の検討で性染色体の異常があるいは発見されることも考えられるが、私共も48例の無月経、無排卵患者の分析を行なっているが、いまだ発表すべき段階でなく、次回にまとめて発表の予定である。

61. 下垂体卵巣機能検査 (第14報)

Turner 症候群について

西村敏雄・東条伸平・杉本 修・笠井寛司
森 崇英・猪原照夫・金森修吾・川崎満雄
兼吉 章・余語郁夫・北島武志・村田匡好
井上省蔵・伊藤聡美・横山重嘉

(京都大学産婦人科)

患者は15歳、表現型は女型で5男5女の末子として満期安産した。三代にわたる家系中特に遺伝的疾患、奇型を思わせるものはなかつた。身体發育状況は小、中学時代を通じて最も低く、学業成績は30人中25番位で、昭和40年春、中学卒業と同時に某繊維会社に就職したがなお初潮発来をみず、腋、恥部の発毛も認めていない。昭和40年10月入院時の身長は、136.5cm、体重50.5kg で短軀、やや肥満性であつたが、身体各部の均衡は保たれていた。また理学的所見で特記すべきものはなかつた。諸検査のうち特に内分泌学的検査成績をみると ^{131}I -uptake は低値であるが BMR, Triosorb-test は正常、尿中17-KS, 17-OHCS は正常下限値であり特に17-KS分画はIV+V分画がやや高値を示した。ACTH-test 正常、Metopiron-test 正常であり、尿中 gonadotropin は50 muu であつた。一方尿中 estrogen は estrone 3.2, 7.0 γ /day, estradiol 1.8, 2.7 γ /day であるが総量は正常であつた。トルコ鞍、眼底に異常なく、骨年齢の遅延も認めなかつた。IQ=97 でほぼ正常知能と考えられる。頬粘膜における Sex chromatin body は陰性であつた。外部性器は女性型で小児様陰核の肥大は認めなかつた。試験開腹では正常子宮を認めず、直径約5mm

の索状物があり卵管、卵巢においても索状であつて、streak gonads であつた。卵巢組織検査所見では卵胞形成像はなく、膜表面に Keimepithel 様のものを認めたが Pflügerscher gang を形成する像もなく、Leidig を思わせる像もなかった。末梢白血球培養法、骨髓直接法による染色体検査では、染色体数の mode は 45, 46 にあつて XO/XY の mosaic であることがわかつた。Turner 症候群および辺縁疾患中、XO/XY mosaic をなすものには多くは何らかの部分的男性化徴候を認めるのであるが、われわれはこの例ではほぼ完全な ovarian agenesis であり、表現型は女性であつて、男性化徴候を認めなかつたものである。

62. Klinefelter 症候群の 1 例

美川郁夫・松浦 一(金大泌尿器科)

症例：32 歳♂，不妊と女性型乳房を主訴として、昭和 41 年 1 月 25 日当科受診。既往歴、家族歴には特記すべきことなく、現病歴は 14 歳頃より乳房の腫脹を認め、次第に大きくなって来た。18 歳頃より Onanie で勃起はするが射精の経験はない。またこの頃より陰囊内容が小さいことに気づいた。24 歳で結婚したが現在まで妻の妊娠はなく、性生活においてはポテンツの低下を認める。現症は胸部から下腹部にかけて中等度の脂肪沈着あり、外陰部は陰毛発生状態正常、陰茎は静止時 6×9.5 cm で仮性包莖あり。睾丸は左は 1.7×1.2×1.3、右は 1.9×1.3×1.2 cm 小さく、硬度は両側とも軟である。前立腺は小さく平坦。諸検査成績で、一般検査では異常はなく、Sex chromatin 33%で陽性、Drumstick 18%、尿中ゴナドロピン 96 m. u. u と排泄増加がみられた。知能指数は正常、睾丸組織像は精細管壁は高度な硝子化変性を認め、精細胞、Sertoli 細胞共に認められず、間質細胞の群塊状増殖がみられた。なお本症例のポテンツ低下に対してテストステロンデポー剤 100 mg/10 日を投与し有効であつた。

63. Y 染色体の形態学的異常を伴つた不妊症例

小田完五・小野利彦(京府医大・泌尿器科)
阿部達生(同・第三内科)

long Y または large Y 染色体は 1961 年 Bender らにより正常男子に見出されて以来、正常男子の他無精子症、乏精子症、Down 氏症候群、Marfan 氏症候群、Hypogonadism、男性仮性半陰陽等諸種の先天的異常に伴つてみられたという報告が相次いでおり、表現型との間に一定の因果関係が見出されておらず、臨床的意義に

ついてはなお不明の点が少なくない。

われわれは最近不妊を主訴として昭和 41 年 7 月 7 日当科を受診した 36 歳の男子(小野木某)で両側睾丸の萎縮、無精子症、女性型乳房があり Klinefelter 症候群を疑い染色体分析を行なつた所、染色体数の mode は 46 で、diploid modality は 83%、常染色体には異常を認めず、また性染色体構造は XY であつたが、Y 染色体は分析した全細胞において異常に大きく Y/G は 1.70 ± 0.03 で明らかな long Y であつた。なお buccal smear からの Sex chromatin は陰性であつた。本症例について述べ、あわせて long Y とその表現型との関係、遺伝性、成因等について文献的考察を行なつた。

64. 半陰陽に対する外陰部形成術について

楠 隆光・生駒文彦・○水谷修太郎
(阪大・泌)

当教室において、過去約 10 年間に入院した外陰部異常患者のうち、主として半陰陽について、外陰部形成術を施行し、その結果を報告する。2 歳迄の症例に対しては診断を確定し、女性外陰部形成術としては陰核剔除術と陰唇癒合あればその切開術を施行し、男性外陰部形成術としては男子尿道形成術と生殖洞あればその剔除術を施行し、社会的性との間に矛盾あれば戸籍の変更を行なつた。2 歳以後の症例に対しては、患者や近親の希望が殆んど社会的性に適合した治療であり、それにしたがつて形成術を施行した。なお、日本小児外科学会、日本形成外科学会および不妊学会関西地方会にも一部報告した。

質問

鈴木 雅洲(新潟大学)

手術後の第 2 次性徴の発現などに対する内分泌学的の予後管理を如何にやられているかについてお伺いいたします。

回答

水谷修太郎(阪大泌科)

1. 無論内分泌学および遺伝学的検索を施行した上で診断し、治療している、しかし性腺の検索は、侵襲が大なる場合は、後になつて施行する予定にしている。副腎性器症候群は Corticoid を投与しつつ尿中ステロイドを測定し経過をみている。

われわれの症例は殆んど幼児であつて術後いまだ思春期に達していないので詳細な成績は得られていない。

65. 膣欠損症に対する藤森氏法人工造膣術の経験

黒柳忠正・○与邦覇尚(三重大・婦)

膣欠損症は Müller 氏管の一部發育障害による比較的稀な先天性奇形である。この場合女性としての外観は正常に近く、外陰部の發育や陰毛の発生状態、乳房の發育状態、また卵巢機能は正常女性とほとんど変らない。膣欠損症を有する女性は自覚症状が一般に欠如するために、思春期迄正常女性同様に経過し、思春期になり初潮のないのに気付いて婦人科を訪れて膣欠損症の診断を受ける場合が多い。膣欠損症に対する人工造膣術の可否は以前は道義的観点から論議があつたが、最近では患者が希望する場合に限り施行すべきだと考えられるようになった。しかしその術式は多種多様であり、かつその効果の点から術者によつて一定しない。われわれはこれまで5例の膣欠損症患者に対し藤森氏法を施行し良好な結果を得ているので報告する。

第10群 流、早産

66. 切迫流産に対する Progesterone・Estril 混合剤の臨床効果

赤須 文男・西田悦郎
赤祖父一知・○中村彰
(金沢大学産婦人科)

われわれはさきに妊娠去勢ラットの妊娠維持に及ぼす Progesterone および Estril 混合投与の効果を検討し、初体重 200 g 前後の妊娠ラットを妊娠第 12 日に去勢し、Progesterone 1 日 1 mg 単独投与と連続 8 日間行なつた場合の胎仔生存率はわずか 3.3% にすぎないのに反し、Progesterone 1 mg に 20 μ g という少量の Estril を添加投与することにより胎仔生存率は 97.1% と殆んど正常と同一の妊娠維持効果を得ていることを実証した。

ヒトにおいてその妊娠初期の状態は内分泌学的にもラットの場合に類似する点があるとみなされ、また切迫流産や習慣性流産の原因として内分泌学的原因に基づくものがかなりあるとされている。そこでわれわれは上記実験結果を、妊婦に適用し、妊娠初期における内分泌異常、着床不全の改善その他の観点から、切迫流産のうちで器質的変化が認められず、妊娠前、月経異常とくに稀発月経または過少月経があり、切迫流産の原因としてホルモン分泌不全や Progesterone 分泌不全が関与しているのではないかとみなされる患者に、Progesterone 10 mg および Estril 200 μ g (50:1 の比) を 1 ml 中に含有する

製剤を 1 日 1~2 ml 筋注し、症状に応じて、連続投与または間歇投与し経過を観察した。その結果、性器出血の減少・消失・下腹痛の軽減・消失など症状の改善・治療をみた患者が 17 例中 12 例あり、かなり有効な結果を得たと思われた。また本剤投与により病態の急激に悪化したものや、副作用の現われたものは全く認められなかつた。

これらの臨床的観察からわれわれは、Progesterone ないしホルモン分泌不全に基づくと思われる切迫流産の治療には、Progesterone 単独投与よりも Progesterone・Estril 混合剤の投与がより有効であると考えらる。

67. 流産患者の尿中 5 HIAA 排泄値について

佃 篤彦
(鹿児島大産婦人科)

セロトニンと流産との関係が最近注目されているので、産科領域において、セロトニンの主な代謝産物である尿中 5 hydroxyindole acetic acid (5 HIAA) を Pierce の方法で測定し以下の結果を得た。

1. 正常妊娠の尿中 5 HIAA 1 日排泄値は 1.8~8.5 mg で妊娠経過による著明な変動はみられなかつたが、妊娠末期にわずかに増加の傾向が認められた。

2. 分娩から産褥第 1~2 日目にかけてはかなりの高値を示すが、産褥第 4~5 日目には正常値に復する。

3. 明らかな器質的原因疾患の認められなかつた切迫流産患者では、70.6% が正常妊婦に比べ高値を示したが、それらの中 75% に情動の不安定を何らかの因子が認められた。

4. 一般に黄体ホルモン投与後 1~2 日目に一時的に排泄値の増加を認めるが、4~5 日目以降では、精神的因子の認められる切迫流産患者の高 5 HIAA 群でも 6 例中 4 例が正常値に復した。

5. Emotional stress の明らかな高 5 HIAA 群切迫流産患者の中、2 例は治療によつても排泄値の減少がみられず、終に流産したので、心因性流産の場合尿中 5 HIAA 排泄値の変動が予後判定の参考となり得ないものが追試を重ねる。

6. piperidolate 塩酸や isoxsuprine 塩酸普通投与量での、切迫流産患者尿中 5 HIAA 排泄値に対する影響は認めがたい。

なおセロトニンと心因性流産との関係についてはとくに検索をつけたい。

質問

豊 泉 清(群大・婦)

心因性流産患者の情動不安を客観的な方法で確認しましたか

質問

長田 昭夫(鳥取大学産婦人科)

精神的な何らかの治療法によるセロトニンの変動につき御教示下さい。

質問

八神 喜昭(名市大・産婦人科)

垣流産患者の 5 HIAA 排泄が黄体ホルモン投与より一時的な増加を示す結果を如何お考えですか?

回答

佃 篤彦(鹿児島大学産婦人科)

① 精神的因子の内容は本人が常に流産を心配し恐れている場合が 4 例、夫婦間の精神的なトラブルが 3 例、姑が家庭内に同居することによる精神的圧迫が 1 例、夫が妊娠を極度に嫌う場合 1 例であります。

② 精神療法単独時の変動についてはいまだ追求しておりません。

③ 黄体ホルモンによる一時的 5 HIAA 排泄値の増加は黄体ホルモンに 5 HT の分解酵素である MAO 賦活作用があるのではないかと考えられますが、文献的には progesterone 投与で血中 5 HT の増加を報告しているものもあるので、私の実験段階ではそのメカニズムについては不明で今後の課題である。

追加

森 一郎(鹿大)

Prog 投与後の尿中 5 HIAA の増加は、よくわからないが放出作用があるのではないと思う。

68. 習慣性流産患者における尿中 17-Hydrocorticosteroids について

渡辺金三郎・八神喜昭・鈴木崇夫
(名古屋市立大学産婦人科学教室)

われわれは習慣性流産患者における原因検索の一環として、種々の内分泌学的検索を行なっているが、今回は本症患者の非妊時並に妊娠時における尿中 17-OHCS 量の消長を Glenn-Nelson 神戸川変法により連続的に検索し、次のとき結果を得た。

1) 非妊時における月経周期に伴う尿中 17-OHCS 量の消長は、対照健康婦人のそれに比し、変動の強い症例および異常値を示す症例が多くその頻度は全症例の 65 % であった。全症例を既往流産歴別に区分すれば、前期流産歴群は、中、後期流産歴群に比し、異常の消長様相を示す症例の頻度が大きく、また非頸管無力拡大群は頸管無力拡大症群に比し異常の消長様相を示す症例

の頻度が大きであった。

2) 妊娠経過に伴う尿中 17-OHCS 量の消長は、対照正常妊婦のそれに比し、妊娠前期では 85 %、妊娠中期では 65 % に異常の消長様相を認め、特にその変動が大きであったが、妊娠後期では対照正常妊婦との間に殆んど差を認めなかった。また切迫流産徴候の発現した時期および頸管無力拡大症でその症状の発現した時期においては特に異常の消長様相を示した例が多く、さらに妊娠予後の不良であった症例においてもこの傾向が認められた。

69. 流産と尿中 adrenaline および noradrenaline

竹田 芽生

(鹿児島大産婦人科)

Catecholamine (CA) は、その平滑(子宮)筋に対する作用、また情動との関係などで、最近わが領域においても注目されてきたので、CA として尿中の adrenaline (A) および noradrenaline (NA) を Euler (1955 および 1959) の変法で正常婦人、正常妊・産・褥婦および切迫流産婦人について観察したところ、性周期においては卵胞期に比較して黄体期に高値が認められた。

妊娠では A および NA ともに日数が進むにつれ増量し、分娩で最高となり、産褥 3~4 日で正常に復した。

流産では切迫時正常妊婦より A および NA ともに大多数が高値を示した。

切迫流産婦人に黄体ホルモン {黄体(新プロゲデポー 145 mg)} 投与前後では、症状の軽快するにつれ、A および NA ともに 5~6 日で正常に復した。新型子宮収縮緩和剤として piperidolate-HCl {dactil-OB (D.-OB)} 200 mg×10 および子宮鎮座・末梢血管拡張のある isoxsuprine-HCl (duvadilan) 60 mg×10 ではその経過がやや長期であった。黄ホ、D.-OB 併用投与では単独投与よりも効果的であり、4~5 日で異常に復した。

70. 流早産の中核因子に対する 1 考察

西島義一・長田昭夫・井奥郁雄
明島淳亮・武田 秀

(鳥取大学医学部産婦人科)

女性の正常な性機能の維持のために間脳視床下部のもつ意義は大きい、もし該部に機能異常があれば例えば性周期の異常、また妊娠分娩など妊孕現象の異常を惹起する可能性があり、もし臨床的にその機能診断ができるならばこれら機能異常の分析および治療にあたり極めて有意義であると思われる。この意味において脳波の性機

能系への臨床応用価値について検討を試み、特に脳波上発作性律動異常を示すいわゆる脳幹発作症、あるいは間脳症と称されているものが本分野で如何なる意義を有するかという点について考察を行なつて来た。結果の一端についてはすでに報告を重ねて来たが、今回は特に妊娠など特殊内分泌環境下の間脳視床下部の態度、および視床下部の異常が妊娠におよぼす影響などについて検討する意味で臨床脳波学的見地から考察した。

すなわち、性周期異常特に無排卵症においては異常脳波を示すものがかなり存在し、しかも内分泌的にも特徴ある態度を示し、これらの症例に向中枢剤を用いてかなりの効果を認めていることはすでに報告したが、その後症例を重ね、現在 350 例の症例についての検索でも同様な所見を得ている。そこでこれら異常脳波の意義をさらに追求する目的で、非妊時より妊娠にわたつての検討、妊娠中絶、胎状奇胎中絶、各種ホルモン負荷、子宮収縮に関するテストなどを行ない波形の変動を観察したところ少なくとも発作性律動異常に関しては内分泌変動とは特に並行した変化を示さなかつた。しかるに、さらに無選択に選んだ妊婦 52 症例の各月、産褥時にいたる延 500 回にわたる連続検査を行なつた結果、内分泌変動に伴う変化はない反面、発作波を認める症例がやがて流早産徴候を惹起する傾向が強かつた。また一方、切迫流早産、習慣性流早産患者での検索でも異常脳波をみるものが多く、このように臨床脳波学的立場から流早産の発症機序を検討することは有意義であると考えられた。

71. 初回妊娠人工中絶後の妊孕障害

○河西博利・新井尋文・萩原璋恭
竹川 恒(順大・婦人科)

人工妊娠中絶による後遺症は現在なお、問題となつており、そのうち妊孕障害は特に重要視されなければならない。

今回、われわれは初回の妊娠を中絶した場合どのような妊孕障害が起きるかを、昭和 41 年 1 月 1 日より 12 月 31 日までの 1 年間、当科外来を訪れた患者 6774 名中、初回妊娠を中絶した 955 例を対象として観察し、対照として初回妊娠を流早産した 493 例、および満期産したものを 300 例、えらび出し、妊娠経過を後方視的方法により分析し、比較観察した。その結果、初回妊娠を中絶するもののうち正規結婚をしていないものが 17.6% も認められた。また、妊娠月数の大なる程、中絶時年齢の高い程、不妊症になり易い傾向を示し、不妊症患者出現率は 8.1% と対照群より高率を示したが、有意の差は認められなかつた。初回妊娠を中絶したものの次の流産率

は 17.2%、初回妊娠時の流産率 9.2%、および分娩群の 12.1% の場合に比較し、高率であつた。

中絶群の次回妊娠が流早産であつたものはその後の妊娠をも流早産するものが 45.2% と非常に高率で、中絶群で次回は満期産したもののすなわち経産婦の流早産は 5.7% と反対に低率である。

連続中絶するものと、初回だけを中絶したものの間にその妊孕状況に差は認められなかつた。

外妊に関しては、分娩群に比較して中絶群は高い傾向を示した。

習慣性流早産率は、中絶群、流産群が分娩群に比較して有意の差をもつて高率を示した。

質問

街風 喜雄(関東通信病院・産婦)

既往に、特に初回妊娠において、人工妊娠中絶をしたものが、次の妊娠の初期で、切迫流産の徴候を示すものがよくみられますが、この点につき何か御しらがありませんでしょうか。

回答

河西 博利(順大産)

今回の調査に関しましては後方視的方法により検討を加えましたので、カルテに若干の不明な点(切迫流産に関する)がございましたので、はぶかせていただきました。

追加

和田 等(山口大学・産婦人科)

当教室における初回人工妊娠中絶後の不妊症の発生頻度は人工妊娠中絶後と自然流産後を比較すると演者の調査とは逆で、後者にその不妊頻度が高い結果を得た。これは長期出血持続などにより不顕性感染のためではないかと考えている。

第 11 群 避 妊

72. 経口避妊薬に関する研究

古賀康八郎・楠田雅彦
執行律夫・○水野和彦
(九州大学産婦人科)

1錠中 Ethynodiol diacetate 0.5 mg と Mestronol 0.1 mg とを含む SC 11800 錠を経口避妊の目的で投与し臨床的観察を行なつた。50 例、延 819 周期(24 週継続投与 10 例)に投与し、その避妊効果は、100% であり妊娠例を認めなかつた。

副作用としては服用第 1 週に 70% (平均 3.6 日持続) に悪心がみられたが長期投与により全く消失した。B.B.

T. は服用中高温を持続するものが 64% に認められたが、766 周期中 8 周期は典型的 2 相性を示した。また子宮内膜は周期性を欠き非定型的増殖像を呈した。

尿中 Pregnanediol 排泄値は 18~24 週日においても 1 mg/day 以下であり、さらに尿中 LH 値は月経周期を通じて非常に低単位を示した。

投与前、中、後において、肝機能(BSP, TTT, GOT, GPT 等)、腎機能、血液性状(凝固時間、Thrombo-test、血清電解質等)や内分泌機能(17-KS, 17-OHCS 等)等の諸検査を行ない検討したが、いずれにも異常は認められなかった。

投与中止後の性機能について、BBT、陰塗抹像、子宮内膜などにより観察を行なった。中止後の月経周期は、第 1 周 38.8 日で全例に増殖期の延長を認めたが、第 2 周 30.5 日、第 3 周 27.1 日となり、正常周期へのすみやかな回復が認められた。第 1 週の BBT は 19 例中 15 例(78.9%) が 2 相性を示したが、その 80% には黄体機能不全が疑われた。また第 1 週に 1 相性を示した症例について検討すると、その内膜像は 28 週日でもなお軽度の腺萎縮をとまなう増殖像を呈したが、第 2 週にいたると BBT は 2 相性となり、内膜所見も増殖~分泌像を呈することを認めた。陰塗抹像も BBT に関連した変動を示した。中止後の分娩例は 2 例でその分娩経過は正常で兎にも奇型その他の異常を認めなかった。

なお、本剤の避妊効果は Ethynodiol を半量(0.25 mg)に減じて 100% であった。その避妊機序は中枢抑制による排卵抑制が主体をなすと考えられるが、内膜~頸管因子の変化や卵に対する直接作用も否定できないと考えられる。

追加

楠田 雅彦(九大・産婦)

Oral contraception の作用機序は多くの publication にもあるように、大多数は中枢抑制によるとされているが、その本態の解明は難しい。この難点は、特に Beschmerde もない婦人について頻回に信頼できる方法で LH や FSH を測定することが実際問題として不可能なことによると思う。

私の方のデーターでも投与量を減量するといわゆる典型的排卵性 2 相性 BBT 曲線を示した例が 8 例あったが、妊娠はしなかった。また全例子宮内膜も異常な所見を呈していた。以上のようなことから、私は、中枢よりの gonadotropin 放出抑制が主な機序と推定するが、卵への直接作用、卵管内の輸送、nidation 阻止、cervical mucus 性状の総合的变化が、臨床的に避妊率 100% という結果となつて現われていると思う。

73. Lynestrenol, Methoxy-ethinyl-estradiol 合剤による経口避妊の臨床経験(第 1 報)

街風喜雄・三宅正明・北村 進司
大森亮英・阿美健治・岡村 啓升
稲富正道・藤田 環・内海捨三郎
(関東通信・婦)

第 9 回、第 10 回総会報告に続き成績を述べる。昭和 40 年 2 月以降は、従来の半量すなわち Lynestrenol 2.5 mg, Methoxy-ethinyl-estradiol 0.075 mg の 1 錠を月経周期第 5 日より 22 日間内服にかえたが(全例 87 例中 53 例)、避妊効果は従前のごとく 100% 破綻出血 7 周期のみ、継続によりなくなる。年齢は 30~34 歳、分娩回数は 2 回のものが中心となり、妊娠中絶経験者は 47 例で過半数である。従来の避妊方法はコンドーム、BBT、ジェリー、リングなどが多い。投与経周期は 1063 周期で、うち 6 周期迄 38、12 周期迄 11、18 周期迄 15、24 周期迄 10、36 周期迄 7、42 周期迄 3、50 周期迄 1 となつている、各周期毎の諸検査では尿ではウロビリン体の増加 7 例ある他著変認めず血液では 18 周期以内群でやや低下があるも、赤血球、白血球、Ht, Thr, 血液像には著変認めず、血清総蛋白量が増加例と尿素 N の低下例が若干あり、これは蛋白同化傾向か肝の尿素合成機能低下かさらに検討したい。A/G の低下、1 例があるが、Cl⁻, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, 出血時間、凝固時間、血清総ビリルビン、チモール、BSP、血清ジアスターゼ、GOT、GPT、総コレステロールなどにも著変なく、トリオソルブテストでは増加または低下 7 例ある他殆ど正常値である、尿ホルモン検査では 17-KS のやや低下傾向と Pregnanediol の低値が見られるが Gonadotropin に著変認めず。

服用中止後の妊娠は 14 例うち 6 例は正常児分娩(男 5、女 1)で、中止後の妊娠は 1~4 カ月で 10 例、7~24 カ月で 4 例起きている。中止後の BBT は 2~3 カ月で正常化している、5 kg 以上の体重増加で 13 周期中止した 1 例の他、著しい副作用を認めたものは現在までに、25 周期以上のもの 13 例があるが、現在著変なく経過を観察中である。また中止後の点も今後追究したい。

質問

楠田 雅彦(九大・産婦)

私のところのもそうですが先生のデータの中で 17-KS, 17-OHCS の低下傾向があるように拝見しましたが、この mechanism について ACTH-suppression と関連があるか否かについて、先生のお考えをお聞かせ頂ければ幸いです。

回答

街風 喜雄(関東通信・産婦)

投与周期の短いものでは、17-KS, 17-OHCS の上昇と低下の例がありますが、長期投与ではただ今のお話しのように、低下を示すものがあつて、これらにつきましては、下垂体性の影響を与えておりますが、今後検討を試みたいと思います。

追加

高島 達夫(国立小児病院・婦人科)

量的に投与量を少なくすれば現在の投与法では break through bleeding が起るが、服用法を現在の 24 時間おきを 36 時間おきにすれば例えば megestrol の場合ならば総計 one cycle 80 mg を要するものが 60 mg ですむ実験を行なつており、この場合 break through bleeding は殆んどなく避妊効果も 100 % であり服用法に難はあるが、量的に少なくするにはこの方法がよいと考える。

回答

街風 喜雄(関東通信)

昭和 40 年 2 月から先程申上げましたように Lynestrenol と Methoxy-ethinyl-estradiol をそれぞれ半量に致しましたが、避妊効果は変わりなく 100 %、ただ数例に投与の初期に破綻出血をみましたが継続しています。

中には服用末期 5 日位倍量内服させ、その後また元の量に戻し、破綻出血を起さずにいるものもあります。

74. 合成 gestagens 少量投与法による排卵抑制および避妊効果

赤堀和一郎・林 要・望月真人
岡村 博行・三浦義正・前田明成
西川 義規・大沢悦二・足高善彦
坂下 隆夫(神戸医大・産婦人科)

最近 oral Contraception の新しい approach の一つとして、Chlormadinone. 少量投与法が Radel らにより報告されているが、われわれもこのうち Cyclic method について検討し興味ある成績を得たので、報告致します。対象は正常月経周期婦人 20 例、服用総周期数 80 周期、使用薬剤は Chlormadinone-acetate 0.5 mg で原則として月経開始後 3~5 日目より 20 日間 Cyclic に服用させた。服用中の尿中 Pdiol 値は、月経周期第 18~22 週目に測定し、Combination method と比べ著しい陽性率を示し、内膜所見と尿中 P-diols 値も 1 型(腺構造が比較的増殖期のそれに近いもの)は全例陰性Ⅲ型(20 日以後の分泌像を示すものは)全例陽性となつている。また BBT では P-diols 値との相関は全くなく BBT のみの排卵の有無判定は困難と思われた。また、自覚的副作用も 1 例のみで非常に Combination method より少なく、

ただ破たん出血、Spotting が高率に現われた。頸管粘液では服用中の排卵期頃のものとは正常月経周期の排卵期頃のそれと異なつていた。また、Huhner test においても 2 例陰性 2 例は陽性ながら精子の運動性低下という結果を得た。これらよりなお検討の余地も多々あるが排卵抑制を基礎としない新しい oral contraception の臨床応用の可能性を示唆していると思われる。

追加

水野 和彦(九大・産婦)

Effect を中心に考えると、半量に減じても 100 % であるが、破綻出血の頻度が高く、個人差も含めて経過を観察しながら dose の決定がなされるべきである。

75. 17 α -ethynyl-19-nortestosterone と 17 α -ethynyl-estradiol-3-methyl ether の合剤 S 3800 C 錠の排卵抑制への応用

村上 旭・岡田弘二・東山秀声
小畑 義・岡村 裕
(京都府立医大産婦人科)

われわれは数年前より各種 progestin 剤の排卵抑制への臨床応用を試みているが、今回は 17 α -ethynyl-19-nortestosterone と 17 α -ethynyl-estradiol-3-methyl ether の合剤 S 3800 C 錠の応用成績を報告する。

外来を訪れ、避妊を希望した健康な経産婦 40 名を選び、投与対象とした。投与方法は Pincus 方式により、月経周期第 5 日から 20 日間規則正しく服用させるのを原則とし延周期数 768 周期について検討したが、避妊効果は 100 % であつた。周期日数、消退性出血発来までの日数、および出血持続日数はそれぞれ 27 日、3 日および 3 日にピークが認められた。また投与開始後 12 周期頃まではおのおの日数の短縮傾向がみられ、とくに発来までの日数、ならびに出血持続日数に短縮傾向が著明であつた。経血量は減少すると訴えたものが 47.9 % に認められたが、このことは出血持続日数の短縮と関連している。破たん性出血は 0.4 % に認められた。

投与中の自覚的副作用としては悪心、嘔吐を主とする胃腸障害が最も多く、次いで体重の増加であつた。胃腸障害は投与開始後の比較的早い第 6 周期までに認められるものが大半であつて、その後は投与周期数を延長しても、この症状を訴えるものはほとんど認められなかつた。体重の増加は逆に投与周期数の延長とともに増加する傾向にあつた。臨床諸検査成績は、血液一般検査、尿検査、さらには肝機能、副腎機能の検査においてもとくに異常は認められず、それらの変動は正常値の範囲内であつた。以上、本剤は受胎調節法に要求される条件、す

なわち効果が確実であること、使用法が比較的簡便であること、および副作用が比較的軽度であることなどを満たす薬剤であることから、一応、経口避妊薬として有用な薬剤であると考えられる。しかしなお、投与中止後の詳細な検討が必要である。

76. 経口避妊薬の研究 (1 年間服用後の検査成績中、末梢血検査、出血傾向検査、ホルモン検査について)

藤生太郎・〇松崎日出夫(山口大・婦)

私共は高松、岩国、久留米、岡山で経口避妊薬の臨床成績の一部を発表してきたが今回は 1 年服用後の検査成績の中、末梢血検査、出血傾向検査、ホルモン検査について報告する。(1) RBC, Ht, Hb, Mcv は共に増加し RBC の Size, Shape, Color は正常であつた。WBC は殆んど正常でありその Analyse には著変は認めなかつた。(2) 毛細管抵抗試験には著変なく、出血時間、凝固時間はやや短縮し Clot Observation, Plasma Prothrombin Time, Partial Thromboplastin Time には変化なく、Fibrinolytic Activity は全例正常であつた。(3) Thorn Test, 17-KS, 17-OH には殆んど変化なく、Progesteron は全例追求できなかつたが分泌期の高値は認められず、Estrogen, Gonadotropin にも排卵時の高値は認められなかつた。BMR にはかなりの変動がみられたが、併せて行なつた ^{131}I Resin Test には変化はみられなかつた。経口避妊薬を 1 年間連続服用し上記の検査の結果、われわれの Clinic では殆んど異常所見は認められなかつた。

質問

林 要(神戸大・産婦人科)

Pregnanediol 陰性例で、排卵期前後の時期に一致して estrogen のピークを見る例がありましたか。

座長発言にこたえて。

当然、避妊効果と副作用のかねあいと言うことになりますが、私共の現在行なっている減量投与法の場合 menstrual pattern の確立ということが最も、問題となっている。

質問

楠田 雅彦(九大・産婦)

卵巣を組織学的に検査された結果、全例に primary follicle のみで发育過程の卵胞は 1 つもなかつたというのですが、私共は、ただ 1 例ですが发育卵胞を認めています。これは本剤投与が LH 放出のみでなく、FSH 放出をも完全に suppression するか否かという問題に関連して興味ある問題であると思いますのでこの点に関し

て先生のお考えがあれば御教示下さい。

回答

松崎日出夫(山口大医・産婦人科)

1) 神戸大 林先生回答

個人差が大きく、私共の測定値は 1 人の服用者の連続測定でなく個々の測定ですので、はつきり回答でき兼ねます。

現在高値を示したもののみピックアップして測定しております。

2) 九大 楠田先生へ回答

原始卵胞のみで发育卵胞は認めませんでした。

3) 座長 久保教授へ回答

卵巣の病理組織標本、ゴナドトロピン測定値より中枢性のものが主と考えます。

77. IUD 挿入中のラット子宮の反応について

石浜淳美・〇牧野俊重

(岩手医大産婦人科)

IUD の存在が、妊娠の成立を妨げる事は数多くの研究者が報告しているが、そのメカニズムについてはまだ明白な説明がない現状である。

その一端を観察するために、成熟雌ラットの子宮の一角に IUD として絹糸を挿入して観察した。

じゅうらいいろいろな推測が行なわれているが、その主なものは、子宮内の化学的变化と物理的变化である。

われわれは、その 1 つである内分泌的变化、pH の変化および組織的变化の一部について観察した。

異物の種類によつても pH は異なるだろうが、ラットの子宮内に絹糸を入れた実験では、挿入側と非挿入側の pH には有意の差は認められなかつた。

また性周期の変動は、ラットでは内分泌的にも著明な変動は認められず、IUD を挿入して交尾させても排卵、精子の侵入、卵の輸送などには、IUD 挿入による変化は認められなかつた。

IUD 挿入側では、妊娠が認められないばかりか、脱落、膜胎盤の形成も認められなかつた。

しかし異物の挿入が、なにゆえにラットでは脱落膜の形成を阻害するか、その本態については不明で、目下さらに追求中である。

質問

深崎 千秋(日大・産婦人科)

目下問題になっている IUD について、その避妊機序、転位、脱落、障害等についての発表があつたわけです。時間が 5 分しかないので、ゆつくり皆様の御話を伺う

というわけにまいりませんがまず避妊機序について如何ですか。(発表なし)

では、私から 77 番の方に伺いますが、鼠について、御発表のように IUD をいれない場合について、子宮の一角が妊娠し、他角が妊娠せず、しかも脱落膜変化もおこしていないということがあるでしょうか。

脱落変化は黄体ホルモンの作用によつておこりますから、子宮の一角にこれがおこつて、他角にはおこらないということは極めて奇異に感じられます。これについて如何御考えですか。78 番の方の発表のように IUD をいれていても妊娠したことは、IUD があつても子宮内膜が脱落膜変化をおこしたことを示しています。これは、もつとも、ヒトの場合ですが、鼠や兎について、お話しのようなことがあれば、これは極めて興味あることです。これから大いに研究されてその成果を御発表願いたいと思います。

次にあと 1 分しかありませんが、副作用もしくは、それを回避する点について何か御発言はありますか

(発言なし)

では時間になりましたので、B 群の発表をおわりますが、IUD は日本ではまだ許可されておきませんが、研究は自由ですから、大いに研究されて、その本体を明らかにしていただきたいと思います。

回答

牧野 俊重(岩大・産婦人科)

Ring 挿入側では脱落膜変性は見られない。

78. 避妊ウイング挿入妊娠子宮筋腫の興味ある

1 症例

福田 透・坪井照夫・太田哲夫(信大産婦)

子宮腔内に異物を挿入して妊娠の成立を防止しようとする試みは古くから種々検討されて来たが、本法は経口避妊薬の研究と共に近年、子宮内避妊装置(I.U.C.D.)として再認識され、実際にも各種のものがかなり使用されている現状である。

われわれは最近、避妊ウイング挿入中妊娠の成立をみた子宮筋腫症例と 2~3 のポリエチレンリング除去例(挿入期間 9 カ月~3 年 2 カ月)の内膜所見に接したのでその概要につき報告する。

妊娠症例は 31 歳。3 回経産婦、最終分娩 28 歳。既往歴には特記事項はない。昭和 40 年 2 月避妊を目的に某医より避妊装置の挿入を受け、以後月経周期その他に特別の異常を認めずに 1 年 2 カ月経過した。最終月経は本年 4 月 8 日より 4 日間、悪阻症状なく無月経を主訴に来院。内診所見は子宮の大きさ超手挙大硬度は硬く、凹凸

不平一部軟、子宮腔部リビド色を認め、妊娠反応陽性、レ線撮影によりウイング陰影を認め、ウイング挿入妊娠 3 カ月子宮筋腫の診断のもとに腔上部切開術を施行した。筋腫は体部右下方に突出せる漿膜下筋腫でウイングは前壁脱落膜直下羊膜上に偏在し、胎盤は子宮底後壁に認められ、両者は対称的關係にあつた。組織所見ではウイングに接する脱落膜はフィブリンノイド変性を呈し、円形細胞を主とする多少の炎症性反応を認め、筋層にも部分的な間質性炎症像が認められたが、羊膜、胎盤、胎児には格別の異常はみられなかつた。

また、ポリエチレンリング除去内膜の検索では全般に内膜は萎縮性で特に間質における浮腫と円形細胞の浸潤を併い正常内膜に比してかなりの病的像が認められた。特に出血を主訴とした症例では炎症像の強いものもあり、出血巣を形成していわゆる、機能的出血の所見を認め、また、リング埋没例では内膜の異常増殖等が観察された。

以上、ウイング挿入妊娠子宮筋腫の症例と共に若干の検討成績の概要を報告した。

79. ポリエチレンリングの臨床上より見たる本質的影響

桜林 元夫(横浜市中区)

従来報告されたリングの陥入硬化断裂等は不良材質によるもので、材質ポリエチレンにはかかる障害は無い。Wing の子宮穿孔と血腫、スパイリングの転位と出血、等は型が適正で無い証左であらう。ループ、コイル、ボウの失敗率の多い事(7~18%)は本邦のポリリングの避妊効果上の優秀性を示している(ポリエチレンリングの略、失敗率 0.9%)。適正ポリリングでも、13~77 月装置後に月経延長が突発する(過長月経 8~22 日、12 例、2.0%)、過大あるいは過小ポリリング装置による月経延長は挿入後短時に発生する(3~5 月後、4 例、0.7%)。併し全ての過長月経の組織検査は軽度の内膜増生 5 例、退行変性組織と白血球、リンパ球浸潤 2 例であり、剥脱不全像を示していて、器質的出血(機械的損傷)は見当らなかつた(横浜市内第二病理学教室)。

かかる月経延長(メトロパチーのごとき剥脱不全)は異物装置による間接的影響あるいは本質的影響であらうか。挿入後の過多月経、早発月経(8 例 1.3%)と共に性器の異物排出努力による内分泌の変化が疑われる。併しこの月経異常は多くは自然治癒(9 例 1.5%)、止血剤により治癒(2 例 0.3%)、交換により治癒(2 例 0.3%)、抜去後直ちに治癒(11 例 2.3%)、うち再挿入後順調 3 例 0.5%)である。

臨床的仮説 1: ポリングは子宮腔と子宮底に装着されなければ不妊作用は起きない。これは性器の異物排出作用を応用して避妊効果を挙げていると解釈される。臨床的仮説 2: 排卵前にポリングを子宮に装着しなければ不妊作用は起きない。これはポリング装置子宮では、卵が着床していない事を利用した臨床的技術である(抜去例 93 例, 組織検査 24 例, 内視鏡検査 4 例によれば, 受精卵の着床は無い)。リングの着床妨害説, 早期流産説は果たして医学の進歩もたらしたであろうか。現在は国際的に, 過去の伝説として, 歴史的意義しか感ぜられない。そして卵とホルモンの研究が不妊機転を解明するだろう。

第 12 群 統 計

80. 性生活調査成績

○白井将文・松下鉦三郎・加賀山学
一条貞敏・竹内 陸男
(東北大学泌尿器科)

本邦においてはいまだ性生活についての報告が少なく, その実態も全く不明であり, 不妊患者の性生活にいたっては未知に等しい状態である。そこで私達は某炭鉱労務者 733 人, 某医師会員 900 人並びに不妊を主訴して来院せる患者の内 131 人に対して問診並びにアンケートより性生活様式について調査し比較検討した。その成績は次のごとくである。

(1) 健康状態と性欲の強さの間にはある程度の平行関係が見られるが, 健康であつても必ずしも性欲が強いとはいえない。

(2) 早朝時勃起と性交時勃起の関係は早朝時勃起が消失しても性交時勃起は認められるが, 年齢の推移と共に漸次衰退の傾向が認められた。不妊症群でもほぼ同様の傾向がみられた。

(3) 性交回数についてみると炭鉱労務者群より医師会員群が回数が多く, 欧米人と比較しても何等遜色は認められない。一方男子不妊群では 20 歳代を除いて他の 2 群と比較して大差は認められなかった。

(4) 極致感には特異な成績は認められず若年者および 60 歳代の数例に極致感の欠除が認められたにすぎない。一方不妊群では極致感を欠く者が約 7% に認められた。

(5) 男子不妊症群では妻が現在の性生活に対して平均 18% が不満をいっていることが判明した。

質問

高島 達夫(国立小児病院婦人科)

私共が AID を施行し 2 人まで生児を得た後数年して

自然に夫婦間で妊娠して生児が得た場合精液の状態はどういう機序で改善されたのでしょうか, 栄養問題によるものでしょうか。

回答

白井 将文(東北大学泌尿器科)

① Azospermie の患者で 2 回人工授精後 Spontan に妊娠に成功したがその機転について

答: 睾丸生検で Spermatogenesis が認められなくても他の睾丸組織に Spermatogenesis が残っている可能性があり, その組織がある時期に Spermatogenesis が(どのような機転で起るかは説明できないが)回復し活発化する可能性が充分ある。

② Azospermie の患者にどのような順序で治療するか。

答: 私の教室では症例によつて使用する薬剤はちがいますが一般にいきなりステロイドホルモンを使用することなく, まず V.B₁₂ に, アイカミン, トリヨードサイロニン等を一定期間使用しこれで無効の際は, さらに Gonadotropin, Testosterone 等に進みます。

81. 過去 3 年間の男子不妊症例について

安藤弘・古川元明・町田豊平・鈴木良二
(東邦大学泌尿器科)

昭和 39 年 1 月より昭和 41 年 9 月までの 61 例の内訳は, 昭和 39 年 13 名(1.3%), 昭和 40 年 17 名(1.3%), 昭和 41 年 31 名(2.6%) — () 内外来患者に対する比 — 初診時の年齢は, 総数 48 名中 30~34 歳が 26 名で最も多く次いで 25~29 歳の 10 名, 35~39 歳の 8 名の順である。

結婚後, 初診迄の年数は 3~4 年が 17 例, 5~6 年が 14 例, 2 年未満 10 例で, 6 年未満は 41 例(89.3%)であつた。

精液所見は, 2000 以上はわずかに 2 例で, 2000 万以下は 16 例, 1 万以下は 29 例(60.4%)であつた。

37 例の睾丸生検像は, 造精機能低下型 22 例(59.4%)が最も多く, 精細胞欠如型 9 例, 造精機能停止型 5 例の順であつた。

治療成績では Vitamedin 8 例中 6 例(75%), Gonadotropin 12 例中 7 例(58.3%), Docelan 7 例中 4 例(57%), Primogonyl, Testoviron 併用療法 5 例中 2 例に精子の増加を認めた。

61 例中 1 例(精子数 245 万, 運動率 16.3%)に自然妊娠の成立をみた。

質問

片山 喬(千葉大・泌)

1. 治療前後の睪丸組織像の検索に当って何か指標となるものをかかれていますか。(例えば何らかの組織化学のごとき)

2. 示された症例のうち, Aicamin, Vitamezin を1年間つづけて使用されているものがありますが, 私共はT₃の経験で使用期間と妊娠とは余り関係がないようです。

3. アンケート調査にて無精子症でも妊娠例がみられました。

回答

安 藤 弘(東邦大学泌尿科)

- (1) 特別の規準を設けていない。
- (2) 従来の Spermatogenesis に関する知識の範囲を出ない。
- (3) もう少し慎重な配慮が必要と思う。

追加

男子不妊症の治療上注意すべき2,3の点について

○白井将文・松下鋸三郎・加賀山学
一条貞敏・竹内 睦男

(東北大学医学部泌尿器科学教室)

私達の教室では現在までに約300例の不妊患者を治療して来たが妊娠成功率は15.9%に過ぎない。これら妊娠成功例の大多数は乏精子症であるが15%は無精子症で睪丸生検についても造精機能の認められなかった症例である。このことより一回の精液検査または一片の組織検査で造精機能が認められていないからといって治療を断念し、患者に絶望的な事をいうのははなはだ危険であり必ず一定期間治療を試みるべきである。次に男子不妊症の治療は多くの場合長期にわたるため途中で中止する者も多く、その中止する理由を調査したところ、担当の医師が毎回変るので不安を感じた等医師に対する不満も見られた。そこで現在では5人の医師がSexの問題を専門に取扱っており、この者達が常に患者と密接な関連を持ちながら治療に当たっており、現在では途中で治療を中止する者は殆んど見られなくなった。

質問

小 野(京府医大・泌)

Azoospermia の場合の治療で特に考慮にいたる点は?

回答

白井 将文(東北大・泌尿器科)

私達の教室では Azoospermie の患者に対しても Oligospermie の患者とまったく同じように治療を行なっております。すなわち Azoospermie の患者をも一応 Oligospermie の患者に対するごとくまず各種アミノ酸剤、ビタミンE、甲状腺製剤等の投与より始め最後に性腺刺

戟ホルモン男性ホルモン等の投与を行なうようにしています。

82. 当病院不妊クリニックの妊娠成功例の検討

山本 浩・久布白兼和・高橋美行
手島基之・落 合 寛・長田 宏
丸山 浩(川崎市立病院)

昭和38年当院に不妊クリニックを開設して以来、154例の妊娠成功に達したのでそれらの患者について統計的観察を行なった。

当クリニックで取扱った患者は628例で妊娠率は26.1%である。この中原発性不妊患者は83例であり、その中で3年以上の不妊期間の患者総数175例、妊娠せるもの21例12.1%の妊娠率である。妊娠せる者の年齢分布では原発は24~25歳の者が最も多く、続発では28~29歳の者が最も多く、このピークのづれは当然考えられる事である。妊娠せる154例で何等の治療的手段なく妊娠せるものは原発で83例中35例、続発では71例中52例、実に73.2%が妊娠に移行しているが、これらの中原発、続発あわせて87例中86例は1種類以上の卵管検査を施行せるものである。この事はこの検査が単に検査手段としてではなく、不妊症の治療という面でも大きな意味をもつものと考えられる。描写式卵管通気検査では正常型または攣縮型、子宮卵管造影法では両側通過または片側通過のものが多くのは当然であるが、子宮卵管造影法で両側不通過例中2例は卵管開口術後妊娠せる者で、他の2例および診断不能例は注入量不足等の手技的未熟のため、後に再撮影またはクロモラパロスコープで片側または両側の卵管疎通を確認している。

治療を行なったものは原発および続発あわせて67例である。その中卵管の治療を行なったものは治療通気29例、治療通水を併施せるもの6例、卵管開口術2例となつている。内分泌因子ではグスターゲン投与による治療例が最も多く、ホルモン療法が現在でも不妊症治療の大きな比重を占めている。

質問

農 泉 清(群馬大・婦)

1. 本研究の対象となつた患者の基礎体温のタイプは如何なるものか

2. 攣縮型の通気曲線は原発不妊続発不妊の患者の間で頻度に差があるかまた同一患者に毎回生じるか

3. グスターゲン療法とは具体的にどんな事を行なっているか

回答

長 田 宏(川崎市立病院)

1) BBT は二相性のものが大部分であつた

2) これは初回すなわち診断通気曲線に対する検討である。したがつて反復通気では正常型になつたもののもの可成りあつた。

3) ここでいう卵巣因子とは無月経、無排卵等の排卵障害以外に黄体機能不全患者が多かつたので Gestagen 投与も多くなつた。

第 13 群 そ の 他

83. 胎生期における脳の一部欠損症の実験的研究

中村 和成(神大・医・解剖, 成長機構研)

木花 厚生(神大・医・解剖)

妊娠 8~20 日の Wistar 系ラットを開腹し、胎仔を子宮内に入れたまま、腹腔外にとり出し、hypoxia の目的のため子宮動静脈を短時間鉗圧した後、再び胎仔を腹腔内に戻し、1~6 日間生存せしめた後、胎仔脳の組織標本を作つて観察すると、大脳皮質、大脳核、中脳、橋にわれわれが core と呼んでいる球形の変性部が生じ遂には壊死による小欠損部が生ずることを知つた。この脳の欠損部形成迄の神経細胞の変性過程および欠損部となつた部分がその後どのように変化するかを鍍銀法、Nissl 染色、H.E. 染色により追求すると、神経細胞の変性過程

は凝固壊死の像を呈し、この際 core の周囲に小出血巣が多くみられることを知つた。core の中心部が欠損部となり空洞となつた後、その欠損部の周囲の細胞もかなり強い変性像を呈するものが多くみられ、細胞の分裂像は殆んどみられず、胎生の早期においてもかかる欠損部が他の部分からの細胞により置き換えられる傾向は殆んどみとめられない。

そこで脳の小欠損部に対する他の部分よりの細胞の補填という問題を主眼として、胎生各時期のラット胎仔脳に電気凝固ないし機械的に針をさし込むことにより破壊創を作り、破壊創形成時より逐日的に欠損部周囲組織の神経細胞、神経膠細胞の態度を観察し、子宮動静脈鉗圧による脳の欠損部形成像と比較検討すると、電気凝固ないし機械的に針をさし込むことによる脳の破壊創では周囲神経細胞の分裂像は極めて活発で、欠損部の中心に向つて周囲組織よりの補填が行なわれる像がうかがえる。この像は胎生の早期に欠損部が生じたものの方が明らかで、しかも終脳に比し脳幹部の方が顕著である傾向がみとめられる。

したがつて同じ胎生期の脳の小欠損部形成においても hypoxia によつて生ずると考えられる欠損部と物理的破壊による欠損部ではその後の経過に大きな差異のあることを知り、今後はその理由を究明しようと考えている。

第 66 回 九州医師会医学会

第 7 分科会 不妊学会

(第 11 回 日本不妊学会九州支部総会)

期 日 昭和 41 年 11 月 20 日 (日)

会 場 佐賀市赤松町 佐賀県立図書館会議室

会 長 日本産科婦人科学会 佐賀県地方部会会長 内野総二郎

一 般 講 演

1. 産科領域における尿中 Catecholic amine
と 5-HIAA について

○竹田芽生・佃 篤彦(鹿大・産婦人科)

Catecholic amine (CA) および Serotonin は、いずれもその平滑(子宮)筋に対する作用、または情動との関係などで、最近わが領域においても注目されてきたので、CA として尿中の adrenaline (A) および noradrenaline (NA) を Euler の変法、serotonin 代謝物 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) を Pierce の変法で、妊娠、分娩、産褥、流産時測定したところ、妊娠 A および NA は月数が進むにつれ増量したが、5-HIAA は末期にわずかに増加の傾向を示したほか著差はなかった。分娩ならびに産褥では、A および NA は分娩時最高値を示し産褥 3~4 日で正常に復したが、5-HIAA は分娩から産褥第 1 日にかけ高値を示し産褥 4~5 日で正常に復した。流産では A および NA はともに大多数で高値を示し、症状の軽快するにつれ正常値へと復したが、5-HIAA は情動の不安定な例(63%)で高値を示した。なお諸薬剤による流産治療時のこれらの消長についてもあわせて報告する。

2. 経口避妊薬に関する研究

楠田雅彦・執行律夫・○水野和彦・熊本熙史
立川浩道(九大・産婦人科)

近年合成 Steroid の発展にともない、経口 Gestagens の臨床的応用が広範囲に行なわれている。私達は 1錠中 Etyndiol diacetate 0.5 mg, Mestranol 0.1 mg を含有する混合剤 (SCI 1800) を経口避妊の目的で長期間調査に協加できる特殊地域を選び投与試用中である。

最長 25 周期連続投与例を含めて、のべ約 1,000 周期について避妊効果を観察するとともに、その副作用につ

いて消退~破綻出血、自覚症状などの臨床所見のほか血液性状(血球数、凝固時間、血清電解質)、肝機能(BSP, TTT, GOT, GPT)、腎機能、内分泌機能(子宮内膜組織像、Vaginal Smear, CM, 17-KS, 17-OHCS, Estrogen, LH, Pregnanediol, Thorn Test) などについて検討を行なった。なお、投与中止後の性機能の回復状態について、基礎体温曲線、子宮内膜組織像等により検索を行ない、また妊娠分娩例についても観察したので報告する。

3. Conjugated estrogen による排卵誘発効果

楠田雅彦・○納富廉正・熊本熙史
(九大・産婦人科)

従来 Estrogen の衝撃的投与は人ならびに動物の間脳一下垂体系に対し Positive Feedback として働き LH の多量放出がうながされ排卵が惹起されるのであろうといふことは各分野にわたる多くの報告によつてほぼ確められている。

われわれは散発性無排卵周期 2 例、持続性無排卵周期 6 例、無月経 I 度 19 例、II 度 9 例に結合型 Estrogen (Premarin) を静脈内に投与し、その排卵誘発効果を臨床的に観察した。

ついでその一部について尿中 LH を免疫学的に測定し、Premarin 投与後の LH 値と排卵誘発効果との関連性について検討した。

また種々療法によつて排卵を誘発し得なかつた 6 例に Premarin 内服錠 1 日 1 錠を 30 日間投与で priming し、Gonadotropin 療法(PMS+HCG)を行ない、その効果についても検討を加えた。

4. 当教室最近 2 年間における不妊婦人の統計的観察

○楠田雅彦・執行律夫・納富廉正
福嶋恒彦(九大・産婦人科)

いわゆる不妊症は、現在なお産婦人科領域における治療対象として大きな分野をしめている。わが教室においては約 7 年前より本症に積極的に対処するため不妊症外来を設置し、可能な限り系統的な検査を施行しつつ、治療法の改善、治療成績の向上につとめている。

今回は、最近における本症の実態を把握する一環として、1964、1965 年の 2 年間に当科を受診した患者総数 10,582 名の中から、育児希望を主訴とするもの、また現在は希望しなくとも児の無いもの 1,140 名を pick up し、検査成績、治療をも含めて種々の角度より総括的に検討を加え、今後の治療指針にしようを試みたのでその結果について報告したい。

5. 子宮卵管アレルギーと不妊に関する研究

○大谷善彦・鏡 輝雄・飯野 宏
井上俊司(熊大・産婦人科)

抗原の注射によって感作免疫されたモルモットの子宮は、抗原に接すると強収縮が起るが、経腔的に抗原を注入した動物でも同様の反応がみられる。したがって、婦人が性交の結果、もし子宮や卵巣が感作されるならば、かかる臓器が精液蛋白に接した場合も同様の反応が起るのではないかと想像され、もしこれが起るなら、これは卵管の疎通障害や流産の原因となり、不妊の原因として重要ではないかと考えられる。

われわれは、不妊婦人に、このような子宮卵管の精液蛋白に対するアナフィラキシー様収縮がみられるか否かを検討するため、まず Atonin を子宮内に注入して Rubin test を行なった時、強い収縮が起った。次いで精液から収縮物質を含まない分画を分離し、これを用いて同様の実験を試みた所、大多数の症例では反応がなかったが、2 例では強反応がみられた。したがって子宮卵管アレルギーは、不妊原因として重視すべきではないかと考えている。

6. 精子運動と亜鉛に関する研究

斎藤 完吾(鹿大・泌尿器科)

睪丸、副睪丸、精管、精液中の精子の亜鉛を定量し精子の亜鉛含量と精子の運動性について報告する。

7. 男子不妊症の治療成功例

牧 角 格(鹿大・泌尿器科)

鹿大泌尿器科における昭和 31 年から昭和 40 年迄の 10 年間の男子不妊症患者は 178 例である。最近 HCG, PMS 大量療法を行なうようになってから、妊娠成功例を数例得たので、治療法と併せて報告する。

欧米学会報告

1. アメリカにおける Reproductive Physiology に関する研究の状況

楠田 雅彦(九大・産婦人科)

演者は 1964 年秋より、アメリカ合衆国、ボストン近郊の The Worcester Foundation for Experimental Biology における training program に参加し、終了後引続いて同研究所において研究生活を送る機会を得た。その間において出席したいくつかの内分泌関係の学会や、研究所内での conference において見聞した最近の欧米における reproductive physiology~endocrinology に関する研究の動向の一端を紹介したい。

また、演者は同研究所において、妊孕現象におよぼす sex steroid (特に estrogen) やそのほかの薬物の影響について 2~3 の観点から研究を行なっていたのでその概略についても併せて報告したい。

2. 第 5 回世界不妊学会 (於 Stockholm) に出席して

大谷 善彦(熊大・産婦人科)
(九州厚生年金病院)

本年 6 月 16 日から 1 週間にわたり、Stockholm で、第 5 回世界不妊学会が開催されたが、これに出席する機会を得たので、その模様を報告する。

会長は、ナポリ大学(イタリア)の Tesauro 教授で、全世界から 235 の演題が寄せられ、4 つの会場で研究発表が行なわれた。

演題は“不妊”に関するものと、“避妊”に関するものに 2 大別され、前者は次の 9 項目に分類された。

(1) Control of ovarian morphogenesis, (2) Sterility of tubal origin, (3) Normal and disturbed nidation, (4) Morphology of spermatozoa, (5) Motility of spermatozoa, (6) Ascent of spermatoid, (7) Immunological problems in reproduction, (8) Treatment of subfertile

日本からの出題も 8 つを数え、私もいわゆる精子免疫に関する研究発表を行なった

避妊に関しては、経口避妊薬と IUD (避妊リング) の演題が最も多かった。

第 11 回 日本不妊学会九州支部総会評議員会報告

期 日 昭和 41 年 11 月 19 日 (土)

場 所 佐賀市松原町楊柳亭 午後 0 時 30 分～1 時 30 分

出席者 (敬称略順不同)

(福岡県) 古賀康八郎・重松俊・宮原通顕

(長崎県) 三谷 靖・今村臣正

(熊本県) 加来道隆

(鹿児島県) 森 一郎・町野碩夫・岡元健一郎

(宮崎県) 郡 嗣彦・日高英幸

(大分県) 安部新太郎

(佐賀県) 内野総二郎・植木貴明・植田健治・中尾泰

三

世話幹事 上野茂男・迎 俊彦・馬場常澄

報告並びに協議事項

1. 昭和 40 年度九州支部会計報告

宮崎県から提出されていた資料に基き説明の上承認された。

2. 昭和 41 年会費納入状況

第 11 回 日本不妊学会理事会評議員会出席報告
内野九州支部長説明

(1) 昭和 40 年度会計報告並びに 41 年度予算について

(2) 本部会費の値上げ決定について (42 年度分から年額 1,500 円) ただしその中から 200 円宛をブロック支部に還元支給すること

(3) 会費徴収方法について

第 10 回九州支部評議員会の決定に基き会費の徴収入退会手続き等は本部で取扱われたいとの要望が提出されてあったので種々論議されたが諸般の事情によって当分現行通りブロック支部に依頼することに決定した。

(4) 次期本部総会開催地決定 (福島)

(5) 次次期昭和 43 年度総会開催地は順位によると九州となっていたが、本件については本月 (11 月 19 日) 開催の九州支部評議員会で協議の上回答することとして保留していたが、当日の協議の結果では、

(1) 開催地 久留米 } と決定しこれを本部宛
(2) 会長 久大重松教授} 報告することになった

(6) 其他 ① 会則を変更して支部を設け本部と直結させて現在のブロック支部はこれを各県支部の連合体とすることが本会拡大強化に便であると思うので本部で充分再検討されたいこと。

② 本部並びに支部役員の名籍、会則其他重要会務については 1 年 1 回宛位は雑誌に掲載されたいこと等内野理事から要望した。

4. 次期九州支部総会開催地、開催時期、会長について

開催地は大分県、会長は安部新太郎博士、開催時期については、次年度九州医学会長と相談の上改めて連絡したい。

5. 次次期九州支部総会開催地について

順番としては次次年度九医学会開催地の長崎ということになるのが殆んど同時期に久留米で本部総会が開催されるのでこの件は改めて協議することになった。

6. 次年度本部理事、評議員の改選に伴う支部の推薦について

(1) 本部理事は申し合わせにしたがつて協議したが産婦人科関係から熊大加来教授 (任期 2 年) 泌尿器科畜産科関係から久大重松教授 (任期 2 年) 次年度の安部九州支部長 (任期 1 年)

(2) 評議員については、産婦人科関係、泌尿器科関係畜産科関係からそれぞれ候補者を各県世話入宛推薦しこれを安部次期支部長宛に報告し、支部長名で本部宛推薦することになっているので新年度早々改めて右手続きを願うことに決定した。

7. 次年度会費値上げに伴う支部並びに各世話県宛への還元支給について

内野理事は本部会費 1,500 円に増額承認の条件として各ブロック支部への還元支部支給額を

200 円宛とすることを提案し全員の承認をうけたがさらに九州支部としては其 200 円の中から 100 円宛を各世話人に事務費の一部として還元

支給することを提議し、出席全員の承認があつてこれを決定した。

第 42 回 日本不妊学会関東地方部会

日 時 昭和 41 年 12 月 14 日

場 所 森永本社ビル新館 6 階

1. 精管石灰化症の 1 例

駒瀬元治・根岸壮治

(東京医科歯科大学・泌尿器科)

症例は 48 歳、会社員。主訴は血精液。

現病歴には来院前日、精液に血液の混入しているのに気付いたが、射精時に疼痛、不快感はなかった。夫婦関係は平均週 1~2 回ある。

既往歴としては 10 年前に淋菌性尿道炎に罹患している他は結核性疾患、糖尿病、高血圧に罹患したことはない。梅毒反応は陰性である。

家族歴に特別なことはないが、18 歳、15 歳、12 歳の 3 児がある。

初診時所見、身体的に特に異常を認めない。

精液は淡い赤褐色を帯びた乳白色で、多数の赤血球をみとめるが、白血球は極くわずかで、活動性の乏しい精子がわずかにみられた。

レントゲン像では骨盤腔に直径 4 mm、右 8.5 cm、左 6 cm の長さの牛角状の石灰化像をみとめ、精囊腺撮影で石灰化が精管にあることが確認された。精囊腺・射精管は正常に描出された。

全麻下で石灰化した精管と精囊腺の一部を切除した。組織学的検査では精管の筋層に著明な石灰化がみられるが、管腔上皮には異常がみられなかった。精囊腺に関しては全く正常で、石灰沈着はみられなかった。

術後経過は順調で、精液に血液の混入はみられなくなった。

末子出生後、12 年間妊娠の成立をみなかつた点、本症と血精液および乏精子症との関係について検討した。

質問

片 山 喬(千大・泌)

Wershub に Monograph に male impotence の原因の一つとして本症があげられておりますが文献上 Impotence との関係は如何でしたでしょうか。

根 岸(東医歯大・泌尿器科)

① われわれの症例は平均週 1~2 回の夫婦関係を持つている。

② われわれのしらべた範囲ではとくに精管石灰化症とインポテンツの関係を強調した論文はみられなかった。

2. 男子不妊症の統計的観察

百瀬剛一・片山 喬・深谷邦男・外間孝雄

(千葉大学泌尿器科)

昭和 33 年より 41 年 8 月迄に当科外来を不妊を主訴として来院した 479 名に関し、統計的観察を行なつた。うち男性側に不妊原因のあると思われる者は 342 例でこのうち造精機能障害が圧倒的に多い。これらに対してアンケートにより妊娠の有無の回答を求めた所 54 例に妊娠成立をみたことを知つた。ただしうち 2 例は AID によるものである。

治療法別では Gonasteme, Ts, Vitamin E 等が好結果を収めた。

質問

松本 清一(群大産婦)

私共が以前農村で不妊夫婦の調査をした時出かせぎをする夫に男性不妊が多いような印象を得たが、そういうことは気付かれなかったか。

質問

仁 科(慶大婦人科)

Olizospermie の妊娠例について AIH を実施した成績はどうでしょう？

質問

林 基之(東邦大学)

淋疾がかなり多いようですが、田舎では現在性病が蔓延しているのでしょうか

回答

片 山 喬(千大・泌科)

① 松本先生に対し
出稼ぎ者に関しては特に調査していないので明らかでない。

② 慶大の仁科先生へ
AIH による妊娠は含まれていない。

③ 林先生に対し
淋疾の既往を有するものは 370 例中 30 例であった。

3. 人工授精児の身体知能発達について

飯塚理八・大井美智江・仁科進弘
(慶応大学産婦人科)

AID により 1 児を得ても、夫が無精子症またはそれに類似的精液状態では、2 児目を自然に妊娠することはできない。すでに当院不妊外来で AID を実施して以来 18 年になるが AID により 2 児目を希望するものが 290 例にのぼっている。

今後われわれは児童心理学専攻の山口氏と共同で、AID 児の知能および身体的発育の調査を実施した。知的発育調査は IQ では田中ビネー個人テスト法を用い、DQ では津守、稲毛等による乳幼児精神発達質問法を用いた。

2 児目希望者中の 49 例の IQ 調査は凍結保存精子による AID 児も含めて最下位は IQ 83、最上位は IQ 153 で平均値は 111.7、標準偏差は 18.1 であった。同じ田中ビネー個人テストによる標準曲線に比して AID 児のそれは IQ 上位に偏している。

また IQ 上位の累積度数分布をみると IQ 120 以上は標準 18% に比し AID 児では 30% であり、IQ 100 以上は標準 50% に比し、AID 児は 85% の多きに達している。

次に身体発育では厚生省の昭和 40 年度発表による統計を標準として AID 児の分布を見ると身長体重共に平均より上位に位するものが多く、身長では 72.5% のものが、また体重では 60% のものが平均以上の値を示した。

特に凍結保存精子による AID 児 9 例については、IQ 113 (精子保存日数 1 日、以下カッコ内は精子保存日数を示す)、IQ 116 (53 日)、IQ 103 (4 日)、DQ 108 (33 日)、DQ 100 (11 日)、DQ 113 (93 日)、DQ 153 (43 日または 6 日)、DQ 99 (11 日または 63 日)、DQ 114 (28 日) となっており、凍結保存精子によるものでも決して一般に比して劣るものではない。また身体発育についても平均またはそれ以上を示すものが多い。

質問

松本 清一(群馬大産婦)

調査例は東京在住者だけか、またその社会的階級はどうか、

AID を希望するものの中には下層階級のものは殆どないと思われるので、IQ を全国平均と比較することには疑義があると思う。

回答

仁 科(慶大婦人科)

調査例は AID 2 児目希望者にかぎられ多くのものは関東地方の者ですが、関西地方のものも調査に応じております。

AID によらず、慶応に来院し分離したものの児についての知的発育調査は現在調査中です。

4. 精液免疫における卵輸送

高橋 琢磨(横浜警友病院)

精液免疫をほどこせる家兎の受胎率が著明に減少することが知られているが、その現象の解明を卵の輸送の面より追求した。すなわち、2 週間の間隔を置き 4 回、同種雄家兎の精液を皮下注射して Hemagglutination-Test で極めて高い抗体価を得た後の雌家兎を用いて、Orcini の Cleaning-Test を行ない dissecting microscope で直接に卵の数、位置を確認し、次の結果を得た。1) 排卵数は免疫家兎も正常家兎も殆んど変りない。2) 卵の再発見率は、正常家兎に比し、免疫家兎では著明に減少している。3) 卵の進捗速度は、正常家兎に比し、免疫家兎では著明に速く、一部ははやばやと膈に到着してしまう。このため、卵管内における精子との出会いの機会が少なく、受胎率の減少の一因となつていと思われる。

質問

林 基之(東邦大学産婦人科)

1) 卵管の卵輸送についての Estrogen 環境については、齧歯類でも種属特異性のあることが認められていますが、精子免疫をすると、卵管運動がどう変るかはこのホルモン環境との関係がありはしないか。

2) 卵管内卵の速度がはやくなりますが、子宮内異物によつてヒトと異なつて齧歯類では子宮腔内にある精子群も何等かの影響を卵管に及ぼすと思われますが、もし精子免疫されたとなると、子宮腔内から卵管に行く精子群も影響されて、卵の輸送速度がはやまるのではないか。

以上の点をお尋ねしたい。

追加

沢田 喜彰(実験動物中央研)

同一処置を用いた実験では、受精および受精卵の初期発育に差はなく、着床時に著明な阻害はみられた。した

がつて、精子上昇阻害はむしろ、生物学的に意義が少なく、本報告に見られる卵輸送に対する免疫の影響を詳しく観察する必要がある。

5. 凍結人精子の運動性と呼吸

沢田 喜彰(実験動物中央研究所)

1866 年の Manteggaza の実験以後、ヒトの精子が、他の動物精子とは異なり例外的に超低温への冷却に抵抗力をもち、運動性を維持しうることが、度々記載されている。併し、凍結保存された人精液による従来の人工授精の成績は、必ずしも良好とはいえない。1953 年以後グリセリンで処置された人の精液の冷却、融解方法に関する改良が企てられているが、これらのすべての実験が、融解後の精子の運動率または Blom の生死判別染色のみを、判定基準として用いていることは注意されるべきである。加えて、超低温に凍結されるまでに、精子が通過する温度域によって、惹起される危害はそれぞれ異なると思われるが、これらの各温度域での危害因子に対する人精子の特異的な反応は、未だ詳細に検討されていない。

1966 年、演者は、凍結保存精液を用いて 28 例に授精を行ない、14 例に妊娠成立をみたが、供給者別に検討された精子の融解後運動率と妊娠成立回数との間に何らの相関も認められなかつた。したがって、こうした問題についての種々な観点からの研究は、将来の凍結精液応用の基礎として重要と思われる。この目的で企図された一連の実験のうち、今回は、 -85°C に到る迄の数種の温度域と、いろいろの速度で冷却した後、並びに、 -85°C から異なつた速度で融解した場合の人精子の運動性と呼吸について観察した成績した成績を報告する。観察された温度域は、室温より 0°C 、潜熱発生時、潜熱発生後 -30°C 迄および -30°C より -85°C である。各種の冷却速度は、Linde 社の Biological Freezer を用いて得た。その結果、氷点以上の温度域での急激な冷却は人精子の運動性よりむしろ呼吸に対してより大きい危害をもたらすことが判つた。本実験成績によつて、凍結方法としては、従来主として用いられた急速法でなく温度域によつて急速法と緩徐法を組合せた方法が必要があることが示唆された。

質問

林 基之(東邦大学産婦人科)

凍結人精子による人工授精の場合、何か不利な環境によつて性比において男性の方が多くなるような気がしますが、如何でしょうか。

私の方でも、人卵を含め、哺乳類卵が温度変化をうけ

ると処女分割をする例を知るのでありますが、これも異常卵と認めざるを得ません。その点お聞きします。

質問

尾島信夫(慶大)

人工授精による出生児の性比については、慶応でも実験の初期には男性が多かつたが、精液保存方法の進歩につれて男性比が下つて来たようで、精子に対する不利な条件が男性比を高くするという傾向があるかのような感じが。

6. 卵巣楔状切除術例の検討

内出和子・海老根伊佐子(東邦大学産婦人科)

最近 3 年間に当教室において行なつた卵巣楔状切除術例の内、3 カ月以上予後を追求め得た症例は 52 例であつた。適応となつたのは月経異常を主訴とし各種のホルモン療法を試みるも排卵または妊娠成立に至らなかつたもの 32 例、月経異常は伴なわないが不妊を主訴とし、クルドスコピー、HSG などで卵巣腫大、多発のう胞卵巣を認める他は不妊因子の認められないもの 13 例、卵管形成術の際卵巣の変化を認めたもの 9 例あり、20 歳から 39 歳までのいずれも挙子希望の婦人である。

52 例中 17 例が妊娠し、15 例が排卵するようになった。妊娠成功例 17 例中、9 例は正常分娩し、7 例が現在妊娠中であり、1 例が胎状奇胎となつた。本法有効例では術後 1～2 カ月以内に効果のあらわれるものが多く、半数以上 6 カ月以内に反応を示している。

不妊期間の短いものに有効率が高いように思われるが、10 年不妊の患者でも妊娠に成功している。年令的には 30 歳以前のものに有効例が多く、卵巣の大きさとの間には大差は認められなかつた。組織学的には白膜の肥厚、内葉膜細胞の増殖を示すものが多く、間質の線維化が強いものは予後が悪いように思われた。17-KS、17-OHCS 値は有効例と無効例の間に大差は認められなかつた。6 例にエストロゲン高値を認めたが内 4 例が術後エストロゲンの減少を示した後妊娠し、1 例が排卵性を獲得した。卵管形成術を併用したものでは 9 例中 1 例が妊娠に成功した。

多発卵胞卵巣を示す 52 例の不妊患者に本法により 61.5% の有効率を得た。不妊を主訴とし、月経異常を伴ない、卵巣腫大を認め、各種ホルモン療法に奏効しないものに本法はかなり高い有効率を示すように思われる。

質問

松本 清一(群大)

卵胞から採取された卵に形態学的な変化は何か見られなかつたか。

質問

中嶋 唯夫(日赤産院)

治療効果がないこともあるという本法実施適応の基準は如何、この場合の治療に抵抗したというのはどの程度か。

何れの治療効果も認めない高度の症例に手術を試みているが、白膜肥厚が著しく困ることが多いので以上について質問した。

楔状切除単独でよいか、他の療法の併用を考えないでよいか、GTH-Kur 併用を推奨しているものもあるが、

手術時の所見で処置を行なう場合、肉眼的にどの程度から polycystic ovary とするか御教示願れば幸である。

質問

斉藤 幹(東邦医大)

Ovary の cystic changes について Polycystic ovary の他に klein cystische Degeneration という名称があるが、両者は卵の形態上より見て相違があるか。

回答

Polycystic ovary で、卵胞卵が容易に多数得られる例は予後がよいようです。

しかし、この卵が果して正常の状態にあるかどうかは慎重な検討を要すると思います。

楔状切除による排卵機序は説明が中々むずかしいと思います。

Polycystic degeneration といわれる例は少なく、Polycystic ovary という方がいいとは思いますが、病理解剖的には degeneration という言葉を残すべきでしょう。

7. 各種ステロイドの排卵抑制に関する比較考察

沢崎千秋・高木繁夫・吉川光夫
前田 勇・長倉 基・津端捷夫
川村俊夫・草野重信・藤井尚文

(日大産婦人科)

活性黄体が月経周期並びに妊娠時の排卵を抑制することを応用した、黄体ホルモンによる排卵抑制法は、その投与方法に検討が加えられ、目下 Combination method と Sequential method の二つの方法が利用されている。そこで目下集計並びに検討の終わった Norethisterone 5 mg+Mestranol 50 γ 投与群 1112 周期、Norethisterone

2 mg+Mestranol 100 γ 投与群 153 周期、Megestrol 4 mg+EE 50 γ 投与群 348 周期、の Combination method と Mestranol 80 γ 15 日目、次いで Mestranol 80 γ +Mestranol 2 mg 5 日間投与群 535 周期、Mestranol 80 γ 11 日間投与、ついで Mestranol 80 γ +Chlormadinone 2 mg 10 日間投与 105 周期の Sequential method の各群につきその排卵抑制効果と服用成績について iatrogenic な立場から肝機能、血液系、甲状腺機能、体内性ホルモン、性器系に及ぼす影響を検討した。実験周期日数は Combination method に比して Sequential method ではやや長く、消退出血発来迄の日数は実験周期数増加に伴ない、いずれの群においても延長する傾向が認められるが、特に Sequential において著しい。消退出血持続日数は実験周期数の増加に伴ない短縮する傾向が見れるが、Combination method において特に著しい。破綻出血、無月経は服用開始後比較的早期に多少認められた、基礎体温曲線において排卵型を示すものは Sequential method あるいは megestrol 投与群に少数認められた。副作用では各群とも実験当初に胃腸障害等消化器症状の発現を認め、また Sequential method においては帯下感がいずれの服用周期においても持続的に高い。肝機能については Combination method、Sequential method の間に著しい相異点は認め難く、CCF 異常値発現、血清総コレステロール上昇、BSP の停滞傾向がいずれの実験群においても認められたが、膠質反応、血清トランスアミナーゼ、血清アルカリフォスファターゼには著変を認めなかつた。血液系、甲状腺機能には著変が認められず、また尿中ホルモン動態においては Pregnanediol 量の減少を認めたが Total Estrogen 量は Combination method でより減少傾向が強い。17-KS、17-OHCS には変化は認められない。子宮内膜スミアにおいては服用ホルモンの種類によつてその影響が異なることを認めた。

質問

尾島 信夫(慶大)

肝障害は投与の持続につれて強くなるものでしょうか。そうするとおおよそ何サイクルぐらいであらわれますか

質問

甲状腺機能に関しては障害は如何でしたでしょうか、

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 12 巻 3 号

昭和 42 年 6 月 25 日 印刷

昭和 42 年 7 月 1 日 発行

編集兼
発行者 芦 原 慶 子

印刷者 向 光 枝
東京都品川区上大崎 3-12-15

印刷所 一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎 3-12-15

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 (762) 4151 内線 62

振替口座番号 東京 93207