

Japanese Journal of Fertility and Sterility

April 1968

日本不妊学会雑誌

第 13 卷

第 2 号

昭和 43 年 4 月 1 日

目 次

原 著

norethindrone と mestranol の合剤 (S-3800 c錠)  
 の経口避妊に関する研究……………徳田 源市, 他…1

閉経期婦人尿中 Gonadotropin (HMG)  
 による排卵誘発成績について……………平野 睦男, 他…12

わが教室における昭和36~40年の外来不妊統計……………徳田 源市, 他…20

人工妊娠中絶直後の経口避妊薬投与  
 (Sequential method) について……………飯塚 理八, 他…29

17  $\alpha$ -ethynyl-4-estrene-17  $\beta$ -ol (Lynestrenol) に関する研究……………徳田 源市, 他…34

子宮の運動性に関する実験的研究  
 1. ラットの性周期と摘出子宮の運動性について……………佐久間勇次, 他…44

男子不妊症の研究 (第5報)  
 男子不妊症の臨床統計的観察……………外 間 孝 雄…49

男子不妊症の研究 (第6報)  
 Vitamin E 及びエルカ酸の造精機能に及ぼす  
 影響に関する実験的研究……………外 間 孝 雄…59

総会抄録……………67

## CONTENTS

Study on the Norethindrone-Estrogen in Oral Contraception .....		
.....G. Tokuda, A. Murakami, S. Higashiyama, T. Obata, H. Kobayashi, H. Ota, S. Kizu, T. Okamura.....	1	
Ovulation and Pregnancy after HMG Therapy.....	M. Hirono, K. Takahashi, T. Yoshida.....	12
Statistical Analysis on the Sterility.....	G. Tokuda, A. Murakami, T. Obata, H. Fujita.....	20
Clinical Studies on the Administration of Sequential Legimen to Women Following Artificial Termination of Pregnancy.....	R. Iizuka, H. Hosoya, M. Saga.....	29
Clinical Evaluation of a New Oral Progestin —17 $\alpha$ -Ethyanyl-4-Estrene-17 $\beta$ -ol (Lynestrenol).....	G. Tokuda, H. Okada, A. Murakami, S. Higashiyama, S. Kizu.....	34
Experimental Studies on Uterine Motility I, The Relationship of Spontaneous Motility and Estrous Cycle of the Excised Uterus in Rats.....	Y. Sakuma, T. Watanabe, T. Endo, K. Hirano, Y. Ishijima.....	44
Study on Male Infertility (V) Clinico-Statistical Observation of Male Infertility .....	T. Sotoma.....	49
Study on Male Infertility (VI) Experimental Study on the Effect of Vitamin E, Erucic Acid on Spermatogenesis .....	T. Sotoma.....	59



# 総会予告(第2回)

第13回 日本不妊学会総会は下記のように開催されます。

開催期日 昭和43年10月10日(木), 11日(金), 12日(土)

開催会場 福岡県久留米市 商工会議所会館

学会 I 特別講演

- 1) 精巢 Leydig 細胞の電顕レベルに於ける細胞生理
- 2) 家族計画と人口問題
- 3) 超低温下並びに極低温下における家畜精子の生存性とその利用

II シンポジウム

- 1) 男子不妊症と内分泌腺相互の関係
- 2) 女子不妊症の治療について

III 一般講演

演題申込締切 昭和43年7月31日

演題申込資格 本会会員に限ります。会員以外の方(共同発表の方も)は演題申込みと同時に43年度会費を払って会員となつて下さい。

演題申込み方法 400字以内の講演内容要旨を添付して下さい。

注意

- 1) 同一の教室又は病院からの出題多数の時は順位をつけて下さい。
- 2) 図表はすべて 35 mm のスライドといたします(10枚)
- 3) 演題は書留便として下さい。
- 4) 演題の採決は会長に一任させていただきます。

演題申込先 福岡県久留米市旭町 67

久留米大学医学部泌尿器科学教室 TEL ③ 2171

内線 364

重松俊宛

宿泊申込 宿泊申込みおよび観光案内等は最終予告に添付しますので個人別に申込み下さい。

第13回 日本不妊学会総会会長

重松俊

# norethindrone と mestranol の合剤

## (S-3800 c 錠) の経口避妊に関する研究

### Study on the Norethindrone-Estrogen in Oral Contraception

京都府立医科大学産婦人科学教室

徳田 源 市	村 上 旭	東 山 秀 声
Genichi TOKUDA	Akira MURAKAMI	Shusei HIGASHIYAMA
小 畑 義	太 田 宏	小 林 仁 也
Tadashi OBATA	Hiroshi OTA	Hitoya KOBAYASHI
木 津 収 二	岡 村 裕	
Shuji KIZU	Yasushi OKAMURA	

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto  
Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

19-norsteroid 系の norethindrone 2 mg と mestranol 0.1 mg の合剤 S-3800C 錠を経口避妊の目的に使用した。投与対象として避妊を希望した健康な経産婦41名をえらび、月経周期第5日より連続20日間投与するのを原則とし、延 975 周期にわたり field trial を行った。最長投与周期数は30周期であり、実験中1例の妊娠もみられず、その避妊効果は100%である。投与中の周期日数、出血持続日数、経血量は投与前のそれらと比較していずれも減少し、また出血発来までの日数は投与終了後3~4日にみられるものが最も多い。破たん出血は0.4%にみられたが、無月経例は認められなかった。自覚的副作用としては胃腸障害が最も多く4.6%であったが、この症状は投与開始3周期までにおこる頻度が高い。臨床諸検査を定期的に行ったが、steroid 投与中にみられることがあるBSPの貯溜、血清 transaminase の上昇は1例にみられたのみである。心、副腎、腎機能に異常が認められた症例はなかった。

#### I はじめに

活性黄体が存在するために妊娠時の排卵が抑制され、また動物に黄体ホルモンを投与すると排卵が阻止されることは古くから知られている。この事実にもとづき動物を人工的に偽妊娠の状態におくことにより排卵が抑制され、したがって妊娠の成立が阻止されるであろうと考えられた。1956年 Pincus らにより臨床的に Progesterone を経口的に用いて排卵を阻止し、避妊の目的を達成する試みがなされ、国際家族計画会議においてその成績が報告された。その結果 Progesterone の避妊効果は認められたが、その後の追試により避妊効果をあげるためには大量の Progesterone を必要とし、また副作用のあることや高価につく点で実際的な利用価値は低いとされた。

しかし近年の steroid 合成化学の発展に伴って経口投与でも強力な黄体ホルモン様活性を示す 19-norsteroid 系の Progestin を始めとして多くの種類の Progestin が開発され、さらにこれらの経口合成 Progestin の多くのは動物実験において下垂体 gonadotropin を抑制

する作用を示すことが認められるにいたり、様相が一変した。また Rock, Pincus, Garcia<sup>1)</sup> により 17-ethynyl-19-nortestosterone, norethynodrel, 17-ethyl-nortestosterone の 19 norsteroid が正常婦人の排卵抑制効果を示すことも認められ、かくして合成 Progestin は広く経口避妊の目的に応用されるようになった。現在これらの Po-rgestin は排卵抑制効果の増強、あるいは規則的な月経様出血の発来などの目的のため一般に estrogen と同時に投与されている。

われわれも数年前より多くの Progestin-estrogen 剤の経口避妊への臨床応用を試みているが、今回は Fig. 1

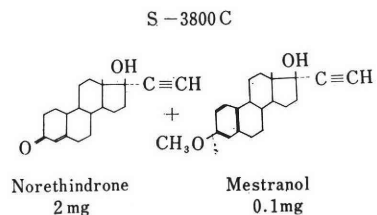


Fig 1

に示すような 1錠中に19-nor-steroid 系の 17 $\alpha$ -ethynyl 19-nortestosterone 2 mg と合成 estrogen 剤である17  $\alpha$ -ethylestradiol-3-methylether 0.1mg を含む製剤, S-3800C 錠についての臨床成績を報告する.

## II 実験方法

### 1) 投与対象

本学産婦人科外来, 宇治病院産婦人科外来, および島津病院母親相談室を訪れ避妊を希望した健康な経産婦に対し, 投与前に実験の主旨をよく説明した後月経周期がほぼ整調で基礎体温曲線が 2 相性を示すものを選び対象とした.

投与前に過去の避妊方法, 既往症, 月経周期, 持続日

Table 1

Cycle Number	No. of Patients	No. of Cycles	Number closed out
1	1	41	1
2		40	
3	1	40	1
4		39	
5	1	39	1
6		38	
7		38	
8	1	38	1
9		37	
10		37	
11		37	
12	2	37	2
13		35	
14	1	35	1
15		34	
16		34	
17		34	
18		34	
19		34	
20		34	
21		34	
22		34	
23		34	
24	11	34	7
25	2	23	2
26	3	21	3
27		18	
28	6	18	6
29		12	
30	12	12	12
Total	41	975	37

数, 経血量, 月経時障害, 妊娠回数, 分晩, 流早産, および人工妊娠中絶等を精査し, 婦人科的疾患についてもしらべた. 投与対象婦人の年齢は 23~40 才, 平均 29.2 才であり, 既往妊娠回数は平均 4.7 回, 分娩回数は平均 2.0 回である.

### 2) 投与方法

Pincus 方式により原則として月経周期第 5 日目より第 24 日目まで S-3800 C錠を 1 日 1 錠, 連続 20 日間投与する Combination method によった. 本剤投与開始後は基礎体温測定の励行, また毎月 1 回必ず受診せしめ, 基礎体温曲線, 副作用などを診査し, 年 2 回の精密諸検査を行なった.

## III 実験成績

### 1) 投与症例の分布

投与症例の分布は Table 1 に示すように 41 例, 最長投与周期数は 30 周期, 延周期数は 975 周期である. そのうち 12 周期以上の投与症例数は 37 例, 24 周期以上のそれは 34 例である.

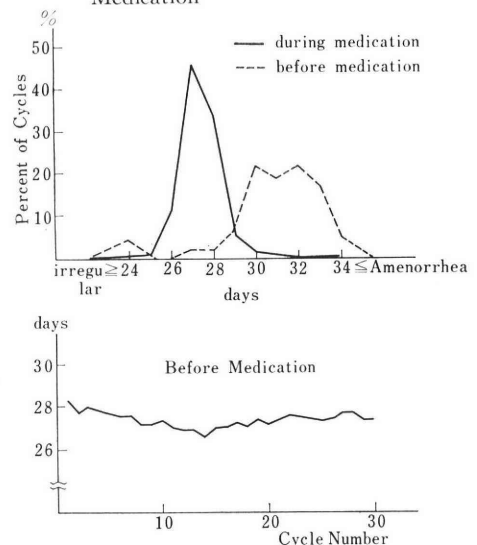
### 2) 避妊効果

実験観察期間中, 投与の間に避妊に失敗し妊娠した例は 1 例も認められず, したがって避妊効果は 100% である.

### 3) 周期日数

投与中の周期日数の分布は Fig. 2 に示すようで, 投与

Fig 2 Length of Menstrual Cycles during Medication



前のそれと比較して短縮するようである. すなわち投薬前の平均周期日数は 31 日であるが, 投与中のそれは 27.4 日, 周期日数の Peak は 27 日に認められ, そのうち 80.0

%は27~28日であった。投与周期別による平均周期日数の変動は投与開始12~14周期頃までは次第に短縮傾向にあり、その後は周期数を増すとともに延長する傾向にある。

4) 出血発来までの日数

出血発来までの日数はFig. 3 のようで、投与終了後3日に出血を開始するものが最も多く、次いで4日であ

Fig 3 Onset of Menstruation

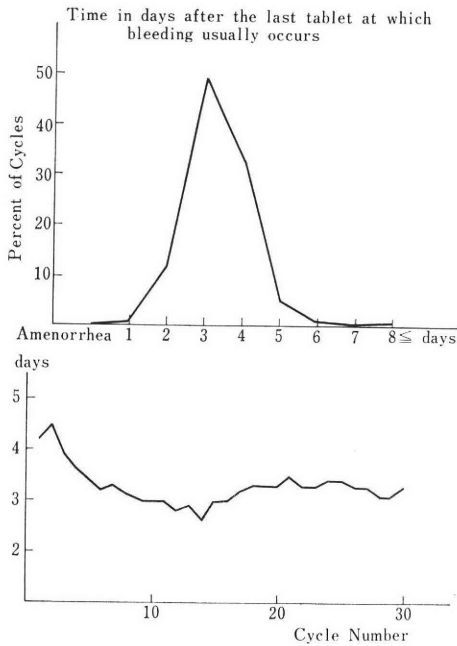
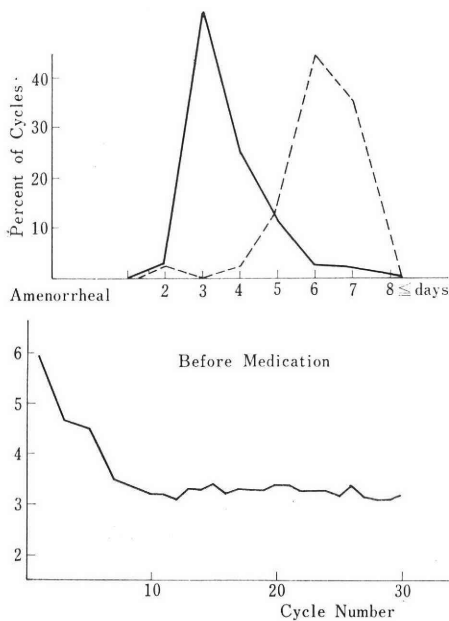


Fig 4 Duration of Menstrual Flow



り、平均3.3日であった。周期別の変動は投与開始後第12~14周期頃までは周期数を長くすると発来までの日数が次第に短縮する傾向がみられるが、その後は周期数を増して行くとその延長傾向がみられた。

5) 出血持続日数

Fig. 4 に示すように出血持続日数は投与前の月経持続期間と比較して明らかに短縮するようであり、平均3.7日、その Peak は3日に認められ、その78.7%は3~4日であった。各投与周期別の変動は図にみられるように、投与開始後第12周期頃までは次第に出血持続日数が短縮する傾向が認められるが、その後は投与周期数を長くしてもその変動はみられない。

6) 経血量的変化

投与中の出血持続日数が投与前のそれと比較して短縮するのと一致して、経血量は投与前よりも減少する症例

Table 2

INCIDENCE of BREAKTHROUGH and EFFECT on VOLUME of MENSTRUAL FLOW

	cycles	Percent
Spotting	0	0
Break-through bleeding	4	0.4
Amenorrhea	0	0
Increase in flow	15	1.5
No change in flow	394	40.9
Decrease in flow	566	58.1

が多い。Table 2 に示すように増加する例は1.5%、変化しない例は40.4%であるのに対し、減少例は58.1%である。しかし消退出血のみられない、いわゆる silent menstruation の例は1例も認められなかった。

このように出血発来までの日数、あるいは出血持続日数の短縮、したがって経血量の減少傾向がみられるのは本剤の持つ強い estrogenicity によるものと考えられる。

7) 基礎体温曲線

基礎体温は投薬開始の翌日から上昇を始め、投薬開始後2~4日で最高に達し、その後終了日まで高温期が続き、投薬終了後1~2日から低下し始める、いわゆる高温1相型が大多数で83.0%を占めた。しかし不定型を示すものも12.4%に認められ、また時には低温1相型も1.5%にみられたが、排卵が推定されるような2相型の基礎体温曲線を示す症例は認められなかった。

このように本剤の強い体温上昇効果は S-3800C の主体をなす norethindrone の thermogenic activity によ

るものである。<sup>2)</sup>

#### 8) 破たん出血, 点状出血

一般に経口合成 Progestin 投与が10日以上にわたると破たん出血, あるいは点状出血, "spotting" がみられることがある。そのうえこの破たん出血の発生率は投与された Progestin の estrogen 様作用(添加 estrogen を含めて)と深い関連性があり, estrogenicity が強い

ほどその発生率は少ない。<sup>2)</sup>本剤投与による破たん出血, および spotting の発生率は低く, 投与のべ975 周期中の4 周期, 0.4%に認められるにすぎない。

#### 9) 自覚的副作用

一般に薬剤投与による自覚的副作用は患者の薬剤に対する不安感や患者に対する問診の方法により著しく左右されると考えられるが, 破たん出血, spotting を除外す

Table 3  
SIDE EFFECTS

	Cycles	Percent	Cycle Number					
			1~4	4~6	7~12	13~24	25~30	
Nausea	27	2.8	21	1	3	2	0	
Vomiting	5	0.5	3	0	2	0	0	
Gastro-intestinal discomforts (Except nausea and vomiting)	13	1.3	13	0	0	0	0	
Breast discomforts	6	0.6	6	0	0	0	0	
Lower abdominal pain	0	0	0	0	0	0	0	
Lumbago	0	0	0	0	0	0	0	
Head ache	6	0.6	2	0	2	2	0	
Dizziness	1	0.1	0	0	1	0	0	
Aggravation of psychosomatic complaints	1	0.1	1	0	0	0	0	
Edema	2	0.2	1	1	0	0	0	
Acne	2	0.2	2	0	0	0	0	
General fatigue	0	0	0	0	0	0	0	
Cloasma	0	0	0	0	0	0	0	
Libido change	0	0	0	0	0	0	0	
Weight change	gain	34	3.5	1	13	15	5	0
	loss	2	0.2	0	1	0	1	0
Lactation change	0	0	0	0	0	0	0	
Change in amount of discharge	9	0.9	4	4	1	0	0	
Visual disturbance	0	0	0	0	0	0	0	
Others	0	0	0	0	0	0	0	

れば投薬中にみられる副作用は Table. 3 に示すように, 悪心, 嘔吐を主とする胃腸症状が最も多い。その他の副作用としては頭痛, 乳房症状, 体重の変化, とくにその増加などである。

胃腸症状は表のように投薬開始の比較的早期の第3周

期までの発生率が高い。しかし投与周期が長くなるとこの症状の発生頻度は急速に低下してくる。

体重の変化, とくにその増加は投与周期が長くなるとその発生頻度が増加するようである。これは本剤の estrogen 様効果のために浮腫をきたしたのが一因と思われる

るが、さらに norethindrone の anabolic effect によることも考えられる。

次に投薬中にみられる頭痛については、婦人は比較的頭痛を訴えやすい。したがって頭痛そのものが直接本剤投与により増強するかどうかは明らかではない。なおその他の副作用の発現率はきわめて低かった。

10) 投与中止例

Table 1 に示したように投与中止例は 37 例であるが、そのうち妊娠希望者、予定投与終了者 33 例を除く 4 例中自覚的副作用のために止むなく休薬しなければならなかったのは 1 例である。この症例は投薬中の肝機能検査値が異常に上昇したことによるものである。

11) 臨床検査成績

各症例についての臨床諸検査は血液一般、肝機能、副腎皮質機能ならびに尿検査について原則として投与前、投与中は 6 周期ごとに、および投与終了後に施行した。また子宮内膜生検、視力、視野、眼底検査についても随時行なった。

i) 血液一般検査

血液系におよぼす影響については赤血球数、赤血球形態、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数、凝固時間について検討した。

Fig. 5~6 に示すように赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値のいずれの検査値も投与前のそれらに比較して著しい変化は認められなかった。また Larrsson-Cohn ら、<sup>3)</sup> Cullberg<sup>4)</sup> らにより薬剤過敏性の問題と関連して好酸球数が軽度に増加する症例があることが報告されて

Fig 5 Blood Examination ( 1 )

	Cycle Number					
	before	1~6	7~12	13~24	25~30	after
$\times 10^4$						
Erythrocytes	500	450	400	350	300	
Hemoglobin	14	13	12	11	10	
Hematocrit	41	40	39	38	37	
Leucocytes	$\times 10^3$	8	7	6	5	4

Fig 6 Blood Examination ( 2 )

	Cycle Number					
	Before	1~6	7~12	13~24	25~30	After
Eosinophilic cytoplasm	6	5	4	3	2	1
Coagulating time (Beginning)	min. 10	9	8	7	6	5
Coagulating time (End)	min. 19	18	17	16	15	14

いるが、本実験においては白血球数、好酸球数のいずれにおいても大部分が正常範囲内にあり、投与前の値と比較して著変はみられなかった。

次に静脈血栓症の発症と関連して血小板数ならびに凝固時間についても検討したところ Fig. 6 のように全例正常範囲内にあり、投与前と比較して著変は認められなかった。

ii) 肝機能

Progestin のような合成 steroid を健康な婦人に対して長期間投与した場合の肝への影響の有無について種々検討を加えた。

検査項目は steroid による潜在性肝障害の発見、肝胆道疾患の鑑別を主な目標として血中ならびに尿中 bilirubin 検査、BSP 試験、高田反応、血清蛋白量、A/G.、チモール混濁試験 (T. T. T.)、硫酸亜鉛混濁試験 (Z<sub>11</sub>T. T.)、総コレステロール値測定、血清アルカリ性リン酸酵素活性測定、およびアミノ酸転移酵素である Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT)、Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT) の血清中の活性度を測定した。

検査成績は Fig. 7~9 に示すようで、どの検査値も 1 例を除いて正常値の範囲内であった。GOT, GPT は投与周期を長くすると正常値内ではあるが一部の症例では一過性に上昇傾向を示すのみがみられた。しかし投与中止後はもちろん、継続中でも再び下降するものが多かった。すなわち、本実験では経口避妊剤投与時に報告されている oral contraceptives jaundice に関して、本剤投与による BSP の貯溜、血清 bilirubin, GOT, GPT の上昇は途中休薬した 1 例を除いては認められなかった。

iii) 腎機能

尿比重、尿蛋白、および尿沈査について検討したが、異常を示した症例は 1 例も認められなかった。

Fig 7 Liver Function Test (1)

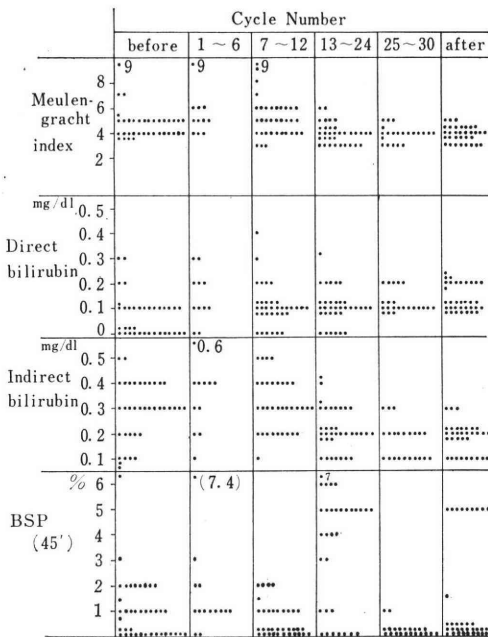


Fig 8 Liver Function Test (2)

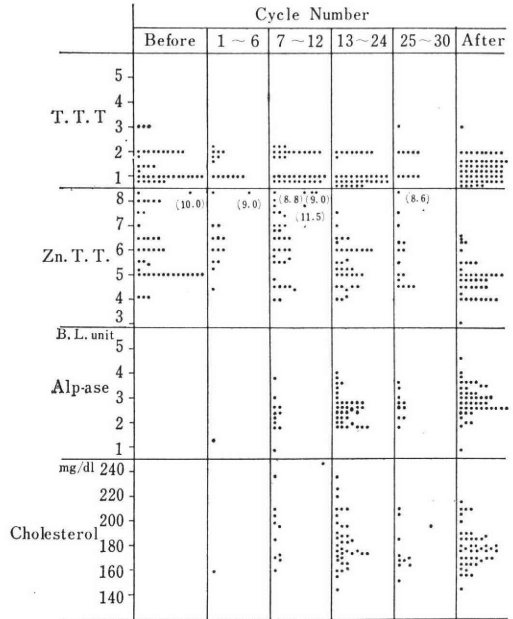


Fig 9

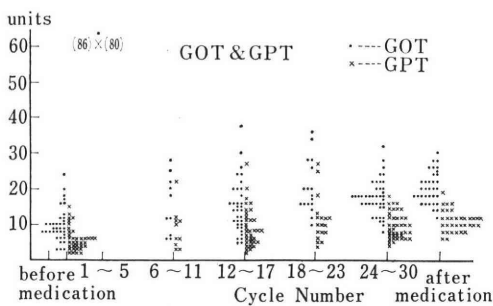
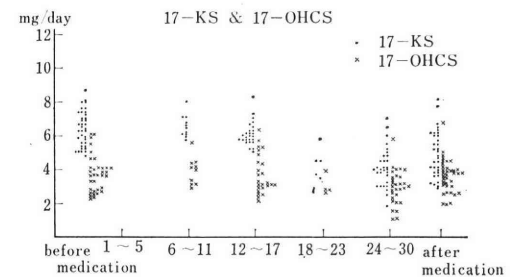


Fig 10



iv) 副腎機能

Progestin の副腎皮質機能におよぼす影響についての基礎的な研究について多くの報告があり、ある種の Prog estin ではラットでその機能低下が認められている。(5)(7)

そこで本剤投与時の副腎皮質機能への影響をみるために副腎皮質予備能の検査として Thorn test を、さらに尿中のホルモン定量として17-Ketosteroid (17-KS), 17-Hydroxycortico-steroid (17-OHCS) 排泄値についても測定を試みた。

Thorn test における好酸球数の減少率は皮質機能不全では20%前後の値であり、50%以上正常としているが本剤投与例は60~79%であり、正常の範囲内にある。

尿中17-KS, 17-OHCS の成績は Fig. 10に示すようにどれも正常域にある。しかし一部の症例では投薬により17-KS, 17-OHCS とともに軽度の低下がみられた。

v) 心機能

来院時には原則として聴診、打診、脈拍数、不整脈、血圧などについて検査を行い、心機能の異常が疑われる例には心電図による検討を行なった。成績は投与全例にとくに異常は認められなかった。

vi) 視力、視野、眼底検査

血液凝固の問題に関連して経口避妊剤投与時の脳血栓による視力、視野障害が注目されている。本剤投与による障害について全例に検査を施行したが、現在までは異常例は認められていない。

12) 子宮内膜に対する作用

S-3800C が子宮内膜に対してどのような作用をおよぼすかについて検討を加えた。

内膜生検は S-3800C 服用中止前5日、およびその中止後に行ない、平常周期婦人の内膜像と比較した。

15日間服用後の内膜像は腺は少数で小型、しかも分泌能力が全く認められず、増殖期型の内膜像を思わせる

が、それほど核分裂像は著明ではない。これに対して間質では脱落膜様細胞が著明に出現してくる。一方浮腫が上皮下に著明に残存している(Fig. 11)。また脱落膜様細胞が紡錘型の細胞に変化して、退行の経過をとるものも存在する(Fig. 12)。

Fig 11 A twenty-six-year-old patient was given norethindrone 2mg. and mestranol 0.1 mg. daily from day 9 to day 24 of the menstrual cycle. Biopsy taken on day 25 of the menstrual cycle, shows a few, small glands with low glandular epithelium, no glandular secretion, marked stromal edema beneath the surface epithelium and intense decidua-like transformation.

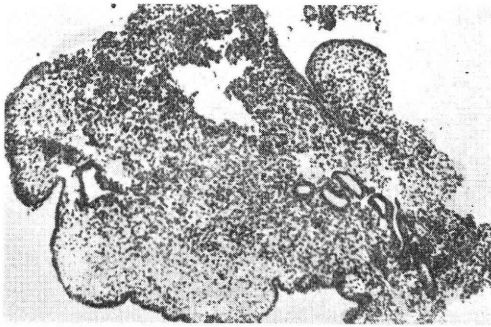
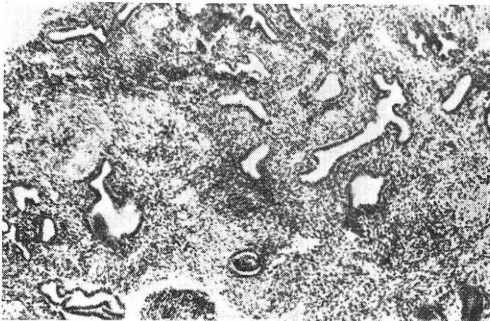


Fig 12 A twenty-five-year-old patient was received norethindrone 2mg. and mestranol 0.1 mg. daily from day 5 to day 20 of the menstrual cycle. Biopsy taken on day 21 of the menstrual cycle, shows many small glands with narrow glandular cavity, regression of glandular secretion, moderate stromal edema and transformation of atypical cell to spindle-shaped fibroblastic cells.



服用終了後の内膜生検例では腺は数も少なくなり、間質の細胞は細胞質の少ない紡錘型の細胞からなる。一方浮腫はなお島状に残存する(Fig. 13)。

S-3800C錠を25周期投与後中止させ、中止後3周期になってもなお正常周期に回復しなかった症例では、その内膜所見は Fig. 14 に示すように内膜腺は分泌性変化

Fig 13 The same patient as Fig 12 was given norethindrone 2mg. and mestranol 0.1 mg. daily from day 5 to day 25 of the menstrual cycle. Biopsy taken on day 26 of the menstrual cycle, shows a few, small glands with no glandular secretion. On the other hand, stroma shows an atypical decidual-like cell and partly transformation of atypical decidual-like cells to spindle-shaped fibroblastic cells.

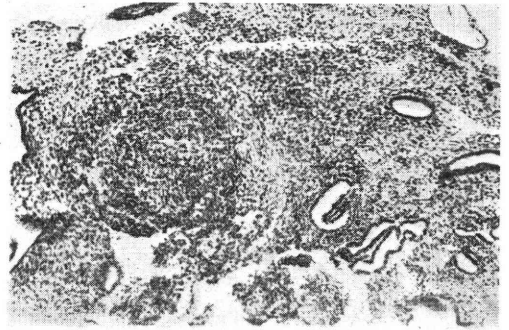
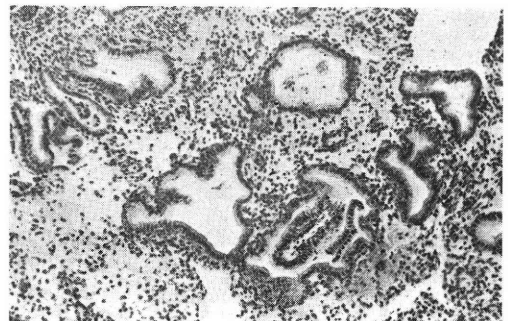


Fig 14 A twenty-eight-year old patient was continued medication of norethindrone 2mg and mestranol 0.1 mg daily during the 25th menstrual cycle. Biopsy on day 25 of the third menstrual cycle after cessation of medication, shows many atypical glands with glandular secretion, columnar secretion, columnar glandular epithelium lined by cuboidal nuclei, prominent stromal edema and decidua-like cells, no resemblance to normal endometrial morphologic features at that stage of the cycle.



を認めることができるが、正常周期婦人の内膜像にはみられない異型の形態を示している。間質ではなお浮腫が著明に残存している。



以上子宮内膜は Rice-Wray et al (1963)<sup>9)</sup>が norethindrone 10mg と mestranol 0.06mg で考察して報告したのとも一致し、本剤の避妊効果発現の一つとなりうると考えられる。

#### IV 考 按

norethindrone 2 mg と mestranol 0.1mg からなる S-3800C 錠を経口避妊の目的に41例、延 975 周期に使用したが、投与期間中には1例の妊娠例もみられず、本剤は経口的に有効な避妊剤であると考えられる。

一般に oral contraceptives の避妊の作用機転として  
1) 中枢を介する下垂体 gonadotropin 抑制による排卵抑制

末梢因子として

2) 頸管腺の妊娠性変化による精子の頸管粘液貫通性の阻害

3) 子宮内膜への妊卵の着床阻害

4) 卵管因子

などが現在あげられている。これらのうち中枢を介する下垂体 gonadotropin 抑制による排卵の抑制作用が最も重要な因子となると考えられ、多くの Progestin、または Progestin-estrogen 剤の下垂体 gonadotropin あるいは FSH、LH への効果に関する検討は実験的にも臨床的にも行なわれ、報告されている。しかしなお詳細な点については不明な点もみられ、いぜん検討すべき余地が少なくない。

本剤の月経周期におよぼす影響についての成績は前述のように27日をピークとして分布し、平均27.4日、その80.0%が27~28日であり、Newland et al (1964)<sup>9)</sup>の平均25.9日より延長するようである。10 mg の Ortho-Novum(norethindrone と mestranol の合剤)についての Rice-Wray et al<sup>10)</sup>(1962)の報告では6062周期についての観察において平均周期は27~28日、その95.8%が24~31日の範囲内であったとし、また Goldzieher et al (1962)<sup>11)</sup>も6232周期中投与前の周期日数と比較して27日周期の症例が著しく増加し、その前後の日数は減少したと報告している。

投与中の消退性出血の持続期間の短縮、出血量の減少は Newland et al<sup>9)</sup>を始め多くの報告と一致して認められた。実験期間中破たん出血は0.4%に認められたが、これは諸家の報告の出現率0.7~5%の成績とほぼ一致し、<sup>9)10)11)12)</sup>またその出現率は投与開始初期に高いようである。

経口避妊剤は長期間にわたり投与され、しかも天然の Progesterone とは異なる steroid が使用されるわけ

であるから、生体に対して何らかの障害がひき起こされるのではないかとの懸念が生じる。S-3800C錠投与中に遭遇する一連の自覚的副作用、たとえば悪心、嘔吐を主とする消化器障害、頭痛、乳房症状、浮腫、体重の変化などの発生率はそれほど高くない。これらのうち発生率の比較的高いのは消化器障害であり、4.6%にみられた。progestin 剤の副作用のうち胃腸障害の発生は estrogenic progestin 投与時、および estrogen を添加投与したときに高く、薬剤の示す estrogenicity や estrogen の増量に関連性がある。<sup>2)</sup>したがって本剤による胃腸症状はその強い estrogen 様作用によるものである。しかし投与周期が長くなるとこの発生頻度は急速に低下してくるが、これは継続反復投与による薬剤に対する“なれ”のためであろう。

浮腫や体重の変化、とくにその増加を除外すれば、その他の症状の多くは普通の周期の黄体期にもみられる程度である。一般に薬剤による自覚的副作用は個人差、患者の薬剤に対する不安感、さらに患者に対する問診の方法にも左右されることを考慮する必要がある。

経口避妊剤に対してより本質的な副作用と考えられるものに肝機能、副腎皮質機能、血栓症発症、および投与中止後の性機能の回復の問題がある。

oral contraceptives と肝機能

経口避妊剤投与中の肝機能については、妊娠後半期に現われ、分娩後は急速に消失する、いわゆる特発性妊娠黄疸 (idiopathic jaundice of pregnancy)<sup>23)</sup>との関連で注目を引いている。

progestin, estrogen の合剤投与時に一般に Cholestasis と直接関連する B. S. P. 貯溜の報告が多く、次いで Serum-Glutamic Oxaloacetic Transaminase と Serum Glutamic Pyruvic Transaminase の上昇についての報告が多い。<sup>14)15)16)17)18)19)20)</sup>他の肝機能検査成績についての異常例は上述のものに比べると少なく、transaminase の上昇とは平行関係がないようである。

progestin, estrogen 合剤の BSP 貯溜、血清 transaminase 上昇に対してどの steroid が影響を与えるかについては異論のあるところであるが、<sup>21)22)</sup>血清 transaminase 上昇についてのわれわれの研究ではヒトにおいては progestin の種類とその量にある程度関係する成績をえている。<sup>22)</sup>現在経口避妊の目的に使用されている compound は化学構造の面からみると 17 $\alpha$ -alkylated steroid であるが、このような steroid は胆汁分泌障害をひき起こす作用があるようで、とくに 17 $\alpha$ -alkyl-19-norsteroid 系に著しい。<sup>27)</sup>

S-3800Cに関するわれわれの成績は前述のようにBSPの貯溜や transaminase の測定において、それらの変化

は大部分ほぼ正常値の範囲内にあり異常値を示したものは 1 例のみであった。Larsson-Cohn は Ortho-Novum (norethindrone + mestranol) 使用例の BSP は 12 例中 5 例に、transaminase は 243 例中、GOT 14 例、GPT は 18 例に上昇を認めており、<sup>14)</sup> その他 Ortho-Novum の BSP 貯溜、transaminase の上昇については Tyler,<sup>17)</sup> Rice-Wray<sup>20)</sup> らの報告がある。しかしこれらの BSP の貯溜、transaminase の上昇は一般には一時的な現象と考えられ、薬剤の投与中止後はもちろん、投与を継続していても次第に正常値に復帰するようである。

経口避妊剤の投与により黄疸を発症したとの報告もかなりの数にのぼり Cullberg ら (1965)<sup>4)</sup>、Carlström ら (1965)<sup>23)</sup>、Larsson-Cohn<sup>3)</sup> ら<sup>18)</sup> (1965)、Boake ら (1965)<sup>14)</sup>、Stoll ら (1965)<sup>26)</sup> により報告され、norethindrone + mestranol による黄疸発症例も散見される。本邦における黄疸発症は多くの臨床実験のうち林ら (1966)<sup>26)</sup> により 1 例報告されている。このような oral contraceptives による黄疸はその臨床成績、肝生検所見、臨床症状から intrahepatic cholestatic jaundice と考えられ、<sup>31) 24)</sup> 通常肝の実質障害はみられず、投与を中止すると黄疸の症状は消失する。その症状は痒疹と黄疸を伴い、特発性妊娠黄疸とよく似た臨床所見、肝生検所見、肝機能検査所見を示すとされ、特発性妊娠黄疸症の既往症をもつ婦人にその頻度が極めて高いとされている。<sup>21) 24)</sup> 特発性妊娠黄疸症は Scandinavia 諸国に多発するが、oral contraceptives-jaundice 発生の報告もそのほとんどが Sweden, Finland からのものであり、人種特異性、生活環境、食生活が関与するものようで、他の地方からの報告はきわめて少ない。このような点から現在両者の間の交叉現象が注目されつつある。

以上のように肝機能の面からみると経口避妊剤は妊娠中に黄疸発症の既往のある婦人には禁忌と考えられる。また cholestasis を起こす Compound は高ビリルビン血症と細胆管の拡張をさらに増大させるようであるから、<sup>28)</sup> 投与前に高ビリルビン血症の発見された婦人にも投薬されるべきでないと思われる。

#### Oral contraceptives と副腎皮質機能

ある種の progestin がラットの副腎重量を減少させ、その機能を抑制することはよく知られていることである。とくに zona fasciculata の萎縮作用が強い。<sup>3) 7)</sup> したがって progestin と estrogen の合剤を周期的に長期間投与するとき副腎機能への影響が懸念されるわけである。

S-3800C の経口避妊への応用時の副腎皮質機能に対する影響を尿中と 17-KS, 17-OHCS および Thorn test により検討した成績は 17-KS, 17-OHCS 値が投与中低

下する例が認められたが、どれも著明な変動とは考えられない。

S-3800C の主体をなす norethindrone を始めとして他の 19-norsteroid 系や 17-acetoxypregesterone 系の progestin と estrogen の合剤による 17-KS, 17-OHCS 排泄に対する態度については、たとえ変化がみられても正常域の下限までときに低下することがあるが、多くはどれも著変は認められないと報告されている。<sup>29) 33) 35)</sup> しかし一部の progestin-estrogen 剤によってはヒトにおいても尿中 17-KS, 17-OHCS の減少がみられるといわれる。すなわち dimethisterone-estrogen 剤では 27 例中 5 例に 17-KS 値の減少が認められたと報告<sup>27)</sup> されているが、<sup>33)</sup> これはおそらく dimethisterone のもつ強い副腎皮質機能の抑制作用によるのであろう。<sup>5)</sup>

副腎皮質への ACTH の効果は 19-norsteroid 系の経口避妊剤投与によっても変化しないとされている。<sup>2) 29) 34)</sup> また 19-norsteroid 系の薬剤は metyrapone に対する反応を減少させるとされているが、<sup>28) 34)</sup> ACTH への反応を考慮すれば副腎皮質に対するよりは下垂体への反応性の抑制がより関係するものようである。

以上のことから本剤は副腎皮質に対して大きな影響を与えないと考えられる。

#### oral contraceptives と血栓症

経口避妊剤によると考えられる静脈血栓症の発症が報告され、さらに脳血栓による視力障害の問題も登場し注目をひいているが、S-3800C についてのわれわれの field trial において血栓症の発症をみたものはなく、視力障害の例も認められなかった。血液凝固時間も投与前のそれと比べて異常を示した例はなく、全例正常範囲内であった。わが国におけるこの種の血栓症については多くの臨床経験がなされているのにもかかわらず、わずかに松本らの報告が 1 例みられるのみであること、また昨年度の FDA の報告などをみても服用者の増加に伴って必ずしも血栓症は増加していないことなどから、既往症、体質因子などを考慮するならば、わが国においてはこれを恐れて薬剤使用を控えることはないと考えられる。

本剤投与中止後の性機能を中心とした諸問題に関しては稿を新にして詳述する予定である。

## V む す び

norethindrone 2 mg と mestranol 0.1 mg の合剤 S-3800C を経口避妊の目的で 41 例の健康な経産婦に延 975 周期にわたり combination method により使用し、次のような結論をえた。

1) 投与中の妊娠例は 1 例も認められず、その避妊効果は 100% 有効である。

- 2) 投与中の周期日数は投与前のそれと比較して短縮し、27日周期の症例が最も多く、80.0%は27~28日の周期日数を示した。
- 3) 消退出血発来までの日数は3日に Peak が認められ、平均3.3日、また82.1%は3~4日の範囲内にあった。投与開始後14周期頃までは投与周期数を長くすると出血発来までの日数は次第に短縮する傾向がみられたが、その後は周期数の増加とともに延長傾向がみられた。
- 4) 消退出血持続日数は投与前の月経持続日数と比較して短縮し、その Peak は3日に認められ、平均3.7日、また78.7%は3~4日の範囲内であった。投薬開始後12周期頃までは周期数を長くすると出血持続日数は次第に短縮する傾向が認められるが、さらに周期数を長くしても変動はみられなかった。
- 5) 消退出血量は投与前の経血量と比較して減少する症例が多く、59.1%にみられ、変化しない例は40.4%であり、一方、増加するものは1.5%にすぎなかった。
- 6) silent menstruation の症例は1例も認められなかった。
- 7) 投与中の BBT 曲線は高温相型を示すものが多く83.0%に認められた。また不定型や低温1相型を示すものもみられたが、しかし排卵型の2相性を示す症例は認められなかった。
- 8) 破たん出血、spotting の出現率はきわめて低く、4.6%にすぎなかった。
- 9) 副作用は悪心、嘔吐を主とする胃腸障害が最も多く4.6%にみられた。これは本剤のもつ estrogenicity によるものと考えられる。またその出現頻度は投薬開始3周期までが高く、その後は投与周期数が長くなるとその頻度は急速に低下した。これは本剤に対する"なれ"のためと考えられる。
- 10) 肝機能は41例中1例に投与中の検査値の異常上昇を認め、休薬しなければならなかったが、他の40例には異常はみられなかった。
- 11) 副腎機能の異常例は認められなかった。
- 12) 腎機能についても異常例は認められなかった。
- 13) 心機能、視力、視野、眼底検査において投薬による異常例はみられなかった。
- 14) 静脈血栓症は1例もみられなかった。
- 15) 本剤15日間服用後の子宮内膜像は腺は少数で小型、しかも分泌能は全く認められない。間質では脱落膜様細胞の出現が著明で、一方浮腫は上皮下に著明に残存する。脱落膜様細胞は紡錘型となり、退行の経過をとるものもある。
- 16) 服用終了後の内膜像は腺は少数、間質の細胞は細

胞質の少ない紡錘型の細胞からなり、浮腫はなお島状に残る。

- 17) 以上のことから S-3800C錠の避妊効果は100%有効であり、副作用も少なく、医師の管理下で使用されるならば有用な経口避妊剤であると考えられる。

本論文の要旨は第11回日本不妊学会総会において発表された。

本剤の提供を受けた塩野義製薬株式会社に謝意を表す。

#### 参 考 文 献

- 1) Rock, J., G. Pincus, & C.R. Garoia : Science, 124 : 891, (1956)
- 2) 徳田源市 : 第16回日本産科婦人科学会特別講演要旨 (1964)
- 3) Larsson-Cohn, U. et al : J. A. M. A., 193 : 422 (1965)
- 4) Cullberg, G. et al : Brit. M. J., 1 : 695, (1965)
- 5) 東山秀声 : 産婦の進歩., 17 : 279, (1965)
- 6) Glenn, E. M. et al : Metabolism, 8 : 265, (1959)
- 7) Edgren, R. A. et al : Endocrinology., 65:505(1959)
- 8) Rhee-Wray, E. et al : Am. J. Obst. & Cyne., 87 : 429, (1963)
- 9) Newlrd, D. O. et al : Obst. Gynec., 23:920 (1964)
- 10) Rice-Wray, E. et al : J. A. M. A., 180:355, (1962)
- 11) Goldzieher, J. W. et al : J. A. M. A., 180:359, (1962)
- 12) Drill, V. A. : Oral Contraceptives, (1966), 102, McGraw-Hill Book Co., New York.
- 13) Ikonea, E. : Acta Obst. et Gynec. Scandinav., 43 (Suppl. 5), 1, (1964)
- 14) Lartson-Cohn, U. : Brit. M. J., 1 : 1289, (1965)
- 15) Eisalo, A. et al : ibid, 2:426, (1964)
- 16) Palva, I. P., O. O. Mustal : ibid, 2 : 688, (1964)
- 17) Tyler, E. T. et al : ibid, 2 : 849, (1964)
- 18) Larsson-Cohn, U. : ibid, 1 : 1414, (1965)
- 19) Eisalo, A. et al : ibid, 1 : 1416, (1965)
- 20) Rice-Wray, E. et al : Am. J. Obst. & Cyne., 93 : 115, (1965)
- 21) Adlercreutz, H. et al : Brit. M. J., 2 : 1133, (1964)
- 22) 徳田源市 : 第35回近畿産婦人科学会総会 (1967)
- 23) Calstrom, H. : Brit. M. J., 1 : 993, (1965)
- 24) Boake, W. C. et al : Ann. Intern. Med., 63 : 302, (1965)
- 25) Stoll, B. et al : Brit. M. J., 1 : 723, (1965)
- 26) 林 要 他 : 日産婦誌., 18 : 1461, (1966)
- 27) Schaffner, F. & J. C. Kniffen : Ann. N.Y. Acad.

Sci., 104:847 (1963)

- 28) *Schaffner, F.* : J. A. M. A., 198:1019, (1966)  
 29) *Wallach, E. D. et al* : Am. J. Obst. & Gynec., 87: 991, (1963)  
 30) *Morris, J. A.* : *ibid*, 82:428, (1961)  
 31) *Rice-Wray, E. et al* : J. A. M. A., 180:355, (1962)  
 32) *Gold, J. J. et al* : Intern. J. Fertility, 8:725, (1963)  
 33) *Drill, V. A.* : Oral Contraceptives, (1966), 141, McGraw-Hill Book Co., New York.  
 34) *Leach, R. B.*, & *R. R. Margulis* : Am. J. Obst. & Gynec., 92:762, (1965)  
 35) *Metcalfe, M. G. & D. W. Beaven* : Lancet, 2:1095 (1963)

Study On The Norethindrone-Estrogen  
 In Oral Contraception

**Genichi Tokuda, Akira Murakami, Shusei Higashiyama, Tadashi Obata, Hiroshi Ota Hitoya Kobayashi, Yoshihiro Hamada & Hiroshi Okamura**

(Department of Obstetrics and Gynecology,  
 Kyoto Prefectural University of Medicine,  
 Kyoto, Japan.)

Norethindrone combined with Mestranol was administered to women for the purpose of contraception.

Subjects selected for the study were in the reproductive age.

One tablet containing 2 mg Norethindrone and 0.1 mg Mestranol was taken by mouth daily for 20 days starting on the 5th day of the menstrual period.

The field trial was undertaken on a total of 41 women with 975 menstrual cycles.

Results

There were no cases of pregnancy in total of 975 cycles.

Compared with data from normal women, the women who have 27 day of menstrual cycle were increased. Longer or shorter than 27 day cycle were decreased. Because of the regulatory effect of pills, a majority of women had 27 day period.

The menstrual duration and quantity were markedly decreased, but the incidence of missed menstruation, defined as failure to bleed within 8 after the last pill was not recognized in terms of cycles. Intermenstrual spotting or bleeding occurred in a total of 4 cycles (0.4 per cent of all cycles). All of these episodes occurred

within the first 3 cycles of medication.

Gastrointestinal disturbances such as nausea, vomiting were noted most frequently (4.6 per cent of all cycles). These symptoms would probably be attributable to estrogenic effects of contraceptive pills and were often observed within the first 3 cycles of medication. Other side-effects were weight gain, increased vaginal discharge and headache.

Effects of these pills upon the endometrium were quite characteristic, showing atrophy of the glands, disproportionate development and pseudodecidualization of the stroma.

Liver function tests were performed in all cases.

Abnormal B. S. P. retention and elevated serum transaminase were noted in one subject who was eliminated from the study at the 14th cycle.

Both adrenal and kidney function test were within normal limits.

There was no noticeable evidence of thrombophlebitis and jaundice in any individuals.

Pregnancy after cessation of medication occurred within 3 menstrual cycles in one subject who completed 12 cycles of medication.

No congenital abnormality was discovered in the newborn infant.

# 閉経期婦人尿中 Gonadotropin (HMG)

## による排卵誘発成績について

### Ovulation and Pregnancy after HMG Therapy

東北大学医学部産婦人科教室 (主任 九嶋勝司教授)

平野 睦男 高橋 克幸 吉田 威  
Mutsuo HIRANO Katsuyuki TAKAHASHI Takeshi YOSHIDA

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

従来、無月経症並びに無排卵症の治療は必ずしも容易ではなかったが、近年 Clomiphene にひきつづき HMG が臨床的に使用可能となり、従来の治療成績をはるかに凌ぐすぐれた結果がえられるようになった。吾々も当科ホルモン不妊クリニックに妊娠を切望して来院した持続性無排卵症6例、第1度無月経症9例及び第2度無月経症6例、計21例24周期に HMG を投与し、17例 (症例数では80%, 周期数では70%) の排卵誘発に成功し、6例がそのまま妊娠に移行した。之等6例中1例は2卵性双胎で既に健児をえており、本療法による多胎妊娠の可能性を示唆するものである。妊娠しなかった排卵成功例中1例及び排卵不成功例中1例はその後排卵性周期となり妊娠しているので、HMG 療法による妊娠率は21例中8例 (38%) という高率であった。この様に HMG 療法は従来の排卵誘発法に比し甚だすぐれたものであるが、排卵成功例17例のうち妊娠例は7例、療法後も1回でも排卵したものは1例にすぎず、他はその後1回も排卵せず、従って本療法による効果は1周期にのみ期待すべきものであろう。排卵不成功例2例の卵巣を組織学的に検索すると、いずれも全く卵胞を認めえず著明な fibrosis を示しており、本療法による排卵不成功例にはこの様な高度の卵巣機能不全型が多いものと思われる。又本療法による排卵成功例を詳細に検討すると下腹部緊張感から卵巣腫大、そして破裂など種々の程度の副作用が認められ、しかも持続性無排卵症+第1度無月経症 (即ち軽症型) では HMG 投与開始後4~5日で頸管粘液の増量と共に軽い副作用が認められるが、第2度無月経症 (即ち重症型) では HMG の作用発現が稍々おくれ、投与開始後7~8日で頸管粘液の増量と副作用がはじまっている。之に対し排卵不成功例では全く副作用を認めえなかった。排卵一妊娠例6例中5例は HMG 投与後 HCG 3000iu 1回で排卵しており、HMG の卵巣刺激作用の確実性を示すものである。

#### I. はじめに

従来、無排卵症ならびに無月経症の患者に排卵を誘発し、更に妊娠に成功せしめることはかなり困難な問題であり、従って排卵誘発の方法について種々の基礎的、臨床的検討がなされ、それらの臨床成績の発表も数多くなされて来たが、必ずしも好成績はえられていなかった。ところが近年 human gonadotropin の抽出、製剤化の進歩にともない、之を臨床的に応用することが可能となり、従来の排卵誘発成績を一変させるような目ざましい成績がえられる様になった。之は産婦人科領域における著しい進歩の1つである。

即ち Gemzell<sup>1)</sup> が 1958年 はじめて主として FSH 作用を示す人下垂体性製剤を無月経患者に投与して排卵誘発に成功し、その後之を実証する臨床成績が相次いで発表されるようになり、続いて1960年 Lunenfeld<sup>2)</sup> が閉経期婦人尿中 gonadotropin (HMG) 製剤による排卵誘発に成功し、HMG がすぐれた卵巣刺激作用を有することを明かにした。前者の人下垂体性 gonadotropin (HPG) は人間の下垂体を使用するため今後ともその入手が問題で、臨床的に普及することはむずかしいものと思われるが、HMG は閉経期婦人尿を原料とするもので入手も容易になる見通しがあり、今後は無排卵症ならびに無月経症の最も確実な治療方法として臨床的に使用されるよう

になるであろう。

今回、吾々は HMG 製剤 Humegon を使用し、極めてすぐれた成績をえたので、以下之等の成績について報告し、その使用方法についても検討を加えた。

### II. 実験対象並びに実験方法

#### 1. 実験材料

当科ホルモン不妊クリニックに妊娠を切望して訪れた外来患者の中、通院可能な患者19例を対象とした。その内

第 1 表 実験対象

分 類	症例数	周期数
持続性無排卵症	6	6
第 1 度無月経症	9	11
第 2 度無月経症	6	7

容は第 1 表の如く持続性無排卵症 6 例、第 1 度無月経症 9 例、第 2 度無月経症 6 例、計 21 例 24 周期である。

#### 2. 実験方法

HMG 製剤としては Humegon (Organon) を使用した。本製剤は更年期以後 (55~75 才) の婦人尿から抽出、高度に精製した gonadotropin 製剤で強力な卵胞刺激ホルモン作用を有し、精製過程で黄体刺激ホルモン (LH) の混入を可能な限り除いているといわれ、1 バイアル中に FSH として 75 iu を含有する凍結乾燥バイアルである。

使用に先立ち第 2 表に示す如く BBT 測定、尿中

第 2 表 HMG (Humegon) による排卵誘発実験

BBT測定	HMG150 iu/day				HCG3000 iu/day				
	投与開始前	投与終了後	BBT 上昇時	月経終了後	高温相持続時	投与開始前	投与終了後	BBT 上昇時	月経終了後
17KS	●								
17OHCS	●								
Estrogen	●	●	●	●	●				
Pregnanediol	●	●	●	●	●				
基礎代謝	●								
I <sup>131</sup> 摂取率	●								
甲状腺シンチグラム	●								
トリヨードサイロニン	●								
肝機能検査	●	●							
頸管粘液	●	●	●	●	●				
Smear Index	●	●	●	●	●				
子宮内膜組織検	●								

estrogen, pregnanediol 値の測定、頸管粘液の量、羊歯葉状結晶の観察、Smear index、子宮内膜組織検査などにより卵巣機能の検討を行い、又尿中17KS, 17OHCSの測定や基礎代謝率、甲状腺シンチグラム、トリヨードサイロニン摂取率、<sup>131</sup>I 摂取率により副骨皮質機能ならびに甲状腺機能を検討したが、甲状腺機能異常症は実験対象から除外した。又黄疸指数、C. C. F. T., Z. T. T., T. T. T., G. O. T. G. P. T. 及びアルカリフオスファターゼ測定により HMG 使用前後の肝機能の変化の有無を観察した。まず BBT を測定しつつ HMG を 1 日 1 回 75 iu × 2 即ち 150iu を筋注し、頸管粘液の変化ならびに Smear index を観察し、頸管粘液量が 300 ~ 400 mm<sup>3</sup>、羊歯葉状結晶が (卅)~(卍) になった時 human chorionic gonadotropin (HCG) 製剤である Pergonal を 1 日 3000 iu 3 ~ 4 日間筋注して排卵の有無を観察した。排卵の有無は主として BBT の推移によったが、尿中 Pregnanediol 値の測定、頸管粘液の変化も観察し、症例によっては子宮内膜組織所見により判定した。

なお、HMG—HCG 療法終了時には必ず尿中 estrogen 及び pregnanediol 値を測定して、治療前後の卵巣機能の変動を観察し、又 21 例中 9 例については本療法開始前より約 1 カ月にわたって 1 日おきに 24 時間尿を採取し、尿中 estrogen 及び pregnanediol 値の推移を観察した。

### III. 実験成績

#### 1. 排卵誘発成績

第 3 表 HMG—HCG による排卵誘発成績

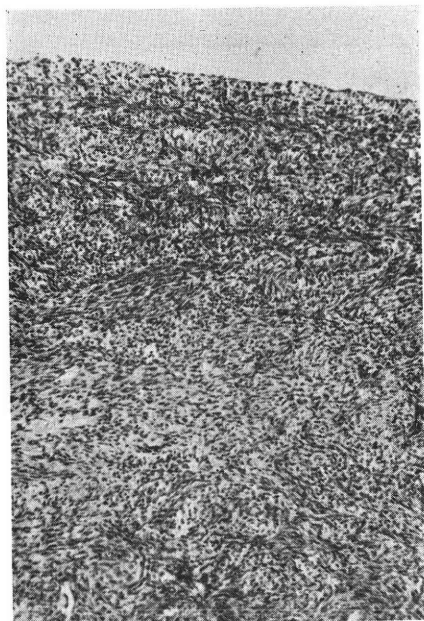
実験対象	症例数	周期数	排卵例	成功率
持続性無排卵症	6(4)	6(4)	6(4)	100.0%
第 1 度無月経症	9(7)	11(9)	8(6)	72.3%
第 2 度無月経症	6(6)	7(7)	3(3)	42.8%
計	21(17)	24(20)	17(13)	70.9%

( ) 内は PMS—HCG 無効例

第 3 表に示したように療法に HMG—HCG 療法により持続性無排卵症は 6 例全例に排卵を誘発したが、無月経症は第 1 度と第 2 度の間に差がみとめられた。即ち第 1 度無月経症では排卵率が 72.3% で第 2 度無月経症では 7 周期中 3 例 42.8% という低値を示した。排卵不成功例の第 2 度無月経症 2 例の卵巣を楔状に切除し、之を組織学的に検索したところ 2 例とも写真 1 の如く卵巣皮質は fibrils で密な結合織の配列を認めるのみで、原始卵胞から成熟卵胞に至るまでの卵胞を一切みとめず、閉鎖卵胞もみら



写真 1



れず、結合織性の Kapsel は薄く、又髄質も血管に乏しく結合織性であった。したがって他の 3 例にも高度の卵巣機能低下の存在が推定される。

なお ( ) の中に示した如く 21 例中 17 例は PMS—HCG 療法で排卵を誘発しえなかった症例であり、17 例中 13 例が排卵していることは本療法のすぐれていることを明示するものである。

2. HMG, HCG 投与量と排卵, 妊娠との関係

第 4 表に示す如く吾々は HMG 75 iu×10 から 150 iu×19 までの 7 群の HMG 量により本療法を行い、150

第 4 表 投与HMG量と排卵誘発成績

	周期数	排 卵 成 功	HCG 3000 iu 1 回で排 卵例	妊 娠 成 功
75iu×10	1( 1)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
150iu× 7	1( 0)	1( 0)	1( 0)	1( 0)
150iu× 8	5( 5)	* 3( 3)	1( 1)	0( 0)
150iu× 9	4( 2)	4( 2)	3( 2)	2( 1)
150iu×10	** 10( 9)	7( 6)	7( 6)	3( 2)
150iu×13	2( 2)	2( 2)	0( 0)	0( 0)
150iu×19	1( 1)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
計	24(20)	17(13)	12( 9)	6( 3)

( ) 内 PMS—HCG 無効例

\* 1 例は次周期より排卵性周期となり次々周期に妊娠

\*\* 1 例は消退期性出血の後、次周期に妊娠

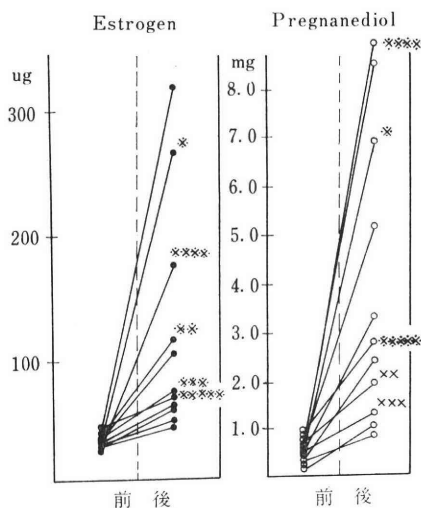
iu×8 投与群が 5 例中 3 例, 150 iu×9 投与群が 4 例全例, そして 150 iu×10 投与群が 10 例中 7 例, 70% という排卵誘発成績であった。150 iu×19 投与例は前述した組織学的に卵巣の Rindenfibrose を認めたものである。従って症例によって使用量は多少異なるが, HMG 150 iu を毎日連続 8~10 日間投与するという方式がまず妥当な方法と思われる。

又吾々は HCG にきりかえたのち、どれだけの HCG 量で排卵しえたかを検討した。結果は同じく第 4 表に示す如くで、排卵成功例 14 例中 10 例が HCG 3000iu 1 回投与で排卵した。之は従来の PMS—HCG 療法では期待しえなかった成績であり、HMG は強い卵胞成熟作用があるため HCG 3000iu 1 回が trigger 的作用を示して排卵せしめたものと思われる。したがって排卵の時期を Control することも可能であり、之は本療法による妊娠率が高いことを裏書きするものである。吾々の症例 21 例中、本療法で排卵→妊娠した例は 6 例で、この中 5 例が HCG 3000iu 1 回で排卵したものである。

3. HMG—HCG 療法前後の尿中 estrogen, pregnanediol 値の変動

HMG が卵胞の成熟を促進し HCG により排卵が成功した症例と、排卵不成功例の尿中 estrogen 及び

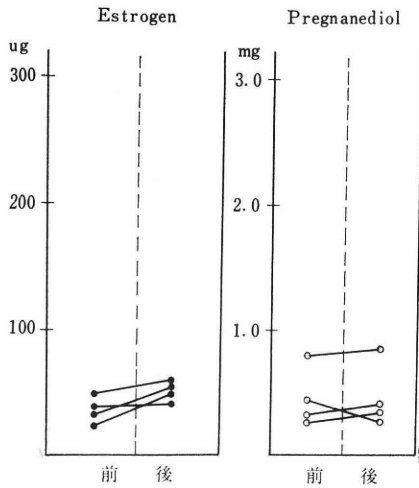
第 1 図 HMG, HCG 療法前後の Estrogen 及び Pregnanediol 値の変動 (排卵成功例)



\* 妊娠成功例

pregnanediol の変動を第 1 図及び第 2 図に示した。排卵成功例では estrogen が HMG 投与前の約 10 倍に増量した症例もあり、又 pregnanediol 値が 10mg 以上に達した例もある。排卵成功例は各症例とも estrogen 及び pregnanediol の増量が著明であるが、estrogen

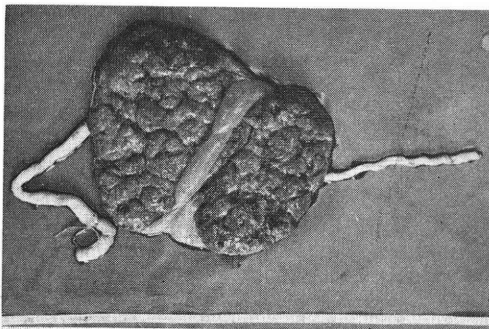
第 2 図 HMG, HCG 療法前後の Estrogen 及び Prgnanediol 値の変動 (排卵不成功例)



のふえ方が  $30\mu\text{g} \rightarrow 50\mu\text{g}$  という緩徐なものでも排卵し更に妊娠している。しかし排卵不成功例は estrogen の変動はすべて緩徐であり, pregnanediol 値は不変又は減少を示し, 卵巣が HMG に殆んど反応しなかったことを示唆している。又排卵成功例の estrogen 及び pregnanediol 値の増量が極めて急激であることは数個の卵胞写真 2



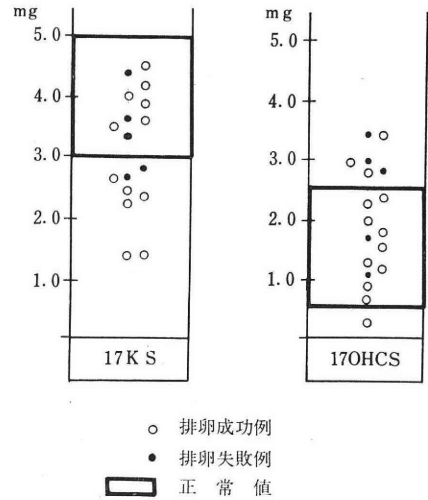
写真 3



が HMG により同時に数個が排卵したことを示唆するものである。本療法による排卵妊娠 6 例中 1 例は妊娠 8 カ月で X-写真により双胎であることが確認され, 分娩後の胎盤及び卵膜の検索により 2 卵性双胎であることが明かとなり, 本療法による多胎妊娠の可能性を示すよい症例と思われる。本症例は HMG—HCG 療法終了時 estrogen は  $280\mu\text{g}$ , pregnanediol は  $6.9\text{mg}$  であった。

4. 尿中 17KS, 17OHCS 値と排卵誘発成績との関係  
HMG 投与前における尿中 17KS 及び 17OHCS の値と排卵成績との関係を第 3 図に示した。吾々の実験対象の尿中 17KS 値は正常よりも低値を示す症例が約半数に

第 3 図 尿中 17KS 及び 17OHCS 値と排卵誘発成績

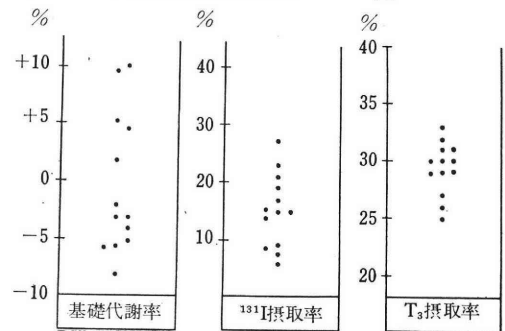


みとめられ, 又 17OHCS 値では稍々高値を示す例が若干みとめられただけで, 排卵成功又は不成功例との間に相関関係をみいだすことは出来なかった。

5. 甲状腺機能との関係

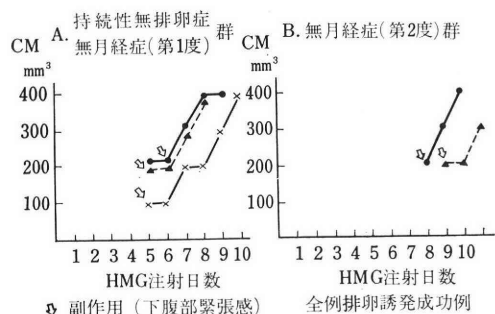
前述した如く HMG による排卵誘発実験には異常な甲状腺機能を示す症例を除外したが, 測定成績をみると

第 4 図 甲状腺機能検査成績





第 5 図 頸管粘液の増量と副作用発現時期



(第 4 図) <sup>131</sup>I 摂取率 (正常値10~40%, 平均23%) 及び T<sub>3</sub> 摂取率 (正常値25~39%) とともに正常値の下限界に近い値を示すものが多く, 又基礎代謝率もマイナスの高値を示すものがあり, 無排卵症及び無月経症と甲状腺機能低下症との関連性がうかがわれた. しかし今回の実験からは HMG による排卵誘発成績と甲状腺機能との関係は不明である.

6. HMG—HCG 療法の肝機能に与える影響

本療法の前後に先に述べたように 7 種類の肝機能検査を施行し, 肝機能に与える影響を検討したが, いずれの症例においても特に変化を認めえず, 従って本療法は肝機能に何らの副作用も与えぬものと思われる.

7. HMG 療法の次回周期への効果

本療法により排卵誘発に成功したのは21例中17例 (24 周期中21周期) で, そのうち 6 例は排卵後そのまま妊娠に移行した. その他の排卵成功例で内分泌環境が調整されて次回周期にも排卵がおこなわれるか否かについて観察した. その結果は第 5 表の如くで, 排卵しても妊娠しなかった無排卵周期症 5 例の中 1 例は次回周期から排卵性周期となり, 次回周期で妊娠したが, のこり 4 例はその後も無排卵の状態となった. 第 1 度無月経症では妊娠しなかった排卵成功例 5 例中 1 例は, その後 1 回自

第 5 表 HMG—HCG 療法による排卵成功例の予後

	排卵症例	妊娠例	療法後 排卵性 となり 妊娠	療法後 1 度で も排卵	療法後 も全く 無排卵
	症例数				
無排卵周期症	6/6	1	1	0	4
第 1 度無月経症	8/9	3	0	1	4
第 2 度無月経症	3/6	2	0	0	1
計	17/21	6	1	1	9

註: 排卵不成功の第 1 度無月経症の 1 例は療法後排卵性となり妊娠.  
排卵不成功の第 2 度無月経症の 3 例は療法後も全く無月経.

然排卵しているのが, 他の 3 例は再び無排卵, 無月経となり, 又第 2 度無月経症の排卵成功 3 例の中 2 例妊娠し, 他の 1 例は再び無月経の状態となった.

更に直接 HMG—HCG 療法で排卵しえなかった第 1 度無月経症 1 例, 第 2 度無月経症 3 例計 4 例の中, 第 1 度無月経症の 1 例は消褪性出血のち自然排卵し, ついで妊娠したが, のこりの第 2 度無月経症 3 例はその後も全く改善をみていない.

8. HMG—HCG 療法の副作用

本療法による副作用はすべて卵巣刺激症状であり, 吾

第 6 表 HMG, HCG 療法の副作用

A) 自覚症状	
1. 下腹部緊張感	11 例
2. 下腹部鈍痛	8
3. 下腹部激痛	1
4. 悪 心	4
5. 頻 尿	5
6. 頭 痛	1
7. 肥 満 感	1
B) 他覚症状	
1. 下腹部緊張	6
2. 下腹部膨隆	4
3. 卵巣腫大	6
4. 卵巣囊腫破裂	1
(腹水?)	

々の遭遇した副作用を第 6 表に示した. 吾々の症例 21 例中, 本療法で排卵誘発に成功した 17 例はすべて程度の差こそあれ何らかの副作用の発現をみたが, 排卵しなかった 4 例では何らの訴えもなかった. 従って本療法に際しては排卵に心要な充分量の HMG 及び HCG を投与すれば, 下腹部緊張感など軽度の症状をみることは避けられないものと思われるが, 卵巣の急激な腫大をみとめた場合には本療法を中止しなければならぬこともあろう. 吾々は HMG 150iu を 10 回投与し HCG 3000iu を 1 回筋注してから卵巣の腫大を認め, 遂には急激な下腹痛と下腹部膨満を来し, 入院の上 1500cc の腹水を穿刺し, 利尿剤などの投与により回復しえた症例を経験している. 胸水は証明しえなかったので Meigs 症候群とは断じがたく, 従って卵巣の急激な腫大と一部の破裂によるものであったと考えられる.

IV 考 按

上述した如く human menopausal gonadotropin (HMG) を用いた吾々の排卵誘発成績は成功率 70.9% という高値を示し, 小林ら (1967)<sup>3)</sup> の 75% という値と

共に従来の種々の方ではみられなかったすばらしい成績であった。従来、PMS—HCG の個別的 2 段階投与法がもっともすぐれた排卵誘発方法とされて来たが、この方法による吾々の排卵成功率<sup>4)</sup>は37%にすぎず、松本ら(1962)<sup>5)</sup>が154例に行った成績では40.9%であり、之がこの方法の限度であろうと思われる。その理由としてはFSH作用を示すPMSは異種蛋白であり、そのため使用中に抗体を生じやすく、従って卵胞成熟作用を発揮しえなくなることが第一に考えられる。

人下垂体前葉に性腺刺激物質の存在することは1926年 Zondek<sup>6)</sup>及び Smith<sup>7)</sup>らによって明らかにされた。更に1929年 Fluhman<sup>8)</sup>が、次いで1930年 Zondek が各々閉経期婦人の血液及び尿中に性腺刺激ホルモンの存在することを発見し、その後 gonadotropin の化学的、生物学的な基礎的研究が数多くなされて来た。gonadotropin の中 human pituitary gonadotropin (HPG) は死体から下垂体を摘出して抽出、精製されるものであり、したがってその入手は甚だ困難であると思われるが、HMG は尿中 gonadotropin 値の増量する閉経期婦人の尿中から抽出するもので、その材料はかなり豊富なものであり、現在 Italy の Istituto Farmacologico Serrone で製造され、アメリカの Cutter laboratories から市販されている "Pergonal" と、オランダ Organon 社から出ている "Humegon" の 2 種類が臨床的に使用可能となつて居り、今回吾々は後者を使用した。

Pergonal は FSH 作用、LH作用の両者をふくみ、Rosemberg (1966)<sup>10)</sup>は FSH:LH の種々の ratio の Pergonal batch を使用してその排卵誘発成績を検討したが、FSH:LH は NIH—FSH 及び NIH—LH で 10mg:1mg、Znd IRP に換算して 250 iu:66iu の時が最も適していると述べて居る。しかし製剤として入手できる Pergonal は FSH 75 iu、LH 75 iu と統一されているようである。一方 Humegon はその精製操作により LH 作用を有する物質を可能な限り除いて居るので LH 作用の混在は極めて少いといわれて居るが、FSH:LH の割合ははっきり示されていない。

従つて吾々は gonadotropin 2段階投与法に準じて FSH 作用を有する Humegon 150iu を原則として毎日10日間連続注射することにし、頸管粘液が 300 mm<sup>3</sup> 以上となり羊歯葉状結晶が(卅)となつたら、HMG 量が 150 iu × 10 にみたなくとも HCG (Pregnyl) 3000 iu 投与に切りかえ、之を 3 ~ 4 日連続注射して排卵の有無を観察することにしたが、HMG 投与量については検討の必要があろう。

既に実験成績で述べた如く HMG にはすぐれた卵巣刺激作用があり、従つて卵胞の成熟がかなり確実に期待

出来るが、反面卵巣腫大など種々の副作用の発現に注意しなければならない。吾々のとりあつた症例では排卵誘発不成功例では何らの副作用も認めなかったが、逆に排卵に成功した症例では例外なくある程度の副作用をみとめた。即ちある症例では軽い下腹部緊張感が 2 ~ 3 日続いただけで間もなく軽快したが、既述症例の如く卵巣の急激な腫大と共に激裂な下腹痛を訴え、下腹部膨満も著明となり、腹水穿刺、利尿剤投与などで徐々に回復した症例もみている。之らは個々の卵巣の HMG に対する感受性の差にもとづくものであり、従つて HMG の量をどの程度で抑えて HCG にきりかえるべきかは簡単にきめることが出来ない問題であり、又このような急激な卵巣腫大の原因は HMG よりむしろ HCG にあるという考え方ににもわかに賛成しがたい。吾々の症例のうち卵巣腫大は HCG 注射にきりかえてから認められたもの他に、既に HMG 注の中にもみとめられたものもあるからである。

個々の症例が内分泌異常の程度によってその卵巣の感受性のことなるであろうことは容易に想像されるところである。そこで吾々の症例のうち排卵成功例の副作用発現の時期と頸管粘液の増量との関係を、A: 持続性無排卵症ならびに第1度無月経症、B: 第2度無月経症の 2 群に分けて検討してみると第5図の如くであった。即ちA群の方が HMG により早目に頸管粘液が増量し、それと殆んど同時期に副作用(図表では下腹部緊張感で示した)が出ており、一方B群では HMG 150iu を 7 回から 8 回投与してはじめて頸管粘液が増加し、しかも下腹部緊張感が出現して来た。

以上の点から吾々は HMG 投与にあたっては 150 iu を 4 ~ 5 回注射するまでは卵巣に対する刺激作用は余り期待できないが、その後は毎日頸管粘液の増量、羊歯葉状結晶の観察はもとより、内診により卵巣の腫大についても注意深く観察する必要があるものと考える。更にA群の持続性無排卵症や第1度無月経症に対しては、いたづらに機械的に HMG を連日投与するという態度はさけるべきであり、HMG により卵巣刺激効果が充分に出たならすぐ HCG にきりかえるべきである。

ただ吾々は HMG 150iu を 8 日間程度は投与した方が排卵及び妊娠の成績を高めるのではないかと考えている。なぜならば HMG 150iu 8 ~ 10 回投与した症例では HCG 3000 iu 1 回で直ちに排卵しており、之は HMG—HCG 療法で排卵しえた症例の70%をしめ、しかも排卵—妊娠した症例は殆んどがこの群に入っているからである。このことは之等の症例の卵胞を成熟させ排卵前の状態にもっていくためには HMG を 150 iu × 8 は必要とすることを意味する。又排卵誘発はただ単に排卵させる

だけではなく妊娠の成立をみてはじめてその目的を達したというべきであり、従ってある程度の副作用は承知の上で排卵を Control できる必要量の HMG を投与すべきであろう。吾々の症例中排卵→妊娠の症例は 6 例中 5 例が HMG 3000iu 1 回で排卵したものである。

なお吾々の症例では頸管粘液の著明な増加がないまま HMG 150iu10日間注ののち HCG に切りかえて排卵に成功している症例もあるので頸管粘液の変化は絶対的な指標ということとはできないようであり、この様な場合には smear index が指標となるので smear index もかかえぬ検査方法である。

又種々の副作用のうち頻尿を訴えたものが 5 例みられたことは甚だ興味深い。HMG 療法中しばしば認められる子宮の肥大が、隣接臓器である膀胱を刺激するための副作用であると解釈される。したがって HMG は卵巣からかなり大量の estrogen を分泌させ、それが子宮を肥大せしめると考えられ、吾々が HMG 療法の対象とする症例は無月経のため二次的に子宮萎縮を来しているものが多いので、HMG 療法は間接的にもこの様な良い効果を来し、ひいては妊娠率をたかめるのであろう。

吾々が Humegon を用いて治療をこころみた症例では、持続性無排卵症 6 例全例が排卵し、第 1 度無月経では 9 例中 8 例が排卵し、のこり 1 例は治療後排卵性周期となり妊娠しているので、持続性無排卵症及び第 1 度無月経症の治療効果は一応 100% ということ出来る。しかし第 2 度無月経症では 6 例中 3 例(7 周期中 3 周期)の排卵に成功し、しかも 3 例中 2 例が妊娠に成功した。第 2 度無月経症の排卵不成功 3 例中 2 例の卵巣を楔状切除し組織学的に検討したが、原始卵巣から成熟卵胞に至る迄のいかなる卵胞も認められず、全く fibrosis を示しているだけであった。これらの症例の中 1 例は尿中 gonadotropin を測定しており、明かに hypergonadotropic であることがわかったが、今後 gonadotropin の測定方法が簡易化され、無排卵症及び無月経症の原因の主体が hypogonadotropic なものか、hypogonadic なものなのか容易に知ることが出来るようになれば、HMG 療法の適応症の撰択が明確となり、第 2 度無月経症の治療成績は更によく出来るであろう。現在の段階では、HMG を使用しても卵巣が反応しないような症例は、臨床的に hypogonadic と考えることもゆるされてしかるべきであり、このような意味から Rosenberg (1966)<sup>10)</sup> がのべているように、HMG 製剤は卵巣組織の存在、或いは ovarian reserve を知るためにも応用することが出来る。換言すれば製剤を適当に臨床的に応用すれば、卵巣機能を判定することが可能ということになる。

又、吾々のとりあつかった症例のその後の HMG を追

跡すると、排卵成功例でも妊娠しない症例はその後再び無排卵、無月経となるものが大部分であった。従って本療法に際しては不妊の原因の検査を適確に施行し、たしかに無排卵、無月経以外に不妊の原因がないと考えられる症例にのみ HMG を投与すべきであり、又排卵の時期をかなり確実に control 出来る点からも、HMG から HCG にきりかえの時期に夫婦生活がうまくおこなわれるよう医師の助言乃至は指導も必要と考えられる。

## V. 結 論

吾々は HMG 製剤 Humegon を 21 例 24 周期に投与し、17 例の排卵誘発に成功し、そのまま妊娠に移行したものは 6 例であった。又その後妊娠したものが 2 例あり、本療法により 8 例 (38%) の妊娠例をみたことになる。排卵後すぐ妊娠した 6 例の中 1 例は 2 卵性双胎であり、本療法による過排卵、多胎妊娠の可能性を示唆するものである。種々の副作用を経験したが、之は本療法による排卵誘発に高率に附随する症状であり、排卵不成功例では何らの副作用も認めなかった。

(九嶋勝司教授の御校閲を感謝します。なお本論文の要旨は第 9 回日本不妊学会東北支部総会において発表された。)

## 文 献

- 1) Gemzell, C. A. et al., J. Clin. Endocrinol & Metabol 18:1333, 1958
- 2) Lunenfeld, B. et. al., Ist Int Cong. Endocr. Peroid (Copenhagen), Abstract 295, 1960, P. 587.
- 3) 小林ら, 産婦, 34:893, 1967.
- 4) 九嶋, 平野, 産婦の世界, 17:739, 1965
- 5) 松本, 第 14 回口産婦会宿題報告要旨, 1962
- 6) Zondek, B. Deutsch, Med. Wschr., 18:343, 1926
- 7) Smith, P. E, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 24: 131, 1926.
- 8) Fluhmann, C. F., J. A. M. A., 93:672, 1929
- 9) Zondek, B., Klin. Wschr., 9:679, 1930.
- 10) Rosenberg, E., "Ovulation" ed. by Greenblatt, Philadelphia, Lippincott Co., 1966, p.118

Ovulation and Pregnancy after HMG Therapy  
Mutsuo Hirano, Katsuyuki Takahashi,  
Takeshi Yoshida

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

HMG therapy was found an effective method of inducing ovulation. After administration of HMG to 21 anovulatory or amenorrheic females, ovulation was induced in 17 cases and 8 of them became pregnant. That one pregnant case has delivered

double ovum twins suggests HMG administration may induce the superovulation and multiple pregnancy. Some side effects were observed in all successful cases, but no side effects in unsuccessful cases.

# わが教室における昭和36~40年の外来不妊統計

## Statistical Analysis on the Sterility

京都府立医科大学産婦人科学教室 (主任 徳田源市教授)

徳田源市 村上旭 小畑 義  
Genichi TOKUDA Akira MURAKAMI Tadashi OBATA  
藤田博丕  
Hiroo FUJITA

Department of Obstetrics and Gynecology.,  
Kyoto Prefectural University of Medicine.,  
Kyoto, Japan

昭和36年より昭和40年末までの5年間の外来不妊患者を統計的に観察した。不妊患者数は1409例(全外来患者の6.0%)で、初診時年齢は原発性不妊患者では25~35才、続発性不妊では26~32才がもっとも多い。続発性不妊患者の最終妊娠は人工妊娠中絶、自然流産、正常産の順であり、また卵管疎通性ととの関係についてみると疎通障害率の高いのは外妊の場合で、人工妊娠中絶は不妊原因とはならない。既往症には虫垂炎がもっとも多く、次いで原発性不妊では結核性疾患であり、続発性不妊では結核疾患と卵巣卵管摘出術後である。単なる虫垂炎は卵管疎通障害の原因とはならない。性器の系統検査を終了した833例中不妊原因を女性側に求めるべきものは36.3%をしめる。男性因子については対象が健全な女性の夫にかたよったため正確な率は判明しないが、検査例469例中44.5%であった。妊娠率については5年間の平均は9.9%であった。

### I. 緒言

最近社会的環境の安定に伴って不妊を主訴として来院する患者がだんだん増加する傾向にあり、治療面でも新しい治療法がこころみられ、妊娠率を高めるためにより一層の努力がはらわれている。今回われわれは、昭和36年1月より昭和40年12月の間に当教室の不妊外来を訪れた不妊患者を対象として既往歴、検査成績、妊娠の関連性などについて統計的に精査したので既に報告した昭和31~35年の統計と比較しながら報告する。

### II. 不妊の頻度

当教室において児をのぞんで来院したものの外来患者に対する比率をみると  $1409/23497 = 6.0\%$  で前回報告<sup>1)</sup> の6.6%よりやや低率であり、その内訳は第1表のようである。外来患者数に対する比率を示すために、各年度間の重複例を含んだ患者数を示したが、これ以後の不妊患者数はすべて重複例を除外した、これを他の報告例と比較すると、坂倉<sup>2)</sup> (19.94~27.27%)、林<sup>3)</sup> (12.8%)

品川<sup>4)</sup> (4.3%)、野田<sup>5)</sup> (4.09%)、新野<sup>6)</sup> (4.07%)、井下田<sup>7)</sup> (1.7%)、庄司<sup>8)</sup> (1.7%)、久世<sup>9)</sup> (1.7%)であり、病院の性格によっても異なってくる。

第1表

	全外来患者数	※ 児希望者数	※※ 原発性不妊	※※※ 続発性不妊	2年未満のもの	
					原発性	続発性
昭和36年度	4689	273	131	52	32	16
昭和37年度	4597	330	169	66	27	22
昭和38年度	4730	311	155	53	38	19
昭和39年度	4697	280	123	67	37	13
昭和40年度	4784	205	89	43	22	8
計	23497	1409	667	281	156	78

※ 各年度間の重複を含む

※※ 重複と2年未満のものを除外

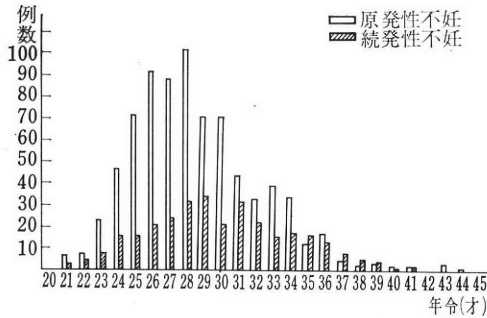
### III. 初診時の年齢と不妊期間

第1図に示すように、原発性不妊患者では28才をピー

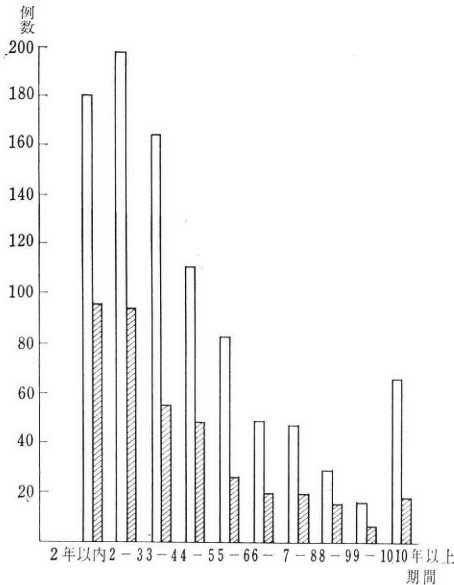
クに25才から30才までが最も多く、続発性不妊患者では29才をピークに26才から32才の間に多く、やや高年の側にずれている。この傾向は前回報告と全く同様である。

さらに不妊期間は第2図に示すように2~3年のもの

第1図 年齢別頻度曲線(昭和36年~40年)



第2図 不妊期間別頻度曲線



が多く、5年前の統計と比較して明らかに左方に移動している。また不妊期間2年以内に生児を望んで来院するものも多く、挙児希望者の16.8%をしめ、前回の11.4%と比較してこの5年間に増加の傾向がみられる。

IV. 続発性不妊患者の既往妊娠

妊娠経験のある挙児希望者359例(重複例を除外)の終回妊娠は第2表に示すようで、人工妊娠中絶が131例でもっとも多く、つづいて流産、正常産となっている。

林<sup>3)</sup>、新野<sup>6)</sup>、久世<sup>9)</sup>、川中子<sup>10)</sup>、五十嵐<sup>11)</sup>、石橋<sup>12)</sup>、水野<sup>13)</sup>、美並<sup>14)</sup>らも人工妊娠中絶が最も多いと報告している。これに対して大山<sup>15)</sup>、本田<sup>16)</sup>、西田<sup>17)</sup>、岡村<sup>18)</sup>、

は自然流産が最も多いと報告している。

そこで人工妊娠中絶についてさらに詳細に検討してみると、第3表のようで、これら359例の妊娠経験者中既

第2表 続発性不妊症の最終妊娠

	例数	%
正常産	51	14.2
異常産(早産を含む)	23	6.4
妊娠3カ月以前流産	110	30.6
妊娠4カ月以後流産	20	5.6
子宮外妊娠	24	6.7
人工妊娠中絶	131	36.5
計	359	100.0

第3表 続発不妊359例の人工妊娠中絶経験

人工妊娠中絶経験者	155
初回の妊娠を中絶したもの	126
初回人工妊娠中絶のみ	79
人工妊娠中絶後流産	12
人工妊娠中絶後正産	11
人工妊娠中絶後子宮外妊娠	1
流産後人工妊娠中絶	2
正常産後人工妊娠中絶	27
未産人工妊娠中絶2回以上	23
人工妊娠中絶後異常産	1

往に1回でも人工妊娠中絶を経験したことのあるものは155例(43.2%)である。このうち初回妊娠を中絶したものは126例(82.8%)であり、前回報告(72.3%)と同様大多数をしめ、未産で中絶2回以上経験したものが23例(14.5%)にみられた。したがって人工妊娠中絶後、不妊になる患者も相当数にのぼることを考えて、少なくとも初回人工妊娠中絶は厳にいましめるべきである。

V. 既往症

卵管の疏通性に影響を及ぼすような疾患を中心として調べてみると第4表のようである。最も頻度の高いのは虫垂炎であり、全不妊患者の24.6%をしめる。次いで原発性不妊では結核性疾患が多く、続発性不妊では子宮外妊娠、卵巣摘出術が多くなっている。しかし、既往に特記すべき疾患の認められないものも多数あり、原発性不妊で460例(55.8%)、続発性不妊で186例(51.8%)をしめている。

VI. 外来時診断

不妊患者の外来時診断は第5表に示すようで、子宮

第4表 既往症

既往症	既往妊娠なし		既往妊娠あり		計
	例数	%	例数	%	
異常なし	460	55.8	186	51.8	646
20歳前の結核性疾患	56	6.8	23	6.4	79
20歳前の腹膜炎	32	3.8	9	2.5	41
20歳後の結核性疾患	34	4.1	21	5.8	55
20歳後の腹膜炎	31	3.7	9	2.5	40
虫垂炎	204	24.7	87	24.2	291
アレキサンダーの手術	9	1.0	8	2.2	17
卵巣摘出・子宮外妊娠	29	3.5	46	12.8	75
その他の開腹術	8	0.9	2	0.5	10
ジフテリー, その他	24	2.9	5	1.3	29
計	887		393		1280
患者数	823	100	359	100	1182

第5表 外来時診断

診 断	例 数
子宮發育不全	130
卵巣機能不全	28
子宮後屈	253
付層器炎	88
腔炎	28
子宮腫瘍	21
ピラン	50
原発性無月経	3
続発性無月経	21
その他	26
異常なし (原発性)	371
" (続発性)	182

後屈症, 子宮發育不全が多く, 特に異常所見を認めない患者も 553 例 (47%) に認められ, 初診時の診察によって不妊の決定的原因が判明することは非常に少ないことを示している。

VII. 月 経

月経周期については, 第6表に示すように原発性不妊, 続発性不妊いずれの場合にも27~30日周期のものが多く, 全体の63%をしめている。これに反して, 著しい不整周期(しばしば50日をこえるもの)を示したものは, 原発性不妊で5.5%, 続発性不妊で5.0%と少なく, 無排卵周期も少数で, 無排卵による不妊が考えられるものは全体の8%程度である。

VIII. 終回妊娠と卵管疏通性

続発性不妊患者の不妊原因としては, 卵管因子による

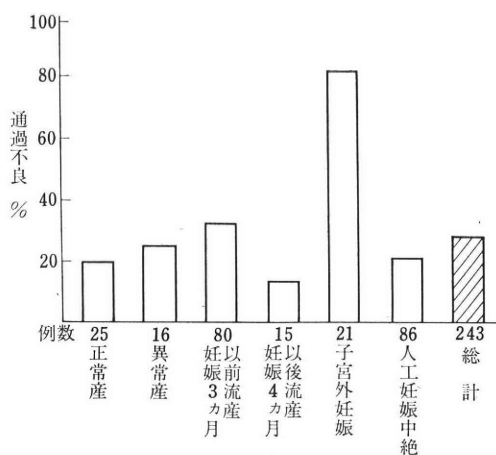
第6表 不妊患者と月経周期

周 期	原発性不妊	続発性不妊
26 日 以 内	39	27
27 ~ 28 日	275	113
29 ~ 30 日	262	96
31 ~ 35 日	120	53
36 日 以 上	22	13
やや不整	9	5
不整 24~50日	50	34
不整 2ヵ月以上	36	14
無 月 経	10	4
計	823	359

第7表 終回妊娠と卵管造影術(HSG)

	例数	HSG 例	両側通過	片側通過	両不良	両不通
正 常 産	51	25	14	6	4	1
異 常 産	23	16	10	2	3	1
妊娠3ヵ月以前流産	110	80	40	15	10	15
妊娠4ヵ月以後流産	20	15	13	0	2	0
子宮外妊娠	24	21	0	6	3	12
人工妊娠中絶	131	86	51	17	7	11
計	359	243	128	46	29	40

第3図 終回妊娠と卵管疎通性



不妊が最も多いと考えられている。この点を明らかにするために続発性不妊患者 359 例中子宮卵管造影術(以下 HSG と略)を施行した 243 例についてその終回妊娠歴と卵管疏通性との関係を示すと第7表のようである。そして通過障害の百分率(両側またはいずれか1側通過良好なるものは疏通群とし, 両側不通および両側とも通過

性不良なもの、および著明な癒着像を示し、腹腔内造影剤の分散不良なものは通過障害群とした——以下この表現法による)を图示すると第3図のようで、人工妊娠中絶後の卵管疏通障害率は正常産後とかわりがない。前回の統計でも人工妊娠中絶後の通過障害率は、正常産後のもので変りがなかった。したがって卵管疏通性に関するかぎり人工中絶が不妊の原因になるとはいえない。

子宮外妊娠後の通過障害率が高いのは、本来卵管疏通異常のあるものに起こりやすく、残存側がもともと閉鎖していたか、または術後に健側卵管周囲の癒着が起るために両側の通過障害を起こすことが考えられる。本田<sup>6)</sup>は卵管疏通性の悪いのは、子宮外妊娠が最も多く、分娩、中絶、流産の順となっていると報告している。川中

子<sup>10)</sup>は卵管両側不通は分娩後で46.6%にみられ、次いで人工妊娠中絶後(27.3%)自然流産後(26.7%)であると報告している。

IX. 既往症と卵管疏通性

既往の疾患が不妊の原因となるのはおもに卵管の疏通性に関係してくることが多い。すなわち前回統計では疏通例の過半数は既往疾患がなく、疏通障害群の%以上は既往に疾患を持っていた。今回の統計でも疏通例(605例)の58%は既往疾患がなく、疏通例(214例)の64%は既往疾患を持っている。これを既往症別に HSG の所見を示すと第8,9表のようで、個々の通過障害率を示すと第4,5図のようである。5年前の統計に比較して通過

第8表 既往症と卵管造影術(原発性不妊)

	例数	H S G 施行例	両側通過	片側通過	両側不良	両側不通
20歳前結核性疾患	56	39	14	4	7	14
20歳前の腹膜炎	32	27	7	5	5	10
20歳後の結核性疾患	34	26	17	2	2	5
20歳後の腹膜炎	31	23	10	3	4	6
虫垂炎	204	144	91	21	12	20
アレキサンダー手術	9	7	6	0	0	1
卵巣摘出・子宮外妊娠	29	24	4	6	8	6
その他の開腹術	8	6	1	2	1	2
ジフテリー,その他	24	20	11	4	2	3
異常なし	460	308	219	29	34	26

第9表 既往症と卵管造影術(続発性不妊)

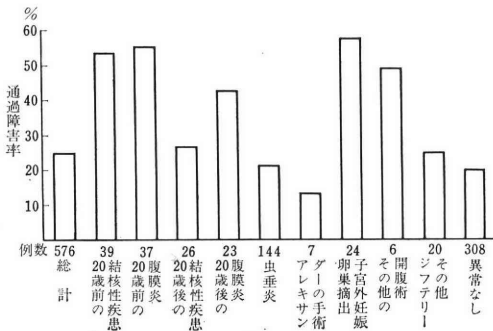
	例数	H S G 施行例	両側通過	片側通過	両側不良	両側不通
20歳前結核性疾患	23	15	5	4	2	4
20歳前の腹膜炎	9	5	1	0	1	3
20歳後の結核性疾患	21	15	7	2	4	2
20歳後の腹膜炎	9	7	2	2	1	2
虫垂炎	87	60	28	9	8	15
アレキサンダー手術	8	7	5	1	0	1
卵巣摘出・子宮外妊娠	46	34	4	11	5	14
その他の開腹術	2	1	0	0	1	0
ジフテリー,その他	5	4	3	0	1	0
異常なし	183	123	84	20	9	10

障害率は減少しているが、これは使用造影剤が油性から水性剤へかわったことも一因をなしていると考えられる。原発性不妊で20才以前に患った結核性疾患ことに胸膜炎、腹膜炎の既往のあるものに通過障害を示すものが多いという傾向は前回と同様であるが、種々の手術後の通過障害は決して高率とはいえず、前回統計とは異なる

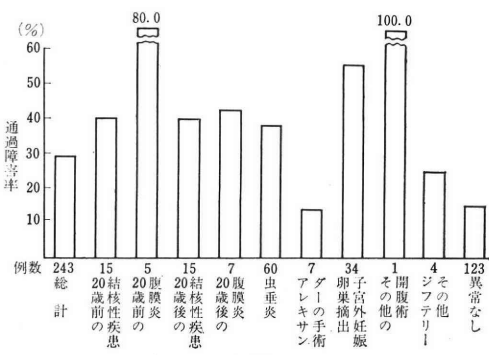
結果を示した。これはすぐれた化学療法剤の開発とともに術後管理ことに炎症の併発や癒着の防止に進展があるためと考えられる。このことは腹膜炎の既往のあるものに前回統計では高率に通過障害がみられたが、今回統計では通過障害率が減少したことからもうかがい知ることができる。



第4図 既往症と卵管疎通性(原発性不妊)



第5図 既往症と卵管疎通性(続性不妊)



虫垂炎の既往がある291例中 HSG を施行した204例の通過障害率は27%であるが、単純な虫垂炎のみで他の既往症もなく手術後の経過も順調であった101例のHSG 施行例の通過障害率は11%と既往に著患をもたぬ群のそれと同程度で、単純な虫垂炎は卵管疎通障害の原因としては大きな因子とはならないことを前回にひきついで確認しえた。

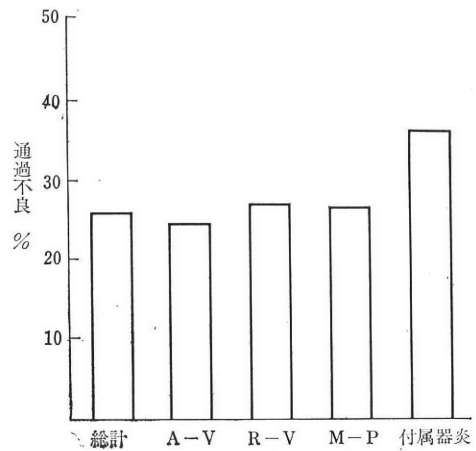
X. 子宮位置異常と卵管疎通性

不妊婦人の外来時診断で首位をしめる子宮後屈はかつて不妊の原因とされていたが、われわれの前回統計のときでも後屈症と卵管通過障害との間に相関関係はみられなかった。今回の成績で第6図のように差は認められず、子宮位置異常は不妊原因としての意義が少ないことが確認された。江口<sup>19)</sup>、野田<sup>5)</sup>らも全く同様の成績を報告している。

XI. 系統検査成績

系統的検査成績をもとにして不妊症患者を分類しようという試みはいろいろなされている。たとえば林<sup>20)</sup>は i) 第1妊娠準備態勢(排精態勢障害と排卵態勢障害)、ii) 第2妊娠準備態勢(受精態勢障害)、iii) 第3妊娠準備態勢(着床態勢障害)に分類してそのおのおのにつ

第6図 子宮位置異常と卵管疎通性



いて検査して障害因子を明らかにしようとし、五十嵐<sup>2)</sup>は卵管因子、男性因子、卵巣因子、頸管因子、子宮因子、不明因子に分け、そのおのおのについて第1原因、第2原因、第3原因に分けて分類しようと試みている。われわれは、内診、BBT 測定、子宮内膜組織診、子宮卵管造影、頸管粘液検査、結核菌培養などの系統的検査を行ないその検査成績より不妊女性を第10表に示すように5群に分類している。すなわち、第1群は施行した諸検査において何ら異常を認めぬもの、第2群は軽度の異常は認めるが、妊娠成立のために大なる障害とは考えられず、十分妊娠の可能性ありと考えられる群である。これに対して第3群は相当度の障害ありと考えられるもので第2群に示した異常が3つ以上併存するときこの群に入れる。第4群はこのままの状態では妊娠はほとんど不可能と考えられる群であり、第5群は絶対不妊であり、われわれの今回の調査対象には認めることはできなかった。

このような分類法にしたがって検査成績の判明した女性833例を分類すると第11表に示すよう不妊原因を女性側に求めるべきものは第3,4群の303例であり、36.3%をしめている。そして、検査時の状態のままでは妊娠が絶望的と考えられる第4群は17.7%をしめている。これに対して全く異常を認めない第1群は29.8%であった。

XII. 男性因子

男性因子の検査としては精液検査を施行してその精液所見によった。精液検査は原則として禁欲5日間で、手法によって採取せしめ、流量、精子濃度、運動性、奇形率をもとにして判定した。しかし精液所見は禁欲期間がたとえ一定でも検査の都度変動するものであり<sup>21)</sup>、1回の検査成績から精液所見を判定することは相当大きな

第10表 女性不妊の系統的検査による分類

検査項目		分類				
		第1群	第2群	第3群	第4群	第5群
内診		著変なし	強度の後屈 付属器腫脹 中等度の発育不全	強度の発育不全	子宮の著明な奇形および腫瘍	両側卵巣または子宮の欠損、鎖陰等
基礎体温		2相性 (3/4周期以上)	2または1相性 (1/2程度) 低温相の延長 (4週以上)	1相性 稀に2相性	全周期 1相性 または不定型	
内膜組織診	日付診断の誤差	3日以内	4~7日	8日以上		
	炎症・その他	異常なし	時に軽度慢性炎症	毎回慢性炎症	結核性内膜炎	
結核菌培養		—	—	+		
子宮卵管造影術	卵疎通管性	両側通	一側通	両側通過不良	両側不通	
	癒着像	—	—	+		
	内不整膜像	—	中等度	強度		
	その他			脈管像		
排卵粘期液頸	細胞および細菌の存在	— ~ ±	+	++		
	結晶形成	卍 ~ ++	+ ~ ±	—		

第11表 女性側系統的検査による分類

	原発性	続発性	計	百分率(%)
第1群	187	61	248	530 } 29.8 } 68.7
第2群	205	77	282	
第3群	110	45	155	303 } 18.6 } 36.3
第4群	112	36	148	
計	614	219	833	100.0

危険を伴う。したがってできるかぎり頻回の検査によって判定の誤りを防ぐように努力した。

今回の統計の結果は男性469例についての精液所見と、前述の女性検査成績による分類との相関表としてまとめた。第12表に示すように精液濃度  $20 \times 10^6/ml$  以下

の208例は明らかに男性側に不妊原因を求めるべきである。これは今回検査した男性の44.5%をしめている。

以上のことから不妊原因は男性側にも多くの比率で認めることが可能であるが、これをもって多くの責任を男性側に負わせることは当を得ていない。すなわち男性側が検査に協力する場合、女性側に異常所見が見当たらない場合が多く、第3,4群に属する精液所見不明群中には多数の正常な男性が存在することが考えられる。しかし精子過少症や無精子症が相当数存在することは不妊原因の相当大きな比率を男性側因子がしめていることを示すものといえる。

XIII. 妊娠率

不妊患者の最終目的である妊娠に関する集計ははなは

第12表 男・女両性検査成績相関表

精液所見	女性分類					計
	I	II	III	IV	不明	
濃度 80×10 <sup>6</sup> /ml 以上	18 (2)	38 (12)	25 (6)	20 (5)	4 (1)	105 (26)
80×10 <sup>6</sup> >>20×10 <sup>6</sup> /ml	44 (13)	53 (13)	34 (2)	20 (6) ect(1)	5 (0)	156 (34) ect(1)
20×10 <sup>6</sup> /ml 以下	52 (4)	47 (4)	22 (4)	10 (0)	8 (0)	139 (12)
O (A I D)	32 (1)	17 (0)	3 (0)	1 (0)	16 (0)	69 (1)
不明	103 (10)	127 (9)	71 (11)	97 (4)	315 (10)	713 (44)
計	249 (30)	282 (38)	155 (23)	148 (15) ect(1)	348 (11)	1182(117) ect(1)

( ) 内は妊娠例を示す  
ect は子宮外妊娠

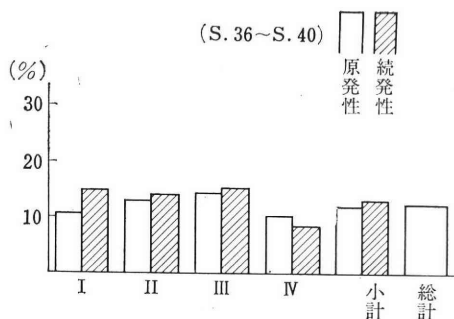
第13表 年度別妊娠率

年 度	患者数	妊娠例	妊娠率 (%)
S 36	231	28	12.1
S 37	284	30	10.6
S 38	265	15	5.7
S 39	240	24	10.0
S 40	162	20	12.3
計	1182	117	9.9

だ困難で予後不明のものが多いが、昭和41年12月日末日現在までに判明した妊娠例を第12,13表に示す。女性3.4群で男性正常なものに妊娠率がかえって高いのは卵管疏通性の改善や排卵誘発が有効であったこと以外に、不妊原因として特に認めるべきものがないものについては治療せず経過を観察するため、この間の妊娠が不妊検査室に報告されることなくみのがされる症例があるのに対し、治療中に妊娠したものは確実に記載されることにもよると考えられる。遠隔成績を十分に把握する必要性を痛感している。

この妊娠率を原発性不妊、続発性不妊別に分け、さら

第7図 妊娠率



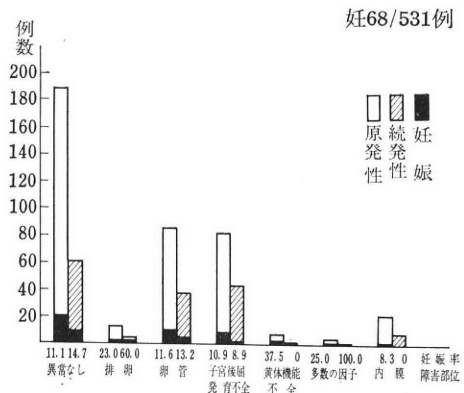
に第1群から第4群までに分けて観察してみると第7図のようである。この図からわかるように続発性不妊は原発性不妊の第1群および第2群に比較して妊娠率が高い。これは1度妊娠したものは男性側因子の障害の程度が軽度で女性側因子、たとえば排卵因子とか内膜因子とかによる場合が多く、これが種々の治療により改善され妊娠が成立したものである。

XIV. 各群別障害部位と妊娠

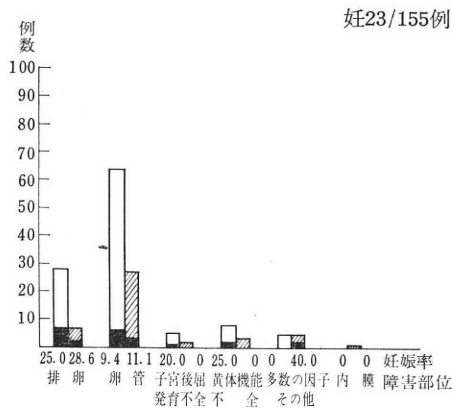
女性側各群をおもな不妊因子の存在部位によって分けてみると、第2群では卵管因子は子宮後屈、子宮發育不全とはほぼ同数で約40%をしめ、第3群では卵管因子は51%、排卵因子は22%をしめ、さらに第4群では卵管因子は79%、排卵因子は20%をしめる。

これらの障害部位と妊娠との関係についてみると、第8.9.10図に示すように排卵障害がおもな不妊因子と考えられるものの妊娠率が他のものに比較してやや高いようである。最近 PMS, HMG, HPG, HCG などが容易に入

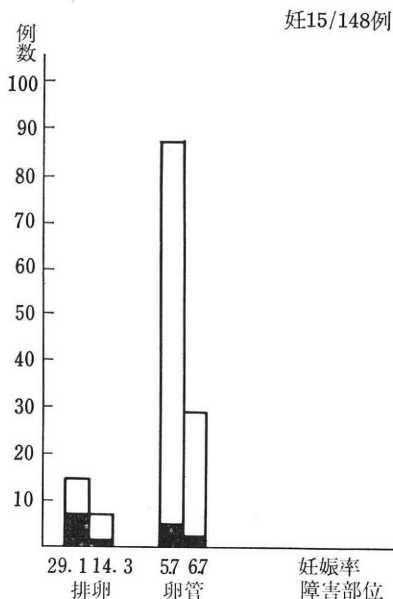
第8図 第I, II群障害部位と妊娠



第9図 第Ⅲ群障害部位と妊娠



第10図 第Ⅳ群障害部位と妊娠



手できるようになり、無排卵の治療が以前に比較してかなり容易になりつつあるが、不妊原因の大きな部分をしめる男性因子の障害については適確な治療法を欠き、この方面のすぐれた治療法がのぞまれる。

### XV. 結 論

わが教室における昭和36年より40年までの5年間の外来不妊患者を統計的に観察して次の結果をえた。

- 1) 昭和36年より昭和40年末までの5年間の外来不妊患者数は延べ1409例で、この期間の全外来患者の6.0%に相当する。
- 2) 初診時年齢については、原発性不妊患者では25才から30才までがもっとも多く、続発性不妊患者では26才から32才までがもっとも多い。また不妊期間は毎年短縮の傾向にあり、2~3年のものがもっとも多い。
- 3) 続発性不妊患者の最終妊娠は、人工妊娠中絶、自然産産、正常産の順であり、人工妊娠中絶経験者は続発性不妊の43.2%をしめ、初回妊娠を人工妊娠中絶したものは中絶経験者の82.8%におよんでいる。
- 4) 既往症については、もっとも多いのは虫垂炎で24.6%、次いで原発性不妊では結核性疾患であり、続発性不妊では結核性疾患と卵巣卵管摘出術である。
- 5) 月経周期は、27~30日型周期のものが63%をしめ無排卵と考えられたものは全体の8%程度にすぎない。
- 6) 最終妊娠歴と卵管疏通性についてみると、疏通障害率の高いのは子宮外妊娠で、人工妊娠中絶は卵管疏通性からみれば不妊原因となるものではない。
- 7) 既往症と卵管疏通性については、卵管摘出術を除くと、ことに原発性不妊で20才以前に患った結核

性疾患および腹膜炎が卵管疏通障害と関係が深く、単なる虫垂炎は卵管疏通性障害の原因とはならない。昭和31~35年の統計と比較して卵管疏通性はいろいろの治療法、ことに化学療法に進歩にともなって障害率が著しく低率となった。

- 8) 子宮位置異常特に子宮前屈症と子宮後屈症との間には卵管疏通性に有意の差を認めなかった。
- 9) 女性系統検査を終了した833例中不妊原因を女性側に求めるべきものは36.3%をしめる。この中検査時の状態では妊娠が絶望的と考えられる等4群は17.7%をしめている。これに対して異常を認めない第1群は249例で29.8%をしめる。
- 10) 男性因子については対象が健全な女性の夫にかたよったため正確率は判明しないが、不妊因子を男性側に求めることができるものは検査例469例中44.5%であった。無精子症は69例に認められた。
- 11) 妊娠率は各年度によって異なっているが、昭和36年より40年の5年間の平均は9.9%、さらに観察期間をおいてくわしく調査すればより高率になると思われる。

### 参 考 文 献

- 1) 徳田源市他：産婦の世界., 14:1475, (1962)
- 2) 坂倉啓夫：第13回日本産科婦人科学会総会宿題報告要旨, (1961)
- 3) 林基之他：日不妊会誌., 6:142, (1961)
- 4) 品川信良他： // 5:59, (1960)

- 7) 井下田純: " 6:175, (1961)
- 8) 庄司忠, 谷口暁: 産と婦., 22:623, (1955)
- 9) 久世栄一他: 日不妊会誌., 5:99, (1960)
- 10) 川中子春江他: " 3:292, (1958)
- 11) 五十嵐正雄他: " 6:92, (1961)
- 12) 石橋 享規他: " 7:79, (1962)
- 13) 水野 重光他: " 3:333, (1958)
- 14) 美並 義博他: " 4:55, (1959)
- 15) 大山 典夫他: " 4:409, (1959)
- 16) 本田 精也: " 5:65, (1960)
- 17) 西田 悦郎他: " 6:147, (1961)
- 18) 岡村 泰他: " 10:196, (1965)
- 19) 江口 貞雄: " 4:231, (1959)
- 20) 林 基之: 産と婦., 27:901(1960)
- 21) 村上旭他: 日不妊会誌., 6:227, (1961)

### Statistical Analysis on the Sterility

**Genichi Tokuda, Akira Murakami, Tadashi Obata, and Hiroo Fujita.**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
KyotoPrefectural University of Medicine,  
Kyoto, Japan.

Statistical analysis from January 1961 to December 1965 on infertile women in our sterility clinic was presented. The number of total patients who were desirous of their children in these 5 years was 1409, they were responsible to 6.0 % of total out-patients in the same period.

Age at the first visit ; Majority of patients with primary sterility were 25 to 30 years of age at the first for examination, and those with secondary from 26 to 32 years of age. It appears that patients seek medical advice sooner than before.

History of pregnancy ; The last pregnancy of patients with secondary sterility terminated the most in therapeutic abortion, next in spontaneous abortion and the last in normal delivery. Patients with history of therapeutic abortion occupied 43.2 % of all patients with secondary sterility. The first pregnancy terminated in therapeutic abortion, which was 82.8% of patients with history of therapeutic abortion.

Past medical history ; Past medical history proposed by patients with sterility were appendicitis (24.6%), tuberculous diseases (11.3%), peritonitis (6.8%), and salpingo-oophorectomy (6.3%).

Menstrual cycle ; About 63% of patients fell in a

group of 27-30 day cycle. These who were considered to be anovulatory were responsible to 8 % of patients with sterility.

Relationship between the last pregnancy and tubal patency ; Ectopic pregnancy seems to be the highest causative fact as far as tubal patency. Our data showed that therapeutic abortion was unlikely to cause tubal occlusion.

Past medical history and tubal patency ; Salpingectomy, tuberculosis and peritonitis were closely related to tubal occlusion and uncomplicated appendicitis appeared to have nothing to do with tubal patency. Compared to the previous report summerized between 1956 and 1960, present data revealed less incidence of tubal occlusion after laparotomy and intraperitoneal inflammation. It seems to depend on recent advance in chemotherapeutic treatment.

Female factor ; Sterility could be attributed to female in 36.3 % of 833 patients who went through systematic examination. Those without any abnormal findings (Group I ) were 249 cases.

Male factor ; The survey of male factors was rather difficult, because husbands of female patients with poor pregnancy chances (Group III and IV ) did not cooperate for their examination of 469 cooperative husbands, those who demonstrated possible factors were 208 cases ( 44.5 % ). Aspermia was seen in 69 cases.

The numbers of patients concieved in the end of 1966 were 117 cases (9.9 %).

# 人工妊娠中絶直後の経口避妊薬投与 (Sequential method) について

Clinical studies on the administration of sequential regimen  
to women following artificial termination of pregnancy,

慶応義塾大学医学部産婦人科教室 (主任 野嶽幸雄教授)

飯塚理八 細谷英彦 己斐秀豊

Rihachi IIZUKA Hidehiko HOSOYA Hidetoyo KOI

佐賀正彦

Masahiko SAGA

Planned Parenthood consultation clinic

School of Medicine Keio University

わが国における家族計画は人工妊娠中絶により Control されて来たと言って過言でないが、一方 IUD が検討され、hormone による排卵抑制が脚光を浴びて来た。

人工妊娠中絶直後の避妊の問題について、われわれは経口ホルモン避妊法として estrogen を単独で先行投与する Sequential method を適用し次の如き結果を得た。

- 1) すなわち妊娠初期 (8~11週) 58例の人工妊娠中絶施行第5日より mestranol 0.08mg 15日間、次いで mestranol 0.08mg, Chlormadinone acetate 2 mg 5日間 (C-Quens) 投与を行った。
- 2) 次回月経発来までの日数は28,29日が最も多く30~35日は極めて少ない。
- 3) 止血は8日以内に多く、長期に亘る例は少ない。
- 4) Ink Stain Index は mestranol 投与開始後漸次増加し、20日には high karyopiknotic となり Chlormadinone 投与後は I.S.I の急激な低下がみられる。
- 5) 子宮内膜は mestranol による組織再生促進が認められ Chlormadinone 投与後には核下空胞が認められ分泌期初期像に類似する。これを組織化学的に P.A.S, Alcian Blue 染色により検討も合わせて行った。なお投与全例において妊娠成立は認められなかった。

## はじめに

人口問題は年と共に世界の関心と呼びつつあるが、わが国での受胎調節に於いては現在尚、人工妊娠中絶が主流をなしている事実は遺憾の極みである。人工妊娠中絶時及びその後の諸々の障害が論ぜられているにも拘わらず、その数の減少を見るに至らず、家族計画の中で避妊と共に不妊症を臨床テーマとして扱っている私共も数多くの中絶後の不妊患者に遭遇する度に今更に頭を痛める問題である。

人工妊娠中絶直後の周期、その妊孕性についてはこれまで数多くの報告が見られ、中絶後の周期日数が妊娠前のそれに比し、一般に遷延する傾向があり、個体によって周期日数のばらつきが著しいことが、統計的にも指摘され、又、細胞診、内膜診、B.B.T. 等によってもこの周期の排卵日が正常のそれに比べ著しい個体差があると

云われている。従って、中絶直後より何らかの避妊法を適用する場合、その方法の選択と時期が問題となる。

ステロイドによる排卵抑制を機序とする経口避妊薬については Field trial がわが国でも既に数多くなされているが、中絶直後の周期にこれを適用することの可否、その方式についてはこれまで報告がみられない。私共でもこれまでゲスターゲンの排卵抑制に主眼を置いた combination method を使用してみたが、出血の持続、次回発来月経の異常等で適切な使用方式とは考えられない点が多かった。

一方、Goldzieher<sup>1)</sup> 等によるエストロゲン単独の排卵抑制作用に基づく sequential method はその内膜像が比較的生理的状态に近いことを Maqueo<sup>9)</sup> 等に指摘されている。私共ではこの Sequential regimen を人工妊娠中絶直後に適用してみたところ可成り良好な成績をあげることが出来た。本論文は58名の妊娠中絶直後の婦人

に術後5日目より Mestranol, chlormadinone acetate  $15/5$  方式投与により得られた臨床的知見の報告である。

研究方法

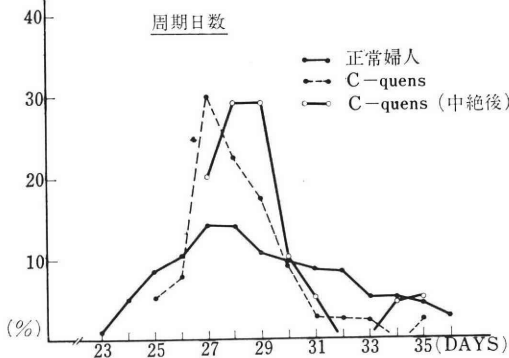
対象は正常妊娠早期(8~11週)58例で, 子宮内容除去術施行後第5日目より Sequential method(以下S.M)として mestranol 0.08mg 15日間, 引きつづきmestranol 0.08mg, chlormadinone acetate 2.0mg 5日間(C-Quens)投与を行ない. Vaginal smear は同一例より隔日に採取し, 飯塚, 中村<sup>(10)(11)</sup>法により Ink stain 後 acidophilic index (Ink stain index, I.S.I.)を算定, 各症例より第10~30日にかけて適宜1症例1回 endometrial biopsy には内膜採取, 10%ホルマリン固定後, 1部 Hematoxylin-eosin 染色にて形態学的観察を行い, 一部, PAS 反応により Glycogen の変動を, alcian Blue 染色により粘液多糖類の変動を組織化学的に観察した。

研究成績

子宮内容除去術後 S.M. 投与58例全例に妊娠は認められなかった。

1) 次回月経発来までの月数(図1)

図1



当科不妊クリニックに保存せる性機能正常と考えられる婦人の BBT 100周期を分析すると27, 28日をピークとし23~36日の中をもつ曲線を示すが, S.M. 投与中の正常婦人では27日が30%, 28日22.5%, 29日が17.5%であり, 中絶後 S.M. 施行群では28, 29日が28.5%とピークを示し30~35日は極めて少ない(図1). 人工中絶後初回月経発来までの日数は多くの報告があり, やや延長傾向を示すといわれるが, 今回の集計でも(図2), 26日より38日まで広く平らに分布している. 中絶後 S.M. 施行群では27, 28, 29日がやや多く30~35日に分布する例は少なかった。

図2

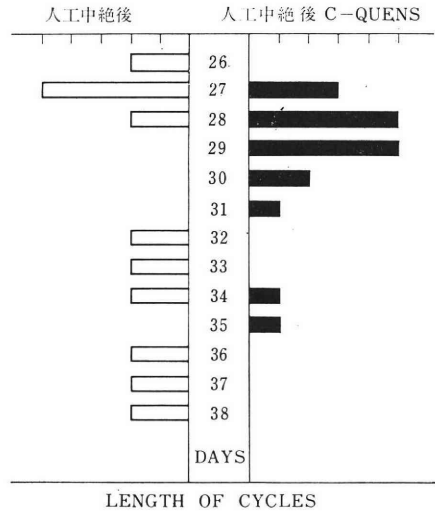
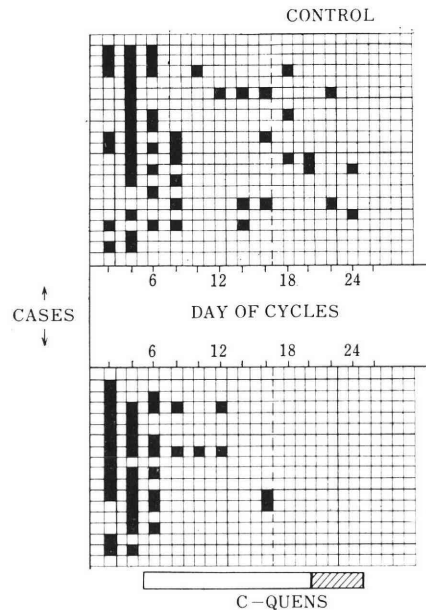


図3 BLEEDING



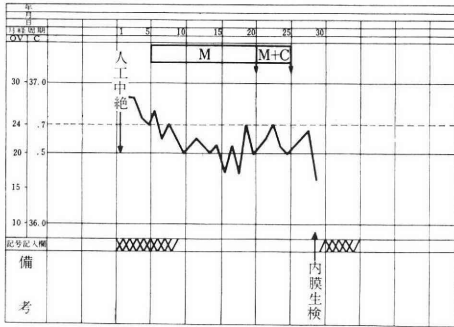
2) 中絶後の止血状態(図3)

中絶後の出血は腔鏡診により腔内の出血の有無により隔日に同一症例を観察したが, 中絶後第5日目より mestranol 投与を開始した S.M. 群では75%は第6日以内に出血するが, 対照群では約半数例が8日以内に止血するが, 残る半数は更に腔内に出血を認める. このことは明らかに mestranol 投与が速かに止血に導くことを示しているといえよう。

3) B. B. T

中絶後 S.M. 施行例の B. B. T. は多くはやや不規則

図 4



性の2相性を示した。図4はその1例である。

4) Ink Stain Index (飯塚, 中村)

中絶直後より隔日に vaginal Smear を I.S.I. で追求してみると, 中絶後1週間以内には著明に逐日的に上下変動を示すがしかしなお上昇の傾向を示し, それ以降頸管粘液からの推定排卵日に一致して75~95%のacidophilic な数値を示し以後低下し月経時再び小ピークを示す。(図は中絶後より隔日に S.M. をチェックしたも

図 5

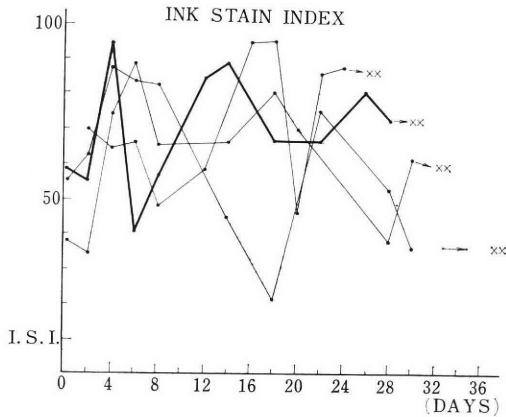
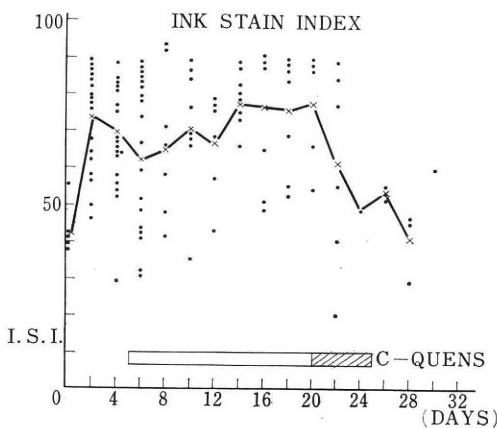


図 6



ののうち周期の長短別に数例ピックアップして示したものである.)

中絶後 S.M. 施行群では, 第6日目 (mestranol 投与2日目) までは対照群と同様に逐日変動がみられ第6, 7日にやや陥落し. mestranol 投与後は漸次増加し, 20日目には清浄で, high karyopiknotic な像を呈し, chlormadinone acetate 投与後は急激な I.S.I. の低下が認められる。図6の実線は I.S.I. の平均値の変動を示したものである。

5) 子宮内膜

i) 形態学的変化

中絶後所謂遺残のあると思われるものは除き第10日以後次回月経発来まで任意の時期に主に1症例1回の biopsy を行った。

第10~15日までのものは数例一部遺残像と再生不全像が認められ殆ど再生内膜が欠落した例があるが, その他では内膜再生増殖期像より分泌期後期像まで, 採取時期によりほぼ正常と同様の像を呈したが, 排卵の遅延する例では当然28日型による黄体期日付診断像より数日~1週間位のづれの遅れが認められた。図7は組織形態学的

図 7 ENDOMETRIAL CHANGES

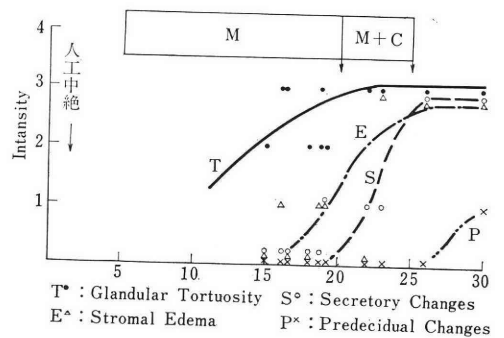
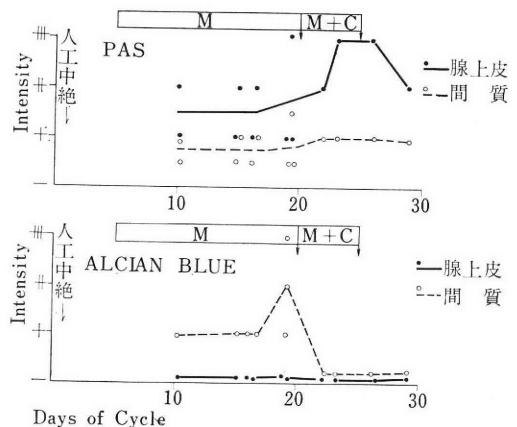


図 8





特徴を4つの因子より分析したものを示し、その傾向を線で示したが、周期のパラツキが強くなるほど線で傾向を示しにくくなるものと推定される。

一方中絶後第5日目より mestranol を投与した S. M. 施行例では明らかに mestranol により組織の再生が促進され増殖期初～末期像と呈するが、mestranol 15日投与後にはやや hyperplasia の認められた症例が数例あったが出血像は認められず、Chlormadinone acetate 投与後3日目には腺上皮細胞に核下空胞が認められ分泌期像を呈するようになり、S. M. 投与終了時には腺腔内分泌物、間質浮腫が著明に認められるようになる、偽脱落膜様変化は殆ど認められなかった。(図7)

#### ii) 組織化学的变化

中絶後 S. M. 施行例では mestranol 投与後認められる増殖期像において P. A. S は腺上皮にやや陽性物質が認められるが、Chlormadinone 投与3日目以降に腺上皮に強く陽性を示し、腺腔内分泌物も陽性を呈する。一方間質においては mestranol, Chlormadinone の投与による変動は著明でなく弱陽性に認められた。

alcian Blue 法による酸性ムコ多糖体の変動は mestranol 投与中は間質に陽性に認められ、Chlormadinone 投与後は間質の陽性物質は消失し、腺腔内分泌物が陽性を呈する。(図8は中絶後 S. M. 施行例の P. A. S. Alcian Blue 染色による腺上皮、間質の陽性物質の変動を示したものである)

### 考 按

人工妊娠中絶後初回月経発来に関する研究は主としてわが国において行われているが、<sup>21)~27)</sup> 次回月経は延長傾向が認められ、Vaginal Smear についても最近報告がある。<sup>8)</sup>

しかし中絶直後の避妊方法については I. U. D. が一般に行われているようであるが、内膜再生、感染等から考慮して、hormone による排卵抑制の適用が論ぜられてよいと思われる。しかし Combination method は当初より gestagen を投与するのであり Curettage 後かなり早期より Gestagen を投与するより、内膜再生を促進する意味で estrogens の投与が理論にならなっており、Sequential method を適用してみたところ前述の如く排卵抑制効果、止血状態、内膜再生、I. S. I. の変動等より好結果をえた。今後更に投与開始時期がどの程度遅れても排卵抑制可能か検討する予定である。

### 結 論

妊娠早期人工妊娠中絶後第5日より、mestranol, mestranol-Chlormadinone acetate による sequential

method を適用し、避妊効果、止血、内膜再生、Vaginal smear への影響を認め、この投与法の妥当性を論じた。

野嶽教授の御指導を感謝する。

本論文の要旨は才12回 日本不妊学会総会にて発表した。

### 文 献

- 1) Goldzieher, J. W. : Med. Proc., 12:320, 1966
- 2) 幸崎弥之助他：臨婦産 8(1):12, 1954
- 3) 直原 弘：産婦の実際 3(6):418, 1955
- 4) 石田桂次郎：産と婦 20(8):541, 1953
- 5) 山口 清：産婦の世界 5(4):411, 1953
- 6) 小川初枝：" 11(9):1439, 1959
- 7) 佐伯政雄：" 9(9):989, 1957
- 8) 小島 秋：日本臨床細胞学会誌6(1):8, 1967
- 9) Maqueo, et al., Amer. J. Obstet. Gynec. 85:427, 1967
- 10) 中村幸雄：産婦の世界 19(9):681, 1967
- 11) 飯塚理八, 中村幸雄：産婦の実際 15(11):1023, 1966

Clinical studies on the administration of sequential regimen to women following artificial termination of pregnancy.

Rihachi Iizuka, Hidehiko Hosoya, Hidetoyo Koi, and Masahiko Saga,

Planned Parenthood Consultation Clinic, School of Medicine, Kejo University, Japan.

Fifty-five women, who had undergone the artificial termination of pregnancy (6-11w) with socio-economical reasons, were administered with a chlormadinone-mestranol (<sup>15/5</sup>) sequential regimen, starting on the fifth day after curettage.

(1) The length in days of the first cycle following termination of pregnancy become longer in general as compared with that in previous normal cycles. Sequential therapy, however, showed tendency to narrow the range of cycle length, thus showing regularity.

(2) B. B. T. recordings of patients, treated by sequential regimen showed irregular biphasic temperature curve, as usually seen in those of normal usage of this regimen.

(3) Bleeding or spotting was found, in the half of cases, on the days over day 8 after termination. However, in the case of sequential administration

stanching occurred within 6 days the in three quarters.

(4) Vaginal cytology was studied by Ink Stain method on these cases. Ink Stain Index (I.S.I.) pointed to different and unstable values during five days following termination, decreased on 6 or 7 th and then increased gradually following administration of mestranol. On the day 20 th, vaginal smear showed a picture characterized by high karyopyknotic and acidophilic indices. I.S.I., then, showed rapid decrease after administration of chlormadinone acetate, ranging from 20 to 50 per cent.

(5) Endometrial evaluation were carried out on these subjects, biopsy being taken on occasions between day 10 and 28. Morphological and histochemical observation was done on theses specimens.

In conclusion, sequential regimen of oral contraception may be considered convenient and practical on the first cycle immediately after artificial termination of pregnancy, breginning on the fifth day with duration of 25 days.

# 17 $\alpha$ -ethynyl-4-estrene-17 $\beta$ -ol (Lynestrenol) に関する研究

## Clinical Evaluation of a New Oral Progestin — 17 $\alpha$ -Ethynyl-4-Estrene-17 $\beta$ -ol (Lynestrenol) —

京都府立医科大学産婦人科学教室 (主任 徳田源市教授)

徳田源市 岡田弘二 村上旭

Genichi TOKUDA Hiroji OKADA Akira MURAKAMI

東山秀声 木津収二

Shusei HIGASHIYAMA Shuji KIZU

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kyoto Prefectural University of Medicine,  
(Director : Prof. G. Tokuda)

17 $\alpha$ -ethynyl-4-estrene-17 $\beta$ -ol (EEL) についての実験を行った。

その生物学的効果がC-3位に ketone がないにもかかわらず 17 $\alpha$ -alkylated-19-nortestosterone とほぼ同じ性質を示し、したがって 19-norsteroid 系の progestin と考えることができる。

EEL の単味剤および EEL と estrogen の合剤を無月経の出血発来、基礎体温上昇、機能的出血ならびに月経周期の延長の諸効果、切迫流産および月経困難症の治療に使用し、薬剤の効果を検討した。

本剤はすぐれた効果を示した。また副作用としてよく見られる悪心はこの薬剤のもつ強い estrogenicity によるものと考えられる。

なお、切迫流産の治療でも良好な成績があげられた。また本症に対する Progestin の使用について若干の考察を行った。

### I. はじめに

現在までに多くの合成 Progestin が登場し、それらの持つ性質について種々の検討が行なわれている。

一般に使用されている合成 Progestin とよばれる steroid はどれも 4 $\alpha$ -3-ketone 構造を持っている。

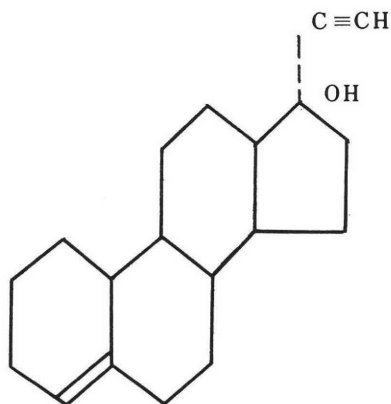
われわれは今回 3-deoxy steroid である 17 $\alpha$ -ethynyl 4-estrene-17 $\beta$ -ol についていろいろの実験を行ったのでその知見について報告する。

### II. 性質

17 $\alpha$ -ethynyl-4-estrene-17 $\beta$ -ol (EEL と略) は一般名を Lynestrenol といい、分子量 284、融点 157~164°C の白色結晶性粉末で、水に難溶であるが、methanol, acetone, benzene, 油などに溶ける。構造式は第1図に示すようで、17 $\alpha$ -ethynyl-19-nortestosterone (NET) とは3位のCが ketone でない点だけが異なっている。

臨床的に使用した Lynestrenol は1錠中に Lynestre-

第1図



-nol 5mg を含み、Lyndiol は Lynestrenol 5mg のほかに ethynylestradiol-3-methylether 0.15mg を含有する。また Lyndiol 2.5 は Lynestrenol 2.5mg に ethynylestradiol-3methyl-ether 0.075 を含む合剤である。

III. 動物実験

動物実験には EEL の Pure sampel を精製ゴマ油に溶解したものを使用した。

EET の動物実験に関する成績は他の 19-nor-steroid 系の Progestin と比較検討し、すでに報告した。<sup>1)2)</sup>

すなわち, McPhail assay, 炭酸脱水酵素活性(CAA) による assay で Progesterone より勾配のゆるい dose-response curve を示し, 著明な estrogenic effect とわずかな androgenic effect を持っている。これに対して Corticoid activity および adrenal atrophy を起こす作用は全く証明されず, 中枢に対しては間脳下垂体-性腺系の抑制が証明されるが, 間脳下垂体-副腎系には影響が認められない。

この薬剤の示す estrogenicity は後述するように ethynylestrenolone と同様に ethynyl estradiol に変換することによるものと考えられ, Progestational activity

が大して強力でないのは生体内で代謝してできた estrogen の anti-progestational effect がある程度の役割をはたしているのではないかと考えられる。

以上の成績を総合すると EEL は 3-ketone を欠除するにもかかわらず 17 $\alpha$ -alkylated 19-nor-testosterone 系の Progestin とほぼ同様な性質を持っており, その生物学的効果からみても 19-nortestosterone系の Progestin に属させるものと考えられる。

IV. 臨床成績

臨床的には Lyndiol, Lynestrenol および Lyndiol 2.5 を使用した。

1. 基礎体温 (BBT) に対する影響

無月経, あるいは無排卵の婦人に上記の 3 種類の製剤を投与してそれらの BBT におよぼす影響を観察した。

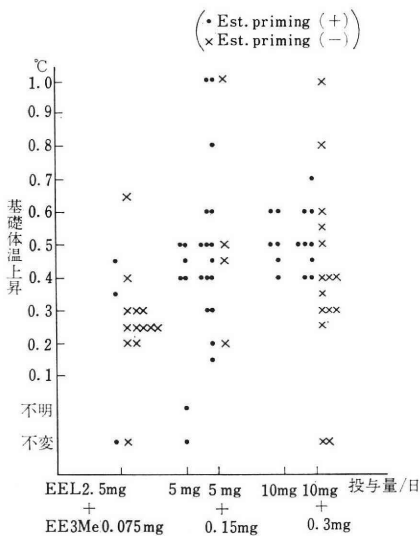
Lyndiol, Lynestrenol 投与群のうち翌日 BBT の上昇が認められたものは32例, 投与第3日に上昇したもの

第1表 B. B. T 上昇までの日数 Est. Priming (-)

Est. Priming (+)

B. B. T 上昇 (投与第 日) Progestin	測定 せず	投与 前より 上昇	不整 で 不明	Est. Priming (-)								B. B. T 上昇 (投与第 日) Progestin	測定 せず	投与 前より 上昇	不整 で 不明	Est. Priming (+)							
				2	3	4	5	6	7	8	不変					2	3	4	5	6	7	8	不変
Lynestrenol												Lynestrenol		2	1	6	1	1	1				1
Lyndiol	9			13	2	1	1				2	4			13	10	1	1					
Lyndiol 2.5				10	2						1	Lyndiol 2.5			2								1

第2図 基礎体温上昇効果



は13例, 不変あるいは不定であったもの3例で, 第4~5日目になって上昇を認めたものは6例であった。(第1表)

BBT 上昇の程度は第2図に示すようにほぼ0.4~0.5°Cであった。

Lyndiol 2.5 投与の16例中翌日 BBT の上昇したものは12例, 投与第3日に上昇が認められたもの2例, 不変ないし不定であったもの2例で, 上昇例はすべて投与3日以内にみられた。

BBT の上昇の程度は第2図に示すようにほぼ0.2~0.3°C で Lyndiol の場合の約半分の上昇度であった。

以上のように BBT 上昇の程度は estrogen の添加による影響はみられず, 一般に19-norsteroid 系に認められる著明な体温上昇効果はこれらの EEL 製剤によっても認められた。

2. 無月経に対する出血効果

17~41才の無月経婦人にLyndiol, Lynestrenol を投与

第 2 表

薬 剂		Estrogen Priming (-)				Estrogen Priming (+)			
		例	消退 出血 (+)	破たん 出血 の み	出血 なし	例	消退 出血 (+)	破たん 出血 の み	出血 なし
Lyndiol	1錠	8	7	0	1	18	14	2	2
	2錠	20	20	0	0	11	11	0	0
Lynestrenol	1錠	0	0	0	0	7	7	0	0
	2錠	0	0	0	0	6	6	0	0

第 1 度 無 月 経								第 2 度 無 月 経							
Estrogen Priming (-)				Estrogen Priming (+)				Estrogen Priming (-)				Estrogen Priming (+)			
例	消退 出血 (+)	破たん 出血に 引続き	出血 なし	例	消退 出血 (+)	破たん 出血に 引続き	出血 なし	例	消退 出血 (+)	破たん 出血に 引続き	出血 なし	例	消退 出血 (+)	破たん 出血に 引続き	出血 なし
8	6	0	2	0	0	0	0	5	4	0	1	3	3	0	0

した。estrogen priming として Progyon depot 10mg 1回、または Ovahormone depot 5 mg 1回筋注し、その8~10日後から内服を始めた。なお estrogen priming は6カ月以上の無月経、および原発性無月経には原則として行なったが、その他は適時 priming を行なった。

投与70周期の出血効果をまとめたものが第2表である。

他の 19-norsteroid 系の Progestin 剤と異なる点<sup>10)</sup>は、ことに estrogen priming を行なわない場合の消退出血が起こるまでの日数が遅れ、症例によるばらつきが大きいことである。投与方法別に消退性出血が起こるま

内に消退出血が現われる率が高くなる。

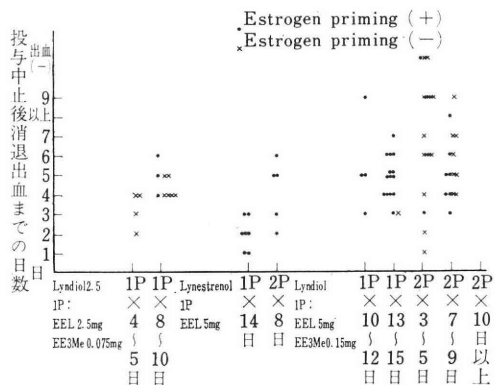
次に Lyndiol 2.5についても20~34才の無月経婦人に投与した。この場合、一応子宮性無月経と判定された例を除き、第1度無月経と第2度無月経とに分け出血効果を比較した。第3表に示するように第1度、第2度無月経とも出血効果は良好であり、投与総数16例中13例に出血を認めた。すなわち estrogen priming の有無に関係なく本剤はすぐれた出血効果を示し、本剤のような estrogenic Progestin (estrogen 添加剤であるが) は estrogen 前処置は行なわないでも高率に出血を期待することができる。

出血の認められない3例のうち、1例は後に妊娠と判明したもので、また1例は子宮が桐指頭大で著しい萎縮が認められ、どのような hormone 剤の投与によっても出血を起こさせることができなかった。他の1例は経過観察した投与中止後8日目までに出血がみられなかったもので、その後の経過については不明である。

投与中止後、消退出血が起こるまでの日数は第3図のようで、Lyndiol や Lynestrenol による場合と比較して症例によるばらつきは少なく、中止後2~5日に90%以上出血が始まった。このことは Lyndiol 2.5のEELの量が少ないためであろう。しかし他の 19-norsteroid 系の Progestin と比較すると本剤によってもなお消退出血の開始が遅れるようである。

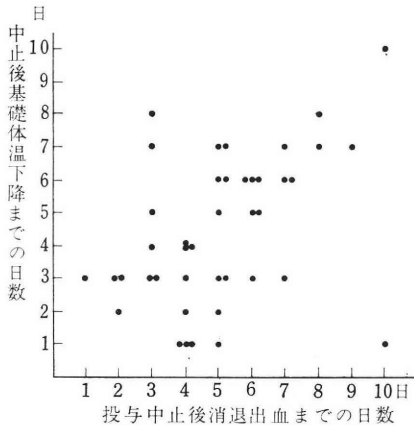
投与中止後は上昇していた BBT は下降するが、この下降の時期と消退出血を起こすときとの関係を Lyndiol Lynestrenol について示すと第4図のようになる。31例

第 3 図



での日数をみると第3図のようで、とくに投与方法による差は認められないが、10日以上投与を続けると5日以

第 4 図



中22例までは BBT 下降の前後 2 日以内に出血が開始し、8 例は BBT の下降をみてから 3 日以上を経て出血がおこった。このように消退出血だけが遅れたものもあるが、出血が投薬中止後 6 日以後に起こった12例中 8 例までは BBT の下降も投薬中止後 6 日以上経てから起きている。このように体温下降、出血共に遅れるのは本剤の一つの特徴で、人体内における影響が 19-norsteroid に比較して長いことを示している、しかしあらかじめ estrogen priming を行なっておくか、10日以上長期にわたって投与すると消退出血は比較的早く現われる傾向を示した。

第 3 表 月経周期延長効果

Compounds	EEL mg/日	Mestranol mg/日	例 数	有 効	無 効
Lynestrenol	5	0	6	5	1
	10	0	1	1	0
Lyndiol	5	0.15	15	14	1
	10	0.30	2	2	0
Lyndiol 2.5	2.5	0.075	6	6	0

成績は第 3 表に示すようで、Lynestrenol 1 錠投与の 1 例は投与中少量の出血がみられ、Lyndiol 1 錠投与の 1 例は投与が遅すぎたと考えられ、開始の日より少量の出血がおこり、投与第 5 日目より中等量の出血を訴えた、その他の症例はすべて投薬中出血を認めず、投薬中止 1~4 日後に月経様出血が始まり、4~10日間月経周期を延長させることができた。

投与中の BBT は投与前の高温相をそのまま維持した

投与中止後の出血持続期間は 1~7 日間で、そのうち 3~5 日間持続するものが大部分であった。

### 3. 破たん出血 (breakthrough bleeding)

Progestin のあるものは投与中にしばしば出血がみられる。ことに estrogenicity の少ない、しかも estrogen が添加されていない Progestin 製剤を使用した時に多くみられる、今回の臨床実験で使用した Lyndiol および Lynestrenol で破たん出血の認められたものは 2 例であった。Lyndiol 2.5 使用例では 1 例も破たん出血は認められなかった。破たん出血は少量長期投与で起こりやすいことが知られているが、今回の使用では 1 錠を 12 日以上投与した 17 例においても 2 例しかおこらなかったのはこれらの薬剤の持っている estrogenicity がこのような出血防止に役立っているものと考えられる。

### 4. 月経周期移動

18~36 才の月経周期整調な婦人に対して予定月経の 1~5 日前より Lyndiol, Lynestrenol および Lyndiol 2.5 を 1 日 1~2 錠、8~10 日間投与して月経周期の延長を試みた。

予定月経開始の日はその患者の従来月の月経周期、BBT の高温に移行してからの日数、および投与開始前の子宮内膜日付診断などを参考にして判定した。

成績の判定は投与中出血がなく、投与により予定月経発来が 4 日以上遅れ、投与中止後に月経様出血のおこったものを有効とした。

もの 10 例、投与後さらに 0.1°C 程度の上昇を示したものの 7 例で、投与中一時下降したものの 3 例、この中 1 例は投与中少量の出血が持続した。なお投与中にもかかわらず低温相まで下降したものは見られなかった。

この薬剤は単味では 5 mg で、estrogen 添加剤では 2.5mg で月経周期を延長させることが可能である。

また、この周期移動に使用した症例の投与後の子宮腔長を投与前のそれと比較すると

投与前に比較して 短縮 1例  
 不変 6例  
 0.5cm延長 6例  
 1.0cm延長 2例

のような成績をみた。これは単純に子宮ゾンデをそう入したのみの成績であって確実なことは知ることはできないが、一応子宮腔長を延長させる傾向が認められた。

おそらく子宮筋の緊張の低下による変化と考えられる。

5. 機能性出血に対する効果

器質性疾患を認めえない月経以外の出血を訴えた婦人の15例に Lyndiol を1日1~2錠、2~7日間投与しまた27例に Lyndiol 2.5 1日1錠、4~5日間投与した。

成績の判定は投与中、ならびに投与中止後3日以内に止血したものを有効、この期間に止血しなかったものは無効とした。その成績は第4表に示すように、Lyndiol

第4表 機能性出血に対する効果

薬 剤	例 数	有 効	軽 快	無 効
Lyndiol Lynestrenol	13	9	2	2
Lyndiol 2.5	27	23	1	3

投与群では止血しなかったものは4例で、このうちの1例は投与量を1日1錠から2錠に増量することによって止血した。2例は全く無効であり、また1例は出血量が減少しただけで止血に至らなかった。投薬中に止血したものは11例で投与開始第2~4日で止血した。

Lyndiol 2.5 投与群では止血しなかったものは3例で、このうち1例は全く無効、1例は出血量が減少しただけで止血しなかった。また1例は投薬中止後7日目になって始めて止血した。

第5表 機能性出血に対する効果

薬 剤	出 血 時 期	例 数	有 効	軽 快	無 効
Lyndiol	月経にひきつづき~卵胞期	7	5	1	1
	中 間 期	3	3	0	0
	黄体期~月経前期	3	1	1	1
Lyndiol 2.5	月経にひきつづき~卵胞期	16	12	1	3
	中 間 期	9	9	0	0
	黄体期~月経前期	2	2	0	0

第6表

氏 名	妊娠歴 分娩	妊 娠 週 数	出 血	腹 痛	子宮口 開 大	発症から 治療までの日数	量	治 療 日 数	効 果	副作用
[Redacted]	3-G 1-P	10	±	-	-	20	2P× 7日	5	有 効	(-)
	4-G 2-P	6	+	-	-	2	2P× 6日	2	有 効	(-)
	2-G 1-P	12	+	-	-	3	2P× 3日 1P× 2日	2	有 効	(-)
	3-G 1-P	9	±	-	-	1	2P× 5日	2	有 効	(-)
	1-G 0-P	16	+	+	-	2	2P× 5日		無 効 胎状奇胎	(-)

出血開始時期を最終月経から推定して、止血効果との関係を見ると第5表のようで月経後、卵胞期~中間期のものが多い傾向を示した。この時期の出血は大

部分が estrogen の失調によって起こっているものと考えられ、投与薬剤の効果発現の主な因子は、Lyndiol あるいは Lyndiol 2.5 の持っている高い estrogenicity に





第8表 副作用

薬 剤	症 状		悪心 嘔吐	頭痛	乳房痛	肩こり	腹痛	腰 痛 その他
	適 応	例 数						
Lyndiol	無 月 経	50	8	2	3	2	—	—
	月経周期移動	15	3	—	—	—	2	—
	機能性出血	13	1	—	—	—	—	1
Lynestrenol	妊 娠 時	10	—	—	—	—	—	—
	無 月 経	16	3	1	1	—	—	1
Lyndiol 2.5	月経周期移動	6	1	—	—	—	—	—
	機能性出血	27	1	—	—	—	—	2
	妊 娠 時	0	—	—	—	—	—	—
	月経困難症	5	2	2	1	—	—	—

ないことも 19-norsteroid 系の Progestin の場合と同様である。Lyndiol と Lyndiol 2.5 とでは発生頻度には特に差は認められなかったが、Lyndiol 投与群のうち悪心を訴えた12例中10例までは1日2錠投与群であった。しかしこのような副作用については患者の薬剤に対する不安感、さらに患者に対する問診の方法にも著しく左右されるものと考えられる。また無月経患者のようにこれまでに種々の Progestin 剤の投与をうけているものでは、添加されたり、あるいは体内で転化生成する estrogen に対する“なれ”についても考慮する必要がある。(第8表)

#### 10. 経口避妊への応用

経口避妊の目的のために使用され field trial 中の Progestin-estrogen 剤はかなりの種類にのぼり、その投与方法も Combination method に加えて sequential method によっても臨床実験が行なわれつつある。われわれはすでに Lyndiol の経口避妊への応用成績を報告したが、<sup>9)</sup> ひきつづき Lyndiol 2.5 についても約50症例について field trial を実施中であり、その避妊効果、副作用などの点で満足すべき成績を得ている、さらに長期投与後の中止例についてその性機能を中心として種々の面より追求中であるが、この項については稿を新たにして詳細に報告する。

### V. 考 按

以上述べた成績から明らかなように EEL は単味で使用して 19-norsteroid 系 Progestin の特色を持っており、ことに 17 $\alpha$ -ethynyl-19-nor-testosterone (ENT) の性質に非常に似ている。EEL のような C<sub>3</sub>-deoxo-teroid が ENT と同様な作用を示すことはこのものが生体内で  $\Delta^4$ -3 ketone structure に変わることによるものである、すなわち EEL は生体内でまず C<sub>3</sub>-hydroxylation

を受け、つづいて C<sub>3</sub>-dehydrogenation を受けて ENT に変換する。

EEL の持つ種々の生物学的な性質は ENT になることによって示され、このためにその性質が EEL のそれと似ているのであると考えられる。したがってこの EEL は明らかに estrogenic Progestin に属し、同じ estrenol 系の allylestrenol とは生物学的性質上判然と区別されるべきものである。

EEL は ENT と同様に人体内で estrogen に変換し、尿中に EED として回収される。そして EEL から EED への転換率は ENT のそれとほとんど変わらないものと考えられる。

このように EEL は estrogen に変換することによりそれ自身 estrogenicity を持っていることになり、多くの Progestin 製剤にみられる添加 estrogen 量は少量でよいことになる。このような観点に立てば使用した Lyndiol はその添加 estrogen 量が過量にすぎると考えられる。すなわち消退出血を高頻度に起こし、破たん出血を防ぐに要する程度の estrogen の量は 5~10mg の EEL から変換して生ずる estrogen の量でほぼ十分と考えられ、添加するにしても1日0.05mg 程度でよいと考えられる。

無月経の中でも内因性 estrogen の不足する第2度無月経の出血を起こすためには estrogenicity は欠くことのできない因子である。したがって無月経患者に対する出血効果を高率に期待するには estrogen 作用の強い Progestin が望まれるわけで、この意味から Lyndiol, Lyndiol 2.5 は適したものといえる。事実、両剤はすぐれた出血効果を示した。無月経に使用した場合 EEL は他の 19-nor-steroid 系の Progestin, 例えば ENT と比較して投薬中止後の消退出血の出血の日が遅く、また不定であり、BBT の下降も遅れる。<sup>1)9)</sup> これは体内におい

て前述のように  $C_{19}$ -hydroxylation をうける段階を経るためかも知れない。消退出血の日が不定であることはこれらの薬剤を妊娠の補助診断に用いる際は不利である。出血を目的とするときはその出血が投薬中止後ほぼ一定時期に出現し、あらかじめ出血の日を予測し得ることが望ましい。この点とくに Lyndiol は消退出血が遅れることがあるため投薬中止後薬剤の無効か、出血が遅れているのか、それとも妊娠かの判定に困難を感じることがある。一方、無月経の診断分類にあたっては出血効果よりも内因性 estrogen の状態を推測する目的であるから、EEL のような estrogen 様効果をもつ薬剤は適当ではなく、Pregnane 系のいわゆる non-estrogenic Progestin の単味剤の使用が適している。

また破たん出血の防止のためにも、破たん出血のない確実な周期延長効果を得るためにも estrogen 様効果が要求されるが、EEL 製剤の有する高い estrogenicity は破たん出血の防止、月経周期移動に対してもすぐれた効果を示した。

機能性出血のおこる機序については内膜血管系の形態学的、機能的变化、あるいは酵素系などの変化が考えられ、性 steroid 投与により止血することは臨床的に経験するところである。しかし性 steroid による止血機序についてはまだ十分に明らかにされていないが、一般に estrogen の消長がその止血に密接な関係を持つと考えられる。EEL のような estrogenic Progestin のすぐれた止血効果は Progestational effect そのものによることも考えられるが、さらにその持っている estrogenic effect がより大きく働くのではないかと考えられる。すなわち EEL 剤投与による外因性 estrogen が体内の estrogen level を高めることにより estrogen の消退出血を止めるように作用するものと推測される。

一般に子宮内膜組織の線維素溶解酵素（線溶酵素）の activator 活性は機能性出血患者では正常性周期婦人の活性に比較して上昇している。<sup>3)9)</sup> また estrogen を投与された正常子宮内膜の線溶酵素の activator 活性も estrogen の消退出血の始まる前には上昇し、estrogen の消退によってさらに著しく増加する。<sup>3)</sup> しかしこのとき estrogenic Progestin を投与するとこの上昇を防ぐことができる。<sup>3)9)</sup> このことから Progestin の止血機序に内膜の線溶酵素 activator 活性の抑制が関与し、その結果 fibrin をはじめとする蛋白の溶解、さらにはこの proteolysis による polypeptide, histamine 様物質, acetylcholine 様物質の発生などを阻害することにより内膜血管の透過性の亢進や血液凝固機転の阻害を抑制するのであろうと考えられる。

これに対して Pregnane系の non-estrogenic Progestin

ではその Progestational effect, あるいは anti-estrogenic effect により逆に体内の estrogen level を低下させ、hypoestrogenic な内分泌環境におくことにより内膜血管系に止血的に作用するのではないかと推測される。

Progestin はまた gestagen とも呼ばれるように、従来から切迫流早産の治療に対して最大の適応と考えられ研究されてきた。しかし切迫流早産に対する Progestin の効果は、その病因論的な有効性に関する疑問はさておくとしても、われわれがくり返し述べているように、その治療成績は症状によって異なり、症例を撰択することによってその成績をかえることが可能であり、Placebo の投与でも治癒する例がかなりあること、<sup>3)</sup> さらに判定基準を症状の一時的消失、最終的な生児分娩のいずれにおくかによっても有効率は著しく変動することなど問題点が多く、多数の症例の比較によらない限り少数例の治癒率をもって効果を判定することは非常に危険をとまないやすい。

このような効果に関する疑問に加えて妊娠時の Progestin 投与については母体や胎児に対する影響を考慮しなければならない。

母体副腎に対しては 17-acetoxypregesterone 系のものに比較して影響も少ないことは動物実験、人の尿中 steroid の分析からも明らかであるが、胎児の男性化の問題については慎重な検討が必要である。

Lynestrenol は動物実験でも 19-norsteroid 系の ENT などと同じ程度に、弱いながらも androgenicity が認められる。<sup>1)10)</sup> したがってことに androgen に対して感受性が高いと考えられる胎児に対して男化の危険は十分に考えられ、特に習慣性流産、Valuable child 等を適応としての妊娠早期の長期大量投与は非常に危険である。妊娠後半期には陰核肥大などを起こすことはあってもその影響は非進行性で、また何ら治療を要しないとはされているものの、これらの危険性の考えられる Compound を使用するのにはさけねばならない。

また EEL は去勢ラットの妊娠維持試験で妊娠維持能力がないとされている。<sup>10)</sup> さらに動物実験において大量の estrogen を投与すると妊娠が中絶することが報告されており、<sup>11)12)13)</sup> したがって Lyndiol や Lyndiol 2.5 のように estrogenic effect が強い薬剤は妊娠の維持に悪い影響を与えるものと考えられる。

このように種々の危険性をもつ薬剤よりは天然の Progesterone かあるいは retroprogesterone のようにそのおそれのさらに少ないものの使用が望ましい。

月経障害に対しての使用であるが、月経困難症の成因には種々のものが考えられており、その治療についても多くの方法が用いられている。従来から月経困難症は排

卵を抑制すると症状は消失するとされ、とくに endometriosis の認められるものでは Progestin による Pseudopregnancy 療法が行なわれ、<sup>14-16)</sup> しばしばよい効果をあげることができる。この療法によって endometriosis の病巣は脱落膜性変化から組織の壊死次いで壊滅の経過をたどる。

一方、排卵抑制作用を持たない dydrogesterone によっても月経困難症に対してすぐれた効果のあることが認められているが、<sup>17)</sup> この場合は排卵抑制による機序とは異なっていると考えられる。いずれにしても Progestin の適応症の1つとして月経困難症があげられるが、その詳細については今後の検討が期待される。

## VI. 結 語

以上の実験成績から Lynestrenol は 19-norsteroid 系の Progestin, ことに 17- $\alpha$ -ethynyl 19-nortestosterone とほぼ同様の性質を持っている。これは本剤の特色をなす 4-3 deoxy-structure が生体内で 4-3 keto-structure になるためであろう。

Lynestrenol はまた生体内で ethynyl-estradiol に転換するためその単味剤である Lynestrenol およびその estrogen との合剤である Lyndiol, Lyndiol 2.5 いずれも高い estrogenicity を持っており、このことは月経周期移動、機能性出血にすぐれた効果を示し、破たん出血を起こすおそれが非常に少ない。

無月経に使用した場合すぐれた出血効果を示すが、17  $\alpha$ -ethynyl-19-nortestosterone と比較して投薬中止後の消退出血の出現が遅く、BBT の下降も遅れる。これは体内において 3-hydroxylation, 3-dehydrogenation をうける段階を経ることに関係するのかも知れない。

副腎に対する影響はほとんどないが、わずかながら男性化作用を持っており、また強い estrogenicity を考慮すれば、切迫流産などの妊娠時の使用には慎重な検討を要し、その使用は好ましくないと考えられる。

月経困難症に対して主として Lyndiol 2.5 を用いて Cyclic therapy を行い、月経時の障害に対してすぐれた症状の軽快をみた。

(薬剤の提供を受けた三共株式会社に対して謝意を表す)

## 参 考 文 献

- 1) 徳田源市他：日内分泌誌。(投稿中)
- 2) 東山秀声：産婦の進歩., 17:279, (1965)
- 3) 徳田源市：第16回日本産科婦人科学特別講演要旨, (1964)
- 4) Okada, H. et al: Acta Endocrinol., 46:31 (1964)

- 5) 石原貞尚：日内分泌誌., 42:55, (1966)
- 6) 岡田弘二, 村田修吾：第40回日本内分秘学会総会, (1967)
- 7) 岡田弘二：産婦の世界., 19:1069, (1967)
- 8) 徳田源市, 今木重雄：産科と婦人科, 33:215, (1966)
- 9) 石塚直隆他：日独医報, 12:1, (1967)
- 10) Overbeek, G. A. et al: Acta Endocrinol., 41:351, (1962)
- 11) Huggett A, St. G. & J. J. Pritchard: Proc. roy. soc. Med., 38:261, (1945)
- 12) Drill, V. A.: Proceedings of the VII International Conference on Planned Parenthood, Singapore, February, 1963. Excerpta Medica International Congress Series, No. 72, P. 427
- 13) Kistner, R.: Amer. J. Obst. Gynec., 75:264, (1958)
- 14) Chalmers, J. A.: J. Obst. Gynaec. Brit. Emp., 69:801 (1962)
- 15) Richter, K.: Geburtsh. Frauenheilk., 24:737 (1964)
- 16) 徳田源市他：産婦の実際., 14:270, (1965)

## Clinical Evaluation of a New Oral Progestin

.....17 $\alpha$ -Ethynyl-4-Estrene-17 $\beta$ -ol (Lynestrenol) .....

**Genichi TOKUDA, Hiroji OKADA, Akira MURAKAMI, Shusei HIGASHIYAMA and Shuji KIZU.**

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kyoto Prefetural University of Medicine.  
(Director: Prof. G. Tokuda)

Oral progestin, 17  $\alpha$ -ethynyl-4-estrene-17  $\beta$ -ol (Lynestrenol) was studied.

1) Inductin of withdrawal bleeding in amenorrhea; The withdrawal bleeding inducing action was studied in 70 cycles of menstruation. Five mg to 10 mg of Lynestrenol with 0.15 mg to 0.3 mg of Mestranol were administered daily for 7 to 10 days.

Withdrawal bleeding occurred in 65 cycles and in 2 cycles only breakthrough bleeding. Five cycles were not effective.

Withdrawal bleeding was recognized in 13 of 16 amenorrhea cases.

2) Thermogenic effects;

In the majority, rise of basal body temperature occurred on the second or the third day of administration.

There was significant difference in the degree of

thermogenicity between the 5 mg and the 2.5 mg dose.

There was no difference by estrogen priming.

Drop of basal body temperature and the onset of withdrawal bleeding after cessation of medication tended to delay in comparison with 19-Noreteroids.

3) Delay of menstruation ;

The efficiency of any progestational agents may be assayed by the amounts, needed to prevent the onset of menses for a expected time.

Agents were administered to 30 normal ovulatory women for 8 to 10 days before 1 to 5 days of the expected menses.

2.5 mg of Lynestrenol combined with 0.075 mg of Mestranol was readily capable of preventing the onset of menses for the test period.

4) Functional bleeding ;

Lynestrenol was administered orally 2.5 mg to 10 mg per day for 2 to 7 days in 40 cycles.

In all of the cases Mestranol was added in 0.075 to 0.3 mg. In 9 of 13 cases, who were administered 5 mg Lynestrenol with 0.15 mg Mestranol, uterine

bleeding stopped within 24 to 72 hours.

In 23 of 27 cases, who were given 2.5 mg of Lynestrenol with 0.75 mg of Mestranol, bleeding stopped within 24 to 72 hours.

5) Metabolism of 17 $\alpha$ -ethynyl-4-estrene-17 $\beta$ -ol ;

Metabolites isolated from human urine after administration of Lynestrenol were formed to be identical with those of 17 $\alpha$ -ethynyl-19-nortestosterone.

This indicated the initial conversion of Lynestrenol to the 3-ketone compounds.

6) Dysmenorrhea ;

One tablet a day from the 5 th to the 26 th cyclic day was used.

The subjective symptoms of dysmenorrhea were soon improved or disappeared in all cases.

7) Side effects ;

Nausea and vomiting were the most common as the side effects usually encountered with drugs.

However, these symptoms were slight and were seemed to be related to the estrogenic effect of drugs.

# 子宮の運動性に関する実験的研究

## I. ラットの性周期と摘出子宮の運動性について

### Experimental Studies on Uterine Motility

#### I. The Relationship of Spontaneous Motility and Estrous Cycle of the Excised Uterus in Rats.

日本大学農獣医学部家畜生理学教室

佐久間 勇次 渡部 敏 遠藤 克  
Yuzi SAKUMA Toshi WATANABE Tsuyoshi ENDO  
平野 公夫  
Kimio HIRANO

Lab Animal Physiol., Agr & Vet, Med., Nihon Univ.

東京農業大学家畜繁殖学教室

石島 芳郎  
Yoshiro ISHIJIMA

Laboratory of Animal Reproduction, Tokyo University of Agriculture.

ラットを用いて摘出子宮の運動性を Magnus 法によって描写、観察し、Smear 像から得られる性周期の各期と子宮運動との関係を検索した結果、次の所見が得られた。

1) 第I期（発情前期）における子宮運動は比較的弱く、子宮筋の弛緩時において微弱な収縮運動を示し、ついで規則的に大きな収縮運動を交互に繰り返し、1分間に大きなもの約1回に対し小さなもの1回の頻度で認められた。

2) 第II期（発情期）においては規則的に子宮筋の最も強力な収縮および弛緩運動が認められ、1分間に約2回の頻度であった。

3) 第III期（発情後期）では第I期とは逆に子宮筋の収縮時の頂点においてさらに小さな振幅が規則的に認められ、第II期に比べ運動性は減退し、1分間に約1回の頻度であった。

4) 第IV期（発情休止期）は他の期に比し最も運動性が弱く子宮筋の収縮および弛緩時にそれぞれ大、小の振幅を示し、規則性は認められなかった。

以上のように、Magnus 法によって、正常な性周期を示すラットの子宮運動は、性周期によってその収縮および弛緩運動に明らかな変化があることを認めた。

## I. 緒 言

子宮の運動は卵巣周期に伴って、変化するといわれている。性周期と子宮の自発性運動を観察する方法として、Balloon-manometer による方法、摘出した子宮の振子運動を測定する Magnus 法、子宮自体の活動電流を誘導してその電気的現象を検索する方法、腹窓法によって子宮運動を肉眼的に観察する方法、その他造影剤注入によるレントゲン線による方法などがある。

Balloon 法による研究は、1936年 Evans<sup>1)</sup>らが初めて牛を用いて行なって以来、2~3の報告があり、<sup>2) 3)</sup>これらはいずれも子宮頸管から子宮運動に伴う子宮内圧

の変化を誘導して性周期との関係を追求したものである。Magnus 法による摘出子宮の運動性と性周期の関係についての報告はあまり多くないが、主として薬理学的見地から薬剤の検定を目的として試みられている。子宮の運動性、特に振子運動は不規則であって明らかな規則的運動性は認められなかったと報告されている。<sup>4) 5)</sup>また電気生理学的な面からの子宮運動に関する研究は多数の研究者によって試験方法が追求されているが、現在まだ応用の段階には至っていない。

以上のことから、著者らは、性周期と子宮の運動性について正確に4日周期を示すラットを用いて、Magnus 法により摘出子宮の運動性について試験を行なったが、



従来, Magnus 法による子宮の運動性については必ずしも生体内の生理的条件とは一致した成績が得られていない点について, 種々検討した結果, 摘出子宮を供試する方法に問題があることを知り, これを改善することによって, Magnus 法によっても性周期と子宮の運動性との密接な関連性を明らかにすることができることを知ったので, その方法の概要と得られた所見について報告する。

## II. 試験方法

供試ラットは Wister 系の自家繁殖した一産の経産非妊ラットで, 正確に 4 日の性周期を繰り返すものをえらび, 固型飼料を主とし, クズ肉, パンを給与し, 照明は自然光線と人工照射によって, 1 日 14 時間とした。Smear の採取は正午に行った。

子宮の摘出は, 頸部を強引してと殺し開腹後, 子宮外膜に損傷をあたえないように子宮広間膜を分離し, 子宮と腔の移行部および卵管端部を切断して子宮を摘出し試験材料とした。

摘出した子宮は室温の Tyrode 液中に浸して放置した

後, 取り出して子宮の一端を Magnus の摘出臓器槽のガラス管に, 他端を Heber にそれぞれ Serrfine と糸で連結し, 同時にコンプレッサーによって気泡が子宮運動に影響を与えない充分量の空気を流入しながら Tyrode 液の温度を  $38 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  に保ち, ベンゼンで燻煙した Kymographion drum (夏目製作所, KN-210A 型) に軽く Tonus を接触させ, 子宮運動を描写, 観察した。

子宮運動は Tyrode 液の温度が上昇するとともに次第に上下の振幅が増大し, 活発な振子運動を示した。Tyrode の液温は  $38 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  に調節し, 摘出子宮を Magnus に装着してから 1 時間以後に描写による記録を始めた。これは装着後約 45 分間前後までは不規則な運動性を示し性周期との関係が不明瞭であるが, 装着後, 45~60 分以上を経過すると, 性周期によって, 安定した子宮の運動性が認められることを知ったからである。この点が従来 Magnus では子宮の運動性は不規則であると報告されていたものと考えられる。

## III. 試験結果

### The Spontaneous Motility of Excised Rat Uterus during the Estrous Cycle

Fig. 1 (I) Proestrous Stage

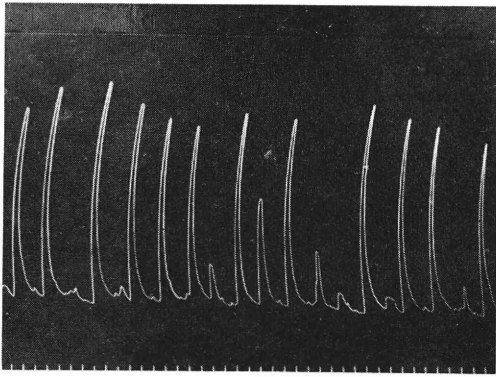


Fig. 2 (II) Estrous Stage

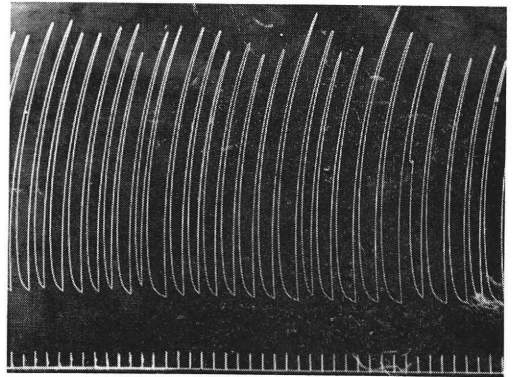


Fig. 3 (III) Metoestrous Stage

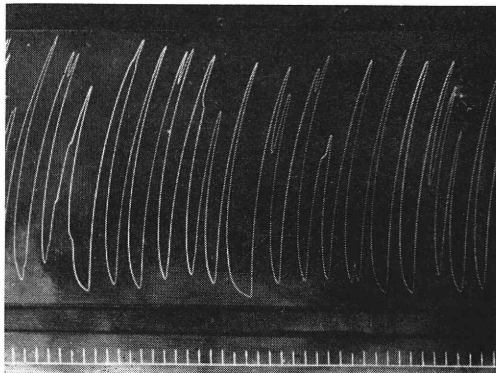
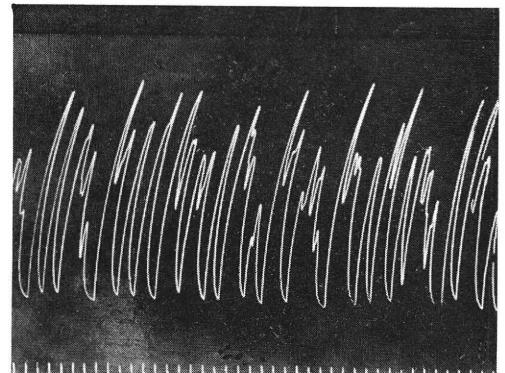


Fig. 4 (IV) Diestrous Stage



The Time Tracing Shows Interval of 30 Seconds



摘出子宮の運動性をMagnus法によって観察し、Smear像から得られる性周期と子宮運動との関係を検索した結果、次の所見が得られた。

第Ⅰ期（発情前期）の Smear 像を示すラットの子宮運動は比較的弱く、子宮筋の弛緩時において微弱な Tonus の上昇を示し、再び下降し、次いで Tonus は大きく上昇し子宮筋の強い収縮を示した。この大、小の波形は規則的に交互に認められ、収縮および弛緩運動の頻度は1分間に大きなもの約1回と小さなもの1回の割合で認められた（第1図）。

第Ⅱ期（発情期）においては最も強度な収縮および弛緩運動が規則正しく認められ、その頻度は1分間に約2回の割合であった（第2図）。

第Ⅲ期（発情後期）では収縮および弛緩運動の頻度はさきの第Ⅰ期、第Ⅱ期に比べ半減し1分間に約1回であった。第Ⅰ期では弛緩時に Tonus の弱い上昇を示し、交互に大、小の運動を示すのに対し、この期においては、第Ⅰ期とは逆に Tonus の上昇時、すなわち子宮筋の収縮期の頂点においてさらに一つの小さな振幅が規則的に認められた（第3図）。

第Ⅳ期（発情休止期）は他の3期に比べ最も不規則な運動を示し、特に Tonus の上昇時に大小の振幅を2～4回示し、さらに頻度も不規則で1分間に約1～3回であった（第4図）。

次に、Smear 像から各期の中間期にあたると思われるラットの子宮運動についてみると、第5図のように、第Ⅳ期～第Ⅰ期の中間では収縮時および弛緩時ともに振幅が不規則に現われるが、第Ⅳ期において認められる収縮時の小さな振幅がくずれ、次第に振幅が増大し、さらに期が進むにしたがって規則性を示し、第Ⅰ期～第Ⅱ期の中間期になると第Ⅰ期で認められる小さな振幅は明確に増大し、第Ⅱ期の子宮運動に近い波型を示し、第Ⅲ期～第Ⅳ期の中間期には弛緩期の中間に明らかな Tonus の小さな上下運動が認められ、第Ⅳ期へ移行する波型と思われるものである。

#### IV. 考察および総括

生体内における子宮の自発性収縮運動は、性周期に伴って変化することは、卵巣周期に伴うホルモン支配などの点からも当然考えられるが、性周期と子宮運動との関係については、1936年 Evans<sup>1)</sup> らが Balloon manometer 法によって初めて牛子宮について、1952年 Hays<sup>2)</sup> ら、松垣<sup>6)</sup> らは牛子宮で同様の試験を行ない、発情期と黄体期における子宮の収縮力に差異があること、さらに性ホルモンの投与によって運動性に変化が生ずることを報告している、しかし、それらの成績を検討して

みると必ずしも一致した結果は得られていない。即ち、Balloon 法は子宮腔内に一定の圧を加え、それを保持しながらある一定の圧を常に負荷した条件下における変化を描写するため、また、子宮頸管を經由して実験時の加圧条件や内圧を誘導するために必ずしも正常な子宮運動を表現したものは考えられない。さらに、近年人工妊娠の研究において、大槻<sup>7)</sup> らは家兎を用いて卵子の移植を試みたが、受精卵子を子宮頸管を通して子宮内に移植する方法では、11例中9例が不妊、わずか2例が受胎したにすぎなかった。この不妊の多い原因について大槻<sup>7)</sup> らはさらに試験を重ねた結果、移植するための子宮頸管の拡張刺激が異常な子宮運動を誘起すること、その結果、卵子の着床が阻害され、あるいは腔に排除されてしまうことが明らかにされた。これらのことから、Balloon 法は子宮内圧を子宮頸管を經由して誘導することに問題があると思われる。また、Magnus 法では、子宮摘出時の摘出切断が刺激となって摘出後もその刺激が残されているために、正常な子宮の運動性を明らかにすることができなかったものと考えられる。また電子工学の進歩に伴って生体内における電気現象として、子宮の活動電流の誘導についての研究が一条<sup>8)</sup>、角田<sup>9)</sup>、Takeda<sup>10)</sup> らによって報告されているが、活動電流の誘導方法、機構上の複雑な点などから使用機器などによって一致した成績は得られていない。有窓法またはレントゲン線による方法は持続的な記録、観察などの点に困難があるため、登内<sup>11)</sup> による有窓法の報告のほかは見当らない。

著者らは、上記のような各種試験方法による成績を検討してきたが、性周期に伴って子宮の運動性に変化が起ることは認められるが、性周期の各時期と子宮運動の関連性については、未だ正確に明らかにされたものが得られているとは考えられない。そこで著者らは上記の試験方法を種々検討した結果、Magnus 法を用いても、子宮を摘出後、一定条件のもとに、一定時間放置した後に供試すれば、生体から子宮を切断摘出した刺激の影響を受けない状態における子宮の運動性を明らかにすることができることを知ったので、Magnus 法による試験を行なったのであるが、その成績はさきに示したように、ラットの性周期と子宮の運動性は、各期において明らかに差異があることを認めることができた。即ち、第Ⅰ期においては子宮筋の大、小の収縮、弛緩運動が交互に規則的に起り、小さな振幅は次第に増大し、第Ⅱ期ではまったく同形の振幅となり性周期における最も強力なしかも規則的な収縮、弛緩運動が認められた。この第Ⅱ期、即ち、発情期の運動性については、方法は異なるが、Hays<sup>2)</sup>、松垣<sup>6)~7)</sup> らの牛における発情期または Estrogen 投与時の成績によく一致していることから、発情期に子

Fig. 5 The Spontaneous Motility of Excised Rat Uterus during the Estrous Cycle

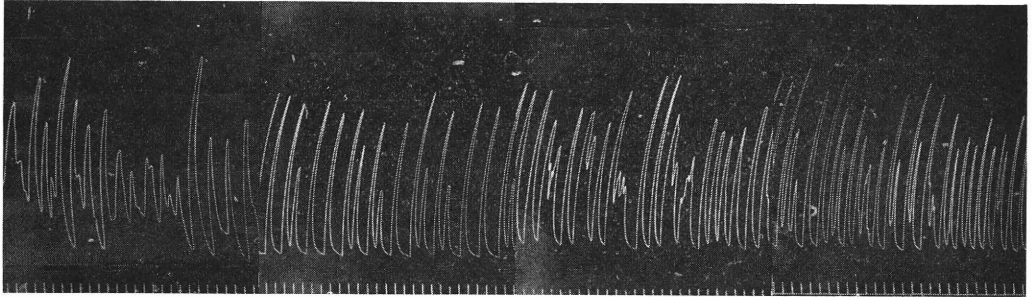
IV—I : Between Diestrous and Proestrous  
 I—II : Between Proestrous and Estrous  
 II—III : Between Estrous and Metoestrous  
 III—IV : Between Metoestrous and Diestrous

IV—I

I—II

II—III

III—IV



The Time Tracing Shows Interval of 30 Seconds

宮は最も強力な運動性を示すものであり、発情期には Estrogen が子宮筋に強い活性を与えているものと考えられる。第Ⅲ期では第Ⅱ期において示される強力な運動性は次第に減退し、第Ⅰ期とは逆に収縮時の頂点において振幅に変化が認められ、さらに第Ⅳ期では運動性は最も微弱で規則性はほとんど認められなかった。これは第Ⅲ期および第Ⅳ期には Estrogen に対する Progesterone の拮抗的作用を受けて、運動性が抑制されたものと考えられる。

以上、性周期の各期において子宮運動曲線に差異が認められたこと、さらに各期の振幅に相互の関連性が考えられることなどから、子宮の運動性は性周期にともなって明らかに規則的な変化をするものと考えられる。

なお、Magnus 法によって、著者らは子宮の運動性を正確に知る方法を明らかにすることができたので、本試験に引續いて、排卵から着床、分娩までの妊娠子宮、あるいは去勢、下垂体摘出等、性現象の変化に伴う子宮の運動性の変化について、さらに、各種のホルモン、薬物に対する子宮の感受性について、今後さらに検討したいと考えている。

#### 引用文献

- 1) Evans, E. I. and F. M. Miller: Uterine Motility in the Cow, Amer. J. Physiol., 116, 44, 1936
- 2) Hays, R. L. and N. L. Vandemark: Spontaneous Motility of the Bovine Uterus, Amer. J. Physiol., 172, 553, 1952.
- 3) 松垣繁光, 菅徹行: 牛の子宮運動に関する研究—I

正常牛の性周期における子宮運動について, 農技研報G第17号, 1959

- 4) 赤松金芳, 式部虎一, 辰濃尚次郎, 山田澄 編: 薬物学実験書, 188, 広川書店(東京), 1966.
- 5) 小林芳人: 薬理学実習講義, 32, 南江堂(東京), 1957.
- 6) 松垣繁光, 菅徹行: 牛の子宮運動に関する研究—Ⅲ 卵巣割去牛における性ホルモン注入の効果について 農技研報G第17号, 25, 1959.
- 7) 大槻清彦, 相馬正, 大沼秀男: 家畜の人工妊娠に関する研究—Ⅷ, 頸管を通しての家兔受精卵移植について, 日畜会報, 33, 49, 1962.
- 8) 一条元彦, 氏家康秀: 子宮電図に関する研究—I. 性ホルモン投与時における子宮筋の自発性活動電流について, 日不妊会誌, 5, 1, 8, 1960.
- 9) 角田英昭: 人子宮の周期的変化の筋電図学的考察, 日不妊会誌, 5, 5, 16, 1960.
- 10) Takeda Hiroshi: Generation and Propagation of Uterine Activity in Situ, Fertility & Sterility, 16, 1, 113, 33, 1965.
- 11) 登内徳一郎: 家兔の子宮運動に関する研究—Ⅱ. 着床前の子宮運動, 信大農学報, 9, 33, 1965.

## Experimentl Studies on Uterine Motility

### I. The Relationship of Spontaneous Motility and Estrous Cycle of the Excised Uterus in Rats.

**Yuzi Sakuma, Toshi Watanabe, Tuyoshi Endo, Kimio Hirano**

Lob Animal Physiol., Agr & Vet, Med.,  
NIHon Vniue.

**Yoshiro Ishijima**

Laboratry of Animal Reproduction, Tokyo  
Uniuersity of Agriculture.

The spontaneous uterine contractions throughout the estrous cycle have been studied on the ecised rat uterus by the method of Magnus.

The animals were killed by decapitation, and uterus was taken immediately. A blind tip of the uterus cutting from a part of vagina and ostium uterinum tubae, after freeing from the ligamentum latum uteri, were tied up apparatus of Magnus in the Tyrode solution at 38.5°C by the length of thread

for purpose of recording on the Kymograpic drum.

The motility of excised uterus were observed as a rule, after 60 minutes from installing it to Magnus apparatus.

The results were obtained as follows.

1. The uterine motility were observed weak, regular and mutually in the proestrous stage, were characterized by a small contraction at the atony level and its frequency about once per minute, respectively.

2. The greatest activities of uterine motility were shown in the estrous stage during the estrous cycle, the contractions of it were regular and frequent, and its frequency about twice per minute.

3. The uterine motilities were shown great comparatively, regular and mutually in the metoestrous stage, and small contractions were characterized by once more in the contractive level and its frequency about once per minute.

4. The uterine motilities were observed very weak and irregular changes in the diestrous stage.

# 男子不妊症の研究(第5報)

Study on Male Infertility (V)

## 男子不妊症の臨床統計的観察

Clinico-Statistical Observation of Male Infertility

千葉大学医学部泌尿器科教室(主任 百瀬剛一教授)

外間孝雄

Takao SOTOMA

Department of Urology,

Chiba University School of Medicine

(Director: Prof. Goichi Momose)

昭和33年より昭和41年8月までの8年8カ月間に千葉大学医学部泌尿器科外来に不妊を主訴として来院したものは479名である。このものを対象として臨床統計的観察を行った。精液検査の結果 Fertile と思われるもの69例、採取不能例55例、諸検査の結果 Male Hypogonadism と診断されたもの13例をのぞく342例を男子不妊症患者とし、辜丸生検法、精嚢レ線撮影、尿中17K S測定等を施行した。辜丸生検像では Disorganization が多く、全体の33%を占め、次いで Germinal Aplasia, Spermatogenic Arrest, Peritubular Fibrosis の順であった。又男子不妊症患者の病因分類を行うと、342名中造精機能障害が288名84.2%にあり、次いで精路通過障害33名、精子栄養障害19名、射精障害1名、不明1名であった。

### 1. 緒言

およそ、ひとがこの世に生を受けた以上、種族保存は重大使命であり、かつ又、子無くしては真の幸福は得られないといわれている。古来、わが国においては、嫁して三年子無きは去るの諺の如く、近年まではその責任がもっぱら女子側にのみある様に云われ続けて来た。したがってその研究は、産婦人科領域において早くから行なわれ、多くの業績が残されている。しかし、妊娠の成立は正常の卵子と妊孕力のある精子との結合を前提とするので、不妊の因子をもっぱら女子側にのみ求めることは当を得ないとする見解から、近時泌尿器科領域においても、男子側の不妊因子の追究が精子及び精液について行なわれ、更に辜丸生検法、精嚢腺撮影法、内分泌学的諸検査等を駆使してその検討がなされ、現在、不妊原因の1/2~1/8は男子側に責任があると云われるにいたった。本邦においても昭和17年中野<sup>1)</sup>の研究を嚆矢とし、以来、この病態に関する多くの業績が発表されている。しかし、その治療面においては、現在もおお多量の未解決の問題が残されており、泌尿器科領域に於ける大きな研究課題の一つとなっている。著者は男子不妊の原因の一端を追求すべくまず男子不妊症患者の臨床統計的観察を

行ったので報告する。

### II 男子不妊症の臨床統計的観察

昭和33年より昭和41年8月迄の8年カ月間に千葉大学医学部泌尿器科外来へ不妊を主訴として来院せる479名を対象として、その統計的観察を行ない、それら患者の

第1表 年度別男子不妊主訴患者数

年 度	男子外来患者数	不妊主訴患者数	割 合
昭和33年	1227人	60人	4.9%
34	1136	56	4.9
35	1212	63	5.2
36	1381	85	6.2
37	1541	78	5.1
38	1581	61	4.0
39	1539	71	4.6
40	1503	75	5.0
41 (8月まで)	1178	69	5.9

総数479名

不妊因子を追求した成績を述べる。

〔I〕 統計的観察

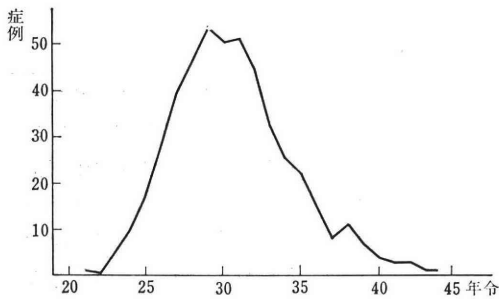
(1) 不妊主訴患者の男子外来患者数に対する年度別割合

昭和33年当初より昭和41年8月までの泌尿器科男子外来患者総数及び不妊主訴患者の数は第1表の如くで年々増加の傾向にある。

これは、本学泌尿器科が昭和35年7月皮膚泌尿器科教室より分離したこと、近年、泌尿器科に対する患者への啓蒙、更には男子の不妊への関心が高まったことなどによる結果であると考える。

(2) 男子不妊主訴患者来院時の年令

第2表 来院時の年令

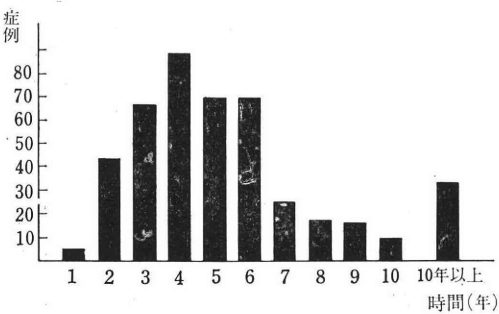


患者の来院時の年令を見ると第2表に示す如くで、最低21才、最高46才で、平均30.8才であったが、最多症例は29才であった。

(3) 結婚より来院までの期間

結婚より初診までの期間は第3表に示す如くであるが、1年未満の5例をはじめ、結婚後まだ1、2年のものも

第3表 結婚より来院までの期間



のは研究対象外にあるものと考えの方が妥当であろう。結婚後3年から6年のものが多く全体の61.7%を占め、結婚後10年以上のものも34例を数えた。

(4) 職業

第4表に示す如く農業、会社員、公務員の順であるが、圧倒的に農業が多い。これは本大学の地域的環境によるものであろう。自験例中に、その職業が不妊と関係があると思われたガラス工、ボイラーマン、X線技師等も含まれたが、その因果関係を確認することはなかなか困難である。又、頭脳の職業と肉体的職業とでは特に差異は認めなかった。

第4表 男子不妊症患者の職業

農	業	114
会	社	68
公	務	30
商	業	19
工	業	17
教	員	15
漁	業	5
運	転	4
宗	教	4
医	師	2
X	線	1
そ	の	25
不	明	28
計		342 名

(5) 既往歴

第5表に示す如く、流行性耳下腺炎が53例と圧倒的に多く、次いで淋疾33例、高熱疾患11例などであった。性器結核は7例に認めた。

第5表 男子不妊症患者の既往歴

流行性耳下腺炎	53 (睾丸炎合併1)
淋疾	33 (副睾丸炎合併3)
高熱病	11
陰部手術	10
陰部X線照射	9
性器結核	7
梅毒、軟性下疳	7
停留睾丸	6
陰部打撲	2
高熱作業	2
非特異性副睾丸炎	1
電撃	1
低温作業	1
なし	199
計	342 名

ちなみに、流行性耳下腺炎を経過したもののうち、両側睾丸炎を合併したものは1例のみで、その症例は、27

才の男子で、発病後1週目の睪丸組織像(図1)には、間質の顆粒球を主とする浸潤、浮腫、精細管基底膜の粗鬆化がみられ、又 Gall の云う Spermatogenesis の変性傾向を示すが、造精機能は比較的良く保たれている。所がその1年後の睪丸組織像(図2、図3)をみると、精細管腔周囲の繊維化、硝子化、がおこり、造精機転が強く障害されている所見を示した。

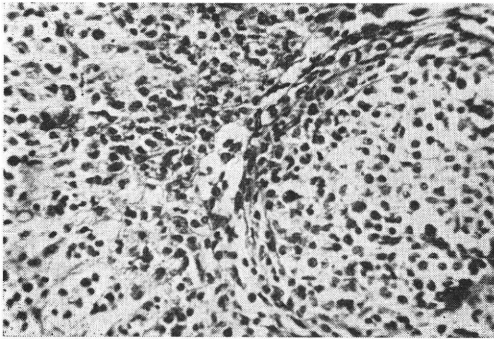


図1 流行性耳下腺炎性睪丸炎罹患後1週目の睪丸組織像(ヘマトキシリン・エオジン染色)

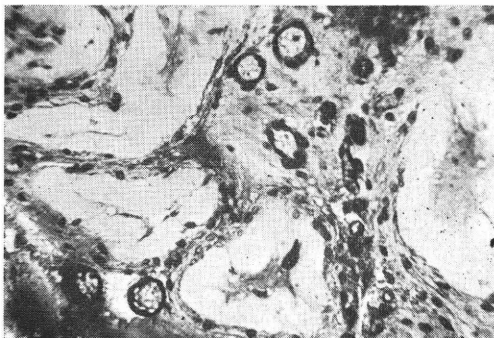


図2 流行性耳下腺炎性睪丸炎罹患後1年目の睪丸組織像(ヘマトキシリン・エオジン染色)

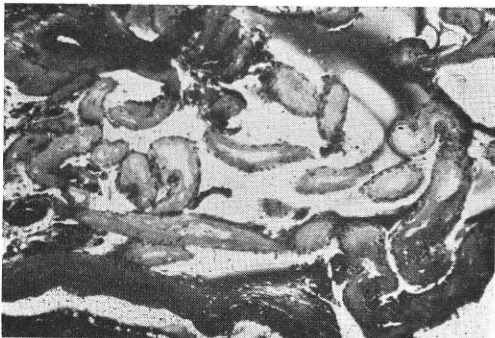


図3 流行性耳下腺炎性睪丸炎罹患後1年目の睪丸組織像(アザン染色)

〔II〕 諸検査成績

先述不妊主訴患者に、精液検査、睪丸生検法、精囊腺

撮影法、尿中17KS測定などを施行したが、その結果は次の如くである。

(1) 精液検査

Farris 等の研究によると、射精後精液が旧態に復するには少なくとも3~4日を要すると云う。著者は被検者に最低5日の禁欲を命じ、精液を採取せしめた。採取方法は用手法により、精液を滅菌、乾燥した容器に採取させ、次いで室温に30分放置後検査に供した。

(i) 精液量

5 ml 滅菌乾燥注射器を用い精液量を測定した。その結果を第6表に示す。

第6表 男子不妊主訴患者の精液量

Aspermia	2 例
1 ml 未 満	18
1 ml ~ 1.9 ml	67
2 ml ~	152
3 ml ~	136
4 ml ~	29
5 ml 以 上	20
採 取 不 能	55
計	479 例

本邦男子不妊症患者の精液量は、清水によれば平均 2.85 ml であるが、自験例においても、2~4 ml のものが多く、479例中288例を数え、全体の60.1%に当る。例外として精液量約10 ml のもの1例と Aspermia 2例を経験した。

(ii) 精子数

型の如く白血球算定用メランジュールで、その0.5目盛まで良く混和した精液を吸い、次いで生理的食塩水を1.0の目盛まで吸引し、よく振盪する。これをトーマの算定盤を用い、赤血球算定法に従い精子数を数えた。そ

第7表 男子不妊主訴患者の精子数

100 × 10 <sup>6</sup> 以上	26 例
99 ~ 50 × 10 <sup>6</sup>	62
49 ~ 10 × 10 <sup>6</sup>	88
9 ~ 1 × 10 <sup>6</sup>	51
0	195
Aspermia	2
採 取 不 能	55
計	479 例

の結果は第7表の如く、精子数0が最も多く、195例を数えたが、それ等のうち、13例は Male Hypogonadism であつた。精子数  $100 \times 10^6$  以上のものは、わずか26例であり、妊娠の可能性ありと思われる精子数  $50 \times 10^6$  以上のものも88例にすぎなかつた。

(iii) 精子運動率

精液の1~2滴をスライドグラス上に落としこれにカバーグラスをかけ精子100個を検鏡する。精子運動率は

$$\frac{\text{運動精子数}}{\text{運動精子数} + \text{非運動精子数}} \times 100$$

で計測されるが、自験例479名のうち、無精子症195例、Aspermia 2例、採取不能55例を除く227例を検討したが、第8表に示す如く運動率50%以上が約半数である。妊孕可能精子数  $50 \times 10^6$  以上のものの運動率をみると、第9表の如く、一応運動率50%以上を妊孕可能領

第8表 精子運動率

0 ~ 19 %	39 例
20 ~	19
30 ~	18
40 ~	20
50 ~	120
不 明	15
計	227 例

第9表 精子数5000万以上の精子運動率

精子数	運動率	
	50% 以上	50% 以上
$100 \times 10^6$ 以上	22	4
$99 \sim 50 \times 10^6$	47	15
計	69 例	19 例

域とみれば、おおむね妊孕可能とみられるもの69例、不可能と思われるものは19例であつた。以上の精液所見より、妊孕力ありと思われる69例、精液採取不能55例、Male Hypogonadism 13例を除く残りの342例を男子不妊症患者として、その後の検査対象とした。

(2) 睪丸組織像

睪丸組織の採取は Hochikiss に準じ、陰部を消毒後、睪丸を左手で確実に把握し、陰囊皮膚に局所麻酔を施す。約5mmの皮切を加え膜に達し、これを切開後軽く睪丸を圧迫する。この際、切開創より圧出された睪丸実質を剪刀で切除し、膜及び皮膚を縫合する。この際切除した組織は、一般に帽針頭大である。直ちにこれを

Bouin 液で固定し、型の如く組織作成の上、ヘマトキシリンエオジン重染色を行ない検鏡した。

男子不妊症患者342名のうち、睪丸生検を施行し得た205例の組織像を先に百瀬等が行なつた所に準じて、次の様に分類した。

(i) Peritubular Fibrosis. 基底膜、精細管の繊維化が強く、造精機能も障害されている。

(ii) Germinal Aplasia. 精細管は認めるが、その中に全く精細胞を欠如する。

(iii) Spermatogenic Arrest. 精細胞は基底膜附近にみるが、分化の途上で成熟して細胞形成にいたらず、造精現象の停止を示す。

(iv) Disorganization. 造精機転はみられるが、正常のそれに比して著しく少ないもの。

(V) Normal. 造精機能の機能が正常に保たれているもの。

第10表 睪丸組織像

Peritubular Fibrosis (うち Mumps orchitis)	14 例 (1)
Germinal Aplasia	50
Spermatogenic Arrest	25
Disorganization	68
P. T. F. + Disorg (片側)	1
P. T. F. + Normal (片側)	1
Normal	46
計	205 例

自験例をこれらに従つて分類すれば、第10表の如くである。すなわち Disorganization 68例、33.0%、次いで Germinal Aplasia, Normal Spermatogenic Arrest, Peritubular Fibrosis の順である。

第11表 精液所見よりみた睪丸組織像

	無精子症		減精子症	
	例数	%	例数	%
Peritubular Fibrosis	14	10.0	0	0
Germinal Aplasia	50	35.7	0	0
Spermatogenic Arrest	25	17.8	0	0
Disorganization	20	14.2	48	73.8
P. T. F + Disorg.	1	0.7	0	0
P. T. F + Normal	1	0.7	0	0
Normal	29	20.0	17	26.2
計	140	100.0	65	100.0



これらを精液所見と対比してみると、第11表の如くであり、無精子症に於ては Germinal Aplasia, Spermatogenic, Arrest, Peritubular Fibrosis が多いのに反し、減精子症では、辜丸障害度の軽い、Disorganization を多く認めたことは当然であろう。無精子症182例中の辜丸生検を施行した140例では、29例が正常像を示した。これらの症例には副辜丸、精管、射精管などの輸精路に何等かの障害のあることが推測されたので、これを検討してみると第12表の如く、先天性両側精管欠損症、両側性副辜丸結核の様に精路通過障害の存在が考えられるもの

第12表 無精子症辜丸組織正常例の分析

先天性精管欠損症	6
副辜丸結核(両側)	6
副辜丸囊腫	2
精囊腺囊腫	2
精囊腺撮影後正常化	2
後天性精路閉塞	2
不明	9
計	29例

附、無精液症 2例  
逆行性射精 1  
不明 1

が多い。6例の精管欠損症は、先に百瀬ら<sup>7)</sup>(1959年)が日本不妊学会誌に報告した3例中の不妊を主訴とした2例と、その後を経験した4例である。

(3) 精囊腺レ線像

男子不妊症患者342例中53例に本法を施行した。その結果は第13表の如く、石神・森の分類のIIが多く、53例中

第13表 精囊腺像の分類

	主管	憩室	例数	%
I型	大	大	10	18.9
II型	大	小	30	56.6
III型	小	大	6	11.3
IV型	小	小	7	13.2
計			53	100.0

30例56.6%であった。次いでIII型、I型、IV型の順であった。これを精液所見との関係に於いてみると、第14表の如くである。

即ち、II型は無精子症と減精子症を通じて約50%を占め、I型は減精子症16例中の4例25%、無精子症37例中6例16.2%と精囊腺形態と精子数の間には相関がある様に思われる。精囊腺レ線像と辜丸組織像との間には第15表

第14表 精液所見よりみた精囊腺レ線像

	無精子症		減精子症	
	例数	%	例数	%
I	6	16.2	4	25.0
II	22	59.5	8	50.0
III	4	10.8	2	12.5
IV	5	13.5	2	12.5
計	37	100.0	16	100.0

第15表 辜丸組織像と精囊腺X線像

	I型	II型	III型	IV型	計
Peritubular Fibrosis	0	1	0	4	5
Germinal Aplasia	1	11	3	2	17
Spermatogenic Arrest	2	2	1	1	6
Disorganization	5	13	1	0	19
Normal	2	3	1	0	6
計	10	30	6	7	53例

に示す如く、特に関係があるとは思われないが、IV型に於ては全例高度の造精機能障害の像を示した。

(4) 尿中17KS値

17KSはその1/3は辜丸、のこりの2/3は副腎由来とされているが、これを測定することにより、ある程度の辜丸の内分泌機能は推測出来るものである。著者はDrektorの神戸川変法によったが、その対照正常値は4~8mg/day(18才~60才)である。これを辜丸組織像との関連において追求すると第16表の如く Peritubular Fibrosisに低値をみたが、その他はおおむね正常域内にあ

第16表 辜丸組織像と尿中17K・S値

	例数	17K・S (mg/day)
Peritubular Fibrosis	14	3.90
Germinal Aplasia	25	5.27
Spermatogenic Arrest	14	5.46
Disorganization	37	5.85
Normal	22	6.18

った。次いで精囊腺レ線像と尿中17KSとの関係は第17表の如くでIV型に低値をみるが、おおむね正常域内であった。

第17表 精囊腺X線像と尿中17K・S値

	主管	憩室	例数	17K・S (mg/day)
I 型	大	大	10	6.70
II 型	大	小	30	5.39
III 型	小	大	6	4.55
IV 型	小	小	7	3.77

(5) 自験男子不妊症の病態による分類

342例を精液所見, 辜丸組織像, 精囊腺X線像, 内分泌検査成績に基いて自験例を分類すると第18表の如くで, 造精機能障害 288 例81.3%, 精路通過障害33例, 精子成熟障害19例, 射精障害1例, 不明1例であった。

第18表 男子不妊症患者の分類

造精機能障害	軽度	88	} 288
	中等度	51	
	高度	117	
恐らく……………		32	
精路通過障害			33
精子栄養障害			19
射精障害			1
不明			1
計			342 例

〔Ⅲ〕 考 按

(1) 統計的事項について

著者の不妊主訴患者が泌尿器科男子外来患者に占める割合は平均5.1%であって, 石津<sup>10</sup>4.9%, 石神<sup>11</sup>5.0%などのそれと略々一致していた。又, 来院時年齢に関する従来の報告では, 中野<sup>17</sup>の平均32.9才, 山本<sup>12</sup>の平均32.4才などがあり, 著者の経験同様に, 大体30才前後に多い。このことは本邦に於ける男子結婚平均年齢は27.3才であり, それから2~5年後に不妊に気づき来院するものが多いためと思われる。来院の動機をみると, まず妻が婦人科を訪れ異常のないことが確められ, その後夫が泌尿器科を訪れるケースが大部分であり, 夫妻同時に受診したものは数例にすぎず, この点本邦にはまだまだ男尊女卑の気風が残っていることが感ぜられる。又, 結婚後10年以上のものが34例にもみられたことは, 年と共に子の無い淋しさを覚え, 又, 老後を心配したりして, その治療を求めて来院するためであろう。不妊原因を職業歴より推測出来るものを追求してみたが, 著者の症例ではその因果関係を明らかにし得たものはない。

自験例の既往歴中には流行性耳下腺炎を多く認めるが, 不妊との関連は両側性辜丸炎を併発した時のみ関

係があると云われている。流行性耳下腺炎は Virus による熱性伝染性疾患であり, 一般に幼児期に起り成人には稀であるが, 成人に発症すれば屢々急性辜丸炎が発現する。Werner によれば成人の流行性下腺炎のうち辜丸炎を合併するものは19%であるのに反し, 幼児においては4.9%にすぎないと云う。これら流行性耳下腺炎性辜丸炎の13%に不妊を招くと云う。一方, Sturart Scott も15例の流行性耳下腺炎性辜丸炎を観察して5例に不妊をみたと報じている。要するに Benard<sup>16</sup> (1927)の云う "Sterility Following Adult Mumps Orchitis is a myth" の様に稀なものである。概して流行性耳下腺炎性辜丸炎は偏側に起ることが多く, 両側性のものは少く, 両側ともにおかされなければ不妊を来すことは稀である。淋疾の既往については penicillin の発見以来, 諸種の抗生物質が相次いで紹介され, 現在ではその完全治療も期待され精路閉塞を来す様な合併症をおこす事は稀となった。性器結核の既往を7例に認め, 石神<sup>11</sup>, 山本<sup>12</sup>などの報告と一致するが, 石津<sup>10</sup>の結核第1位とはかなり異なっている。この結核の減少も淋疾同様に化学療法剤の発達によるものであろう。

(2) 精液所見について

従来妊娠に直接的関係のあるものは, 精子総数の様に考えられていたが, Chang<sup>17</sup>(1946)により1ml当たりの精子濃度の重要であることが, 実験的に証明され, Page and Houlding<sup>18</sup>により支持されている。不妊男子における減精子症, 無精子症の占める割合は大きく, 石神は78.5%と述べているが, 自験例では479例中334例69.7%でやや低率を示した。

(3) 辜丸組織像について

男子不妊症に対する辜丸生検法は古くより行なわれたが, その施行については賛否両論がある。しかし精液所見やその生化学的検査法のみでは不妊症の確診が困難である現在, 辜丸生検法はその診断, 予後の判定, あるいは治療法の決定上必須不可欠のものとする。

辜丸生検法は Huhner<sup>19</sup>(1928)が男子不妊者に副辜丸, 精管吻合術を行なうに当たり, 辜丸組織を検し, 精子の存在を調べることが, 手術の予後を判定する上に大切であることを提唱したのが辜丸生体組織の形態学的検査を行なった初めであると云われている。その後, Hotchkiss<sup>7</sup>により, 人体に初めて生検法が試みられ, Charney<sup>20, 21</sup>により, 臨床に応用され, その価値あるものと強調された。かくして辜丸生検法は広く用いられるにいたり, 特に無精子症に対してその価値が認められている。その術式については, 現在主として行なわれているものには ①吸引法 ②切除法 ③用針法 ④パンチ法などがある。しかし, 志田<sup>22</sup>, 百瀬<sup>6</sup>らが指摘している如く, 各

方法には一長一短がある様である。著者は初め志田<sup>22)</sup>の改良したPunch法を施行していたが、その後精細管や間質を損傷することの少ない切除法を行なっている。辜丸組織像の分類は古くから行なわれ、又その検討もCharny<sup>20)</sup>(1940), Engle<sup>23)</sup>(1947), Howard<sup>24)</sup>(1950), Nelson<sup>25)</sup>(1953), Ragab<sup>26)</sup>(1961)など、又、本邦においても飯塚<sup>27)</sup>(1954), 市川<sup>28)</sup>(1956), 石神<sup>29)</sup>(1956), 長汐<sup>30)</sup>(1957), 酒徳<sup>31)</sup>(1958), 百瀬<sup>6)</sup>(1959), 志田<sup>32)</sup>(1961), 山本<sup>33)</sup>(1963)などによって行なわれている。自験辜丸組織像のうち、特に興味をひくものは無精子症

例中に辜丸組織像に正常例をみることであった。即ち自験例の無精子症例中29例は正常像を示した。Charny<sup>24)</sup>も113例の無精子症例中45例に正常像をみ、又Nelson<sup>25)</sup>も196例の無精子症に25%の正常像をみたと云う。ただ、著者の症例では29例中6例は先天性両側精管欠損症であった。

(4) 先天性両側精管欠損症について

男子不妊の原因として、先天性精管欠損症が必ずしも稀でないことが、著者の統計観察より推測される。自験6例の詳細を第19表に示す。

第19表 自験男子不妊症患者の先天性精管欠損症々例

症例	年齢	主訴	既往歴	結婚年数	精管接触	腎盂像	精液所見	17KS	ゴナドトロピン	辜丸生検像
1	27才	不妊	なし	3年	(一)	正常	量数 果糖量 0.4cc 0 205mg/dl	5.94 mg/dl	4 ×	正常
2	34	不妊	なし	6年	(一)	正常	2.0 0 285	10.5	4 ×	正常
3	27	不妊	なし	5年	(一)	正常	0.7 0 220			ほぼ正常
4	31	不妊	なし	2年	(一)	正常	1.0 0 210	5.45	4 ×	正常
5	29	不妊	なし	5年	(一)	正常	0.2 0 207	4.26	4 ×	ほぼ正常
6	27	不妊	なし	4年	(一)	左腎異常	0.6 0 220	6.23		正常

即ち、発生頻度は342名の男子不妊症例中6例1.8%であり、森<sup>35)</sup>の1.7%、酒徳<sup>36)</sup>の1.1%と比べて大差はない。外国例でもFoss & Miller<sup>37)</sup>の1.5%、Mazer & Israel<sup>38)</sup>の1.1%と大体1%台を示している。又、無精子症に対する割合は、自験例では182例中6例3.3%であった。これも酒徳の3% Mickelson<sup>39)</sup>らの3~5%と大差はない。本症には、その他の泌尿生殖器系の奇形を併うことが多く、腎欠損や副辜丸あるいは精囊腺の奇形をみる。著者も性欲減退を主訴とした患者に本症と右腎欠損をみとめた1例を経験している。新島<sup>40)</sup>、酒徳<sup>42)</sup>、杉山<sup>41)</sup>、森田<sup>43)</sup>らも同様症例の報告を行なっている。又、本邦症例49例中32例に副辜丸の異常をみている。精囊腺については、手術的確認を要するが、被検者に拒否されることが多いため、自験例では、Mannの述べる精液中の果糖量を測定して精囊腺の異常を推測したにすぎなかったが、必ずしもその低値を示すとはかぎらなかった。精管欠損症に辜丸欠損を併うことは極めて稀で、本邦では森田<sup>43)</sup>の報告せる1例をみるにすぎない。Elltraby and Saad<sup>47)</sup>等は214例の無精子症のうち、11例に先天性精管欠損症を認め、その11例ともSpermatogenesisは正常で、10例の副辜丸には変形したSpermaをみたと報じている。すなわち、精路通過障害があっても、辜丸造精機能には障害がない様である。Tillinger<sup>46)</sup>は、避妊の目的で精管結紮を行ない、15年後に辜丸組織像をしらべ

たが、造精機能はほとんど障害をうけなかったと云い、早田<sup>47)</sup>も同様に30年後の辜丸生検像で、精子形成は正常に営なまれていると報じている。Elltraby<sup>47)</sup>らの副辜丸に精子の存在する事実を利用して、Schultzeらは副辜丸の穿刺液で人工授精を試みたが、失敗したと報じている。本邦においても同様の試みがなされたと聞かすが、いまだその成功の報に接しない。思うに精子は精囊腺、前立腺において、何らかの賦活性を得なければ妊孕力を欠くものと思われる。

本症の治療法は欠損の程度により異なるが、中野の報告せる辜丸捻転症を合併した1例の様に副辜丸近接部のみ欠損であればVaso-Epididymostomia, Cross Vaso-Epididymostomiaも可能であるが、多くは手術的修復は期待できない。最近では代用精管、精管移植等も行なわれる傾向にある。

本症はJohn Hunter<sup>50)</sup>(1775)の剖検例が最初であり、本邦においては、佐藤<sup>51)</sup>(1937)により報告された右側精管欠損症が第1例であるが、不妊を主訴としたものは小林<sup>52)</sup>(1938)の報告が最初であり、その後の報告例は第20表の如くである。

(5) 精囊腺レ線撮影について

精囊腺は、前立腺とともに体内Androgen活性度に応じ、機能的にも、又形態的にも左右される臓器である。精囊腺撮影法は臨床的にはBolfield<sup>53)</sup>(1913)が、経

第20表 先天性精管欠損症々例 (本邦49例)

No.	報告者	年度昭和	年令	患側	主訴	合併奇形	No.	報告者	年度昭和	年令	患側	主訴	合併奇形
1	佐藤	12	37	右	右副睾丸腫張	なし	26	森・他	37	29	右	不妊	右副睾丸体部尾部欠如
2	小林	13	34	右	不妊	右副睾丸欠如 右精管膨大部 精管囊状拡大	27	〃	37	30	左	不妊	左副睾丸全欠如
3	秋山・他	15	24	左	左陰囊内腫張	なし	28	〃	37	26	左	不妊	左副睾丸尾部欠如 精囊腺欠如の疑
4	〃	15	50	右	前立腺腫瘍	右腎欠損の疑	29	〃	37	72	両	前立腺腫瘍	なし
5	中野	17	33	左	不妊	右精管閉塞	30	岡村	37	27	両	不妊	なし
6	原口・他	31	30	両	不妊		31	杉山・他	38	32	両	不妊	左腎尿管及び膀胱三角部欠損 両副睾丸体部尾部欠如
7	後藤・他	31	21	左	血液症	左副睾丸体部尾部欠如	32	入沢・他	38	30	両	不妊	なし
8	高井・他	32	29	両	不妊	左副睾丸尾部欠如	33	土屋・他	38	35	両	不妊	左副睾丸体部尾部欠如
9	松本	32	34	両	不妊	なし	34	森・他	38	31	右	不妊	右副睾丸体部尾部欠如
10	山藤・他	33	35	両	不妊	なし	35	中野・他	38	29	左	左陰囊内激痛	左睾丸捻転症を併発
11	酒徳	33	32	右	不妊	右副睾丸尾部欠如	36	森・他	39	28	両	不妊	両副睾丸体部尾部欠如
12	〃	33	28	両	不妊	なし	37	百瀬・他	39	27	両	不妊	両副睾丸奇形
13	〃	33	36	両	不妊	なし	38	石沢・他	40	42	両	不妊	両副睾丸尾部欠如
14	駒瀬・他	34	34	両	不妊	両副睾丸欠如 精囊腺欠如の疑	39	〃	40	32	両	不妊	両副睾丸奇形
15	百瀬・他	34	27	両	不妊	両副睾丸尾部欠如	40	〃	40	31	両	不妊	なし
16	〃	34	34	両	不妊	両副睾丸尾部欠如	41	酒徳	40	31	両	不妊	副睾丸奇形
17	〃	34	30	右	性欲減退	右腎及び尿管欠損 右副睾丸尾部欠如	42	〃	40	27	両	不妊	副睾丸尾部欠如
18	酒徳	35	29	両	不妊	両副睾丸体部尾部欠如	43	〃	40	31	両	不妊	
19	新島・他	35	21	右	尿道上裂	右腎及び尿管欠損 右副睾丸体部尾部欠如	44	〃	40	17	右	全身倦怠	右腎欠損
20	〃	35	33	両	不妊	両副睾丸体部尾部欠如	45	森田・他	40	21	右	右陰囊内容欠如	右睾丸副睾丸欠如 右腎尿管欠損
21	山本・他	35	29	両	不妊	両副睾丸体部尾部欠如 精囊腺欠如の疑	46	〃	40	17	両	左陰囊内異常硬結	両副睾丸尾部欠如
22	大越・他	35	29	両	不妊	精囊腺欠如の疑	47	百瀬・他	41	31	両	不妊	両副睾丸体部尾部欠如
23	千葉	36	31	右	不妊 右陰囊腫張	右副睾丸尾部欠如	48	〃	41	29	両	不妊	両副睾丸奇形
24	宮林・他	37	31	両		両副睾丸精丘奇形	49	〃	41	27	両	不妊	両副睾丸体部尾部欠如 左腎位置形態異常
25	〃	37	36	両		両副睾丸奇形							

精管的に「Collargol」を注入して撮影に成功したのが最初である。精囊腺レ線影像の形態は単純なものではなく、その形態の分類も、本邦においては柳原、宮田<sup>4)</sup>、五島<sup>5)</sup>、戸張<sup>6)</sup>、後藤<sup>7)</sup>、石神・森<sup>8)</sup>、石神・山本<sup>8b)</sup>、その他により行なわれている。著者は、石神・森<sup>8)</sup>の分類にしたがったが、II型が半数以上をしめ、次いでIII, I, IV

の順であったと報じている。このII型が多いと云うことは、石神<sup>11)</sup>によれば精囊腺主管の發育は、男性ホルモンに帰するが、憩室の發達には何等かの他の因子が関与しており、しかも、それがまた造精機転にも特異的に作用する因子である事を暗示するもので、甚だ興味深いと云う。精囊腺レ線像と睾丸組織像との関係に於て、IV型

に高度の造精機能障害をみたことは、石神<sup>11)</sup>の指摘する見解を支持するが如き所見と思われる。

#### (6) 男子不妊症の原因について

男子不妊症の病因を、辻<sup>59)</sup>は①性交障害 ②精路通過障害 ③造精機能障害 ④その他に大別し、その大部分は辜丸の造精機能障害に基くものとし、造精機能障害においても、その原因には多くのものが関与することをのべている。すなわち、炎症(耳下腺炎、梅毒)血流障害、温度障害、放射線障害、栄養障害(蛋白、ビタミンA、ビタミンB複合体ビタミンEなど)、中毒、全身性疾患、内分泌障害などが考慮される。しかし、個々の男子不妊症患者についての原因を決定することは、非常に困難であり、自験288例についてみても、ほぼ原因を明らかにし得たものは、先に述べた流行性耳下腺炎性辜丸炎に罹患した患者の辜丸組織像の変化を追究し得た1例のみであった。男子不妊症における造精機能障害の占める割合は、諸家の報告によると70~90%と云われるが、自験例においては342例中288例84.2%であった。精路通過障害例は、多くの場合、その造精機能に異常がないが、その病態は輸精路である両側精管、あるいは副辜丸内腔の閉塞乃至欠如であり、男子不妊症の5~10%を占め、特に無精子症においては20~25%に当たると云う。自験例では、342例中33例9.6%にこれらを見た。通過障害の原因として、従来は両側淋菌性副辜丸炎、結核性副辜丸炎による精路狭窄が主要なものと考えられたが、近年、抗生物質、化学療法剤の進歩により、それらは激減した感があり、今後問題となるのは、先に述べた先天性両側精管欠損、非特異性炎症、精管結紮症例であろう。

精子栄養障害は、前立腺、精囊腺などの病的変化の際にみられ、自験例では19例に推測された。なお、自験例中には、射精障害の一つである、精液が膀胱内へ逆流する逆行性射精の1例を経験した。本症は内性器、あるいは、下部尿路の器質的、あるいは、機能的障害によりひきおこされる稀な疾患である。尿道狭窄、射精管の開口異常、前立腺の過度のElectro-Coagulation等がその原因となる。本症は、尿を検査すると、かなりの精子をみとめるが、Mario Calise<sup>60)</sup>は、その精子の95%は非運動性であり、残りの5%の運動も不活発であると云う。しかし、Taylor and Shotton Techniqueにより Potassium Citrate 30.0g を3日間投与し、4日目に尿中の精子を検査すると、10%は活発な運動性を示すと云う。人工受精に使用する Salisbury Medium (Sodium Citrate + Yolk) を60cc 膀胱内に注入後、3時間に性交させ、30分後に尿中の精子を検査すると、50%に運動精子とみとめ、それらは活発であったという。

以上、男子不妊の原因は極めて多岐にわたるが、臨床

的にその病因を追究することは、極めて困難であり、今後の検討にまつ所が多い。

#### 〔IV〕 結 論

男子不妊症の臨床統計的観察を行ない、次の様な結論を得た。

1) 昭和33年より昭和41年8月までに、千大泌尿器科外来に不妊を主訴として訪れたものは479名であり、男子外来患者に対する割合は5.1%である、そのうち、確実に男子不妊症と診断されたものは342名であった。

2) 来院時の年齢は最低21才、最高46才平均30.8才であった。

3) 結婚より来院までの期間は、3~6年のものが多く、全体の61.7%を占めた。

4) 職業と不妊との間に明らかな関係はみいだせなかった。

5) 既往歴では流行性耳下腺炎が多く、その両側性辜丸炎を合併し不妊を来したと思われる1例を経験した。淋疾、結核の既往をもつものは減少している。

6) 精液所見では、無精子症が圧倒的に多く、479名中195名で、中13名は Male Hypogonadism と診断された。

7) 精子運動率をみると、50%以上を示すものが227名中120名もあり、妊娠成立には精子数、運動率ともに影響をあたえることが明らかである。

8) 辜丸生検像では Disorganization が多く、205例中68例33.0%を占め、次いで Germinal Aplasia, Spermatogenic Arrest, Peritubular Fibrosis の順であった。

9) 無精子症182例のうち、29例は辜丸組織像正常であり、それらの6例には先天性両側精管欠損症を見出した。

10) 精囊レ線像ではII型が多かった(石神・森の分類法による)。

11) 尿中17KSと辜丸組織像との関係では Peritubular Fibrosis に低値をみたが、一般に正常範囲内であった。

12) 尿中17KSと精囊レ線像との関係では、IV型に低値をみたが、おおむね正常範囲内であった。

13) 男子不妊症患者の病因分類を行なうと、342名中、造精機能障害が288名84.2%、次いで精路通過障害33名、精子栄養障害19名、射精障害1名、不明1名であった。

文献は第6報に記す。

## Study on Male Infertility (V)

Clinico-Statistical Observation of  
Infertility**Takao Sotoma**

From the Department of Urology (Director;  
Prof. Goichi Momose), Chiba University  
School of Medicine

Clinico-statistical observation was made on a total of 479 male patients who visited the outpatient service of the Department of Urology, Chiba University Hospital with the chief complaint of infertility during a period of 8 years and 8 months from the beginning of January, 1958 to August, 1966. The results obtained are as follows.

1) The 479 cases employed in this study constitute approx. 5.1% of the entire male outpatients who were seen in our department for that period. Of these 479, 342 were diagnosed as male infertility.

2) The age of the patients at the first visit ranged from 21 to 46 years (average: 30.8), being 29 on the most frequent occasions.

3) The time period from marriage to the first visit was 3 to 6 years for 61.7% of the entire series.

4) No definite relationship was notable between their occupation and infertility.

5) Many of the patients had a previous history of mumps, and there was one case in which infertility resulted presumably from bilateral orchitis complicating the disease. The number of patients with a past history of gonorrhoea or tuberculosis was found smaller than before.

6) Examination of the sperm disclosed azoospermia in an overwhelming majority of the cases (195 of 479), of which 13 were diagnosed as male hypogonadism.

7) There were 120, among 227 patients, who showed the rate of spermatozoal movements of above 50%.

8) On testicular biopsy, disorganization was demonstrated most frequently (68/205 or 33.0%), followed by germinal aplasia, spermatogenic arrest and peritubular fibrosis in that order of frequency.

9) Six of 182 patients with azoospermia were fo-

und to gave bilateral congenital absence of vas deferens.

10) In many of the cases the findings of seminal vesiculogram were of type II (as classified by Ishigami & Mori).

11) The urinary 17-ketosteroids generally were found within the normal range, though somewhat decreased in the presence of peritubular fibrosis as evidenced by testicular biopsy.

12) Concerning the level of the urinary 17-KS as related to the seminal vesiculogram, it generally was within normal range irrespective of x-ray findings of the seminal vesicle, though found reduced in those patients displaying a seminal vesiculogram of type IV.

13) The pathogenesis of male infertility in the 342 cases studied was impaired spermatogenic function in 288 (or 84.2%), obstruction to the passage of the semen in 33, spermatozoal dystrophy in 19, disturbance of ejaculation in 1, and unknown in the remaining 1.

# 男子不妊症の研究(第6報)

Study on Male Infertility (VI)

## Vitamin E 及びエルカ酸の造精機能に 及ぼす影響に関する実験的研究

Experimental Study on the Effect of Vitamin E & Erucic  
Acid on Spermatogenesis

千葉大学医学部泌尿器科教室(主任 百瀬剛一教授)

外間 孝雄

Takao SOTOMA

Department of Urology,  
Chiba University School of Medicine  
(Director: Prof. Goichi Momose)

ウイスター系純系幼弱雄ラッテに①ビタミンE欠乏食, ②エルカ酸食, ③エルカ酸ビタミンE添加食を投与し, 約4~5カ月後にこれを殺し, 副性器重量, 辜丸重量, 下垂体, 辜丸組織像を検した. その結果特に辜丸組織像において, ビタミンE欠乏ラッテとエルカ酸投与ラッテとは全く酷似の像を呈した. すなわち精細管内径の狭小化, 精子形成能を有する精細管数の減少, 造精細胞の変性, 多核巨体細胞の出現, 間質の増加傾向, 間細胞特に変化なし等である. しかしエルカ酸+ビタミンE添加食ではかかる変化はみられない. すなわち, ビタミンE添加で, エルカ酸投与によりひきおこされる諸変化が阻止される様である.

### 〔I〕 緒 言

Vitamin E について, Evans & Bishop<sup>62)</sup>が動物の繁殖に必要な未知の物質 Vitamin X として記載したが, Sure<sup>63)</sup>により Vitamin E (Vit E と略す) と名付けられた. 以来, Vit E の生理作用については 1) 抗酸化作用, 2) 酵素系に対する作用, 3) 代謝に及ぼす影響等が明らかにされ, 動物におけるその欠乏症状としては,

1) 生殖器の障害, 2) 筋ジストロフィー, 3) 神経系の変化, 4) 肝臓壊死等があげられ, 人体においても習慣性流産, 進行性筋ジストロフィー凍傷, いわゆる膠原病として知られている皮膚筋炎硬化性ないし萎縮性苔癬, 環状鞏皮症に関連するとされ, Vit E がそれらに効果があると報じられている. 生殖器の障害については Mattill et al,<sup>64)</sup> Evans,<sup>65)</sup> Mason,<sup>66)</sup> Evans and Burr<sup>67)</sup> 等の報告がある. 本邦においても山下,<sup>68)</sup> 堀川,<sup>69)</sup> 李,<sup>70)</sup> 方<sup>71)</sup> 等の報告があるが, その作用機序については, いまだ未解の点が多い.

著者は, ラッテを対象に Vit E 欠乏及びエルカ酸投与を行ない, その造精機能に及ぼす影響を観察したので報告する.

### 〔II〕 Vitamin E 欠乏のラッテ辜丸造精能に 及ぼす影響

#### 1 実験材料と実験方法

実験動物は Wistar 系純系幼弱雄ラッテを用いた. 実験方法は, 生後40日から Vit E 欠乏食を投与し, 約4カ月後にこれを殺し, 辜丸, 前立腺, 精囊腺重量を測定し, 又辜丸組織像を検索した. 組織学的検索は, 主としてヘマトキシリン, エオジン染色であったが, 必要に応じて, アザン染色, Sudan III による脂肪染色をも施した. Vit E 欠乏食としては下記の組成のものを使用した.

Vit E 欠乏食の組成

- × コンスタンチン 60 g
- × Mc Collum 塩 4 g
- × 精製ラード 10 g



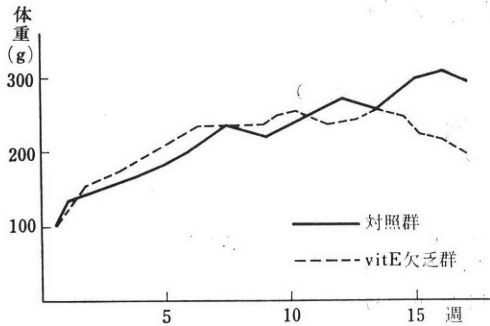
- × Vit A 50 iu
- × Vit D<sub>2</sub> 5 iu
- × 乾燥酵母 8 g
- × 精製カゼイン 18 g

対照動物には, Vit E 欠乏食に L-Tocopherol を1日当り 2mg を加えたものを投与した。

2 実験成績

i) 体重曲線

第1表 Vit E 欠乏ラットの体重の変化

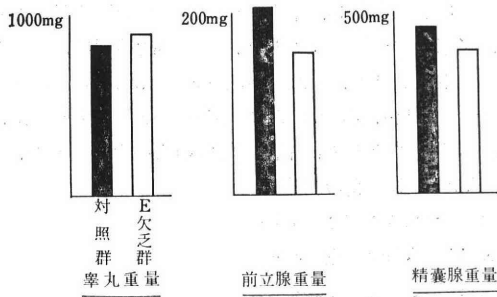


体重曲線は第1表に示す如くで, 対照および実験群の平均体重では著しい差異をみなかったが, Vit E 欠乏食投与群においては, 体重減少が著明なものもみられた。堀川, 李, 方の報告をみても両者間に著明な差はみられないという。

ii) 睪丸重量

睪丸重量は, Vit E 欠乏群に著明な減少を来すものもあるが, 第2表の如く平均値においては対照と有意の差を認め難い。堀川は, Vit E 欠乏実験開始後24~28日に, 対照との間に差を認め, 1カ月での差は最大となり, その後は有意の差がみられなくなり, 7カ月にいたっては, Vit E 欠乏食投与群の方がかえって重量増加を来たしたとのべている。

第2表 Vit E 欠乏ラットの睪丸・副性器重量 (体重100g当り)  
E 欠乏食にて4ヶ月間飼育 (対照群E欠乏食+E 2mg)



3) 前立腺と精囊腺の重量

前立腺と精囊腺重量は, 対照群に比して Vit E 欠乏群は減少傾向を示した。

4) 睪丸組織像

Vit E 欠乏食投与ラットにおいても, 4カ月の飼育経過では変化を認めぬものもあったが, 図1, 2に示す如き著明な変化をみたものが多い。即ち, 間質はやや増加しているが, 管細胞には変化なく, 変化は精細管に限ら

図1 Vit E 欠乏の睪丸組織像

(ヘマトキシリン・エオジン染色)

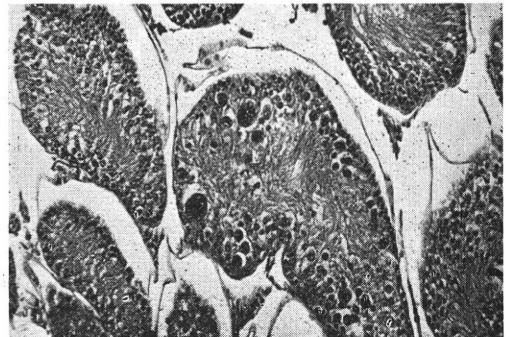
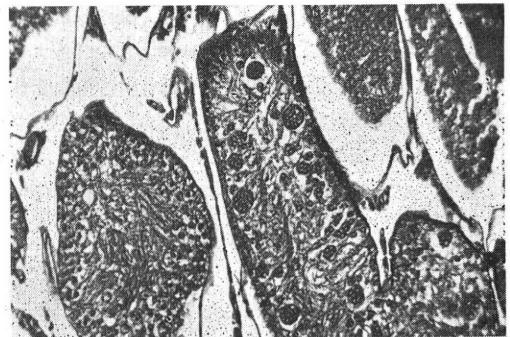


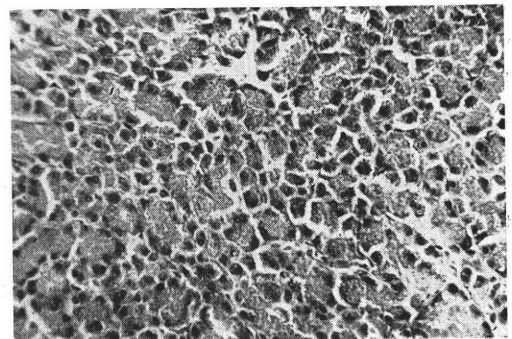
図2 Vit E 欠乏の睪丸組織像 (アザン染色)



れ, 精細管内径の狭小化と精子形成をみる精細管の減少があり, 又造精細胞は変性し, 巨細胞の出現がある。こ

図3 Vit E 欠乏の下垂体像

(ヘマトキシリン・エオジン染色)



の巨細胞の出現は、恐らく精母細胞において細胞分裂が抑制され、精娘細胞へ移行せず核のみ分裂したためと思われる。

5) 下垂体

下垂体は、図3に示す如く、全般に肥大した細胞が増加し、殊にエオジン好性細胞を多数にみとめた。

6) 副腎

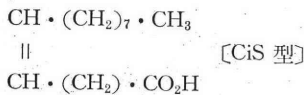
著明な変化はみられなかった。

〔Ⅲ〕 エルカ酸投与によるラッテ睾丸造精障害と、その Vit E による阻止

実験動物としては、体重60~70gの Wistar 系純系雄ラッテを使用した。

市販のねずみ飼料に15%の割合でエルカ酸を混じらしたものを基本飼料として投与した。

エルカ酸は



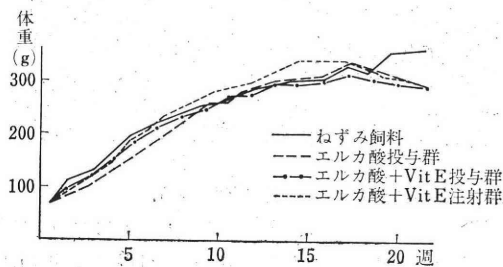
の構造式を持つ不飽和脂肪酸である。その化学的性状は Melting point 32°C, Iodine Value 74.2, Neutral Equivalent 338.5 の白色固体である。この使用に際しては Methanol で2回精製した。著者は同時に

- 1) 市販ねずみ飼料のみ
- 2) エルカ酸+径口的に Vit E (1mg/10g) 投与
- 3) エルカ酸+Vit E (5mg/1週) 注射

の各群を飼育し、これを対照とした。いずれも5カ月間飼育後に殺し、睾丸、前立腺、精囊腺などの重量を測定した。

i) 体重曲線の変化

第3表 エルカ酸投与ラッテの体重の変化

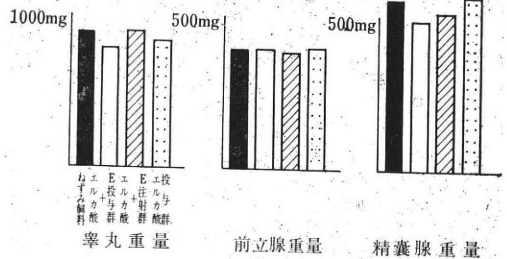


第3表に示す如く、各群に著明な差はみられなかった。

ii) 睾丸、前立腺、精囊腺の重量

第4表に示す如く睾丸、前立腺、精囊腺の各重量は各群の間に著差がない。

第4表 エルカ酸投与ラッテの睾丸副性器重量 (体重100g 当り)



iii) 睾丸組織像

エルカ酸単独添加のものでは、間質に著変はないが、精細管の狭少化、造精細胞の変性と多核巨細胞の出現を認めた(図4, 5)。

図4 エルカ酸投与の睾丸組織像 (ヘマトキシリン・エオジン染色)

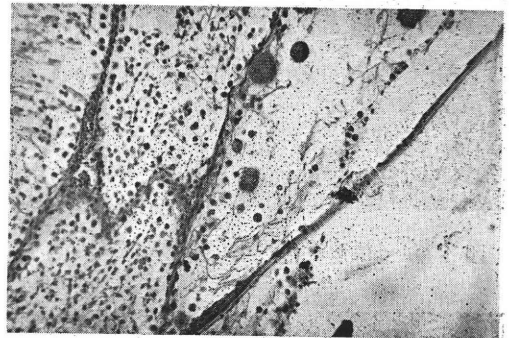
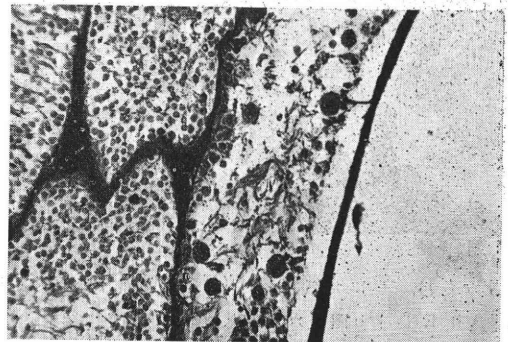


図5 エルカ酸投与の睾丸組織像 (アザン染色)



変性細胞の出現は Sudan III による脂肪染色により明らかである(図6)。しかしこれらの変化はすべての精細管にみられるとは限らず、比較的正常のものもあった。そしてこの組織像は前述の Vit E 欠乏食投与ラッテの睾丸組織像と全く酷似している。しかし図7, 8及び9, 10に示す如く、Vit E 添加群ではこの様な変化はみられなかった。

図6 エルカ酸投与の睪丸組織像 (Sudan III)

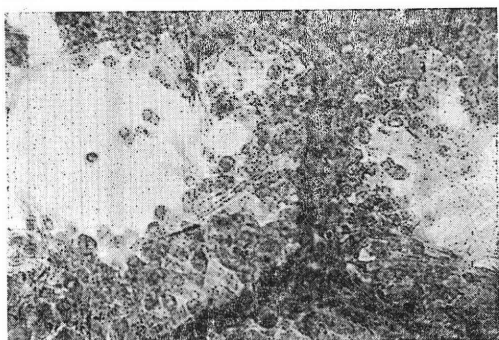


図7 エルカ酸+Vit E 投与の睪丸組織像 (ヘマトキシリン・エオジン染色)

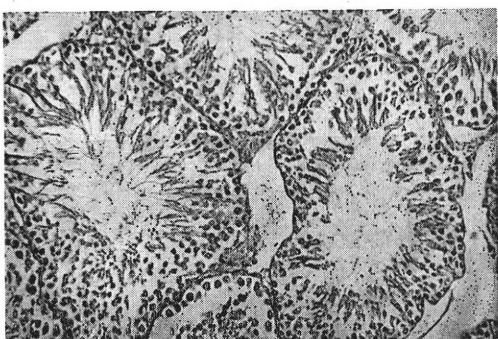


図8 エルカ酸+Vit E 投与の睪丸組織像 (Sudan III)

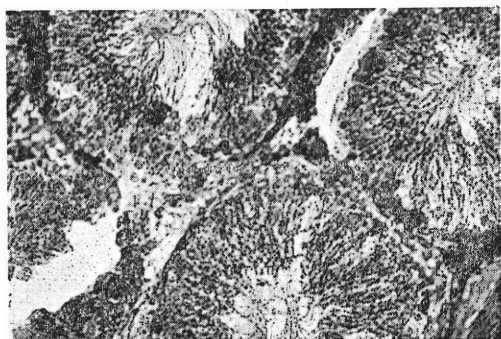


図9 エルカ酸+Vit E 注射の睪丸組織像 (ヘマトキシリン・エオジン染色)



図10 エルカ酸+Vit E 注射の睪丸組織像 (Sudan III)

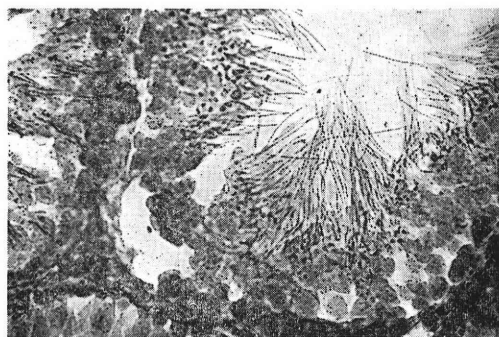
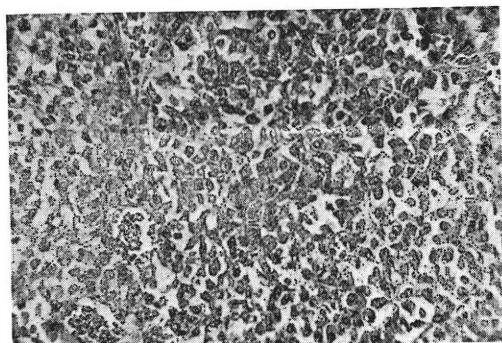


図11 エルカ酸投与の下垂体像 (ヘマトキシリン・エオジン染色)



すなわち、エルカ酸によりひきおこされる 睪丸障害は、Vit E により阻止されると推測された。

iv) 下垂体

特に変化はみられなかった (図11)。

〔IV〕 考 按

Vit E の雄性及び雌性性器に及ぼす影響については、古来 Mattil et al,<sup>64)</sup> Evans,<sup>65)</sup> Mason,<sup>66)</sup> Evans and Burr,<sup>67)</sup> Marchesi,<sup>72)</sup> 等の多くの研究があり、体重曲線、睪丸副性器の重量、睪丸組織像、下垂体、副腎の変化

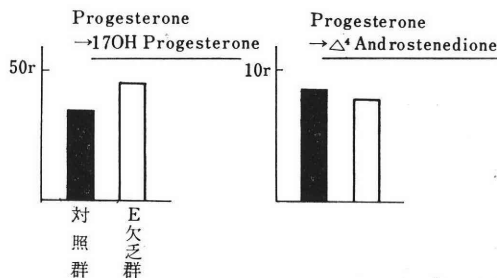
など多方面にわたって検討されている。

体重曲線の変化では、Vit E欠乏食投与群においては体重減少をみとめたものもあるが、著者と同様に、堀川,<sup>69)</sup> 山下,<sup>68)</sup> 李,<sup>70)</sup> 71) 方の報告は有意の差をみとめない様である。副性器重量は、著者の実験ではわずかながら減少傾向を示した。最も問題になるのは睪丸組織像と下垂体の変化である。自験例での睪丸組織像の変化は主として精細管に限られ、精細管内径の狭少化、精子形成を有する精細管数の減少、造精細胞の変性と巨細胞の出現である。

間質の変化は比較的軽度で、やや増殖しているが、間細胞には変化をみなかった。精細管の変化については、Mettill, Evans, Mason, Marchesi, Griesbach,<sup>73)</sup> 堀川, 山下, 李, 方, 石神<sup>11)</sup> 等の報告でも精細管の崩壊, 核の崩壊, 巨細胞の出現, 空胞変性等をみると、著者と大体一致した観察である。間細胞についての記載は諸家により一致せず、Evans は変化なしと云い、Marchesi は増殖するとし、Ringsted<sup>74)</sup> は萎縮がおこると述べている。本邦においては、李が間細胞の増殖をみている。次いで、下垂体では Purves and Griesbach<sup>75)</sup> (1952) はラットの下垂体に2種類の Gonadotrophic Basophil をみとめた。その一つは Peripheral Gonadotroph<sup>76)</sup> (E.S.H.Cell) で、他は Central Gonadotroph (L.H.Cell) である。この事実を Farquhar & Rinhart<sup>76)</sup> は電顕的に確認している。Vit E 欠乏ラッテ下垂体の変化については、Von Wagenen,<sup>77)</sup> Nelson<sup>78)</sup> も雄ラッテにおいては少なくとも6カ月の欠乏期後に緩徐ではあるが去勢時の様な変化を示すという。又 Griesbach 等は実験開始後14~18週に睾丸重量の減少とともに、F.S.H. Cell はその数を増し、細胞体は大きくなり、あるものは Hyaline Castration Vesicle を示し、あたかも除手術を施したかの如き観があると云い、この事実はゴナドトロピンの過分泌を示すものであると云う。しかし L.H. Cell には著しい変化はみられないと述べている。下垂体の変化は睾丸障害より遅れて出現するので、Griesbach 等は睾丸が障害され、その結果として下垂体に変化が起るとの見解である。又、Barrie,<sup>79)</sup> Biddulph and Meyer,<sup>80)</sup> Herrick<sup>81)</sup> 等も同様に去勢細胞類似の細胞の出現をみとめているが、李は下垂体前葉の変化により副腎障害をおこし、さらに睾丸の変化を来すのであろうと推測している。

自験例での Vit E 欠乏ラッテ睾丸を Incubate 法により睾丸ホルモン産生能を追究すると第5表の如く対照ラッテとの間に差異を認めなかった点や、睾丸間質には組織学的に著変を認めないことなどから、睾丸の変化が下垂体の変化に従属するとの見解には賛意を表し難い

第5表 Vit E 欠乏ラッテ睾丸の In Vitro に於けるホルモン生成能 (睾丸組織を Progesterone と incubate)



が、Vit E 欠乏ラッテの下垂体 F. S. H 産生能のみの障害があり得る可能性もあり、現在の所、この問題は尚不明と云う他はない。

著者が使用したエルカ酸は菜種油から抽出した不飽和脂肪酸で、脳、脊髄の成分でもある。

エルカ酸の作用は副腎皮質に Cholesterol を蓄積させたり、Sterol-free で飼育したラッテ糞便中の Cholesterol を増加させたり、Labelled Acetate が肝において Cholesterol になる機構を高めたり、又菜種油で飼育した雌ラッテの卵巣に Cholesterol<sup>82)</sup> を増加させるなどの事が観察されていた。

この間に、Nobel and Carrol<sup>82)</sup> は不妊に対するエルカ酸の作用を注視し、15%エルカ酸投与ラッテにおいては、体重、副性器重量が対照に比して変化はないが、睾丸はその触診において明らかに軟らかく、萎縮していると報じている。自験例においても精細管の狭少化、精細管の崩壊、巨細胞の出現等がみられたが、間細胞には著明な変化をみとめなかった。Nobel は実験開始後2~3カ月に巨細胞の出現と、所々に正常な精細管を残した不規則な変化をみ、4~5カ月後には全ての精細管内に液体が貯溜し、精細管は崩壊すると共に精細管内や副睾丸管腔内には精子はみられないが、間細胞には殆んど変化を認めないと云う。

これらの変化は不可欠脂肪酸、Vit E 欠乏時のものと全く類似の所見である。しかし Vit E を添加した対照群の睾丸組織像は、エルカ酸投与により起る巨細胞の出現、精細管の狭少化、精細管の崩壊等はみられない。すなわち、Vit E によりエルカ酸の有毒作用が阻止されたものと推測される。Nobel は不可欠脂肪酸をいかに投与してもその障害を阻止できないと述べている。又下垂体においても、自験例では去勢の際にみられる去勢細胞の出現や好塩基細胞の増加はみられなかった。以上、著者が行なった実験において、睾丸障害が下垂体前葉を介してのものであるか、又は精細管に対する直接作用であるかを決定する必要があるが、現在までの研究では明白な回答が得られなかった。最後に、著者のエルカ酸投与ラッテにみられた睾丸変化は、Vit E 欠乏、及び Burr and Burr,<sup>83)</sup> Evans<sup>84)</sup> 等の述べた如き、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸等の不可欠脂肪酸欠乏時の睾丸変化とよく一致していることを述べておく。

## [V] 結 語

弱雄ラッテに Vit E 欠乏食、エルカ酸投与、及びエルカ酸 + Vit E 投与を行なった一連の実験において次の様な結論を得た。

1) 体重曲線の変化は、Vit E 欠乏ラッテとエルカ酸

投与ラッテともに、対照に比して著明な変化をみとめない。

2) 副性器重量では、Vit E 欠乏ラッテに減少傾向を示したが、エルカ酸投与ラッテでは対照に比して変化はない。

3) 辜丸重量は、Vit E 欠乏ラッテとエルカ酸投与ラッテとも対照に比して著変がない。

4) 下垂体において、Vit E 欠乏ラッテでは肥大せる細胞が増加し、殊にエオジンに嗜好細胞が多数みられたが、エルカ酸投与ラッテには著変をみなかった。

5) 辜丸組織像は、Vit E 欠乏ラッテとエルカ酸投与ラッテとは全く酷似する像を呈した。

すなわち、精細管内径の狭小化、精子形成を有する精細管数の減少、造精細胞の変性、多核巨細胞の出現、間質のやや増加の傾向などを認め、間細胞には著変がなかった。

6) エルカ酸投与によりひきおこされる辜丸、下垂体の諸変化は、Vit E 添加により阻止される様である。

(本論文の要旨の一部は、第31回日本泌尿器科学会東京部連合地方会で述べた。稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師百瀬剛一教授に深甚なる謝意を表し、また本研究に直接種々御教示、御助言を賜った片山喬講師、深谷邦夫学士に感謝する。)

## 文 献

- 1) 中野：日・泌誌. 33, 179, 1942.
- 2) Gall, E. A. : Amer. J. Path., 23, 637, 1947.
- 3) Farris, E. J. : Fertil. and Steril., 1, 239, 1950.
- 4) 清水：日・不妊誌. 2, 30, 1957.
- 5) Hotchikiss, R. S. : Bull. N. Y. Acad. Med., 27, 510, 1951.
- 6) 百瀬・他：日・不妊誌. 4, 21, 1959.
- 7) 百瀬・他：日・不妊誌. 4, 351, 1959.
- 8) 森：泌・紀要. 3, 543, 1957.
- 9) 神戸川：昭和医学誌. 20, 76, 1960.
- 10) 石津：皮と泌. 26, 1102, 1964.
- 11) 石神・他：日・不妊誌. 7, 258, 1962.
- 12) 山本：泌・紀要. 7, 702, 1961.
- 13) 厚生省の指標：特集(国民衛生の動向)，厚生統計協会出版，48, 1965.
- 14) Werner, C. A. : Ann. Int. Med., 32, 1066, 1950.
- 15) Scott, L. S. : B. J. Urol., 32, 183, 1960.
- 16) Bénard, R. : Médecine, 9, 184, 1927.
- 17) Chang, M. C. : Science, 104, 361, 1946.
- 18) Page E. W. and Houlding, F. : Fertil. and Steril., 2, 140, 1951.
- 19) Huhner, M. : J. Urol., 19, 31, 1928.
- 20) Charny, C. W. : J. A. M. A., 115, 1429, 1940.
- 21) Charny, C. W. : S. G. O., 74, 836, 1942.
- 22) 志田：外科の領域. 3, 275, 1955.
- 23) Engle, E. T. : J. Urol., 57, 789, 1947.
- 24) Howard, R. P. : J. Clin. Enderin, 10, 121, 1950.
- 25) Nelson, W. D. : J. A. M. A., 151, 449, 1953.
- 26) Ragab, A. F. et al : Int. J. Fertility, 6, 303, 1961.
- 27) 飯塚：臨・産・婦. 6, 538, 1952.
- 28) 市川・他：総合医学. 13, 1223, 1956.
- 29) 石神：日・不妊誌. 1, 27, 1956.
- 30) 長汐：日・産婦誌. 9, 497, 1957.
- 31) 酒徳：泌・紀要. 4, 610, 1958.
- 32) 志田：日本泌尿器科全書. 8—II, 371, 1961. 日本泌尿器科全書
- 33) 山本：泌・紀要. 9, 229, 1963.
- 34) Charny, C. W. : 45) より引用
- 35) 森・他：泌・紀要. 10, 607, 1964.
- 36) 酒徳：泌・紀要. 7, 147, 1961.
- 37) Foss, G. L. and Miller, A. : Lancet, 2, 737, 1950.
- 38) Mazer, C. and Israels, A. L. : Diagnosis and Treatment of Menstrual Disorders, and Sterility, London, 474, 1941.
- 39) Mickelson, L. : J. Urol., 61, 384, 1949.
- 40) 新島・他：日・泌尿. 51, 115, 1960.
- 41) 杉山・他：日・泌尿. 54, 1054, 1963.
- 42) 酒徳・他：日・泌尿誌. 56, 776, 1965.
- 43) 森田・他：日・泌尿誌. 57, 516, 1966.
- 44) Mann, T. : Nature, 156, 80, 1965.
- 45) Elltreby, A. and Saad, M : Int. J. Fertility, 16, 409, 1961.
- 46) Tillinger, K. G. : Acta Path. et Microbiol. Scandinav., 41, 213, 1957.
- 47) 早田：皮と泌. 17, 526, 1956.
- 48) Schultze, G. K. F. : Zbl Gynaek., 65, 988, 1941.
- 49) 中野：日・泌誌. 54, 780, 1963.
- 50) Hunter, J. : R. E. Nelson : J. Urol., 63, 176, 1950. より引用
- 51) 佐藤：日・泌誌. 26, 617, 1937.
- 52) 小林：日・泌誌. 27, 339, 1938.



- 53) Belfield, W. T. : S. G. O., 5, 569, 1913.  
 54) 柳原: 皮・紀要, 27, 310, 1936.  
 55) 五島: 福岡医大誌, 25, 557, 1932.  
 56) 戸張: 日・泌誌, 27, 403, 1938  
 57) 後藤: 広島医学, 1, 57, 1948.  
 58) 山本: 泌・紀要, 9, 481, 1963.  
 59) 辻: 日・不妊誌, 2, 13, 1957.  
 60) Mario, Calise: Int. J. Fertility, 3, 320, 1958.  
 61) Taylor, C. W. and Shotton, D. M. : Studies on Fertility, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1955.  
 62) Evans, H. M. and Bishop, K. S. : Science, 56, 650, 1922.  
 63) Sure, B. : J. Biol. Chem., 58, 693, 1924.  
 64) Mattill, H. A, et al. : J. Biochem., 61, 729, 1924.  
 65) Evans, H. M. : Proc. Natl. Acad. Sci., 11, 373, 1925.  
 66) Masson, K. E. : Proc. Natl. Acad. Sci., 11, 373, 1925.  
 67) Evans, H. M. and Burr, G. O. : 82) より引用  
 68) 山下: ビタミン誌, 15, 330, 1958.  
 69) 堀川: 医学研究, 28, 1468, 1958.  
 70) 李: ビタミン誌, 21, 528, 1960.  
 71) 方: ビタミン誌, 22, 59, 1961.  
 72) Marchesi, F. : Sperimertale, 89, 119, 1935.  
 73) Griesbach, W. E. et al. : Endocrin, 60, 729, 1957.  
 74) Ringsted, A. : 70) より引用  
 75) Purves, H. D. and Griesbach, W. E. : Griesbach, W. E. : Endocrin, 55, 785, 1954. より引用  
 76) Farquhar, M. G. and J. F. Rinhart : Endocrin, 54, 516, 1954.  
 77) Wagenen, G. : Anat. Rec., 29, 397, 1925.  
 78) Nelson, W. et al. : Anat. Rec., 56, 241, 1933.  
 79) Barrie, M. M. O. : Lancet, 233, 251, 1937.  
 80) Biddulph, C. and Meyer, R. K. : Amer. J. Physiol., 132, 259, 1944.  
 81) Herrick, E. K. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 79, 441, 1952.  
 82) Noble, R. I and Carroll, K. K. : Rec. Pro. in Hormone Rec., 17, 97, 1961.  
 83) Burr, G. O. and Burr, M. M. : J. Biol. Chem., 86, 587, 1930,

- 84) Evans, H. M. et al. : J. Biol. Chem., 106, 445, 1934,

### Study on Male Infertility (VI)

## EXPERIMENTAL STUDY ON THE EFFECT OF VITAMIN E & ERUCIC ACID ON SPERMATOGENESIS

T. Sotoma

Dep. Urology, Chiba Univ.

School of Medicine. Chiba, Japan.

The experiment was conducted on pure Wistar strain young, male rats. The animals were divided into 4 groups: one served as control; another fed on vitamin E-deficient diet; a third administered with erucic acid; and a fourth received erucic acid plus vitamin E (orally or by injection). After about 4 months they were sacrificed; the weight of the testis, prostate and the seminal vesicle was determined; and the testis and the pituitary were examined histologically. The results thus obtained may be summarized as follows.

1) With respect to the growth curve, both the vitamin E-deficient group and the erucic acid group showed no substantial difference from the control.

2) The weight of the accessory reproductive organs tended to decrease in the vitamin E-deficient group, while in the erucic acid group it showed no difference from that of the control.

3) The weight of the testis for either of the vitamin E-deficient and erucic acid groups was substantially the same as that for the control group.

4) Whereas an increased number of hypertrophied cells, especially of those stained well with eosin, were seen in the pituitary in the vitamin E-deficient group, no such changes were notable in the group of rats receiving erucic acid.

5) The rats fed on vitamin E-deficient diet showed a histological picture of the testis quite similar to that of the animals treated with erucic acid. Namely, there were narrowing of the seminiferous tubules, reduction in the number of the tubules with the formation of spermatozoa, degeneration of germinal cells, appearance of multinuclear giant cells and a slight tendency of the interstitium to proliferate noted, although Ledig cells showed no prominent

change.

6) The animals receiving vitamin E displayed no such alterations in the histology of the testis as seen

in the erucic acid-treated group. This permits to assume that vitamin E might be able to check the development of these changes.



# 第12回日本不妊学会総会

昭和42年10月3日(火) 4日(水) 5日(木)

福島市飯坂町市民センター

## 第12回日本不妊学会理事評議員会

日時 昭和42年10月3日(火)  
午後1時30分～4時45分, 5時～6時  
場所 東亜栄養KK会議室  
出席者 (会長以下100名)

### 決議事項

議事録署名人 森山 豊, 野嶽幸雄, 両理事

#### 1) 議案

議案第1号 理事の選出について(会則第30条第3項)

1. 理事長, 副理事長, 監事, 幹事, は今まで通り留任。但し, 中国四国支部の加藤篤二理事(京大, 泌)は関西に転出されたため保留。
2. 名与会員(中部支部)推薦 吉川 仲氏承認。

議案第2号 評議員の選定について(会則第30条第3項)

1. 評議員は各支部毎に(別紙記載, その他変更のある場合)事務局に知らせるその時点において, 承認いただく。
2. 楠 隆光氏(関西)死亡  
原田 彰氏(関東)死亡  
中山 安氏(関東)死亡

議案第3号 昭和41年度事業報告並びに収支決算について(会則第30条第1項)

1. 収支決算承認  
会費納入を努力していただく

議案第4号 昭和42年度事業計画並びに予算について(会則第30条第2項)

1. 支出の部, 事業費の内の総会費の項目を総会補助費に変更
2. 支出額一部(下記)変更  
総会(補助)費 100,000円を200,000円  
雑費 0 を10,000円  
特別基金 500,000 を400,000円  
事務所費は現在東邦大学の一部を借りているの

で, 支払が必要でないため項目よりのぞき, 今後その必要が生じた場合, 項目中に加える。  
議案第5号 次回総会, 学術講演会の開催地, 並びに会長決定について(会則第30条第2項)

1. 開催地 久留米市
2. 会長 久留米大(泌尿器科)  
重松 俊教授
3. 日時 昭和43年10月初
4. 会場 現在検討中
5. 特別講演, シンポジウムは, 産婦, 泌, 農, 各1題を予定
6. 外人会員招請はまだ未定

#### 2) 協議事項

その1 1971年国際不妊学会の日本における開催を受諾することについての可否, 昭和43年3月ごろ, 理事長が理事会を開いて, 最終的に立候補を決める。

その2 次回の総会, 学術講演会の開催地について北海道支部に御願い申上げたいむね依頼する(北海道支部理事欠席のため) 以上

#### 議案第3号

### 昭和41年度収支決算書

自 昭和41年4月1日

至 昭和42年3月31日

#### 収入の部

項	目	決 算 額
賛 助 会 員 会 費		550,000
会 費		2,200,250
広 告 料		334,800
利 子		54,201
雑 収 入		857,500
前 期 繰 越 金		1,193,785
合 計		5,210,536

支出の部

項 目	決 算 額
総 会 費	100,000
支 部 返 遷 金	226,700
雑 誌(印刷, 発送, 編集, 会 務) 費	2,068,760
人 件 費	529,000
印 刷 費	21,175
事 務 用 品 事 務 所 費	54,720
通 信 費	58,460
交 通 費	137,280
会 議 費	20,000
雑 費	5,230
器 具 備 品 購 入 費	37,000
建 設 基 金 積 立	200,000
退 職 金 //	100,000
翌 年 度 運 営 金	500,000
後 期 繰 越 金	1,152,211
合 計	5,210,536

貸借対照表

昭和42年3月31日

資産の部

科 目	金 額
振 替 預 金	23,970
銀 行 当 座	98,309
銀 行 定 期	1,300,000
銀 行 通 知	680,818
現 金	29,356
器 具 備 品	37,000
当 期 損 失	4,574
合 計	2,174,027

負債及び基金の部

科 目	金 額
預 り 金	80,242
建 設 基 金	300,000
退 職 積 立 金	100,000
翌 年 度 運 営 金	500,000
繰 越 剩 余 金	1,193,785
合 計	2,174,027

剰余金処分

差引剰余金	1 繰越剰余金	1,193,785	
	2 当期損失金	4,574	1,189,211

上記の金額を下記の通り処分する。

次期繰越剰余金 1,189,211

以上の通りであります。

昭和42年9月3日

日本不妊学会理事長 安藤 西一

本収支計算書、貸借対照表及び経理状態を調査した結果正確なることを認めます。

監 事 石川正臣 印

監 事 篠田 紘 印

シンポジウム I

性管造影法について

A 婦人科領域

座長 西島義一教授

1. 子宮卵管造影法に関する2, 3の考察(特に各種造影法の比較, 圧曲線の解析等について)

西 川 潔 (大阪医大産婦)

Hysterosalpingography は不妊症の診断, 特に卵管因子の診断には必要欠くべからざるものである。然し子宮卵管の機能面の診断はこれのみでは困難であるので, Hysterosalpingography 施行の際, 種々な改善を加える事によりこの面の診断も可能とした。又偶発合併症の尿管内進入について検討した。更に最近試みている子宮内膜造影法 (Endometriography) について報告する。

I) 子宮卵管造影法について

従来の盲目撮影では診断困難な事があるので image intensifier 応用の TV 観察, 撮影, 16 mm Cine, ビデオ集録, Cut Film Changer による連続撮影等行なっているが, 子宮卵管の疎通性を充分把握するにはTV観察等の方法が優れている。

II) 自動注入器, 圧測定器の試作

Hysterosalpingography の際, 同時に子宮卵管の機能的な面をも診断すべく, 又, 検者, 被検者の被曝線量をも軽減すべくこれらを試作し, その基礎実験を行なって臨床的に応用出来る事を実証した。

III) 臨床的応用並びに圧曲線の解析分類

上記の装置を用いて圧曲線を描写せしめ, 前述の撮影, 観察による所見と比較検討し, 圧曲線を解析し, Popiodol 2分間10cc注入の際の圧曲線が子宮, 卵管各部位の疎通性又機能的な面の診断可能な事を認めた。即ちA, 子宮腔充滿, B, 卵管間質部に抜けた所, C, 間質峽部膨大部に入る所, D, 膨大部を通る所, E, 排泄の始まった点, 又, 注入 Stop 後尚排泄続行し圧曲線の下降せる所等々と詳細に解析された。これにより各圧曲線を分類した。即ち i) 両側卵管正常疎通型, 2つの

型がある。ii) 両側通經癱型, iii) 1 側通型又 1 側通癱型, iv) 両側閉鎖型 (2 つの型がある) 等々と分類された。

又, 盲目撮影の際でも, この圧曲線描写により適時撮影可能となった。又, 注入量は通常 5~6 ml で充分である点についても述べる。

IV) 尿管内進入について

症例をのべると共に尿管内進入に関する動物実験又摘出子宮による圧と内膜の関係等について検討し, 尿管内進入の成因として圧並びに内膜異常, 又月経周期等に因子を認めた事について述べる。これらより尿管内進入の予防について言及し, 又最高圧は 200 mmHg より 180~160 mmHg にとどめる事が望ましい。

V) 子宮内膜造影法 (Endometriography) について

胃に於けるレリーフ像の如く子宮腔特に子宮内膜の形態的变化を把握せんと試み, 造影剤少量注入後更に空気等を注入する二重造影法により子宮内膜のレリーフ像とも称すべき像又凹凸像等を得, これらを摘出子宮又, 臨床的に応用検討し, 臨床的に子宮内膜の形態的变化を把握する事は充分可能であり, 臨床的にも応用価値が大である事を述べる。

2. 子宮卵管造影法からみた外傷性子宮腔癒着症

百瀬 和夫 (東邦大産婦)

子宮腔癒着の原因としては, 内容除去術後, 筋腫剔除後, 焼灼後, 炎症とくに結核があげられる。もっとも重要な外傷性子宮腔癒着症はその部位によって, (1) 体・峡・頸部の全面癒着, (2) 体部部分癒着, (3) 頸・峡部癒着の 3 型にわけられるが, 峡部に变化のあるものももっとも多い。

レ線学上の特徴としては, 1 つまたは数箇の陰影欠損で, 大きさは不定, 輪廓は鮮鋭, 辺縁性または中心性にあり, 造影剤の注入量, 注入圧によって変らず, 尿管像をしばしば合併するが, 尿管疎通性は多く保たれている。

妊娠に関連した子宮内操作, たとえば流産内容除去術, 胎盤用手剝離, 人工妊娠中絶後の月経異常, 不妊, 習慣流産などにみとめられる。

昭和39年1月から41年12月までに教室で行なった約1500例の造影法のうちから, 妊婦 475 例について外傷性癒着症の分布をしらべてみた。43例 9% に発見され, 適応別では習慣流産が 53 例中19例 36.3% でもっとも高く, 未妊婦を除いた不妊では 5.2%, 月経異常では 6 例中 2 例にみられた。これは妊娠に関連した子宮内操作後の月経異常例をとくに選択したためもある。

従来, 子宮卵管造影法は, 卵管疎通性検査法の 1 つとして重視されてきたが, 単なる疎通検査ならば, 通気

先行妊娠	適応		習慣流産	下腹部腫	卵管結紮後	月経異常	癒	計
	不妊							
分娩	4/ 60			1/ 7	0/ 6	1/1		6/ 74
帝王切開	0/ 8				0/ 3	1/1	0/2	1/ 14
自然流産	6/ 92	19/53		0/10		0/4		25/159
外妊	0/ 70							0/ 70
人工中絶	9/138			2/16	0/ 4			11/158
計	19/368	19/53		3/33	0/13	2/6		43/475

分母: 例数

分子: 外傷性子宮腔内癒着症例数

法, 通水法の方がより簡単で, 生体に対する侵襲も少ない。造影法がこれらの方法に優る点としては, 内性器を形態的に把握できることがあげられよう。妊娠に関連した子宮操作に続発する障害の 1 つとして近年問題にされるようになった外傷性子宮腔癒着症を例にあげて, ややもすれば見落されがちな子宮腔の形態にももって関心を払い, 造影法の長所を最大限に利用すべきことを強調した。

3. Image Intensifier 及び血管造影による不妊性病変の解析

小 森 昭 (札幌医大)

不妊性病変を追求するため, S G 像を読影する場合, 解読困難な例を少なからず経験する。我々は H S G 像をより良く理解する為に, 従来の H S G に種々の最近の検査法を加味して, 潜在性の不妊性病変を把握しようとした。研究方法としては先ず第 1 に Image Intensifier 下に H S G + Pelvic Angiography の同時撮影。2) 手術時に腹腔の状態を観察した。又は摘出物があればこれをそのままの位置で撮影し, 3) 摘出物動脈系を灌流し, 中に胃透視用のバリウムを注入して X 線撮影を行なった。4) 更にこの動脈内に合成樹脂を注入して固型鋳型標本を作製した。5) 摘出物の性管腔内に合成樹脂を充満して性管腔の鋳型標本を作製した。かくしてこれらの全ての所見を対比検討することによって炎症性, 腫瘍性, 手術性及び奇型因子による不妊性病変を Image Intensifier 及び Pelvic Angiography を H S G に併用, 同時に撮影することによって, これら各種造影上の特徴を把握せんとした。

研究対象は炎症性による不妊 4 例, 腫瘍による不妊 2 例, 炎症及び腫瘍両方の原因による不妊 3 例, 卵管結紮後の不妊 2 例, 先天奇型による不妊 1 例の計 12 例であっ

た。このうち非腫瘍性不妊の大部分のものに腫瘍合併があった。この理由は不妊症だけで子宮を摘出する例はないので、腫瘍が手術の適応であった症例中、不妊症をともなっていた症例のみを集中的に検索したからである。

炎症性不妊性病変の場合には、Arteriography (以下AGと略す)上特異的な所見は出にくい。しかし腫瘍性不妊性病変の場合には、子宮壁実質像の他に腫瘍血管像が出現するので、これがHSG所見と相まって非常に明瞭な所見を提供してくれる。しかし腫瘍が非常に小さな場合とか、腫瘍血管の少ない症例ではAGに造影効果を期待することは出来ない。手術性不妊性病変に対しては、性管周囲の主要血管、例えばA.uterinaとかA.ovaricaに影響を及ぼす手術以外はA.G.は余り役に立たない。奇型性不妊性病変に対しては、奇型の程度にも依るが、HSG併用下一般に有力な所見を提供してくれる。

以上現在までの研究成果を要約すると、HSGに対するAGの併用は、腫瘍性不妊性病変を知るのに非常に有効であることが判った。結論的には、Image Intensifierの併用により、1)性管腔の立体的、動的像を観察しうる。又、AGを併用することにより、2)性管壁の脈管像及び、性管腔と性管壁の相互関係の類推に役立ち、ひいては性管周囲の病変の存在を知る手掛りを把握することが出来た。しかし腫瘍性病変に対しても、小腫瘍とか、腫瘍血管の少ないものに対しては、AGもあまり役に立たないという診断上の限界が認識された。

#### 4. 子宮卵管造影法診断の限界

三瓶 賢一 (福島医大産婦)

子宮卵管造影法は現在では婦人科領域において欠かすことのできない検査法となってきたが、本法の診断的価値という点においては自から限界があるわけである。私はこの点に関する検討と、より診断的価値を高める為の2, 3の試みについて考察した。

最近17年間に種々の疾患が当教室において開腹されているが、このなかで術前に造影法を施行されている1989例についての術前診断は24%が誤診であった。この誤診例は造影法を施行される前の時点では35%の誤診率であったものが、造影写真を読影することによって24%に低くなったことによるものである。しかし逆に造影写真を解読することによってそれまでの診断が正診であった例がかえって誤診されてしまったという事実(5%)があることは注意しなければならない。

他方、1989例の写真を改めて読影するにあたって今度は患者の年齢、既往歴、内診所見、検査成績等の一切の情報をblindして造影写真からのみ診断をつけるとい

う操作をすると57%という誤診率が出た。このことは本法はあくまでも補助診断的な意味をもつものであって、造影法診断を過信することは危険であると考えねばならないことを裏付けている。

卵管の疎通性に関して水性造影剤並びに最近登場してきた低粘稠油性造影剤を使用して各々1316例及び457例について、開腹時及び腹腔鏡検査時の色素排泄試験を主体とする最終診断と、造影法診断の適中率についての検討では一般的に水性造影剤の方が適中率は高いようであり、写真上両側卵管の正常通過とされた例では水性87%、油性85%、両側に通過性はあるが一侧の通過性が異常であるとされた例は水性75%、油性69%、同じく両側共通通過性に異常があると読影された例では水性76%、油性75%の適中率であった。また写真上一側の卵管が閉鎖していると考えられる例のうち対側が正常と思われる例では水性71%、油性65%、対側の通過性に異常が認められるとされた例では水性70%、油性64%の適中率で、両側卵管が閉鎖していると読影された例においては水性86%、油性82%が適中していた。卵管の疎通性に関して両側共完全に通過している像及び完全に閉鎖している像というようなはっきりした所見が得られた場合には水性及び油性造影剤共にその適中率は80%以上であり、状態を比較的忠実に表現していると考えられる。しかしこれらのはっきりした所見の中間にあたる像が得られた場合の読影が問題であって、たとえば両側卵管が実際には疎通性を保っている場合でも平均21(水性)~25(油性)%において写真上一側卵管のみ疎通性を呈しているような像がみられる。造影写真において卵管の疎通性にはっきりした診断をつけることができないような像を呈する例においては、最終診断において80(油性)~87(水性)%に何らかの通過異常が認められた。

造影法診断の適中率を高めるための工夫の1つとして、現在最も広く行なわれている造影剤注入後一定の間隔で2~3枚の正面像をとる盲目撮影法に簡単にとり入れることができる福医大式体位計を使用する斜位撮影の方法を考案し、同じく適中率を高めるために造影写真の読影上の新しい試みとして子宮外妊娠の診断基準(日産婦政文号14巻4号掲載予定)を作成したのでこれについて報告した。

#### 1に対する質問

森村 正孝 (大阪市大産婦)

1. 疎通例の全ての描写曲線に初圧と第2の山があったか。我々はこれを6型に分類し10群演題3で発表した。
2. 両側疎通例で左右卵管よりの腹腔内造影剤落下時間に差のある側(例えば片側卵管に粘液或いは血液等が

入っている場合)水溶性造影剤 7cc では少な過ぎるのではないか。又注入圧も可成り必要だと思うか。我々の経験では診断を正確にする為には 12~15 cc を注入しその圧は最高 200 mmHg は必要と考えている。高い初圧は急激な注入量の変化が影響しているのではないかと思う。

3. 造影剤注入時、描写曲線に 1 分間 5~10 の呼吸或いは脈博に一致しない波動を症例の約半数に経験して居るがこれについて如何お考えか。

#### 回答

西川 潔 (大阪医大産婦)

1. 造影剤の量は吾々の行なっている方法では 5~6 cc で充分である。尚自動注入終了後もクッションで押しているため注入不足は通常の場合ないと思う。

2. 注入圧はそう高くしなくても充分疎通性を判定出来る。むしろ高くすると尿管内進入等の危険が生ずると思う。

3. 圧曲線の第 2 の山は漏出等のない時又、角部での閉鎖のない時は認められる。

4. 雑波動は air クッションによりすべて除去されると思う。

#### 追加

馬島 季磨 (日大駿河台)

子宮卵管造影術を施行するに当たり、立体撮影を行うと、子宮の前後関係及び卵管の走行を立体的に観察できるので、演者らの述べられた症例のうち癒着腫瘍などの診断が一層正確になると考えられる。今後追試を試みむべき方法であると考えている。

#### 質問

西島 義一 (鳥取大)

造影法で注入圧をはかることは大切と思うが、どの程度実施されているか。

#### 回答

西川 潔 (大阪医大産婦)

1. 注入圧は大学関係、大病院では殆んど計っていると思う。一般開業医では少ないが、現在 HSG の嘴管セットには殆んど簡単な圧力計がついているので出来れば計って頂きたいと思う。一時的な高圧がかかっても尿管内進入等の可能性がある。

2. 現在 Rubin Test の器具にて HSG の際の圧曲線を描写解析出来るよう改良検討している。

#### 質問

西島 義一 (鳥取大)

現在主に使用されている造影剤の種類について。

#### 回答

百瀬 和夫 (東邦大産婦)

油性造影剤と水溶性造影剤の 2 種類に大別されるが、おのおの一長一短である。油性剤は刺激が少なく、診断がつけやすいが、吸収が遅いので、卵管疎通と思われる例に例に使用し、水溶性剤は腹腔内に入るとかなり刺激がつよいため、卵管閉塞が疑われる側に使用する。実際には油性剤と水溶性剤の使用の割合は 3 対 1 くらいになる。

#### B 泌尿器科領域

座長 黒田 恭一 教授

##### 1. 男性不妊と精路造影法

森 昭 (大阪医大)

男性不妊の臨床における精路造影法の意義と、これに関連した 2, 3 の事項を、下記の項目に準じて報告する。

##### 1) 精路造影法の実際

われわれのおこなっている、睾丸生検法を兼ねた経精管性精路造影法 (石神法) の実施手技を紹介する。

##### 2) 精路の閉塞性不妊について

教室における 11 年間の統計的観察をおこない、若干の知見を述べる。

##### 3) 精囊の病的変化と不妊因子

同じく統計的観察事項を述べ、個々の症例について精囊 X 線像を供覧する。

##### 4) 精囊 X 線像の内分泌学的考察

内分泌学的な立場から精囊の形態の諸相を種々の角度から観察し、これが不妊との関連性について若干の考察をおこなう。

##### 2. 男性不妊症における精囊・精管・副睾丸造影について

美川 郁夫 (金沢大泌尿器)

副睾丸造影手技については、針は 25~28 G の範囲で精管の太さに適した細目のものを用いるのが良く、使用造影剤は水溶性、低粘度、高濃度のものが好ましく、われわれはアンギオコンレイを用いて良好な成績を得た。注入量としては 0.5 ml で充分である。

次いで正常例、乏精子症、無精子症、非特異性副睾丸炎の副睾丸像を示したが、従来困難視された副睾丸部通過障害診断法として、本造影法および副睾丸頭部穿刺液の鏡検法の併施が有意義である。

また精路造影に付随して起きる合併症について観察し次のごとき知見を得た。

精管穿刺部位の組織像では筋線維の離断と精管粘膜上皮の欠損、粘膜下出血などがみられ、造影剤注入時には特に慎重な操作が必要視される。水溶性造影剤を強圧注入し溢流を起こさせた後の組織学的所見では著変なく、その安全性が確認された。精子数に関しては造影法実施後約2週で精子数の著明な減少をきたし、回復には3~4カ月を要する。精子運動率および生存精子率も同様の傾向を示す。精液果糖値もこの時期に低下を示し、精囊分泌機能の一時的低下が認められた。

男性不妊症の精囊X線像ではI型を示すものが最も多く、ゴナドトロピン値との関係ではI型よりII型が正常値よりやや高値を示し、17-KS値との関係ではI・II型では正常値を示すものが大部分を占め、III・IV型ではやや低値を示す傾向がある。睾丸組織像との関係についてはI型が最も造精機能良好でII型はそれよりも障害が認められ、III・IV型になるとさらに高度の造精機能障害が認められ、精囊X線像と睾丸組織像との間に密接な平行関係がみられた。

### 3. 精管精囊射精管造影レ線像の形態と精囊吸収能及び精囊組織像の関係について

久保 隆(東北大)

精管造影像が精囊に隣接している前立腺あるいは膀胱の疾患によりどのような影響をうけるか、また精囊射精管の形態と精囊吸収能の間に関連性があるかどうか、更に精囊像が精囊の病理組織学的変化をどの程度反映しているかについて追究した。

経精管的造影を行なった前立腺膀胱疾患症例は223例であったが、両側精系の造影に成功した191例について検討した。

まず射精管像を長さ、巾、左右射精管間隙の3点について検討した結果は、前立腺の内腺に病変があれば射精管の巾に変化を生じ、一方前立腺外腺に病変のある場合は主として射精管の長さに変化を生ずる傾向にあるごとく考えられる。射精管の巾が広がれば前立腺々腫重量が増加する成績は、この傾向の存在をうらづけるものと考えられる。

次に精囊像を形態および走行より検討した。

正常像を呈したものは全体の21%にすぎなかった。陰影欠損は前立腺癌の59%に膀胱癌例で31%にみられ、いずれも癌浸潤によるものを考えられた。前立腺肥大症々例では精囊の走行を水平型とV型に分けてみると、摘出した平均腫瘍重量が前者は後者の2倍と云う成績が得られた。

次に精囊の形態と吸収能の関係について考えてみた。精囊のサントゾール吸収試験は一般に沢田氏判定規準が

用いられている。しかし私はサントニン色素の尿中排泄濃度を経時的变化としてとらえた方がより動的な機能を肥握し得ると考え、時間の要素を加味して正常型、遅延型、低下型の3排泄型を設定した。

まず前立腺肥大症14例では精囊の微細な構造がたまため、小室も多数存在した症例は正常排泄型又精囊の軽度の破壊、小室の減少あるいは嚢胞化、腺腔の部分的管状化のみられた症例に遅延型を、小室が殆んど消失し、腫腔も管状ないし萎縮状を呈する症例に低下型排泄を示す傾向がみられた。

前立腫瘍症例では右側精囊に高度の破壊像がみられたにもかかわらず正常型排泄をみた症例があり、又両側射精管に欠損をみとめるが精囊にはわずかの変化をみるにすぎないにもかかわらず吸収能の廢絶している症例もみられた。

最後に精管造影像と手術摘出標本の精囊組織像とを比較検討した。その結果両者の所見が一致したものは11例中6例であり、両所見の関連性が薄いと考えられたものが5例であった。

以上の成績より精管造影像は前立腺、膀胱等の隣接臓器の疾患によりかなりの影響をうけていること、精囊のサントゾール吸収能は前立腺癌及び膀胱癌では射精管の欠損した場合に吸収能が低下し、前立腺肥大症では精囊の萎縮像を呈するものに低下がみられた。

精囊像と組織像とは必ずしも一致しない。

#### 追加

北原 敬二(千葉大泌尿器)

昭和33年よりの9年間に不妊を主訴として千葉大学泌尿器科を訪れた患者543例中、無精子症並びに高度の減精子症を主とした69例に精管精囊腺撮影法並びに睾丸生検を施行した。精囊腺像は石神・森の分類によるII型が52.2%を占め、III・IV型は各々14.5%であった。憩室発達の不良なるII型の多いことは造精機能に關与する因子と何らかの関係があるものか考えさせられる。睾丸組織像と精囊腺像との関係では精囊腺發育不全例に未熟な睾丸組織像がみられた。

#### 追加

酒徳 治三郎(京大泌尿器)

副作用に關連して、トリウム含有トロトラストを過去に使用した例において精管外溢流部に肉芽腫形成例を経験したので追加する。

手技に關して、撮影後の一過性乏精子症を我々も経験したが、それに対する対策(手技、薬剤など)があれば教示いただきたい。



## 回答

森 昭 (大阪医大)

精路造影法に際して使用する造影剤の種類であるが、水溶性及び油性共に、それぞれ一長一短があると考ええる。精管副睾丸管など単一な管腔を描出するには油性がよく複雑な精囊内腔像を得るは水溶性が適している。

本法を施行することによって、その後精路の閉塞をきたしはしないかとの懸念があるが、精管は極めて疎通性に富み、従って Vasopuncture 方式でおこなうならば、僅か 1 回の造影で精路閉塞をきたすことは先ず無いと考える。

術後一過性に精子数の減少をきたす理由としては精管穿刺による反応性浮腫腫脹のためと考えたい。

## 質問

根岸 壯治 (東医歯大泌尿器)

1. 副睾丸撮影に際し注入量は十分量いるのではないか。我々は 0.6~0.8 に注入で頭部まで描出している。

2. 乏精子症の中には睾丸組織像は正常ながら副睾丸像で发育不良を思わせたり、尾部で溢流をみる症例が多くみられるので、撮影の適応となる。

## 回答

美川 郁夫 (金沢大)

副睾丸造影量は 0.5 ml で充分と考える。それ以上注入する場合は溢流の危険性が高くなり、診断上妨げとなり易い。

精子数 100 万以上の症例では片側性の閉塞例を除いては精路通過障害が原因とは考えられず、無精子症例に比しその絶対的な適応とは考えない。

造影剤の種類による精管穿刺部位の硬結は油性造影剤の方が強い。水溶性造影剤使用の方が安全と考える。

## 回答

久 保 隆 (東北大)

233 施行例に炎症性の合併症を 1 例も認めていない。この点から考えれば本法施行に際し炎症性の合併をそれ程心配する必要はないと思う。

## シンポジウム II

## 男性 (雄性) 不妊症の治療に関する基礎と臨床

座長 穴戸仙太郎 教授

## 緒言 (座長)

従来、不妊の原因として女性側の性機能障害のみが強く指摘され、男性側の原因とはかくうやむやにされている傾向があったが、最近にいたり、ようやく不妊における男性側の障害が強調され、その解明、対策が盛んに論ぜられるようになった。今回婦人科領域における不妊症の大家である貴家会長が男子不妊症の治療の問題をシンポジウムに取り上げられたことは誠に意義深いと言わねばならない。そもそも種属保存と言うことは動物の本能であり、これが不可能であると言うことはそれ自体極めて深刻な問題であると同時に、この生殖不能の状態を治療することは癌の治療にも劣らぬ位大切であると考えられる。

戦後医学の目覚ましい発展により数々のすぐれた業績が発表されている中で不妊症の治療が相変わらず困難を極めているのは次のような理由によるものと思う。即ち睾丸の精細管上皮は一度障害されると回復が中々困難であると云うこと、しかもこれら男子不妊症の大半が Azoospermie か高度の Oligospermie であること、例えば私の教室では過去 8 年間に 348 例の男子不妊症を経験しているが、その内 Azoospermie は 42%、又精液 1 cc 中の精子数が  $20 \times 10^6$  以下の高度の Oligospermie を含めると実に 60% にも達する。更にこれら不妊症の内原因が全く不明であるものが大半をしめていることも治療を一層困難にしているものと思う。では現在の段階で男子不妊症をどのように治療すればよいのか、ここにお集りの不妊症御専門の各講師よりうけたまわりたいと思う。

まず畜産関係ではいかにして優秀な動物を多くふやすかが問題であるが、その一つの障害として夏季不妊がある。又優秀な動物の精子をいかにして保存するかと言うことも極めて大切問題である。そこでこれらの問題について先ず農学部の方先生方に御発言願いたい。

## 1. 雄牛の夏季不妊症について

小 笠 晃 (農林省家畜衛生試験場)

夏季不妊を呈した雄牛 6 頭の生殖器について、病理組織学的に検査した結果、精巣では精細管が軽度の萎縮を示し、未熟精細胞の剝離と spermatostasis が認められ、精子形成が障害されていた。間質には結合織の増生とともに精子由来の線維塊の存在がみられた。また、リンパ球、形質球などの細胞浸潤が 5 頭に認められた。

精巣上体には全例にリンパ球、形質球、好酸球などの細胞浸潤があり、上体管上皮細胞の増殖と上皮層内囊胞形成が共通して認められた。その他の副性器には著変を認めないが、精囊では上皮細胞の軽度の増殖や変性、前



立腺の間質に軽度の細胞浸潤があった。陰茎表皮炎は全例に認められた。

陰囊皮膚は肉眼的には肥厚、充血、丘疹、出血、血腫、痂皮などが認められ、組織学的には陰囊皮膚炎を呈した。また肉様膜、総鞘膜にも細胞浸潤が認められた。なお総鞘膜と精巣固有鞘膜が繊維性癒着を呈していた。

鞘膜腔の滯留液の塗抹では、剝離した上皮細胞とともに、リンパ球、形質球、好酸球などが認められた。

以上のように試験牛のほとんどが精巣炎、精巣上体炎であったということは、夏季不妊を毎年反復する間に炎症性変化を伴ったものと考察されるので、精液の一般性状から夏季不妊症といわれている種雄牛については、今後十分な性機能検査に基いて診断し、予防および治療処置を講ずるべきであり、さらに本症牛が重度の造精障害に進展しないような飼養管理の改善をはかることが、きわめて重要である。

## 2. 家畜精子の保存に対する炭酸ガスの意義について

吉田 重雄(京大農)

炭酸ガスの精子に対する可逆的抑制作用を精子の保存に利用する目的で、精子の代謝や運動性に対する影響について基礎的な検討を行ない、つぎの知見をえた。

1) 山羊、牛、豚精子の嫌氣的解糖に対しては、いずれの場合も100% CO<sub>2</sub>下の代謝量が最低で、CO<sub>2</sub>分圧が低下するにつれて代謝量が増し、5% CO<sub>2</sub>、95% N<sub>2</sub>下においては100% N<sub>2</sub>下におけるよりも却って代謝が促進される傾向が認められた。この際、重曹濃度の差によるpHの変化をbuffer添加によって正しても、同様に高分圧の炭酸ガスは代謝を抑制し、低分圧の炭酸ガスは促進する傾向が認められた。なお5% CO<sub>2</sub>、95% N<sub>2</sub>下における精子の解糖は精漿の有無に拘らず、精子濃度が低い方が大きい。また精子の運動は炭酸ガス的高分圧下では強い抑制をうける。この抑制の程度は家畜の種類によってやや異なるが、いずれの場合も再び空気を通気することによって完全な回復が認められる。

2) 好氣的条件下における炭酸ガス分圧の増大も、山羊、牛、豚精子の解糖を、嫌氣的条件下に比べて一層強く抑制する。一方好氣的条件下においては、低分圧の炭酸ガスの促進効果は認められなかった。また精子の運動性も炭酸ガス分圧の増大により抑制されるが、この場合も再び空気を通気することにより、運動性の完全な回復が認められた。

3) 牛精子を洗滌後、基質として Pyruvate, NADH<sub>3</sub>を添加し、5% CO<sub>2</sub>、95% N<sub>2</sub>下におくと、暫くの間炭酸ガスの吸収が起るのが認められる。この炭酸ガス吸収の持続時間と精子数との間に関連性があり、その結果取り

込まれた炭素は酸溶性分画並びに蛋白質分画に入ることが認められた。目下さらに細かい追究を実施中であるが、新しい精子の代謝系の存在を思わせる。

## 座長発言

以上で畜産関係の話を一応終り男子不妊症の治療の方へ話を進めたいと思う。

男子不妊症の治療法は原因によっていくつかに分類されるが、本日は精子輸送路の通過障害並びに副性器の機能低下による精子活動性の低下に対する治療にはふれず、精細管における造精機能低下に対する薬物療法のみを焦点をしばって話しあいをしたいと思う。それでは薬物療法にはどのようなものがあるか、大別してホルモン療法と非ホルモン療法に別け、先ずホルモン療法のうち男性ホルモンを中心とした療法について志田先生から。

## 3. 男性ホルモンを中心とする療法

志田 圭三(群馬大)

現在精細胞の増殖分化機序は、FSHに相当するゴナドトロピレと男性ホルモン、特に造精ステロイドとの協力によって、遂行されるものと考えられている。本報告は、男性ホルモンの造精効果について、ラットに於ける基礎的実験並びに臨床成績をのべたものである。

すべての男性ホルモンは強力なる造精促進作用をもっている。しかしその反面、性中枢抑制作用をもち、動物に男性ホルモンを与えた場合にみとめられる造精効果は、造精作用による直接的促進と、性中枢抑制作用による間接的抑制の総合となってあらわれる。男性ホルモンのもつ、これら2つの矛盾した生理作用は、互に別個のもので、総合的造精効果は動物の種属、投与量によりそれぞれことなるものと考えられる。

testosterone 製剤を用いた場合、成熟ラットでは、1 mg 連日投与では造精効果はなく、中止後かえって萎縮に陥入る。幼若ラットでは微量投与はかえって、造精抑制となり、100 μg 以上の投与ではじめて、造精促進となる。しかしながら投与を中止すると、萎縮し、結果的には抑制となる。臨床例では、T.P. 25~50 mg/週投与では造精促進となるも、100mgの投与では抑制があらわれ、150 mg 以上では全例抑制され、中止後 rebound する。以上の事実から、男子不妊症の治療には、造精作用つよく、中枢抑制のよわい男性ホルモンが必要となってくる。

造精作用としては、成熟垂別ラット辜丸萎縮回復効果を指標とし、諸種男性ホルモンを検討、dehydroepiandrosterone, epiandrosterone が最適である事をみいだした。中枢抑制としては、成熟ラット下垂体内ゴナドトロピン活性低下を指標とした。testosteron は estro-

diol の 1/200 相当でかなりつよく, dehydroepiandrosterone は progesterone と同程度即ち estradiol の 1/10,000相当で最もよわい事を知った。

さらに, testosterone と dehydroepiandrosterone との相互作用を検討, 男性ホルモン作用, 造精作用において, 両者等量混合が協力し, しかも中枢抑制においては非協力である事をしり, このものが男子不妊症の治療に最適である事をした。

#### 4. 性腺刺激ホルモンを中心とする治療法

駒瀬 元治 (東京医歯大)

男子不妊症の 420 例を経験したが, その 40%は無精子症であった。治療の対象となった 197 例中 174 例に睾丸生検を実施したが, 無精子症の約 8%, 乏精子症 (精子数  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下) の 28%が正常の精子形成能を示していた。

精細管における精子形成能の成熟およびその機能維持は, FSHによって行なわれるとともに, LHの睾丸間質細胞刺激作用によって分泌される男性ホルモンも, 精子形成能に促進的に作用するという推定のもとに性腺刺激ホルモンを男子不妊症の治療に使用した。

FSHとしてはPMSを, LHとしてはHCGをそれぞれ 1 日 2,000~3,000 IU宛, 週 2 回の割で投与し, 3 カ月間を 1 クールとした。精子形成能の障害の程度を考慮せずに, at random にえらんだ男子不妊症に対する性腺刺激ホルモン療法の奏効率は, PMS 33%, HCG 29%であり, 他の治療法にくらべて特にすぐれた成績ではなかった。しかしPMSとHCGとの間には, 次のような差が見られた。すなわち, PMS投与群のうち, 精子数の改善の認められた症例の睾丸組織像は, いわゆる spermatocyte arrest のものであった。これに対して spermatid arrest の形のものにはPMSでは効果が認められなかった。一方HCG有効例のほとんどは, spermatid arrest であり, 精子への成熟過程の不全を示していた。このことは, 精細胞の分裂増殖過程と, 成熟過程とではそれぞれの性腺刺激ホルモンに対する反応がことなることを示しているとも考えられた。

ウイスター系幼若ラットおよび成熟下垂体摘除ラット (垂摘 5 日目) を用いて精子形成能におよぼす性腺刺激ホルモンの影響を検討したが, PMSとHMGとの効果の間には著しい差は認めることはできなかった。

#### 5. 甲状腺ホルモンを中心とする療法

片山 喬 (千葉大)

甲状腺が性腺と何等かの関係を有することは古くから知られていた。併し男子不妊症患者の甲状腺機能は大半

が正常であり,  $^{131}\text{I}$  uptake,  $^{131}\text{I}$  resin uptake 等は精子数, 精子運動率と相関しない。併し中にはBMRの減少せる所謂 "Hypometabolism" の症例が存在する。

thyroxin の投与は男子不妊症には無効であったが triiodothyronine ( $\text{T}_3$ ) 投与では従来の薬剤に比し良い成績が得られ, 12例の妊娠例を得た。 $\text{T}_3$  投与により睾丸組織像の改善をみるものもあった。 $\text{T}_3$  投与の精子運動率に及ぼす影響ではより効果的の成績であった。

動物実験として Wistar 系雄ラットを用い, まず Warburg 検圧計によりラット睾丸の呼吸と解糖を検する際, Medium の中に  $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$  を付加した場合, 予め  $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$  を投与せるラットの睾丸をみた場合, 何れも解糖系の亢進を認めた, 又垂剔を行った幼弱ラットに, PMS, HCGを投与したもの, PMS, HCGに  $\text{T}_3$  を加えて投与したものの呼吸と解糖の検索では, 垂剔群, Gonadotropin のみ投与群, Gonadotropin に  $\text{T}_3$  を加えて投与した群の順に睾丸の成熟が妨げられており, Gonadotropin に  $\text{T}_3$  を加えたものではほぼ正常の発育を示していた。これは睾丸重量の検索でも明らかであり, 又組織像,  $3\beta\text{-ol-dehydrogenase}$  の組織化学的検索でも同様であった。

以上の点より  $\text{T}_3$  が睾丸成熟を促進し, 臨床的にも妊孕性を増すように思われる。

併し本剤の臨床応用に当っては, Rebound 現象に類似した現象がみられることは興味深く,  $\text{T}_3$  の長期投与は却って造精機能に悪影響を与える様に考えられ注意すべきであろう。

$\text{T}_3$  の作用機序は尚不明であるが, 睾丸への直接作用が推定される。

#### 6. 核酸前駆物質, 各種アミノ酸を中心とする療法

石神 襄次 (神戸大)

造精機転障害に起因する男子不妊に対し, 各種アミノ酸, 核酸前駆物質, 酵素剤を応用した。可欠アミノ酸の 1 つであるアルギニンでは精液中, 遊離, 結合アルギニン共に, 乏精子数と正の相関関係があり, 本剤 1 日 500 mg の投与によって, 乏精子症では単独投与例, 36 例中, 精子数増加 19 例, 運動率上昇 16 例, 妊娠成立 5 例, Gonadotropin 併用群でも 1 例に妊娠成立をみた。又無精子症 19 例中 4 例に精子の出現を認めた。その他のアミノ酸として, アスパラギン酸ではむしろ精子数, 運動率共に低下の傾向があり, リジン, オルニチン, チトルリン, トルプトファンでは有意の差を認めない。核酸前駆物質たる AICA orotate 使用の結果は, 乏精子症, 本剤単独 35 例中, 精子数増加 14 例, 運動率上昇 5 例, 妊娠成立 1 例であり, Gonadotropin 併用群 20 例中, 10 例に精

子の増加, 6例運動率上昇, 妊娠成立は1例であった。細胞の酸化的磷酸化に働く CoQ について4, 7, 9について検討した。CoQ<sub>7</sub> では単独使用せる乏精子症28例中, 精子数増加18例, 運動率上昇16例, 妊娠成立4例の成績を得, 他剤併用12例中1例に妊娠に成功した。無精子症では単独使用6例中4例精子の出現を認め, 又 T<sub>3</sub>, アルギニン併用例で10例中3例に精子の出現, 2例に妊娠成立をみた。

以上の結果より考えて, 男子不妊には, かかる代謝障害に起因する症例の存在しうることを認め, 内分泌治療による各種障害をも考え合せて, 先ず, 上記非内分泌物質による治療を行ない, 無効例に対して内分泌療法を施行すべきと考える。

## 7. 各種ビタミン製剤を中心とする療法

入沢 俊氏(東北大)

性腺機能とビタミンとの関係についてはすでに諸家の報告がみられるが, 全般的にはいまだその研究は緒についたばかりであり, 不明の点や見解の一致をみない点が多い。そこで私は日常ごく普通に使用されているビタミン類について, 性腺機能, 特に造精機能との関係について検索する目的で以下に述べる如き実験を行なってみた。

### 実験 1

Wistar 系雄成熟ラットを使用し造精機能障害を起させる目的で辜丸のみに200レントゲンを照射し, これら動物に各種ビタミンを投与しその回復過程がどのように変わるを観察した。これら実験動物は処置終了後, 1, 3, 6週目に各内分泌腺を摘出し, その重量を測定すると共に辜丸について組織学的, 生化的検索を行なった。

### 実験成績

#### ①ビタミン B<sub>1</sub> 投与群

ビタミン B<sub>1</sub> として TTFD を使用したが, TTFD のみ投与の群では造精機能の促進がみられるが, レ線照射群では概して効果は顕著ではなかった。生化学的には呼吸量は一般に増加の傾向がみられ SDH, LDH も一般に増加していた。

#### ②ビタミン E 投与群

α-Tocopherol のみ投与の群で大量投与によりむしろ造精機能は抑制され少量投与で著明な促進がみられ, レ線照射群では投与により比較的良く造精機能の回復をみた例もあった。又生化学的には呼吸量の増加と SDH, LDH の増加がみられた。

#### ③ビタミン B<sub>12</sub> 投与群

補酵素型 B<sub>12</sub> のみ投与の群ではむしろ造精機能は低下の傾向がみられ特に大量投与例で著明であった。レ線

照射群では少量投与例でかなりの回復がみられた。次に代謝の面からみて呼吸量が著明な減少を示した。

#### ④ビタミン B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>22</sub> Complex 投与群

本剤のみ投与の群では造精機能は促進されレ線照射群でも大量投与例でかなり回復がみられた。生化学的には B<sub>12</sub> の代謝パターンと類似していた。

#### ⑤パンテシン投与群

パンテシンのみ投与により造精機能は促進されるが, レ線照射群に対してはあまり効果は著明でなかった。生化学的には好氣的解糖の促進より乳酸蓄積に至る系が賦活され, TCA-cycle の回転はあまり著明ではなかった。

以上の如く各種ビタミン剤は造精機能を促進するが B<sub>12</sub> や E などは大量投与でむしろ抑制することが判った。

### 実験 2

この実験では間質とビタミンとの関係をみる目的で塩化カドミウムを投与した後各種ビタミンを投与し間質の回復過程を Microangiography と組織像で追求した。その結果術後6週目頃になるとビタミン投与群で一般に血管の再生が良好であり, 特に E 投与群で著明であった。

以上2つの実験よりビタミン剤は精細管並びに間質に対して作用し造精機能を促進することが判った。

### 座長発言

以上の如く各種療法が行なわれる。いつも問題になるのは, いざ男子不妊症の患者が来た場合, どのような症例にどのような薬剤を使用したらよいのか, 或はどの位使用したらよいのか, 或はこれら薬剤をいくつか組合わせて使用するとき, どんな順序で使用したら良いのか, その際の効果の判定をどうするか或は薬物療法が本当に価値があるのかどうかなどの点である。これらの点について時間の許す限り, 活発に御討論願いたい。

### 3に対する追加

駒瀬 元治(医歯大)

男子不妊症にテストステロンペレットの辜丸内移植を行ない, 無精子症1.9%, 乏精子症の14.2%に妊娠の成立を見た。

### 5に対する追加

入沢 俊氏(東北大)

私達も最近当科を訪れた21~40才までの男子不妊症患者74名に対して甲状腺機能検査を行なってみた。先ず<sup>131</sup>I uptake は70例に施行したがその内14例(20%)に低値を認め, 全症例の<sup>131</sup>I uptake 平均値も16.3%と健康人の平均値23%よりかなり低い値を示した。一方 Scin-

tigram は62例に施行したがその内40.5%に萎縮変型像を認め、しかも左葉に萎縮像が著明であった。一方 Triiodo-thyronine uptake は67例に施行したが健康群との間には有意の差はみられなかった。次にこれら甲状腺機能と性腺機能との関連性をみると  $^{131}\text{I}$  uptake と精液並びに睪丸組織像との関係では造精機能障害の高度なもの程  $^{131}\text{I}$  uptake 値が高くなる傾向がみられ、又 Scintigram 上異常のみられた症例はむしろ有精子症群に多く認められた。次に  $^{131}\text{I}$  uptake と尿中17-KS との関係では  $^{131}\text{I}$  uptake が低い者程17-KS も低く、Estrogen は一般に高値を示すが、特に Scintigram 上異常の認められる者程高い値を示す傾向がみられた。

#### 質問

小笠 晃(農林省家畜衛生試験場)

1. 男性ホルモン療法は効果持続時間が短かく、1～2カ月後再発することが家畜では認められているが人医学の領域ではどうか。
2. 甲状腺機能低下に基因しない男性不妊症に甲状腺剤を用いた場合効果はどうか。

#### 追加

片山 喬(千大泌)

#### 造精機能と Vit E

実験動物として Wistar 系純系幼弱雄ラットを使用、生後約40日より Vit. E 欠乏食を投与、約4カ月にて殺し、その睪丸組織像を観察すると、4カ月間では著明な変化を認め得ないものもあったが、組織学的にみられた変化として、間質はやや増加しているが間質細胞には著変なく、変化は主として精細管に限られて居り、精細管内径は狭少化し、精子形成を有する精細管の数は減少、造精細胞の変性と巨体細胞の出現が認められた。

次に同じく Wistar 系雄ラットに、15%にエルカ酸を混じた食飼を投与、5カ月間飼育した後睪丸の組織学的検索を行なうと Vit E 欠乏と同様の変化をみた。こうした変化は不可欠脂酸欠乏時の変化と同様である。こうした造精細胞の変性は Sudan III による脂肪染色で更に明らかである。又このエルカ酸投与の際 Vit E を附加するとこうした変性が抑えられることが判った。

こうした点より不飽和脂酸、Vit E、エルカ酸の睪丸に対する作用には相関があるように考えられ、若し脂酸代謝の障害による造精機能障害が存在すれば、それに対しては Vitamin E の効果が期待される。

#### 質問

吉田 重雄(京大農学部)

Spermatogenesis の障害に対する Vitamin 投与によ

る機能の回復を調べるのに、生化学的な面からの検討として、主として呼吸系の酵素のみについて調べておられるが、とくに Spermato-genesis と呼吸系との間に密接な関連があるのか、また他の代謝系についても調べる必要はないか。

#### 回答

入沢 俊氏(東北大)

睪丸組織と代謝の間には極めて密接な関係があると思われる。

#### 追加

片山 喬(千大泌)

特に男子不妊症の治療に関する2つの点についてのみ述べる。

#### 1. 男子不妊症に於ける薬物療法の価値について

昭和41年3月迄に来院した370例(精液採取不能例及び Male hypogonadism を除く)につきアンケートにより妊娠の有無を調査した成績を示す。判明した187例(51%)のうち、妊娠54例、但しうち3例はAIDによるものであった。之を治療群と無治療群にわけると、従来治療の最も良い対象とされて来た精子数 $49 \sim 10 \times 10^6/\text{ml}$ の群に於て治療群と無治療群の妊娠率が略々等しいという結果を得た。運動率低下群及び $9 \sim 1 \times 10^6/\text{ml}$ の群では治療群の妊娠率が高い。こうした結果は治療法こそ異なるが、京大酒徳等の発表せるものとよく似た結果であった。即ち薬物療法の価値に大きな疑問が持たれるわけであるが、我々のデータから強いてその価値を見出せば、従来云われてきた $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の軽症減精子症よりも、それ以下の重症減精子症に効果を認めたと云うことになる。

#### 2. 精液中 Prostaglandin の意義

教室の伊藤は精液中 Prostaglandin を測定し、その結果は昨年の本総会で報告したが、男子不妊症でやや低値を認めている。本物質は精子の子宮内への進入に影響を有すると想定され、これが欠乏すれば、例え精液所見が良好でも妊娠成立が抑制されると考えられる。又逆に精液所見が多少悪くとも本物質が十分にあれば妊娠成立が期待出来るので、本物質の Precursor とみられるリノール酸を投与してみた。その結果を示す。

#### 追加

駒瀬 元治(医歯大)

精子成熟過程に障害のある症例では LH, VB<sub>12</sub>, CoQ, Spermatogenic Steroid, 甲状腺ホルモンなどの使用がよいと思われる。

#### 追加

石神 襄次(神戸大)

精液検査によって、1,500万/ml 以下について内分泌

学的検査, 睪丸組織検査を行ない, 不完全不妊について先ず非内分泌物質による治療を行ない, 無効例についてのみ内分泌物質療法を行なっている。

#### 追加

片山 喬 (千大泌)

男子不妊症例の妊娠アンケートをとった所治療群と無治療群の間に差がみられなかった。即ち薬物療法の価値に疑問を抱かせるが, 不妊症の病因の決定する手段が早く確立され, それに適応した治療が行なわれる必要がある。

又精液中 Prostaglandin の意義について述べた。

#### 座長結語

以上でシンポジウムを終る。一応現段階における男子不妊症の治療が示されたと思う。即ちいずれの薬剤でも或る程度の治療効果が得られるが, それぞれの治療法とも完全とは言えず尚多くの困難な問題があるようであり, またどの方法が最も望ましいかの結論も得られなかった。そもそも本症の発生原因が明確に把握出来ない現在においてはこれもまた止むを得ないものと思われ, 今後この方面の解決を計る必要性が痛感される。

私は今後これら男子不妊症の治療を積極的におし進めると同時に, 精細管上皮に変化が起ってしまった時にはすでに手遅れであると言う考えに基づき, もっと若い年代にこれを予防するような方向の研究もそろそろ出て来て良いのではないかと考えており, そう言う意味で各研究者の更に一層の御研究を期待して本日のシンポジウムを終りたいと思う。

### シンポジウム III

#### 切迫流産の薬物治療

座長 鈴木雅洲 教授

##### 1. 切迫流産の黄体ホルモン療法について

高木 繁夫 (日大)

切迫流産の gestagen 効果は本邦文献 109 報告 (1956~66)1629例を対象として (1) Progesterone (2) 17 $\alpha$ -OH-Progesterone (3) 17 $\alpha$ -acetoxy-progesterone (4) testosterone (5) 19-norsteroid (6) estrenol 系の各種について総括検討すると, そのいずれにおいても 69.8~87.5% の範囲にあり, 当教室 130 例のそれとほぼ同様である。その有効率には既往妊娠, 治療開始日数, 治療日数, HCG 併用の如何に関係を認めたい。しかし 16 週以前のそれに比し, 17 週以降のもので若干その効果が良好であった。

次にこれらの流産例においては尿中 Pd 並びに estrogen 量が正常妊娠のそれに比し, その多くが低値となり, また gestagen の投与後予後良好例では増加し, 不良例では不変または減少する傾向がある。17KS 量においては一定の傾向が認めたい。さらに基礎体温曲線, 腔内容塗抹所見のそれについてもほぼ同様の傾向がみられるため, これらの所見はいずれも胎児と母体の妊娠黄体あるいは胎盤機能の変調または低下に基づくステロイドホルモンの生成または代謝能の低下を示した成績の一つと解され, またこの意味においてその予後との関連がふかいとみなされる。その成因あるいは病態を示したそれとは受取りがたい。

次に人工妊娠中絶婦人あるいは妊娠ラッテに Progesterone-C<sup>14</sup> および H<sup>3</sup>-6dehydroretroprogesterone を投与し, それらの Free, glucosiduronate, fulfate 各分画, 並びにこれらの放射性ステロイドの Myometrium あるいは胎盤胎児への摂取率を検討し, そのいずれにおいても意外に少ないことを認めたが, なお gestagens の妊娠維持作用についてこれを否定し得る根拠が乏しいため, Placebo 併用による二重盲検々定法を行ない, gestagen と Placebo 群の両者の間に有意の相異をみとめることができなかつた。しかし予後良好な gestagen 投与群においては, gestagen 投与によってその Abortrisk が好転し, はじめて Placebo 投与のそれと同一転帰の得られる可能性が否定されがたいため, 各種の臨床的に推定可能な流産要因とそれに及ぼす効果についての推計学的検討を行ない, 13 週以降のもので, その投与を必要とする可能性を否定しがたく, また家屋の建階その他の生活要因との間にその薬効の求められることを認めた。

したがって切迫流産例においては現在なお黄体ホルモン療法すなわち黄体ホルモン効果を否定することは困難である。しかしその効果の有無の判定に当っては inevitable な流産因子の診断と gestagen による真の妊娠維持作用についての解明が必要であり, ここに今後の問題点が残されるであろうと考える。

##### 2. 当科における切迫流産の薬物療法

平野 陸男 (東北大)

流産の原因として種々の事項があげられているが, 個々の症例について流産の原因を明かにすることは困難であり, 従って治療方法に関しても必ずしも満足した報告はえられていない。私は従来の切迫流産に対する薬物療法の価値を再評価して今後の治療に役立てるため, 東北大学における昭和32年から34年まで (A群), 及び昭和39年から41年までの各々3年間の切迫流産の治療方法及び治療成績に関する検討を行なった。

1. 流早産患者の実態：A群，B群あわせて外来総数 27,798例中，流早産患者は 964例で 3.4%をしめ，A群 B群ともに妊娠 2カ月で患者数をもっとも多く，5カ月が最低で，B群では妊娠 8，9カ月の増加がみられた。又A群では流産開始など治療不可能な状態で病院を訪れたものが 22.1%で，治療後の予後不明なものが全体の 27.6%をしめ，従って妊娠継続例は 31.7% (140例)にすぎなかったが，B群では治療可能群が 91.5%で，治療成績の不明なものも 16.2%にすぎず，したがって妊娠継続例は 55.7% (291例)とA群のほぼ 2倍であった。

2. 症状と治療成績予後を確認しえたA群 206例，B群 378例の切迫流早産例の症状を検討すると，A群B群ともに妊娠継続例は出血がなく下腹部緊張感を訴える症例が多いのに対し，流早産した例では中等度以上の出血例が多かった。又出血をとまなう切迫流早産の治療率はA群，57.6%，B群 62.4%と低く，出血のともなわない切迫流早産ではA群 83.7%，B群 87.3%と治療率は明かに高かった。

3. 治療方法と治療成績：A群における治療方法は全体の 90%が黄体ホルモン剤の投与によるもので，残りは安静療法であったが，B群では黄体ホルモン剤と子宮筋弛緩剤の併用療法が 55%，黄体ホルモン療法 22%，そして子宮筋弛緩剤療法 20%の順であり，一部頸管縫縮術の併用もおこなわれている。黄体ホルモン剤は，A群では Progesterone + estradiol benzoate (10:1) 即ち E P ホルモン，B群では 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone capronate + progesterone がもっとも高頻度に使用され，これら黄体ホルモン剤による妊娠維持率はA群，73.6%，B群 78.5%であり，治療例の症状を検討すると黄体ホルモン療法は妊娠初期の出血を伴う群に有効であるが，出血量の多い症例には無効であった。又子宮筋弛緩剤は出血のない切迫流早産例で 95%，出血を伴う症例で 92.3%とかなり高い妊娠維持率を示し，治療例の症状を検討すると，子宮筋弛緩剤は妊娠後半期，特に妊娠 8，9カ月の出血のない陣痛様疼痛のみを訴えるものに有効であった。この子宮筋弛緩剤と黄体ホルモン剤を併用しても両剤の相乗作用を期待することはできなかった。なお使用した子宮筋弛緩剤の大部分は Duvadilan であり，一部 Dactil OB による成績も加えた。

4. 切迫流早産と新生児異常黄疽及び奇形発生との関係：当科で満期産した 380例で検討したが，全く関係はみられなかった。

### 3. 切迫流早産の Dactil OB 療法

森 憲 正 (熊本大産婦)

切迫流早産は多彩な原因，曖昧な診断基準や効果判定

の困難等のため多くの問題を残しているが，近年黄体ホルモンの他に強力な子宮筋弛緩剤が出現し，この作用が切迫流早産の治療に応用され始めた。Dactil もその一つである。私に課せられた課題はこの Dactil-OB による切迫流早産の治療であるので，この臨床応用と in vitro の実験成績について述べる。

本年 1 月以降の外来患者中の切迫流早産と診断した 55例，入院 26例を対象とした。既往に流早産の経験のないものは外来 49.1%，入院 19.2%と少く，自然流早産経験者は外来 33%，入院 65%で高率であった。治療開始時の妊娠月数は外来では 9カ月，入院では 3カ月が多かった。症状としては入院では出血だけのものが多く，外来では腹部緊迫感だけのものが最も多かった。外子宮口は外来 12.7%，入院 34.5%が 1 指以上開大していた。これらの症例の中 Dactil-OB 単独療法を行なったものは外来 26例，入院 7例で，他は Progesterone や Dydrogesterone と併用療法を行なった。外来患者 55例中 3例は流産に終り，7例は症状改善せず入院せしめ，満期産まで維持出来た。この 10例 (18.2%) が外来治療としては成功しなかったものと考えられる。入院患者 26例中 9例 (34.6%) が流早産に終り，満期産又は症状改善し経過観察中のものが 65.4%であった。満期産 40例中生下時体重が 2500g 以下のものは 1例で，他はすべて，2500g 以上であった。外観上，機能上の異常は認められず，母体にも副作用というべきものは認めなかった。これらの治療例からは Progesterone との併用療法に特に有意差を以て良好といえる効果は認められなかった。

Dactil の子宮筋弛緩作用と，Progesterone との併用の効果をみるために，ラット子宮，ラット腸管，人非妊子宮，妊娠子宮を恒温 Locke 氏液中で，Straingage を用い子宮収縮を記録した。ラット子宮に対し Dactil は 0.01 mg/ml の濃度で抑制効果を示し，0.03 mg/ml で完全に抑制した。この抑制効果は可逆的であった。ラットの腸管は Dactil に対して子宮筋とは異った反応を示した。ラット子宮の収縮は 110  $\gamma$ /ml の Progesterone で完全に抑制された。Dactil と Progesterone の併用では夫々単独では抑制し得ない低濃度で，子宮収縮を完全に抑制した。非妊時，妊娠時の人子宮の収縮も同時に Dactil と Progesterone 併用で抑制された。以上の実験で Dactil は子宮筋に対し特異的に収縮を抑制し，しかも Progesterone と併用した場合，より低濃度で弛緩作用があることを認めた。子宮筋収縮性亢進による切迫流早産を適応に選べば Dactil と Progesterone の併用により，更に高率に満期産を期待出来るものと思われる。一方妊卵や胎盤の異常による流早産では，このような子宮筋弛緩剤による治療は却って稽留流産の状態



に止め、長期間無駄な治療を加えることもあることを考慮する必要があり、新しい課題を提供するであろう。

#### 4. 切迫流産の gestagen 療法

飯田 正章 (名大産婦)

妊娠初期の切迫流産患者に対する gestagen 療法をとりあげ、我が教室5カ年間の治療成績をもとに、流産治療に対する考えかたをまとめてみた。使用 gestagen は 17-OH Progesterone Capronate, Chlormadinone 6 dehydro-retro-Progesterone の3種類で Placebo の成績と比較した。

gestagen 療法に際して安静度を定め、まず投薬期間中は絶対安静を守らしめることにより治療効果を厳密に判定した。

全例133例の集計である。Placebo 使用群の流産率は40%、gestagen 使用群は33%であり、gestagen 使用群の流産率がわずかに低い値を示した。

流産徴候発来日より治療開始迄の日数を、治療成功群と流産群とで比較したが両者に差異はなかった。

治療成功例の治療開始後止血迄の日数を見てみると、7日以内の止血例が70%、2週間以内では90であった。

流産例について治療開始後流産迄の日数をしらべると、7日以内に流産したもの43.2%、2週間以内では77.3%となっており、切迫流産患者は約2週間の観察で大凡予後が判定される。又切迫流産患者の出血の Pattern を 1) 漸増流産型、2) 漸減止血型、3) 少量持続型、4) Spotting 型、5) 2峰型の5型に分類してみた。

治療成功例では漸減止血型及び Spotting 型が多くみられ、漸増型及び2峰型は予後が悪いことが判った。

流産の治療経過を判断する Parameter として尿中 HCG, PG, Estrogen を測定した。

初診時 HCG 高値のものは83.7%が妊娠維持に成功し、HCG 低値のものは85.7%が流産に終わった。流産例では経過とともに HCG 値下降し、良く予後を反映した。HCG 低値の流産例は胎児の変化が非常に強い例であった。

gas-chromatography により Pregnandiol を測定しているが、初診時 high PG 群は88.3%が妊娠維持に成功し、low PG 群は55.4%が流産に終わった。ここで大変興味があるのは、low-PG 群で Placebo 投与を行なったものは80%の流産率を示したのに対し、low PG 群で gestagen の使用されたものは約50%の流産率を示した。明らかな差異であり、これは黄体ホルモン分泌不全による流産が存在することを示し、又この原因による流産において gestagen の投与が明らかに流産率を低下せしめたことを示している。

治療経過とともに測定した PG, 及び estriol 値は良く予後を反映し治療の参考となった。

然し estriol 値は特に妊娠初期において個々の症例でのバラツキが多く尚今後の検討が必要であると考えた。然し HCG, PG の両者の値から次の事が推察された。

1. HCG, PG ともに低値のものはすでに胎児に可成りの変化が及んでおり妊娠維持の可能性は非常に低い。

2. HCG 正常値, PG 低値のものこそ gestagen 療法の対象であり治療率の改善が期待される。

3. HCG, PG, ともに正常値であれば絶対安静療法により85%が治癒しうる。

#### 5. 早期切迫流産における HCG 療法について

吉田 俊彦 (岡大産婦)

妊婦尿中の Estrone, Estradiol, Estriol を測定してみると、16週を境として Estriol/Estrone の比が大きく変って来る。Pregnandiol, Pregnantril はこの時期に若干の低下を示した後、再び上昇する。この事は16週あたりを中心としてそれ以前と以後に於いて、Steroid 代謝に相違がある事を示している。又月経後 Steroid を連続測定中たまたま妊娠した例が、次回予定月経時にすでに 10 mg/day 前後の Pregnandiol を排泄していた。

これはすでに妊娠黄体が、黄体期後期にあたる時期から働きはじめている事を示している。以上の事から下垂体→卵巣支配から胎盤の HCG→卵巣支配に移行するのは次回予定月経前よりおこると考えられる。そしてこの時期は先に述べた妊娠16週あたり迄続き、この頃からは胎児胎盤の相互の関連に於いて Steroid Production が行なわれると考えられる。この様に Hormone 分泌の支配関係が異なるものとすれば、自ら16週以前の流産と、以後の流早産は成因も異なるものがあり又治療方針に差がなければならない。すなわち、4カ月迄の切迫流産では、絨毛よりの HCG の分泌不足の例が存在する事が考えられる。これらは胎児の死亡、絨毛の変性及び機能不全等を原因としており予後は一般に不良とされている。しかし現在迄は、HCG の単位測定が比較的困難で、一般臨床では用い難く、特に切迫流産の様に結果を急ぐものには実施しにくかった。そこで簡便に単位測定の行なえるゲステート A を用い測定してその結果に従って、HCG 排泄量の少いものには、HCG 3,000 単位を連続投与してその経過を追求した。HCG の排泄量の低いものは予後が悪いと考えられているが50%の治療率を示した。これは無差別に行なった gestagen 療法の成績70%に比して良くはないが、HCG の排泄量の低いものでもこの位の治療率を示し得ると考えられる。又 Pregnandiol と



並行して測定した例ではHCGの値が上昇しているにもかかわらず Pregnandiol の値が低下している例があり、これは完全流産に至っている。ここでHCG正常排泄を示していても、卵巣の感受性が悪くて Progesterone その他の Steroid の分泌が悪くなり、流産に到る例が存在する事が考えられる。かかる例では gestagen を投与するのが良いと考えられる。卵巣のHCGに対する感受性をテストする方法として黄体機能不全患者や、習慣性流産患者の黄体期にHCG、5,000単位3日間投与しその反応を見た。投与時期は黄体前中後期にわけると、高温期の7日目以後あたりから注射するのが鑑別しやすい。これにより黄体のHCGに対する感受性の悪いものが存在する事がわかった。

結論として、妊娠16週頃迄は絨毛HCG→妊娠黄体→子宮胎盤の支配関係がなりたっており、この期の切迫流産では、先ずHCGを測定し、排泄値の低いものにはHCGを投与すれば黄体からより生理的な Steroid が分泌されるのでよりよい治療効果が期待出来る。HCGの値の高いものは、gestagen 療法を行なう。この中には卵巣のHCGに対する感受性の悪いもの及び、内分泌の失調のない原因すなわち子宮因子による流産例が含まれると考えられる。この2者の鑑別は Pregnandiol を測定すればよい。又後者の場合 Uteruslytica の効果が期待されるであろう。HCGが比較的簡便に測定出来る様になった今日、流産の成因に従った治療を進めるべきであると考えられる。

#### 追加

高木 繁夫 (日大)

1. 尿中ステロイドホルモン量とその予後弁別のための排泄量規準を推計学的検討するとゲスターゲン投与の如何に関係なく、(1)尿中 Pd 量では正常妊婦と流産例の16週以前のそれにおいては2mgより9mgの間において有意の差があり、3mgで最も良好となるが、17週以降28週のそれにおいては3mgより11mgの間で有意の差があり、4mgで最もその判別の信頼度が高い。(2) Estrone 量については妊娠16週前後の如何に関係なく、またそのいずれの排泄量との間においても有意の相異を認めたい。(3) Estriol 量では17週以降のそれにおいて、またその規準を1mgとした場合にのみ有意の相異がみられをことを認めた。17KS量については妊娠週数、排泄量のいずれにおいても有意の相異がみられなかった。

したがったホルモン投与の効果判定と、これに対する尿中ホルモン量の判読に際しては十分慎重に行なわれることがのぞましいと思われる。

2. ホルモン療法その他を含めて、薬物療法の効果を

論ずる場合、その薬効の根拠が明白に示されねばならない。原因診断が確立されがたいし、またかりにあったとしてもこれを routine に行ない得ない現在スミア診の応用価値は少なくない。殊に当教室の陸周期区分法のそれは簡便迅速に行ない得る点において、日常最も利用価値の高い方法の一つであると思う。

3. 問題は真に薬効が認められるか否かにあると思う。根拠が確実でない限りはカクテル療法的な治療法もその一つになり得る可能性がある。投与量投与形式の問題もその後に残された今後の問題点の一つではなからうか。

#### 追加

石塚 直隆 (名大)

切迫流産の治療にはどの方法が最良かと云う質問に現状としては答えにくいと思う。現在は治療の条件を一定にするために絶対安静、入院を原則とするとか或は出血のあるもののみを対象とするとか、この様な考慮が必要であろう。

#### 追加

飯田 正章 (名大)

流産患者を尿中HCG、PGの値により分類するのは大変興味のある方法である。但し、HCG正常、PG低値のものをすべて卵巣性と分類されるのは多少難点があるのではなからうか。他の原因が混在して居る可能性がある。

#### 回答

飯田 正章 (名大)

1. ホルモン療法の必要性。

我々の示したデータは黄体ホルモン分泌の不全に基づく流産が存在し、この原因による流産に対し黄体ホルモン剤の投与によって流産率の著しい改善が見られた。この様に症例を撰択して薬剤を投与する事が良い結果をもたらす。個々の症例を撰択するに際し、HCG、PGが大変参考になる。HCGは免疫学的反応により、PGはガスクロマトグラフィーの使用により測定時間が非常に短縮され、我々はこれを常用している。

2. 薬剤の投与量について

現在流産の治療は、全く暗中模索の状態であるので、考えうる最良の条件で治療方針を決めることが必要である。この為に絶対安静療法が必要条件と考える。この条件のもとで我々は尿中PGに転換しないゲスターゲンを使用し、投薬中にも尿中PGの増加して来るのが見られた。これは単に流産患者に不足している黄体ホルモンを補っただけと考えるよりむしろ投与ゲスターゲンが積極的に妊娠個体に於けるホルモン産生を促進した為と考えたい。我々の発表した投与量でこの様な結果が得られて

いるので一応この程度でも有効であろうと考えている。

## 特別講演

### 家畜の繁殖領域における最近の課題

竹内 三郎(東北大学農学部)

家畜繁殖の研究動向は大きく2つに分けられる。第1は積極的に繁殖効率の増進向上を図るもので、人為的支配により正常な繁殖機能以上の能力を発揮させるものであり、第2は消極的に損耗を除去して家畜のもつ個々の繁殖効率を最大限に発揮させるもので、繁殖障害の予防並に治療がこれに属する。第1のものは直ちに産業的に実用化の問題として発展せしめることは未だ困難な面が多く、従って従来の研究の主流は第2のものである。しかし近年第1の積極的な方向の研究が進展しつつある。

第1の研究方向も多岐に亘っているが、最近相当研究が進歩して実用化に近づきつつあるものに黄体ホルモンの応用が考えられる。

この面での第1の課題は発情化である。これは1群の動物の発情排卵を人為的に同時におこし授精を行なうもので、従って妊娠分娩も略同時に行なわれ、それらの産学的意義は大きい。発情の同期化の方法としては各種の方法が試みられたが、最後に黄体ホルモンにより発情排卵を抑制して、その投与中止後に発情排卵が揃って来ることが期待された。

先ず牛でプロゲステロン注射が用いられたが、これでは発情の同期化は行なわれるが受胎率が低い。次いで6 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -acetoxy Progesterone 又は6 $\alpha$ -Chloro-17 $\alpha$ -acetoxy Progesterone の経口投与により相当の成績がみられた。更に17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluro-11 $\beta$ -hydroxy-pregn-4-en 3,20-dione をスポンジに吸着させこれを腔内挿入する方法により良好な成績を得た。次に豚においては各種黄体ホルモン剤投与により卵巣のう腫が出来易く目的を達し得なかつたが、その後発情ホルモンの前処理により、幾分よい成績が得られた。しかし豚の場合は黄体ホルモン利用よりむしろ下垂体の性腺刺激ホルモン分泌を抑制するICI 33828の利用によりよい成績が得られている。

第2は分娩間隔の短縮という問題である。分娩間隔は分娩後の初回発情と受胎までの授精回数が問題となる。これらの変異は大きい。従って生産増強という見地からこの分娩後の発情を早期化し、しかも個体間の変異を少なくするための改善が期待されるのである。牛の分娩後の初回発情は変異が大きく又無発情排卵という現象もある。この無発情排卵の場合でも直腸検査により授精の適

期をとらえて行えば正常な受胎率の65%が得られるので分娩後の空胎期間の短縮を考える時は重要な問題となる。またこの外子宮収復と受胎率、哺乳と初回発情との関連等についていろいろ問題がある。産学的見地より12カ月毎に子を生産するには少くとも分娩後60日まで受胎させねばならない。しかし実際に60日まで発情の来るのはよい場合で70%で第1回の授精で受胎するものが65%とすると分娩後60日まで受胎するものは45%以下となり、とくにこの分娩後発情の早期化の意義がある。この面でも各種黄体ホルモンと発情ホルモンの適宜併用により可成りよい成績がみられている。

第3は綿羊の季節外繁殖すなわち周年繁殖の実現化である。めん羊の生産向上には以前多胎性が取上げられていたが、この季節外繁殖の方向に研究が向けられている。この面で先ずプロゲステロンと性腺刺激ホルモンの併用が試みられたが、誘起された発情は不規則でありまた微弱であり、産子率も50%前後という成績がみられた。その後開発された各種黄体ホルモン剤の経口投与或は腔内挿入と適切な性腺刺激ホルモン注射の併用により極めて良好な成績があげられつつある。

(各家畜における詳細な実験成績の記載を除く)。

## 一般講演

### 第1群

#### 1. 卵管角不妊手術の要旨と術後の子宮卵管造影法に於ける鎮痙剤使用の意義

石川 文夫(東京都)

(1)卵管角凝固例総数508例中、円錐形電極の使用例は106例、曲線形電極の使用例中、術後造影法を行なった不妊成功例は402例である。昭和33、34年の凝固は電流と時間のみを目標とし、次の月経が欠除するものがあつたので35年から時間、電流、温度を目標とした。凝固1回目の成功例について3目標の平均値を子宮腔長別に比較すると各平均値はほぼ平行関係を示した。これらの平均値より低く凝固すれば卵管疎通例は増加し、月経後に人工流産後と同程度に凝固すれば子宮腔は狭くなった。1回の凝固による不妊成功率は月経直後に於いて91%であるが、人工流産後に於いては57%であった。人工流産後の不妊率は現在でも80%程度であるから、これを高めようとして550mA、C120度まで上げて若干の効果はあつたが再び次の月経に影響したので39年以後は卵管角と電極の形の適合に注意した。従来円形電極による不妊率は月経直後が高く、また人工流産後の卵管角に対して低率であるが、常に広い卵管角と狭い卵管角の疎通例が

残った。従って前者には鈍角形、後者には鋭角形の同一表面積の電極を使用して両者の接触に注意した結果、第2回目の凝固後の疎通例は減少した。

(2)凝固不妊手術後の妊娠は外妊の可能性があるので術後の造影法に際し、卵管の攣縮を予防することには切実な意義を感じた。造影法は20% Moljodol, 70% Endografin を用いて約180~200 mmHg で行なった。180 mmHg で卵管に疎通を認められなかった症例が後日妊娠したので、同様の症例に造影法を行なう前に鎮痙剤を投与しほぼ同圧の写真と比較すると、10例中の8例に卵管の疎通がみられ、2例では200 mmHg によっても疎通を認めなかった。

従来、卵管角凝固不妊手術に2年以内の外妊例の報告が多かったのは造影法の大部分が術後2年以内に行なわれており、従って攣縮によって見逃された卵管の疎通例が多数であったことを示すものと思われた。

## 2. 子宮卵管造影とクロモラパロスコピー

山本 浩, 久布白兼和,  
林 茂, 落合 寛,  
長田 宏, 山本 豊作,  
高橋 正敏, 丸山 浩,  
(川崎市立病院産婦)

昭和38年1月より昭和42年6月迄に当院産婦人科で行なった腹腔鏡検査(ラパロスコピー)は283例に達した。検査の目的は産婦人科領域の診断にあるが、不妊症領域にも広く利用できる事は度々報告してきた。今回は主として卵管の疎通性すなわち卵管因子の検索を目的とした39例につきラパロスコプ直視下においてインジゴカルミン使用による卵管色素通水(クロモラパロスコピー)を施行し、H. S. Gや描写式卵管通気法との関係、興味ある症例の供覧を行なった。

H. S. Gとクロモラパロスコピーでは両者の診断が合致せるものが最も多かったが(21例)、逆の不一致例も11例あった。その中ではH. S. G両側不通過と診断した中の2例はクロモラパロスコピーでは両側に、4例は片側に通過性の認められた。描写式卵管通気とクロモラパロスコピーでは前者で正常型のもはすべてに後者で色素排泄を認めたが、閉鎖型15例ではクロモ両側通過5、片側通過4、両側不通過6例とばらつきが多かった。

症例としてはH. S. Gで通過性良好と診断し後に妊娠した例、疎通性障害ありと診断し、クロモラパロスコピーで色素排泄良好で後に妊娠したもの、H. S. Gで尿管像著明で疎通性判然としないもの、或は典型的な Hydrosalpix の症例につき供覧した。

なおH. S. Gでも通気曲線でも通過性良好と思われ、

A I Dを10数回うけて妊娠しない症例も本検査で広範囲の癒着を認め、通常の卵管検査だけでは不十分の場合のクロモラパロスコピーの価値、必要性を強調し、治療指針を確立する上にも重要な武器であると考える。

## 追加

大阪医大 浜田春次郎

わが教室においても腹腔鏡を用いて種々の検査をしているが、卵管疎通性、出血、腫瘍形成等に直視できる利点がある。クロモラパロスコプも応用している。その成績については追って発表する予定である。

## 3. 描写式子宮卵管造影法の描写曲線の成因について

藤森速水, 山田文夫, 森村正孝,  
杉本修一, 川口貞之, 岩田汎夫,  
(大阪市大産婦)

194例の描写曲線について各波形を6型に分類し、一方レ線像から卵管疎通性の分類を行ない、両者の関連よりその描写曲線の成因について検討した。

まず閉塞例については、76例中9例が閉塞型描写曲線を示さず、これらは、卵管溜水腫及び脈管像の合併を伴うものである。片側疎通例は一般に高い平均圧を呈するが、一方溜水腫を合併するものは低い平均圧を呈している。この平均圧と卵管からの造影剤の腹腔内落下時間との関連には一定の傾向を認めない。両側疎通例では大部分が低い平均圧を呈し、腹腔内落下時間も短い所に分布する。平均圧が高くなるにつれ腹腔内落下時間も長くなる傾向がみられる。

定常流に限定される Poiseuille の定理を卵管にあてはめて、子宮卵管造影法の描写曲線の平均圧から直径を計算し比較検討する場合片側疎通卵管の直径が両側疎通卵管の直径より大きい結果になるが、このことは片側疎通例の既往感染症に照らし合わせると矛盾する。この検討も今後さらに続けたい。

## 4. 各種薬剤の描写式子宮卵管通水法の描写曲線に与える影響について、特に性周期及び性ホルモンとの関連性について

藤森速水, 山田文夫, 森村正孝,  
杉本修一, 川口貞之, 岩田汎夫,  
(大阪市大産婦)

卵管筋の運動機能は自律神経系によって支配或いは調節されていると考えられ、このことより各種自律神経剤の投与は卵管筋の運動機能を変化させることが推測される。又性ホルモン或は性周期により子宮卵管筋の薬剤に対する感受性が変化することも報告されている。これらを臨床的に観察する為に我々は描写式子宮卵管通水法に

て、正常型及び高圧型を呈する症例に対し各種薬剤を投与して、描写式子宮卵管通水法の描写曲線に与える影響を検討した。

性周期及び性ホルモンと卵管疎通性の関連については初圧、平均圧について検討した結果卵管疎通性は低温期の方が高温期に比べ良いこと、エストロゲンは通水圧を低下させ、プロゲステロンは高める事が想像された。

次にオキシトシンについてはエストロゲンが子宮卵管のオキシトシン感受性に重要な意義をもつことが証明された。

中枢性神経遮断剤クロールプロマジン、副交感神経遮断剤ブスコパンについては共に通水圧下降の傾向を示したので機能性閉塞と器質的閉塞の鑑別法の一つになると考え、我々は描写式子宮卵管造影法施行時にこれを用いている。

又交感神経刺激剤アドレナリンによる描写曲線の変化にはエストロゲンが大きな意義をもっと考えられた。我々は更に以上のことと自律神経系との関連について検索を加える為に薬効的自律神経機能検査法を施行し上田氏分類を行なったが一定の関連を見出しえなかった。

#### 質 問

林 基之(東邦大)

描写式通水曲線とホルモンや各種薬剤との関係は重要であるが、この曲線の変化の本態に対し、子宮因子を考慮に入れる必要はないか。

#### 回 答

森村 正孝(大阪市大)

子宮卵管角括約筋が描写曲線に与える影響は大きく、その起原については文献的には Rubin は元来子宮筋であるとの説を立てているが、我々も実験結果よりこの説を取りたい。

#### (紙上) 造影剤別による子宮卵管造影法所見の検討

大野虎之進, 池内正光, 山口禎章

(慶大産婦)

子宮卵管造影法のうちで最も重要な事の一つに使用する造影剤の問題があるが、我々は油性造影剤として以前より moljodol を使用し、最近はこのグリセリンの部分をエチルアルコールに置換えた lipiodol U.F を使い、また水性造影剤としては、主として Endografin を使用し、ウロコリン系の Salpix を多数例使用してみた。そこで我々は昭和42年6月より8月まで2カ月間に不妊の訴えて慶応病院産婦人科に来院し卵管造影と描記式卵管通気を行なった約400名中、20% moljodol lipiodol U.F, 70% Endografin を使用したものを無差別に夫々50例づつ選出し、種類による、影像の変化、長所と短

所、描記式通気との不一致率等を比較検索した。その結果子宮卵管の位置や大きさ、撮影時のX線条件、術者のテクニック等によって一様に論ぜられないが、傾向として、

1) 陰影の鮮明度は moljodol, Lipiodol U.F はほとんど変わらないが Endografin はやや劣る様に思われる。

2) 注入時の疼痛は moljodol が一番強く他は変化ないが、Endografin は、多数例に腹膜刺激症状があり、下腹痛、一過性の発熱等を呈する様である。色々な面で Lipiodol U.F が副作用が一番少ない様である。

3) 卵管疎通性の程度及び骨盤内臓器の癒着の診断の参考として残像撮影は絶対必要であるが(我々は油性剤では24時間、水性剤では10分後) Endografin は非常に拡散、排出及び吸収が速い為残像撮影が不明瞭な事が多い。

4) 種々の技術的な面もあるが、描記式卵管通気法との不一致は moljodol で6例(12%), Lipiodol U.F で5例(10%) Endografin で2例(4%) と Endografin が一番少なかった。

又、我々は水性剤である Salpix を使って子宮卵管連続撮影を行って比較検討してみた。Endografin より粘稠度が高いので、水性剤の欠点を補っている様であったが、注入時、疼痛がかなり強い様である。

#### (紙上) 卵管不妊に於ける治療通水の検討

飯塚 理八, 池内 正光,

大野虎之進, 山口 禎章

(慶大産婦)

昭和38年11月より昭和40年12月迄に慶応病院産婦人科卵管検査室に於いて子宮卵管造影法及び描記式卵管通気法を施行せるものは約3,200例でこれらのうち卵管閉塞及び反復通気治療(遮断剤等使用により機能的障害を除く)によっても疎通性の改善の見られぬ器質的障害例288例(約9%)に対し反復治療通水を行なった。

このうちアンケート、カルテ、面接等により妊娠を確認し得たものは35例で妊娠率は約12.1%であった。

治療通水の方法としては薬剤として抗生物質、副腎皮質ホルモン、酵素製剤の3者を10~20mlの生理的食塩水に溶解し、ヒステロによる閉塞及び障害部位と注入時の抵抗の発現状態により注入量を決めた。

通水施行例288例を原発性及び続発性に分けて見ると232例と56例で約4:1の割合で通気のみ施行例の3:1に比べ原発性のものが多い。しかし妊娠例から見ると両者ほぼ同率であった。

次に年令と不妊期間では25~35才迄が最高で通気のみ

施行例と同様であったが不妊期間ではその%以上が4年以上で通気のみ施行例のその年数が3年未満であったのに比べ差が見られた。

既往症は約半数に認められそのうち結核疾患が占める割合は60%で以下虫垂切除後の腹膜炎の順となり通気のみ施行例と同様であった。

既往手術では通気のみ施行例では子宮内容除去術、虫垂切除術の順となっていたが、通水例では虫垂切除術が最も多く約50%に見られ以下附属器切除、子宮内容除去術の順であった。次に治療の効果を通水前後のヒステロより判定すると、両側疎通良好及び両側閉鎖群では殆んど変化は見られず、両側障害が一侧良好に移行したものが多数見られこのうち妊娠例も多く見られたが通気法、造影法共閉鎖を示したものでは妊娠は見られなかった。

## 5. 人子宮内膜の電顕的研究

小前 由雄 (札幌大産婦)

今日迄子宮内膜の形態学に関しては幾多の報告があるが月経全周期を通じて内膜被覆上皮及び腺上皮の各々について報告したものは少い。中でもいわゆる剥脱再生期についての所見はわずかに Nilson 等がその腺上皮において Inactive Endometrium と、又樫木が同じく腺上皮に関して月経4日目の所見を報告するのみである。演者は先人のすぐれた業績に加うるに以上の観点より内膜を被覆上皮及び腺上皮の各々について電顕的に観察した。

実験材料及び方法。札幌医大産婦人科を訪れた患者のうち各種検査にて正常周期を有する年令28才から35才迄の成熟婦人を選び光顕的に誤りがない事を確認した。固定は1%オスミウム酸、アセトン系列脱水、Epon 包埋、酢酸ウラニール、鉛の二重電子染色。観察及び撮影は日立 H・S-7 型電顕使用。

観察所見。剥脱再生期。

月経第1日。被覆上皮では micro-villi に乏しく、細胞質突起もみられない。細胞質内は豊富な E. R. でしめられ、大形のは滑面小泡体、小形のは粗面小泡体が多い。糸粒体は大型であるが膨化するものが多く、cristae は少く明るい感じがする。一方腺上皮では micro-villi が豊富である。核には大きな変化はない。月経4日目になると被覆上皮、腺上皮共に更に E. R. が拡大し空泡化を思わせる所見である。増殖期については被覆上皮では、その遊離縁には発達の悪い細胞質突起がみられるのに反し腺上皮では豊富な micro-villi を有する。細胞全体では腺上皮の方が細長形を呈する。分泌期になると被覆上皮では糸粒体を取りかこむ E. R. が特長的所見であり、一方腺上皮では細胞遊離縁に向って舌状の細胞

質突起及びその細胞質内には、豊富な glycogen 顆粒、又核内にはいわゆる N. C. S (Nucleolar channel System) の存在がみられた。月経期における細胞質内の粗面、及び滑面小泡体の著しい発達及び分泌期における腺上皮核内にみられた N. C. S の存在が本研究の興味ある所見である。

追加

林 基之 (東邦大)

子宮内膜における分泌期核中の Nucleolar channel System の出現については昨年ストックホルムにおいてのシンポジウムでアメリカのクライマンが報じているが、この本態、特に化学的性状が何であるかは卵着床に対し重大であると考えられる。

## 第2群

### 6. 侏儒症に関する細胞遺伝学検索並びに掌紋検索

西島義一、長田昭夫、井奥郁雄 (鳥取大産婦)

当大学外来には短軀を訴えて来院した患者は既に800例以上に及び内科などと共同で種々検索を行なっているが、今回は昭和40年7月から42年6月まで2年間当外来を受診し細胞遺伝学的検索及び皮膚紋理的検索を行なった110例中、女性侏儒症例につき若干の知見を得た。

満6才から24才まででその内訳は5例が Turner 症候群で染色体45の XO 型、drumstick, O、性染色質は口腔、膣共10%以下、他の侏儒症は下垂体性5例、甲状腺性2例、正常短軀2例、未だ原因が判明しないもの3例あるが、何れも染色体46で XX 型、drumstick あり、性染色質も10%以上である。

皮膚紋理では Turner 症候群を除いた侏儒症は指頭隆線数、a-b 間隆線数、a-t-d 角度共に正常婦人との間に差は認められないが、Turner 症候群では何れも高値を示している。指紋型は正常婦人に比べ渦状紋の多いのは Turner 症候群、少ないのは侏儒症、乙種蹄状紋では多いのが侏儒症、低値は Turner 症候群、甲種蹄状紋及び弓状紋は何れも低頻度である。その他 Turner 症候群患者は、父親30才前後、母親24才前後に生まれているが、侏儒症には一定性がない。生下時身長は両者共殆んど45cm以上であるが、生下時体重は侏儒症 (Turner 症候群を除く) では一般に未熟児が多い。又親が我子の短軀に気付くのは小学校時代が一番多い。女性侏儒症患者は当外来の0.3%を占め、Turner 症候群は侏儒症18例中5例、27%にも及ぶ。蛋白同化ホルモン、甲状腺剤などによる治療で身長は伸びるが日本人標準平均にはなお及ばない。特に Turner 症候群では最終身長は140cmを越えない。人間の場合 XO 型女性は殆んど不妊である。然し卵原細胞に分化する際、XX 卵原細胞が多数出

来ればXO女性でも受胎可能である。現在ではこれは不可能である故に社会的にも肉体的外観でも女性として取扱われている Turner 症候群患者を生産成熟女性の特徴的体型にしてやるのが先決の問題である。

#### 質問

山口 光哉 (慶大)

侏儒症に対する染色体分析を末梢血培養法によって行った由、他の臓器、組織でも併せて行ったか。行ったらその所見を。

ことに Turner 症候群についてはモザイクの例が多いので注意を要する。

#### 質問

会田 隆一 (新大産婦)

下垂体性コビトの症例の年齢は何才か。子供であるとするれば、診断に特別の方法を用いたか、普通のホルモン検査では青春遅延と下垂体質コビトの鑑別は不可能と思う。

#### 回答

井奥 郁雄 (鳥大産婦)

1. 末梢白血球培養法によった。
2. 本学内科にて種々検査の結果診断された症例について染色体分析を実施した。

#### 7. xx/xy Klinefelter 症候群の一例

酒徳治三郎, 岡田謙一郎,  
吉田 修, 小松 洋輔,  
高山 秀則 (京大泌尿器)

33才外観上の性は男子。主訴は7年間の不妊。生下時の父母の年齢は共に20才。同胞1名(生後間もなく死亡)。身長172cm, 指極間184cm。女性化乳房, 倭小睾丸を認め, 睾丸組織像は, 精細管の萎縮, 硝子化があった。尿中17-KS 6.1~7.85mg/day 尿中ゴナドトロピン48単位以上/day, Sex chromatin 陽性, 性染色体構成XX/XXY mosaicismであった。

#### 8. N<sub>2</sub>O-insufflation 法について

松田 正二, ○清水哲也,  
岸本彦三郎, 八条誠治,  
(北大産婦)

ルビンテストは子宮卵管造影法や通水法などにくらべて感染の危険も少なく, 外来で手軽に実施できるすぐれた卵管疎通性検査法であるが, 使用するCO<sub>2</sub>は刺激性にとむため通過性のよい症例では, しばしば腹痛などの症状を訴え, またこのような刺激性のためにひきおこされたと考えられる卵管スパズムなどの所見をえること

がある。一方, 脳神経外科領域で脳室造影のさい空気を用いると頭痛などの刺激症状がつよいが, 麻酔用笑気ガスを使用すると好結果がえられることより, CO<sub>2</sub>のかわり笑気ガスを用いる N<sub>2</sub>O-insufflation 法を実施したのでその成績を報告する。実験方法は笑気ガスを減圧装置により4気圧に減圧, これを耐圧ゴムによりアトムM-10卵管通気装置に接続使用した。通気圧は200mmHg以下とし, 通気量は分時流量30mlとした。なお, ガス栓塞の危険性については, 特に基礎的検討として Absorption Constant の比較をおこなった。37°Cの血液に対する吸収係数はCO<sub>2</sub> 0.488, N<sub>2</sub>O 0.412で実用上, 両者にほとんど差がないことを知った。通過性をみとめた20例中, 軽度の腹痛を訴えたもの1例で, この点は, 約半数に腹痛を訴えるCO<sub>2</sub>法に比してとくに有利であった。

またCO<sub>2</sub>圧送下, いわゆるスパズム型と称せられる初圧亢進型を示したものの7例にN<sub>2</sub>O圧送をこころみたところ, 5例は正常通過型であった。このように溶解係数に差のないこと, CO<sub>2</sub>にくらべて腹痛などの苦痛の少ないこと, さらにはまた初圧異常亢進型の比較的少ない点より, 本法は卵管疎通性検査法として臨床的に有用性が高いものである。

#### 9. 不妊診断に対する腹腔鏡の応用, 特に子宮内膜症の診断について

西村敏雄, 杉本 修, 森 崇英,  
中堀 等, 横山重喜, 中部普行,  
本橋 享 (京大産婦)

診断的腹腔鏡検査の婦人科領域, なかんずく女性不妊診断の適応には次の如きものが考えられる。① 卵管閉塞や癒着性付属器炎の形成手術適応の決定。② 内分泌異常特に無月経時の卵巣所見。③ 骨盤内子宮内膜症。④ 内性器結核。⑤ 原因不明の女性不妊。

我が教室において, 過去9カ月間に不妊患者48例に対し腹腔鏡検査を行ない, 癒着性子宮後屈症14例中10例に骨盤内子宮内膜症を確認した。このうち9例は開腹術により組織学的に内膜症を確かめた。

骨盤内子宮内膜症所見は, 急性期にあっては子宮後壁より仙骨子宮靱帯, 広靱帯後葉や直腸にかけて, 散発性に赤褐色をおびた小さな隆起として認められ, 時にそれらの場所に膜様癒着を伴ったり, ダグラス氏窩に血性腹水を認めたりする。これが次第に慢性化すると, 同じ場所に青黒色を呈する腹膜嚢胞を形成したり, 非常に強い線維性癒着が, 子宮, 付属器, 直腸に及び, 相互に一塊となった像が見られることがある。



これらの代表的な所見をスライドで供覧する。

骨盤内子宮内膜症の診断は、病歴や触診によっても正確を期することは難かしく、従来は術中所見および術後組織所見によって発見される例が多かった。しかしながら腹腔鏡検査によれば、比較的容易に術前診断を確定することが出来、炎症癒着とはその特異的な所見により鑑別も容易である。更に卵管の通過性や周囲癒着の程度により、手術の予後を術前に或程度予測することも可能である。

今回はエンドメトリオージスに限った症例を供覧したが、一般に不妊治療のための卵管、卵巣や子宮の形成手術の適応の決定には、危険が少なく、かつ内性器を詳細に観察できる点において、ラパロスコピーは、クルドスコピーに勝るものである。

#### 追加

林 基之(東邦大)

ラパロスコピーは最近欧州で盛んになってきたが1946年アメリカのデッカーが発明したグルドスコピーはラパロスコピーの改良として実施されたもので、むしろ操作は簡単であるが、症例を選ばないと副作用(例えば出血や気腹症等)に悩むことになる。従ってラパロスコピーが万能というのではなくて臨床的に症例を適切に選択することが重要で両者相助けて、診察に寄与すべきであると思う。

#### 追加

落合 寛(川崎市立)

最近4年半に私共は283例のラパロスコブ検査を行った。その中で卵巣やダグラス窩等の骨盤内エンドメトリオージスも10例近くあった。演者の申されたようなエンドメトリオージスによる癒着性子宮後屈症手術例も数例あり、うち1例は術後妊娠した。

### 10. 腔電位記録の卵巣機能および排卵時期の診断への応用(第1報)

国本 恵吉, 北条昌知  
(岩手医大産婦)

腔電位(EVG)の卵巣機能の診断への応用は、すでに諸家によって報告されているが Parson, Mozden らの発表している EVG測定装置と電極を別個に改良試作し、それによる臨床応用の可能性について種々検討を行い、排卵時期の推定に応用可能であることを認めた。対象は、不妊患者30例を用い ZnSO<sub>4</sub> 液と亜鉛からなる不分極電極を腔内に挿入し、一方は恥骨結合上部に装置し、polyrecorder に接続し約10分間描記させ、曲線を分析した。

月経周期各期の曲線の特徴を例記すると、

1. 月経期及び月経直後では-20 mV から-15 mV の幅を有する比較的平坦な曲線を描く。

2. 排卵前期では、initial potential は通常 Electronegative で、幅は-18 mV から+15 mV で、約20分後に+30 mV の高さで平坦となる。この曲線は平均2~3日程持続する。

3. 排卵期、この期の曲線は、Electropositive が特徴で、幅は+10 mV から+20 mV を示す。しかしこの期の持続期は短い。

4. 排卵後期、再び排卵前期の曲線は近くなる。

5. 月経前期、月経が近づくにつれて、再び比較的平坦な Electronegative の曲線になる。

6. 更年期、月経期と同じ曲線を示し、幅-20 mV から-15 mV の幅を有する。

7. 無排卵、electronegative の曲線を示す。

8. 薬剤投与による影響、黄体ホルモン投与によって、排卵期の曲線が、排卵後期の曲線に近い曲線となることから、EVGによって薬剤投与の影響を観察することができる。

私共は、更に検討を加え、卵巣機能判定の方法として、EVG測定法を完成させたいと考えている。

#### 質問

東条 伸平(神大産婦)

腔電位の変化をおこす最も主要な因子は何であると考えるか。

#### 回答

北条 昌知(岩手医大)

排卵期の典型的腔電位等に影響する因子については更に例数を増した後、検討したい。

### 第3群

#### 11. 当科不妊外来における妊娠例の検討(第3報)

松本 清一, 五十嵐正雄, 佐藤 恒治,  
久保 洋, 神岡 順次, 伊吹 令人,  
品田 孝夫

(群大産婦)

私共はさきの第9回不妊学会総会において当科不妊外来開設以来7年間の不妊患者のなかで妊娠に成功した158例のうち比較的よく調査し得た132例についていろいろな面から分析して報告した。その後約3年を経て妊娠例は更に158例を数えるに至ったので、その成績を検討して報告する。今回の調査では不妊期間は1年から12年に及んでいるが、不妊期間が8年以上のものでは妊娠に成功した例は極めて少くなっている。当科不妊外来に初診して以来妊娠するまでの期間を調べてみると、妊娠例の



大部分は2年以内に妊娠していることが判る。妊娠成立の動機については前回と同様検査や指導後或いは治療後経過観察中に妊娠したり、Rubin test や HSG 直後にかなりの例が妊娠していることが判る。一方卵管狭窄や閉塞例に対する Prednisolone + Streptomycin, 或いはキモターゼによる通水療法や卵管形成術での妊娠例は前回の報告時よりは多くなっているものやより少く卵管因子とくに卵管閉鎖治療の難しさを示している。ホルモン療法中の妊娠例は前回の報告時よりも成績の特に顕著な向上を示している。今回の成績で目立つことはまず premarin 錠によるハネカエリ療法が極めてよい成績を示したこと、HCG或いは gestagen 剤による黄体期補充療法の成績がよいこと、更に無排卵周期症や無月経症に対する clomiphene citrate による妊娠成功例の著増である。更にHMG療法では3例が妊娠しているが、この3例はいずれも重症の第2度無月経症であり今後の重症無月経症に対する治療成績の改善を示唆するものである。

#### 質問

村杉 浩(神大産婦)

家庭の事情などで、結婚後しばらく避妊を行なうものが多いが、この場合の不妊期間はどのように計算するか。

#### 回答

品田 孝夫(群大産婦)

避妊を行っていた場合は、それを中止した時から計算している。

#### 質問

楠田 雅彦(九大産婦)

不妊婦人が治療によって受胎した場合、早期流産を起しやすいという事実についての先生の御見解をお教え頂きたい。

#### 回答

品田 孝夫(群大産婦)

不妊症の妊娠例に早期流産の多い原因は不明である。

#### 追加

品田 孝夫(群大産婦)

男性の検査については当院泌尿器科で出来るだけ全部の患者に行なってもらっているが、出来ない場合のみヒューナーテストを行なう。

### 12. 不妊症患者の治療成功例についての考察

橋本 清, 田中良憲, 吉田俊彦,

○石川 紘, 赤木 肇

(岡大産婦)

昭和36年11月より本年5月迄に岡大婦人科ホルモンセ

ンターを受診した患者は3,300名で、うち不妊症患者は1,402名であった。これらのうち原発性不妊120名, 続発性不妊30名に妊娠の成立を見た。但し、原発性不妊は不妊期間2年以上, 続発性不妊は3年以上とした。これら150名を中心に種々の検討を試みた。

原因の分類で問題となる卵巣因子は、基礎体温、クーパーマン分類の他、各種検査により、原発性、続発性卵巣因子および不明群、又男性因子の精子減少症は2,000万/mlとして分けた。更に子宮因子を頸管、体部に分類した。この結果原発性不妊症では卵巣因子、子宮因子、卵管因子の順で、又続発性不妊では子宮因子、男性因子、卵巣因子の順で妊娠を見た。なかでも続発性卵巣因子、頸管因子を原因とするものが、総合的に見て高率であった。

これら妊娠例と不妊期間、受診期間、年令との関係を検討したが、不妊期間にはばらつきが大きく、一方妊娠迄の受診期間は1~1.5年迄に集中している。これらの点から考えて不妊の長短に拘らず、受診すれば、比較的短期間で妊娠し得ると思われる。

次に不妊の原因と受胎周期に行なわれた治療との関係を検討してみたが、卵巣因子に対するホルモン治療は、これを原因としたもの49例中37例に効果あり、卵巣楔状切除の7例の成切例と合わせて治療の中心をなしている。又子宮因子に対しても効果が見られる。特に頸管因子に対するエストリオール治療の成功率は高い。この他卵管因子に対する薬物通水法もかなりの効果が見られる。ルビン、ヒステロザルピンゴグラフィを検査目的で行なった同周期に妊娠したものが8例あった事は興味をひく。ホルモン治療の内容については、続発性卵巣因子に対するHCG、サイロイド、コルチコイドの効果が高かった。以上妊娠成功例について簡単に検討内容を述べた。

### 13. 当教室、不妊症センターにおける妊娠成功例の統計的観察

酒井 潔, ○水元修治,

美馬一雄, 田中昭一,

(私医大産婦)

不妊症診療の究極の目的が、妊娠成功にある事は言うまでもないことである。しかしながら不妊の原因を探究し得て、その原因を除去しても毎常妊娠が成立するとは限らない。

これは不妊の成因が複雑多岐に亘る諸要素を含むからである。従って不妊症の診療に際しては、系統的検査と治療体系を確立することが必要である。かかる観点より、我々は原因の分析と妊娠成功例との関連性を中心と

して考察を加えたので報告する。

対象は昭和37年5月1日より昭和42年4月30日までの5年間に不妊症センターを訪れたもののうち、系統的検査を行なうことが出来なかったものを本調査より除外した。この症例が986例である。

調査成績は、まず結婚年齢に関しては、受診後の妊娠成功例（以下これを妊娠例）と妊娠不成功例（以下これを不妊群）の分布では両群共20～28才までが大部分で差異はみとめていない。一方不妊期間では5年以内に受診したものに妊娠群が多く、77例中の妊娠群中65例を占めている。

次に既往検査では、HSGが最も多く46.5%、次いでBBT測定25.9%、内診のみ23%の順となり、比較的簡単に行ないうる精液検査が4.2%にしかすぎないことは、近年男性不妊が増加する傾向にある点からみても、問題となる点である。

又続発性不妊中最終既往妊娠が人工妊娠中絶のものが約半数を占めている点も問題であり、実際診療にあたって、HSGで両側卵管閉鎖をしばしば経験するところである。

最後に妊娠成功例の原因別にみた調査ではHSGのあとに妊娠したものが、463例中53例（11.4%）と圧倒的に多く、不妊症受診後、原因の系統的検査を行なっているうちに妊娠した、いわゆる無治療群が、25例（12.1%）であり、本来の治療に相当するホルモン療法は97例中20例（20.6%）AIDは42例中19例（45.3%）通水薬物療法が40例中8例（20%）、手術21例中5例（23.8%）AIH26例中4例（15.4%）となっている。

#### 質問

大山 典夫（熊本）

不妊期間1年未満と云うのは、不妊症に入れてよいか。

#### 回答

水元 修治（札幌大産婦）

原則としては原発性不妊は2年以上経過したものであるが、1年たったものを入れたのは例外で、検査により、器質的な不妊因子をみとめたものである。

#### 質問

品田 孝夫（群大産婦）

男性因子の内で頭脳労働者の率が非常に多いが、肉体労働者よりも頭脳労働者の方が受診率が高いと云う事はないか。

#### 回答

水元 修治（札幌大産婦）

調査対象は都会のものが地理的關係より、大となるが、頭脳労働者の方が不妊症を多くみとめるといふのは、一般に云われていることであり、我々の統計と直接

関係づけている訳ではない。

#### 追加

水元 修治（札幌大産婦）

フナーテストのスクリーニングとしての意義。我々のところでは精液検査は主に泌尿器科で行なっているが、来院しないものに、コンドーム採取法又はフナーテストを行なっている。しかしフナーテストをスクリーニングとして使用していない。

#### 質問

高嶋 達夫（国立小児病院）

ホルモン療法の成功率については20才～25才前後の不妊症において効果が著しいという統計をもっており、30才以上のホルモン療法は意にまかせぬものである。従って年齢別、少くとも二段階程度に分けてのホルモン療法の成功率を区別することがのぞましいと考える。

#### 回答

水元 修治（札幌大産婦）

若い年齢にホルモン療法成功例が多いという傾向はみとめられる。

したがって年齢別段階分類は参考になると思う。

#### 追加

高嶋 達夫（国立小児病院）

男性検査が4.3%と云うのは余りにも少ないので、この場合スクリーニングテストとして Huhner 試験を重視すべきと思う。

#### 14. わが教室不妊外来に於ける統計的観察

小島 秋、浜田春次郎、西川 潔、

○大田 尚司、星本 幸男、内藤 啓三

（大医大産婦）

昭和38年6月末不妊外来を設けて以来4年を経過した故、今後の治療方針並びに反省の資料とする為、年次の推移の統計的観察を試みた。

不妊外来患者数は989で総外来患者数の5.79%、うち不妊期間2年以上の不妊症は595名3.48%で年々増加の傾向が認められる。不妊外来患者の妊娠は125名12.6%、不妊症の妊娠は67名11.3%で年次的には65年迄増加66年に於て減少を認め、不妊外来延べ患者数は年々増加の傾向を認めた。

年齢分布では、不妊外来全体、不妊症共に25～30才にピークを認め、共に31才以上のものが年々増加の傾向を認めた。

不妊期間は、原発、続発に分けて見ると、2年以内に不妊外来を訪れるもの原発性約1/3、続発性約1/2であり、不妊症に於ては原発では2～3年にピークを認め、年次的には4年以上に増加の傾向がある。又続発では3～4

年にピークを認めるが年次的には不妊期間に関係なく増加の傾向がある。

B B T に於ては2相型は著変なく、1相性に於て不妊外来は年々増加、不妊症では65年迄増加66年に於て減少している。

既往症としては、結核の大部分が不妊症で婦人科開腹術を受けた者が年次的に増加、妊娠率の低下をもたらしている。

検査は年次的に増加、即ち、H S G、Huhner test、頸管粘液検査、子宮内膜検査、自律神経機能検査、ホルモン定量等が急激に増加している。

不妊原因は、検査の充実と共に変わり、子宮因子としての発育不全が減少、内膜因子の増加、卵管、排卵因子も共に増加しているが頸管因子は3~4%である。

Hormon Kur は、2相性では単独療法が増加、1相性では、PMS、HCG療法、Kaufmann療法が増加して来た。

妊娠原因分類においては、B B T指導のみ、H S G施行後等は年次的に変北なく、Rubin、Hydrotubation後の妊娠が65年より増加、各種検査とHormon Kurを行った後の妊娠は65年まで増加、66年において減少を認めた。

#### 質問

安部 徹良(東北大産婦)

不妊原因として子宮性不妊がかなりの頻度に見られているようであるが、子宮発育不全、子宮位置異常でも妊娠することは屢々経験される。子宮性不妊と診断した根拠如何。

#### 回答

大田 尚司(大医大産婦)

不妊症の原因分類に於ける子宮因子のうち、子宮発育不全がスライドではかなりの%を占めているが、これは1963~1966年迄の合計を示し、1963~1965年の前半迄は不妊外来に於ける検査が充実していなかった為で、発育不全を不妊因子と考えたのは、排卵因子、卵管因子、頸管因子などを除いたものである。近年検査の充実と共に子宮内膜因子が増加して来ており、子宮発育不全は減少して来ている。又子宮位置異常が因子となったものは、これ以外に原因の考えられなかったものである。

#### 15. 当院不妊外来における妊娠成立例の検討

三谷 茂、中嶋唯夫、柳下 晃、○島田 清、  
柄沢和雄、加口直衛、足立康弘、吾妻 博、  
堀江 糾、川嶋正也、遠藤正枝

(日赤本部産院)

対象は国際産婦人科学会の定義に従い、2年以上の不

妊期間を認めた婦人で、昭和40~41年の2年間に当院不妊外来を訪れた、829例中3回以上通院し、不妊統計の対象として集計し得る652例に就いて、原発不妊、続発不妊のうち人工妊娠中絶後の不妊を特に独立せしめて検討を行なった。なお両年度にわたる症例は重複させず単一例としてある。原発不妊、続発不妊夫々、379例、273例である。妊娠成立例は原発不妊91例、24.01%。続発不妊(人工中絶既往例を除く)、170例中43例、25.29%、人工妊娠中絶後不妊103例中28例、27.18%である。このうち流産或は外妊に終わったもの夫々5.50%、11.63%、14.29%となり、修正値夫々22.69%、22.35%、23.30%が挙児或は妊娠8カ月以降の経過良好例である。

妊娠成立の関連ありと思考された因子をみるに、原発不妊群で、月経異常の改善39例、卵管因子の改善41例、子宮腔部ビラン治療6例(1例卵管因子の改善と重複)、頸管粘液の改善4例(重複1例)、子宮位置矯正術1例、精液異常の改善7例、指導のみ5例、不明2例である。続発不妊についてみると、月経異常の改善11例、卵管因子の改善18例、子宮腔部ビラン治療2例、頸管粘液の改善3例、子宮位置矯正1例、精液異常改善1例、指導のみ7例、人工中絶後不妊では月経異常の改善9、卵管因子の改善10例、子宮腔部ビラン、頸管炎治療各1例、頸管粘液の改善4例、精液異常の改善1例、指導のみ4例、不明1例である。不妊統計上からみたこれ等症例の検討を試みた。

#### 16. 男子不妊症の統計的考察

李 熙 永(Seoul 大泌尿器科)

Seoul 大学校医科大学泌尿器科学教室において、1955~1966年の12年間に取扱った、男子不妊症患者は431例にのぼり、外来患者に対する1.7%を、同男子患者の2%を各々占めている。これを年次的にみると1955年の2.3%は1966年の22%と約10倍もその発生頻度が増加している。

不妊患者の平均年齢は35.8歳であり、配偶者のそれは32歳である。彼等の不妊期間は、平均9年であり、職業においては頭脳労働者よりも筋肉労働者の方が多いが、不妊原因とは直接関係がない。

不妊症の原因と思われる既往症を挙げてみると、淋菌性副睾丸炎、辜丸発育不全、精管切除術後の復元手術希望者、結核性副睾丸炎、非特異性副睾丸炎、精路の外傷、類宦官症、停留辜丸、精系静脈瘤、流行性耳下腺炎、血精液症、陰囊水腫、精管欠如、Klinefelters syndromeの順に多い。

不妊症患者の精液検査結果から見た場合、無精子症が、50.8%、精子減少症が32%、正常精液であり乍ら健

康な婦人と一緒にいて3年中に妊娠できなかった例が9.7%である。

不妊患者を原因群別に分類すると、精子形成障害が一番多く、46.6%をしめ、精子通路障害は24.1%、精子活動力障害が11.6%である。ところが、原因不明は、全般的にみて31%にのぼる。

辜丸組織検査結果は germinal cell aplasia が48%でもっとも多く、germinal cell arrest が20%、generalized peritubular fibrosis 8%、occlusion or absence of efferent ducts が24%となっている。

#### 質問

高嶋 達夫(国立小児病院婦)

私共の統計では知識階級に男性不妊が多いが、ソウルでは農業関係の労働に従事する方が多い。その点どう考えるか。

#### 回答

李 熙 永(Seoul 医大泌尿器)

職業的に別に密接な関係はない。病院の診療対象に農業関係者が多いためと思う。

#### 質問

山田 文夫(大阪市大産婦)

不妊症で外来を訪れる時期が結婚後7~9年にピークをもつとの事であるが、日本ではもっと早く来院する。この間の差についてお考えを承りたい。

#### 回答

李 熙 永(Seoul 医大)

来院期間が2・3年おそいのは家族計画の啓蒙に由る所産と思う。子供の多いのも助け子供のいない方も助けるのが家族計画の趣旨である。

### 第4群

#### 17. Human Menopausal Gonadotropin (HMG) の無排卵性長期不妊患者に対する治療効果

赤須文男, 赤祖父一知, 炭谷治郎  
(金大産婦)

不妊を訴える患者の無排卵に対する治療の主流をなすホルモン療法は、従来より各種ステロイドの他 Gonadotropin (以下 G. と略) 製剤が用いられ、来ているが、従来の G. 療法は抗ホルモンの発現などの問題にも関連し、充分満足すべき効果を挙げていない現状である。

我々は、今回 Human Menopausal Gonadotropin (HMGと略) 製剤である Humegon を、主として、種々の排卵誘発法を行い排卵に成功しなかった難治と考えられる比較的長期の不妊期間を有する無排卵性不妊患

者を対象に、妊娠を主目的として1~3 Kur. (HMGは今回は等量投与法による) 使用し、従来のホルモン療法無効例にも有効なものがあつたことを認めた。その内、3例妊娠に成功し、いずれも正常分娩にて健康児を得た。

なお、投与前後における尿中ホルモンの変動から、Estrogen および Pregnanediol の増加傾向をみとめ、Pregnanetriol, 17-KS および 17-OHCS には一定の変動は認めなかった。

また、現在のところ軽度の下腹痛を認めた以外、著明な副作用を認めず、多胎妊娠はなかった。

#### 質問

楠田 雅彦(九大産婦)

PMS+HCG療法では満足な効果を挙げていないとのことであるが、実際のデータとして何%位か。私のところでは百数十クールに施行して約59%に誘発に成功している。結局PMSにしろ、HMGにせよ、その適応と投与のタイミングや量によって大きく左右されるものと思う。

#### 回答

赤祖父一知(金大産婦)

PMSにしろHMGにしろ、排卵誘発効果の有効率の問題は、適応とタイミングによるのは勿論であるが、今回、我々が報告したのは従来の Gonadotropin などの排卵誘発療法の無効であった症例のみを対象としたものである。PMS-G と HMG の排卵成功率の比較を今回は問題としていない。

#### 質問

品田 孝夫(群大産婦)

HMG の投与方法を1日2 A10日間の画一的な方法で行なっておられるが、これと排卵及び妊娠率が低率である事と何か関係があるのではないか。

#### 回答

赤祖父一知(金大産婦)

HMG 投与に関しては、勿論当教室においても、頸管粘液量、結晶形成および Smear Index を測定しながら行っているが、今回は等量投与による形式で、主として従来の Gondotropin 療法などにより排卵誘発に成功しなかった患者を対象とした成績で、卵巣性の疾患など確認出来たものも対象の内に含めているため低率なのではないかと思う。現在、その投与量、投与形式に関しては、頸管粘液量、結晶形成、および Smear Index を考慮して行っている。

#### 18. 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3報)

唐沢 陽介 (三楽病院産婦)

近 鶴次郎 (日本臓器製薬)

何種類かのステロイド中間代謝物質 (metabolic Steroid) を主成分とする製剤「メサルモンF錠」をいわゆる機能性不妊症患者の治療に用いると、かなりの妊娠例を見るという事実は、既に数多くの研究者によって経験され、我々も昨年度本学会総会において発表した。本製剤を投与すると、基礎体温曲線に特徴的な変化がしばしば出現すること、卵巣機能不全症と見做される患者の基礎体温曲線が時に改善されること等より、metabolic Steroid 投与が性機能系に対して何らかの作用を示し、ひいてはこれが妊娠の成立に寄与するであろうことは想像に難くない。しかし、かかる際における各種ステロイドの作用については不明の点が少くないのである。我々はこれ等の問題を明らかにするべく種々検討を行っているが、その成績の一部をここに報告する。

先ず卵巣、副腎を剔除した幼若雌性ラットに Desoxycorticosterone の Pellet を移植して生命を維持せしめつつ、各種 metabolic steroid を投与した。その結果は、Androstenediol, Androstendione では陰脂膏像に作用が認められた。しかるに、卵巣、副腎を有する動物に投与すると、Estrogen 作用を示すにもかかわらず、Dehydroepiandrosterone においてはこれがほとんど認められなかったのである。

次に機能性出血、続発性無月経等排卵を確実に欠除している患者にメサルモン錠を投与し、その前後における各種ステロイドの尿中排泄量を測定した。投与による変化は、投与前におけるステロイド排泄量の少ないもの程顕著であるが、いずれにしても患者のホルモン環境に何等かの変動があることが証明された。特に注目すべきことは、Estrogen 及び Pregnanediol の排泄量に変化が認められることであろう。

以上の如き結果から、metabolic steroid は、そのまま、或は生物学的活性の強い物質に転換された後に、性機能系に作用を及ぼすであろうことが強く推測されるのである。

#### 質問

小泉 浩吉 (群大産婦)

1. 機能性不妊症患者にステロイド中間代謝物質を投与した場合の妊娠率はいかほどか。
2. それによって妊娠した場合の妊娠異常、児の異常の有無。またある場合はその種類について。

#### 回答

唐沢 陽介 (三楽病院産婦)

1. 新生児の異常は現在迄のところ認められていない。但し、妊娠成立例中、早期に流産するものが相当数

ある。

2. 妊娠成功率は、適応決定の段階にあるため、明確に算出することは出来ないが、10%前後と考える。

#### 質問

品田 孝夫 (群大産婦)

私共はメサルモンFを排卵性周期の不妊婦人に月経第5日目より1日2錠20日間投与を行い3例の妊娠例を得たが、先生の所の多くの経験から、どのような症例にどのような治療方法を行うのが一番よいか。

#### 回答

唐沢 陽介 (三楽病院産婦)

本療法の適応については、未だ明確に決定する段階に至っていない。

#### 質問

己斐 秀豊 (慶大産婦)

1. 本剤服用後各種ステロイドの尿中排泄量の増加は一過性のものかどうか。
2. 尿中増加と臨床上有効であったかどうか平衡しているかどうか。

#### 回答

唐沢 陽介 (三楽病院産婦)

1. 投与後のステロイドの消長は追跡していない。
2. 投与によるステロイドの内的環境の変化と臨床効果との関係は今後検討すべき問題と考えている。

### 19. 排卵性不妊婦人に対する Premarin 錠の効果

松本 清一、五十嵐正雄、

久保 洋、伊吹 令人、

○品田 孝夫、小泉 浩吉、

瀬山 博義

(群大産婦)

私共は第36回日本産科婦人科学会関東連合地方部会で、排卵性不妊婦人の卵巣機能検査法として、排卵性月経周期を示す婦人の卵巣機能を客観的に評価し、その結果を卵巣機能指数として数字で表現する新しい方法をくわしく報告した。

今回はこの卵巣機能指数を用い排卵性不妊婦人に Premarin 錠投与を行った際の卵巣機能の変化を、卵胞期、排卵期及び黄体期の3期に分けて観察し、従来の方法では見落しがちな小さな変化も判定基準に組入れられるようにした。

実験対象は群馬大学産科婦人科不妊外来を受診した排卵性で卵管疎通性の50例である。治療前の卵巣機能指数は同一婦人でも卵胞期、排卵期、黄体期で変動を示した。

Premarin 錠は1日1.25 mg 或いは0.625 mg を原則

とし、月経周期の種々の時期に投与した。

投与結果を排卵非抑制例と抑制例とに分けて検索すると、非抑制例では機能不変か低下する例が多いが、投与次周期には改善されることが多い。一方排卵抑制例では、排卵期機能と黄体期機能が抑制次周期に於いて亢進することが証明された。排卵抑制後次周期の黄体機能が余り改善されなかった例では次々周期の黄体機能の改善が認められた例もある。このはねかえり効果は尿中 FSH, LH, Estrogen, Pregnanediol 値が投与次周期に於いて増加傾向を示したことと一致した。

又一方妊娠例も排卵抑制された例の次周期、次々周期に多く認められ、30例中13例(43%)であった。これに対して非抑制例では20例中4例(20%)であった。このことから Premarin を排卵性不妊婦人に対して投与する際は月経周期初期より投与を開始して、はねかえり現象を目的に行うのがよいと考えられるが、他の方法も有用であり現在検討中である。

## 20. 不妊症検査における頸管内細菌培養

鈴木 雅洲, 岡田 博夫  
(新潟大産婦)

われわれはこれまで不妊外来の日常検査として頸管粘液の性状検査と共に細菌培養を行って来たが、今回は頸管内病原菌の存在が子宮内膜炎もしくは卵管異常に関連があるか否かを知る目的で頸管粘液細菌培養、子宮内膜診、卵管疎通性検査を併せ行ない得た不妊患者 182 名について観察を試みた。

実験方法：不妊期間 1 年以上の不妊主訴患者を対象とし、頸管粘液細菌培養は排卵期前の頸管粘液の増量して来る時期に乾熱滅菌せる綿球にて頸管分泌物を採取、細菌培養を試みた。子宮内膜診はその後主として分泌期中期に採取した内膜をヘマトキシリンエオジン染色を行い、病理組織学的に炎症の有無を検索した。卵管の疎通性検査は更にその後の増殖期中期に施行したルビントラストおよび子宮卵管造影術により判定した。

実験結果：1) 頸管内菌種：182 名中 77 名 41.8% に病原菌を認め、その菌種はブドウ球菌 44 例 50%、連鎖球菌 25 例 25% であった。2) 頸管粘液細菌陽性群は陰性群に比して、著明ではないが、内膜炎合併頻度がやや高く (22.1% : 20.9%)、卵管異常群頻度も高い (24.7% : 20.9%)。3) 卵管異常群は同正常群に比して、頸管粘液細菌陽性率でもより高い頻度を示し (48.8% : 40.4%)、内膜炎合併頻度もより高度であった (26.8% : 20.6%)。

結語：炎症後遺もしくは慢性化のために、主要病変の局在が不定であり、我々もまたややもすると特定の部位の異常にのみとらわれがちであるが、今回の実験結果か

ら当然ながら卵管子宮内膜頸管の感染による病変は一連のものと考えられる。さらに不妊症診療における頸管粘液細菌検査は単に頸管因子の証明あるいは診療指針に止らず、子宮内膜因子或いは卵管因子診療は勿論、すべての他の検査に先立って行われてしるべき意義を有するものと考えられる。

## 21. 当科のホルモン不妊クリニック (第 3 報)

### —治療成績及びその検討—

九嶋 勝司, 平野 睦男,  
○高橋 克幸

(東北大産婦)

第 1 報、第 2 報で、昭和 38 年 4 月より昭和 40 年 12 月迄に当科、ホルモン不妊クリニックを訪れた内分泌性不妊患者について行った、各種検査成績及び治療成績を報告したが、その後、昭和 42 年月迄に当クリニックを受診し、引続き治療を行った患者は 81 例で、うち治療により排卵に成功した例は 42 例 (51.8%) であった。妊娠希望患者は 62 例であり、妊娠成功例は 13 例 (20.9%) であった。これを従来との成績と比較すると、治療率が上昇していた。主要各種療法について比較すると、Kaufmann 療法では 16.6%、結合 estrogeu (premarin) 療法 22.2%、PMS, HCG 療法で 44.4%、corticoid 療法で 35.0% (大部分は PMS, HCG 療法との併用) であったが、HMG, HCG 療法では 73.6% の成功率を示した。又 HMG 療法による妊娠成功例に、2 例の双胎 (2 卵性) が分娩により確認された。しかし、HMG は現在のところ入手困難で、PMS, HCG 療法が広く行われているので、この療法で排卵した 16 例について検討したところ、本療法を繰返すと 5 例は 3 周期目に排卵しなくなり、2 例は 4 周期目に排卵しなくなった。HMG ではかかる抗体の産生による卵巣の反応の低下、消失はないといわれるが PMS でも 6 カ月以上の期間をおくことにより、かかる副作用を防ぎ得た。HMG 療法で卵巣に反応の認められなかった 2 例につき、開腹を行って卵巣を検索したが、左右共に強い萎縮が認められ、組織学的検索でも、卵巣皮質は繊維性の密な結合織の配列が認められるのみで原始卵胞から成熟卵胞まで一切認められず、閉鎖卵胞もなく、髄質は血管に乏しく結合織性であった。臨床検査成績では、HMG 投与後も、CM, Smear Index に変化がなく、尿中 estrogen, pregnanediol の変動がなかったので、かかる臨床検査結果の症例には、薬物療法による排卵誘発は効果が期待出来ない」と結論された。

### 質問

鳥越 正 (山口大産婦)

Gonadotropin 療法を行なう際の副作用として卵巣腫



大があげられる。

17番の演者はこれについてふれていないが、21番の報告では卵巣腫大をみとめている。

その診断の際に、内診所見のみで決定されたか、又は Culdoscopy などの内視鏡検査によって決定されたのか。

回答

赤祖父一知(金大産婦)

副作用として軽度の下腹痛を認めたもの2例と報告したが、卵巣腫大に関する診断はこれらの症例では内診所見によったものである。

回答

高橋 克幸(東北大産婦)

内診により卵巣の肥大を認め、穿刺により確認した。卵巣の肥大は HMG 投与を終り、HCG に切替えた時に急激に来ることが多い。HMG 療法の場合、内診は頻察に行うべきである。

## 第5群

### 22. 標的組織におけるエストロゲン受容体(第1報) —クロミフェンとの結合について—

小林 隆, ○加藤順三, Claude A. Villee  
(東大産婦)

エストラジオール結合受容体 estradiol binding receptor とクロミフェンとの相互作用をみるために、標的組織による放射性 estradiol (ED) 摂取に及ぼすクロミフェン投与の効果について検討した。成熟卵巣剔除ラットに、0.1-10 mg/kg/日投与量のクロミフェンを4日間連続皮下注射した慢性実験群において、大脳皮質・小脳・中部及び後部視床下部によるED摂取は何等の影響をうけなかったのに対して、前部視床下部による摂取は、10 mg 投与によって有意に抑制された ( $P < 0.05$ )。さらに、下垂体前葉によるED摂取は、すべてのクロミフェン投与量において、有意に抑制され ( $P < 0.05$ )、しかも投与量の増加に伴って抑制度が大きくなる dose dependent inhibition がみられた。クロミフェンの一回前処置による急性実験群でも、下垂体前葉によるED摂取の著明な抑制がみられた。

此等の実験成績から、クロミフェンが前部視床下部及び下垂体前葉に存在するエストラジオール受容体の結合部位に結合ないし附着することは明らかであり、これらのことはさらにクロミフェンの作用部位と作用様式を推定せしめる。

質問

吉田 俊彦(岡山大産婦)

エストラジオールの間脳 Receptor への取込みと、血中のエストラジオールの存在について時間及び濃度との関連において相互の間に差があるものかどうか。

回答

加藤 順三(東大産婦)

その点については、Endocrinology (1967) 誌上に発表したので参考にして頂きたい。相互の濃度に差がある。

質問

安部 徹良(東北大産婦)

私は前に Dr Villee と共に estrogen の作用機序を検討する目的で myometrium における estrogen dependent pyridin nucleotide transhydrogenase を証明し、又、本酵素が脳下垂体にも存在することが知られている。前部視床下部、及び脳下垂体前葉における estrogen-receptor はどのようなものであると考えるか。

回答

加藤 順三(東大産婦)

現在検討中であるが、今後の極めて重要な問題であると思う。

### 23. 17 $\alpha$ -hydroxy-19-norprogesterone-capronate の 不妊患者に対する応用

徳田源市, 村上 旭, 小畑 義,  
藤田博正

(京府医大産婦)

われわれは今回 17 $\alpha$ -hydroxy progesterone capronate よりも20%も強力な黄体ホルモン様作用を持つといわれている 17-hydroxy-19-nor-progesterone capronate を不妊患者に応用した。対象は当教室不妊クリニックを訪れた外来患者で、第1度無月経患者、第2度無月経患者および正常月経周期婦人に分け、そのおのおのについて B. B. T. 頸管粘液の量、牽糸性、羊歯様結晶形成、子宮内膜診などから follow up を試みた。

1) 第2度無月経患者に Estrogen priming 後 17 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-progesterone capronate を 5mg 投与すると全く反応性はないが、20 mg に estrogen 添加して投与すると腺に分泌性変化および空胞形成を認め、間質には脱落膜様細胞の出現を認める。

2) 第1度無月経患者に 5 mg 投与すると Estrogen priming の有無によって差は認められず、20 mg 投与すると Estrogen priming しない場合は腺、間質共に異型後期分泌期像を示す。Estrogen priming すれば間質の方が"ズレ"を示す。

3) 正常月経周期婦人に 5 mg 投与の場合には腺、間



質共に正常周期内膜像を示すが、20 mg 投与の場合には腺腔の狭小、腺腔内分泌および脱落様細胞の増強を認める。

4) B. B. T に対する作用として、無月経患者に 5 mg 投与ではほとんど B. B. T 上昇作用を認めず、20 mg 投与ではほとんどに B. B. T 上昇作用を認める。また正常周期婦人に 5 mg 投与では一時的上昇または上昇しないものが多いが 20 mg ではほとんどに上昇作用がある。

5) 頸管粘液に対する作用としては 5 mg 投与では 9 例中 3 例 0.4 ml, 1 例定型的結晶形成を認めるがほとんどが頸管粘液量の低下、結晶形成不全を認める。また 20 mg 投与では 10 例中 4 例 0.3 ml, 2 例 0.2 ml, 4 例著明な低下を認め、結晶形成も 1 例のみ定型的結晶形成を認め、他は結晶形成不全を示した。

#### (紙上) 長期持続性黄体ホルモン剤 Depot Probera について

小林 隆, 小林拓郎, 木川源則,  
水口弘司, 柳沼 恣, 渡辺 卓

(東大産婦)

Depot Probera は Progesterone の 24~48 倍の黄体ホルモン作用をもつ強力な gonadotropin 抑制剤であるが従来に類をみない程作用持続期間が長く (Depot 剤 150 mg の筋注で 3 カ月作用持続), その臨床応用に新分野を開こうとしている。投与法は、避妊を希望する被験者 15 例に、Depot Probera 150 mg を 2~3 カ月に 1 回筋注した。投与回数は延べ 40 回にわたっており観察期間は 3~10 カ月に及んだ。避妊効果は 100% であった。この薬剤の唯一最大の欠点は破綻出血の発生であり、投与後破綻ないし消退出血の発生は 30 日以内のもの 7.5%, 31~60 日のもの 66.5%, 61~90 日のもの 25% であったが破綻出血に対しては mestranol 80  $\mu$ /日の 7 日間服用ないし Estradiol Depot 10 mg の筋注でほぼ止血しうが、内膜搔爬に至ったのが 1 例ある。又 50 日以上すぎて破綻出血ないし消退出血のあった例に Depot Probera 150 mg (3 cc) を追加したところ止血したのが 7 例あった。子宮内膜所見は萎縮性内膜像を示し、間質には decidual change を伴う例が多かった。月経困難症、過多月経、子宮内膜症、切迫流産に対して有効なホルモン作用を示した。

#### (紙上) 黄体期内膜像に及ぼす Gestagen の影響について

卜部 宏 (京府医大産婦)

不妊因子の中で内膜因子の占める割合は比較的多く、

特に黄体機能不全あるいは機能的な不妊と呼ばれるものにおいてそうである。にもかかわらず内膜の面よりみた着床の問題は内膜の多様性すなわち生体ホルモン環境の総括として現われる内膜変化の多様性のために解明すべき分野が多く残っている。さて合成 Gestagen が使用された初期には治療効果は大きく、多くの妊娠例の報告があったが、その後効果に疑問を持たれるようになった。わたくしは gestagen の黄体期内膜に与える影響を考察しようとして ethynyl estradiol (EED) Norlutin (NL) Duphaston (RP) を黄体期に投与し、次の結果を得た。

1. EED 0.2 mg  $\times$  6~10 日投与群。分泌期 2~3 日目の像を示し内膜採取日の日付診は遅れる。
2. EED 0.2 mg  $\times$  3~4 日投与群 (黄体期中途より投与)。①腺は cystic となり腺細胞は扁平化し偽重層像を認め、間質に浮腫を認めるもの。②ほとんど影響なく日付診に一致するもの。とある。
3. NL 5 mg  $\times$  5 日 (排卵直後より投与)。①分泌期 2~3 日目の内膜像で腺細胞核は濃染し偽重層像が著しく間質に浮腫を認める。②日付診に近いが腺の蛇行性が増し偽重層像、腺細胞核の濃染が著しい。
4. NL 5~10 mg  $\times$  2~4 日 (黄体期中期投与群)。3 の①に近い像を示すものと 3 の②に近い像を示すものとに大別できる。
5. NL 5 mg  $\times$  5 日後引き続き EED 0.2  $\times$  3~4 日投与群、上記 3 の場合のように 2 群に分けられる。
6. NL 5 mg と EED 0.2 mg  $\times$  7~10 日同時投与群。5 例ともに萎縮内膜像を示した。
7. NL 5 mg  $\times$  5 日投与中止後 3~4 日目に採取したものの。採取日の日付診の標準像に近くなり偽重層像の消失、核の濃染の消失がみられる。
8. RP 10 mg  $\times$  7 日投与中止後 3~4 日目採取したものの、上記 7 とほぼ同様の結果をえた。

#### 24. 未成熟マウスにおける過剰排卵を用いた HCG 定量法の基礎的検討

渡辺満利, 塚田今紀江, 沢田喜彰  
(実験動物中央研)

妊卵の着床、即ち妊娠の成立を、可及的に早く証明することは、排卵や受精の時期的規定とともに、母体の妊娠過程、胎児発育及びこれらに影響する因子に関する研究の重要な基礎である。併し、妊娠初期における血中及び尿中の微量な胎盤性性腺刺激ホルモン (HCG) についての簡易な定量法の開発は、将来の研究にまたれている。

Zarrow は、PMS で前処置した幼若ラットを用いた

場合、引き続いて投与された HCG の投与量と、排卵卵子数が直線的な dose response curve を画くことを報告し、その後、未成熟マウスにおいても同様の反応が得られる可能性を記載しているが、詳細な報告はされていない。我国では、笹本が、排卵動物数を指標として、幼若マウスを用いた HCG 定量法の諸条件を検討しているが、私共は、Zarrow により取り上げられた排卵卵子数を指標にして、比較的入手の容易な、closed colony mouse (ICR-JCL) を用いた場合の、HCG 定量法の諸条件について検討した。PMS としては、プリマントロン、HCG としてプリモゴニールを用い、生食水に溶解後、0.1 ml を腹腔内に投与した。排卵数の count は、卵管を摘出し、解剖顕微鏡下で、flush out して行った。1) 検定に使用するマウスの日令は、21~23 日令がよい。2) PMS と HCG の投与間隔が、48時間のもので、排卵数が最も多かった。3) HCG 投与後18時間で、卵の発見率は最も高い。4) PMS 単独投与48時間後の卵巣では、10単位で成熟卵胞数が多くなっており、20単位で閉鎖卵胞の数が急増した。5) 2.5, 5, 10, 20, 1. U の前処置群に1.25から40単位の HCG を投与した場合、HCG 1.25 と 5 単位の間で、用量反応曲線は、直線となった。

1.25以下の単位の検定及びこの反応と他の LH 及び HCG 定量法との、鋭敏性の比較は、今後行う予定である。

#### 質問

玉田 太朗(群馬大産婦)

①本法を定量法として用いた時の感度。

②ほかに鋭敏、簡便な生物学のおよび血清学的方法があるのに、とくにこの方法を開発されることの意義。

#### 回答

渡辺 満利(実験動物中央研)

1. 今回は、この方法の基礎的条件を主に検討したので、sensitivity の問題に関しては、今後検討する予定である。

2. 本法の目的は、HCG の排卵作用を利用した検定法を開発するためであり、他の方法との sensitivity の問題の比較によって、この endpoint を用いることが有用かどうか、今後決定されると思う。

#### 25. 排卵誘発法としての gonadotrophin 療法後の抗体産生について(第3報)

楠田雅彦, 納富廉正

(九大産婦)

最近6年間にわが教室において gonadotrophin 療法(PMS+HCG, 以下G療法と略す)を施行した排卵障

害患者は110例で、その排卵誘発成績は110例中65例、59.1%、治療回数では224クール中104クール、46.4%の成績であった。

PMS 使用後の抗 PMS の産生、および抗 PMS の動態について、またこの抗 PMS が生物学的活性と相関することについて、第17回日産婦総会、第11回本学会総会において報告した。

今回はG療法後の抗体産生抑制の目的で、G療法開始と同時に、dexamethason または Cyclophosphamide を併用し、その後の抗体価の推移を血球凝集反応によって測定した。その成績は初回、反復G療法ともに抗体価は最高512倍で、一般に抗体価の上昇度は低くその持続も20週であった。この成績より、非併用群に比較してかなり抗体産生を抑制することを認めた。しかし、今回われわれが行った投与方法は画一的なものであって、投与量、投与時期、投与期間などについてなお検討する必要があると考えられる。

つぎに human menopausal gonadotrophin (HMG) を使用し、排卵誘発を試みた5例について、HMG 使用後の抗体産生の有無について、PMS 使用後と同様に血球凝集反応によって測定した。その成績は、抗体価が256倍まで上昇した1例を除けば、最高64倍と低値にとどまり、その抗体価の持続は10~15週であった。

HMG 反復療法を行っても gonadotrophin 作用の減弱が認められないとの報告、およびわれわれが抗 PMS についての生物学的実験から64倍以下の抗体価を有する患者血清では生物学的活性抑制を認めなかったことから64倍程度の抗 HMG では、gonadotrophin に対する抗体産生というより、gonadotrophin 以外の蛋白による抗体と考えられる。今後この方面に更に検討を加えてゆきたい。

#### 26. 結合型 estrogen 静注時における尿中 LH 排泄値の変動と排卵誘発効果の相関について

楠田雅彦, 納富廉正, 熊本潔史

(九大産婦)

当科不妊外来における排卵障害患者のうち系統的ホルモン治療を行い、follow up しえた133例のうち、57例について水溶性結合型 estrogen (Premarin 20 mg) を静注してその排卵誘発効果を検討した。そのうち25例について間脳一下垂体系の LH 産生ないし放出予備能検査を目的として本剤投与前後における尿中 LH 排泄量の変動を検討した。

散発性無排卵周期4例、6クール、持続性無排卵周期10例、17クール、無月経I度30例、46クール、無月経II度13例、14クール、計57例83クールに対して排卵誘発を

試み, 15例 (26.3%), 21クール (25.3%) に誘発に成功した。このうち本療法の適応としては不相当と思われる無月経Ⅱ度の症例を除くと誘発率は症例で34.1%, クールで30.4%であった。

これらの症例のうち散発性無排卵周期 3例, 持続性無排卵周期 7例, 無月経Ⅰ度 11例, 無月経Ⅱ度 4例の計25例について, 本剤投与前, 2, 4時間後および4, 7日後における尿中 LH 排泄値を, LH と HCG との交叉反応を応用した immuno-assay によって測定し, これら25例の尿中 LH 排泄パターンについて詳細に検討した結果大きく 5型に分けうることを認めた。

この 5型についてそれぞれに属する症例の臨床症状, 検査成績ならびに治療経過と照らしあわせて検討した結果, 本法が単に in situ における 1回の gonadotrophin 測定では知る事が出来ない間脳一下垂体系における gonadotrophin 産生ないし放出予備能を推定することが可能であることを知った。

本法は従来の複雑な bio-assay や steroid 測定のごとき手技を要せず, 簡易にして臨床的 routine に応用しうる方法と考える。

なお, 今回の成績と gonadotrophin 療法の効果との関連については現在さらに例数を増しつつ検討中であり, 次回に報告したいと思う。

#### 質問

加藤 順三 (東大産婦)

Estrogen (Premarin) 衝撃療法の, とくに LH 放出に関して, 最小有効量を教えて頂きたい。

#### 回答

楠田 雅彦 (九大産婦)

投与量については種々量投与されている研究者もあるが, 私共は実験データを可及的 clear cut に interpretation できるようにとの配慮から Premarin 20 mg/vial 1回静注法を採っている。その結果誘発率30%以上を得ているので, 私としてはこの程度で不足はないのではないかと考えている。

#### 質問

玉田 太郎 (群大産婦)

プレマリン静注後の排卵が大体 3日以内に起っているが, LH分泌型の分類では, 第4日, 第7日の値も分類の規準として使われている。この遅い LH増加をプレマリン静注と関連づけて分類の規準に使われることの妥当性および根拠。

#### 回答

楠田 雅彦 (九大産婦)

今回発表した, 投与前, 2, 4時間後, 4, 7日後測定した理由はこれ迄の逐時的~逐日的連続測定した場合

の変動の状態から, 臨床的に必要にして最低という条件を考慮して定めたものである。

Premarin 投与後排卵迄の日数は例外的なものを除くと 3~5日の間に分布している。従って 7日後に LH値を測定しているのは, 例外的な case やその後の治療経過との相関をみるために行なっているのであり, その意義は今後の問題と考えている。

### 27. 方形波パルスによる排卵誘発法

岡村 靖, 北島正大, 荒川公秀,  
立山浩道, 永川正敏, 後藤哲也  
(九大産婦)

従来, 間脳下垂体障害による無排卵症および無月経症に対する治療法としては, 临床上, exogen に Hormone を投与する (主として Gonadotrophin が用いられているが, 近年 Estrgen および Cortison による排卵誘発も試みられている) か, または, 間脳線照射が用いられて来た。しかし, 前者は Hormone 投与による抗体産生, 大量投与による卵巣腫大, 更に, 稀には茎捻転が認められ, 後者においては照射部位の脱毛および装置の簡便性に乏しい欠点がある。

近年, 下垂体卵巣系の上位調節機構として, 大脳皮質→間脳→下垂体の刺激伝達のメカニズムについての研究に多くの進展をみ, 自律中枢としての視床下部が内分泌系の調節に密な関連を有することが次第に明らかになれつつあるが, 必然的に治療法としても大脳皮質-間脳-下垂体系の機能調整が重視されるべきであり, 私たちは, この点に着眼して, 人の大脳皮質-間脳-下垂体系に方形波パルスを用いて弱い電流を通じる (頭蓋の上から間接的に) ことによって, 大脳皮質-間脳-下垂体系に mild な刺激を与え, 排卵誘発に成功した。

本法は弱い方形波パルスを用いるので, 副作用は全く認められない。排卵のみでなく, 妊娠をもたらしたものは現在 2例である。

方形波パルスによる排卵誘発前後の尿中ホルモンの推移についても報告する。

### 28. HMG 投与下における人卵巣の組織学的組織化学的研究

西村敏雄, 杉本 修, 森 崇英  
(京大産婦)

従来からわれわれは無排卵症の gonadotropin 治療に関する基礎的資料を得るため, PMS, HMG 投与下における人卵巣所見について報告して来たが, 今回は HMG 投与下における卵巣の組織学的組織化学的検索成績について報告する。

正常性周期を有する婦人の卵胞期に HMG 75~225 I. U. を1日量として連続3日間筋注し、投与開始後4~5日目に剔出した卵巣を検索対象とした。

その結果卵胞の発育像に関しては中等大あるいはそれ以上に発育した卵胞の数が増加していることが認められた。同時に、組織化学的根拠から卵巣のステロイド生合成機能に重要な意義をもっていると考えられる閉鎖卵胞像(嚢胞性腫大傾向を示さず卵胞壁を構成する莢膜細胞層の増殖肥大像、黄体化像を伴う閉鎖像)の発現が著明であった。また間質要素においては stromal hyperthecosis の像が顕著に出現した。

これらの所見を PMS, HCG 投与下における卵巣所見と比較検討すると、PMS, HCG 投与時には認められなかった卵胞の発育像が認められた所から HMG の卵胞の発育促進作用は PMS や MCG より強力であるといえる。またこれらの gonadotropin は卵胞上皮や間質細胞の増殖肥大像や黄体化像をもたらすことを通じて、卵巣にステロイド生合成機能を発揮せしめていると考えられるが、HMG 投与卵巣においてこれらの形態像が最も著明に発現したことから、卵巣のステロイド生合成機能を賦活する作用は HMG が最も強力であると考えられる。

#### 質問

座長 石塚 直隆

過剰排卵を経験された方はないか。

#### 回答

平野 陸男(東北大産婦)

HMG 療法中の尿中エストロゲン及びプレグナジオールを測定すると、急激な上昇がみとめられ、特にプレグナジオールは10倍値にまで上昇するものもあり、このことから過排卵がおこっていることが推定される。又妊娠例中、既に分娩した症例で2卵性双胎を2例経験し、これは上記のことを裏がきするものと考えられる。

#### 質問

執行 律夫(九大産婦)

酵素染色標本スライドで陽性部位の色調が褐色調を帯びている原因は、陽性例ではより青紫色の色調を示すと思うが。

#### 質問

佐藤 彰吾(慈恵医大産婦)

HMG投与後の卵巣組織像を興味深く拝見したが、影響を受ける卵胞の中で原始卵胞に近い卵胞はどうだったか。確かに発育型に進むのと閉鎖型に向うのに分かれると思うが。

#### 回答

森 崇英(京大産婦)

1. 標本の色は青色で、写真のとり方により褐色になったものである。

2. 中等大の発育段階にある卵胞といったのは卵丘が形成された後の発育段階にある卵胞である。原始卵胞から Antrum 形成前後に至るまでの卵胞数は非常に少いが顆粒膜層が莢膜層から剝脱したような閉鎖像を示したものを認めた。

### 29. HCG 活性基に及ぼす熱処理の影響と DEAE-Column による分画

足立春雄, 磯島晋三, 田中千春,  
香山浩二, 奈賀 修, 土屋邦男  
(徳島大産婦)

妊婦尿より抽出せる絨毛性ゴナドトロピン(HCG)の生物学的活性基と抗原基とに関して、両活性の分析を試み、以下の結果を得た。

①100°C, 30分熱処理することにより HCG の抗原性は全然減少しないのに反し、生物活性は80°C 60分の熱処理により90%は破壊される事が明らかとなった。

②吸収抗 HCG 血清は免疫電気泳動法により、HCG-preparation と1本の沈降帯のみしか作らないが、尚抗 HCG 血清をγ-グロブリンとして濃縮し十分に吸収した後免疫電気泳動を行うと2~3本の沈降帯を作る事がわかった。

③部分精製 HCG を Sephadex G 100 及び DEAE-Cellulose column にてピーク A, B, C, a, b, の5つのピークに分画する事ができた。各々の分画の B, A, 値と I, A, 値 B, A./I, A. 比率, 蛋白量, NaCl 濃度を測定した結果ピーク a, b はほとんど生物活性はなく、又ピーク A, B, C もそれぞれ B, A./I, A. の比率が異っていた。

以上の結果より尿中 HCG はその分子内において生物活性基と抗原基が明らかに分離して存在するものであり、抗原的に見ても、抗原性を同じくするか、又は交叉するいくつかの HCG 分子又は、HCG の fragment を含んでいるものと推定される。

### 30. HMG (Humegon) の排卵誘発の臨床成績について

小林 隆, 小林拓郎, 古畑忠輝,  
木川源則, 露口元夫, 渡辺 卓,  
市川 尚

(東大産婦)

従来の排卵誘発法としての PMS-HCG の One two cyclic 療法において、PMS の代りに Humegon (HMG) を又 HCG としては Organon 推供の Pregnyl を使用した。当科外来に通院加療中の無排卵症患者51例を対象

とし、総周期60例に HMG-HCG 療法を行った。Hume-gon の投与量は原則として 150 I. U. (2 vial)/日を 5～10日投与し、頸管粘液量が 300 mm<sup>3</sup> 以上(結晶形成度Ⅲ度)になったら HCG (pregnyl) に切替える。pregnyl は初期は 3,000 I. U./日を 3～5日投与したが、卵巢肥大予防のため 1,500 I. U./日 3日を原則としている。総投与数60例について、無排卵性月経、第Ⅰ度無月経、第Ⅱ度無月経に分類してみるとそれぞれの排卵誘発率は83%、75%、70%であった。妊娠例は10例、うち双胎1例、流産1例、切迫流産2例を経験した。出生児3例とも奇型なく順調に経過している。使用反復例についてみると反復により効果減少をみたものではなく、むしろ亢進していることが分った。卵巢肥大例5例を経験したがいずれも HCG 投与後急激な卵巢肥大を起している。HMG の投与量のみならず HCG の投与量の調整特に HCG 投与後の観察を充分行う必要がある。治療中の尿中 Steroid ホルモン分泌動態をみると HMG 投与後5日目の尿中 Estrogen 値は非排卵群で 20.9±3.9 mg/日、排卵群で 105.9±36.4 mg/日であった。HCG 投与切換後5日目の尿中 Estrogen 排泄 pregnandiol 排泄では、卵巢肥大群ではそれぞれ平均で 503.6±116.8 mg/日、18.07±6.50 mg/日と正常上限値の100倍及び9倍に達しており、過剰刺激、過剰排卵のあったことが示唆された。又 HMG 投与中の頸管粘液量と Estrogen 排泄は平行し、HMG 治療効果判定、過剰投与予防に有力な検査法であることが分った。HMG 投与後5日目に頸管粘液量が 150 mm<sup>3</sup> を超えるような症例においては、ほぼ全例が排卵することが分った。

#### 追加

楠田 雅彦(九大産婦)

HCG 投与中ないしは後の卵巢チェックの重要性は同感である。最近 PMS 8,000 I. U.+HCG 10,000 I. U 投与し、治療中は Ovarium に全く変化なく、2週間後に急激に大人頭大の両側卵巢腫大を経験している。PMS 投与中のみならずクール終了後のチェックも重要であると思う。本例は幸いにこのクールで妊娠し、約2週間の入院、安静で重篤な症状を避け得、腫大も1/2程度に縮小したので自宅安静に切換えた。

#### 追加

村井 淳(新大産婦)

HMG 投与による卵巢腫大を妊娠例3名に認めた。また卵巢腫大発現の時期としては HCG 投与終了後、約1週間前後が最も多いので注意が必要と考える。

#### 追加

渡辺 卓(東大産婦)

顕著な卵巢肥大が HCG 投与後起ってくることは、

HMG 研究会ですでに発表したが、卵巢肥大の予防には、HCG 投与量のコントロール及び投与後の観察が特に重要ではある。これらはいずれも HMG 投与によって非常に反応がよかった症例であり、HMG の過剰投与は、多数の成熟卵胞を形成し、これに HCG が働いた場合に卵巢肥大が起ってくるものと思われる。

従って、HMG 投与中の反応をよくみて過剰投与にならないようにすることも非常に大切と思う。

#### 質問

新家 薫(順大産婦)

1. 尿中 E と頸管粘液量とが、長期間の治療例では、平行しないで、HMG を過剰に投与する場合があるか。
2. 卵巢腫大を防ぐために HCG 量を減量しておられるが、HCG 減量だけでよいか、HMG 量に関係はないか。

#### 回答

市川 尚(東大産婦)

①頸管粘液量とエストロゲン排泄との間には相関関係がみられたが、なかには相関のみられないものもある。

②過剰刺激の発生はとくに HCG 投与後に起きるように思われるので、HCG 投与中はその量の調整とともに毎日の観察が大切と思う。

又その症例が幸にも妊娠した場合は2週間目位の時期にも卵巢腫大に注意する必要がある。

### 31. 抗ゴナドトロピンの臨床的研究

村井 淳(新大産婦)

小田島栄一(長岡赤十字産婦)

産婦人科特に不妊症領域においてゴナドトロピン療法はますます重要な位置を占めてきた。近年人由来のゴナドトロピンが開発されたが、尚現状では異原性ゴナドトロピンに依存している。異原性蛋白ホルモン連用に伴う抗ホルモンの存在は従来生物学的方法に頼ってきたが、免疫反応の改善より in vitro に抗体の産生を知ることが出来るようになった。不妊症患者33名について PMS 5,000～10,000単位程度の治療後の抗体価の推移を日をおって系統的に検査した。方法は赤血球凝集反応によった。1クール後7～14日頃より抗体価検出が得られ、持続は35～42日であった。2クール以後には潜伏期の短縮は著明であり、また3クール以後においては抗体価の急上昇を見る例が多い。一方尿中ホルモン中エストロゲンは1クール後著増するが、その後はやや反応の減弱が認められ、17KS、17OHCSにおいては3クール後著明な増量をみた。その他抗体価の推移と排卵、基礎体温曲線、妊娠、その他の臨床成績との関連について検討し、従来の実験動物における生物反応と異った臨床成績

が得られた。

#### 質問

納富 廉正 (九大産婦)

- ① PMS Level 2 iu/ml の条件を決定された理由。
- ② PMS 10,000 iu 使用の titer が低い、吸収の度合か、或いは血球に PMS を Level させる条件が違うためなのか。

#### 回答

小田島栄一 (長岡赤十字)

赤血球感作時の条件、2 iu/cc 以上になると非特異的凝集反応が起こるので感作濃度を 5 iu/cc とした。

抗体価の違い、半血球に対する正常血清中の凝集素の吸収を充分行ってやった。多少抗体価は低いかも知れぬが、3 クール以後に於いて抗体価の急上昇をみている。

### 32. 結合型エストロゲン剤の使用経験について

本森 良治 (高知県立中央病院産婦)

田中良憲, 吉田俊彦

(岡山産婦)

不妊症患者に対する Premarin の新しい使用方法として、元来基礎体温から排卵を有する患者を対象に Huhners test 及び AIH を施行した日に Premarin を 20 mg 静脈内に衝撃的に投与し排卵日をその施行日に一致させる方法について試みたので報告する。

先ず排卵誘発剤として 23 例の無月経及び無排卵月経例に Eo. sulfate 15~50 mg 又は Premarin 20 mg を投与した所、1 度無月経 3 例 (23%)、無排卵月経 2 例 (25%)、計 5 例 (21.7%) に排卵を認め、うち 1 例は妊娠に成功した。

次に Premarin を Huhners test 日に 11 例、AIH 施行日に 11 例、計 22 例に投与した。元来基礎体温は周期的に 2 相性を呈する婦人でありながら 8 例 (36.3%) は Premarin 投与により排卵が抑制された。抑制された症例について投与日の頸管粘液量をみると 0.3 cc 未満のものが 4 例あり投与推定日が早過ぎた症例もみられるが、0.3 cc 以上のもも 4 例排卵が抑制されていることは本使用に当たり注意すべき事と思われる。

Premarin 投与後も排卵が認められた 14 例中基礎体温上投与日と排卵日が一致した症例は 10 例 (71.4%) で良好な一致性を認めた。この事は更に例数を重ね機能性不妊症及び AIH 適応例に施行し妊娠成功例の検討を行なう予定である。排卵を認めた 14 例中残りの 4 例は Premarin 投与日の頸管粘液量が 0.4 cc 以上のものが 3 例もありながら投与日から 5-10 日遅れて排卵を認めた。これら排卵遅延例についても今後検討する予定である。

Eo. sulfate 又は Premarin 投与により排卵を認めな

かった症例 26 例について消退性出血を観察すると 23 例 (88.5%) に出血を認めた。投与後出血迄の日数は略 7-12 日であり、投与日の頸管粘液量と出血の有無及び量については関係は認められなかった。

#### 質問

楠田 雅彦 (九大産婦)

元来 BBT が 2 相性で明らかに排卵がある婦人に AIH や Huhner test を施行した日に Premarin を投与した意味は如何。LH-release を促がし、その luteotropic action をねらったのか、または計画排卵を意図されてからのことか。

#### 回答

本森 良治 (高知県立中央病院産婦)

本法の目的は AIH 施行日又はフナーテスト施行日に排卵を一致させるということとプレマリンの使用法の一つとして行なったものである。

### 33. ニホンザルの生殖現象、殊に排卵に関する研究、第 1 報：分娩、性周期及び各種排卵期徴候についての基礎観察

沢田喜彰, 皆川文重, 渡辺満利

(実験動物中央研)

和 秀雄 (日本モンキーセンター)

医学生物研究における実験動物としてサル類の重要性が近年急速に認識されてきた。しかし、従来医学研究に多用されてきたアカゲザル、チンパンジー等を中心とする Primate は主として、野生ザルの流用であり、従って近代的な実験動物としての最初の条件、即ち遺伝的背景や性成熟度すら明確でない憾みがある。ニホンザルは野生ザルの流用である点では同じであるが、1) 生態学的な研究によって、社会構成や発育過程が明瞭にされていること。2) 研究者に致命的な危険を及ぼす B virus の自然感染がみられないこと。3) ニホンザルは世界の最北端に棲息し、南は尾久島に及ぶ棲息分布を示すので、気象条件への順応性が強いと思われること、などから、将来の医学研究には極めて好適な Primate と考えられる。しかし、ニホンザルの生殖生理学的研究は従来殆んど行なわれてはいない。私どもは、このサルの生理学的特徴を理解し、かつ将来計画繁殖を行うとともに、胎生環境因子等の研究をより正確に行うための起点として排卵を中心とした諸現象の研究を行っている。

今回はその第 1 報としてニホンザルにおける分娩及び月経の観察結果と排卵徴候の諸変化について報告した。

1) 自然条件下のニホンザルの月経周期が晩秋から冬にかけてのみ規則的であることは、従来の生態学的研究



から知られていた分娩の集中現象(4, 5月に約80%)を説明しようであり, かつ Mating season にも一致する. 平均分娩率は約50%で, 平均初産年令は4年10カ月である. 空調動物室内では, 夏期でもアカゲザル同様規則的な周期を示すようである. 2) ニホンザル, アカゲザルともに, 腔スメアーの好酸性角化細胞の変動は, 排卵個体の判定に有用な指標となるが, 性皮の変化及び卵巣触診所見, 頸管粘液の変北は, ニホンザルではアカゲザルほど著明ではない.

将来, 内視鏡による卵巣の連続観察と排卵徴候及び内分泌様相との関連を検討する.

#### 34. 雌ラットの視床下部神経線維切断による性周期と性交尾について

鈴木雅洲, 広井正彦  
(新潟大産婦)

近年, 排卵機構に関する研究は急速に進展したが, 排卵現象と密接に関係しているが比較的等閑にふされて来た問題に, 発情, 交尾の研究がある.

人間以外の哺乳動物の多くは性周期の一定の時期にのみ交尾する. 古くより視床下部に交尾に関与する中枢の存在が提唱されて来ている. 従って著者らは最近 Halaszらにより開発された視床下部に出入する線維連絡のみを断つ技術を改良し, 視床下部の種々の部位で切断を行い, 性周期と交尾商を比較検討した.

まず正常性周期を有する成熟雌性ラットの神経線維切断を行ない, 1カ月後より約40日間性周期を観察し, 条件を統一するために全例を去勢して2週間後より estrogen, progesterone の前処置を行ない, 午後9時に mating behavior を観察した.

preoptic area を通る前方部切断には性周期および交尾商には変化がなく, anterior hypothalamic area から arcuate, ventromedial nucleus にかける部位の中央部切断では, 持続発情または持続間期を認め, 交尾商も著明に減少した. なお, mammillary body を通る後方部切断では性周期, 交尾商も変化が認められなかった.

以上の結果より, 性周期の有無およびその状態と交尾能力とは直接の関係がなく, また従来より考えられていた preoptic area に交尾中枢の存在を仮定する説はあやまりで, むしろ視床下部中部, とくに arcuate nucleus 周辺に意義があると考えられる.

#### 質問

加藤 順三(東大産婦)

Hypothalamus の線維切断実験によって cycling center はどの部位にあると考えられるか?

#### 回答

広井 正彦(新潟大産婦)

排卵に関する中枢, Gorski らのいう cyclic center は, 視床下部前方部の preoptic area から suprachiasmatic nucleus にあると考える.

そのすぐ前後の hypothalamic cutting では性周期および交尾能力には差異はなかった.

#### 35. HMGによる排卵誘発について(第2報)

野寄靖男, 新家 薫, 鎌田慶三  
(順天堂大産婦)

無排卵の治療に clomiphen, HMG, HPG 等の効果が注目されているが, 我々は前に One-two cyclic 方式にて, HMG を続発性無月経6例(うち第1度無月経3例, 第2度無月経3例), 原発性無月経2例, 持続性無排卵周期症2例の計10例14周期に投与し, 8例(57.1%)に排卵を誘発し, 妊娠例は1例であった. その後の性機能に於いて, 基礎体温が2相化したものが3例認められている.

HMG, HCG 治療には投与方法が問題で, 特に副作用である卵巣腫大を如何にして避けるか, HMG, HCG の最小有効量, 特に HCG を減量すること, One-two-cyclic 方式の他に, 尿中 FSH, LH の分泌パターンに類似して投与する方法, 即ち HMG を初め大量, 後に漸減し, HCG は逆に初め少量, 後に漸増し併用する方法がある. 我々は Staemmler の第3方式, 即ち HMG 150 I.U. より漸減して計 1050 I.U. を投与し, HCG は 250 I.U. より初め, 併用しながら全量で 9000 I.U. を用い12日間で投与を終る方法について検討した.

この方法を5例に行ない4例に排卵を認め, 卵巣腫大を認めたものはなかった. しかし Staemmler 方式は One two cyclic 方式に較べて Estrogen の増量は著明でなく, 頸管粘液量の増量も劣り, maturation index の改善状態も遅れる傾向を示した.

以上の如く, HMG を15例, 19周期に亘り投与した結果, 第1度続発性無月経100%, 第2度続発性無月経71%, 原発性無月経0%, 持続性無排卵周期症67%, 計19周期中排卵成功率は63%であった.

なお前記2者の投与方法の優劣はつけがたいが, Staemmler の第3方式の方が副作用の発現が少ないように思えた.

#### 36. 子宮頸管粘液の分泌動態に関する研究

大内 広子, 相羽早百合, 井口登美子,  
高橋 文子, 喜納 雅子

(東京女子医大産婦)

子宮頸管粘液が性ホルモンの支配下に, 周期的変動を



おこなう事はすでに報告されているが、その分泌機構に関してはいまだに不明の点が多い。即ち性ホルモンが頸管粘液分泌をどの様に支配しているのか、神経系やその他の内分泌系も関与している事が推察出来る。そこでその点を究明するために次の実験を試みた。実験材料として体重3kg前後の雌の成熟家兔をもち、 $^{131}\text{I}$ をTracerとして頸管粘液の分泌におよぼす各種薬剤の影響をみた。

実験成績 1) 副交感神経系に作用する薬剤(ピロカルピン, アトロピン)は影響を現わさず 2) 交感神経系に作用する薬剤(エピネフリン, ノルエピネフリン)は頸管粘液の分泌速度を増加し  $^{131}\text{I}$  の頸管粘液への移行を増大せしめる作用が認められた。3) 自律神経系の高位中枢に抑制的に働くともみなされるクロールプロマジン は、あまり効果はみられないが、幾分阻止的であった。4) ホルモンの体内バランスをくずす事が頸管粘液の分泌にどのような影響をしますか、まず、甲状腺剝出をおこない、頸管粘液の生化学的変動および子宮、腔の組織化学的变化の観察を試みた。その結果Na, K, Cl, N, ムコ蛋白のすべてが、甲状腺剝出後15日目に最低値を示し、1カ月後にはほぼ剝出前の値に近い値を示す事がわかった。また頸管粘液に出現した  $^{131}\text{I}$  と血中濃度との比をみると、15日目が最も高く、これは頸管粘液分泌量が最も多い15日目に一致して、 $^{131}\text{I}$  の頸管粘液への移行も多い事を認めた。甲状腺機能については、剝出前および剝出後にトリヨードチロニンスポンジ摂取率測定を施行し、その機能低下の有無を調べた結果、やはり15日目が最も低い値を示す事がわかった。

#### (紙上) PMS-Premarin 療法により3胎妊娠した無月経症の1例

横田尚己, 五十嵐正雄, 松本清一  
(群大産婦)

PMS-HCG 療法による過剰排卵の報告はかなりあるが、多胎妊娠の報告は未だみあたらない。私共は、PMS-Premarin 療法により3胎妊娠した症例を経験したので報告する。

症例は28才の5年間の原発不妊、第1度無月経の婦人である。Rubin test, 精液検査共に異常がないため、昭和39年にDexamethason 療法, Holmstron 法等で治療したが排卵せず、1時治療を中止した。昭和41年7月再び来院し、PMS+HCG (ITP) 療法, Progesterone + Premarin 療法, F 6066 療法, Clomiphene 療法等を施行したが無効であった。Clomiphene の療法後20日間放置し、Serotropin 3,000 I.U./day ずつ6日間投与したところ、頸管粘液が300 cm<sup>8</sup> になったので、Premarin

20 mg の1回静注を行なった。3日後にBBTは上昇しそのまま妊娠した。妊娠7カ月の時、子宮底長23.5cm, 下肢の浮腫が著明のため多胎妊娠を疑い、腹部単純撮影を行ったところ、3胎妊娠であることが分った。妊娠中流早産を起さない様注意していたが、妊娠8カ月3週の時、前期破水のため早産した。第1児は1,700g, 第2児は1,390g, 第3児は1,440gで、全て女兒であり、3卵性3胎であった。第2児は約12時間後に死亡したが、他の2児は、分娩後50日目になるが、健在である。以上の症例について、妊娠前の内分泌学的検索と合わせて報告する。

#### (紙上) 連続照明による持続発情ラットへの視床下部粗抽出物による排卵誘発

小林 隆, 小林 拓郎,  
木川 源則, 市川 尚  
(東大産婦)

視床下部粗抽出物におけるLH-RFの存在はin vitro in vivo の各種の実験で疑いのないところであるが、我々は今迄 in vitro でその存在、活性、純化等について報告してきた。今回連続照明により作った持続発情ラットを用いてその排卵を指標としてLRF効果を調べた。連続照明により雌ラットは陰脂膏が連続的に発情型を示し卵巣は黄体を欠き多数の卵胞を含む様になる。照明日数に従って次第に下垂体LH含量は減少してくる。そこで連続発情を2週間続けたラットを実験に用いた。視床下部粗抽出物は成熟雌ラットの視床下部を剔出し、1.0M acetic acid にて homogenize し、0°C 10,000 prm にて冷凍遠沈、石油エーテルにて脱脂凍結したものを用いた。排卵の確認には直接に卵管内の卵を顕微鏡的に証明することによった。

又下垂体LH, 血清LHの測定はParlowのアスコルビン酸減少法によって調べた。

頸静脈注射にて視床下部粗抽出物(HE)を注入したものでは排卵がみられなかった。

頸動脈注射では2HE(1匹あたり)より排卵がみられ1匹あたりのHE量と排卵率、排卵した卵の数には相関関係がみられた。

皮質抽出物, オキシトシン, バゾプレシン等の対照にはこれら排卵はみられなかった。

HE 頸動脈注射後の下垂体LH, 血清LHの測定によると注射後30分に下垂体LHは有意に減少し1時間目に最も減少する。これに反し血清LHは30分後より血中にあらわれ、1時間後に最も多く証明される。これらの状態は4時間後に注射前の状態にほぼ戻ることが分った。

排卵のみられたものでは卵巣には黄体が証明され、膈脂膏は非発情を示すことが分った。

これらの結果より視床下部粗抽出物は連続発情ラットの下垂体に働き LH を放出させたことが分る。

## 第 6 群

### 37. 男子不妊症の観察と治療成績

岡元健一郎, 斎藤 宗吾  
牧角 格, 陣内 謙一 (鹿児島大)

最近11年間の外来数は211例で、精液量2cc以上の正常のものが213例中177例(83.1%)を占める。精子数は181例中無精子症85例(47.5%),  $60 \times 10^6/cc$ 以下の乏精子症6例(41.9%)である。最近、男子不妊症では睾丸 biopsy が必須の検査になり、種々の組織分類が試みられているが、われわれは治療方針決定の便宜のために1つの分類法を行っている。組織所見で精細管の硝子様変性型と未分化型を別症としたが、これは尿中G値の高値、低値のもの、間細胞の増殖性と未発育型に相当する。それ以外のものは尿中G値正常、間細胞正常で、これに特発性男子不妊という概念を設定してまとめ、精細胞の発育程度により1—4度に分類した。

われわれの外来で不妊として来院した患者で睾丸 biopsy を行った症例の分類診断は68例中特発性不妊59例、Klinefelter 症候群7例、低G性類宦管症II型2例で、後2者が組織的な別症のものに相当する。

特発性男子不妊症59例の障害度分類は第1度28例、2度10例、3度14例、4度7例であり、各障害度症例の精液所見は1度23例中無精子症6例、乏精子症17例、2度10例では各々、6、4例、3度8例では5、3例、4度6例では全例無精子症であった。男子不妊の治療方針の決定に精液検査と biopsy が欠くことのできないゆえんである。

治療方法は以前は男性ホ、最近ではG剤療法である。経過の判明した19例中前者が4例、後者が15例である。最近ではG剤療法も1週間に3,000~6,000単位以上、総量3—6万単位の大量療法を行っている。反応を示したものは19例中12例。妊娠成功例はG剤療法の3例に過ぎないのは残念である。男子不妊症の治療成績のわるい理由にはさらに検討する必要があると思われる。

#### 追加

久保田くら (東女医大解剖)

傷害、もしくは注射等をほどこしたラットにおいて、個体差等はあるが、極めて著明な変化をみる。これは細胞の融合も甚だしく所謂巨大細胞を形成するなど種々で

ある。然しこの外力を中止し、暫くたてば回復の徴候がみられる。

#### 質問

小笠 晃 (農林省家畜衛試)

① バイオプシーによって、かえって造精障害が悪化するような場合はありえないか。

② またバイオプシーによって障害された部位の精細胞や精子が抗原となりこれらに対する自己抗体が産生されないか。

#### 回答

岡元健一郎 (鹿大)

睾丸バイオプシーでは特別な変化はおこらない。自己抗体産生にたいする恐れはないと思う。

#### 追加

大谷 善彦 (九州厚生年金)

Biospy が自己抗体産生の機序になるとは考えられない。

又、精液の中で精子凝集がみられることのみで不妊原因となるかは疑問と思う。

#### 追加

石神 襄治 (神大泌)

我々が家兎について行った実験では、フロインドアジュバント使用によって自己抗体産生による変性をみ、睾丸組織のみでも多少の変性を認めるが、いずれも一過性で数カ月で正常に復している。

### 38. 停留睾丸および性ホルモンの睾丸酵素活性に及ぼす影響についての実験的研究

仁平寛己, 石部知行, 〇田戸 治

(広大泌尿器)

100g 前後の Wistar 系雄ラットに、実験的に作成した停留睾丸及び、性ホルモンを投与した睾丸について各々の酵素活性に及ぼす影響を LDH, LDH isozyme, ALP, LAP, TAP, PAP を指標として検討したのでその結果を報告する。

(1) 睾丸比体重については低下の傾向を示し、停留睾丸群は最初から低かった。

(2) LDH 活性ではいずれの群も増加傾向を示した。

(3) LDH isozyme をM型とH型に分けて測定したが特異的变化は共に認められなかった。

(4) ALP は女性ホルモンの方が男性ホルモンより低下を示した。

(5) LAP は対照は増加の傾向を示したが、その他のものでは特異な変化はなかった。

(6) TAP, PAP では対照と同様それぞれ増加を示した。

## 39. 不妊症睾丸の組織化学的研究

松浦 一 (金大泌尿器)

不妊を主訴として来科し、精液検査で、乏精子症、無精子症と診断された患者の睾丸組織につき、アルカリフオスファターゼ、酸フオスファターゼ、コハク酸脱水素酵素を中心に組織化学的検索を行なった。方法は生検法にて得た睾丸組織をクリオスタットにより凍結切片を作製し、Burstone 氏法によりアルカリ・酸フオスファターゼ、Nachlas, Walker et Seligman 氏法によりコハク酸脱水素酵素を検索した。形態についてはヘマトキシリンエオジン重染色を行い、造精機能障害について組織学的所見と対比するとともに両者の関係について検索を行った。なお一部の症例においては治療前後の組織につき比較検討した。以上の成績について報告する。

## 40. 性腺機能と甲状腺機能との関係に関する研究 (第1報) 男子不妊症患者の甲状腺機能

白井将文, ○松下鋈三郎, 加賀山学,  
一条貞敏, 竹内睦男, 佐々木桂一

(東北大泌尿器)

21~40才までの男子不妊症患者74名に対して甲状腺機能検査を施した。

その結果  $^{131}\text{I}$  uptake は70例に施行し、その内14例に低値を認め、全症例の平均値も16.3%とかなり低い値を示した。一方 Scintigram は62例に施行したがその内40.5%に萎縮変型像を認めた。更に Triiodothyronine uptake は67例に施行したが、健康群との間には有意の差はなかった。

これら甲状腺機能と性腺機能との関連性をみると $^{131}\text{I}$  uptake と精液並びに睾丸組織像との関係では造精機能障害の高度なもの程  $^{131}\text{I}$  uptake 値が高くなる傾向がみられ、又 Scintigram 上異常のみられた症例もむしろ有精子群に多かった。

次に  $^{131}\text{I}$  uptake と尿中17-KSとの関係を見ると、 $^{131}\text{I}$  uptake が低いもの程17-KSも低く、Estrogen は一般に高値を示すが、特に Scintigram 上異常の認められたものに高い値を示す傾向がみられた。

## 追加

原 信二 (神大泌尿器)

我々は男性不妊、Klinefelter 症候群、類宦官症の甲状腺機能について既に原著として報告している。

## 回答

松下鋈三郎 (東北大泌尿器)

下垂体性か甲状腺特発のものかは、まだ結論づける段階ではない。更に動物実験等の検索を加え検討したい。

甲状腺機能低下の自覚症状を特に訴えている症例は見られなかった。

## 41. 男子性器發育不全症例

大北健逸, 田中啓幹, 高田元敬

(岡山大泌尿器)

我々の教室で昭和38年7月より42年6月末までの4年間に経験した Eunuchoidism 14例 (hypogonad. E. 12, normogonad. E. 1, hypergonad. E. 1) 及び Klinefelter 症候群5例(全例XXY)の19例の中、hypogonadotropic E. (Eと省略) と Klinefelter 症候群 (Kと省略) について次の事項の比較検討を行った。

1) 性器所見: 陰茎の大きさはEはせいぜい5cm 長までで幼児に近く、Kはほとんど正常男子に近い大きさを示した。これに反し、睾丸の大きさは両者にほとんど差がなくせいぜい示指頭大までであった。

2) 睾丸生検像 (市川らの分類による): Eは11例中8例がO型, 1例I型, 2例がIII b~c型, 又, Leydig細胞のみられた症例はなかった。Kは3例I型, 1例II型, 1例III型, Leydig細胞は(+ ) ~ (++) の症例3例, (++) と増加している症例が2例みられた。

3) 精囊腺像 (石神・森の分類による): Eは全例IV型, Kは1例I型, 2例III型, 1例IV型であった。

4) 尿中ホルモン測定成績の中、先ず Gonadotropin 値はEは当然  $6 \sim 6 > \mu \text{u/day}$ , Kは3例  $48 \mu \text{u/day}$  以上, 2例  $12 \mu \text{u/day}$  であった。17KSは平均値をみるとE 5.48, K 6.01 mg/day とほとんど差がなく、Estrogen はEの平均, 5.22以下, K 12.05 ug/day とかなりの開きがみられた。17OHCSはE, K 共夫々3.79, 3.77 mg/day であった。

5) Suppression test はE, K 共夫々4例50%以上の抑制率をみた。ACTH test はE 5例全例正常反応を, K 4例の中1例過剰反応をみた。Metopiron test はE 4例の中1例過剰反応を, K 4例の中ACTH test 過剰反応を示した症例のみ無反応であったほか全て正常であった。

## 質問

原 信二 (神大泌尿器)

1. 低ゴナドトロピン性症候群は考えられないか。
2. ゴナドトロピンの測定は何回したか。

## 回答

田中 啓幹 (岡山大泌尿器)

1) 当教室の方法は Bradbury-松島変法である。測定は2回以上行って同じ結果であった。

2) Hypo乃至 normogonadotropic Klinefelter Syn-

drome は文献にも散見される。

3) 今回は male hypogonadism のうち normo 及び hypergonadotropic で Sex chromatin 陽性, Sex chromozom XXY のものを Klinefelter 症候群とした。

#### 42. Hypogonadotropic eunuchoidism に於ける睾丸の電子顕微鏡的観察

加藤 篤二, 酒徳治三郎, 吉田 修,  
小松 洋輔, ○高山 秀則

(京大泌尿器)

尿中 gonadotropin が夫々6, 10単位以下の hypogonadotropic eunuchoidism の2例に対し電子顕微鏡的観察を行なった。

精細管には8~12 $\mu$ の多角形或いは円形で, 比較的大きな perinuclear chromatin を有する核を持った spermatogonia (type A) とこれを取囲む様に存在する未熟型と思われる Sertoli 細胞が認められる。

精細管基底膜は400~600 m $\mu$ と著明に肥厚しているが, 正常成人像に認める如き knob の形成や, germ cell aplasia に認める如き細胞質内への深き陥入は認められない。

糸粒体は両細胞共に小型で, matrix は電子密度が高く, crista の数は少ない。ただ Sertoli 細胞のものは楕円形, 長形のものが多いのに対し, spermatogonia のものは殆んどが円形であるという点が異なる。

小胞体は spermatogonia では殆んど発達していないが, Sertoli 細胞には比較的良好に発達し, この大部分は粗面小胞体である。

この他, Sertoli 細胞には lipid 顆粒, lipochrome pigment の含有が稀であること, 細胞質内の microfilament が群集して認められること, annulate lamella が高頻度に認められること等興味ある所見を得た。

hypergonadotropic eunuchoidism の場合は現在観察中であるが, Sertoli 細胞は形態学的に可成りよく発達しており, この様なことを考え併せると, gonadotropin の target は Lydig 細胞のみならず Sertoli 細胞も関与しているのではないかということが推察される。

#### (紙上) 男子不妊症に対する内分泌療法

李 熙 永 (韓国 Seoul 大)

男性不妊症の精子形成障害を治療する為には, 全身療法, 薬物療法, 照射療法等が試みられている。

筆者は最近33例の精子形成障害不妊患者に対し全身療法と共に妊馬血清性腺刺激ホルモン, PMS (peamex, 友田製薬) と, 甲状腺ホルモン, Liothyronine (thyronamine, 武田製薬) を使用して得た成績を報告

すると次の如くである。

薬剤の投与法は【PMS なら1,000 I.U を週2~3回筋注して3カ月継続するのを1治療単位と任意に決め, 又 Liothyronine なら1日25 mcg を毎日3カ月間連用するのを1治療単位として2~3単位反復した。投薬中は1カ月に1回精液検査をしている。以上の主剤の外に全身療法として vitamin 製剤, 蛋白質摂取をすすめ, 節制のある生活をさせた。

治験結果を要約すると

1) PMS を単独投与した, 減精子症3例中1例は有効であったが, 無精子症1例は無効であった。

2) Liothyronine を単独投与した減精子症11例中4例には有効であったが, 無精子症10例には全例に無効であった。

3) PMS と Liothyronine を併用した減精子症4例中2例には有効であり, 無精子症4例には全例に無効であった。

#### 第7群

#### 43. Gestagen 少量投与時頸管粘液の生化学的性状についての検討

望月真人, 林 要, 三浦義正,  
○足高善彦, 東条伸平

(神戸大産婦)

昨年度本学会総会で, 私達は避妊機序としての頸管因子, 特に頸管粘液因子の重要性について報告した。今回は正常時, 並びに微量ゲスターゲン投与時の頸管粘液(以下CMと略記)を生化学的に比較検討した。対象として膣炎や頸管炎等の無い正常月経周期を有する健康婦人を選び, 子宮腔部を乾燥綿で清拭後, 滅菌乾燥マント注射器にてCMをできるだけ採取し, その量, 牽索性, シダ形成の状態を調べた後直ちに凍結乾燥して以下の実験に用いた。尚ゲスターゲン投与群(以下G群と略記)は, chlormadinone 0.5 mg/day を月経第5日目以内より20日間投与した。

CM 乾練抹をセルローズアセテート膜にて電気泳動を行うと, 正常群では排卵期に著しい蛋白量の減少を認めたとに反し, G群では月経中間期において, この傾向がみられなかった。又 Orstein Davis の処方を取り入れて, polyacrylamid gel 泳動を垂直式平板法で行なった所, 正常群では排卵期にグロブリン分画の著減を認め, A/G が血清蛋白のそれに近づいたのに反し, G群ではその傾向を認めなかった。一方G群CMをセルローズアセテート膜泳動後, 糖蛋白染色を行うと, グロブリン分画に糖蛋白が強く染色された。そこで hexose 量を

Orcinol 硫酸法, シアル酸をチオバルビツール酸法, 構成糖分をクロマトシートにて検討した所, 正常群では月経後期, 月経前期に比して中間期には hexose 量が 1 mg/ml 以下に減少し, シアル酸もほぼ同様の周期性変動を認めたが, G 群ではその傾向がわずかであった. 構成糖分としてはガラクトース, グルコサミン及びグルコース, 更に未知の物質 1 種を認めた.

以上の結果から, 微量ゲスターゲン投与時の頸管内非通過性の原因として, CM 中の中性ムコ多糖質の増量が大きく影響するものと考えられ, 今後も検討を続けてゆくつもりである.

#### 44. Gestagens 少量投与時の尿中 Steroid 及び頸管粘液への影響

林 要, 望月 真人, 西川 義規,  
鷲尾 元夫, 足高 善彦, ○三浦義正,  
東条伸平 (神戸大産婦)

前回, 我々は, chlormadinone 0.5 mg/day 20日間投与法の排卵抑制, 避妊効果につき報告したが, 今回, さらに症例数を増し, 検討した結果, 特に pituitary escape 及び, 尿中 steroid の変化, 頸管粘液への影響につき報告する. pituitary escape と思われるもの 135 sample 中 34 周期にあり, 約 25% となったが, 特に 3 周期以上になると escape 率は 25~30% より, 15% と低下した. 又服用時の尿中 steroid の推移につき, escape 例 none escape 例につき調べると, 特に尿中 estrogen において 2 つの peak を有する pattern を示し escape 例では, FSH が正常婦人のそれと異り, 黄体期に相当する peak を欠いていた. 又 escape 例では BBT が 2 相性であったが早期に排卵したと思われ BBT による排卵の有無の決定の危険と同時に排卵日の決定の困難さも示した. 又, 排卵期に相当すると思われる時期において精子の頸管内通過性を調べる目的で Huhner test 及び Miller-Kuzrock test を各々施行した所, Huhner test においては通過性なきもの 8 例, 通過性があっても精子の数が少く, 運動性も低下しているもの 6 例, 共に良好のもの 1 例と云う結果を得た. 又, Miller Kuzrock test においても, 正常婦人の排卵期頃の頸管粘液内への精子の通過性は, 施行とほとんど同時に侵入したが, 服用時における粘液では通過性はほとんどなかった. 又, 服用時の頸管粘液の Hexose 量を orcinol 硫酸液で定量した所, 正常のものとは比べ排卵期頃のものと思われる, 粘液の Hexose 量は高値を示した. 又連続的に服用中の粘液変化を調べる目的で去勢婦人に estrogen で前処置後続き同時に chlormadinone 0.5 mg/day 投与により Hexose

量の増加と共に globulin 分画の増加を認めた. これ等の事柄より, gestagen 少量投与時の避妊機序として, 排卵抑制, 着床阻止は勿論, 頸管因子と云うもの的重要性も無視出来ないと思われる.

#### 45. IUD 挿入動物の卵管内卵の輸送速度

石浜淳美, ○宮井哲郎  
(岩手医大産婦)

IUD(子宮内避妊装置)の有効性が一般にみとめられ, 近年急速な普及をみている.

しかしその作用機序に関しては, 多くの研究がなされているが, 未だ解明されていない.

さまざまの説の中に, Mastroianni の猿での実験のごとく卵の卵管内通過性の昂進によって着床に必要なまでに分割せずに子宮内に達するため着床ができないという説もある.

そこで我々は, IUD 装着家兎およびシロネズミを用い, 卵の卵管内通過性に関して実験を行ない, 報告した.

成熟非妊雌家兎の左側子宮角中央に約 3 cm の絹糸を IUD として挿入し, 2 週間以後に排卵注射を行った. 注射後 12 時間, 24 時間, 48 時間, 72 時間に殺し, 卵管を卵巣端より 8 等分し, その分節内の自然卵を数え, IUD 挿入側と非挿入側とを比較したところ差はなかった.

また両側子宮角中央に絹糸を挿入した群と, 対照として無処置の群とに分け, 排卵注射後 10~11 時間後に開腹し, 排卵を確認した後, 約 150  $\mu$  前後のイオン交換樹脂に <sup>131</sup>I をラベルした人工卵を両側の卵管采卵管膨大部間に挿入した. 挿入後 12, 24, 56 時間に殺し, 内性器をとり出し, 人工卵の卵管采からの移動距離を Scintigram および Autoradiogram に表わし, IUD 挿入群と非挿入群とを比較したが差がなかった.

一方成熟非妊雌シロネズミの左側子宮角の中央に約 1 cm の絹糸を挿入し, 2 週間以後に交配させた. 交配後約 24, 48, 72 時間後に殺し, 卵管内および子宮角内の受精卵を数え, IUD 挿入側と非挿入側を比較したが, これにも差がなかった.

以上の成績より家兎, シロネズミにおいては, IUD が卵の卵管内通過性を昂進させるとは思わない.

#### 追加

鈴木 秋悦(慶大産婦)

IUD の作用機序の問題の難しさは, その作用が種属に依って非常に異なるという点にあると思う. 猿を用いた実験の結果も, ギナドトロピン投与群の成績では, IUD は確かに卵の卵管内移動に促進的に作用している結果が得られたが, 自然排卵例では, 必ずしも, クリアカットな結果は得られなかった. しかし, 卵の形態学的検索

から、何か卵と子宮内膜との相関に関係したネガティブな現象を考える事が出来る様な結果を得ており、目下検討中である。又動物については、演者の様に、矢張り内膜の着床態勢に問題があるのではないかと思うが、更に、発情の時期と IUD 装置時期の相関を検討し、卵及び内膜の形態的検索を行なうことも 1 つの方法と思う。

#### 追加

宮井 哲郎 (岩手医大産婦)

追加者の発言の如く IUD の機序を解明するカギは卵管内の変化でなく、子宮内での異常と考える。

#### 46. 注射用避妊薬としての DDX の臨床成績について

小林 隆, 小林拓郎, 木川源則,  
水口弘司, 柳沼 恣, 渡辺 卓  
(東大産婦)

DDX は油性溶液 1 ml 中に 150 mg の dihydroxyprogesterone acetophenide と 10 mg の estradiol enanthate を含有するいわゆる estrogenprogesteron Depot 剤である。

DDX を月経周期の種々の時期に投与し、尿中プレグナンジオールの測定結果から、月経周日 8 日目迄の投与では 100% 排卵抑制が達せられることが分った。外来に於ける投与方法は原則として月経周期 7 日目に DDX 1 ml<sup>1</sup> を臀部に筋注した。月経周期 7 日目が日曜に当たる場合には、その前日又は 1 日後に注射した。避妊を希望して来院した 32 症例に対して、1 周期から 10 周期まで総周期 128 周期に用いた。投与後消退出血発来までの日数は 16 ~ 30 日に亘っており、89% のものが 20 日から 24 日の間にあった。月経の持続日数は 3 ~ 15 日で 91% のものが 4 ~ 7 日の間にあった。投与中の妊娠例は 0 であった。投与を中止した患者は 5 例あり、うち 2 例は投与中止後 3 ヶ月及び 5 ヶ月で妊娠している。副作用としては、腕部に注射したときの注射部位の疼痛を訴えるものがあつたが、臀部に注射することによって避けることが出来た。軽度の乳房痛 10, break through bleedig 7, その他 6 であったが、副作用のために投与中止したものはなかった。更に DDX の効果を利用して卵巣機能障害患者に用いたのでその結果を報告する。対象患者として、無月経、月経周期異常、月経困難症、過多月経の患者を選び、3 周期治療を行った。無月経患者の月経発来効果は 94%、月経周期異常(稀発・頻発)の周期調整効果は 100%、過多月経、月経困難症に対してはそれぞれ 86%、100% の効果を得たが投与中止後の再発例がなかった。

#### 質問

大山 典夫 (熊本大)

注射中止後の排卵及び妊娠はどうか。

#### 回答

渡辺 卓 (東大産婦)

周期の調節が使用を長くしていると固定してくるようである。

#### 質問

新家 薫 (順天堂大産婦)

1. 消退出血の前に褐色帯下が 2 ~ 3 日続く場合や消退出血が少量づつ続く症例があるか。
2. 消退出血発来までの日数にばらつきが見られるが、特に注意をはらっているか。
3. dihydroxy progesterone acetophenide と Estradiol enanthate を単独で使用した例があるか。

#### 回答

渡辺 卓 (東大産婦)

1. ある。しかし投与時期がおくれた場合に比べて量も少く、止血し易い。2, 3, いない。

#### 47. 太田リング長期使用例の観察 (中間報告)

久保秀史, ○村松稔, 荻野 博

(国立公衆衛生院)

松本清一, 伊藤昭夫, 塩崎敏夫

(群大産婦)

(1) 近年外国で度々使われ出した IUD も使用年数がたつにつれ意外に使用中止例(失敗妊娠, 除去, 自然脱落のため)が多い。わが国で一部に以前から使われている太田リングについてなるべく長期間観察して初回挿入後どのように使用中止がおきるかをしらべた。対象は主に 30 ~ 49 才の既婚婦人。地域は秋田, 岡山の 2 県。面接により経過をしらべ、観察年数 5 ~ 11 年のものをそれぞれ 426 人, 84 人とり、中間的な集計をした。挿入後各年度における継続使用率及びある年度末までの累積継続使用率によって調べた結果、①扱う医師によって成績がかなりちがうこと、②よい成績を示した例では各年度毎の使用中止率は、11 年まで殆んど一定でしかも一般により成績であること、③累積率でみても 3 年たって 75% はまだ使用中、6 年たって 50% というように外国よりはるかによいこと、④リング交換をするとその際除去を求めものが多いこと、などが判明した。結局リングの長年にわたる成績をよくするためには扱う医師の自信と適応の選定が大切と考えられる。現在さらに扱う医師の数をまして調査を拡大している。

(2) リング長期使用が婦人の健康に影響あるかどうかをみるため、定量的な指数として「更年期指数」を用い(その妥当性にはいく疑問があるが)、コントロールと比較したが、みとむべき差異はみられなかった。



## 48. Lyndiol (2.5) の排卵抑制に関する研究

磯野 光志 (国立東京第2産婦)

Lynestrenol 5 mg, Mestranol 150  $\mu$ g を含む Lyndiol の Pincus 方式による排卵抑制効果の報告に基づいて、その後、副作用とコストの減少の目的で1錠に上記成分の各半量を含む Lyndiol 2.5 が開発され、実際上十分な排卵抑制効果が得られ副作用はより少く経済的にも有利であることが明らかになった。

国立東京第2病院産婦人科外来患者の中で正常月経周期を有し避妊を希望する21例を対象とし、本剤1日1錠22日授与、6日間の休薬期間を置いて連続授与する方式で排卵抑制効果について、主として BBT、および子宮内膜組織検査、尿中プレグナンジオール排泄値によって検討した。授与例21例を授与周期別に見ると、1~11周期12例、授与延べ周期40周期、12~23周期9例、154周期となり、総授与周期は194周期で、主として BBT から全周期に排卵抑制を認め避妊効果は100%であった。

授与中の BBT の分類では、授与中高温1相性127周期、低温1相性2周期、不定型31周期であった。周期数の分布は、21~37日で平均29.2日、消褪出血発来までの日数は、0~8日で平均3.9日、消褪出血持続日数は、1~7日で平均4.1日であった。主な副作用、随伴症状は、spotting を含む破綻出血が21例中7例、周期数として194周期中12周期(6.2%)、消褪出血の欠如が2例、3周期(1.5%)、悪心嘔吐が3例、4周期(2.1%)に見られたが何れもこのために服用を中止することはなかった。授与中の尿中ホルモン排泄値では、ゴナドトロピンが8例で何れも正常以下、プレグナンジオールは9例で正常卵胞期またはそれ以下であった。子宮内膜組織診では腺の発育は不良で間質は浮腫状、全体として萎縮像が見られ、正常の分泌期像は認められない。

授与中止15例中9例で2~3周期以内に BBT 2相性に復帰し、5例が妊娠、1例が妊娠39週で3550 gr の男児を分娩し、小児に異常は認められなかった。

## 質問

楠田 雅彦 (九大産婦)

1. 消褪出血を来さなかった例とは如何なる意味か。
2. 私共も SC 11800 その他を用いて、千数百周期、ピнкаス方式で授与したが、経血重の減少は認めても silent menstruation は1例も認めなかった。先生は21例中で2例もあるのは奇異に感じた。

## 回答

磯野 光志 (国立東京第2)

Silent menstruation は連続授与により、次周期には消褪出血を見ている。病理組織像を検討してみたいと思

う。

## 質問

品田 孝夫 (群大産婦)

BBT が低温1相性を示す例があったがそれはどうか、又その症例は毎周期同様に低温1相性だったのか。

## 回答

磯野 光志 (国立東京第2)

授与中低温1相性を示すものの機序は不明である。この症例は全周期低温相を示してはいなかった。

## 49. norethindrone-estrogen 剤および ethynodiol diacetate-estrogen 剤による経口避妊への応用—とくに中止後の性機能について—

村上 旭, 東山秀声,  
小畑 義, 石原貞尚

(京府立医大産婦)

norethindrone 2 mg と mestranol 0.1 mg の合剤 S-3800 C 錠、および ethynodiol diacetate 0.5 mg と mestranol 0.1 mg の合剤 SC-11800 錠の combination method による経口避妊への臨床応用成績のうち、今回は両剤の長期間授与中止後の性機能の回復状態を norethindrone 剤35例、ethynodiol diacetate 剤52例について休薬後最長10周期まで諸種検討を行った。

両剤とも授与中は出血持続日数、経血量は授与前に比較して減少するが、中止後は急速に回復し、1~2周期後にはすでに授与前の Level まで回復した。周期日数は中止後第1周期日は36日以上の日数を示す例が多く、平均周期日数は norethindrone 剤は37.2日、ethynodiol diacetate 剤のそれは36.7日であるが、中止第2周期には急速に授与前の Level に近づき、第3周期には授与前の周期日数まで復帰した。中止第1周期の周期日数が延長するのは卵胞期の延長によるものである。また中止後の BBT 曲線は多くのものが中止第1~2周期にはすでに2相性を示し、排卵が推定された。このことは子宮内膜生検によっても確かめられた。しかしなかには中止4~5周期日でも低温1相型を示す症例もみられた。

休薬後の妊娠例は norethindrone で1例、ethynodiol diacetate 剤で14例、計15例である。これらの妊娠例は特殊な症例を除外すれば、中止後4周期までに妊娠の成立をみたものが多い。分娩例は7例であり、1例は妊娠8カ月で早産をみたが他の6例はいずれも満期分娩である。児の性別は男児5例、女児2例であり、外形上の奇型は認められなかった。

以上 norethindrone-estrogen 剤 (S-3800 C 錠)、ethynodiol diacetate-estrogen 剤 (SC-11800 錠) ともに



既報のように投与中の副作用は少なく、中止後の性機能の回復もすみやかで可逆性を示すことから、有用な経口避妊剤であると考えられる。

### 50. Madlener 氏手術後の卵管の変化並びに子宮卵管造影所見

石井次男, 宮坂英男, 木村守之  
(信大産婦)

Madlener 氏法で行われた術後卵管の所見と併せて、術後 6 ヶ月ないし 3 年を経過した婦人のうちの若干例に子宮卵管造影を行い、その所見を検討した。

術後卵管の肉眼的形態を演者らの分類法(産婦の世界 1966)に当てはめると、46例についての頻度は、I型11%、II型36%、III型9%、IV型44%で、理想型と思われるI型は比較的少く、屢々結紮部溜水腫形成を示すIV型が比較的多くみられ、術者の手技並びに生体反応の個体差により種々な形態のものがみられる。そして閉鎖機転は、局所の循環障害による吸収、癥瘕化であることは組織学的にも明らかであり、結紮が不十分であるときなどに結紮部に屢々溜水腫が形成され、時にはそのために locus minoris となり、卵管の再疎通を来す可能性があると考えられる。

摘出結紮卵管について検査すると子宮側から注入した造影剤が結紮部卵管溜水腫中に進入する場合があるが、Madlener 氏手術後の患者についての子宮卵管造影所見でも、その部分が「離れ小島」状の影像孤島像を呈することがあり、これは Madlener 氏手術後に特有なヒステロ所見である。

術後の46例のヒステログラムにて、演者らは峽部像両側共(一)5例、峽部像1側(+)8例、両側(+)9例、膨大部像(+)12例のほか溜水腫像を示したものが12例あり、そのうち7例に「孤島像」がみられた。

以上の如く、Madlener 氏手術後の卵管の変化は一様ではなく、理想的な卵管閉鎖状態を示すものは案外少いことを反省させられた次第で、手術に際しては一層の慎重さが必要であり、また今後成績向上のための対策が検討されねばならないと思う。

#### 追加

藤生 太郎(山口大産婦)

マドレーネル手術後の感染について、私は昭和25年から30年までに約271例の腔式マ手術を行ったが、そのうち10例ほどに細菌感染をきたし、卵管膿瘍を形成した。当初はあまり抗生物質を使用しなかったが、それ以来抗生物質を相当量使用するようになって感染症は減少したように思う。卵管膿瘍の1例はマ手術実施後約2週間で開腹してこれを確認した。マ手術にもかなりの細菌感染

が起るものとする。

#### 質問

山口 龍二(東北大産婦)

Madlener 後 Sacrosalpinx をおこすのは卵管腹腔端の閉鎖がおこるためと思うが、何故に結紮部以外に閉鎖がおこるのか、またそのような閉鎖はどんなメカニズムで発生するものか、感染のためと考えるか。

#### 質問

鳥越 正(山大産婦)

卵管溜水腫で acute abdomen の症状を呈し、開腹された経験はないか。

我々の教室では他院で Madlener 手術をうけた後、下腹部激痛を主訴として来院、開腹したところ、卵管溜水腫の茎捻転であった症例を経験し、既に教室の津永が誌上に発表した。

尚その例では abdominal ostium も閉鎖していた。

#### 回答

石井 次男(信大産婦)

1. 卵管腹腔端の閉鎖の結果生じた卵管溜水腫の原因は卵管結紮術そのものによるよりも感染が主な原因と考える。

2. 卵管溜水腫を子宮側卵管溜水腫結紮部卵管溜水腫、腹腔側卵管溜水腫に分けているが、これらの部位の何れにも起り得ると思う。

### 51. 経口避妊薬の副作用並びにその他への応用

藤生太郎, 松崎日出夫(山大産婦)

経口避妊薬を長期服用した患者について、その副作用並びにその応用について種々検討した。

1. 全身状態は全般に好転し、経血は殆んど正常に復したが血糖値に低下の傾向を認めた。

2. 肝機能検査では A/G, A. ch. E, が減少し、G が増加し、一見肝実質障害を思わせるような結果がでたが、その他の検査では異常なく、 $\alpha_1\beta$ -Globulin が増加し、肝実質障害の時に増加するといわれる  $\gamma$ -Globulin はむしろ減少の傾向があった。

3. 服用開始後に生ずる悪心、及び服用1年目頃より約半数に発生する色素沈着について種々検査、検討を加えたが、私共の検査項目中では異常所見はみられなかった。

4. 26名の月経困難症の患者に使用し下腹部痛、腰痛には著効をしめしたが頭痛には効果はなかった。

5. 単純性慢性貧血並びに鉄欠乏性貧血には有効であり、1例ではあるが再生不良性貧血の患者に使用し著効をしめした。

6. 10例の機能性出血の患者に1~3カ月間使用して

有効であり、1例ではあるが頑固な若年出血に3カ月間使用して止血し得た。

7. 結婚後12年間の続発性無月経の患者に使用し月経の発来をみ、5カ月服用後中止したところ翌月妊娠、分娩した。

従来問題になってきた肝機能には2年間の服用では変化なく、貧血も長期服用では正常に復し、血栓性静脈炎の発生もなく、発癌傾向も認めず、視力障害も現在のところない。

以上のように副作用は殆んどみられず、月経困難症、貧血、機能性出血、不妊症に応用し一応効果を得たので報告する。

## 52. 人工妊娠中絶直後の経口避妊薬投与について

飯塚 理八, 己斐 秀豊, 細谷 広,  
佐賀 正彦, 中村 幸雄, 白井英一郎  
(慶大産婦)

人工妊娠中絶直後の妊孕性と共に避妊法が臨床的に問題となる。われわれは中絶後第5日目より sequential method (以下 S.M) として mesranol および chlormadinone acetate (C-Quens) を投与し、膣脂膏検査および内膜生検を行い、次の如き結果をえた。

- 1) 中絶後第1回月経発来は対照群では延長傾向を認めるが、S.M 群では28~29日にピークが認められる。
- 2) 中絶後の止血状態は、対照群に比し S.M 群が mestranol 投与開始早期に出血が認められなくなる。
- 3) Ink Stain Index (I.S.I) 対照群では中絶後1週間以内は著明に逐日変動を示し、その後推定排卵日に一致して上昇し、以降低下し、月経時再び上昇する。中絶後 S.M 施行例では6日目まで逐日変動し6~7日目やや陥落し漸次増加し20~22日目位には清浄で high karyopyknotic high acidophilic な像を示すが chlormadinone 投与後は急激な I.S.I 低下が認められる。
- 4) 子宮内膜の形態学的変化。腺の発育、分泌性変化、間質浮腫、脱落膜様変化に分けて検討すると対照群はほぼ正常月経周期の周期性変動に一致し、S.M 群では chlormadinone 投与後著明な核下空胞が認められ正常分泌初期類似の像を示す。
- 5) PAS 染色では S.M 群でみると陽性物質は腺上皮細胞に gestagen 投与3日目より著明に増量し間質にもやや増加する。
- 6) Alcian blue 染色による粘液多糖類は S.M 群では内膜間質に mestranol 投与中増量が認められ chlormadinone 投与後すみやかに消失する。

以上人工中絶直後の Sequential method の適用は、正常周期に投与した場合とほぼ同様の効果を示し、この

投与方法が妥当なものと考えられた。

## 53. Lynestrenol, Methoxyethinyl-Oestradiol 合剤による経口避妊の臨床成績 (第4報)

街風 喜雄, 三宅 正明, 北村 進司,  
大森 亮英, 岡村 桂介, 藤田 環,  
○内海捨三郎 (関東通信)

経口避妊の目的で Lynestrenol 2.5 mg と Methoxyethinyl-estradiol 0.075mg 即ち Lyndiol 2.5mg 錠を月経周期の第5日より22日間投与した。全例103, 服用全周期1,556で、みな避妊の目的を達している。その使用期間は1~6周期が37例, 7~12周期が18例, 13~18周期が12例, 19~24周期が10例, 25~30周期が11例, 31~36周期が5例, 37~42周期6例, 43~48周期が2例, 49~54周期1例, 61周期以上1例で、3年以上が10例に達している。これら対象につき、血算、血液像検査、血清総蛋白は特に異常なく、尿素Nの低値例が少数認められた。其他 Cl, Na, Ca, および肝機能検査、出血時間凝固時間は共に正常範囲で、甲状腺機能検査のトリオソルブ、検尿も共に異常を認めず、又尿中ホルモン測定では、17 KS, 17 OHCS, Estrogen では上昇、下降の変動が見られ、Pregnandiol では低下のものが多く、ゴナドトロピン値は特記すべきものは無い。又服用中止後は意外に早く妊娠が起っており、正常の男児7, 女児2を出産している。

結論的にかかなり長期間に服用したものでも尿中ホルモン値にやや変動のみられるものがあるが他の諸検査の結果は異常は認められず、避妊効果は100%であった。なお引続き副作用の有無に検討を加えていき度いと思っている。

## 54. 子宮内装具 (IUD) の子宮多糖体に及ぼす影響

高桑 明夫 (東北大産婦)

IUD の作用機序を生化学的に調べる為、〔I〕, 〔II〕の実験を行った。〔I〕HCG 投与に伴う家兎子宮成分の変動と IUD との関係について次の結果を得た。1) 子宮湿重量は、IUD によって約20%の増加を示した。2) 子宮の水分含有率は IUD により影響を受けなかった。3) HCG 投与により、hexose, fucose, sialicacid 及び sulfate に著明な変動がみられた。IUD はこれらの増量抑制効果を示した。4) Hexosamine, hexuronicacid 含量に対する IUD の影響は明らかでなかった。5) Sulfate と hexuronic acid 含量のモル比は、HCG 投与後、対照群ではほぼ一定であったが、IUD 群では漸増する傾向が認められた。以上の事から、家兎子宮多糖体

含量は HCG 投与に伴い変動すること、亘つ IUD はその変動に対し抑制効果を示すこと、更に、子宮の酸性ムコ多糖体 (acid MPS) の構成が IUD の存在下で変化する可能性も示唆された。〔II〕IUD 装置人子宮内膜の hexose, hexosamine, hexuronic acid 含量を増殖期前期と後期及び分泌期前期と後期の 4 つにわけて定量し、対照群のそれと比較した。結果として、1) Hexose 含量は、IUD 群も対照群も共に、増殖期から分泌期にかけて漸増したが、IUD 群では全期を通じて対照群より 30~40%低い値を示した。2) Hexosamine と hexuronic acid 含量はいずれも、対照群では増殖期に漸増し、分泌期前期に減少、分泌期後期に再び増加した。これに対し、IUD 群では分泌期前期迄漸増し続け、分泌期後期で始めて減少した。これらの結果から、IUD による子宮内膜 glycogen に対する増量抑制効果を、又、ホルモン支配下における子宮内膜 acid MPS の正常な変動 pattern の異常化が考えられた。上記の実験結果は、IUD が、ホルモン支配下における或種の子宮多糖体の正常な変動に対し、増量抑制効果を示すこと、又、acid MPS の変動 pattern の異常化をもたらすことを示している。従って、IUD の作用機序の 1 つとして、妊卵の着床・発育に対応する子宮の準備態勢不全と異常化を推定した。

## 質問

鈴木 秋悦 (慶大産婦)

1. 多糖体の変化は異物反応であると単純に考慮してもよろしいか。
2. 家兎の場合は、異物の部位には着床しないが、他の部位には着床する。しかしラッテ等では一側に異物を入れても他側には着床するという様に種属によって異なる。多糖体の変動は十分に考えられるとしても、着床障害の説明は多糖体だけではなかなか出来ないのではないかと思う。
3. IUD 家兎の子宮水分量の増加はみられないか。

## 回答

高桑 明夫 (東北大)

1. わからない。
2. 何ともいえない。
3. 水分含有率の増加はない。

## 質問

石浜 淳美 (岩手医大産婦)

1. 異物の種類によって変化があるか否か。
2. 毎月剝脱する人子宮内膜についてどういう関係にあるか。
3. 内膜多糖類の変動が着床障害の原因とすれば、長期間使用していた場合の人間への影響いかん。

## 回答

高桑 明夫 (東北大産婦)

いずれも、まだ実験的に検討していないので答えられない。

## 質問

己斐 秀豊 (慶大産婦)

1. 子宮内膜の取り方について。
2. 臨床的に着床障害を起し得ると、この実験から結論してよいか。

## 回答

高桑 明夫 (東北大)

- ① 内膜掻爬は 4 方向より採取した。
- ② 意味がよくわからない。

## 質問

佐賀 正彦 (慶大産婦)

酸性ムコ多糖体の生化学的分析法で、子宮内膜の如く腺、間質、分泌物等に分けて考えない場合、ホモゲンでない組織に適用することについて如何に考えるか。

## 回答

高桑 明夫 (東北大産婦)

各部分に分けるテクニックをもっていない為、内膜全体又は子宮全体として測定した。

## 55. 合成 Gestagen の子宮内膜像に及ぼす影響

三井 武, 菊池三郎, 中川潤一

(日医大産婦)

合成 Gestagen が Oral Contraceptive として使用されるためには、① 排卵抑制効果が確実なこと。② 副作用がなく安全性のたかいこと。③ 投与中止後の可逆性の早いこと、などの条件が必要であるが、排卵抑制効果、臨床的副作用の点については今日問題となるものは少ない。従って③の投与中止後速やかに可逆性があるか否かが問題になる。そこで今回は合成 gestagen の投与前、投与中、投与中止後の子宮内膜に及ぼす影響についてしらべた。投与法は Pincus 一派による combination method と estrogen の排卵抑制機能を重視した。Goldzeiher 等の estrogen, gestagen の 2 段投与法 Sequential method を用いた。従来 combination method による子宮内膜は腺と間質の不調和、内膜全体の萎縮傾向がみられるようであるが sequential method によるものは生理的な内膜像に近いものがみられるので、とくに腺と間質について両者を比較検討した。

## 質問

小畑 義 (京府大産婦)

1. combination method の腺と間質のズレについて。

2. Sequential method が排卵抑制効果があるのに生理的内膜像をなすのは如何.

#### 質問

浜田春次郎(大医大産婦)

1. 発表された gestagen の中に SH 714 が出ていたが、これについての経験があるか.

2. 此の物質については動物実験的に私に多少関係があるので追加する. 人については未経験であるが, Rat の内膜に対してはやや萎縮的に作用する如くである. 此のものによる製剤 gproteron acetat が世に出ようとしている.

#### 質問

鳥越 正(山口大産婦)

子宮腔部の組織像に及ぼす影響を比較検討されたか.

#### (紙上)韓国における男子不妊術の近況

李 熙 永 (Soeul 大泌尿器)

糖管切除術は最近, 家族計画の1方法として世界的に普及している. 韓国でもかなり古くから散発的にこの手術をしてきたが, 1962年末からは国家で低所得層の希望者に無料で施術している. この外に自費でこの手術を受ける人もかなり多くなった. 即ち1962年末から1966年末迄に国家補助で男子不妊術を受けた人は82,300名にのぼり, 自費で受けた人は最少25,000以上と推定されている. 国家補助で手術を受けた82,300名は韓国総人口2900万に対する0.29%, 男子総人口1,450万に対する0.57%, 可妊夫婦380万に対する2.2%にあたる. この比率は印度の過去10年間に手術した70万が国民に対する比率, 0.15%に比べると約2倍にあたる.

此等国家補助手術群と自費手術群とを社会的背景, 機能に及ぼす影響, 全身健康状態に及ぼす影響, 精神心理面に及ぼす影響, 性交頻度に及ぼす影響等について比較考察した結果を報告する.

#### 第8群

#### 56. 馬精液の凍結保存に関する研究(1)ドライアイスを利用する錠剤化凍結法

永瀬 弘, ○富塚常夫

(農林省畜産試験場)

押田 等, 三川 武

(福島県いわき家畜保健衛生所)

従来, 馬精液の保存は家畜精液中でも最も困難とされ, その実用保存期間は5°C保存で数時間を出ない. もし, 経済的で効果的な凍結保存法が馬精液に適用でき, その受胎力が半永久的に保存できるようになれば, わが国馬

産に及ぼす効果は多大のものがあると考えられる. 著者らは牛精液で開発した, いわゆる錠剤化凍結法が馬精液にも適用できる可能性を認め表題の研究に着手した.

膠様物を除去した採取精液を卵黄, ブドウ糖液で予備希釈(1:1)し, 1,300g, 20分間の遠沈を行う. 上清を除いた濃縮精液をグリセリンを含む卵黄, ブドウ糖, 乳糖, ラフィノース混合液で3~5倍に希釈して, 5°Cに冷却する.

この希釈後, 3~5時間で希釈精液の0.2mlをドライアイス上に滴下して錠剤の形に凍結する. これをドライアイス粉末中で保存し, 30~35°Cで融解した後, 融解液を加えて精子生存率を検査した. 授精には錠剤精液10~30錠を融解液中に加えて融解し, 直ちに注入した. グリセリン濃度, グリセリン平衡時間と凍融後の精子生存率の関係では, グリセリン3.5%の濃度, グリセリン平衡時間は3~5時間が適当と考えられる結果が得られた.

また, 融解液(牛乳に緩衝剤を加えたもの)を加えたものは, 加えないものに比べ生存率が優っていた.

授精試験では, 1963年28.5%(2/7), 1964年23.8%(5/21), 1965年33.3%(11/42)で, 受胎例の最長保存日数は28日, 最小注入錠剤数は10であった.

#### 質問

高橋 輝雄(慶大産婦)

馬保存精液の溶解法について.

#### 回答

永瀬 弘(農林省畜産試験場)

融解液の組成, 緩衝液は次の組成からなる.

7.5%ブドウ糖液	40 ml (又は45)
3.5%クエン酸ソーダ液	50 ml (又は45)
1.3%炭酸ソーダ液	5.0 ml
1.7%炭酸カリ液	5.0 ml

この液のPHをクエン酸(5.5%)液で7.0~7.2に補正. この液を等量の脱脂乳と混和, アンプル内で滅菌. 融解時には30~35度に加温する.

#### 57. ヒト精液の凍結保存について

岸本彦三郎(北大産婦)

不妊症クリニックにおいて, 男性不妊が重要なパートをしめてきたが, この最後の治療として, 人工授精が考えられる. 人工授精の際, 常に新鮮な精液を使用する事は困難である. われわれはヒト精液の保存に関心をもち, 種々研究, 実験中であるが, 従来-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た. 先にグリセリン濃度, グリセリン平衡時間, 卵黄濃度, 保存期間について発表した, 今回は, 次のごとき

基礎的実験について発表した。

各種ストローによる運動率

各種ドロップ法での運動率

精液量と凍結時間

稀釈液量

稀釈液の添加回数

各種温度における運動率

各種温度における精液量と運動率

凍結回数による運動率

急速法と緩徐法(1分間1°C)について

2段階凍結法について

凍結前温度と融解温度

遠沈と運動性

新鮮精子と凍結精子の+5°Cでの保存

グリセリン濃度は7.5%, グリセリン平衡は15~30分, 卵黄濃度は7.5%が一番よい運動率を示した。アンブル法では0.25~0.5ccの量がよく, 稀釈液量は1:1の割合がよかった。添加回数は1回添加がよかった。凍結温度は-30°Cまでは運動率の低下を認めるがそれ以下の温度では運動率は75%を示した。その他, 各実験方法での成績についてのべたが, 何故に-196°Cの保存がよいかについて, 凍結時間, 冷却速度について, 現在考察中である。

質問

吉田 重雄(京大農畜産)

人凍結精液の融解温の検討に当り, 凍結開始温を揃え, 融解温を変えた場合の成績につき教えて載きたい。

回答

岸本彦三郎(北大産婦)

実験では①+5°Cから凍結させ+5°Cへ融解したものの, ②+5°Cから凍結させ+37°Cへ融解したもの, ③+37°Cから凍結し+5°Cに融解したもの, ④+37°Cから+37°Cへのものとあるが, 成績の一番よかったものは①の+5°Cから+5°Cへのものであり, 一番悪かったものは+37°Cから+37°Cへのものであった。

#### 58. 凍結保存精子によるA. I. D妊娠成立85例の考察

飯塚 理八, 仁科 進弘, 小林 俊文,  
中田 敏良, 大井美智江

(慶大産婦)

当教室は昭和34年に凍結保存精子によるA. I. D妊娠成立例を本邦に於て初めて報告して以来, ひきつづき実施し, 現在85例の妊娠成立を数えるに至っている。

今回私共はこれらの妊娠例について, その経過, 授精周期数, 精子の凍結保存日数と蘇生率, 新生児の性比と体重, 及びその児の知的身体的発育について調査検討を加えた。これら85例の妊娠例は, 最初の1周期の授精で

妊娠成立したものは15例(17.6%)で, 妊娠成立例を累積してみると8周期までにはほぼ90%に達している。又これらの妊娠成立例中にSingle inseminationであったものの69例について精子の保存日数と蘇生率をみると, 保存日数が30日迄のものが大部分をしめているが, 90日以上のもも4例あり, 最長保存日数は315日であった。なお蘇生率は総て50%以上であった。

出生を確認した53例の性比は男対女は89:100であり, 平均初体重は男児3,132g, 女児3,200gであり, 普通児に比して劣るものではなかった。

凍結保存精子によるA. I. D児の知的身体発育は, 満2才6ヶ月以上のもは田中ビネー個人テスト法によりI. Qを, 満2才6ヶ月未満のものは津守, 稲毛による乳幼児精神発達診断法によりD. Qを求めたものであるが, I. Q及びD. Q共に標準又はそれ以上であり, 又精子の保存日数の長短による知的発育の差もみとめられないことがわかった。身体的発育に関しても一般児と比して, 何らの差もみとめられず, 凍結保存精子によるA. I. D児は一般児に比して, 知的にも, 身体的にも決して劣っているものではなかった。

追加

吉田 重雄(京大農畜産)

家畜の場合, 現在牛においては凍結精液の利用が世界的にも広く実施されてきている。ことにアメリカ・カナダにおいては人工授精のほとんど100%が凍結精液を利用しており, その結果産れて来る仔の能力について, とくに液状精液の場合に劣るといふ報告は見当たらない。

追加

飯塚 理八(慶大産婦)

凍結精子による妊娠成功は人においては少数で85例は1機関としては比較的多いものである。問題は, この操作によりマイナス面があるかどうかで今回は児の成育状況を取上げ, 新鮮精液との対比において優秀性を認めた。

#### 59. 最近2年間の慶大産婦人科不妊クリニックに於ける成績統計(特に人工授精について)

野嶽 幸雄, 飯塚 理八, ○河上征治,  
仁科 進弘, 小林 俊文, 牧野 恒久

(慶大産婦)

昭和23年に不妊治療の一つとしてA. I. を実施して以来19年になるが年々当不妊クリニックを訪れる患者は増加し, 約1万例をこえるA. I. 症例を数えるに至った。

これらのうち昭和40, 41年度にA. I. H実施例672例, A. I. D 1,531例であった。

今回私共はこれらA. I. H, A. I. D実施例に対し次の

如き検討を加えた。

- (1) A.I.H, A.I.D の追跡調査による妊娠率の検討
- (2) 年令別 A.I.D 妊娠成功率
- (3) 授精周期数と A.I.D 妊娠率
- (4) Single Insemination と B.B.T との関係
- (5) A.I.D 妊婦の妊娠, 分娩経過の検討
- (6) A.I.D 分娩児の性比, および初体重の検討
- (7) A.I.D 分娩児の知能指数
- (8) A.I.H 妊娠成功率と精子濃度との関係
- (9) A.I.H 妊娠成功率と精子運動率との関係

その結果, 妊娠成功率は A.I.D 28.9%, A.I.H 25.6% で, 妊孕性は34才を起えたと低下が見られた。妊娠成功例を授精周期数毎に累積してみると, 9周期で妊娠例の約90%は妊娠成功している。Single Insemination では B.B.T の上昇の前日を0日とし, その前後を(-), (+)とすると, (-9)~(+4)日の間で授精成功例があった。児の性比は今回の統計においては男・女=82:100で, 平均初体重は男児3,143g, 女児3,181gであった。知能指数は全国平均と変化はないが特に知能指数の低い群は全国平均よりも率が少ない。

A.I.H と精子濃度の関係では3,000万以上では20%以上の妊娠率を示し, 精子運動率30%以上あれば妊娠率には A.I.H においてほとんど差のないことが判明した。

#### 質問

清水 哲也(北大産婦)

BBT が高温相になって4日目に AID を実施, 妊娠した例があったということであるが, その際の頸管粘液の性状はどのようであったか。

#### 回答

河上 征治(慶大産婦)

BBT が高温になってから AID を行い妊娠した例の頸管粘液の性状は, まだ排卵終了していない排卵期のものと考えられる性状であった。結晶状態も高温相にかかわらず良好であった。

### 60. 馬精液の凍結保存に関する研究(2)液体窒素中で保存した錠剤精液の生存受胎成績

○押田 等(福島県いわき家畜保健衛生所)

堀内 精司(ホクレン北見支所)

永瀬 弘(農林省畜産試験場)

馬の錠剤化凍結精液を液体窒素で保存したさいの精子生存率ならびに受胎成績を調べた。まず, 0, 1.75, 3.5, 7.0%のグリセリン濃度で処理した精液をドライアイス, および液体窒素中で保存し, 3カ月間の精子生存率の推移を比較検討した。

結果は, 精子生存率の低下が認められたのはグリセリ

ン0%, ドライアイス中3カ月間保存の精液のみで, 他は明らかな低下は認められなかった。

授精試験は, 雄馬9頭の精液を2, 3月に凍結, 液体窒素中で保存し, 4~7月に供用した。授精直前, 3~20錠を35~40°Cの融解液中で融解し, 授精した。

授精頭数93頭中43頭が受胎し, 受胎率は46.7%(結果の不明1頭を除く)であった。

実施地域別では, 北海道, ホクレン北見地区は, 授精42頭中19頭の受胎, 受胎率は46.3%(結果の不明1頭を除く), 福島県いわき地区では授精51頭中, 24頭が受胎し, 受胎率は47.1%であった。

受胎例における精液の条件は, 保存日数1~110日, 注入錠剤数3~11, 精子生存率は15~65%, 注入精子数は3.63~31.24( $\times 10^8$ )であった。

#### 質問

吉田 重雄(京大農畜産)

馬の人工授精に当り注入量が6錠というが, 原精液量, 精子数に直すと, どれ位か。

### 第9群

#### 61. Testicular feminization の3例について

佐藤恒治, 江原洋一, 原島泰久

(群大産婦)

Testicular feminization は睾丸が存在するに拘わらず女性体型を示すことで特徴づけられる1症候群である。完全な女性型の urogenital sinus の発生, Müller, Wolff 氏管系発達の欠如, 女性第2次性徴の発現や性毛の欠如或いは極めて貧弱な発生について満足のゆく説明はこれまで行われていない。

私共はこれまでに3例の症例, 即ち32才既婚, 22, 26才未婚を経験し諸検討を加えた。

いずれの例も原発無月経症であり他院にてホルモン療法を受けていた。うち1例の家族歴に原発無月経の姉がいる。2例が過去に鼠径ヘルニヤのため手術を受けており, 身長はいずれも平均より高く, Span が長い例が2例あった。乳房発育は3例とも極めて良好で腋毛は全例とも欠除。恥毛は1例で僅かに認められた。外陰部の発育は悪いがいずれも女性型の発育をしており, 陰核は普通, 膣は盲端に終り, 子宮, 卵巣, 卵管を欠如しその代り睾丸が認められた。性染色体はいずれも46/XYの男性型を示し, 尿中ホルモン値はFSHが全例とも高値, estrogenは2例で正常婦人低値より僅かに低い値を, 1例で低値であった。17KSは婦人の正常値から正常高値を示した。

以上私共が経験した最も目立たない intersex である



と云われている Testicular feminization の 3 例について報告した。

#### 質問

片山 喬 (千葉大泌尿器)

Testicular feminization の治療はどのようにしているか。また Intersex の心理学的管理はどのようにしているか。

#### 回答

原島 泰久 (群大産婦)

特に去勢は行なわず、心理的影響に対しては患者に病名を伏せている。

### 62. 不妊症と子宮形成異常

○地主彰夫, 黒柳忠正, 石森直俊

(三重産婦)

子宮の奇形は胎生期に左右の Müller 尿管の発生途上の發育停止、或は偏倚又は融合、隔壁の消失の遅延等に起因して発生する。その為、子宮奇形の種類は極めて多く、これらの奇形の頻度については正確な数字を知ることが困難である。しかし子宮形成異常は単なる解剖学的興味にとどまるばかりでなく、産婦人科の臨床に注意せねばならない多くの事柄を含んでいる。最近の女子不妊症の研究は色々行われているが、子宮形成異常は奇形の種類が多様で他の不妊の原因と違ってかなりの程度に妊娠が可能である為、余り強調されないように思われる。我々は不妊症の主訴で来院した患者について精査を行い、子宮卵管造影法により、不妊原因が子宮形成異常に起因する症例について、他の不妊原因の合併の有無及び種々の治療による受胎率を検索し、数例について観血的治療を行い、それらについて若干の知見を得たので報告する。

#### 質問

品田 孝夫 (群大産婦)

高度の子宮奇形の存在する場合の尿中ホルモン値について何か特徴があるか。

#### 回答

地主 彰夫 (三重産婦)

現在測定していない。

### 63. 外陰部奇形の 4 例

小田完五, 井上 進, ○小野利彦

(京都府立医大泌尿器)

平竹 康祐 (大阪厚生)

Type の異った外陰部奇形の 4 例を報告する。

症例は、17才、♀。10才頃より陰核の肥大に気付いていた、レ線的に尿生殖洞を証明、副腎の腫大は認められ

なかったが、尿中 17 KS 値、Suppression test 等から AGS と診断、陰核の切除、陰唇癒合切開を行った。

症例 2 は、3才、戸籍上の男子。母に妊娠全経過を通じて黄体ホルモン投与の既往があり、陰核はほぼ正常大であったが陰唇癒合があり、レ線的に尿生殖洞と確認、尿中 17 KS 値正常、Sex chromatin 陽性、性染色体 XX で、外性器異常は非進行性であり hormon induced intersex と診断、陰唇癒合を切開し戸籍上の性を変更した。

症例 3 は、3才、戸籍上の男子。生下時より尿道下裂、両側停留辜丸に気付かれていた。レ線的に尿生殖洞及びほぼ正常と思われる女子内性器が証明された。sex chromatin 陽性、性染色体 XX、試験開腹にて真性半陰陽と診断し、Ovo-Testis の剔除、外陰部成形を行い、戸籍上の性を変更した。

症例 4 は、5才、♀。主訴は尿失禁。外陰部は女兒とみてさほど不自然ではないが、陰核は包莖状でやや大きく、軽度の陰唇癒合がある。これを切開すると 2 指を挿入出来る程度の腔があり、これは次第に狭小化して膀胱頸部に至る。後壁には 2 個の小指頭大の開口があり尿道下裂及び重複陰と診断した。主訴の尿失禁は次第に軽快する徴があり、保存的療法にて経過観察中である。

### 64. 尿道下裂を伴った Klinefelter 症候群の 1 例

○酒井 晃, 小坂哲志 (金沢大泌尿器)

症例は 26 才。両親が従兄妹結婚で患者は第 1 子。7 才にて陰莖彎曲矯正手術を受けているが、陰莖はやや短小で屈曲を示し、外尿道口は陰囊部に開口し陰囊の大半が 2 分されている。sex chromatin 陰性。内性器は男性で性腺は辜丸であるが、精細管壁の高度の硝子化変性と間質の増殖を示し、精子形成は全くみられなかった。尿中ゴナドトロピンは 48 m. u. u/day 以上と高値を示した。女性型乳房はみられなかった。性染色体は XXY であった。

索切除術を行った後、Denis-Browne 法による尿道成形術を施行した。

#### 質問

鈴木 薫 (名古屋市立大産婦)

chromosome の Karyotype 上の X-chromosome の大きさに大きな差があるがどの様に考えるか。

#### 回答

酒井 晃 (金沢大泌尿器)

long X が最も考えられるが、long X と断定出来るだけの变化ではないので、一応正常の X と判定した。

### 65. 男子不妊症と胸腺



久留米大泌尿器 重松 俊, 原田寛司

我々はかねてより泌尿器科領域に於ける胸腺の役割について研究して来たが, 中でも男子不妊症患者(無精子症)の胸腺は他の疾患群に比し著明に増大して居る事が分った。即ち縦隔内に酸素 300~500 ml を注入して行う縦隔充気撮影像では, 胸腺の形態は, 重松・原田の分類でIV型が多く, しかも著明に増大して居り, 又, 経胸骨上窩胸腺剥出法によるその重量も他疾患群よりも抜群の価を示した。組織学的には, 光顕にて髄質に見られるハッサル小体は特異的な大きさを示し, RNA その他の染色にて間質の増殖等を認め, 電顕的には, 各疾患に於いて大差はなかったが, 強いて挙げるならば, 細網細胞は大きな不規則な細胞として観察され, 1個の核を有し, 核の形態も極めて不規則なものが散見される。又, 細胞は互に desmosome 様構造でもって接続され, 胞体内の mitochondria は一般に数が少ない。

これらの事は, 胸腺が性腺等の内分泌腺と密接な関係があると即断出来ぬが, 先人の胸腺と性腺に関する報告でも, 病因的關係は全く解明されて居ない。我々の研究も胸腺と性腺とを結ぶ糸は不明な点が多いが, 臨床的立場よりヒト胸腺のしかも, 生検を対象とした事に意義があると考え, 今後更に研究をすすめて行きたいと思つて居る。

#### 質問

酒徳治三郎(京大泌尿器)

無精子症と胸腺の所見との関連性についての興味ある仕事と拝聴したが, どういう型の無精子症にこの様な胸腺変化が表われるのか。精細管や間細胞の所見との関連性, ステロイドホルモン測定値との関連性についてうかがいたい。

#### 回答

原田 寛司(久留米大泌尿器)

辜丸, 副辜丸と胸腺との関連性は, 検討して居るが, 判然としたデータは出ていない。17 KS その他のホルモン関係は検討したが, 有意な点は出ていない。目下, ビタミン, ゴナドトロピン等との関係を追求中である。

#### 66. 習慣性流早産及び不妊症と aberrant secretor の関係について

渡辺金三郎, 八神 喜昭,

花沢 勇, 大西 康義

(名市大産婦)

不育及び不妊症の原因は多元的であり, 未解明の点が多い現況である。近時体液の不適合という問題についても, 習慣性流早産患者及び不妊症患者におけるその genetic factor の1つとして問題視されるに至った, 我

々もこの genetic factor の究明をこころざし, 研究を行っているが, 今回はその一部として習慣性流早産患者及び不妊症患者の唾液について aberrant secretor の検索をし, 次の如き知見を得たので報告する。

1) 対照群においては aberrant secretor は1例も認められなかった。

2) 習慣性流早産群においては aberrant secretor がかなり高い率で出現した。

3) 既往流早産歴型別にみた場合, 前期流産型群に aberrant secretor の出現が多く認められた。

4) 不妊症患者における aberrant secretor の出現は対照群に比し多い傾向が認められた。

5) 不妊症患者における aberrant secretor は Huhner test 不良群に認められた。

#### 質問

大谷 善彦(九州厚生年金)

血液型不適合夫婦間で不妊になり易いという統計的観察は散見されるが, これがある場合, 何故不妊となるのか, その機序に関する考えを教えて戴きたい。

#### 回答

渡辺金三郎(名市大産婦)

血液型不適合が如何にして流早産, 不妊症の成因となるか私共も判っていない。不適合で抗体産出のあるものと, しまらざるものがある, これをこのような型物質等の組合せから判らないものかと考えている。

#### 67. 農村婦人の性生活の実態

○清水源之, 石浜淳美(岩手医大産婦)

私どもは, さきに行った新しい避妊薬の臨床実験に際して, あらかじめ用意した調査カードを配布し, 1年間にわたってその性生活を記録させた。

対象としては, 避妊を希望し, この実験に協力を申出た20才から40才までの農村居住の主婦213名で, そのうち出稼ぎなどで連続的に夫と同棲できなかったものを除いた。

実際に使用できたサンプルは178名で, それらについて, 年間性交回数, 月別, 季節別性交頻度, 年令, 結婚年数, 分娩回数, 月経との関係, 夫の年令, 職業, 学歴などとの関係などについてしらべ, 日本の農村婦人の性生活の実態について知ることができたので報告する。

#### 追加

李 熙 永(Seoul 大)

精管切除術を受けに来た男1,290名に対する夫婦生活(性交)頻度を調べたところ, 週1.93回, 都市群1.99回, 農村1.88回, 肉体力労働群が頭脳労働群より多い様に見える。対象の年令29~60才で平均36才であった。

## 68. 所謂精子抗体が受精卵に及ぼす影響

井上俊司, 大谷善彦 (熊本大産婦)

雌動物を精液や睾丸等の所謂精子抗原で免疫すると、その妊孕性が著しく低下する。

この不妊機序として、該免疫動物にみられる循環抗体の精子に対する直接作用、白血球の精子喰食作用亢進、子宮卵管アレルギー、組織抗体等種々の因子が関与していると考えられているが、かかる機序の他に、受精卵は何等かの形で精子抗原を内蔵している筈であり、受精卵中に精子抗原をみたとの報告もあるので、所謂精子抗体が若し受精卵に作用するとすれば、その初期発育や着床等にも障害作用を及ぼすことがありうるのではないかと想像され、免疫不妊の重要な一因となりうると思われる。然し乍ら、他方、受精に際し、精子は受精卵の中で著しい変化を受けるので、精子抗原がそのままの形で受精卵中に存するとは考えられず、この変化した精子抗原と所謂精子抗体との間に、抗原抗体反応が果して起りうるか否かも疑問視される。

以上の問題を検討する為、吾々は、家兎受精卵に、抗家兎睾丸ホルモット血清を作用させその影響をみると共に、同抗血清の精子に対する影響をも再検討した。

### 1. 免疫学的検討

家兎睾丸抽出液を抗原とした、沈降反応重層法では、沈降素価は16倍。Ouchterlony 法では数本の沈降線を得た。

### 2. 免疫血清の精子に及ぼす影響

#### i) 精子不動化作用

5分以内に全精子不動化

#### ii) 受精率

精子濃度  $60 \times 10^6/ml$  の免疫血清処置精液で人工授精した場合 4.1% と低率。

### 3. 免疫血清の受精卵に及ぼす影響

人工授精後40時間内の卵管内受精卵に、免疫血清を処置したのち、偽妊娠家兎に移植したが、着床率、胎仔生存率、胎仔の異常等は正常群と比べ、有意の差はなかった。

以上より、精子には直接障害を及ぼすが初期卵には、直接には作用しにくい様である。

## 69. 犬, 兎, ラットの Reproductive Organ における LDH Isozyme の研究

原 信二 (神戸大泌尿器)

W. F. Whitmore, Jr.

(Sloan-Kettering Inst. N. Y. USA)

研究目的, 実験方法

Reproductive organ は Fructose の生成場所であり Fructose の分解作用を円滑にするためには種々の酵素が必要である。我々はその一つである LDH が Reproductive organ にかかるといかなる isozyme で存在するかを検討する目的でこの研究を行った。

Reproductive organ における LDH isozyme の研究は睾丸については詳細に報告されているが、他の organ 即ち副睾丸、精管、精嚢腺、前立腺の LDH isozyme についての報告は認められない。

我々は犬、兎、ラットの Reproductive organ の抽出物を濃縮法で処置し、Disc Electrophoresis を使用し、LDH isozyme を分離したのでその結果について報告する。

### 結果

犬、兎、ラットの各々の Reproductive organ LDH isozyme の相互関係を観察すると精嚢腺は 3 isozyme、前立腺、副睾丸は 4 isozyme と一定の関係が認められた。しかし睾丸においてはラットが 6 isozyme、兎が 5 isozyme、犬が 4 isozyme と種により異なり、一定の関係が認められなかった。一方 Specific LDH activity は種の如何にかかわらず睾丸が最高の活性、次いで副睾丸が高い活性を示した。

### 追加

○小松洋輔, 福山拓夫 (京大泌尿器)

PH 8.6 の agar gel electrophoresis によって睾丸、副睾丸 homogenate に LDHx を認めた。LDH<sub>3</sub> と LDH<sub>4</sub> の中間で LDH<sub>4</sub> に近く認められる。LDH<sub>4</sub> は経目的に温度の変化をうけにくい。Seminoma, Embryonal carcinoma 及びそのリンパ腺転移においては LDHx は認めない。LDHx の由来は、Spermatozoa と考えられる。

## 70. 組織培養法による初期卵子形成の経過について

林 基之, ○於川若鷹 (東邦大産婦)

組織培養法を用いて哺乳動物の卵巣に於ける卵分化の経過を形態学的に追求した。実験はマウス胎仔を用いて体重を測定し体重毎に卵巣内での卵細胞の分化度を検索しこの結果を対照として組織培養法でおこる卵細胞分化の経過を追求した。各体重毎に卵巣を摘出し培養を行った。約 400 mg の卵巣では分裂中や 2 核の巨大な細胞が多くこれらの細胞は約 15~20 日前後で卵細胞と認められる形態に分化した。約 800 mg の卵巣では培養後約 10 日で卵細胞が認められた、その初期では核周辺にミトコンドリア状のものが認められた。内部の充実に伴い暫次細かく変化してゆく。又この時期では卵黄粒と思われる顆粒が増加し、更に成熟すると透明帯が出来、周囲を顆粒

膜細胞がとり囲むようになる。細胞内部の変化を追求するため超生体染色法を用いた。マウス胎仔の卵細胞の分化は1965年 Blandau 等の報告に一致するが、細胞内でミトコンドリア状のものが存在する時期では卵黄は認められずこの消失に伴い他の微細顆粒の増加が認められる。又この時期では卵細胞周囲の変化がはげしく顆粒膜細胞の分裂や原始卵胞形成の原形と思われる変化等が認められた。本研究では約45日間の連続培養を行ったが完全な卵胞の形成は認められず細胞の形態が変形するものなどが認められた。

### 71. 不妊症にみられた性的動態の心理的背景

岩瀬庄之助, 坂倉啓夫 (慶大産婦)

研究目的—不妊症の治療について婦人科, 泌尿器科等において数多くの研究がなされているが殆んど身体面に焦点をおいた生物学を主題としたものである。私共は身体面と同時に心理面よりする研究すなわち生物学的基礎に立ち動物的本能をもつ人間であると同時に性格環境によって複雑な心理過程をもつ人間を対象としての不妊の問題の研究段階として不妊の現実を前にしての夫婦間の性的動態における性行為の動機となった心理面について数多くの観察をなしたので報告したい。研究対象及び方法—慶大産婦人科及び心身症センターにおいて不妊症及び不妊症なる現実が誘因となったとみられた心身症患者68例を対象とし、心身医学的見地より心理療法的アプローチを試み個別面接を行った。研究成果—心理的背景として妊娠の前程となる性行為におけ動機づけの置換えが目立った。由来夫婦間における性行為の動機は両者間の身体的、精神的成熟によってもたらされた情緒的な、愛を求め、愛を与えるという裏づけに基礎づけられた性衝動によるものであるが不妊の現実直面し歪められた動機は子供を作る、作り易いとされる医学的見地に立つ排卵日という知的動機に置き換えられ、肉体的精神的結合をたのしむべき行為は子供を作る演技動作となり受精の期待という緊張状態におかれている。その他この誤れる動機づけに由来する心理状態が相手にも意識的無意識的に作用して夫婦ともどもに悪循環におちいていた。

### (紙上) 精管精管吻合術に関する研究

李 熙 永 (Seoul 大泌尿器)

男子不妊術としての精管切除術は家族計画の一方法として世界各国に普及している。これに伴って切断された精管を再びつなぐ復元手術を希望する症例も殖えて来た。

筆者は1963年6月から1967年6月に至る間に34例に対して精管精管吻合術を試みたので、その結果を分析する

と次の如くである。

患者の平均年齢は40才、配偶者のそれは35才である。結婚してから精管切除術を受ける迄の期間は平均11年であり、精管切除をしてからの不妊期間は2年(1~9年)である。精管切除術当時の子供数は3.4名であったが、精管吻合術当時のそれは2.5に減った。復元手術を希望するに至った理由は、子女の死亡、再婚、心境の変化、精神的不安定等である。

被手術者には10日以上入院を原則とし、スプリントも殆んど全例に留置した。

手術成績は34例の手術で追求視察の不可能であった4例を除いた30例に対して分析すると次の如くである。

即ち30例の中で術後の精液検査結果、精液中に精子が現れたのは26例に及んでいる。その中で妊娠例は4例しかない、又心理的障害が主目的であった患者も術後全例に改善を見た。

以上の成績と共に吻合術の手技を紹介する。

### (紙上) 不妊婦人と所謂精子抗体(循環抗体)

原 修身, 大谷善彦 (九州厚生年金)

雌動物を経膈的に、異種又は同種蛋白で免疫すると、僅か乍ら循環抗体がみられることが少くないので、婦人も性交の結果、所謂精子抗原で感作、免疫され得るのではないかと考えられる。その為、従来、婦人血中の精子抗体検索実験が多数の人により行われているが、その成績は必ずしも一致しない。

我々は、先年、Dukes 等により発表された精子凝集反応を追試したが、好結果が得られなかったので、精液蛋白を抗原とし、タンニン酸処理血球凝集反応で、不妊婦人血中の所謂精子抗体検索を試みた。

即ち、当科外来を訪れた不妊患者で、器質的原因の明らかでないもの28例のうち凝集素価が10倍を示したもの6例、20倍のもの3例、陰性例19例で、未婚婦人の7例はいずれも陰性であった。この事から、不妊婦人血中には、低値乍ら、凝集素を認めることは少くない様である。

本試験で凝集素がみられた場合、これが血液型物質に由来するものではないかとの疑いがないでもない。我々は抗原に Pooled Semen を用いたので、かかる懸念はないとは言えないが、少いのではないかと思う。この事は今後検討したい。

上記の如く、不妊婦人に所謂精子抗体を認めた場合、該抗体の存在が、そのまま該婦人の不妊原因であるか否かは明らかでなく、これも今後検討したいと思うが、婦人が性生活の結果、所謂精子抗原で感作、免疫されることがあることは明らかであると思う。

## 第10群

## 72. 家兎胎胚の性状について

林 基之, 岩城 章, 間壁さよ子,  
西脇俊幸, 平川 舜 (東邦大産婦)  
奥村 秀夫 (予研)

当教室では、哺乳類の卵に関する一連の研究の中で、現在家兎胎胚の諸性状について、回収率、Moog法による組織学的観察、Autoradiograph、体外培養等の方法により検索を進めているが、最近、家兎5～7日胚の体外培養により心臓原基の発生を思わせる興味ある知見を得たので、映画撮影による観察を中心に発表する。

実験方法は、家兎5～7日胚のEmbryonal-discを分離し、これをStationary Cultureにより、合成培地No. 199をbaseとしCalf Serum 30%を添加、抗生物質を併用、36—37°C、PH 7.0—7.4に調整、遮光下に培養した。液交換は原則として隔日に行った。

培養経過は、培養第2—3日に細胞のPlateが始まり、一部に著明な細胞増殖が起こり、これが培養第3—4日には心臓原基を思わせる器官に誘導され、6日胚では培養第5日に、7日胚では培養第4日にBeatingが始まる。5日胚では未だ成績が得られていないが総じて、Stageが進む程、誘導成績が良好である。Beating開始時は、数も10—20/minで不規則であるが、数時間後には50—60/minとなり、運動もRhythmicalとなる。約2週後には130/minのPlateauに達し以後次第に減少する。現在、最も長く培養されているもので90日に及ぶ。

以上今回の実験により、哺乳類初期胚を材料として、心臓原基の発生過程をあるていどまで、経時的に追跡することが可能となり、又十分に再現性を有する成績が得られた。更にBeating部位の組織切片を作りH-E染色を行った結果、明らかな筋組織像の所見を得た。

## 73. 不妊症、特に性器結核症例の予後

下村虎男, 安藤暢哉, 久本洋文  
(大阪北野病院産婦)

昭和31年より41年までの10年間に北野病院産婦人科において、不妊症特に性器結核によると診断されたものの内、既往歴、子宮卵管造影などにより、一応性器結核として取扱った83名の患者を対象として、その後の妊娠及び分娩について見る。子宮内膜組織検査、開腹時卵管所見及び組織検査によって、結核症所見を認めた36名のうち、妊娠例は4名あったが、いずれも卵管妊娠に終り、

しかも子宮内膜所見で結核を認めたものは1例もなかった。また組織所見で結核を認められなかった47名のうち、所謂結核特異像と云われる、サビ針金像、レリーフ像、菊花蕾像のどれかを示した例では、32名中、2名が妊娠し児を分娩しているのに対し、特異像を示さぬ15名では、9名が妊娠し8名が、児を分娩している。以上、結核確診例又は、子宮卵管像所見で、結核濃厚疑診患者では、やはり不妊の予後は悪いと思われる。

## 質問

馬島 季磨 (日大駿河台)

1. 卵管結核と子宮結核とは何れが多かったか、また両者共存例は何例あったか。
2. 卵管結核の確定診断はどのような方法で行ったか。
3. 卵管結核に妊娠例があり、子宮結核に妊娠例がなかったというが、その原因を如何に考えているか。

## 回答

久本 洋文 (大阪北野病院)

1. 卵管に結核所見を認められたもの12名、子宮内膜で結核所見を認められたものは24名であった。共存例は認めていない。
2. 卵管組織検査は開腹によって得た組織に依った。内膜組織診で結核所見を認められたものについての開腹はしていない。卵管結核は試験開腹、不妊症手術時、子宮外妊娠開腹時、その他の手術時に発見され、組織検査を行った。
3. 結核感染は下降性のものであり、子宮内膜結核患者は、卵管結核患者にくらべて、さらに高度な病変があるのではないかと考えている。

## 74. 着床期子宮内膜、特に妊娠例についての検討

西村敏雄, 杉本 修, 森 崇英,  
○中堀 等, 林 章子

(京大産婦)

我々が女性不妊の診断にroutineに行っている子宮内膜組織診は、排卵性周期のものについては通常BBT shift後5～7日目即ち着床期に施行している。過去2年間に行った約500例のうち、内膜採取周期に引続いて妊娠が成立したものが7例みられた。

これらの症例の内膜所見が従来の日付診断の基準と如何なる関係にあるか、あるいは妊娠が成立した周期の内膜像には何等かの共通した特異像を見出せぬかどうかについて検討した。その結果、①従来の日付診断の基準とはほぼ一致した所見、または多少の遅れを示すこと。② Foss等のいわゆるprogestational hyperplasiaの所見と異なり、血管の増生、腺分泌はあまり顕著でな

く、間質はむしろ compact で浮腫傾向は少ないということが分った。このことは採取部位の相異によるものか、あるいは着床可能の内膜は形態学的に或程度の変化の中を持っていることを示すのかは断定できない。

尚この時期に内膜組織診を行うことによって、流産あるいは subclinical abortion を起こしたと思われる症例は1例もなく、当周期に妊娠が成立したこの7例においても、以後の妊娠経過に異常を認めなかった。

#### 追加

小前 由雄(札幌医大産婦)

日附診第16日から第21日目位に子宮内膜腺上皮核内に N.C.S (Nucleolar channel System) が出現するのを観察した。基礎体温上昇と共に現われ始め、卵着床と何らかの関係があるものと推論している。

#### 75. 猿 (Macaca mulatta) 卵胞卵の In Vitro における成熟

○鈴木秋悦, 飯塚理八(慶大産婦)

12匹の猿卵巣より採取した143箇の卵胞卵を、同一猿血清添加の Waymouth 培養液を用いて、in vitro で培養し、その成熟過程を追求した。

採卵直後の卵胞卵52箇の核は、休止期にあり、いわゆる germinal vesicle の状態を呈していた。24時間培養後では、27卵中15卵は、なお、休止期にとどまっていたが、12卵は初期の成熟過程を示していた。46—48時間培養後では、47卵中8卵は休止期、5卵は Diakinesis を呈していたが、残る34卵は、第1及び第2の Metaphase 期にあった。68時間培養後では、10卵中2卵は、休止期、8卵は、Metaphase を示していた。72時間培養後では、7卵中3卵が Diakinesis、残る4卵は Metaphase 期にあった。

以上の実験結果から、休止期にある卵胞卵を、48時間以上、in vitro で培養した場合、その79.7%の卵子を、Meiosis の Nictyate 期以降まで成熟させることが可能であることを知った。

in vitro の培養によって、受精準備態勢まで成熟分裂した卵胞卵の、受精能についても言及したいと思う。

#### 76. 雌ハムズター内性器系におけるプロテインに関する組織化学的研究(特に着床時における変化)

内出 洋道(東邦大産婦)

妊娠成立機序解明に対し、組織蛋白分解酵素および蛋白質の動態を追求することは重要であるが今日未だその研究発表はなされていない。プロテナーゼは高松新法による蛋白銀法、プロテインはマーキュリックプロムフェノールブルーが特異的に蛋白質と結合するのを利用した

染色法により証明した。プロテナーゼでは一般に発情期の方が静止期に比し反応が強くあらわれる傾向を示し、プロテインではほとんど有意差が認められなかった。着床時では交尾後第5日目になると、床脱落膜を中心に急激にプロテナーゼ活性が亢進し、トロホプラストや胎芽には弱反応を認めるに過ぎなかった。プロテインは反子宮間膜内層と反子宮間膜底部の着床侵蝕部に認められ、これはプロテナーゼの活性分布と対照的で、脱落膜変化に一致してプロテイン反応が弱いことを示している。つまりプロテナーゼ活性帯の内側にプロテイン反応が強い。以上のことから受精態勢および着床態勢を整えるにはプロテナーゼ活性が亢進することが要求され、プロテインは着床態勢のとき、着床侵蝕部を中心とした反子宮間膜溝に沿って強くあらわれるという結果を得た。

#### 第11群

#### 77. 牛精子の保存中におけるリン脂質含量の変化について

○正木淳二, 富塚常夫, 永瀬 弘  
(農林省畜試繁殖部)

精子のリン脂質は、蛋白質と結合して細胞膜の構成に参与する一方、代謝に必要なエネルギーの貯蔵にも役立っている。本実験は、精子の生存に重要な役割を有するリン脂質が、保存中にどのような量的変化を示すかしらべるために行った。

精液は農林省畜産試験場で飼養中の乳牛より、人工陰法で採取し、リン脂質の測定には原精液0.5ml相当量を供試した。保存温度は、液状精液(原精液、稀釈精液、凍結融解後の精液)の場合4°Cとし、精子の凍結は錠剤化法に従った。

精子のリン脂質量は液状保存の場合、原精液でも稀釈精液でも次第に減少したが、卵黄や糖など、保存に有効な物質が添加された場合は減少の程度が小さかった。逆に温度ショックをうけた精子では減少が著しかった。凍結処理において、あらかじめ有効な稀釈液(卵黄、クエン酸ソーダ、グリセリン混合液を使用、グリセリン平衡4時間)を用いた場合、融解直後の精子のリン脂質量には5~18%(5例)の減少がみられたが、稀釈にリンガー液を用いた場合は、減少が30%以上に達した。融解後4°Cに3日間保存した成績では、凍結しない稀釈精液にくらべて、精子リン脂質量の減少の程度が大きかった。多くの場合、精子リン脂質量には精子の運動性と同じ傾向の変化がみられた。

#### 質問

吉田 重雄(京大農学部)

温度ショックおよび凍結融解後に lipid-P が減少して行く現象の主因について、精子の膜の透過性の変化に基づくかと考えるか。また温度ショックにより主として解糖系が影響をうけ、呼吸系はそれ程でないということほどの程度関与しているものか。plasmalogen に何らかの変化が起るといわれたことの内容をも少し御説明願いたい。

#### 質問

加藤 篤二(京大泌尿器)

動物の種類によってリン脂質含量に差異があるか。

#### 回答

正木 淳二(農林省畜産試験場)

1. 保存中における精子リン脂質の減少は精漿中への漏出がおもなものであろうと考える。ただし、温度ショックを与えた時には精液中のリン脂質にも減少がみられるので、リン脂質の分解も多少あったのではないかとみられる。

2. 家畜家禽精子のリン脂質を比較すると、プラズマロジェン含量に明らかな差がみられる。すなわち、牛、メン羊、ヤギなどの反芻家畜では多く、豚、馬、ニワトリではきわめて少ない。イヌ精子については実験を行っていない。

#### 78. 尿素サイクルに関与する薬剤による男性不妊の治療について

宮崎 重, 森 昭,  
谷村 実一, 定延 和夫  
(大阪医大泌尿器)

乏精子症患者に対し Arginine を投与し、投与後精子数並びに運動率が改善された事は既に報告した。今回、我々は尿素サイクルに関与する薬剤を、主として乏精子症に投与し、興味ある結果を得たので報告する。

即ち Ornithine 投与群は投与後全例に精子数並びに運動率の低下を来した。

Glutamic acid 投与群は8例中精子数の増加したもの2例、減少したもの3例、運動率の改善したもの1例、低下したもの1例で Glutamic acid は造精機能並びに運動能に及ぼす影響については一定の傾向が見られない。

Aspartic acid 投与群は投与後全例に精子数並びに運動率の低下を来した。

ATP 投与群では17例中の9例に精子数の著明な増加、4例に運動率の改善、1例に於いて妊娠に成功した。

Citrulline 投与群は22例中11例に精子数の著明なる改善、5例に運動率の改善が認められ、5例に於いて妊娠に

成功した。

主として ATP を単独投与し十分な効果が得られなかった症例に、ATP に Aspartic acid を併用投与し7例中4例に精子数の増加を認めた。

主として ATP, Citrulline 単独投与して十分な効果が得られなかった症例に両者を併用投与し、4例中3例に精子数の増加を認め1例に於いて妊娠に成功した。

#### 追加

加藤 篤二(京大泌尿器)

人間精液ではアミノ酸が14種類程分離されたがこの中アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン等が多い。精子数正常者と減少者でアミノ酸含量の差はないが乏精子症では半減する。

#### 質問

重松 俊(久大泌尿器)

血中或は尿中の測定をやられたか。

#### 回答

谷村 実一(大阪医大)

血液中のアルギニン量は測定していない。

#### 79. 分画射精の基礎研究—精子性状について

飯塚理八, ○小林俊文, 中田敏良

(慶大産婦)

沢田喜彰, 影山喜世子

(実験動物中央研究所)

射精物を2分画採取したさい、第1分画が第2分画より精液量は少で、精子数は多い場合が多いということ、1942年 Macleod, Hochkiss の報告以来、たびたび記載されている。この分画射精法を人工授精に応用した報告も、2, 3見られ、最近では1965年 Amelar & Hochkiss のものがある。しかし各分画中の精子の質についての検討は従来ほとんど行われていない。我々は2分画採取された精液の一般性状に加え、各分画中の精子の質を検討する為、各分画の精子の呼吸、及び解糖、精子の $-196^{\circ}\text{C}$ 凍結、融解後の蘇生率を比較した。

1) 一般性状。精子寡少症患者5名、健康学生9名の計14名からの26標本での検討では、精液量は平均で第1分画に29.8%、第2分画に70.2%であった。精子数では第1分画55.3%、第2分画44.7%、精子濃度は第1分画は第2分画の約3倍であった。運動率では第1分画57%、第2分画50%であった。2) 凍結、融解に対する精子の抵抗性。15標本の各分画について7.5%グリセリンを加えた後、 $-196^{\circ}\text{C}$ に凍結、融解後の平均蘇生率は第1分画では68.8%、第2分画では52.6%で第1分画の方が良好であった。4例を反復3回凍結融解した場合も、蘇生率は第1分画が、やや良好であった。3) 呼吸及び解糖。



5例に於ける酸素消費量は両分画間に差は認められなかった。新鮮精子、 $-196^{\circ}\text{C}$ 凍結融解後精子各5例にて2時間 Incubate した後の糖消費は、新鮮精子、凍結、融解後精子共、第1分画が大であった。4) 両分画の精子の授精力を比較する為のパラメーターとして行ったマウス雄性生殖器内各部からの精子を用いた人工授精によれば、各部の精子の妊娠性の間には差がなかった。

これらのことから分画射精法を人工授精、及び精液の凍結保存に応用することは有意義と思われる。

#### 追加

石川 博義(川崎市立泌尿器)

我々は、ガラス平板法を用いて、4分画に採集し、検索しているが第1分画には精子が殆んど認められず、第2、3分画にピークを有し、第4分画にて、著激する傾向にある。果糖は第4分画に近づく程、多くなり600mg/dl 前後に達する。

#### 質問

李 熙 永 (Seoul 大)

1. 精子の形態的区分、即ち雄性精子と雌性精子が区別出来る Dr. Shettle の説とこれに反対する Dr. Duijin 説があるが日本の皆様の御意見は如何か。

2. 過剰精子症 (15,000万/ml 以上、もしくは25,000万/ml) で人工授精で奇型がふえないか。

#### 回答

沢田 喜彰(慶大)

1. 慶大家族計画相談所で、精子の性による分離の問題について興味をもっているので、今後お答えできるようになると思う。

2. 奇型発生の問題と関連があると思うが、先年、習慣性流産と精子濃度との関係を検べたところ、特に関連はなかった。

#### 質問

石神 襄次(神大泌尿器)

II分画は主として精囊腺分泌物と考えられるが、分泌主成分たる果糖が精子運動の熱源として働くという従来の考えからすると、I分画精子の運動率がII分画のそれより高い点に矛盾を感じる。射精液の経時的な運動率の減少度に差がありや否やおききしたい。

#### 回答

小林 俊文(慶大)

両分画の経時的運動率の変化を追ってしらべていない。第2分画には精囊腺からのものが主として含まれるものと思う。第1分画の方が運動率が大きいことは従来の報告と我々の報告も一致している。

永田正夫, 水間圭祐, 鈴木良徳

(日大泌尿器)

先に発表した当教室の水本等の方法による実験的精子侵襲症例と、34才の男子にみられた granulomatous sperm invasion 症例との間の histochemical approach を求めて、今回は主として間質基質の多糖類の態度を比較検討した。

用いた染色法は H. E., PAS, Papanicolaou の modified Ziehl-Neelsen method, Hele 氏法, Toluidinblue 染色, alcianblue 染色各法である。

その結果病巣間質部には両者共 PAS 異染性物質が認められ、その部位では精子細胞の間腔内充満と一部管腔内上及び間質内侵入が認められた。この異染性は唾液消化試験でその染色性を減少することより糖原であろうと考えられる。更にこの部位では Toluidinblue 異染性も認められるが、Hele 氏法の染色では特に正常部位との差異は認め難く、睾丸性ヒアロニダーゼ消化試験で均一に染色性の減少する所見を得た。

以上の成績より、吾々は精液性ヒアロニダーゼが本症発生に積極的役割を果していると言う説には甚だ疑問で、寧ろ阿部、土屋、関等の述べている間質基質の変化、殊に糖原の活性化が精子代謝に好環境となり、精子の管外侵入を惹起するのではないかと意見を支持したい。

### 81. 精液の LDH isozyme の研究

原 信二(神戸大泌尿器)

W. F. Whitmore, Jr.

(Sloan-Kettering Institute N. Y. USA)

精子は単一細胞であること、また aerobic condition の下で anerobic condition と同様に豊富な Lactic acid を産生すると云う点から精子を LDH の研究には最も好適な材料と考えて研究を行った。

現在迄に報告されている精子、精漿の形、数は報告者によってまちまちである。それは Electrophoresis の種類、及び technique の違い、material の処置の仕方によるものと考えられる。

そこで我々は精液(精子・精漿)の LDH の形、数を正確にするため、ヒト、犬、牛の精子及び精漿を出来るだけ濃縮し、Polyacrylamide Disc Electrophoresis を用い LDH isozyme の分離を行った。

#### 結果

ヒト精子 LD<sub>3</sub> LD<sub>4</sub> との間に新しく1つの isozyme を、牛精子は3つの narrow Staining isozyme と1つの Wide Staining Band (LD<sub>4</sub>+LD<sub>5</sub>) を分離することができた。犬精子はいかに濃縮を行っても4つの isozyme

### 80. 実験的精子侵襲症の研究



を認めたとすぎない。ヒト、牛、犬の精漿は各々に特徴的なものはなくすべて5つの isozyme を有していた。

## 82. ゲル濾過法による男子不妊症精液線溶系の検討

久住 治男(金沢大泌尿器)

Sephadex G-200 によるゲル濾過法により、ヒト精液線溶系の検討を行って次の結果を得た。ゲル濾過は精漿 1.5 ml, 溶媒 1% 食塩加 M/10 磷酸緩衝液 (PH 7.4), カラム 2.5×90 cm, 流出速度 5 ml/hr, 単位溶出液量 5 ml, 温度 3±1°C, 280 m $\mu$  吸光度(蛋白量)は Tube No. 30, 45, 54, 64, 76, 90 にそれぞれピークが見られ、標準フィブリン平板上の線溶活性は Tube No. 30, 54 のピークを中心として 2 峯(分画 I, II) に分離され、加熱平板では線溶活性を認めなかった。カゼイン分解能は Tube No. 64 のピークに一致して認められ、線溶活性因子との分離が可能と考えられた。plasminogen activator は分画 I では PH 7, 分画 II では PH 4~5 で活性保存が良く、両者間で差異が認められた。分域電気泳動でも 2 峯の activator 活性が認められ、精液には分子量の異なる 2 種類の plasminogen activator の存在が考えられた。男子不妊症精液の線溶能と精子数、精液量、精子運動性、粘稠度、前立腺の大きさについて検討し、線溶能と粘稠度、カゼイン分解能と粘稠度、線溶能とカゼイン分解能との間に有意の相関を認めた。正常、乏・無精子症の精液線溶能の間には有意の差を認めず、plasminogen activator の分画, I, II の総活性の比を求めると、正常群では 0.3~0.6 の間に分布し、不妊症群 19 例では 4 例(内 3 例は精子数が正常の下限)を除いて、正常値外にあり、精子形成機能不全との間に一定の関連があり、不妊症精液線溶系の質的異常が推定された。

### 質問

片山 喬(千葉大泌尿器)

精液中線溶系の質的異常が不妊の原因となり得るか。又精液所見正常で不妊を訴える患者に精液の線溶系異常がみられたか。

### 回答

久住 治男(金沢大泌尿器)

1. 現在のところ精液線溶系が妊娠上有する生理学的役割は不明である。この問題には男女性間相互の線溶系を観察する必要があると思う。
2. その様な症例については測定を行っていない。今後その様な症例についても測定してみるべきと思う。

## 83. 精液の免疫学的研究

大谷 善彦(九州厚生年金)

熊本市市民病院 丸田 博美

婦人が性交の結果、精液抗原で免疫され、その結果、妊娠しなくなることがありうる事は、今や疑う余地のない事実である。又最近、男性の所謂自己免疫的機序に増づくと考えられる不妊症、即ち精液中に精子抗体を有する人がある事も重視されているので、精液中の  $\gamma$ -globulin や抗原物質について検討した。

先ず、Hyland 社の特殊抗血清を用い、免疫電気泳動法で検査した所、精液中には  $\gamma$ -A はみられず、 $\gamma$ -M は明かにみられ、 $\gamma$ -M は痕跡的に認められた。又、 $\alpha_2$ -Macroglobulin はなく、Transferin は存在する事がわかった。

次に人血清の家兎抗血清と、血清並びに精液を用い、Ouchterlony 試験及び免疫電気泳動法を行い、出現したラインに PAS 染色並びに Sudan black B 及び Oilred O 染色を施した所、両者の共通抗原に PAS 陽性物質及びリポプロテインが存在することがわかった。

人精液の家兎抗血清で同様の実験を行った所、精液との間に出現した 9 本以上のラインのうち、4~5 本は PAS 陽性物質であり、1~2 本はリポプロテインと考えられた。尚、Hauptglobulin 染色は陰性、Ceruloplasmin 染色は陽性であった。

婦人が性交の結果免疫される場合は、同種免疫であるから、家兎を家兎精液で免疫して得た抗血清と家兎精液とを用いて同様の実験をした所、出現したラインは 2 本であったが、その 1 本は明かに PAS 陽性であり、他の 1 本はリポプロテインではないかと思われた。

以上の成績から、精液の抗原物質としては、多糖体やリポプロテインが重要ではないかと考えられる。

## 84. 諸種ホルモン投与の不妊患者精液に及ぼす影響

○松木 暁, 仁平寛己, 石部知行

(広島大泌尿器)

広大泌尿器科を訪れた男子原発性不妊症患者に対し、ビタミン E (ユベラ錠), P.M.S. と T.P. の併用療法, Mesterolone を投与した 3 群について、経時的に精液所見、肝機能、腎機能及び諸酵素活性値(LDM, ALP, LAP, TAP) を観察、ホルモン及びビタミン投与のこれら諸検査項目に対する影響を検討しその成績を報告した。

## 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 13巻2号

昭和43年3月25日 印刷

昭和43年4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258

振替口座番号 東京 93207