

Japanese Journal of Fertility and Sterility

October 1968

日本不妊学会雑誌

第 13 卷

第 4 号

昭和 43 年 10 月 1 日

—— 目 次 ——

原 著

- IUD 装着家兎ならびにラットにおける卵の卵管内通過性
について……………宮 井 哲 郎… 1
- 精管切除術について……………疋田 政博, 他… 7
- 東北農村婦人の性交頻度について……………清水 源之, 他…12
- 泌尿器科領域におけるヒト胸腺に関する臨床的研究
第Ⅱ編 男子不妊症に及ぼす胸腺の影響……………原 田 寛 司…15
- いわゆる麦角系着床防止剤の黄体機能に及ぼす影響について……………飯塚 理八, 他…28
- 最近二年間の当教室不妊クリニックにおける統計成績
(特に人工授精について)……………野嶽 幸雄, 他…34
- 精管の年齢的变化についての検討……………松 村 茂 夫…39
- 家兎卵管采部, 間膜移行部の上皮に関する電顕的研究……………櫛 谷 岩 夫…49
- Ethinodiol Diacetate-mestranol 剤 (SC-11800)
の経口避妊に関する研究 (1)……………徳田 源市, 他…54

CONTENTS

On the Transport and Cleavage of Ova in the Rat and the Rabbit Oviducts with IUD	<i>T. Miyai</i>	1
Studies on Vasectomy with Special Reference to the Influences upon Men who Underwent this Operation	<i>M. Hikita & S. Onishi</i>	7
The Frequency of Sexual Intercourse Observed among Wives in an Agricultural District	<i>M. Shimizu & T. Miyai</i>	12
Clinical Study on the Human Thymus in the Urological Field. Part 2. The Effect of the Thymus on Sterility in the Male	<i>H. Harada</i>	15
Effects of Ergocornine, A Possible Inhibitor of Nidation, upon the Luteal Function.....	<i>R. Iizuka & H. Koi</i>	28
Some Medical Evaluation of the Results of Artificial Inseminations Performed at this Planned Parenthood Consultation Clinic during the Last 2 Years	<i>Y. Notake, R. Iizuka, H. Koi, S. Karwakami, N. Nishina, & T. Kobayashi</i>	34
Changes in the Vas Deferens by Aging	<i>S. Matsumura</i>	39
Electron Microscope Study in the Epithelium of the Transitional Region from Fimbria to Mesothelium on Rabbits	<i>I. Kushiya</i>	49
Studies on the Low-Dosage Ethynodiol Diacetate-Mestranol Combination Method for Long-Term Oral Contraception. (I).....	<i>G. Tokuda, A. Murakami, S. Higashiyama, T. Obata, Y. Sugihara, T. Ooishi, H. Oota, S. Kizu, & H. Kobayashi</i>	54

— 総 会 予 告 (第 1 回) —

第 14 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 44 年 6 月 28 日 (土), 29 日 (日)

開 催 会 場 札幌市北海道新聞ホール

理 事 会 昭和 44 年 6 月 27 日 (金)

札幌市ローヤルホテル

総 懇 親 会 昭和 44 年 6 月 28 日 (土)

札幌市グランドホテル

〒 060 札幌市南 1 条 西 16 丁目

札幌医科大学産婦人科学教室

第 14 回日本不妊学会総会会長

明 石 勝 英

IUD 装着家兎ならびにラットにおける卵の 卵管内通過性について

On the Transport and Cleavage of Ova in the Rat and
the Rabbit Oviducts with IUD

岩手医科大学医学部産科婦人科学教室 (主任 秦 良麿教授)

宮 井 哲 郎

Tetsuro MIYAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical

University, Morioka, Japan

(Director; Prof. Yoshimaro Hata M. D)

IUD の作用機序については、今日いまだ明らかでない。今日もつとも信じられているのは、着床障害であるが、これにもいろいろの説があつていまだ確定した見解はみられない。現在もつとも高く評価されているのは、卵の卵管内通過速度高進説である。そこでわたくしは、IUD 装着家兎およびラットにおいて、卵の卵管内通過速度をしらべた。

家兎の未受精卵の卵管内通過速度は、IUD の存在に関係なく、ともに Greenwald の実験成績と同じであつた。

人工卵の通過速度は、自然卵よりはいくぶん早いようであつたが、IUD 装着群と対照群とは全く同じ速度で移動した。

またラットの受精卵においても、卵の移動は IUD の存在と全く関係なく行われた。

以上のことから、家兎およびラットでは、IUD の存在は、卵の卵管内通過速度に影響をあたえないものと考えられる。

IUD(子宮内避妊装置)は、近年急速な普及をしめしている。これは世界的人口増加に対する、避妊の社会的要求にもよるが、IUD が、簡単、安全しかも有効であるということが、いくたの臨床報告から認められたからでもある。

しかしながら、IUD の作用機序については、いかなる今日なお不明である。

現在 IUD の Mechanism として考えられていることは、子宮内膜に対する受精卵の着床阻止である。しかしその着床阻止が、卵の異常によるものか、子宮側の異常によるものか、いまだに結論に達していない。

今日もつとも高く評価されているのは、Mastroianni の猿による実験である。

彼の実験によると、IUD は受精卵の卵管内通過を促進させ、受精卵が着床に必要なまでに分割せずに子宮に

到達するため、着床できないというものである。

わたくしは、家兎およびラットについて、同様の実験を行つたので、その成績を簡単に報告する。

実験方法および材料

体重 2.5~3.5 kg の成熟非妊雌家兎を 5 羽を 1 群とし、双角子宮の 1 側中央に約 3 cm の絹糸を IUD として挿入し、他側を対照として実験に供した。IUD の挿入は静脈麻酔の下に開腹して行い、手術の影響をさけるために、開腹後 2 週間して実験を行つた。

HCG 100 I.U. を耳静脈から注射し、注射後 12 時間、24 時間、48 時間、72 時間目に 1 群 5 羽ずつを殺し、内性器をとり出して排卵を確認したのち、卵管を卵巣端より 8 等分し、それぞれの卵管分節内および子宮角内を生理的食塩水で洗い流し、各分節内で発見された卵の総数

をもつてその分節の卵を表わした。

また一方同様にして両側子宮角中央に絹糸を挿入した 1 群と無処置群とを、それぞれ 6 羽、12 羽を 1 群として、人工卵の卵管内通過速度をしらべた。

排卵時と同じ条件にするため、HCG 100 I.U. を注射し、注射後 10~11 時間目に実験に供した。

実験は静脈麻酔の下に開腹し、卵巣における排卵を確認したのち、放射性同位元素をラベルした人工卵を、卵管采部に挿入した。挿入後 12 時間、24 時間、40 時間、48 時間、56 時間目に殺し、内性器をとり出し、人工卵の卵管采部からの移動を Scintigram および Autoradiogram によって確認した。

人工卵としては、メッシュで篩分けした直径約 150 μ 前後のイオン交換樹脂 IRA-410 を $I^{131}Na_2SO_4$ 液に浸し、1 個の人工卵に約 0.2 μ C ラベルしたのち、接着剤で防水加工をほどこしたものをを用いた。

Scintigram は、日本無線医理学研究所の Aloka RAI 型の Scintirationcounter に、焦点距離 5 cm の Honeycomb Collimeter を用い、Scan-space 2 mm で作製した。〔図 1〕

Autoradiogram は、FH 増感紙を用いたフィルム上に卵管、子宮のをせ、電圧 36 KV、電流 10 mA、時間 0.6 秒、距離 100 cm で撮影し、そのまま約 2 時間放置して人工卵の陰影をえた。〔図 2、3〕

また体重 190 gr 前後の成熟非妊雌性 Wistar 系ラットを開腹し、左側子宮角の中央に IUD として約 1 cm の絹糸を挿入し、術後 2 週間以上経過し、かつ性周期の正常なもののみを選んで実験に供した。

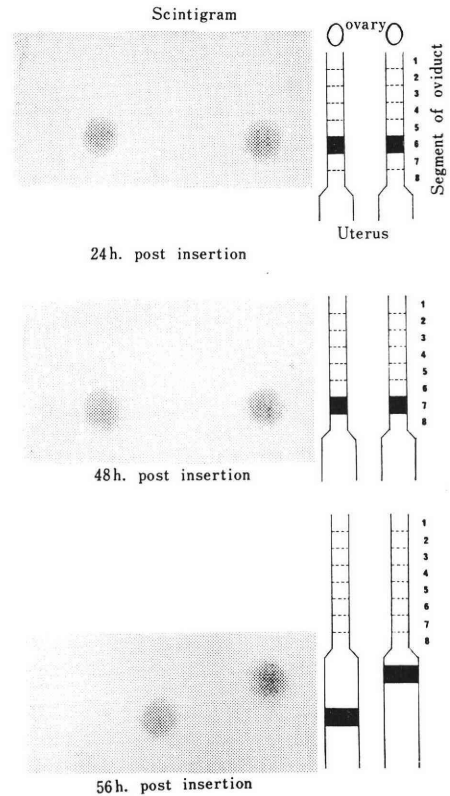
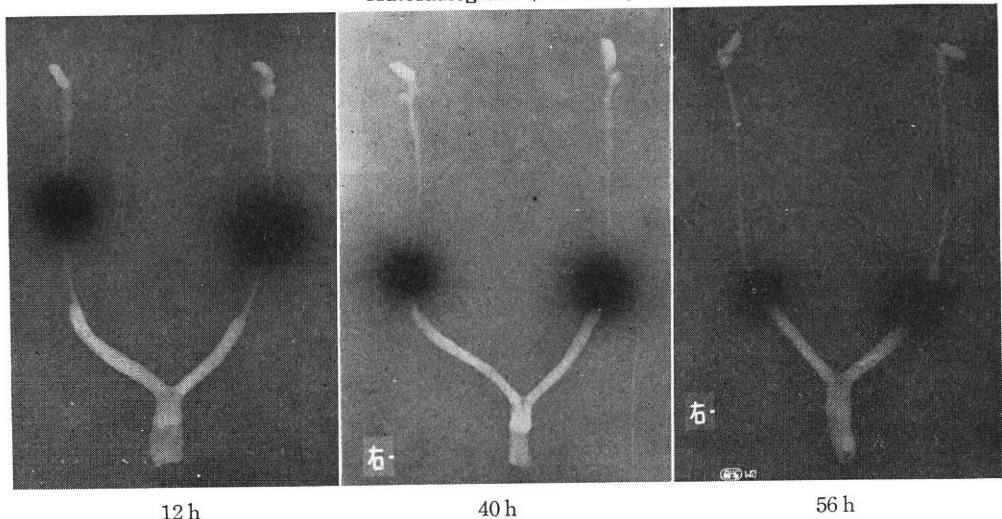


図 1 IUD 挿入家兎卵管の Scintigram

術後膣脂膏が発情期を示したものを交尾させ、膣脂膏内の精子発見後約 24 時間、48 時間、72 時間目に殺し、卵管および子宮を別々に生理的食塩水で洗い流し、卵管

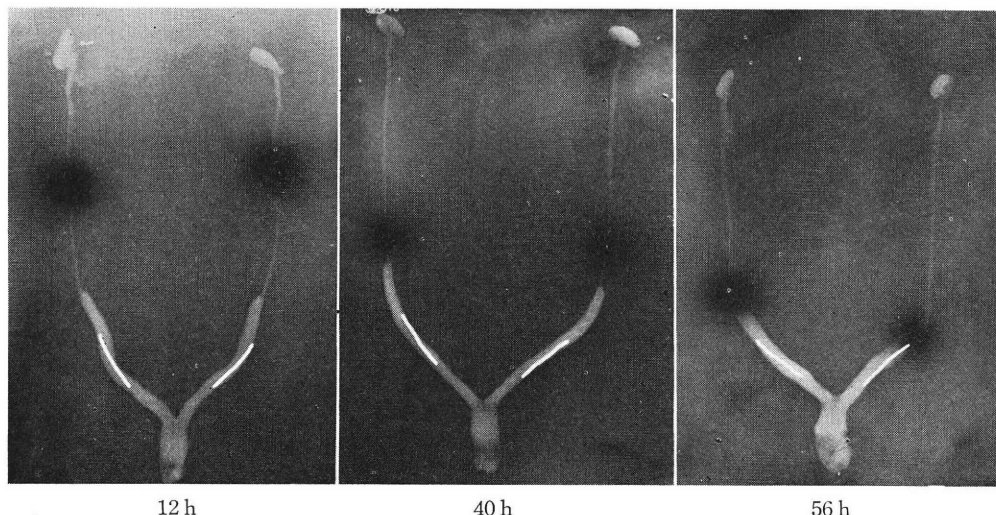
Autoradiogram (non IUD)



(Hours post insertion of artificial ova)

図 2 IUD 非装着家兎における人工卵 autoradiogram

Autoradiogram (with IUD)



12 h

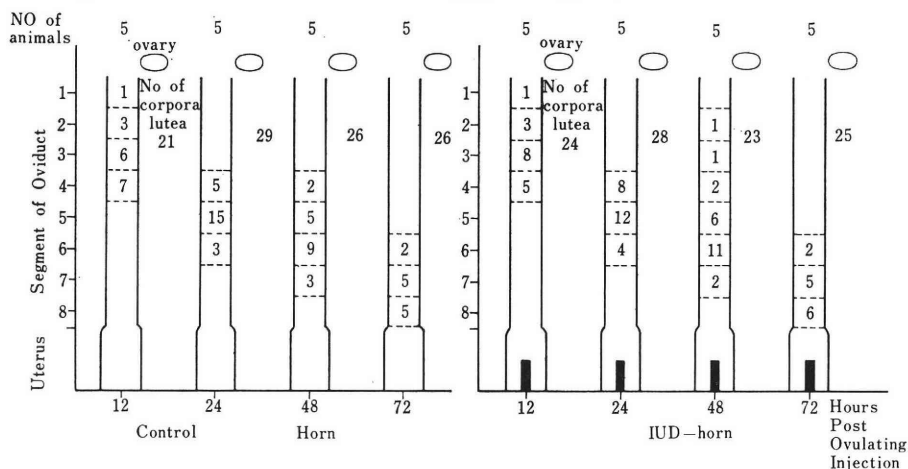
40 h

56 h

(Hours post insertion of artificial ova)

図 3 IUD 装着家兎における人工卵 autoradiogram

表 1 Distribution of Rabbit Ova Passage through the Oviduct with IUD



内および子宮内の卵を数えた。

実験成績

家兎を用いた自然卵の実験では、表 1 に示したごとく、HCG 注射後 12~48 時間では、卵回収率（発見率）はともに 70~90% であつた。IUD 装着側卵管と非装着側卵管を比較すると、注射後 12 時間では 3, 4 分節にともに 76%, 24 時間では 4, 5 分節にそれぞれ 86%, 87%, 48 時間では 5, 6 分節にともに 74% がある。また 72 時間後のものについてみると、卵回収率はいくぶんおとり、IUD 装着側卵管では 50%, 非装着側子宮では 48% で、7, 8 分節にそれぞれ 85%, 81% が認められた。

人工卵の場合には、非装着群では表 2 左に示すごとく、人工卵送込後 12 時間では 5 分節、24 時間では 6 分節、40 時間では 7 分節、48 時間では同じく 7 分節にピークがみとめられた。また 56 時間ではすべて子宮内に入っていた。

IUD 装着群の人工卵は表 2 右に示したごとく、人工卵送込後 12 時間では 5 分節、24 時間では 6 分節、40 時間では 7 分節、48 時間では同じく 7 分節、56 時間では非装着群と同様子宮内に入っている。

ラットの実験では、表 3 に示したごとく、精子発見後約 24 時間、48 時間では、IUD 装着側、非装着側とも、卵管内に受精卵が認められ、子宮内にはまったく認められなかった。精子発見後 72 時間では、IUD 装着側の卵

表 2 Distribution of Artificial Ova Passage Through the Rabbit Oviduct

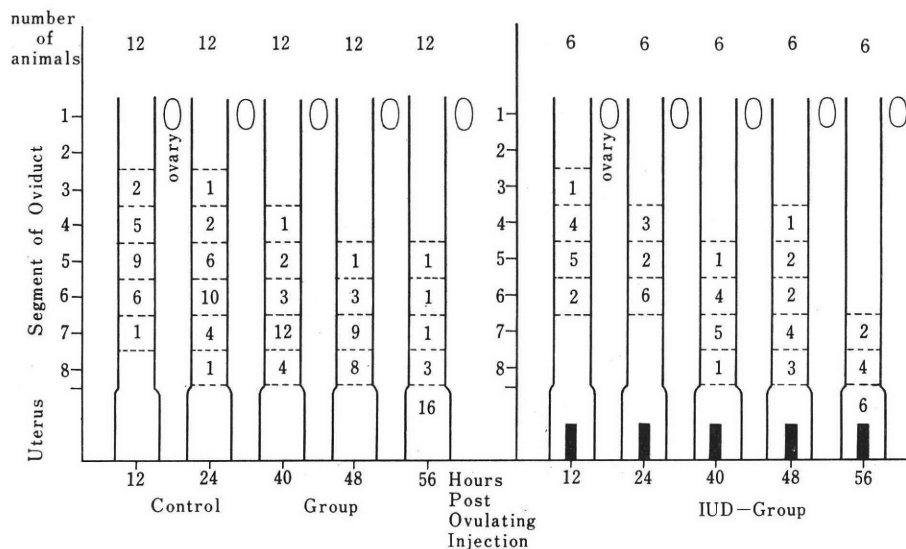
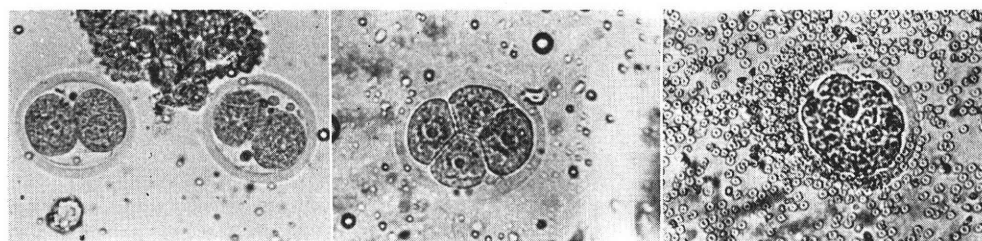


表 3 Transport and Cleavage of Ova in the Rat Oviduct and Uterus with IUD

Hours Post Copulation	Number of animals	Fallopian Tube				Uterus			
		Number of Eggs		Cleavage Stages		Number of Eggs		Cleavage Stages	
		Left Tube IUD	Right Tube	Left Tube IUD	Right Tube	Left Uterus IUD	Right Uterus	Left Uterus IUD	Right Uterus
24	5	25	23	0~2	0~2	0	0		
48	5	24	26	2~4	2~4	0	0		
72	8	20	24	8~	8~	14	16	8~	8~

Rat-ova in oviduct (with IUD)



24 h

48 h

72 h

(Hours postcoitus)

図 4 IUD 装着ラット卵管内における受精卵

管より 20 コ, 非装着側の卵管より 24 コ, また両側子宮内からはそれぞれ 14 コ (44%), 16 コ (40%) の受精卵が発見された。

なお精子発見後 24 時間の受精卵は, 両側とも未分割ないし 2 分割, 48 時間では 2 分割ないし 4 分割, 72 時間では 8 分割およびそれ以上の分割を示し, IUD の装着側と非装着側では, 卵の分割速度にも変りがなかつ

た。〔図 4〕

考 察

IUD の作用機序については, 今日いまだ明らかでない。

受精障害については多くの研究があり, 今日ではすでに否定されている。私の実験でも, IUD 装着動物子宮

内に多くの受精卵を発見している。

今日もつとも信じられているのは、着床障害であるが、これにもいろいろの説があつてまだ確定した見解はみられない。

現在もつとも高く評価されているのは、Mastroianni の猿による実験である。すなわち、IUD 装着猿では、卵管内の卵の通過速度が高進し、卵の分割が進まないうちに子宮に到着するため着床ができないとするものである。

しかしわたくしの家兎およびラットの実験成績では、IUD の存在によつて、卵の卵管内通過速度に影響はみられない。すなわち、家兎の自然卵では、IUD のあるなしにかかわらず、HCG 注射後 12 時間では卵はともに 3, 4 分節、24 時間では 4, 5 分節、48 時間では 5, 6 分節、72 時間では 7, 8 分節にもつとも多く発見されている。この成績は Greenwald の成績にも全く一致する。

また I^{131} をラベルした人工卵の移動についてみると、自然卵よりは卵の卵管内通過速度がいくぶん早いようであるが、IUD の装着に関係なく、卵が移動している。すなわち、人工卵送入後 12 時間では 5 分節に、24 時間では 6 分節に、40 時間では 7 分節、48 時間では同じく 7 分節にもつとも多くの卵がみとめられた。また 56 時間になると、ともにその大部分が子宮内に移動している。

またラットの受精卵の移動については、精子発見後約 48 時間までは IUD 装着側も非装着側ともに卵管内に卵がとどまつていた。

精子発見後約 72 時間になると、受精卵のおよそ 40 % は子宮内に移動しているが、IUD 側と非 IUD 側とでは、全くおなじ割合であつた。すなわち IUD の存在はラットの受精卵の卵管内通過速度に影響をあたえていない。

以上の実験成績より、家兎およびラットにおいては、IUD は卵の卵管内通過速度に影響をおよぼさないものと考えられる。

またラットにおいては、IUD の存在は、卵の分割速度にも変化をあたえないものと考えられる。

む す び

わたくしは、IUD 装着家兎およびラットにおいて、卵の卵管内通過速度をしらべた。

家兎の未受精卵の卵管内通過速度は、IUD の存在に関係なく、ともに Greenwald の実験成績と同じであつた。

人工卵の通過速度は、自然卵よりはいくぶん早いよう

であつたが、IUD 装着群と対照群とは全く同じ速度で移動した。

またラットの受精卵においても、卵の移動は IUD の存在と全く関係なく行われた。しかも、卵管内における卵の分割速度は、IUD 側と対照側とで全く同じであつた。

以上のことから、家兎およびラットでは、IUD の存在は、卵の卵管内通過速度に影響をあたえないものと考えられる。またラットでは、卵の分割にも全く影響を与えない。

したがつてこれらの動物においては、IUD のメカニズムは、卵の卵管内通過速度の変化によるものではないということが出来る。

秦教授のご指導とご校閲を深く感謝します。またご指導ならびにご助言をいただいた石浜助教授ならびに中村博士にも感謝します。なお本研究は、優生リング研究所長池見同氏の多大の援助によつた。併せて厚く感謝します。

本文の要旨は第 11 回および第 12 回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) Greenwald, S.: Fert. & Steril., 12: 80(1961).
- 2) Herbert, H. et al: Fert. & Steril., 15: 618 (1964).
- 3) Ishihama, A. et al: Yokohama Med. Bull., 17: 45(1966).
- 4) Mastroianni, L. et al: Intrauterine Contraception. Second International Congress Series., 86: 194(1964).

On the transport and cleavage of ova in the rat and the rabbit oviducts with IUD

Tetsuro Miyai

Department of Obstetrics and Gynecology
Iwate Medical University,
Morioka, Japan
(Director: Prof. Yoshimaro Hata M. D.)

The contraceptive mechanism of IUD is, regrettably, still unknown. At present, prevention of the implantation of the fertilized ovum in the endometrium of the animals has been suggested as the mechanism of action.

According to Mastroianni's experiment using monkeys, the IUD facilitates a rapid transport of fertilized ova through the Fallopian tube, so that fertilized ova reach the uterus without enough

cleavage, and implantation in the endometrium become impossible.

We have conducted similar experiments using rabbits and rats, and obtained following results.

In the natural ova of rabbits, regardless of the presence or absence of IUD, ova were transported in the oviduct at same speed.

The speed of transit of the artificial ova through the rabbit oviducts was the same in the oviducts with IUD as in the control oviducts.

However, the speed of transit of the artificial ova through the rabbit oviducts was faster than that of natural ova probably due to the size and weight of the artificial ova.

Concerning the movement of the fertilized

ova in rats, the ova were found to stay in both oviducts with IUD and the control group until 48 hours after the detection of spermatozoa in vagina. At 72 hours after the detection of spermatozoa in the vagina, about 40 % of the fertilized ova had moved into the uterus. This proportion was exactly the same in the animals with IUD as in the control group.

From these experimental results, it can be safely stated that the presence of IUD does not appear to influence the speed of passage of ova through the oviduct of rabbit and rat. In the oviduct of rat, moreover, the presence of IUD does not influence the speed of cleavage of fertilized ova.

精管切除術について

Studies on the Vasectomy with Special Reference to the Influences upon Men who underwent this Operation

札幌医科大学泌尿器科教室 (主任 高井修道教授)

疋 田 政 博 大 西 茂 樹

Masahiro HIKITA

Shigeki ONISHI

From the Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director, : Prof. S. TAKAI)

精管切除後の睾丸組織像、被手術者の術後性的自覚症の変化および精管再吻合術の成功率について文献を中心に自験も加えて検討を加えた。

精管切除によつて睾丸組織は殆んど変化を受けず、また精管切除後10数年を経過して再吻合術を施行し成功している多くの症例をみると、さらにアンケートによる調査で殆んどの人達が術後満足している点等を考えると、精管切除術が性生活および健康に悪影響を与えるとは全く考えられない。それ故に手術を施行するにあつては被手術者に本手術の全く害のない根拠を話し、また再吻合術の可能性も話し合つて、よく納得させてから行うべきであるといえる。

緒 言

男性避妊の確実な方法として精管切除術がある。昭和23年に公布された優生保護法によると現に数人の子を有し、かつ分娩ごとに母体の健康度を著しく低下する虞れのある場合は、妻または夫が優性手術を受けてもよいとされており、この法に基づいて精管切除術は近年広く施行されるようになってきた。

しかしながら精管切除術を受ける人達が危惧することは、術後性生活および日常生活に異常をきたすのではないかと点である。また術後、精管再吻合術による精路再建の確実性も大きな問題点に在る。

精管切除術が性生活および一般日常生活に影響を与えるか、どうかは術後の睾丸機能のいかににかかっているといえる。そこで私は精管切除後の睾丸組織像に関して述べ、次に精管切除術を施行された人達について精管切除術が性生活および日常生活に変化をおよぼすかどうかの問題について検討を加え、更に精管精管吻合術による精路再建の成功率について言及した。

なお研究材料は札幌医科大学泌尿器科ならびに自衛隊札幌地区病院で精管切除術を施行した183例にアンケートを出し、その返答を得た88例についてである。また

精管再吻合術を施行した2例、およびそのさい採取した睾丸組織についてであるが、ここでは主に文献を中心に前述の問題について検討を加えてみた。

I. 手術方法について

現在広く用いられている精管切除術について述べると次の通りである。陰囊裏面で皮膚外から特有の硬度をもつ精管を左拇指と示指とでつかみ、この部に局所麻酔をなし、1~2cmの皮切を加える。次いで精管を鉗子で把握し左手でこの鉗子を持ち軽く牽引しながら精管を剝離し、精管のみ3~4cm創外に露出する。この精管に2重結紮を施し、その間を1~2cm切除する。また精管を2重にした結紮を2カ所で行ないその間を切断、切除する方法も用いられる¹²⁾。最近、精管切断後その両断端精管腔に細い電導子を挿入し焼灼するいわゆる電氣的精管切除術も行なわれている²¹⁾。

陰囊正中部で皮膚切開を1カ所加え、両側の精管を切断する方法は、1側の精管を2カ所で切除する場合もあり、好ましくないといえる。また精管を切断する部位であるが、術後精管再吻合術をする場合も考慮して、外鼠径輪と副睾丸の丁度中間の部で行うのが望しいといえる¹⁷⁾。

II. 術後精子の存続および精子の 再出現の問題について

自験 8 例では 2~4 週後に精液中に精子を見たものが 4 例あり、うち 2 例は 1 カ月後陰性となつている。児玉⁹⁾は 9 例について検査し第 2 回目の射精液で精子が陰性化する場合が最も多かつたと述べている。金子⁸⁾は術後 50 日以上経た 164 例中 27 例、16.5% に精子を証明している。また術後非常に長い期間、精子を認めることがある。Schmidt²¹⁾は術後 5 カ月、Rieser¹⁸⁾は術後 1 年で精子を認めたと報告している。このように長期間精子を見る場合は次のようなことが考えられる。すなわち精管が 1 側に 2 本ある場合、手術的な失敗、自然に精路が再開通した場合、ならびに精囊腺よりの精子放出が非常に緩徐である場合である²¹⁾。このように術後見られる精子が妊娠能力をもつかどうかは別として、術後精子が陰性になるまで精液の定期検査の必要性が強調される。また同時に被手術者には精子が陰性になるまでの期間、術前と同様、適当な避妊法を続けなければならないと話す必要がある。

また、時に術後精液中の精子が増加する場合が見られる。Stokes²³⁾は術後 3 カ月では精子は陰性であつたものが、5 カ月で多数の精子を認めたといい、また Schmidt²¹⁾は術後 2 カ月で非常に少なかつたものが 5 カ月で正常の数の精子を見たと言っている。このようなことは精管の再疎通 (recanalization) によるものと考えられる。

精管の再疎通の発生機序は明らかでないが次のように考えられる。すなわち結紮後、副辜丸側の精管内の液圧が亢進すると共に結紮部の組織が壊死に陥り、精子が精管両断端間腔に出て精子肉芽腫 (Spermatic granuloma) なるものを生ずる。この場合精囊腺側の精管断端が開いているか、または精子肉芽腫の中に埋没されていれば多数の精子が精液中に証明されることとなる²¹⁾。Alken²⁾は精管の両断端間が上皮でおおわれた薄い管によって連絡されていた 1 例を報告している。

このような精管の再疎通を防止するためには精子肉芽腫を生じさせないようにすればよく、また精子肉芽腫が生じても精管の両断端間が隔離されている状態であればよいこととなる。Schmidt²¹⁾は電氣的精管切除術では精管の各断端の固い瘢痕により精子肉芽腫の発生を少なからしめるといい、また絹糸で結紮切断する場合でも精囊腺側の精管断端を筋膜でふさぐようにすれば精子肉芽腫が生じても精管の再疎通は起らないとして、電氣的精管切除術または精囊腺側の精管断端を筋膜で閉じることをすすめている。本邦に於ける術後妊娠例は和田および児

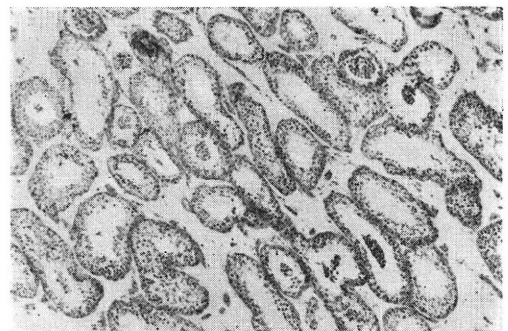
玉らの報告に見る。和田²⁵⁾は術後 2 年で妊娠した症例の精液中に、多数の精子を見たと言っており、また児玉⁹⁾は術後 6 カ月で妊娠した症例で切除された精管欠損部に精路再成を立証している。これらのことより手術にさいしては Schmidt²¹⁾のいうごとく手術方法の考慮も必要であると考ええる。

III. 精管切除の辜丸組織に及ぼす影響 について

秋本¹⁾および児玉¹⁰⁾の家兎および白鼠をそれぞれ用いた動物実験では、結紮当初精細管上皮は障害を受けるが徐々に回復再生し、また男性ホルモン分泌をになつている間細胞には著変がなかつたと報告している。

臨床例について見ると、自験の精管切除後 2 年および 5 年の辜丸生検では全く正常の組織像を呈した。第 1 図に示すのは精管切除後 5 年の辜丸組織像であるが、精子形成能は完全に存続しているし、また間細胞も正常に見られる。

第 1 図 精管切除後 5 年の辜丸組織像
正常の所見を呈す



児玉⁹⁾は術後 40 カ月までの 13 例について検討し、精子形成能の減弱および精細管基底膜の肥厚が見られたと報告しているが、早田⁷⁾は術後 30 年で正常の精子形成能をみたといい、Tillinger²⁴⁾も術後 15 年までの 10 例について検査し正常の辜丸組織像を呈したと報告している。また Phadke¹⁷⁾も同様に 3 例について検討して全て正常であつたと述べている。

また一方、出生時より精管切除術を受けたと同状態の症例を先天性精管欠損症に見ることができる。Bayle²⁾は 29 歳、36 歳および 41 歳の本症例にいずれも正常の精子形成能を見たと言っている。本邦においても本症例の報告を多くみるが、その大多数のものが正常の辜丸組織像を呈したと報告されている¹⁶⁾。当教室で経験せる 17 歳ならびに 31 歳の先天性両側精管欠損症においても正常の辜丸組織像を得た¹³⁾。

また後述する所ではあるが、精管切除後 10 年以上経

た症例に精管再吻合術を施行して成功したとの報告が多数されており¹⁵⁾¹⁷⁾、これらのことを考えあわせる時、精管切除術は睾丸組織に殆んど変化を与えないものと考えられる。それ故に精管切除術が性生活および健康に悪影響をおよぼすということは全く考え難いといえる。

IV. 精管切除術を受けた人達の性生活および健康に關しての自覚的变化について

精管切除術後の睾丸組織を検討して、本手術が直接性生活および健康に悪影響をおよぼすことはなからうとの結果を得たが、それでは実際精管切除術を受けた人達の性的および健康の自覚的变化はどうであるかを知るため、アンケートにより調査してみた。

調査対象者は札幌医大泌尿器科で過去 12 年間(1956～1967 年)に精管切除術を施行した 137 例、および自衛隊札幌地区病院泌尿器科で過去 4 年間(1964～1967 年)に本手術を行つた 46 例、あわせて 183 例であるが、住所不明で返送されたもの 61 通で結局手紙のとどいた 122 通中 88 通(72%)の返答を得た。この 88 通について見ると次の通りである。

手術を受けた時の年齢は 23 歳より 53 歳であるが、30 歳が殆んどで全体の 81%を占める。職業は農業および商業が共に 13 例、会社員 12 例、公務員 49 例ならびにその他 1 例であるが、公務員が全体の約 56%を占めているのは自衛隊員が 29 名含まれたためであろう。手術を希望した理由は産児制限の目的が最も多く約 63%にあたる。次いで妻が病弱(18%)、経済的理由(9%)となっている。被手術時の子供の数は 2～3 人が大半で 84%を占めており、平均子供数は 2.5 人である。また被手術時までの妻の人工流産の回数についてみると 1 度も受けたことがないものは 25%のみで、4 回以上のものが 9%あり平均 1.5 回であつた。手術時大変痛かつたという人が 5 例(6%)、手術直後痛んだというものは 8 例(9%)であつた。多くの人は手術時および術直後大したことはなかつたという。現時点で常に手術部位がおかしいという人は全くいなかった。時々変だと訴えるものが 9%に見られた。

性生活の自覚的变化については第 1 表に示される通りである。各項目について不変とするものが 60～80%である。性欲および性交回数が約 20%のものに亢進をみており、また夫の性感亢進せるものが 14.3%、妻の性感亢進せるものが 39.3%に認められたことは注目される。射精量は非常に客観性に乏しいといえるが減少したとするものが 20～30%に見られる。性欲の減退 9.3%、勃起力の低下 8.3%ならびに性交回数 の減少 10.3%と何らかの性的減弱を術後訴えるものがほぼ 10%位に見

第 1 表 性生活及び健康に關しての自覚的变化

	不 変 (%)	亢進 増加 向上 (%)	遅延 (%)	減退 減少 低下 (%)	促進 (%)
性 欲	62 (72.1)	16 (18.6)		8 (9.3)	
勃 起 力	70 (83.4)	7 (8.3)		7 (8.3)	
射 精 量	64 (77.1)	1 (1.2)		18 (21.7)	
性感 { 夫	67 (79.8)	12 (14.3)		5 (5.9)	
妻	50 (59.5)	33 (39.3)		1 (1.2)	
射精時間	73 (84.9)	7 (8.2)		6 (6.9)	
性交回数	62 (71.3)	16 (18.4)		9 (10.3)	
体 重	59 (68.6)	26 (30.2)		1 (1.2)	
勞 働 力	73 (83.9)	12 (13.8)		2 (2.3)	
睡 眠	71 (80.7)	15 (17.1)		2 (2.2)	

られる。

術後一般状態をみると、体重については増加するものがあつても減少するものは極く少数であり、労働力について見れば減退したものは 88 例中 2 例と少なく、また睡眠に關しては術後良好とするものが多い。本手術を人にすすめるかとの問に対して、人にすすめないとするものが 13 例(15%)にあつたが、その内訳は手術を受けるかどうかは個人の自由であるとするものが大多数で、術後性的減弱を理由にすすめないとするものはわずか 2 例のみであつた。

性的自覚症の変化について本邦既報告⁹⁾¹¹⁾²⁰⁾の統計と対比するに、ほぼ自験で得られたと同様の傾向が見られ、やはり 10%前後のものが何らかの性的減弱を自覚していることとなる。

Guttmacher⁹⁾は精管切除術が何ら術後性生活に影響を及ぼさないことを知り、また夫妻が真に本手術を望むならば、術後精神的な苦悩はなからうし、これと反対に精管切除術が精力を奪うものと信ずるならば、そのような人は術後性的減弱に陥いるであろうと述べている。Schmidt²¹⁾は不妊手術希望者に術後の精子形成能は存続するし、性生活に何ら悪影響はなく、さらに将来精管再吻合術が可能であるということを術前に強調することは非常に大切なことであると述べているが、全く同感である。

V. 精管精管吻合術について

術式を述べると外鼠径輪より陰囊にかけて 7～8 cm の皮膚切開を加え、結紮切斷部の結合組織を剝離し、正常の精管と線維化性を示す精管の間でこれを切斷する。両斷端腔に splint を挿入し、atraumatic needle で 3 針縫合する¹⁷⁾。なお splint の 1 端は陰囊皮膚に固定する。

術後1週間は入院および比較的安静が必要である。

副睪丸側の精管を切断するときはミルク様液の滲出を見ることが多く、これを鏡検すれば、生きている精子または死んでいる精子を認める。Phadke¹⁷⁾は滲出液を見ない場合でも、また滲出液はあつてもその中に精子を認めない場合でも睪丸ならびに副睪丸が触診上正常であれば再吻合術を施行すべきで、このような場合でも術後徐々に精子が増加してくるものと述べている。

精管精管吻合術を施行せる2自験例は次の通りである。精管切除後2年の症例は再吻合術1年で精液中に精子が見られなかったが、精管切除後5年の例では再吻合術後20日目で精液1ml・中 420×10^6 の精子を見ており現在経過観察中である。

第2表 精管精管吻合術の成功率

	例数	成功例	成功率	備 考
O' Conor 1948	420	191	45.5%	アンケートによる資料
Dorsey 1957	20	18	90	
O' Conor 1961	14	9	64	vasectomy 術後15年以上のもの 術後15年以内のもの
	34	20	59	
Roland 1961	117	77	66	アンケートによる資料
Phadke 1967	76	63	83	42例が妊娠

精管精管吻合術の手術成功率については第2表に示す通りである⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁹⁾。Phadke¹⁷⁾は精管切除してから16年まで経た27歳より55歳までの76例に本手術を施行して63例(83%)が術後精液中に精子を認め、その大多数が1mlの精液中に 60×10^6 以上の精子をみたと報告している。さらに術後42例(55%)が妊娠を経験しているという。また手術が成功するかどうかは精管切除後の経過年数および患者の年齢とは全く関係がなかったと報告している。またO' Conor¹⁵⁾も精管切除後15年以内のものと15年以上の群に分けて観察してみたが、手術成功率は両者間に大差なかったという。Phadke¹⁷⁾は吻合にさいしては、漿膜および筋層のみ3針縫合し縫合糸が精管内腔に出ないように注意し、さらにNylon splintを8日間入れている。なお術後1年精子を見ない場合を失敗とし、再手術をすすめているという。Roland¹⁹⁾は117例の手術症例を集めて検討している。それによれば精管切除してより再吻合術までの経過年数は平均3.9年で、成功例中その期間の最も長かつたものは19年であつたという。成功例において精液中に精子をみるのは平均9週であり、6~7カ月で最も精子数が多かつた

と述べている。

一方吻合部に splint を挿入すべきかどうかは問題のある所である。Handley⁶⁾は splint は精管内腔を傷つけ、また陰囊皮膚に固定した splint は感染の交通路となるとして splint 使用に反対している。しかしながら前述の Phadke¹⁷⁾および Roland¹⁹⁾等は splint を使用して好成績を出しており、splint を使用する方法が一般的なもののようである。またその挿入期間であるが、報告者により多少異なるがほぼ7~10日間とするものが多い。Schmidt²²⁾は犬の実験で精管上皮の再生は吻合後7日で完了し、筋層の再生は9日より始まり16日で完全であつたと述べ、このことより人では splint を10日間持続することが望ましいと述べている。

結 語

以上精管切除術について、文献を中心に自験例も加えて検討してきたが次のことを強調したい。

1. 精管切除術は術後の精管再疎通、精子肉芽腫の発生、しいては術後妊娠などを防止する意味で電氣的精管切除術が望ましく、また絹糸で結紮切断するさいは精嚢腺側の精管断端を筋膜でおおうように心がけるべきであろう。

2. 術後精液中の精子が陰性になるまで定期的な精液検査が必要であるとともに、陰性化するまでは術前と同様の避妊法がとられなければならない。

9. 精管切除によつて睪丸組織は殆んど変化を受けず、また精管切除後10数年を経過して再吻合術を施行し成功している多くの症例をみると、さらにアンケートによる調査で殆んどの人達が術後満足している点等をあわせ考えると、精管切除術が性生活および健康に悪影響を与えるとは全く考えられない。

4. それ故に手術を施行するにあつては被手術者に本手術の全く害のない根拠を話し、また再吻合術の可能性も話し合つて、よく納得させてから行うべきであるといえる。

終りに研究材料の提供をいただいた赤平市立病院泌尿器科阿部厚三先生(精管切除後5年の再吻合術症例)、並びに自衛隊札幌地区病院泌尿器科井川欣市先生(精管切除後2年の再吻合術症例及び精管切除後の29症例)に感謝致します。

(なお本論文の要旨は第10回日本不妊学会北海道地方部会で発表した)。

文 献

- 1) 秋本嘉雄：熊本医学会雑誌，33，1214，1959。
- 2) Alken, C. E., and Ferner, H. : Urol. Int.,

- 10, 66, 1960.
- 3) Bayle, H.: Urol. and Cut. Rev., 53, 129, 1950.
- 4) Dorsay, J. W.: J. Internal. Coll. Surgeons, 27, 4, 1957.
- 5) Gutmacher, A. F.: 21) より引用.
- 6) Handley, R. S.: Arch. Middlesex Hosp., 1, 74, 1951.
- 7) 早田皓: 皮と泌, 17, 536, 1955.
- 8) 金子栄寿: 日泌尿会誌, 58, 74, 1957.
- 9) 児玉伸二: 日泌尿会誌, 49, 97, 1958.
- 10) 児玉伸二: 日泌尿会誌, 49, 236, 1958.
- 11) 百瀬剛一, 石沢靖之, 相戸賢二, 石津芳和: 日不妊会誌, 9, 111, 1964.
- 12) 百瀬剛一: 泌尿器科手術, P 444, 金原出版 K. K., 1966.
- 13) 扇本全: 第 10 回日本不妊学会北海道地方会で発表.
- 14) O' Conor, V. G.: J. A. M. A., 136, 162, 1948.
- 15) O' Conor, V. G.: J. Urol., 85, 352, 1961.
- 16) 折笠精一, 網野勇, 仲野谷祐介: 第 10 回日本不妊学会北海道地方会で発表.
- 17) Phadke, G. M., and Phadke, A. G.: J. Urol., 97, 888, 1967.
- 18) Rieser, C.: J. Urol., 79, 138, 1958.
- 19) Roland, S. I.: Fertil. & Steril., 19, 191, 1961.
- 20) 佐藤五郎, 山口謙光, 坂本武彦, 肥沼明: 医療, 13, 941, 1959.
- 21) Schmidt, S. S.: Fertil. & Steril., 17, 467, 1966.
- 22) Schmidt, S. S.: J. Urol. 75, 300, 1956.
- 23) Stokes, W. R.: Hum. Fertil., 6, 79, 1941.

- 24) Tillinger, K. G.: Acta Path. et Microbiol. Scandinav. 41, 213, 1957.
- 25) 和田国三郎: 日泌尿会誌, 48, 219, 1957.

Studies on the vasectomy with special
reference to the influences upon men
who underwent this operation

Masahiro Hikita and Shigeki Onishi

From the Department of Urology,
Sapporo Medical College
(Director: Prof. S. Takai)

Vasectomy operations have been carried out on 112 men in the recent 12 years and answers to the questionnaires were obtained from 88 out of the 112 men. Studies were made on the method of vasectomy operation, sperm count in the ejaculate, histological changes of testis, changes of sexual life and reanastomosis of vas deferens after the vasectomy operation. Some reviews of the literatures were also made.

From the results above mentioned, it was noted that almost no changes were found in the histology of testis and sexual life after the vasectomy operation, and in some cases reanastomosis operations were successful 10 years after the vasectomy operation.

Thus, it was concluded that it is most important to give the patient an exact knowledge about this operation before the operative procedure.

東北農村婦人の性交頻度について

The Frequency of Sexual Intercourse Observed among Wives in an Agricultural District

岩手医科大学産婦人科学教室 (主任 秦 良磨教授)

清水 源之 宮井 哲郎

Motoyuki SHIMIZU

Tetsuro MIYAI

Department of Obstetrics and Gynecology.

Iwate Medical University

(Director: Prof. Yoshimaro Hata)

農村地区に在住する既婚婦人 (20~40 歳) の性交頻度 (以下 FSI と略) について発表する。

この結果は昭和40年9月より昭和41年10月までの期間に行われた、某避妊薬の臨床フィールド実験のさいに、被検者に薬剤と同時に配付された性交記入カードから得たものである。

178名の主婦について調査し、FSI/per month は全体の平均値として7.2を示した。さらに対象の条件(年齢、結婚期間、分娩回数)および配偶者の条件(年齢、職業、学歴)別に分け、FSIを算出した。

FSIは諸家の報告と同様に、年齢の増加とは逆相関にあることを認めたが、他の因子では、顕著なる差を示さなかった。

I. はし が き

夫婦間における性行為の様態や頻度については、種々の因子によつて左右されると考えられる。中でもお互いの肉体的条件、心理的条件、環境的条件などは、これらを大きく左右している因子と考えられる。

肉体的条件の中には、個々の健康状態はもちろんのこと、年齢因子も含まれる。心理的条件は、極言すれば夫婦間の和合ではなからうか。最後の環境の因子は家族構成、家屋構成を意味したい。

これらの観点の中、主に肉体的因子につき農村婦人の性交頻度 (Frequency of sexual intercourse=以下 FSI と略) について調査し検討する機会をえたので、発表する。

II. 調査対象および基準

私達は先に某避妊薬の殺精子効果を確かめる目的で、東北地方の既婚農村婦人¹⁾(主として20~40歳)213名を対象として性交日を記入する調査カードを配布し、約1年間に亘るフィールド実験を行つた(産婦治療、14巻、6号発表)。対象者213名のうちで、少なくとも4カ月以

上、夫と同棲生活をした者(夫の出稼ぎなどを除く目的で)178名を選び出し、それらの者が健康な夫婦生活を営んでいたと仮定し、農村婦人の FSI について算出してみた。1日に2回以上の行為が行われた場合も、FSIは頻度1として算出してある。

III. 調査成績

対象者178名について4~15カ月にわたり調査した結果、期間総計は1782カ月(148年6カ月)にのぼり、FSIは総計1282回を算出した。その結果、調査対象178の1カ月の平均性交頻度は7.2という結果をえた。

この結果をさらに、次の項目別に分類し、成績を発表する。

(1) 対象の条件別 FSI

1. 年齢別
2. 結婚年数別
3. 分娩回数別

(2) 対象の配偶者条件別 FSI

4. 夫の年齢別
5. 夫の職業別
6. 夫の学歴別

Table 1 F. S. I. classified by the age of subjects

Age	No. of subjects	The average F. S. I.		
		per month	per week before menstruation	per week after menstruation
20~24	53	8.3	2.1	2.1
25~29	72	7.6	2.0	2.0
30~34	41	7.0	1.8	1.9
>35	12	6.0	1.3	1.5
Total	178	7.2	1.8	1.8

Table 2 F. S. I. classified by the term of marriage

The term of marriage (years)	No. of subjects	The average F.S.I. (per month)
< 2	10	8.0
2.1~3.9	36	8.5
4~5.9	36	7.4
6~9.9	48	7.4
>10	48	6.7

Table 3 F. S. I. classified by the number of deliveries

The number of deliveries	No. of subjects	The average F. S. I. (per month)
1	63	7.8
2	74	7.2
3	16	7.0
4	11	7.0
>5	9	8.0

なお、上記項目の中で、調査カードに信頼性の薄いと思われるものは、あらかじめ除外してあるので、調査対象者数に多少の相違を認める。

1. 対象の年齢別 FSI

総対象者 178 名で、これを表 1 に示すごとく 4 群に分け、FSI を算出してみたところ、年齢層が増加していくにしたがい、FSI の低下を認めた。

2. 対象の結婚年数別 FSI

総対象者 178 名で、これを表 2 に示すごとく 5 群に分け、FSI を算出した。これらの成績を検討するに結婚年数 4, 10 を境として小差が存在するように思えたので、これらを 4 年未満、4~10 年、10 年以上の 3 群に分けて有意差の検定を試みたが、95 % の信頼度においては、有意差を認めることはできなかった。(表 2)

3. 対象の分娩回数別 FSI

分娩回数別に 5 群に分け、それぞれ FSI を求めてみたが、差を認めることはできなかった。(表 3)

Table 4 F. S. I. classified by the age of husband

Age	The number of subjects	The average F. S. I. (per month)
<25	8	9.1
26~30	91	8.0
31~35	50	7.0
>36	28	6.4

Table 5 F. S. I. classified by the occupation of husband

Field of work	No. of subjects	The average F. S. I. (per month)
Farm worker	92	7.5
Salaried man	54	7.3
All the others	30	7.8

Table 6 F. S. I. classified by the school career of husband

The school career	No. of subjects	The average F. S. I. (per month)
Class below J.-high school	125	7.6
Class above S.-high school	46	7.4

4. 夫の年齢別 FSI

配偶者の年齢別に 4 群に分け FSI を求めたところ、年齢増加にともない、FSI の減少を認めた。(表 4)

5. 夫の職条別 FSI

夫の職業を、農夫、給料生活者、その他の 3 群に分け、FSI を求めてみたが、これらの間にも大差を認めることはできなかった。(表 5)

6. 夫の学歴別 FSI

夫の学歴を中学卒と高校卒の 2 群に分け、その FSI を求めたが、差を認めなかった。(表 6)

IV. 考 按

以上、6 項目にわたり農村婦人の FSI につき調査した結果を収録したが、わずかに、対象および対象の配偶者の年齢の増加にともない FSI が減少する程度で、他の点に関しては、有意差を示すような相違を見出すことはできなかった。

年齢の増加にともなうの減少について、美甘¹⁾、小村²⁾等も認めるところで、20~30~40 歳台では、美甘は週平均 2.2~1.2~0.8 回と、小村は 2.0~1.7~1.5 回とそれぞれ減小する値を提示している。

また、私達の調査対象は、その生活基盤が全て農村という地域層に限定されていたので、この値がそのまま同

世代の平均値であるか、否かについては、将来、都市生活者の同世代と比較検討せねばなるまい。

V. むすび

農村婦人 178 名を対象として、その性交頻度 (FSI) につき調査したところ、20~40 歳の既婚婦人では月平均 7.2 回という値をえた。

この値につき、対象の条件別、配偶者条件別による差を検討してみたが、双方の年齢の増加ともなつて、FSI が減少するという結果をえた。他の点については差を示さなかつた。

稿を終了するにあたり、ご校閲を賜つた秦良麿教授並びにご指導を頂いた石浜淳美助教授に深謝致します。

The frequency of sexual intercourse observed among wives in an agricultural district

Motoyuki Shimizu, Tetsuro Miyai

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

An investigation was performed by questionnaire on the frequency of sexual intercourse (abbreviated as FSI) among 178 wives in an agricultural district for the original purpose of testing the efficacy of a contraceptive drug for the period from Autumn, 1965, through October, 1966. It totaled 148 years and 6 months of examination, and the FSI was averaged 7.2 times per month.

The results were examined on the age, the duration of marriage and the number of deliveries for the wives (subjects) and on the age, the occupation and the school career for the husbands.

No significant differences were found except the age subgroups, in which a slight decrease of the frequency was observed with an increase of the age, as had been reported by other investigators.

泌尿器科領域におけるヒト胸腺に関する臨床的研究

第II編 男子不妊症に及ぼす胸腺の影響

Clinical Study on the Human Thymus in the Urological Field

Part II. The effect of the thymus on sterility in the male.

久留米大学医学部泌尿器科学教室 (主任 重松俊教授)

原 田 寛 司

Hiroshi HARADA

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

(Director: Prof. S. Shigematsu)

著者は、第I編「泌尿器科領域におけるヒト胸腺の形態学的研究」において述べたごとく男子不妊症患者の胸腺は、他の疾患群に比して著しく増大を示していたので、男子不妊症と胸腺、下垂体、あるいはビタミンEとの関連性を追究し、いささかの知見を得たので報告する。男子不妊症なかんずく無精子症と胸腺は、下垂体をはじめとする内分泌系を介して関連しあっており、血清ビタミンEおよびゴナドトロピンも大きく関与しているものと考えた。

1) 不妊症患者の胸腺像を縦隔充気撮影によって求め、重松・原田の分類で、乏精子症はII型、無精子症はIV型が多く、無精子症患者の胸腺は、特異的な増大像と重量の増大を示した。

2) 血清ビタミンEをRindiの法にて定量し、不妊症と胸腺および血清ビタミンEとの関連性を追求し、無精子症患者のIV型は血清ビタミンEは極く低値を示す傾向にあった。

3) 精液についてビタミンEを定量し、精液中には検出できなかった。しかし定量法を検討すれば、含有されているかも知れぬという成績を得た。

4) 尿中ゴナドトロピンはカオリン吸着を行ないその後、Orcinol反応によって比色定量し、不妊症患者との関連を追究した。

5) 男子不妊症患者の胸腺と血清ビタミンEおよび尿中ゴナドトロピンとの関連は、正常健康人と乏精子症患者は酷似しており、無精子症患者では、胸腺はVI型が多く、血清ビタミンEは低値を、尿中ゴナドトロピンは高値を示す傾向にあった。

6) 男子不妊症患者にビタミンE (Juvella 顆粒) を投与し、乏精子症の有効率 62.5 %、無精子症の有効率は0 %であった。

緒 言

不妊という問題はかつては多く婦人科領域において重要視され、その原因についても女性側に責任を負わすことが多かったが、その後、不妊の原因が男性側にも追究されるようになり泌尿器科領域においても多くの研究がなされてきた。私は第I編「泌尿器科領域におけるヒト胸腺の形態学的研究」において述べたごとく男子不妊症患者の胸腺は他疾患群に比して著しく増大していたの

で胸腺と下垂体、胸腺と血中ビタミンEの関連性を追究し、これら相互間に興味ある関連性・知見を得たので報告する。

第1章 男子不妊症と胸腺およびビタミン E

第1節 男子不妊症と胸腺

不妊症患者 63 名の縦隔充気撮影所見は第I編表2のごとくであるが、これを、さらに、無精子症と乏精子症とに分けて追究すると、表1の示すごとく、無精子症で

表 1 疾患群別に見た胸腺型

型	無精子症(33例)		乏精子症(20例)	
	例 数	百分率%	例 数	百分率%
I	0	0	2	10
II	0	0	10	50
III	0	0	5	25
IV	23	69.7	3	15
V	6	18.2	0	0
VI	4	12.1	0	0
結石群	V型	21(例)	71.4(%)	
腫瘍群	I型	24	50.0	
炎症群	I型	5	41.3	
奇形群	III型	3	33.3	
その他	II型	5	41.3	

図 1 Vit-E 定量法

(Rindi の総 Toc. 定量法)

血清 2.0 ml $\left\{ \begin{array}{l} 10\% \text{ ASA } 1 \text{ ml} \\ 50\% \text{ w/w KOH } 0.2 \text{ ml} \\ \text{エタノール } 3.0 \text{ ml} \end{array} \right\} \rightarrow 90^\circ\text{C} \times 15 \text{ 分}$
(けん化)

→急速冷却→キシレン 6 ml→8 分間振盪

→5 分間遠沈→E 520 mμ→上清 3 ml をとる
(300 回転/min) (吸光度検査)→ $\left\{ \begin{array}{l} 0.3\% \alpha\text{-}\alpha' \text{ Dipy (EtOH sol) } 1 \text{ ml} \\ 0.12\% \text{ FeCl}_3 \text{ (EtOH sol) } 1 \text{ ml} \end{array} \right\}$ →2 分後 E₅₂₀

$$E = E_{520} - D_{520} - E_B$$

は、IV型 69.7%，乏精子症ではII型 50%と両者間において著るしく異なつた所見を呈している。すなわち、乏精子症については、胸腺剔出重量が、ほぼ正常域であるII型が多く、無精子症では、剔出重量が著るしく増大しているIV型が 69.7%を占め、無精子症と乏精子症間においては著るしく異なつた結果を得た。

第2節 胸腺と血清ビタミンE

第1項 ビタミンE定量材料ならびに器具

実施症例は主として当科を訪れた男子不妊症患者で、乏精子症 26 例、無精子症 40 例、対照として正常人 17 例を定量した。なお、健康正常人については、配偶者に出産の経験をさせたことのある 22 歳より 44 歳までの者を選択した。定量器具は、25 ml, 50 ml の褐色メスフラスコ、25 ml, 50 ml の褐色なす型コルベン、褐色ルフトキュラー、褐色メスピペット、ウォーターバス、光電比色計(島津製作所)、遠心沈澱器が主なもので、試薬は、AsA 結晶、KOH 結晶、エタノール、キシレン、FeCl₃、 $\alpha\text{-}\alpha'$ Dipyridyl を用いた。

第2項 定量法

Rindi¹²⁾の総トコフェロール定量法にしたがつた(図

図 2 血清トコフェロール定量標準曲線

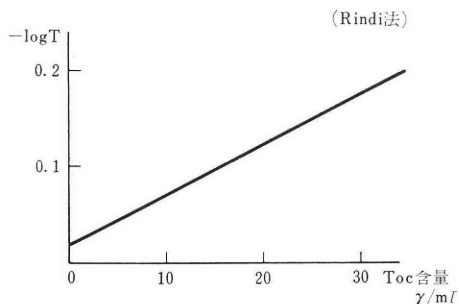


表 2 健康人の胸腺型と血清 Vit. E 値

	症 例	年 齢	Vit 値 (γ/ml)	低高値	胸腺型		
1		31	0	低 値			
2		36	0				
3		36	1.4				
4		33	4.6	正 常 値			
5		25	7.6		Ⅱ		
6		29	8.2		Ⅲ		
7		23	9.0				
8		26	9.0		Ⅱ		
9		44	9.4		Ⅰ		
10		33	9.6				
11		25	10.2		Ⅰ		
12		22	12.2		Ⅱ		
13		36	13.0		Ⅱ		
14		33	13.4		Ⅰ		
15		38	13.8		Ⅱ		
16		33	18.0	高 値	Ⅱ		
17		28	22.8				
平 均 値 : 9.54			胸腺型	{	Ⅰ	3 例	30%
標 準 偏 差 : 5.43					Ⅱ	6	60
標 本 誤 差 : 1.32					Ⅲ	1	10
					Ⅳ	0	0
					V	0	0
			Ⅵ	0	0		
			10例		100%		

1). すなわち血清 2 ml に 10% AsA 液 1 ml, KOH 液 (KOH 50 g を水 50 ml にとかす) 0.2 ml を加えよく混和し、エタノール 3 ml を添加し、さらに混和して、10 分間沸騰水中につけてけん化する。ただちに冷却してキシレン 6 ml を加え 8 分間振とうした後 5 分間遠沈する。キシレン層 4 ml をとり 460 mμ の吸光値を読む。次いでその 3 ml を正確にとり、0.3% $\alpha\text{-}\alpha'$ -Dipyridyl のエタノール液 1 ml, 0.12% FeCl₃ のエタノール液 1 ml を加えて、2 分後に、520 mμ の吸光値を水を対照として読む(D₅₂₀)。別に血清 2 ml の代りに水 2 ml を同様

表 3 乏精子症の胸腺型と治療前血清 Vit-E 値

	症 例	年 齢	Vit. E 値 γ/ml	低高値	胸腺型
1		30	0	低	I
2		32	0		IV
3		33	0		III
4		33	0		IV
5		34	0		I
6		30	0		IV
7		38	0		
8		26	0		
9		31	0	値	
10		32	1.0		II
11		29	1.0		
12		37	3.0		III
13		29	3.8		II
14		30	3.8		II
15		32	4.5	正	II
16		39	5.0		II
17		29	5.7		III
18		31	5.7		III
19		38	6.7	常	
20		29	7.0		II
21		29	7.0		III
22		39	7.3		II
23		26	8.5	値	II
24		34	9.0		II
25		35	15.0	高	
26		31	17.0	高	II

平均 値 : 4.27

標準 偏差 : 4.59

標準 誤差 : 0.90

胸腺型	I	2例	10%
	II	10	50
	III	5	25
	IV	3	15
	V	0	0
	VI	0	0
		20例	100%

に処理し、520 mμ の吸光度を読み (D_B)、求める吸光度 D_T は次のように算出する。

$$D_T = D_{520} - (D_B + 0.217 D_{460})$$

D_T の吸光値より Toc 量を算出するために、エーザイ株式会社より提供を受けた dl-α-Toc-acetate 10~69 μg をさきと同様に処理したのちエタノール 3 ml にとかし、上記同様にして、図 2 のごとき定量標準曲線を得たのでこれを使用した。

第 3 項 検査成績

上記の方法によつて得た成績は表 2、表 3、表 4 に示すごとくで、正常健康人の胸腺像と血清ビタミン E 値は、配偶者に出産を経験させた 22 歳より 44 歳までの 17 名を対象とした。表の胸腺型の空白欄は、縦隔充気撮

表 4 無精子症の胸腺型と治療前血清 Vit. E 値

	症 例	年 齢	Vit. E 値 γ/ml	低高値	胸腺型
1		36	0	低	IV
2		26	0		IV
3		37	0		V
4		31	0		IV
5		32	0		IV
6		31	0		IV
7		36	0		IV
8		32	0		V
9		39	0		IV
10		27	0		V
11		27	0		IV
12		32	0		IV
13		30	0		IV
14		18	0		IV
15		26	0	値	IV
16		35	0		IV
17		28	0		IV
18		34	0		IV
19		35	0		IV
20		39	0		IV
21		36	0		IV
22		34	0		IV
23		41	0.6		VI
24		39	1.0		IV
25		27	1.0		VI
26		35	1.2		IV
27		35	2.0		V
28		30	2.4		V
29		32	2.5		
30		31	2.8		VI
31		26	3.0		IV
32		25	3.4		
33		29	3.6		
34		28	4.0		V
35		25	4.3	正	
36		21	5.2		VI
37		30	7.5	常	IV
38		34	8.7		
39		28	10.2	値	
40		38	28.8		

平均 値 : 2.31

標準 偏差 : 4.95

標準 誤差 : 0.78

胸腺型	I	0例	0%
	II	0	0
	III	0	0
	IV	23	69.7
	V	6	18.2
	VI	4	12.1
		34例	100%

図 3 血清 Vit-E 値判定規準

正常：健康人の平均値±標準偏差の
域内を正常値とす
(9.54±5.43)
即ち 4.11 γ /ml ~ 14.97 γ /ml
高値：14.97 γ /ml 以上
低値：4.11 γ /ml 以下

表 5 疾患群別血清 Vit. E 比較

	健康人	乏精子症	無精子症
平均値±標準偏差 (M±SD)	9.54±5.43 (γ /ml)	4.27±4.59 (γ /ml)	2.31±4.95 (γ /ml)
標 本 誤 差 (SM)	1.32 (γ /ml)	0.90 (γ /ml)	0.78 (γ /ml)
T 検 定 (T)	健康人と 無精子症 4.73>2 有意差(++)	健康人と 乏精子症 3.29>2 有意差(+)	乏精子症と 無精子症 1.65<2 有意差(-)

影を施行しなかつた例で、ビタミンE値は、血清1ml中の含有量を示し、低値、正常値、高値に序列したのは、図3のごとき判定規準にしたがつたものである。この判定規準は、上記正常健康人17名の平均値および標準偏差を求めて4.11~14.97 γ /mlの域内を正常値とし、14.97 γ /ml以上を高値、4.11 γ /ml以下を低値とした。この結果正常健康人の胸腺像はII型が60%を占め、血中ビタミンEの平均値は9.54 γ /mlで、標準偏差5.43、標本誤差1.32なる結果を得た(表2)。乏精子症については症例26例中、胸腺像はII型が10例で50%、III型が5例で25%、IV型が3例で15%、I型が2例で10%、V型およびVIは症例なく0%を示している。血清ビタミンEの平均値は4.27 γ /ml、標準偏差4.59、標本誤差0.90であつた(表3)。無精子症は、胸腺像IV型を示すもの23例で69.7%、V型6例で18.2%、VI型4例で12.1%、I、II、III型はそれぞれ0%を示している。血清ビタミンE値は、平均値2.31 γ /ml、標準偏差4.95、標本誤差0.78であつた(表4)。以上の成績を要約すると表5、図4に示すごとくであるが、それらの成績より、さらにT検定を行うに、健康人と無精子症では4.73>2、健康人と乏精子症では3.29>2、乏精子症と無精子症では1.65<2となり、健康人と無精子症では著しい有意差を認めることができた。

第3節 精液中のビタミンE

精液中にビタミンEが含有されているとすれば、血中のビタミンEを定量すること以上に意義あることと考え前述した Rindi の方法により図5のごとく、精液、精漿、ホモジナイズ後精液の三グループについてビタミンEの定量を試みた。精液は用手採取し、採取後2時間以内に定量開始し、その間は、冷暗所保存とした。結果は測定総数71例中ガラスホモジナイズ後の正常健康人1例が3.3 γ /mlを示したのみで、他の70例はすべて陰性であつた。しかしながら、71例中43例は、比色計の0.000~0.008の範囲内において極く軽度ながらも反応を示し、なかんずく、ガラスホモジナイズ後の精液は22例中の19例が極く軽度ながらも発色を呈していると思われる比色計指数0.000~0.008の範囲内に反応を示した。

第4節 小括

当科を訪れた男子不妊症患者60例について胸腺と血

図 4 胸腺像と血中 Vit. E

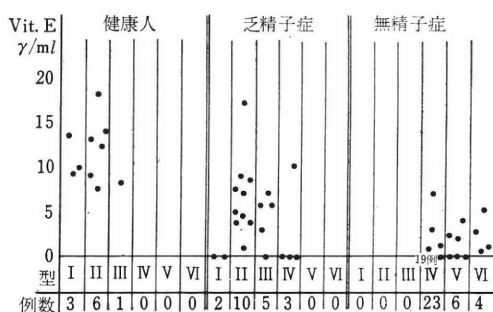
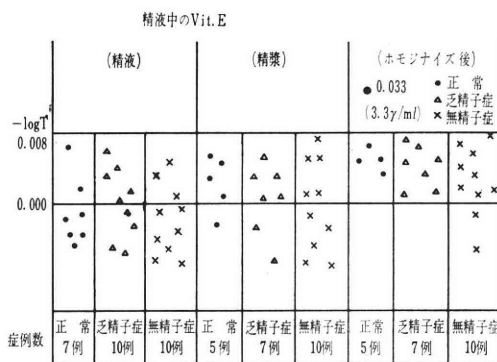


図 5 精液中の Vit. E



中ビタミンEの関連を検討した。対照として配偶者に出産を経験させた正常健康人17例を用いた。また、精液中にビタミンEが含有されているかどうかについて追究した。

1) 不妊症患者63名の縦隔充気撮影で得た胸腺像をさらに無精子症と乏精子症とに分けて観察すると無精子症では、IV型23例(69.7%)、乏精子症ではII型10例(50%)が首位を占め、大きさについても無精子症患者の胸腺は著るしく増大していることが分つた。

2) Rindi の法により図2のごとき定量標準曲線を得た。

3) 上記正常健康人、無精子症患者、乏精子症患者の

それぞれについて、胸腺型と血清ビタミンEとの関連を追究した。すなわち胸腺型についてはすでに記したごとくであるが、血清ビタミンEは、正常健康人 $9.54 \pm 5.43 \gamma/\text{ml}$ 、乏精子症 $4.27 \pm 4.59 \gamma/\text{ml}$ 、無精子症 $2.31 \pm 4.59 \gamma/\text{ml}$ で、T検定は、健康人と無精子症 $4.73 > 2$ 、健康人と乏精子症 $3.29 > 2$ 、[乏精子症と無精子症 $1.65 < 2$ で、健康人に対し無精子症と乏精子症のそれぞれの間に有意差を認めた。

4) ヒト血清ビタミンEの正常値は、 $4.11 \sim 14.97 \gamma/\text{ml}$ であつた。

5) 精液中にはビタミンEは測定総数 71 例中 1 例が $3.3 \gamma/\text{ml}$ を示したが他の 70 例は検出できなかったが、ガラスホモジナイズ後の 22 例中 19 例が極く軽度ながら比色計数 $0.000 \sim 0.008$ の範囲内で反応を示したので、精液中にビタミンEは含有されていないとは断定できなかった。

第2章 男子不妊症と胸腺および 尿中ゴナドトロピン

第1節 胸腺および尿中ゴナドトロピン

第1項 検査材料ならびに器具

検査材料としては、当科を訪れた男子不妊症患者 66 例および対照として配偶者に出産を経験させたことのある正常健康人 13 例の 24 時間尿を蓄尿し腐敗によるゴナドトロピンの変性を防ぐためにできるだけ速かに実験に供した。止むを得ず保存する場合にはトルエンを加え氷室に保存した。器具は 1000~2000 ml 三角コルベン、濾斗、濾紙 (直径 30 cm)、50 ml 目盛付遠沈管、pH メーター、攪拌器 (モーター付)、が主なもので、試薬は、氷醋酸、カオリン、1 規定塩酸、1 規定アンモニア水、純アルコール、エチルエーテルを用いた。

第2項 検査方法

尿中ゴナドトロピンの抽出は Bradbury (1949)³⁾ のカオリン吸着法と Loraine (1954)⁴⁾、Albert (1956)⁵⁾ の改良法 (1956) を比較検討し改良した松島 (1956)⁶⁾ の方法によつた。すなわち 10% カオリン吸着、N-NH₄OH で抽出した後、エタノール沈澱を行ない、エタノール、エーテルで洗滌後、減圧真空乾燥を行う。以上の抽出法を表記すると図 6 のようになる。このように抽出した後、生化学的に定量を行なつた。すなわち Hexose を指標として Orcin 反応により呈色せしめ、光電比色計 (島津製) を用いて定量した。すなわち、被検液 1 ml に、30 Vol % 硫酸中に 1.6% の割合に Orcinol を加えた溶液 1 ml を添加し、さらに 80 Vol % 硫酸 3 ml を加えて良く混和させた後、80°C 30 分間 Water bath 中で加温発色させる。ついで 0°C の氷中に浸して急速冷却し、発色を停止さ

図 6 尿中Gのカオリン吸着による抽出法

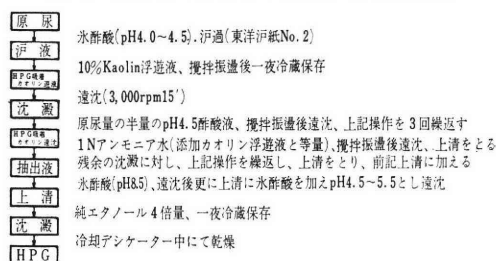


図 7 尿中ゴナドトロピン比色定量法

被検液 } 30 Vol % H₂SO₄ 中 1.6% Orcin 溶液 1 ml
1 ml 80 Vol % H₂SO₄ 3 ml
→ 混和 → 加温発色 (80°C 30 分) → 急冷 (0°C)
→ 比色定量 (波長 420 mμ)

図 8 Glucose 標準曲線

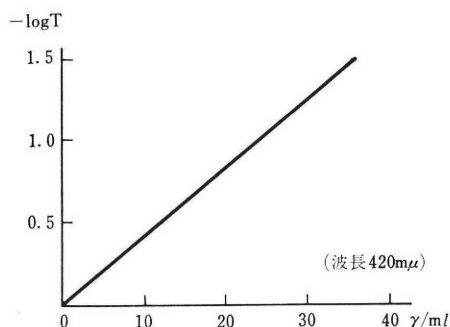


表 6 健康人の胸腺型と尿中ゴナドトロピン値

	症 例	年 齢	尿 量 1 日分	G 値 γ/day	低高値	胸腺型
1	S. S	28	1100	920	低値	
2		33	1000	980	正 常 値	II
3		31	1250	1050		
4		38	1400	1050		II
5		22	1500	1110		II
6		25	1100	1200	高 値	I
7		23	1200	1210		
8		44	1200	1320		I
9		26	1250	1450		II
10		29	1150	1510		III
11		25	850	1860	高 値	II
12		36	1350	1870		II
13		33	1350	2415		I

平均値: 1379

標準偏差: 421

標本誤差: 117

胸腺型	I	3例	30%
	II	6	60
	III	1	10
	IV	0	0
	V	0	0
	VI	0	0
		10例	100%

図 9 尿中ゴナドトロピン値判定規準

正常：健康人の平均値±標準偏差の域内を正常値とす

(1379±421)

即ち 958 γ /day~1800 γ /day

高値：1800 γ /day 以上

低値：958 γ /day 以下

値の関連は、配偶者に出産の経験させた22歳より44歳までの13名を対象とした。表の胸腺型空白欄は縦隔充気撮影を施行しなかつた例で、ゴナドトロピン値は24時間尿中の含有量を示し、低値、正常値、高値に序列したのは、図9のごとき判定規準にしたがつたものである。この判定規準は上記13名の平均値および標準偏差を求めて、958~1800 γ /dayの域内を正常値とし、1800 γ /day以上を高値、958 γ /day以下を低値とした。胸腺型の判定については、正常健康人、乏精子症、無精子症の各疾患群共に先に述べた血清ビタミン定量を行なつた同一症例で、同様の結果を得ているのでこの項では省略する。尿中ゴナドトロピン値は、正常健康人では、最低は902 γ /dayより最高2415 γ /dayで、その平均値は1379 γ /day、標準偏差421、標本誤差117となり、その値のばらつきは非常に少ない。乏精子症においては、26症例を定量し、最低650 γ /dayより最高は4200 γ /dayで、平均値1569 γ /day、標準偏差1032、標本誤差202である。無精子症では40症例を定量し、最低320 γ /dayより最高9800 γ /dayの値を示し、平均値3108 γ /day、標準偏

図 10 疾患群別尿中ゴナドトロピン比較

	健 康 人	乏精子症	無精子症
平均値±標準偏差 (M±SD)	1379±421 (γ /day)	1569±1032 (γ /day)	3108±2250 (γ /day)
標 本 誤 差 (SM)	117 (γ /day)	202 (γ /day)	356 (γ /day)
T検定(T)	健康人と 無精子症 4.6>2	健康人と 乏精子症 3.8>2	乏精子症と 無精子症 3.8>2
	有意差(+)	有意差(+)	有意差(+)

差2250、標本誤差356であつた(表6、表7、表8)。以上の成績を要約すると図10のごとくで、T検定を行うに健康人と無精子症では4.6>2、健康人と乏精子症3.8>2、乏精子症と無精子症3.8>2でそれぞれの疾患群の間において有意差を認めた。

第2節 小括

当科を訪れた無精子症患者40例、乏精子症患者26例について、胸腺型と尿中ゴナドトロピンの関連を追究した。対照として13名の正常健康人を用いた。

1) 尿中ゴナドトロピンの定量には、松島⁸⁾⁹⁾のカオリン抽出法を用い、Hexoseを指標とし、Orcinol反応により発色させ定量した。

2) 図8のごときGlucose標準曲線を得た。

3) 正常健康人の正常値は、958~1800 γ /dayとし、その値以上を高値、以下を低値とした。

4) 三グループのそれぞれについて平均値、標準偏差、

表 9 乏精子症 Vit. E 投与後の精液の変化

症 例	年 齡	胸腺型	不妊期間年	治 療 前 精 液 所 見			服用日数	治 療 後 精 液 所 見			効 果	
				量 ml	精子数/ml	運動率		量 ml	精子数/ml	運動率		
1		32	Ⅳ	2.3	2.0	40×10 ⁶	20	49	1.8	62×10 ⁶	45	(+)
2		29	Ⅲ	3.0	3.2	28×10 ⁶	60	56	2.8	40×10 ⁶	60	
3		29	Ⅱ	1.5	1.6	42×10 ⁶	50	70	2.5	65×10 ⁶	60	(+)
4		32	Ⅱ	3.0	0.7	18×10 ⁶	40	70	1.0	20×10 ⁶	45	
5		30	Ⅱ	3.0	2.0	32×10 ⁶	65	56	2.0	48×10 ⁶	70	(+)
6		30	Ⅳ	5.0	3.3	65×10 ⁶	50	35	3.0	65×10 ⁶	50	
7		37	Ⅲ	10.7	3.0	85×10 ⁶	60	49	3.8	110×10 ⁶	75	(++)
8		29	Ⅱ	2.0	2.3	36×10 ⁶	45	49	2.5	40×10 ⁶	55	
9		31	Ⅱ	1.5	2.8	33×10 ⁶	65	42	3.4	52×10 ⁶	70	(+)
10		33	Ⅳ	8.2	2.3	78×10 ⁶	60	55	3.7	98×10 ⁶	85	(++)
11		26	Ⅱ	2.0	1.6	16×10 ⁶	20	35	2.0	32×10 ⁶	50	(+)
12		33	Ⅲ	5.0	2.0	27×10 ⁶	30	42	2.0	25×10 ⁶	45	
13		29	Ⅲ	2.5	2.8	38×10 ⁶	65	49	3.5	70×10 ⁶	70	(++)
14		31	Ⅲ	1.8	2.7	30×10 ⁶	30	56	2.0	30×10 ⁶	75	(+)
15		30	Ⅰ	5.0	3.0	19×10 ⁶	60	35	2.5	25×10 ⁶	80	
16		34	Ⅰ	2.5	3.4	63×10 ⁶	70	49	4.3	110×10 ⁶	90	(+++)

有効率 62.5 %

標本誤差を求めた。すなわち、正常健康人の平均値 1379 γ /day, 標準偏差 421, 標本誤差 117, 無精子症の平均値は 3108 γ /day, 標準偏差 2250, 標本誤差 356 で, 乏精子症の平均値 1569 γ /day, 標準偏差 1032, 標本誤差 202 であった。

5) T検定は, 健康人と無精子症 $4.6 > 2$, 健康人と乏精子症 $3.8 > 2$, 乏精子症と無精子症 $3.8 > 2$ となり, それぞれの間に有意差を得た。

第3章 男子不妊症に対するビタミンEの影響

私は今まで述べた研究をなす為の一助としてビタミンE剤であるユベラ顆粒(エーザイ株式会社)を, 男子不妊症患者に服用させ血清ビタミンEを定量する一方, 精液の変化を追究した。その結果, 無精子症患者には, 全く精液の変化なくその影響はなかったが, 乏精子症患者の精子数, 精子運動率のみに興味ある知見を得ることができた。

第1節 症例ならびに与薬方法

ビタミンE剤ユベラの使用については, 患者が毎日通院することが不可能なため, 全症例に内服法とし, 1日 500 mg を連日服用せしめた。表9に示すごとく 26歳より 37歳までの乏精子症と判定した 16例の患者で, それ等は, 服用前に縦隔充气撮影をし, 35日以上上記量を服用した患者を対象とした。

第2節 治療成績

図11のごとき効果判定規準をもとに精子数, 精子運動率の変化を求めた。その結果 16症例中 10例に効果を

図 11 Vit-E 効果判定規準

- (+) : 1. 精子数が 1500 万/ml 以上増加した場合
2. 運動率が 20% 以上増加した場合
(++) : 1. 精子数が 2500 万/ml 以上増加した場合
2. 運動率が 30% 以上増加した場合
(+++): 1. 精子数が 3500 万/ml 以上増加した場合
2. 運動率が 50% 以上増加した場合

認め 62.5% の有効率を得た。それら有効症例をながめると胸腺は, I型 1例, II型 4例, III型 3例, IV型 2例でV型, VI型は共に有効例はなく, 正常健康人に多く認められるII型が多く有効例を呈している。精子数は多くなったもの 13例, 不変 2例, かえつて減少したもの 1例で運動率は多くなったもの 14例, 不変 2例で減少した例はなかった。次いでユベラを投薬しながら, 1週間毎に血清ビタミンEを定量し, その値の変動を観察し, その増減と胸腺型および精液に表われた効果の関連を追究した。その結果表 10 の示すごとく, ユベラ服用により精液に影響ある所見を得た 10名の症例の血清ビタミン値は, 服用前の値よりも全例が高くなっており, 精液に効果を認めなかった 6名の症例は, 全例共に服用前の値よりも減量している。しかも増量した症例はユベラ服用により増量の率が高い程, 精子数および精子運動率の増加率も大である。胸腺型と血清ビタミンE増加率の関連を追究すると, やはり正常健康人に多いII型およびIII型が増加率は大きく, 反対に無精子症に多いIV型, V型の患者の血清ビタミンE値は服用前の値より減少しておりユベラの効果は認め得なかった。

表 10 胸腺型と血清ビタミンE値の変動

症 例	年齢	胸腺型	服用前血清 V.E 値	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	6 週後	7 週後	8 週後	9 週後	10 週後	精液に表われた効果
1	32	IV	0 γ /ml	0	3.2	3.2	2.5	1.7	2.0	3.5				(+)
2	29	III	7.0	4.3	5.0	6.2	7.0	4.0	4.8	5.0	5.6			
3	29	II	7.0	7.8	5.0	4.3	8.7	12.3	13.0	15.0	13.3	14.5	15.0	(+)
4	32	II	4.5	1.3	1.0	3.2	3.0	3.0	2.8	1.3	1.0	3.2	2.5	
5	30	II	3.8	2.8	4.3	5.7	7.8	8.0	7.5	9.7	10.0			(+)
6	30	IV	0	1.2	0	0	0	2.2	1.8	1.2	0			
7	37	III	3.0	4.3	5.5	6.0	9.8	13.5	13.5	13.7				(++)
8	29	II	3.8	2.8	1.0	2.0	2.5	1.8	1.8	1.5				
9	31	II	17.0	15.0	16.7	15.3	18.5	18.0	18.0					(+)
10	33	IV	0	7.5	8.0	11.3	12.0	12.0	15.0	13.5	13.5			(++)
11	26	II	8.5	10.3	9.8	8.3	10.0	11.8	12.7					(+)
12	33	III	0	0	0	1.2	0	0						
13	29	III	5.7	7.3	10.0	13.5	13.7	15.0	16.2	16.7				(++)
14	31	III	5.7	8.0	10.0	13.2	11.7	12.0	13.5	16.2	15.5			(+)
15	30	I	0	0	2.0	0	0	0						
16	34	I	0	8.9	12.0	15.7	16.0	19.0	18.5	18.7				(+++)

第3節 小括

当科を訪れた乏精子症患者 16 例について、ユベラ顆粒を 1 日 500 mg 投与し、一週毎に血清ビタミン値、精子数、精子運動率を測定し、これらの成績と胸腺型の関連を追究した。

1) 乏精子症患者 16 例中 10 例に効果を認め 62.5 % の有効率を得た。

2) 有効症例の胸腺型は、I 型 1 例、II 型 4 例、III 型 3 例、IV 型 2 例で正常健康人に多く見られる II 型が有効率は大きであった。

3) 精子数増加したもの 13 例、不変 2 例、減少したもの 1 例であった。

4) 精子運動率は増加したもの 14 例、不変 2 例で減少した例はなかった。

5) 精子数、精子運動率に効果を認めた 10 例の血清ビタミン値は服用前よりも全例が増加し、効果を得られなかった 6 例はかえって減少していた。

6) ユベラ服用による血清ビタミンの増加率は II 型および III 型が大きい、IV 型、V 型はかえって減少していた。

第4章 総括および考按

I. 男子不妊症と胸腺およびビタミン E

男子不妊症とビタミン E の問題については諸家の報告は多いが、私は第 I 編で述べたごとく男子不妊症患者なかなか無精子症患者の非常に増大した胸腺は、ホルモンの問題だけでなく、ビタミン E と何等かの関連があるのではないかと考え、その糸口として、正常健康人、無精子症患者、乏精子症患者の血清ビタミン E および精液ビタミン E の定量を行ない、その成績と胸腺像との関連を追究した結果、男子不妊症に対しビタミン E は促進的に働き、かつ胸腺も何らかの働きをもっているものと推察できた。

血清ビタミン定量については、本邦においては勝井ら (1963) によつてその方法が報告されているが、私は Rindi の総トコフェロール法を用いて行なつた。勝井¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾の報告によると血清ビタミン E の定量法は、その他に Rindi の遊離トコフェロール定量法、勝井らの総トコフェロール定量法、勝井らの遊離トコフェロール定量法がある。トコフェロールの純粋分離は、Evans (1946)、Emmerson (1937) によつて行なわれ、その後、Karrer (1951) らによつて合成が行なわれ、現在では 7 つの同族体が知られている。トコフェロールはいずれも淡黄色透明な油状物質で水に不溶、アルコール、クロロホルム、エーテル、アセトンなどの有機溶媒、油類に可溶である。上記一般定量法では同族体の分離定量はでき

ず、同族体が混在する場合には総トコフェロールが定量されるものでその値は、生理的効力と一致しないが、私は男子不妊症に対してビタミン E は効果的であるという報告はあつても、如何なる種のトコフェロールであるかは、未だその報告がないし、総トコフェロールの定量を行うことによつて、男子不妊症と血清ビタミン E との関連を幾らかでも解明できるものと考え上記定量法を用いた。よつて、如何なる種のトコフェロールが男子不妊に影響するかは、今後さらに追究する予定である。検査成績について眺めると、表 5 のごとく健康人に多く見られる胸腺像 II 型には、 $4.11 \sim 14.97 \gamma/\text{ml}$ なる血清ビタミン E 値を呈し、無精子症患者には胸腺の増大を示す IV 型が多く、しかも血清ビタミン E 値は $2.31 \gamma/\text{ml}$ が平均値のごとき低値を、乏精子症においては、無精子症よりも正常健康人に近い成績を示しているという結果は興味あることで、このように、胸腺と男子不妊症および血清ビタミン E についての研究は、内外ともにその報告をみない。次いで、男子不妊症と胸腺およびビタミン E について考えると、ビタミン E については、七条 (1967)²⁰⁾は、ビタミン E と甲状腺、性腺機能を追究して、ビタミン E は甲状腺と性腺とに別々に作用するというよりは、下垂体または、視床下部に対して作用し、甲状腺ホルモンとビタミン E との関連は、E 大量使用時は、TSH の分泌が低下し、少量使用時は、TSH の分泌が増加し、このことは性腺への中枢的効果を推測させると述べており、また、Evans (1946)¹⁴⁾¹⁵⁾らはビタミン E 欠乏ネズミにおいて睾丸萎縮と精細管の退縮を認めたと報告し、百瀬 (1965) はビタミン E 欠乏ラット睾丸にも精細管内径の狭小化、精子形成を有する管の減少、造精細胞の変性、巨体細胞の出現等を述べ、秦 (1966) は、雌ウサギを用いて、尿中 17-KS を見たが、ビタミン E 少量投与群では尿中 17-KS は増加し、副腎機能は亢進し、大量投与群では、それらが抑制されると報告している。志田 (1967)¹⁶⁾¹⁷⁾は幼若ラットに実験的停留睾丸を作り諸種薬剤を投与して睾丸組織像を比較したが、ビタミン E 投与群においては他の薬剤に比して、精細管発育が遅延し、細胞分化も遅れるが、基底膜の肥厚がなく、精細管形態は壁の緊張も良好で精細管内に細胞数が非常に多いことを述べ、このことよりして、ビタミン E の作用は下垂体を介したものでなく精細胞に作用して活性を高めると推測している。

このように多くの報告があり、その内容に幾分の差異はあつても、一般に Heisen (1951)¹⁸⁾、Suadri (1958)¹⁹⁾の報告以来は、ビタミン E は内分泌機能を亢進せしめると考えられているのが現況のようである。これ等の報告もさることながら、図 12 にも示すごとくビタミン E の薬理作用²⁰⁾に下垂体においては ACTH および性腺刺激

図 12 ビタミンEの薬理作用

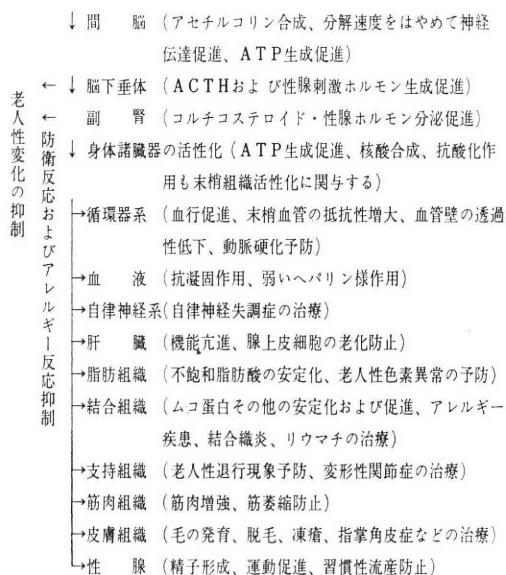


表 11 精液の化学的組成 (Mann)

	ヒト	牛	羊	豚	馬
乾 燥 重 量	8200	9530	14820	4600	2450
塩 素	155	371	87	328	264
ナ ト リ ウ ム	281	109	103	646	68
カ リ ウ ム	89	288	71	243	62
カ ル シ ウ ム	25	34	9	5	20
マ グ ネ シ ウ ム	14	12	3	11	3
無 機 リ ン	11	9	12	2	17
全 窒 素	913	756	875	613	167
非 蛋 白 窒 素	75	48	57	22	55
尿 素	72	4	44	5	3
尿 酸	6	6	6	3	
ア ン モ ニ ア	2	2	2	1	1
フ ル ク ト ー ス	224	540	247	12	15
乳 酸	35	29	36	27	15
ク エ ン 酸	376	720	137	141	50
全 リ ン	112	82	357	66	19
溶 酸 性 リ ン	57	33	171	24	
脂 質 の リ ン	6	9	29	6	
炭 酸 ガ ス	41~60	16	16	50	24

ホルモンの生成の促進、副腎においてはコルチコステロイド、性腺刺激ホルモン分泌促進があるとされているが、先にも述べた私のビタミンE定量、尿中ゴナドトロピンの成績からしても、下垂体-胸腺-性腺、ひいては無精子症とは、何らかの関連性があり、今後さらに進んだ研究を期待するものである。以上のような考えをもとに、もし精液中にビタミンEが含まれているとすれば、血中ビタミンEを考察する以上に意義あるものと考え、前述の Rindi の方法により、精液無処置のもの、精漿、ホモジナイズ後精液の三グループについて、定量を試みたがその成績は前述したごとくであつた。症例 71 名中ホモジナイズ後の正常健康人精液 1 例のみが、3.3 γ /ml を示し 70 例はマイナスであつたが、総数 71 例中 43 例は、比色計に 0.000~0.008 の範囲内で軽度ながら反応を示したことは、一概に精液中にはビタミンEは含有されていないと断言するのは早計すぎると考える。何故ならば、私の作製し得た標準曲線に乗らなかつたにもかかわらず比色計には軽度反応を示し Orcin に対して微量ながら発色反応を推察できるからである。このことよりして表 11 に示すように未だ精液中のビタミンEの報告はないが、定量法を検討すれば、微量ながらも含有されているかも知れぬという期待を得ることができる。

II. 男子不妊症と胸腺および尿中ゴナドトロピン

男子性腺の中核ともいふべき睾丸と間脳下垂体系の関係は、両者からの刺激あるいは、抑制作用が相まって平衡を保っていることは述べるまでもない。下垂体と性腺系の主役は前葉より分泌されるゴナドトロピンであり、

これを基として、睾丸生検、精囊腺、睾丸、精液、ホルモン等の泌尿器検査と相まつて、診断、治療の進歩をとげたが、一方、胸腺と内分泌学、特に性腺との問題については、実験的研究²¹⁾²²⁾²³⁾は多く性腺別出が胸腺退行を遅延せしめ、エストロジェンやテストステロンや性腺エキスの投与が胸腺を退行させることが知られている。また、最近免疫機構に占める胸腺の役割が重視されるにしが、各種内分泌腺の target organ としての胸腺という位置より、むしろ他の内分泌腺に何等かの影響を与える抗原産生の臓器として、または、自己免疫過程の修飾者としてクローズアップされてきたと考える。以上のことなどからして、男子不妊症と胸腺、下垂体の間に何等かの関連性があるものと考え、その手段として、健康人の胸腺型と尿中ゴナドトロピン、乏精子症患者の胸腺型と尿中ゴナドトロピン、無精子症患者の胸腺型と尿中ゴナドトロピンの測定を行なつた。尿中ゴナドトロピンの抽出には松島の方法にて行なつたが、この方法の研究報告は松島はもとより、出口²⁴⁾、志田²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾、小野田²⁸⁾、徳山²⁹⁾、福岡³⁰⁾、小堀³¹⁾、藤井³²⁾、明石³³⁾、その他の報告でも見るごとく臨床的抽出法としては最適であると私も経験した。抽出後の定量は、生物学的定量についてはその時間的關係より、臨床面に多くの症例の求める意味で、化学的定量を行なつたが、従来指摘されている化学的定量値の動揺および生物学的定量値との離開は、Orcinol 反応における Orcin 用量差にもよると考え

るが化学的定量では 100 ml のごとき少量しか使用していないことにもよると考える。したがって少なくとも 500 ml もしくは一日尿全量を使用すれば、当然その値の動揺は少なくなると考える。

検査成績については、前述のごとくであるが化学的定量成績は、小野田³⁴⁾らの研究があるがその報告例は少なく、定量値もかなりの動揺があるため、私の得た成績より判定規準を設け低値、正常値、高値と序列した。定量成績で興味あることは、その値の動揺が激しいながらも、図 10 のごとく T 検定で尿中ゴナドトロピン定量のみについては健康人と乏精子症患者の間に有意差を認めても、胸腺と尿中ゴナドトロピン値との間は健康人と乏精子症患者は共通の内容をもっているが、無精子症患者のそれらについて眺めると、高値を示すものは 25 例中 20 例が胸腺像型を IV 呈して増大しており、しかも尿中ゴナドトロピン高値を示すものほど IV 型であるということである。また、これら高値を示した症例は、先の血清ビタミン E 値は殆んど 0 γ /ml がを示しており、すなわち無精子症患者は、低血清ビタミン E 値でしかも高尿中ゴナドトロピン値を示す傾向にあり本研究の最大結論を意味すると考える。この点については、志田³⁵⁾の報告の原発性障害例のホルモン排泄量は高値を示すという説はうなづけるし、岡本³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾のいう高ゴナドトロピン性なのは Klinefelter 症候群にみられる精細管の硝子様変性、Fibrosis と間細胞増殖が存在するという点からしても、ビタミン E の薬理作用を考えると胸腺と血清ビタミン E および尿中ゴナドトロピンとの間には何らかの関連あるものと考ええる。そもそも不妊症と胸腺についての内外の報告は全くなく、胸腺と性腺に関する文献でさえ綜説的なものが多くその内容の裏付けが非常にとぼしいのが現況である。また、胸腺が内分泌腺として内分泌学の領域に入れて考える器官であるや否やについては現在なお異論の多いところである。しかし、胸腺組織より何物かのホルモン様物質を証明されぬからといって、内分泌学的領域より捨て去ることは早計すぎる。内分泌病の多腺障害という概念からして、胸腺はむしろもとと敏感に甲状腺、副腎、性腺と関連しあっていると思う。胸腺と性腺の関係については胸腺が思春期までは重量を増し性腺の完成と共に退行して行くといわれこれは性成熟と胸腺重量との間に逆相関があるといわれている。土屋は注意深く観察すれば女性では、月経前後に胸部レ線像にて縦隔陰影の変化をきたすことを指摘し、Lereboullet ら (1949) は性腺發育遅延を伴う思春期前肥満症に胸腺の退行障害、すなわち Megalothimie が関与していると述べている。また、最近、赤須等は下垂体成長ホルモン胸腺系の存在を提唱し、下垂体成長ホルモンが胸腺の發育

を促進するとし、幼少期においては、ゴナドトロピンが分泌開始される以前には下垂体成長ホルモンによる胸腺肥大作用が著明に進行し、下垂体ゴナドトロピン分泌細胞の機能開始と共に、下垂体成長ホルモンの産生が抑制されて胸腺の成長停止が起ると述べている。かかる観点よりすれば、私の研究成績すなわち、男子不妊症と胸腺、ゴナドトロピンひいてはビタミン E などの相関もうなづけることと考える。また、先にも示した胸腺像すなわち重松・原田⁴⁰⁾の分類と機能の関連について、不妊症特に無精子症は IV 型が 69.7% を占め、その大きさも著るしく増大しているということは、無精子症には色々な病因が考えられるが、胸腺が下垂体、甲状腺、副腎、性腺などと関連しあっていることはさておき、無精子症の場合、思春期を過ぎて成熟したならば退行萎縮を起さねばならぬのに性ホルモンのアンバランスを代償するために増大したと考えるのは危険であろうか。このことは Ross (1941)⁴¹⁾ のいうエストロジェン、テストステロンを投与することにより胸腺は退行するという報告やその他の文献も裏付けの一端として考えてよいのではなかろうか。

III. 男子不妊症に対するビタミン E の影響

ビタミン E の投与方法としては 300~600 mg を連日 3~6 ヶ月間内服、または、100 mg 毎日または、隔日筋注が一般に行なわれている。私はユベラ顆粒を 500 mg 連日服用させその効果を見た。ビタミン E による治療成績は、その報告によりかなりの差異があるが、百瀬⁴²⁾は無精子症の 6 例中 2 例に、乏精子症 5 例中 3 例に有効で、殊に無精子症の睾丸組織像で Disorganization を示した 1 例は精子数 191×10^6 /ml、運動率 63% と著るしい改善を認めたと報告し、山本⁴³⁾は乏精子症 4 例に精子数の増加したものはなかったが、運動率の増加を認めたと述べている。沢崎⁴⁴⁾⁴⁵⁾は男子不妊 29 例に投与し、無精子症および精子数 1000 万以下の全例に無効、1000 万台の全例に有効で中 1 例に妊娠の成立を認めた。2000 万台の 5 例中、3 例に有効で中 1 例は妊娠、3000 万台の 4 例中 3 例に有効、4000 万台は 5 例中 4 例に有効中 1 例が妊娠、5000 万台は 29 例中有効 17 例、著効 9 例、妊娠成立 3 例であつた。五十嵐⁴⁶⁾は無精子症を含む 6 例に服用させ、無精子症の 2 例は無効、乏精子症の 1 例では精液量、精子数は不変で、運動率のみが増加した。運動率低下の症例では、精液量不変精、子数はかえって減少したが、運動率は倍に増加したと報告している。その他、E. Lindner らの報告をはじめ色々な報告があるが、その成績は大同小異である。男子不妊の治療はビタミン E のみならず、他の薬剤でも同様だが、一般に気長に長期にわたってこそその効果はあるものである。私の上記報告例は短期間

の症例成績なので、もつと長期に服用させていれば、さらに好成績を得たかも知れない。

第5章 結 語

男子不妊症なかんずく無精子症と胸腺は、下垂体をはじめとする内分泌系を介して関連しあっており、血清ビタミンEおよび尿中ゴナドトロピンも大きく関与しているものと考えられる。

1) 不妊症患者の胸腺像を縦隔充気撮影法によつて求め、重松・原田の分類で、乏精子症はⅡ型、無精子症はⅣ型がその大半を占め、乏精子症患者の胸腺は正常健康人と相似しており、無精子症において特異的な増大像と増大重量を示した。

2) 血清ビタミンEを定量し、不妊症と胸腺および血清ビタミンEとの関連性を追求した。その結果、無精子症患者の胸腺像はⅣ型が多く血清ビタミンEは低値を示す傾向にあった。

3) 精液についてビタミンEを定量した結果、ビタミンEを検出することはできなかった。しかしながら、さらに定量法を検討すれば、含有されているかも知れぬという成績を得た。

4) 尿中ゴナドトロピンを定量し、不妊症と胸腺像および尿中ゴナドトロピンとの関連性を追究した。

5) 男子不妊症患者の胸腺と血清ビタミンEおよび尿中ゴナドトロピンは、正常健康人と乏精子症患者の間においては、それぞれが共通していたが、無精子症患者については、胸腺はⅣ型が多く血清ビタミンEは低値を、尿中ゴナドトロピンは高値を示す傾向にあった。

6) 男子不妊症患者にビタミンE(ユベラ内服)を投与し、乏精子症の有効率62.5%、無精子症の有効率0%であつた。

本論文の要旨は、第12回日本不妊学会総会及び第12回日本不妊学会九州支部総会にて発表した。

(稿を終わるに当たり、御指導、御校閲を賜つた恩師重松俊教授に深甚なる謝意を捧げます。尚御教示頂いたエーザイ研究所勝井五一郎博士に深謝致し、又、本研究に御協力を頂いた研究室の江崎美恵子君に感謝します)。

参考文献

- 1) Rindi, G.: Intern. Z. Vitaminforsch., 28, 225, 1958.
- 2) 勝井五一郎: ビタミン, 28: 443, 1963.
- 3) Bradbury, J. T.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 71: 228, 1949.
- 4) Loraine, J. A. & Brown, J. B.: Acta Endocrinol., 17: 250, 1954.
- 5) Albert, A.: Recent Progr. Hormon Res., 12: 227, 1956.
- 6) 松島早苗, 他: 皮膚と泌尿, 20: 3, 1958.
- 7) 小堀恒雄: 日不妊会誌, 12: 31, 1967.
- 8) 松島早苗: ホと臨床, 3: 796, 1955.
- 9) 松島早苗: ホと臨床, 3: 915, 1955.
- 10) 勝井五一郎: ビタミン, 28: 443-447, 1963.
- 11) 勝井五一郎: ビタミン, 28: 583-591, 1963.
- 12) 勝井・松岡: ビタミン, 11: 369, 1956.
- 13) 勝井・石川・清水・西本: 第15回日本ビタミン総合研究委員会発表, 1963.
- 14) Simpon, M. E. & Evans, H. M. E.: Endocrinology, 39: 281, 1946.
- 15) 坂倉啓夫: 産婦人科の世界, 17: 524, 1965.
- 16) 志田圭三: ホと臨床, 15: 76, 1967.
- 17) 志田圭三: 男子不妊症の臨床, 129, 金原出版社, 東京, 1967.
- 18) Heisen, H. A., et al.: Vitamine E and Nebennierenrindenfunktion, Dtsch. Med. Wschr., 76: 487-489, 1951.
- 19) Suadri, L.: Gazz. Int. Med. Chir., 63: 1877-1889, 1958.
- 20) Clinician (Eisai). 114: 6, 1967.
- 21) 小林忠義, 他: 最新医学, 20: 2644, 1965.
- 22) Glick, B.: Experimental modification of the bursa of Fabricius. Poultry Sc. 36: 18, 1957.
- 23) Ross, M. A. and Korenchevsky, V.: Thymus of rat sex hormones. J. Path. and bact., 52: 349, 1941.
- 24) 出口雅三: 泌尿紀要, 7: 216-239.
- 25) 志田圭三: ホと臨床, 2, 1115, 1954.
- 26) 志田圭三: 男性ホルモンと臨床, 医歯薬出版社, 東京, 1953.
- 27) 志田圭三: 日不妊会誌, 1, 20, 1956.
- 28) 小野田廉雄: 日泌尿会誌, 49: 943, 1958.
- 29) 徳山一郎: 内分泌と代謝, 1: 47, 1958.
- 30) 福崎三彦: 鹿大医誌, 12: 1790-1814.
- 31) 小堀恒雄: 日不妊会誌, 12: 29, 1967.
- 32) 藤井四郎, 他: 日本内分泌誌, 37: 604, 1961.
- 33) 明石勝英, 他: 日産婦誌, 15: 1159, 1962.
- 34) 小野田廉雄: 日泌尿誌, 49: 11, 1958.
- 35) 志田圭三: ホと臨床, 8: 1059, 1960.
- 36) 岡本健一郎: 臨床と研究, 44: 318, 1967.
- 37) 岡元健一郎: ホと臨床, 12: 799, 1964.
- 38) 岡元健一郎, 他: ホと臨床, 8: 357, 1960.
- 39) 岡元健一郎, 他: 臨床と研究, 38: 106, 1961.
- 40) 重松俊, 他: 臨床と研究, 44: 1018, 1967.
- 41) Ross, M. A. and Korenchevsky, V.: J. Path. and bact., 52: 349, 1941.
- 42) 百瀬剛一: 産婦人科の世界, 17, 515, 1965.
- 43) 山本, 男子不妊症の臨床, 130, 金原出版社, 東京, 1967.
- 44) 沢崎千秋: 男子不妊症の臨床, 130, 金原出版社, 東京, 1967.
- 45) 沢崎千秋: 日不妊会誌, 10: 38, 1964.
- 46) 五十嵐男: 子不妊症の臨床, 130, 金原出版社, 東京, 1967.

Clinical study on the human thymus in
the urological field

Part II. The effect of the thymus on
the male sterility

Hiroshi Harada

Department of Urology, Kurume University
School of Medicine

(Director: Prof. S. Shigematsu.)

In the previous report (Part I: Morphological study on the human thymus in urological diseases), it was described that the thymus of the male patients with sterility demonstrated a remarkable increase in size as compared with the thymus of the patients with other diseases. This paper is concerned with the relationship between male sterility and the thymus, pituitary body, vitamin E, and the results are as follows.

It has been supposed that male sterility, in particular azoospermia, and the thymus are interacting each other not only through the endocrine system including the pituitary body but by means of the actions of serum vitamin E and gonadotropin.

1. The figures of the thymus of the patients with sterility, which were obtained by pneumomediastinography, were classified by Shigematsu-Harada's method. Generally, the patients with oligozoospermia belonged to Type II, and those

with azoospermia Type IV. The thymus of the patients with azoospermia showed a characteristic figure of enlargement and an increase in weight.

2. Serum vitamin E was quantitatively measured by Rindi's method, and the interrelationship between sterility, thymus and serum vitamin E value was investigated. Serum vitamin E of the patients with azoospermia which belonged to Type IV thymus seemed to be an extremely lower value.

3. Vitamin E could not be detected from the semen, however, some results indicated that the detection might be possible if the measurement was considered in more detail.

4. Urinary gonadotropin was quantitatively estimated by colorimetry of the material which was obtained by adsorption with kaolin and was colored with orcinol reaction, and this gonadotropin was studied in comparison with sterility.

5. The interrelationship between the thymus and serum vitamin E or urinary gonadotropin in the patients with oligozoospermia had a strong resemblance to that in the normal men. The thymus of the major part of the patients with azoospermia belonged to Type IV, and the patients tended to show a lower value of serum vitamin E and a higher value of urinary gonadotropin.

6. The efficiency of vitamin E which was administered to the male patients with sterility was 62.5 % in the cases of oligozoospermia and 0 % in the cases of azoospermia.

いわゆる麦角系着床阻止剤の黄体機能に 及ぼす影響について

Effects of Ergocornine, a Possible Inhibitor of Nidation, upon the Luteal Function

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 (主任 野嶽幸雄教授)

飯 塚 理 八 己 斐 秀 豊

Rihachi IIZUKA

Hidetoyo KOI

Planned Parenthood Consultation Clinic, Department of
Obstetrics and Gynecology, Keio University, Tokyo

Shelesnyak (1955~1963) が着床阻止剤としての可能性を動物および臨床研究から指摘した麦角剤の一種 Ergocornine の婦人黄体機能に及ぼす影響および作用機序についてすでに著者等は報告し、作用機序に関する Shelesnyak の仮説を否定したが、本論文ではラット子宮中の 磷脂質および RNA 部分への P³² のとりこみから、これが Estrogen-Progesterone バランスに与える効果を検討し、婦人黄体期に用いた臨床成績からは尿中 Pd 値, B. B. T., 内膜組織診から黄体機能に及ぼす影響を論じた。

ラットでは Ergocornine 投与により Progesterone に抑制的に作用するという結果が得られたが、臨床成績からはこの効果を否定はできないまでも現在の段階では黄体機能におよぼす抑制効果を証明できる証拠は得られなかった。

着床阻止作用の効果および機序について今後の研究が待たれるところである。

緒 言

着床機序に関する実験動物学的研究が次第に解明した事実の示すところによれば、授精成立により出現した胚胞体が子宮内膜に侵入、着床するまでには、少くとも脱落膜形成の過程として、3つの要素が不可欠のものとして存在せねばならない。① Surge Estrogen としての Estrogen による黄体期子宮の感作、② Histamine 刺激による脱落膜反応の誘発、③ Progesterone 有効量と関連せる脱落膜組織の産生がそれである。したがって、着床阻害に関する可能性¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾は、この3つの要素を阻害することにある訳であるが、現在までに行なわれた報告は数少い。特に三番目の可能性、すなわち、脱落膜組織産生に必要な Progesterone の代謝を障害することによつて着床を阻止せんとする試みについては、本邦では、河合(1962)の Gabob(γ -Amino- β -hydroxybutyric acid)を使用した報告¹⁰⁾以外には臨床的研究は見られていない。

Shelesnyak(1955~60)は麦角剤の一種 Ergocornine をラット、マウスに使用した実験でこれが妊娠、偽妊娠の中絶を起すこと¹¹⁻¹⁷⁾、しかも、これが Estrogen-Progesterone balance を阻害し、特に、Progesterone 代謝を抑制する作用を有することを報告した。さらに、1963年に彼はこの麦角剤を5名の正常婦人に使用した実験¹⁸⁾から、Ergocornine は人体においても Progesterone 代謝阻害を起すこと、その作用機序については 3- β -hydroxysteroiddehydrogenase という酵素の block であるという仮説を提唱、これが経口着床阻止剤としての可能性を指摘した。

著者等('65)の Ergocornine metanesulphonate を正常婦人黄体期に使用した研究結果¹⁹⁾²⁰⁾では尿中ステロイドの変動は Shelesnyak のそれと必ずしも一致するとはいえず、B. B. T., 頸管粘液、内膜組織診等の検討からこの麦角剤の作用機序に関する仮説に疑問を抱いて行つた C¹⁴-Pregnenolone を使用せる臨床実験では²¹⁾²²⁾、Pregnenolone→Progesterone の部位に働く酵素の block

説には否定的な結果を報告した。

しかし、この麦角剤が尿中 Pregnenediol 低下作用を起す場合のあることは否定できず、また、内膜組織像において非定型的黄体期像の出現を認めたことから、本論文では、この薬物の黄体機能におよぼす影響について動物実験および臨床研究の両面から検討した。

近來のステロイド作用機序に関する研究から、Estrogen は、子宮その他の核酸代謝、特にいわゆるメッセンジャー RNA の合成ならびに蛋白合成に促進的に作用することが明らかとなった。このことから逆にエストロジェンの作用をその核酸合成の面からすなわち、核酸等への P^{32} その他のアイソトープのとりこみ率の推移で知ろうとする試みも行なわれるようになった²³⁻²⁵。このことを利用して、本研究ではラット子宮における P^{32} の核酸、磷脂質へのとり込み(Incorporation)に Ergocornine のおよぼす影響を検討した。

また、臨床研究では、黄体機能におよぼす影響を尿中 Pregnenediol 値、B. B. T. 曲線、内膜組織診から検討考察を加えた。

(I) 動物実験

1. 実験材料および方法

実験動物：実験動物中央研究所より購入した Wistar 均一系成熟処女ラットで生後 71~76 日目で 170~185 g のものを使用した。すべて実験使用前 3 週間、陰脂膏塗抹標本を飯塚の Ink Stain 法により作製して性周期を判定し、Metoestrus および early estrus のものを実験に供した。

使用薬剤：使用した Ergocornine hydromaleate は Sandoz, Basale から提供を受けたもので、その 2 mg を経口投与した。

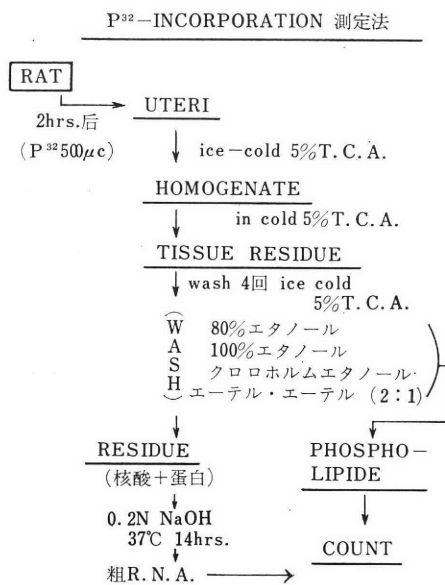
使用アイソトープ：日本放射性同位元素協会から入手せる inorganic orthophosphate- P^{32} は 0.154 M NaCl 溶液で 0.5 ml 中 500 μ c ($5.9 \times 10^3 \mu$ c/ μ mole) 溶液とし、これをラット腹腔中に注射した。

実験方法：ラットを 4 匹づつの 3 群に分け、I 群は実験 2 時間前に Ergocornine hydromaleate 2 mg を投与し、II 群は同時に Progesterone 5 mg 筋注を加え、III 群は対照とした。

各群とも実験開始時に上記の P^{32} 0.5 ml を腹腔内に注入して、2 時間後にと殺、開腹して、ラット子宮内の核酸部分、磷脂質への P^{32} のとり込みを測定した。

P^{32} -Incorporation 測定法：第 1 図に示すごとく、Müller & Aizawa, Hamilton の方法に準拠した方法を用いた。すなわち、ラット開腹時²⁶⁾²⁷⁾、直ちに子宮を摘出、脂肪および結合織を除去し、Torsion balance で手早く重量を測定した後、これを氷で冷やした 5 % tric-

第 1 図



loroacetic acid (T. C. A) 中に置いた。次いで、5 % の冷 T. C. A. 中で glass homogenizer を使用して homogenate にし、これを氷で冷やした 5 % T. C. A. 溶液各 4 cc で 4 回洗滌して酸融解部分を除去し、Aizawa の方法で各々 2 cc の 80 % エタノール、100 % エタノール、クロロホルム・エタノール (2:1)、エーテル、エーテルの順で連続 wash し、融解部分を磷脂質部分とし、その $1/40$ 部分を取りアルミ Plauchett に移して自然乾固させ C. P. M. 測定を行った。また、連続 wash 後の残渣は 0.2 N NaOH 2 cc を加え、37°C 14 時間加水分解を行った後 10 % Perichloric acid で酸不融解部分を沈澱除去せる後、これを粗 RNA 部分として $1/10$ 部分を plate して、Gas flow Counter (Nuclear Chicago Model 183 B) で count した。各 C. P. M. は background 補正後、子宮重量 1 mg の値で表わした。

2. 実験結果

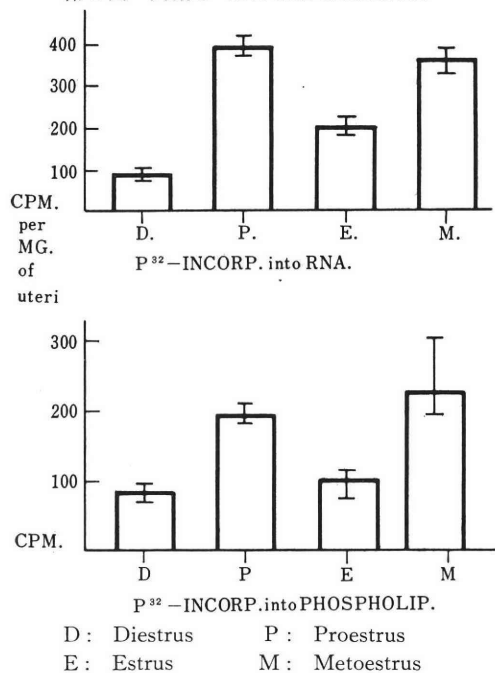
a) 予備実験

同様のラットで P^{32} 500 μ c 腹腔内注入後 2 時間の磷脂質、粗 RNA 部分へのとりこみを各性周期別に測定した結果は第 2 図に示すごとくである。とりこみ率は P-phase, M-phase で高値を示し、D-phase で最低となる。これは 3 H-thymidine の子宮角円柱上皮、頸部扁平上皮へのとりこみをみた 3 H-index に関する須藤の報告²⁹⁾と大体一致する。

b) 本実験

各 3 群のラットに関する粗 RNA および磷脂質への P^{32} -Incorporation は第 3 図に示すごとくである。いず

第2図 周期と INCORPORATION



れも対照群の平均 C. P. M. 値を 100 として表わしたもので RNA 部分へのとりこみは対照群 1 mg 子宮に対する平均 C. P. M. は 375, 磷脂質へのそれは 144 であった。

RNA 部分への P³² とりこみは Ergocornine 2 mg 投与群では約 10 分の 1 程度の著明な低下が認められ、同時に Progesterone 5 mg 投与を行ったものではほぼ対照群と同程度のとりこみを示し、Ergocornine 効果が打ち消された。

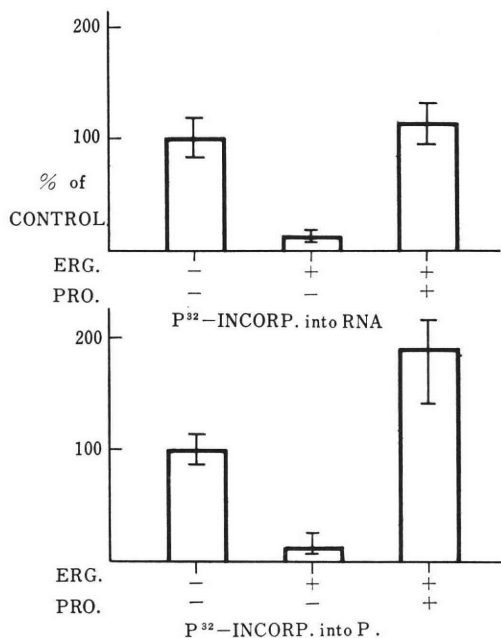
磷脂質へのとりこみについても、Ergocornine 2 mg 投与群では著明な低下が認められ、同時に Progesterone 5 mg 投与を行ったものでは、群内にかなりの偏差はみられるが、これまた、対照群に近い値が示された。

3. 考 按

ラット正常週期に Ergocornine を投与した場合に性週期が種々なる程度に乱れることを Shelesnyak は指摘し、また、妊娠、偽妊娠ラットで Ergocornine 投与を行った場合、投与後 48~72 時間に O-phase が出現することから、この麦角剤がエストロゲン作用を示すかまたはプロゲステロン作用抑制を示すかどうかであると述べている。著者はこの実験で正常週期で黄体が作用していると考えられる P-phase に麦角剤を投与した場合の Estrogen-Progesterone balance をエストロジェンの消長の面から知ろうとした訳である。

磷脂質、核酸部分共 Ergocornine 投与群では著明に

第 3 図

ERG. 投与と P³² とり込み

Erg. + は Ergocornine hydromaleate 2 mg 投与を行ったもの

Pro. + は Progesterone 5 mg 投与を行ったものである

各群のとり込みは対照群をそれぞれ 100 % とした値で示した。粗 RNA との対照群の P³² とりこみは CPM (平均) 375, 磷脂質へのそれは 144 であった。

とりこみの低下が認められ、同時に Progesterone 投与を行ったものではこの効果が打ち消された。Erg. 群でのとりこみ率低下は対照の約 10 分の 1 に当たる著明なもので正常週期の最低の D-phase と比べてもはるかな低値であった。明らかにエストロゲンさらにはエストロゲン-プロゲステロン balance に障害が起ることを物語っている。また、この効果が Progesterone 投与で逆転されることは妊娠、偽妊娠のラットで Progesterone 投与により Ergocornine の中絶作用が逆転されたとした Shelesnyak の実験結果と一致する。また、彼は卵巣除去ラット、幼若ラットでの実験からこの麦角剤が直接のエストロゲン作用を持たないことを指摘したが、この実験の結果でも、少なくとも直接のエストロゲン作用は認められないと考えるべきであろう。しかし、Erg 群で著明にとりこみが低下したことは、著者の臨床実験で本剤投与後尿中エストロゲンが著明に増加し、膣脂膏係数が有意に増加したことと一見相反した結果のごとくである。この場合、エストロゲン単

独でなく、E-P 両者が抑制され、特に Progesterone の抑制に対して同時的 Progesterone 投与でこの Ergocornine 効果が打ち消されたと解釈するのが本当と考えられる。

いずれにしても、本実験の結果は麦角剤 Ergocornine の妊娠中絶の機序をその progesterone 抑制作用にあるとする説に肯定的なものといえよう。

(II) 臨床実験

1. 研究対象および方法

正常月経周期を有する婦人 57 名を研究の対象とした。すべて B. B. T. 曲線で研究対象週期より以前一週期より 2 相性を示し、原則として、頸管粘液検査によりその排卵の有無を確かめた。

Ergocornine は metanesulphonate および hydro-maleate を経口的に投与し、高温期 2 日目より ① 2 mg 単独、② 8 mg 2 日間、③ 10 mg 5 日間、④ 20 mg 10 日間の各投与方法を行った。

研究方法：

尿中 Pregnanediol. いずれも投与前後 24 時間尿について Kloppe-神戸川変法に準拠した方法で測定した。

B. B. T. 曲線. Erg. 投与周期 57 周期の B. B. T. pattern を投与前周期と比較し、飯塚の分類法にしたがって pattern を決め、同時に平均高温期日数を算定した。なお、これに使用した対象では麦角剤投与周期前、最低 3 周期間の B.B.T. 記入せるもののみを使用し、服用前 3 周期のうち、一番悪いものを比較の標準とした。

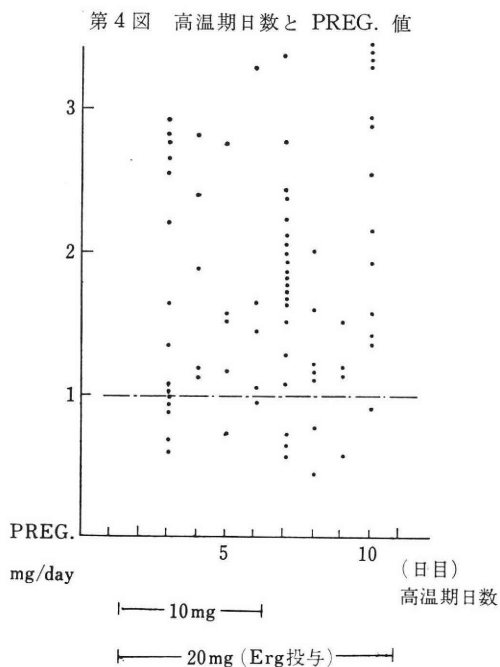
内膜組織診, Ergocornine metanesulphonate 10 mg 投与 5 例、20 mg 投与 5 例、hydromaleate 10 mg 投与 3 例を対象とし、推定排卵日より、11~13 日目に鋭匙で子宮底に近い前壁または後壁から搔爬を行ない、採取後ホルマリン溶液で固定し、Hämatoxylin-Eosin 染色を行った。内膜分泌像は Rock, Noyes, Hertig, 渡辺(輝)らの日付診断の基準を参考とし渡辺³⁰⁾の方法にしたがって分類した。なお、この対象としたものはいずれも 1 年以内に組織診を行い、正常であつたものを選んだ。

2. 結果

a) 尿中 Pregnanediol 値

正常月経周期を有する婦人の黄体期に Erg. を投与した場合の尿中 Pregnanediol (Pd.) の変動を見ると、2 mg 投与群で 10 例中 7 例、10 mg 投与群で 15 例中 11 例、20 mg 投与群で 5 例中 3 例、8 mg 2 日間投与例では 5 例中 2 例に投与後 Pd. 値の低下がみられたが、投与量と Pd. 低下の頻度および量には特に差がみとめられなかった。

次に、高温期日数と Pd. 値低下の関連を見るために行なつた 10 mg、20 mg 投与後の任意の 24 時間尿の Pd.



第 1 表 B. B. T. pattern

型	服用前周期	服用周期
I	50	47
II	1	3
III	2	0
IV	3	3
V	1	4
平均高温期日数	12.8	12.3

第 2 表

	不均衡 内膜	第 III 度	第 IV 度	第 V 度	第 VI 度
E. m. 10 mg 投与	1	0	1	0	3
E. m. 20 mg 投与	1	0	0	3	1
E. h. 10 mg 投与	1	0	0	0	2

値は 75 例について測定を行なつたが、この結果は第 4 図に示すごとくである。

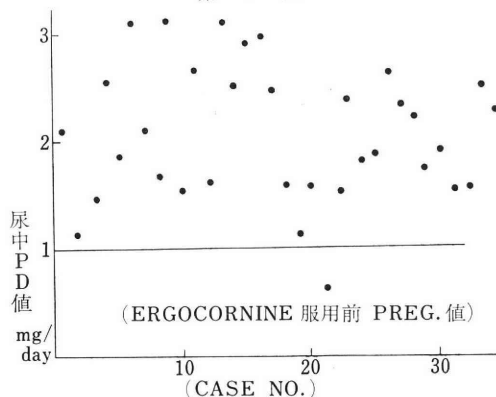
b) B. B. T. 曲線

Erg. 投与 57 例の投与中周期の B. B. T. を投与前 3 周期のそれと比較したのが第 1 表である。平均高温期日数は服用前周期の 12.8 日に比べ、服用中のそれは 12.3 日であつた。

c) 内膜組織診

第 2 表に示すごとく、Ergocornine metanesulphonate 10 mg 投与例では 5 例中 1 例、20 mg 投与例では 5 例中 1 例、Erg. hydromaleate 10 mg 投与例では 3 例中 1

第 5 図



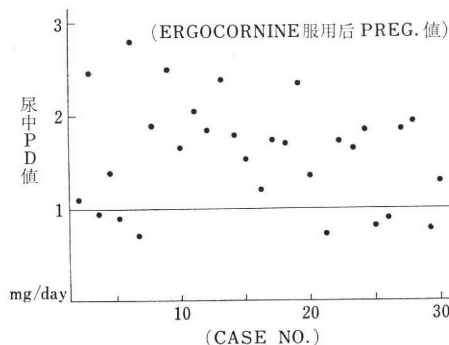
例に非定型的黄体期像がみとめられた。

3. 考 按

尿中 Pd. 値が Erg. 2 mg 投与で 5 例中全例に服用後急激に低下することを Shelesnyak ('63) は報告したが、著者等 ('65) はこの低下は全例には見られないことを指摘した。この論文の結果からも、投与方法、量を変えても同じ傾向であり、少くとも臨床的に尿中 Pd. からこの薬物が黄体機能に影響を及ぼしたと考えられるためには尿中排泄量が 1 mg/day を割った値を示さねばならない。一つには黄体期の尿中 Pd. 値には逐日的変動があると考えられるからである。この意味で 10 例中 7 例の Pd. 値低下がみられたことを 7 割の割合で Erg. 効果がみられたとはいえないのである。35 例の尿中 Pd. 値を服用前と服用後のそれに分けて示したのが第 5 図および第 6 図である。これで分かるごとく、服用後の値も大部分は正常黄体期にみられるものであつて、Erg. 効果が大多数にはおよばなかつたと結論して良いと思われる。ただ、注目して良いことは Pd. 値が 1 mg/day を割った値が服用前では 1 例にしか見られなかつたのに反し、服用後のそれでは 8 例にも見られたということであつて、この点では確かに黄体機能に与える Ergocornine の影響を全面的には否定できないと考えられる。B. B. T. の高温期日数の短縮、内膜組織診での非定型的黄体期像の出現等と合わせて考えると、着床阻止剤としての Ergocornine の黄体機能におよぼす抑制的作用は動物実験では明確ではあるが、臨床的にはこれが全く否定できないとしても、判然とした効果を認める段階ではないと思われる。

また、Shelesnyak は Erg. 服用後の尿中 Pd. 値の低下は高温期日数と関連があり、前半期ではこれが著明であるが、後半では殆んどないと指摘しているが、この実験では高温期日数に関係がないという否定的結果がでたことを付記する。

第 6 図



いずれにしても、黄体機能に抑制的に働くことを狙つた着床阻止の試みは興味深いことであり、今後、Nidation への Approach の一つの手段として追究して行きたいと考える。

結 論

Ergocornine の黄体機能におよぼす影響を検討するためラット子宮への P^{32} のとりこみを測定する実験および 57 名の婦人黄体期にこれを投与したさいの尿中 Pd. 値、B. B. T. 内膜組織診を施行した。

① ラット子宮中の磷脂質へのとり込みは、Erg. 2 mg 投与群では対照群に比し著明な低下が認められ、同時に Progesterone 5 mg 投与群ではこの Erg. 効果が打消された。

② 粗 RNA 部分への P^{32} -Incorporation は同様に Erg. 投与群では対照群に比し著明な低下が認められ、Erg. + Prog. 群ではこの効果が逆転された。

③ ラット子宮への P^{32} とり込み測定実験では、Erg. が Estrogen-Progesterone balance を障害し、この効果が Progesterone で逆転することから、Progesterone に抑制的に働いたものと推論される。

④ 尿中 Pd. 値、B. B. T. 内膜組織診から見た臨床的 Ergocornine 効果は全面的には否定できないが、明確な機序を推論できる段階とはいえない。

⑤ 尿中 Pd. 値の Erg. 服用後の低下が高温期日数と関係があるという Shelesnyak の報告は否定された。

(野嶽数授の御指導を感謝します)。

文 献

- 1) Corner, G. W. : Am. J. Physiol. 86 : 74, 1962.
- 2) Allen, W. M. and Corner G. W. : Am. J. physiol. 88 : 340, 1929.
- 3) Corner, G. W. and Allen, W. M. : Am. J. physiol. 88 : 236, 1929.
- 4) Pincus, G. and Kirsch, R. E. : Am. J. physiol. 115 : 219, 1936.

- 5) Pincus, G. and Werthessen, N. T.: *Am. J. physiol.* 124: 484, 1938.
- 6) Chang, M. C.: *Endocrinol.* 48: 17, 1951.
- 7) Hafez, E. S. and Pincus, G.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 91: 31, 1956.
- 8) Shelesnyak, M. C.: *Recent Progress in Hormone Research*, Vol. XIII. 264-322, 1957.
- 9) Courrier, R.: *Vitamines & Hormones* 8: 179, 1956.
- 10) 河合信秀: 第7回日本不妊学会総会, 要約, p. 43, 1962.
- 11) Shelesnyak, M. C.: *Amer. J. physiol.* 180: 47-49, 1955.
- 12) Shelesnyak, M. C.: *First Int. Congress of endocrinol.* 677, 1960.
- 13) Shelesnyak, M. C.: *Acta endocrinol.* 23: 151-157, 1956.
- 14) Shelesnyak, M. C.: *Am. J. physiol.* 179: 301-304, 1954.
- 15) Carlsen, R. A., Zeilmaker, G. H., and Shelesnyak, M. C.: *J. Reprod. Fertil.* 2: 369-373, 1961.
- 16) Kraicer, P. F. and Shelesnyak, M. C.: 8: 225-233, 1964.
- 17) Shelesnyak, M. C.: *Acta. endocrinol.* 43: 469-476, 1963.
- 18) Shelesnyak, M. C., Luenfield, B. and Horig, B.: *Life Science.* 1: 73-79, 1963.
- 19) 飯塚, 己斐: 産婦科人の実際, 14, 1024-1030, 1964.
- 20) 飯塚, 己斐: 産婦人科の実際, 15, 77-82, 1965.
- 21) Koi, H.: *Keio Journal of Medicine.* 15: 4: 197-212, 1966.
- 22) 飯塚, 己斐: 臨床産科婦人科, 21, 355-359, 1967.
- 23) Mueller, G. C.: *Recent Progr. Hormone Research*, 14: 95, 1958.
- 24) Mueller, G. C.: *J. Biol. Chem.*, 219: 585, 1956.
- 25) Mueller, G. C.: *J. Biol. Chem.* 204: 77, 1953.
- 26) Mueller, G. C. and Aizawa Y.: *Proc. N. A. S.*: 47: 164-169, 1960.
- 27) Aizawa Y.: *J. Biol. Chem.* 236: 381, 1961.
- 28) Hamilton, T. H.: 49: 973-379, 1963.

29) 須藤一:

30) 渡辺久: 不妊学会誌, 8: 481-490, 1963.

Effects of ergocornine, a possible inhibitor of nidation, upon the luteal function

Rihachi Iizuka, and Hidetoyo Koi,

Planned Parenthood Consultation Clinic,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Keio University, Tokyo.

The possible effects of ergocornine upon the luteal function in both rats and women are presented and discussed in this paper on the basis of the results of two series of experiments.

The estimation of P^{32} -incorporation into RNA and phospholipids with the uteri of rats showed;

(1) In group which received orally 2 mg of ergocornine 12 hrs. prior to the injection of P^{32} , there was confirmed an apparent increase in the incorporation especially into RNA as well as phospholipids, as compared to that of the control group.

This effect of ergocornine was reversed by the simultaneous injection with progesterone 5 mg.

The clinical studies performed in 57 normal women in the post ovulatory period resulted;

(2) Fall in urinary excretion of pregnanediol following ergocornine was observed not in all cases, irrespective of dosage. In a few cases, which received ergocornine, the values of pregnanediol after administration were found to be lower than 1.0 mg/day.

No effect of this drug on the B. B. T. pattern was observed and 3 out of 15 specimens of endometrium following ergocornine was found to be inadequate secretory phase.

(3) On the basis of the results of these observations, it is suggested that further more studies are necessary for clarifying the possible efficacy of this agent on the luteal insufficiency and the mechanism in regard to inhibition of nidation.

最近2年間の当教室不妊クリニックにおける成績統計 (特に人工授精について)

Some Medical Evaluation of the Results of Artificial Inseminations
Performed at this Planned Parenthood Consultation Clinic
During the Last 2 Years.

慶応大学医学部産婦人科教室 (主任: 野嶽幸雄教授)

野 嶽 幸 雄	飯 塚 理 八	河 上 征 治
Y. Notake	R. Iizuka	S. Kawakami
仁 科 進 弘	牧 野 恒 久	小 林 俊 文
N. Nishina	T. Makino	T. Kobayashi

Department of Obstetrics and Gynecology, School of
Medicine, Keio University, Tokyo Japan

昭和23年に不妊治療の一つとして A. I. を実施して以来20年になるが、この2年間に当不妊クリニックを訪れた者は約一万例を数えるに至った。これらの内40, 41年度に A. I. H. 実施例672例, A. I. D. 1531例であった。

今回私共はこれら A. I. H. A. I. D 実施例につき次のごとき検討を加えた。

- (1) A. I. H. A. I. D の追跡調査による妊娠率の検討
- (2) 年齢別, 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 妊婦の妊娠および分娩経過の検討
- (6) A. I. D 分娩児の性比および初体重の検討
- (7) A. I. D 分娩児の知的発育状態
- (8) A. I. D 希望婦人の契機
- (9) A. I. H 妊娠成功率と精子濃度との関係
- (10) 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% で授精周期数毎に累積してみると8~9周期で妊娠例の90%は妊娠成功している。Single Insemination では B. B. T. 上昇の前日を0日として、その前後を(-), (+)とすると(-9)~(+4)の間で授精成功例があつた。妊孕性は34歳を超えると低下が見られた。児の性比は男:女は89:100, 児の平均体重は男児3,143g, 女児3,181gであつた。知能指数は全国平均と何ら変わりなく、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%以上の妊娠率を期待でき、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。

昭和23年に不妊治療の一つとして人工授精(A. I.)を実施して以来20年になるが、年々当不妊クリニックを訪れる患者が増加し、最近2年間(40, 41年度)の当不妊

クリニックの患者は約1万例を数えるに至った。これらの内 A. I. H. を実施したものは672例, A. I. D. を実施したものは1,531例であつた。今回私達はこれらの

A. I 施行例につき下記のごとき検討を加えた。

- (1) A. I. H, A. I. D, の追跡調査による妊娠率
- (2) 年齢別 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 妊婦の分娩経過
- (6) A. I. D 分娩児の性比および初体重
- (7) A. I. D. 分娩児の知的発育状態
- (8) A. I. D. 希望婦人の契機
- (9) A. I. H 妊娠成功率と精子濃度
- (10) A. I. H. 妊娠成功率と精子運動率

I) 昭和 40, 41 度 A. I. D, A. I. H 症例

第 1 図の実線は当病院産婦人科外来患者総数で年次上昇し年間 1 万 5 千人前後になっているが、この婦人科外来患者総数に対する不妊患者の割合は点線が示す Curveのごとく約 30% 内外を数えている。そして不妊患者のうち人工授精を行った症例は数字の示す通り年々増加し、不妊患者の約 30% が人工授精をうけている。

第 1 表は 40, 41 年度に当不妊クリニックが行った A. I. D, A. I. H について追跡調査したものである。A. I. H については両親の実子であるから妊娠、出生についてそれを秘密にすることはほとんど必要がないが、A. I. D. ではその秘密の知れることを極度に恐れ妊娠成立後は全く音信不通ということが年々増加し、未確認例が多くなってきたことは残念である。したがって未確認の調査を急いでいるが、完全追跡調査できた症例では A. I. D 840 例中妊娠確認例 242 例、妊娠率 28.9% と例年より現在のところ低い。(なお A. I. D の成功率は追跡調査により通例 50% 前後となつている)。

A. I. H. は 297 例中妊娠確認例 76 例、妊娠率 25.6% であった。A. I. H における精子状態と妊娠率については後述する。

II) A. I. D 希望者の契機

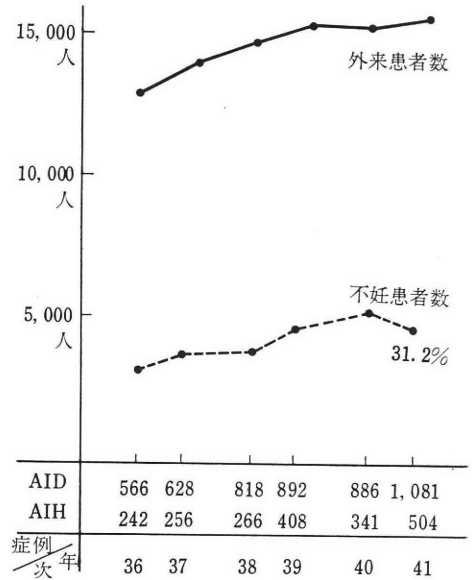
A. I. D を希望して来院した患者全例にその契機を無記名アンケートしたところ第 2 表のような結果を得た。やはり圧倒的にとにかく養子より自分で生んだ子がほしいという単独明解な返答が第 1 位で 35% であった。

III) 年齢別妊娠成功率 (A. I. D)

第 2 図は年齢別の妊娠率を A. I. D 成功症例で観察したものである。21 歳～32 歳までは妊娠率 60% 以上であるが 33 歳を越えるとその Curve が下降してきている。

なお当不妊クリニックにおいては昭和 40, 41 年度に

第 1 図 年次別不妊患者数と人工授精症例数



第 1 表 40・41 年度 AI<sup>D</sup>/H 症例

	AID	AIH
実施例	1531	672
調査確認	840	297
未確認	691	375
不妊例	598	221
妊娠例	242	76
妊娠率	28.9%	25.6%

第 2 表 AID 希望者の契機

養子より自分の子が欲しい	35.0%
子供が好き	19.9
老後が心配	10.7
他人の子供を見たらうらやましい	9.6
現在の生活が淋しいから	8.9
財産を相続させるため	5.9
家業を相続させるため	4.1
妻の立場として世間が悪い	2.2
優生学上	1.3
その他	1.7

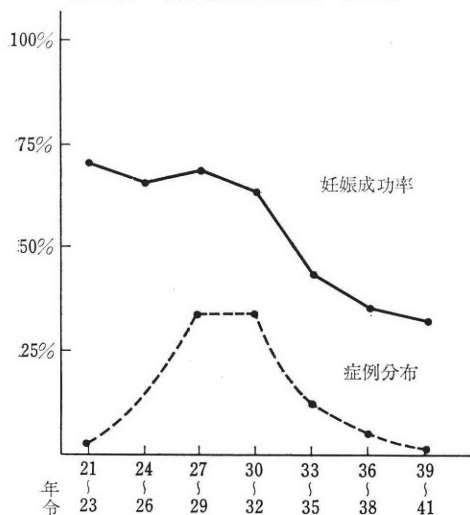
は 20 歳以下および 42 歳以上の人工授精症例は無かった。

IV) 授精周期数と妊娠成功率 (A. I. D)

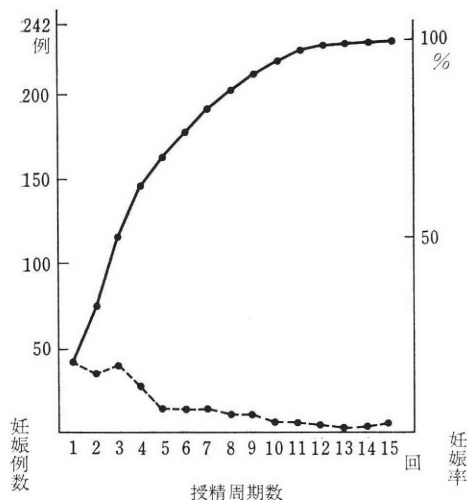
第 3 図は A. I. D 症例の授精周期数と妊娠成功率を累積度数で表わしたものである。

すなわち A. I. D にて妊娠成功した全症例は各々何

第2図 年齢別妊娠成功率 (AID)



第3図 授精周期数と妊娠成功率 AID

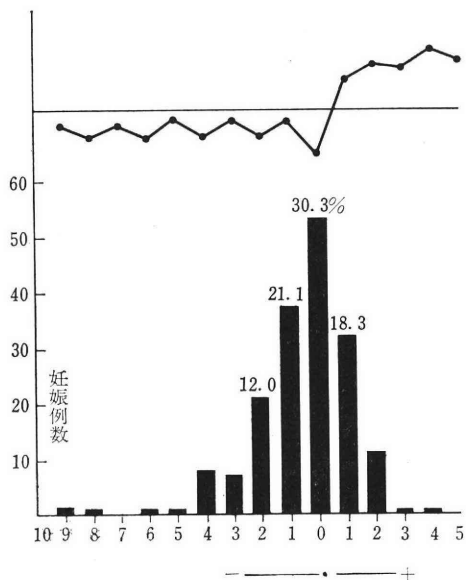


回の人工授精で妊娠したかを示したもので、1回で妊娠したもの42例、2回で妊娠したもの37例……、以下15回目でやつと妊娠した例が3例ある。したがって妊娠成功率が90%に達するには約9回の人工授精を行っているということになる。

V) B. B. T と Single Insemination との関係

1性周期の中でただ1回のA. I. Dで妊娠した症例をB. B. Tとの関係において観察してみると、第4図のごとくなる。低温期より高温になる日を0とし、それ以前を-1, -2, -3日……とし、高温初日より+1, +2, +3日……とすると、その80%以上が+1~2日

第4図 B.B.T. と妊娠時期. 1回/1周期のAID



第5図 AID 妊娠242例の経過 (40, 41年度)

分娩	正常	134
	帝切	10
	鉗子	3
	死産	2
妊娠経続中		39
流早産		12
不明		42

の間に妊娠成功しているが、+4日目で妊娠した例1例および-9日で妊娠した例1例がある。

高温で妊娠した例では粘液もこの時期が一番結晶状態が良好を示していたが、今後B. B. Tと妊孕性及びBirth controlとの関係についても興味ある問題であり、考察して行きたいと思う。

VI) A. I. D 妊娠例の経過

第5図はA. I. D妊娠成功例の妊婦の経過であるが、産科外来の普通の妊婦の妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期、分娩経過と比較して特記すべき差異、異常はない。

第6図はA. I. D分娩児の性比および初体重であるが、性比は女100に対し男81と女兒誕生が今回の統計にかぎり多くなっている。現在までの統計ではA. I. D分娩児性比は男児が常にやや上まわっていたが、その理由づけはない。初体重は男児平均3,112g, 女児平均

第 6 図 AID 分娩児の性及び初体重

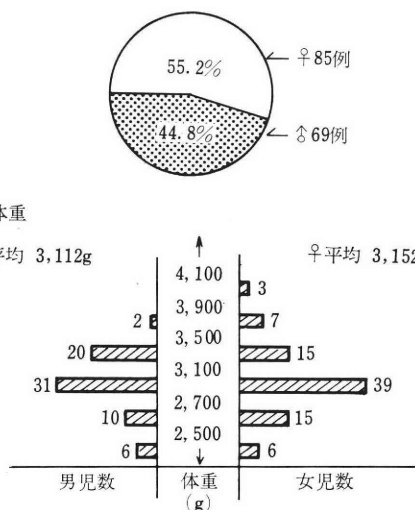
I 性比

♀:♂=100:81.2

II 初体重

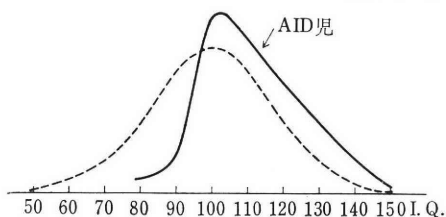
♂平均 3,112g

♀平均 3,152g

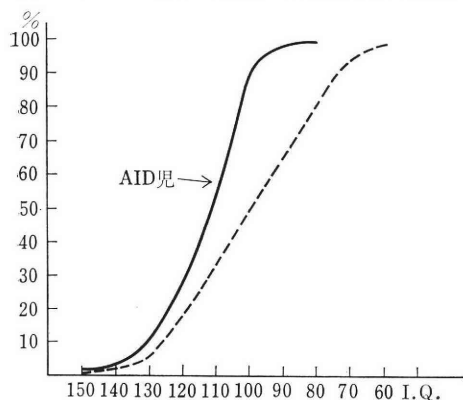


第 7 図 —AID 児知的発育分布曲線—

AID 児平均 I.Q.: 111.7



第 8 図 AID 児知的発育の累積度数分布曲線



3,152 g で全国平均に対し差異は認められない。

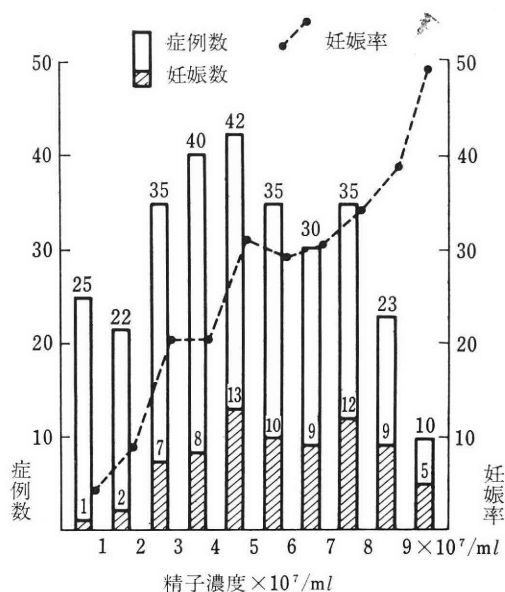
VII) A. I. D 分娩児の知的発育状態

A. I. D 分娩児の満 2 歳 6 か月以上の知的発育状態を田中ビネ法により調査したのが第 7, 8 図である。

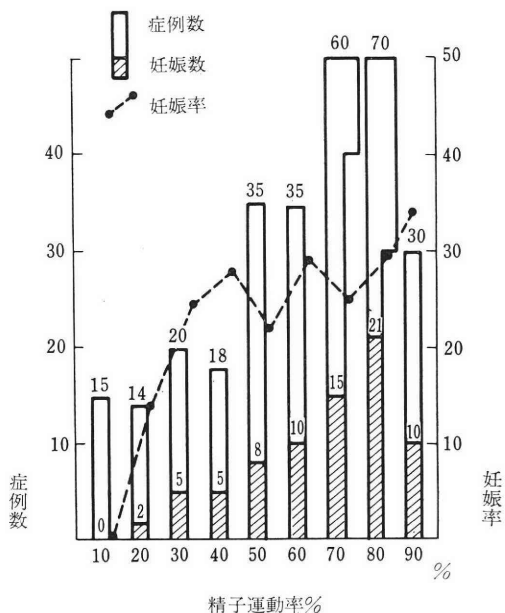
第 7 図のごとく全国平均の児の知能指数と同様な

第 9 図 精子濃度と AIH 妊娠率 40, 41 年度

平均妊娠率 = $\frac{76}{297} = 0.255$



第 10 図 精子運動率と AIH 妊娠率 41, 42 年度



Curve を示しているが、知能指数の低い方の児は人工授精児 (A. I. D) には少ない傾向を示している。これは A. I. D 分娩児の知能指数調査例が 110 例と少ないことも因をなしていると思うが、少なくとも調査例に年齢に比して知的発育が極度に遅延、低下している病例が無かったことを示している。

VIII) 精子状態と A. I. H 妊娠率

A. I. H の適応には精子状態不良の他に、頸管因子、フーナテスト不合格等種々あるが、今回は Fertility Index に一つにまとめないで、精子状態を特に精子濃度および精子運動率と妊娠率に分けて検討してみた。

第9図は精子濃度と A. I. H 妊娠率を観察してみたものである。1千万以下(800万)で1例妊娠しており、2,000万では2例妊娠しており、人工授精の場合、3,000万以上では20%以上の妊娠率がある。そして4,000万以上の精子濃度の場合人工授精において大差はない。

第10図は精子運動率と A. I. H 妊娠率を観察したものであるが、やはり、10%以下では妊娠は困難で、20%あると2例の妊娠を認めた。30%以上あると人工授精の場合精子運動数と妊娠率とに大差はない。

したがって A. I. H の成功率と精子状態の関係をみると、精子濃度4,000万以上、運動率30%以上あればその成功率はそれ以上の精子濃度運動率をもつた精液と比較して大差はないことを示していた。

以上最近2年間の慶応大学医学部産婦人科不妊クリニックにおける人工授精を中心とした統計成績およびその検討を発表したが、現在増加しつつある不妊患者の治療の一環として A. I. D A. I. H について今後さらに検討を加えて行きたいと思う。

(本論文要旨は第12回日本不妊学会総会において発表した)。

Some medical evaluation of the results of artificial inseminations performed at this planned parenthood consultation clinic during the last 2 years

Y. Notake, R. Iizuka, H. Koi,
N. Nishina, T. Makino,
S. Kawakami, T. Kobayashi,

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Keio University,
Tokyo, Japan. (Director, Prof.
Dr. Y. Notake)

It is nineteen years since the first attempt of heterogenous artificial insemination in Japan was carried out at this clinic, and this method has unquestionably become one of the most valuable therapeutic procedure in treating sterility.

During these years, approximately, 5,000 women have had this procedure, the conception rate in these women being around 40% based on our observations on 2,853 women inseminated during the period from 1956 to 1964.

Conception rate of A. I. D. during the last 2 years was found to be 28.9% and that of A. I. H. was 25.6%.

Out of 242 conceptions following A. I. D. during these two years, 129 women had normal full-term delivery. Among others, 10 had Cesarean section, and 3 resulted in forceps delivery, but had normal healthy babies. Fourteen more pregnancies resulted miscarriages, and 36 have not yet reached the term at the time of this publication. The remaining 32 women did not report in detail.

Out of these pregnancies, 52.4% resulted from inseminations within the first three cycles, and 90% within the first nine cycles.

154 full-term babies had 69 boys and 85 girls, thus showing sex-ratio 89 males to 100 females.

The average birth weight of 69 boys was 3,112 gm., and that of 85 girls was 3,152 gm.

The distribution of the I. Q.'s of these A. I. D. children ranged from 84 to 148, the mean being 111.7.

精管の年齢的变化についての検討

Changes in the Vas Deferens by Aging

日本大学医学部泌尿器科教室 (主任 永田正夫教授)

松 村 茂 夫

Shigeo MATSUMURA

The Department of Urology, Nihon University, School of Medicine

(Director. Prof. Dr. M. Nagata)

精管壁の年齢的变化が、精子の精管内通過におよぼす影響を検討する目的で、

1. 最近6年間における日本大学泌尿器科教室で撮影した骨盤部レ線像を検討したところ、精管の石灰化像を認めたものが2078例中4例あり、このうち60歳以上のものが2例で、検討の結果1例は老人性変化によるものであつた。老人性変化による精管石灰化の頻度は267例に1例である。

2. 泌尿性器系が正常と考えられる剖検材料を各年代別に10例、総計90例、180側の精索部精管を組織学的に検討したところ、60歳以上のものでは精管に硬化性変化を認めた。

以上の所見を総合して60歳以上のものの精管では、一般に石灰化は稀有で、内腔壁の変化が組織学的な精子の通過障害の1因となりうるものと考えられた。

I 結 言

精液路内での精子の自働性は、辜丸、副辜丸、精管内では認めることはできず、精子が射精管内で前立腺分泌液に接触することにより始めて生ずるものとされている。

通常、副辜丸尾部に貯留されている成熟した精子が、射精管にまで到達するのは、精子の趨勢によるとされていて、この趨勢については、従来から詳細に検討されているが、精子の通過路の大部分を占める精管については精子の運動性との関連という観点からは、観察されていない。

私は、精管の年齢的变化を検索し、特に精子の通過におよぼす影響を主として検討してみた。

II 検索材料、方法およびその成績

a) 材料および検索方法

i) レ線の検査

昭和37年以降6年間の日本大学泌尿器科教室における骨盤部レ線単純撮影像を再検討し、精囊、精管石灰化の有無を調査した(表1)。60歳以上の男子外来患者数は1,464名で、全男子外来患者数の約12%であつた。

ii) 病理組織学的検査

表 1

	例 数	骨盤部レ線 単純撮影数
全 男 子 外 来 患 者	11,712	2,078
60歳以上男子外来患者	1,464	267

6歳から85歳までの特に泌尿性器疾患のないと考えられる比較的新鮮な剖検材料を、各年代別に10例づつ、総計90例、180側の精管を用いた。検索部位は、精索を精索部精管の高さで切断、この部の横断標本を作成し、hematoxylin-eosin, elastica Vangieson, azan Mallory, Von Kossa 染色を施して検査した。

b) 成績

i) レ線の検査

精管石灰化の認められたものは4例である(表2、一部既報¹⁾²⁾)。

全例とも精管膨大部およびこれに連続する部の骨盤部精管で、尾骨のほぼ尖端からやや上方に彎曲して左右に索状の陰影がのびている。この索状の陰影は、数個の分節からなり、全体として特有な「逆ハの字」形を呈している(図1)。4例中1例は片側の精囊石灰化を合併していた。年齢は60歳以上のもの2例である。

ii) 病理組織学的検査

表 2

No.	年齢	部 位	既 往 歴	合 併 症
1	28	両側精管 右精囊	左結核性股関節炎 両側副睾丸結核	左腎結核
2	82	両側精管	—	糖 尿 病
3	35	〃	両側副睾丸結核	—
4	77	〃	両側淋菌性副睾丸炎	前立腺結石

イ) 10 歳未満のもの

精管内腔は不正形であるが、明らかな縦襞はみられず、粘膜層は1~2層の束毛を有する円柱上皮からなっている(図2)。粘膜下固有層は、内層は結合組織のみであるが、外層では弾力線維が比較的豊富にみられ、これに接する筋層では、僅かの内縦筋があり、この外側に发育の良い中輪筋があり、さらにこの外側に外縦筋がみられ、ついで外膜となっている(図3)。

ロ) 10 歳代

10代の前半のものでは、精管内腔の縦襞は、なお明かでないが、固有層の弾力線維は増加して種々の方向に走っていて、変性を思わせるほどであり、個々の筋束は増大し、筋束間結合組織の増加したもの(図4)、あるいは固有層の結合組織の増加と筋束の増大しているものなどもある(図5)。

ハ) 20 歳代

10代の終りから20代のなかばでは、粘膜層は2~3層からなり、明らかな縦襞を形成し、固有層、筋層間の結合組織は減少し(図6)、全体として中輪筋が最も厚く、次いで外縦筋が厚く、各部の完成した精管となっている(図7)。

ニ) 30 歳代

20代の後半から30代では、粘膜上皮は1~2層から4~5層の円柱上皮となり、著明な縦襞を形成し(図8)、固有層では、内層が薄く、外層では弾力線維が豊富なもの(図9)、あるいは全体に結合組織が豊富で、外層に弾力線維のみられるものなどもある(図10)。

ホ) 40 歳代

40代では筋層は30代と変りなく、固有層では30代と同所見のものが5例、他の5例では再び弾力線維が増加して細片、塊状、崩壊などがみられる(図11)。

ヘ) 50 歳代

50代では弾力線維のこの傾向はさらに強く、増加した弾力線維は隣接した内縦筋の筋層間結合組織の部にもみられる(図12)。しかし固有層の弾力線維の状態が20代のものとほとんど変りないものも2例あった(図13)。また3例に精索の動脈に硬化像がみられた。

ト) 60 歳代

60代では全例、これらの変化を認め、かつ筋層の結合組織が増加を示してくる(図14)。また精索動脈の硬化像、精索静脈の肥厚が7例にみられた(図15)。

チ) 70 歳代以上

70歳を越えたものでは、年齢の増加するにしたがい固有層の弾力線維の増加、変性は強くなり、筋層間の結合組織の増加も著明となり、80歳を越えると、固有層と筋層間の結合組織はさらに増加して個々の筋束をとりかこみ(図16)、この変化は固有層から外縦筋間の結合組織までの全てにおよんでいる(図17)。精索の動脈の硬化はさらに著明となり(図18)、精管は全体として硬化像を呈するようになる(図19)。

III 総括ならびに考按

人の精索は、精管、A. testicularis, A. ductus deferentis, A. cremastica およびそれぞれの同名静脈、精索神経叢、内挙辜筋、鞘状突起遺物などからなり、その間を鬆疎結合組織により結合され、これらの外側は Tunica vaginalis communis, 外挙辜筋により被包せられて構成されている。

精索の主要成分である精管は、成書にも記載されているように副睾丸尾部に始まって陰嚢内を上行し、外鼠径輪から鼠径管を経て、骨盤内に入り、膀胱の後壁に沿って直腸の前方を下降し、尿管と交叉した後、その前方にあつた膀胱底に達し、前立腺底に接する。この部で拡張して紡錘形の Ampulla ductus deferentis となり、精囊の内側に位置し、次いで細くなつて精囊の排出管と合して細い Ductus ejaculatorius となり、後部尿道で精阜の両側に開口する。精管はその経過の長いことから、各部について名称がつけられていて、Stieve⁹⁾は、体外部を、1) Pars epididymica, 2) Pars libera, 体内部を、1) Pars inguinalis, 2) Pars pelvina, 3) Ampulla, 4) Ductus ejaculatorius と区分したが、現在でも副睾丸から Ampulla に至るまでの部は、副睾丸部、精索部、鼠径部、および骨盤部とに分けられている。

精液路の石灰化の最初の報告は、1830年に Clement が剖検で、慢性精囊炎のあつた患者の両側の精囊の石灰化を発見したのに始まるといわれ⁴⁾、1922年に Kretschner⁵⁾が始めてX線的に証明している。

Marks & Ham⁶⁾は自験7例を含めて文献上から23例の精管石灰化症例を集め、これを病因的に分類して、14例が非炎症性で老人にみられた退行変性、5例が結核その他の炎症、4例が糖尿病を伴う動脈石灰化を合併したものとした。

Herbut⁷⁾は、石灰化の原因には炎症性のものと非炎症

性のものがあり、炎症性のものは結核あるいは経過の長い非特異性炎の後に生ずるもので全ての年齢に出現する可能性を指摘し、非炎症性のものは、高齢者に退行変性として生じ、しばしば糖尿病を合併するという。

Lowsley & Riaboff⁴⁾は、精管石灰化の 32 例を文献上から集め、このうち年齢の記載のない 7 例を除いた 25 例中 12 例が 60 歳以上であつたという。

私は、精管の老化退行変性による石灰化の頻度を検討すべく、最近 6 年間の骨盤部レ線撮影像を調査し、4 例を見出した。このうち 60 歳以上のものは 2 例であつたが、1 例は既往の淋疾罹患と前立腺結石の存在から老人性変化とはいひ難く、老人性変化と考えられるのは 82 歳の 1 例のみであつた。すなわち、267 名中 1 例に老人性変化と考えられる精管石灰化をみたことになる。

精管の石灰化を、川井⁸⁾はそれほど稀れな疾患ではないというが、Charvat⁹⁾は 1957 年までに約 60 例の報告があるといい、本邦では上月・森脇¹⁰⁾の 2 例、並木¹¹⁾、西尾他¹²⁾の 2 例、教室例¹²⁾の 2 例、計 7 例の報告しかない。これは本症が臨床上特有な症状がなく、たまたま発見されることがあつてもそのまま見過ごされてしまうからかもしれない。

Lowsley & Riaboff⁴⁾の統計では、32 例中 21 例が剖検により、11 例が臨床診断され、このうち 1 例だけに手術が行なわれている。

精管石灰化は、各種泌尿器科的レ線診断法、直腸内触診および精液検査により確実に診断されるが最も重要なのは Fraenkel¹³⁾、Narius & Oppenheimer¹⁵⁾、上月・森脇¹⁰⁾、水本ら¹⁾が述べているように、精管および膨大部の解剖学的走行に一致した球形の陰影の排列により作られた特有の索状石灰化像である。

精管石灰化と精管結石とは、前者は管壁の、後者は内腔の変化であることに於いて異なるが、両者が合併して生ずることもある。

この部の結石の成因として森脇¹⁶⁾は、始めに精路の慢性炎症があつて、このために精路の通過障害が起り、精囊内容の蓄積濃縮が行われ、それが長期間の後結石形成へと推移したもので、このさいに結核の存在が重視されるという。このことは、この部の石灰化の大きな因子と考えられている結核性変化が重視されているのであつて、石灰化と結石とは同時に、または因果的に併存する場合もあるわけである。

元来石灰化では、病変部が主として筋層に局限され、そのために生ずる特有の分節の出現、およびこの各分節の外廓は、Oberndorfer¹⁷⁾の記載のように石灰の塵のような沈澱のために生ずるもので、不規則な陰影を示す。

水本ら¹⁸⁾は、精液路の結石を本邦文献より 7 例集めて

いるが、この中で石灰化はその特有な索状陰影によりレ線的に診断しようと述べている。

臨床的に精管は、元来が強固で単調な臓器であるため比較的病変を受けにくく、精索の他の構成分より生ずる病変の二次的波及を除いた精管固有の疾患としては、上述した石灰化、結石の他に炎症、精索捻転があげられる。

精管の炎症は、副睾丸の炎症の二次的変化として生ずることが大部分で、通例副睾丸炎の経過の消長に左右される。そのため精管だけに生ずることはないが、ただ最近では男子の不妊化を目的とした精管切断術が多く行われ、このさい精管切断端の炎症、精子侵襲症の発生をみることがある。しかしこの精管精子侵襲症も頻度は少く、内外文献から未だ 7 例の報告しかみられていない¹⁹⁾。

病理組織学的検索は、これら精索、副睾丸、睾丸、精管などに病変のみられるものを除いて検索した。

検索には、精索を構成する血管の所見を対比させる必要のあることから、精索血管の全部がそろっていること、睾丸、副睾丸の変化を肉眼的にみられ、かつ採取の容易なことから精索部精管を用いた。

10 歳未満のものでは、粘膜層が未熟で未だ明らかな縦襞は作っていないが、筋層はすでに中輪筋の発育が最も良く、内外縦走筋も明らかに認められる。私は、新生児については検索しなかつたが、森岡²⁰⁾²¹⁾は、新生児の精管でもこの部では内外の縦走筋と中層の輪走筋からなり、その中でも輪走筋が最も厚いという。粘膜下固有層の状態は、各年代を通じて最も変化に富んでいることを確認した。

青壮年層では、性機能の盛んな時期であることから、この年代の粘膜固有層の結合組織、弾力線維の状態を標準として考えると、組織学的所見からみてこの年代にも多少の相違はあるが、弾力線維については 10 歳未満のものと、10 歳以上のものにおいて豊富であることが観察された。

10 歳未満のものでは、粘膜層の形成が十分でないことや筋層の厚みの薄いことから未発育であること、60 歳以上では筋層、筋束間に結合組織が増加していることや精索の動脈に硬化性所見のみられることから精管の硬化像と考えられ、その結果からみて両者共に精子の精管内腔の通過は青壮年者程は十分でないと考えられる。

この弾力線維の豊富なこと、増生されている機転を、機械的伸展、拡張が弾力線維の形成をうながすという生物学的な目的論的立場から伝統的に信ぜられている弾力線維形成の原因論によつて論証することが許されるならば、至極簡単であるが、最近の collagen からの変性²²⁾、

collagen の知見²³⁾²⁴⁾²⁵⁾, 電子顕微鏡を用いた研究での collagen と elastin が化学的に密接であるとする Lamsing et al の報告²⁶⁾, あるいは上皮の誘導による elastica の形成²⁷⁾, anoxia²⁸⁾などとの関連においてさらに究明するべき問題が残される。

管腔内通過と弾力線維形成との関連について, 当教室の水本²⁹⁾, 柴田³⁰⁾, 刈田³¹⁾は, 老人, 成人, 新生児の膀胱括約筋硬化症の組織像をそれぞれ呈示しているが, 等しく硬化した膀胱括約筋に fibrosis あるいは fibroelastosis の所見をみており, この観点にたつてこの部の尿流の通過障害について論じている。

精子の自働性の発来は, 精子がアルカリ性液に接触することにより生ずるものとされているが, Weglin³²⁾は人の副睾丸尾部の精子につき, 水本他³³⁾は家兎の副睾丸尾部の精子につきそれぞれ Hirokawa 氏液を用いて, 精子の自働性の発来を実験的に認めている。

生体内では, 射精管内でアルカリ性である前立腺分泌液に接触することにより活性化されるわけであり, 射精管に到達するまでは, 向流性, 向触性, 向化性の3趨勢により, 精管内を移動するものと考えられる³⁴⁾。それ故, 60歳以上の例にみられたような精管における硬化像は, 精子の通過障害の一因となりうるものという考え方も許されるであろう。

鈴木³⁵⁾は, 精索静脈瘤の研究において, 精索の静脈と動脈の所見を対比しているが, 50歳以上になると正常例でも静脈壁に肥厚があらわれ, 拡張, 捻転, 延長等の変化がみられるようになり, これはこの部の動脈の変化に比例しており, 動脈の硬化像が強いほど, 静脈の変化も強くあらわれ, さらに年齢を加えるにしたがつて動静脈の変化も強くなる傾向にあるという。

これは私の所見とほぼ一致するものであり, この血液循環不全が精管に硬化性変化を生じさせたものであらうと考える。

IV 結 論

精管壁の年齢的变化が, 精子の精管内通過におよぼす影響を検討する目的で,

1. 最近6年間における当教室で撮影した骨盤部レ線像を検討したところ, 精管の石灰化像を認めたものが2078例中4例あり, このうち60歳以上のものが2例であり, 検討の結果1例だけが老人性変化によるものであった。結論的には老人性変化による精管石灰化の頻度は267例に1例のみとなる。

2. 泌尿性器系が正常と考えられる剖検材料を各年代別に10例, 総計90例, 180側の精索部精管を組織学的に検討したところ,

- i) 10歳未満および10代前半のものでは, 粘膜下固有層に弾力線維が豊富にみられた。
- ii) 10代後半で, 完成した精管となる。
- iii) 40代後半から年齢の増加するにしたがい, 固有層に再び弾力線維が増加してくる。
- iv) 60代から年齢の増加するにしたがい, 各筋層間に結合組織と弾力線維が増加し, 精索血管の硬化がみられた。

以上の所見を総合して60歳を越えたものの精管では, 一般に石灰化は稀有で内腔壁の変化が組織学的な精子の通過障害の1因となりうるものと考えられた。

終りに臨み, 恩師永田正夫教授と水本竜助教授の御指導と御校閲に対して深甚の感謝を捧げます。

文 献

- 1) 水本竜助, 西村邦康, 福地晋, 北村俊一; 臨床皮泌, 16; 529, 1962.
- 2) 水本竜助, 鈴木良徳; 臨床皮泌, 20, 1265, 1966.
- 3) Stieve, H.: Ztschr. f. mikr-anat. Forschung, 2, 111, 1925.
- 4) Lowsley, O. S. & Riaboff, P. J.: J. Urol., 47, 293, 1942.
- 5) Kretschner, H. L.: J. Urol., 7, 67, 1922.
- 6) Marks, J. H. & Ham, D. P.: Am. J. Roent., 47, 859, 1942.
- 7) Herbut, P. A.: Urological Pathology, 1006, Lea & Febiger, Philadelphia, 1952.
- 8) 川井博; 日本泌尿器科全書, 7巻, 222, 金原出版, 東京, 1960.
- 9) Charvat, A.: Ztschr. Urol., 50, 95, 1957.
- 10) 上月実, 森脇宏; 臨床皮泌, 14, 665, 1960.
- 11) 並木徳重郎; 日泌尿会誌, 51, 115, 1960.
- 12) 西尾徹也, 徳原正洋, 阿部文悟; 臨床皮泌, 18, 611, 1964.
- 13) Fraenkel, F.: Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch., 13, 76, 1909.
- 14) Fraenkel, F.: München med. Wschr., 53, 1491, 1906.
- 15) Narius, L. & Oppenheimer, G. D.: J. Urol., 67, 183, 1952.
- 16) 森脇三郎; 臨床皮泌, 9, 983, 1955.
- 17) Oberndorfer, S.: Henke & Lubarsches Handbuch, Spez. Path. Anat. u. Histol., Vol VI/3, 554, Julius, Springer, Berlin, 1931.
- 18) 水本竜助, 柴田昭, 三宅則保; 臨床皮泌, 19, 75, 1965.
- 19) 鈴木良徳, 松村茂夫, 今泉新; 日大医誌, 26, 196, 1967.
- 20) 森岡雄太郎; 岡医雑, 48, 1853, 1936.
- 21) 森岡雄太郎; 岡医雑, 48, 2112, 1936.
- 22) Wolinsky, H. & Glagov, S.: Circ. Res., 14, 400, 1964.

- 23) 梶川欽一郎 ; 最新医学, 16, 1767, 1961.
- 24) 梶川欽一郎 ; 最新医学, 17, 1047, 1962.
- 25) 梶川欽一郎 ; 最新医学, 19, 3105, 1964.
- 26) Lansing, A. E., Rosenthal, T. B., Alex, M. & Dempsey, E. W. : Anat. Rec., 114, 551, 1952.
- 27) 小林忠義, 細田泰弘 ; 高齢医学, 3, 8, 1960.
- 28) Johnson, F. R. : Arch. Path., 53, 237, 1952.
- 29) 水本竜助, 並河広二, 西村邦康, 三宅則保 ; 日泌尿会誌, 55, 278, 1964 .
- 30) 柴田昭 ; 日泌尿会誌, 57, 632, 1966.
- 31) 刈田宏作 ; 日泌尿会誌, 58, 685, 1967.
- 32) Weglin, C. : Beiter Path. Anat., 69, 281, 1921.
- 33) 水本竜助, 佐藤徳郎, 今井勲, 河西理 ; 日泌尿会誌, 51, 512, 1960.
- 34) 高島達夫 ; 臨床皮泌, 8, 887, 1954.
- 35) 鈴木良徳 ; 日泌尿会誌, 58, 1105, 1967.

Changes in the vas deferens by aging

Shigeo Matsumura,

The Department of Urology, Nihon
University, School of Medicine

With the purpose of studying the effect of the changes in the wall of the vas deferens by aging on the passage of sperm in the vas, an investigation was made with the following results :

1) From a review of the Xray films of the pelvis taken by the Department of Urology, Nihon University, in the recent six years, four cases were found to have calcification of the vas deferens. Among them, two belonged to patients over sixty years, in one of which the change resulted from senility.

2) A histological study on the bilateral vasa of autopsied ninety cases, ten representing each age group, with supposedly normal genitourinary system demonstrated sclerotic changes in the cases over sixty years.

Thus it was speculated that in the vas deferens aged over sixty years, senility can be a cause of obstruction of the sperm passage.

松 村 論 文 付 図 (1)

図 1

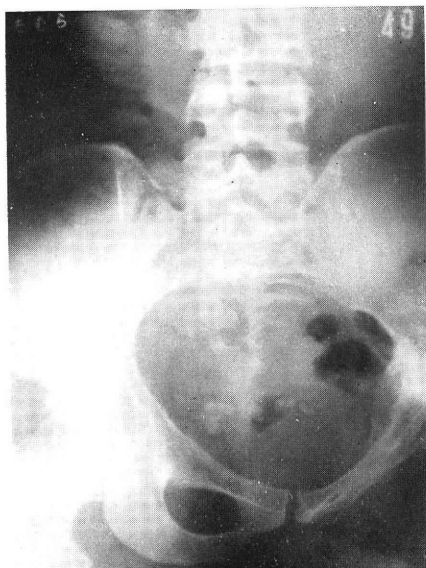


図 2

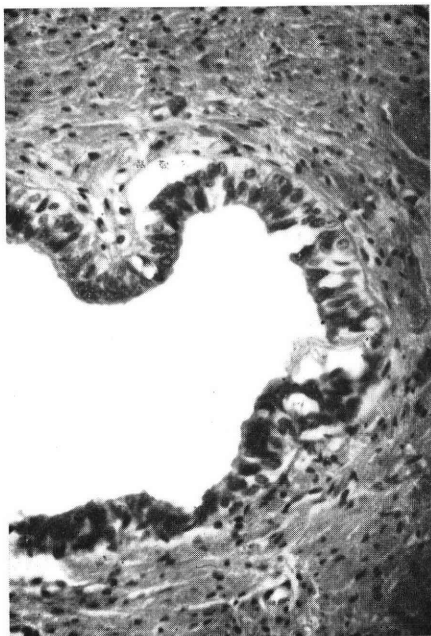


図 3

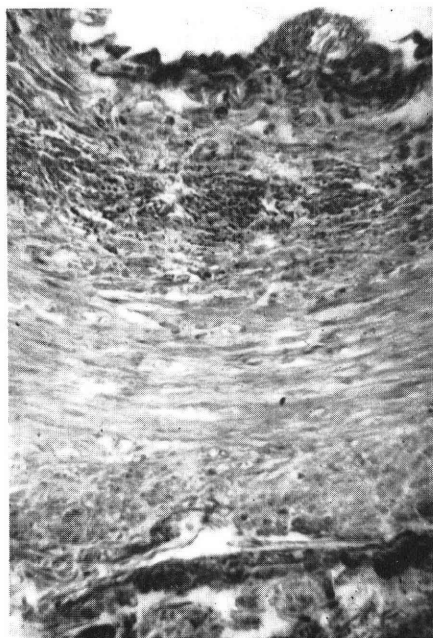


図 4



松 村 論 文 付 図 (2)

図 5



図 6

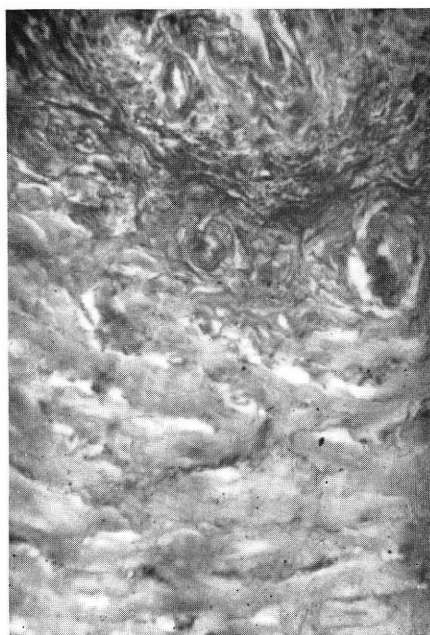
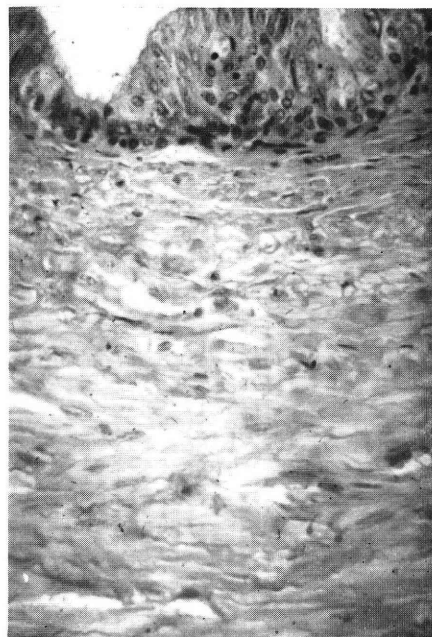


図 7



図 8



松 村 論 文 付 図 (3)

図 9

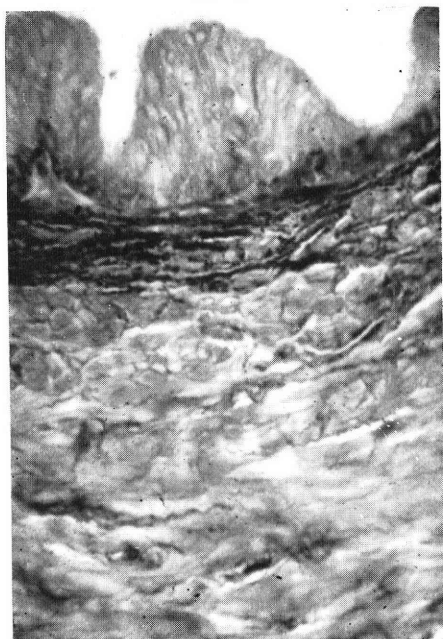


図 10

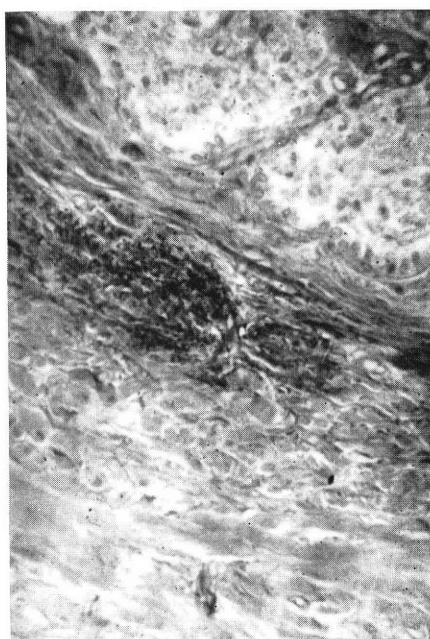


図 11

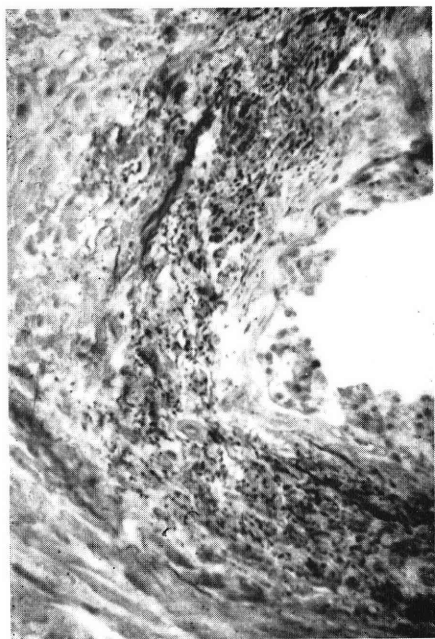
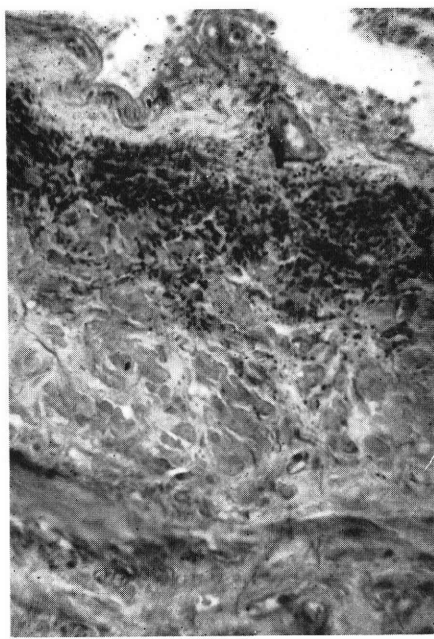


図 12



松 村 論 文 付 図 (4)

図 13

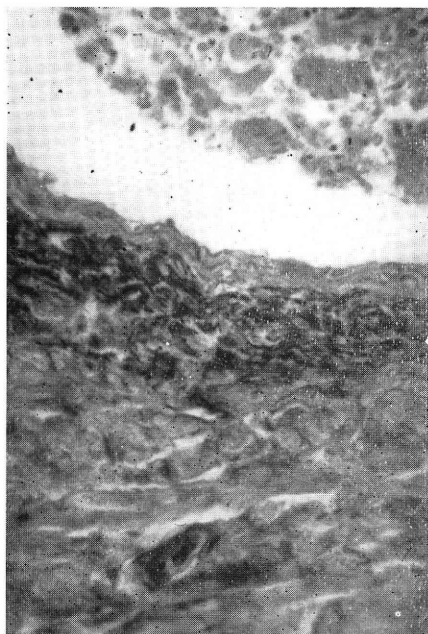


図 14



図 15

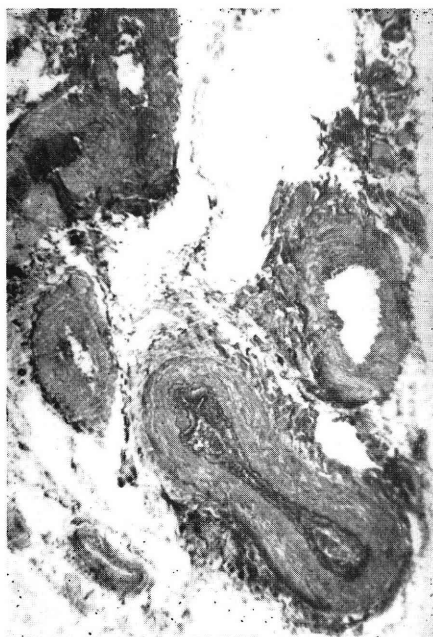
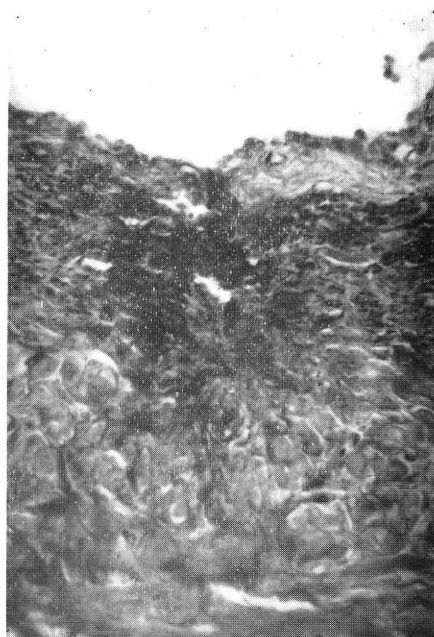


図 16



松村論文付図(5)

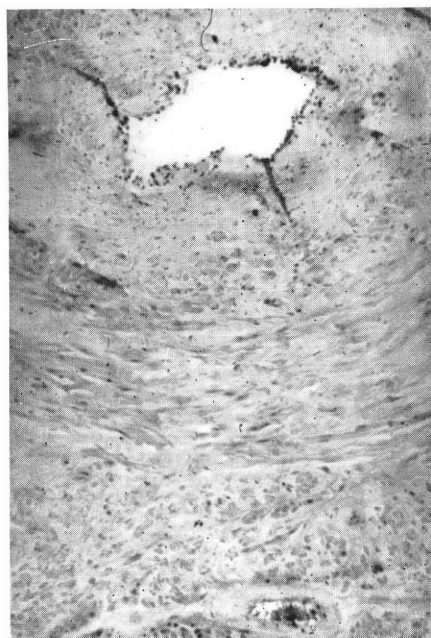
図 17



図 18



図 19



家兎卵管采部、間膜移行部の上皮に関する電顕的研究

Electron Microscopic Study on the Epithelium of the Transitional Region from Fimbria to Mesothelium in Rabbits

新潟大学医学部産婦人科教室 (主任 鈴木雅洲教授)

新潟大学医学部解剖学教室 (主任 山元寅男教授)

楢谷 岩 夫

Iwao KUSHIYA

Dept. of Obstetrics and Gynecology and Dept. of Anatomy, Niigata

University, School of Medicine, Niigata, Japan

(Director: Prof. M. Suzuki and Prof. T. Yamamoto)

家兎卵管采部間膜移行部の上皮を電顕的に観察した。これらの上皮は2種の細胞、すなわちやや扁平な立方上皮で線毛のある細胞とない細胞よりなる。しかも核は大きく、その胞体のほとんどを占めている。また細胞小器官も数少ない。細胞間の細胞膜は著しく嵌合しあい、複雑である。腹腔縁は背の高い microvilli があり、一方線毛細胞の線毛も、采部のそれと比較して極めて数が少ない。やがて間膜に近づくにつれ、線毛、無線毛細胞の特徴が失われて、一種の細胞よりなる扁平な上皮に移行する。

移行部の上皮はその細胞の特徴(形態的)からして、卵管が持つ重要な役割には直接的に関与するとは考えられない。

生体組織が電子顕微鏡下に観察され得ようになると、一早く卵管上皮も多く研究者の注目を引いた。すなわち、卵管上皮が子宮内膜と共に性周期により著しい変化を示すこと、排卵された卵に受精の場を与えること、さらに子宮へ卵を輸送するという重要な役目を演ずる器官の上皮であること等がその大きな理由であろう。しかしながら今日なお、それらの詳細なメカニズムは解明されたとはいえない。最近、種々の哺乳動物における卵管上皮の微細構造に関する報告が多くなされ、次第に解明せんとする努力がなされてきた。卵管采部上皮より反転し、卵管間膜漿膜細胞層へ移行する状態に関する微細構造は知られておらず不明である。本研究は家兎卵管采部より間膜への上皮移行の形態学的構造について電顕的観察を行った。

実験材料と方法

材料は成熟家兎の排卵前の卵管を使用した。ネンプタル静脈麻醉下に開腹し、直ちに両側の膨大部を含めた采部を取り出し、パラフィン板上に滴下した固定液中で約1mm³大に細片した。細片した試料は室温にて0.075 M

cacodylate 緩衝した2.5% glutaraldehyde で2時間固定した。続いて、0°C で1時間 s-collidine buffer (Bennett & Luft, 1959)³を加えた2% OsO₄ 固定液で後固定した。エタノール系列で脱水後、epon epoxy resin (Luft, 1961) に包埋した。これ等試料は Porter-Blum microtom で1μの厚さで切片を作製し、0.5% Toridine blue 染色(山元, 1963)をなし、顕微鏡下に卵管采の根部での上皮の移行位を固定し、超薄切片を作製した。Millonig (1961) にしたがって水酸化鉛染色をなし、日立 HS-7-S 型電顕にて観察した。

観 察 所 見

1) 卵管采部上皮

2種の上皮細胞、すなわち線毛細胞と無線毛細胞を区別しうる(図1)。両細胞共に非常に背の高い円柱上皮細胞で、無線毛細胞の遊離縁が一方の細胞より甚だしく突出している。また細胞質は線毛細胞より電子密度が高く、細胞小器官としては一般に粗面小胞体が線毛細胞より豊富である。したがって RNP 顆粒も多い。糸粒体の大きさは両者ほぼ等しいが、線毛細胞のように局在せず

全体的に散在している。時には胞体中に微細小管(microtubules)が観察されるが、線毛細胞ほど頻繁にかつ集合して観察されない。核は普通1コであり凹凸不整で、核小体も1〜数コである。細胞の遊離縁では microvilli が観察されるが、背も低くあまり豊富ではない。

一方線毛細胞は遊離面によく発達した線毛と microvilli が観察され、かつ細胞の核上部では微細小管がかなり豊富に存在し(図2)、同部に糸粒体が局在する。細胞の核下部にも糸粒体が豊富であり、核下部、核上部に糸粒体の局在が見られる。しかも核下部では時々滑面小胞体が集って大きな塊をなし、その滑面小胞体集塊内の細胞質基質中には沢山のグリコーゲン顆粒とみられる顆粒が集っている像が観察される(図3)。細胞質基質は普通無線毛細胞より電子密度が粗である。

2) 卵管采部より間膜細胞層へ移行を示す上皮

線毛、無線毛細胞の2種の区別は明瞭であるが、両細胞共に扁平な背の低い上皮となり間膜に移行する。線毛を持つ細胞は非常に数が少なくなってくる。胞体に占める核の容積が大きく、あたかも胞体のほとんどが核という像もある(図4)。細胞遊離面の凹凸はなく、殆んど一様に平滑で変化にとぼしい。線毛細胞では線毛の数が少なくなるが、microvilli の背が高くなり、線毛数に反比例して microvilli がふえている。胞体中の糸粒体は目立つて少なく、それに代って層状構造を持つた lysosome が多く観察された(図4)。微細小管、ゴルジ装置、粗面小胞体、滑面小胞体もよく観察されるが、無線毛細胞と線毛細胞について、胞体内の構造が似てきて、卵管采部での2種の上皮細胞のように容易には識別できなくなる。相互に隣接する細胞の接合部では、細胞膜が著しく嵌入しあい、複雑な輪廓を示す。ここでは遊離縁近く典型的な junctional complex の構造をもつて接合し、デスモゾームも散見される。この細胞の基底膜は一層の基底膜に接する。基底膜は采部に見るがごとく不整ではなく、明瞭である。

3) 卵管間膜(図6)

上皮は扁平な細胞よりなり、細胞の種類は一種である。核は通常1コで扁平かつ楕円形である。細胞の中央に位置している。腹腔に面して細胞遊離縁には背の高い microvilli と沢山の細胞膜の落込み、すなわち pinocytotic vesicle が観察される。胞体には RNP 顆粒、糸粒体、粗面小胞体等の細胞小器官があると共に、構造的特徴は隣接した細胞と接する細胞膜にある(図5)。すなわち、相接する細胞膜は著明に嵌入し、互の接触面を多くしている。この膜には細胞膜の落込みによる豊富な pinocytotic vesicles が観察される(図5)。このことは卵管と腹腔との物質交換の場として、重要な役割を演ず

ることが想像される。他の上皮に見られるごとく隣接細胞の接合は junctional complex を持つことが判る。この間膜細胞の基底膜側の細胞膜にも pinocytotic vesicle があり、その下に一層の基底膜がある。この漿膜は無髄神経線維および豊富な間質、血管を被つて、卵管外層、すなわち間膜をなす(図6)。

考 察

卵管上皮が子宮内膜と共に性周期により変化することが明示されてより (Jägeross, 1912, Sugder, 1928, Novak & Everett, 1929) 多くの電顕研究者は卵管上皮に注目し、数多くの報告をなしてきた (Borell, 1956, Nilson, 1957, Björkman & Fredman, 1961, 森, 1963, 下山, 1963, Hashimoto 等, 1964)。Clyman(1966) は人卵管上皮を観察し線毛細胞の核下部に長軸に並列した滑面小胞体とその周辺に顆粒が集まっている像を報告した。本研究にも采部線毛細胞ならびに膨大部線毛細胞の核下部、時に核上部に不規則に集合した滑面小胞体とグリコーゲンとみられる小顆粒がその周辺にある像を観察した。

Porter(1959)はグリコーゲンの代謝と滑面小胞体とが密接な関係にあることを動物実験により主張した。江部(1966)はシマヘビの腎近位尿管上皮に特異な配列を示した滑面小胞体と顆粒を観察しているが、顆粒がグリコーゲンであるかどうかは明らかにしていない。いずれにせよ滑面小胞体とグリコーゲン顆粒とに関連があるとするならば卵管における線毛細胞の主要な役割、すなわち卵の輸送、管腔内物質の転送等線毛の激しい運動を支えるエネルギー源の産生という意味で糸粒体の局在と共に興味ある所見である。glutaraldehyde, OsO₄ 2重固定をした上皮細胞に微細小管(microtubule)が多く観察された。この構造は他の細胞においても観察され (Pease, 1963, Ledbetter et al, 1964)、その機転について一般に三つの機能が考えられている。すなわち細胞の形態保持、収縮性および細胞内の物質の移動や細胞質流動である。細胞の種類や器官の違いで特異性が考えられるが、卵管上皮では明らかに線毛細胞における方が無線毛細胞より豊富に微細小管が観察されることは細胞の形態保持や収縮性の機能を考え易い。

移行部の上皮についてみると、采部より間膜にいかなる細胞変化があるかは細胞の微細構造上形態的に興味あることである。本研究は線毛や microvilli が多少残存はしながらも数少なくかつ遊離面は平坦化し、胞体は殆ど核で占められ、細胞小器官にとぼしいことを示した。すなわち、卵管上皮の特徴的な細胞構成は漸次その構造特徴を失い、明白な区別なく漿膜細胞層へ移行する。こ

のことは、卵巣より卵管への卵の移動経路を明確に画するが、線毛運動のごとき積極的な卵および物質の移送を行なうことは示していないと考えられる。

Odor(1954) はラットの 卵管間膜を電顕的に観察し間膜の特徴を詳細に報告した。彼によると漿膜細胞の遊離面は microvilli を持ち、細胞膜は小胞 (pinocytotic vesicle) を豊富にもち、隣接せる細胞とは複雑に嵌入しあつて接し、内外二層の膜によつて境されているという。Freeman(1964) は彼の著書の中で、犬の腹膜に同様の記載をしている。ここで検索した卵管外層の漿膜細胞および他器官の間膜すなわち胸膜、心のう膜、腹膜の漿膜細胞は構造的に類似し、機能的にも似ていることが推定される。

結 語

家兎卵管采部より間膜への移行部を電顕的に観察し次のことが判明した。采部に見られた円柱上皮は平坦な、自由面に凹凸のない一層の背の低い細胞層となる。胞体は大きな核で占められ、microvilli も背が高くなる。線毛をもつ細胞も散見される程度であるが、やがて消失し、扁平な間膜の漿膜細胞層へと移行する。当該部位の上皮細胞層は、卵管上皮細胞のごとく、活発な管腔内物質や卵細胞の転送に働くとか、旺盛な物質分泌は考えられないが、上皮の連続による明確な管腔を画し、かつ腹膜細胞と同様に盛んな物質吸収を営む。

拙筆するに当り御懇篤な御指導と御校閲を賜わつた鈴木雅洲教授、山元寅男教授、三好万佐行助教授に深甚なる謝意を捧げるものである。

参 考 文 献

- 1) Bennet, H. S. & J. H. Luft: J. biophysic. biochem. Cytol. **6**, 113 (1959).
- 2) Luft, J. H.: J. biophysic. biochem. Cytol. **9**, 409 (1961).
- 3) 山本寅男; 解剖誌, **38**, 124 (1963).
- 4) Millonig, G.: J. biophysic. Cytol. **11**, 736 (1961).
- 5) Jagerros, B. H.: Z. Geburtsh. Gynäk. **72**, 28 (1912).
- 6) Snyder, F. F.: Johns. Hopk. Hosp. Bull. **35**, 141 (1924).
- 7) Novak, E. & H. S. Everett: Am. J. Obst. & Gynec. **16**, 499 (1928).
- 8) Bjorkman, N. & B. Fredricsson: Z. Zellforsch. **55**, 500 (1961).
- 9) Hashimoto, M., T. Shimoyama, Y. Mori, A. Komori, H. Tomita & K. Akashi: 日産婦誌 (欧文), **6**, 384 (1959).
- 10) 森和郎; 日産婦誌, **15**, 1268 (1963).
- 11) 下山利雄; 日産婦誌, **15**, 1237 (1963).

- 12) Borell, U. K. H., O. Gustavesson, O. Nilsson & A. Westman: Acta Obst. Gynec. Scand. **35**, 36 (1956).
- 13) Nilson, O.: Exp. Cell Res. **14**, 341 (1958).
- 14) Clyman, M. J.: Fertility & Sterility **16**, 281 (1966).
- 15) Porter, K. R. & C. Bruni: Cancer Res. **19**, 997 (1959).
- 16) 江部達夫; Arch. histol. jap. **28**, 1 (1967).
- 17) Ledbetter, M. C. & Porter, K. R.: Science **104**, 872 (1964).
- 18) Pease, G. E.: J. C. B. **18**, 313 (1963).
- 19) Odor, D. L.: Am. J. Anat. **95**, 433 (1954).
- 20) Freeman, J. A.: Cellular Fine Structure. 1st ed. 119 New York Mc. Grawhill book co. (1964).

Electron microscopic study on the epithelium of the transitional region from fimbria to mesothelium in rabbits

Iwao Kushiya

Dept. of Obstetrics and Gynecology and
Dept. Anatomy, Niigata University
School of Medicine, Niigata
Directors: Prof. M. Suzuki &
Prof. T. Yamamoto)

The epithelial structure at the transitional region from fimbria to mesothelium of rabbit oviduct was studied by electron microscopy. The results obtained here were as follows: The epithelium was composed of simple, lower columnar cells than those of fimbria, of which two types of cells were distinct, ciliated and non-ciliated cells. They were of about the same size. Their nuclei were large in size and occupied the most part of the cytoplasm. Mitochondria, Golgi complexes, granulated endoplasmic reticulum and lysosomes, containing myelin figures, as well as cytoplasmic inclusion granules and glycogen granules were distributed throughout the cytoplasm. The cell boundary between adjacent cells was markedly plicated and desmosomes were also equipped there. The cilia of ciliated cell were essentially scanty in number, and their numbers were gradually decreased against the mesothelium. Furthermore, no secretion granule was observed in the cytoplasm of both types of cells.

Those findings seem to indicate that the transitional region is not of significance in the transport of eggs and luminal substances, but constricts the definit lining of epithelial layer, on which the active absorption takes place as does the mesothelial cell.

Explanation of Figures

- Fig. 1. Electron micrograph showing the epithelium of fimbria. The cytoplasm of the non-ciliated cell has higher density than that of ciliated cell. C: ciliated cell, N: non-ciliated cell $\times 6000$
- Fig. 2. The microtubules (arrows) at the supranuclear region of the ciliated cell. G: Golgi apparatus C: cilia $\times 14000$
- Fig. 3. The aggregation of agranular endoplasmic reticulum and the possible glycogen granules in the basal portion of the ciliated cell. $\times 20000$

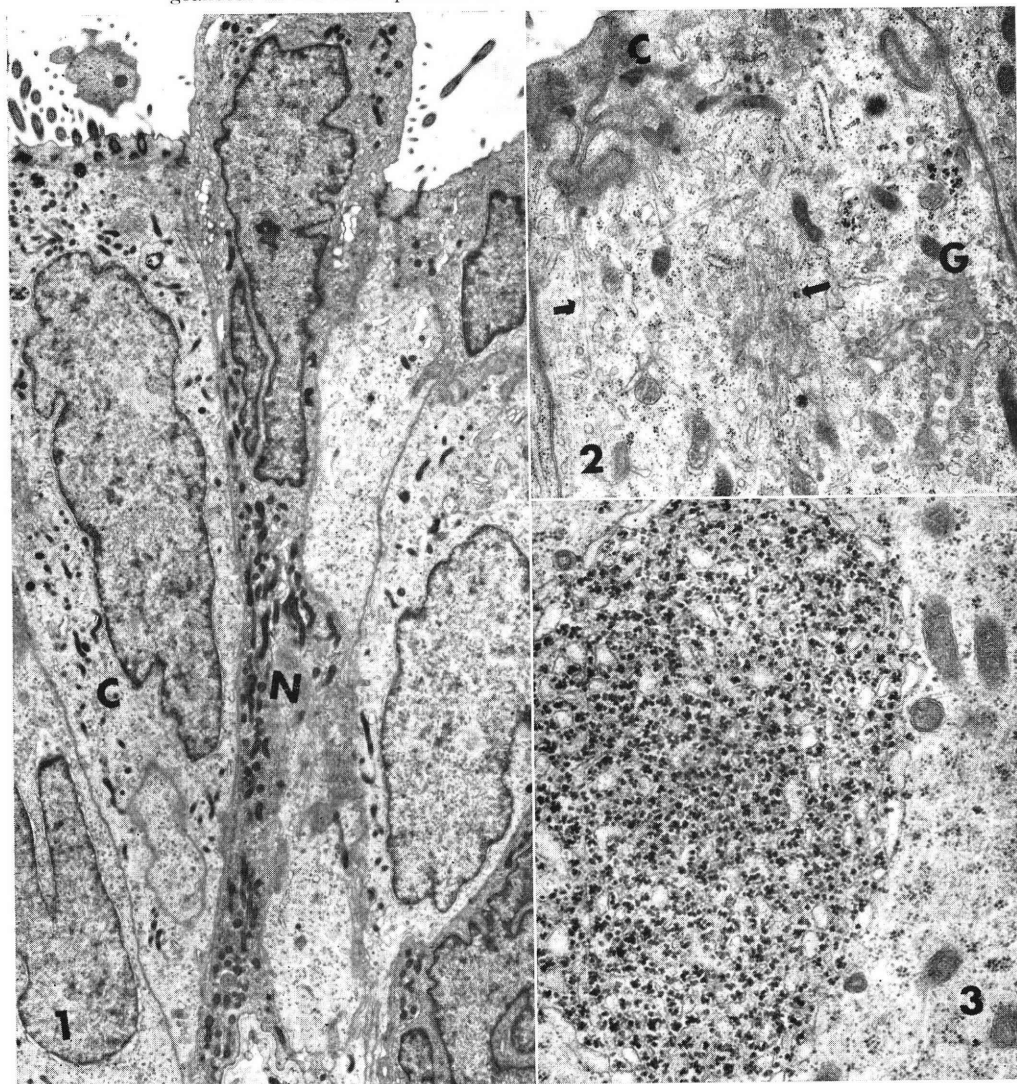
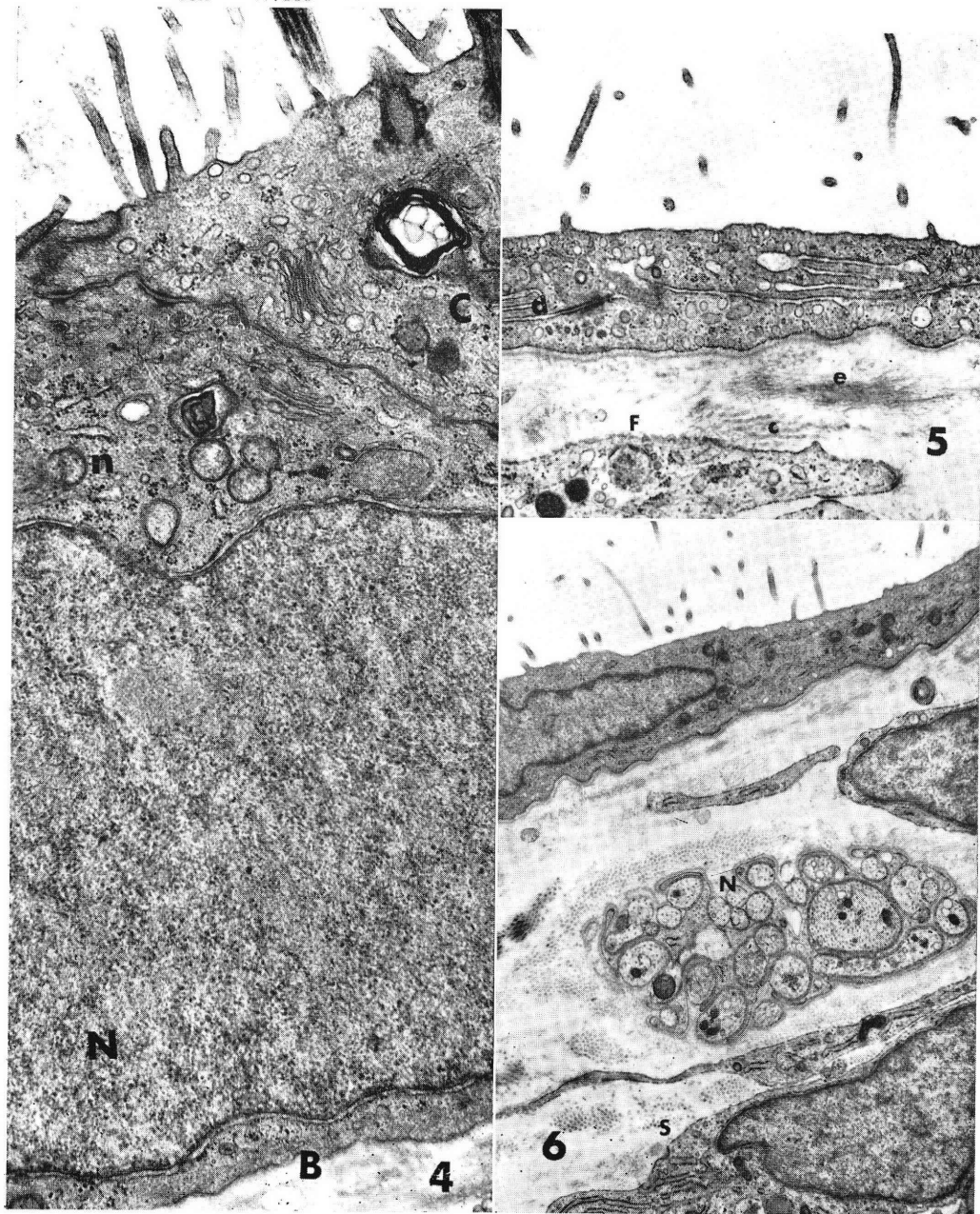


Fig. 4. The epithelium at the transitional region from fimbria to mesothelium. The nucleus occupies the most part of the cytoplasm. C: ciliated cell, n: non-ciliated cell, N: nuclei, B: basement membrane $\times 30400$

Fig. 5. The interdigitation of adjacent cell membranes of mesothelial cells. Many pinocytotic vesicles appeared to be associated with the plasma membranes. d: desmosome, C: collagenous fiber, e: elastic fiber, F: fibrocyt $\times 12000$

Fig. 6. Electron micrograph showing the mesothelium and the tunica adventitia of rabbit oviduct. N: the bundle of unmyelinated nerve fibers, S: stromal cell $\times 7600$



Ethinodiol diacetate-mestranol 剤 (SC-11800) の 経口避妊に関する研究 (1)

Studies on the Low-Dosage Ethinodiol Diacetate-Mestranol Combination Method for Long-Term Oral Contraception (1)

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	杉 原 養 一	大 石 徹
Tadashi OBATA	Yoichi SUGIHARA	Toru OOISHI
太 田 宏	木 津 収 二	小 林 仁 也
Hiroshi OOTA	Shuzi KIZU	Hitoya KOBAYASHI

ethinodiol diacetate 0.5 mg と mestranol 0.1 mg からなる合剤 SC-11800 の経口避妊への応用成績を報告する。避妊を希望した経産婦 107 例を選び、combination method により周期第5日から本剤を1日1錠 20 日間投与した。延周期数は 1,709 周期、最長投与周期数は 37 周期である。投与中の妊娠例は認められず、避妊効果は 100 % である。投与中の周期日数は投与前と比較して規則性を示し、また出血発来までの日数のピークは 4 日に認められた。出血持続日数は投与前のそれと比較して明らかに短縮し、経血量も投与前に比べて減少する例が非常に多い。破たん出血は 6.0 % に、また無月経は 0.5 % に認められた。副作用としては胃腸障害、次いで体重の変化が比較的多く、前者は開始初期に、後者は投与周期が多くなるとともに出現率が高くなる。臨床検査成績では肝機能で投薬中に一過性に異常上昇を示すものが少数例にみられたが、多くは継続中でも正常値に復帰した。以上の結果から本剤はすぐれた経口避妊剤と考えられる。

I はじめに

性 steroid ホルモンが性上位中枢に対し feed back を示すことはよく知られていることである。1955 年 Pincus らが progestin の持つ排卵抑制作用を臨床的に応用し、はじめて新しい避妊法を確立した。一方では steroid 合成化学の発展とともに多くの新しい経口合成 progestin が開発され、これらの progestin の多くはヒトの排卵を抑制することができることが明らかとなり、以来これらは経口避妊の目的にその避妊効果がすぐれていること、副作用の少ないこと、また使用法が簡便であ

ることから現在広く使用されるにいたつた。

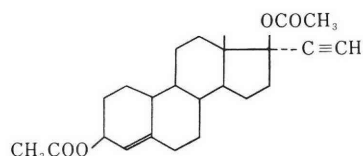
本邦においても progestin-estrogen 剤の field trial が実施されており、われわれもその成績についてはすでに報告してきた。今回、ethinodiol diacetate 剤である SC-11800 の経口避妊への応用成績について報告するとともに若干の考察を加えた。

II 組 成

使用した SC-11800 は Fig. 1 に示すように 19-norsteroid 系の progestin に属する 17 α -ethynyl-4-estrene-3 β , 17 β -diol-diacetate (ethinodiol diacetate) 0.5mg と

Fig. 1

SC 11800

17 α -Ethynyl-4-estrene-3 β , 17 β -diol diacetate 0.5mg

+

Etynyl estradiol 3-methyl ether 0.1mg

17 α -ethynyl-estradiol-3-methyl ether (mestranol) 0.1 mg からなる合剤である。

III 実験方法

1) 投与対象

本学産婦人科外来, 京北病院産婦人科外来, および島津病院母親相談室を訪ず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相性を示すものを対象とした。

投与前に過去の避妊方法, 既往症, 月経周期, 出血持続日数, 経血量, 月経時障害, 妊娠回数, 分娩, 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調べた。[投与対象婦人の年齢は23~44歳, 平均年齢は33.3歳であり, 既往妊娠回数は平均4.5回, 分娩回数は平均2.5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日ないし第6日目より SC-11800錠を1日1錠, 連続20日間投与する combination method によつた。本剤投与開始後は基礎体温測定を励行させ, また毎月1回必ず受診させ, 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つた。

IV 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 107 例, 最長投与周期数は 37 周期, 延周期数は 1709 周期である。そのうち 12 周期以上の投与症例数は 69 例, 24 周期以上のそれは 38 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) 投与中の周期日数

投与中の周期日数の分布は Fig. 2 に示すようで, 投与

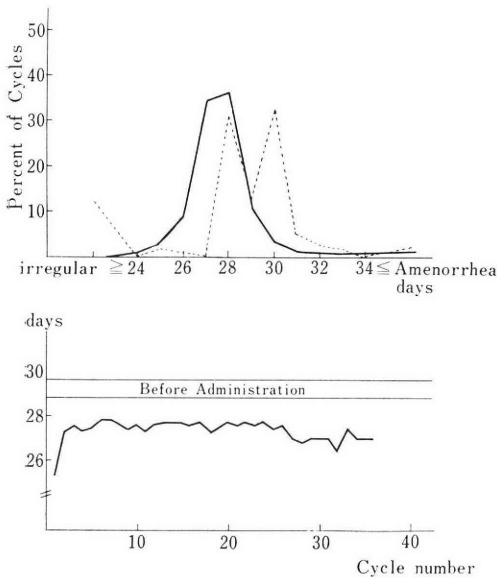
Table. 1

Cycle Number	No. of Patients	No. of Cycles	Number closed out
1	10	107	10
2	3	97	3
3	5	94	5
4	7	89	7
5	3	82	3
6	2	79	2
7	2	77	2
8	1	75	1
9	2	74	2
10	2	72	2
11	1	70	1
12	3	69	3
13	1	66	1
14	1	65	1
15	3	64	3
16	3	61	0
17	2	58	2
18	6	56	3
19	1	50	1
20	4	49	3
21	3	45	2
22	3	42	1
23	1	39	1
24	7	38	7
25	10	31	9
26	8	21	6
27	8	13	8
28	2	5	2
29		3	0
30		3	0
31		3	0
32	1	3	1
33		2	0
34		2	0
35		2	0
36	1	2	1
37	1	1	0
Total	107	1709	93

前の周期日数と比較して短縮し, またより規則性を示すようになる。すなわち平均周期日数は 27.5 日であり, peak は 28 日に認められ, 89.4 % は 26~29 日であった。投与周期別による平均周期日数の変動は図のように, 投与第 1 周期が短縮する以外, 周期数が長くなつても変化は認められなかつた。

第 1 周期の平均周期日数の短縮は後述のように破たん

Fig. 2. Length of Menstrual Cycles during medication



出血のあった症例では多くが途中で服用を一時中止したことによるものである。

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4日に出血が始まるものが最も多く、次いで3日であり、平均3.5日、92.1%は2~5日であった。出血発来までの平均日数の周期別変動は投与第1周期以外は周期数を長くしてもとくに変動はみられなかった。

第1周期の出血発来までの平均日数の短縮は破たん出血にひき続き消退性出血が起こったことによるものである。

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。その平均日数は3.7日、peak は3日に認められ、93.7%は2~5日であった。各投与周期別の変動は図のように、周期数を重ねても持続日数にはとくに変動は認められなかった。

6) 経血量の変化

投与中の出血持続期間が投与前と比較して短くなるのと一致して、経血量も一般に投与前よりも減少する症例がきわめて多い。すなわち Table 2 に示すように投与前と比較して増加する例は2.2%、変化しない例は15.5%であるのに対し、減少する例は82.0%におよんでいる。さらに消退性出血のみられない、いわゆる silent menstruation の例は3例、延9周期、0.5%に認められた。

Fig. 3. Onset of Menstruation. Time in days after the last tablet at which bleeding usually occurs

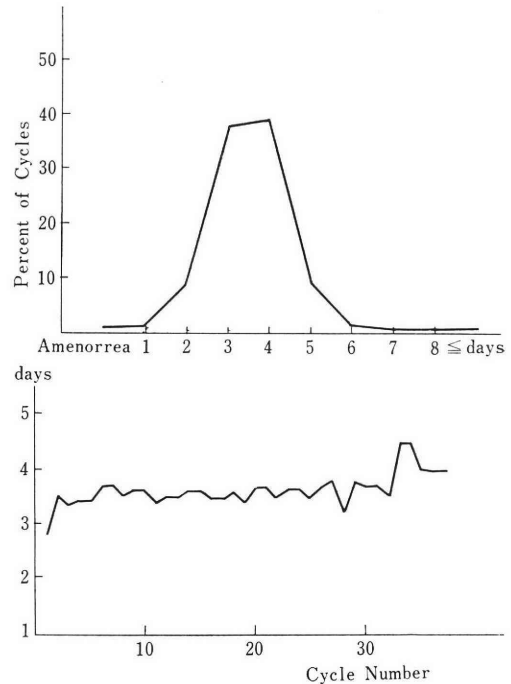
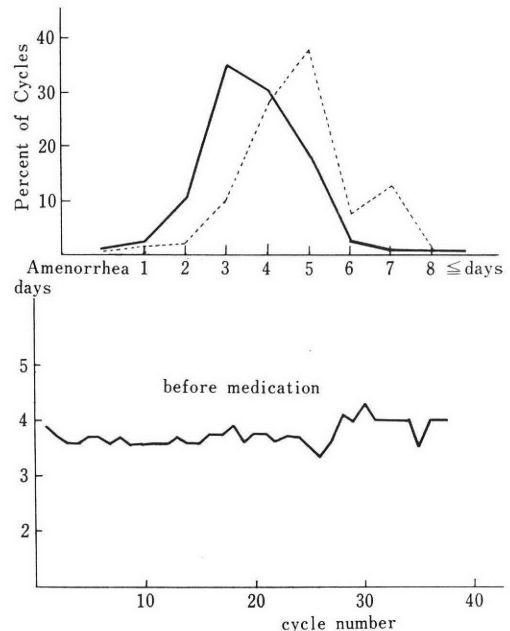


Fig. 4. Duration of Menstrual Flow



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¹⁾⁻³⁾。

Table. 2 Incidence of Breakthrough Bleeding and Effect on Volume of Menstrual Flow

	Cycles	Percent
Spotting	28	1.6
Break-through bleeding	74	4.3
Amenorrhea	9	0.5
Decrease in flow	1402	82.0
No change in flow	262	15.3
Increase in flow	36	2.1

7) 破たん出血, 点状出血

経口合成 progestin を 10 日以上続けると破たん出血, あるいは点状出血 “spotting” がみられることがある。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, estrogenic effect が強いほど発生率は低い。本剤による破たん出血, 点状出血の発生率は Table 2 のように, 1709 周期中の 102 周期, 5.9% に認められるにすぎず, また投与開始初期に高い。しかも本剤による破たん出血のうちには 1~2 日間の服用忘れのため

に出現したものがかなりみられたから, その発生率は実際にはさらに低くなると推定される。

8) 基礎体温曲線 (BBT)

BBT 曲線を記録しなかつたり, あるいは記録不備などのために調査することができなかった症例が多いが, 検討することのできた 454 周期中で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, その後は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 相型が大多数を占め, 77.0% であった。しかし時には不定型や低温 1 相型を示すものもみられ, それぞれ 23.1% と 9.7% であった。また排卵が推定される 2 相型の BBT 曲線を示す症例も 1 周期に認められた。

このような本剤の強い体温上昇効果は SC-11800 の主体である ethynodiol diacetate の示す thermogenic activity によるものである³⁾。

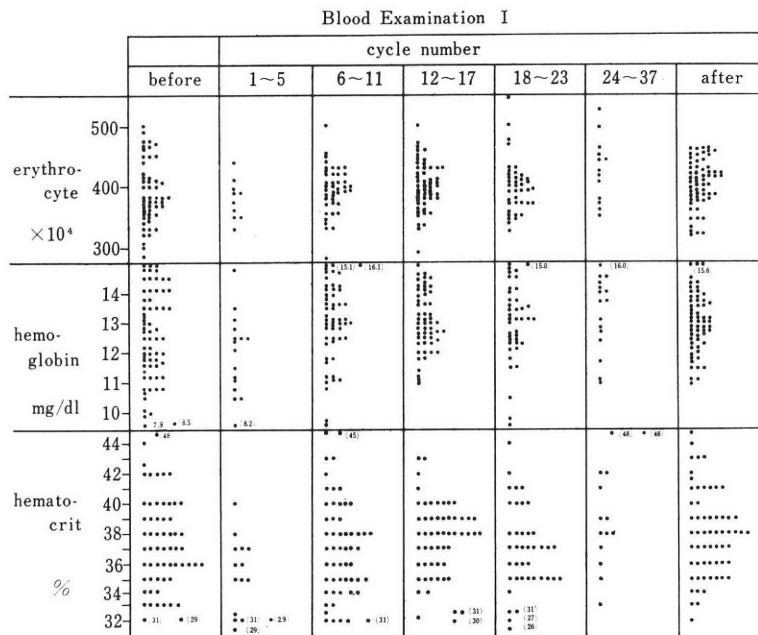
9) 自覚的副作用

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, あるいは患者に対する問診の方法によつて著しく左右されるが, 破たん出血, 点状出血を除外すれば投薬中にみられる副作用は Table 3 に示すように悪

Table. 3

	Cycles	Percent	Cycle Number					
			1~3	4~6	7~11	12~23	24~35	36~
Nausea	62	3.6	41	5	8	7	1	0
Vomiting	29	1.7	15	6	6	3	0	0
Gastro-intestinal discomforts (Expect nausea & vomiting)	50	2.9	40	6	2	2	0	0
Breast discomforts	10	0.6	7	2	0	1	0	0
Lower abd. pain	9	0.5	7	1	0	1	0	0
Lumbago	12	0.7	5	3	4	0	0	0
Headache	13	0.8	5	2	3	3	0	0
Dizziness	7	0.4	2	3	1	1	0	0
Aggravation of Psychosomatic complaints	1	0.1	1	0	0	0	0	0
Edema	2	0.1	0	1	1	0	0	0
Acne	5	0.3	3	0	1	1	0	0
General fatigue	6	0.4	4	1	1	0	0	0
Cloasma	12	0.7	0	0	2	10	0	0
Visual disturbance	0	0	0	0	0	0	0	0
Livid	0	0	0	0	0	0	0	0
Weight change	42	2.5	10	6	4	18	4	0 (gain)
	13	0.8	0	0	0	9	4	0 (loss.)
Lactation change	1	0.1	1	0	0	0	0	0
Change in amt. of flow	2	0.1	1	0	0	1	0	0
Others	3	0.2	3	0	0	0	0	0

Fig. 5.



心、嘔吐を主とする胃腸障害が最も多い。その他の副作用としては頭痛、乳房症状、腰痛、体重の変化、雀斑などである。

胃腸症状は表のように投薬開始後の比較的早期である第3周期までに発現率が高い。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 を添加投与した時に高く、薬剤の持つ estrogenicity や estrogen の増量に関連性がある³⁾。したがって本剤投与でみられる胃腸症状はその estrogen 様作用によるものである。

体重の変化、とくにその増加は浮腫と同様投与周期が長くなるとその発現頻度が増加する。これは本剤の estrogen 様効果のため浮腫が起こるのも一因と考えられるが、ethynodiol diacetate の示す anabolic effect によるとも思われる¹²⁾。

さらに後述のように、本剤投与時に認められる体重の増加、あるいは浮腫そのものが aldosterone の分泌や代謝の変化と関連するとも推測されるが⁴⁾、これにはなお電解質平衡との関係が解明されなければならない。

10) 投与中止例

Table 1 に示したように投与中止例は 93 例であるが、そのうち投与予定終了者 55 例を除く 38 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 18 例である。その多くは胃腸障害によるものである。また臨床検査成績が異常の理由で休薬した例は 2 例であった。

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、心機能、肝機能、副腎皮質機能ならびに腎機能について原則として投与前、および投与中は 6 周期ごとに施行した。また子宮内膜生検、視力検査ならびに視野・眼底検査についても適時行なった。

i) 血液一般検査

血液系に及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、白血球分画、血小板数、血液凝固時間、赤血球沈降速度について検討した。

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と比較して投与中も著しい変化は認められなかった。白血球数、白血球分画も投与前と比較して著しい変動は認められなかった。

また薬剤の過敏性の問題と関連して好酸球数が軽度増加する症例のあることが報告されている⁵⁾⁶⁾。好酸球数の正常値を 0~10 % とすると本実験において好酸球数の増加するのが 1 例認められた。しかしこの症例は本剤の投与前にすでに好酸球の率が比較的高く、したがってこの増加が本剤投与によるものとは考えられない。

静脈血栓症の発症と関連して栓球数ならびに凝固時間についても検討したが、投与前と比較して著変はみられなかった。

ii) 肝機能

Fig. 6.

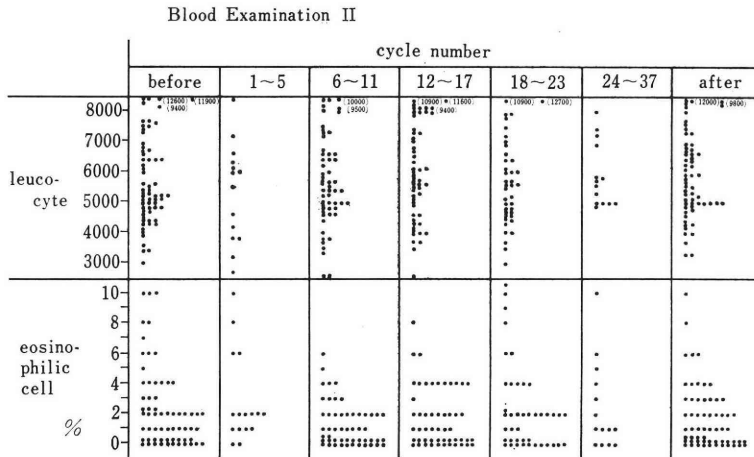
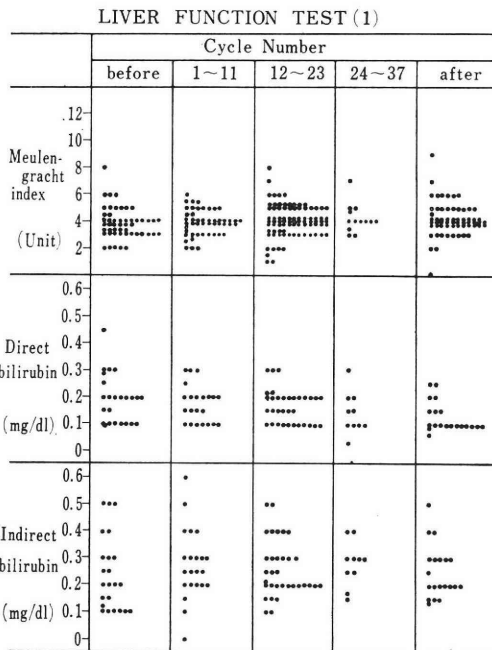


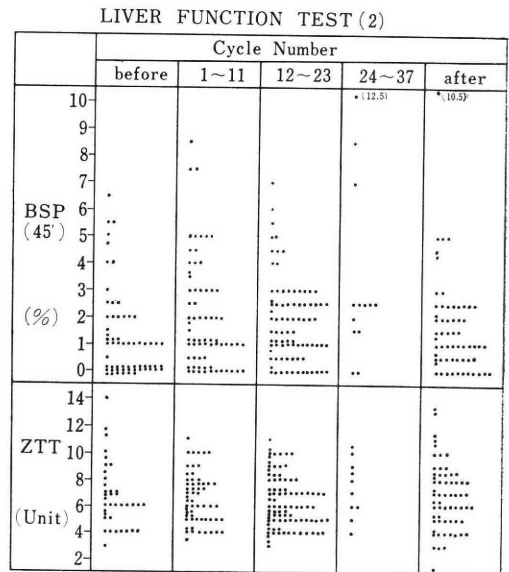
Fig. 7.



progestin あるいは mestranol のような合成 steroid を健康な婦人に対してとはいえ、長期間投与した場合の肝への影響の有無について種々の検討を加えた。

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および尿中 bilirubin 検査、BSP 試験、高田反応、チモール混濁試験 (TTT)、硫酸亜鉛混濁試験 (ZTT)、ルゴール反応、総コレステロール値、血清アルカリ性リン酸酵素 (Alp-ase) 活性測定、血清蛋白量、A/G、およびアミノ酸転移酵素である Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT),

Fig. 7.



Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT) の血清中の活性度を測定した。

検査成績は Fig. 7~10 に示すようである。

BSP 値については 45 分値が 6 % 以下を正常値とする、検査した 76 例中 6 例 (7.9 %) に投与中軽度の排泄障害が認められたが、いずれも一過性と考えられ、投与継続中にすでに正常値内に復帰した。

GOT, GPT 活性値の正常範囲を Reitman-Frenkel 氏法で GOT は 50 単位以下, GPT は 45 単位以下とすると, GOT は 77 例中の 1 例 (1.3 %) に, GPT は 77 例中の 2 例 (2.6 %) に異常上昇が認められた。しかし、すべてこれらの症例は投薬中止後はもちろん、継続中でも

Fig. 9.

LIVER FUNCTION TEST (3)					
		Cycle Number			
		before	1~11	12~23	24~37
T.T.T.	6		.	.	
	5		.	.	.
	4	:	.	..	:
	3	.	:	:	:
	2	:	.	.	.
	1	:	.	.	.
			(7.5)	(7)	(7.5)
(Alp-ase) (B.L.)	6
	5
	4
	3
	2
	1

GOT, GPT 値は正常範囲内まで下降し、その異常上昇は一過性のものであつたと考えられる。

黄疸指数はその正常値を6単位以下とすると71例中5例(7.0%)に投与中軽度の上昇がみられ、TTTでは4単位以下を正常値とすれば8例中2例(25.0%)に上昇例がみられ、Alpase 値は0.8~3.0 B.L. 単位を正常範囲とすると63例中6例(9.5%)に軽度の異常上昇が認められた。しかし、ほとんどの症例はいずれも投与中止後はもちろん、投与継続中でも正常値に復帰した。

その他の肝機能検査では異常を示した症例は認められなかった。

iii) 腎機能

尿比重、尿蛋白、尿糖および尿沈渣について検討したが、とくに異常を示した症例は認められなかった。

iv) 副腎皮質機能

progesterin 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は多くの報告があり、ある種の progesterin では実験動物でその機能低下が認められている⁷⁾⁻⁹⁾。

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-Hydroxycorticosteroid (17-OHCS) 排泄値についても測定を行なった。

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%以上を正常値としているが本剤投与例はいずれも51.5~91%であり、正常値の範囲内にある。

尿中 17-KS, 17-OHCS 値の成績は Fig. 11 に示すようにいずれも正常値域にある。しかし一部の症例では投与中 17-KS 値が軽度に低下するもの、あるいは 17-OHCS 値は上昇するのがみられたが、投与終了後は両排泄値とも投薬前の level まで復帰した。

以上のことから本剤によって副腎皮質の機能が低下するとは考えられない。

v) 心機能

来院時には原則として聴診、打診、脈搏数、不整脈、

Fig. 10.

GOT & GPT

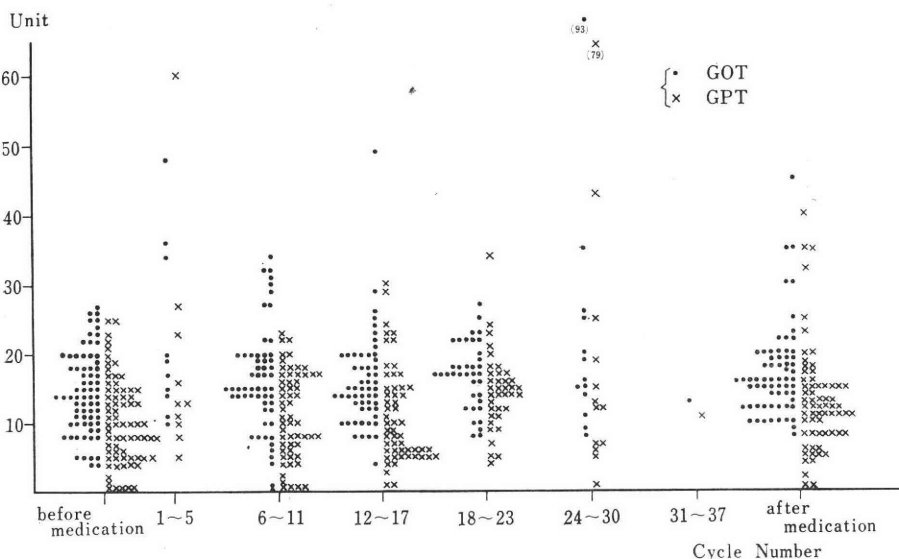
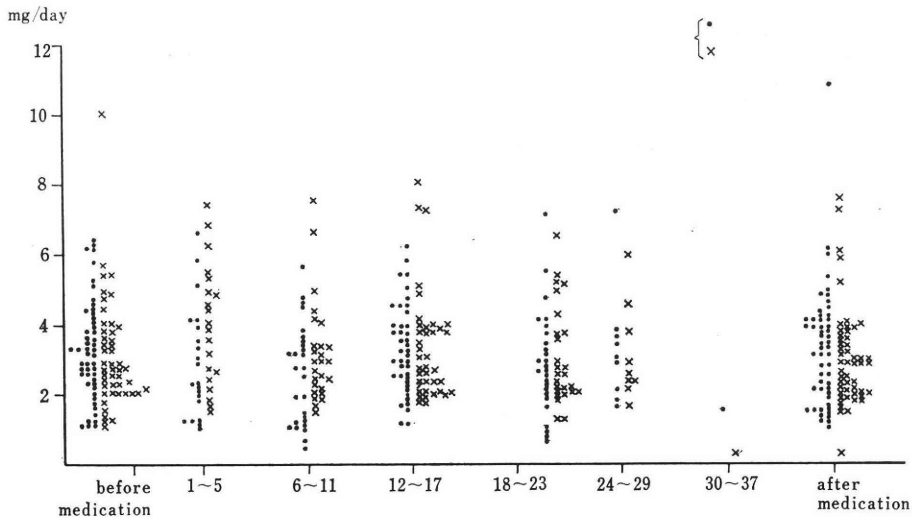


Fig. 11. 17-KS & 17-OHCS



血圧などについて検査を行ない、心機能の異常が疑われる症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

血液凝固の問題と関連して経口避妊剤投与時の脳血栓による視力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ない。

12) 子宮内膜に対する効果

SC-11800 0.5 mg 剤を月経周期第5日目より投与を開始して、子宮内膜の反応について検索した。

その投与5日目の内膜像では腺は非常に蛇行性を示すようになり、腺上皮は偽重層像と核分裂像を示し、核は円形または卵円形で正常周期のそれと比較して扁平化の傾向を示すようになる。一方、間質では浮腫が著明に出現するほかはとくに変化はみられない。

本剤の10日間投与時の内膜像は腺腔は拡大され、腺腔内分泌がみられるようになり、腺上皮には空胞形成が認められる。間質は著明な浮腫、らせん動脈の形成、および血管周囲に脱落膜様細胞が認められる。

さらに15日間投与するとその内膜像は腺の蛇行が著明になり、したがって小形の腺が多くなってくる。腺上皮は立方状となり、核は円形でしかも基底部に偏在するようになる。間質では浮腫が著明に持続し、らせん動脈も所々に出現する。今まで血管周囲にのみあった脱落膜様細胞も上皮下に連続的に出現するようになる。

本剤を20日間投与すると腺は非常に少なくなってくる。腺上皮にはなお核上空胞形成が認められるが、腺上皮は扁平化してくる。一方、間質では今まで出現してい

た脱落膜様細胞も小さくなり、一つの変性過程をたどっていることを示す薄い血管形成が認められるようになり、浮腫も軽度になつてくる。

SC-11800 0.5 mg 剤投与時の内膜の反応に対する以上の検索から、本剤の投与により卵の着床が阻害されることがうかがわれる。とくに着床が期待される排卵後7~8日目の内膜は本剤を15日間投与した時期の内膜にほぼ相当すると考えられるが、この時期の内膜像は正常期のそれに比較して脱落膜様細胞が著明に出現してくる。すなわち着床時内膜はSC-11800 15日間投与によって変性過程を経て着床が阻害されてくるものと推測される。

V 考 按

ethynodiol diacetate 0.5 mg と mestranol 0.1 mg からなる SC-11800 を combination method により経口避妊の目的に107例、延1709周期に使用したが、実験期間中には1例の妊娠例も認められず、本剤は経口的に有効な避妊剤であると考えられる。

経口避妊剤の作用機転として

- 1) 中枢を介する下垂体前葉よりの gonadotropin の抑制による排卵の抑制
- 2) 卵巣への直接作用による gonadotropin 感受性の低下
- 3) 頸管腺に妊娠性変化をおこすための精子の頸管粘液貫通性の阻害
- 4) 子宮内膜への妊卵の着床阻害
- 5) 卵管における卵の輸送の障害

などが考えられる。これらのうち中枢を介する下垂体

Fig. 12.

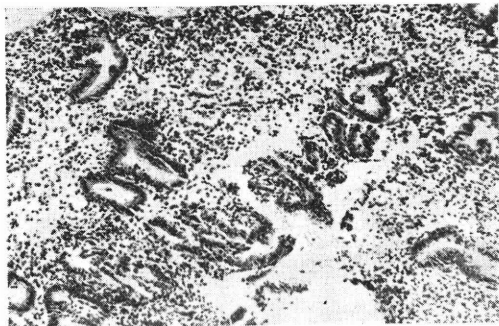


Fig. 12. A thirty-six-years-old ovulating patient is given Sc-11800 0.5 mg and mestranol 0.1 mg. Medication is continued for five days from the fifth day of a menstrual cycle and patient resumes medication for fifteen days. Biopsy on the tenth day shows glandular tortuosity and mitoses in the glandular epithelium. Epithelial nuclei are stratified and are oval in shape. Decidua like transformation does not developed in the stroma. Stromal edema is prominent.

Fig. 13. Endometrium in thirty-one-years-old ovulating patient receiving Sc-11800 0.5 mg plus mestranol 0.1 mg daily from the fifth to 14 th day. Biopsy on the fifteenth day shows subnuclear and supranuclear vacuolation in the glandular epithelium and dilated glandular cavity in which minor secretory effects are seen. On the other hand, stromal edema appears most prominently beneath the surface epithelium. Decidua like cells appear in patchy around the dilated spiral arterioles.

Fig. 13.



Fig. 14.

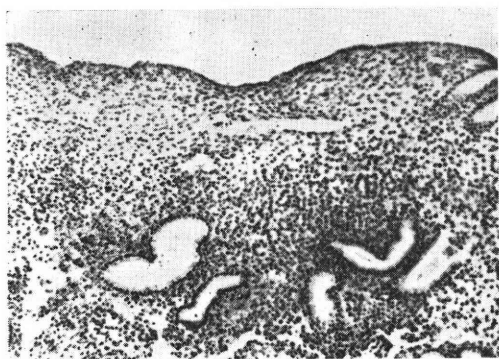


Fig. 14. Endometrium in twenty-eight-years-old ovulating patient. Dosage of Sc-11800 0.5 mg and mestranol 0.1 mg is continued from the fifth day to 15 th day of a cycle. Biopsy on the sixteenth day after ten days of medication shows partially supranuclear vacuolation in the glandular epithelium, which is low columnar. Glandular cavity tends to be narrow and slight glandular secretions are seen. Stromal edema appears prominent beneath the surface epithelium.

Fig. 15.

Fig. 15. Endometrium in twenty-eight-years-old ovulating patient, receiving 0.5 mg Sc-11800 and 0.1mg mestranol daily from the seventh through twenty-sixth day. Biopsy on twenty-seventh day after twenty day's medication shows many tortuous glands, columnar or low columnar epithelium lined by round nuclei. Stromal edema appears prominently beneath the surface epithelium. The development of spiral arterioles surrounded by collars of decidua like cells is seen.

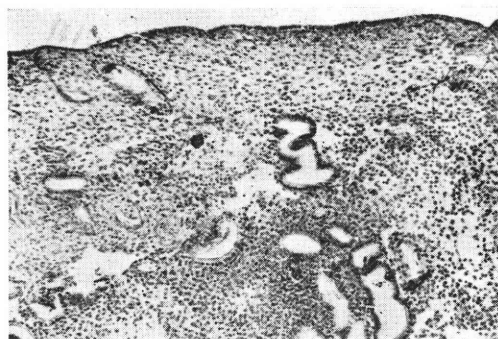


Fig. 16.

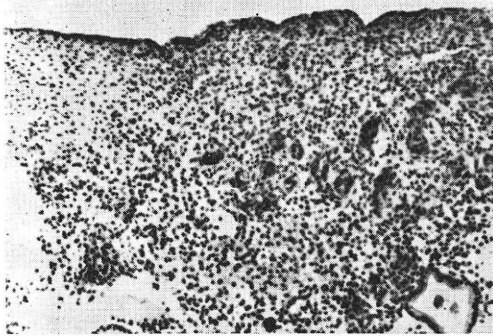


Fig. 16. Endometrial biopsy on the twenty-seventh day after twenty's medication of 0.5 mg Sc-11800 plus 0.1 mg mestranol, shows a few glands, in which secretory activity is seen. Supranuclear vacuoles appear partly in the glandular epithelium. Spiral arterioles are seen prominently beneath the surface epithelium. Stromal edema appears partly below the surface epithelium. Decidua like transformation is moderate.

gonadotropin 抑制による排卵の阻止作用が最も重要な因子と考えられる。

1956 年 Rock, Garcia & Pincus¹¹⁾により 19-norsteroid 系の progestin である norethynodrel, norethindrone, norethandrolone のどれもが正常婦人の排卵を抑制する作用があることが認められて以来、多くの種類の progestin, あるいは progestin-estrogen 剤のヒト下垂体 gonadotropin への作用が検討されている。

従来、尿中 gonadotropin の測定は total gonadotropin について行なわれ、19-norsteroid の 15~20 mg/day といった大量投与では total gonadotropin の分泌は抑制されるが¹²⁾⁻¹⁵⁾、日常使用する程度の量ではその抑制は認められないで、排卵のみが抑制されるという報告が多い¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。一方では抽出法、測定法が改良されるにしたがつて少量投与でも total gonadotropin は抑制されるという報告もみられる²⁰⁾⁻²⁵⁾。さらに Shearman²⁶⁾、Brown ら¹⁷⁾、Fuchs ら²⁷⁾、その他多くの報告者によつて progestin 投与中の婦人では尿中 estrogen, pregnandiol 値の減少の報告がみられることから、多くの種類の progestin 剤投与中の gonadotropin 抑制、したがつて Gonadotropin Releasing Factor の抑制は間違いないと考えられる。しかし単純に total gonadotropin が抑制されるというよりは排卵に必要な gonadotropin 相互間の平衡関係が変化することによって考えられる。通常の total gonadotropin 測定法では FSH・LH ratio の変化は反映されない、したがつて最近では尿中 gonadotropin の分画定量を行ない、FSH, LH を各々測定することにより steroid ホルモン投与中の変動が研究されるにいたつた。

経口避妊剤のうち 19-norsteroid, あるいはこれと estrogen の合剤について、Vorys ら²⁸⁾は投与中の FSH は正常月経周期におけるそれとは分泌の pattern が変化し、midcycle に向つての下降は消失し、一般に不規則となるが、全体としての FSH の分泌量は増加傾向にあ

る。一方 LH は midcycle の peak が消失するが、時には投与周期の早期に peak が認められるとして、FSH 分泌よりも LH の分泌がより阻害されると報告している。

SC-11800 を構成する ethynodiol diacetate は 19-norsteroid であり、mestranol との合剤としての gonadotropin 分泌への影響については Stevens ら²⁹⁾は mestranol の量が一定の時、FSH の分泌は ethynodiol diacetate の量によつて異なるとのべている。すなわち彼らは mestranol 0.1 mg と ethynodiol diacetate 2.0 mg, 1.0 mg および 0.5 mg 製剤の FSH 分泌について投与前の周期と比較検討し、2.0 mg の SC-11800 では FSH 分泌は促進傾向にあり、1.0 mg の薬剤では FSH 分泌は影響を受けず、0.5 mg 剤ではその分泌が抑制され、一方、LH 分泌は ethynodiol diacetate の量には関係せず、一般に midcycle の peak が抑制される。しかし 17 周期の実験期間中 2.0 mg と 0.5 mg の SC-11800 では各々 1 周期で LH の peak は認められるが、どの例もその peak は midcycle からのずれを生じたと報告している。すなわち SC-11800 の gonadotropin 分泌への効果の特徴は progestin 対 estrogen の比が大きいときは FSH 分泌は刺激状態にあり、その比が小さいときは FSH は抑制されるが、LH の分泌はどの場合にも midcycle の LH level の抑制がおけると考えられる。

しかし、五十嵐³⁰⁾は 19-norsteroid, あるいはこれと estrogen との合剤を投与すると FSH の分泌は抑制されるが、LH 分泌は早期に刺激され、その peak が不著明になるのを認め、これが排卵の抑制の原因であろうとしている。

さらに最近 progestin-estrogen 剤による下垂体 gonadotropin への効果は combination pill 投与時と sequential pill 投与時とによつて異なり³¹⁾、また同じ combination pill でも progestin の種類で相違し^{29,32)}、投与中の尿中 FSH, LH の pattern が異なる成績が報

告されている。したがって経口避妊剤による排卵抑制作用といつてもそれぞれにより抑制機序に差が生じ、ひいては卵巣への効果も異なつてくると考えられる。

尿中 gonadotropin の分画定量ははじめられてからまだ日も浅く、正常月経周期の pattern も報告者によつて一致しているわけではなく、さらに薬剤投与症例も少なく、測定方法も異なるなどのために結論を得ることはできず解明されるべき問題を将来に残している。

なお、排卵抑制に関して経口避妊剤の卵巣への直接作用も論ぜられており³³⁾、この面からの検討も残された問題である。

最近、経口避妊剤の排卵抑制以外の機序による避妊効果が存在することが論ぜられるようになった。

Pincus³⁴⁾は毎日 300 mg の progesterone の経口投与により 71 周期に妊娠例がみられないにもかかわらず、月経周期 20~26 日に開腹し 10 例中 2 例に新鮮黄体を認めたと報告している。Goldzieher ら³⁵⁾は norethindrone 10 mg + mestranol 0.06 mg 投与婦人 210 例、6,232 周期中の 88 周期の尿中 pregnandiol 値を測定し、その 6 周期 (6.8%) に正常黄体期の pregnandiol level を認め、2 例は疑わしい値であつたとし、また sequential pill 投与の 553 周期中の 2.5% に排卵後にえられるような高い pregnandiol 値を認めたが³⁶⁾、どの場合も妊娠例はなかつたと報告している。

最近 Gual ら³⁷⁾も Lynestrenol 2.5 mg + mestranol 0.075 mg, sequential pill の周期的連続投与婦人の月経前 2~10 日の尿中 pregnandiol 値を測定し、Lynestrenol 2.5 mg 剤の 170 周期中 10 周期 (5.9%) に 0.9 mg/日以上 の排泄値を認めたとのべている。

経口避妊剤の避妊効果は確実であるが、このように個々の排卵抑制も同様に確実というわけではなく、break-through ovulation の起こることも示されたわけである。したがって排卵の抑制によらない避妊機序の存在することが確実となり、前述のような補助的因子が考えられるにいたつた。

sequential pill ではその性質上、子宮内膜因子、頸管粘液の因子は否定できると考えられる。しかし本実験において、着床が期待される時期の内膜に変性、萎縮の像がみられ、卵の着床が阻害される所見がえられたこと、さらに progestin 剤投与時の頸管粘液の精子貫通性の阻害の報告のあることから^{38), 40)}、本剤のような combination pill ではこれらの因子がその抗妊娠作用に対して一役を演じていることは確実と考えられる。

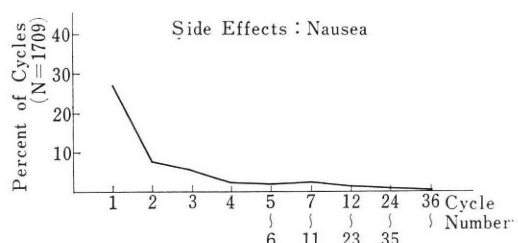
estrogen が受精卵の変性を起こして着床を阻害したり⁴¹⁾⁻⁴³⁾、卵管の分泌や運動を亢進させて卵の輸送を促進させる作用がある⁴⁴⁾⁻⁴⁸⁾ことは実験動物で認められてい

るが、ヒトにおいてもこのような作用があるかどうか不明である。しかし sequential pill を含めて経口避妊剤のすぐれた抗妊娠効果を考えると、このような機構が補助的な避妊効果として働くことが十分推測される。なお、この卵管通過の促進作用は intrauterine devices の作用機序と関連して興味深いものがある。

SC-11800 投与中の月経周期は投与前の周期と比較して規則性を示すようになる。また出血持続日数、およびそれと関連する経血量も投与前と比較して明らかに変化がみられ、持続日数の短縮と経血量の減少が認められる。このことは本剤投与時の子宮内膜が比較的萎縮性の強い所見を示すことによると考えられる。

本剤投与中の副作用としては多くの他の経口避妊剤と同様に悪心、嘔吐などの胃腸障害の発生率が最も高く、また同じように投与開始初期に発生する頻度が高い (Fig. 17)。次に発生率の高いのは体重の変化、とくにその増加である。他の副作用の発生率はきわめて低い。

Fig. 17.



本剤による破たん出血は 5.9% に認められ、とくに投与開始初期にその頻度が高い。また無月経の出現率は 0.5% であつた。このように破たん出血が投与開始初期の周期に高いこと、さらに破たん出血、無月経についての頻度は SC-11800 の 2~0.5 mg 剤に関する他の報告者⁴⁹⁾⁻⁵¹⁾の成績とほぼ一致した。

経口避妊剤にとつてより本質的な副作用として肝機能・副腎皮質機能への影響、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。

progestin-estrogen 剤投与時には一般に cholestasis と直接関連する BSP 貯溜の報告が多く、次いで GOT、GPT の上昇の報告^{52) 53) 54) 55) 56) 57)}が多い。これらに比べるとその他の肝機能の異常例は少なく、transaminase の上昇とは平行しないようである。

progestin-estrogen 剤による BSP 貯溜、血清 transaminase 上昇に対して progestin と estrogen のうちどの steroid が影響を与えるかについては異論があるが⁵⁸⁾⁻⁶⁰⁾、ヒトの血清 transaminase 上昇に関するわれわれの研究では⁶¹⁾ progestin の種類と量とに關係する成績

をえている。現在ひろく経口避妊の目的に使用されている steroid は 17α -alkylated substance 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もち、とくに 17α -alkyl-19-norsteroid 系にその作用が著しい⁶²⁾。

SC-11800 0.5 mg 剤に関するわれわれの成績は前述のように BSP 試験や transaminase 測定において少数例に正常値を越える症例が認められた。すなわち BSP 試験では 76 例中 6 例 (7.9%) に異常値を示すものがみられた。GOT は 77 例中の 1 例 (1.3%) に、GPT は 2 例 (2.6%) に異常上昇がみられた。Tyler⁵⁴⁾は SC-11800 の 1 mg 剤を 21 例に使用し、そのうち 1 例に BSP 値の異常例を認めているが、transaminase の異常上昇例は認めていない。norethindrone を始めとして他の progestin と estrogen の合剤による BSP 貯溜、transaminase 上昇についての報告は多いが、ethynodiol diacetate-estrogen 剤による異常例の報告は他の薬剤と比較して少ない。またこれらの経口避妊剤による BSP 貯溜、transaminase の上昇は一般に一時的な現象と考えられ、多くの症例では薬剤の投与中止後はもちろん、服用継続中でも次第に正常値に回復する。われわれの実験でもいずれも BSP 排泄、transaminase 値は投与継続中にすでに正常値に復帰した。

経口避妊剤の投与で黄疸を発症したとの報告もかなり多く⁵⁾⁶⁾³⁵²⁾⁵³⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾⁶²⁾⁻⁶⁵⁾⁷⁹⁾、経口避妊剤と黄疸との関係が注目されている。

経口避妊剤による黄疸はその臨床検査成績、肝生検像所見、臨床症状から intrahepatic cholestatic jaundice と考えられ⁶⁴⁾、通常肝の実質障害はみられず、投与を中止するとその症状は消失する。このような経口避妊剤による黄疸はその所見が特発性妊娠黄疸とよく似ているところから両者の関連性が注目され、特発性妊娠黄疸の既往症をもつ婦人にその頻度が高いとされている。特発性妊娠黄疸症は Scandinavia 諸国に多発するが、oral contraceptives jaundice 発生の報告もほとんどの例がこれらの国からのものであり、他の地方からの報告はきわめて少ない。本剤に関するわれわれの臨床実験では現在までに黄疸発症例はみられない。

本邦における黄疸発症例は多くの臨床実験中にもかかわらず、林ら⁶⁵⁾ (1966) による 1 例の報告がみられるのみである。このような点から本症発症については人種、生活環境、食生活などの特異性が関与すると考えられ、現在このような点から両者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過去に肝疾患のあった婦人や黄疸発症の既往をもつ婦人には本剤を始めと

して経口避妊剤の投与は好ましくないと考えられる。また cholestasis を起こす steroid は高ビリルビン血症をさらに増大させ、細胆管を拡張させる作用をもつと報告されているから⁸⁰⁾、投与前に高ビリルビン血症の発見された婦人にも投薬は避けねばならない。

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が知られている⁷⁷⁻¹⁰⁾。とくに zona fasciculata への萎縮作用が強い。したがって progestin-estrogen 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。

SC-11800 0.5 mg 剤の使用時の副腎皮質への影響を Thorn-test および尿中 17-KS、17-OHCS 測定により検討した成績は前述のように本剤投与中に Thorn-test、尿中 steroid 値が低下する症例が認められた。しかし 17-OHCS 値が投与中に上昇する例も認められた。いずれにしても、どの例も正常の範囲内と考えられる変化であった。

SC-11800 の主体をなす ethynodiol diacetate は 19-norsteroid であるが、この 19-norsteroid 系や、あるいは 17-acetoxypregesterone 系の progestin と estrogen の合剤投与時の 17-KS、17-OHCS 排泄に対する効果については、たとえ変化がみられてもときに正常値の下限まで低下することがあるが、多くはいずれも著変は認められないと報告されている⁸⁶⁾⁻⁸⁹⁾。しかし一部の progestin-estrogen 剤によつ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されているが⁷⁰⁾、これはおそらく dimethisterone のもつ強い副腎皮質萎縮作用によるのであろう⁷⁾。SC-11800 剤については投与中の 17-KS、17-OHCS の減少例の報告が一部にみられ⁶⁹⁾⁷¹⁾、われわれの SC-11800 0.5 mg 剤の実験成績と異なっている。これは使用した ethynodiol diacetate の量が 1 錠中 0.5 mg と少ないことによると考えられる。

副腎皮質への ACTH の効果は 19-norsteroid 系の経口避妊剤によつては⁷⁾変化しない⁸⁾⁶⁷⁾⁷²⁾。また 17-norsteroid 系の薬剤は metyrapone に対する反応を減少させると報告されているが⁷²⁾、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の抑制がより関係すると推定される。

妊娠中の婦人や estrogen 投与された婦人では plasma 中の protein-bound cortisol の量が増加することはよく知られている事実である。mestranol や 19-norsteroid 系の progestin、あるいは lynestrenol のような合成 steroid によつても、それらの estrogen 作用により plasma protein-bound cortisol は増加し、これらの経

口避妊剤投与婦人におけるその増加の報告はかなり多い(67,73-75)。

一方 Layne ら⁴⁾の研究によると cortisol 分泌率は mestranol, norethynodrel,あるいは両者の合剤で減少するという。

また Layne ら⁴⁾は estrogen や progestin が aldosterone の分泌も増加させ、その代謝に関与することを報告している。経口避妊剤投与中の婦人に時々みられる体重増加や浮腫は aldosterone の分泌や代謝の変化が一役演じていることも考えられるが、なお電解質平衡との関係の解明が必要である。

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⁷⁶⁻⁷⁸⁾、さらに脳血栓による視力障害の問題も登場し注目されている。SC-11800 についてのわれわれの field trial においては血栓症の発症をみたものではなく、視力・視野の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みられなかった。わが国におけるこの種の血栓症については現在までに、わずかに松本らの報告が1例みられるのみである。またFDAの報告で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から既往症、体質因子などを考慮すれば、わが国ではおそれて薬剤の使用を控えることはないと考えられる。

なお、本剤の投与中止後の性機能の問題に関しては稿を新にして詳述する。

VI むすび

われわれは ethynodiol diacetate 0.5 mg と mestranol 0.1 mg からなる SC-11800 を経口避妊の目的に健康な婦人 107 例、延 1709 周期、最長 37 周期にわたって使用し、次のような結論をえた。

1) 投与中には妊娠例は1例も認められず、避妊効果は100%有効である。

2) 投与中の周期日数はその89.4%が26~29日にあり、peakは28日、平均日数は27.5日である。投与前の周期日数と比較して短縮傾向が認められ、またより規則性を示すようになる。投与周期数による変動は第1周期がとくに短縮する以外、周期数を長くしても周期日数には変化がみられない。第1周期の周期日数の短縮は破たん出血例では途中で一時服用を中止した例が多いことによるものである。

3) 消退出血発来までの日数は92.1%が2~5日にみられ、そのpeakは4日、平均3.5日である。またその周期別変動は第1周期以外は周期数を長くしてもとくに変化はみられない。第1周期の出血発来までの日数の短縮は破たん出血に続いて出血が起こった例が多いため

である。

4) 出血持続日数のpeakは3日に認められ、その93.7%は2~5日にあり、平均3.7日である。したがって投与前の持続日数の平均4.6日と比較して明らかに短縮する。また投与周期による変動はとくに認められない。

5) 経血量は出血持続日数の短縮と一致して、投与前の量と比較し減少する例が非常に多く、82.0%に認められた。一方投与前と比べて増加する例は2.1%、不変であるものは15.3%であった。

6) 消退出血の認められない“silent menstruation”は9周期、0.5%にみられるにすぎない。

7) 以上のような出血持続日数の短縮、経血量の減少は本剤の持つ強い estrogenicity によるものと考えられ、子宮内膜は強い萎縮像を示した。

8) spotting, 破たん出血は5.9%に認められ、とくに投与開始2周期までの出現率が高い。

9) 投与中のBBT曲線は高温1相型の症例が最も多く67.0%であった。しかし時には不定型や低温1相型も認められ、それぞれ23.1%と9.7%である。また排卵の推定される2相型が1周期(0.2%)に認められた。

10) 自覚的副作用は破たん出血を除くと悪心、嘔吐などの胃腸障害が最も多く8.2%に認められ、また投与開始後の3周期までの発現率が高い。この障害は本剤の estrogenicity によるものであり、また投与周期が長くなると発現率が低下するのは estrogen に対する“なれ”によるものと考えられる。

次に頻度の高いのは体重変化であり、体重の増加例が減少例よりも多い。体重の増加は ethynodiol diacetate の anabolic effect と estrogen の電解質および水の貯溜作用によるものと考えられるが、さらに本剤投与による aldosterone の分泌、代謝に関与することも推測される。しかしなお電解質平衡との関係の解明が必要である。他の副作用の頻度はきわめて低い。

11) 肝機能検査では BSP 試験は76例中2例(7.9%)に軽度の排泄障害が認められ、GOTは77例中1例(1.3%)、GPTは77例中2例(2.6%)に、黄疸指数は71例中5例(7.0%)に、TTTは8例中2例(25.0%)に、ALP-aseは63例中6例(9.5%)に軽度の異常上昇が認められたが、投与中止後はもちろん、継続中でも正常値に復帰した。現在までに黄疸発症例はみられない。

その他の検査ではとくに異常を示した例はみられなかった。

12) 血液検査、心機能、副腎皮質機能、腎機能、および視力、視野、眼底検査で異常を示した症例は認められなかった。

薬剤の過敏性と関連する好酸球数の増加は本実験では認められない。

13) 副作用のため投薬を中止したり、服用しなくなったものは 18 例、臨床検査成績の異常の理由で休薬したものは 2 例である。

14) 子宮内膜生検では内膜には強い萎縮像が認められた。とくに着床時期の内膜は正常期のそれに比較して小形の腺と著明な脱落膜様細胞の出現がみられ、一種の変性過程をたどる所見がえられた。したがって本剤投与によつて、この時期では卵の着床が阻害されると推測される。

15) 本剤の作用機序、副作用について考察した。

16) 以上のことから、本剤は医師の管理下で使用されるならば、すぐれた経口避妊剤であると考えられる。

本論文の要旨は第 34 回近畿産科婦人科学会総会でのべた。

SC-11800 の提供を受けた大日本製薬株式会社に謝意を表する。

参考文献

- 1) 徳田源市ほか：日内分泌誌，43：905，(1967)。
- 2) Drill, V. A. : Proc. 7th Conf. Intern. Planned Parenthood, Excerpta Med. Intern. Congr. Ser. No. 72, 1963, p. 427.
- 3) 徳田源市：第 16 回日本産科婦人科学会特別講演要旨，(1964)。
- 4) Layne, D. S. et al. : J. Clin. Endocr., 21 : 107, (1961)。
- 5) Larsson-Cohn, U. et al. : JAMA, 193 : 422, (1965)。
- 6) Cullberg, G. et al. : Brit. Med. J., 1 : 695, (1965)。
- 7) 東山秀声：産婦の進歩，17 : 279, (1965)。
- 8) Glenn, E. M. et al. : Metabolism, 8 : 265, (1959)。
- 9) Edgren, R. A. et al. : Endocrinol., 65 : 605, (1959)。
- 10) Holub, D. A. et al. : ibid, 68 : 173, (1961)。
- 11) Rock, J. et al. : Science, 124 : 891, (1956)。
- 12) Apostolakis, M. : Acta Endocr., 37 : 75, (1961)。
- 13) Buchholz, R. : Geburtsh. Frauenheilk., 19 : 851, (1959)。
- 14) Buchholz, R. : Acta Endocr., Suppl. 51 : 927, (1960)。
- 15) Martin, L. & K. Cunningham. : J. Clin. Endocr., 20 : 529, (1960)。
- 16) Parada, J. et al. : Acta Endocr., 35 : 211, (1960)。
- 17) Brown, J. B. et al. : J. Endocr., 25 : 331, (1962)。
- 18) Loraine, J. A. et al. : Lancet, 2 : 902 (1963)。
- 19) Loraine, J. A. et al. : Int. J. Fertil., 9 : 155, (1964)。
- 20) Douglas, M. et al. : Proc. Roy. Soc. Med., 53 : 427, (1960)。
- 21) Garcia, C. R. & J. Rock. : Acta Endocr., Suppl. 51 : 603, (1960)。
- 22) Ueda, Y. et al. : J. Jap. Obstet. Gynec. Soc., 9 : 26, (1962)。
- 23) Demol, R. & J. Ferin. : Int. J. Fertil., 9 : 197, (1964)。
- 24) Taymor, M. L. : J. Clin. Endocr., 24 : 803, (1964)。
- 25) Buchholz, R. et al. : Int. J. Fertil., 9 : 231, (1964)。
- 26) Shearman, R. : Lancet, 1 : 197, (1963)。
- 27) Fuchs, F. et al. : Int. J. Fertil., 9 : 147, (1964)。
- 28) Vorys, N. et al. : Amer. J. Obstet. Gynec., 93 : 641, (1965)。
- 29) Stevens, V. C. et al. : Metabolism, 14 : 327, (1965)。
- 30) 五十嵐正雄：第 19 回日本産科婦人科学会総会宿題報告要旨，(1967)。
- 31) Diczfalusy, E. : Brit. Med. J., 2 : 1394, (1965)。
- 32) Overbeek, G. A. & J. De Visser. : Acta Endocr., Suppl. 90 : 179, (1964)。
- 33) Lunenfeld, B. : Int. J. Fertil., 9 : 167, (1964)。
- 34) Pincus, G. : Acta Endocr., Suppl. 28 : 18, (1956)。
- 35) Goldzieher, J. W. : JAMA, 180 : 359, (1962)。
- 36) Goldzieher, J. W. : Med. Proc., 12 : 320, (1966)。
- 37) Gual, C. et al. : Amer. J. Obstet. Gynec., 97 : 443, (1967)。
- 38) Goldzieher, J. W. et al. : JAMA, 180 : 359, (1962)。
- 39) Holmes, R. L. & A. M. Mandl. : Lancet, 1 : 1174, (1962)。
- 40) Zanartu, J. : Int. J. Fertil., 9 : 225, (1964)。
- 41) Burdick, H. O. & G. Pincus. : Amer. J. Physiol., 111 : 201, (1935)。
- 42) Banik, U. K. & G. Pincus. : Proc. Soc. Exper. Biol., 116 : 1032, (1964)。
- 43) Rudel, H. W. & F. A. Kincl. : Acta Endocr., Suppl. 105, (1966)。
- 44) Greenwald, G. S. : Endocrinol., 69 : 1068, (1961)。
- 45) Harrington, F. E. : ibid 75 : 461, (1964)。
- 46) Kincl, F. & R. I. Dorfman : J. Reprod. Fertil. 10 : 105, (1965)。
- 47) Bennett, J. P. et al. : Acta Endocr., 53 : 443, (1966)。
- 48) Morris, J. M. & G. V. Wagenen. : Amer. J. Obstet. Gynec., 96 : 804, (1966)。
- 49) Andrews, W. C. & M. C. Andrews. : Clin. Med., 71 : 1753, (1964)。
- 50) Satterthwaite, A. P. : Appl. Ther., 6 : 410,

(1964).

- 51) Binks, R. & B. S. Sydney. : The Symposium on Recent Advances in Ovarian and Synthetic Steroids and the Control of Ovarian Function in Sydney, Australia, 1, (1964).
- 52) Eisalo, A. et al. : Brit. Med. J., 2 : 426, (1964).
- 53) Palva, I. P & O. O. Mustala. : ibid, 2 : 668, (1964).
- 54) Tyler, E. T. : ibid, 2 : 843, (1964).
- 55) Larsson-Cohn, U. : ibid, 1 : 1414, (1965).
- 56) Stoll, B. A. : ibid, 1 : 723, (1965).
- 57) Rice-Wray, E. et al. : Amer. J. Obstet. Gynec., 93 : 115, (1965).
- 58) Mueller, M. N. et al. : J. Clin. Invest., 43 : 1905, (1964).
- 59) Hsia, D. Y. et al. : Nature, 187 : 693, (1960).
- 60) Adlercreutz, H. et al. : Brit. Med. J., 2 : 1133, (1964).
- 61) 徳田源市 : 第35回近畿産科婦人科学会総会, (1967).
- 62) Schaffner, F. : JAMA, 198 : 1019, (1966).
- 63) Baines, G. F. : Lancet, 1 : 108, (1965).
- 64) Ikonen, E. : Acta Obstet. Gynec. Scand., 43 (Suppl. 5) : 1, (1964).
- 65) 林要ほか : 日産婦誌, 18 : 1461, (1966).
- 66) 徳田源市ほか : 日不妊会誌に投稿中.
- 67) Wallach, E. D. et al. : Amer. J. Obstet. Gynec., 87 : 991, (1963).
- 68) Rice-Wray, E. et al. : JAMA, 180 : 355, (1962).
- 69) Walser, H. C. et al. : Int. J. Fertil., 9 : 189, (1964).
- 70) Young, C. C. et al. : Pacific Med. Surg., 73 : 35, (1965).
- 71) Besch, P. K. et al. : Metabolism, 14 : 387, (1965).
- 72) Leach, R. B. & R. R. Margulis. : Amer. J. Obstet. Gynec., 92 : 762, (1965).
- 73) Layne, D. S. et al. : J. Clin. Endocr., 22 : 107, (1962).
- 74) Metcalf, M. G. & D. W. Beaven. : Lancet, 2 : 1095, (1963).
- 75) Dodek, O. I. et al. : Amer. J. Obstet. Gynec., 93 : 173, (1965).
- 76) Nevin, N. C. et al. : Brit. Med. J., 1 : 1586, (1965).
- 77) Baines, C. F. : ibid, 1 : 189, (1965).
- 78) Illis, L. et al. : ibid, 2 : 1164, (1965).
- 79) Calström, H. : Brit. Med. J., 1 : 993, (1965).
- 80) Boake, W. C. et al. : Ann. Int. Med., 63 : 302, (1965).

Studies on the low-dosage ethynodiol diacetate-mestranol combination method for long-term oral contraception. (1)

**Gen-ichi Tokuda, Akira Murakami,
Shusei Higashiyama, Tadashi Obata,
Yoichi Sugihara, Toru Ooishi,
Hiroshi Oota, Shuzi Kizu
and Hitoya Kobayashi.**

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

This report concerns to the data on the cyclic use of SC-11800 as a oral contraception in 107 women for a total of 1,709 cycles. SC-11800 is a mixture pill of 0.5 mg ethynodiol diacetate with 0.1 mg 3-methoxy-ethynyl estradiol (mestranol). One tablet was administered daily from the 5th to the 25th day of cycle.

There has not been a single unexpected pregnancy since the inception of this study.

The cycle length in women receiving the tablets was markedly stabilized and 89.4 % of all cycles were 26 to 29 days long. An average cycle length was 27.5 days with the treatment.

Withdrawal bleeding in most instances occurred 1 to 7 days after the last administration. The onset of bleeding was occurred 2 to 5 days in 92.1 % of the treated cycles.

Duration and quantity of menstrual flow underwent a definite diminution as compared with those of untreated cycles. In 93.7 % of all cycles, withdrawal bleeding was of 2 to 5 day's duration.

Spotting and breakthrough bleeding occurred in a total of 102 cycles (6.0 % of all cycles), and most of these episodes occurred within the early few cycles of medication. In this study, the frequency of breakthrough bleeding was seemed to relate the omission of taking drugs in some cases.

Amenorrhea was observed in 0.5 % of 1,709 treated cycles.

The side-effects usually encountered with drugs of this type, are nausea and vomiting and they were the most troublesome. Nausea and vomiting under the treatment of SC-11800 occurred in 5.3 % of all cycles, and greater in the early 3 cycles, but gradually decreased with tolerance. Other side-effects were weight changes, especially its gain, headache, lumbago, chloasma and breast discomfort. Weight changes were observed in 3.3 % of all cycles and increased during the lasting of medication. Other symptoms were infrequent.

Liver-function tests were carried out at

regular intervals in the majority of the women who received the tablet, and the incidence of abnormal liver-function tests in this study was compared with tests before medication. BSP retention was in 7.0 % of 76 cases, S. G. O. T. in 1.3 %, S. G. P. T. in 2.6 % of 77 cases, Meulengracht's index in 7.0 % of 71 cases and serum alkaline phosphatase in 9.5 % of 63 cases. These incidence of abnormal levels soon returned to normal levels when medication was discontinued. In this experiment there has not been jaundice.

17-Ketosteroid and 17-Hydroxycorticosteroid excretion in urine were evaluated at regular

intervals during medication. Abnormal levels of the urinary excretion in 17-Ketosteroid and 17-Hydroxycorticosteroid were recognized, although fluctuation of values was in normal range. Consequently adrenal function was not altered by the administration of the tablet.

Thrombophlebitis has not occurred in this study. Endometrial biopsy late in the days of treatment showed regression of the endometrial glands, edema and decidua like transformation of the stroma, thus producing a picture quite different from that of the normal menstrual cycle.



SQUIBB

伝統と研究がうむスクイブの医薬品

健保適用主要製品

■副腎皮質ホルモン剤

口腔用 ケナログ

ケナコルト錠

ケナコルト—A 軟膏/クリーム

関節腔内/皮内用ケナコルト—A 注

ケナコルト—A 筋注用

■降圧・利尿剤

新ロートラックスSS錠

ダイアデミル錠

■抗生物質製剤

マイステクリン V

ベラサイクリン

ファンギゾン

マイコスタチン錠/軟膏/膣錠/懸濁用

■精神神経安定剤

アナテンゾール錠

ベスプリン錠/注

■不整脈治療剤

プロネスチールカプセル

日本スクイブ株式会社

東京都港区赤坂3丁目2番6号赤坂中央ビル

三共株式会社

昭和薬品化工株式会社

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、學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、東京都太田区大森西 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 4 号

昭和 43 年 9 月 25 日 印刷

昭和 43 年 10 月 1 日 発行

編集兼 芦 原 慶 子
発行者

印刷者 向 光 枝
東京都品川区上大崎 3-12-15

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