

Japanese Journal of Fertility and Sterility

July 1969

日本不妊学会雑誌

第 14 卷

第 3 号

昭和 44 年 7 月 1 日

—— 目 次 ——

綜 説

先天性異常と男性不妊……………酒 徳 治 三 郎・1

原 著

子宮卵管造影法における脈管像について……………小 島 秋・他・10

Duphaston による排卵誘発について……………吉 田 俊 彦・他・16

Deladroxate の無月経患者に対する効果について……………村 上 旭・他・21

Estrogen と Chlormadinone Acetate 製剤 (S-3850 錠) の

Sequential 方式による経口避妊に関する研究……………徳 田 源 市・他・29

雌性ラット性器に及ぼす副腎ステロイドホルモンの

組織学的研究……………平 塚 肇・49

Studies on the Preservation of Human Spermatozoa by Using

a Liquid Nitrogen Refrigerator……………TOSHIRO NAKADA・62

第 13 回日本不妊学会総会抄録……………76

CONTENTS

Congenital Anomaly and Male Infertility	<i>J. Sakatoku</i>	1
Intravasation in Hysterosalpingography	<i>M. Kojima, K. Nishikawa, H. Ohta,</i> <i>A. Kimura, K. Tsujii, K. Naito, Y. Hoshimoto & K. Morita</i>	10
Ovulation Inductive Effect of E-P (Duphaston) Cyclic Therapy	<i>T. Yoshida, S. Kamada, T. Akimoto, H. Asagiri & H. Horiuchi</i>	16
The Effect of Deladroxate on Human Endometrium	<i>A. Murakami & T. Obata</i>	21
Clinical Evaluation of a Sequential Oral Contraceptive Agent (S-3850)	<i>G. Tokuda, S. Higashiyama, T. Obata, M. Amatsu, S. Kondo,</i> <i>K. Shinagawa, S. Murata, H. Sakamoto & T. Take</i>	29
Histological Studies on the Influences of the Adrenocortical Hormones to Female Rat Genital Organs	<i>H. Hiratuka</i>	49
Studies on the Preservation of Human Spermatozoa by Using a Liquid Nitrogen Refrigerator	<i>T. Nakada</i>	62

先天性異常と男性不妊

Congenital Anomaly and Male Infertility

山口大学医学部泌尿器科学教室

酒 徳 治 三 郎

Jisaburo SAKATOKU

Dept. of Urol., Yamaguchi Univ. School of Med.

男性不妊の原因には現在不明な部分が極めて多い。そのなかで、近時、先天異常との関連性が注目されつつある。幸にして、近年における細胞遺伝学、内分泌学、個体発生学領域の研究の進歩により、正常および異常な状態における性分化過程に対して多くの新知見がえられるようになった。著者は個体発生各段階における性の分化決定の機転を述べ、これらの各過程において発生する性の異常と男性不妊の関連性について考察する。

まず個体発生の第1の段階では染色体の性、ひいては染色質の性が決定される。この時に男性的表現型で異常性染色体構成を有するものが Klinefelter 症候群として知られている。

第2の段階では性腺の性が決定され、睾丸が形成される。この時期での先天異常としては睾丸欠如症、特発性類宦官症、真性半陰陽などが発生する。

第3の段階では内性器が形成され性路の性が決定される。この際に男子性路に發育すべき Wolff 管に異常があると精管欠如症、射精管欠如症などが発現し、また女性性路となるべき Müller 管の遺残によって男性子宮などが形成される。

胎生期の最後には外性器の性が形成される。この時の異常として重要なものは停留睾丸と尿道下裂である。

各段階におけるこれらの異常は単独であるいは重複してあらわれ、一般に不妊に対する予後は不良である。しかし胎生期の後期に発生する先天異常は形成手術の対象となりうる。

はじめに

男性側の授胎能力に関与する3大因子としては古くより1) 正常な造精機能、2) 正常な精路および3) 正常な勃起射精能があげられている。以上の因子のうち、どの一つに異常があつても授胎能の低下をひきおこし男性不妊の原因となりうる。これらの因子を阻害する病因ははなはだ多種多様で、なお不明のものが極めて多く、診断、治療の上に多くの困難を残し、そのため男性不妊の原因別分類法も区々である。しかし一般的には先天性の原因と後天性の原因に2大別することが出来よう。

先天性因子による男性不妊の代表的なものをあげると、精子形成障害を伴うものとしては Klinefelter 症候群などに見られる精細胞欠如症や停留睾丸、精路の障害については精管欠如症、勃起射精障害には尿道下裂があり個々の疾患についての報告は少なくない。

ただこのような疾患のとり上げ方は、単に現象学的な観点のみによるものであつて、病名の羅列に終ると考えられる。

幸にして近年における人類遺伝学、内分泌学、個体発生学の長足の進歩は、正常および異常な状態における性分化過程に対して多くの知見を与え、先天性の各種性障害の病像についての解釈を容易なものとしつつある^{10,14)}。著者はまず個体発生各段階において展開される性の決定、性の分化を略述し、ついでその各過程における性の異常と男性不妊の関連性について代表的症例をあげつつ考察を加えたい。

性の決定と分化

先天性の男子性障害の病像に対する理解を容易にするには、正常の個体発生の過程を知っておかねばならぬ。正常の性の決定と分化の過程について最近かなりくわし

く微細な部分についても検討が加えられつつあり、極めて複雑な経過をとることが判明しているが、ここではその概要を生活史と対比させて簡単な模式図を作成し、これに対応させて男子性器の発生分化を述べる(表1)。

表1 Sexual differentiation (Sakatoku)

	♂	Stage of Sex	♀
Zygote	XY	Chromosomal Sex (Genetic Sex)	XX
↓	(-)	↓	(+)
Embryo	Testis	Chromatin Sex (Cytologic Sex)	Ovary
↓	Wolffian (Prostate Seminal Vesicle Vas deferens)	Gonadal Sex (Germinal Sex)	Müllerian (Uterus) (Tuba)
↓	Penis Scrotum Descent of Testis Urethra	Ductal Sex (Development of Internal Sex Organs)	↓
↓		Genital Sex (External Genital Sex)	Clitoris Labia Vagina Urethra
Birth		↓	
↓		Legal Sex	
Infant	Boy	Nursery Sex (Rearing Sex)	Girl
↓		↓	
Adolescence	Bone Muscle Voice Hair	Body or Somatic Sex (Secondary Sex Characteristic)	Fatt Mamma
↓		↓	
Adult	Paternity	Social Sex (Behaviour Sex)	Maternity

まず受精卵 zygote の成立によつて個体発生の第一歩が踏み出される。この時に性染色体構成が決定され、男子では heterogametic の XY, 女子では homogametic の XX となる。この染色体による個体の性別を染色体の性 chromosomal sex または遺伝学的性 genetic sex と名付ける。Y染色体の存在が、以降の男子性腺形成に影響をおよぼすと考えられている。

体細胞が形成されるとその核の中に男女の差異が現われてくる。いわゆる Barr's body, 性染色質 sex chromatin で、臨床的にも口腔粘膜上皮細胞、末梢血多核白血球などについて検査される。男子では陰性、女子では陽性を示し、この性別を性染色質の性 chromatin sex または細胞学的性 cytological sex という。

胎生初期に原始性腺が出現するが、この時ではまだ睾丸、卵巣の区別がなく単に gonads と呼ばれる。15~20

mm 胎児になると男子ではその髄質に相当する部位に一次性索 primary sex cord が形成されて精細管の基礎となり睾丸 testis に发育し、皮質は退行する。女子ではこれよりやや遅れて皮質に二次性索 secondary sex cord が形成されて、これが後に卵巣 ovary となる。この性腺のレベルにおける性別を性腺の性 gonadal sex または germinal sex と呼ぶ。

性腺の性が分化する時期には、性路系では原始的な1対の Wolff 管 mesonephric duct と Müller 管 paramesonephric duct が形成されるのみであるが、35~40 mm 胎児に達すると性別による分化がはじまる。すなわち女子では Wolff 管が次第に退行して Müller 管が優位になり卵管、子宮、膣の一部が形成される。男子ではこれと反対に Wolff 管が優位になり、これが発達して副睾丸 epididymis, 精管 vas deferens, 精囊 seminal vesicle, 射精管 ejaculatory duct の内性器が完成され、Müller 管が退化する。このような内性器の分化成育 development of internal sex organ を性路の性 ductal sex と呼ぶ。

胎生期の最後の段階で形成されるのが外性器の性 (external) genital sex である。未分化な時期の外陰部は1個の生殖結節 genital tubercle, 1対の生殖丘 genital or labioscrotal fold と尿道皺襞 urethral fold よりなり、後者の間に1本の尿道溝 urethral groove が存在する。男子では左右の尿道皺襞が中央で融合して男子の前部尿道 anterior urethra が形成され、生殖結節は发育して陰茎 penis となる。また睾丸も腹腔内から下降 descent して生殖丘の中に位置し陰囊 scrotum が形成される。一方女子では尿道溝は開存したままで、女子外性器が形作られる。

以上で胎生期の性分化は完了して出生することになる。出生時につけられる戸籍上、法律上の性 legal sex は新生児の外性器の性に基ずいて区別される。そしてこの性別に応じて男児 boy または女児 girl として成育される。これを養育上の性 nursery or rearing sex という。長じて思春期 adolescence になると個体の性ホルモンによつて男女それぞれの二次的性徴 secondary sex characteristic が発現する。この時の性別を身体的性 body or somatic sex と呼ぶ。おのおのの性別にしたがつて社会生活をいとなみ、父性 paternity あるいは母性 maternity となる。これを社会的性 social sex または行動的性 behaviour sex という。

このように胎生期における分化は極めて複雑であつて、これらの過程のうちどこかに形成異常が発生すると、その多くは生殖力に欠陥を有する個体となるのである。

以下、個体発生の順を追って、性分化の各レベルにおける先天異常の成立機序について述べるとともに、これに由来する男性不妊を症例を中心にして説明する。

染色体の性 chromosomal sex の異常

第1の段階で完成されるのは染色体による性別で、性染色体構成異常による奇形のうち女性的表現型 female phenotype を呈するものが Turner 症候群、男性的表現型 male phenotype を示すものが Klinefelter 症候群である。

正常の配偶子形成では、減数分裂によってそれぞれXまたはY染色体1個を含むことになるが、分裂時に染色体の不分離 non-disjunction があれば、1つの配偶子の中に2個あるいはそれ以上の性染色体を持つものと、全く欠如するものができる。これらの異常の配偶子の結合によって生じた個体は種々の染色体構成を呈するが、Klinefelter 症候群として基本的なものは XXY といわれている。さらにモザイク mosaicism、転座 translocation などによる異常も発見され、現在報告されている Klinefelter 症候群の主な性染色体構成は表2に示す如くである。

表 2 Chromosome complex in Klinefelter's syndrome

XX XXY XXXY XXXXY XXYY
XX/XXY XX/XXY/XXXY XY/XXY XY/XXY/XXYY XY/XXXY XY/XXY/XXXXY XXY/XXYY XXY/XXXXY XXXXY/XXXXY XXXXY/XXXXYY/XXXXY XO/XY/XXY
XX(trans) XXXxY XO/XXi/XXiy XY/Xx/XxY XXY/XXxY

染色質の性は Klinefelter 症候群では陽性を示す。性染色質の数は一般にX染色体の数より1個少なくみとめられる。

そもそも Klinefelter 症候群と呼ばれる疾患は1942年に Klinefelter らによって報告されたが、その後細胞遺伝学の介入によって、歴史的に種々の修飾を受けている。現在、単に Klinefelter 症候群といえば性染色質陽性のものを指していると理解してよいが、真性 Klinefelter 症候群あるいは性染色質陽性 Klinefelter 症候群と特に明記する者もある。

Klinefelter 症候群の重要な所見の一つは肉眼的にも睾丸は矮小で、無精子症を呈することである。Kline-

felter 症候群は男性の表現形をとるので、男性不妊を訴える患者の中に本症候群が発見されることは少なくない。Ferguson-Smith ら⁴⁾ は91例の男子不妊症患者中10例(11%)の本症候群を発見し、また Kjessler⁷⁾ は135例の男性不妊外来患者中4例に Klinefelter 症候群を認めている。

特徴的な睾丸の組織学的所見としては、特に思春期以降の精細管壁の肥厚、管腔の萎縮、硝子様変性によって造精細胞は消失する。Leydig 細胞は増生の傾向を示し、時には腺腫状を呈する。

本症候群の不妊に対する適切な治療法はない。男性ホルモンの不足による二次性徴の発現が悪いものには testosterone 剤を投与したり、女性化乳房のあるものには美容的形成術を行なったり、姑息的なものに止まる。

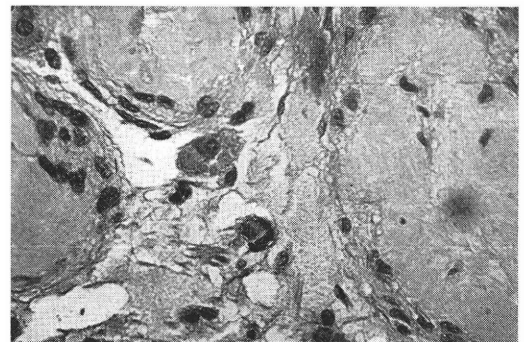
症例1, 33歳, Klinefelter 症候群 (XXY/XX)¹⁸⁾

結婚後7年間の不妊。性欲はあるが勃起力が弱いため性交は不完全で、時々射精を欠くことがある。性交回数は10日に1度位。髭剃りは月1回。学歴は大学卒。身長は172cm, arm span 184m, 体重68kg。髭はうすく陰毛は粗で、軽度の女性化乳房を認める。外陰部は男性型で陰茎はほぼ正常の発育を示すが両側睾丸は小さく(右1.0×2.0×1.0cm, 左1.0×1.5×0.9cm) 副睾丸, 前立腺もやや小さかった。

赤血球数448万, 血色素量13.8g/dl, ヘマトクリット39.0%, 黄疸指数4, TTT 2単位。

血糖値96mg/dl, GTT 正常, 基礎代謝率-7%。甲状腺¹³¹I 摂取率14.1%/day。PBI 5.2μg/day。尿中17-KS 6.1-7.85mg/day, 尿中17-KS 分画 DHA 0.52mg/day, androsterone 2.7mg/day, etiocholanolone 2.48mg/day, 11-keto-etiocholanolone 0.12mg/day, 11-hydroxy-etiocholanolone 1.18mg/day。尿中17-OHCS 全量3.43-3.48mg/day, 遊離型0.16-0.17mg/day。尿中 gonadotropin 48単位以上/day, 尿中 estrogen 8.0μg/day。ACTH 試

図1 Klinefelter 症候群の睾丸生検像。精細管は硝子様変性におちいり精細胞を全く消失している



験正常, metopirone 試験正常, gonadotropin 試験陰性.

性染色質(口腔粘膜細胞)34%陽性. 染色体検査(末梢血リンパ球培養)にて核型47-XXY および46-XX をえ, 染色体構成はXXY/XX のモザイクと決定.

精液検査は採取不能のため行なわなかった.

睾丸生検像では精細管は全く萎縮し, 内腔は完全に硝子化している. 間細胞の増生は著明ではない(図1).

精囊X線像では精囊の発育は幼若型を呈していた.

性腺の性 gonadal sex の異常

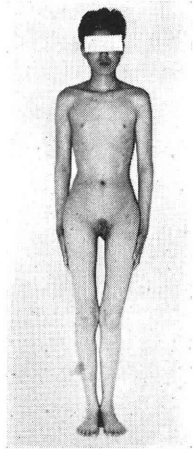
Y染色体の存在が睾丸の形成に関して重要な役割を演ずるとされているが, 何らかの原因で正常の睾丸が形成されない時には種々の先天異常を来す. その中には睾丸欠如症 anorchism, 特発性類宦官症 idiopathic eunuchoidism, 真性半陰陽 true hermaphroditism などが含まれるが, いずれも妊娠に対する予後は不良である.

症例2 22歳, 特発性類宦官症⁶⁾

陰茎の短小, 陰毛の発育不全にて来院. 早朝時には稀に勃起をみ, 手淫にて少量の精液を排泄することがある. 長身, やせ型で身長169.0cm, 指極180.5cm, 体重46.0kg.

陰毛を欠き, 外陰部の色素沈着は貧. 陰茎3.0×2.5cm, 左睾丸1.0×0.8cm, 右睾丸1.3×1.0cm(図2).

図2 特発性類宦官症の全身像. 長身で二次性徴を欠如している



尿17-KS 18.0mg/day, 尿17-OHCS 遊離型0.42mg/day, 全量7.5mg/day.

睾丸生検組織像は未熟型

BMR-17.2%

口腔粘膜上皮細胞の性染色質陰性

トルコ鞍 ce 11mm, t 7 mm.

睾丸生検所見より低 gonadotropin 性特発性類宦官症の診断を下し, 混合製剤を投与したが, 造精機能は改善されなかった.

症例3, 28歳, 真性半陰陽¹⁰⁾

25歳のとき尿道下裂のため某大学で陰茎形成術を受け, 26歳で結婚したが以後不妊.

身長168cm, 体重52kg. 男子の体型を呈し, 鬚毛はやや疎であるが, 喉頭突起は男性型, 女性化乳房はない.

外陰部は二分陰囊 bifid scrotum の状態で, 陰茎前屈はやや匡正されているが, 外尿道口はなお陰茎根部に存在する. 右陰囊内容是指頭大の睾丸に触れるが, 左側陰囊内容は硬く表面は凹凸不整であった.

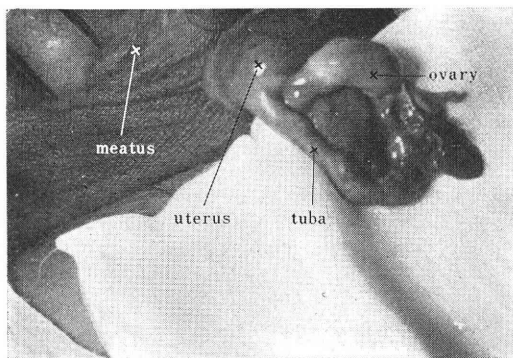
赤血球数362万, Hb 76%, 白血球数7800.

尿中17-KS 19.6mg/day.

性染色質陽性(末梢白血球 drumstick). 白血球培養法による染色体検査では karyotype 46XY を示した.

睾丸生検によつて右陰囊内容は発育のわるい睾丸で組織学的にも造精機能低下が証明された. しかるに左側は睾丸固有莖膜を開くと鼠径管が開存し, 内容は肉眼的, 組織学的に卵巣, 卵管であった(図3).

図3 真性半陰陽. 左陰囊内容試験切開にて, 卵巣, 卵管が証明された



すなわち, 本症は右側は睾丸, 左側は卵巣をもつた lateral type の真性半陰陽と診断した.

性路の性 ductal sex の異常

性路の形成異常については, 閉塞性無精子症を主とする男性不妊を中心として, 最近興味深い知見がえられるようになった. その中には Wolff 管の形成異常による精管欠如症 aplasia of vas deferens, 射精管欠如症 aplasia of ejaculatory duct および Müller 管の遺残などがあげられる.

1, 精管欠如症

ductal sex 異常の内, 臨床的に最も重要なのは精管欠如症である. 本症は1950年前後より男性不妊の原因

として注目されるようになり、外国文献上約 200 例、本邦では約 50 例の報告がみられる。著者⁹⁾の自験 19 例中、不妊を主訴として発見されたものが 17 例に達している。本症の出現頻度は酒徳の経験した男性不妊患者総数 1430 例中 17 例、1.2% を占め、この内の無精子症 487 例の 3.5% となっている。さらに閉塞性無精子症 obstructive azoospermia 36 例の 47.2% の高率を占めていた。他の報告者によるこれらの数字をみると、対男性不妊患者数の 0.5~6.0%、また対無精子症患者比では 3% 前後とされている (表 3, 4)。

表 3 Prevalence of aplasia in male infertility patients

Mazer & Israel (1941)	1.1%
Foss & Miller (1950)	1.5%
Sakatoku & Kitayama (1958)	1.1%
Lazebnik & Kamhi (1958)	6.0%
Charny & Gillenwater (1965)	1.1%
Mori et al. (1964)	1.7%
Irisawa et al. (1966)	0.5%
Oda et al. (1966)	1.2%
Kato et al. (1965)	0.6%
Ishizawa et al. (1965)	3.0%
Sakatoku et al. (1967)	1.2%

表 4 Prevalence of aplasia in azoospermic patients

Charny (1945)	5.0%
Simmons (1945)	5.0%
Mickelson (1947)	3.0%
Sandler (1950)	3~5%
Sakatoku & Kitayama (1958)	3.0%
Kato et al. (1965)	1.0%
Irisawa et al. (1966)	1.3%
Oda et al. (1966)	3.6%
Sakatoku et al. (1967)	3.5%

酒徳らはこれらの精管欠如症のうち 5 例に対して骨盤内を含む全精路についての試験手術を行なったところ、本症にも種々の型が存在することが判明した。すなわち、まず偏側性 unilateral と両側性 bilateral とを分類し、ついで完全欠如 complete aplasia と部分的欠如 partial aplasia に分けるのが適当と考えた。さらに完全型の中にも精囊欠如を伴うものと伴わないものが含まれており、また部分的欠如には陰嚢部精管の欠如を示す外型 external aplasia と、骨盤腔内精管を欠如する内型 internal aplasia が分類された (表 5)。このような各型が存在する事実は、本症の原因が発生学的に Wolff 管

表 5 Classification of aplasia of vas deferens

- A I Unilateral
 - II Bilateral
- B I Complete
 - 1 with Aplasia of Seminal Vesicle
 - 2 without Aplasia of Seminal Vesicle
- II Partial
 - 1 External Aplasia
 - 2 Internal Aplasia
 - i) with Aplasia of Seminal Vesicle
 - ii) without Aplasia of Seminal Vesicle

の完全欠如あるいは形成不全が当初から存在したとするのみでは説明が出来ない。したがって Wolff 管が一定の成熟をとげた後に何らかの原因によつて退行性変化がはじまり、終には欠如として認められるものも本症の中には少なからず含まれていると考えられる。

症例 4 27 歳、両側精管欠如症 (右完全型、左不完全外型)

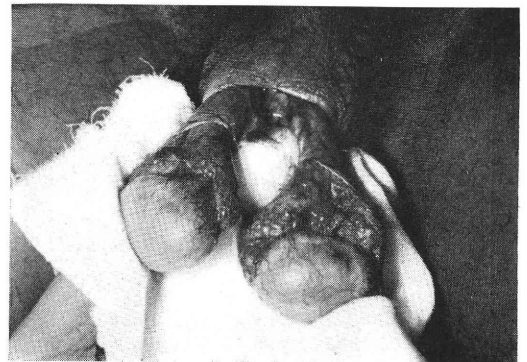
結婚後 7 年の不妊を主訴として来院。体格中等、栄養佳良、外陰部も視診では異常をみない。しかし陰嚢内容を触診すると両側睾丸は正常であるが、精管を触知できず、両側副睾丸は尾部を欠如していた。

精液量 1.0ml、無精子症。

検血、ECG、血清生化学、肝機能検査、腎機能検査はすべて正常。17-KS 8.8~13.0mg/day。排泄性腎盂像、逆行性尿道膀胱像に異常はない。

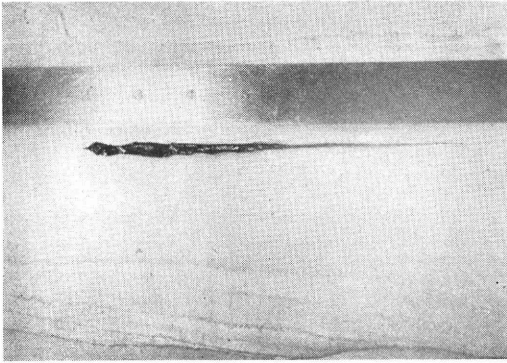
両側陰嚢内容の試験切開を行なつて、両側精管欠如と両側副睾丸の欠如を確認することができた (図 4)。さ

図 4 精管欠如症。陰嚢内容の試験切開にて、この部の精管は両側性に欠如していた



らに下腹部正中切開にて骨盤腔内を観察すると右精管は完全に欠損していたが、左側は内鼠径輪の内側に糸状の精管を認めたので、これを精囊側に向つて剥離を進めて行くと正常の径を有する精管が部分的に存在した (図 5)。両側精囊は正常であつた。

図5 左精管欠如は部分的で骨盤腔内に糸状の精管をみとめた



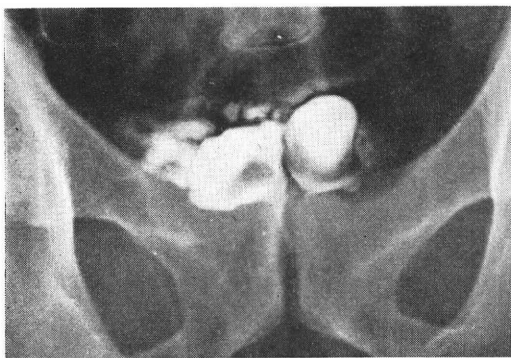
すなわち、本例は右側は完全欠如、左側は陰嚢部の外型欠如であり、そのための無精子症と診断された。

2. 射精管欠如症

本症は極めて稀な先天異常である。発生学的には Wolff 管から男性性路が形成せられるのであり、副睾丸体部、尾部、精管、精嚢が順次分化し、最遠位部が泌尿生殖洞 urogenital sinus に達して射精管となる。したがって Wolff 管発育の最後の時期に何らかの原因によって形成不全をきたし射精管欠如症になるものと考えられる。

また欠如にいたらなくても、射精管末端に先天性の狭窄を有し、そのための射精管拡張症、精嚢拡張症も存在すると考えられるが、発見される年代がすでに成人期であるため、後天性の狭窄との鑑別が比較的困難と考えられる(図6)。

図6 精嚢嚢胞状拡張症。36歳無精子症、多発性嚢胞腎を合併する



症例5 31歳、両側射精管欠如症⁵⁾

結婚後2年を経過したが、妻に妊娠の徴はみられない。性欲、勃起力は正常で、射精感も特に異常とは感じないという。

精液量 0.5ml 以下で無精子症。

頭、頸、胸、腹部は視触診上異常はみられない。両側

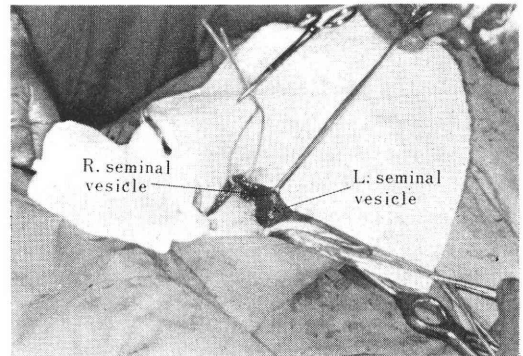
陰嚢内容も、副睾丸頭部がやや硬く触診される以外には異常は証明されない。

一般的検血、肝機能検査、腎機能検査、排泄性尿路像で異常はない。

2回にわたる精路X線検査で、両側の精嚢は骨盤腔の高い位置に変位していることを知った。

恥骨上切開で骨盤腔内の試験切開によって、本例は精嚢変位を伴った先天性両側射精管欠如症と診断した(図7)。

図7 射精管欠如症。試験手術にて精嚢は盲端に終って射精管を欠如していた



3. Müller 管の遺残

性腺の性が男性型すなわち睾丸で、外性器および性路に種々の程度で女性化を呈するものを男性仮性半陰陽 male pseudohermaphroditism と呼ぶ。Ashley¹⁾ (1962) はこれを次の様に分類している。

1) 内男性仮性半陰陽 internal male pseudohermaphroditism, 一外性器がまったく男性型

2) 不完全外男性仮性半陰陽 incomplete external male pseudohermaphroditism—外性器に女性化のあるもの

3) 完全外男性仮性半陰陽 complete external male pseudohermaphroditism—外性器が完全な女性型を呈するもの

以上のような男性仮性半陰陽に際して内性器には Müller 管の遺残がみられる。

症例6 33歳 男性仮性半陰陽

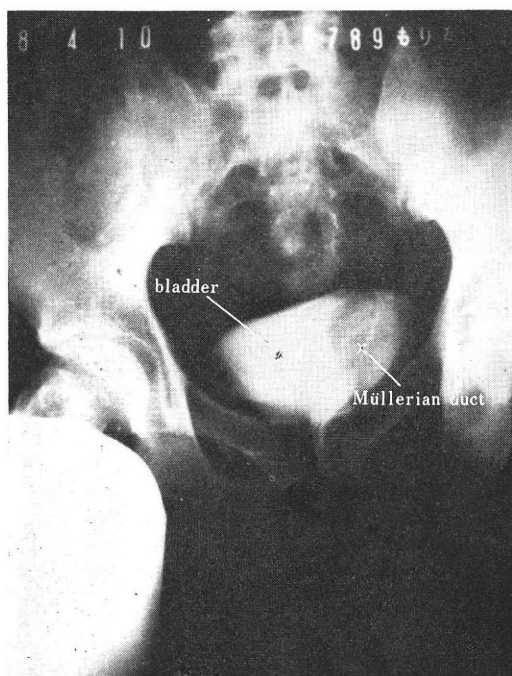
結婚後5年になるがまだ妊娠にいたらない。

8年前に尿道下裂のため他病院にて尿道形成術をうけたが完治していない。

視触診にて右陰嚢内容は空虚。検査室成績には特記すべきことはない。

体型はやや短身であるが男性型で、女性化乳房を欠如している。

図 8 Müller 管の残存. 尿道膀胱撮影にて後部尿道に連続する男性子宮像をみとめる



逆行性尿道膀胱撮影を行なうと、後部尿道から連続して膀胱後面に沿って走る異常管状陰影を認めた(図8)。試験切開により、この構造物を証明したので切除した。男性子宮または男性膣というべき Müller 管の遺残物であった。

外性器の性 genital sex の男常

胎生期の最後の段階で形成される外性器の異常のうち、代表的なものは停留辜丸 testicular retention と尿道下裂 hypospadias である。

1. 停留辜丸

異常位置に停留した辜丸では精細管の変性による造精機能障害が注目されている。本症における辜丸病変発現時期に関しては多くの報告がある。Robinson & Engle¹²⁾は5歳、Nelson¹¹⁾は6～7歳以降では停留辜丸では基底膜が肥厚し精細胞が減少するという。Charny & Wolgin³⁾は変化の発現する年齢を10歳としている、彼の報告では9歳以下では症例の20%に精細胞欠如をみとめるが、残りの80%は正常に近い所見であった。酒徳¹³⁾も10歳前後までは停留辜丸においても正常に近い組織像を呈するものがあるので、少なくともこの時期までに治療すれば、退行性変化の発現をある程度予防できると考えている(図9, 10)。したがって不妊に対する予後判定には辜丸生検組織の観察が重要である。

図 9 停留辜丸生検像. 5歳で正常位辜丸とほとんど相違がない

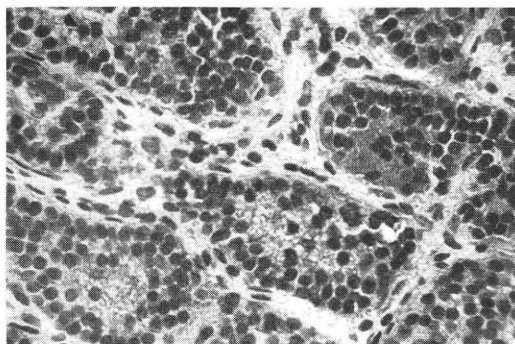


図 10 停留辜丸生検像. 32歳、精細管の径は小さく基底膜の線維化が著明で、精細胞を欠如している



停留辜丸の退行性変化の原因については、先天的欠陥説と有害環境説があり、後者においては高温による造精機能障害が重視されている。

両側性停留辜丸の結果として無精子症となる。Hanesら⁵⁾によると両側性停留辜丸はすべて不妊というが、少数の例外はあると思われる。Charny ら²⁾は4700例の不妊患者中58例(1.2%)は偏側性停留辜丸であったという。また MacLeod ら⁹⁾は1425例中26例をあげている。

治療法は10歳前後までに陰嚢内に辜丸を下降させることが必要で、ホルモン剤の投与、辜丸固定術 orchidopexy がこころみられる。

2. 尿道下裂

この先天異常は、胎生期に左右の尿道皺襞が融合せず、尿道溝が開存したままの奇形であるが、同時に陰茎の前屈を伴っているのが特徴的である。したがって性生活上では、外尿道口が近位にあるための腔内射精障害と、陰茎前屈のための勃起障害が問題となる。

陰茎前屈に対しては陰茎形成術 phalloplasty、尿道に対しては尿道形成術 urethroplasty が必要である。通常両手術は2期にわけて、第1次は陰茎形成術、その後

尿道形成術を行なう。最近では両手術を一次的に実施する方法も報告されている¹⁷⁾。

まとめとむすび

男性不妊の原因には現在未解決の部分が極めて多い。そのなかで、近時先天性異常に基ずくと考えられるものが注目されるようになった。

著者は正常の性の分化、発育の過程を追って性の決定の機構をのべ、各段階において発現する先天異常と男性不妊の関連性について考察を加えた。

まず個体発生の第1の段階では染色体の性 chromosomal sex, ひいては染色質の性 chromatin sex が決定される。この時に染色体構成異常があると男性的表現型 male phenotype では Klinefelter 症候群が出現する。

第2の段階では性腺の性 gonadal sex が決定される。この時期での先天性異常としては睾丸欠如症 anorchism, 特発性類宦官症 idiopathic eunuchoidism 真性半陰陽 true hermaphroditism などが発生する。

第3の段階では内性器すなわち性路の性 ductal sex が形成される。この際に男子性路となるべき Wolff 管の発生異常によつては精管欠如症 aplasia of vas deferens, 射精管欠如症 aplasia of ejaculatory duct などが、また女子性路となるべき Müller 管の遺残によつて男性子宮 masculine uterus などの奇形が形成される。

胎生期の最後には外性器の性 genital sex が形成される。この場合の異常として重要なのが停留睾丸 undescended testis と尿道下裂 hypospadias である。

各段階におけるこれらの先天異常は単独で現れることも、また幾つかの奇形が合併して出現する場合もあり、個々の真の原因については全く不明のまま残されている。いずれの型の異常も不妊に対する予後は比較的不良である。しかしながら、一般に胎生の後期に出現する異常であればある程、治療し易い点は他の奇形の場合と同様であつて、特に外性器にあらわれる停留睾丸や尿道下裂などは疾患の発見も早期に行なわれ、手術的治療も可成りの成績が収められる。

本論文の要旨は1968年6月16日、広島市において開催された第8回日本不妊学会中国四国支部総会の席上、特別講演として発表した。

なお引用した症例は、著者が京都大学医学部泌尿器科学教室(前稲田務教授、現加藤篤二教授)に在任中に経験したものであることを付記する。

文 献

- 1) Ashley, D. J.: Human Intersex, Livingstone, London (1962).

- 2) Charny, C. W., Conston, A. S. & Meranze, D. A.: Fertil. & Steril., 4: 518(1953).
- 3) Charny, C. W. & Wolgin, W.: Cryptorchism, Hoeber-Harper, N. Y. (1957).
- 4) Ferguson-Smith, M. A., Lennox, B., Mach, W. S. & Stewart, J. S. S.: Lancet, 2: 167 (1957).
- 5) Hanes, F. M. & Hooker, C. W.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 35: 549(1937).
- 6) 稲田務, 蛭多量令: 泌尿紀要, 9: 221(1963).
- 7) Kjessler, B.: Karyotype, Meiosis and Spermatogenesis in a Sample of Men Attending an Infertility Clinic, S. Karger, Basel(1966).
- 8) Klinefelter, H. F., Reifenstein, E. C. & Albright, F.: J. Clin. Endocrinol., 2: 615(1942).
- 9) MacLeod, J. & Gold, R. Z.: Fertil & Steril, 4: 194(1953).
- 10) Melicow, M. M. & Usun, A. C.: J. Urol., 91: 402(1964).
- 11) Nelson, W. O.: Recent Progress in Hormone Research, 6: 129(1951).
- 12) Robinson, J. N. & Engle, E. T.: J. Urol., 71: 726(1954).
- 13) 酒徳治三郎: 泌尿紀要, 4: 706(1958).
- 14) 酒徳治三郎: 男子性腺(睾丸)疾患, 現代診断検査法大系内分泌疾患, 中山書店, 東京(1966).
- 15) 酒徳治三郎, 小松洋輔, 岡部達士郎: 泌尿紀要, 14: 210(1968).
- 16) 酒徳治三郎, 本郷美弥, 蛭多量令, 北山太一, 相馬隆臣: 泌尿紀要, 10: 33(1964).
- 17) 酒徳治三郎, 本郷美弥, 蛭多量令, 北山太一, 吉田修, 桐山管夫, 広川栄助, 松尾光雄: 手術, 18: 106(1964).
- 18) 酒徳治三郎, 吉田修, 小松洋輔, 高山秀則, 岡田謙一郎: 泌尿紀要, 13: 819(1967).
- 19) 酒徳治三郎, 吉田修, 小松洋輔, 高山秀則, 原田卓, 上山秀麿: 泌尿紀要, 13: 769(1967).

Congenital Anomaly and Male Infertility

Jisaburo Sakatoku

Department of Urology, Yamaguchi University
School of Medicine, Ube, Japan
(Director: Prof. J. Sakatoku)

The pathogenesis of male infertility still contains numerous obscure causes. Among them recent attention has been directed toward the relationship between congenital anomalies and male infertility. In view of the recent advances achieved in the fields of cytogenetics, endocrinology and ontogenetics, many new knowleges have been obtained regarding the sex differentiation in normal and aberrant situations. This report deals with the mechanisms which governs the determination

and the differentiation of sexes at the each stage of ontogeny, and with the discussions on the relationship underlying between the sex abnormalities developed during each stage and the cause of male infertility.

During the first stage of ontogeny, chromosomal sex, i. e. chromatin sex is determined. An abnormality of sex chromosome constitution with male phenotype originated during this stage is known as Klinefelter's syndrome. In patients with this syndrome, azoospermia is seen due to defect of spermatogenesis.

During the second stage of ontogeny, gonadal sex is completed with formation of the testis. Abnormalities of this stage lead to develop such congenital anomalies as anorchism, ideopathic eunuchoidism and true hermaphrodism.

During the third stage the internal sex

organs are formed and the ductal sex is determined. On this occasion, abnormalities of the Wolffian duct, which is to grow to the male sexual tracts, lead to develop aplasia of the vas deferens and aplasia of the ejaculatory duct. Residual remain of the Müllerian duct, which is to become to the female sexual tract, causes formation of masculine uterus etc.

During the last stage of ontogeny, external genital sex is put into the shape. Undescended testis and hypospadias are of importance among abnormal developments of this stage.

These abnormalities in each stage become apparent singly or combinedly, and prognosis of male infertility in general is unfavorable. However, the congenital anomalies originated from defect of the late stage of ontogeny are indicated to be subject of plastic surgery.

健保適用品



中枢性の鎮痛 末梢における抗炎症

抗炎症性鎮痛剤

→ 鎮痛・消炎 ←

ポンタル

PONTAL

特 長

優れた鎮痛・消炎効果

鎮痛効果は6～8時間持続

非ピリン系・非麻薬性

他の鎮痛剤に比し胃腸障害は僅少



販売
三共株式会社



提携
パーク・デービス三共株式会社

子宮卵管造影法における脈管像について

Intravasation in Hysterosalpingography

大阪医科大学産科婦人科学教室

小 島 秋 西 川 潔 大 田 尚 司
Minoru KOJIMA Kiyoshi NISHIKAWA Hisashi OHTA

木 村 篤 文 辻 井 清 重 内 藤 啓 三
Atsubumi KIMURA Kiyoshige TSUJII Keizo NAITO

星 本 幸 男 森 田 勝 己
Yukio HOSHIMOTO Katsumi MORITA

Department of Obstetrics and Gynaecology, Osaka Medical College, Osaka, Japan

女子不妊症において、性器、殊に内性器の形態学的な面を知る方法として、子宮卵管造影法があるが、本法は、外子宮口より造影剤を外力でもって注入する為、種々の合併症を生じる可能性がある。合併症のうち、特に造影剤の脈管内侵入が問題となるが、著者等は、1964年より1967年迄4年間に於ける子宮卵管造影法施行例にたいし、脈管像の統計的観察を試み、発生原因、予防について検討を加えた。

1964年から1967年迄、教室での子宮卵管造影法施行例591例における脈管像出現頻度は26例4.4%であり、静脈内侵入15例、リンパ管内侵入11例であつた。卵管疎通性と脈管像出現頻度の関係を見ると、疎通障害のあるもの程、脈管像出現頻度が高く、原因別に見ると子宮内膜に異常を認めるものに、多数の脈管像出現を認めている。

脈管像出現に対する予防としては、盲目撮影より、造影剤注入時の圧曲線観察のもとに、テレビ観察を施行する方が良い事が分かった。

I. 緒 言

女子不妊症の検索の一環として、女性々器殊に内性器の形態学的な面を知る方法として、子宮卵管造影法、腹腔鏡¹⁾、クルドスコーピー²⁾等があるが、後二者は術式に煩雑さがあり、外来において容易に施行する事が出来ないという難点がある。それに対して、子宮卵管造影法は、1909年 Nemenow³⁾により施行されて以来、1910年 Rindfleisch⁴⁾がビスマス懸濁液を用い、子宮腔ならびに卵管像を得、1925年 Heuser⁵⁾が、造影剤として Lipiodolを使用、完全なる子宮卵管のX線像を公開して以来、急速に発達した。しかしながら、子宮卵管造影法は、外子宮口より造影剤を外力でもって注入する為、種々なる合併症の生ずる可能性がある。合併症のうち、特に造影剤の脈管内侵入が問題となるが、1926年 Bécélère²⁰⁾がはじめて報告して以来、脈管像の発生原因ならびに予防について

報告を見る様になった。著者等は、過去4年間に於ける子宮卵管造影法施行例にたいし、脈管像の統計的観察を試み、発生原因、予防等について検討を加えた。

II. 対象ならびに方法

A 対象

対象としては、1964年より1967年末迄に本院婦人科不妊外来を訪れた患者の内、子宮卵管造影法を施行した591例について検討を加えた。

B 方法

1. 子宮卵管造影法施行時期ならびに術式

子宮卵管造影法の施行時期としては、原則として、月経終了後2～3日目より月経周期10日目迄の排卵前期に施行し、時期判定には、基礎体温、頸管粘液所見、膣スミアにて判定した。また子宮卵管造影法施行時、内診所見にて内性器に炎症所見のあるもの、頸管ならびに膣に炎

症を有するものに対しては、炎症々状治癒後に子宮卵管造影法を施行した。

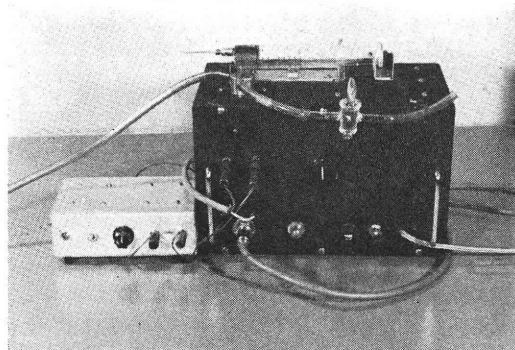
子宮卵管造影法の術式としては、外陰及び陰をクレゾール液にて洗滌後、子宮腔部にマージニン塗布、消毒後、単鉤にて両側子宮腔部を固定、頸管粘液除去後、NTK 式改良嘴管を挿入、嘴管先端を外子宮口に固定後、子宮卵管造影法を施行した。嘴管を子宮腔部に固定する際、造影剤は嘴管先端迄充滿して固定している。

2. 影撮方法

子宮卵管造影法施行時における X 線撮影方法としては、1964 年より 1966 年 6 月中旬迄の間は、造影剤の注入は手動式、また撮影方法は盲目撮影法によつていた。

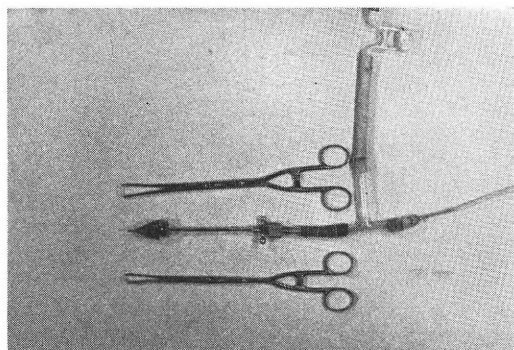
1966 年 6 月中旬以後は、造影剤の注入は教室にて試作せる自動注入器(図 1 参照)を使用した。造影剤の注入速度

図 1 試作自動注入器



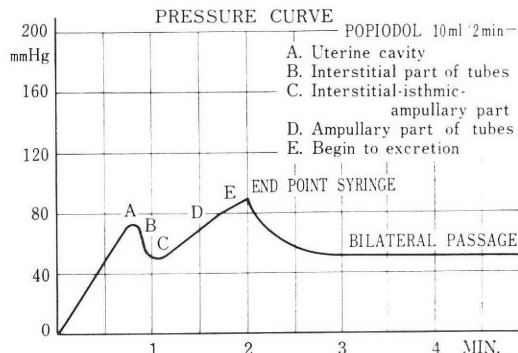
は 10 ml/2 min. とし、造影剤注入時の圧を測定する為、NTK 式嘴管に改良を加え、嘴管起始部に丁字管を使用、一端を造影剤注入用、他端を造影剤注入時の圧伝導用とし(図 2 参照)、造影剤注入時の圧を東洋測器株式会社

図 2 NTK 式改良嘴管



社製の unbonded type strain gauge transducer (Model T 1-550-360) にて、電気的な圧に変換し、大倉電気製 1 mV 25cm 幅の electronic pen recorder にて持続的に圧の記録を行った²¹⁾。(図 3 参照)

図 3 正常両側疎通性を有する場合の圧曲線



X 線撮影方法としては、Philips 社製 9 インチの image intensifier を使用し、テレビ透視、ビデオテープ等を用い、圧曲線を観察、解析しつつ適時に撮影を行なつた。

使用造影剤は、油性造影剤 Popiodol (第一製薬) を使用した。

III. 成績

A 脈管像の出現頻度

1964 年より 1967 年迄の過去 4 年間において、子宮卵管造影法を施行したものは 591 例、この内、脈管像の出現したもの 26 例、4.4% である。

年次的に見ると、1965 年の 6.3% が peak であり、1966 年 6 月中旬以後、子宮卵管造影法施行時、造影剤注入には自動注入器を使用、注入圧を電氣的に持続して記録、同時にテレビ透視を併用する事により脈管内侵入の減少傾向をみ、1967 年においては、3.0% であつた。(表 1 参照)。

表 1 Frequency of intravasation in HSG

	Cases in HSG	Cases in intravasation
1964	101	6 5.9%
1965	111	7 6.3%
1966	147	6 4.1%
1967	232	7 3.0%
Total	591	26 4.4%

B 脈管像の種類

子宮卵管造影法施行時、造影剤が脈管系に侵入する場合、侵入する場所によつて、(1)静脈系への侵入、(2)リンパ管系、或いは、組織内への侵入の 2 つに分ける事が出来る。

脈管像出現例 26 例について、これ等を分類すると、静脈系侵入例は 15/26、57.7%、リンパ管系ならびに組織内侵入例は 11/26、42.3% である。(表 2 参照)

表 2 Classification of intravasation

	Cases	
Venous intravasation	15	57.7%
Lymphatic & Interstitial intravasation	11	42.3%
Total	26	100.0%

以上の如く、子宮卵管造影法施行時における脈管像には2つの種類があるが、合併症として問題となるのは、造影剤の静脈内侵入の場合で、著者等の場合は15例である。即ち子宮卵管造影法を施行した591例に対し、2.5%であつた。

C 卵管疎通性と脈管像出現との関係。

子宮卵管造影法施行例 591 例の卵管疎通性をみると、両側卵管疎通性を有しているもの 424/591, 71.7%, 1 側卵管のみ疎通性を有しているもの 105/591, 17.8%, 両側卵管閉塞のもの 62/591, 10.5%であつた。

脈管像出現例26例と卵管疎通性との関係をみると、両側或は1側の卵管疎通性を有しているものにおいては14/26, 53.8%, 両側卵管閉塞の場合は12/26, 46.2%であるが、子宮卵管造影法施行全例の疎通性と脈管像出現例の疎通性との関係を見ると、両側卵管疎通性を有しているものの内脈管像出現例は7/424, 1.7%, 1 側卵管疎通性を有しているものの内脈管像出現例7/105, 6.7%, 両側卵管閉塞にて脈管像出現例 12/62, 19.4%であり、卵管疎通に何等かの疎通障害のあるものにおいて、多数の脈管像の出現のある事が分かつた。

表 3 Relation between tubal patency & intravasation

	Cases			
Bilateral tubal patency	7	26.9%	7/424	1.7%
Unilateral tubal patency	7	26.9%	7/105	6.7%
Bilateral tubal occlusion	12	46.2%	12/62	19.4%
Total	26	100.0%	26/591	4.4%

D 脈管像出現の原因

脈管像の出現に際し、その原因については、種々報告をみるが、著者等は(1)造影剤の過圧注入による場合、(2)月経終了後短期日の場合、(3)子宮内膜に異常を認める場合、(4)原因不明のものに分けて検討した。

これ等の内、脈管像出現に最も関係しているものは子宮内膜に異常を認める場合で、26例中19例73.1%に脈管像の出現を認めている。これを更に詳しく分類すると、子宮内膜炎のみ 11/19, 58.0%, 子宮内膜炎と子宮内膜過形成4/19, 21.0%, 結核性子宮内膜炎4/19, 21.0%で

あつた。

他の原因として造影剤の過圧注入3/26, 11.5%, また原因不明のもの3/26, 11.5%がみられた。(表4参照)

表 4 Causes of intravasation

	Cases	
Excessive pressure	3	11.5%
Shortly after menses	1	3.9%
Abnormal endometrium,		
Endometritis	11	58.0%
Endometrial Hyperplasia with endometritis	4	21.0%
Endometritis tuberculosa	4	21.0%
An "Idiopathic" Variety	3	11.5%
Total	26	100.0%

E 造影剤注入方式別脈管像出現の比較

子宮卵管造影法施行時に於ける造影剤の注入方式には、手動式注入法、分割注入法、造影剤一定量を一定速度にて注入する定速注入法、また造影剤一定量を一定圧にて注入する定圧注入法等が報告されているが、著者等は手動式注入法と自動定速注入法との間に脈管像の出現頻度に関し差があるか否かを検討した。

脈管像全体よりみると、造影剤の手動式注入の場合と自動注入器による定速注入による場合との間にほとんど差がみられないが、脈管像の内でも、静脈内侵入例15例についてみると、手動式注入にて静脈内注入を認めたものの9/277, 3.2%, 自動定速注入の場合6/314, 1.9%で、自動定速注入の方が手動式よりも静脈内への侵入の少ない事が認められた。(表5参照)

表 5 Frequency of venous intravasation in HSG

	Cases in HSG	Cases in intravasation	Cases in venous intravasation
Manual injection	274	14	9 3.2%
Automatic injection	314	12	6 1.9%
Total	591	26	15 2.5%

F 症例

著者等の経験した26例の内、定型的な脈管像出現の1症例について述べる。

症例：村○道○ 32歳 主婦

初潮 15歳5カ月以来整調で、持続3～5日間、28日型で月経時軽度の下腹部痛がある。

既往歴では特記すべきものはない。

27歳の時、健康な現在の夫と結婚、結婚後5年5ヵ月になるが妊娠しない為、本院産婦人科不妊外来を受診した。

来院時所見としては、体格栄養中等度で心胸部に特記すべき所見なく、腹部においても視診、触診にて異常所見は認められなかった。

内診所見では、外陰・陰部は正常に发育、子宮体部は前傾前屈で正常に比してやや小、両側付属器に異常所見なく、子宮腔部は小さく、ピラン等は認められなかった。

上記診察所見より、(1)子宮发育不全症、(2)原発性不妊症の臨床診断のもとに下記の如き検査を施行した。

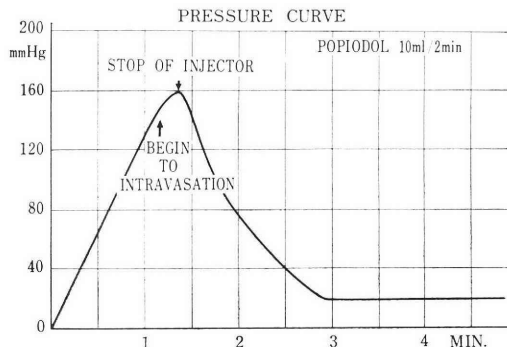
- i) 基礎体温：2相型
- ii) 精液検査：精子数 8×10^7 、運動率85%
- iii) 昭和42年1月24日(月経周期7日目)Rubin test 施行、結果は閉塞型曲線を示した。

iv) 昭和42年1月26日(月経周期9日目)子宮卵管造影法施行、自動注入器にて造影剤(Popiodol)を注入、注入時の圧を記録し、同時にテレビ透視を併用施行した。造影剤注入時、テレビ透視にて観察中、注入圧140mmHgにて造影剤の静脈内侵入を認めたため、(図4参照)造影

図4 静脈内侵入X線写真



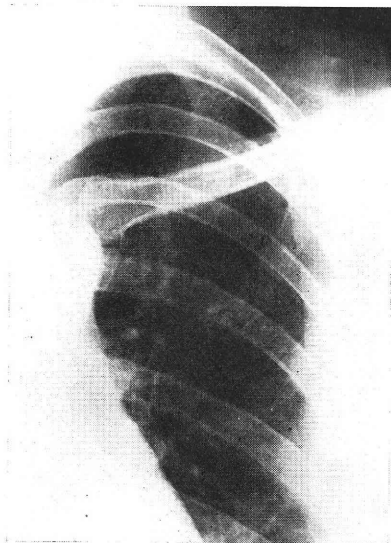
図5 静脈内侵入時の圧曲線



剤の注入を中止した。この際得られた圧曲線は図5の如くである。

子宮卵管造影法施行後、直ちに胸部X線写真を撮影したところ、肺野に於ける毛細血管に造影剤の栓塞(図6参照)を認めた。

図6 胸部X線写真
(肺野毛細血管造影剤栓塞)



上記所見より、直ちに入院経過観察を行なった。

入院中、一般状態良好、悪心、嘔吐、胸部苦悶ならびに咳嗽を訴える事なく、聴診においても異常なく、また腹部においても何等異常所見を認めなかった。各反射は正常であつた。尿所見として蛋白尿は認められなかった。子宮卵管造影後、72時間目の胸部単純撮影において、肺野毛細血管の造影剤の栓塞は薄れ、7日目に於いては、すでに認められなくなった。

子宮卵管造影法施行後10日目、何等異常が認められぬため退院した。

v) 昭和42年2月11日(月経周期25日目)子宮内膜診施行、この時、子宮卵管造影像において陰影欠損を示した部分ならびに正常所見を示した部分の2カ所の内膜を採集、病理組織検査の結果共に子宮内膜炎であり、結核性病変は認められなかった。

その後の経過は良好にて、何等異常所見は見当らず、自覚的にも何等異常を訴えていない。

IV. 考按ならびに総括

子宮卵管造影法は不妊症の診断において重要な検査法であり、1925年 Heuser⁵⁾が鮮明なX線写真を公開して以来、日常臨床において、Rubin test⁶⁾と共によく用いられている。

子宮卵管造影法における合併症としては、術中では、疼痛、薬物刺激、卵管破裂、造影剤の脈管内侵入、術後

においては、感染による骨盤内膿瘍、敗血症、油性造影剤による卵管異物肉芽腫形成⁷⁾等があげられる。上記合併症の内、造影剤の脈管内侵入頻度は少なく、Karshmer & Stein⁸⁾によれば0.4~1.8%, Kayser⁹⁾ 3.6%, Druckman & Rosin¹⁰⁾ 3.1%, 貴家¹²⁾ 4.3%, Zachariae¹¹⁾ 2.2%, 山口¹³⁾ 9.2%, とそれぞれ報告されている。

しかし、造影剤の脈管内侵入において、侵入する場所により静脈内侵入、リンパ管内侵入、組織内侵入の3つに分ける事が出来る。この内特に問題となるのは静脈内侵入であり静脈内に油性造影剤が侵入する事によって引き起こされるものとしては、油性栓塞症(Oil embolism)があげられる。

子宮卵管造影法施行時における油性栓塞症の臓器別分類を試みると、篠田¹⁴⁾, Williams¹⁵⁾, Roblee & Moore¹⁶⁾, Grossmann¹⁷⁾, Zachariae¹¹⁾, 水谷¹⁸⁾等は肺油性栓塞症を報告し最も多数を認めるが、1931年 Gajz'go¹⁹⁾は子宮卵管造影法施行後死亡した1例を報告し、病理解剖の結果、肺、心、腎、脾、肝、下垂体等の毛細血管に黄赤色になった油滴の栓塞を認めている。

著者等は591例の子宮卵管造影法施行において26例4.4%に脈管内侵入を認めているが、静脈内侵入は15例、全子宮卵管造影法施行例の2.4%である。この15例の内肺油性栓塞症を起し重症に至った症例はなく、術後あるいは術中速やかに発見し、適切な処置を施行する事により、予後は一段と良かったものと思われる。

脈管像出現について、その原因、症状、脈管像の陰影の状態、等々について報告は多いが、しかし卵管疎通性との関係を云々した報告は少ない。著者等はこれについて観察した所、両側卵管閉塞のものに最も出現頻度が高く、次いで一側卵管疎通性を有するもの、両側卵管疎通性を有するものと続いている。即ち両側卵管閉塞にて脈管像の出現する頻度は両側卵管疎通性を有するものの約11倍強、一側卵管疎通性を有するものの約3倍弱となり、卵管閉塞が脈管像出現の大きな誘因の一つになっていると考えられる。

他方脈管像出現の原因については、造影剤の過圧注入による内膜の破綻による場合、月経終了直後子宮内膜に血管面が露出している場合、子宮内膜に異常を認める場合、或いは子宮内膜の損傷による場合、原因不明のもの等々が挙げられているが、著者等が経験した24例においては、子宮内膜に異常を認めたものが最も多く、脈管像の出現した症例24例の内19例、73.1%にも達している。貴家、Druckman & Rozin 等は性器結核が脈管像の原因の大部分を占めていると報告しているが、内膜異常の19例についてみると、子宮内膜炎を証明したものが最も多く15/19、79.0%を占め、結核性子宮内膜炎のものは

4/19、21.0%であつた。この事より考えると、脈管内侵入は単に性器結核のみによるものではなく、何等かの炎症が子宮内膜に存在する場合、内膜自体の造影剤注入圧に対する抵抗性が弱く、内膜に破綻が生じて起るものと考えられる。上述の症例について見た場合においても、注入圧は140mmHgにて脈管系に侵入しており、貴家等の報告においては注入圧100mmHg以下において脈管像を認めている。

以上の事より、脈管像出現の予防として最も大切な事は、i) 子宮内膜に異常、即ち炎症等の存在があるか否かを前もって知る必要がある。即ち内診所見において子宮内膜炎所見の認められない場合においても、病理学的に子宮内膜に軽度の炎症を認める場合もあり得るため、前もって必ず内膜等の検査の必要性があると考え。ii) 卵管疎通性と脈管像出現の頻度より考え、子宮卵管造影法施行前に必ず子宮卵管の疎通性ならびにその程度を知る必要がある。iii) 造影剤注入時、必ず注入圧測定を実施する必要がある。iv) 子宮卵管造影法施行時、脈管内侵入の早期発見のためには、従来の盲目撮影より、透視、テレビ透視等の監視下にて施行すべきである。

V. 結 語

1. 1964年から1967年までの教室での子宮卵管造影法施行例591例における脈管像出現頻度は26例4.4%であつた。
2. その内、静脈内侵入は15例、リンパ管内ならびに組織内侵入は11例であつた。
3. 卵管疎通性と脈管像出現頻度は両側卵管閉塞の場合が最も多く19.4%に認められた。
4. 脈管像出現の原因は内膜に異常を認めたものが全体の73.1%を占めた。
5. 手動による造影剤注入、盲目撮影施行例より自動注入器使用、圧曲線観察のもとにテレビ観察等を施行の方が、造影剤の静脈内侵入の頻度を減少する事が出来た。

本論文の要旨は昭和42年10月4日第12回日本不妊学会総会シンポジウム“性管造影法について”の一部として、昭和42年5月28日、第35回近畿産科婦人科学会、昭和43年5月26日第36回近畿産科婦人科学会に於いて発表した。

参 考 文 献

- 1) 小島秋：産婦世界，15：473(1966)。
- 2) 塚本昌久：日産婦誌，11：1129(1959)。
- 3) Nemenow, A.: Staatverlag, Bd. 2: 597(1909)

- (Fertil. & Steril. 9: 222(1958)より引用).
- 4) Rindfleisch, W.: Klin. Wchnschr. 47: 780 (1910) (Fertil. & Steril. 9: 222 (1958)より引用).
 - 5) Heuser, C.: Lancet. 2: 1111(1925).
 - 6) Rubin, I. C.: Am. J. Obst. & Gynec. 14: 557(1927).
 - 7) 新野香逸他: 日産婦誌, 13: 647(1961).
 - 8) Karschmer, N. & Stein, N.: Am. J. Obst. & Gynec. 61: 458(1951).
 - 9) Kayser, H. W.: Z. Geburtsh. u. Gynäk. 135: 47(1951).
 - 10) Druckman, A. & Rozin, S.: J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 58: 73(1951).
 - 11) Zachariae, F.: Acta Obst. et Gynec. Scandinav. 34: 131(1955).
 - 12) Kika, K.: Am. J. Obst. & Gynec. 67: 56(1954).
 - 13) 山口竜二他: 産婦世界, 9: 1214(1957).
 - 14) 篠田胤: 日産婦誌, 30: 1244, (1935).
 - 15) Williams, E.: Brit. J. Radiol. 17: 13(1944).
 - 16) Roblee, M. A. & Moore, S.: South. M. J. 38: 899(1945).
 - 17) Grossmann, M. E.: Brit. J. Radiol. 19: 178(1946).
 - 18) 水谷房之: 産婦世界, 7: 1344(1955).
 - 19) Gajz'gó, E.: Zbl. Gynäk. 55: 543(1931).
 - 20) Bécélère, C.: Gynéc et Obstét 14: 105(1926).
 - 21) 大田尚司: 産婦進歩, 20: 243(1968).
 - 22) 西川潔: 第21回日本不妊学会総会シンポジウム(1967).

Intravasation in Hysterosalpingography

Minoru Kojima, Kiyoshi Nishikawa,
Hisashi Ohta, Atsubumi Kimura,
Kiyoshige Tsujii, Keizo Naito,
Yukio Hoshimoto, Katsumi Morita

Department of Obstetrics and Gynaecology,
Osaka Medical College, Osaka, Japan

Intravasation is the accidental penetration of the blood vessels, lymphatic or interstitial structures by contrast medium.

During the period 1964-1967 a total of 591 hysterosalpingographies with iodized oil contrast media (Popiodol: Daiichi seiyaku Co., Ltd. Tokyo, Japan) were performed in the Osaka

Medical College, and 26 cases (4.4 %) of intravasation occurred.

One accident frequently occurring during hysterosalpingography is the entry of a contrast fluid into the uterine venous. During hysterosalpingography there were 15 cases (57.7 %) venous intravasations, and 11 cases (42.3 %) lymphatic or interstitial intravasations.

Comparing the occurrence of tubal patency and intravasation, there were 14 cases (53.8 %) of bilateral or unilateral tubal patency, and 12 cases (46.2 %) of no tubal patency. But of 424 cases of bilateral tubal patency intravasation occurred in 7 cases (1.7 %); of 105 cases of unilateral tubal patency intravasation occurred in 7 cases (6.7 %); and of 62 cases of bilateral tubal occlusion intravasation occurred in 12 cases (19.4 %).

Intravasation has been classified according to the following causes: (1) excessively high pressure: 3/26 cases (11.5 %); (2) shortly after menses: 1/26 cases (3.9 %); (3) abnormal endometrium: 19/26 cases (73.1 %); (4) an "idiopathic" variety 3/26 cases (11.5 %). Abnormal endometrium is particularly related to intravasation. In cases of endometrium, intravasation has been observed when even a small amount of contrast dye has been introduced under slight pressure. Cases of abnormal endometrium were further classified as 11 cases (58.0 %) of endometritis, 4 cases (21.0 %) of endometrial hyperplasia with endometritis, and 4 cases (21.0 %) of endometritis tuberculosa etc.

The technique used was injection through an NTK hysterosalpingography apparatus with a volsella on the cervix. The method of introducing the dye is by manual injection without manometric control, and automatic injection together with a drawing of the pressure curve.

Comparing the frequency of venous intravasation by injection of dye together with a drawing of the pressure curve, and by manual injection without manometric control, these were 9/277 cases (3.2 %) manual injections, and 6/314 cases (1.9 %) automatic injections.

All examination of hysterosalpingography with automatic injection were carried out under television fluoroscopic control. Fluoroscopic control was not employed for examinations of hysterosalpingography with manual injection.

Duphaston による排卵誘発について

Ovulation Inductive Effect of E-P (Duphaston) Cyclic Therapy

岡山大学医学部産科婦人科学教室 (主任 橋本清教授)

(故) 吉田俊彦 鎌田昌平 秋本暁久

Toshihiko YOSHIDA Shohei KAMADA Teruhisa AKIMOTO

浅桐英男 堀内博史

Hideo ASAGIRI Hiroshi HORIUCHI

Dept. of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Okayama University

(Director: Prof. K. Hashimoto)

Duphaston に LH release 作用があるのではないかとこの予想のもとに無排卵周期及び無月経症例に一定の方式で投与した。排卵誘発の有無は BBT を測定して行つた。この結果、症例数では 58.1%, 周期数では 32.0 % に排卵誘発効果を認めた。

更に Duphaston の排卵誘発効果には残存効果が認められ、次周期排卵率が周期数で 30.0 % と投与中の排卵誘発率と殆んど同じ程度に認められた。

一方投与中の排卵に引続き妊娠した例は僅か 1 例のみでありこの原因は Duphaston の gestagen 作用が頸管粘液の性状を変化させ精子の上昇を防げる為であると考え今後妊娠率を向上させる為には AIH をするべきであるとする。

残存効果による排卵に引続き妊娠した例は 22.0 % に認められた。

副作用の発現頻度は僅少であり殆んど注意を要しない。

本法による排卵誘発の判定は他の E-P 療法と異り BBT によつて行えることも大きな利点であり優れた方法であるとする。

Progesterone の誘導体である 6-dehydro-retro-progesterone は正式名では 9 β -hydro, 10 α -methyl-Pregn 4 (5), 6 (7) diene, 3,20 dione であり Duphaston として発売されているものである。この様な構造を有する Duphaston は Progesterone 及び他の Gestagens と異り発熱作用がなく (non-pyrogenic) 中枢抑制作用 (negative feed back) がないと云つた特異な作用を持つ Gestagen であることが報告されている。

Duphaston が他の Gestagens と同様に内膜維持作用があり non-pyrogenic である為基礎体温を見ながら切迫流産の治療として投与していた所予後が不良で流産してしまった症例に Duphaston はもはや投与してないにもかかわらず数週間にわたつて高温相が持続しているという面白い事実のあることが判つた。

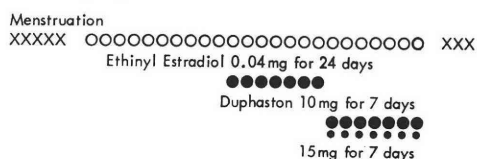
この注目べき事実の解釈として Duphaston 投与によ

り流産後も妊娠黄体を存続させるのではないかと推察した。この事は Duphaston が従来報告されている様に中枢抑制作用がないと云つた消極的な作用ではなくむしろ LH の release と云つた中枢刺激作用即ち positive feed back があることが予想され、LH を release させるのなら排卵誘発効果も示すであろうと考え無月経又は無排卵性周期を有する症例 86 例、225 周期に一定の方式で投与し興味ある知見を得たので報告する。

1. Duphaston の投与方法

無月経の症例には薬物により消退性出血を起しその出血の終了日より、無排卵性周期を有する症例では月経終了日より計算して 11 日後から投与を開始し最初の 1 週間は Duphaston を 10mg/day 与え、続く 1 週間は 15mg/day 投与した。尚月経終了後より Duphaston 15mg/day の最終日までの 24 日間は Ethinyl-Estradiol を 0.04mg/

図 1 Administration of Duphaston for the purpose of induction of ovulation



day で投与した。排卵の確認は原則として基礎体温により判定し、一部の症例では尿中 Pregnanediol の測定も同時に行い排卵を確かめた。

排卵の誘発された症例のその発現時期は Duphaston 15mg/day に切換えて 1～3 日目であった。

2. Duphaston 投与による排卵誘発効果

(1) 治療前の無排卵期間と排卵誘発効果

第 1 表は治療前の無排卵期間と Duphaston 投与による排卵誘発効果を示している。全体で見ると投与症例 86 例中 50 例、58.1% に排卵誘発効果が認められる。然もこの排卵誘発効果は治療前の無排卵期間とは関係が少なく殆んど同様の排卵誘発率を示している。

一方治療前の無排卵期間と Duphaston 投与による排卵誘発効果を投与中と投与後にわけて周期数で見えていくと第 2 表に示す様に投与した周期数 225 に対して投与中に排卵した周期数は 72 で 32.0% でありこの排卵誘発効果は治療前の無排卵期間の長短と殆んど関係のないことを

示している。

一方 Duphaston 投与の次周期に排卵の誘発されたものが周期数で 36 でありこの期間を基礎体温で観察していたものが周期数で 120 であつたので 30.0% に排卵が誘発されたことになり投与中排卵率と同じ程度の率を示しており注目される。

この Duphaston の残存作用によると考えられる排卵誘発効果は投与中の誘発効果と異り無排卵期間と大いに関連し 3 ヶ月以内では 48.5% であつたものが 6 ヶ月以内では 33.3% と減少し 1 年以内では 15.8% 3 年以内では 13.0% と著明な減少を示している。

(2) Duphaston 投与と妊娠

Duphaston 投与により誘発された排卵がどの様に妊娠に結びつくかをみていくと第 3 表に示す通りである。Duphaston 投与中の排卵誘発は症例数では 58.1% 周期数では 32.0% の高率に認められるにもかかわらず妊娠成功例は 3 ヶ月以内の無排卵期間を有していた婦人の 1 例のみで投与中の排卵は殆んど妊娠に結びつかないことが判る。

一方 Duphaston の残存作用と考えられる次周期排卵誘発例は周期数で 30.0% に認められこの中で妊娠に結びついた症例は 11 例で 12.8% であり排卵誘発成功例中では 22.0% に認められ投与中の妊娠率は殆んどないにもかかわらず次周期妊娠成功例が多い事は注目すべき事実であ

表 1 Correlation between induced ovulation and its anovulatory period

Anovulatory Period	Number of Cases	Number of Cases induced Ovulation (%)	
shorter than 3 months	24	14	58.3%
shorter than 6 months	23	14	60.8%
shorter than 1 year	16	8	50.0%
shorter than 3 years	14	10	71.4%
longer than 3 years	5	3	60.0%
unknown	4	1	25.0%
Total	86	50	58.1%

表 2 Correlation between induced ovulation and its anovulatory period

Anovulatory Period	Number of Cycles	Number of induced ovulation during administration		Number of induced ovulation after administration	
shorter than 3 months	59	22	37.2%	17/35 (6)	48.5%
shorter than 6 months	60	16	26.6%	9/27 (5)	33.3%
shorter than 1 years	42	10	23.8%	4/26 (2)	15.8%
shorter than 3 years	44	19	43.1%	3/23 (2)	13.0%
longer than 3 years	12	4	33.3%	2/6	33.3%
unknown	8	1	12.5%	1/3 (1)	33.3%
Total	225	72	32.0%	36/120	30.0%

表 3 Correlation between induced ovulation, pregnancy and its anovulatory period

Anovulatory Period	No. of Cases	No. of Cases induced Ovulation (%)		Cases of Pregnancy (%)	
				During Admin.	After Admin.
shorter than 3 months	24	14	58.3%	1	4 16.7 (28.6) %
shorter than 6 months	23	14	60.8%	0	2 8.7 (14.9) %
shorter than 1 year	16	8	50.0%	0	1 6.3 (12.5) %
shorter than 3 years	14	10	71.4%	0	2 14.3 (20.0) %
longer than 3 years	5	3	60.0%	0	1 20.0 (33.3) %
Unknown	4	1	25.0%	0	1 25.0(100.0) %
Total	86	50	58.1%	1	11 12.8 (22.0) %

表 4 Effect of Duphaston Administration to anoluvatory sterility

		Number of Cases	Number of Times of Cyclic Administration of Duphaston	Number of Cases induced ovulation	Number of Ov. Cycles during Admin.	Number of induced Ovulation after Administration	unknown
Amenorrhea	First Grade	34	93	25 73.5%	30 32.2%	15/50 30.0%	(11)
	Sec. Grade	9	22	1 11.1%	1 4.5%	1/12 8.3%	(0)
	Primary Ovarian	16	37	8 50.0%	12 32.4%	4/20 20.0%	(1)
	Secondary Ov.	19	20	4 50.0%	5 25.0%	3/10 30.0%	(4)
Unclassified and Uterine		19	20	4 50.0%	5 25.0%	3/10 30.0%	(4)
Anovulatory Cycle		19	53	12 63.1%	24 45.2%	13/28 46.4%	(3)
Total		86	225	50 58.1%	72 32.0%	36/120 30.0%	(19)

る。

投与中排卵は誘発されても妊娠にこれが結びつかない原因は Duphaston の Gestagen 作用が頸管粘液の性状を変化させ精子の上昇を妨げる為であると考えられる。

(3) 無月経の種類と排卵誘発効果

無月経の種類及び無排卵周期を有する症例86例, 225周期の Duphaston による排卵誘発効果は第4表に示す。

第1度無月経を有する症例には34例94周期に投与しているが, 25例, 30周期に排卵の発来を見ている。又中枢性無月経症例については16例, 37周期に投与しているが8例, 12周期に排卵が誘発されている。一方卵巣性無月経症例では9例, 12周期に投与し排卵誘発に成功したものは僅か2例, 1周期のみであった。

更に無排卵周期を有する症例に対しては19例, 53周期に投与し12例, 24周期に排卵誘発効果を認めた。以上卵巣性無月経症例では排卵誘発効果は著しく低いが他の無月経, 無排卵周期の症例では殆んど同じ様な排卵誘発効果を示している。

一方 Duphaston の残存作用によると考えられる次周期排卵についても投与中の効果と同様に卵巣性無月経症

例を除けば一様に良好な排卵誘発効果を示した。

卵巣性無月経症例に誘発効果が著しく低いことは Duphaston の排卵誘発機序が卵巣にあるのではなく中枢刺激である事を暗示するものと考えられる。

(4) Duphaston の副作用

副作用の発現とその種類は第5, 6表に示しており86例, 225周期の投与例中副作用発現は僅か8例, 8周期に認められたにすぎず種類としては Nausea, Headache, 各1例 Spotting 6例であった。いずれの副作用もその程度は軽微であり副作用の為投与中止例は1例も認めていない。

3. まとめ

6-dehydro で9位の水素が β 結合をし1位が α -methyl となつたいわゆる Retroprogesterone は Progesterone と同じ Gestagen 作用を有しながら Progesterone に見られない作用のある事で注目されてきた。現在までの報告では6-dehydro-retro-progesterone は Progesterone 及び他の Gestagens と異り発熱作用のない事及び中枢抑制作用が認められないと云つた特異な作用を有することが判っている。

我々は流産治療に Duphaston を使用した所投与後完

表 5 Sideeffect of Duphaston Administration to anovulatory sterility

			Number of Cases	Number of Times of Cyclic Duphaston Administration	Cases of Sideeffect during Administration
Amenorrhea	First Grade		34	93	1
	Second Grade	Primary Ovarian	9	22	0
		Secondary Ov.	16	37	2
		Unclassified and Uterine	8	20	0
Anovulatory Cycle			17	53	5
Total			86	225	8

表 6 Sideeffects of Duphaston Administration

Sideeffect	Cases
Nausea	1
Headache	1
Spotting	6
Total	8

全に流産を起してしまったのに数週間も基礎体温で高温相を示した症例を経験しこの事実をきっかけに LH を positive に feed back する作用があることを想定し Duphaston を排卵誘発に使用してみた。症例としては無月経又は無排卵周期を有するものをえらび E-P cyclic 方式により Duphaston を投与した所症例数で 58.1% の高率に排卵誘発効果を認め周期数では 32.0% に誘発効果が認められた。

更にこれ等の誘発効果は治療前の無排卵期間とは関係なく一様に良好であった。無月経症例では卵巣性のものを除いては殆んど同程度の誘発効果を示していたが卵巣性無月経症例での誘発効果は著しく低くこの点からも Duphaston が中枢刺激により排卵を誘発するとの考えを強くした。

更に Duphaston には残存効果があり次周期の排卵誘発率は周期数で 30.0% に認められた。この残存効果は無排卵期間と関連し 1 年未満では誘発効果はいいが 1 年以上になると著明に低下した。この残存効果は中枢刺激により休止状態にある卵巣に活を与えた為発現するものと考えられる。

一方妊娠との関連についてみると投与中は周期数では 32.0% に排卵が誘発されているにもかかわらず妊娠例は 1 例のみでこの原因は Duphaston の持つ Gestagen 作用により頸管粘液の性状を変化させて精子の上昇を妨げる為であると考えられ従つてこの時期での妊娠率を高める為には AIH が最も適当であるとする。一方排卵誘

発日が Duphaston 15mg/day に切換えて 1～3 日である事は AIH の施行日をえらぶ上で極めて便利な指標となる。

残存効果により発来したと考えられる次周期排卵とそれに引続いて妊娠した例は投与症例全体でみると 12.8%、排卵のあつた症例でみると 22.0% であつた。

副作用発現頻度は僅少であり程度も軽く一過性であり殆んど注意する必要はないものとする。尚本法による排卵誘発の判定は他の E-P 療法と異り基礎体温で行える利点を有している。

結 語

Duphaston に LH release 作用があるのではないかとこの想定のもとに排卵誘発を試みた所高率に誘発効果が認められた。

稿を終るに臨み御指導、御校閲を賜いた恩師橋本教授に深く感謝いたてます。

なお本稿の要旨は第 13 回日本不妊学会総会で報告した。

参 考 文 献

- 1) Backer, Jr. K. H.: Obstetrics and Gynecology, 19: 724, 1962.
- 2) Bishop, P. M. F. et al.: Acta Endocrinologica, 40: 203, 1962.
- 3) Bishop, P. M. F.: Proceedings of the Royal Society of Medicine, 54: 752, 1961.
- 4) Cetin Kaya Ayder, M. D. et al.: International J. of Fertility, 9: 585, 1964.
- 5) 小林他: 産婦の世界, 15: 57, 1963.
- 6) 楠田他: 日不妊会誌, 9: 38, 1964.
- 7) 坂倉他: 産婦の世界, 16: 43, 1964.
- 8) 徳田他: 産婦の実際, 14: 270, 1965.
- 9) Ullery, J. C. et al.: Journal Lancet U. S. A., 82: 309, 1962.

Ovulation Inductive Effect of E-P (Duphaston) Cyclic Therapy

Toshihiko Yoshida, Shohei Kamada,
Teruhisa Akimoto, Hideo Asagiri
and Hiroshi Horiuchi

Dept. of Obstetrics and Gynecology, School
of Medicine, Okayama University
(Director: Prof. K. Hashimoto)

Duphaston (6-DRP) was administered with a

definite procedure to the cases with amenorrhea
or anovulatory cycles for the induction of
ovulation.

Presence of ovulation during administration
was observed by basal body temperature.

Results were seen as follow.

1). Inductive rate of ovulation was
indicated.: 58.1 % of cases, and 32.0 % of
cycles.

2). No serious sideeffects during and after
administration were seen in all cases.

グラム陰性桿菌感染症に
世界に認められた新抗生物質

メタコリマイシン カプセル

(基準名 メタンスルホン酸コリスチンナトリウムカプセル)

1 カプセル

100 mg base 力価
(300万単位)

〔包装〕 100mg base 力価 (300万単位)

60 カプセル, 120 カプセル

- 〔特 長〕 1. グラム陰性桿菌に対し、選択的殺菌的に作用する。
2. 特に大腸菌、他剤耐性赤痢菌、緑膿菌に対してはすぐれた抗菌力を示す。
3. 耐性を作り難く、他種抗生剤耐性菌にも奏効する。
4. 他種抗生物質との併用は相乗作用を示す。
- 〔適応症〕 1. コリスチン感受性菌による腸炎、細菌性下痢、小児消化不良、食中毒、赤痢、疫痢、その他の各種消化器感染症。
2. 腸管、肛門部手術時における感染予防。
3. 大腸菌、緑膿菌等による尿路感染症、その他グラム陰性桿菌感染症。

製造元 株式会社 科薬抗生物質研究所
東京都豊島区目白2~16~23

発売元 科研薬化工株式会社
東京都中央区日本橋本町4~7

Deladroxate の無月経患者に対する効果について (おもに子宮内膜組織について)

The Effect of Deladroxate on Human Endometrium

京都府立医科大学産婦人科教室 (主任 徳田源市教授)

村 上 旭 小 畑 義

Akira MURAKAMI Tadashi OBATA

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

16 α , 17 α , dihydroxyprogesterone acetophenide 150mg と estradiol enanthate 10mg を含有する複合剤である Deladroxate を無月経患者 (第1度無月経患者21例33周期, 第2度無月経患者6例11周期) に投与して BBT 上昇効果, 消退出血発来効果および内膜に対する効果について検討を加えた。

1) BBT 上昇効果は本剤投与後1~3日目に0.2~0.5°C の上昇を認めた。第1度無月経患者では平均上昇が0.35°C で, 平均上昇持続日数が16.7日であり, これに対して第2度無月経患者では平均上昇が0.26で, 平均上昇持続日数が12.0日で, あきらかに第1度無月経患者の方が反応性にとんでいる。

2) 本剤投与後出血発来までの日数は15日~21日であるものがほとんどである。第1度無月経患者の本剤投与後出血発来までの平均日数は17.7日で平均出血持続日数は7.3日であり, これに対して第2度無月経患者の本剤投与後出血発来までの平均日数は16.3日で, 平均出血持続日数は6.0日である。

3) 内膜反応については第2度無月経患者に estrogen priming せずに本剤を投与し, 投与後7日目には腺・間質共に無反応であるが, 投与後14日目には腺は無反応ではあるが間質に反応が認められるようになる。しかし本患者に estrogen priming してから投与すると投与後7日目および14日目いずれも腺・間質共に反応を示す。

第1度無月経患者に estrogen priming してもしなくても腺・間質共に反応を示すが, estrogen priming した方が腺の分泌性変化および間質内浮腫が著明になる傾向がある。

I. 諸 言

1938年に Inhoffen et Hohlweg(1) が17 α -ethinyltestosterone が経口的に強力な progestational activity を持っていることを報告して以来, 多数の合成黄体ホルモンが報告されて女性ホルモン領域の進歩は著しくなった。この中で最近新しく開発されたデラドロキセートは progesterone 様作用を持った 16 α , 17 α -dihydroxyprogesterone acetophenide 150 mg と強力な estrogen 作用を持つ estradiol enanthate 10 mg を含有する複合剤である。

今回このデラドロキセートを本院外来受診の無月経患者に投与しその反応について検討をこころみた。

II. 対象および方法

対象としては無月経を主訴として来院する外来患者である。最初に Progesterone test による出血の有無によつて第1度無月経と第2度無月経とに分け, 第2度無月経のうち estrogen 投与によつても出血しない子宮性無月経患者は本実験の対象から除外した。

本実験に使用した無月経患者27例44周期 (第1度無月経患者21例33周期, 第2度無月経患者6例11周期) の BBT 上昇程度, BBT 上昇持続日数, 注射後出血発来までの日数, 出血持続日数について検討した。このうち第1度無月経患者5例5周期については BBT の記録がなく, BBT 上昇程度, BBT 上昇持続日数については

不明である。さらに内膜反応については第1度無月経患者13例43周期、第2度無月経患者6例15周期について検討を加えた。そして原則として注射後7日後と14日後に採取したが、都合により2～3日前後していることがある。内膜は採取後直ちに10%ホルマリンまたは Carnoy 液固定後 Hematoxylin-Eosin 染色をし、内膜反応について検索した。

III. 成 績

1) BBT 上昇効果

ほとんどの合成黄体ホルモンには BBT 上昇作用を持っているが、本剤にも BBT 上昇作用が認められた。その上昇の程度および上昇持続日数については第1表および第2表に示すようである。すなわち注射後1日目から6日目に BBT は上昇し、その上昇程度は 0.2°C から 0.7°C であった。しかしほとんどが注射後1日目から3日目に 0.2°C から 0.5°C の上昇を認める。これを第1度無月経患者と第2度無月経患者について比較してみると、第1度無月経患者は注射後平均2.2日目に 0.35°C の上昇を認め、第2度無月経患者は注射後平均2.2日目に 0.26°C の上昇を認めた。したがって注射後 BBT 上昇までの日数については第1度無月経と第2度無月経は大差がないが、上昇程度については第1度無月経患者の方が大きい。また BBT 上昇持続日数については9～21

日間持続するものがほとんどである。これを第1度無月経患者と第2度無月経患者とを比較してみると第1度無月経患者は16.5日間持続し、第2度無月経患者は12.0日間持続し、明らかに第1度無月経患者の方が BBT 上昇持続期間が長い。

2) 消退出血発来効果

合成黄体ホルモン投与後消退出血が発現するのが常である。本剤も消退出血発来効果が全例に認められた。注射後出血発来までの日数および出血持続日数については第3表および第4表のようである。すなわち注射後9日

Table III The incidence of withdrawal bleeding after DDX injection

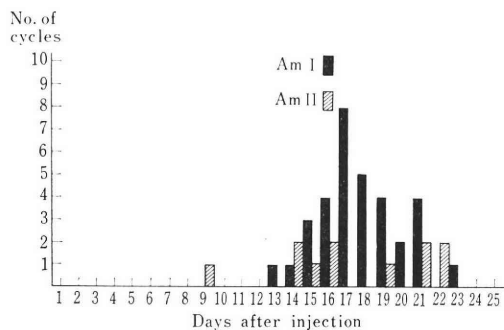


Table IV Length of flow

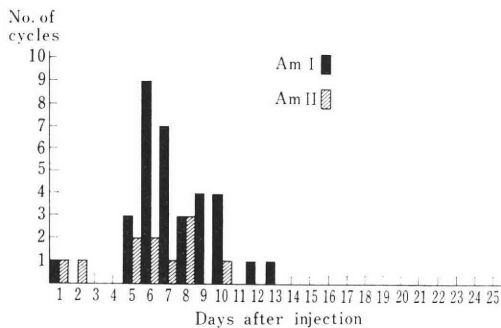


Table I Effect of the DDX on BBT in amenorrheic women after injection

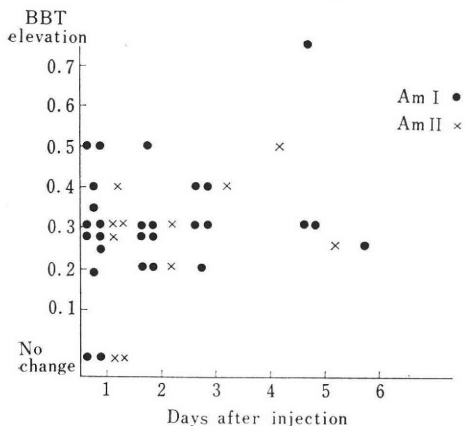


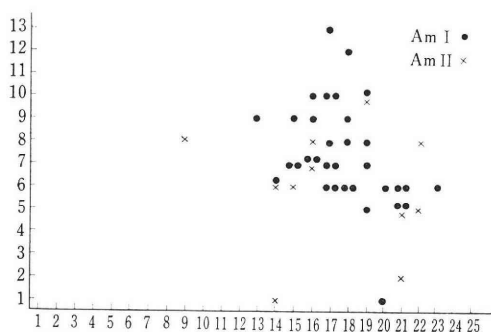
Table II Duration of BBT elevation after injection

	Duration of BBT elevation																						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Am I												2	3	2	3	5	1	3	1	3	3		
Am II										1	1		2	1		1				1	2		

から23日までに消退出血が発来している。そしてほとんどが注射後15日から21日までに消退出血を認めている。これを第1度無月経患者と第2度無月経患者とについて比較してみると、注射後出血発来までの平均日数は第1

度無月経患者で17.7日, 第2度無月経患者で16.3日となり, 第1度無月経患者の方が出血発来まで1日余り長くなる。そして消退出血持続日数は1日から13日間にわたって分布しているが, ほとんどが5日間から10日間にわたって持続する。さらに注射後出血発来までの日数および出血持続日数との相関関係を検討してみると第5表

Table V Relationship of flow length and days on which withdrawal bleeding appeared after DDX injection



のようである。注射後15日から19日までに消退出血が発来したものが出血持続日数も長い, 注射後19日以後に発来した出血は持続日数も少なくなる傾向にある。

3) 内膜に対する効果

まず最初第2度無月経患者に estrogen priming をせずに本剤を投与し, その投与後7日前後の内膜については, 分泌能力のない小形の腺が散在し, 間質は紡錘形の細胞からなっている。これを投与前内膜と比較してみると全く反応性はみられない (Fig. 1) しかし注射後14日前後に採取した内膜については, 腺は小形の分泌能力のないもので, 前回に比較してほとんど変化はしていないが, 間質では著明な脱落膜様細胞の出現と血管形成を認めるようになる (Fig. 2)。

さらに本患者に estrogen priming してから本剤を投与し, 投与後7日前後に採取した内膜については, 腺は非常に大きくなり, 腺上皮は円柱状となり, 核は長楕円形のしかもクロマチン量の少ないものが多く, 核分裂像がところどころに見られるようになる。腺腔は凹凸にとみ, 腺腔内分泌物も軽度ながら認められる。一方間質には浮腫が著明となり, 軽度ながら脱落膜様細胞の出現と血管形成が認められる (Fig. 3)。さらに本剤投与後14日前後に採取した内膜では, 腺は中等度の大きさにまでなり, 腺上皮は以前に比較して低くなつてきて, 核は円形となつて基底酸に偏在するようになる。しかし腺腔内分泌は以前に比較して増加の傾向を示す。間質では脱落膜様細胞の出現と血管形成とが著明となるが, 間質浮腫は

以前と比較して大差はない (Fig. 4)。

第1度無月経患者に estrogen priming せずに本剤投与し, 投与後7日前後に採取すると, 腺はかなりの發育をし, 腺腔は, 円形またはダ円形に拡大したものが多く, 腺腔内分泌を軽度ながら認める。またまれに腺腔が狭く, 腺上皮に核下空胞を認めるときがある (Fig. 5)。間質には軽度の脱落膜様細胞の出現を認めるにすぎない。しかしながら投与後14日前後に採取した内膜では腺は大きくなり, 腺上皮には長ダ円形の核が配列し, 核分裂像も認められる。また腺腔内分泌が軽度ながら認められる。しかし間質には以前にくらべて脱落膜様細胞が著明に出現するようになる (Fig. 6)。

これに対して本患者に estrogen priming 後本剤を投与して, 投与後7日前後に採取した内膜では, 腺は円形ないしはダ円形の拡大された腺腔となり, その腺腔内には軽度の分泌物を認める。腺上皮は円形またはダ円形の核が比較的整然と配列し, 一部に核下空胞が認められる。そして間質内浮腫が著明ではあるが, 脱落膜様細胞は島状にしか出現していない (Fig. 7)。

しかしながら本剤投与後14日前後に採取すると腺は中等度の大きさになつているが, 腺腔内は凹凸にとみ, 腺腔内分泌も以前に比較して強く現われてくるようになる。腺上皮は以前にくらべて低くなり, 円形の, クロマチンの量の少ない核が整然と配列している。estrogen priming せずに本剤を投与して同一時期に採取した内膜の腺上皮には核分裂像が認められたが, この内膜の腺上皮には核分裂像は消失していた。これに対して間質内浮腫は以前に比較して変化はないが, 脱落膜様細胞と血管形成とが以前にくらべて著明となつてくる (Fig. 8)。

IV 考 按

Fried et al²⁾は1961年に16 α , 17 α -dihydroxyprogesterone は progestogen としては inactive であるが, その acetophenide は Clauberg assay で progesterone の1~2倍強力であると報告し, さらに Lerner et al³⁾ (1961)によると McPhail 法により, 経皮的投与で progesterone の1~2倍, 経口的投与で noreteindrone の1~2倍強力な progestational activity を持つていと報告して, 本剤の progestational activity について注目されるようになって来た。さらに Lerner (1962)⁴⁾は妊娠8日目の rat に卵嚢を行ない, その妊娠維持作用について検討し, 経皮的には至適投与量は10 mg, 最少有効投与量は1.25 mg であるが, これに estrone 1.0 μ g を添加すると至適投与量は2.5 mg, 最少有効投与量が0.3 mg になり, estrone 添加によつてほぼ $\frac{1}{4}$ の量でよいと報告した。以来人間に応用した場合の本剤と estr-

ogen との混合比について研究された。Rutherford⁵⁾ (1964) は本剤と estrogen との混合比について 100 : 30, 100 : 20, および 100 : 10 の比率を用い、その時におこる副作用について報告し、本剤の用量を増して estrogen の用量を減らすと副作用(乳房圧痛、体液貯留、リビドの減退)が少なくてすむと述べ、Felton et al⁶⁾ (1965) は 100 : 50, 100 : 40, 100 : 20, 150 : 15, 150 : 5, の配合比率について検討を加え、estrogen の量が多いと、正常性周期婦人に投与した場合投与中止後の無月経の期間が長くなり、プロゲステロン-エストロゲン比が高くなるにつれて周期は短くなると報告している。したがって本剤の配合比は適当なものと考えられる。

他の多くの合成黄体ホルモンには BBT 上昇効果をもっているが、本剤にも BBT 上昇効果が認められた。これを第1度無月経患者と第2度無月経患者とについて比較してみると注射後上昇までの日数について両者は大差がなく、BBT 上昇程度と BBT 上昇持続期間について第1度無月経の方が大きくしかも長い。また注射後消退出血発来までの日数については第1度無月経患者の方が第2度無月経患者に比して少し長く、出血期間も第1度無月経の方が、第2度無月経に比較して少し長い。したがって第1度無月経患者の方が第2度無月経患者より作用持続期間も長い。また BBT 上昇効果のなかった第1度無月経患者2例と第2度無月経患者2例は消退出血が現われている。消退出血発来効果についてはいずれもすぐれた効果を示していると考えられる。以上 BBT 上昇持続期間および注射後出血発来までの日数から判断すると作用持続期間が長い合成黄体ホルモンであることがわかる。このことは Fried et al (1961) によれば本剤は progesterone 10mg の3倍の持続作用を持つという。Lerner⁷⁾ (1961) は経皮的に投与すると25日間持続すると述べている。

内膜反応については内因性ホルモン環境によつて反応性も異なってくるのは当然である。そこで第1度無月経患者と第2度無月経患者とに分けて内膜反応を検索すべきである^{8,9)}。内因性 estrogen も内因性 progesterone も欠乏していると考えられる第2度無月経患者に estrogen priming せずに本剤投与すると反応性は腺・間質共に全くないが、14日前後に採取した内膜では間質のみに反応性がみられるようになる。しかし本患者に estrogen priming をすると反応は腺にも間質にも現われて来るようになる。さらに内因性 estrogen が不十分ながら存在していて、内因性 progesterone が欠乏または不足している状態にある第1度無月経患者に estrogen priming せずに投与すると腺にも間質にも反応するが腺の分泌性変化が非常に少ない。しかし本患者に estrogen

priming して十分な estrogen-level に達した状態で本剤を投与すると腺・間質共に反応し、腺の分泌性変化はいつそう強くなり腺腔も拡大される。すなわち腺は十分な estrogen がなければ本剤投与によつて反応は示さないのではなからうか。また間質の反応については第2度無月経患者に estrogen を投与しなくても投与後14日前後に採取した内膜に反応性が認められる。このことは本剤が共に強力な estrogen が含まれていて、それが欠乏または不足している estrogen-level を上昇さし、その結果反応を示したのかも知れない。それには estrogen を含まない 16 α , 17 α -dihydroxyprogesterone acetophenide 単独を投与した結果をみないと何とも結論づけることは出来ない。

Taymor¹⁰⁾ (1964) は6例の無月経患者に estrogen priming 後本剤投与し、投与後23日目に採取した内膜では核下空腔が出現し、間質の方が腺よりも進んでいると報告している。しかしわれわれの結果では投与後14日前後に採取したものでは核下空腔はみられなかったが投与後7日前後に採取したものには明らかに核下空腔が認められた。また間質には脱落膜様細胞が出現し、間質の方が進んでると考えられる。

Rutherford⁵⁾ (1964) または Felton⁶⁾ (1965) は増殖期像と分泌期像との混合した形態が特徴的であると報告しているが、われわれの結果では少数例にのみ認められたにすぎない。腺上皮に核分裂像が認められても増殖断像と期定することはできない状態である。すなわち腺上皮の形態および腺上皮核の形態、クロマチン含有量その他腺腔内分泌状態から増殖期の形態とは異なっていると考えられる。

V. 結 論

16 α , 17 α -dihydroxyprogesterone acetophenide 150 mg と estradiol enanthate 10mg を含有する複合剤であるデラドロキセートを無月経(患者子宮性無月経患者を除く)に投与して次の結果を得た。

1) BBT 上昇効果と BBT 上昇持続日数について注射後1~3日後0.2°C~0.5°C の上昇を認め9~21日間持続するものがほとんどであった。第1度無月経患者では注射後2・3日目に0.35°C の上昇をみ、上昇持続期間は16.5日であるのに反し、第2度無月経患者では注射後2・2日目に0.26°C の上昇をみ、上昇持続期間は12.0日である。両者注射後 BBT 上昇日までは大差はないが、上昇度および上昇持続日数について差がある。

2) 本剤投与後消退出発来までの日数は15~21日であり出血持続日数は5~10日間のものがほとんどである。第1度無月経患者では投与後平均17.7日後に7.3間出血

Fig. 1

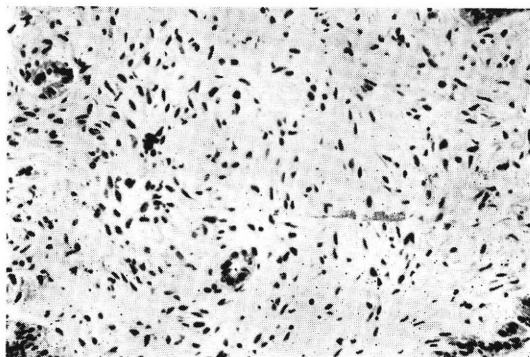


Fig. 2

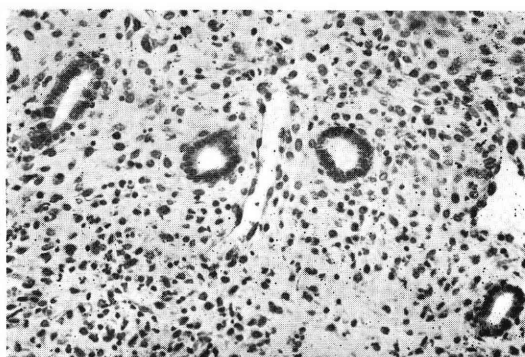


Fig. 3

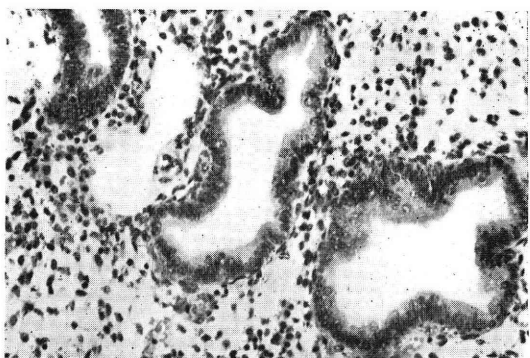


Fig. 4

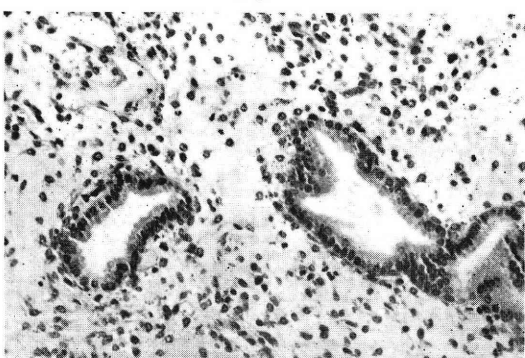


Fig. 5

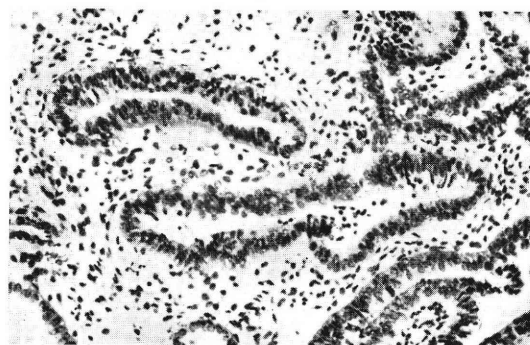


Fig. 6

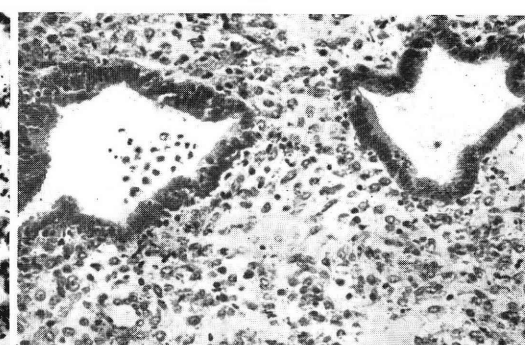


Fig. 7

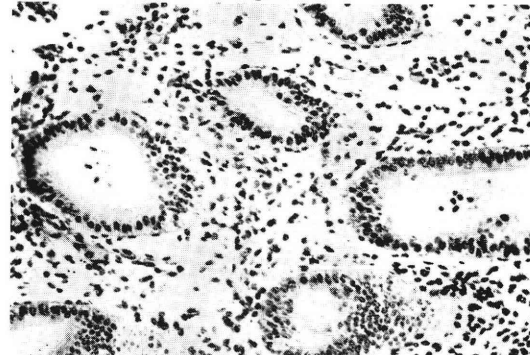
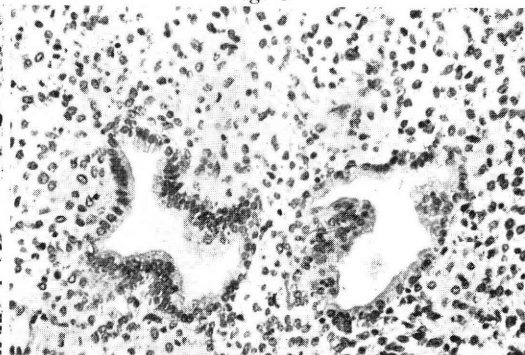


Fig. 8



Microscopic findings

Fig. 1 Endometrium of 27-year-old anovulatory patient with the 2nd grade amenorrhea, having amenorrheic period of 189 days. Deladroxate was injected on Day 189 without estrogen priming and endometrial biopsy was taken on Day 196. Withdrawal bleeding occurred 9 days after the injection of Deladroxate. This endometrium showed very dispersed, small and inactive gland without secretory activity, spindle-shaped fibroblastic cell and no decidua-like transformation in stroma. The endometrial response was refractory to Deladroxate.

Fig. 2 A twenty-eight-year-old anovulatory patient with the 2nd grade amenorrhea, was injected with Deladroxate on the eleventh day without the previous priming of estrogen. Biopsy of the twenty-eighth day, disclosed small, sparse and inactive gland, prominent decidua-like transformation, increased vascularization and leucocytic infiltration in stroma. Withdrawal bleeding occurred 19 days after the injection of Deladroxate. Endometrial gland was refractory to Deladroxate but stromal response was observed.

Fig. 3 A twentyseven-year-old anovulatory patient with the 2nd grade amenorrhea, was injected with Deladroxate on eighteenth day after estrogen priming and endometrial biopsy was taken on twenty-fifth day. Withdrawal bleeding occurred 14 days after the injection of Deladroxate. This endometrium revealed large, many and tortuous gland with serrated glandular cavity, slight decidua like transformation and edema in stroma. The glandular epithelium was arranged with ovoid nucleus, having low chromatin content and nuclear mitosis.

Fig. 4 A twenty-eight-year-old anovulatory patient with the 2nd grade amenorrhea after estrogen priming, was injected with Deladroxate on the twentieth day of cycle. Endometrial biopsy taken on the thirty-second day, revealed moderately developed gland with intraluminal secretion, prominent stromal edema and decidua like transformation with slight vascular development. The glandular epithelium was arranged with ovoid-shaped nucleus in the basal region of gland.

Fig. 5 Endometrium in twenty-year-old anovulatory patient with the 1st grade amenorrhea, having amenorrheic period of 60 days. Deladroxate was injected on the thirty first day of cycle without estrogen priming. Endometrial biopsy taken on the thirty-eighth day, revealed good developed but narrow gland with subnuclear vacuolization, prominent stromal edema and no decidua like transformation. The glandular epithelium consisted of ovoid-shaped nucleus with irregular arrangement. Withdrawal bleeding occurred 17 days after deladroxate injection.

Fig. 6 A twenty-year-old anovulatory patient with the 1st grade amenorrhea, was injected with Deladroxate on the thirty-first day of cycle without estrogen priming. Biopsy on forty-sixth day of cycle, showed moderately developed gland with many glandular mitosis, focal stromal edema and prominent decidua like transformation. Withdrawal bleeding occurred 17 days after the injection of Deladroxate.

Fig. 7 A twenty-four-year-old anovulatory patient with the 1st grade amenorrhea, was injected with Deladroxate on the fortieth day of cycle after the previous priming of estrogen. Biopsy on the forty-seventh day, showed good developed gland with dilated glandular cavity, prominent stromal edema and slight decidua like transformation. The glandular epithelium was lined by the high-chromatin contained and oval nucleus. The glandular subnuclear vacuoles appeared in part.

Fig. 8 A twenty-two-year-old anovulatory patient with the 1st grade amenorrhea, was injected with Deladroxate on the sixteenth day of cycle and endometrial biopsy was taken on the twenty-ninth day. This endometrium showed large gland with the serrated glandular cavity, in which had intraluminal secretion, very marked decidua like transformation and generalized stromal edema. Withdrawal bleeding occurred 19 days after the injection of Deladroxate.

が持続し、第2度無月経患者では投与後16.3日後に6.0日間出血が持続する。

3) 内膜反応については

i) 第1度無月経患者に estrogen priming せずに投与し、投与後7日前後に採取した内膜では、腺は可成の發育をし、腺腔は拡大して、軽度の腺腔内分泌を認める。間質には軽度の脱落膜様細胞が出現する。しかし投与後14日前後に採取すると腺は大きく拡大し、腺腔内分泌も著変はないが、腺上皮に核分裂像が認められるようになる。間質には脱落膜様細胞の出現が著明となってくる。

ii) 第1度無月経患者に estrogen priming して本剤を投与、投与後7日前後に採取した内膜では、腺は円形ないしダ円形に拡大された腺腔を持ち、その腺腔内に分泌物を軽度ながら認める。腺上皮には一部核下空胞があらわれ、間質内浮腫が著明である。しかし本剤投与14日前後になると、腺腔内分泌が強くなり、間質では脱落膜様細胞と血管形成が著明に出現してくる。

iii) 第2度無月経患者に estrogen-priming せずに本剤を投与し、投与後7日前後では腺間質共に反応性は認められないが、投与後14日前後になると間質の反応性は認められるようになる。

iv) 第2度無月経患者に estrogen priming して本剤を投与して、投与後7日前後に採取した内膜では、腺は大きく發育し、腺上皮は円柱状となり、核は長ダ円形となり核分裂像を示す。間質には浮腫および軽度の脱落膜様細胞と血管の出現を認めるが、投与14日前に採取した内膜では腺腔内分泌が強まり、脱落膜様細胞と血管形成が増強される。

以上の点から本剤は無月経患者特に第2度の無月経患者には十分な治療効果を期待できるものと思われる。

稿を終わるにあたり、御指導と御校閲を賜わった恩師徳田源市教授に心から感謝する。また本剤の提供を受けた日本スクイブ株式会社に謝意を表する。

本論文の要旨は第12回日本不妊学会総会においてすでに発表した。

文 献

- 1) Inhoffen, H. H. & Hohlweg, W.: *Naturwiss.* 26: 96(1938).
- 2) Fried, J. et al: *Chem. Ind. (London)* 15: 465(1961).
- 3) Lerner, L. J. et al: *Fed. Proc.* 20: 200(1961).
- 4) Cerner, L. J. et al: *Endocrinology* 70: 283(1963).
- 5) Rutherford, R. N. et al: *Fertil. & Steril.* 15: 648(1964).
- 6) Felton, H. T. et al: *Fertil. & Steril.* 16:

665(1965).

- 7) Lerner, L. J. et al: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 106: 231(1961).
- 8) 小畑義: *日内泌誌*, 42: 706(1966).
- 9) 村上旭, 小畑義: *日内泌誌*, 44: 952(1968).
- 10) Taymor, M. L. et al: *Fertil. & Steril.* 15: 653(1964).

The Effect of Deladroxate on Human Endometrium

Akira Murakami and Tadash Obata

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

(Director: Professor Gin-ichi Tokuda M. D)

This study on Deladroxate had been performed to out-patients with complaints of amenorrhea, inclusive of the 1st grade amenorrhea and the 2nd grade amenorrhea according to pregesterone test. An analysis was made of change of basal body temperature(BBT), bleeding pattern and endometrial response.

Deladroxate had a thermogenic activity; BBT elevation was observed one to three days after its injection and the degree of BBT elevation as 0.2°C to 0.5°C in a many cases (about 85%). The average day on which elevated in BBT after its injection and the average degree of BBT elevation were 2.2 days and 0.35°C in the 1st grade amenorrhea, and 2.3 days and 0.26°C in the 2nd grade amenorrhea.

The average duration of BBT elevation was 16.7 days in the 1st grade amenorrhea and 12.0 days in the 2nd grade amenorrhea. BBT did not elevated in two cycles of 28 cycles in the 1st grade amenorrhea and in two cycles of 11 cycles in the 2nd grade amenorrhea.

The incidence of withdrawal bleeding after its injection varied much, ranging from 9 days to 23 days. In many cases, withdrawal bleeding occurred 15 days to 21 days after its injection. The average days on which withdrawal bleeding occurred after its injection, were 17.7 days in the 1st grade amenorrhea and 16.3 days in the 2nd grade amenorrhea. The flow duration ranged from one to 13 days about 88% of all bleedings lasted from 5 days to 10 days. The average flow duration was 7.3 days in the 1st grade amenorrhea and 6.0 days in the 2nd grade amenorrhea.

A series of endometrial biopsies were taken 7 days and 14 days after its injection. The endometrium of the 2nd grade amenorrhea was refractory in both gland and stroma to Deladroxate 7 days after its injection but responsible

in stroma to Deladroxate 14 days after its injection without estrogen priming.

After estrogen priming, the endometrium taken 7 days after its injection in the 2nd grade amenorrhea showed large tortuous glands with slight secretory activity and glandular mitosis, patchy decidua like transformation and prominent stromal edema, whereas the endometrium taken 14 days after its injection disclosed an increased glandular secretion and generalized decidua like transformation. The glandular epithelium lined by oval or round nucleus with high chromatin content 14 days after its injection.

In the 1st grade amenorrhea, the endometrial biopsy taken 7 days after its injection without the previous priming of estrogen disclosed many and moderately developed glands with slight glandular secretion and patchy decidua like

transformation in stroma. Many, large and good developed gland with glandular mitosis and prominent decidua like transformation appeared in the endometrium 14 days after its injection. After estrogen priming, the endometrium biopsied 7 days after its injection showed many good developed gland with dilated glandular cavity in which had slight glandular secretion, prominent stromal edema and patchy decidua like transformation, whereas the endometrium taken 14 days after its injection disclosed moderately developed gland with glandular secretion, pronounced blood vessels formation and prominent decidua like transformation.

The glandular epithelium lined by round nucleus in the basal region 14 days after its injection.

Estrogen と Chlormadinone acetate 製剤 (S-3850 錠) の sequential 方式による経口避妊に関する研究

Clinical Evaluation of a Sequential Oral Contraceptive Agent, S-3850

京都府立医科大学産婦人科学教室

徳田 源市 東山 秀声 小畑 義
Gen-ichi TOKUDA Shusei HIGASHIYAMA Tadashi OBATA

天津 実 近藤四郎右衛門 品川 晃一郎
Minoru AMATSU Shiroemon KONDO Koichiro SHINAGAWA

村田 修吾 坂本 弘宣 武 哲男
Shugo MURATA Hironobu SAKAMOTO Tetsuo TAKE

Dept. of Gbst. & Gynec. Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto Japan

第1剤が mestranol 0.08mg, 第2剤が chlormadinone acetate 2mg と mestranol 0.08mg の合剤からなる S-3850錠を経口避妊の目的に使用した。避妊希望の経産婦139例に sequential 方式により月経周期第5日から第1剤を11日間、ひき続き第2剤を10日間、毎日1錠ずつ投与した。延周期数は1532周期、最長投与周期数は28周期である。投与中2例に妊娠の成立がみられ、本剤の妊娠率は1.6 pregnancy/100woman-years となった。投与中の周期日数は投与前と比較してやや規則性を示し、出血発来までの日数の peak は5日に認められた。出血持続日数と経血量は投与前のそれらに比較して変化しない例が多い。破たん出血は1.4%に、また無月経は0.3%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出現率が高くなる。臨床検査成績では肝機能で投薬中に異常上昇を示すものがみられたが、多くは一過性であり、継続中でも正常値に復帰した。

1. はじめに

Djerassi らによつて従来の ethisterone よりはるかに強力な黄体ホルモン様作用をもつ19-nortestosterone と呼ばれる一連の steroid が合成され、Pincus らによつてこれらの steroid による新しい避妊法が確立された。その後、新しい progestin が多数合成され、種々の steroid 避妊剤が開発されるとともに、その間、薬剤の使用量や投与方法に著しい進歩発展がみられた。

このようにして steroid contraception はその避妊効果がきわめてすぐれていること、副作用の少ないこと、また使用法が簡便であることとあいまつて使用人口は世界的に増加の一途をたどっている。

投与方法は初期には Pincus が考案した combination 方式のみが用いられていたが、1963年 Goldzieher ら¹⁾により estrogen と progestin を順次に投与する sequ-

ential 方式が提唱されて以来、この方式の広範な実験が実施されている。われわれも sequential 方式による実験を広く行ないすでにその成績を発表したが²⁾、ここでは同じ sequential pill である S-3850錠の実験成績を報告し、若干の考察を加えた。

II. 組 成

S-3850錠は Fig. 1 に示すように第1剤は17 α -ethynylestradiol-3-methyl ether (mestranol) 0.08mg, 第2剤は17-acetoxypregesterone 系の6-chloro-6-dehydro-17 α -acetoxypregesterone (chlormadinone acetate) 2mg と mestranol 0.08mg の合剤からなっている。

III. 実験方法

1) 投与対象

本学産婦人科外来、および関連病院産婦人科外来を訪

Fig. 1

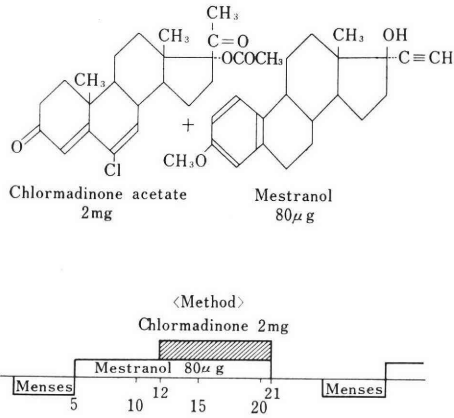


Table 1

Cycle Number	No. of Patients	No. of Cycles	Number Closed out
1	12	139	12
2	5	127	5
3	5	122	5
4	6	117	6
5	6	111	6
6	15	105	15
7	4	90	4
8	4	86	4
9	6	82	6
10	2	76	2
11	0	74	0
12	28	74	28
13	3	46	3
14	5	43	5
15	1	38	1
16	3	37	3
17	6	34	6
18	2	28	2
19	7	26	7
20	3	19	3
21	4	16	4
22	1	12	1
23	0	11	0
24	7	11	7
25	2	4	2
26	1	2	1
27	0	1	0
28	1	1	1
29			
30			
Total	139	1532	139

ずれ避妊を希望した健康な経産婦を選び、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、また婦人科的疾患についても調べた。投与対象婦人の年齢は22~42歳、平均年齢は31.9歳であり、既往妊娠回数は平均4.7回、分娩回数は平均2.3回である。

2) 投与方法

月経周期第5日より第15日まで mestranol 0.08 mg 錠を1日1錠、11日間連続投与し、さらに周期第16日より chlormadinone acetate 2 mg と mestranol 0.08 mg との合剤を1日1錠、連続10日間投与する sequential method によるのを原則とした。投与開始後はできる限り基礎体温を測定、また毎月1回は必ず受診させ、基礎体温曲線、副作用などを検査し、年2回の精密検査を行なった。

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139例、最長投与周期数は28周期、延投与周期数は1532周期である。12周期以上の投与症例数は74例、そのうち24周期以上のそれは11例である。

2) 避妊効果

実験観察期間中、投与中に避妊に失敗し妊娠した例は2例であり、したがって本剤の妊娠率は1.6 per 100 Woman years である。

妊娠のうち1例は投与第1周期の消退出血がなく silent menstruation のため、次周期の投与開始との間に10日の休薬期間を置いたことにより避妊に失敗したと考え

られ、他の1例は月経周期第5日より正確に投与を始めたにもかかわらず、妊娠の成立をみたものである。

3) 周期日数

投与中の周期日数は Fig. 2 に示すような分布となり、投与前のそれと比較してやや規則性を示すようになる。平均周期日数は29.9日であり、peak は29日に認められ、82.4%は27~32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周期数が長くなっても変化は認められない。

4) 出血が起こるまでの日数

出血が起こるまでの日数は Fig. 3 のようで投与終了後5日に出血を開始するものが最も多く、次いで6日で

Fig. 2 Length of menstrual cycles during medication

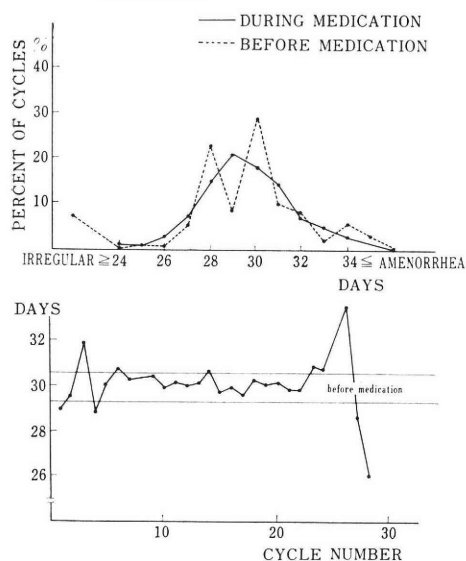
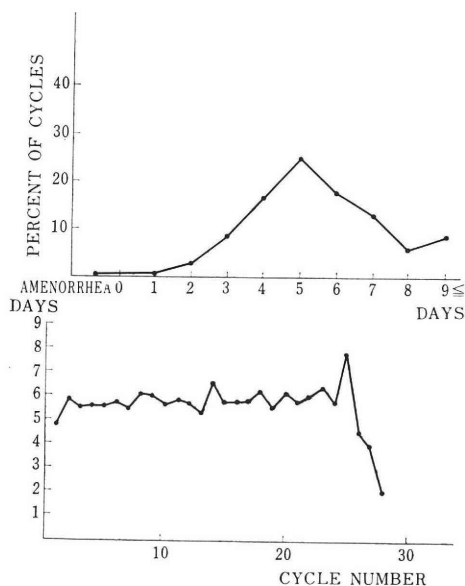


Fig. 3 Onset of menstruation time in days after the last tablet at which bleeding usually occurs

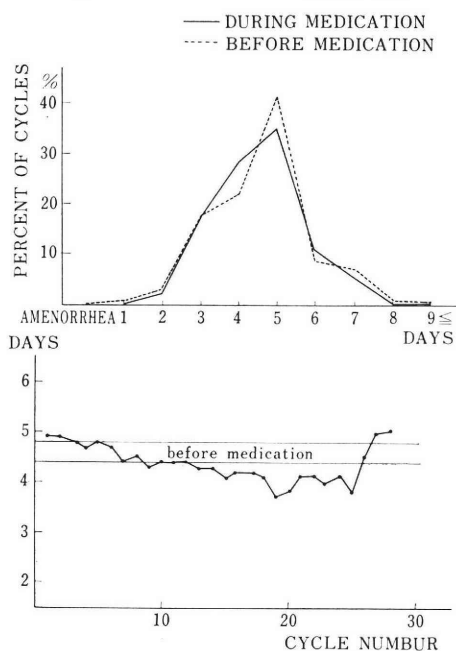


あり、平均5.5日であつた。これは19-norsteroid系の progestin と estrogen の合剤による combination pill の場合と比較して長くなる傾向にある²⁾³⁾。周期別の変動は投与周期数を長くしても出血までの日数はとくに変動はみられない。

5) 出血持続日数

Fig. 4 のように出血持続日数は投与前の月経持続日

Fig. 4 Duration of menstrual flow



数と比較してもとくに変動はみられず、平均4.6日、その peak は5日に認められ、その91.1%は3~6日であり、投与前の出血持続日数と同じ pattern を示した。このことは combination pill による場合とは明らかに相違し、combination pill にみられた出血持続日数の短縮は認められない²⁾³⁾。しかし各投与周期別の変動をみると図の様に投与周期が長くなり、投与15周期以後では持続日数は短縮する傾向にある。

6) 経血量的変化

combination pill では投与中の出血持続日数が投与前のそれと比較して短縮するのと平行して、投与中の経血量は投与前の量よりも減少する例が多いが²⁾³⁾、本剤では投与中も投与前の量と比較して変化しない症例が多い。Table 2 に示すように投与前に比べて増加例は14.4%、変化しない例は64.2%である。一方、投与前に比較

Table 2 Incidence of Breakthrough & Effect on Volume of Menstrual Flow

	Cycles	Percent
Spotting	6	0.4
Breakthrough Bleeding	16	1.0
Amenorrhea	5	0.3
Increase in Flow	220	14.4
No Change in Flow	984	64.2
Decrease in Flow	323	21.1

して出血量の減少例は21.1%である。

消退出血のみられない、いわゆる silent menstruation は1532周期中の5周期、0.3%に認められた。

このように combination pill に比べて出血持続日数の延長と経血量の増加がみられ、投与前のそれらとあまり変わらないことは本剤の投与婦人に対して心理的によい効果をあげると考えられる。

7) 破たん出血 spotting

表に示したように破たん出血、spotting は1.4%にみられ、また投与開始後の早い周期にその頻度が高い。

8) 基礎体温曲線 (BBT)

調査することができた654周期中では2相型の BBT 曲線を示す症例が最も多く72.2%に認められた。この点、既報の sequential pill の場合とは異なる⁴⁾。

しかし、S-3850錠投与でみられる2相型の BBT 曲線

は必ずしも排卵が起こったことを意味するとは限らず、ほとんどは chlormadinone acetate-estrogen 投与後2～4日目から BBT が上昇したものであり、chlormadinone acetate の thermogenic effect により⁵⁾ みかけの上で2相性を示すものが多い。そのほか高温1相型が2.6%、低温1相型が8.9%に認められ、またどの型にも属さない不定型の BBT 曲線を示すものが16.4%にみられた。

9) 自覚的副作用

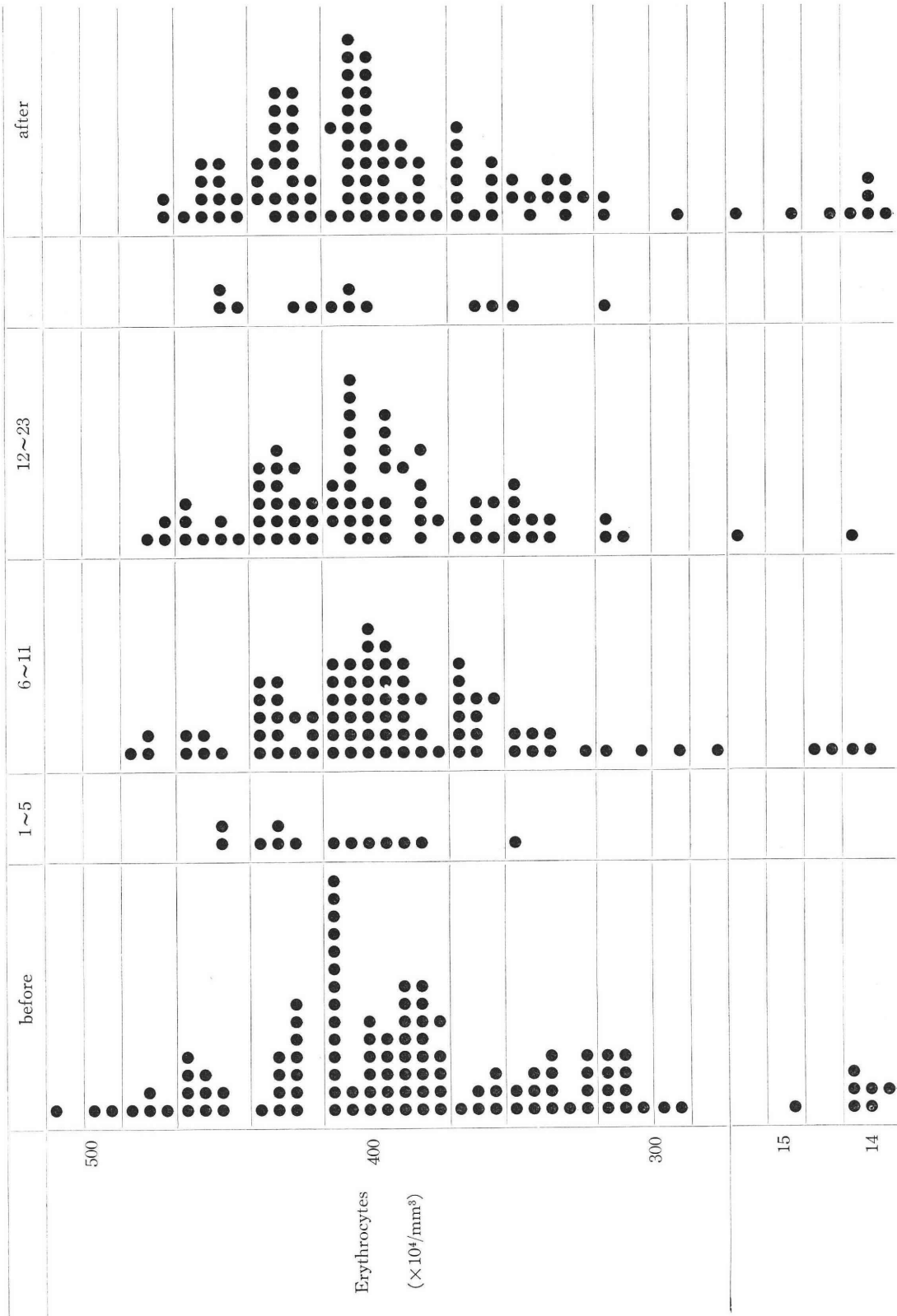
破たん出血、spotting を除外すれば投薬中にみられる自覚的副作用は Table 3 に示すように悪心、嘔吐を主とする胃腸障害が最も多い。その他の副作用としては頭痛、乳房症状、腰痛、体重の変化などである。

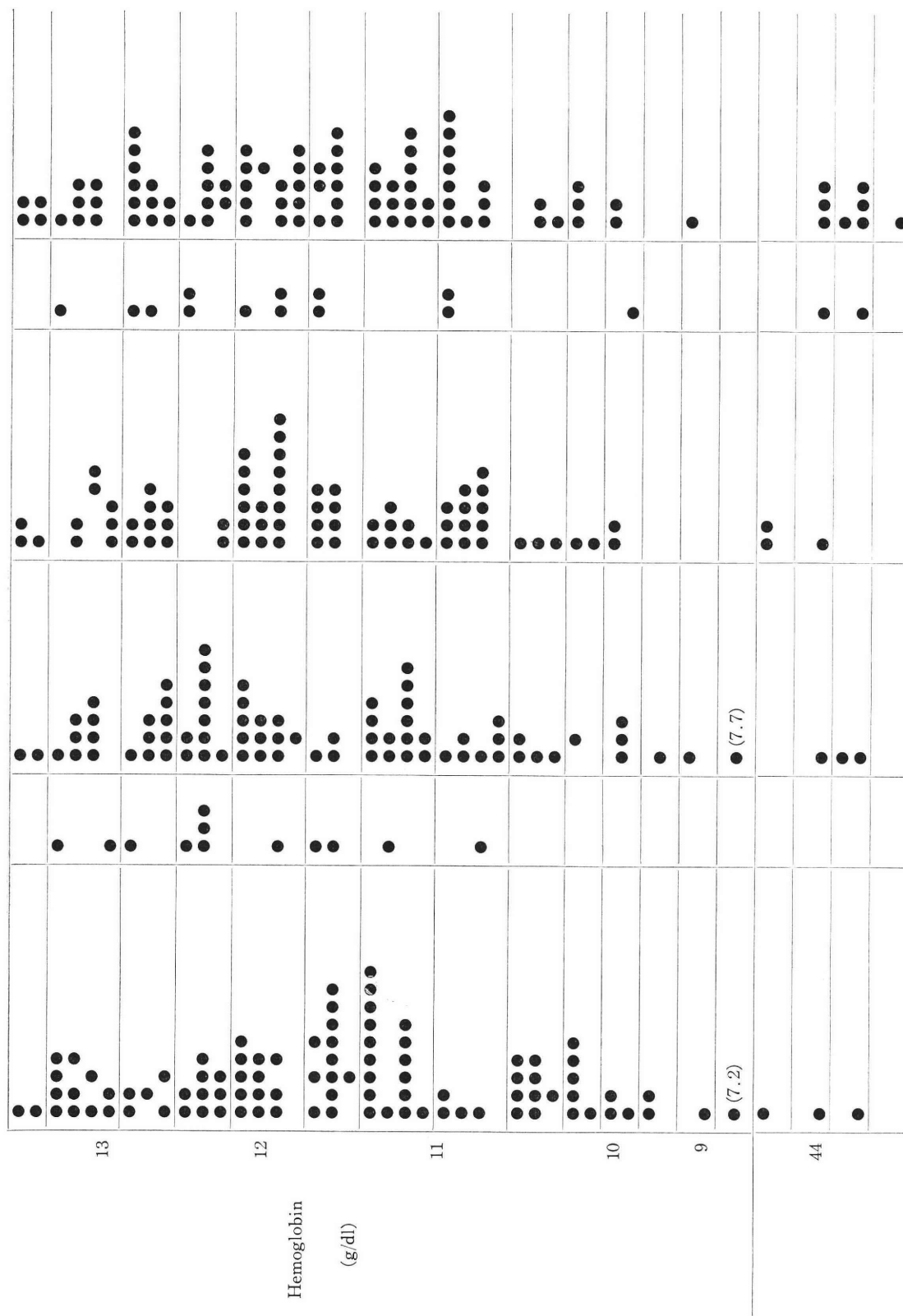
胃腸症状は表のように投薬開始後、比較的早期の第6周期までに見られる率が高い。progestin 剤の副作用の

Table 3 Side Effects

	Cycles	Percent	Cycle Number				
			1—3	4—6	7—12	3—24	25—
Vomiting	15	1.0	6	3	3	3	0
Nausea	125	8.2	63	25	23	13	1
Gastro-Intestinal Discomforts (Except Nausea & Vomiting)	17	1.1	11	2	1	3	0
Breast Discomforts	40	2.6	10	11	13	6	0
Lower Abd. Pain	37	2.4	13	7	12	5	0
Lumbago	15	1.0	7	4	3	1	0
HeadAche	119	7.7	40	29	27	21	2
Dizziness	36	2.4	15	5	12	4	0
Aggravation of Psychosomatic Complaints	53	3.5	15	11	17	10	0
Edema	20	1.3	12	4	3	1	0
Acne	4	0.3	3	0	0	1	0
General Fatigue	6	0.4	0	2	1	3	0
Cloasma	3	0.2	0	3	0	0	0
Libido Change	0	0	0	0	0	0	0
Weight Change	Gain	76	4.9	11	20	35	10
	Loss	39	2.5	1	6	18	14
Lactation Change	0	0	0	0	0	0	0
Change in Amt. of Discharge	7	0.5	1	3	3	0	0
Visual Disturbance	0	0	0	0	0	0	0
Others	27	1.8	5	6	9	7	0

Fig. 5 Blood Examination (I)





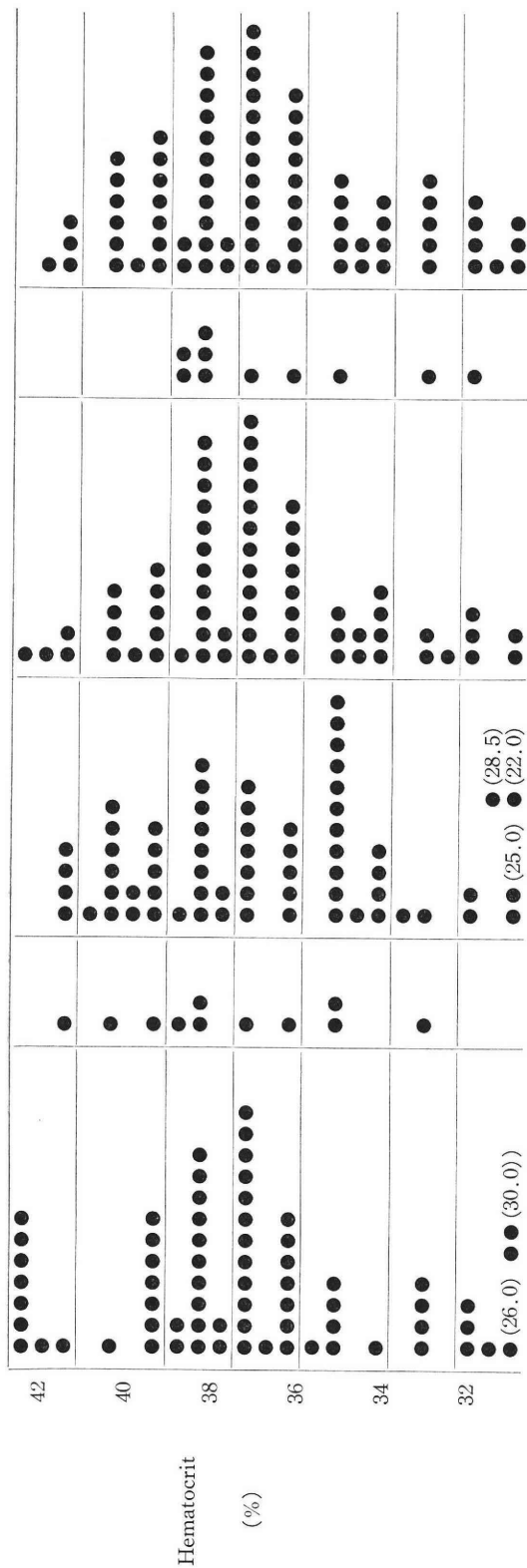
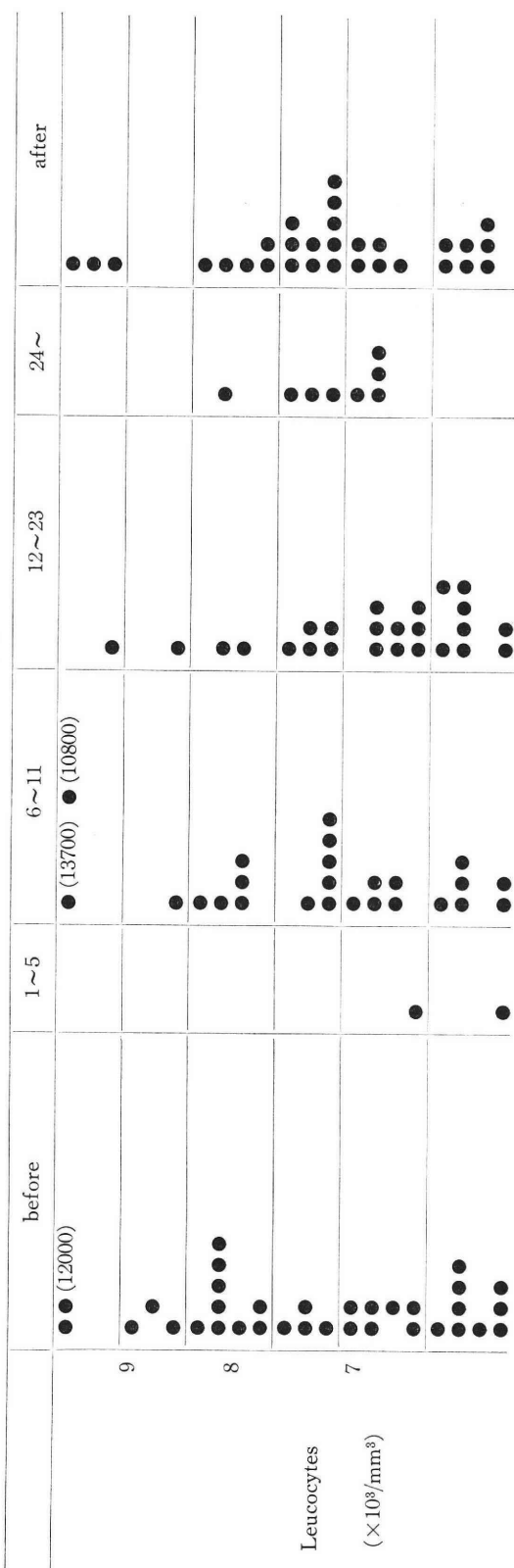


Fig. 6 Blood Examination (II)





うち胃腸障害の発生は estrogenic progestin 投与時や estrogen を添加投与した時に高く、薬剤が示す estrogenicity や estrogen の増量に関連性がある²⁾。S-3850錠の構成成分である chlormadinone acetate は non-estrogenic progestin であるから、本剤による胃腸症状はもう1つの成分である mestranol によるものである。

体重の変化は投与周期が長くなるとその発現頻度が増加する。また体重の増加例がその減少例よりも多い。

10) 投与中止例

Table 1 に示したように投与症例のすべてが投薬を中止されている。そのうち予定投与回数終了者94例を除く45例中副作用の理由で休薬したものは6例である。また2例は投薬中妊娠したので中止した。

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、投与中、および投与終了後に行なつた。なお投与中はできるかぎり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随時行なつた。

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、白血球分類、血小板数、血液凝固時間について検討した。

Fig. 5～6 に示すように赤血球数、赤血球形態、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。また薬剤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が^{30,7)}、本実験においては白血球数、好酸球数どちらも大部分が正常範囲内にあり、投与前の値と比較してとくに変化はみられなかった。

静脈血栓症の発症と関連して血小板ならびに血液凝固時間についても検討したが、検査した全例が正常範囲内にあり、投与前と比較して著変は認められなかった。

ii) 肝機能

progestin や mestranol のような合成 steroid を健康な婦人に対し、長期間投与した場合の肝への影響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ならびに尿中 bili-rubin 検査、BSP 試験、高田反応、チモール混濁試験 (T.T.T.)、硫酸亜鉛混濁試験 (ZnTT)、血清アルカリ性リン酸酵素活性測定、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)、Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT) の

血清中の活性度を測定した。

検査成績は Fig. 7～9 に示すようである。

BSP 値については45分値が6%以下を正常値とすれば、検査例76例中の4例 (5.3%) に投与中軽度の排泄障害が認められたが、ほとんどの症例は一過性と考えられ、投与継続中にすでに正常値の範囲内にもどつた。

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、投与中に正常範囲をこえて上昇したものは GOT では112例中3例 (2.7%)、GPT は112例中4例 (3.6%) であつた。これらの多くは一過性と考えられ、投与中止後はもちろん投与継続中でも正常範囲にかへつた。

黄疸指数はその正常値を6単位以下とすると40例中の9例 (22.5%) に投薬による軽度の異常上昇がみられ、投薬中止後は正常値、あるいはほぼ正常の値までかへつた。

直接、間接ビリルビン値では投薬によりとくに異常上昇を示す症例は認められなかった。

T.T.T. は4単位以下を正常値と考え、Z.T.T. は正常値の上限を12単位とすると、前者では81例中11例 (13.6%) に、後者は24例中5例 (20.8%) に投与中に軽度の異常上昇がみられたが投薬中止後はほとんどの症例が正常値の範囲内に下降した。

前述の副作用の理由で投与中止した症例のうち1例は投与第7周期の BSP 排泄値、GOT、Z.T.T. に軽度の異常上昇がみられ、第12周期には GOT が110単位、Z.T.T. が15.3単位を示したので休薬した。投与中止後これらの値は正常値に帰つた。

その他の肝機能検査ではどれも投与により異常を示す症例は認められなかった。

iii) 腎機能

尿比重、尿蛋白、尿糖および尿沈査について検討したが、とくに異常と考えられる症例はなかった。

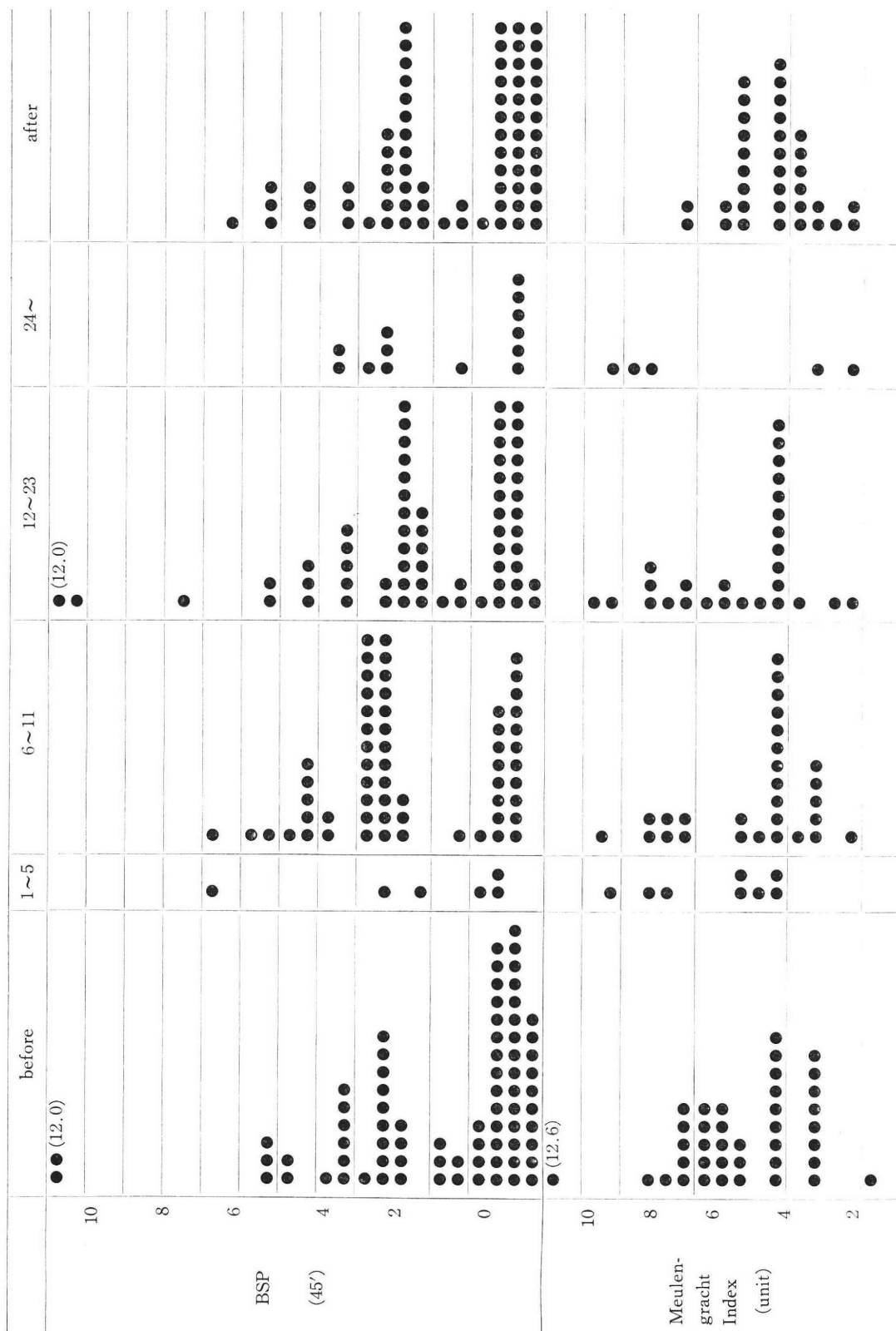
iv) 副腎皮質機能

progestin の副腎皮質機能におよぼす影響に関しての基礎的な研究については多くの報告があり⁸⁾²⁸⁻³⁰⁾、dime-thisterone や17-acetoxypregesterone 系の progestin では実験動物でその機能低下が認められている。またヒトにおいても一部の estroge-nprogestin 剤によつて副腎皮質機能の低下が報告されている³¹⁻³³⁾。

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) 排泄値について測定を行なつた。

Thorn test における好酸球数の減少率は皮質機能不

Fig. 7 Liver Function Test (I)



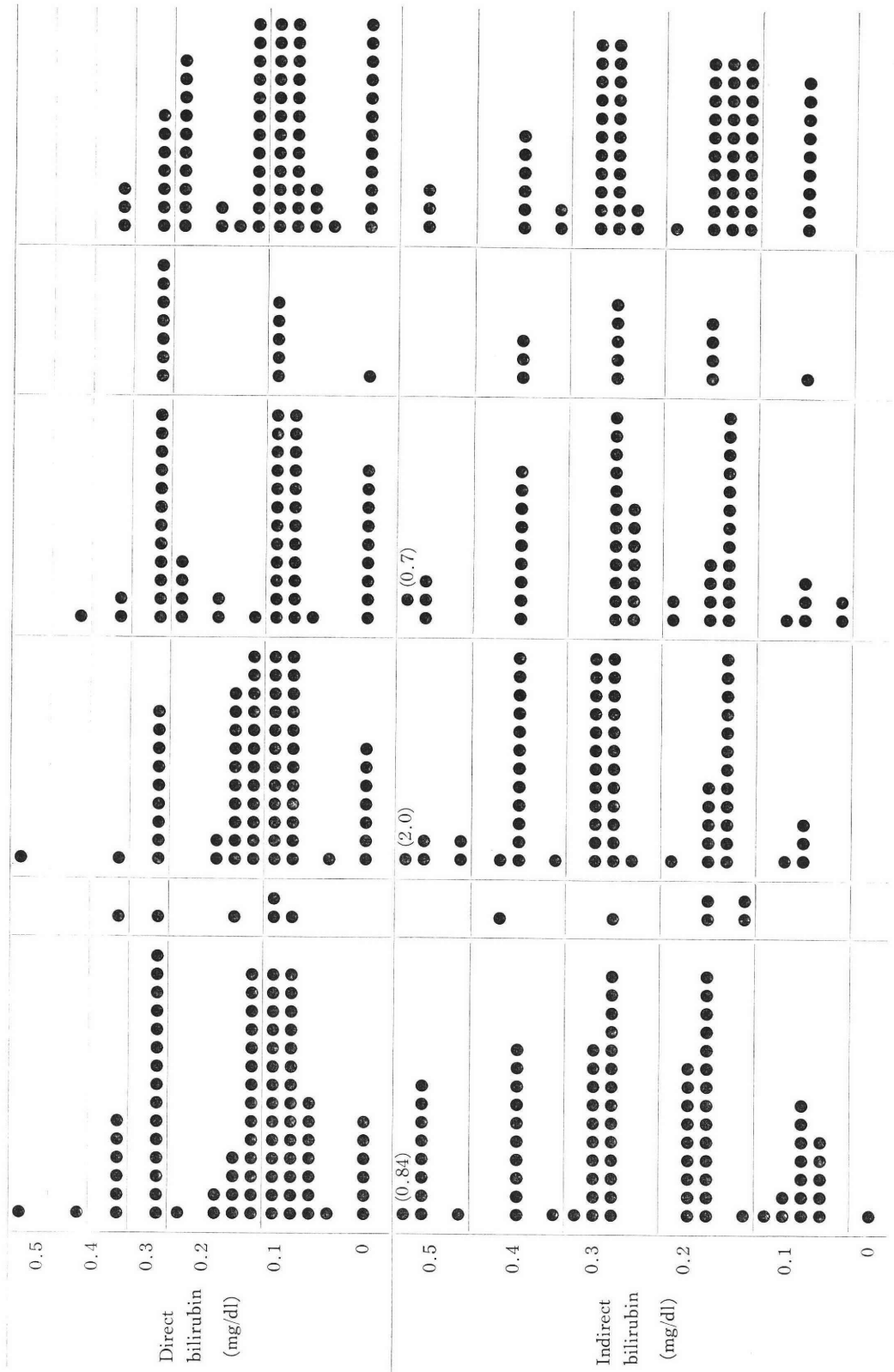
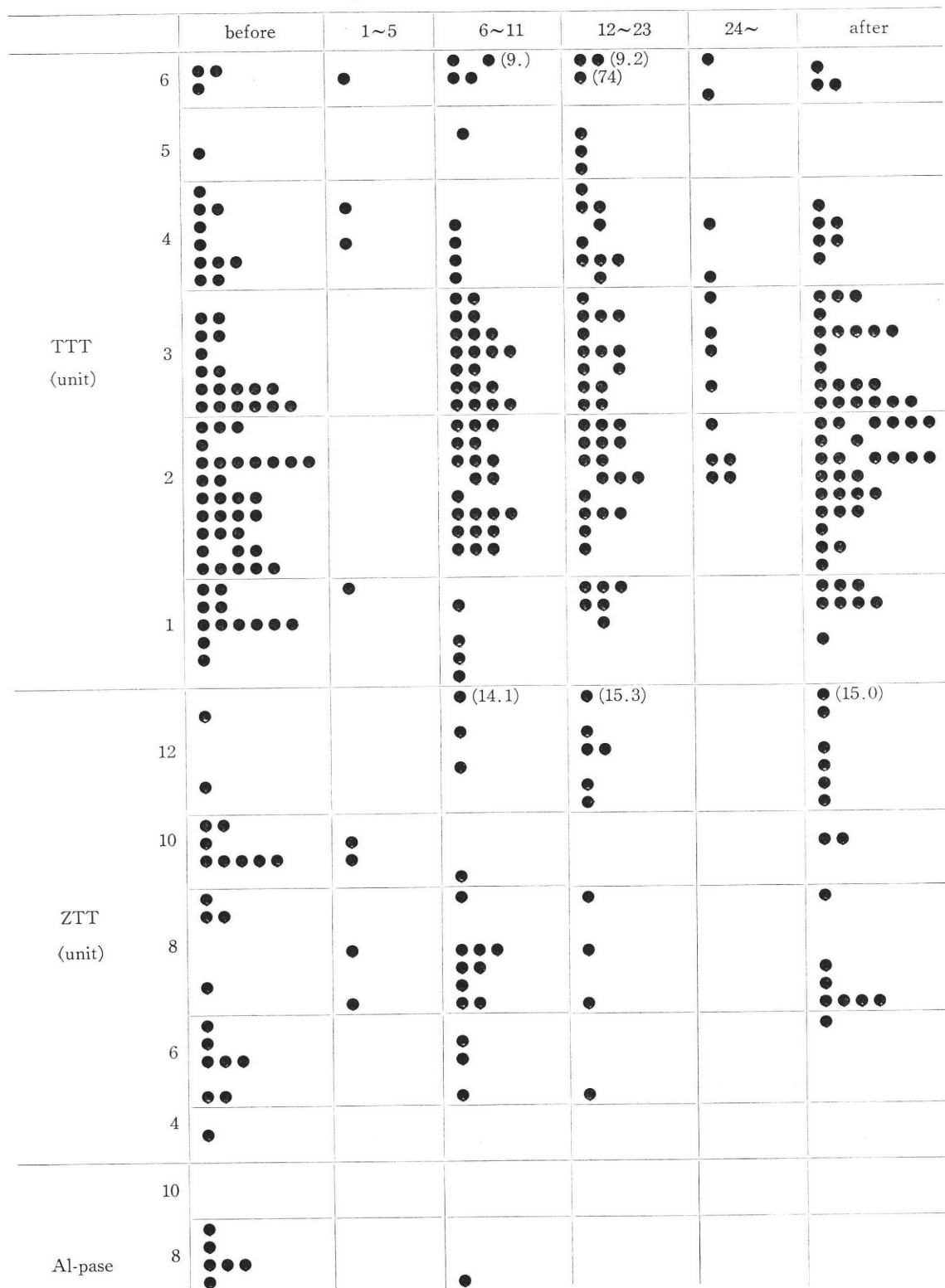
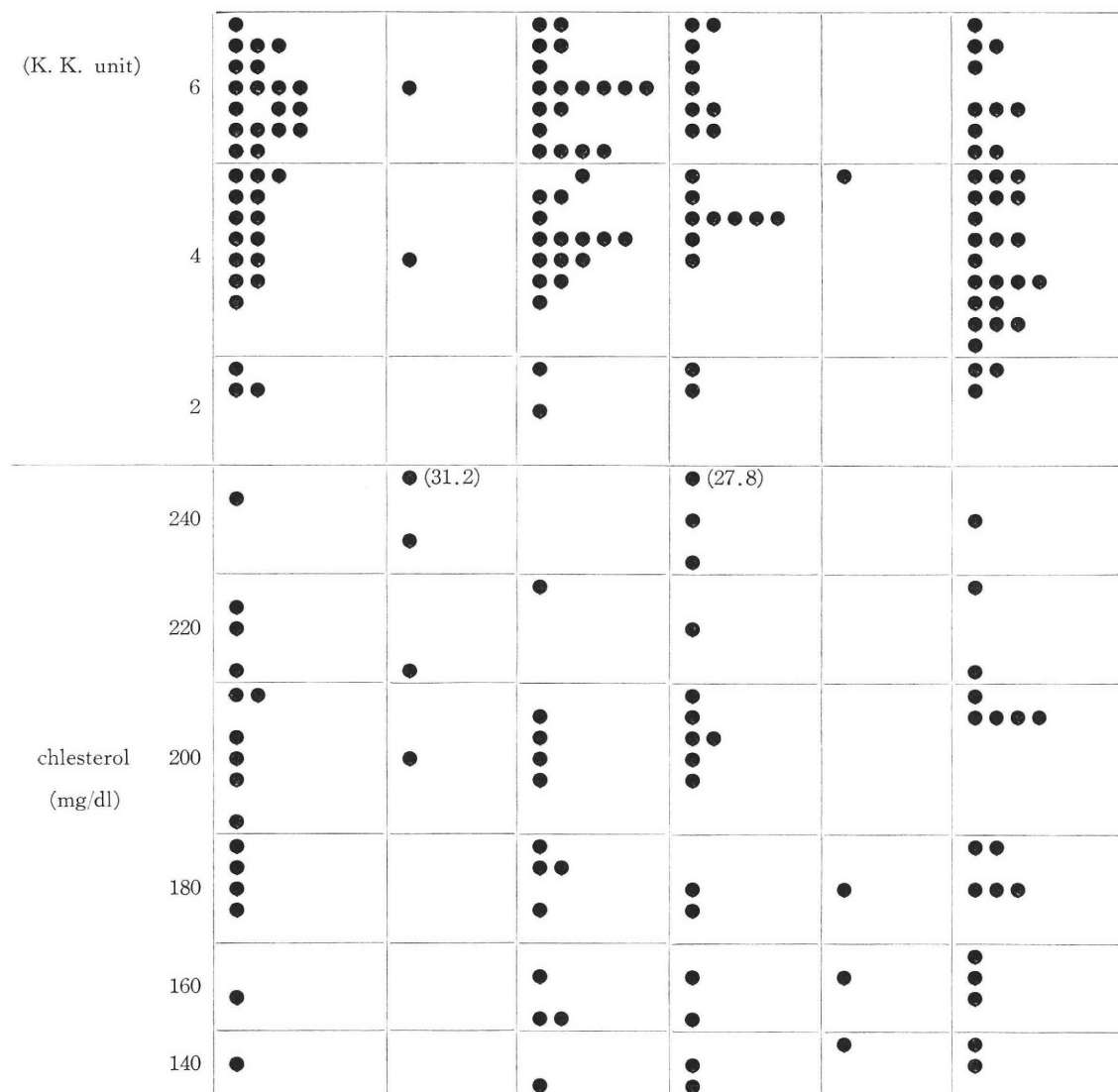


Fig. 8 Liver Function Test (II)





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53.5~90%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. 10 に示すようにどれも正常値域にある。しかし一部の症例では投与中17-KS 値が軽度低下するもの、あるいは17-OHCS 値は上昇するものがみられたが、投与終了後はこれらの症例でもほとんどが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つては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、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もに異常は認められなかった。

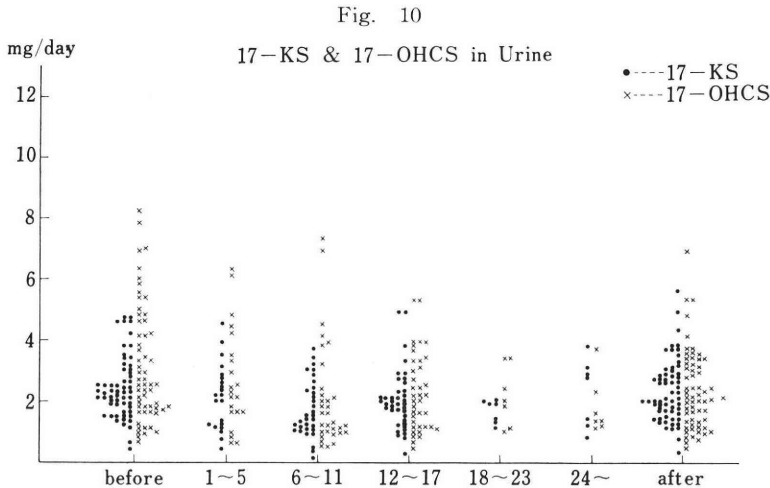
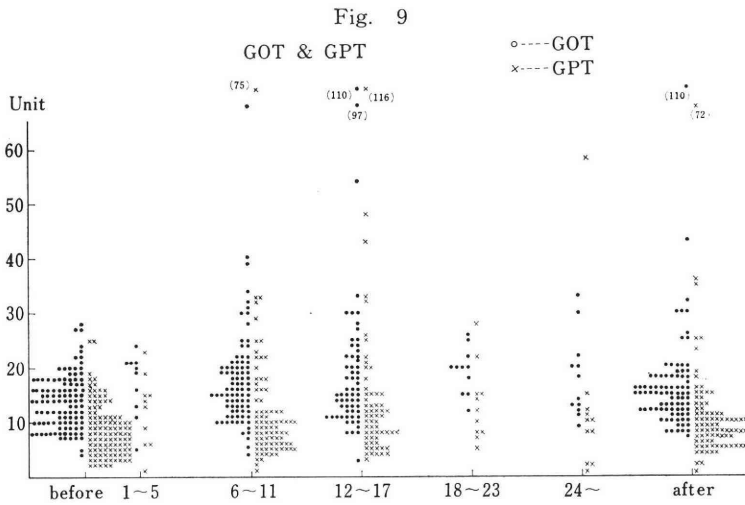
vi) 視力、視野、眼底検査

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、視野の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行なったが、異常の症例は認められなかった。

(2) 子宮内膜に対する効果

各周期について S-3850 錠投与終了後に内膜生検を行ない、子宮内膜への反応について検索した。

投与第1周期の内膜反応については Photo. 1 に示したように、腺腔は狭小となり、腺上皮の核は円形でクロマチン含有量が多い。腺腔内分泌物はなお残存している。間質には脱落膜様細胞が上皮下に連続的に出現して



いる。

投与第2周期の内服像では腺は一部狭小な腺腔を示し、腺上皮は紡錘形の核をもち、核分裂像も認められる。間質には浮腫、脱落膜様細胞、および白血球の浸潤が認められる (Photo. 2)。

さらに投与第5周期になると腺は細長く蛇行してくるが、腺腔内分泌がなお残存している。間質には脱落膜様細胞と白血球浸潤が出現し、島状に浮腫も認められる。また血管壁の薄い血管形成がみられる (Photo. 3)。

投与第7周期になると腺は大きく発育し、腺腔内分泌を著明に認めることができ、今までの腺の構造とは異なるように思われる。間質では浮腫と脱落膜様細胞が現れ、血管は前回と同様に管壁の薄いものが多い (Photo. 4)。

投与第9周期になると腺は前回と同じく大きく発育し、腺腔内分泌物が認められる。間質には島状に浮腫と

著明な脱落膜様細胞が出現してくる。腺の形態については第7周期の腺の反応と類似性がみられる (Photo. 5)。

投与第12周期になると腺には核下空腔が出現し、正常周期の17日内膜と類似性が認められるが、正常周期の17日内膜に比べて腺の数が少なくなり、次の第13周期にみられる退行性変化の過程にあるように思われる。一方、間質では pyknotic な細胞が多く出現し、今まで見られていた脱落膜様細胞が消失している。間質では浮腫が島状に出現している (Photo. 6)。

投与第13周期になると腺は小形で円形の腺腔を示し、腺腔内分泌は全く認められなくなってくる。一見、初期増殖期像のような形態を示しているが、増殖期像に比較して腺上皮の核分裂像が少ない。また間質では浮腫が島状に出現しているが、間質細胞は pyknotic となつている。

sequential pill の内膜反応に関する研究は比較的少な

く、また sequential pill では一般には combination pill と比較して正常周期に近い内膜像がえられると考えられている⁹⁾¹⁰⁾。しかし、これらの報告は chlormadinone acetate の投与期間が S-3850 錠に比べて短かいものである。S-3850錠投与による各周期ごとの内膜生検を行ない、その経過を追って観察すると、投与初期の周期では腺腔が細長く、狭小となる。投与第7～9周期前後になると腺腔は拡大され、腺腔内分泌が著明になってくる。投与周期が12周前後になると、腺上皮に核下空胞が現われ、正常周期の17日内膜によく似てくるが腺の数が少なく、退行変性の過程にあるように思われる。また間質には pyknotic な細胞が出現してくる。さらに長期投与すると腺は増殖期像に類似して小形の分泌能をもたない像に変化するが、腺上皮の核分裂像は非常に少なく、したがって腺はそれ以上发育せずに退行変性をおこすと推測される。間質でも脱落膜様細胞は消失して pyknotic な細胞が現われ、退行変性をたどると考えられる。

V. 考 案

経口投与によつても黄体ホルモン様活性の失なわれないう progestin 剤の一部にヒトにおいても強い排卵抑制作用をもつことが確認されて以来¹¹⁾、多くの種類の progestin 剤が経口避妊の目的に臨床的に応用されている。

これらの応用方法には pincus 方式とも呼ばれ、合成 estrogen と合成 progestin の合剤を月経周期5日目より20～22日間連続投与する combination 方式と、Goldzieher ら¹²⁾によつて考案された sequential 方式とがある。

sequential 方式は排卵抑制を estrogen で行ない、progestin は単に出血を調整するために最後の5日、あるいは10日間投与されるにすぎず、その避妊効果はほとんど estrogen によるということができる。

このように sequential 方式はそれ以前からの combination 方式と比較して1日の progestin の用量の減量によつて問題となる副作用を少なくし、また単価を下げる目的をも兼ねて高価な progestin を安価な合成 estrogen によつて排卵抑制作用を代行させることになる。

この方法によつて避妊効果が十分にあげられ、副作用が少ないならば正常月経周期によく似たホルモン変動よりみて理想的な避妊方法となりうると考えられる。

経口避妊剤がすぐれた避妊効果を示すことはすでに報告されている。S-3850錠によるわれわれの実験でもその妊娠率は100 Woman-years につき1.6であり、本剤と同様な sequential 方式による他剤¹⁴⁾(S-3850錠との相違は progestin の投与が最後の5日間であること)と同じ

く避妊効果は非常に高い。しかし sequential 方式は combination 方式に比較して避妊効果がやや劣り、とくに combination 方式にひきつづき行なうと妊娠率が高くなるという報告がみられる。これに反論して Goldzieher¹²⁾は620例について combination pill から sequential pill に薬剤を変更して実験を行ない、全く妊娠例は認められなかつたと述べ、さらに1000以上の cycle で18カ所における実験成績から sequential 方式による妊娠率は1.3/100 Woman-years であり、combination 方式の成績と比較して全く劣らないと報告している。

われわれの sequential 方式による妊娠率は S-3850錠では100-Woman-years につき1.6、他剤では2.1であるが¹⁴⁾、これらの中には服用忘れのため避妊に失敗したものもあり、combination pill の場合の薬剤の服用忘れにより起こつた妊娠率に関する Garcia & Pincus の報告¹²⁾と比較しても避妊効果はそれほど劣らないようにも思われる。したがって服用忘れがなければこの方式の避妊効果もさらに確実性が増すと推定される。しかし、われわれの実験結果からみて combination pill では1～3日程度の服用忘れ、または服用開始の遅れによる妊娠例は認められないから、これらの服用過誤による妊娠率は sequential pill の方が combination pill に比べて高い印象をえており、この点 combination 方式にはみられないきびしさがある。

本剤によつてもすぐれた妊娠阻止効果がえられるが、sequential 方式の薬剤による避妊機序に関しては排卵抑制作用のほかいくつかの補助的な因子が考えられるが、このことについてはすでに述べた¹⁴⁾。

本剤投与による自覚的な副作用としては多くの他の経口避妊剤と同様に悪心、嘔吐などの胃腸症状の発生率が最も高く、また同じように投与開始初期の頻度が高い。他のおもな副作用としては体重の変化、とくにその増加、破たん出血および無月経の出現である。

経口避妊剤投与中の婦人にときにみられる体重の増加や浮腫が、Layne ら¹⁴⁾の報告のように estrogen や progestin が aldosterone の分泌を増加させ、その代謝に変化をきたすことに関係するかどうかについては、なお電解質 balance との関係を解明する必要がある。

本剤による破たん出血および無月経の出現率はそれぞれ1.4%、0.3%であり、諸家の sequential pill についての報告¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾と同じ傾向が認められた。

経口避妊剤の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などが考えられる。

肝機能に関しては経口避妊剤や合成 progestin の投与によつて cholestasis と直接関連する BSP の貯溜や血

清 transaminase の上昇の報告がかなり多くみられる (2)-4) (6) (7) (17) (22) (28)。しかしその他の肝機能検査成績についての異常例はこれらに比較すると少なく、transaminase の上昇とは平行しないようである。

本剤投与中のわれわれの成績では前述のように軽度の BSP の貯溜傾向と、GOT, GPT の上昇例が認められた。本剤を始め steroid 投与時の婦人における BSP の排泄障害や血清 transaminase の上昇には大きな個体差があり、同じ薬剤の同一量でも上昇を示すものと全く変化のみられないものがあつた。

経口避妊剤による黄疸発症の報告もかなりみられるが (6) (7) (17) (18) (20) (21) (23) (26)、多くは Scandinavia 地方からのものであり、本邦婦人の場合は多数の臨床実験にもかかわらずまだ非常に少数例が報告されているにすぎない (27) (28)。

この実験においても黄疸を発症した症例は認められず、また他の経口避妊剤による黄疸の発症も認めていない。このように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る。

したがって肝機能の面からみると本剤による BSP の貯溜や血清 transaminase の上昇はほとんどの症例では薬剤の投与中止後はもちろん、投与継続中でも次第に正常値まで帰るから、それらの変化は多くの報告者が述べているように一時的な、可逆的な現象と考えられる。しかし肝疾患や黄疸発症の既往をもつ婦人には経口避妊剤の投与は好ましくない、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から (29) 高ビリルビン血症が発見された婦人への投薬も避けなければならない。

S-3850錠投与時の副腎皮質機能への影響をThorn-test、および尿中 17-KS, 17-GHCS を測定すること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。しかしどの例も正常値内の変動と考えられ、したがって本剤は副腎皮質機能には大きな影響を与えないと推測される。このことは他の 19-norsteroid 系や 17-acetoxypregnosterone 系の progestin からなる経口避妊剤投与時の諸家の報告 (2)-4) (38) (39) (37) ととも一致する。

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 (30) (40)、また脳血栓による視力障害の問題等も注目をひいているが、S-3850錠についてのわれわれの実験では血栓症の発症をみた例はなく、視力障害の症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較して異常を示した症例はみられなかった。本邦におけるこの種の血栓症に関してはわずかに松本らの報告が 1 例みられるのみであり、また FDA の報告などをみても服

用者の増加に伴って必ずしも本症は増加していないことから、既往症、体質因子などを考慮するならば、使用はさしつかえないと考えられる。

投薬中止後の性機能は多数例について詳細に検討を行ない、多くは休薬後 6 周期までに排卵周期を回復し、また妊娠の成立がみられるが、この項に関しては別稿でのべる。

VI. むすび

第 1 剤が mestranol 0.08mg、第 2 剤が chlormadinone acetate 2 mg と mestranol 0.08 mg の合成からなる S-3850錠を sequential 方式により経口避妊の目的に 139 症例、延 1,532 周期、最長 28 周期に使用して次のような結果をえた。

1) S-3850 錠投与中 2 例に妊娠の成立がみられたから、本剤の妊娠率は 1.6 pregnancy per 100 Woman-years である。このうち 1 例は服用開始が遅れて避妊に失敗したもので、正しく服用すれば本剤の避妊効果はさらに確実性を増すと考えられる。

2) 投与中の周期日数は平均 29.9 日、その peak は 29 日に認められ、82.4% は 27~32 日であり、投与前の周期日数と比較してやや規則性を示すようになる。また投与周期数が増加しても変動は認められない。

3) 出血がおこるまでの日数は平均 5.5 日、その peak は 5 日であり、72.0% は 4~7 日に認められた。また投与周期数による変動はみられない。

4) 投与中の出血持続日数は投与前と比較して変化はみられず同じ pattern を示し、平均 4.6 日、その peak は 5 日、91.1% は 3~6 日に認められた。しかし投与周期数がまして投与 15 周期以後になると出血持続日数は短縮する傾向にある。

5) 経血量は投与前の量と比較して変化しない例が最も多く 64.2% であり、一方増加例は 14.4%、減少例は 21.1% であつた。無月経は 5 周期、0.3% に認められた。

6) 出血がおこるまでの日数、出血持続日数、および経血量は 19-norsteroid 系の combination pill と比較して増加する。

7) 点状出血、破たん出血は 1.4% に認められ、投与開始後の早い周期に頻度が高い。

8) BBT 曲線は 2 相型を示すものが最も多く 72.2% に認められた。しかしこれは必ずしも排卵が起つたことを意味するものではなく、ほとんどは chlormadinone acetate の thermogenic effect によるものと考えられる。そのほか高温 1 相型が 2.6%、低温 1 相型が 8.9% をしめた。なお、16.4% に不定型の BBT 曲線がみられた。

9) 自覚的副作用は破たん出血を除くと胃腸障害が最も多く10.3%に認められ、また投与開始の第6周期までの発現率が高い。この障害は mestranol によるものであり、また投与周期数が長くなると発現率が低下するのは薬剤に対する“なれ”によるものと考えられる。

次に頻度が高いのは体重の変化であり、体重の増加例が減少例より多い。体重の増加は estrogen の電解質と水の貯溜作用によるものと考えられるが、さらに aldosterone の分泌、代謝が関与することが推測される。しかしなお、電解質 balance との関係の解明が必要である。

他の副作用の頻度は非常に少ない。

10) 肝機能検査では BSP 試験は76例中4例(5.3%)、黄疸指数は40例中9例(22.5%)、血清中の GOT は112例中3例(2.7%)、GPT は112例中4例(3.6%)、T.T.T. は81例中11例(13.6%)、また Z.T.T. は24例中5例(20.8%)に異常上昇を示す症例が認められたが、どれも軽度の上昇であり、投与中止後はもちろん継続中でもほとんどの症例が正常値に復帰した。

直接、間接ビリルビン値を始め、その他の肝機能検査値にはどれも投薬により異常を示す症例は認められなかった。

なお、黄疸発症例はみられなかった。

11) 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。

12) 副作用、臨床検査が異常を示したとの理由で投薬を中止した症例は6例であり、そのうち1例は血清 Transaminase 値の異常上昇によるもので、他の5例は破たん出血胃腸障害などによるものである。

13) 本剤投与による各周期ごとの内膜生検を投薬終了後行なったところ、投与第9周期前後までは cobmination pill と比較して生理的に近い内膜像がえられたが、投与周期が長くなり12周期前後あるいはそれ以上になると正常周期の17日内膜、さらには増殖期像に類似した腺に変化する。この腺は小形で分泌能はみられず、発育停止の所見が認められ退行性的変化をおこすと考えられる。間質においても脱落膜様細胞は次第に消失し、pyknotic な細胞が現われ退行変性をたどると推測される。

14) 副作用のため服用しなくなつたものは1例、臨床検査成績の異常の理由で休薬したものは1例である。

15) 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。

本論文の要旨は昭和41年日本産科婦人科学会臨床大会、ならびに第38回近畿産科婦人科学会総会で述べた。

S-3850錠の提供を受けたシオノギ製薬株式会社に謝意を表する。

主要文献

- 1) Goldzieher, J. W. et al.: West. J. Surg. 71: 187(1963).
- 2) 徳田源市ほか: 日不妊会誌, 13: 87(1968).
- 3) 徳田源市ほか: 日不妊会誌, 13: 352(1968).
- 4) 徳田源市ほか: 産婦進歩, 20: 391(1968).
- 5) 徳田源市: 第16回日産婦総会特別講演要旨(1964).
- 6) Larsson-Cohn, U. et al.: JAMA 193: 422(1965).
- 7) Cullberg, G. et al.: Brit. Med. J. 1: 695(1965).
- 8) 東山秀生: 産婦進歩, 17: 279(1965).
- 9) Maqueo, M. et al.: Amer. J. Obstet. Gynec. 90: 395(1964).
- 10) Goldzieher, J. W. et al.: ibid 90: 404(1964).
- 11) Rock, T. et al.: Science 124: 891(1956).
- 12) Goldzieher, J. W.: Med. Proc. 12: 320(1966).
- 13) 12) より引用.
- 14) Layne, D. S. et al.: J. Clin. Endocr. 21: 107(1961).
- 15) Goldzieher, J. W., J. M. Maas: VIth Pan American Congress of Endocrinology 1965, Mexico City.
- 16) Sawasaki, C., Y. Ashitaka: J. Jap. Obst. & Gyn. Soc., 15: 96(1968).
- 17) Eisalo, A. et al.: Brit. Med. J., 2: 426(1964).
- 18) Palva, I. P., O. O. Mustala: ibid, 2: 668(1964).
- 19) Tyler, E. T.: ibid, 2: 843(1964).
- 20) Stoll, B. A.: ibid, 1: 723(1965).
- 21) Larsson-Cohn, U.: ibid, 1: 1414(1965).
- 22) Rice-Wray, E. et al.: Amer. J. Obstet. Gynec., 93: 115(1965).
- 23) Calström, H.: Brit. Med. J., 1: 993(1965).
- 24) Boake, W. C. et al.: Ann. Int. Med., 63: 302(1965).
- 25) Baines, G. F.: Lancet, 1: 108(1965).
- 26) Ikonen, E.: Acta Obstet. Gynec. Scand., 43 (Suppl. 5) 1(1964).
- 27) 林要ほか: 日産婦誌, 18: 1461(1966).
- 28) 村上旭ほか: 京府医大誌, 77: 426(1968).
- 29) Schaffner, F.: JAMA, 198: 1019(1966).
- 30) Glenn, E. M. et al.: Metabolism, 8: 265(1959).
- 31) Edgren, R. A. et al.: Endocrinology, 65: 505(1959).
- 32) Holub, D. A. et al.: Endocrinology, 68: 173(1961).
- 33) Walser, H. C. et al.: Int. J. Fertil., 9: 189(1964).

- 34) Young, C. C. et al. : Pacific Med. Surg., 73 : 35(1965).
- 35) Besch, P. K. et al. : Metabolism, 14 : 387 (1965).
- 36) Wallach, E. D. et al. : Amer. J. Obstet. Gynec., 87 : 991(1963).
- 37) Rice-Wray, E. et al. : JAMA, 180 : 355 (1962).
- 38) Nevin, N. C. et al. : Brit. Med. J., 1 : 1586(1965).
- 39) Baines, C. F. : ibid 1 : 189(1965).
- 40) Illis, L. et al. : ibid, 2 : 1164(1965).

Clinical Evaluation of a Sequential Oral Contraceptive Agent. S-3850

**Gen-ichi Tokuda, Shusei Higashiyama,
Tadashi Obata, Minoru Amatsu,
Shiroemon Kondo, Koichiro Shinagawa,
Shugo Murata, Hironobu Sakamoto
and Tetsuo Take**

Department of Obst. & Gynec., Kyoto
Prefectural University of Medicine,
Kyoto, Japan

This report concerned of the data on the sequential Oral contraceptive use of S-3850 in 139 women for a total 1,532 cycles.

Mestranol was administered 1 daily for 11 days, beginning from the 5th day of cycle. Mixed compound of mestranol and chlormadinone was taken for 10 days immediately following the mestranol. This schedule of administration was repeated for each cycle.

In this study, the pregnancy rate of this method was 1.6 per 100 woman-years.

The cycle length in women receiving the pill was stabilized and 82.4 % of all treated cycles were 27 to 32 days long. The mean cycle length was 29.9 days of the treated group and significant difference was observed in the cycle length before and during the treatments.

The onset of withdrawal bleeding was occur-

ed 4 to 7 days in 72.0 % of the treated cycles.

The duration and the amounts of menstrual flow during the therapy showed no significant change. Continuing the therapy, however, the frequency of shortend duration and amount of bleeding tended to increase.

The most of spotting and breakthrough bleeding occurred within the early few cycles of medication.

The side effects were nausea and vomiting.

Nausea and vomiting under the treatment of this pill occurred in 9.1 % and greater in the early 3 cycles, but they gradually decreased by continuous administration. Other sideeffects were weight gain, headache, breast discomfort and aggravation of psychosomatic complaints.

Weight changes were observed in 5.0 % and increased with the continuation of medication.

Liver function tests were carried out at regular intervals and the incidence of abnormal values was compared with that of premedication.

BSP retention in 5.3 % of 76 patients, SGOT in 2.7 %, SGPT in 3.6 % of 112 patients were observed respectively.

Meulengracht's index, TTT and ZTT showed slightly abnormal but rapidly returned to normal levels after the discontinuance of medication.

In this experiment, there occurred no jaundice in any cases.

Seventeen Ketosteroid and 17-Hydroxycorticosteroid excretions in urine were evaluated at regular intervals during the treatment.

In these results, adrenal function seemed to be not changed by the administration of the pills.

There was no noticeable evidence of thrombophlebitis.

Endometrial biopsy was taken on the following days after the last tablet administration in each cycle.

It showed a physiologic pattern till 9th cycle, but showed regression of the glands and appearance of pyknotic cells in the stroma after 12th cycle. Thus the endometrial biopsy produce a picture quite different from that of the normal menstrual cycle after the long duration treatment.

Photo. 1

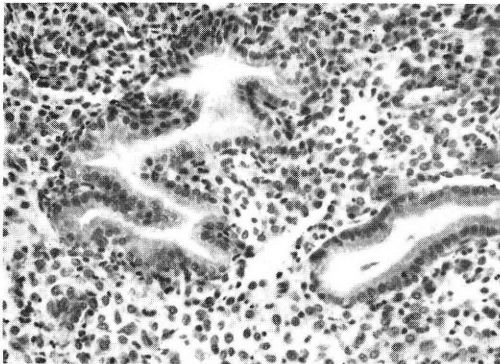


Photo. 2

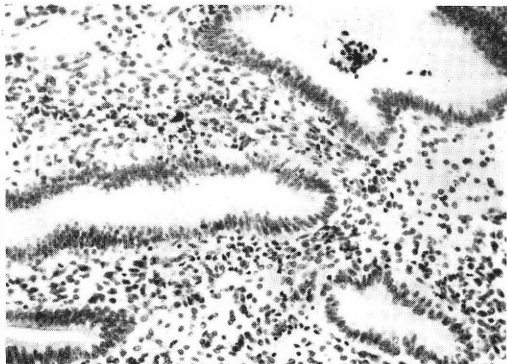


Photo. 3

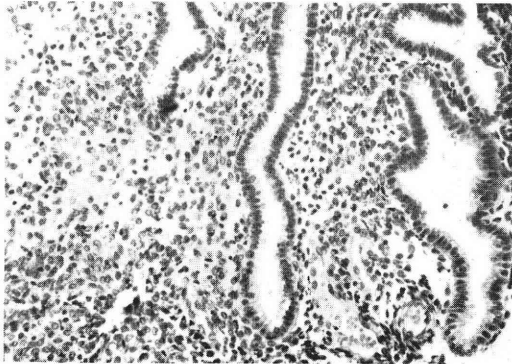


Photo. 4

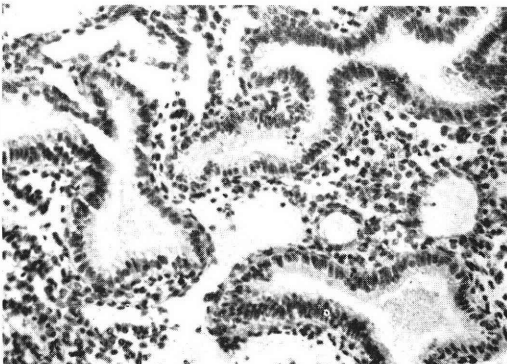


Photo. 5

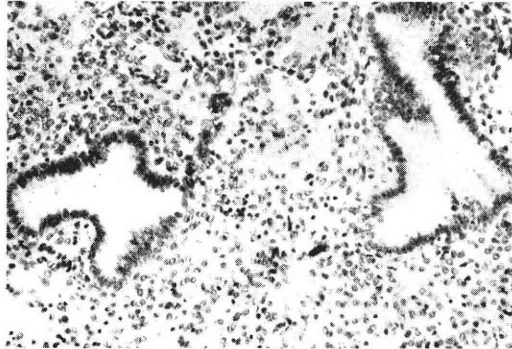


Photo. 6

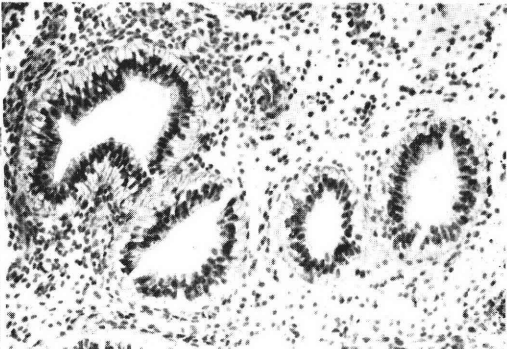


Photo. 7

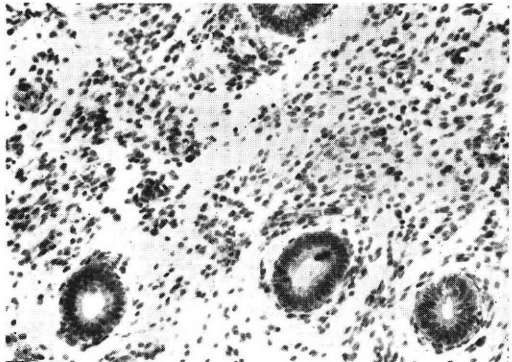


Photo. 1

Sequential chlormadinone therapy, cycle 1, biopsy on Day 26. The glands had narrow cavity in which intraluminal secretion persisted. The glandular epithelium was arranged with roundshaped and high chromatin contained nuclei. Decidua like transformation and leucocytic infiltration were generalized in stroma.

Photo. 2

Sequential chlormadinone therapy, cycle 2, biopsy on Day 26. The glands had slender and narrow cavity. The glandular epithelium was columnar and lined by spindle-shaped and ovoid-shaped nuclei with many mitosis. Decidua like transformation and edema were prominent in stroma. Leucocytic infiltration was noted.

Photo. 3

Sequential chlormadinone therapy, cycle 5, biopsy on Day 27. The glands were very tortuous and slender. Glandular secretion was mild. There were stromal edema, prominent decidua like transformation and several blood vessels with very thin wall.

Photo. 4

Sequential chlormadinone therapy, cycle 7, biopsy on Day 25. There were tortuous gland with narrow cavity. Glandular secretion was prominent. Decidua like transformation was generalized. Blood vessels with thin wall were enlarged and engorged.

Photo. 5

Sequential chlormadinone therapy, cycle 9, biopsy on Day 26. There were irregular shaped glands with glandular secretion. Prominent decidua like transformation and leucocytic infiltration were seen. Stromal edema was mild.

Photo. 6

Sequential chlormadinone therapy, cycle 12, biopsy on Day 28. There were round glands with subnuclear vacuoles and irregular nuclear arrangement. Stromal edema was mild. Stromal cells appeared to be pyknotic. Decidua like transformation was almost totally absent.

Photo. 7

Sequential chlormadinone therapy, cycle 13, biopsy on Day 27. There were sparse, small and inactive glands and no decidua like transformation. Stromal cells appeared to be pyknotic.

雌ラット性器に及ぼす副腎ステロイドホルモンの影響に関する組織学的研究

Histological Studies on the Influences of the Adrenocortical Hormones to the Female Rat Genital Organs

東邦大学医学部産婦人科教室（主任 林基之教授）

平 塚 肇

Hajime HIRATUKA

Dept. Obst. & Gynec. Toho Univ., School of Med., Tokyo, Japan

(Director: Prof. Motoyuki Hayashi)

白ネズミに Paramethasone を経口投与し、一般状態、性周期に対する影響と共に、主にその性器（子宮、卵管、卵巣）に及ぼす組織学的変化について研究した。投与方法は0.1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg/kg/day 7日間投与（一部は3日間投与）、及び発情期のみに1 mg, 5 mg, 10 mg/kg/day 7回投与の7群に分けた。組織学的に子宮では内膜上皮の萎縮様傾向、間質の萎縮及び血管狭小化等が見られ、卵管でも上皮、間質、筋層の萎縮傾向が認められ、これらの変化は投与量の増加に従い高度になる。然し卵管のPAS染色の所見からは、本剤は卵管上皮に対し機能亢進的に作用し、受精に対し好条件となり得ることがうかがわれた。卵巣では間質細胞の萎縮、間質結合組織増加、毛細管狭小化等が見られ、黄体及び顆粒膜細胞に対する影響も投与量の増加に従い強く認められた。

I. 緒 言

副腎皮質ホルモン剤は極めて広範囲の適応症に優れた効果を示すものであり、その作用は、抗炎症性、抗アレルギー性、ACTH分泌抑制及びそれを介しての下垂体-副腎皮質系の機能抑制、線維芽細胞増殖抑制、毛細管抵抗性増加作用等があるとされている。

産婦人科領域に於ても、各種の疾患に使用されて居り、その中で不妊症の治療についてみても種々の症例に応用されている。例えば卵管壁、卵管間膜、卵巣間膜、卵巣周囲等に硬化が起ると卵巣-卵管関係が不良となり不妊の原因となる。この際副腎皮質ホルモン投与は、その線維芽細胞増殖抑制作用に依り、これらの硬化現象を防ぐ様に働くと考えられ卵管不妊に対する治療法となる¹⁾。又、無排卵の治療に於ける有効機序としては副腎皮質ホルモン剤に依る副腎皮質機能の抑制が考えられる。副腎性器症候群に於いてはHydrocortisone合成障害に依り、androgenic steroidsの過剰や糖質コルチコイドの欠乏が起り、このため下垂体の機能亢進やACTH

の分泌過剰を来し、この結果更に副腎皮質のandrogenic steroids産生がうながされると言う悪循環が形成されると共に下垂体のGonadotropin産生を抑制し、直接に卵巣機能をも抑制して無排卵を来すが、この様な状態に糖質コルチコイドを投与すると、上述の悪循環が断たれ、ACTHは減少して副腎のAndrogen産生は減少し、下垂体と卵巣の抑制は解除されてGonadotropinの分泌が増加し排卵が起るとされている²⁾。

今回著者は、Wistar系成熟処女白ネズミにParamethasoneを投与、一般状態、性周期等に及ぼす変化と共に、主にその性器（子宮、卵管、卵巣）に及ぼす組織学的変化について研究を行った。

II. 実験材料および方法

実験動物は体重150～200gのWistar系成熟処女白ネズミを使用、実験期間中オリエンタル固形飼料に依って飼育した。毎日ほぼ一定の時間に小型スポイトに生理食塩水を少量とり、腔内に挿入、液を出し入れしてからス

ライドの上にひろげ、カバーガラスをかけて鏡検した。白ネズミの性周期は Long & Evans³⁾ に依ると 3～13 日、平均 5.4 日であるが、そのうち 4～6 日のものが 82 % を占め、これだけを平均すると 4.6 日である。性周期の各時期に於ける所見は次の通りである。

第Ⅰ期（発情前期 Proestrus）陰脂膏は有核上皮細胞が主体を成し、角化細胞を混ざる事はあるが、白血球は見られない。

第Ⅱ期（発情期 Oestrus）角化細胞より成る。

第Ⅲ期（発情期 Oestrus）この時期の初めに排卵が起る。陰腔には角化した層が剥脱してチーズ状のかたまりが見られ、陰脂膏は角化細胞より成る。

第Ⅳ期（発情後期 Metestrus）角化細胞に白血球がまじつて来る。

第Ⅴ期（休止期 Diestrus）多数の白血球と少数の有核上皮細胞より成る。

白ネズミの性周期については、小山・中尾⁴⁾、田所⁵⁾、江藤⁶⁾、等の分類もあるが、著者は発情前期、発情期、発情後期、休止期の 4 期に分け、毎日の陰脂膏所見より連続 3 周期以上の正常周期の認められた 119 匹の白ネズミを使用した。使用薬剤は Paramethasone で、固形飼料を水で軟かくしたものにこの粉末を混ぜて使用した。

体重 150 g 位の白ネズミの 1 日平均固形飼料摂取量は約 20 g であり、体重増加は 1 日平均約 2.7 g であつた。20 g の固形飼料を水で軟かくしたものを 1 週間投与していると、後半になつて残す様になるものが増え、この期間中の体重変化を見ると 1 日平均約 1.8 g の減少を示すが、投与終了後 4～5 日位で体重は元に戻る。性周期に対する影響はなかつた。

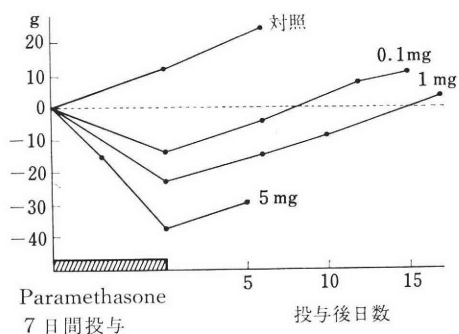
この様な体重減少を防ぐため、1 日飼料摂取量の約 $\frac{1}{3}$ を水で軟かくしたものを朝投与し、残りの量を固形飼料のまま夕方投与すると、体重減少、食欲不振等を来す事がないので（図 1、体重変化図に於ける対照群）、連日投与群では 6～10 g の固形飼料を軟かくしたものに Paramethasone を混ぜて投与すると共に、10～14 g の固形飼料をそのまま投与し 1 日量約 20 g の飼料を与える様にした。発情期のみの投与群は、固形飼料 20 g を軟かくしたものに薬剤を混ぜて投与した。

投与方法は体重 1 kg 当り 0.1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg を連続 7 日間経口投与の 4 群、（尚 5 mg, 10 mg の大量投与群では死亡例が多いので、約半数は 3 日間のみ投与した）、及び発情期のみに体重 1 kg 当り 1 mg, 5 mg, 10 mg の連続 7 回経口投与の 3 群、計 7 群に分け、連日投与群では投与終了後約 1～3 週、発情期のみの投与群では投与終了後 3～6 日目に動物を屠殺、直ちに一

表 1

	投 与 量	投与日数 又は回数	例数 () 内 は死亡数
対 照 群			45
投 与 群	連 日	0.1mg/kg	7 日
		1mg/kg	7 日
	5mg/kg	7 日	6(5)
		3 日	6(2)
	10mg/kg	7 日	4(4)
		3 日	2(1)
発 情 期	1mg/kg	7 回	5
	5mg/kg	7 回	5
	10mg/kg	7 回	5(1)

図 1 体重変化（7日間連続投与群）



側の子宮、卵管、卵巣を 10%ホルマリン固定、他側をアルコール固定とし、組織標本を作成、ヘマトキシリン・エオジン、アザン、ワンギーソン、エラスチカ・ワンギーソン、PAS 各染色を施行、その変化を追求めた。尚子宮については子宮角部の中央部に軸に平行及び垂直の 2 種類の標本を作成した。

III. 実験成績

A. 体重及びその他の変化

0.1 mg 連日投与群では殆んど全例が飼料を残さなかつたが、1 mg, 5 mg と投与量を増すにつれ残す量が多くなる。体重は減少し、連日投与群では投与量に比例し体重減少量は多くなる。投与期間中の体重減少は 0.1 mg 投与群では 1 日平均 2.1 g, 1 mg 投与群では 3.4 g であるが、投与終了後の体重は増加傾向を示し、0.1 mg 群では投与終了後 7～10 日、1 mg 群では 14～16 日で投与前の体重に復元する。5 mg, 7 日間投与群では投与 2 日目頃より飼料摂取量が減少し、投与期間中の 1 日平均体重減

少は 5.5g であり、投与終了後 5 日目では投与前に比し体重は可成り減少している。5 mg, 3 日間投与群では投与終了後 10 日目頃にはほぼ投与前の体重に復元していた。10mg 投与群は非常に大量であるため、体重減少、飼料摂取量の減少が著明で、又、下痢様症状、性器出血等を来すものが多い。この群は 7 日間投与 4 例、3 日間投与 2 例について実験を行つたが、7 日間投与群では投与 7 日目～投与終了後 8 日目の間に全例死亡した。

発情期のみに投与した群では 7 回投与後、5 mg, 10 mg 投与群では体重が投与前よりも減少したものが多かったが、体重減少は軽度で薬剤投与量と体重減少量のあいだには連日投与群におけるほどの比例関係はなかつた。1 mg 投与群では投与前後の体重は殆んど変わらず、飼料も残さないが、5 mg, 10mg 投与群では残す量が多くなるが連日投与群に比べれば少量であつた。

以上 Paramethasone 投与群の体重減少については、Paramethasone に依る直接作用と共に、間接作用として飼料摂取量の減少に依る体重減少が考えられる。

B. 性周期に及ぼす影響

連日投与群では、0.1 mg 群の場合殆んどの例に於て

投与前と同じく規則的な性周期が認められたが、一部のものでは投与後半期より投与後にかけて休止期の状態が持続し、2～3 日性周期の延長するものが見られ、投与後 7～10 日頃には正常の周期に戻つた。

1 mg 投与群でも半数以上の例に規則的な性周期が見られたが、0.1mg 群に比し不整になるものがやや多く、休止期の持続日数が長くなりそれに伴う性周期の延長がみられた。5 mg, 10 mg 投与群の内、7 日間投与群では投与後半期より、3 日間投与群では投与終了後殆んどものが不整になる。

発情期のみ投与群の内、1 mg 群ではほぼ規則的な性周期が見られたが、5 mg, 10mg 群では性周期の延長は認められず、膣脂膏で発情前期より発情期への移行が、投与前程はつきりしない例が一部に見られた。

C. 組織所見

1. 子宮

(1) 対照群：子宮上皮は単層の円柱上皮から成り、上皮細胞はやや大きい卵形の核を細胞の中心に持つている。粘膜固有層は細網組織から成り、比較的大きい球形の核を持つ多数の細胞が見られ、上皮の直下に多く、筋

表 2 子宮組織所見

			対 照 群	連 日 投 与 群			発情期投与群		
				0.1mg	1mg	5～10mg	1mg	5～10mg	
発 情 前 期	内膜上皮	空 胞 化	—	—	—	—			
		萎 縮 傾 向	—	+	+	+～++			
	間 質	浮 腫	+	±	±	±			
		細胞濃染化	—	±	+	+			
			血管狭小化	—	+	+	+		
発 情 期	内膜上皮	空 胞 化	+	+	+	±			
		萎 縮 傾 向	—	+	+	+～++			± +～++
	間 質	浮 腫	+	—	—	—			—
		細胞濃染化	—	±	+	+			+
			血管狭小化	—	++	++	++		
発 情 後 期	内膜上皮	空 胞 化	+	+	+	±			
		萎 縮 傾 向	—	+	+	+～++			
	間 質	浮 腫	±	—	—	—			
		細胞濃染化	—	±	+	+			
			血管狭小化	—	+	+			
休 止 期	内膜上皮	空 胞 化	—	—	—	—			
		萎 縮 傾 向	—	+	+	+～++			— +～++
	間 質	浮 腫	—	—	—	—			—
		細胞濃染化	—	±	+	+			+
			血管狭小化	—	±	±	+	+	

層に近づくに従い粗になる。内腔からは分岐管状腺である子宮腺が粘膜中にのびる。子宮腺は一層の低い円柱上皮からなり、その細胞は上皮細胞に似ている。

子宮は性周期の各時期に従い著しく変化する。休止期には子宮は細く、内腔は狭く上皮は遊離縁に微細なクチクラ膜をもち、発情前期の末期になると子宮には透明液がたまり、円柱上皮は立方上皮に変る。発情期の初めに子宮角のふくらみは最大に達し間質毛細血管の分布状態は密になり、次いで子宮壁が収縮しはじめると子宮上皮は再び円柱上皮に戻る。次いで細胞質に空胞化が起り上皮細胞の退化が進む。発情後期になると上皮細胞の空胞化と同時に再生が進み、休止期の初期に完全な円柱上皮になる²⁾。

(2) 実験群: 0.1mg 連日投与群では、性周期の各時期に共通の所見として内膜上皮は一見萎縮傾向を示している。即ち内膜上皮は全体として丈は短くなり穀子状を呈し、核は丸味を帯びて細胞質の中央に位置している。この変化は典型的な萎縮像とは異なるものである(図2)。

発情前期にはこのほかに間質血管の狭小化、及び軽度の間質細胞濃染濃縮化が見られ、間質の浮腫は対照に比して軽度である。発情期から発情後期にかけての内膜上皮には萎縮傾向と共に空胞化が見られ、一方間質では浮腫は消褪し密になっているが間質細胞の濃染化は発情前期と同程度であつた。間質血管の狭小化は、発情前期、発情後期に比し発情期にはやや高度に見られたが、休止期では他の時期に比し軽度であつた。

1mg 連日投与群では、内膜上皮の空胞化は発情期から発情後期にかけて対照群及び0.1mg 連日投与群と同程度に見られ、又内膜上皮の萎縮傾向が各時期に見られたが、その程度は前記群に比し同じか、やや高度であつた。間質では間質細胞の濃染濃縮化が各時期にやや高度に見られ、発情期に於ける間質血管狭小化は他の時期に比し高度であつた。

5mg, 10mg 連日投与群では内膜上皮に可成り高度の萎縮傾向が見られ、大量投与に依る障害がどうかかわれ

た。内膜上皮の空胞化は発情期、発情後期共やや減少していた。間質でも萎縮傾向が見られ、細胞濃染化、血管狭小化等の所見が見られた。

発情期のみ投与群では、投与終了後の発情期又は休止期について組織標本を作成したが、発情期の内膜上皮空胞化は連日投与群に比しはつきり認められなかった。内膜上皮の萎縮傾向は各群共、連日投与群よりやや高度であつた。間質の血管狭小化は休止期においては連日投与群より高度であつたが、発情期においては大差なかった(図3, 4)。

2. 卵管

(1) 対照群: 卵管上皮は一層の円柱上皮より成り、膨大部で最も高く、峡部では低くなる。卵管膨大部では上皮細胞は2種類あり、細胞の遊離縁に近く位置した球形ないし卵形の核と好酸性の細胞質を持った線毛を有する細胞と、線毛を欠き棍棒状の腺様の性質を持つ細胞が見られる。卵管峡部の上皮細胞は線毛を欠いている。膨大部では粘膜は管腔に突出し複雑に分枝した多くのひだを形成する。筋層は内縦走筋と外輪走筋より成り、漿膜は線維に富む結合組織で血管が豊富である²⁾。

(2) 実験群: 0.1mg 連日投与群では、投与終了後1週間前後のものに卵管上皮の軽度の萎縮がみられた(図5)。即ち卵管上皮の丈は高く、巾はやや狭くなり、核は細長くなつていて、原形質にはヘマトキシリン・エオジン染色で空胞化の出現は殆んど見られなくなつており、分泌機能不全の像が見られたが、投与後2週間のものにはこれら機能不全の像は見られず、原形質には多量の空胞化の出現が見られ、むしろ投与前より機能亢進の所見が得られた事は興味がある。間質の浮腫は対照群とほぼ同じで、萎縮傾向は間質、筋層共認められない(図6)。

1mg 連日投与群では分泌機能不全の像がやや高度に見られ、投与後1週及び2週のことを比較しても機能不全の回復所見は見られなかった。間質では浮腫は消褪し萎縮傾向が現れ、筋層の萎縮も軽度に見られた。5mg, 10mg 群では卵管上皮の萎縮傾向が更に高度になり、間

表3 卵管組織所見

	対 照 群	連 日 投 与 群					発情期投与群	
		0.1mg		1mg		5~10mg	1mg	5~10mg
		1 週 後	2 週 後	1 週 後	2 週 後			
卵管上皮萎縮	—	+	—	+	+	++	+	++
間 質	浮腫	±	±	—	—	—	—	—
	萎縮	—	—	+	+	++	+	++
筋 層 萎 縮	—	—	—	±	±	+	+	++

質及び筋層の変化も前記投与群に比し高度になっている。

発情期投与群でも投与量に比例し、卵管上皮、間質、筋層の萎縮傾向が増加し、とくに10mg 群では卵管上皮の高度の萎縮が見られた(図7)。

表 4 卵管上皮 PAS 陽性物質(連日投与群)

	対照群	0.1mg		1mg	
		1 週後	2 週後	1 週後	2 週後
発情期	+	+	＋～＋	+	+
休止期	±	+	＋～＋	+	±

PAS 陽性物質は、対照群では発情前期に主として峡部寄りの卵管上皮内腔側及び一部卵管腔内に認められるが、発情期になるにつれ PAS 陽性物質は峡部よりもむしろ膨大部に多く見られる傾向にある(図8)。更に発情後期になるに及び PAS 陽性物質は発情期よりもやや増量し、主として膨大部に認められる。休止期には全般に PAS 陽性物質の出現は軽度である。

以上の事から、卵管は組織学的には周期性変化が殆んどないとされているが、PAS 陽性物質の出現部位及び出現量から卵管にある程度の周期に依る変動がある様に思われる。尚この PAS 陽性物質は発情前期に於て子宮内膜上皮には殆んど認められないので、発情前期に卵管峡部に見られる PAS 陽性物質は子宮内膜上皮より移行したものではなく、主として卵管上皮より分泌された事が推定される。

0.1mg 連日投与群で、投与1週後発情期に於ける卵管上皮の PAS 陽性物質は対照群のそれに比して殆んど変化がないが、2週後のそれではやや増加の傾向にある。一方休止期では、1週後では対照群に比し PAS 陽

性物質は多く、2週後では1週後のものより更に増加の傾向にある。以上の事は、0.1mg 群では対照群に比して卵管上皮の分泌機能がむしろ高まっている傾向にある事を示していると言える。

1mg 連日投与群では、休止期の卵管峡部に近い膨大部に於て、1週後では対照群に比し PAS 陽性物質は増加しているが、2週後では0.1mg 群と異なりむしろ減少している。発情期では、卵管峡部に近い膨大部に於ける PAS 陽性物質は、1週後、2週後共に対照群に比しほぼ同程度、一部のものに於てやや増加の傾向も見られた(図9)。

0.1mg 連日投与群では投与前の体重に回復するのは7～10日であるので、投与後1週間に見られた卵管上皮の軽度の萎縮は飢餓に依る変化であるかも知れない。投与後2週間にはむしろ機能亢進の所見が見られた事は PAS 陽性物質の変動状態と一致し、Paramethasone の卵管上皮に対する作用はむしろ機能亢進的に作用する事がうかがわれる。

1mg 連日投与群では体重回復に14～16日を要し、投与後1週間、2週間には0.1mg 群に比してやや高度の萎縮像が見られている事はやはり広い意味の飢餓に依る変化と考えられる。然しこの様な状態に於ても尚 PAS 陽性物質の出現度より見ると、機能は亢進の様相を示していると言える。

3. 卵巣

(1) 対照群：卵巣の最外層には一層の立方上皮である胚上皮があり、その下に線維性結合組織が密に集った白膜があり、白膜の内側には卵胞や黄体を含む皮質がある。原始卵胞は白膜の直下に、更に発達したものは皮質の深部に、胞状卵胞は再び表面に位置する。皮質の内側には線維性結合組織の集りである髄質が見られ、卵巣門が

表 5 卵 巣 組 織 所 見

		対 照 群	連 日 投 与 群			発情期投与群	
			0.1mg	1mg	5~10mg	1mg	5~10mg
間 質 細 胞	増 生	±	+	±	±	±	±
	萎 縮	—	—	+	++	+	++~+++
毛 細 管 拡 張 充 血		+	+	—	—	—	—
血 管 壁 強 固		±	+	+	+	+	+
結 合 織 間 浮 腫		+	±	—	—	—	—
黄 体 細 胞	萎 縮	—	±	+	+	+	++
	変 性	—	±	+	++	+	++
顆 粒 膜 細 胞 萎 縮		—	—	±	±	±	+

ら入った血管や神経に富む(図10)。

卵胞が発育し排卵が近づくと卵丘と顆粒層の間に卵胞液が滲透し、卵丘は卵胞腔中に浮遊する。排卵直前になると卵丘細胞は肥大し、薄くなった卵胞壁が破裂して、卵は卵丘細胞と卵胞液を伴って卵巣腔に出る。排卵後顆粒膜細胞は大形の多面体となり、明らかな核小体の見られる大きな球形の核と、やや空胞化したエオジン好性の細胞質を持ったルテイン細胞となる⁷⁾。

(2) 実験群: 0.1mg 連日投与群で投与終了1週間後では対照群に比し結合織間の浮腫はやや減少しているため結合織が密になっているが(図11), 2週間後では浮腫減少の傾向が強まり、一見結合織増加の様相を示している(図12)。間質細胞は対照群に比しやや増生しており、間質細胞個々の萎縮は見られない。間質毛細管は対照群と同様拡張、充血しているが、血管壁は血管壁筋細胞束間の浮腫減少のためか密になり、一見強固になっている(図13)。黄体細胞は全体として軽度の萎縮傾向を示しており、一部黄体に於ては黄体周辺部に軽度の空胞変性化傾向が見られた。顆粒膜細胞にはこれらの変化を認めがたい。

1mg 連日投与群では間質細胞の増生はやや減少し、萎縮傾向が見られ細胞配列は密になっている。間質毛細管は狭小化し、血管壁は0.1mg 群と同様一見強固になっている。間質結合織は浮腫減少のため一見増生している様に見られるが、その程度は0.1mg 群に比し高度である。黄体では萎縮傾向が強まり、又顆粒膜細胞にも軽度萎縮が見られた。

5mg, 10mg 連日投与群では、間質細胞増生は1mg 群と同程度であるが萎縮はより高度に見られた。毛細管は狭小化し、血管壁は密で強固である。黄体細胞では萎縮及び高度の変性傾向が見られ、大量投与に依る障害がうかがわれた。

発情期投与群でも連日投与群と同様に投与量の増加に従い変化が高度に現われた。間質毛細管は狭小化し、血管壁は強固である。間質細胞増生はあまり見られないが、萎縮は特に10mg 群に著明で、核は萎縮し金平糖状を呈し、細胞質には空胞化が著明に見られる。結合織間の浮腫はない。黄体の萎縮、変性も10mg 群では著明に見られ、顆粒膜細胞の萎縮も他の群より強く見られた(図14)。

4. 飢餓状態時の性器組織所見

Paramethasone 投与群の組織所見は以上の様であるが、5mg 以上の連日投与群では食欲不振、体重減少等全身状態不良となるので、その様な時の組織学的変化を見るために、一応5mg 連日投与群に於ける程度の体重減少を起させた白ネズミについて同様組織標本を作成し組織学的変化を追求した。

即ち体重170~200g の白ネズミを使用、1日当りの飼

料投与量を最初4g 位から始め、以後徐々に減少させ約1週間で30~35g の体重減少を起させた。

子宮では全体として萎縮傾向が認められた。Paramethasone 投与群での内膜上皮は全体として丈は低くなり核は丸味を帯びているが、本群での内膜上皮は矢張り萎縮傾向を示し、細胞の丈は高くなり巾はせまく、核は濃縮傾向にありヘマトキシリン・エオジン染色で濃染し、Paramethasone 投与群とは明らかな差異を示している(図15)。

卵管、卵巢でも全体として軽度の萎縮傾向が見られたが、卵巢では結合織の増生はなく、間質毛細管の拡張、充血は軽度で、黄体、顆粒膜細胞には異常を認めなかった(図16)。

5. 副腎

(1) 対照群: 副腎の表面は結合織の被膜でおおわれ、実質は皮質と髄質から成る。皮質は外層の球状帯(比較的大きな核とやや塩基好性の細胞質をもっている)、束状帯(細胞はより大きく、放射状に配列して居り核は球形で大きくルテイン細胞に似る)、網状帯(細胞はやや小さく核及び細胞質は染色性が強い)の3層より成り、髄質は結合織線維網の間にクローム親和細胞である髄質細胞が集つたものである⁷⁾。

(2) 実験群: 1mg 連日投与群について副腎の組織学的変化をしらべたが、所見として束・網状帯細胞の萎縮、細胞配列の乱れ等が見られた。

IV. 総括並びに考按

副腎皮質ホルモンとラット性器系との関係についての報告は種々あるが、B. B. Blivaiss⁸⁾等は Cortisone 投与に依る未熟雌ラットの性器発育について報告している。即ちラットは生後約2カ月で発情期に達し、性腺は成熟し、性器は発達して生殖を営みうる状態になるが、生後23日目の未熟雌ラットに毎日1mg の Cortisone acetate を2~4週間注射し、体重、副腎、胸腺の重量の減少を見ている。然し卵巢、子宮の重量は一般に増加して居り、卵巢重量の増大は卵胞の増加と内腔の拡大に依るとしている。この事は Cortisone は ACTH 惹いては副腎性ステロイドの産生を抑制し、Pituitary Gonadotropin の産生を促すためであるとし、Cortisone 処置動物の下垂体を未熟ラットに注射すると卵巢が肥大し、これに依り Gonadotropic action が大である事がわかると述べている。

西田⁹⁾は生後38日目前後の体重平均40g の雌ラットに Cortisol acetate を投与、適当量の Cortisol 投与は体重を増加させるとしている。又卵巢についても重量増加を見て居り、これは Cortisol の卵巢に対する直接的刺激

作用、或いは卵巣の Gonadotropin に対する反応性の増大、下垂体に於ける内因性 Gonadotropin の分泌亢進のいずれかとみなされるとしている。一方 Stress の加った場合等に ACTH 分泌が増加すると他の Gonadotropin や Growth hormone 等の分泌が低下すると言う、いわゆる“Shift in pituitary hormone formation”(下垂体性ホルモン生成の移動)の現象が見られる事より、Cortisol を投与した場合その feed back 作用に依り下垂体性 ACTH が減少し、次いで Gonadotropin 生成が増加してこの様な結果を生ずるとしている。

一方成熟雌ラットについては、倉地¹⁰⁾は体重150~200 g のラットに Prednisolone 0.5~1 mg を連日投与すると性周期が投与開始後2週間位から非発情を示すものが大部分となり、その非発情は投与期間中持続すると言ひ、この状態は個体の Estrogen 分泌が減少しているため、Glucocorticoid が子宮及び陰に対する Estrogen の作用及び卵巣に対する Gonadotropin の作用に影響して起るものではなく、Glucocorticoid が下垂体からの LH の放出障害をもたらす事に最も大きな因子があるとしている。Estradiol-17 β , 1 μ g を去勢ラットに連日投与し連続発情状態にしたものに Prednisolone 1 mg を長期投与した場合には性周期の抑制は起っていない。

著者の成績では0.1 mg 連日投与群で一部のもので投与後半期より投与後にかけてやや性周期が延長したが、大部分の例では投与前の規則的な周期が認められた。然し1 mg, 5 mg と投与量を増すにつれ性周期が不整になり、発情期の認められないものが増加する。

又倉地は子宮、卵巣、副腎に対する影響として、子宮重量は正常ラットの休止期と同じく小さく、又組織像でも内膜上皮は休止期と同様の所見を呈し、Estrogen 活性を認めないと言っている。副腎重量は小さく、卵巣重量は大であるが、これは下垂体からの FSH 分泌亢進効果を示しているとしている。

著者の Paramethasone 投与の子宮組織像は、性周期に関係なく内膜上皮の萎縮傾向が見られ、投与量を増すにつれ萎縮傾向は強く見られた。

野口等⁴⁹⁾は、体重300~500g の成熟非妊雌モルモットを使用、子宮を0.5 cm の幅に部分切除、卵管形成術に於ける吻合術にならい、端々吻合術を施行、術後0.1 mg の Paramethasone を投与、術後3, 5, 7日目に吻合部の組織標本を作成、ワンギーソン染色にて副腎皮質ホルモン投与群では対照群に比し線維の増加は軽度であるのを見ている。

卵巣に対する Glucocorticoid の影響として松本等¹¹⁾は、成熟雌ラットに Prednisolone 1日1回0.5 mg 6

日間、1 mg 25日間投与した際、萎縮せる黄体に変性像が見られ、この変性は Gonadotropin の異常に依つては起らないと考えられるので、Glucocorticoid に依る直接作用であり、その結果 Estrogen 分泌を減少させる可能性は否定出来ないとしている。

著者の成績では、0.1 mg 連日投与群で結合織間浮腫減少のため一見結合織増加の様相を示し、又黄体細胞に軽度の萎縮傾向が見られたが、顆粒膜細胞には変化はなかつた。然し1 mg 以上の投与群になると黄体の変性傾向が見られ、5 mg, 10mg 群では高度になつた。発情期投与群でも、10mg 群では間質細胞及び黄体の萎縮傾向が著明に見られ、顆粒膜細胞にも他の群より強い萎縮所見が見られた。

高杉¹²⁾は連続発情及び連続非発情ネズミに対する副腎皮質ホルモンの効果を報告している。連続発情ネズミでは子宮は肥大、卵巣は cystic な大卵胞を含む種々の大きさの卵胞と肥厚した間質細胞群とから成り黄体は存在しない。又連続非発情ネズミでは、子宮は細く上皮も低く、卵巣は未熟のままであり、原始卵胞が極めて小さな卵胞のみから成り、間質の肥厚や黄体形成、排卵は起らない。この連続発情ネズミに Cortisone acetate を1日5 mg, 連日10日間注射しても、卵巣は卵胞ばかりで少しも刺激効果が見られないが、Mineral corticoid である Deoxycorticosterone acetate を1日5 mg 連日10日間投与すると、処理動物の約半数に顕著な黄体形成が認められた。一方非発情ネズミでは Cortisone acetate, DOCA の処理に依つて卵巣には何等見るべき変化は起らなかつた。この様に連続発情及び連続非発情ネズミを使つて始めて副腎皮質ホルモン(特に Mineral corticoid)と下垂体前葉の性腺刺激ホルモンの放出との関連性がわかると述べている。

妊娠ラットに対する副腎皮質ホルモンの関係については多くの報告¹³⁻²⁴⁾があり、1954年 M. E. Davis 等²⁵⁾は妊娠中のラット及び副腎剔除ラットに Cortisone acetate を投与、妊娠第1週に副腎剔除を行つたラットでは全例、又第3週に副腎剔除を行つたラットでは1例を除き皆流産したが、毎日2 mg の Cortisone acetate を投与すると26例の副腎剔除例中25例迄が妊娠を持続したと報告している。又その中で連日3 mg の Cortisone acetate を投与した場合、正常妊娠ラットでは普通に妊娠を持続したが体重増加量の減少が見られ、仔は可成りの死亡率を示した。1日2 mg の Cortisone acetate でも仔の死亡率は可成り高かつたが、仔の体重には変化がなかつた。1 mg 投与群では体重増加にも変化を来さず、又仔の死亡率も低く、仔の体重、副腎の重量にも変化はなかつた。又副腎剔除を行つたラットの仔の副腎は著明に肥

大していたと報告している。

同様の報告を1957年 Christianson 等²⁶⁾も行つて居り、この様な特殊な条件の下では仔でも副腎皮質ホルモンの分泌が行われると考えられ、この様な副腎の肥大は仔の下垂体に起因するものとしている。

H. D. Gothe²⁷⁾ は妊娠中のラットに毎日 0.05~0.08 mg の Prednison を投与した場合に生れた仔は發育障害が認められ、生後6週でも大きさ、体重等は正常ラットの半分位であり、これらの成長抑制は Cortisone の新陳代謝への直接的影響に依ると報告している。

一般に副腎、而も皮質を剔除すれば動物は必ず死亡すると言われて居り、白ネズミの生存日数は2~18日位であるとの報告³¹⁻³⁸⁾が多い。この場合副腎皮質ホルモン以外のものを投与しても生命は救い得ない³⁹⁾。副腎剔除に依りラット性器は萎縮し発情が停止される^{34,40-42)}。Martin⁴³⁾ はこの時下垂体エキスを投与すれば卵胞は成熟し、発情を再開させるのを見、Corey & Britton⁴⁴⁾ は副腎剔除後は下垂体が Gonadotropin 少くとも FSH を形成し得ないためとしている。副腎剔除妊娠ラットは非妊娠ラットより長生きするとされている^{42,45)}、これは妊娠時の副腎は非妊娠時に比し著しく機能亢進状態にあるためとされている。

笹野等³⁰⁾は、Wistar 系ラットに Hydrocortisone 10 mg/kg, Dexamethasone 0.25mg/kg, Paramethasone 0.5mg/kg を5日、1週、2週及び5週間に亘つて注射し各群に副腎萎縮を見ている。即ち萎縮は Dexamethasone に最も強く、Paramethasone がこれに次ぎ、Hydrocortisone は最も軽い。Dexamethasone では5~7日の投与に依り、束-網状帯に明らかな萎縮傾向が現れ、変化は2~3週の投与で著しく、網状帯の部分に皮質細胞の変性壊死が目立ち、5週ではこの部に線維化が認められたが、Paramethasone 投与群では線維化に至る様な強い障害はなかつた。

著者の場合でも、Paramethasone 1mg/kg 7日間投与群で束-網状帯の萎縮、細胞配列の乱れ等が見られた。

胎盤に対する影響としては、W. R. Blackburn²⁸⁾等は妊娠5日目から5mg の Prednisolone を投与し、胎盤組織の形態的变化を認めている。即ち妊娠15日目ですでに著明な脱落膜化形成の障害、及び脱落膜、junctional zone のグリコーゲン減少があり、又トロホプラスト増殖抑制、Syncytium 細胞の“未熟様”変化を来すとし、この様な変化は胎盤機能を障害し、子宮内胎仔死亡を増加させると言っている。又ラットの全身的变化として体重減少が認められ、妊娠11日目頃から体重増加が減少し、18日目では妊娠第1日目の体重以下に減少したのを見ている。その他性器、消化器出血等も観察された

としている。

神津⁵⁰⁾はラットを使用、Paramethasone を2.5mg~0.125mg/kg/day の5投与量に分け、妊娠確認日より連日経口投与し、胎仔及び胎盤の發育に及ぼす影響を組織及び組織化学的に検討している。投与量の増加に従い妊娠中期より胎仔、胎盤重量の増加が抑制され、末期では著明となる。胎仔吸収も妊娠日数が増すにつれ高率になる。卵着床前の子宮内膜は萎縮傾向が強く、胎盤ではトロホプラスト細胞の変性と發育障害を起し、大量投与群では妊娠後期から末期の胎盤に組織学的に老化が早まっているとしている。

伴等²⁹⁾は妊娠家兔に Cortisone を投与、胎盤の組織的变化として、変性、壊死像、出血、血腫形成等を認めている。

非妊娠ラットの体重変化について笹野³⁰⁾は体重130~150g の Wistar 系のラットを使用、Hydrocortisone 1日10mg/kg 投与では対照に比し同等か或いは僅かに劣る程度の体重増加であるが、Paramethasone 0.5mg/kg, Dexamethasone 0.25mg/kg 群では体重増加の傾向に乏しく、しばしば実験当初から殆んど動かず、時には減少する事があり、これに応じて体毛を始め一般状態に生氣がなく、投与が長期に亘る時は斃死すると言っている。

著者の成績でも、例えば連日投与0.1mg, 1mg 群では投与期間中体重減少を来し、体重が投与前と同じになるのは投与終了後0.1mg 群で7~10日、1mg 群で14~16日であつた。投与量を増加すれば体重減少量も大で、それに従い一般状態に生氣がなくなってくる。

不妊症の原因の一つに卵管因子があるが、受精卵の卵管内移動には卵管線毛運動及び卵管壁筋群の収縮、弛緩のみならず、卵管間膜の弾力性も重要である。この部には線維芽細胞、肥満細胞があり、炎症や結核等で硬化、肥厚し、弾力性を減ずると卵管閉塞がなくても卵移動は妨げられる。肥満細胞は結合組織物質の産生に関係ありとされているが、Cortisone は線維芽細胞増殖抑制作用のみならず、肥満細胞にも直接作用し、細胞の崩壊、顆粒の放出、細胞の消失を起すと言われている⁴⁶⁾。Castor 等⁴⁷⁾は Cortisone をラットの皮膚に使用、線維芽細胞の著減を見ている。

跡部⁴⁸⁾は体重2500~3500g の雌性家兔を使用、開腹後子宮卵管移行部を中心として上下約1cm を血液のうすくじみ出る程度に鋭匙にて擦過し、次いで両側子宮卵管移行部を軽く合わせる様にカットグットで縫合、Hydrocortisone を注射、腹腔内注入、経口投与群に分けて実験を行つた。組織学的には実験群では線維母細胞の増生は軽度で、又炎症反応も弱く、Hydrocortisone は

図 2 0.1mg/kg 7日間投与、投与終了後6日目の子宮(発情期)、内膜、間質の萎縮傾向

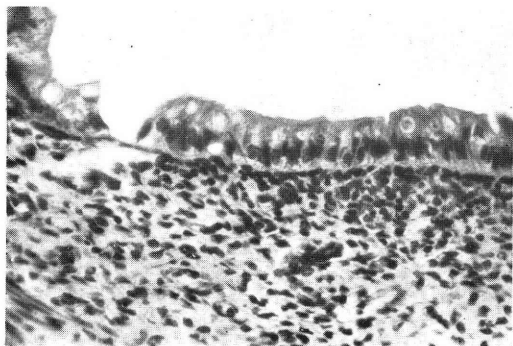


図 3 10mg/kg 発情期のみ7回投与、投与終了後4日目の子宮(発情期)、内膜、間質の萎縮やや高度

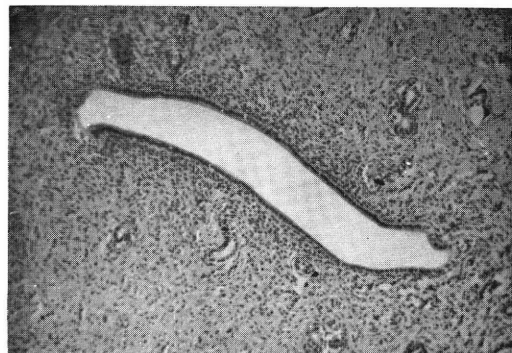


図 4 図3の強拡大

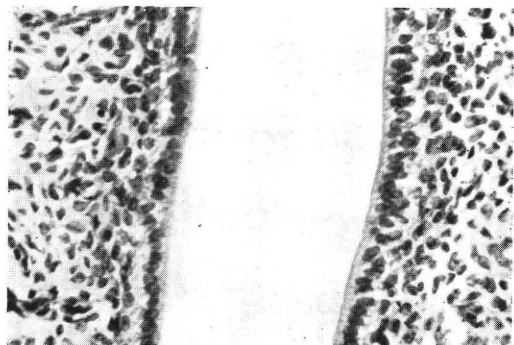


図 5 0.1mg/kg 7日間投与、投与終了後6日目の卵管(発情期)、卵管上皮軽度萎縮、分泌機能不全像

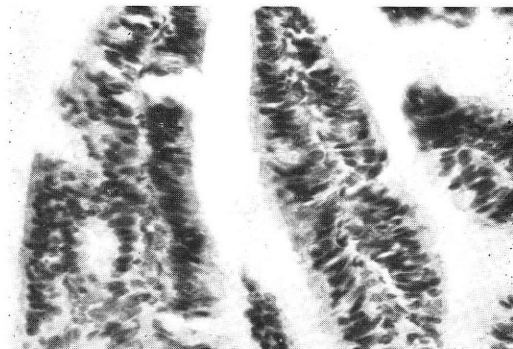


図 6 0.1mg/kg 7日間投与、投与終了後16日目の卵管(発情期)、分泌機能不全回復像

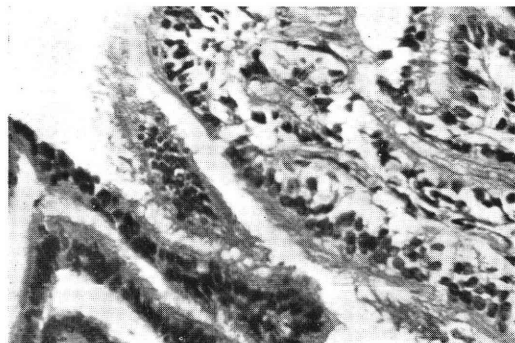


図 7 10mg/kg 発情期のみ7回投与、投与終了後4日目の卵管(発情期)、卵管上皮萎縮高度



図 8 対照例卵管(発情期), PAS 染色, 卵管上皮
内腔側, PAS 陽性物質(+)

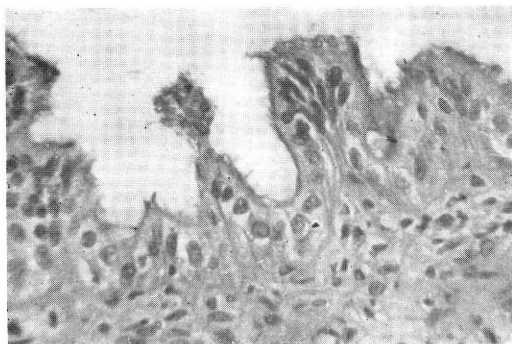


図 9 1 mg/kg 7日間投与, 投与終了後15日目の
卵管(発情期), PAS 染色, 卵管上皮 PAS
陽性物質やや増加

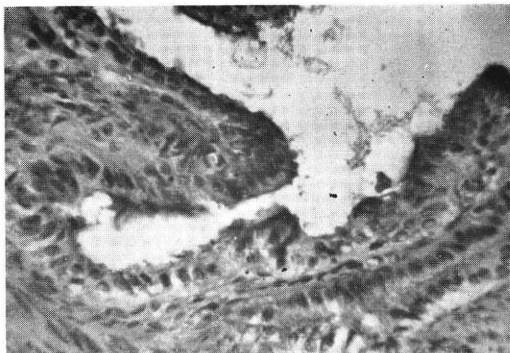


図 10 対照例卵巢(発情期)

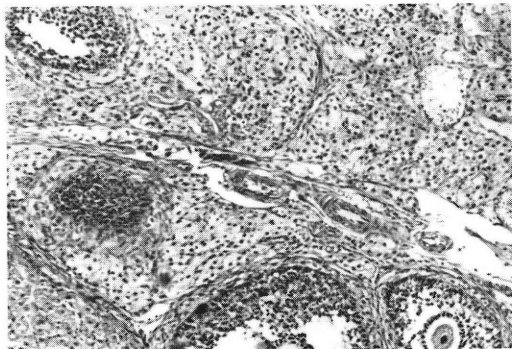


図 11 0.1mg/kg 7日間投与, 投与終了後6日目の
卵巢(発情期), 間質結合組織間浮腫減少のため
結合組織は密, 間質細胞萎縮(一)

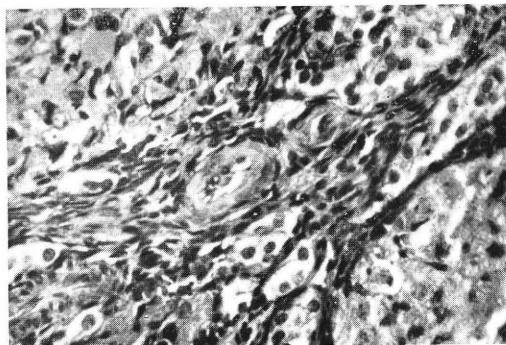


図 12 0.1mg/kg 7日間投与, 投与終了後16日目の
卵巢(発情期), 間質結合組織間浮腫減少のため,
一見結合組織増加の様相を示す

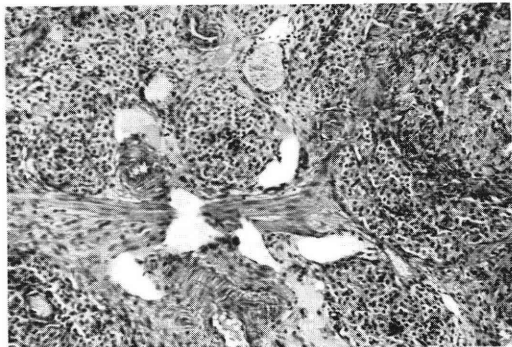


図 13 0.1mg/kg 7日間投与, 投与終了後16日目の
卵巢(発情期), エラスチカワンギーソン染
色, 血管壁の弾力線維, 血管壁強固



図 14 10mg/kg 発情期のみ7回投与、投与終了後4日目の卵巣（発情期）、間質細胞萎縮傾向著明、細胞質空胞化（+）、間質結合組織浮腫（-）

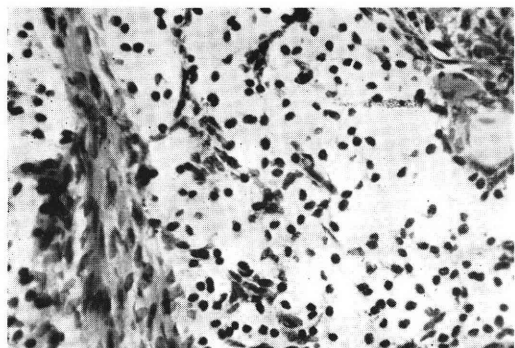
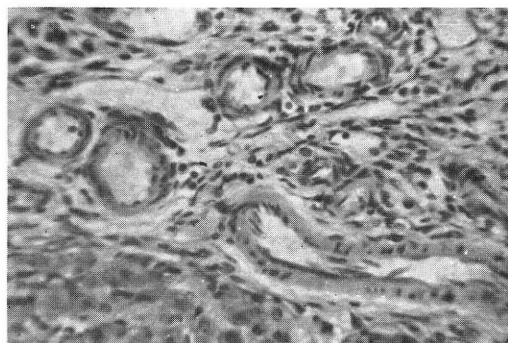


図 15 飼料制限例の子宮、子宮萎縮傾向（+）、内膜上皮の核は濃縮傾向



図 16 飼料制限例の卵巣、間質結合組織増生（-）



線維素折出阻止に依る卵管癒着の治療には有効であるとしている。

著者は0.1mg 連日投与群で、投与終了後1週のものに卵管上皮の軽度の萎縮を認め分泌機能不全像が見られたが、投与終了後2週のものには機能不全像は見られず、投与前よりむしろ良好の所見を得た。然し1mg 以上の投与群になると分泌機能不全が高度に見られ、投与終了後2週目のものでも機能回復像は見られなかった。又発情期投与群でも投与量の増加に従い高度の萎縮像が見られた。この事より不妊症の治療としては少量の一時的投与がより好ましいものと思われる。

V. 結 論

1) 性周期に対する影響は、0.1 mg 連日投与群の場合殆んど例に規則的な性周期が見られ、1 mg 群でも半数以上の例に規則的な性周期が見られたが、それ以上の投与量になると可成り性周期は影響をうける。発情期のみ投与群では投与量が増してもそれ程の影響は見られなかった。

2) 子宮では性周期の各時期に内膜上皮の萎縮傾向が見られ、投与量が増すにつれその変化は高度になる。間質でも萎縮傾向、間質細胞濃染化等が投与量の増加に従い著明となる。発情期のみ投与群でも同様の変化が見られた。

3) 卵管では0.1 mg 連日投与群で、投与後1週間の卵管上皮に萎縮が見られ分泌機能不全像が見られたが、投与後2週間では機能不全の回復所見が得られた。然し1 mg 以上の投与群では卵管上皮の萎縮が強くなり、又間質及び筋層にも萎縮傾向が現れ、投与後2週間でも機能不全回復の所見は得られなかった。発情期のみ投与群でも投与量の増加に従い同様の変化が見られた。

然し PAS 陽性物質の出現度より、Paramethasone は卵管上皮に対し機能亢進的に作用している事がうかがわれた。

4) 卵巢では0.1 mg 連日投与群で、間質細胞増生及び結合組織間浮腫減少に依る結合組織増加が軽度に見られ、1 mg 以上の投与群ではその他間質細胞の萎縮、間質毛細管狭小化、黄体の変性傾向等が見られた。発情期のみ投与群でも同様の変化が見られ、10mg の大量投与群では間質細胞萎縮、黄体細胞の変性、萎縮が著明で、顆粒膜細胞の萎縮も他の投与群より強く現われていた。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師林基之教授に感謝の意を表すると共に、実験に際し御指導と御便宜を賜った三井厚生病院産婦人科河合信秀部長に重ねて感謝の意を表します。更に御協力を頂いた産婦人科教室及び三井厚生病院産婦人科医局員各位に

厚く御礼申し上げます。

なお本論文の要旨は第18回日本産婦人科学会総会に於いて発表した。

文 献

- 1) 林基之：産婦人科の実験，13：28(1964)。
- 2) 落合京一郎，野手悦郎：ホと臨床，7：146(1959)。
- 3) Long, J. A. & H. M. Evans：Mem. Univ. Calif., 6：1(1922)。
- 4) 小山良修，中尾健：生体の化学，6：88(1954)。
- 5) 田所作太郎：北関東医学，6：202(1956)。
- 6) 江藤禎一：ホと臨床，7：279(1959)。
- 7) 平岩馨邦他：白ネズミの発生，解剖，組織(1960)。
- 8) B. B. Blivaiss, R. O. Hanson, R.E. Rosenzweig, K. Mc. Niel：Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86：678(1954)。
- 9) 西田悦郎：日産婦誌，18：285(1966)。
- 10) 倉地敬一：産婦人科領域に於ける自律神経-内分泌相関に関する研究(1965，日産婦総会宿題報告)。
- 11) 松本圭史他：最新医学，19：583(1964)。
- 12) 高杉暹：ホと臨床，13：178(1965)。
- 13) Seifter, J. Christian, J. J. and Ehrlich, W. E. Fed. Proc. 10：334(1951)。
- 14) Domm, L. V. and Levoy, P.：J. Dent. Res. 30：488(1951)。
- 15) Evans, H. J., and Clinger, G.：Anat. Rec. 117：624(1953)。
- 16) Courrier, R., Cologne, A., and Baclesse, M.：Compt. rend. Acad. Sc. (Paris) 233：333(1951)。
- 17) Levoy, P., and Domm, L. V.：Anat. Rec. 109：319(1951)。
- 18) Gunberg, D. L.：Anat. Rec. 129：133(1957)。
- 19) Velardo, J. T., and Sturgis, S. H.：J. Clin. Endocrinol. 16：496(1956)。
- 20) Blackburn, W. R., and Kaplan, H. S.：Fed. Proc. 22：601(1963)。
- 21) Tuchmann-Duplessis, H. and Mercier-Parot, L.：Ciba Colloq. on Aging, 2：161(1956)。
- 22) Tuchmann-Duplessis, H. and Mercier-Parot, L.：Comp. rend. Acad. Sc. (Paris) 239：1689(1954)。
- 23) Mercier-Parot, L.：Biol. Med. (Paris) 46：1(1957)。
- 24) Llauro, J. G.：Endocrinol. 57：516(1955)。
- 25) Davis, M. E., and Plotz, E. J.：Endocrinol. 54：384(1954)。
- 26) Christianson, Margaret, & Chester Jones, I.：J. Endocrinol. 15：17(1957)。
- 27) H. D. Gothe & H. Lohmeyer：Zbl. Gynäk. 41：1605(1962)。
- 28) Blackburn, W. R., Kaplan, H. S., and McKay, D. G.：Am. J. O. G. 92：234(1965)。
- 29) 伴忠康他：先天異常，4：82(1964)。

- 30) 笹野伸昭他：日内分泌誌，41：1432(1966)。
- 31) Peucharz, et al. : *Physiol. Zool.* 4 : 501(1931)。
- 32) Freed, et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 29 : 1(1931)。
- 33) Kutz : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 29 : 91(1931)。
- 34) Gaunt : *Am. J. Physiol.* 103 : 494(1933)。
- 35) Sisson a March : *Endocrinol.* 19 : 389(1935)。
- 36) Greene, et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 40 : 83(1938)。
- 37) 倉田：成医会誌，66巻4号(1952)。
- 38) 赤須文男：日本産婦人科全書，4巻(2)。
- 39) 小林(礼)：日大医学雑誌，13：789(1954)。
- 40) 北川：日婦会誌，22：11(1927)。
- 41) Wyman : *Am. J. Physiol.* 85 : 414(1928)。
- 42) Firor a Grollman : *Am. J. Physiol.* 103 : 686(1933)。
- 43) Martin : *Am. J. Physiol.* 100 : 180(1932)。
- 44) Corey a Britton : *A. J. Physiol.* 101 : 207(1934)。
- 45) 赤須文男：日産婦誌，7：655(1955)。産婦の世界，7：437(1955)。
- 46) 林基之他：産婦の実際，10：927(1961)。
- 47) Castor, W. C. & B. L. Baker : *Endocrinol.* 47 : 234(1950)。
- 48) 野口昭二他：産婦の世界，18：615(1966)。
- 49) 跡部勝朗：日不妊会誌，3：121(1958)。日不妊会誌，4：67(1959)。
- 50) 神津弘：日不妊会誌，13：211(1968)。

Histological Stuides on the Influences of the Adrenocortical Hormones to the Female Rat Genital Organs

Hajime Hiratsuka

Department of Obst. & Gyn. Toho University,
School of Med., Tokyo, Japan.
(Director : Prof. Motoyuki Hayashi)

Adrenocortical glucocorticoids (Parametha-

sone acetate) were given to Wistar female virgine rats weighting 150~200 gm and the histological changes of the genital organs (uterus, fallopian tubes, ovaries and adrenal gland) were investigated.

The seven treated groups were as follows ;

1) 0.1, 1.0, 5.0, 10.0 mg/kg/day, respectively continuously for seven days.

2) 1.0, 5.0, 10.0 mg/kg/day, rsepectively at estrus for seven times.

Experimental results ;

1) Uterus ; the endometrium showed a tendency to atrophy and degeneration according to the increasing doses, especially in stroma atrophic changes became remarkable and blood vessels in stroma and around glands became narrow and thin.

2) Fallopian tubes ; Tubal epithelium, stroma and muscular layer showed a tendency to atrophy.

The glycogen contents in tubal epithelium increased at small doses more than controls, especially in diestrus stage, which shows hyperfunctional effect of glucocorticoids on the tubal epithelium.

3) Ovary ; atrophic changes were observed in corpus luteum, stratum granulosum of Graafian follicles and interstitial cells according to the increased doses. High dose groups showed not only atrophy but also degeneration of corpus luteum. In stroma, connective tissue increased and blood vessels were narrow.

4) Adrenal gland ; adrenal gland including cortex and medulla showed atrophy according to the increased doses.

STUDIES ON THE PRESERVATION OF HUMAN SPERMATOOZOA BY USING A LIQUID NITROGEN REFRIGERATOR

Toshiro NAKADA

THE PLANNED PARENTHOOD CONSULTATION CLINIC, DEPARTMENT OF
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, SCHOOL OF MEDICINE,
KEIO UNIVERSITY, TOKYO.

Summary: Comparison between storage of human spermatozoa at -79°C by using dry-ice and that at -196°C by using liquid nitrogen was made. Experiments were also conducted to find out the optimal procedures and the best constituents of a protective medium for preserving human spermatozoa in a liquid nitrogen refrigerator. Furthermore, three conceptions following inseminations with human semen stored at -196°C were described. The results obtained are as follows:

1) In addition to recovery rate, ascending index of spermatozoa was utilized as one of criterion for evaluating function of spermatozoa after freeze-thawing. Judged by this criterion, selection of the spermatozoa with inferior quality seems to be taken place during freezing to and thawing from ultra low temperatures.

2) Both motility and ascending index of the spermatozoa decreased more following storage for long-term duration by a dry-ice method than did following that by using a liquid nitrogen refrigerator.

3) It seems likely that human spermatozoa are susceptible to temperature shock due to rapid cooling at the temperature range between -120°C and -196°C . Addition of egg-yolk to a preservative medium was found to be favourable to protect the spermatozoa against the damaging effects of temperature shock.

4) Removal of seminal fluid does not significantly affect function of the spermatozoa after freezing and thawing. This results showed the possibility of storing human spermatozoa in a concentrated state by prefreeze-centrifugation.

5) Respiratory activity of human spermatozoa after stored at ultra low temperature was better maintained after cooling and thawing in a medium containing egg-yolk and glycerol than in a medium each containing DMSO, ethylenglycol or glycerol.

6) Three women conceived following AID using semen frozen and stored at ultra low temperature (-196°C) by using liquid nitrogen. One of these women was delivered a healthy and normal baby at the term. Another women miscarried and the remaining one has been followed until the 18th week of gestation.

Introduction

Observation of survival of human spermatozoa cooled to a temperature below the freezing point was first reported as early as 1866²³⁾. No further reports of experiments on freezing human spermatozoa at very low tem-

peratures, however, had been seen until early in the twentieth century. The fortuitous discovery of the protective action of glycerol against damages to spermatozoa during freezing and thawing in 1949 set the stage for practical applications of this kind of preservation²⁷⁾. Since then, attempts to improve freeze-

thaw procedures had been increasingly instituted. Among them, the preservative methods of human sperm cells at a very low temperature (-79°C) by using glycerol-treatment and dry-ice had been developed, resulting in clinical use of thus frozen-stored human semen^{13,15,16,30,35)}

In recent years, accompanied by the improvements of a liquid nitrogen refrigerator in U. S. A.^{4,9,26,39)} an improved and simplified method for storing human spermatozoa at ultra low temperature (-196°C) has been described. It has also been demonstrated that post-thaw survival of the spermatozoa following freezing with this liquid nitrogen technique is superior to that of these cells following freezing with dry-ice methods²⁸⁾. This method has been said to have the advantage in avoiding loss in sperm motility during storage at -196°C except for that caused by initial freezing. However, there has been very few detailed investigation reported, in this country, to find out the optimal freeze-thaw procedures of human semen by using liquid nitrogen except an attempt made by the Hokkaido University group¹⁸⁾, which has not led to clinical applications of thus frozen-stored semen yet.

The purpose of this paper is first to describe a series of experiments to compare between two different techniques for frozen-storage of human semen, that is, storage by using dry-ice and that by using liquid nitrogen. Secondly, the optimal procedures for frozen-storage of the spermatozoa at ultra low temperature (-196°C) was elucidated. Three cases of conceptions following artificial inseminations with semen stored at -196°C were also reported.

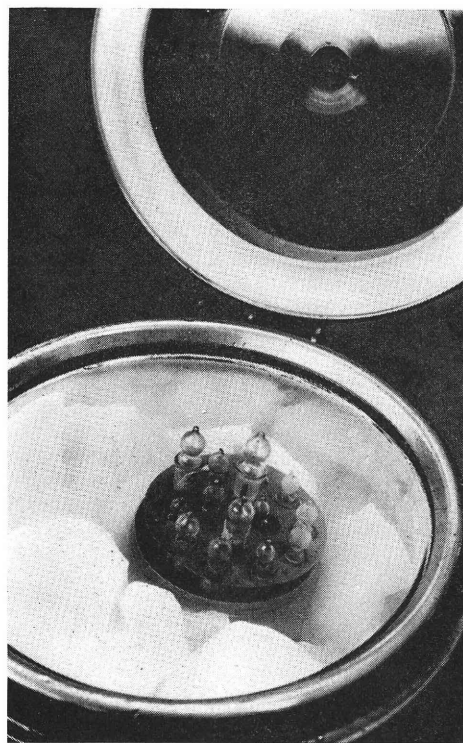
Materials and Methods

The semen samples used for the first series of experiments were collected mainly from young and healthy students, who were donors for AID at this clinic, except a few from healthy husbands who visited at this clinic for semen examination. Only specimens which had 60×10^6 cells or more per ml. in sperm count and 60% or more in sperm motility were used. In this series of experiments, a semen sample was divided into

two parts with an equal volume. One of these subdivisions was stored frozen by dry-ice method and the other was in a liquid nitrogen refrigerator, as described below.

a. Freezing-preservation at very low temperature by using dry-ice :

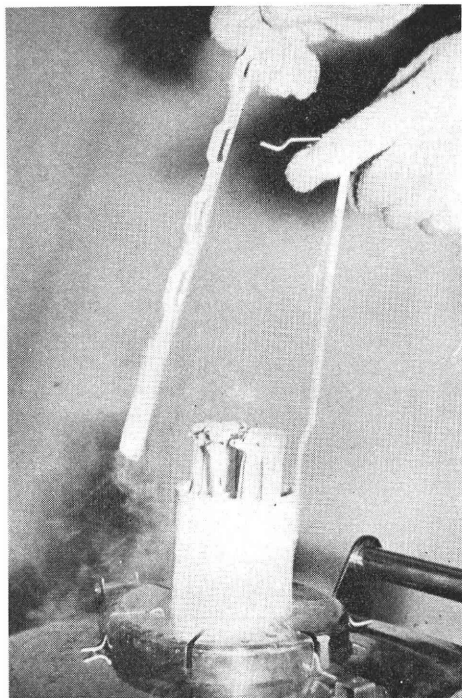
After a specimen had been allowed to liquify at room temperature, it was mixed in a 1:1 ratio with such a protective medium as will be described in the following section, at the same temperature. Samples were kept in stoppered ampoules measuring 7.5 mm. in diameter and 60 mm. in length, so as to provide 1 ml. of semen per ampoule. The freezing-apparatus consisted of a tin can containing absolute alcohol in which the ampoules were deposited. Surrounding the can was an 18 by 25 cm. thermos flask containing small pieces of dry-ice. Rapid cooling was achieved by plunging the ampoules into cooled alcohol (-79°C) in the tin receptacles and rapid thawing by keeping them at room temperature for 20 minutes. (Photo. 1)



b. Freezing-preservation at ultra low temperature by a liquid nitrogen technique :

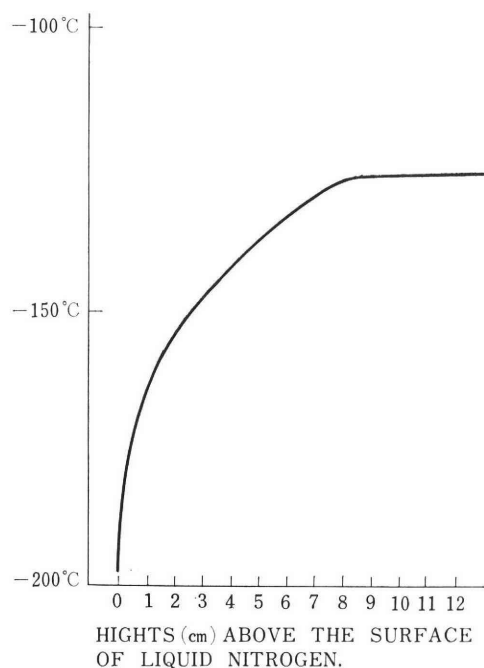
The sealed ampoules containing a mixture of semen and a protective medium were plac-

ed in a canister and lowered into the refrigerator containing 25 ml. of liquid nitrogen (manufactured by the Osaka Oxygen Co. Ltd.) so as to set an ampoule in vapour 1-2 cm. above the surface of liquid nitrogen. The



temperature of this area showed constantly -150°C , as presented in Figure 1. Thawing

[Figure 1] Temperature of the Vapour Inside a Liquid-nitrogen Refrigerator.



was made by the same methods as mentioned above.

c. A protective medium :

The protective medium utilized for addition to human semen was KS-medium. This preservative, which had been devised especially for the preservation of human spermatozoa by Sawada of this clinic³⁹⁾, has the following composition : (1) egg yolk, 20% by volume : (2) glycerol, 14% by volume : (3) a mixture of 5% glucose aqueous solution and 2.9% sodium citrate aqueous solution in proportion of 2 to 3, 66%. For each ml. of the final mixture, (4) 1 mg. of erythromycine and (5) 20 mg. of glycine were added. The medium was then heated for 30 minutes at 56°C , adjusted to pH 7.4 (usually by NaHCO_3 and, if necessary, one tenth normal NaOH), and stored in sealed amber glass ampoules and into the refrigerator.

d. Criteria for determination of the spermatozoal function :

Three criteria were utilized for evaluation of the function of human spermatozoa in the experiments, as follows :

a) Intracapillary ascending index of spermatozoa.

There have been very few qualitative and practical methods for objectively determining motility of spermatozoa. Stanley ('61)⁽⁴⁵⁾ proposed a new method for evaluating sperm motility whereby the sperm's ability to travel various distances in a given time can be assessed with some degree of accuracy by using plastic capillary tubing. A slight modification of the original technique was used by the present author in this series of experiments, excluding any possible influence of capillary action on the movement of sperms up the tubing. One ml. of semen mixed with an equal volume of KS-medium was transferred into a test tube. A capillary tube for Haematocrit, with length of 7.5 mm. and an inside diameter of 1.8 ± 0.1 mm., was marked with trisectors and filled entirely with KS-medium. The tip of the capillary tube was clayed to prevent any leakage of the medium. The capillary tube was, then, dipped upright in the test tube so that the lower mark of the capillary was set at the level of the surface of the semen. The capillary tube was fixed with the test tube by using a piece of clay and both tubes were kept at room temperature. After an hour, the capillary tube was quickly immersed into the liquid nitrogen refrigerator and stored for 30 minutes. It was then cut into three pieces at each of the marks and their contents were allowed to thaw by being kept in air. After liquification, the content of each segment was placed on a slide glass, and examined for the total count of the spermatozoa in it. From these counts, the ascending index was calculated according to the formula as described in Figure 3.

b) Motility of spermatozoa

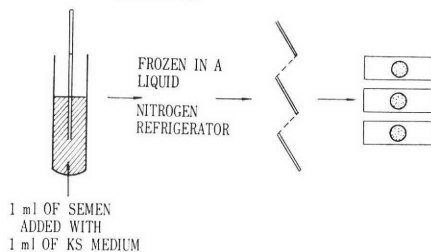
Percentage of motile spermatozoa was calculated according to the following formula ;

$$\frac{\text{A number of motile spermatozoa}}{\text{A total number of the spermatozoa}} \times 100 (\%)$$

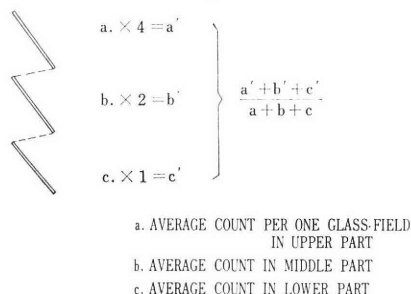
c) Viability of spermatozoa

Viability of the spermatozoa was assessed as the third criterion by utilizing Blom's differential staining⁵⁾. Fully-red-stained spermatozoa were regarded as "dead" spermatozoa, partly stained ones as "dying" spermatozoa, and the uncoloured ones as "living" spermatozoa. Survival rate was, thus,

[Figure 2] Procedures for Measuring Intracapillary Ascending power of Spermatozoa



[Figure 3] Formula for Calculating Ascending Index of Spermatozoa



expressed according to the following formula :

$$\frac{\text{A number of living spermatozoa}}{\text{A total number of spermatozoa}} \times 100 (\%)$$

Results

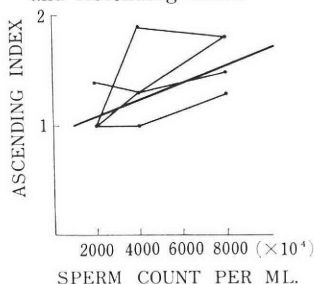
- (1) Preliminary experiments conducted for evaluation of the spermatozoal function
 - a) Comparison among three criteria for determining spermatozoal function of the fresh specimen

Correlation between density and ascending index of the spermatozoa

Semen samples, which had 80×10^6 cells or more per ml. in sperm count, were each divided into 3 equal parts. The first part of 3 aliquots was added with an equal volume of an isotonic phosphate-Ringer solution adjusted at pH 7.4, the second part with 3 folds of the solution in volume so as to provide two different dilutions with concentrations of 40×10^6 and 20×10^6 per ml. Ascending index was estimated using each of these two dilutions and the undiluted sample. As shown in Figure 4, a significant positive

correlation was demonstrated between the two criteria.

[Figure 4] Correlation Between Sperm count and Ascending Index



Correlation between motility and ascending index of the spermatozoa

Based on clinical observations on the fertilizability of the spermatozoa following artificial insemination, it seems reasonable to say that human semen samples which have 40×10^6 cells or more per ml. in sperm count are quite different from those having less than 40×10^6 cells in count in regard to homogeneity of functional maturity of the cells. Evaluations of the correlation between sperm motility and the ascending index, therefore, was conducted on the semen samples divided into two different groups according to sperm count per ml. Specimens with less than 40×10^6 cells per ml. were prepared by diluting the original semen with adequate volume of isotonic salt solutions.

[Figure 5] Correlation Between Motility and Ascending Index

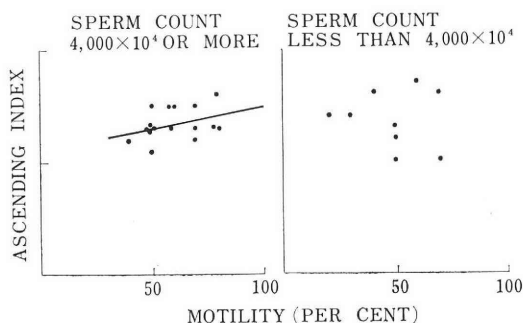


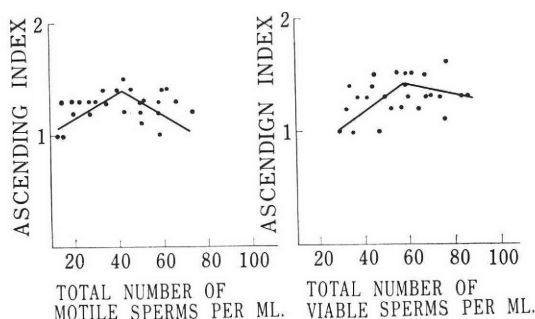
Figure 5 presents the results of evaluations conducted on those specimens. Based on these data, it is possible to conclude that significant positive correlation exists between motility and ascending power in the group of specimens having 40×10^6 cells or more per

ml. in count while there was no correlation between these two criteria in the group of specimens having less than 40×10^6 cells.

Correlation between the count of motile sperms or of viable sperms, and ascending index

Figure 6 presents the correlation between the total count of motile sperms per ml. and the ascending index.

[Figure 6] The Relationship Between Ascending Index and Motility or Viability of Spermatozoa



The correlation between ascending indices and the total count of viable sperms per ml., as estimated by Blom's differential staining, was quite similar to that between ascending indexes and total counts of motile sperms.

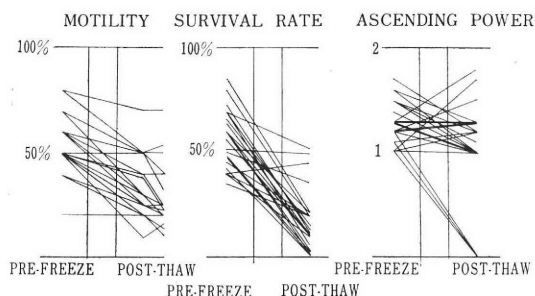
b) Evaluation of each criterion before and after freeze-thawing:

Semen samples from twenty donors were stored frozen in a liquid nitrogen for 24 hours and used for this series of experiments. Each of the samples was estimated regarding function of the spermatozoa, as judged by motility, viability and ascending power before freezing after thawing.

A mean sperm-motility before freezing estimated on twenty samples was 65.0% and that after thawing was 39.8%. Therefore, the recovery rate, as expressed dividing sperm motility after thawing with that before freezing, was 61.2%.

A mean sperm-viability before freezing was 63%, while that after thawing was only 18%. The results on the spermatozoal function after thawing as judged by live-dead staining, therefore, found to be remarkably lower than those obtained from evaluation of sperm

[Figure 7] Changes of Functions of the Spermatozoa After Freezing by Using a Liquid Nitrogen Refrigerator



motility. It was observed that fairly large number of the spermatozoa were almost entirely stained red when only a 5% Eosin solution was used, while they definitely showed progressive movements. This fact may point out that Blom's differential staining can not be utilized for evaluation of spermatozoal function following glyceration, freezing and thawing.

A mean ascending index before freezing or after thawing was 1.28 and 1.17, respectively.

(2) Elaboration of the optimal freeze-thaw procedures for human spermatozoa

The following series of experiments were conducted to find out the optimal freeze-thaw procedures for human spermatozoa using a liquid nitrogen refrigerator, in relation to the storage duration, cooling speeds and the protective action of various substances. In each of these series, the spermatozoal function were evaluated on the basis of motility and ascending index. Sperm respiration was also assessed in some of these experiments.

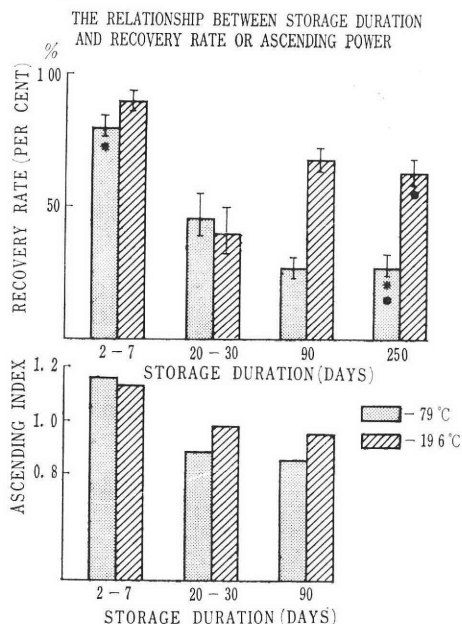
Storage duration

Semen samples were divided into several parts so as to provide equal volume per subdivision. Each of these subdivisions was mixed with an equal volume of KS-medium and stored frozen either by dry-ice or liquid nitrogen. Recovery rate and ascending index were estimated on these specimen after thawing. As for the estimation of 11 cases, which had been stored for 2-7 days, the average recovery rate of the spermatozoa following storage by using liquid nitrogen was 79.5%, whereas that following storage for the same duration by using dry-ice was 69.9%. It

was found, however, that no significant difference between these two values with 95% of probability, as judged by non-parametric estimation. In 8 samples which had been stored relatively long duration (20-30 days), the average of recovery rate after storage by using dry-ice was 45.6% and that after storage by using liquid nitrogen was 40.4%. As for the estimations conducted on the group of long-term storage, which consisted of 18 specimen stored for 90 days and 5 specimen for 250 days, the average recovery rate after freezing by using liquid nitrogen was found to be 62.8%, showing a significant difference with 99% of probability as compared with 27.2% after storing by using dry-ice.

These data indicated that the longer the duration of storage is, the more the freeze-thaw procedures by nitrogen technique is efficient than that by dry-ice method. Furthermore, ascending index of spermatozoa estimated on three groups showed similar tendency, as shown in Figure 8.

[Figure 8]



Cooling speed at freezing

The effects of cooling, at various rates of speed, on recovery of spermatozoa at ranges of temperature between -120°C and -196°C were elucidated in this series of experiments.

For this purpose, glycerolated semen samples were each divided into three equal parts. Each of these three aliquots was placed in an ampoule and hanged in vapour of liquid nitrogen in a refrigerator for 3, 5 and 10 minutes, respectively. These subdivisions, then, were immersed into liquid nitrogen, the motility of the spermatozoa was assesed before cooling and after thawing, and the recovery rate of the spermatozoa in each subdivisions was calculated. Comparison of three different time-temperature profiles, used in this series, is presented in Figure 9. As shown in Figure 10, the average recovery rate of the 3 minutes group in 23 semen samples was 44.1%, that of the 5 minutes group 49.8% and that of the 10 minutes group 54.1%. These data suggested that the human

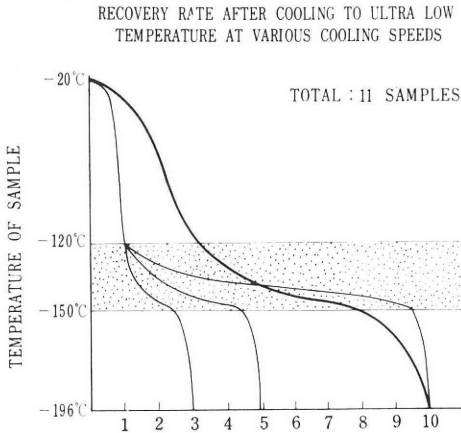
also to that at the ultra-low temperature ranges.

Protective action of various substances

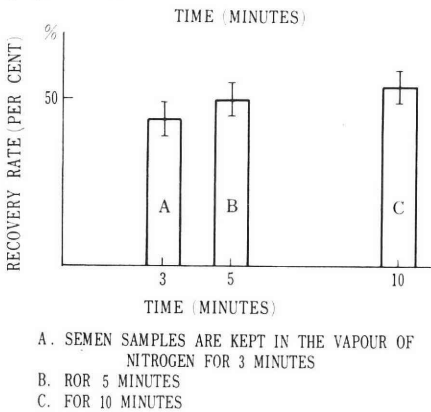
a) Seminal fluids

This series of experiment was conducted to find out the possible protective action of seminal fluid to human spermatozoa against the damage during storage at ultra-low temperatures. Freshly collected semen samples were divided into two equal parts. Each of these two subdivisions was centrifugated at 3,000 r.p.m. for 3 minutes, to sperate spermatozoa from seminal fluids. Spermatozoa free from seminal fluids, then, were resuspended in an isotonic phosphate-Ringer solution at pH 7.4. One of the subdivisions was added with an equal volume of KS-medium and the other with an equal volume of sperm-free seminal plasma. Both thus treated subdivisions were stored for various duration at ultra-low temperature (-196°C) using a liquid nitrogen refrigerator. The results of examination for sperm motility and ascending index before and after freeze-thaw procedures conducted on these subdivisions is presented in Figure 11. With respect to sperm motility after thawing, there was significant correlation between the KS-medium group and the seminal fluid group, after short-term duration (7 days)

[Figure 9]



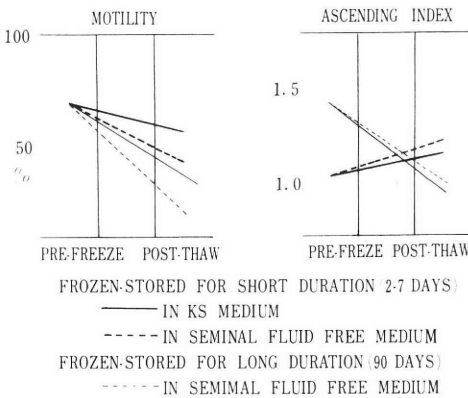
[Figure 10]



spermatozoa are susceptible to temperature shock due not only to rapid cooling above the freezing point, as has been reported, but

[Figure 11]

EFFECT OF SEMINAL FLUIDS ON MOTILITY AND ASCENDING INDEX OF SPERMATOZOA FROZEN-STORED AT ULTRA LOW TEMPERATURE



of storage as well as after long-term duration (90 days) of storage. With respect to the ascending index, on the contrary, the seminal

fluid group yielded a greater ascending index after freezing than did the KS-medium group. Based on these comparisons, therefore, it may be possible to speculate that spermatozoa can be stored in a concentrated state without any loss of certain important function of some spermatozoa to be needed for fertilization, even when semen samples are oligospermic.

b) Egg yolk

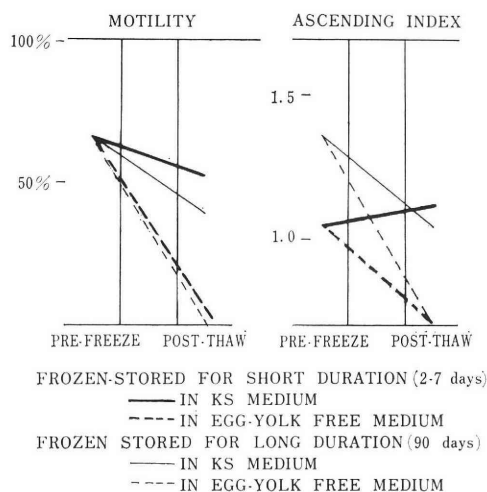
It was reported that rapid cooling of human semen above the freezing point damaged respiratory activity of the spermatozoa more severely than their motility³²⁾. Furthermore, it was suggested that egg yolk have protection of spermatozoa against the damaging effect during rapid cooling. This series of experiments was carried out to ascertain whether temperature shock also damage the spermatozoa or not when they are cooled at the range of ultra low temperatures and to evaluate possible protection of egg yolk against these damages. For this purpose, a preservative medium free from egg yolk (KS-C medium) was prepared by excluding egg yolk from the constituents of KS-medium. Each of semen samples was divided into two equal parts. One subdivision was added with KS-medium and another with KS-C medium prior to the storage at ultra low temperature (-196°C). Evaluation of spermatozoal function were conducted on each of these subdivisions, as judged by their motility and ascending power before freezing and after thawing. Figure 12 shows the results obtained from 18 specimens stored for long-term durations and from 11 specimens stored for short-term durations. Both the average sperm motility and the ascending index of the spermatozoa frozen-stored in the egg-yolk free medium after thawing are lower than those functions of the spermatozoa in the medium containing egg-yolk, irrespective of storage-durations. It seems likely that temperature shock may possibly damage spermatozoa during cooling to ultra low temperatures and egg yolk, added as a preservative, may protect spermatozoa from such damaging effects.

c) Various protective substances

There have already been quite a few reports concerning protection of mammalian spermatozoa by using various substances against the possible damaging effects during cooling

[Figure 12]

PROTECTIVE ACTION OF EGG-YOLK AGAINST DAMAGE AT ULTRA LOW TEMPERATURE



to very low temperatures. These substances so far studied are glycine, ethylenglycol²⁷⁾, DMSO (Dimethylsulfoxide)^{29) 31) 48)} egg yolk, which is found to exert its protective action selectively against damages due to temperature shock³⁰⁾, and so on. The previous evaluations of protective action for spermatozoa, however, were conducted mainly on the basis of their motility. Therefore, this series of experiments were carried out in order to evaluate the protective action of various substances as judged by spermatozoal respiration before freezing and after thawing.

Five semen samples were each divided into five parts so as to provide an equal volume per subdivision. Prior to freezing, each of four of these subdivisions were added with an isotonic phosphate-Ringer solution containing glycerol (7.5% in the final concentration), glycerol (7.5% in the final concentration) plus egg yolk (10% in the final concentration), DMSO (6.25% in the final concentration) or ethylenglycol (2.5% in the final concentration), respectively. One subdivision without addition of any of these substances was used as the control, being stored at 4°C for 3 hours. These four experimental subdivisions were cooled to -196°C , stored for 3 hours and, then, thawed in a 5°C water bath. These experimental subdivisions and the control were washed twice with an isotonic Ringer-phosphate solution

Table 1. Effect of Pretreatment by various Protective Substances on the Sperm Respiration After Freeze-thawing

Control	12.29 $\pm$ 3.54
Protective Substance.	ZO ₂ (Hg mm per 10 ⁸ sperms)
1. DMSO (0.25% in the final concentration)	8.20 $\pm$ 2.79
2. Ethylen Glycol (2.5%)	9.05 $\pm$ 2.42
3. Glycerol (7.5%)	11.46 $\pm$ 3.17
4. (Glycerol) (Egg-Yolk) (7.5%) (10%)	13.15 $\pm$ 5.46

described by Mann and by centrifugation at the speed of 3,000 r.p.m. for five minutes. Then, each sample was finally added with adequate amount of Mann's Ringer solution so as to provide semen concentration of 20×10^6 per ml. Three ml. of each of sperm suspensions were placed in a reaction vessel of Warburg's blood gas meter. Respiration of the spermatozoa was assessed by measuring, manometrically, their oxygen consumption during 2 hours of incubation at 35°C. Table 1 presents the protective action of various substances to spermatozoal respiration against the damage during cooling to and thawing from -196°C. Post-thaw respiratory activity of the spermatozoa suspended in either a DMSO medium or a ethylenglycol medium was found to be inferior to that of the spermatozoa in the control, whereas that of the spermatozoa suspended in a glycerol medium was by no means inferior to that of the control. Furthermore, respiratory activity of the spermatozoa was best maintained after they have been suspended in the medium, which contained glycerol as well as egg yolk, and then cooled to and thawing from -196°C.

(3) Clinical applications

Three cases of conceptions following the heterologous inseminations with semen frozen-stored at -196°C have been observed in this clinic up to date. Procedures for the insemination are as follows. Freshly collected donor's semen was mixed an equal volume of KS-medium and stored in a liquid nitrogen refrigerator. Thawing was made at room temperature. A small quantity of semen (0.5 ml. as a rule) was placed into the uterine cavity by using an inseminating needle and a

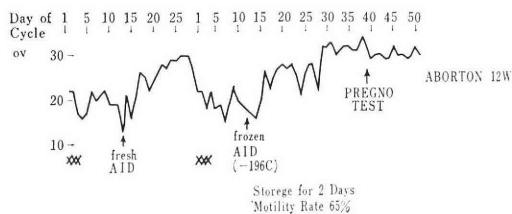
tuberculine syringe.

Case 1. A women with age of 32 had been married without bearing a child for 3 years and her husband was found as being azoospermic. Routine examinations for her fertility prior to performance of inseminations proved no abnormal finding except that B. B. T. charts showed a pattern of luteal insufficiency. After inseminations with fresh donor's semen had been performed in 5 previous cycles without success, in the sixth cycle A. I. D. was done using a semen sample stored at -196°C, resulting in conception. The semen sample used in this case had been stored for four days and showed sperm motility of 80% after thawing. A normal and healthy baby-boy weighing 3,400 gms. was delivered at the term.

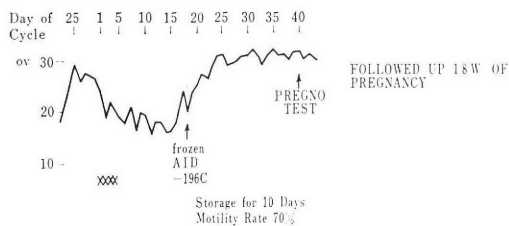


Case 2. The patient of this case was a 32 years old women whose husband had been diagnosed as azoospermic. Examinations for her fertility did not show any unfavourable finding. She conceived following the 16th heterologous insemination with a semen stored at -196°C., while the previous A. I. D.s for fifteen cycles had been performed either with fresh semen samples or samples frozen stored at -79°C by the dry-ice method without any success. The semen samples used for this successful cycle had been stored for two days and showed sperm motility of 65% after thaw-

ing. This conception ended in miscarriage at the twelfth week of gestation, cause of which has been unknown.



Case 3. A women, 29 year old, had been performed AID with a semen sample stored in a liquid nitrogen refrigerator for 10 days. Indication for her case was azoospermic in her husband. AIDs had been done repeatedly for 4 cycles until the conception was resulted from a semen sample stored at -196°C . The semen sample used in this case showed sperm motility of 70% after thawing. She was just in the eighteenth week of gestation at the time of this description.



DISCUSSION

Many reports have seen repeatedly described as to the best freezing procedures for human semen up to date. However, it should be noticed that most of these methods were evaluated mostly on the basis of sperm motility after freezing that might well impair the fertilizing ability of human spermatozoa without affecting their motility. Human spermatozoa are said to be exceptionally resistant to the damaging effects of freezing, as compared with spermatozoa of other species of mammals on the basis of motility of spermatozoa after thawing. Little has been really elucidated, however, about other damaging effects of freezing and thawing. In fact, possible discrepancies between sperm motility immediately after thawing from very low temperatures and their respiratory activity or fertilizing capacity, were pointed out by some investigators^{32,44}. Therefore, the evaluation

of the specific response of human spermatozoa to various damaging effects of these procedures, as judged by more detailed criteria other than sperm motility, remains to be made.

Criteria for evaluating spermatozoal function

In addition to sperm motility and viability, intracapillary ascending index of human spermatozoa was utilized as a criterion by the present author in order to evaluate the spermatozoal function after freezing and thawing. This criterion has a specific aim to evaluate the function of selected spermatozoa, which might play a main role for fertilization, but not of a whole semen sample. The results obtained indicated that loss of the ascending index of certain spermatozoa after freeze-thaw is less, as compared with a decrease in motility of the spermatozoa in a whole specimen after freezing. It is possible to speculate that a selection of spermatozoa with inferior quality may be taken place during freezing to and storing at an ultra low temperature.

Blom's differential staining which had been utilized preferably by some investigators, seemed not to be favourable for evaluating the function of human spermatozoa after freeze-thawing, possibly because of the fact that addition of glycerol to the semen influences stainability of the sperm cells⁴⁶.

Storage duration

Freezing procedures for human semen by using dry-ice had prevailed among the instituts, in the earlier days before the improvement of a nitrogen refrigerator made it possible to utilize nitrogen or its vapour for storage of mammalian spermatozoa. The dry-ice methods have been known to have some disadvantages, e.g. the necessity of daily addition of crushed dry-ice to the storage chamber, possible temperature fluctuations within a dry-ice container during handling samples, etc. Among the disadvantages cited, fluctuations of the temperature during storage is said to be one of the most significance especially when the long term preservation of spermatozoa is attempted.

The temperature range between -15°C and -79°C , which can be provided by dry-ice

methods, belongs to the zone of recrystallization. When temperature fluctuations during storage occurs within this temperature range, migratory recrystallization, that is, the growth or re-union of ice crystals variation may follow^{24,44)}. Sherman reported in 1963 that storage at -75°C was found to be inferior to that at -196.5°C , resulting in 10% loss of the post-thaw motility of the spermatozoa after 3 months of storage. The results of this series of experiments are in a line with his observation.

Optimal temperature for storage

There seem to be two necessary conditions which should be satisfied for performing efficient storage of human semen following cooling to very low temperatures. The first requisite, is, as mentioned above, to maintain the storage-temperature as stable as possible to avoid the recrystallization phenomenon. The second is to lower the temperature sufficiently for minimizing the influences of migratory recrystallization, even when accidental rise in temperature occurs during storage.

Maryman and Kafig²⁴⁾ suggested that the storage-temperature low enough to avoid the crystallization is that below -120°C . Sherman and Bunge³⁴⁾ reported storage at -150°C was found to be inferior to that at -70°C . In the present series, however, storage at -150°C showed better recovery rate after thawing than did that at any other very low temperatures studied. This discrepancy may possibly be due to the different criteria adopted between the evaluations, because Sherman and Bunge evaluated the spermatozoal function after thawing only on the basis of live-dead staining in their series of experiments.

As far as the optimal temperature for storage is concerned, storage at -196°C in a liquid nitrogen refrigerator seems to be most practical and stable, providing a sufficiently low temperature to minimize the effects of recrystallization.

Temperature shock

When human spermatozoa are cooled to and thawed from ultra low temperatures, they are exposed to two different damaging effects

which are dependent upon the temperature range, i. e. first, ice-crystal formation during passage through a certain temperature range below the freezing point and, second, temperature shock, a phenomenon resulted from a rapid cooling.

As for the former phenomenon, the possible damage which may be incurred to spermatozoa at the time of passing through the temperatures below the freezing point, was mostly due to the destructive action of the concentrated electrolytes to which the cells exposed when water was removed as ice, rather than to that of ice crystal itself¹⁹⁾. The temperature shock to sperm cells has been said to be resulted due to rapid cooling or warming above the freezing point. Furthermore, it has been demonstrated that the susceptibility to this damage varies much from species to species. For example, bovine spermatozoa are extremely susceptible to this effect, most of them being immobilized following rapid cooling^{37,38)}. Sherman³⁶⁾ reported in 1955 that human spermatozoa are almost free from this effect, as judged by their stainability to Eosin. Sawada³⁰⁾, however, showed that this shock impairs their motility as well as metabolic function, based on experiments consisting of cooling, warming and incubation at room temperature. He further pointed out that addition of egg yolk as a preservative is effective to protect the spermatozoa against the damaging effects of temperature shock. Sherman himself later reported³⁹⁾ that human spermatozoa decreased their motility by 15% after rapid cooling. The results of the present series showed that a slower cooling method gave better motility after cooling to and thawing from ultra low temperatures than did rapid cooling schedules. It is also possible to speculate, therefore, that temperature shock by a rapid cooling may be incurred even during cooling and warming at the ultra-low temperature ranges.

Seminal fluids

Seminal fluids in fresh semen have been suggested to have a variety of significant roles to support spermatozoal functions, for example, maintenance of their motility and metabolism, buffering action, stabilizing of their

osmotic pressure and protection of the cells against damaging effects of bacteria and viruses, etc.²². No research as to the protective action of seminal fluids for spermatozoa during freezing and thawing, however, has been attempted up to date. From the observations presented in this series, it may be concluded that seminal fluid does not exert protective action for spermatozoa during storage at ultra-low temperatures so much as in fresh state. Nevertheless, the result suggests that removal of seminal fluid does not either affect sperm survival after freezing and thawing, thus providing possible storage of human spermatozoa in a concentrated state at ultra low temperature. Behrman and Sawada described a successful cases of AIH for which a semen specimen from the husband had been concentrated by centrifugation at 2,000 r.p.m. for 10 minutes before freezing.

Protective media for human spermatozoa

The original study on the protective substances for spermatozoa against damage during storage at low temperature was reported by Luyet and Hoadapp in 1938²¹, who observed revival of an appreciable number of frog sperm after removing some of their water content by plasmolysis with a hypertonic sucrose solution and then freeze-thawing. However, it was not until 1949⁴⁷, when the discovery of protective action of glycerol was decreased by Polge, Smith and Parkes²⁷, that the frozen storage of spermatozoa was set for the first time into the stage for practical applications. They reported that spermatozoa of the domestic fowl could be frozen and thawed without loss of motility if glycerol was contained in their suspending medium. Since then, protective action of glycerol to various species of animals including the human against the damage during freezing and thawing has been studied and discussed by many investigators. Lovelock and Polge¹⁹ explained that the mechanism of the protective of glycerol is because of its ability to bind water in and outside the cell and thus prevent the salt concentration from rising above the level which results in the spermatozoal death. As already referred above, addition of egg yolk to a protective medium containing glycerol

seems to be beneficial to protect the spermatozoa from temperature shock, against which glycerol does not exert any protective action.

There has also been reported other preservatives against damages during freezing, such as ethyleneglycol, DMSO, etc. The comparison of the effects of these substances in the present series of experiments indicated that glycerol is the most effective substance to protect human spermatozoa against the damages during cooling to and thawing from low temperature, as judged by the respiration of spermatozoa after freezing to and thawing from -196°C . The spermatozoa suspended in a medium containing glycerol with egg-yolk showed higher respiratory activity than did a medium containing glycerol alone.

Clinical applications

Several reports of conceptions following inseminations with human semen stored at very low temperatures have been made since 1953. In 1958, the report of 4 pregnancies from semen stored at -196°C in Japan was first made at this clinic, where the number of pregnancies following this kind of inseminations is now reaching 106. The first application of human semen stored in a nitrogen refrigerator for artificial insemination was reported by Perloff, Steinberger and Scherman in 1964²⁵. Further, Sawada and Behrman⁴ reported fourteen conceptions following AID using semen frozen with this technique in 1966. There has been no report in this country, however, on successful inseminations using semen frozen-stored at ultra low temperature (-196°C) up to date. According to Sawada and Behrman, conception rate following AID with semen stored by liquid nitrogen was about 50%, which was by no means inferior to that of AID using fresh semen. However, more detailed studies pertaining to improvement of the fertilizing capacity of spermatozoa still remains to be made in order to provide the beneficial usages of frozen human semen for artificial inseminations or biological purposes.

The author is indebted to Prof. Y. Notake for his consistent interest for this study. My sincere thanks are due to Ass. Prof. R. Iizuka, under whose supervision this study has been

made. The author also expresses his thanks to Y. Sawada, M. D., H. Koi, M. D., N. Nishina, M. D., T. Kobayashi, M. D. and Miss. M. Nakayama for their active cooperation.

A part of the paper was read at the 13th Annual Meeting of the Japanese Society of Fertility and Sterility, Kurume-City, 1968.

Literature Cited

- 1) Ackerman, D.: Preliminary Report; Fructose Utilization of Human Spermatozoa after Cooling and Freezing. *Intern. J. of Fertil.*, No. 1, J-M. (1967).
- 2) Ando, K., and Iizuka, R.: Clinical Evaluation of Artificial Inseminations presented at the Annual Meeting of the Japanese Association of Fertil. & Steril., Tsu city, (1963).
- 3) Behrman, S. J.: Artificial Insemination, *Intern. J. of Fertil.*, 6, 291. (1961).
- 4) Behrman, S. J., and Sawada, Y.: Heterologous and Homologous Inseminations with Human Semen frozen and stored in a Liquid Nitrogen Refrigerator, *Fertil. & Steril.*, 17, 4, 457 (1966).
- 5) Blom, E.: A one minute live-dead Sperm by Means of Eosin-Nigrosine, *Fertil. Steril.*, 1, 177. (1950).
- 6) Badner, S. J.: Studies on the Morphology and Biology of Human Spermatozoa, *Fertil. & Steril.*, 12, 328. (1961).
- 7) Bunge, R. G., Sherman, J. K.: Fertilizing Capacity of Frozen Human Spermatozoa, *Nature*, 172, 767 (1953).
- 8) Bunge, R. G., Keettel, W. C., and Sherman, J. K.: Clinical Use of frozen Semen: *Fertil. Steril.*, 5, 520. (1954).
- 9) Eteen, W. M., Ludwick, J. M., and Hess, E. A.: The Use of mechanical Refrigerator for Storage of frozen Semen, *J. Dairy Sci.* 37, 651. (1955).
- 10) Freud, M. and Wiederman, J.: Controlling and recording Rates of freezing and defrosting of Human Semen, *J. Apple. Physiol.*, 18, 407. (1963).
- 11) Hoagland, H., and Pincus, G.: Revival of mammalian Sperm after Immersion in Liquid Nitrogen, *J. Gen. Physiol.*, 25, 337. (1942).
- 12) Iizuka, R., and Hara, S., et al.: Activity of microorganism in the pooled frozen semen. *Jap. J. Fertil. Steril.*, 5, 282. (1950).
- 13) Iizuka, R., and Sawada, Y.: Successful inseminations by frozen pooled human semen. *Fertil. Steril.*, 3, 241. (1958). in Japanese.
- 14) Iizuka, R., and Sawada, Y.: Semen bank. *Sanfujinka on Chiryo*, 4, 63. (1957).
- 15) Iizuka, R., Sawada, Y., Koi, H., Nishina, N. and Ohi, M.: Frozen sperms for storage and AID. the 5th World Congress of Intern. Feder. of Gynecology and Obstetrics, Sydney., Sept. (1967).
- 16) Iizuka, R., Sawada, Y., Hoi, H., Nishina, N., Kobayashi, J., Ohi, M., and Nakada, T.: Medical analysis and sociological side-lights of heterologous artificial insemination. *Jap. J. Fertil. Steril.*, 13, 290. (1968).
- 17) Jahnel, F.: Ueber die Widerstandsfähigkeit von menschlichen Spermatozoen gegenüber starker Kälte. Wiederauftreten der Beweglichkeit nach Abkühlung auf -196°C (flüssiger Stickstoff) und -269.5°C , etwa 37° vom absoluten Nullpunkt entfernt (flüssiges Helium). *Klin. Wschr.*, 17, 1273 (1938).
- 18) Kishida N.: A study of preservation of human spermatozoa at liquid nitrogen temperature, read at the Annual Meeting of the Japanese Association of Fertil. Steril. in Fukushima, Japan., (1967).
- 19) Lovelock, J. E., and Polge, C.: The immobilization of spermatozoa by freezing and thawing and the protective action of glycerol. *Biochem. J.*, 58, 618. (1954).
- 20) Lovelock, J. E., and Bishop, M. W. H.: preservation of freezing damage to living cells by dimethyl sulphoxide., *Nature (London)*, 183, 1394., (1959).
- 21) Luyet, B. J., and Hodapp, E. L.: Revival of frog's spermatozoa vitrified in liquid air., *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 39, 433. (1938).
- 22) Mann, J.: Biochemistry of semen and of the male reproductive tract. Wiley, New York. (1964).
- 23) Montegazza, P. (1866): Sulla sperma umano, *R. C. 1st lombardo*, 3, 183. (1866).
- 24) Meryman, H. J. and Kafig, E.: The study of frozen specimens, ice crystals and ice crystal growth by electron microscopy. *Res. Rep. N. M. R. I. Maryland*, 13, 529. (1955).
- 25) Parkes, A. S.: Preservation of human spermatozoa at low temperature. *Brit. Med. J.*, ii, 212. (1945).
- 26) Perloff, W. H., Steinberger, E., and Sherman, J. K.: Conception with human spermatozoa frozen by nitrogen vapour technique. *Fertil. Steril.*, 15, 501. (1964).
- 27) Polge, C., Smith, a. u., and Parkes, A. S.: Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature, London.*, 164, 666. (1949).
- 28) Polge, C.: Low temperature storage of mammalian spermatozoa, *Proc. Roy. Soc., B*,

- 147, 498. (1957).
- 29) Rostand, J.: Glycérine et résistance du sperme aux basses températures. C. R., Acad. Sci., Paris.: 222, 1524. (1946).
- 30) Sawada, Y.: Study on freezing-preservation of human spermatozoa. (English abstract) Jap. J. Fertil. Steril., 4, 1. (1959).
- 31) Sawada, Y. and Chang, M. C.: Motility and fertility and fertilizing capacity of rabbit spermatozoa after freezing in a medium containing Dimethyl Sulfoxide. Fertil. Steril., 15, 222. (1964).
- 32) Sawada, Y., Asckerman, D. and Behrman, S. J.: Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperature. Fertil. Steril., 18, 775. (1967).
- 33) Shaffner, C. S., Henderson, E. W. and Card, C. G.: Viability of spermatozoa of the chicken under various environmental conditions. Poultry Sci., 20, 259. (1941).
- 34) Sherman, J. K., and Bunge, R. G.: Observation on Preservation of human spermatozoa at low temperature. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 82, 686. (1953).
- 35) Sherman, J. K.: Freezing and freeze-drying of human spermatozoa. Fertil. Steril., 5, 357. (1954).
- 36) Sherman, J. K.: Temperature shock in human spermatozoa. Proc. Soc. exp. Biol. med., 88, 6. (1955).
- 37) Sherman, J. K.: Freezing-drying of bull spermatozoa. A. F. B. R. Quart. Rep. No. 9, No. 10. (1956).
- 28) Sherman, J. K.: Freezing and freeze-drying of bull spermatozoa. Am. J. Physiol. 190, 281. (1957).
- 39) Sherman, J. K.: Improved methods of preservation of human spermatozoa by freezing and freeze-drying. Fertil. Steril., 14, 42. (1963).
- 40) Sherman, J. K.: Banks for frozen stored human spermatozoa. Proc. 11th Intern. Cong. Genetics, 1, 237. (1963).
- 41) Sherman, J. K.: Research on frozen human semen. Fertil. Steril., 15, 485. (1964).
- 42) Sherman, J. K.: Low temperature research on spermatozoa and eggs. Criobiology, 103. (1964).
- 43) Shettles, L. B.: The respiration of human spermatozoa and their response to various gases and low temperature. Amer. J. Physiol., 128, 40. (1940).
- 44) Smith, A. U.: Biological effects of freezing and super-cooling. Williams & Wilkins, Baltimore, 373. (1961).
- 45) Stanley, S. J. R., and Robertaneuman, A. B.: A qualitative methods of determining motility of sperm. Fertil. Steril., 12, 5. (1961).
- 46) Sullivan, J. T., and Mixner, J. P.: Effects of storage temperature and length of storage time upon the post-thawing motility and metabolic activity of frozen bull semen. J. of Dairy Science. XLVI, 850. (1963).
- 47) Wako, H.: The study on the practical use of human frozen spermatozoa. Jap. J. Fertil. & Steril., 6, 1. (1961). in Japanese.
- 48) Zimmerman, S. J., Maude, M. B., and Moldawer, M.: Freezing and storage of human semen; in the 50th Healthy Medical Student. Fertil Steril., 15, 505. (1964).

液体窒素による人精子凍結保存の研究

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

中 田 敏 良

1855年 Montegazza に始つた人精子の凍結保存は、ドライアイス法 (-79°C) がその主流をなして来た。しかし、近年ドライアイスによる凍結保存は、保存中の温度の動揺や氷晶再形成をふせぐに充分な低温でないことが知られ、より安定した超低温を呈する液体窒素法 (-196°C) が注目されて来ているが、-196°C の超低温に於ける人精子凍結保存の基礎条件はいまだ確立されているとはいえない。著者は、これらの基礎条件をドライアイス法と比較しながら検索し、保存期間が長期になればなる程液体窒素法がより高率の精子蘇生をもたらすこと及び -196°C の超低温に於ても人精子は温度ショックを受けるのでそれに対する卵黄の保護作用を必要とすることより、精子呼吸能よりみた最適の凍結保護剤を検索した。また、液体窒素を用いて凍結保存した人精子の代謝面を比較検討しその実用性を示すとともにこれを人工授精に応用し、3 例の妊娠を得た。

第13回 日本不妊学会総会

昭和43年10月10日(木), 11日(金), 12日(土)

於: 久留米市

特別講演

1. 精巢 Leydig 細胞の電顕レベルに於ける細胞生理

村上 正浩(久留米大解剖)

精巢間質の Leydig 細胞の androgen 分泌は, 所謂 negative feed back の機構によつて下垂体前葉特に ICSH から調節される事, 従つて細胞はそれに伴つた形態学的変動を示す事は衆知の所である. 演者は主として正常, 又は実験条下のラットを用い電顕下に Leydig 細胞の変化を調べた.

正常動物では Leydig 細胞は上皮様の広い胞体と円形の明るい核をもっている. その最大の特徴は他のステロイドホルモン生産細胞と同じく良く発達した滑面小胞体の存在であり, 多くは密に吻合配列した小管状を呈するが少数の細胞では小空胞状に拡大したものもある. mitochondria は大きくその内膜は cristae 型ではなく tubulus 型を示す. 一般に mitochondria の基質は広く β -hydroxy steroid DH の活性がそこに認められる. Golgi 野には酸フォスファターゼ陽性の lysosomes も通常少数ながら散在する. Leydig 細胞効果臓器の1つである精嚢上皮は正常では円柱状で胞体は密に配列した粗面小胞体で満たされており Golgi 野を中心として核上部には電子密度の高い分泌顆粒を含んでいる.

下垂体切除や oestrogen の投与によつて ICSH の分泌が遮断された動物では Leydig 細胞は著しく萎縮し, 核も輪廊が不規則となり核質の電子密度も増加する. 滑面小胞体は管径を減じ配列も粗となり且つ数も減少する. mitochondria も小さくなり且つ電子密度を増し内膜は cristae 型に変化する. β -hydroxy steroid DH は陰性となる. 正常時の胞体中に屢々認められた粗面小胞体も消失し, polysomes は個々の ribosomes に分解する. この時期には精嚢上皮も萎縮し落入胞体中の粗面小胞体や分泌顆粒は完全に消失している.

これ等 androgen 分泌の停止した動物に chorionic gonadotropin を投与すると Leydig 細胞は核, 胞体共に正常又はそれ以上に増大する. 特徴的な事は粗面小胞体

の著明な増加であり多くは平行又は同心円性層板配列を示す. この際興味ある事は粗面小胞体は一部に於いて必ず滑面のそれに移行している事であり, 時間の経過と共に滑面小胞体は増加し逆に粗面のそれは減少して来る. 換言すればステロイドホルモン生産の主な場と考えられる滑面小胞体は実は粗面小胞体の ribosomes を失つたものに他ならないと云えよう. mitochondria は, 形, 大きさ共に増大し, 内膜も tubulus 型を呈し, β -hydroxy-steroid DH の活性も戻つて来る. この時期には精嚢上皮も正常と同様な像に復帰し胞体内には分泌顆粒も再現する. この事は Leydig 細胞の一度中断した androgen 分泌が再び始まつている事を暗示する.

この他ラットに於ける上述の構造上の変動を考慮に入れて胎児から老人に至るヒトの正常, 又は病的 Leydig 細胞の微細構造にも若干言及した.

2. 超低温下並びに極低温下における家畜精子の生存性とその利用

西川 義正(京都大学教授)

ここでいう超低温とはドライアイスまた電気の低温器(サブロマシン)を用いた -80°C 前後および液体窒素を用いた -196°C であり, 極低温とは液体ヘリウムを用いた -269°C である. 家畜の精子はかかる低温下に保管するとその生存性を長期間にわたり持続する. 牛, 山羊, 馬などでは -80°C 前後や -196°C 保管で長期にわたり精子が保存でき, ことに牛では後者の温度を使つて, 人工受精に広く凍結精液が利用されている. (豚では今のところ凍結精液の受胎例はごく少ない). この講演では初めに人工受精の分野における凍結精液の実用化の概況を紹介し, ついで精子の凍結能に関係あると考えられる諸条件につき説明し, さらに凍結能の高い精子をうるための技術的条件につき, 演者の研究室の研究業績を中心に, 解説的に説明された. ことに精液の稀釈剤の組成, 精液を冷却する速度などにつき詳しく述べた. 精

液稀釈剤である卵黄緩衝剤に活性ビタミン B₁ 剤を添加した際の効果や精液を冷却する速度を窒素ガスを用いて -80°C まで 3 ~ 5 分間で下げる, いわゆる簡易急速凍結法の発見に到るまでの実験経過や, その場合の効果につき詳細に述べられた. さらに液体ヘリウムを用いた -269°C に牛, 山羊, 馬, 豚, 鶏および人精子を 1 ~ 12 時間浸漬しても, 精子の生存性は対照の -196°C と変るところがないという新しい知見の報告もなされた.

以上のごとく家畜精子の超低温並に極低温下における生存性に関する研究や利用の現況につき, 主として演者の研究室の研究業績を中心にして説明された.

3. The Immune Response and Infertility

Behrman, S. J.

(Univ. Michigan Medical Center)

Our laboratory is dedicated to the study of the role of the immune response of *sperm-antibody reaction* and its role in 1) fertility; 2) the conceptus as a homograft; and 3) conception control in the human. Clinical studies have indicated that sperm antibodies might be *a cause of infertility* in women and that these sperm antibodies may be a) *isoagglutinating antibodies* in the female; b) *sperm immobilizing isoantibodies* in the female; and c) *Immobilizing autoantibodies* in the male. A review of 860 cases studied will be presented.

Discussion will then be presented under the following headings:

A. **The Antigen.** There is considerable uncertainty as to whether the antigen is derived from the spermatozoa themselves and whether it is from the head, mid-piece, or tail; or from the seminal plasma.

B. **Physiologic Mechanisms.** It will be illustrated that probably the major source of inhibition of sperm is *at the level of the cervix* in the case of immobilizing antibody and a *clinical sperm penetration test* will be demonstrated. Evidence in both human and animal to support the possibility of interaction at the *level of the endometrium* due to production of IgA will also be discussed.

C. **Possible Cross-Reactivity Between Sperm and Trophoblast,** and the mechanisms whereby the immune reaction could possibly work and also how the conceptus is protected from rejection will be elaborated upon and discussed.

4. 家族計画と人口問題

森 山 豊(日母会長東京大学名誉教授)

シンポジウム I. 男子不妊症と内分泌腺相互の関係

1. 男性不妊の基礎としての睪丸と脳下垂体の関連について

友吉 唯夫(京大泌尿器)

1) われわれが臨床的に接する男子不妊の大部分は明らかな脳下垂体機能低下のないものである.

2) 下垂体と精上皮の関係については, 精子形成の段階によってゴナドトロピン依存度に差のあることを考慮にいれつつ, 睪丸組織像を参考にしてゴナドトロピン療法に適応を決定すべきである.

3) 一次的な脳下垂体機能低下に造精障害が続発し, 不妊をもたらした症例として, 京大泌尿器科でここ数年のあいだに経験した.

a. ゴナドトロピンのみの分泌不全例 10 例

b. Panhypopituitarism 5 例

について臨床所見, 内分泌学的所見, 睪丸光顕および電顕像などの特徴を述べ, とくに組織像について他の正ゴナドトロピン性精子形成不全と比較した.

4) 一次的な造精機能障害があつて hypergonadotropic となる例として Klinefelter 症候群の 2 例について述べておいた. これは相互関係という立場からは 3) の逆をいくものだからである.

5) 極端な造精障害である去勢状態をラットにつくると, 脳下垂体・好塩基性細胞に多量の PAS 陽性物質の蓄積と, いわゆる印環細胞の出現をみとめた. 電顕ではそれら顆粒は細胞体の一極に集合している像であつた.

6) 放射性 ³²P を用いた睪丸分担機能検査において, 睪丸よりの β 線カウントが低下してからゴナドトロピンを注射すると, ふたたびカーブが上昇するのを認めた. 精上皮機能を知るための新しいゴナドトロピン・テ

ストといえる。

2. 男子不妊症と内分泌腺相互の関係、特発性男子不妊症における G 剤療法の限界と実験的睾丸障害における G 剤の効果

牧 角 格(鹿大泌尿器)

1. 特発性男子不妊症の定義

睾丸不全のうち原因のほぼ明らかな、2つの型、即ち組織的に未熟型をしめす演者らのいう低G性類宦官症II型と、組織的に特徴的な精細管の硝子様変性をしめすKlinefelter 症候群の型を別症として、他の、尿中G値正常、間細胞も正常で、精細胞に種々の程度の造精機能の不全のあるものを一括して「特発性男子不妊症」とよぶことにしている。そしてこの特発性男子不妊の群を精細胞の發育程度に従つて障害1度から4度までに分類、治療方針の設定と予後判定の参考にしている。

2. 治療法と治療成績

PMS 単独あるいは PMS と HCG 併用投与で、前者が19例、後者が8例である。投与量は両方法とも週2000~8000単位を週2、3回に分割投与、総量2~4万単位を1クールとした。その成績は障害1度のものは14例中精子数の改善のみられたもの6例(42.8%)、2度3例全て不変、3度2例中1例改善、4度2例は不変、生検未施行例6例では改善3例、合計27例中改善10例(37%)の成績である。組織的に1度の障害度の軽いものに改善がみられたのはあるいは当然といえる。またこの点はある程度健全な精細胞が保存されている場合はG剤に反応することも推測させる。精子数の改善37%というのは従来諸家の報告とほぼ同様であるが、果してG剤の効果があつたのであろうか。組成的に1度障害の軽度のものに改善例が多かつたことと2度障害以上の7例では1例のみに改善がみられたにすぎないことは、残存している健全な精細胞にたいしては賦格的に働くことを推察させ、G剤療法が本症に全く無意義ではないと思わせる。しかし一方、G剤をいかに大量使用してもその効果には限度があることも考えさせる。睾丸障害すなわち精細管、間質の退行性変性を回復させる効果については、我々の対象例では悲観的である。このことから直ちに本症の発生機転に下垂体前葉のG分泌機能が全く関係ないとはいえないが、少なくとも単純なG分泌機能不全が原因に関係するとはいえないようである。

3. 実験的睾丸障害とG剤の効果

垂別、女性ホルモン障害睾丸にはG剤が有効であり、制癌剤、Cd 睾丸には無効という2群ができたわけであるが、両群の根本的な差異は前群は下垂体G分泌能抑制があり、後者には睾丸への直接的な障害であることであ

ろう。G剤投与の成績からみるとG剤は下垂体不全による睾丸障害には効果的であるが、それ以外の直接的睾丸障害にはそれ程効果的ではなく、組織的特徴からみると精粗細胞領域が残存しているものには期待できるとも考えられる。

4. 特発性男子不妊症の反省

特発性男子不妊症を反省してみると、本症にはG分泌能の著明な低下は認められない。また組織的に精細管基底膜の肥厚、変性があつて、この変化の強い精細管程、精細胞の変性消失も著明である。我々の実験成績からみるとG剤無効の群と共通した点が認められる。このことが本症のG剤療法の成績がかんばしくないことをうなずかせるように思われる。本症の発生機転については現在、演者らも何ら憶測する根拠をもたないが、組織的に下垂体のG分泌能低下を原因とする実験的垂別、女性ホルモン障害睾丸とは異つた感じを与えられ、本症と下垂体との関係はあるいは薄いのではないかという印象すらうけるわけである。

3. 男子不妊症と甲状腺機能

白井 将文(東北大泌尿器)

従来性腺と甲状腺との関連性についての研究は主として女性側についてのみ行われて来たが近年男子性腺との関連性についても各種の研究が行われるようになった。しかしこれら種々なる研究にも拘らずいまだ統一された見解に達していないのが現状である。そこで私は男子性腺と甲状腺との関係を知る一つの試みとして男子不妊症患者に対して最近主として行われている甲状腺機能検査法、即ち Thyroid ^{131}I uptake, Scintigram, ^{131}I -triiodothyronine resin sponge uptake (Triosorb test) 等を施行し、これら成績と精液所見、睾丸組織所見、尿中各種ホルモン等との関連性について検討を加えると共に2、3の動物実験もあわせて行つた。

先づ臨床成績についてみると検査対象は105例の男子不妊症患者であり、これら患者の ^{131}I uptake 値をみると正常以下であつた者は18.6%もあり、又全症例の ^{131}I uptake 平均値も16.0% (正常人の平均値23%) とかなり低い値を示した。一方 T_3 uptake 値は大多数の者が正常範囲を示していた。これら値と精液所見、睾丸組織所見、尿中ホルモン等との関連性をみると ^{131}I uptake が低いものは精液所見で軽度 oligospermie, 睾丸組織像で軽度造精機能障害がみられ、17-KS の低下と FSH の増加を示すものに多くみられ、逆に ^{131}I uptake が比較的良好なものではむしろ精液所見、睾丸組織所見が悪く、17-KS 値はほぼ正常値を示し、FSH, LH の低下しているものが多いことが判明した。しかしこのような変

化がどのようなメカニズムで起るか不明であるのでこれらの関係を更に求明する目的で以下の如き実験を行つてみた。即ち Wistar 系成熟雄ラットを使い除臍或はレントゲン照射により造精機能障害を起させた場合の甲状腺の状態について、又これと逆に甲状腺摘除或は抗甲状腺製剤を投与して甲状腺機能障害を起させた場合の睪丸の状態について観察した。先づ睪丸側を障害すると下垂体には大型の Baso が増加し、Gonadotropin 分泌増加を思ふ所見を呈し、甲状腺では逆に機能低下の像がみられた。この甲状腺機能低下の原因として下垂体像からみて Gonadotropin の分泌が亢進するために TSH の分泌はむしろ抑制され甲状腺機能低下が起ることが想像される。一方甲状腺側を障害すると、特に甲状腺を摘出したような場合には時間の経過と共に下垂体に変化が来ると同時に睪丸の造精機能障害と 3β -ol-Dehydrogenase 活性の低下もみられ、下垂体を介する二次的な造精機能障害が想像される。しかし甲状腺摘除により睪丸組織代謝が著明に低下することより、甲状腺の睪丸組織代謝への direct な影響も充分考える必要がある。いずれにせよ甲状腺と性腺は互に密接な関連性を有していることは明らかである。しかしこれら実験成績を直ちに臨床成績にあてはめることは出来ないが、臨床例でもやはり一部下垂体を介し、一部 direct に性腺と甲状腺は互に影響しあっているものと考えられ、又睪丸組織所見の悪いもの程甲状腺機能が正常に近いと云う一見矛盾したような結果は造精機能が全く認められなくなつたような症例ではすでに hormonal にも一応 static な状態に落着いていることが考えられ、造精機能障害の軽度のものは高度なものへの移行型と考えれば hormonal にもいまだ極めて変動が大きく、したがって甲状腺機能障害も高度に出現すると云うことが想像される。

造精機能と甲状腺ホルモン

片山 喬(千葉大泌尿器)

造精機能と甲状腺ホルモン T_3 との関係につき動物実験及び臨床成績の結果を述べた。

垂割ラッテに於ける Gonadotropin, T_3 投与実験により、造精機能障害は PMS, HCG の Gonadotropin により回復するが、 T_3 がその回復を促進することを認めた。又 T_3 投与時間等の 3β -ol-dehydrogenase 活性の増加、睪丸解糖系の比較的減少をみたが、之は睪丸の成熟を示すものと考えている。併し T_3 大量投与時には却つて造精機能を抑制する可能性もある。

男子不妊症例の甲状腺機能は I^{131} Thyroid uptake, Triosorb test, Thyroid Scanning 等でみる限り、一部に低下の傾向を示すものもあるが、略正常域内にある。

T_3 投与による男子不妊症の治験としては、評価可能の113例中、妊娠確認19例であつた。うち無精子症例では有効率が低いが、精子数 $9 \times 10^6/\text{ml}$ 以下のものと $10 \sim 49 \times 10^6/\text{ml}$ のものでは有効率夫々54%, 55%であつた、臨床上興味あることとして Rebomd 現象の存在が推測される。

4. 男性不妊に対する甲状腺ホルモン T_3 の作用機序

原 信二(神戸大泌尿器)

雄性性腺機能障害、特に造精機転障害に対して甲状腺ホルモンが有効なことは既に多くの人々により報告されている。

私は甲状腺ホルモン T_3 の性腺に対する作用機序を明らかにするため垂割ラットを用い、少量の HCG, PMS を与え、更に T_3 , TSH を投与し、睪丸組織像を検討した。

その結果、垂割による睪丸障害、特に造精機転障害に対しては性腺刺激ホルモンのみでは完全に障害は回復を望みうることは出来ず、 T_3 , TSH 投与によつてはじめて回復されること、またこの場合 T_3 , TSH は造精機転のうち、精母細胞ないし精子細胞より精子に至る分裂過程に重要な役割を果すのではないかと結論を得ました。(詳細は日本臨床20巻6号1165を参照)

また臨床的に睪丸生検像で Hypospermatogenesis, Spermatogenic Arrest の無精子症患者に、 T_3 及び Gonadotropin を併用投与し、治療効果を検討した。

その結果 Hypospermatogenesis を示した13例において4例の精子の出現、Spermatogenic Arrest を示した3例において1例に精子の出現を認めた。

このことより Gonadotropin, T_3 の併用当架は乏精子症は勿論のこと Hypospermatogenesis, Spermatogenic Arrest の無精子症の治療に推奨すべき方法と考える。

5. 男子不妊症と胸腺

原田 寛司(久留米大泌尿器)

胸腺の存在に就いては、BC 200年 Galen によつて初めて記載され、漸く1700年代になつて医学的研究の対象となつた。1989年 Paltauf は所謂胸腺淋巴体質を提唱し、その後は胸腺研究の低調時代が続いたが、ここ10年位の間に Medowar 一門の免疫学的寛容の概念を初めとする重要な業績が発表され胸腺のもつ意義が重要視されて来た。私は臨床的立場より泌尿器疾患に及ぼす胸腺の役割、特に結石症と胸腺、腫瘍と胸腺、性腺と胸腺等の関連を追求し、なかんずく男性不妊症患者の胸腺は他の疾患に比し著しく増大していること等を報告して来た。今

回は主に男性不妊症と胸腺、下垂体、ビタミンEの諸問題に就いて研究を行ない興味ある知見を得たので報告する。胸腺の診断には縦隔充気撮影、胸腺の剔出、生検を行ない組織学的検討を加え、下垂体には、カオリン吸着法によるゴナドトロピンの定量を行ない、ビタミンEの測定は血清に就いては Rindii 法で定量を行なったのでその成績について報告する。

次の結果を得た。

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型がその大半を示し、乏精子症患者の胸腺は正常健康人と相似して居り、契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、不妊症と胸腺及び血清ビタミン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を検出する事は出来なかつた。しかしながら、更に定量法を検討すれば、含有されて居るかも知れぬと云う成績を得る事が出来た。

4) 尿中ゴナドトロピンを定量し、不妊症と胸腺像及び尿中ゴナドトロピンとの関連性を追求した。

5) 男子不妊症患者の胸腺と血清ビタミンE及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、無精子症患者に就いては、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。

追加

西川 義正(京大農)

男性不妊症の原因に遺伝的な factor がかなり関連していると思われるが、この面からの追求が必要と考えられる。

追加

石 神 襄(神大泌尿器)

現在我々の経験している男子不妊は症候群であり、且結果である点を考慮し、睾丸の造精機転障害を起す時点を実に把握することが肝要であろう。

シンポジウム II. 女子不妊症の治療について

1. 不妊婦人の治療成績に関する統計的観察

園田 重則(久留米大産婦)

不妊症の原因は程度の差こそあれ多元的で、これに伴ない治療法も単一なものでは充分な効果を期待出来ない事が多い。

当教室の4年6カ月間の外来患者総数に対する不妊主訴患者の頻度は4.8%で、此等の内原発性、続発性のものが夫々69.0%、31.0%を占める。又治療による妊娠率は13.6%で、原発性12.7%、続発性15.7%が夫々妊娠している。年齢別の妊娠率は20代で17.2%、30代で7.5%と、30代では20代に比し約 $\frac{1}{2}$ の妊娠率の低下をみる。不妊期間と妊娠との関係をみると不妊期間1, 2, 3, 4, 5, 6年と漸次妊娠率は低下し、8年以後の妊娠は不妊期間10年に原発1例のみで、不妊期間8年をすぎると妊娠率はかなり低下することを認める。又、治療開始より妊娠までの期間は治療開始より6カ月以内に妊娠したものは妊娠総数の86.7%を占め、12カ月以内に妊娠したものは96.0%となっており、1年以内に妊娠できなかった症例においては治療を行つても妊娠の可能性は極めて少ないのではないかと推察される。治療別に見ると卵管因子と卵巣因子が合併している症例の妊娠率がもつとも悪く5.6%となっている。又、HSG のみにより妊娠したものの原発性12.8%、続発性16.9%、子宮内膜搔爬によ

るもの原発性25.0%、続発性0、炎症の治療によるもの原発性8.3%、続発性28.6%を示し、頸管粘液精子不適合に AIH を行い、その妊娠率は33.3%となっている。又指導によるもの18.8%とやや高率を示し、性生活の指導等も不妊患者にとつて忘れてはならない治療ではないかと推察される。

卵管通過障害のある患者にコンドロイチン硫酸ナトリウム、ハイドロコチゾンアセテート、オパホルモンペンツアート、ストマイ、スプレーゼ及び生塩水の混合液を卵胞期に毎日1日1回5日間卵管内に頸管から注入し、これを1クールとし、3クール施行した結果、原発性45.5%、続発性88.9%に疎通の改善を認めている。又不妊期間と疎通改善率との間には特別な関係は認められない。閉鎖部位と改善率をみると膨大部1.8%の改善率をみるのに対し、峡部20.0%、間質部28.6%と膨大部に比し顕著な改善率の低下を認める。各クール後の疎通改善頻度をみると通気法にて異常型を示した5例の内、Iクール後に改善したもの2例(40%)、IIクール後の改善2例(40%)、IIIクール後においてもなを改善をみなかったもの1例(20%)となっており、閉鎖15例の内、Iクール後に通過したもの6例(40%)、IIクール後に通過したもの2例(13.3%)、IIIクール後の通過1例(6.7%)、IIIクール後においても通過を認めなかったもの6例(40%)をみた。薬物注入症例中妊娠3例をみたが、いづれ

も I クール後に改善されたグループに含まれる。

通気法にて異常型を示す症例に同日及び翌月反復通気を行い、正常型への推移を検討した。即、同日反復通気においては攣縮型14例中5例、癒着5例中1例が正常型へ移行しており、閉鎖型14例、混合型2例、狭窄型1例のいずれも正常型への推移は認められなかった。又、翌月反復通気においては攣縮型15例中3例、閉鎖型15例中1例、癒着4例中1例が正常型へ移行しており、混合型5例、狭窄型3例は共に正常型への推移を認めなかった。又、卵胞期に1回、5周期にわたり反復して通気を行った場合の正常型への推移は、攣縮型、混合型、閉鎖型、癒着型共に反復回数3回までは漸次正常型への移行が認められるが、4回以上反復して通気を行っても、ほとんど改善の傾向をみない。即、月例反復通気は反復回数3回までが有効で、それ以上反復しても無意味ではないかと推察される。

通気法にて攣縮型を呈する症例にバランス、フェノバル、レジタン、グレラン、ブスコパン、イミダリンを投与し、投与後の正常型への推移を検討した結果、改善率はバランス87.5%、フェノバル50%、レジタン42.9%、グレラン33.3%、ブスコパン25%、イミダリン25%となっており、6種薬剤中精神安定剤のバランス投与による改善率もつとも高率を示した。

3. 排卵障害の診断と治療に関する問題点

楠田 雅彦(九州大産婦)

排卵障害はその発生要因が複雑なだけに研究対象として興味深い。教室の統計からもその頻度は不妊婦人の12~24%と推定される。演者がこれ迄に治療対象としたのは anovulatory cycle (OAC&PAC) 96例、amenorrhea 1st grade & 2nd grade (Am. I & Am. II) 164例の計260例で、これらについて中枢刺激療法 (X-ray, conj. estrogen (E) 静注, clomiphene 等) と 卵巣刺激療法 (PMS, HMG+HCG) のほか wedge resection や corticoid 投与等を施行した成績を母体として種々の面から検討した。

排卵障害症の診断はその原因~誘因が多岐に亘る丈に各方面からの精密な検査が要求されるが、これらを routine に施行することは不可能でもあり、現在完全な方法もない。まず本症の in situ の内分泌的障害度を知るには臨床症型の意義を十分理解していればかなりの程度迄推測でき、治療の予後ともよく一致するので治療に先立つて症型を決定することは必要である。さらに正しい治療には障害部位の決定と障害程度の推定が要求されるが現在満足しうる方法、殊に routine に応用しうる方法に乏しい。gonadotropin-test はかなりの価値はあ

るが軽度の中枢障害又は高度の性腺障害でない限り屢々判定に誤りを来たすうえ、anti-PMS 産生のため爾後の治療に支障を来たすおそれがある。演者はこの点に関して E の positive feed back 作用と LH-immunoassay を応用して routine に使用できる LH-releasing test を考案し、これにより下垂体の予備能検査のみでなく障害部位の推定も可能なことを臨床的に実証した。本テストは conj. E 静注前後の LH 排泄値の推移によつて I ~ V 型に判定するものである。

I 型を示す症例はすべて anovulatory cycle ~ Am. I で特に前者が多く gonadotropin (G) に反応し、また LH 値が正常域のかなり高い処から急減する点から軽度中枢不全型で主な排卵障害因子は性腺にあることが推定される。II 型は諸療法のほか E に最も良く反応し、卵巣には閉鎖卵胞が多く polycystic type であった点から軽度中枢不全による卵巣機能不全を示すものである。III 型は LH 放出は極めて緩徐であり、G には良く反応する点から中程度中枢不全に起因する性腺不全型と思われる。IV 型は異常に高い LH 値、萎縮~形成不全卵巣がみられたところから性腺原発性の hypergonadotropism であろう。V 型は G に対しても殆んど反応せず、發育~形成不全卵巣がみられたところから中枢原発性の性腺高度障害症と判定される。

このほか G 療法に際して問題となる anti-PMS の防止法、PMS によつて誘発された卵子にも受精能があること、急性卵巣腫大の頻度等についても考察し、最後に排卵障害患者の卵巣は原発無月経等の特殊例を除けば程度の差はあつても polycystic なものが多いことから、これが卵巣機能不全の進行過程における一断面であり、極端なものを別として稀なものではないと推定した。

4. 不妊症および妊娠中の子宮筋腫その治療に関する考察

大谷 善彦(熊本大産婦)

子宮筋腫と不妊症が関係深いことは周知の事実で、不妊婦人(非妊時)にこれを発見した場合どの様に取扱うか、妊娠中の場合は如何、等の問題については諸学者の意見がほぼ一致している様であるが前者の場合、私の調査では卵管に尖症性変化を見ることが少なく、約半数は疎通障害があり、而も卵管内液を培養すると症例の約1/4に種々の病原菌が証明されたので緊急手術を要しない場合は、摘出術施行前に、化学療法と卵管疎通性の検査及びその確保に努めることが重要と思う。

次に妊娠中に本腫瘍を発見した場合、積極的にこれの剔出を試みる人もある。少数例ながら妊娠中に腫瘍剔出をみた吾々の症例で、予後良好であつたものは有茎筋腫

のみであり、壁内筋腫では剔出不能が多かった。又、妊娠筋腫と考えたものが多角子宮や腹腔妊娠の場合もあり、剔出可否の診断は甚だ困難と思われた。従つて、妊娠子宮に筋腫と思われる腫瘤を発見した場合、特別の症状がない限り、待期療法を試みるべきと思う。

5. 子宮性不妊の治療

木下 佐(東邦大産婦)

昭和39年より昭和42年の4年間に東邦大学を訪れた不妊症患者1627名中主として子宮体部に何らかの疾患ないし異常を認めたものは502名(30.8%)であつたが、このうち同時に卵巣機能、卵管疎通性、精液性状等に異常を有するものを除いた201例(12.9%)につき、それに対する治療法及び治療成績の検討を試みた。その内訳は子宮筋腫20例、子宮内腔癒着7例、内膜ポリポージス19例、子宮奇形25例(弓状子宮13例、双角双頸子宮7例、重複子宮1例、双角単頸子宮1例、中隔子宮1例、単角子宮2例)、子宮發育不全57例、子宮後屈73例である。

子宮筋腫では17例に核出術、1例に子宮全摘が行われ、2例は無治療であつたが、核出術群より3例、無治療群より1例の妊娠例が見られた。この結果より核出術の価値を論ずることは出来ないが、臨床的には明かに手術により妊娠し得たと思われる症例が見られる。

子宮腔癒着については機械的に癒着を剝離しエストロゲン投与を行つた2例中1例、無治療の4例中1例の妊娠を認め、子宮腔内に卵管を挿入する Strassmann 手術を行つた1例では妊娠を認めなかつた。これらの症例はいずれも内腔の部分的癒着例であるが、無月経を来した完全癒着に対しても機械的剝離及び強圧通水により妊娠

に成功した例がある。

内膜ポリポージスに対しては13例に内膜全搔爬を行ない6例の妊娠例で得たが、6例の無処置群には妊娠例を見ず、比較的明らかに治療の有効性が認められた。

子宮奇形に関しては例数が少ないため各病型ごとの治療成績の比較は困難であるが、手術療法(Strassmann手術、腔中隔切除)、ホルモン療法、無治療のいずれから妊娠例が認められ、全体として25例中9例(36%)とかなり高率の妊娠率が得られている。

子宮發育不全、子宮後屈は最近の傾向として余り不妊因子としての意義が認められておらず、これを反映して教室においてもほとんど積極的な治療が行われていない。ただ極めて少数例であるが發育不全に対するホルモン療法で8例中3例(無治療群65例中8例)、後屈に対する矯正手術で3例中2例(無治療群54例中8例)の妊娠が見られたことから、他の不妊因子を厳密に除外した症例についてこれらの治療法の価値を再検討する余地も残されているのではないかと考えられる。

不妊症に対する子宮因子というものは臨床的にはたしかにかなり存在する様であるが、その妊娠阻害機序には無排管卵閉卵、塞等による不妊に比し不明確な点が多く、また大部分のものは少なくとも絶対的不妊因子でないという点にその取扱い上の困難さがある。したがつてその診断にあたつては少なくとも他の不妊因子の存在を充分考慮する必要があり、治療に際しては出来るだけ治療方針を一定にし治療成績の厳密な分析を行なうとともに、治療による新たな不妊因子の発生—ホルモン療法の副作用としての卵巣機能障害、手術に際しての癒着の発生等—を来さないよう注意しなければならない。

一般講演

第1群 性周期(その1)

1. ³H-サイミジンとり込みよりみたマウス卵胞の消長

御園生雄三、戸沢 澄、永田一郎・
須藤 弘毅・佐藤 文彦(千大・産婦)

DDN 系成熟マウス卵胞の各發育過程を³H-サイミジンの取り込み態度から観察した。原始卵胞には全く取り込みが認められず、初期發育卵胞では顆粒膜層、莖膜層ともに僅かな取り込みが現われ、顆粒膜層により優勢である。two lakes follicle では取り込みはピークに達し、両層はほぼ同程度の活性を示す。成熟卵胞に到ると顆粒膜層では卵丘附近を除いて取り込みは減少し、また莖膜層

での減弱はさらに著しい。排卵直後では中心腔附近に少数の取り込みをみとめるが辺縁部には存在せず、極期の黄体は取り込みも極めて旺盛で、辺縁にもほぼ一樣にみとめられる。退行黄体での取り込みは中心附近にしばらく残存するが、やがて全く消失する。従来黄体細胞の由来に関する我々の組織化学的な染色成績は莖膜優勢を示すものが殆んどであつたが、今回の検索では恰も顆粒膜説を暗示する如き結果がえられた。しかし前者は主に細胞の lifecycle の休止期における姿を、後者は DNA 合成期のそれを捉えたことを考慮に入れれば、この2つの検索結果は一概に相反するものと断定は出来ない。この点を今後さらに検討してゆきたい。

2. 卵巢機能障害における卵巢の病理組織学的検索

田中 耀子・渡辺 行正(慈恵医大産婦)

最近の内分泌学の進歩により、卵巢機能不全症に対する診断、治療はめざましいものがあるが、かかる症例における卵巢の病理組織学的所見についてはあまり検討されていない。かかる見地より我々は(1)正常卵巢の組織像、(2)更年期並びに老化過程の卵巢組織像、(3)成熟期卵巢機能障害(臨床的治療無効例)の卵巢組織像の三者につき比較検討を試みた。なお正常卵巢組織像については教室渡辺、川西等の既報業績にゆずり、今回は更年期、老人卵巢20例及び卵巢機能障害卵巢8例(楔状切除)につき、可久的連続切片を作成し検索した。成績概要:(1)閉経前期及後期卵巢:卵巢支質の fibrosis 並びに hyperplasia 等がみられ、各型卵胞数は正常に比較し絶対的相対的に減少する。閉経期を境にそのほとんどが閉鎖型Ⅱ～Ⅴ型を数個みとめるにすぎない。(2)老年期卵巢は白膜の肥厚、支質の atrophy が著明である。卵胞は閉鎖型Ⅰ～Ⅱ型を極く稀にみとめる。(3)成熟期卵巢機能障害卵巢は①白膜の肥厚、②間質の fibrosis 及び atrophy 等が軽度存在する。③全卵巢につき卵及び胞数は正常に比較し絶対的(相対的)に減少している。④發育閉鎖型卵胞の早期閉鎖消失。⑤卵胞發育動態に障害なく、その排卵過程に障害をみとめる等の結果を得た。

3. 無排卵症の発生病理に関する免疫内分泌学的研究 第Ⅰ報:実験的無排卵症の発症について

西村 敏雄・森 崇英・藤井 勝・

川村 俊・北島 武志(京大産婦)

泉 孝英・宮城征四郎(京都大結研第Ⅱ内科)

女性不妊や月経異常の原因として重要な無排卵症の病態については、従来まで臨床内分泌学的あるいは実験内分泌学的研究により次第に明らかにされつつあるが、その発生病理ないしは発生要因については不明と云わざるを得ない。

近時免疫生物学的知見の進歩とともに、免疫学的機序により内分泌腺の機能が障害され得る可能性が示されているので、卵巢機能不全特に無排卵状態がこのような機序によつて起り得るか否かを検討することは、無排卵症の発生機序と関連して極めて重要であると考えられる。

このような見地からわれわれは今回モルモットを用い、同種動物の卵巢組織抗原を以て感作した場合の発情周期の変動を観察し、実験的に無排卵状態を起し得るか否かを検討した。

実験群を卵巢感作群、臓器対照群として脾、腎、肝臓

感作群に分け、それぞれの組織 100 mg を Freund の complete adjuvant と共に体内に単回感作し、同時に発情周期の変動を陰脂膏により観察した。

その結果発情周期の乱れを発情期の抑制、周期の延長、および持続発情状態からみた場合、卵巢感作群では11匹中11匹に、脾、腎臓感作群では4匹中1匹に、また肝臓感作群では4匹中3匹に乱れが認められた。すなわち卵巢感作群で有意の発情周期の乱れがもたらされた。

また皮内テストの成績と発情周期の乱れとの間には何れの感作群においても相関々係は認められなかった。

質問

足高 善雄(阪大産婦)

卵巢組織抗原の作成に当つて予め抗原作成動物の卵巢周期について考慮されているかどうかをうかがいたい。

質問

関 光 倫(千葉大産婦)

肝臓からの Antigen でも相当な影響が見られる様であるがこれはどのように考えるか。

答弁

森 崇英(京大産婦)

1) 組織抗原として用いた卵巢は、at random に摂取したので恐らくは色々な発情周期にあるものを含むだろうと考える。

2) もしこの現象が免疫現象であるとする、肝臓と卵巢との間に共通抗原性があるかも知れない。今後検討して行く予定である。

4. 排卵誘発の作用部位と排卵卵胞数との関連について、—排卵法則の提唱—

鈴木 雅洲・広井 正彦・右京 徹三・

杉田 茂仁・種元由美子(新潟大産婦)

排卵誘発の作用部位と排卵卵胞数との相関を、成熟雌性家兎を用いて検討した。

従来より銅塩は家兎に排卵を誘発することは明らかにされており、近年、演者らはその作用部位は視床下部中央隆起周辺であることを明らかにした。従つて、まづ中枢刺激による排卵誘発法にて検討するために、硫酸銅溶液を静注した。2 mg/kg 以下では排卵せず、4 mg/kg では全例に排卵を認めたが、銅塩の投与量に比して排卵率は増加せるも、排卵家兎の1羽あたりの平均排卵数は6～7個でほぼ一定値を示した。一方、硫酸銅粉末を視床下部に移植しても、その移植部位にかかわらず、排卵家兎の平均排卵数は一定値を示した。とくに排卵率の高い弓状核周辺に硫酸銅溶液を注入すると、0.006%溶液より排卵し、0.2%溶液では全例に排卵がみられたが、排卵家兎の平均排卵数は5～6個とほぼ一定の値を示した。

さらに、家兎の視床下部を Nikitovitch-Winer の方

法により抽出し、下垂体内に注入したが、視床下部の濃度が上昇するにつれて排卵率は上昇したが、平均排卵卵胞数は5個前後で一定の値を示した。

一方、PMS、HCG 投与により、家兎は過排卵を示し、投与量に比して平均排卵数はほぼ直線的に増加した。

以上の実験成績より、下垂体以上に作用して排卵誘発する時は排卵数は一定値を示すという一つの法則性を見出すことが出来る。

質問 安部 徹良(東北大・産婦)

1) 間脳に銅塩を移植或いは注入した場合及び視床下部の酸性粗抽出液を下垂体前葉内に注入した場合に排卵数が一定し、FSH、LH 製剤を投与した場合には排卵数は投与量に比例して増加するというが、その機序はどの様に考えられるか。

2) PMS 投与の場合には、排卵数が投与量に比例して増加するのはどの様に考えるか。

答弁 広井 正彦(新潟大産婦)

1) 家兎下垂体前葉中には一定量の gonadotropin が含有されていると考えられ、従つて下垂体前葉以上のレベルに作用している時は、この一定量の gonadotropin が分泌されるために、排卵卵胞数が一定していると考えられる。これに反して、gonadotropin は直接卵巣に作用するために排卵卵胞数は gonadotropin 投与量に半比例して増加すると考えられる。

2) 成熟家兎による排卵は原則として48時間後に観察しているが、この場合、排卵時間を詳細に検討すると、幼若マウスやラットにみられる内因性 gonadotropin の増加にもとづく排卵現象と異なり、PMS が直接卵巣に作用して排卵を誘発したと考えた方が妥当である。

質問 江原 洋一(群馬大産婦)

銅塩の視床下部中央隆起移植及び SME の下垂体前葉内注入の場合に増加すると考えられる Gonadotropin との間に Dose-Response-Curve が証明されているか？排卵数の増加は演者の云う誘発部位の違いではなく単に gonadotropin の量との関連によると思うが如何か？

答弁 広井 正彦(新潟大産婦)

血中又は下垂体中の gonadotropin を測定すればその作用機転はほぼ判明するが、この場合では一応、排卵卵胞数の変化についてのみ検討した。今後更にいろいろの角度よりこの点を検討したい。

5. HCG による黄体感受性試験

吉田 俊彦・伊藤 裕・鎌田昌平・相良 裕輔・秋山 暢夫(岡山産婦)

黄体機能不全による不妊症、又は妊娠黄体機能不全による流産及び習慣性流産についてはいろいろ議論はされるが明確な診断法がないままに臨床的診断名としては未だ一般化していない。フランスの Jayle は副腎皮質をデキサメサゾン2mg 投与により抑制しながら、高温3日目より HCG 5,000単位を3日間投与し、その前後の尿中 Pregnanediol を測定する判定法を報告している。我々はこの方法について追試を試みたが次の2点に問題があることがわかった。すなわち副腎皮質の抑制効果が症例によつて差が出るためかえつて判定を混乱さすことと、高温3～5日目あたりは Pregnanediol 排泄値が急増している時期で、増加したのもでも自然増なのか HCG 注射によるものか判定しにくい。これらの欠点をのぞいて我々は新しい検査法を考案した。すなわち高温7日目に Pregnanediol を測定し、8日目より HCG 3,000単位を5日間投与し翌日再び Pregnanediol を測定する。本法によれば第1回の測定は高温期の Pregnanediol 排泄のピークでこの時期に1.5mg/day 以下を示すものを黄体不全とし、HCG 投与後ピークと同値又はそれ以上を示すものを、HCG 反応良好とする。習慣性流産患者14例中7例が7日値が正常その中3例が HCG によく反応し、4例が反応不良であつた。7例は7日値が1.5mg 以下でその中5例が HCG に反応し2例が不良であつた。不妊症12例中8例が7日値が正常で2例が HCG 反応不良で、7日値1.5mg 以下の4例の中1例が HCG 反応不良であつた。この様に早期の習慣性流産患者には黄体機能不全及び HCG 反応不良のものが多くことが明かになった。又14例中4例が妊娠したが本試験の判定にもとづき予防的治療をして全例流産期を無事経過した。

質問 己斐 秀豊(慶大産婦)

1) 尿中 Pd, の low, high の区別

2) 高温7日目を指標とした理由

3) 習慣性流産の定義

答弁 吉田 俊彦(岡山産婦)

1) 不妊症例も習慣性流産例も、対照には子供のある正常婦人の周期的変動をえらんだ。

2) 高温7日目が正常婦人の周期上から見てピークにあたり、曲線のベクトルの変化するところであり前後への日差変動がもつとも小さいのでこれをえらんだ。

3) 我々の用いた早期習慣性流産患者は、妊娠4ヶ月

迄に、連続 2 回以上流産を繰り返したもので、4 例の治療成功例に見られる様 Para 9-9-0, 7-7-0, 4-4-0, 3-3-0 といった様な例が多い。

6. 肥満婦人の Estrogen 代謝

河上 征治・己非 秀豊(慶応大産婦)

分娩などの性ホルモン環境の変動を契機として体重増加を訴える婦人を日常の外來でしばしば経験する。外來婦人について肥満度と性機能の実態を調査すると、肥満婦人に月経異常や無排卵症例が標準体や体重不足群より多率に存在する。特に肥満婦人には体重増加とともに稀発過月経、無月経と経血量の減少がみられ、尿中 Estrogen の排泄低下を同時に示していることは注目される。

私達は今回肥満度別に手術前の婦人に Estradiol に Radio Isotope の ^{14}C をラベルした Estradiol- $4\text{-}^{14}\text{C}$ を投与しその尿中への排泄経過及脂肪組織への蓄積の有無を検試してみた。

その結果肥満婦人に於ては標準体より外來性投与の Estradiol の尿中排泄は遅延し、脂肪組織中にも Estradiol- $4\text{-}^{14}\text{C}$ の存在を認めた。

これら肥満婦人に於ける外來性投与の Estrogen の代謝遅延と脂肪組織中への蓄積は肥満症と月経異常の相関を解決する一つの示唆を与えているものとしてここに発表する。

質問

五十嵐正雄(群馬大産婦)

1) 肥満婦人と非肥満婦人とで尿中 estrogen 排泄に差があるが、卵巣から実際に分泌される estrogen 量は両者の間の差があるか。

2) 肥満婦人で無月経が多いということは無排卵が多いということだと思ふが、無排卵の成立機序と尿中 estrogen が低いということとは関連があると考えるか。

答弁

河上 征治(慶応大産婦)

1) 尿中排泄が確かに低値を示しているので、血中 Estrogen 値と尿中排泄値が相関することを前提として肥満婦人では卵巣から実際に分泌される estrogen 値も低いのではないかと思う。肥満婦人の Smear Index, 頸管粘液等も肥満とともに低下の傾向にある。

2) Estrogen の脂肪組織への deposit ということから、やはり肥満症 $\longleftrightarrow$ 無排卵の原因の一つとして Estrogen の動態をまず第一に考えたい。

質問

森 憲正(熊本大産婦)

1) 肥満婦人の過少月経の機序をどのように考えるか。

2) Estrogen の脂肪組織への蓄積の仕方がどのように行われているものと思うか。

Labelled estrogen の排泄状態は動物の脂肪組織への

とり込み状態とよく類似している。Autoradiography でみると確かに脂肪細胞の中に認められるので、脂肪組織に蓄積されることは間違いないと思われるが、どのような形でとり込まれていると思うか。

答弁

河上 征治(慶応大産婦)

1) 肥満婦人に於ける Estrogen の尿中排泄値が低いことから、内膜に prime される Est の有効量も減少しているが、この原因としては Est の脂肪への deposit の増加が考えられる。

2) 蓄積の仕方の詳細については今後検討する積りであるが、一度 deposit された Estrogen が再度血中に出て Active な型として Estrogen の働きをもつか inactive な状態になるかは今後の課題である。

7. 肥満無排卵に対する有機ヨウ素剤の効果

中村 幸雄(東京三鷹病院産婦)

肥満度 20% 以上の肥満無排卵症例中、BMR -5% 以下の 32 例にヨーレンチン 200 γ を 12 週間連日投与し、その体重減少と排卵誘発効果について観察した。

① 無月経第 1 度に於ては 18 例中 5 例、無排卵周期症に於ては 10 例中 4 例、無月経第 2 度に於ては 5 例中 0 例、各々排卵誘発に成功した。

② 体重減少は平均 4 週で 2.9kg, 8 週で 4.2kg, 12 週で 5.2kg であった。

③ 副作用は胃部不快感を 2 例に於て軽度訴えた他は、特記すべきものはない。

④ BMR は投与前より上昇し、血中コレステロールは投与後低下した。

内科的合併症をもたぬ単純性肥満症のうち BMR -5% 以下の無排卵症例には、副作用のない有機ヨウ素剤(ヨーレンチン)をホルモン療法に先立つて使用することは、非常に有意義と思われるのでここに発表した。

質問

佐藤 恒治(群馬大産婦)

1) 甲状腺機能低下が改善されたために排卵が起つたのか、それとも体重減少が起つたために排卵が起つたのか。BMR -10% 以下とのみ報告し、PBI, I^{131} uptake について触れていない。

2) 卵巣機能不全というのは体重増加があるために起るものか、それとも卵巣機能不全があるために肥満になるのか。

8. 不妊領域におけるデラドロキセートの応用

林 方也・浜田 宏(東横病院産婦)

私共は、Dihydroxy progesterone 150mg 及び Estradiol enanthate 10mg を含有する複合合成油性注射液である Deladroxate (DDX) を、Contraception, Luteal

insufficiency, Amenorrhea 等の症例78例, 162周期に使用した. Contraception には, 排卵の存在する16例, 62周期に, 1cc を月経周期5~7日に投与し, 妊娠例は認めない. BBT Curve は投与直後より高温を示し, 消褪出血と共に下降した. その期間は15~28日で平均20.2日, 従つて周期としては26.8日となつた. 出血期間は大部分4~5日であり, 平均5.0日, 量は44例が no change であり, ついで decrease の傾向を示し, 合せて約90%である.

内分泌学的検索にて Ink Stain Index の動きは正常周期の pattern に比し, 注射後 acidphylic Cell の減少を示し, 排卵期に相当する peak もなく estrogen 抑制の像を強く示した.

又 Sequential method としての C-quens の curve に比して全体的に low であり, むしろ combination method の形に似た像であつた.

又4例に premenstrual の pregnanediol を測定したが control group 3.7mg/24h に比し, 平均1.4mg と低値を示した. 消褪出血前の内膜は, atrophic の像を示すものが多かった.

次に BBT 曲線より Luteal Insufficiency と思われる18例, 22周期について排卵後2日目に0.5ml をその改善の目的で使用したが, 出血迄の間は11~18日であり比較的ばらつきが少なく平均14.1日, BBT の pattern は不全に対する良好な改善の形を示した. しかし, 消褪出血後, 約7日後に spotting が52%に認められ, 又次回排卵がすぐに戻つたもの44%, 5日以内遅れたもの52%と, 多少とも遅延する傾向がみられた. 内膜は良好な分泌期像を示し, 続発的に1例は妊娠成立した.

第1度無月経では6例, 14周期に使用, 12.4日後に100%に消褪出血を認め, うち3例は続発的に次周期, 自然排卵をみた. 第2度無月経8例に DDX 1cc 20日間毎に反復投与した結果, 3周期投与にて7例に消褪出血をみた. 機能性出血には, 初回投与にて8例中7例と著効を示し, polymenorrhea にては14例, 22周期に contraception と同様な投与方法にて約80%の改善をみた. algodismenorrhea も初回投与にて約80%の寛解を示したが, いずれの例も月経周期の10日を過ぎて投与すると spotting を示す例が出た. 周期使用後の肝機能検査にては, 何ら異常を認めず, 副作用としては乳房痛, 帯下増量が合計12例あり, 頭痛悪心及胃腸障害はなかつた.

以上, 経口 steroid が連日服用が必要なのに対し, DDX は1回の注射ですむという longacting な作用を有し, 又各種疾患に対しても経口剤に比し, 同様な成績をみた. 黄体機能不全に関しては, 今後検討の余地があるが, 特に月経異常に有効であり, contraception に対

しては今後発展を期待出来る方法の1つと考えられる.

質問 松本 清一(群馬大産婦)

第7周期日頃に投与すると周期が長く, 第10周期日頃の投与では短くなるということは, どのような理由によると考えるか.

質問 前田 勇(日大産婦)

私どもの DDX 使用例(月経困難症)では確かに BBT, Pregnanediol 値より排卵は抑制されるが, 消褪出血発来までの日数は平均15~6日だった為, 本剤を contraception に使用する 場合, 1回投与方法ではその人固有の月経周期に比し短縮するのではないか. 2回投与方法など考えられないか.

答弁 林 方也(東横病院婦)

Contraception と月経困難症とに, 同時に使用した例も多く, 月経周期5~7日に投与した例では, 消褪出血迄は20.2日, 周期10日前後の例では御質問の如く14~15日頃に消褪出血があり, 更にその後 spotting を認める例も存在した. 排卵後2日目の投与では14.1日であつた. Contraception に対しての使用では16例, 62周期全例に, BBT 曲線及び内分泌学的検索より排卵抑制を認め, 妊娠例はなかつた.

質問 杉本 修(京都大産婦)

Luteal insufficiency の治療目的は BBT の改善などではなく, 妊娠を成立させることにあると考える. DDX 投与時の内膜組織像では, 従来の日付け診所見の基準から見ると妊娠成立には全く適当であると考えますが, 投与時期なども含めて, この点どのように考えるか.

答弁 林 方也(東横病院婦)

黄体機能不全に対する投与後の内膜所見に関しては, 例数が少ないが, 投与直後にやや hyperplastic な像を示したものもあり, 大部分ほぼ従来の日附診断に一致する像を示した. 私共は一応, BBT 曲線を黄体機能不全改善の一応のメドにしており, これから判断すれば有効と考えられるが, 更に, 今後, 内分泌学的検索を含めて種々検討を加えていきたいと考えている.

9. Deladroxate の無月経患者に対する応用

村上 旭・小畑 義・藤田 博丕
(京府医大産婦)

われわれは今回16 α , 17 α -dihydroxyprogesterone acetophenide 150mg と estradiol enanthate 10mg を含有する複合剤, デラドロキサートを無月経患者に用いていささかの知見を得たので報告します.

対象として子宮性無月経を除く無月経患者をえらび, このうち第1度無月経患者と第2度無月経患者とに分けた.

本剤の thermogenic effect については、注射後 1～3 日目に $0.3^{\circ}\text{C} \sim 0.5^{\circ}\text{C}$ の上昇を認め、その上昇持続日数は 9～21 日間である。

また注射後 9～23 日目までには出血が出現し、その出血持続日数は 5～10 日間である。

子宮内膜反応に関しては第 2 度無月経患者に Estrogen priming せずに本剤を投与し、その 7 日後内膜は腺・間質共に反応は認められないが、さらに 7 日後になると腺は軽度の反応性を示し、間質にも一部脱落膜様細胞が出現する。本患者に Estrogen priming 後本剤を投与し、7 日後内膜は腺腔内に分泌物を認めるようになり、間質に軽度の脱落膜様細胞と著明な浮腫を認める。さらに 7 日後になると、腺上皮は扁平となり、間質には著明な脱落膜様細胞と円形細胞浸潤を認める。つぎに第 1 度無月経患者に Estrogen priming せずに本剤を投与すると、7 日後に腺腔内に分泌が著明となり、脱落膜様細胞が軽度であるが出現し、さらに 7 日後には腺腔内に分泌は軽減し、脱落膜様細胞は増強される。本患者に Estrogen priming 後本剤を投与し、7 日後には腺は可成り発育し、さらに 7 日後には腺、間質共によく発育する。

10. 6-DRP (レトロプロゲステロン) による排卵誘発法について

橋本 清・吉田 俊彦・伊藤 裕・
鎌田 昌平・高田 智介(岡山産婦)

6-DRP (Duphaston) を無月経及び無排卵周期を有する婦人 86 例、225 周期に排卵誘発の目的で投与した。投与方法は月経後 Ethinyl-Estradiol 0.04mg を 24 日間投与し Duphaston は 10 日目より 10mg/day を 7 日間引続き 15mg/day で 7 日間投与した。排卵する例では 10mg 投与の最終日より 15mg の 3 日目迄に起つた。排卵誘発効果は例数では 58.1%，周期数では 32% が投与中に排卵した。無排卵周期の長さと排卵誘発効果の間には殆んど差は認められなかった。特徴的な事は投与後の次周期の排卵発率が 30.0% に認められ Duphaston の残存効果を示していた。妊娠率は投与中には殆んど認められず大多数次周期に認められた。投与中に妊娠しないのは頸管粘液に対する Duphaston の gestagen 作用と考える。無月経患者の中には原発性卵巣性のものが含まれていたがこの例に対しては殆んど効果がなかった。これは Duphaston の排卵誘発効果は中枢性である事を示す。又副作用発現例は 8 例であり中 6 は spotting であり Duphaston の内膜維持作用の弱い事を示していたが軽微であり一過性のものであった。以上により Duphaston は中枢刺激により排卵誘発作用があり副作用も少かつたが投与中妊娠例は殆んど認められなかった。この群の妊娠率を増加する

には AIH が最も適当であると考ええる。

質問 安部 徹良(東北産婦)

卵巣性無月経の診断的規準をどの様にしたか。

答弁 鎌田 昌平(岡大産婦)

無月経の分類は Kupperman 方式により行つた。

質問 五十嵐正雄(群馬大産婦)

只今の発表は ethynyl estradiol と Duphaston との併用効果であつて、Duphaston 単独療法の効果ではない。しかし演者はこの成績からすぐ Duphaston に positive feed back 作用があると結論しているが、この結論には論理の飛躍がある。ethynyl estradiol 単独でもかなりの排卵誘発作用があるので、今後は ethynyl estradiol 単独投与群をコントロールして、之と併用療法の効果とを比較されるか、または Duphaston 単独療法の効果を再検討していただきたい。

答弁 鎌田 昌平(岡大産婦)

Primary ovarian insufficiency に対して排卵誘発効果が殆んどない事、更に流産治療に Duphaston を使い流産後 BBT の低下しない例を経験している事より、Duphaston の排卵誘発作用は中枢刺激即ち positive feed back によると考えらる。

質問 牧野 恒久(慶大産婦)

われわれの Duphaston の動物実験では、家兎の視床下部に対して投与後最初の 30 数時間は腹内側核の活動水準を高め、それ以後活動水準を抑制すると云う biphasic な性質を証明し、実際月経困難約 100 例に投与した経験でも、7～8% に排卵抑制例をみた。

Duphaston に negative feedback, すなわち排卵抑制効果がないと云うことをいかなる方法で証明されたか。

答弁 鎌田 昌平(岡大産婦)

Duphaston は排卵抑制がないと云う事より negative feed back がないと考えられるが、我々はむしろ positive feed back があるのではないかと考え、排卵誘発に使用し高率に排卵見えた。negative feed back のない事についての基礎的根拠は我々は持っていない。

質問 玉田 太郎(群大産婦)

6 DRP を大量 (20～30mg) 使用した場合、BBT が上昇する例を経験しておりますが、報告中の使用量で、pyrogenic な作用が全くないといきれるかどうか。それに関連して排卵の判定に BBT 以外の指標を検討されてたらお教え願いたい。

答弁 鎌田 昌平(岡山産婦)

我々は排卵は BBT により確めているが尿中 Pregnenediol と BBT を併している例もいくらかある。BBT の上昇した例では全例 Pd. が上昇している。

追加 浜田春次郎(大阪医大産婦)

4th Retroprogesteron 使用による排卵誘発の機序としてその positive feed back によるとの見解のようであるが、私はそれに関して一般的見解並びに教室の成績を追加する。

Estrogen による LH 放出物質に対する前葉の感受性上昇は同時投与或は事前投与の progestagen によつて阻害される様である。しかし効果的な Estrogen 前処置数日後 gestagen 投与によつて下垂体 LH 放出並びに排卵誘発が順調に惹起されることが Dücke 等によつても言われている。

教室において S 3800 E Mestranol, Chlormadinon diacetat 合剤を用いる所謂 Steroid 前処置によつて排卵誘発に可成り好成績をあげている。

11. ステロイド中間代謝物質による機能性不妊治療に関する研究 (第4報)

唐沢 陽介(三楽病院)

近鶴 次郎(日本臓器製薬)

ステロイドホルモンの代謝、生合成の過程が明らかとなるにつれ、その中間代謝物質に関しても多くの研究者の注目を集めるようになって来た。これ等物質は臨床的にも広く用いられ、特に機能性不妊症の治療における本物質の使用成績は極めて興味深いものがある。しかし、その妊娠成立機序については、種々の議論が行われているが、未だ不明の点が少なくないのが現状である。

演者等も、これ等の問題に大きな興味を抱き検討を続けているが、実験成績の2~3についてここに報告する。

先づ生後5日令の雌性ラットに各種ステロイドを1回皮下投与し、以後の性機能を観察すると、Testosterone, Androstendiol においては持続発情に近い膣脂膏像を示し、卵巢も小さく黄体形成も認められない。Androstendione 及び Dehydroepiandrosterone 投与群はほぼ正常な性周期を認めることが出来、子宮も正常群より大きくなると同時に、妊娠、分娩、哺育も完全に遂行する。

正常性周期を有する雌性ラットに各種ステロイドの Pellet を移植した結果では、Androstendione 移植群に著明な性周期の抑制が観察された。

これ等の実験結果より、いわゆる中間代謝物質の性中枢への作用の一端を推測することが出来ると考える。

12. 中間代謝ステロイド Pregnenolone, Dehydroepiandrosterone, Androstendiol 合剤 (MH-depot) による排卵誘発について

野寄 靖男・新家 薫・鎌田 慶三
(順天堂大産婦)

ステロイドホルモン生合成に関する研究の進歩から、

代謝過程にあるステロイド、即ち中間代謝ステロイドの生体内に於ける作用機序が注目され、既に臨床的にも興味ある報告が見られるが、今たび我々は新しく合成された Pregnenolone 20mg, Dehydroepiandrosterone 40 mg, Androstendiol 40mg の合剤でかつ depot 作用を有する MH-depot を続発性 I 度無月経症 7 例 13 周期、持続又は散発性無排卵周期症 13 例 29 周期、黄体機能不全症 4 例 10 周期、計 24 例 52 周期に投与した結果、18 周期 (34.4 %) に排卵を認めた。しかし個々に検討すると、続発性 I 度無月経症や持続性無排卵周期症等の比較的重症例に対してはほとんど無効であることから、これら機能性不妊症の患者で、はたして正常の生合成過程を期待して良いのかとの疑問を抱く。そこで排卵を誘発出来なかつた症例の尿中ホルモン値を分析すると Estrogen 値は投与後 1 週間でやや上昇する傾向を認め、30 μ g/day 以上のもの認められるが、Pregnanediol 値は 0.5mg/day とほとんど変化を示さず、17-KS は、そのほとんどが高値、17 α -HCS は正常値ではあるが、投与後 2 週間で、やや低値を示すものもある。

即ち言換えれば、不成功例は、優秀なステロイドを投与しても、これを活性化出来ないか、ステロイドを受け入れる臓器自体に欠陥があることが推定され、一方では Estrogen が増加することから、反復投与により改善される症例の出現を期待出来よう。

追加

吉田 俊彦(岡大産婦)

中間代謝ステロイド投与には我々も興味を持っているが、本来中間代謝ステロイド投与はステロイド代謝に関与する酵素活性になんかの欠陥がある時その次に位置する中間代謝ステロイドを投与するのが本来のやり方と考える。その意味から先生の用いられたものに含まれる Pregnenolone などは意味ないと考える。又我々の放射性ステロイドを用いた実験でも中間代謝ステロイドが率は少いが生物学的活性あるものに変つた後、飽和型となつて排泄されることを認めている。この事からその投与の有効性は十分に考えられるが、ただ症例を無選択に、一定の中間代謝産物を投与する事は、逆効果を来すことも十分に考えられるので注意する必要がある。

質問

楠田 雅彦(九大産婦)

私共も同様な中間代謝ステロイドの注射液について臨床実験を行なつたが、成績がはかばかしくなく、steroid の定量も手間がかかるので途中で放棄している状態である。

次に、先生が黄体機能不全症に排卵誘発率 100 % と示されたのは如何なる意味なのか疑問に思う。逆に排卵抑制は全く認められなかつたとされた方が良いのではないか。

答弁

新家 薫(順天堂産婦)

黄体機能不全症は、10周期中6周期に基礎体温の改善が見られた。

第 II 群 辜丸、副辜丸

13. 辜丸機能と下垂体との関係、とくに精子形成能と下垂体性腺刺激ホルモン、

第1報：成熟ラット辜丸における H^3 -thymidine とりこみ実験における検索

落合京一郎・岡田 耕市(東京医歯大泌尿器)

ラット辜丸の性殖細胞、Sertoli 細胞、及び Leidig 細胞と下垂体の性腺刺激ホルモンとの関係を H^3 -thymidine 局注による Autoradiography で検索した。下垂体剔出によつて精子形成能は明らかに障害をうけるが剔出後16週間の追跡でも Spermatogonium は無影響でとりこみのある gonium を有する精細管の占める割合は約51%であつた。又 gonium には、いずれも100個前後の黒化銀粒子が集中しており、これらの値は対照例のそれと酷似していた。下垂体剔出後の精細管内容の形態の変化と合せて考えると精細胞は性腺刺激ホルモンがなくても resting spermatocyte まではその機能をほぼ正常に保っている。したがつて性腺刺激ホルモンは spermatocyte 以後の増殖成熟に関与していると考えられる。

Sertoli 細胞は、下垂体剔出によつてほとんど変化を認めることが出来なかつた。とり込みも終始ほとんどおこなつておらず germ cell のように分裂増殖することなく、そのまま成熟する長い生活史をもつもので性腺刺激ホルモンとの間には直接関連はないと考えられる。

Leidig 細胞は対照例ではとりこみのあるものはわずかに数%以下であり、ほとんどがすでに完成しており、時間の経過とともに細胞分裂によつて増殖成熟する細胞の数は漸減するであろう。下垂体を剔出すると第1週以後でとりこみは皆無となる結果得たがこれは、Leidig 細胞が性腺刺激ホルモンに極めて敏感で、その支配を強くうけているといえよう。

14. 辜丸の組織化学的研究

金子 佳雄(新大泌)

4歳より21歳に及ぶ各年令の停留辜丸の症例15例及び不妊症患者14例の辜丸について、酵素組織化学的観察を行つた。染色を施したのは1) 乳酸脱水素酵素、2) DPN ジアフォラーゼ(以上 Nachlas 氏法変法)、3) アルカリ性フォスファターゼ、4) 酸性フォスファターゼ(以上 Burstone 氏法変法)である。

若年者の停留辜丸に於ては精細管内の細胞に比して間質の細胞の活性は弱く、アルカリフォスファターゼの活性は間質の小血管壁にのみ認められた。陰嚢内に下降している辜丸と停留辜丸の間にはその酵素活性に明らかな差は認められなかつた。しかし18歳以上の4例では停留辜丸側にアルカリ性フォスファターゼの活性の低下が認められた。

不妊症の辜丸では1), 2), 4), の酵素活性は殆んど変化が見られず、アルカリフォスファターゼの活性は精細管の Spermatogenesis の障害の程度が強い程、活性の低下の傾向が見られた。

15. 男子不妊症患者の Androgen および Estrogen Production Rate について

田中 啓幹・高田 元敬・新島 端夫
(岡山大学泌尿器)

Estrogen(E) の Production Rate(PR) の測定は 17β -Estradiol- ^{14}C (E_2 - ^{14}C) を約 $1\mu C$ 静注し、4日間蓄尿、Single isotope dilution method, Ittrich-fluorometry および Allen's correction を応用して測定した。正常男子2例にいてみると、Estrone (E_1) 3.12, 8.77 $\mu g/day$, 17β -Estradiol (E_2) 2.71, 7.18 $\mu g/day$, Estriol (E_3) 3.11, 9.42 $\mu g/day$ となつた。類宦官症3例では E_1 1.03, 1.30, 1.28 $\mu g/day$, E_2 0.99, 0.65, 0.39 $\mu g/day$, E_3 2.02, 1.11, 0.40 $\mu g/day$ となつた。正常男子に比し全て低値を示したほかは特に変化はみられなかつた。 E_2 - ^{14}C が尿中へ排泄された約 E_1 , E_2 , E_3 などへの移行率はそれぞれ約25%, 約20%, 約30%となつたが、これは類宦官症でも概略一致した。

Androgen の PR は Testosterone- ^{14}C (T - ^{14}C) および DHA- 3H をそれぞれ約 $2\mu C$, $10\mu C$ 静注し、3日間蓄尿、Gradient elution method で尿中 $17-KS$ を7分画にわけ、Zimmerman 反応を行なつた。その結果、正常男子2例では T - ^{14}C および DHA- 3H とも40~50% Androsterone 分画(A)に排泄され、ついで前者は Etiocholanolone 分画(E)へ20~40%, DHA へ約10%排泄され、後者は DHA へ約30%, Eへ約10%排泄され、両者其他の分画へは5%以下であつた。類宦官症1例についてみると、 T - ^{14}C はAに51%, DHA に28%, Eに8.5%, その他の分画へは5%以下であり、DHA- 3H はAへ42%, DHA に37%, Eへ12%, その他の分画へは5%以下であつた。

16. 精系静脈瘤における内精系静脈血 pO_2 , および pCO_2 に関する検討

加藤 篤二・友吉 唯夫・小松 洋輔・
高山 秀則・岡田謙一郎(京大・泌尿器)

精系静脈瘤が造精機能におよぼす影響を検討するため、5例につき内精系静脈血の pCO_2 , pO_2 と精液性状につき検討した。

手術に際して露出した内精系静脈から採血、同時に対照として上肢静脈から採血し直ちにガラス電極法により測定両者の比較検討及び精液性状との相関をしらべ、次の結果をえた。1) 内精系静脈血は pO_2 64.3 ± 8.3 mmHg, pCO_2 46.0 ± 5.3 mmHg. 末梢血では pO_2 70.5 ± 15.2 mmHg, pCO_2 50.7 ± 3.7 mmHg で両者の間に有意の差はなかった。

又、 pCO_2/pO_2 をしらべても、内精系静脈血 0.74 ± 0.19 , 末梢血 0.75 ± 0.13 で両者に殆んど差はない。

2) 内精系静脈血 pO_2 と5例の精子濃度には正の相関はなく、従って pCO_2 とも又はつきりした関係はなかった。 pCO_2/pO_2 と、明らかな相関はみとめられない。

3) 精子運動率と pO_2 , pCO_2 はかなり相関がみられ、 pO_2 の上昇、 pCO_2 の減少につれて精子運動率はむしろ上昇する。この点については今後症例を重ね検討の予定である。

質問 根岸 壮治(東医歯大)

精系静脈採血の方法はどのようにされたか、とくにカニューレの挿入方向は睾丸側にむけたか、腎静脈側に向けたか。

答弁 岡田謙一郎(京大)

採血方法は、臥位(背腹位)で行った。内精系静脈血は針を睾丸側に向けて採血し、又、control とした末梢血は手技の関係上、上肢の肘静脈より採血した。

17. 停留睾丸の臨床的観察

落合京一郎・駒瀬 之治・根岸壮治・

石渡 大介・高木健太郎(東医歯大泌尿器)

睾丸固定手術を行った214例中 follow up を行い得た症例につき検討を加えた。

手術年令とその睾丸組織像からは、8~10歳迄には健側睾丸と患側睾丸では差が明瞭でなく10歳をこえると明らかに発育の差が出てくることから手術年令は小学校入学前迄が適当であろうとした。停留睾丸とその妊孕性につき睾丸組織の spermatogenesis(I~IV) 射精液検査、の点から検討を加え、両側性のものはもちろん偏側性のものでも健側睾丸に障害の存在を認めた。尿中 total

Gonadotropin 分泌量については思春期前は両側性、偏側性共正常と有意の差はないが思春期及びそれ以後では両側性のものは hypergonadotropic と hypogonadotropic に分れる事を指摘した。尿中GのFractionを両側性のもの3例に行い、睾丸組織像はほぼ同一所見を呈していたがFSHの分泌量に明らかな差を認めた。以上のことから停留睾丸の発生病理は単純なものでなく類宦官症にみられる、hypergonadotropic と hypogonadotropic の2型の存在を思わせた。

以上固定睾丸組織、精液処見、尿中G分泌量から、停留睾丸の固定手術はその精子形成能の維持という点では治療の第一歩に過ぎず、術後の follow up により適切な不妊症治療が必要であることを指摘した。

質問 牧野 恒久(慶大婦)

睾丸固定術は生後何歳位で行うのが最も適当と考えるか。

答弁 石渡 大介(東医歯大泌尿器)

従来は5歳迄ということであつたが我々の経験では睾丸組織が8~10歳頃から正常のものと異ってくる事から一応学童前迄に行うことにしている。

第 III 群 精液、精子、精囊腺、精管

18. 家兔副睾丸各分画別精子の運動性の変化と受精能

今井 敏郎・大久保文雄(中南国保病院)

射精された精子が受精能を獲得するためには、雌性器中である種の生物学的変化をする必要があり、精子の Capacitation として知られているが、われわれは、予備実験として家兔副睾丸内精子を家兔卵管あるいは子宮内に移植して、精子の Capacitation の経過を追求したが、本実験では、副睾丸各部位を、Caput, Corpus, Cauda 部に分割、各部位の精子を、TC-199培養液(BSA g/l 附加)中に移し、培養チェンバー中で Nikon 倒立顕微鏡 MD 型を用いて16mm 映写を行い、各分画別精子の運動性の変化を観察した結果、Caput 部精子は、ほとんど直進運動はなく廻旋運動が主で、Cauda 部になるにつれて直進運動に変化してゆくことを認めた。次いで、各部位別精子を家兔卵管膨大部に授精し、同時にHCGを負荷して排卵を誘発、これら精子の受精能を検討した結果、Caput 部位精子では、3.7%、Corpus 部精子で19.4%、Cauda 部精子で90.0%と受精率が上昇した。更に、今後着床の時点における各分画別の差異、あるいは、胎仔の発育への影響を検討したいと思う。

19. 不育症患者の夫精液に関する知見

大西 康義(名市大産婦)

習慣性流早産及び不妊症患者と、その夫の精液との問題については近來諸家により種々の研究がなされているが未だ全て解明されたとは言い難い。

今回我々もこの問題に着目し、最近2年間に当教室を訪れた習慣性流早産及び不妊症患者の夫の精液について検索して得た2, 3の知見を報告す。

1) 精子濃度については、習慣性流早産群では、病的精液の出現率が高く、殊に前期群に於いて病的精液の出現率が高いのが認められた。不妊症群では、予期されたように、病的精液は著しく高い率で出現した。

2) 精子運動率については、習慣性流早産群は対照群に比しやや運動率の低下を認めた。不妊症群では対照群に比し明らかに精子運動率の低下が認められた。

3) 精子畸形率については、習慣性流早産群は対照群に比し、奇形精子の出現率がやや高い傾向が認められた。

不妊症群は対照群に比し明らかに高い率で認められた。

質問

東福寺英之(慶大泌尿器)

不妊の範囲は、不妊症群中に高い率(30%)は Normospermic であるが不妊の原因は如何

答弁

大西 康義(名市大)

女性側に明らかに不妊因子を認めるものを除いても、病的精液の出現率の比にはあまり差がなかった。

20. 精液の遊離アミノ酸と蛋白分解酵素について

久住 治男・宮崎 公臣・中 務 紀
(金沢大・泌)

ヒト精液は射精後急速な酵素的変化をうけて、物理的には凝固、液化の現象が進行し、化学的には非透析性蛋白質窒素の急速な減少と共に、非蛋白質性窒素や遊離アミノ酸の蓄積がおこることは古くから証明されている。演者らはすでに第12回不妊学会総会においてヒト精液中の線溶系とカゼイン分解能を示す酵素とはゲル濾過法により分離される別個のものであることを報告し、これらは精液量、精子数、前立腺の大きさとの間にはそれぞれ有意の関係はなく、粘稠について有意の相関の存在することを認めた。今回は正常精子保有者、減精子症、無精子症の精液について、線溶能、カゼイン分解能、ロイシンアミノペプチダーゼを測定し、遊離アミノ酸量との相関を検討した。遊離アミノ酸ニンヒドリン・KCN 法、カゼイン分解能はフェノール試薬、プラスミノゲン・

アクチベータはフィブリン平板法、ロイシンアミノペプチダーゼは PDAB 呈色法により測定した。これら3群間においてこれら測定値にはいずれも有意の差を見出すことはできなかった。遊離アミノ酸量を中心として、これら蛋白分解酵素を比較すると、いずれも推計学的に有意の相関が認められた。これらの成績はヒト精液の遊離アミノ酸は射精後蛋白分解酵素の活動により発生するという過程を明確に示すもので、精液粘稠度と有意の相関を示した前回の結果と一致するものと考えられた。

質問

石神 襄次(神大泌尿器)

当該蛋白分解酵素が副性器起源か睾丸起源かを明らかにする必要があると思うが、精管切断後の精液で調べられたか。

答弁

久住 治男(金大・泌)

Vasectomy を施行した症例については行っていない。家兎において睾丸、副睾丸、前立腺、精囊組織の有する蛋白分解酵素を比較検討している報告が見られる。ヒトにおけるカゼイン分解能は他の実験動物に認められないとされており、その産生部位を知る上でも御質問の内容は重要と考える。

21. 精液の脂質について、第1報 精漿及び細胞成分における総脂肪酸構成

加藤 篤二・友吉 唯夫・高橋 陽一・
小松洋輔・岡田謙一郎(京大泌尿器)

正常人、乏精子症、無精子症の精液を夫々精漿及び細胞成分に分離し、各々について脂肪酸組成を分析した。分析法は Folch 法による抽出後、TLC により Lipids 分画を行い、塩酸メタノールによるメチルエステルを行って、GLC により14:0~24(?)に至る脂肪酸を分離した。今回はそのうち総脂肪酸について次の結果を得たので報告した。

1) 精漿及び細胞成分のいずれにおいても、Olein 酸が最も高率に含まれ、次で Palmitin 酸、Stearin 酸の順である。2) Myristin 酸、Olein 酸は精漿に較べ細胞成分に高率である。3) 精漿、細胞成分とも炭素数 22 以上の高度不飽和酸含有率が大きく、脂肪酸構成の大きな特長となっている。4) 特に Docosa-pentaene, Docosa-hexaene は、乏、無精子症液で著減しており、Spermatozoa に関係し脂肪酸と考えられる。5) Tetracos-(?)-ene はこれ等高不飽和脂肪酸中量的には最も多くを占めている。) 各 Lipid-group の定量では、無精子症で Phospholipid の減少、乏、無精子で Triglyceride, Free Fatty Acid の減少が

認められた。

22. 男性不妊症患者における LDH-Isozyme について

斉 藤 博(神戸大・泌尿器科)

男性不妊症患者120名より得た精漿を、濃縮し、Disc electrophoresis により LDH-Isozyme を分離した結果、精管結紮後採取の精液では、Isozyme は、3 個の Band しか認めず、Spermatogenic arrest の精漿も同様に3 個の Band しか認めなかった。その Band 3 個は、精管結紮部位より遠位の副性器による因子と考えられ、結紮部位より近位即ち睾丸、副睾丸及び精管の一部の因子は含まないと考えられる。不妊症治療に際し、治療困難度の高い症例の精漿では、Band 数3 個であることが多く、比較的治療可能な症例の LDH-Isozyme は、4 及 5 Band であった。以上より考えるに、精漿をどんなに濃縮しても、LDH-Isozyme の Pattern が、精管結紮後の症例と同じなれば、治療が困難であり、精管結紮後症例より LDH-Isozyme が多く認められれば、治療の期待は可能である。なお、今回は精子数について分類し、検討した。

質問

岡田謙一郎(京大)

精子数を等しくし、motility に異常の多い症例、例えば necrospemia, asthenospermia 等の症例について検討された data があるか。

答弁

斉 藤 博(神戸大・泌)

今回はスライドを持しなかったもので、後日お知らせする。

23. 血精液症の免疫学的研究

陰 山 正・原 信二・石神 襄次
(神戸大泌尿器)

アレルギー反応機序が血精液症の発症の原因ではないかとの考えは臨床的にはよく知られたことであるが、実験的には解明していない。従つてその報告も少ない。われわれは血精液症の患者の血清または精液蛋白に異常があるのではないかと考え次のことを検索した。

1. Disk electrophoresis, 免疫電気泳動による血精液症患者の血清蛋白の同定

2. 血精液症患者の血清免疫グロブリンの定量

3. 血精液症患者の精液蛋白の Diskelectrophoresis, 免疫電気泳動による精液蛋白の固定を行った。

その結果

血精液症患者の血清蛋白及び精液は Diskelectropho-

resis により 2, 3 の異常所見を認めたが、血精液症特有のパターンは得られなかった。免疫電気泳動では血清及び精液蛋白は著変を認めなかった。

興味あることは症例数が少ないため断定することは出来ないが IgG の増加の症例を認めたことである。私達の症例は細菌感染によるものをすべて除いているため、この原因が自己免疫疾患によるものではないか推測される。しかしアレルギー疾患に起つてくる IgA が増加し、IgG が正常、又は低下を示す所謂 paradox type のものは認められなかった。血精液症の精液と血清との間には albumin, α_2 -Macroglobulin と考えられる 2 本の共通抗原が認められた。

質問

重 松 俊(久大泌尿器)

もし原因がウイルスとすれば只今御示しになったパターンは肯定できるか。

答弁

原 信二(神戸大泌)

Virus が原因と考える。血液症については検討を行っていない。

24. 泌尿器疾患における分割射精

海野 良二・山本 泰秀・石川 博義
(川崎市立病院泌尿器)
東福寺英之(慶大泌尿器)

泌尿器疾患の中男子不妊症を主とし、前立腺炎11例、副睾丸炎2例、血精液症3例、正常群も合計72例に分割射精による精液検索を試みた。精液は3分画に分け精子数、果糖、酸フォスファターゼ(ACP)を各分画について測定した。正常群では精子数、運動率、ACP は前半部に高まる傾向にあり、果糖は後半分画部に多い傾向にある。他の疾患についても同様の傾向が現われているが副睾丸炎、無力症では果糖値が全体に低い様に思われた。精液中白血球分布を見ると前立腺炎は前半部に副睾丸炎は後半部に多い傾向が見られた。血精液症は後半部に著明な血液混入が見られ出血部位の診断的価値をもつものと思われる。

質問

石神 襄次(神戸大泌尿器)

各分割によつて粘稠度に差があると考えられるが、それが運動率に及ぼす影響をどのように調整されたか。

Mann の云う果糖が精子運動のエネルギー源であるという説は、決して果糖がなくては精子の運動が不可能であるとはいえないと考えられる。

答弁

石川 博義(川崎市立・泌尿)

精液、採集後約10~20分放置した後、測定している。

質問

友吉 唯夫(京大)

分割の回数を増やすと、例えば精子数のピークは最初

にこず、第3分割付近にみとめられるという報告があるので、諸数値の示すカーブも分割頻度によつてかわつてくるものと思う。

答弁 石川 博義(川崎市立・泌尿)

我々が5分画で施行した例では、第1分画に殆んど精子を見ていない。恐らく Cowper 腺の分泌が主かと思われる。現在は3分画の方法なので、Cowper 腺液の混入はあまり考慮の必要はないと思う。

25. 男子不妊症の治療 第 III 報 ビタミン B₁₂ 療法について

落合京一郎・駒瀬 元治・根岸 壮治・

皿田 敏之・高木健太郎(東京医歯大泌尿器)

昭和36年より昭和43年6月までに東京医歯科大学泌尿器科不妊クリニックを訪れた、男子不妊症患者は502名で、そのうちの248名(49.5%)になんらかの方法で治療をおこなっている。

ビタミン B₁₂ を投与した症例は107例で、治療群の43.1%に相当する。内訳は乏精子症78例、無精子症21例、精子無力症2例、精子数に異常を認めないもの4例、精液採取不能者6例であつた。

投与方法は、ビタミン B₁₂ 単独療法は70例、精系静脈高位結紮術施行後に B₁₂ 療法を併用したもの19例、テストステロン・ペレット睾丸内移植後 B₁₂ 療法を併用したもの18例であつた。

成績は、妊娠成立をえたもの15例で14.1%で、精子数、活動率の著明に改善したものは35例で37.6%に相当する。

投与方法別にみると、B₁₂ 単独療法では8例の妊娠で11.4%。高位結紮術後の B₁₂ 併用療法では4例の妊娠で22.2%。ペレット移植後の B₁₂ 併用療法は3例の妊娠で18.4%となる。

ビタミン B₁₂ 投与による精子数・活動率の改善率及び妊娠成立率からみると B₁₂ 療法は男子不妊症の治療としてかなり有効なものと考えられる。

質問 白井 将文(東北大泌)

V.B₁₂ 投与により悪化した症例はなにか。私達の成績では必ずしも良い成績ではなくむしろ Spermatogenesis の低下をみる例があり、実験的にも V.B₁₂ を大量に使用すると Spermatogenesis は高度に障害されることが判っている。

V.B₁₂ 単独投与より B₂, B₆ 等との併用の方が障害が少ないように思う。

答弁 根岸 壮治(東医歯大泌)

V.B₁₂ の副作用としては今までのところ重要な臨床的

所見はえていない。投与中に精子数及び活動率の一時的減少がみられるが、中止すると Rebound 現象様な回復をみせるものと、投与継続中に精液所見の改善がみられることがある。

V.B₁ 及び V.B₆ の併用投与に関してはまだ検討していない。

26. 無排卵婦人における HMG の排卵誘発効果について

橋本 清・吉田 俊彦・伊藤 裕・
相良 祐輔(岡山大産婦)

昭和42年以降岡山大学産婦人科教室ホルモンセンターに来院した不妊婦人の中で、Kupperman の方式に従つて分類した21例の無排卵無月経婦人に HMG-HCG cyclic therapy をおこない検討した。投与方法は、HMG 150u/day を、BBT 及び頸管粘液を測定しながら投与し、頸管粘液量0.3ml spinbarkeit (++) になった時、HCG 3000u/day 3日間投与した。

排卵効果は、例数で85.0%周期数で88.5%の高い排卵率であつた。なお Kupperman の方法で PMS を使用し卵巣性無排卵婦人に50%の排卵率を認めた事は注目される。無排卵期間の本法に対する排卵率の変化は認められず、妊娠率は、例数で26.3%周期数で28%であつた。尿中プレグナンドイオール測定、妊娠を持続出来ず流産例の多い事は、かかる無排卵の長期にわたる婦人の子宮の萎縮、内分泌環境の妊卵維持の点等に問題点をしきすると考えられ、これらに対する適切な処置をとる事で一層良い結果が得られるであろうと考える。副作用の面では、腹痛と卵巣腫張であるが、腹痛の発現頻度は例数で70%周期数で66.6%であつた。卵巣腫張は、HCG 投与後に発現し小児頭大にまで及ぶ例もあり、発現頻度は例数で55%周期数で61.5%であつた。以上、HMG は、極めて高い排卵効果の期待出来る薬剤であるが、副作用の面にも、十分な注意をはらいつつ用いるべきである。

追加 吉田 俊彦(岡大産婦)

PMS の場合と同様に HMG も投与の量と効果には或程度の相関がある。しかし HMG は高価で、先ず効果あらしめることが必要なので、我々は150単位を用いている。75単位については検討したがやはり効率が悪い。この様な理由で75単位をやりに、150単位次いで225単位と漸増するのは用にくい方法である。又 PMS できかないものだけを選ぶのも明らかに有効率が下るだけに実際臨床では患者の心理面を考えると用にくい。

質問 楠田 雅彦(九大産婦)

HMG 対する ovarian response から、従来の Kup-

permann の分類法に疑問を提示されたが、私は PMS に対する反応態度からしてもかねがね gonadotropin test の意義に疑問を持っている。

27. HMG 及び Clomid による不妊症治療

水元 修治・酒井 潔・田中 昭一
(札幌医大産婦)

研究目的：HMG 及び Clomid は、従来の排卵誘発剤にくらべて、その効果のすぐれていることより、今日では広く用いられている薬剤である。Clomid は、抗 Estrogen 作用を有し、その作用機序についても、論議の多い薬剤で、HMG と比較すると、投与中のホルモン動態、頸管粘液（以下 CM）、Smear Index 等において、一定の pattern を示めさないものが多い。

不妊治療の終局の目標は、妊娠の成立にあるが、この目的を達するためには排卵日を決定する必要がある。我々はこの問題を解決すべく、“Chloride spot test”なる CM 検査法を応用し、又 HMG と Clomid 投与時のホルモン動態、CM の性状等について比較検討し、併せて、臨床成績について報告する。

研究方法：HMG 月経第 5 日目より、1 日 150 単位毎日投与し、CM 量 0.3ml、結晶形成 + 3 を示めしたら HCG (Pregonyl) 1500 単位 5 日間の投与を行なった。Clomid は月経第 5 日目より、50mg 又は 100mg 5 日間の投与を行なった。尿中ホルモンは投与前と投与中、HMG は投与第 8～9 日目、Clomid は投与の 4～5 日目に蓄尿、測定した。

研究成績：HMG 投は 4 例でそのうち 3 例に排卵をみとめ（1 例に妊娠成功）、他 1 例は排卵誘発に失敗したが、従来の報告と同様、排卵群で尿中 Estrogen 値の著明な上昇と CM 量の増加定型的結晶形成（+4）を示めている。

一方 Clomid は、ホルモン値、CM 量、結晶形成は定型的な pattern を示めさず、排卵群で Estrogen 値の軽度の上昇をみとめる程度で、CM 量は逆に減少を示めすものが多い。そこで Chloride spot test を試み、排卵のあるもので、prospectiv な排卵予知を示唆する所見を得た。

尚、臨床成績は、13 例、22 周期に使用して排卵あつたものは 8 例 15 周期、妊娠は 4 例において成功した。

質問 佐藤 恒治（群馬大産婦）

HMG は凡ての患者に画一的な 1 日 150 単位 10 日間使用してるようであるが、若しそうだとすれば危険なことで、私共の教室でも、24 歳原発無月経症で 8 日間 150 単位の HMG 使用で両側卵巣破裂出血を認めた。しかも卵巣の大きさは $4 \times 3 \times 3$ cm 位でそれ程大きくなかった。

答弁

水元 修治（札幌大産婦）

CM 量、結晶形成のあきらかに増量した場合は HCG に切りかえている。

また Clomid 併用時の排卵日の決定は Mc. Sweeney (1964 年) らが行なつた “Chloride spot test” 法で Cl 濃度 0.8～0.9% を示めしたものは Ovulation を証明している。

一応試めしてみる価値のあるものと考え、さらに症例の追加を行なう予定である。

28. Clomid および HMG 投与時の尿中 Hormone 動態

御園生雄三・関 光倫・斉藤 実・
高柳 博海・吉原 暉文・白石真人
(千葉大産婦)

1967 年 9 月より 1968 年 6 月迄に種々なる無排卵患者 81 例に 208 周期の Clomid 投与を行い 59 例 141 周期の排卵誘発に成功、19 例妊娠 6 例単胎正常児を分娩した。その排卵成功例 13 例、不成功例 17 例の尿中 FSH を Igara-shi-McCann 法、LH を OAAD 法で、更に Estrogen、Pregnanediol、17-KS 及び 17-OHCS を Clomid 投与直前、投与後約 2 週間及び 3 週間の 3 回に渉り定量した。FSH は排卵の有無に関らず増加する例が多く、LH の変動は非常に特徴的で排卵成功例では増加する傾向にあるが、不成功例では減少する傾向にあり特に異常高値より減少する例が 5 例見られた。これら 84 検体の精度係数の平均値は FSH 0.294 ± 0.000 、LH 0.329 ± 0.002 である。Estrogen 及び Pregnanediol は排卵成功例で増加し、不成功例では殆んど変動が見られず、17-KS は不成功例に最初から比較的高値を示す例が見られたが、17-OHCS は排卵の有無に関らず一定の傾向は見られなかった。Clomid 療法で排卵不成功の 20 例に 33 周期の HMG-HCG 療法を行い、16 例 24 周期の排卵誘発に成功し、6 例妊娠内 4 例双胎、2 例双胎を分娩した。この排卵成功例 5 例不成功例 6 例の尿中 Estrogen、Pregnanediol、17-KS 及び 17-OHCS を約 3 日間隔で数回定量し排卵不成功例では共に殆んど変動がないが、成功例では Estrogen、Pregnanediol 及び 17-KS は増加の傾向にあり、特に Estrogen の 3 例及び Pregnanediol の 2 例は異常増量し過剰刺激の後が窺える。これらは HCG 投与後全例卵巣腫大を起した。17-OHCS も成功例で 2 例増量した。

質問

伊吹 令人（群馬大産婦）

Clomid 投与によつて排卵した例で FSH、LH、Estrogen が増加しているが、どの Hormone が一番、よく

増加し始めているか。

答弁

関 光 倫(千葉大産婦)

現在 Data を持ち合せないのでお答え出来ないが、1 周期 3 回だけの定量ではそういう事を調べても無意味ではないだろうか。連続定量で論すべき問題だと思う。

質問

楠田 雅彦(九大産婦)

HMG が質的に PMS より優れた gonadotropin であることには異論はなく、対象例に anovulatory cycle や無月経 1 度などを含めると従来の PMS+HCG therapy に較べて良いことは当然と言える。ただし非常に高価なので我々には PMS で無効又は副作用のあるものに使用して検討して行くつもりである。もう PMS は使わず専ら HMG だけか。HMG の利点を活かした使用法をすべきと思うが。

答弁

関 光 倫(千葉大産婦)

PMS-HCG 療法を捨てた訳ではなく、PMS-HCG 療法で無効な例にのみ HMG-HCG 療法を行なった。

追加

楠田 雅彦(九大産婦)

私共も無排卵周期 9 例、無月経 1 度 19 例、2 度 5 例の計 33 例 (37 サイクル) に Clomid を使用し 66.7% の誘発率を得、その中 1 例に Superovulation を経験している。

29. HMG-Clomid の同時併用療法

御園生雄三・関 光 倫(千葉大産婦)

HMG と Clomid の併用療法に関しする報告は少く、Taylor, Taymor et al. 及び Kistner の報告が見られるのみであったが、最近 Rabau et al. は Clomid 療法及び HMG-HCG 療法単独では共に無効な 3 例に Pergonal を投与し十分に卵胞を发育せしめて後 Clomid を投与して全例排卵に成功して居る。今回は Clomid 療法及び HMG-HCG 療法単独では排卵しなかった 5 例に Clomid 100mg 5 日間服用開始と同時に HMG 2 Ampules 宛 10 日間注射し、HCG 3000IU 3 日間に切り換える HMG-Clomid 同時併用療法を行い 2 例排卵成功し、更に妊娠双胎を分娩した。この同時併用療法にても排卵失敗せる 3 例は Hyper-FSH, Hyper-LH の各 1 例及び無月経期間 16 年にも及ぶ Hypo-FSH 1 例である。又更に HMG-HCG 療法で排卵した 4 例に Clomid 50~100mg 5 日間服用と同時に HMG 1 Ampule 宛を前回と略々同じ日数注射して排卵に成功、3 例の HMG を約半分に節約出来た。

Kistner 及び Rabau 等は Clomid による LH 放出促進を期待して行つたものであるが、我々は Mayfield et al. 及び小林~三宅の実験で証明された Clomid に

依る「卵巣の Gonadotropin に対する感受性の増加作用」を利用して HMG 注射開始と同時に Clomid を投与したものである。しかし、下垂体-卵巣系の内分泌状態は絶対的なものではなく時に流動的で、この同時併用療法の本態も実は HMG-HCG 療法の Carry over effect ではなかったかと言う疑問を生ずるが、同一患者に最高 5~6 周期の Pergonal 療法を行つた Kase et al. の報告からもこれを否定し得る。又、同時併用療法に危惧された過剰刺激も予想せる程多くはなかった。

質問

中山 和之(東邦大産婦)

Clomid 投与後頸管粘液が増加せずに排卵に至る症例がみられるが、この現象が妊娠成立に対して不利な条件になるのではないかと推測される。この様な症例に対して具体的にいかなる方法(例えばエストロゲンの併用等)をとっているかおしえていただきたい。

追加

安部 徹良(東北大産婦)

Clomiphene で排卵誘発に成功した場合に、必ずしも CM が増加しないこともあるが、我々が明日発表予定の、plasma estrone を isotope を用いて測定する方法によれば排卵誘発に成功するか否かの判定に役立つものと思われる。

30. Clomiphene citrate, HMG, F 6066 による排卵誘発法の検討

鈴木 雅洲・村 井 惇・岡田 正俊・
小原沢 弘・大沢 章吾・会田 隆一
(新潟大産婦)

排卵異常に対する治療は各種薬剤の出現により、従来排卵不能例にも効果が期待出来るようになった。まず Clomid を用いて 48.9% の排卵誘発を認め、42.8% の妊娠率を得た。

HMG (Humegon) を用い排卵誘発を認め 70.6% に排卵を認め 16.7% の妊娠率を得た。特に Clomid で無効例、第 2 度無月経にも有効であることが注目される。F 6066 を用い排卵率 37.5%、妊娠率 16.7% であった。既往の排卵誘発治療との関係では、以前 Clomid を用い排卵例に F 6066 投与では 50% 排卵を認めた。又 HMG の排卵例には 28.5% に排卵を得たが、Clomid HMG で排卵不成功例に対しては排卵誘発出来なかった。F 6066 で排卵した例に Clomid を投与した結果 100% に排卵を認めた。副作用の出現頻度は HMG で 64.7% と高く Clomid 10.6% F6066 7.5% であった。尿中ホルモン動態では、17-KS, 17-OHCS, F 6066 の投与では、著変なく、エストロゲンも有意の差が見られなかった。肝機能検査では F 6066 投与では、いずれも正常範囲内での

変化であった。

31. 視床下部、大脳辺縁系に対する Compound F 6066 の作用

村山 茂・牧野 恒久(慶大産婦)

近時、排卵誘発に使用され始めた Compound F 6066 は、その作用が mild なこと、かなり高い排卵誘発成績(40~60%)が得られることなどから注目され始めたが、その作用機序は卵巣への直接作用とも、中枢神経系を介しての作用ともいわれ、一方 weak estrogenic activity によるか anti-estrogenic activity によるか議論されている。今回 New Zealand 系の去勢雌家兎の脳の電気活動を示標にして Compound F 6066 の作用機序を検討した。まず Compound F 6066 の溶媒に用いた polyethyleneglycol の脳への estrogenicity について検討しこれが無視し得るものであることを知った。次に estradiol benzoate と Compound F 6066 の視床下部腹内側核、大脳辺縁系の海馬・扁桃核に対する作用を観察し、Compound F 6066 に estrogenic activity のあることを確めた。次に去勢に伴う下垂体前葉の組織学的特徴であるいわゆる去勢前葉に与える影響について検討した。去勢前葉の特徴は前葉細胞の数の増生、細胞管、核の腫大、空胞化などを特徴とするが、これらの組織像は estradiol benzoate 投与でも、Compound F 6066 の投与でも、かなり修復されたものになった。anti-estrogenic activity の有無については種々検討を加えたが、現時点まででは、特に明らかな結果を得られなかった。

質問 広井 正彦(新潟大産婦)

EEG、去勢前葉に対する F6066 の作用、F6066 の投与量、投与方法、投与期間、又、EEG をみた家兎で、排卵についてもどのような影響があつたかがいたい。

答弁 牧野 恒久(慶大産婦)

Estradiol の投与量は 3 kg の家兎に対して静注の場合 0.1mg を、下垂体の去勢像をみる場合は 0.1mg/day 2 日間。

F6066 の投与の量は静注の場合 3 mg、組織像の検査の場合は 3 mg/day 2 日間。卵巣に対しては、用いた家兎は全て去勢しているので見ていない。

32. F6066 (Sexovid) の臨床効果と排卵誘発機序

松本 清一・五十嵐正雄・佐藤 恒治・

伊吹 令人・久保 洋・関 秋芳・

広野 正啓(群大産婦)

群大産婦人科外来に於て周期異常患者 122 名、234 周期

に Sexovid を使用し第 2 度無月経症で 17% の患者に排卵を認めたが第 2 度無月経症以外の周期異常では症例で 54%、周期数で 44% に排卵を認めた。この結果から本剤は第 2 度無月経以外の周期異常、殊に無排卵周期症に著効する。本剤での治療は 2~3 回の反覆投与に依つて排卵率を上昇させることが出来る。即ち 28 名の患者で第 1 回全員無効であつたものが 3 回連続治療に依り 67% に排卵をみた。投与方法と排卵誘発成績は 400 mg 7 日間と 200mg 10 日間が最も良かった。治療開始後排卵までの日数は 11 日目から 14 日目までと 6、7 日目に多く排卵している。治療後次周期における自然排卵は 25 例中 11 例、44% に認められた。妊娠は第 1 度無月経 3 名、持続無排卵周期 6 名、散発無排卵周期 3 名で既婚婦人 86 名(第 2 度無月経を除く)中 12 名で 14% である。尿中 FSH は少数例で増したが尿中 LH は殆んど全例で増加を示した。動物実験では全身投与と下垂体・Median eminence への移植実験から本剤は Median eminence に影響がないとは云えないが主として下垂体に働き FSH の放出を抑制し LH の産生と放出に関与することが明らかになり結局は LH 分泌を亢進させ FSH と LH の比率に変動を来すものと思われる。

質問 広井 正彦(新潟大産婦)

中枢内に F6066 を移植して観察しているが、その浸潤の具合とくに破壊像がなかったかどうか。

答弁 伊吹 令人(泌大産婦)

移植した針は 20 gauge の stainless steel tube というかなり太いものを用い、更にこれの腔内に F6066 + Cholesterol を充填している関係で押しつぶされた像がある。これは破壊像といえはいるが、他に Cholesterol のみを入れた Control を置いているので問題ないと思う。

質問 森 崇英(京大産婦)

F-6066 の服用終了後比較的早期に反応する群と遅く反応する群に分けられたが、F-6066 に対する卵巣の早期反応と晚期反応と云うことか。そのメカニズムについてうかがいたい。

答弁 佐藤 恒治(群大産婦)

投与後排卵までの日数に 6、7 日目と 11~14 日目との差が出たのは投与日数が 5 日、7 日、10 日、14 日、21 日、等あり、それらを同じ表上にプロットしたためにあのようなものと思う。投与日数別についてみると 7 日~10 日投与では 12~16 日目頃に排卵している。

33. F-6066の排卵誘発効果に関する臨床的検討

西村 敏雄・杉本 修・森 崇英
余語 郁夫・川村 俊・藤井 勝
北島 武志・高木 良樹・大平 源吾
本橋 享(京都大産婦)

無排卵病に対する薬物的排卵誘発法の1つとして最近 anti-estrogen 製剤が注目を集めているが、その1つである F-6066 の排卵誘発効果について臨床的検討をおこない、次のような成績を得たので報告する。すなわち、400mg 10日間、300mg 15日間、600mg 5日間、および 600mg 10日間の4投与形式を試みた結果、それぞれ周期数につき57.5%、52.6%、21.4%および14.2%に排卵誘発を認めた。この成績により、400mg 投与群のあたりに F-6066 の maximum effective dosis が求められるのではないかと推定された。また、臨床効果の良好であった400mg 10日間投与と300mg 15日間投与とを比較すると、特に第Ⅰ度無月経群につき前者がより有効であることがうかがわれた。全般的には、88例 147 周期の無排卵周期症および第Ⅰ度無月経患者に F-6066 投与を試み、症例数周期数について46%の排卵誘発を得、このうち9例が妊娠をした。また F-6066 の無排卵周期症に対する有効性が認められた。なお、本剤の効果を期待するには中枢末梢の両機能がある程度保たれている必要があることを示し、第Ⅱ度無月経患者に対して無効なことを明らかにした。また排卵はほとんどの例につき本剤服用中または服用終了後16日までに認められた。最後に aromatizing enzyme block のある polycystic ovary の症例に対しても本剤が有効であったことを報告した。

34. 不妊患者における子宮レ線像

百瀬 和夫・郭 国 鎮(東邦大産婦)

不妊診療のさい、子宮卵管造影法は重要な位置を占めるが、主に卵管疎通性が重視され、子宮の形態的観察は比較的軽視される傾向にあった。しかし結核や性病の減少にともない、機能不全や発育障害による不妊が相対的に重要性をまして来た。

昭和39年から42年までの4年間当科で行なつた1804例の子宮卵管造影法のうち、不妊を主訴とする1647例について、子宮レ線像を形態的に分類し、その形態と他の不妊因子との関係、妊娠への予後について調べた。

子宮の大きさの変化として、正常、発育不全、Atonie と分け、位置の変化では正常、後屈と強前屈、左右傾に分け、形態の異常としては萎縮、筋腫、内腔癒着、奇形、辺縁不正、脈管像に分けてみた。

子宮の大きさの正常群では約半数に精液異常、卵巣因子と卵管閉塞が認められ、これらの異常のない場合には、1年以内に位置正常群では22%、後屈と強前屈では17.5%、左右傾では19.3%が妊娠した。子宮発育不全群では月経異常を高率に認め、妊娠率はやや低く、Atonie では妊娠率はほぼ正常群と同じであつた。子宮奇形の妊娠率は37.1%であつたが、流早死産、手術分娩が多かつた。萎縮像では全例に卵管閉塞を合併し、月経異常の率が高く、妊娠への予後は最も不良であつた。内腔癒着像は子宮内操作の既往歴のあつた続発不妊の10例に認めた。子宮筋腫の29例中2例が妊娠した。

以上から不妊症における子宮因子は10ないし20%くらいと考えられる。

35. 不妊をともなつた骨盤子宮内膜症の治療

西村 敏雄・杉本 修・中堀 等
横山 重喜・本橋 享(京都大産婦)

我々は現在不妊の診断、治療方針の樹立、予後の判定の一助として必要に応じて腹腔鏡検査を行なつており、91例のうち19例に骨盤内膜症を発見した。このうち5例はいわゆる normal infertility と考えられていた症例である。この19例について排卵及び黄体機能、卵管疎通性について検討を加えたところ、卵巣にチョコレート嚢腫を認めた8例を含む殆どの例が排卵性周期を有すること、卵管疎通性は結節性峡部卵管炎を除き癒着が相当高度にならぬ限り保たれていることが分つた。

骨盤内膜症の治療方針は従来月経時に増強する疼痛の除去を目的とする手術的根治療法に主眼がおかれてきたが、最近では腹腔鏡検査法等の発達により、比較的早期に発見されるようになり、手術療法もできるだけ保存的になされる傾向にあり、更に薬物療法特に偽妊娠療法の効果も認められつつある。

我々は a) 偽妊娠療法、b) 保存的手術療法、c) 偽妊娠療法+保存的手術療法により治療を行ない、うち2例に妊娠が成立した。

骨盤内膜症は注意してみると比較的多い疾患ではないかと思われ、それに対して偽妊娠療法を試みるべき治療法であることを指摘し、腹腔鏡所見のスライドを供覧した。

質問

木下 佐(東邦大産婦)

子宮内膜症の診断は組織学的にも困難な事が多く、臨床的所見のみで診断をつける際には余程慎重にしなければならない。ことに今後保存的なホルモン療法が盛んに行なわれるようになるとその治療効果の判定、比較の上で大きな問題になると思うが、報告された症例の診断規

準についてうかがいたい。

答弁 中 堀 等(京大産婦)

組織学的診断は腹腔鏡検査施行時に採取が容易であった場合は Biopsy により採取した組織により、採取が困難な場合には、保存的手術の際採取した組織によって行なっている。

質問 大内 広子(東京女子医大)

保存手術後に再癒着をした例はないか。私は過去に位置矯正をしたものに再癒着をみたにがい経験をもっている。

答弁 杉 本 修(京大産婦)

骨盤内膜症手術療法後には必ず、子宮位置矯正術を行ない、癒着防止剤を腹腔内に注入しているが、残念ながらその後再癒着を起したと考えられる症例もある。

36. 早期切迫流産の原因的分類並びにその治療法について

吉田 俊彦・伊 藤 裕・八木 正稔
鎌田 昌平(岡大産婦)

早期切迫流産の治療はその原因の追求が出来ないまま、各種薬剤による単独又は、混合療法が行なわれているのが現状である。

尿中 HCG, Pregnanediol, Estrogen の測定により妊娠による内分泌環境は3週迄の下垂体⇔卵巢の時期、4週から16週迄の胎盤絨毛⇔卵巢の時期、17週から40週までの胎児⇔胎盤の時期に分けることが出来る。このことから妊娠4週から16週迄の流産では尿中 HCG, pregnanediol に異常が見られる筈である。我々はこの時期の切迫流産を HCG, pregnanediol の値で分類し、HCG 正常で pregnanediol の正常なものは、子宮性原因として対症療法及び手術療法を、HCG 正常で pregnanediol の低いものは卵巢性原因として gestagen 療法、HCG の低いものは胎児胎盤性原因として HCG 療法を行なった。この原因別治療法によつて、54例の早期切迫流産患者を治療し、特に HCG 低例に有効率50%と云う成績を得た。

質問 木 下 佐(東邦大産婦)

ひとの場合には妊娠早期に去勢を行なつても流産しないことが多く、早期より胎盤からかなりの Progesterone が分泌されているものと思われるが、胎盤における HCG 産生能と Progesterone 産生能は平行すると考えてよいのか。HCG 低値で Pregnanediol 正常値というような症例は認められなかったか。

答弁 八木 正稔(岡大産婦)

HCG 低値で Pd. 正常と云う例は存在しない。逆に HCG 高値で Pd. 低値と云う例は存在する。

質問 山下 裕国(佐世保共済病院)

切迫流早産の原因の一つとして染色体の異常など先天的なものがあるが、これも原因的分類の一つに加えるべきものと思う。勿論治療法はない。

答弁 八木 正稔(岡大産婦)

胎児染色体の異常は細かくは分類していないが、我々の分類では胎児胎盤の異常群に入れる。

37. 切迫流早産および流早産の脳波学的観察

前田 一雄・明島 淳亮・富永 好之・
成田喜代司(鳥取大産婦)

妊婦68例について同一人を妊娠初期より妊娠各月および引続き産褥1カ月まで脳波検査を行ない、476回におよぶ脳波について検討を行なった。68例中脳波異常17例であったが、脳波異常を示したもので切迫流早産症状を示したものの、または流早産をしたものの15例、何ら症状を認めなかったものの2例であった。またこの継続検査症例とは別に切迫流早産および流早産症例83例を選び脳波検査を行なったところ脳波正常33例、境界10例、脳波異常44例であった。なお対照群として妊娠経過中全く流早産様症状を認めなかったものの44例について異常波を認めたものは2例であり、明らかに前者の異常波の存在率が高いことを認めた。また脳波異常を示す切迫流早産症例に向中枢剤を投与したなどの効果を得た。

次に動物実験では、家兎の静脈内および側脳室内に向中枢剤を投与し、その子宮運動に対する影響を比較検討した。向中枢剤としてはフェノバルビタール、ジアゼパム、塩酸ヒドロキシジンを使用した。静脈内投与による全身応用では抑制的に働き、側脳室内注入による中枢直接応用でもかなり抑制的に作用した。

質問 松本 清一(群馬大)

正常妊婦で同様な脳波異常の所見がみられるかどうか、お調べになつていたらお教え願いたい。

答弁 明島 淳亮(鳥取大産婦)

正常妊娠経過、特に切迫流早産症状を示さないものは44例中2例に脳波異常を認めたのみであるが、切迫流早産症例では83例中脳波異常44例を認めた。

質問 吉田 俊彦(岡大産婦)

1. 脳波異常が流早産を引き起こすとお考えか。流早産がおこつた時に異常脳波が出るとお考えか。

2. そうすると脳波異常による流早産が流早産例の過半数を占めると主張されるのか。

3. Progesterone は中枢に対して narcotic に働くが、大量の Progesterone の影響を調べているか。

答弁 明島 淳亮(鳥取大産婦)

内分泌環境をいろいろ変化させ脳波検査を行なった場合は発作性律動異常波および基礎律動においても著明な変化は見られない。故に切迫流産においても脳波異常を原因として何んらかの因子が加わっているものと考えているが現在鋭意検討中である。Progesterone 投与時は 125 mg 程度の投与では発作性律動異常、基礎律動でも著明な変化は認めない。

第 IV 群 人工授精、保存精液、免疫

38. 液体窒素を用いた人精子凍結保存の基礎的研究

中田 敏良(東京歯大市川)

従来、ヒト精液の凍結保存は、ドライアイス法により行なわれるのが主流を占めて来ている。しかし、ドライアイス法は、毎日のドライアイスの追加等、温度管理が充分に行なえず、温度が不安定となり、保存期間が長期となると精子の蘇生が悪くなってくる。

そこで私は、高妊孕性を呈する精子蘇生を得る目的にそつて、安定した温度を呈する液体窒素を用いた場合の保存の基礎条件を、従来用いられていた精子運動回復率による精子機能判定法に加えて、精子毛細管内の上昇性という新しい機能判定法を用いて研索した。保存の期間に関しては、液体窒素凍結保存法が、 -196°C という安定した温度を呈する上に氷晶が互に結合する氷晶再結合の起り得る温度以下のために、長期になればなる程、ドライアイス法よりも精子蘇生が優れている。

又、このような超低温に於ても温度障害が精子に影響をおよぼし、急速冷却よりも緩徐冷却の方が精子蘇生が優れ、それに対する保護物質として、グリセリンに加えて卵黄の必要性が示された。これは、精子呼吸能についての実験でも、同様の保護物質添加の必要性が不可欠のものであるという結果を得た。

39. 凍結保存—人工授精児の研究

飯塚 理八・大井美智江・仁科 進弘
(慶応大産婦)

我々の教室においては、昭和32年に凍結保存精子による非配偶者間人工授精—AID—の成功を見てより、昭和42年末迄にその成功例は106例に達した。この成功例の妊娠経過は、正常分娩62例、鉗子分娩1例、帝王切開10例、死産4例、流産14例、調査中15例である。出生を確認した73例は、男38例、女35例で、その性比は108:100である。初体重の平均は男3136g、女3117gで、男子は、ほぼ標準と一致し、女子は標準を上廻っている。出生児の現在時点における年齢は、1歳未満～5歳までのも

の58例で、79%を占め、6歳以上の就学児童が15例である。このうち、今回21例につき面接を行なつて、身体的、知的発達と、母の年齢並びに保存日数との関連、環境因子などの検討をおこなつた。身体的な発達については、体重、身長、測定、疾病の有無、奇型をしらべた。知的発達については IQ、DQ をしらべた。体重、身長は昭和40年厚生省発表の統計と比較せるに、身長は全例において標準を上廻る発達をしており、体重は、ほぼ標準なみであつた。又、疾病奇型においては、全くその心配はなかつた。IQ、DQ については、IQ の平均は115で、DQ の平均は104であつた。これは、新鮮精子の AID の IQ 平均 111.7 と比して決しておとるものではない。母の年齢、保存期間の長短と IQ、DQ の関連性は特に云うべき意味あいはない。これを要するに、凍結保存精子による AID 児は、一般児に比して何ら変つたところはなく、むしろ標準以上と思われる。

追加

西川 義正(京大農)

牛では凍結精子で生れる数が年間幾1000万例に及ぶが、凍結処理によって子孫に悪い影響があるということはない。凍結保存精子が子孫に何か影響があつたとしても、それは凍結という処理からではなく、父方からの遺伝質によるものと考えられる。

40. 長期不妊群 (AID) における着床期子宮内膜の組織化学的検討

飯塚 理八・己斐 秀豊・佐賀 正彦
仁科 進弘(慶応大産婦)

AID による妊娠成功例の 95 % は 8 周期以内に成功している。勿論 AID 施行前に Routine test により異常を認めないものに実施しているため、AID 9 周期以上の不成功例では、一応機能性不妊が推定される。今回我々は AID 長期不成功例を対象とし、頸管粘液検査、膣スミア、尿中 Pregnanediol、子宮内膜診を実施した。子宮内膜診は内膜壁数箇所より採取し、H.E. 染色、PAS 染色、Alcian blue 染色 Alkaline phosphatase, acid phosphatase, β -glucuronidase, N-acetyl- β -glucosaminidase 反応等を施行した。

長期不成功例は AID 6 周期以内に妊娠成功したものに比較すると、性周期日数はばらつきが多く、膣スミアの好酸性細胞係数は $-3 \sim -1$ 日でやや高値を示し、上昇曲線はゆるやかであつた。黄体期日数は平均 11.8 日で対象群(平均 12.8 日)に比し、やや短い傾向がみられた。Pregnanediol 値はばらつきが多くみられた。長期不成功例の組織学的 Dating は BBT 推定排卵日よりの Date と ± 2 日の誤差を考慮に入れて内膜の遅延傾向と思われる。

るもの4例,促進傾向と思われるもの2例があつた.PAS染色所見でも腺上皮細胞内のPAS陽性物質の出現がやや遅れている傾向がみられた Alcian blue, Alkaline phosphatase, acid phosphatase, β -glucuronidase, N-acetyl- β -glucosaminidase については Makey 等による従来の報告と特に著しい差は認められず,今後検討を加えて報告したい。

質問 杉本 修(京大産婦)

AID 長期施行後,不成功例の子宮内膜の組織化学的検索で,いわゆる normal infertility の内膜所見と異なつた所見を認めたか。

答弁 仁科 進弘(慶大産婦)

今回 AID 9 周期以上経過しても妊娠不成功例の組織化学的検討では,従来の諸家の報告と特に有意差は認められなかつた。しかしながら AID 希望者に同様検討を加え更に follow up し, AID 6 周期以内に妊娠成功例を取り上げ,長期不妊例との検討を行なつていきたいと思う。

41. いわゆる精子抗体の精子および受精卵に及ぼす影響 (第2報)

井上 俊司・大谷 善彦(熊本大産婦)

雌動物を精液や睾丸等の所謂精子抗原で免疫すると,その妊娠性が著しく低下するが,この不妊機序は未だ明らかでない。

我々は,第12回本学会に於いて,所謂精子抗体の精子及び卵管内受精卵に及ぼす直接作用を検討し,該循環抗体は精子を直接障害し受精率を低下させるが,卵管内受精卵には作用しにくいという結果を得,報告したが,今回は更に,同種動物精子抗体の精子への作用及び所謂精子抗体の家兎胚胎,胎仔に対する影響について検討すると共に,所謂精子免疫動物に於ける受精卵の発育についても検討し以下の成績を得た。

1. 精子は,同種動物精子抗体により障害され受精率が低下する。これは抗体価のない場合に著明で,抗体価が低くなるに従いその受精率は上昇する。

2. 家兎子宮内胎胚,及び着床直接の胎仔は所謂精子抗体を直接作用させてもその着床率は,正常群との間に差を認めない。これは胎胚及び胎仔に作用する抗体価の高低とは無関係である。

3. 所謂精子免疫動物内では,受精卵の着床率は著明に低下する。

以上の結果より,精子は所謂精子循環抗体により明らかに障害され,その受精率が低下するが,受精卵は循環抗体では障害されないが組織抗体その他の影響により障

害され着床が阻止されるのではないかと考えられる。

追加 磯島 晋三(徳大産婦)

1) 受精卵が必ずしも精子抗原を持っていると考えなくてもよい。精子抗原物質が受精卵分裂の trigger として働くだけで,細胞分裂と共に増加する必要はないと思う。

2) Menge は,家兎で第8日目受精卵を抗精子抗体で in vitro 処理すると,着床しなくなると云っていることは貴下のデータとは,対照的と思う。

3) 我々はラット第5日目受精卵中には, somatic antigen (腎及び肝と共通抗原) は出現するが精子特異抗原は消失していると報告した。勿論 Ouchterlony 法で検出されえない微量抗原,又は受精日より第5日目迄については,何とも云えない。

4) 受精卵の抽出抗原は,蛋白量として少なくとも 5 mg/ml 以上濃縮しないと使用出来ない。

答弁 井上 俊司(熊本大産婦)

Blastocyst 中には何等かの形で精子抗原を内臓するのは確実だが,これがはたして抗原抗体反応を起し得るか否かは明確でない。Blastocyst を Homogenize したものを抗原として抗家兎精液抗血清との間に Ouchterlony では沈降線は出現しなかつたが, Ouchterlony は感度が低く,これだけで Blastocyst 内に精子抗原がないとは云えないと思う。

42. 不妊に関する免疫学的研究 (I)

御園生雄三・満野 博章(千葉大産婦)

不妊の原因の一つとして精液による同種免疫の可能性を論ずるために,精液に於ける抗原系の分析と抗原系の強弱,抗原の特異性を検討し,更に免疫に必要な精液の腔内滞留時間と,子宮頸管粘液中の型的凝集素の存否を不妊との関係を検討し以下の成績を得た。先ず酸性フォスファターゼ試験により腔内に射精された精液は抗原性を充分に発揮出来る期間腔内に滞留することを認めた。次いで抗ヒト精漿ウサギ血清を使用し,各種抗原との凝集反応,沈降反応, Ouchterlony 法,免疫電気泳動法を行ない抗原系を検討したところ,人精漿は6個以上の抗原系が考えられ,種属特異性並びに血液型,及び精漿特異部分に対する抗体が産生されており,同種間に於ては血液型不適合の場合は血液型抗体産生も考えられ,精漿に特異な抗原に対する抗体もかなり力価の高いものが産生されている様であつた。従つて十分に同種免疫による不妊の可能性が考えられるが,子宮頸管粘液中の型的凝集素は60%に分泌されており,その力価が対称群に比し不妊群に高力価のものが多かつたことは免疫以外の不妊

の原因として十分に考慮すべきものであると考える。尚唾液中の凝集素の分泌が頸管粘液中の凝集素の有無とある程度平行していることは、実際の不妊原因の究明に際し唾液検査によつて一つの要因を検討し得るものと考えられる。

追加

磯島 晋三(徳大産婦)

1) ABO 抗体の精子に対する作用として自然及び免疫ヒト ABO 抗体を用いて対応する血型を持つ精子不動化実験を行なった結果では、全然不動化作用は認められなかった。

2) Vulchanon の personal communication によると、血型物質を持つ精子に ABO 抗体をもつて来ても凝集反応は起らなかったということである。もちろん不動化及び凝集とは関係なく、何らかの代謝を障害する可能性は残る。

答弁

満野 博章(千葉大産婦)

我々は未だ基礎的検討の段階にあるので、これにより血型型抗体も産生されていることを示したにすぎない。この型抗体が実際に免疫抗体としてどのような役割を果しているかは今後検討したい。

43. 異なつた方法で検出せる不妊婦人血中抗精子抗体について

磯島 晋三・李 釁 順・土屋 邦男・

足立 春雄(徳大産婦)

抗精子抗体と一概にいつても、精子または精漿の各種抗原成分に対応する種々の抗精子抗体の存在が考えられる。精子不動化試験、精子凝集試験、補体結合試験など異なつた方法で検出される抗精子抗体が、それぞれ異なつた種類であり、それぞれ不妊惹起能力が異なっている可能性がある。この問題について解明の端緒を求めんとして、われわれは不妊婦人に各種の血中抗精子抗体検出法を平行して実施した。精子不動化試験と精子凝集試験を、不妊婦人95例と対照婦人32例について実施してみると、前者は原因不明不妊症の23.3%(7/30)が陽性を呈しただけで他のグループには認められなかったのに対し、後者は原因不明不妊症で26.7%(8/30)、器質的不妊症で26.1%(11/51)、妊婦でさえも29.4%(5/17)が陽性となつた。即ち精子不動化試験は精子凝集試験に比して、検出率は低い、不妊症との関連性はより深いものと思われる。

44. 分画射精法による人工授精(AIH)

—妊娠例を中心に—

小林 俊文(中南国保病院)

射精物を二分画採取したさい、一般に精液の一般性状

として、第一分画は精液量少、精子数は多い場合が多いということは1942年の Macleod & Hochkiss の報告を最初とし、その後 Harvey, Taylor, 又最近では Amelar 等の報告がある。私共も二分画射精法で採取された精液の一般性状、及び精子の質について検討し、既に第十二回不妊学会総会に報告した。即ち第一分画精液は第二分画に比して平均して精液量少、精子濃度高く、全精子数は多く、運動率良好であり、又-196°C凍結融解後、及び反復凍結融解後蘇生率良好、解糖力良好であつた。今回精子寡少症患者を(1)精子濃度 $2000 \times 10^4 \sim 4000 \times 10^4$ 、(2) 2000×10^4 以下の二群に分け、両分画精液の一般性状を比較し、両群共精子濃度、運動率共第一分画良好であつた。又精子濃度 2000×10^4 以下の症例9例の反復3回以上分画採取した35標本のうち非分画時精子濃度より第一分画精子濃度の方が低いものは3標本のみであつた。第一分画に全精子の50%以下しか含まぬものも3標本のみであつた。-196°C凍結融解後の精子蘇生率も第一分画が良好であつた。主として通常の射精法によるAIHにて妊娠成立をみなかった例に分画射精法にてAIH施行し現在迄11例の妊娠成立をみた。うち4例は過去5周期以上通常の方法で妊娠不成功例であり、又分画射精法1周期で成功した例も4例あつた。分画射精法による人工授精は応用価値あると考えられる。

質問

西川 義正(京大農学)

分画射精の場合の精液性状の相違は精子そのものの性状によるのか、精漿の条件の差によるのか教えて頂きたい。

答弁

小林 俊文(中南国保)

第一分画、第二分画の各精子の origin は人間の場合確実に現在つかめてはいない。第一分画精子の精子濃度、運動率共に秀れている。但し稀れに第二分画の精子濃度も良い場合もある。

45. 人工授精(AIH)不成功例についての検討

御園生雄三・高野 昇・川島 裕・

満野 博章・矢島 清司(千葉大産婦)

不良精液の絶対的改善方法が認められていない現状ではAIHのもつ役割は大きい。1961から1965年迄の5年間にわたつたAIH 43例、特に不成功例について検討を行なつてみた。

AIH 成功例8例(18.5%)で成功例の最低精子濃度は $11 \times 10^6/cc$ であつた。年令、不妊期間については、やはり不成功例に高年令、長期不妊を訴えるものが多く認められた。B.B.TとAIH実施日との関係は成功例は、(B.B.T低温最終日を0、前後を-1, +1日すると)-2日

から+1日の間にあり、不成功例は少くとも10週期以上の B.B.T 頸管粘液等から割出した排卵予定日に実施しても-8日から+4日にわたり-2日から-2日の間に実施し得たものは65%に過ぎず、かなりのばらつきがみられた。普段は殆んどくるいのない B.B.T を示すものでいざ AIH 実施してみるとかなりのずれを来す症例が認められた。また B.B.T の型をみても I 型といわれる、きれいな型を示したものはわずか25%で所謂「きたない」B.B.T を示すものが多く認められた。数回 AIH 実施するも不成功の場合には、再検討する必要がある様である。我々はこの様な「きたない」B.B.T に対し積極的に排卵誘発を種々試みて AIH に利用出来るかどうかを検討してみたが、HCG 投与によるものが比較的安定した B.B.T の上昇を示し、AIH に大いに利用し得る様であつた。

現在我々は精液分割採取による質の改善、また連続採取による質の低下を防ぐため一週期一回の AIH 実施と HCG 投与 (HCG 3000 単位 2~3 日連日投与) とを併用し能率の良い AIH の実施を心掛けていますが、現在の所例数少く、7 回 AIH 実施するも不成功であつたものに 1 例上記方法で成功をみているに過ぎないが、今後更に検討を加え、より能率の良い AIH の実施をすすめて行く予定である。

第 V 群 統計

46. 不妊統計—主として子宮内膜の Salvage test の必要性について

高島 千穂・本森 良治・上 村 修
浜 崎 睦(高知県中央病院)

昭和42年1月より43年8月迄に当科外来を訪れた2年原発不妊32例、3年以上原発不妊85例、2年続発不妊21例、3年以上続発不妊50例、計188例のうち原因の追求をなし得た原発不妊79例、続発不妊63例、並びに習流患者67例の原因分析を試みた。

その結果は不妊の原因因子を2つ以上見出し得る多原性因子によるものが原発不妊48.1%、続発不妊30.5%、習流47.6%にみられた原因別頻度では原発不妊は卵巣因子次いで男性因子であるが、続発不妊では卵巣因子に次いで卵管因子が多くを占めた。不妊期間との関係では2年不妊では卵巣因子や、機能性不妊が多く年数が増すに従い卵管因子、男性因子によるものが多い。卵巣因子によるものでは月経異常例が多く、子宮内膜因子によるものは8例中6例までは子宮体は正常大であつた。子宮内膜の Salvage test は BBT のパターンと照合することにより卵巣因子、内膜因子をチェックすることが出来る

ので、Routin 検査として行なっているが、私達の BBT の分類 I—V 型と組織像を照合してみると I 型では75%は分泌期後期の像を呈するが、7.5%は混合型を示した。BBT からは黄体機能不全を疑われる II—IV 型のものでは分泌期中期以前の像を呈するものが多く特に III 型で著しくみられ混合型も 5.9%にみられた無排卵である V 型では当然増殖期の像を呈し萎縮型のもので15%にみられた。治療をなし得た症例の妊娠率は原発不妊15.1%続発不妊18.6%で単一不妊原因のものが多い。

質問 浜田春次郎(大阪医大)

子宮内膜搔爬の場合月経周期に於ける何如なる時期を選択して居られるか。又それは子宮腔底部における一かき搔爬なのか。

答弁 高島 千穂(高知県中央病院)

月経第1日ないし2日目に Meigs のキューレットにて一かきソウハをしている。

質問 楠田 雅彦(九大産婦)

1) Biopsy は月経周期1~2日目に行なつたといわれたが、私の経験ではその時期には血液やフィブリンの中に腺が散在し、到底正確な日付診はできない。内膜の如何なる点に主に注意して判定されたか。

2) BBT 上昇して12~13日目に一かき搔爬を行なつてそのまま妊娠し順調な経過をとつている。すなわち着床時期の mechanical な刺激はそう妊娠継続の妨げとならず、Decidual Reaktion を促進することも考えられる。

答弁 本森 良治(高知県中央病院)

子宮内膜の採取日については月経第1又は2日目に採取している。以前推定月経前の時期を選んでしたが、多数行なっているうちに不妊症でありながら妊娠しているものをソーハして流産させてしまうことを4~5例経験し、更に月経第1~2日目の内膜は内膜構造は充分たもっていることを知り、この様に行なっている。判定基準は Noyes の方法に従っているが、dating する程の自信がなく分泌期初期、中期、後期に分類した。

47. 大都市における不妊患者の生活環境について

木 村 弘・塚本 忠義(日赤中央産婦)

外来不妊相談の待時間を利用して無作為的に無記名で、原発不妊患者51名、続発不妊患者42名、計93名に対し、内面的な事情や生活環境についての調査を行なつたので、以下その主な集計結果について報告する。

年齢は25~29歳、46.2%、30~34歳、31.2%と両方で7割以上を占めている。学歴は高校卒が52.7%と半数を占め、短大を含む大学卒は32.2%である。職業は主婦が

59.1%で一番多く、次いで会社員24.7%、商業9.7%等である。既往妊娠の総数は59で、その内訳は自然流産35.5%、人工流産27.1%、経膈分娩15.3%等であり、人工流産した16例は現在後悔しているが14例、罪悪であったが2例で全部が悩んでいる。住居については自宅が40.9%で最も多く、以下アパート26.9%、団地と借家が共に11.8%等であり、周囲の環境は住宅地が68.8%で一番多く、以下商店街及び交通のはげしいところ10.8%等である。家族構成では同居家族がいるものが38.7%あり、そのうち3例を除きその殆んどが夫の血縁と一諸に住んでいる。不妊相談室の環境については7割以上は現状でも良いが、残りの約3割は何等かの不満をもっている。性生活については65.9%が満足しているが、性交時に廻りを気にする人の住居をみると同居者のいる人はその分布に準ずるが、同居者なしの人は全員がアパートであった。養子については希望するものは24.2%で、このうち夫婦共に望んでいるのは原発不妊の3例のみであった。

48. 注目を要する不妊原因頻度の最近の新しい傾向

五十嵐正雄・久保 洋・神岡 順次・
伊吹 令人・江原 洋一・松本 清一
(群馬大産婦)

群馬大学産婦人科不妊外来における1958年4月から1959年7月迄の不妊原因に関する研究成績(日不妊会誌6:92, 1961)と1968年1月より7月上旬迄の最近の半年間の不妊夫婦351組についての不妊原因に関する研究成績を推計学を用いて比較検討した結果、卵管因子の頻度は減少傾向を示したが有意差はなかったのに対し、男性因子は有意差を以て増加した。この男性因子の内訳をみると無精子症はむしろ減少しているが、比較的軽度の精子減少症が著増していることが明らかとなった。この新しい傾向が群馬県地方のみに特有のものか、日本全国、さらに世界各国に共通の現象なのかは医学的に極めて重要な意義をもつので今後広汎かつ詳細な検討が必要と考える。

49. 最近5年間における不妊患者の統計的観察

中西 正美(名古屋市立大産婦)

我々は昭和38年より5年間の不妊患者の統計的観察を行ないました。不妊の頻度は4.4%でうち3年以上不妊患者は2.4%でした。年々増加の傾向があります。原発続発の割合は7対3でありました。以後3年以上不妊について検討しました。初診のみで検査を受けなかったものが28.5%あり、検査を受けた状況はHSGがもつとも

よく次にBBT次に精液検査次に子宮内膜検査でした。これらの検査率は年々よくなっています。検査成績の異常率はBBT 12.1%、HSGで卵管疎通性異常が29.4%、精液検査で原発43.6%、続発43.9%で子宮内膜は49.1%に異常をみとめ、これの異常率には原発続発の間には著差をみとめませんでした。夫婦共に検査が行なわれたものを検査完了例としますと53.5%でした。完了・未了の間には治療率は差がありませんが妊娠率は完了群の17.4%、未了群の6.5%と差がみとめられ、検査が未了のうちに加療しても他の不妊因子がくさっていて治療効果のあがらないことを語っています。治療を受けた率は24.4%で原発で27.7%続発で14.7%でした。治療妊娠率は11.4%で原発で13.4%、続発では治療妊娠例をみませんでした。治療種目ではAID9例中4例AIH20例中2例、ホルモン治療37例中3例が成功妊娠しています。一方無治療例での妊娠率は12.6%で原発9.4%続発20.7%で続発不妊が有利であります。

この無治療妊娠例の38例中妊娠に先だつ検査を受けたものが60.5%みられHSG Hühner test Rubin testの治療的な意義が考えられます。

以上今回の発表は時間の制限の為、既往歴個々の検査成績の分析、個々の治療法の検討 etc については後日発表したい。

50. 男子不妊症の臨床統計的観察および妊娠に関する予後調査成績

加藤 篤二・友吉 唯夫・小松 洋輔・
岡田謙一郎・高山 秀則・土屋 正孝・
比江井鉄彦(京大泌尿器)

昭和41年、昭和42年の2年間に京大泌尿器科不妊外来を受診した不妊主訴患者について統計的観察を行った。41年184名、42年215名の計399名で、対男子患者数の各々7.5%9.1%を占めた。内訳は類官宦症13例、精路欠如・閉塞16例、両停留睪丸1例、正常53例、所謂男子不妊症316例であった。又、 40×10^6 以上の運動精子数を正常とすると、無精子症28.3%、乏精子症53.1%、正常13.3%であった。 5×10^6 以下の高度の乏精子症と無精子症を合わせると45.5%となり、妊孕性に関する予後の悪いものが半数近くを占めた。睪丸生検を119例について行い、無精子症では、精細欠如型が46.2%、造精機能低下型36.9%を占めた。乏精子症では、92.6%が造精機能低下型であった。薬物療法の成績はいずれも極めて不満足な結果であった。206例のアンケート回答による予後調査の結果は妊娠成立57例、非妊娠149例であった。妊娠例中、自然妊娠53例、AIH6例で、治療を受けたも

のは17例にすぎず、かつ、治療により、精液所見の改善したと思われるものは5例であつた。非妊娠例中、無精子症では56.5%が AID をうけ16名が児を得ていた。

又、46.1%が現在治療を放棄し、治療継続中のものは5%弱であつた。

この他、来院時の年齢、不妊の期間、既往歴合併症についても若干触れた。

第 VI 群 受精, 着床

51. 哺乳動物卵子の酵素組織化学的研究

石田 一夫(新潟大・農)

受精能力消失期と発生初期におけるハムスターおよび家兎の卵子について、Phosphorylase (PI), UDPG-glycogen transferase (UDPG-gtr), Esterase, 各種 Dehydrogenase (DH), Monoamine Oxidase (MAO) の組織化学的検出を試みたところ、大略、次のような成績が得られた。

(1) 卵子の受精能力消失と酵素活性との関連。上記酵素のうち、MAO 活性のみが受精能力消失と同時に低下することが認められた。さらに、同一ハムスターから同時に排卵した受精卵と未受精卵(柳町・CHANGの方法によつて採取)の間においても明らかに MAO 活性に差が認められ、前者は反応陽性であつたが、後者は陰性であつた。

(2) 発生初期(着床前)における酵素活性の変動。ハムスターの卵子にいて、UDPG-gtr, Glutamate DH かよび MAO 活性は未受精卵よりも受精卵において強い傾向がみられたが、その他の酵素では両者の間に差がみられなかつた。PI 活性は8細胞期まで変らなかつたが、胚期にいたつて完全に消失した。UDPG-gtr と6-Phosphogluconate DH は分割が進むに従つて次第に減少し、胚期にいたつて消失した。Lactate DH も漸減したが、胚期においてもなを認められた。これに反して、 α -Glycerophosphate DH および Glutamate DH は分割中に増加し、胚期には高い活性を示した。MAO 活性は分割期を通して低かつたが、胚期まで持ちつづけた。類似の成績が家兎においても認められた。

質問 林 基之(東邦大)

卵の組化学で、アルブミン層や透明帯は、時期によつて変化することはないか。

答弁 石田 一夫(新潟大・農)

家兎卵子のアルブミン層は、酵素反応に対して障害になることは事実である。すなわち、ハムスター等の卵子の反応にくらべると反応時間が長くかかり、細胞質内における酵素の局在性に疑問を生ずる。将来の問題として

考えなければならない。しかしながら、酵素活性は対照を正確にとることによつて比較し得る。

追加 鈴木 秋悦(慶大産婦)

Zona pellucida を除去した方がいいのではないかという林教授の質問への追加。Zona pellucida を除去することは pronase 等を用いることで容易であるが pronase に対する Zona の態度は卵の発生過程と共に若干変化するので酵素活性との関連でこれらのことも問題とする必要がある。

答弁 石田 一夫(新潟大・農)

酵素反応に対する透明帯の問題は、透明帯を除去した卵子とそのままの卵子と比較検討したが、影響がなかつた。従がつて、ここでは透明帯をとらず、そのまま使用した。

52. 着床前における哺乳類卵の初期発生に関する研究

野嶽 幸雄・飯塚 理八・鈴木 秋悦

(慶大産婦)

卵巣内における卵子の成熟分裂に始まり、排卵から受精、更に、受精卵の分割から着床に至る初期発生の Process は、近年、特に、研究対象として注目され、多数の優れた業績が相次いで報告されてきている。われわれは、現在に至るまで、主として、受精現象を中心として、着床前における哺乳類卵の初期発生に関する研究を行なつてきた。

着床についての研究を進めていく場合、Preimplantation, Implantation, Postimplantation における諸問題を、一連の連続した現象として、これを理解していくことが必要であるが、Preimplantation の開始とは、結局、卵巣内における卵子形成に始まり、受精から受精卵の分割過程まで、全て、これに関係してくるものであり、着床の研究とは、卵子形成に関する研究に始まるといえる。

哺乳類卵としては、ヒト、猿、家兎、ラット、マウス等の卵を用い、卵胞卵の体外培養に始まり、培養卵の受精から妊卵の初期分割、更に、胚の着床時変化に至る経過を逐次的に追求した。

本学会では、特に、方法論としての体外培養法、臓器培養法の応用、更に、培養環境としての培養液の問題について若干紹介したい。

追加 林 基之(東邦大)

日本猿は、多すぎて困っている時代なので、何とかして安価に入手し生殖生理に使用できないかと思う。

答弁 鈴木 秋悦(慶大産婦)

Monkey の日本での生殖生物学研究面への応用はまだ

行なわれていない。

53. ラットにおける着床について (第2報)

—偽妊娠における Estrogen surge

已斐 秀豊(慶大産婦)

着床機序解明のアプローチの一手段として、偽妊娠の誘発と之の内分泌環境の影響が重要テーマと考えられるが、演者は Wistar 系ラット(体重150~200g)を使用して偽妊娠とエストロジェンの変動を P^{32} の子宮 RNA 及び蛋白えの取り込みから追究した結果を報告した。偽妊娠誘発は頸管の弱電刺激、Deciduoma 形成は pyrazinazine hydrochloride (Upiohn) 20mg の腹腔内注入及び子宮外傷によつた。偽妊娠持続は7日から21日の間に分布して13日、14日にピークを示し、偽妊娠(—1)日からの逐日的1側子宮角重量は偽妊娠(以下 P.P.) DAY 1 に急激に低下し、以後 P.P. 4日目まで緩徐な上昇を示し P.P. 5日目に急激な低下を示す。この結果は P.P. 時の Deciduoma 誘発刺激に対する maximal sensitivity の時期と一致するものと解釈される。次に、P.P. 0日から、逐日的に P^{32} 750 μ C を腹腔内注入後2時間で子宮摘出、Müller, Tsuboi の方法に準拠した方法で RNA 及び蛋白部分えの Incorporation をみた結果では、RNA では0日から4日目まで漸次的取り込みの増加が認められ、これが5日目より急激に低下を示し、蛋白えの之れでは、3日目、4日目では急激な取り込みの増加と5日目に於ける著明な低下が認められ、P.P. に於ける Estrogen の surge theory に対応するものとして興味深い結果と思われる。

54. 家兔胚の体外培養による心臓原基の発生について

林 基之・木下 佐・岩城 章・
平川 舜(東邦大産婦)

第12回本会総会に於いて、実験材料、方法の詳細及び発生過程の経時的变化を 16 mm 映画に収め供覧したので、今回はその後の培養成績を総括して発表する。

培養例数306, 略官(心臓原基)誘導率は7.0日胚80%, 6.5日胚62%, 6.0日胚52%である。培養日数は6.5日胚より誘導された原基の成績が最もよく、最長例225日に及んだ。トリプシン処理したトロホブラスト細胞より誘導された搏動組織では288日の長期培養に成功した。

搏動部位の組織学的検索の結果、既に幼若筋組織が形成されており、心臓原基であることが実証された。さらに、幼若未分化な内皮様細胞に囲まれた管腔内に幼若血

球成分の発生を認めた。

循環系とくに心臓原基の発生は、内胚葉と中胚葉の誘導的相互作用により器官が誘導されることは、一般に Chick, Amphibia 等を材料として証明されているが、Mammal に於いても同じ Canalization をたどるものと考えられ、今後の検討を要する。

本実験成績より、家兎初期胚では、交配後10~11日目(7.0日胚で培養3~4日目)には可視的に管状心臓原基の発生が確認されたので、予定心臓細胞は、交配後9日目、遅くとも10日目には細胞分化を終り、予定心臓細胞領域への移動を完了しているものと推定される。

質問 楠田 雅彦(九大産婦)

1) blastocyst の aging を日で分類されているが、embryonic disc の maturation stage によつて survival rate に差があるのではないか。

2) dating の start は何を指標に開始されたか、natural breeding のみであるか。

答弁 平川 舜(東邦大)

胚令と胎芽胚葉領域の発育の度合は厳密に Check している。

自然交配であるので、交配時を胚令計算のスタートとしている。

質問 鈴木 秋悦(慶大産婦)

1) Day 5 の Blastocyst と Day 7 の Blastocyst の、その後の Development の差異はどこに原因があると考えるか。

2) Zona Pellucida とを保つたままでの培養によつても同様の結果が、最近日大小川博士が発表しているが、その場合と、平川先生の培養法の場合との間に Differentiation に関しての差異があると考えるか。

答弁 平川 舜(東邦大)

Medium の問題が一つあると思う。

またかような Simple な Medium でも器官誘導できることより、Embryonic disc の Growth の Stage 即ち、Cell differentiation の問題となつてくると思う。

Organizer の問題を検討するには更にこまかい Technique が必要となる。

55. 家兎卵子の受精能に関する研究

飯塚 理八・鈴木 秋悦・近藤 慶明
(慶大産婦)

排卵後の卵子の受精能維持期間、雌性器内における精子の Capacitation の過程、あるいは、受精成立の場に至る精子と卵子の時間的相関等は、受精成立の効率にとつて重要な問題であり、臨床的にも、不妊症の治療、特

に、人工授精時等で、しばしば問題とされてきている。一般に、哺乳類では、精子の受精能の維持期間は、卵子のそれと比較して遙に長いと報告されてきている。しかし、生体内における精子と卵子の受精能の獲得から、その消失への生物学的過程に関する詳細な研究はなく、われわれは、主として、家兎を用いて、その精子および卵子の受精能に関する系統的な研究を行ってきた。実験方法は、先づ、家兎に HCG を負荷して人工的に排卵を誘発、卵胞卵は卵巣組織より採取、排卵後、ある期間至過した卵および卵胞卵を、約12時間前に交尾し、Capacitated 精子が、既に、卵管内に存在している家兎卵管内に移植し、その受精能と着床能を検討した。受精能については、推定排卵直後卵は83.8%で最高であつたが、時間の経過と共に受精率は低下5~6時間後で11.1%となつた。着床率は受精率とほぼ同様の経過をとつたが、8時間以降の経過卵では着床は認められなかつた。

56. 家兎受精卵移植に対する HCG の影響

木下 佐・宇田 典弘・羽里 幸彦
(東邦大産婦)

受精卵着床機構に対して、内分泌環境がいかなる役割をなしているかみるために、去勢家兎に、交尾後70時間目に、卵管より採取した桑実期受精卵を移植し、種々の組合せで、Estradiol, Progesterone, HCG, 下垂体性ゴナドトロピンを投与し、その着床率を検討した結果 Progesterone 投与に先だつて HCG を投与した群において、最も良好な着床率を得た。この群においては、Estradiol, Progesterone のみの投与群に比し、子宮重量は増加しており、子宮腺は著明に増殖し、分岐迂曲強く、粘膜固有層の毛細血管は著しく増殖拡張している。子宮腺分泌機能も、HCG 投与群では、非投与群に比し、著しく亢進し、腺上皮内のグリコーゲン、ムコ多糖体、糖蛋白の変動は、去勢をおこなわず排卵を誘発した対照群の変動に類似する。下垂体前葉 β 細胞中の Gnadotrophs は両群とも対照に比し、減少を示し、HCG 投与群では副腎皮質網状層に萎縮がみられた。又去勢後 HCG のみを投与した群においても、去勢後無処置群に比し、子宮重量は大であり、粘膜固有層の毛細血管の拡張増殖、粘膜下層、筋層の細動脈のコイル化等の変化がみられた。

質問 楠田 雅彦(九大産婦)

HCG の作用機序は内分泌環境の変化か、内膜に対する直接作用とお考えか。後者とすれば大変面白い結果と思う。

答弁 木下 佐(東邦大)

HCG の投与が移植受精卵の着床を促進するという現象から、HCG の子宮に対する直接作用、エストロゲン、プロゲステロン代謝に及ぼす影響、受精卵自体に対する作用等が考えられるが、今回の実験では去勢後 HCG のみを投与した群の子宮において去勢後無処置の家兎子宮に比し粘膜上皮の増殖、血管の増殖拡大等の変化が見られたことから、何か HCG の子宮に対する直接作用が関与しているのではないかと考えている。

57. 着床期子宮内膜一特に妊娠成立周期の検討

大野虎之進・高 昌 弘・松井 一郎・
佐賀 正彦(東京歯大婦)

ヒト妊着床機構における着床期子宮内膜の pattern に関して最近注目をあび再検討されつつある。われわれは慶大病院および関連病院外来受診の不妊患者に routine に BBT 上昇後 7~10 日に子宮内膜組織診を施行しているが内膜診を行つた当周期にそのまま妊娠成立した例が最近23例を数えたので retrospective に形態学的ならびに多糖体組織化学的検討を行つた。

形態学的観察一検査日と内膜組織日付診とは多くは一致したが、5例に発育遅延傾向が認められたが、促進像はなかつた。

又分泌期後期に当る時期の採取例の一部に、間質浮腫、腺分泌亢進像、著明な脱落膜変化、単核細胞浸潤等が認められ、progestational hyperplasia に該当するものと解釈されうる症例が認められた。

多糖体染色所見

PAS 染色一腺上皮の陽性物質は分泌期後期に当る時期にも強く残り、間質においても、陽性顆粒が多い傾向が認められた。

Alcian Blue 染色所見一正常非妊婦人内膜所見とほぼ一致した。今後更に症例を重ね妊娠による体温変動、この際の内分泌環境の変動等と関連して報告する予定である。

質問 楠田 雅彦(九大産婦)

子宮内膜には多種の所見がみられるが、着床に関して最も本質的なものは何か。

質問 久保 洋(群大産婦)

組織診を行つた周期に妊娠した患者の中には妊娠続行について色々心配する例があるが、どのように説得しているか。

答弁 佐賀 正彦(慶大)

内膜診以降流産は我々は23例中2例で8週乃至それ以後にみた。従つて患者に対しては特に内膜診による流産の危険については話してはいない。

質問

杉本 修(京都大産婦)

多数の症例につき progestational hyperplasia を発表されたが、もう少し時期の早い症例の経験はないか。我々が昨年本学会で発表した症例から合せ考えると、着床時の子宮内膜には発育の遅延しているものもあるが、着床が成立すると分泌期内膜の統調された像である progestational hyperplasia に急速に変化していくのではないかという印象をうけた。

答弁

佐賀 正彦(慶大)

排卵後 8~10 日採取内膜では正常内膜と差異はない。黄体期後期に当る時期に採取したものに progestational hyperplasia に該当するものが認められたが、正常範囲の上限との差異の有無については更に症例を重ねて検討してゆきたい。

58. ヒト着床期子宮内膜の組織化学的検索

西村 敏雄・杉本 修・中堀 等
(京大産婦)

受精卵の着床に際し、子宮内膜はいかなる形態学的、機能的特徴をそなえていなければならないか、またそれはどの程度の厳密性を必要としているのか。

この問題の解決のいとぐちをつかむため、着床期を中心として Biopsy で得た子宮内膜の新鮮凍結切片について組織化学的検索を行なった。染色法は alcian blue PAS 重染色法のほか alkaline phosphatase, acid phosphatase, ATPase, SDH, LDH, G6PDH, DPN diaphorase, β -glucuronidase carbonic anhydrase 等酵素の染色を行なった。

結果としては性周期特に着床期を中心として最も著しい変化を示すのは子宮内膜の腺の Alkaline phosphatase であり、glycogen も分泌期の前半と後半では存在部位と量にかなりの変化があることがわかった。その他の酵素については著しい変化は認められなかった。

そこで子宮内膜の腺の alkaline phosphatase 活性に基づく criteria を設けて dating を試み、従来の日付診との関連を調べたところ、両者は密接な関連を有することがわかった。

以上の如く着床期に著しい変化を示すのは alkaline phosphatase と glycogen であり、特に alkaline phosphatase に基づく dating は着床期子宮内膜の環境を知る機能的な指標として役立つのではないと思われる。

今後 alkaline phosphatase と glycogen の関連性及びそれらが着床環境形成に如何なる役割を演じているかについて研究を進めたい。

質問

楠田 雅彦(九大産婦)

Reproductive physiology の領域において現在、内膜を検討する際 Noyes & Hertig の Dating the Endometrium が常用されているが、実際には各所見、腺と間質とが一致しないことがある。このような際何を着床に最も重要な所見と考えるか。また alkaline phosphatase が最も良い指標になると言われるが、これはたしか progesterone dependent なので Pd. 排泄と密接に関係するので結果的に同じではないか。

質問

佐賀 正彦(慶大)

酵素組織化学における反応を細胞や器官の Function の指標とされるのか、直接着床機構へのその酵素作用の関与を目的とされるのか。

答弁

中堀 等(京大産婦)

Noyes 等の日付診の criteria に合致しない子宮内膜を見ることはしばしばある。形態的所見のみでなく、機能的診断ができると更に良いと思う。

性ホルモン依存性の著しい子宮内膜の腺のアルカリフォスファターゼ活性に基づく日付診がこの目的に役立つのではないかと考える。

追加

西村 敏雄(京大産婦)

内膜の採取部位という点が問題とならないか。数カ所より採取した内膜所見で全内膜所見を律することは出来ないと思う。このような実際操作上の種々の問題が支障となっている。

答弁

中堀 等(京大)

子宮内膜の状態が部位によつて異つていて、それが着床に深い関係があるという可能性はあると思う。研究方法の点で障害が多く現在未だ積極的な研究対象としてと上げていない。

59. ヒトの妊卵着床期直後における内分泌変動

(第 1 報)

飯塚 理八・沢田 喜彰・巳斐 秀豊・
仁科 進弘・小林 俊文・中田 敏良・
斉藤 薫(慶大産婦)

受精成立時期の把握とうの生理機構の解明は、今日の Human Reproduction 研究に於ける重要な基礎的主題の一つである。併し、従来の観察では、正常とさわる月経周期に、早期の妊娠成立乃至は胚胞の形成による影響の混在を排除し得ないと共に、受精時期の明確でない憾みがあつた。私共は、この点をさらに詳細に観察する為に、1) 無精子症の配偶者をもつ AID 希望の患者の、2) ホルモン治療を行わぬ周期に、3) 一回受精を行う前後の尿中ホルモン動態の追求を開始しているが、今回は、こうした時期の内分泌的变化を予備的に把握し、今

後の研究を行う為の1つの足掛りとして、過去数年間に妊娠成立をみた之の種の患者の BBT の高温相中期以降の体温変化を観察結果を報告した。

BBT の入手可能であった168例中、非授精周期の体温をも観察し得た139例を、4名の医師が blind で観察した。3者以上の観察結果が一致したのは125例89.9%であり、このうち $\frac{2}{3}$ で、推定排卵日の7日後以降に、Ov 体温で3度以上の変化で数日間持続する二段的上昇が認められた。shift の日の頻度は11日頃に急増し、その後15日目迄ほぼ同様の分布を示した。さらに、shift の日の遅れる程、妊娠早期の流産が増加する傾向がみられた。これらの所見は、ovo-invasion 又は妊娠黄体の機能完成に広い個体的な時期の変異があり、この時期の内分泌変化の検討が、画一的な受胎時期の知識に基き得ない事を示唆した。

追加

飯塚 理八(慶大産婦)

精子濃度の問題が主で、ある程度精子の質にも関係しているのではないかと思う。家兎の場合は mature の状態により受精能力が違って来るので、一回の射精にも精子の質が、排列の順序により mature の状が異なるのではないかと今実験中である。

60. 機能性卵管閉鎖症の診断と治療

杉本 修・中堀 等・小西 政長・
久保田 肇・藤村 弘・三田 喜雄・
黄 耀 輝(京都大産婦)

卵管疎通性検査として最も繁用されているのは描写式卵管通気法と子宮卵管造影法であるが、両者の成績は必ずしも一致するとは限らない。その原因は謂ゆる機能性卵管閉鎖症とも呼べる卵管の偽閉鎖による事が多い。我々は先に通気—通水—通気法を創案しこの不一致が一挙に減少する事を報告したが、本法のみではその成因を明らかにする事は出来ない。そこで今回我々は、この通気—通水—通気法に、鎮痙剤投与を加え、痙攣性閉鎖を Screening し、鎮痙剤の影響を強く受けている症例には鎮痙剤投与を、又通水の影響が考えられる症例には通水療法を主体に、更に双方の影響が考えられるものには両者の併用を行い満足すべき結果を得た。すなわち、通気—通水—通気法により抽出された41例の機能性卵管閉鎖症に対し、鎮痙剤として向神経作用のみならず、向平滑筋直接作用をも有する Release V を投与し、通気曲線の推移を検討した結果、内服錠使用群で9例中8例(88.9%)より抽出された41例の機能性卵管閉鎖症に、鎮痙剤として、atropin 様の向神経作用のみならず、papaverine 様の向平滑筋直接作用を有する Release V を投与

し、通気曲線の推移を検討した結果、内服錠使用群で9例中8例(88.9%)、静注群で18例中12例(66.7%)、皮下注群で14例中7例(50%)の順に通気波動曲線の改善がみられ、その内6例が妊娠し、全例順調に経過している。副作用は殆んど認められなかった。

61. 卵管疎通性と薬剤に関する2, 3の考察

加藤 俊・園田 重則・野母 晋平・
池田 裕人・松尾 雅治・福井 久人
(久留米大産婦)

久留米大学婦人科外来を訪れた不妊主訴婦人に卵管通気法を行い、2, 3の自律神経剤並びに精神神経平衡剤を用いてそれらの薬剤の各通気曲線に及ぼす影響について検討した。

1. 正常通気曲線に及ぼす影響は、薬剤を投与しないで反復通気を行なった対照例に比して、曲線の外見上の変化及び各通気曲線因子に於いてその変化率は著しく高率で、且つ混合型、攣縮型に移行したものが多くみられた。

2. 異常曲線に及ぼす影響は、機能的障害である攣縮型に対して最も影響が強く、又薬剤別にみると精神神経平衡剤であるバランスが最も改善率が高くフェノール、グレンがこれにつづいた。又副交感神経遮断剤のブスコパン並びに交感神経遮断剤のイミダリンはその改善率に著効を認めなかった。

質問

杉本 修(京都大産婦)

色々の薬剤を種々の形式で与えているが、同一薬剤による投与形式別の影響については検討されたか。我々が先に発表した機能的卵管閉鎖症に内服による影響が最も強く出ているのは一つには、このような薬剤が、卵管分泌などに及ぼす影響もあるからであると考え。

答弁

野田 晋平(久留米大産婦)

特に検討していない。

質問

佐賀 正彦(東京歯科大学産婦)

自律神経遮断剤を卵管の機能障害に使用されて居るが、投与前に自律神経機能検査を行なつて、その結果より投与する自律神経遮断剤の種類を決定されたか。

答弁

野田 晋平(久留米大産婦)

自律神経機能検査は48例に行なつたが、特にこの検査結果と通気曲線型との間に関連性を認めなかった。

62. 家兎子宮内異物による子宮内圧曲線と子宮筋収縮物質

森 憲 正・元島 正信(熊本大産婦)

IUD の子宮運動に影響を及ぼす経験や機序は漠然としている。IUD による局所の化学的変化と子宮収縮との関係を窺う目的で、アセトンで抽出可能な物質について家兎子宮を用いて実験した。家兎を4群に分け、第1群は1側角に絹糸を挿入し1カ月後のもの、第2群は絹糸挿入と同時に去勢して1カ月のもの、第3, 4群は絹糸挿入後1カ月後セロトロピン 150 単位静注4及び8日目の家兎を用いた。絹糸挿入角と非挿入角を別々に同時に open end catheter 法で子宮内圧曲線を描いたあと子宮角を剔出し別々にアセトンで抽出、エーテルで再抽出を行い乾固物を粗抽出物として用いた。無処置群の家兎絹糸挿入角からの抽出物はすべてラット子宮に対し収縮亢進的に作用し、絹糸非挿入角の抽出物は影響を示さなかった。去勢群挿入角は一部収縮亢進作用の傾向を示したが、非挿入角には影響がみられなかった。セロトロピン投与後4日目の挿入角抽出物は1例だけ収縮亢進作用を示したが、非挿入角では抑制作用がみられ、8日目では絹糸の有無に拘らずラット子宮収縮を抑制した。子宮内圧曲線は抽出物のラット子宮収縮に及ぼす影響とよく一致した傾向を示した。

この抽出物が家兎子宮に含まれる Prostaglandin であるか同定しなければならないが、子宮内異物の存在が子宮運動に影響を及ぼす一つの機序としてこのような物質の介在も考慮に入れなければならないのではないかと考えられる。

質問 楠田 雅彦(九大産婦)

- 1) セロトロピンを投与された理由は?
- 2) またその際子宮運動が高まっている mechanism についてはどう考えるか。2 次的に産生された estrogen によるとは考えられないか。

答弁 森 憲 正(熊本大産婦)

セロトロピンは排卵の目的で使用したのであつて、セロトロピンの子宮運動に及ぼす影響は考えなかった。

質問 永田 行博(九大産婦)

- 1) Openend catheter はどのような大きさのものを用了か。
- 2) それ自体が刺激となり Tonus は高まらないか。
- 3) 人間については用いているか。

答弁 森 憲 正(熊本大産婦)

- 1) Catheter は内径0.4mm 外径0.8mm のポリエチレンチューブを使用した。

バルーン法より刺激は少ないと思う。

- 2) 人には未だ使用していない。

63. ポリエチレンリング挿入子宮内膜 518 例の組織学的研究

牧野 俊重(岩手大産婦)

19歳から45歳までの経産婦で毎月月経のある婦人のうち IUD の交換を希望した婦人 518 例について搔爬および IUD に付着している内膜を採取した。IUD 使用年数は1年から12年までである。また月経正常健康な婦人76例の内膜を対照とした。

518例の所見では、浮腫の強いもの299例、充血を110例、円形細胞浸潤を230例、多核白血球を29例、内膜炎を7例、小石灰化巣を11例、リンパ濾胞形成を75例、異形細胞を1例みた。これに対し対照子宮内膜76例ではおなじく浮腫の強いもの25例、充血を6例、円形細胞浸潤を24例、多核白血球を2例、リンパ濾胞形成を9例をみた。

性周期については Rock & Barlet の分類にしたがい、増殖期、排卵期、分泌期に分け対照内膜と比較した。実際採取した内膜の日付と組織像よりする日付を比較すると IUD 装置子宮内膜では月経開始後第4日から13日の間、つまり増殖期において有意性をみとめず、第14日から16日の間、つまり排卵期に相当する時期に採取したものでは実際の組織像は増殖期の像を示しているものが多く有意性をみとめた。月経後第17日から28日の間、つまり分泌期にあたる時期に採取したものでは、実際は増殖期の組織像を示すものが238例中88例と対照に比較して不一致のものが多くなっている。われわれの材料は最終月経の日付を婦人の記憶によつたので不正確であり、目下 BBT をとらせて検索中である。

質問 松本 清一(群馬大)

長期使用例と短期使用例とで組織学所見に差はなかったか、私共の教室の成績では4年以上使用例で線維化と萎縮とが有意に多く認められた。

また日付け診断のずれを認めておられるが、どういう部位の内膜を検査されたか。私共の成績ではリングに接触している内膜に多くずれが認められた。

答弁 牧野 俊重(岩手大産婦)

われわれの実験では挿着年数の短いものの方に組織学的変化が多くみとめられ、長期間のものでは組織学的に変化が少ないように思う。リングの接触面の材料を使用するようにしたがそうでないものもある。

質問 元島 正信(熊本大産婦)

剔出標本は何例か。

質問 前田 一雄(鳥大産婦)

障害発生例について内膜に特別の変化は認められなかったか。

答弁 牧野 俊重(岩手医大産婦)

IUD 挿入時の障害としては異常出血及び腰痛、内膜炎などが考えられる。組織学的には、内膜炎は少ない。出血については組織学的に判断するのはむりのようであった。

64. ラットにおける IUD の受精卵着床にたいする影響について

宮井 哲郎(岩手医大産婦)

IUD にたいする関心が高まるに従い、作用機序に関する研究が多数報告されているがまだ確定的な報告をみない。現在着床障害という説が一般的である。着床障害の機構にたいする説もいろいろあるが、第12回日本不妊学会総会で、わたくしはラットにおいて、受精卵の卵管通過亢進説を否定した。今回は下記の実験によって、IUD は妊娠第3日目、4日目の受精卵には影響を及ぼさず、子宮内膜に影響を及ぼすことを解明した。

去勢ならびにホルモン投与によって偽妊娠を作り、このラットに IUD 非装着および IUD 装着ラットの妊娠第3日目、4日目の受精卵を移植した。

妊娠第3日目の受精卵移植では、IUD 非装着ラットの受精卵を IUD 非装着偽妊娠ラットへの移植即ち non IUD→non IUD では26コ移植して6コ着床した。同様に IUD→non IUD では27→5, non IUD→IUD では14→0, また妊娠4日目の受精卵移植では、non IUD→non IUD では33→9, IUD→non IUD では31→7, non IUD→IUD では12→0, つぎに偽妊娠4日目の子宮内膜に損傷を与え、脱落膜様肥厚の有無をみると IUD 非装着群では全て脱落膜様肥厚を示すが、IUD 装着群では脱落膜様肥厚を示さない。これについては目下更に検討中である。

65. IUD の子宮内膜に及ぼす影響について—組織学的検討—

杉 森 甫・永田 行博(九大産婦)

IUD の子宮内膜に及ぼす影響について組織学的に検討した。今までにもかなりの研究を見るがいずれも子宮内膜のひとかきソーハによる所見である。

私達は IUD 挿入のまま子宮摘出を行なったもの30例を得て大別切片を作成し検鏡した。(10例子宮筋腫, 7例子宮頸癌, 他はビラン, 卵巣腫瘍等)。

① 月経周期は大体一致した。

② かなりの遊走細胞浸潤を認めるものが多く、5例

にプラズマ細胞を伴っていた。この5例はいずれも子宮筋腫であった。

③ 間質の結合組織の増殖をみとめるものが8例あった。

④ IUD 接触部周辺は腺の不形成、圧迫萎縮あり、間質は軽い fibrosis が起り、細胞は紡錘形を示し、核も小であり、いわゆる静止状態を呈している。しかし離れた部分は全く正常な周期をたどっている。

以上の所見は IUD 挿入期間の長短により著しい差はない。

又 Biopsy によつて得た子宮内膜145例の日付診を行なつたが周期に著しい差異はみとめなかつた。

以上の所見より IUD の避妊機序に関して推定することは困難である。

質問

前田 一雄(鳥大産婦)

頸癌以外の他の疾患と IUD との関連性についてはどうであつたか。

答弁

永田 行博(九大産婦)

子宮筋腫の10例中5例に内膜炎と思われるものがあつたが、それが IUD によるものか、子宮筋腫と関係あるものかはわからない。

66. 当院における避妊リングの臨床成績

村 山 茂(東京電力病院)

昭和35年5月より昭和42年12月に至る間に東京電力病院に於て行つた IUD につき調査を行つた。各年度の IUD 患者数は挿入除去を合せて100名たらずで外来総数の5~6%に当る。又分娩総数の25~35%に当る。総数では約280名に対して560回の挿入を行つた。挿入中の妊娠例は9例(3.2%)又脱落後の妊娠は7例あつた。除去後の妊娠は33例ある。(妊娠希望35例中2例不明)この中正常分娩は18例、流産5例、中絶9例、中毒症死産1例であつた。調査により流産5例中2例が IUD との関連に於て問題になつたが今後の検討を要する。分娩経過は18例全例に於て開口期、後出血量、胎盤、新生児に異常を認めない。IUD 除去後4回迄の月経で妊娠を見たものは全例の約80%であつた。結婚後分娩迄の期間、或は分娩間隔を参照して之を見ると IUD 除去後妊娠は遅れるのみで、むしろ一部の者に於ては早くなつたと考えられた。(1/4~1/3の症例に於て)4年以上の観察例は19例で少数であるが永く使用した者には IUD を永久避妊法として使っている者が多い。又必ずしも順調な経過をとらず除去—他法—妊娠—Aus.—IUD といった症例も認められた。(5例)。尚 IUD 挿入のまま分娩を遂げた1例、13年挿入例で除去困難のためそのまま経過観察中

の 1 例, Aus 時除去困難のため数日後全麻にて手術室で除去した 1 例等があった. 重篤な副作用は認めていない.

質問 玉田 太朗(群大産婦)

IUD を止めて, 妊娠し中絶したという例を拝見したが, IUD を一時避妊の目的に用いられるという先生のお考えから, どのようなポリシーで一時避妊と永久避妊の関係を患者に指導しておられるのか.

答弁 村山 茂(東京電力病院)

IUD 除去後妊娠し内容除去を行った症例は何等かの副作用により除去したか, 或いは除去後再挿入予定にて経過を見ている内に妊娠した症例である. なお IUD は方法を説明し患者が希望した場合に行なっている.

質問 杉森 甫(九大産婦)

我々の組織学的検討, 副作用についての臨床的検討では, IUD 挿入期間の長短は, あまり影響がないように考えられる. IUD 交換をどのような期間をおいて行っているか?

追加 村山 茂(東京電力病院)

IUD 挿入中の妊娠分娩例はその経過に異常を認めている.

追加 松本 清一(群馬大)

IUD が避妊法として有している最も大きな欠点は除去率が高く, 持続率が年毎に低下することである. 私共の調査によると, 一定年数で交換を繰返す場合は, 交換時に脱落するものが多い傾向が認められる. このことから IUD の除去率を低くして効果的な避妊法とするためには, 余り頻繁に交換を繰返さない方がよいように思う.

答弁 村山 茂(東京電力病院)

IUD 交換時に除去し統計より脱落する症例もあるが, 除去例必ずしも副作用のためのみではない. 只長年月症例を追って行くと減少して行く傾向は確かに認められる. 昭和35, 36年86例が昭和40年19例であった.

67. IUCD 装着中に発生した重篤な合併症 7 例について

西村 敏雄・杉本 修・金子 義雄
(京都大産婦)

IUCD について最近種々の臨床使用経験より見るべき成果を上げているとの報告が多く, 広く一般に使用される傾向にあるが, IUCD の使用は副作用として時に思わぬ重篤な障害を招く事があるので注意を要する. 我々も最近 IUCD 装着中に発生した重篤な 7 例の合併症を相次いで経験したので, その各症例の経緯を中心に報告し諸家の参考に供したいと思います. 症例の内訳は卵管妊娠 2 例, 卵巣妊娠 2 例, 金属製避妊ピンの一部破砕片の

卵管間膜内迷入 1 例, 金属製リングの子宮壁内穿入 1 例, 急性化膿性卵管炎及び骨盤腹膜炎 1 例計 7 例である. IUCD 破砕片の卵管間膜内迷入, 子宮壁内穿入例等は IUCD と因果関係がある事は明らかであるが, 子宮外妊娠, 性器炎症等の合併症についてはその因果関係を肯定し得る確実な根拠は未だ見出しされていない. 我々の各症例に於いても何らその因果関係を肯定する根拠は見出しられなかったが, 子宮内膜及び卵管内膜に炎症性細胞の浸潤のある例が多かったのは印象的であった. 今後, これら合併症の子宮内膜及び卵管内膜の連続的な検索をする事は意義ある事と思う.

質問 村山 茂(東京電力病院)

年間 IUD 使用数はどの位か, 又外妊の発生率はどの位か.

答弁 金子 義雄(京大産婦)

本院における子宮外妊娠の例数は現在統計中であるが, 大体 20 例前後と思う. IUCD の年間挿入数は非常に少数である. これは希望者が少い為であろう.

質問 可世木辰夫(名古屋市)

使用された IUD に OTA と大部分記入されているがこれは型のことですか, 云いかえれば優生リングはなかったのか.

答弁 金子 義雄(京大産婦)

太田型リングとしたのは形からである.

68. 経口避妊薬投与婦人における LH 動態

—Radioimmunoassay—

奈賀 脩・香山 浩二・磯島 晋三・
足立 春雄(徳島大産婦)

経口避妊薬投与婦人における尿中 LH 動態を ^{125}I を用いた Radioimmunoassay によりみた. 測定法としての Radioimmunoassay はすでに発表してきたので省略した.

経口避妊薬として Sequential method として C-quens, combination method として Lyndiol 5.0 を用いた. 第 1 周期目を control cycle, 第 2 周期目を投与 cycle とした. 検体としては早朝尿を測定日まで -20°C に凍結保存し各症例を同時測定する方法をとった. 測定結果として control cycle にはすべてに midcycle peak を認めた. 又 control cycle にて BBT 1 相性であった授乳中の婦人にも LH peak が見られた. これについては paul J. Kell 等も同様のことを報告している. C-quens, Lyndiol 5.0 を投与した Cycle では LH peak 及び basal LH excretion の抑制は見られなかった. 症例が少ないので充分な考察は不可能であったが, これら経

口避妊薬投与において投与第1周期目では LH peak basal LH excretion を抑制しなかった。今まで我々は排卵推定日前に LH peak をみてきたが、今回のデータよりも LH が排卵に関係しているとするならば投与第1周期目にては LH peak を抑制することにより排卵を抑制しているとは考えられない。しかし今後もっと症例をふやして再検討しなければならない。

追加 松本 清一(群馬大)

私共は OAAD 法横田変法による尿中 LH の生物学的測定によつて、経口避妊薬投与周期には LH はむしろ増加することを認めており、今回演者によつて radioimmunoassay でも同様な結果が得られたことを喜ばしく思う。私共は月経周期の初期に FSH が抑制され、LH が増加して、gonadotropin の分泌 pattern が乱されることによつて排卵が抑制されるのではないかと想像している。

69. 17 α -hydroxy-19-nor-progesterone caproate による頸管粘液に及ぼす影響について

徳田 源市・村上 旭・東山 秀声・
小畑 義・藤田 博至(京府医大産婦)

われわれは今回 17 α -hydroxy-19-nor-progesterone caproate を正常月経周期婦人に投与してもその頸管粘液に及ぼす影響について検索をし、以下の結果を得た。

本剤20mg を月経周期第5日目ないし第8日目に投与すると月経周期第20日目ないし第28日目に、頸管粘液の増量、索糸性の増加、および羊歯状結晶形成が認められる。BBT は投与後上昇し、次第に下降線をたどり、そしてさらに上昇するという二峰性を示し、排卵が正常月経周期よりもおくれしておこり、周期日数が延長される。このため投与量を減量して5mg にすると、ほとんど排卵がおくれおこることも、周期日数の延長もみられなくなる。しかし月経周期第14日目ないし第22日目に頸管粘液量の増量、索糸性の増加、羊歯状結晶形成が認められる。そこで月経周期第14日目以前すなわち月経周期第12日目ないし第14日目にもう一度本剤を投与してみると排卵が正常月経周期よりもおくれおこつたり、周期日数が延長されたりすることなしに頸管粘液量の増量および定型的羊歯状結晶形成がみられなかった。そして減少した頸管粘液を精子が通過して受精することができるかどうかについてはさらに検討を要する。

追加 高嶋 達夫(国立小児病院婦人科)

私も同様の研究を行つているが最初20mg 15mg 10mg

7mg 排卵前に注射し、月経周期の短くなるもの、延長するもの withdrawal bleeding を見るものなどがあつた。5mg の場合 withdrawal bleeding を見た例はないか?

追加また当実験中 Hüh nertest positive にて妊娠した1例を見ている。

答弁

小畑 義(京府医大産婦)

1) 本剤10mg 15mg については経験していない。

2) 20mg では withdrawal bleeding が出現し、周期日数の延長が見られ、そこで減量して5mg にすると withdrawal bleeding も周期日数の延長も殆んど見られなかった。

70. 数種経口避妊薬の投与成績特に投与終了後の妊孕力に及ぼす影響についての考察

足高 善雄・鈴木 俊作・美並 義博
(阪大産婦)

竹村 喬・高山 克己(大阪通信病院)
茨木健二郎・柳田 隆穂・奥平美奈子・
山口 泰(愛染橋病院)

私共は過去10年間経口避妊薬として Combination method の薬剤: S3800, S3800 A, S3800B, Sophia, Gynovlar, SC-11800, Volidan 及び Sequential method の薬剤: C-quens, S3850 の9種類の薬剤を265例、2490周期に投与して1例の妊娠をみたのみという極めて優秀な避妊効果を認めた。経口避妊薬の投与法について私共は生児を希望しない経産婦に数年間の期限を付して投与するのが良いと考えており、投与中は肝機能や血液凝固能などの検査を年1回は実施する必要があると考えている。また薬剤の選定にあつては Combination method では頭痛、悪心嘔吐、帯下増量などの自覚的副作用は比較的少ないが出血異常がやや多く、Sequential method では反対の態度を示す点がいささか参考となろう。

経口避妊薬投与終了後の性機能の可逆性変化のうち月経周期と基礎体温型についてみると、中止後第1周期から早くもそれぞれ18例中55.6%, 72.2%が旧に復していた。また投薬終了後の妊孕力に及ぼす影響についてもアンケート調査をおこなつた99例中1~17か月のうちに35例が妊娠しており、殊に妊娠を希望した21例中15例、71%に妊娠の成立をみる事ができた。投与終了後妊娠成立までの月数では1~2か月のものが最も多く54%もあり、妊孕力の回復も他の性機能と同じく極めて速やかであつた。出生児13例には奇型などの異常をみとめていない。以上のように優秀な成績を得たが、経口避妊薬の投与が

数世代にわたつた場合の影響については今日まだ明らかでなく、今後とも慎重な検討が必要と考えている。

質問 楠田 雅彦(九大産婦)

Pill 服用終了後の妊娠に流産が多いというが、何週頃に多かつたのか？

3 カ月頃とすると内膜因子は考えなくてよいのではな

いかと思う。
私共の経験では中止後の性機能回復の際、卵胞成熟遅延、黄体機能不全の BBT パターンを示す例が多かつた。

答弁 鈴木 俊作(大阪大産婦)

流産は何れも妊娠第 3 カ月以前におこっている。またこの場合の流産因子として子宮内膜の異常は重要な因子とは考えにくい。中止後第 2 周期の子宮内膜像について検索したが殆んど異常を認めなかつた。

追加 松本 清一(群馬大)

流産を起し易い原因として 2 つのことが想像出来る。第 1 は経口避妊薬の長期投与後には卵巣の周期性機能が正常に復するまでに相当の期間を要するものがかかりあることから考えて、排卵が起つても黄体機能不全周期となり、それが流産を引きおこすことである。第 2 は子宮因子で、子宮内膜の変化だけでなく、もし経口避妊薬の投与で筋層の萎縮や血管の変化などが起つているとすれば、それも流産の 1 因になると思われる。

質問 斉藤 正淳(日本医大第一)

経口避妊薬服用後に流産が多いというが、服用中止後、早期に妊娠した例に流産の率が高い様な事が認められたか。

答弁 鈴木 俊作(大阪大産婦)

経口避妊薬投与中止後の流早産発現率は 26 例中 9 例、35% であり、中止後第 1 カ月の 8 例においては 3 例でやや高率ともいえるが、第 11 カ月後の流産例も経験しており差がないと考えている。

71. 経口避妊に関する研究 (第 3 報)

—投与量の減量について—

楠田 雅彦・水野 和彦(九大産婦)

私達は昭和 39 年以降経口避妊の目的で Ethynodiol diacetate 0.5 mg と Mestranol 0.1 mg とを含有する SC 11800 錠を Pincus 方式で投与して来た。50 症例、延 825 周期に投与し、避妊効果は 100 % であつた。そこで、さらに副作用の減少を目的として dose の減量を試みた。

すなわち Gestagen 量を半量 (Ethynodiol diacetate 0.25 mg + Mestranol 0.075 mg, 10 例、延 116 周期)、にし

てもその避妊効果は 100 % であり、悪心等の消化器症状の発現も半減したが、一方破綻出血率は約 3 倍に達した。つぎにまず 3 周期間は既定錠を投与し次期周期より上記の半減量錠を投与したところ破綻出血は減少した。ここでもう 1 つ Ethynodiol diacetate 0.25 mg, Mestranol 0.1 mg の混合比で投与してみればあるいは悪心などの消化器障害も少なく破綻出血率も減少し得ると考えられるが今後の課題である。また減量群では、BBT、子宮内膜像、尿中 Pregnanediol および LH 等から相当数に排卵周期が推定されたにもかかわらず妊娠例はなく、この場合の避妊機序としては頸管粘液の性状変化が大きな因子をなしていると考えられる。さらに卵管運動性等を加味して考えると、今後の合理的投与量減少に希望がもたれる。

質問 香山 浩二(徳島大産婦)

1) LH の測定法は？ LH 測定に際し、標準品は何を用いられたか。

2) BBT パターンと LH 分泌パターンとの関係で何が見い出せたか。

答弁 水野 和彦(九大産婦)

Gestagen を半減し投与すると、悪心率は半減したが、高率の破綻出血を招来した。しかしこれも 10~15 周と連続服用すると安定して来る。この経験からまず既定の量を投与し第 4 周から半減せる錠剤を投与したところ出血は減少した。長い投与では減量することも一方法である。

答弁 楠田 雅彦(九大産婦)

1) 私共の方法は HCG として Primogonyl を Standard とし Haemagglutinin Inhibition Reaction を用いたもので LH-like substance を測定していると言つた方が適當である。これも Greep の前立腺重量法による LH bioassay の値と相関しているのので LH activity を測定していると言つて差支えないと思う。

2) LH 測定例数が少ないので BBT pattern との関係は検討していない。

追加 高嶋 達夫(国立小児病院婦人科)

Volidan 4 mg を 1 日おき服用させたが with drawal bleeding を認める場合あり、36 時間毎に服用しても with drawal bleeding を認め、結局 1 日 4 mg 服用が満足すべき量と結論された。

追加 吉田 俊彦(岡大産婦)

減量の問題については、少量を投与して排卵抑制をおこして消退出血をおこさずにできないかと考え、周期の 10 日目頃からエチノドリール (エナビット) 1~2 mg を 3 日間投与することにより 70~80% 排卵抑制をおこし得ることを認めた。しかし中止後の消退出血をさけるこ

とは出来なかつた。この排卵抑制と消退出血を解離さす量をねらつたが失敗した。どなたかかかる試みで成功させた方がいたら教えて頂きたい。

72. 腔式 Madlener 手術, グラスファイバー照明の導入と改変術式

岩井 正二・石井 次男・宮坂 英男
(信大産婦)

Madlener 氏手術を行なうのに、後陰円蓋を切開して卵管に到達するのが開腹術式としては最も簡単であり、卵管の生理的位置からも合理的であることはいうまでもない。この場合の視野・空間の狭さによる困難性は、視野を明るくして、卵管の発見を容易ならしめると共に直視下に明瞭に操作できるようにすれば解決できるが、この目的に従来からある岩井式骨盤内鏡にグラスファイバー照明を導入、検討中である。これによれば、無熱且つ軽量で光源が出血等により妨害されず、従来の電池式のものより扱いやすい。

次に、Madlener 氏手術後の卵管形態は、理想的な閉鎖状態を示すものはむしろ少く、結紮部卵管溜水腫を伴っていることが多い。これはかなりの大きさにもなり、しばしば周囲組織と癒着する上に、これの増大による内圧の上昇が卵管閉鎖部に疎通を来さしめ、または通常の定型的な卵管溜水腫を生じることもある。かかる結紮部卵管溜水腫は、圧挫結紮による局所循環障害が不十分なとき生じるものであり、術後妊娠、術後障害等、Madlener 氏法の成績に影響するところが少くないと考えられる。

そこで、これの形成を防止することを目的として、蹄係部卵管の一部を切除する Madlener 氏法変法を提唱したい。この方法によれば、圧挫結紮が不十分でも、あたかも Pomeroy 氏法の機転(切斷端における創傷治癒)で閉鎖されるし、切斷端からの出血の危惧もない。

73. 子宮卵管通水法の描写波形についての検討

浜田 宏・佐藤 和久・林 方也・小滝 周曹(東横病院)

我々は藤森式の描写式子宮卵管通水装置に安藤式嘴管を接続して子宮卵管通水法を行ない、その描写波形について検討した。

通水法の検査件数198例、患者数115例の描写波形を正常型4、疎通障害型5、閉鎖型2、計11の Pattern に分類を試みた結果、症例別の頻度は正常型45.3%、疎通障害型48.7%、閉鎖型6.1%となった。

前記例数中103例について描写式子宮卵管通気法を施行し、通水法との比較を行なつた結果、通水法の正常型48例は通気法によれば正常型38例、攣縮型10例となり、通水法の疎通障害型48例は通気法で正常型27例、攣縮型11例、癒着型5例、狭窄型3例、閉鎖型2例となり、通水法の閉鎖型7例は通気法によつて攣縮型3例、閉鎖型4例の結果を得た。

また75例について子宮卵管造影法所見との比較検討を行なつた結果造影法で全く異常所見を認めない例はその殆んどが通水法で正常型と軽度疎通障害型にみられ、両側閉鎖例は通水法の閉鎖型と高度疎通障害型に集中した。

更に我々は70% Endografin を用い、描写式装置を併用した hysterosalpingo-cinematography を85例について施行し、描写波形とレ線像との関連性について検索を加えたが、波形に変化をもたらす factor は甚だ多元的と思われ、従つて機能的、器質的両面よりの観察には描写式装置を併用した hysterosalpingo-cinematography を行なうことが最も理想的であると考ええる。

質問

森村 正孝(大阪市大)

通水法疎通障害型描写波形として上行型あるいは下行型のみを挙げているが、異常波形は他にも多くあるのではないかと考える。

74. 子宮卵管通水曲線の解析と自律神経機能検査(メコリール試験)

小島 秋・浜田春次郎・西川 潔・大田 尚司・星本 幸男・森田 勝己
(大阪医大産婦)

女子不妊症における原因の一つとして、子宮卵管の疎通性はきわめて重要な因子でありこの意味においてこれらの検索は不妊症治療上必要不可欠のものである。

先に第12回本総会シンポジウムにおいて吾が教室の西川等が、子宮卵管造影法施行時に自動注入器ならびに電気記録計を用いて、圧曲線の記録を行ない、曲線の解析ならびに分類を発表したが、今回吾々は本器を通水に応用し圧曲線を描写、曲線の解析分類を行なつた。子宮卵管造影法施行時に得られる圧曲線と通水法施行時に得られる圧曲線を比較対比すると各々正常型、攣縮型、閉塞型とよく一致し且つ全体に通水曲線の方が圧力が軽度低く出る事がわかつた。そして両者の一致率は97.7%であつた。一方通水法と通気法を対比してみると一致率は84.4%で不一致率が15.6%もみられ、子宮卵管造影法と通気法の各曲線はよく一致するが通水法と通気法の各曲線の一致率は低下する事がわかつた。

一方自律神経機能検査法の一つとしてメコリール試験を施行し通水曲線との関係を見た所正常疎通型においては P, S type が 31.0% を占めるのに対し痙攣型、閉塞型においては各々 P, S type の占める割合は 80.0%, 61.9% と高率になる事がわかった。これは卵管疎通性と自律神経とは何ら関連性があるように思われ機能的な卵管痙攣、閉塞例の治療面における一助となるものと考えられる。

質問 久保 洋(群大産婦)

1) 卵巣機能不全症患者におけるメコリールテストの S, N, P 型の比率

2) 通気を行なった時期

3) 治療により通水曲線に改善のみられた例で S, P 型から N 型への移行率

4) バランス、ブスコパンの使用量等について

答弁 星本 幸男(大阪医大産婦)

1) メリコールテストと卵巣機能状態との関係については特に検討していない。BBT との関係について見ると一相性患者では P, S type に傾くようである。

2) バランスは 30mg/日 ブスコパンは 20mg/日である。

追加 藤森 速水(大阪市大産婦)

藤森式描写式通水法の原理は、生食液を子宮口を通じて卵管へ注入し、その通過状態を時間的推移と共に、描写する方法である。実は 10 年前から私の着想で、メキシコ市に於ける第 3 回ラテンアメリカ産婦人科学会でルビンに会い、CO₂ を用いる方法は、CO₂ が卵管粘膜に対し或程度異物として作用する故得られる曲線は卵管の本当の反応でなく CO₂ の刺激に対する反応であるから、誇張される傾向がある。だから刺激の少ない生食液を用いる方が合理的であろうとの私見を述べた所それはよい考えであると答えられた。又ルビン法では卵管通過の場合可成り強い肩の痛みを訴える事を標準とする事は、副作用を参考とするという事でよくない。これに較べて通水法は軽い腹部緊張感を覚えるのみで患者から嫌われない点も利点である。

75. 我々の Radiotubation に関する新解釈について

藤森 速水・山田 文夫・森村 正孝・
米川 和作・川口 真之・多屋 嘉之・
杉本 修一・坪井 孝明(大阪市大産婦)

卵管疎通検査法は現在幾多の方法が行なわれているが、何れも個々の方法のみにては正確な診断を下し難い。わが教室においても描写式子宮卵管造影法或は Radiotubation 等が考案され、その成績については既に発表した。これらの検査にても尚同一症例に併用する時

として検査成績の不一致をみることがある。これらの解釈を行なわんがために造影剤に ³²P を混入し描写式子宮卵管造影法を行ない経時的に静脈血 CPM を測定してこれを子宮卵管レ線像及び描写曲線と対比検討したところ次の所見を得た。レ線像の所見より卵管疎通性を分類すれば、

1. 両側卵管疎通例では注入後 60 分以上にわたり静脈血 CPM の上昇をきたした。

2. 両側卵管閉塞例では一部の例外を除き注入後 10 乃至 20 分後の静脈血 CPM を最高値として以後下降の傾向を示した。また卵管閉塞部位との関連についても検討を加えた。卵管水腫を伴う症例の静脈血 CPM はあかかも卵管疎通例のごとく上昇の傾向を示した。

3. 片側卵管疎通例では静脈血 CPM は一定の傾向を示さなかった。更に静脈血 CPM の推移と腹腔内既往感染症の関連について検討を加えた。

尚、¹³¹I を造影剤に混入し子宮卵管造影法を行ないレノグラム及びレ線像より卵管疎通性を判定する方法についても報告する。

質問 安部 徹良(東北大産婦)

P³² を造影剤に混入して注入した場合でも子宮内壁又は卵管内壁からの吸収も考えられると思うが。

答弁 川口 真之(大阪市大)

両側卵管閉塞例の静脈血 CPM の推移をみると注入後 10 分ないしは 20 分にて一時的にピークを示すことより、子宮卵管内面においても注入圧力による吸収作用も僅少なからあると考える。

76. 光導電素子による卵管運動の新しい記録法

高橋 亨平(福島医大産婦)

卵管は、受胎成立機転上重要な一部分を占め、その器質的異常あるいは機能的不正常は不妊の一因となることは周知の通りである。器質的異常に対し、種々の薬物注入療法、あるいは観血的治療法が試みられているが、機能的な異常に対しては、何ら満足すべき結論に至っていない。

卵管機能のうち、筋肉系の運動に関しては、その発生、調整、及び目的等について大いに論議され、報告されているにもかかわらず、見解の一致を見ていないのが現状である。

我々は、別な観点からその運動を観察する為に、最近の電子工学を応用し、運動の変化を、光の量的変化としてとらえ、電気信号に変換する一種の Transducer を作成し、記録することができたので報告した。即ち 2 枚の偏光フィルターの間に、家兎剔出卵管を固定し、その

透過光の変動を、光導電素子にて電気信号に変換し、日本光電の高感度直流増幅器及び東亜電波の高感度の記録計を使用して、その運動を記録し、2, 3の検討を加えた。

追加

貴家 寛而(福島医大)

卵管の機能検査は卵管内に CO₂ とか、生理的食塩水などを注入し、その圧を主として、何かの方法で取り出し記録するのが主流であるが、我々の方法はこれと別で出来得る限り卵管自体に影響を与えずその運動を取り出すために光導電素子法を応用した。現在のところ phototransistor にも種々特性があり、我々の実験装置も手づくりで完全なものとは云えないが、今後この方面の分野で改良、あるいは開発をすすめて行きたいと考えている。

77. Radioimmunoassay による尿中 Luteinizing Hormone の測定

石塚 直隆・友田 豊・成田 収・青木 孝允・水谷 栄彦(名大産婦)

Human Luteinizing Hormone (LH) と免疫学的に交叉反応を有する純化 HCG (生物学的活性 13,000 i.u./mg) を用いて尿中 LH の Radioimmunoassay を行い、各種排卵障害患者の LH 量更にホルモン療法における尿中 LH 量の変動を検討した。正常月経周期に於てはほぼ排卵期に一致して LH の sharp な peak があり、又卵胞期の方が黄体期に比し値がやや高い様である。原発性無月経患者に於ては LH は不規則な分泌 pattern を示し日によつてかなりの変動がある。去勢時の LH 値の変化は去勢後期間を経るにつれて次第に上昇傾向を認めた。無排卵周期症の尿中 LH の分泌はかなりの日差変動を示しながら小さな peak を形成するも排卵に至らずついで急激な LH の上昇とともに排卵が起つている。Estrogen の漸増投与方式による Gestagen との Cyclic Steroid 療法を行つた場合 estrogen の量が最大となつたとき LH の Sharp な放出を認めた。しかし他の症例では同様方式による Cyclic Steroid 療法の第3周期目に於て LH が逆に抑制されている症例を認めている。次に排卵誘発剤 F6066 を投与し下垂体 LH の放出効果について検討してみると排卵有効例及無効例共に F6066 投与開始後 LH の放出を認めている。又卵巣の Wedge resection 後の LH 分泌動態についても検討を行い術後直ちに LH の上昇が認められ次いで第22日目の急激な LH の上昇により排卵を証明している。Radioimmunoassay は bioassay に比較し一度に大量の検体を測定することが出来、bioassay においては困難であつた長期間にわたる連続測定が可能であるので、これにより

排卵障害患者の LH 分泌動態がより詳細に解明出来るものと考えます。

質問

玉田 太朗(群大産婦)

F6066 を投与した時の LH の peak が投与開始後2日目位で出現している case があり、非常に早い様な感じがするが、平均して何日目位になるか。

答弁

水谷 栄彦(名大産婦)

F6066 投与による LH の放出については大体投与後4～5日目くらいに上昇をみとめている。LH の上昇傾向は F6066 投与後比較的早くからみとめられる様である。

78. Solid Phase Disc による HCG の Radioimmunoassay (RIA)

松本 清一・玉田 太朗・津久井芳二
(群大産婦)

従来の RIA 法では、抗原抗体複合物を分離する方法が繁雑で長時間を必要とする。私共は今回 Catt らの開発した Tetrafluoroethyleneg-isothiocyanatostyrene の Polymer で作つた Disc を用いて HCG-抗 HCG 系を利用し HCG および LH 測定を報告した。

1) Disc の抗血清による coating には、pH 9.5 の炭酸バッファーによる 1:1000 稀釈抗血清を用い、室温、16時間インクペートした。この Disc に対する Tracer の結合率は30～40%であつた。

2) Incubation Time は第一 Incubation (Disc+Sample) および第二 Incubation (+Trace) とともに12時間以下で臨床応用に充分な感度・精度が得られた。

3) Reproducibility については同一検体10回反覆測定 of SD は±%で、満足すべきものであつた。

4) 全試験時間を24時間以内に短縮でき且つ操作も非常に簡単で今後普及できる方法と思われる。

5) 正常周期婦人の尿中 LH 変動を示した。

質問

磯島 晋三(徳大産婦)

Disc に用いる polystyrene は、batch ごとに蛋白結合能が非常に異なると思うが測定毎に、standard curve を作る必要があるのではないか。

答弁

玉田 太朗(群大産婦)

Disc に蛋白が結合する化学的プロセスについてはまだ不明で、バッチごとは勿論、毎日測定ごとに標準曲線を作っているの、パラッキの点は問題ないと思う。

79. LH の Radioimmunoassay

御園生雄三・関 光 倫・吉原 暉文
(千葉大産婦)

人尿中 LH の定量を目的として、二抗体法及び Disc

Solid Phase 法に依る Radioimmunoassay (RIA) の検討を行った。Dr. P. Donini より提供された 12000 IU/mg, FSH 混在 0.047 IU/mg 以下の HCG に ^{125}I を標識し、比放射能 $80 \sim 150 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ の ^{125}I -HCG を得た。抗血清は家兎 Anti-HCG, 山羊 Anti-RGG を、Disc は Protopol DI/1 を使用した。Bagshawe らの二抗体法を種々検討した結果、Preincubation 時間は 12 時間、Incubation 時間は 4 ~ 6 日間で % ppt は一定になり、温度は室温 (23°C) が 4°C , 37°C よりも早く平衡に達した。又 10000 倍稀釈 Anti HCG, 160 倍稀釈 Anti-RGG, ^{125}I -HCG $250 \mu\text{g}$ を用い、 2^{nd} IRP, NIH-HMG-UP1, Pergonal, HCG-Donini, HCG-Matsushima, Pregnyl, Primogonyl の各種標準曲線を描き、HMG 群, HCG-Donini 間、及び各 HCG 間の平行性をみた。次に Disc 法を検討した結果 Incubate 時間は長い程よく、wash は 1 回で充分で、添加蛋白濃度は馬血清、小児尿について標準曲線を描き、又検体の測定を行うことによって検討したが、実際の測定値を出す迄には未だ検討の余地がある。又或る範囲内では抗血清濃度による標準曲線の変化は比較的少ない。次いで正常性周期婦人及び無排卵患者 70 例の 24 時間尿を Kaolin-Aceton 法で Fraction A を抽出し、OAAD 法及び Igarashi-McCann 法で定量した LH 及び FSH の Bioactivity と二抗体法で定量した LH-Activity との相関性を検討した結果、RIA 値と OAAD 値との相関係数は 70 検体にて 0.733 RIA 値と Igarashi-McCann 値との相関係数は 70 検体にて 0.033 となり、これは我々の RIA System に依る測定値と OAAD 法に依る測定値とがよく相関する事を意味する。

質問

香山 浩二(徳大産婦)

1) Anti HCG 10000×に対し ^{125}I -HCG $250 \mu\text{g}$ を用いられたにしては、Sensitivity が非常に高いように思うが、第 1 反応に於ける抗原抗体最適比はいかほどか。

2) 第 2 反応に於ける NRS 100×に対し Anti RGG 160×を用いられているが、私達は NRS 2000×に対し、Anti RGG 5 ~ 10×を用いている。用いられている Anti RGG は抗体価はいかほどか。

答弁

関 光 倫(千葉大産婦)

Anti-RGG は千葉大学免疫病理多田先生より提供されたもので当方では特に抗体価は測定していない。

答弁

吉原 暉文(千葉大産婦)

^{125}I -HCG の $250 \mu\text{g}$ の値は Hunter-Greewood の原法により計算し求めたもので、この値が本当に $250 \mu\text{g}$ かどうかは、カラムそのものの吸着などがあるため、正確な最適比の計算には使えない。

質問

玉田 太朗(群馬大産婦)

Disc 法で Radioactivity の吸着率が悪く、再現性が悪

いという報告であるが、私共の成績では Disc を coating する時の温度等を適当にすると、平均 $30 \sim 40\%$ が binding することがたしかめられているのでこの点の御検討をされたらいかがか。

答弁

吉原 暉文(千葉大産婦)

^{125}I -HCG の Disc への吸着は 10 万 cpm を入れ、加える蛋白が BSA のみの場合は 3×10^4 cpm 前後であるが、馬血清を加えると吸着が下り、 1×10^4 cpm を割る。これでは吸着が少なくはつきりしたことが云えないと思う。

80. Plasma estrone 測定による卵巣の gonadotropin 感受性検査の試み

九嶋 勝司・安部 徹良(東北大産婦)

無排卵症の治療を行う場合、gonadotropin に対する卵巣感受性の程度を正しく診断することができれば治療法の種類および予後などを予めきめることが可能になり、無意味な治療あるいは gonadotropin の過剰投与による卵巣腫大、過排卵などの副作用を防止できると考えられる。我々はさきに、gonadotropin 負荷後の尿中 estrogen の増量反応は卵巣感受性と平行することを報告したが、今回は更に、gonadotropin 負荷試験の信頼度をたしかめることを目的とて、無排卵症婦人の gonadotropin 負荷前後の血中遊離 estrone を ^{35}S -P-phenylsulfonyl (^{35}S -pipsyl) chloride による double isotopic derivative 法で測定し、尿中 estrogen 値及び消退性出血との関係を検討した。測定方法は、plasma 10 ml に indicator として estrone-6, $7\text{-}^3\text{H}$ を添加、混和後、estrogen 分画を抽し、 ^{35}S -pipsyl chloride を加えて pipsyl 化を行う。さらに、これに carrier として非放射性 estrogen pipsylate を加え、二次元薄層 chromatography で estrone pipsylate を分離し、UV-light で検出した。この分離した試料を更に一度、薄層 chromatography で純化した後、liquid scintillation spectrometer で ^3H 及び ^{35}S の radioactivity を分別測定し、 $0.1 \mu\text{g}$ 以下の estrone を正確に測定できることを確めた。gonadotropin 負荷試験を行った無排卵症で、負荷前後の尿中 estrogen 値の変動には種々のものがみられ、消退性出血の有無とも一定の関係を認め難かつたのに対して、plasma estrone では増量反応を示したものは消退性出血を示した。従つて、gonadotropin 負荷前後の plasma estrone を測定することにより卵巣感受性を判定できる可能性が推定された。

質問

五十嵐正雄(群馬大産婦)

1) estrone の遊離型のみを定量され、結合型を定量されなかつた理由と

2) 定量に必要な時間についてうかがいたい。

答弁 安部 徹良(東北大産婦)

1) free estrone, estradiol, estriol の全部, 又, conjugate, protein bound も測定すれば理想的と思われるが, 臨床検査法としてできるだけ簡単に卵巣感受性を知る目的で free estrone のみを測定し, 卵巣感受性検査法として試みてみた。

2) 測定は2日間で可能である。

81. 子宮内膜酵素活性よりみた黄体機能不全症について

鈴木 統・宮本 耕佑・岡崎 寛・
河合 義雄・国本 恵吉(岩手医大産婦)

機能性不妊の一病型としての黄体機能不全症は妊卵の着床障害を惹起する症候群として不妊症治療上重要視されてきている。黄体機能不全症はその病態が黄体機能の低下に基づく, 内分泌系の異常による症候群であり, target organ としての子宮内膜の分泌像に異常を来して着床障害が起こるものである。その診断的根拠も Progesterone 産生低下及び子宮内膜の形態異常の証明が重要であるが, その基準には, 研究者によつて議論のあるところである。

著者らは, 従来診断的根拠として用いられてきている臨床的基準, 即ち BBT 曲線, 子宮内膜組織診とあわせて, 臨床的に黄体機能を表示する診断法について研究中有する子宮内膜酵素系の中で特にアルカリ・フォスファターゼ, 炭酸脱水素酵素, コハク酸脱水素酵素, 酸・フォスファターゼについて検索中である。

対照は, 岩手医科大学婦人科不妊外来を訪れたもので, routine test によつて黄体機能不全と診断された例を用いた。

月経周期にあわせて, 増殖期, 推定排卵期, 分泌期初期, 中期, 後期に子宮内膜を採取し, 上記酵素の活性について黄体機能不全症を検討した成績についてのべる。

質問 森 一郎(鹿兒島大)

ホスファターゼがインジケーターとして使えないか。

答弁 鈴木 統(岩手医大産婦)

分泌期初期, 中期では黄体機能不全症では正常例に比して酵素活性が低い。

82. 群馬大学産婦人科不妊外来における Hühner test の方法と成績

五十嵐正雄・久保 洋・神岡 順次・
伊吹 令人・江原 洋一・松本 清一
(群馬大産婦)

Hühner test の私共の方法の要点は排卵前期に性交後24時間以内に来院させ, 頸管外部の粘液を拭きとつた後頸管内部の頸管粘液をすべて吸引し, その量を定量し, 性状を記載した後, 400倍拡大率で顕微鏡の5つの異つた視野に認められた運動精子数と全精子数をしらべ, 5で割つて1視野の平均数を分数(分子に運動精子数, 分母に全精子数)で表現する。

189例についてこの方法による成績を検討した結果, 性交後検査迄の時間は24時間以内なら時間と成績とに相関がないこと, すなわち24時間以内という条件が適正なことが明らかとなり, 精液量1.0ml 以下では Hühner の成績が不良となること, 頸管粘液量は 20 mm³ 以下では Hühner 不良となること, Hühner で上記1視野の全精子数が10以下で運動精子が0の時には精液の精子濃度は4000万/ml 以下, 1視野の全精子数が10以上の時には精子濃度は4000万/ml 以上が多いこと, 1視野の運動精子数が0の時には精液の精子濃度は6000万/ml 以下, 之が5以上の時には精液の精子濃度は4000万/ml 以上という結論がえられた。

質問 貴家 寛而(福島医大)

妊娠成功例に関して御教示いただきたい。

答弁 五十嵐正雄(群馬大産婦)

只今の data 中に妊娠例も含まれているが, 今回はこの妊娠例だけをとりだして集計しなかつた。

83. 腔式および腹式腹腔鏡の経験例

吉田茂子他(東京女子医大第二病院産婦)

Culdoscopy 及び Laparoscopy は最近産婦人科方面への応用が高まり, 日常診療の補助診断として重要視されて来た。私達は昨年8月よりこれらの方法を用い約1年間に行つた症例のうち, 不妊及び月経異常を主訴とした患者61例についての使用経験を報告する。Culdoscopy は操作が簡便でダグラス窩穿刺によつて容易に骨盤腔に達し得る利点があり, Laparoscope は操作がやや煩雑であるが未婚婦人や膣欠損の婦人にも行える利点がある。いずれも内診で明らかな癒着や腫瘍のあるものは除外し, 不妊例には子宮卵管造影術, 基礎体温測定, 配偶者の精液検査を合せ行つた。61例中 Culdoscopy は55

例, Laparoscopy は6例である。不妊を訴えたものは53例で原発不妊(24例)に比し続発不妊(29例)に内診では気付かれない軽度の癒着が不妊の原因をなしている例が50%に認められた。特に続発不妊で月経異常を訴えたものの60%に卵巣の炎症と白膜肥厚を認めた。原発不妊群は卵巣の多嚢胞性, Stein 型, 發育不全等の異常が62%に認められ, 特に原発不妊で無月経や稀発月経で基礎体温一相性のものに 卵胞 の 認められない表面平滑な Stein 型卵巣が多かった。

月経異常群8例中原発無月経2例は, 卵巣子宮共に小さく特に卵巣は索状を呈していた。不正出血, 月経困難症例に Endometriosis 3例, 卵巣の小嚢腫, 血腫形成をみた。子宮卵管造影術施行者のうち卵管の両側又は他側閉鎖のある6例に chromoculdoscopy によつて色素通過を4例に認めた。

以上61例中16%に開腹, 癒着剝離, 子宮位置矯正, 卵管開口術, 卵巣楔状切除術等を行い3例に妊娠を他の2例に排卵性月経を見た。今後不妊の診断及び治療の経過観察に Culdoscopy 及び Laparoscopy を用いて追跡する事が必要と考える。

追加 林 基之(東邦大)

Culdoscopy, Laparoscopy が普及しないのは, 保険点数が低いのではないと思われる。何とかもつと検査点数を高くしなくてはならない。時間の短いことは Culdoscopy で, Laparoscopy は時間がかかる。開腹術と考

追加 浜田春次郎(大阪医大)

教室に於いても Laparoscopy を採用している。只今 culdoscopy が時間的に使であるとの林教授の発言はもつとだと思ふ。しかし Laparoscopy にせよ Culdoscopy にせよとにかく腹腔に入るものであるために時間の長短よりは正確に診断することが大切であり, 問題は手技に附する習熟と目的によつておのずから異なるのではないかと考える。

追加 可世木辰夫(名古屋市)

Culdoscopy では実施不能例が多いようである。私の経験では Laparoscopy の場合は不能例はほとんど無かった。

健康保険では手技点数が低くて困るから改正するよう学者の後援配慮をいただきたい。癒着のある例で補助器械を挿入して剝離術を行った場合は, 試験開腹の点数を準用するといふと考える。

質問 ト 部 宏(京府医大)

1) 軽度の adhesion を持つ Second Sterility の患者の外来時症状に特別に多い症状がなかったか。

2) 上記 adhesion が Second Sterility の原因にな

るように聞いたがその理由とこれらの治療例で妊娠を見た症例数をききたい。

答弁 吉田 茂子(東京女子医大)

1) 少数例に不腹痛を訴えた例があつたが殆んど特記する様な症状は認めなかった。

2) 子宮卵管造影術, 基礎体温測定, 配偶者の精液検査等を行つて, 異状なく且 Culdoscopy で軽度の癒着のみが不妊の原因と思われた。Culdoscopy を不妊群53例に行つたうちで開腹子宮位置矯正術, 癒着剝離術, 卵管開口術卵巣楔状切除術等を行つた症例(16%)の3例に妊娠をみた。

質問 安部 徹良(東北大産婦)

1) Culdoskopie を用いるか Laparoskopie を用いるかの決定はどの様に行つたか。

2) Culdoskopie 又は Laparoskopie で卵巣の biopsy を行っているか。

答弁 吉田 茂子(東京女子医大産婦)

1) Culdoscopy は直接ダグラス窩穿刺によつて容易に骨盤腔に達し子宮, 卵巣, 卵管を見る事が出来る点から殆んどの症例に Culdoscopy を行つた。未婚婦人や膈欠損の少数例に Laparoscopy を行つたもので経腔に腹腔鏡挿入不能例に Laparoscopy を行う事になっている。

2) Laparoscopy で卵巣の biopsy を行っている。

84. 不妊患者の糖代謝について

ト 部 宏(京都日本バプテスト病院)

黄体機能不全あるいは機能性不妊と呼ばれるグループおよび挙子希望者, 切迫流産例について糖負荷試験(G.T.T)を施行した。

これら39例と卵巣機能不全例3例計42例について報告した。

日本糖尿病研究班基準に従つてまとめ次のような結果を得た。

不妊期間については続発性不妊(挙子希望者を含む)では16例中12例が2年以内で原発生不妊では3年以上のものが23例中19例であつた。42例の平均 G.T.T は, 空腹時90.8mg/dl, 2時間値105mg/dl, 3時間値77mg/dl で, 検査中最高値が170mg/dl 以上の症例が7例2, 3時間値共に110mg/dl 以上のものはなくいずれか一方のみ(2時間値)が110mg/dl 以上の例が42例中19例であつた。Dexamethason 0.25mg 14日間投与前後の値は投与前は42例の平均値よりやや高く投与後又は投与中では2, 3時間値共に平均値より高い。

初期切迫流産例7例はある報告者の正常妊娠初期平均 G.T.T. より低く空腹時血糖が60mg/dl 以下の例が3例

に認められた。

以上のことより疑い糖尿病の症例が42例中19例に認められることになる。

85. 黄体機能不全に対する各種治療法の比較検討

西村 敏雄・杉本 修・中堀 等・
森 崇英・川村 俊・高木 良樹・
大平 源吾・北島 武志・余語 郁夫
(京大産婦)

我々は従来から着床期内膜不全の原因としての黄体機能不全の治療を検討してきたが今回これら症例171例、治療別重複例を含めて219例に対して HCG, HCG+Prolactin, 天然 progesteron, 合成 gestagen, 内服 estrogen, 内服 estrogen+合成 gestagen, 性ステロイド代謝物質等の治療法を延450周期に試み、その効果を妊娠成立率、着床期内膜の所見の改善を指標として比較検討した。

すでに発表した如く黄体期異常内膜は機能性不妊の約47%に認められ、その中の 3/5 は遅延型を示し、2/5 はむしろ相当日付け診より発育促進を示すものである。従って黄体機能不全を、子宮内膜を主体にみた場合 HCG 療法では、遅延型に対しては正常日付け診内膜にほぼ近い像を示すようになり、このことは妊娠成立率より見ても合目的な治療と云えよう。合成 gestagen では、促進型はもちろん遅延型に対しても腺と間質組織のバランスを更に跛行的にするのではないかと考えられ、妊娠成立率も21例中2例と好ましい結果は得られていない。estrogen 療法では例数が少く確実な効果を述べる事ができないが、腺腔内への分泌増加を出し、促進型5例中2例の妊娠例をみたことは注目すべきことと考えられる。性ステロイド代謝物質療法では内膜所見に一定の傾向はなく、妊娠成立率も促進型と遅延型とではあまり差が認められなかった。

質問 五十嵐正雄(群馬大産婦)

1) ホルモン療法は子宮内膜の組織像が判明してから開始したのか。

2) 発育遅延型に対して natural progesterone 無効で HCG 有効という成績をどのように説明するのか。

答弁 高木 良樹(京大産婦)

1) そのとおりである。

2) HCG 療法と Natural progesterone 療法との効果に対する相異については、事実を発表しただけで、生体内における作用機序の相異については不明である。

質問 久保 洋(群馬大産婦)

1) HCG, HCG+Prolactin の投与方法と投与量、又

高温相延長例では高温持続日数は?

2) 中間代謝産物投与の場合、低温相への影響は如何?

答弁 高木 良樹(京大産婦)

1) HCG は1日おき2000単位5~6回注. prolactin は200単位を添加している。高温相延長を認める例もあるし波型が改善された例も認めている。

2) 58例116周期中10周期に排卵遅延(3~11日)が、6周期に排卵抑制が認められた。

質問 酒井 潔(札幌大産婦)

黄体機能不全の子宮内膜異常は、分泌期の内膜異常に先行して、すでに増殖期に於いても内膜の異常が存在するのではないか?

答弁 高木 良樹(京大産婦)

今回は着床期内膜所見を中心にして検討を加えたので、増殖期における内膜所見については検討していない。

質問 安部 徹良(東北大産婦)

1) 子宮内膜の試験掻爬切片の組織所見のみで黄体機能不全の確実な診断が可能と考えるか。

2) 黄体機能不全と診断された症例では、黄体ホルモンの測定も行なつたか。

答弁 高木 良樹(京大産婦)

1) 1促進型、遅延型の分類は Noyes の方法によつた。

2) 現在検討中である。

追加 杉本 修(京大産婦)

昨年本学会でも発表した如く、内膜採取に引き続き妊娠した例の内膜日付けを retrospective に見た場合、この中にも日付け診に一致する例があることを認めた。黄体機能の反映として当然内膜自体の感受性も問題になると思う。

質問 加藤 俊(久留米大)

1) 黄体機能不全の子宮内膜に gestagen の投与にて上皮の変化は起るか。

2) Mitosis はおさえられるか。

答弁 杉本 修(京大産婦)

lining epithel の発育は常に gland epithel のそれに比べて2~3日遅れて来るように思う。このことは gestagen 投与の場合も同様であると考える。

86. 不妊領域における黄体機能不全症の再評価

楠田 雅彦・納富 康正・熊本 照史
(九州大産婦)

いわゆる黄体機能不全症と呼ばれる卵巣機能の診断は

BBT 曲線の乱れによつて推定され、内膜組織像によつて裏づけされている現状であり、その病態生理や不妊原因としての意義も明らかでない。

われわれは不妊原因としての本症の意義について再評価する目的で、BBT を主な指標とし、この型分類や Planimetric Iuteal Index と内膜の日付診断を基準にした Endometriogram による内膜組織診との関係を検討し、さらに治療法として sex-steroid による補充療法と gonadotropin による刺激療法を採用しこれらの治療法による効果ならびにその間の内膜反応について検討した。

その結果 BBT から黄体機能不全が推定される症例でも日付診断には異常ないものが約 50% にみられ、また BBT が典型的な 2 相性を示している場合でも子宮内膜の日付診断のずれがある場合があつた。Sex Steroid または HCG 療法中の内膜には一定の所見は見出されなかつた。

PLI と治療効果については、それが比較的悪い症例ほど妊娠に移行したものが多く、しかも 1 クール目で妊娠した症例の殆んどは PLI 100 以下であつたことは興味深い点であり、PLI が高いものほど治療回数を重ねるごとに低下する傾向を認めた。これらのことより本症に一定のホルモン療法を規定することは困難であり、各症例毎に biopsy の結果を参考にしつつホルモンの種類や投与量を決定して行くべきであろうと考える。

87. 黄体機能不全および機能性不妊患者におよぼす静注 Premarin の影響について

ト 部 宏(京都、日本バプテスト病院)

不妊患者ならびに挙子希望者に対する治療は合成黄体ホルモンの発展と共に急速にその幅を広めたかに思われながら種々の報告に見られる不妊統計では今なお妊娠を見ないで取残された多くの人々が存在し、ことに機能性不妊、いわゆる黄体機能不全と呼ばれるグループの存在を意識せざるを得ない。今回は大量の Estrogen の影響について観察する目的で Premarin 20mg を頸管粘液が 0.3cc 以上になるか、性周期より算出した排卵期に静注してその経過を BBT を中心に報告した。

対照は 28 例 44 周期でその内妊娠例が 15 例非妊娠周期が 13 例である。排卵日が投与後 10 日以上かつたものが 44 例中 6 例、排卵抑制が認められたものが 4 例あつた。15 例の妊娠例中不妊期間が 3 年以上のものが 8 例、妊娠周期の内 3 年以上のものが 7 例であつたので 15 例中 8 例が不妊期間 3 年以上のものが妊娠したことになる。投与周期に妊娠したものが 12 例で次周期に妊娠したものが 2 例、

次々周期に妊娠したものが 1 例であつた。

質問

久 保 洋(群大産婦)

1) プレマリン投与前の夫の精液検査、ヒューナー、テストの成績は?

2) プレマリンの効果について、投与次周期妊娠例の説明は如何?

3) 月経周期の乱れた例で Rebound 現象の認められた例は?

答弁

ト 部 宏(日本バプテスト病院)

1) 全例男性側および女性側の検査の終了後に行なつていたので Huhner test との関係は観察していない。

2) 月経周期の乱れは排卵遅延の結果起こつたもので、その黄体期が長いとか短縮したことなどに関係はない。

88. 不妊症に対するホルモン療法の 2, 3

的 埜 中・中 野 札・中 村 昇

(大阪回生病院産婦)

従来機能障害による不妊症の排卵誘発に対しては主として頸管粘液所見並びに B.B.T. 曲線を中心に諸種のホルモン療法を行い其の効果を報告した。今回その後の症例について無排卵周期症、無月経、黄体機能不全の 2, 3 の症例について述べる。エストリオール 或は エストリオール Dep 10mg を月経終了後数日以内に投与すれば頸管粘液の改善或は B.B.T. の抑制、レ周期の短縮又は延長するものあり又投与後又投与後間もなく B.B.T. の下降後 B.B.T. の上昇持続し妊娠するものあり此等の症例 4 つについて述べ 28 例中 14 例に妊娠成立し中、1 例に流産を見た。次に治療困難を二次性無月経の症例 30 歳に治療前 2 年間 18 周期に諸種のホルモン療法を行い、紹介された患者に 30 歳～32 歳現在に至る迄同様 Dexamethasone 0.5 mg 朝夕 7 日間 2 日休止 7 クール、Doc A 50mg pellet 埋没 1 回 G.F. 2000 I.E. 隔日 3 回 2 周、premarin 20 mg 静注など主を療法として行い、予め Norluten 10mg 7 日間の前処置を行う。本年 4 月 Clomid 入手したので之を使用し、(1) 周期 11 日に Clomid 50mg 5 日間投与し 2 日後再び同様に投与し B.B.T. 稍上昇 34 日目に消退出血 3 日間あり、(2) 次に周期 12 日に 50mg 5 日間投与後翌日 B.B.T. の下降後上昇したので Norluten 10mg 7 日間投与 33 日目に 3 日間消退出血あり、(3) 次に周期 7 日に 50 mg 朝夕 (100 mg/day) 10 日間投与後 B.B.T. 下降後上昇持続し 33 日目に 3 日間月経ありその後経過観察中である。他の原発性 1、続発性 4 例についても実験観察中である。最後に従来報告した治療困難な症例に尿中 17-KS 低値と BBT との関係を述べ 17-KS

低値のものに BBT 1 相又は不全 2 相を示す傾向あり、DocA 50mg pellet を 1→数回臀部皮下に埋没し頸管粘液並びに BBT の改善 23 例中 12 例の妊娠成立の外数例を追加する。

89. 脳波異常をともなつた性交完遂不能症例

後 藤 甫(鳥大泌尿器)

第 1 例, 31 歳男子. 結婚前から異性に対して関心が薄く, また手淫の経験もない. 数カ月前に周囲の者にすすめられて 27 歳の健康な女性と結婚した. 性交欲はほとんどないが, 陰茎は勃起するので義務的にほとんど毎晩性交を試みた. しかしいまだかつて射精にいたつたことはなかった.

第 2 例, 29 歳男子. 思春期以来性欲はあまりない. 陰茎は勃起するが硬度がすくない. 4 年前健康な女性と見合結婚したが, いつまでも子供ができをなで, 精査を希望して来院した. 妻にせがまれて週 3 回性交を試みたが, いまだかつて射精の経験はなかった.

以上 2 例とも 2 次性徴は正常であつた. また睾丸生検等にもとくに異常所見はなかった. 脳波には両者ともに発作性律動異常が証明された.

90. Klinefelter 症候群の 1 例

岡野 慎一・岩佐 嘉郎(金大泌尿器)

初診: 昭和 43 年 3 月. 症例: 21 歳. 主訴: 外陰部の異常. 現病歴: 小学 5 年の時から学校をさぼりはじめ, 中学は中途退学し精薄施設へ 1 年間入園. 身体的異常は思春期より自覚し強く苦にするようになり, 勤めがうまくいかないことや, 家族との折合いが悪いことも重なり厭世的となり, 18, 19, 20 歳と 3 回にわたり自殺を試みたがいずれも未遂に終る. 性欲は全くなく自慰行為も否定. 現在: 腋毛, 陰毛の發育極度に悪く, 女性型乳房みられず. 陰茎正常大, 睾丸は右が示指頭大, 左は拇指頭大. 検査成績: 精液得られず検査不能. 尿中ゴナドトロピンは高値を示し, Sex chromatin は陰性で性染色体は XXY. 脳波検査では α 波の出現に乏しく前頭部に θ 波の出現をみる. 知能指数 90. 睾丸は組織学的に著明な精細管の萎縮硝子化と間質細胞の増加および血管壁の肥厚を示す.

以上により Klinefelter 症候群と診断しテストステロンによる治療を続けながら経過観察中である.

質問 菅原剛太郎(札幌医大泌尿器)

Karyotype XXY が正しいとしたならば Sex chromatin 陰性というのは理論的にはおかしいと思う, 我々

の教室で染色法の検討を行つたが Gaurd 法(或変法)が sex chromatin の検出には最適であり, XXY 症例 25 例に検討を行つた結果, 平均 67% に One bar body を認めている. 又 sex chromatin の screening test として Aceto orcein 法がよいかと思う.

答弁 岡野 慎一(金沢大泌尿器)
buccal smear で Feulgen 染色法によつた.

質問 片山 喬(千葉大泌尿器)

1) 患者出生時の母親の年齢は?

2) 私共も Klinefelter 症候群の心理像を検討しているが, Androgen 投与により心理像の変化をみている.

答弁 岡野 慎一(金沢大・泌)
生下時母親の年齢は 28 歳であつた.

91. 睾丸性女性化症の一例

百瀬 剛一・片山 喬・北原 敬二・
今津 輝(千葉大泌尿器)

患者は 19 歳未婚にて, 原発性無月経, 外陰部無毛・鼠蹊部腫瘍を主訴として来院した.

既往歴・家族歴共に異常を認めない. 体格は身長 161.2 cm, 体重 45.5 kg, span 168.7 cm にして皮下脂肪に稍乏しく四肢の長い性腺不全型を思わせる. 乳房は中等度の發育を示し, 頭髮は女性型であるが, 恥毛・腋毛は全く認めない. 両側鼠蹊部には鶏卵大の腫瘍に触れ可動性あり. 外陰部は完全なる女性型なるも陰唇・陰核の発達不良, 膣は約 10 cm にて盲端に終り子宮は触れない. 細胞学的検査にて, 性染色質陰性・性染色体構成 46/XY の男性型を示した. 尿中ホルモン測定値は, gonadotropin 16 muu 以上, 17-KS 7.0 mg/day 17-KGS 10.59 mg/day, estrogen 4.4 μ g/day, pregnanediol 0.57 mg/day であつた. ACTH 試験, Metopirone 試験にて副腎皮質・下垂体予備能は共に正常であつた. 開腹術施行にて腹腔内に女性性器は認めず, 鼠蹊部腫瘍は睾丸と判明した. 組織学的には未熟なる精細管は Sertoli 細胞が占め精子形機転は認められず, Leydig 細胞の増殖が著明なる像であつた.

性腺を摘出し estrogen 補充療法施行中であるが, 術後 1 年経過にて何等の症状の発来も見ていない.

質問 石神 襄次(神戸大)

1) 女性ホルモンをいつまで続けるか

2) Hoden が女性ホルモンををもっているから必ずしもとらなくてよいのではないか.

答弁 北原 敬二(千大泌)

Estrogen 補充療法は出来れば半永久的に施行したい. 直本症の睾丸の悪性化する報告はかなりなされている.

追加 酒徳治三郎(山口大泌)
石神教授の御意見も、もつともだと思う。

92. 持続性勃起症に対する Caverno-spongiosa anastomosis について

酒徳治三郎・桐山 雷夫(山大・泌)

持続性勃起症の治療法としては、従来種々の保存的療法あるいは外科的療法が試みられている。

外科的療法としては、かつては消極的な海绵体穿刺法、切開法をどが行なわれていたが、最近では積極的に種々の血管外科的手術が試みられるようになった。

・1960年 Frederick らは一側の内陰部動脈の結紮によつて流入血流量を減少させて目的を達した。また 1964 年 Grayhack らは Cavernosaphenous shunt によつて venous bypass を形成し、静脈系へ血液を誘導して満足すべき成績を収めた。この cavernosaphenous shunt は内外において興味をもたれ追試の報告が相ついで見られたが、手技がやや複雑なのが難点である。

1964年 Quackels に織り報告された cavernospongiosa anastomosis は、陰茎海绵体と尿道海绵体の間に吻合を作製する極めて簡単な術式である。

演者は29歳の症例について cavernospongiosa anastomosis を実施し、満足すべき成績をえたので、その手技を中心として紹介した。

質問 駒瀬 元治(東京医歯大・泌)

術後 Erektion が起つた時に、尿道海绵体の腫脹により Ejakulation 障害が発生する可能性はないか。

答弁 酒徳治三郎(山口大泌)

射精時の障害の可能性はあると思われる。しかし Quackels の報告もその事にふれておらず、自験例でも勃起が現在完全ではないので、今後この点を観察していきたいと思う。

93. 男性不妊の治療

原 信二・斉藤 博・石神 襄次
(神大泌尿器)

昭和42年1月4日より43年9月30日迄当科にて、不妊症として治療した患者数は、延べ404人で外来総患者数の7.9%に相当する。

内分泌物質投与群では、有効率 Gonadotropin 64.3%, T_3 41.3%, VitE 0% VitE 投与症例少き為、有効率は論じ難い。

非内分泌物質投与群では、有効率 Argini 47.2%, CoQ_4 66.7%, CoQ_9 38.7%, ミオワクチン 62.5%,

ATP 錠14.3%であつた。

内分泌物質及非内分泌物質併用群では、有効率, Gonadotropin+ T_3 44%, Gonadotropin+ CoQ_9 28.6%, Gonadotropin+ATP 錠 100% (症例数少き為さらに検討する予定) Gonadotropin+Arginin 34%, T_3 +Arginin 0%であつた。

睪丸不全と考えられる無精子症症例について施行した睪丸生検数は、132例、治療を断念した症例数 68 例、治療した症例64例中、有効は12例であつた。

質問 白井 将文(東北大泌)

精液所見は比較的容易改善することが可能だが、不妊症の最終の目的は妊娠を成功さすことである。どの位の妊娠率になるか。

答弁 斉藤 博(神大・泌)

妊娠確認例は2例である。

質問 久保 洋(群大産婦)

1) 男性不妊患者で職業差が見られるか

2) 男性不妊患者に「心身のかたより」が感じられるか

3) 男性不妊患者を積極的に来院させる旨い手は?

答弁 斉藤 博(神戸大・泌)

1) 職業による不妊患者の分類は現在していないが、ある職業に多いとは思えない。

2) 精液は、外来にて採取を主体とするが、持参させる事もある。採取後30以内から2時間位の間に外来に持参している。

3) 夫を来院させる事が困難なのはもつともであるが、妻より十分に説得させるよう務め、当科外来では週1回不妊症外来を設け、男性不妊症患者の多い事を知らよ、気まずさをなくさせるようにつとめている。

94. Iatrogenic sterility

五十嵐正雄(群馬大産婦)

Iatrogenic sterility (IS) (医原性不妊症) については欧米でも本邦でも報告が極めて乏しいが、若し実在するとすれば不妊夫婦にとっては深刻な問題であり、医師としては深く反省しなければならない問題である。IS を広義に解すると避妊法も含まれるが、ここでは狭義に解し不妊夫婦に起りうる IS について報告した。①内診時内診指につける消毒剤、殺菌剤、腔鏡についた同種薬液、同種薬液による腔内洗滌や腔内塗布はすべて排卵前期に行われると精子の子宮内進入を疎害する。②卵管の少くとも1側が開通又は狭窄例に副腎皮質ホルモン注入の卵管通水法を行うと iatrogenic 卵管閉鎖を来し易いので注意を要する。③ androgen 単独の投与を繰返すと

iatrogenic の持続無排卵周期症を惹起し, androgen sterilized woman となることがある. ④少量の estrogen 剤の長期投与により, 子宮が増大せず却って萎縮する現象を認め, paradoxical uterine atrophy と命名した.

95. 不妊症と心身医学的研究 (第2報)

岩淵庄之助・坂倉 啓夫・山本 浩
(慶大産婦)

目的—われわれは昭和40年来卵管因子の不妊症について心身医学的立場から研究治療を行なっているが, 卵管因子による不妊患者の研究についてはその成果を既に日産婦総会, 精神身体医学総会, 国際心身催眠心理学会や精神身体医学誌上に発表したが, 妊娠例を分析すると心身医学的治療群では一般的婦人科治療群に比して期間が短かった. これは不妊患者に多くみられる情動不安, 欲求不満等の身体因子に与える影響の改善を考えられた. 一般に不妊患者にては不妊なる事実が大きな, 絶えざるストレスとして作用し, これは更に妊娠の前程となる. 性交に対する心の構えの歪みを形成している. これらの心的過程が身体的に如何なる影響を与えつつあるか, すなわち不妊の身体—精神の相関として, 更にわれわれの行なつて来た心身医学的治療が真に効果があつたかを知る手段として今回臨床の場において新しい実験を行なつてみたので情動, 自律神経, 卵管運動に関する心身相関報告する. 研究対象および方法描写式子宮卵管通気法にて正常型と判断された卵管蠕動運動者を対象とした. この対象に対し通気検査時に情動に影響があると考えられる種々なる刺激を与えその刺激に対応する卵管通気曲線を観察した.

研究結果—予期した結果が得られ情動と卵管運動との相関についてある程度の新知見が得られ, 治療に効果があがることが実証できたと確信する.

質問

伊集院康熙(鹿児島大)

各種質問により Rubin test に痙縮型があらわれるというが, これは YGT, SCT, CMI 等で特に神経症的傾向を示すものだけがおこしたのか, 情緒安定で外向的に精神的に安定した人でも痙縮型があらわれたのか.

答弁

岩淵庄之助(慶大)

治療目的として臨床の場ではかかることを行うことは狭義の医原性疾患を惹起する原因となるので行うべきではないが情動と卵管の相関をみるため行つたので第I, IV症例は CMI, I 領域, 第2, 3症例は CMI 第II領域時について行なつた.

追加

林 基之(東邦大学)

Brasil や Israel でも, 精神科医が出席していたので, 将来は, この方面をもつと発展させねばならない.

96. 不妊症の心身医学的観察

牧 美輝(鹿大産婦)

従来, 不妊症の原因には種々の因子があげられているが, いわゆる機能性不妊症と自律神経機能や心因との関連性に関する報告は比較的少ない. 一方不妊症患者は, 児を熱望するあまり焦燥感も次第につよくなるために, このような心因が, 逆に間脳・下垂体系を介して卵巣機能, 卵管機能および子宮収縮などに影響をあたえることは容易に想像されるところである. そこでわれわれは, 当教室ならびに関連病院を訪れた, 機能不妊患者(不育症も含む)につき, 性腺や自律神経の機能および心因の各方面から観察を試みたところ, 対象群では一般正常婦人に比べて, 自律神経機能変調のつよいものが多く, また比較的長期の不妊群では, 更にこれが心因が加わる場合がしばしばみられた. そこでわれわれは, これらの患者に対しては, まず心身医学的療法を試み経過をみているので, その結果について報告したい.

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）の添付が望ましい。抄録のない論文は受付けない。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入して、挿入すべき本文の横欄にも同じく符号を記すること。
6. 記述は、和文、欧文のいずれでもよく、すべて和文の場合は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字はすべて算用数字を用い、学術用語及び諸単位は、夫々の学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。

8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。

a. 雑誌の場合

著者名：誌名、巻数：頁数（年次）

誌名は規定又は慣用の略字に従うこと、特に号数が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 駸：ホと臨床 3: 1055 (1955)

b. 単行本の場合

著者名：表題、（巻数）頁数、発行所（年次）

例 1. 鈴木梅太郎：ホルモン，180，日本評論社 東京（1951）

2. *Mazer, C. & S. L. Israel*: Menstrual Disorders and Sterility, 264, Paul B, Hoeber, New York (1951)

9. 原稿の掲載順位は、原則として受付順によるが、原稿の採否、掲載順位、印刷方法、体裁、校正等は、編集幹事に一任されたい。
10. 特別掲載の場合は全頁著者負担とする。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊 30 部を贈呈する。それ以上を必要とする場合は、原稿に必要部数を朱書すること。その実費は著者負担とする。
12. 投稿先及び諸費用の送付先は、東京都大田区大森西 7 丁目 5 の 22 日本不妊学会事務所宛とする。

日本不妊学会雑誌 14 卷 3 号

昭和 44 年 6 月 25 日 印刷

昭和 44 年 7 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