

Japanese Journal of Fertility and Sterility

October 1969

日本不妊学会雑誌

第 14 卷

第 4 号

昭和 44 年 10 月 1 日

— 目 次 —

原 著

- 原発性不妊症の染色体学的研究……………大浜 紘三・他…1
 睾丸, 前立腺, 血清酵素活性に対する Vitamin の影響
 I. Vitamin E のラット睾丸, 前立腺, 血清 Lactic Dehydrogenase,
 Alkaline Phosphatase, Leucine Aminopeptidase, Total Acid
 Phosphatase 活性および Lactic Dehydrogenase Isoenzymes に対
 する影響……………石部知行・他…8
 肥満婦人の生殖機能およびその Estrogen 代謝に関する研究……………河上 征治…14
 Ethynodiol diacetate を主剤とする SC 11800 錠による経口避妊実験
 について……………八神喜昭・他…26
 内避妊法の作用機序の検討……………桜林元夫・他…35
 精液の遊離アミノ酸と蛋白分解酵素について……………久住治男・他…45
 家兔胞胚の電子顕微鏡的研究……………西脇俊幸…50
 HMG (Humegon)・HCG 投与に依る排卵誘発法……………吉田俊彦・他…67
 男子不妊症の臨床統計的観察ならびにその追跡調査成績について……………小松洋輔・他…72
 ゲル濾過法による男子不妊症患者の精液線溶能の研究……………久住治男・他…80
 非配偶者間人工授精第二児に関する研究……………仁科進弘…87
 家兔胞胚の形態学的研究および DNA 合成について……………間壁さよ子…99
 第14回日本不妊学会総会議事録および抄録……………113
 日本不妊学会臨時理事会決議事項……………167
 第11回日本不妊学会北海道地方部会抄録……………168

CONTENTS

Chromosome Studies on Primary Sterility ..	<i>K. Ohama, T. Kadotani & T. Nakayama</i>	1
Effect of Vitamin on the Enzyme Level. I. Studies on the alteration of lactic dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), leucine aminopeptidase (LAP) and total acid phosphatase (TAP) activity and LDE isoenzymes in serum, prostate and testis of rats treated with Vitamin E.....	<i>T. Ishibe & H. Nihira</i>	8
Study on the Reproductive Function of Obese Female with a Special Reference to the Estrogen Metabolism	<i>S. Kawakami</i>	14
Oral Contraceptive Pills (SC-11800) Containing Ethynodiol Diacetate.....	<i>Y. Yagami, M. Nakanishi, Y. Onishi, M. Noguchi, S. Kuroki & S. Iwagaki</i>	26
Mechanism of Action of IUD.....	<i>M. Sakurabayashi, T. Mohri, T. Ohno & H. Takabatake</i>	35
Studies on the Proteolytic Enzymes and Free Amino Acids of Human Semen	<i>H. Hisazumi, K. Miyazaki & O. Nakamu</i>	45
Electron Microscopic Studies on the Rabbit Blastocysts.....	<i>T. Nishiwaki</i>	50
Ovulation Inductive Effect of HMG (Humegon)-HCG Therapy	<i>T. Yoshida, Y. Ito, Y. Sagara & I. Shibata</i>	67
Clinico-Statistical Observations and Follow-Up Studies on Male Infertility	<i>Y. Komatu, T. Tomoyoshi, K. Okada & H. Takayama</i>	72
Studies on the Fibrinolytic Activity of Semen in Patients with Sterility by GEL Filtration.....	<i>H. Hisazumi</i>	80
Studies on the Second AID Babies.....	<i>N. Nishina</i>	87
Morphological and Autoradiographical Studies on the Rabbit Blastocysts.....	<i>S. Makabe</i>	99

総会予告(第1回)

第15回日本不妊学会総会は下記のように開催の予定です。

開催期日 昭和45年9月25日(金)26日(土)

〔9月24日(木)役員会〕

開催会場 千葉市 千葉県文化会館

学 会 I 特別講演 家畜の受精卵移植について

農林省畜産試験場 杉江 佶 博士

II シンポジウム

1. 卵管不妊に関する諸問題

司会 東邦大 林 基之 教授

2. 男性不妊と副性器

司会 神戸大 石神 襄次 教授

III 一般講演

一般講演の申込規定については次回予告で発表致します。

第15回 日本不妊学会総会会長

百 瀬 剛 一

原発性不妊症の染色体学的研究

Chromosome Studies on Primary Sterility

広島大学医学部産科婦人科学教室 (主任 田淵 昭教授)

大 浜 紘 三 角 谷 哲 司 中 山 俊 彦
Kozo OHAMA Tetsuji KADOTANI Toshihiko NAKAYAMA

Dept. of Obst. & Gyn. Hiroshima, Univ. School of Med.

(Chairman: Prof. Dr. A. Tabuchi)

結婚後3年以上を経ても妊娠し得ない夫婦98組について染色体検査を行った。その結果7組の夫婦のうち妻側に4例、夫側に3例の染色体異常が見出された。

妻側の異常としては No. 1 染色体に不同 (46, XX, 1p-q) が認められたもの1例, No. 3 染色体に不同 (46, XX, 3p-q) が認められたもの2例, 45, X/46, XX のモザイクが認められたもの1例であった。夫側の異常としては47, XXY 2例と異常に長いY 1例であった。残る91組には染色体異常は見出されなかった。このような事実から、原発性不妊症患者については染色体学的検討を行うことが必要である。

I. 緒 言

不妊を訴える患者は多いがその原因が多岐にわたり、しかもその程度が千差万別であるためはつきりした原因を見極める事が困難な場合が多く、更に従来の臨床検査法では異常が認められない場合もしばしばである。例えば、配偶子の異常が不妊の原因と考えられる場合でも、異常の種類、程度により、①配偶子形成不全のものから、②受精が不能なもの、③受精は可能ではあるが臨床的には妊娠の徴候を示さない着床前、或いは着床後間もなく妊卵の死亡を来し、単に月経周期の変動として処置されてしまうものまであり、広範囲にわたつての考慮が必要である。

ところでこの分野における検査法は不完全で、男性側では精液を用い精液量、精子数、精子運動性、奇形精子発現率を観察し、女性側では基礎体温や子宮頸管粘液により排卵の状態を検査し、それに加え精子と子宮頸管粘液との適合検査 (Huhner test, Kurzrok test) 等が行われるにすぎないが、最近漸く精液内酵素、抗精子抗体等の研究が行われ次第に新知見が報告されはじめている。

染色体学的研究は1956年 Tjio & Levan²⁴⁾ によつて人類の染色体数が46と決定されて以後飛躍的な発展を遂げ、現在では臨床面に広く応用され必要欠くべからざる

検査の1つになった。性機能異常患者の染色体研究も最近盛んになり、原発性無月経患者については Jacobs et al¹⁷⁾, Philip et al¹⁹⁾, 佐藤²¹⁾, 岡田¹⁴⁾, 大浜等¹²⁾ の報告があり Turner 症候群 (45, X) をはじめ約40%に種々の染色体異常が認められ、無精子症患者では Klinefelter 症候群 (47, XXY) を筆頭に多くの異常が、更に Schmid²²⁾, Rawley et al²⁰⁾, Pergament & Kadotani¹⁷⁾, 松田等¹¹⁾ は習慣性流産患者において転座型異常、染色体切断、付随体付着等を 7.2%に認めている。現在迄原発性不妊症患者に関する系統的な染色体研究の報告は見られていないが、性機能異常患者の染色体異常に関する報告からも原発性不妊症に染色体異常が関与していることは十分考えられる。

以上の観点から我々は原発性不妊症夫婦について染色体学的検討を行い現在もなお続行中であるが、現在まで98組の夫婦についての分析を終えたのでその結果を報告する。

II. 対象および方法

結婚後3年を経過し、その間何ら避妊法を行わないにも拘らず妊娠し得ない夫婦で、出来る限り既往歴の聴取ならびに臨床検査を施行し、女性側には不妊の原因を認めない或いは断定し難い者を検索の対象とした。

表 1 原発性不妊症患者98組の調査にみられた染色体異常例

症例	性別	年齢	結婚 年数	染 色 体 異 常		診 断 お よ び 臨 床 所 見
				核 型	異 常	
1	♀	39	7	46, XX, 1p-q-	No. 1 染色体短小	子宮発育正常, B.B.T. 1~2相性, H.S.G. 正常, 頸管粘液正常, Huhner test 正常
2	♀	25	3	46, XX, 3p-q-	No. 3 染色体短小	子宮発育正常, B.B.T. 2相性, H.S.G. 正常, 頸管粘液正常, Huhner test 正常
3	♀	25	4	46, XX, 3p-q-	No. 3 染色体短小	子宮発育稍々不良, 過少月経, B.B.T. 2相性, H. S. G. 正常, 頸管粘液正常, 17-KS 5.1 mg/day 17-OHCS 2.5 mg/day, Estrogen 37.0 μ g/day
4	♀	27	5	45, X/46, XX	XO 型と XX 型のモザイク	Turner 症候群, 短軀, 子宮発育稍々不良, H.S.G. 正常 Estrogen 活性低下
5	♂	35	8	47, XXY	性染色体 1 個過剰	Klinefelter 症候群, 無精子症, 倭小睾丸, 睾丸生検で造精機能認めず
6	♂	35	7	47, XXY	性染色体 1 個過剰	Klinefelter 症候群, 無精子症, 右睾丸萎縮, 左停留睾丸, 睾丸生検で造精機能認めず
7	♂	31	3	46, XYq ⁺	長い Y	精液量, 精子数, 精子運動性いずれも正常

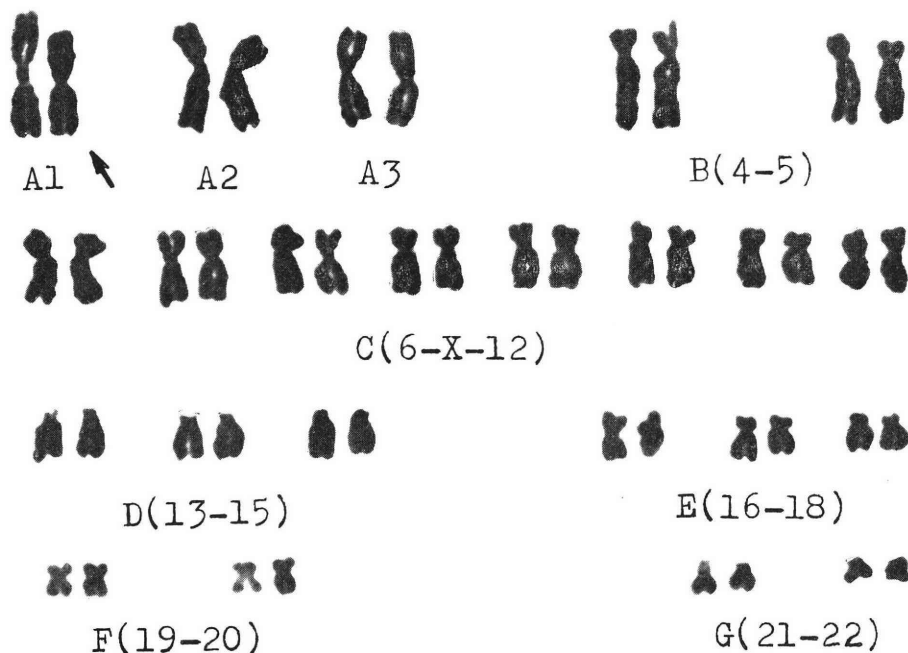


図 1 症例 1 の核型 (46, XX, 1p-q-)

染色体の検索は末梢血培養¹³⁾により標本を作製し, 良好な中期核板像を呈した20~50個の細胞の染色体数を数え, その中10~15個について顕微鏡 (×1000) 写真を撮り Denver 方式に従い染色体分析を行った. 染色体の異常が認められたものについては更に 100~150個の細胞について染色体数を検討し, 20~30個の核型分析を行った. 異常染色体についての検討には染色体の比較上の長さ (relative length...R.L.) と腕の長さの比 (arm ratio...a.R.) とを測定し, 染色体の番号ならびにその異

常の同定を行った. 尚核型の記載は Chicago 方式⁶⁾に従った.

III. 成 績

昭和42年1月より昭和43年9月迄に染色体分析を終了した夫婦98組 (196例) についての結婚年齢をみると女性性は17歳~34歳 (平均24.2歳), 男性性は20歳~36歳 (平均27.8歳), 夫婦の年齢差は -1歳 (女性が1歳年上) ~10歳 (平均 3.6歳), 結婚年数は 3年~15年 (平均5

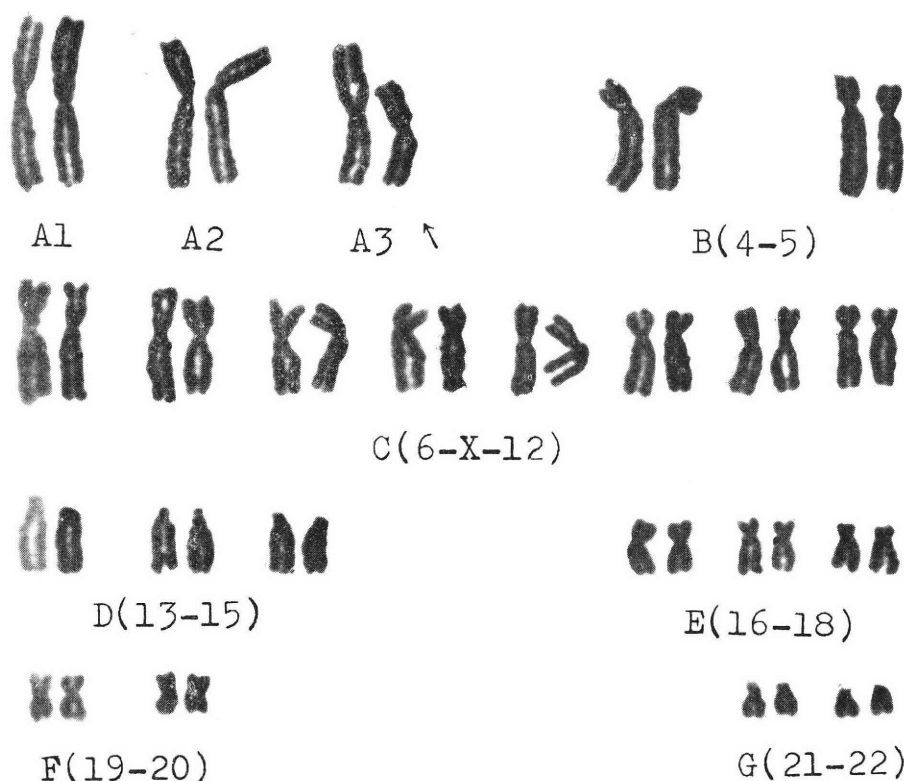


図2 症例2の核型 (46, XX, 3p-q)

年)であつた。

染色体検索の結果異常を認めた夫婦は表1に示す7組(7.1%)であつた。即ち女性側ではNo.1染色体の短小1例, No.3染色体の短小2例, 45, X/46, XX のモザイク型 Turner 症候群1例の計4例。男性側では47, XXY の Klinefelter 症候群2例, 長いY 1例の計3例であつた。

症例1. No.1染色体の相同染色体の1個が長腕, 短腕共に短く(R.L. 67, a.R. 1.1), No.3染色体(R.L. 65)に比しやや長く, 相同染色体の大きさの差は統計的処理により有意であつた($t > 0.01$) (図1)。

臨床所見は初経15歳で月経周期30~60日と不順で, 基礎体温は時として一相性を示すこともあるが多くの場合2相性であり, 子宮卵管造影では子宮の形態は正常で両側卵管に閉塞なく, 頸管粘液検査ならびに配偶者の精液検査も正常で Huhner test にも異常は認められなかつた。

症例2. No.3染色体の相同染色体の1個が長腕, 短腕共に短く(R.L. 56, a.R. 1.1), 相同染色体の大きさの差は統計的に有意であつた($t > 0.01$) (図2)。

患者は初経13歳で月経周期20~30日と不順ではあるが

基礎体温は常に2相性を示し, 子宮卵管造影でも卵管の閉塞を認めず, 頸管粘液検査, Huhner test 等は全て正常であつた。

症例3. 症例2と同様 No.3染色体の相同染色体の1個が長腕, 短腕共に短く(R.L. 58, a.R. 1.1), 相同染色体の大きさに有意の差が認められた($t > 0.01$)。

臨床的には子宮の發育はやや不良で過少月経が認められるが, 基礎体温は常に二相性で子宮卵管造影, 頸管粘液検査は異常なく, 尿中ホルモン定量を行つたが正常(17-KS 5.1mg/day, 17-OHCS 2.5mg/day, total Estrogen 37.0 μ g/day)であり, 不妊の原因は認められなかつた。

症例4. 口腔粘膜細胞の酢酸オルセイン押しつぶし法による検査の結果性染色質は14%で, 核型分析により45 X/46, XX のモザイクを認めた Turner 症候群である。分裂細胞100個について検討した結果染色体数45の細胞が39個, 染色体数46の細胞が53個, 残りの2個の細胞は染色体数44であつた。

初経14歳で, 時として月経不順を訴え治療を受けたこともあつたが最近では月経周期30日と常に順調で, 月経持続期間7日で量も正常であつた。内診により下鶏卵大の

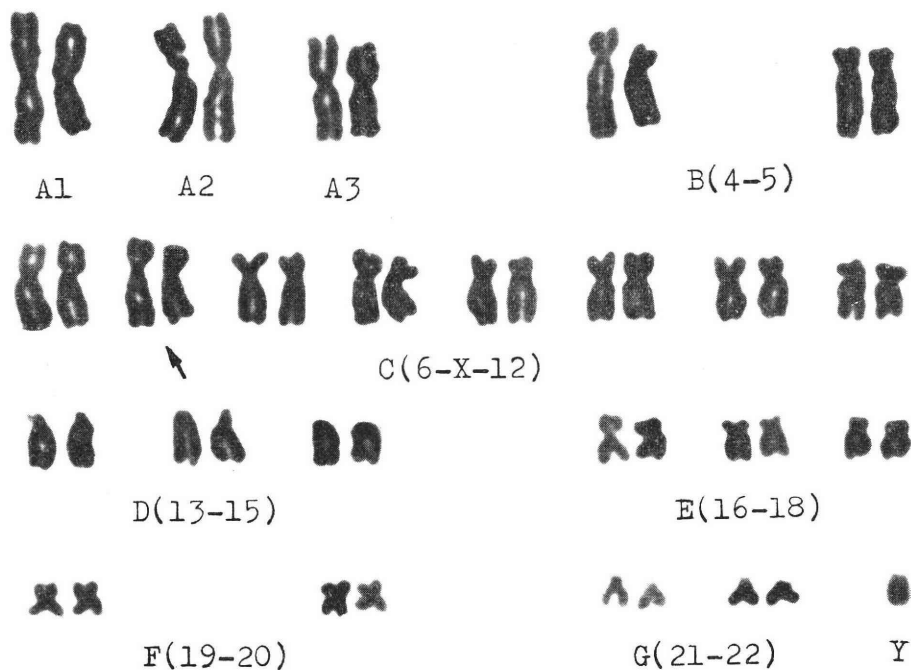
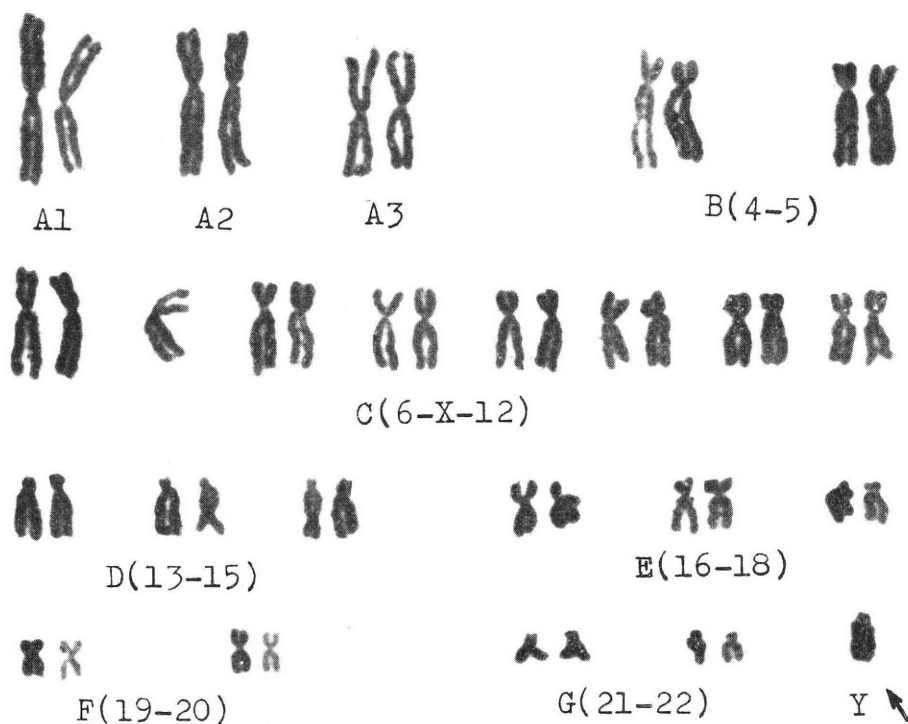


図3 症例5の核型 (47, XXY)

図4 症例7の核型 (46, XYq⁺)

子宮を触れ、膣脂膏検査では Estrogen 活性の低下が認められ子宮内膜の組織像もホルモンの不均衡を示す所見であった。子宮卵管造影では子宮、卵管の形態に異常なく卵管閉塞も認めなかった。しかし身長 138.5cm と短軀で胸廓は厚く桶状胸の形態を示し Turner 症候群に近い外見を呈した。配偶者の精液検査で精子減少症の傾向を認めたが、これを以って不妊の原因とする程度のもではなかった。

症例 5. 6. 核型 47 XXY の Klinefelter 症候群である(図 3)。症例 5 は結婚後 8 年、症例 6 は 7 年を経ても妊娠しないため夫婦共に当科に来院し、検査の結果女性側には何らの異常を認めなかったが男性側に無精子症が認められも口腔粘膜細胞による性染色質検査は陽性で染色体検索の結果 47, XXY であることが明らかにされた。

臨床的にはいずれも Klinefelter 症候群の所見を呈し、女性乳房、倭小睾丸が見られ睾丸生検でも造精機能はなく、現在泌尿器科で治療中であるが治療効果は全く認められていない。

症例 7. 長い Y (R.L. 29) を示した例で核型は図 4 に示す如くである。正常の場合 Y 染色体は No. 18 染色体より小さく、Y/G 比 (G 群染色体の長さに対する Y 染色体の長さの比) は 1.0~1.2 であるが、本症例の場合 No. 18 染色体 (R.L. 27) に比して大きく、10 個の細胞について Y/G 比を求めたところ平均 1.63 であった。

精液検査の結果は精液量、精子数、精子運動性、奇形出現率は正常範囲で、配偶者も基礎体温は二相性を示し子宮卵管造影、頸管粘液検査は正常で Huhner test にも異常は認めなかった。

IV. 考 按

症例 1, 2, 3 に見られた異常はすべて A 群染色体の相同染色体の 1 個が長腕、短腕共に短くなったものである。染色体の長さの異常を検するにあたっては、標本上における分裂細胞および染色体の拡がり状態、異常染色体の分裂細胞中での占める部位、染色体の収縮状態および染色状態を十分検討した上で測定する必要がある、これを怠れば正常染色体を異常染色体に或いは逆に異常染色体を正常染色体に誤って判定することがある。

性機能異常患者以外にも相同染色体の大きさが不同であった例の報告は多いが、性機能異常患者だけに限って見れば A 群染色体の長さの異常に関する Philip¹⁸⁾ の報告がある。Philip は 101 例の原発性無月経患者について染色体検査を行い、No. 1 染色体の相同染色体の 1 個が異常に長くなっている 1 例を認めた。この患者は二卵性双生児で、13~14 歳に第二性徴を認め 13~17 歳頃より

多毛症がおこり 20 歳に到るも初潮なく、卵巢は原始卵胞のみで发育卵胞、黄体はなく、ホルモン検査にて副腎皮質機能亢進症を認めたとを報告しているが、染色体異常と臨床所見との関連性については触れていない。Pergament et al¹⁷⁾ は同様の染色体異常を習慣性流産患者に認めているが、一方では No. 1 染色体の不同を示しながら全く異った臨床所見を呈した例を Patau et al¹⁶⁾ (oro-facial-digital syndrom の母、娘)、Yunis & Gorlin²⁶⁾ (顔に nevoid basal cell carcinomata, bifid ribs)、Cooper & Hernits²⁷⁾ (男性半陰陽) が報告している。しかしこれらの例についても染色体異常と臨床所見との関連性についての明確な分析がない。今後 A 群染色体の異常とこれら各種の異常との関連性を追求するためには、更に多数例の集積ならびに家系調査による検討が必要であろう。

Turner 症候群については数多くの報告があり、X 染色体の異常と臨床所見との関係もほぼ明らかにされている。Bahner¹²⁾ は Turner 症候群で正常分娩を行つた例を、Hoffenberg²⁵⁾、Stewart²⁸⁾ は正常月経が認められた例を報告しているが、多くの場合 Turner 症候群例には卵巢の形成は殆んど見られず、本症例の如く月経が正常に認められるのは極く稀である。

本症例では 45, X/46, XX のモザイクであったが、このようなモザイクを示す例においてはモザイクの比率や組織間モザイクの検査が必要である。正常な卵子と精子によつてできた受精卵の分割の初期に、何らかの機転によつて X 染色体の 1 個が欠損すると一つの娘細胞は XX となり、他方は XO となるが、45, X/46, XX のモザイク個体はこのようなしてできた二型の細胞がともに発生能力を有している場合に生ずる。従つて X 染色体の欠損が起る時期、場所が異なれば当然組織間におけるモザイクの比率も異なるのである。即ち、例え 45, X の細胞を認めてもその占める比率が非常に僅かであったり、末梢血で 45, X の出現率が高くても卵巢においては殆んど障害を示さない程度の比率であれば、卵巢の形成およびその機能発現は正常となるであろう。本症例は末梢血では 45, X の細胞は $\frac{39}{100}$ の割合であったが、卵巢については検索の機会が得られなかったためその比率は不明である。

Klinefelter 症候群は大体 $\frac{1}{800}$ の出現頻度と云われているが、性異常者だけに限るとその頻度は非常に高く、Makino¹⁰⁾ は表現型男性の性異常者 113 例について染色体検査を行い 49, XXXXY 1 例、48, XXXY 1 例、48, XXYY 1 例、46, XY/47, XXY 1 例、47, XXY 29 例計 33 例の Klinefelter 症候群を認めたと報告し、我々も無精子症患者 26 例中 4 例 (15%) に 47, XXY を認めた。この疾患は 1942 年 Klinefelter によつて体系づけられた

一連の症候群で、外見は男性であるが睾丸は小さく精子形成不全(無精子症)、女性乳房、か中 Gonadotropin (F.S.H.) 量の高値を示す 宦官症である。従つて男性不妊の原因として重視され、しかも治療により症状改善の期待が殆んどないため他の無精子症患者と区別して考えなければならない。また Klinefelter 症候群の約 7% は比較的高度の精神薄弱を伴っているともいわれ精神科領域とも関連性を有しているが、一般には単に無精子症患者或いは性器發育不全患者として治療を受けているのが現状である。かかる点から性器發育不全を伴う無精子症患者については必ず染色体検査を行う必要がある。

この様に種々な異常を伴う染色体の異常構成の発生原因は色々考えられるが、その中最も可能性の多いものは配偶子形成過程における性染色体の不分離であり、遺伝的なものでないことは遺伝学的に調査され明らかにされている。配偶子形成過程における染色体の不分離は両親の年令に関係あることが Down 症候群において明らかにされており、Klinefelter 症候群にもほぼ同様の傾向が見られるとの報告もあり、この問題は生理的あるいは機能的に追究されるべきものとして今後に残された重要な課題であろう。

Y 染色体は短腕の着糸点近くに男性決定因子を有しているがその他の遺伝子は殆んど不活性であると考えられている。即ち Y 染色体過剰例 (XYY 等) は反社会性、非行性、狂暴性などの異常性格を有してはいるが身体的には正常男性と変りなく、XXY 例と XXYY 例との間にも臨床的に差がない。

長い Y は Down 症候群、Klinefelter 症候群、無精子症¹⁵⁾、半陰陽、精神異常者等をはじめ種々の先天性疾患に認められているが、一定の表現型との関連性はなく正常男性にも見出されている。長い Y は男性家系を通して遺伝するが、Makino & Takagi⁹⁾ は長い Y が認められた 5 例の先天性疾患患者の家系調査において 6 例に長い Y を認めたがいずれも臨床的には健常であつたと報告している。

長い Y と判定する基準は研究者によつてまちまちであり、No. 18 染色体との比較、Y/G 比などが用いられているが Makino⁹⁾ は Y/F 比を測定し、対象(正常男性)の 11 例が 0.78~0.94 (平均 0.87) であつたのに対し異常例は 1.03~1.56 であり、Y/F 比 1.00 以上を以つて長い Y とすべきであるとしている。

この長い Y の発生機序は未だ明確にされておらず次の如き仮説が唱えられている。即ち①重複あるいは転座による染色質量の増加と②正常 Y 染色体の収縮不全である。Gripenberg⁴⁾ は長い Y に見られる二次狭窄は他の染色体の一部が Y 染色体に転座したために生じたのではな

かるうかとし、De la Chapelle³⁾ は長い Y 患者がしばしば Klinefelter 症候群の所見を呈すため X 染色体の一部 (genetic material) が染色体に転座したためであるとした。ところが性染色質は認められず X/Y 転座の直接的証明もなく、しかもこれらの家系に長い Y を持ちながら健常な例が認められるためこの転座説は否定された。Wennström & De la Chapelle²⁵⁾、Kikuchi & Sandberg⁸⁾ は ³H-Thymidin を用いての研究の結果 DNA 量には関係なく単に分裂時において正常 Y 染色体が長くなっているため(収縮不全)であるとしたが、³H-Thymidin を取り込む時期に関しては不明な点もあり現在ではこの説も完全なものとは云えない。

いずれにしても長い Y については未だ不明な点があり、これを異常と見なすか否かも今後に残された課題である。我々は本症例および習慣性流産患者に見られた長い Y 例について、生化学的な面より捉えるべく現在検討している。

緒言で述べた如く原発性無月経患者、習慣性流産患者には可成りの頻度で染色体異常が認められるが、原発性不妊症患者に関する系統的な染色体検討の報告が今迄にないため、如何なる異常が如何なる頻度で認められるか、更にはその異常が直接不妊と結びつくか否かは不明である。しかし異常染色体(又は染色体の過不足)により Gene の過剰あるいは欠損が生じ、そのために惹起される代謝障害が性腺機能に影響し、配偶子形成不全や不完全配偶子の形成を来すことは考えられる。かかる観点より尚多数例の原発性不妊症患者について染色体検査が行われ、染色体異常と不妊症との関連性について追究する必要がある。

V. 結 論

結婚後 3 年以上を経過し、その間何ら避妊を行わないにも拘らず妊娠せず、女性側に不妊の原因が認められない夫婦 98 組 (196 例) について末梢血培養により染色体検索を行い 7 組 (7.1%) に異常を認めた。

女性側では No. 1 染色体の相同染色体の 1 個の短小 (46, XX, 1 p-q-) 1 例、No. 3 染色体の相同染色体の 1 個の短小 (46, XX, 3 p-q-) 2 例、45, X/46, XX のモザイクを示した Turner 症候群 1 例の計 4 例であり、男性側は 47, XXY の Klinefelter 症候群 2 例、長い Y (46, XYq+) 1 例の計 3 例であつた。

本稿の要旨は第 8 回日本不妊学会中国、四国支部総会で発表した。

攷筆するに当り御指導及び御校閲を戴いた恩師田淵昭教授に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Bahner, F., Schwarz, G., Harnden, D. G., Jacobs, P. A., Hienz, H. A. and Walter, K.: *Lancet*, ii: 100(1960).
- 2) Cooper, H. and Hernits, R.: *Amer. J. hum. Genet.*, 15: 465(1963).
- 3) De la Chapelle, A., Hortling, H., Edgren, J. and Kääriäinen, R.: *Hereditas*, 50: 351(1963).
- 4) Gripenberg, U.: *Chromosoma*, 15: 618(1964).
- 5) Hoffenberg, R., Jackson, W. P. U. and Muller, W. H.: *Proc. nat. Acad. Sci.*, 45: 560(1959).
- 6) 石原隆昭: 人類遺伝学雑誌, 12: (2), 76(1967).
- 7) Jacobs, P. A., Harnden, D. G., Buckton, K. E., Court Brown, W. M., King, M. J., Mc Bride, J. A., MacGregor, T. N. and Maclean, N.: *Lancet*, i: 1183(1961).
- 8) Kikuchi, Y. and Sandberg, A. A.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 34: 795(1965).
- 9) Makino, S. and Takagi, N.: *Cytologia*, 30: (3) 274(1965).
- 10) Makino, S.: *Cytologia*, 31: (3) 349(1966).
- 11) 松田正二, 藤本征一郎, 佐々木本道, 池内達郎, 牧野佐二郎: 産と婦, 34: (7) 910(1967).
- 12) 大浜紘三, 角谷哲司: 広産婦誌, 7: (1) 52(1968).
- 13) 大浜紘三, 角谷哲司: 広産誌誌, 7: (2) 62(1968).
- 14) 岡田正俊: 日産婦誌, 20: (1) 10(1968).
- 15) 小野利彦, 阿部達生: 日本不妊学会雑誌, 12: (4) 42(1967).
- 16) Patau, K., Therman, E., Inhorn, S. L., Smith, D. W. and Ruess, A. L.: *Chromosoma*, 12: 573(1961).
- 17) Pergament, E., Kadotani, T. and Sato, H.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 27: 87(1968).
- 18) Philip, J., Frydenberg, O. and Sele, V.: *Cytogenetics*, 4: 329(1965).
- 19) Philip, J., Sele, V. and Trolle, D.: *Fertility & Sterility*, 16: 795(1965).
- 20) Rawley, P. T., Marshall, R. and Ellis, J. R.: *Ann. Hum. Genet.*, 27: 87(1963).
- 21) 佐藤秀生: 広産婦誌, 4: (2) 169(1965).
- 22) Schmid, W.: *Cytogenetics*, 1: 199(1962).
- 23) Stewart, J. S. S.: *Acta endocr.*, 33: 89(1960).
- 24) Tjio, J. H. and Levan, A.: *Hereditas*, 42: 1(1956).
- 25) Wennström, J. and De la Chapelle, A.: *Hereditas*, 50: 345(1963).
- 26) Yunis, J. J. and Gorlin, R.: *Chromosoma*, 14: 146(1963).

Chromosome studies on
primary sterilityKozo Ohama, Tetsuji Kadotani
and Toshihiko NakayamaFrom Department of Obstetrics and Gynecology,
Hiroshima University, School of Medicine
(Chairman: Prof. Dr. A. Tabuchi)

Chromosomal screening was made in 98 couples complaining of primary sterility defined as no pregnancy over three years after marriage. Among the 98 couples, four wives and three husbands derived from 7 couples showed chromosome abnormalities.

A wife showed a heterozygous condition of the No. 1 chromosome pair (46, XX, 1p-q-). Two wives were characterized by a heterozygous manifestation of chromosome no. 3 (46, XX, 3p-q-). A wife showed mosaicism of 45, X/46, XX constitution. There were two husbands showing an XXY constitution and one husband having an unusually long Y chromosome. The remaining 91 couples showed no visible chromosome abnormality.

As above fact, it is necessary to do the chromosome studies on primary sterility.

睪丸, 前立腺, 血清酵素活性に対する Vitamin の影響

Effect of Vitamin on the Enzyme Level

I Vitamin E のラット睪丸, 前立腺, 血清 Lactic Dehydrogenase, Alkaline Phosphatase, Leucine Aminopeptidase, Total Acid Phosphatase 活性および Lactic Dehydrogenase Isoenzymes に対する影響

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

石 部 知 行 仁 平 寛 巳

Tomoyuki ISHIBE Hiromi NIHIRA

Dept. of Urology, Hiroshima Univ. School of Med.

(Director: Prof. H. Nihira)

70日令 100g前後の Wistar 系雄ラット75匹を対照 (ゴマ油のみ), vitamin E 0.5mg 週3回, vitamin E 5mg 週3回皮下投与の3群に分ち, 隔週10週間にわたって血清, 睪丸, 前立腺の LDH, LDH isozymes, ALP, LAP, TAP 活性に対する vitamin E の影響を組織レベルで検討して次の成績を得た。

(1). 体重は vitamin E 投与により抑制されたが, 前立腺, 睪丸の比体重は逆に増加するものが多かった。(2). LDH は vitamin E 投与により血清では活性がやや増加したのに対し, 睪丸では逆に低下した。(3). LDH isozymes では vitamin E 少量投与によって睪丸 LDH-M の増加がみられ, 大量投与により逆に低下した。前立腺の LDH-M は大量の vitamin E によって低下したが, LDH-H の増加がみられた。睪丸および血清 LDH-H に対する vitamin E の影響は少なかった。(4). ALP 活性に対する vitamin E の影響は少ない。(5). vitamin E の大量投与により睪丸 LAP は増加したが, 前立腺の LAP は減少した。(6). vitamin E 大量投与によって睪丸 TAP 活性の増大がみられた。

緒 言

精細胞の発生とともに核の中における alkaline phosphatase (ALP と略す) および total acid phosphatase (TAP と略す) の活性が次第に低下することを Wolf などが組織化学的に明らかにし, Long などは glycogen がそれと平行して消失することを報告した。また精子の栄養源である fructose の代謝に ALP が関与することもよく知られている。

ある種 vitamin, 特に vitamin E の欠乏した場合附性腺の退化とともに精子形成の抑制が起ることが知られ, その原因として下垂体, 副腎皮質機能の抑制とともに直接的な栄養障害が考慮されてきた。また vitamin E 欠乏に際して睪丸の fructose 活性, クエン酸活性が低下することも知られている。性機能と vitamin E との関係については上述のごとく報告は多いが, なお不明の

点が少ない。著者らは vitamin E の睪丸に対する影響を組織レベルで酵素学的に検討したのでその成績を報告する。

実験方法

発育にともなう影響をできるだけ少なくする目的で, 鈴木にしたがって70日令 100g前後の Wistar 系雄ラット75匹を次の3群に分けた。

I. 対照群: ゴマ油 0.2ml の皮下投与を行ったもの (25匹)

II. ユベラ少量投与群: 0.5mg のユベラ (エーザイ) を週3回, 隔日皮下に投与したもの (25匹)

III. ユベラ大量投与群: 5mg のユベラ (エーザイ) を隔日皮下投与したもの (25匹)。

飼料としては日本 Clea CE-2 固形飼料を投与, 水と

ともに自由に摂取させた。動物は5匹当てケージに入れ比較的恒温、恒湿下に飼育した。実験開始後2, 4, 6, 8, 10週目に体重を測定した後、断頭致死せしめ前立腺、睪丸についてその重量を torsion balance で測定した後、血清とともに組織酵素活性を測定した。酵素活性の測定には lactic dehydrogenase(LDH)は Jatron の Kit を用い Wroblewski unit (以下 WU と略す) /g 湿重量または /ml で示し、LDH isoenzymes の測定は Wieme の 薄層寒天ゲル法でもって行った。TAP, ALP はいずれも石津の Kit を用い King-Armstrong unit(KAU) /g 湿重量または /ml で示し、LAP も石津の Kit を用いGoldberg-Ruttemberg unit (GRU) /g 湿重量または /ml でこれを示した。

成 績

I. 臓器重量

体重は対照に比しユベラ投与群でその増加が抑制され、大量投与群ではこの傾向がさらに著明であった。vitamin E の少量投与によって睪丸重量は対照に比しその減少を示すものが多かったが、大量投与群では対照と差を認めなかった。前立腺は加齢とともに対照はその比体重が減少したのに対し、ユベラ投与群ではいずれも増加した。

Table 1 Influence of Vit. E upon weight of the body, testis & prostate

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Body weight g	Group I	109.8	130.1	154.3	190.0	223.4
	Group II	114.2	137.2	148.6	165.2	196.5
	Group III	119.6	131.9	143.7	165.6	179.8
Testis x 10mg/g BW	Group I	1.02	1.05	0.97	1.04	1.07
	Group II	0.98	0.96	1.17	1.14	0.96
	Group III	1.04	1.11	1.10	1.08	1.10
Prostate mg/g BW	Group I	1.15	1.09	1.03	1.04	1.05
	Group II	1.32	1.06	1.29	1.34	1.27
	Group III	1.10	1.18	1.21	1.25	1.41

II. LDH 活性

血清では加齢とともに対照群は活性が低下した。しかしユベラ大量投与例ではやや高い活性を示した。睪丸 LDH 活性は加齢にともない活性の増加がみられたのに対し、ユベラ投与群では逆に活性の低下がみられた。前立腺では加齢に伴って対照は活性の増加を示したが、ユベラ投与にともなう変化ははっきりしなかった。

III. LDH isoenzymes

MおよびH型について検討したところ実験経過にとも

Table 2 Influence of Vit. E upon LDH activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis x 10 ³ WU	Group I	2.13	3.95	3.15	4.76	3.42
	Group II	4.02	2.03	2.82	2.49	2.94
	Group III	1.53	4.83	3.42	2.30	2.78
Prostate x 10 ³ WU	Group I	1.26	1.30	1.10	1.48	1.53
	Group II	0.95	1.15	1.44	1.39	1.37
	Group III	1.48	1.39	1.15	1.06	1.85
Serum x 10 ² WU	Group I	5.58	4.79	4.58	4.50	4.20
	Group II	6.38	6.70	4.10	6.10	5.55
	Group III	8.09	8.09	7.18	7.45	6.88

なって対照群血清はM型の減少がみられ、ユベラ投与による影響は明らかではなかった。睪丸では対照は加齢にともなってM型の占める割合の増加がみられたのに対し、大量のユベラによって逆に低下した。前立腺では血清の場合と同様加齢にともないいずれの実験群においてもその占める割合が下降したが、ユベラ大量投与群では71.5%から56%に減少をきたした。

Table 3 Influence of Vit. E upon LDH-M fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis %	Group I	10.1	9.9	11.0	11.3	12.0
	Group II	10.3	12.7	12.6	12.8	13.3
	Group III	11.9	11.6	11.9	10.9	10.6
Prostate %	Group I	75.8	75.2	70.0	70.2	66.8
	Group II	75.0	76.0	72.0	71.8	65.2
	Group III	71.5	72.5	65.5	59.5	56.0
Serum %	Group I	83.5	84.4	81.5	80.5	81.0
	Group II	85.2	83.5	80.5	83.0	83.5
	Group III	86.5	82.5	83.5	82.0	82.0

H型についてみると血清では加齢にともないその占める割合が増加し、ユベラ投与によりやや減少するものが多かった。睪丸では加齢によりその占める割合の増加がみられたが、ユベラ投与による影響は明らかではなかった。前立腺では一般に加齢にともない増加傾向を示すが、ユベラ大量投与群では7.6%から12.2%へと強い増加がみられた。

IV. ALP 活性

血清では対照を含め、いずれの群でも実験経過とともに活性の低下がみられ、ユベラ投与に伴う影響はみられなかった。睪丸、前立腺でも同様実験経過にともなって活性の低下がみられたが、ユベラ投与にともなう変化は

Table 4 Influence of Vit. E upon LDH-H fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis %	Group I	77.9	79.6	79.9	79.8	79.3
	Group II	78.8	75.0	75.2	75.8	79.6
	Group III	73.8	77.4	76.9	81.4	79.9
Prostate %	Group I	6.0	6.1	7.2	10.0	8.9
	Group II	6.5	6.4	8.5	8.9	8.2
	Group III	7.6	5.6	7.8	11.5	12.2
Serum %	Group I	6.0	3.5	4.2	7.5	7.0
	Group II	3.2	4.0	6.0	5.5	4.5
	Group III	4.0	4.8	5.2	5.5	6.2

Table 5 Influence of Vit. E upon ALP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis $\times 10^3$ KAU	Group I	1.10	1.06	0.71	0.75	0.70
	Group II	0.90	0.97	0.76	0.79	0.49
	Group III	1.25	1.48	0.79	0.63	0.62
Prostate $\times 10^3$ KAU	Group I	1.07	1.23	0.66	0.57	0.64
	Group II	0.79	0.95	0.77	0.83	0.58
	Group III	0.67	0.69	0.61	0.44	0.75
Serum $\times 10$ KAU	Group I	3.62	3.21	2.50	1.45	1.80
	Group II	3.78	3.58	2.19	1.68	1.45
	Group III	3.00	2.38	1.82	2.95	1.95

みられなかった。

V. LAP 活性

血清ではユベラの少量投与によりやや減少するものが多く、大量投与群では増加するものが多かった。睪丸の場合対照は実験経過とともに活性の低下を示し、ユベラ投与群も同様活性の低下がみられた。前立腺では発育とともに活性の低下を示し、ユベラ投与群でも活性の低下を示すものが多かった。

VI. TAP 活性

血清ではいずれの群でも活性の低下がみられたが、ユベラ少量投与群でその減少がさらに著明であった。睪丸では実験経過とともにいずれの群でも活性の増加がみられたが、ユベラ大量投与群では 0.9 から 1.59×10^3 KAU へと著明に増加した。前立腺では対照群が加齢とともに活性を増加したのに対し、ユベラ投与群では活性低下を示すものが多かった。

考 按

vitamin E は Evans などによって発見されたもので、動物の不妊を予防する vitamin として注目され

Table 6 Influence of Vit. E upon LAP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis $\times 10^3$ GRU	Group I	3.45	2.18	2.80	2.35	1.53
	Group II	3.96	2.52	2.10	2.76	1.40
	Group III	2.45	2.67	1.83	2.04	1.98
Prostate $\times 10^3$ GRU	Group I	1.66	2.20	1.68	1.60	1.38
	Group II	1.35	1.26	1.64	1.42	1.64
	Group III	1.78	1.44	0.96	1.16	0.78
Serum $\times 10^2$ GRU	Group I	3.24	3.00	3.60	4.05	3.54
	Group II	3.60	3.00	2.64	4.35	3.18
	Group III	5.04	3.84	4.02	3.06	4.98

Table 7 Influence of Vit. E upon TAP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis $\times 10^3$ KAU	Group I	0.70	0.95	0.93	0.97	0.89
	Group II	1.02	1.06	0.88	0.90	1.09
	Group III	0.90	1.21	1.16	1.66	1.59
Prostate $\times 10^2$ KAU	Group I	2.25	2.75	2.75	2.85	2.70
	Group II	1.80	2.25	2.10	2.10	1.65
	Group III	2.45	2.60	2.90	2.60	2.20
Serum $\times 10$ KAU	Group I	1.70	2.09	1.95	1.50	1.45
	Group II	1.97	1.80	1.75	1.20	1.15
	Group III	1.82	1.97	2.15	1.70	1.57

た。化学的には tocopherol を中心とした物質の総称で決して単一のものではないが、生体全組織における非特異的な抗酸化剤であるとともに下垂体、副腎皮質系とも密接な関係を有し、物質代謝上各種の酵素反応の調節に関与するものである。しかし臨床上の価値については上記動物実験の場合と異なりいまだ明確ではない。

臓器内 vitamin E を測定した Quaife によると睪丸は脾臓について多くの vitamin E を含む臓器であり、睪丸内脂肪が 1210mg/100g の vitamin E を含むのに対し、他の脂肪組織では 297~359mg/100g にすぎないことを明らかにした。年齢、栄養などによって臓器内 vitamin E 量はあるが睪丸内のそれは加齢とともに増加し、老年に入って再び減少するということは睪丸機能とも関係が大きいことを思わせる。このほか副腎皮質や下垂体に多いことも知られている。

Wistar 系ラットの成長発育に及ぼす vitamin E 過剰投与の影響について緒方などは体重では対照と大差を示さないが、睪丸は前半ではやや比体重が小さく、後半にいたって対照に比し重量増加が大であること、1カ月目より3カ月目には vitamin E 欠乏によって睪丸比

体重は逆に高いことを明らかにし、また下垂体副腎系、甲状腺の機能亢進像がみられるとした。山元は性ホルモンの vitamin E を加えた場合の影響について検討し、testosterone propionate (TP) に併用した場合精囊腺では相乗作用を認めたが、前立腺、睪丸では TP 単独と同程度であり、これに対し女性ホルモンに併用した場合睪丸、前立腺ともにその減少割合が抑制されるとし、佐原は vitamin E の睪丸、前立腺重量に対する影響はないが性ホルモンによる精囊腺、前立腺に対する影響が軽減されこゝとを明らかにした。雌ラットに対する vitamin E の影響について秦は発育促進作用のあることを明らかにし、vitamin E の少量投与によって尿中 17-KS 排泄の増加が、また大量では逆に低下するとした。このほか勝井、堀川、佐々木、Dinning などは vitamin E の発育促進作用を、逆に Bomskov、今村、正岡、米川、野田などは影響なしとし、Herbert は抑制するとした。このように発育に対する影響だけをみてもなお一定した成績は得られていない。ラット睪丸の成熟に伴う比体重の変化について鈴木は生後 60 日まではその増加が著明であるが、140 日令までほとんど変化しないと報告し、緒方などは大量の vitamin E 投与は睪丸比体重重量の低下をきたすのに対し、vitamin E 欠乏では逆に増加があるとした。著者らの場合実験に伴う体重の増加はいずれの場合でも著明であったが、vitamin E の大量投与を行なった場合増加割合が少量投与に比し抑制されて、緒方の成績に反し、勝井らの成績に一致した。睪丸の比体重重量は対照では鈴木のもののように明らかな変化を示さなかったが、vitamin E 過剰投与例ではやや増加がみられた。前立腺比体重重量は睪丸と同様 vitamin E 投与に伴って対照に比し大となった。

vitamin E の呼吸酵素系に対する作用については Nason、Morrison などの報告がある。LDH は解糖に関与する酵素で諸種の組織で測定され、発育の速やかな組織では活性の増大がみられると報告されてきた。鈴木によると睪丸発育に伴う変化は 50 日令以後 130 日令まではほとんど活性の変化はみられないとしたが、著者の場合わずかながら加齢に伴って活性の増大がみられた。また vitamin E の大量投与によって活性の低下がみられたが、これは女性ホルモンの投与により LDH 活性が低下するとした Samuels などの報告、すなわち睪丸内での酵素合成が抑制されるとした成績と一致するものである。また歳森らの睪丸造精能と succinic dehydrogenase ないし LDH 活性の間に密接な関係があるとした成績などからみて、vitamin E の大量は睪丸 LDH 活性に対し女性ホルモンと同様好ましくないといえ、大量投与によっても睪丸障害がみられなかったとした Demole の

成績、佐々木などがラット卵巣の機能を亢進させるとした成績に反する。これに対し血清および前立腺においては明らかな影響を認めなかった。

人間を含め組織細胞は 2 つの polypeptide 鎖の tetramer である LDH isoenzymes、すなわち H 型および M 型を有している。M 型は好気性解糖を行なう組織で増加するとされ、Allen、Richterlich などにより女性ホルモンによって前立腺および睪丸内でその占める割合が増加することが知られている。このほか Allen により睪丸の血行障害を招来して睪丸内 LDH isoenzymes のひとつが失われることが知られ、鈴木は動物が成熟に達する時期に好気性解糖がピークに達するとした。さらに血管毒である CdCl_2 投与による睪丸酵素活性の低下、M 型の占める割合の増大などが知られている。かかる点から今回の成績をみると、vitamin E の大量は睪丸組織呼吸に対し抑制的に作用するものと考えられる。佐々木はユベラの大量投与は生れる動物の予後からみて好ましくないとしているが、性腺、副性腺に対しても大量の vitamin E は不利に作用すると考えられる。

ALP は骨、腎などに多く存在するとともに雄性附属性腺にも広く分布し、Fructose 1 磷酸、Fructose 6 磷酸などの加水分解に関係し、また Huggins などによると ALP 活性と前立腺重量との間に関係があるといわれる。このほか甲状腺、副腎皮質機能と睪丸 ALP 活性との関係についても論じられ、これらが相互に関与することが明らかにされているが、vitamin E 投与に伴う変化については報告がない。睪丸における ALP は TAP などとともに季節によってもその量が異なり、発情期には精細胞中に増加することが Wislocki などによって報告され、これらはいずれも睪丸の燐代謝に関係するもので機能示標のひとつであるとされている。これに対し著者の成績は vitamin E 投与によって一定の変化を示さず、睪丸内燐代謝に対する影響がすくないといえる成績である。

LAP は oxopeptidase に属し臨床黄疸の鑑別、悪性腫瘍の早期診断などに用いられてきたが、睪丸での報告は少ない。精液についてのわれわれの検討によると無精子症群ではその他の群に比し活性が高く、LDH や TAP と逆の態度を示していた。今回の成績でも vitamin E の大量投与がその活性を低下させたことは、LAP が前立腺や睪丸の機能示標として役立つことを示すもので今後の検討が必要であると考えられる。

TAP は前立腺中に多く含まれ、男性ホルモンによってその活性の高まることが Mann、Kirk などにより報告されてきたし、男性ホルモンレベルと相関関係があることが知られている。今回の成績ではユベラの大量投与

により辜丸 TAP の増加がみられたのに対して前立腺では逆に低下しており, vitamin E は性腺あるいは副性腺に対して一定の影響を及ぼさないといえる。

結 語

70日令 100g 前後の Wistar 系ラット75匹を対照 (ゴマ油のみ), vitamin E 0.5mg 週3回, vitamin E 5 mg 週3回皮下投与の3群に分ち, 隔週10週間にわたって血清, 辜丸, 前立腺の LDH, LDH isoenzymes, ALP, LAP, TAP 活性に対する vitamin E の影響を組織レベルで検討して次の成績を得た。

1. 体重は vitamin E 投与により抑制されたが, 前立腺, 辜丸の比体重は逆に増加するものが多かった。
2. LDH は vitamin E 投与により血清では活性がやや増加したのに対し, 辜丸では逆に低下した。
3. LDH isoenzymes では vitamin E 少量投与によって辜丸 LDH-M の増加がみられ, 大量投与により逆に低下した。前立腺の LDH-M は大量の vitamin E によって低下したが, LDH-H の増加がみられた。辜丸および血清 LDH-H に対する vitamin E の影響は少なかった。
4. ALP 活性に対する vitamin E の影響は少ない。
5. vitamin E の大量投与により辜丸 LAP は増加したが, 前立腺の LAP は減少した。
6. vitamin E 大量投与によって辜丸 TAP 活性の増大がみられた。

文 献

- Allen, J. M.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 94: 937 (1961).
 Bomskov, C.: Arch. Exp. Pathol. Pharmac., 190: 627(1938).
 Demole, V.: Z. Vitaminforsch., 8: 338(1939).
 Dinning, J. S.: J. Biol. Chem., 212: 735(1955).
 Evans, H. M. & K. S. Bishop: J. A. M. A., 81: 889(1923).
 泰良磨: 日産婦会誌, 18: 825(1966).
 Herbert, J. W. & A. F. Morgan: 品川孝雄, 壬生谷文平: ビタミン, 15: 455(1958)より引用。
 堀川真澄: 医学研究, 28: 423(1958).
 Huggins, C. & P. S. Russel: Endocrinology, 39: 1(1946).
 今村嘉九二: 愛知医会誌, 37: 1(1930).
 勝井五一郎, 飯間孝: ビタミン, 12: 518(1957).
 Kirk, J. E.: J. Clin. Endocrinol., 12: 338(1952).
 Kline, I. T. & R. I. Dorfman: Endocrinology, 48: 34(1951).
 Long, M. E. & E. T. Engle: Ann. N. Y. Acad. Sci., 55: 619(1952).
 Mann, T.: The Biochemistry of semen and of

the male reproductive tract. Methuen & Co., London (1964).

正岡旭: 岡山医会誌, 44: 1187(1932).

森下宗司: ビタミンE概説, 臨婦産, 16: 901(1962).

Morrison, M., R. Grawford & E. Stoz: Biochem. Biophys. Acta, 22: 579(1956).

Nason, A. & I. R. Lehman: Science, 122: 19 (1955).

野田律夫: 日婦会誌, 37: 142(1942).

緒方知三郎, 金子仁他: 日病会誌, 55: 98(1966).

Quaife, M. I. & D. M. Yu: J. Biol. Chem., 180: 263(1949).

Reichterlich

佐原金吾: 日産婦会誌, 18: 1037(1966).

Samuels, L. T.: Coll. on Endocrinology, Vol. 16: 211, Ciba Found., Churchill, London(1967).

佐々木光司: 日不妊会誌, 5: 228(1960).

佐々木光司: 日不妊会誌, 5: 402(1960).

鈴木善祐: 医学と生物学, 17: 98(1950).

鈴木善祐: 内分泌のつどい, 18: 101, 協同医書, 東京(1956).

歳森康夫, 鈴木善祐: 医学と生物学, 33: 289(1954).

Wolf, A., E. A. Kawat & W. Newman: Amer. J. Path., 19: 423(1943).

山元清一, 森下宗司: 日産婦会誌, 12: 743(1960).

米川義郎: 医学研究, 12: 183(1938).

Effect of Vitamin on the Enzyme Level

1. Studies on the alteration of lactic dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), leucine aminopeptidase (LAP) and total acid phosphatase (TAP) activity and LDH isoenzymes in serum, prostate and testis of rats treated with vitamin E.

Tomoyuki Ishibe and Hiromi Nihira

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
 (Director: Prof. H. Nihira)

Seventy-five Wistar strain male rats, 70 days old and weighing 100 g or so, were divided into 3 groups; control fed on sesame oil only and 2 others receiving 0.5 and 5.0 mg of vitamin E, respectively, subcutaneously three time a week. Studies were made on these groups of animals at a tissue level for the effects of vitamin E on the activity of LDH, ALP, LAP and TAP and LDH isoenzymes in the serum and tissue homogenate of the prostate and testis at a week intervals over a 10 week period. The results thus obtained are summarised as follows.

1. The weight gain was inhibited by the

administration of vitamin E. The ratio of the weight of the prostate and of the testis to body weight was increased in many instances on the vitamin E.

2. With the administration of vitamin E the LDH activity in the serum was found somewhat to increase, while the activity in the testis conversely was reduced.

3. As for LDH isoenzymes, LDH-M fraction in the testis was found increase with a smaller dose of vitamin E and conversely decrease at a larger dosage. In the prostatic gland LDH-M

fraction was reduced and LDH-H fraction increased on the larger dose. The medication of vitamin E had little influence on the LDH-H fraction both in the testis and serum.

4. The ALP activity was slightly affected by the administration of vitamin E.

5. With the larger dose of vitamin E the LAP activity was found augmented in the testis and diminished in the prostate.

6. The use of vitamin E in the larger dose was associated with an increased TAP activity in the testis.

肥満婦人の生殖機能及びその Estrogen 代謝に関する研究

Study on the Reproductive Function of Obese Female
with a Special Reference to the Estrogen Metabolism

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室（主任教授 野嶽幸雄）

河 上 征 治

Seiji KAWAKAMI

Dept. of Obst. & Gynec. School of Med. Keio Univ. Tokyo

(Director: Prof. Y. Notake)

女性の体重変動は諸病理学的考察はもとより産婦人科的に性機能との相関の解明と対策を講じねばならない。著者は女性における体重変動と生殖機能との臨床的考察と肥満度別の estrogen 代謝の実験を行ない、一方標準体を20%以上増減した無排卵症例については排卵誘発の目的で weight-control を試み有効であったので以下報告する。

- 1) 標準体、るいそうに比し肥満体では月経異常（稀発過少，無月経）が高率に存在する。
- 2) 肥満症は当外来患者の 5.6%，るいそうは6.0%を示し，特に肥満の契機としては分娩等の性ホルモン環境の変動を境としている。
- 3) 尿中 estrogen 排泄は肥満症では低値を示し，同症例は体重減少により増加の傾向を示す。
- 4) estradiol-17 β -4-¹⁴C の尿中排泄は肥満体ではるいそう，標準体に比し遅延し，脂肪組織中に蓄積を認めた。尿中 estrogen 分画にて肥満体では estrone の増加と estriol の減少を示した。
- 5) 肥満を伴う無排卵症は体重減少が有効な治療法である。

結 論

肥満とるいそうは時に重篤な病的状態を反映するのみならず人の生涯を通しての健康管理上には各科共通の大きな課題となっている。従来婦人科領域では体重変動と性機能について欧米におけるほど本邦においては関心が寄せられなかった。しかし女性の体重の増加や減少が初潮，妊娠，分娩，中絶，流産，閉経等性ホルモン環境の変動を契機として起因する印象が強くもたれるため漠然と内分泌疾患との相関が示唆されてはいるがその成因についての究明は殆んど行われていない。

临床上肥満体では無排卵症例が標準体，るいそう婦人に比して高率であるという事実は否定できず，また体重減少（例えば断食，Anorexia nervosa 等）により排卵が停止する症例も経験するが体重の増加に伴い再び排卵機能の回復をみることが多い。この様に体重変動が女性生

殖機能に与える影響の大きいことが充分に推定されることから著者は当大学病院及関連地方病院産婦人科患者をを対象とし，肥満度別にその性機能の実態と体重変動に於ける性ホルモンの動態を追求するため以下の検討を行った。

- (1) 地域・年令別婦人科外来患者の肥満度と月経，BBT。
- (2) 肥満度別尿中 Estrogen, gonadotrophin, 17-KS, 17-OHCS, 血中 Cholesterol, BMR の相関および体重変動前後の動態。
- (3) 肥満度別尿中 Estradiol-17 β -4-¹⁴C の排泄，分画値および脂肪組織中の蓄積についての実験的考察。
- (4) 肥満症無排卵 102例を対象とし食欲抑制剤，BMR 亢進剤，脱コレステロール剤投与による体重減少療法と排卵誘発効果の検討

研究成績

I. 女性体重変動における臨床統計成績

A) 調査対象および方法

1967年6月～1968年5月の慶応大学病院産婦人科外来患者（東京都在往者）1000名および公立岩瀬病院外来患者（福島県在住者）815名を対象に年令・地域別肥満度、女性不妊症の肥満度、特に無排卵との相関、体重変動の契機について統計的観察を行った。対象中妊娠12週以上、慢性消耗性疾患、悪液質患者は除外し、体重は下着一枚とし、100g単位で測定した。標準体重の決定法は第1表の如く身長との balance において算出する種々な方法がある。著者は広く臨床的に用いられている松木氏の身長別性別標準体重表を参考として女性肥満度表（第2表）を作成した。肥満度算出法は第3表の計算に従って次の5群に分類し以下本文中の記載はこれによる。

第1表 標準体重

- Broca の体重 = (身長 cm - 100) kg
日本人向変法
 - 身長 165 cm ↑ 男女別無 = (身長 cm - 110) kg
身長 165 cm ↓ 男 = (身長 cm - 105) kg
女 = (身長 cm - 100) kg
 - 身長, 男女別無 = (身長 cm - 100) × 0.9 kg
- Oeder の体重 = 2 × (頭頂 - 恥骨結合) - 100
- 厚生省発表の年齢, 性, 身長別平均体重表
- 松木氏の日本人標準体重表
- その他

- 肥満症 (肥満度 + 20% 以上)
- 肥満体 (肥満度 + 10% 以上 + 20% 未満)
- 標準体 (肥満度 ± 10% 未満)
- 不足体重体 (肥満度 - 10% 以上 - 20% 未満)
- るいそう (肥満度 - 20% 以上)

(肥満度%の小数第2位以下切捨)

B) 婦人科外来患者の肥満度

当大学病院および公立岩瀬病院の年令別肥満度は第4表, 第5表に示される結果を得た。婦人科外来という特殊な環境の集団であるが女性肥満度の傾向がうかがわれる。全例の平均では標準体52.9%, 不足体重体22.5%, るいそう 6.1%, 肥満体12.4%, 肥満症 5.9%でさらに地域別にみても総平均では差が認められない。地域別年令別に観察すると都会では標準体は20代60.9%30代53.4%を示し体重と身長の balance がとれている婦人が高率で肥満体は40代, 50代に他の年代より10%多い。るいそうは各年代とも差を示さない。地方では10代後半, 40

第2表 女性の身長別肥満度表

← (肥満体) →		← (標準体) →		← (不足体重体) →	
← (肥満症) →		身長 cm	標準体重 kg		(るいそう) →
59.6	54.6	148	49.7	44.8	39.9
60.1	55.0	149	50.1	45.1	40.1
60.5	55.4	150	50.5	45.5	40.5
61.0	55.9	151	51.0	45.9	40.9
61.5	56.4	152	51.5	46.4	41.4
62.4	57.1	153	52.0	46.9	41.9
62.9	57.6	154	52.5	47.4	42.4
63.6	58.1	155	53.0	47.9	42.9
64.1	58.6	156	53.5	48.4	43.4
64.9	59.2	157	54.1	49.0	43.6
65.5	59.8	158	54.7	49.4	43.9
66.3	60.8	159	55.3	49.8	44.3
66.9	61.4	160	55.9	50.4	44.9
67.7	62.1	161	56.5	50.9	45.3
68.5	62.8	162	57.1	51.4	45.7
69.1	63.4	163	57.7	52.0	46.3
69.9	64.1	164	58.3	52.5	46.7
70.5	64.7	165	58.9	53.1	47.3
71.4	65.5	166	59.6	53.7	47.8
72.3	66.3	167	60.3	54.3	48.3
73.2	67.1	168	61.0	54.9	48.7

(松木氏の標準体重表より作成)

第3表
肥満度

$$\text{肥満度} = \frac{\text{実在体重} - \text{標準体重}}{\text{標準体重}} \times 100(\%)$$



() 内は当科42年度のデータ

代以上に肥満の傾向がみられ30代に標準体が58.9%と高率であり、るいそうは各年代とも差を認めない。

C) 不妊女性の肥満度

女性肥満度と生殖機能の相関について検討する前段階として統計的に肥満体、やせ婦人の排卵状態を標準体と比較してみた。20代, 30代の年令層(生殖年令)全体の肥満度と不妊症患者のうち排卵のある婦人と無排卵婦人とに分類して調査した。その結果(第6表)に示す如く不妊症のうち排卵のある婦人と全外来患者を比較するとその肥満度分布に差が認められない。しかし無排卵婦人の

第4表 一東京都一 一般婦人科外来患者の肥満度 (慶応病院)

(42年7月~10月)

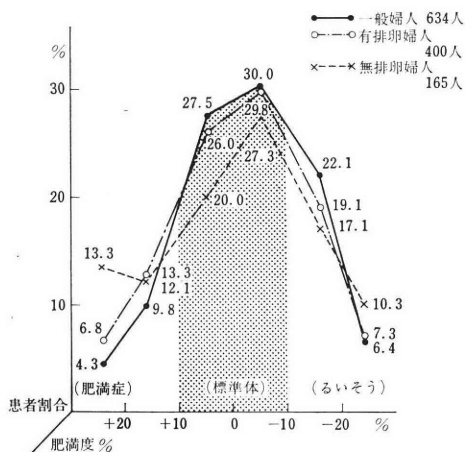
年代 実数	肥満度	+20%以上 (肥満症)	+10%以上 20%未満	±10%未満 (標準体)	-10%以上 -20%未満	-20%以上 (るいそう)
20代未満 34人		2(5.9%)	4(11.8%)	18(52.9%)	8(23.5%)	2(5.9%)
20代 338		13(3.8)	30(8.9)	206(60.9)	68(20.1)	21(6.2)
30代 292		14(4.8)	32(11.0)	156(53.4)	71(24.3)	19(6.5)
40代 176		13(7.4)	27(15.3)	84(47.7)	43(24.4)	9(5.1)
50代 114		6(5.3)	18(15.8)	55(48.2)	28(24.6)	7(6.2)
60代以上 46		3(6.5)	7(15.2)	21(45.7)	11(23.9)	4(8.7)
全年齢計 1,000		51(5.6%)	118(13%)	540(51.5%)	229(23.5%)	62(6.4%)

第5表 一地方一 婦人科外来患者の肥満度 (公立岩瀬病院)

42年7月~42年12月

年代 実数	肥満度	+20%以上 (肥満症)	+10%以上 20%未満	±10%未満 (標準体)	-10%以上 -20%未満	-20%以上 (るいそう)
20代未満 30人		4(13.3%)	3(10%)	12(40.0%)	8(26.6%)	3(10.0%)
20代 230		9(4.0%)	28(12.2%)	121(52.2%)	59(25.5%)	13(5.5%)
30代 224		10(4.4%)	24(10.7%)	132(58.9%)	46(20.5%)	12(5.4%)
40代 194		13(6.7%)	27(13.9%)	110(56.6%)	30(15.4%)	14(7.2%)
50代 94		7(7.4%)	12(12.7%)	53(57.4%)	18(19.1%)	4(4.3%)
60代 45		9(20.0%)	2(4.4%)	20(44.4%)	11(24.4%)	3(6.7%)
計 815		52(6.3%)	96(11.9%)	448(54.4%)	172(21.5%)	49(5.9%)

第6表



第7表

婦人科外来患者の肥満度と月経、B.B.T状態 (20才~39才)

月経	肥満症 73例	標準体 500例	るいそう 85例
1 整	32 (43.8%)	351 (70.2%)	52 (61.2%)
2 無月経	12 (16.4%)	41 (8.2%)	9 (10.6%)
3 稀発(過少)	21 (28.7%)	35 (7.0%)	10 (11.8%)
4 頻発(過多)	24 (32.9%)	29 (5.8%)	10 (11.8%)
5 全く不整	24 (32.9%)	34 (6.8%)	5 (5.9%)
B.B.T.			
1 2相性	29 (39.7%)	342 (68.4%)	47 (55.3%)
2 不定2相	6 (8.2%)	64 (12.8%)	11 (12.9%)
3 1相性	38 (52.1%)	132 (26.4%)	27 (31.8%)

肥満度分布は両極端(肥満症, るいそう)の頻度が高率で, 標準体は全体の47%と減少している。特に無排卵婦人に13.3%と高率の肥満症がみられた。

D) 肥満症と月経, BBT.

生殖年齢婦人の月経, BBT 状態を調査した結果が第7表である。肥満症73名, 標準体 500名, るいそう85名について月経状態を質問形式, BBT を4カ月以上の記載のもとに判定した。肥満症では月経異常を56.2%に訴

え特に稀発過少, 無月経と経血量の減少が特徴的である。

BBT については肥満症に52.1%の一相性を確認した。一方るいそうでは月経は60%以上が整, BBT では約55.3%が二相性を示している。特に肥満後月経異常を訴えた症例が多く, るいそうにおいては元来やせていたたという症例がほとんどで体重減少後に月経異常を訴えた例は少なかった。

E) 女性体重変動の契機

肥った, やせたとの訴えにつきいかなる契機が考慮されるかという質問に対し得た解答が第8表である。肥満

に関しては産婦人科に関連する history を挙げた症例が 61.4%にある。その内容として過半数に初潮、妊娠、分娩、流産、中絶、月経異常、附属器切除、子宮全剝術後等性ホルモン環境の変動時を境としていることは興味深い。次にやせに関してはその53%が不明、子供の時から等で、肥満に比して積極的な解答が得られず、産婦人科に関連した契機は29%と少ない。

第 8 表 肥満及るいさうの契機歳(20歳～39歳)

	(肥満型)	(るいさう)
分娩後	15	9
流産中絶後	9	6
月経異常後	7	3
婦人科手術	6	2
初潮後	6	5
内科疾患後	4	6
外科手術後	3	2
生来	3	10
不明	14	27
その他	6	15
(スポーツ中止後、退職 結婚後、秋になると etc)		(断食、食欲不振、やせ 薬、神経衰弱後、etc)
計 73名		計 85名

II. 女性体重変動における性ホルモンの動態

A) 検査対象および方法

1967年6月～1968年12月の当科ホルモン外来患者57名を対象に肥満度別(肥満症37名、標準体10名、るいさう10名)に尿中 total estrogen, gonadotrophin, 17-KS, 17-OHCS, B.M.R, 血中 cholesterol について測定した。特に肥満度20%以上を示す91例の肥満症、無排卵症例のうち本稿IVに後述する治療にて10%以上体重減少を示し上記の諸検査が完全に follow-up 可能だった37例については体重減少前後の性ホルモンの動態について検討した。

検査方法は無月経患者、無排卵周期患者では任意の日から24時間尿を持参させ次の方法で測定した。

estrogen→Brown-神戸川法

gonadotropin→カオリン吸着子宮重量法

(Brandy bury-松島変法)

17-KS, →Drektor-神戸川変法

17-OHCS, →Glenn Nelson-神戸川変法

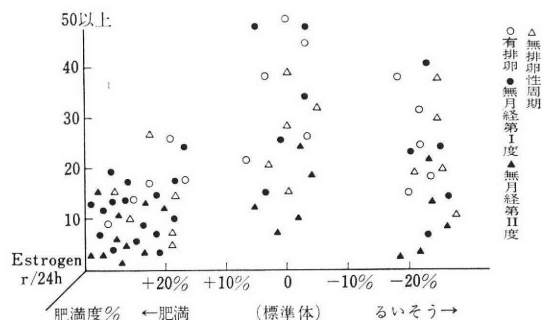
B.M.R, →Knipping 法

B) 体重変動と尿中 estrogen 排泄値の変化

(第9-1表)に示す如く肥満症例では有排卵、無排卵総じて尿中 total estrogen 排泄は低下を示している。標準体、るいさう間に有意差を認めないが無月経第II度

症例では無月経I度、無排卵周期症例に比して肥満に関係なく低値を示している。次に肥満症無排卵症例に於いて(第9-2表)に示す如く体重減少後明らかに estrogen 尿中排泄が増加を示した例が37例中17例にみられた。体重減少療法により estrogen 排泄増加を示した17例の肥満無排卵症例のうち月経様出血到来9例、排卵誘発成功11例を経験した。

第 9-1 表



第 9-2 表 体重変動と尿中 Estrogen 排泄変化

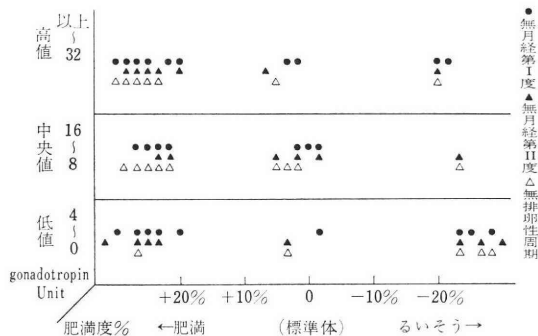
無排卵分類	無月経I度 H.M.G 反応		II度 10例 H.M.G 反応		無排卵性 周期 11例		計 37例	
	8	0	4	0	5	1	10	27
体重減少結果	8	0	4	0	5	1	10	27
尿中 Estrogen 増加した	2	0	0	1	1	1	4	4
減少	6	2	2	3	4	4	17	17
大差なし	6	1	1	0	4	4	10	10
B.B.T. 排卵 月経変化	6	1	1	0	4	4	10	10
変化あり	1	2	2	0	4	4	10	10
変化なし	9	3	3	4	4	4	17	17
計	16	10	10	10	11	11	37	37
増加	45.9%							
減少	43.8%							
大差なし	10.8%							

C) 体重変動と尿中 gonadotropin 値

無排卵の肥満度別症例に於いて不特定日の尿中 gonadotropin を測定すると(第10-1表)の如く標準体には8～16単位の値を示す症例が約50%以上含まれているが肥満では中央値を逸脱して高値(32単位以上)と低値(4単位以下)を示す例が37例中26例(70.2%)に存在する。るいさうでは低値を示す症例が60.0%にみられる。

一方体重減少後の gonadotropin 排泄値については(第10-2表)の如くその62.2%が変動を示していない。estrogen の動きと gonadotropin 値のそれとは理論的に Feed-back の相関が考えられるわけであるが体重減少により estrogen の尿中排泄増加に対し gonadotropin 値は相関ある変動を示していない。(第9-1表, 10-1表)において肥満症で尿中 estrogen 低値の20例中同時に gonadotropin 値高単位を示した症例が14例(70%)あったが、これらのグループの中で体重減少後 estrogen 排泄増加した17例中同時に gonadotropin 値の低下を認め得た症例は5例である。

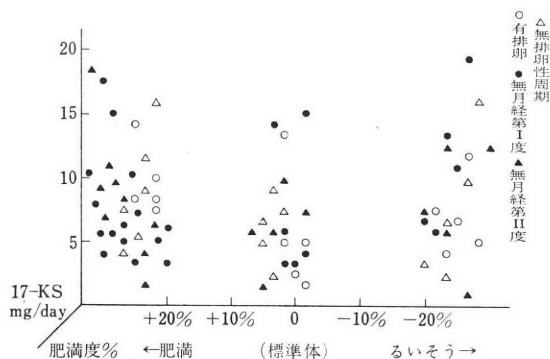
第 10-1 表



第 10-2 表 体重変動と尿中 Gonad 値

無排卵分類 体重減少結果	無月経 I 度 16例	II 度 10例 H.M.G 反応		無排卵性周期 11例	計 37例	傾向 %
		⊕	⊖			
gonad. 増加	3	2	1	3	24.3	傾向を 認めず
減少	2	0	1	2	13.5	
大差なし	11	4	2	5	62.2	

第 11-1 表



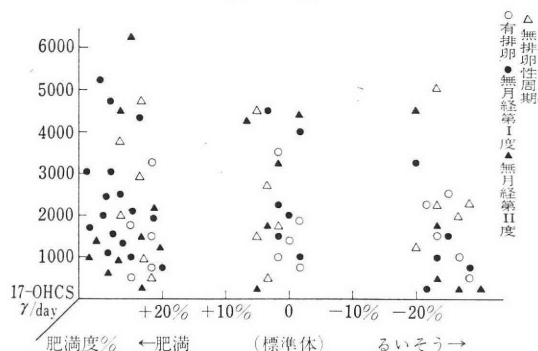
第 11-2 表 体重変動と 17-KS, 17-OHCS 値

無排卵分類 体重減少結果	無月経 I 度 16例	II 度 10例 H.M.G 反応		無排卵性周期 11例	計 37例	傾向 %
		⊕	⊖			
17-K.S. 増加	1	0	1	2	10.8	8.1%
減少	2	0	1	1	10.8	
不変	13	6	2	8	78.4	
17-OHCS 増加	1	1	0	1	8.1%	32.5%
減少	5	2	2	3	32.5%	
不変	9	3	2	6	59.5%	

D) 体重変動と 17-KS, 17-OHCS

17-KS値は(第11-1表)の如く肥満度別に差を認め得ない。17-OHCS(第12表)については標準体, るいそうに比較して肥満症では37例中6例に高値を示し, るいそうではやや低値を示す傾向にある。無排卵例では17-KS, 17-OHCS, 共に高値を示す症例は肥満症37例中4

第 12 表

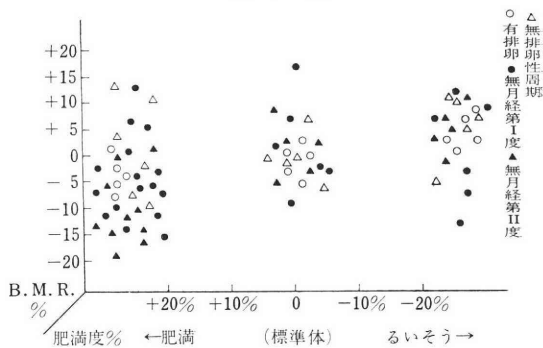


例, 標準体3例, るいそう3例で無排卵肥満症と Hyperandrogenic Type との関連性はみられない。肥満治療前後の測定値につき±20%以上の増減を有意の変動値と判定すると17-KS については有意の変動を認め得ない。17-OHCS に於て体重減少後有意の低下を示したものが37例中12例(32.5%)にみられた。(11-2表参照)

E) 体重変動と BMR, 血中 cholesterol 値

(第13-1, 13-2表)に示す如く BMR-10%以下のものが37例中13例(35.1%)にみられた。しかし臨床的に粘液水腫を合併した症例はない。

第 13-1 表



第 13-2 表 体重変動と BMR 値

無排卵分類 体重減少結果	無月経 I 度 16例	II 度 10例 H.M.G 反応		無排卵性周期 11例	計 37例	傾向 %
		+	-			
B.M.R. 増加	5	4	3	3	32.4%	32.4%
減少	1	0	1	1	5.4%	
不変	10	6	5	5	62.2%	

I¹³¹ uptake, PBI にて明らかに甲状腺機能低下と判定された症例は1例のみである。体重減少による BMR 値については37例中21例(62.2%)が不変であり正常値範囲内で増加を示した例が37例中12例(32.4%)ある。

空腹時血中 cholesterol 値は肥満症無排卵例の約71%

に 200mg/dl 以上示す例を認めた.

内訳は 300mg/dl 以上13例, 250mg/dl 以上24例, 200mg/dl 以上27例, 200mg/dl 未満は27例で計91例の平均は 248mg/dl であった. 体重減少により91例中55例 (61.0%) が治療前 cholesterol 値の20%以上の低下を示した.

III. 肥満度別 Estrogen 代謝についての実験的検討

A) 実験対象および方法

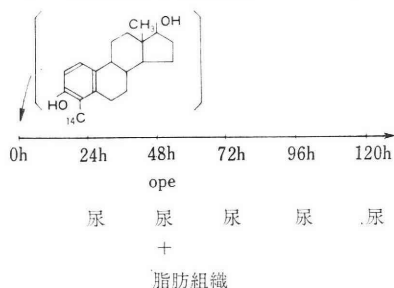
当科術前患者 8 例を対象とし肥満度別 (肥満症 4 例, 標準体, るいそう各 2 例) に estradiol- 17β -4- ^{14}C , 0.0045 mc を筋注しその尿中排泄経過及脂肪組織への蓄積の有無を liquid scintillation counter により測定した. (第 14, 15 表参照)

第 14 表

実験方法 (肥満婦人の Estrogen 代謝)

● 開腹術前婦人	肥満 婦人	4 例
	標準体	2 例
	るいそう	2 例

● estradiol-4- C 0.0045mc I.M. inj



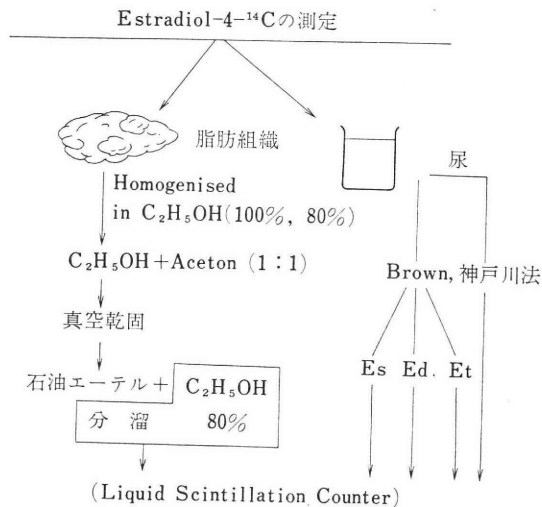
● 各尿 } estrogen Ext→Liquid Scintillation Count
脂肪組織 }

24時間毎に採集した原尿中の ^{14}C を第一に測定し次に Brown 神戸川法により estrogen の fraction として分離 count した. 脂肪は homodinize して ethanol にて抽出しその残余率を低下させるため acetone: ethanol=1:1 の溶液にて再度抽出し真空乾固後脂肪と steroid の分離を石油 ether と 80% ethanol で行った. steroid- ^{14}C が移行した ethanol 液を liquid scintillation counter にて測定し c. p. m. を d. p. m. に換算した.

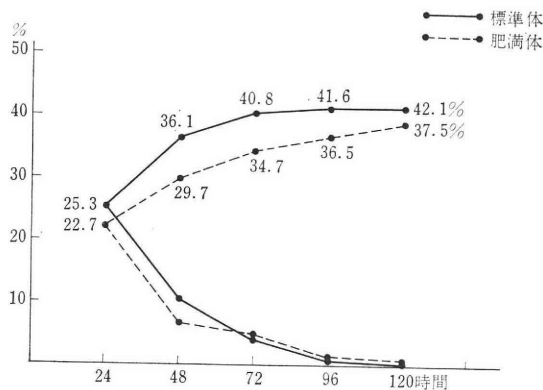
B) 肥満度別 estradiol- 17β -4- ^{14}C の尿中排泄

肥満, 標準体婦人における estradiol- ^{14}C の尿中排泄曲線を示したのが (第16表) である. 72時間以後は排泄が急速に減少し 120時間以後は両群とも Counter の

第 15 表



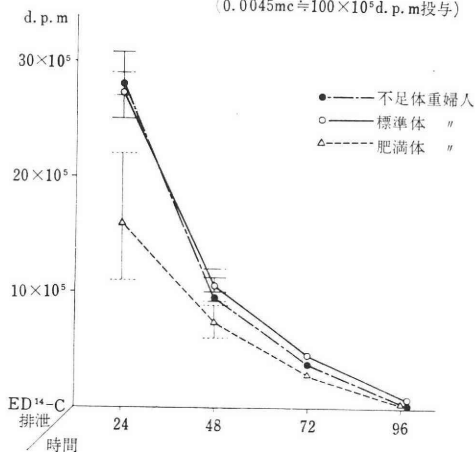
第 16 表



第 17 表

肥満度別 Estradiol- 17β -4- ^{14}C の尿中排泄

(0.0045mc $\approx 100 \times 10^5$ d. p. m 投与)



第 18 表 Estradiol-4-¹⁴C の尿中排泄, 脂肪組織蓄積経過
(0.0045mc $\equiv$ 100 $\times$ 10⁵ d.p.m. 筋注)

症 例	No.	年齢	肥満度	月 経	尿中排泄($\times 10^5$ d.p.m./24h 尿)				脂 肪 組 織	
					24hour	48 h	72 h	totl	48 h 採取 g	d.p.m/g
	1	(歳) 31	(%) -24	去勢後 2 年	27.55	11.65	2.82	42.02	4.5	190
	2	44	-15	無排卵周期	29.19	7.56	3.44	40.19	4.5	181
	3	34	- 4	整 (過多)	30.60	9.57	1.61	41.78	4.0	204
	4	42	+ 5	無排卵周期	25.31	10.80	4.48	40.59	6.0	182
	5	25	+26	無月経 I 度	19.10	6.06	4.03	29.19	7.0	168
	6	38	+28	整	22.77	7.03	4.96	34.76	6.5	153
	7	36	+34	整	10.42	6.50	3.50	20.42	8.0	204
	8	28	+37	稀 発 過 少	20.46	8.90	2.01	31.37	9.0	165

Post supra & bds Adnek

back-ground 値を前後する微量排泄となる。標準体では全投与量の 41.6% が 96 時間までに排泄され、全排泄量(尿中排泄測定可能の 120 時間後まで)の 98.8% が 96 時間までに排泄されることになる。従って外来性投与の estradiol-¹⁴C の尿中排泄の大部分をしめる 96 時間の経過を肥満度別に比較検討した。

その結果(第 17, 18 表)の如く標準体, るいそうに比して肥満症の平均排泄値は全例 72 時間まで 10% 以上の値の低下を示し 96 時間後に同量となる。以後(第 16 表)で示した通り差のない排泄値が証明されているから、肥満症では標準体, るいそうに比較して estradiol-¹⁴C の排泄は 96 時間までにおいては明らかに低値を示している。

C) Estrogen の脂肪組織中蓄積

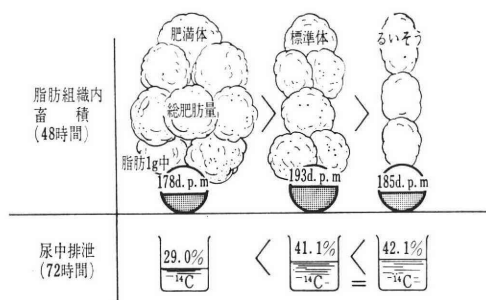
肥満体では外来性に投与した estradiol-¹⁴C の尿中排泄が 29% (72 時間後)であり、標準体, るいそうの 41.5% (72 時間後)と比較して低下している。その理由として便中排泄量, 肝, 血中の停滞率等をも考慮しなければならない。脂溶性である steroid についていえば肥満度別に検討する場合脂肪組織への蓄積状態がその排泄を大きく支配するものと考えられる。(第 18 表)の実験成績に示すところでは脂肪 1g に存在する外来性投与の estradiol-¹⁴C は肥満体 178d.p.m, 標準体 193d.p.m, るいそう 185d.p.m と差がない。しかし総脂肪量は肥満婦人に圧倒的に多量に存在するのであるから肥満度に比例して外来性投与の Estrogen 蓄積は当然大量となる。

(第 19 表参照)

D) 肥満度別尿中 Estrogen 分画値

Endocrine 性尿中 Estrogen 分画値ではなく外来性投与の Estradiol-¹⁴C (0.0045mc) について 24 時間後の Estrogen 分画値を肥満度別に比較検討した。24 時間後尿中 Total Estrogen の d.p.m に対し Estradiol, Es-

第 19 表

Estradiol-4-¹⁴C の尿中排泄, 脂肪内蓄積,
(0.0045mc $\equiv$ 100 $\times$ 10⁵d. p. m 筋注)

第 20 表

肥満度別尿中 Estrogen 分画値

(Estradiol-¹⁴C 4.5 μ c 投与後 24 時間尿)

症例数	肥満体 4	標準体 2	るいそう 2
Estradiol (ED)	19.5%	15.0%	18.8%
Estrone (EO)	63.7%	34.4%	28.7%
Estrone (EO) ratio	EO/ED = 3.30	EO/ED = 2.30	EO/ED = 1.53
Estrinol (ET)	13.2%	38.6%	44.2%
Estrinol (ET) ratio	ET/ED = 0.67	ET/ED = 2.57	ET/ED = 2.35
Total	18.41 $\times$ 10d. p. m	27.95 $\times$ 10d. p. m	28.37 $\times$ 10d. p. m

trone, Estrinol の d.p.m を % で表わしたのが(第 20 表)である。肥満体の Estradiol 分画値は標準体, るいそうに比して低値を示し, Estrone はやや高値を示すので Estrone: Estradiol 比は肥満で最も高い。また肥満では Estrinol の排泄が 13.2% と低値を示し Estrinol: Estradiol 比は標準体, るいそうに比較して低い。標準体

第 21 表 肥満症無排卵症例の体重減少による排卵誘発経過

薬 剤	経 過 投与法 (12週連 続) 量/日	症例 排卵別/投与例			体 重 減 少 経 過 (kg) (週)				副 作 用	計 排卵例 投与例
		無月経 1度	無月経 2度	無排 週期	2	4	8	12		
Cafilon	2 T 朝食前	6/16	1/6	4/10	2.8	4.8	6.4	7.8	心窩部痛 嘔 吐	4 2
E-208 (chlolorphentermin)	500mg 朝食後	2/7	0/5	4/8	1.8	3.3	5.1	6.1	めまい 嘔 吐	7 1
Jodolecithin	200r 朝 夜	3/10	0/4	6/16	1.2	2.9	4.2	5.2	下 痢	1
Linoleic acid	1000mg 朝昼夜 食 前	2/9	0/1	3/10	1.4	3.0	4.4	5.4	軟い下痢 発 疹 嘔 吐	1 1 1
Placebo	2 T 朝 夜	0/2	0/1	0/3	0.5	0	0.5	0	な し	0/6
計 (Placebo は含まず)		13/42	1/16	17/44					計	31/102

るいそう両者の Estrogen 分画比に有意差は認め得ない。Estradiol 値単独に於ては肥満度別に著変を示さないが Estrone 値は Estradiol との比に於ても、単独でも肥満で高値を示し、同時に Estriol 比の低下を示すことが特徴的である。

IV. 治療成績

A) 治療対象および治療方針

対象は1967年6月～1968年12月の当大学病院婦人科外来患者中肥満度20%以上の無排卵97例中外因性肥満無排卵91例および東京歯科大学市川病院産婦人科外来患者の同条件症例11例合計102例である。

治療方針として内因性肥満の無排卵例は内科的治療を優先させた。外因性肥満の無排卵例中 B.M.R 正常範囲にあるものでは薬剤として、① Cafilon, ② E-208 を使用し低値例では、③ Jolethin を使用、Cholesterol 高値例では、④ Vislatgold 錠を投与し同時に減脂肪、高蛋白、減炭水化物、高 Vitamin 食の指導を行った。それにより前体重の10%減少(12～15週間)を目標とした。

① Cafilon は Ephedrin の誘導体で1錠中 phenylethylacetic acid (phenylmethyl)-morpholino-ethanolester hydrochloride 20 mg と phenylmethyl-morphorino-(dimethylchloro)-xanthin 30mg の混合物で自律神経系に不快な悪影響なしに軽度の精神亢奮作用、強力な食欲抑制効果を持つ。

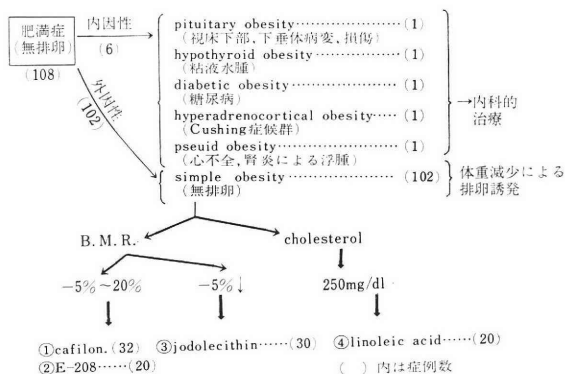
② E-208は1錠中 Chlorphentermine 25mg を含有する 1-(P-chlorophenyl)-2 methyl-2 aminopropane hydrochloride で、Amphetamine 様の中樞興奮作用およ

び血圧上昇作用がなく摂食中枢抑制作用により体重減少効果を持つ。

③ Jolethin はヨウ素レシチン(有機ヨウ素)を原料として、1錠中ヨウ素含有量50 μ g および100 μ g の2種があり、新陳代謝促進をうながす消費カロリーを増加する。

④ Vislatgold 錠は3錠中リノール酸1000mg, V.B₂ 20mg, V.E 20mg を含有し、脱コレステロール作用を有する。

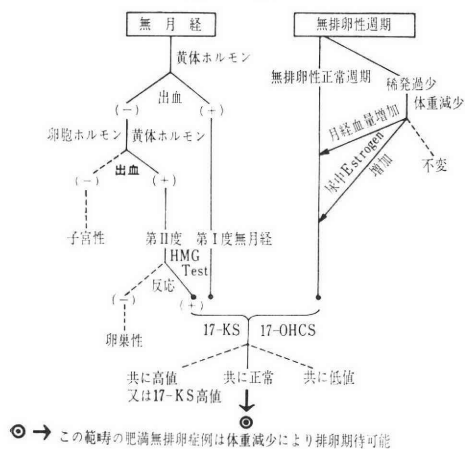
以下に表示する如く著者が対象とした産婦人科外来の肥満排卵例では個体の摂取カロリーが消費カロリーを越えていることが主たる原因の外因性(単純)肥満は108例中102例(95%)であり内因性肥満は5%以下である。



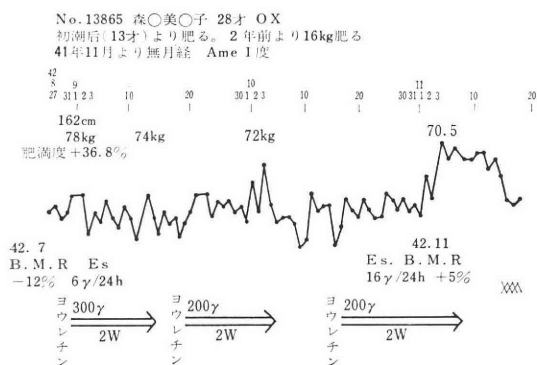
B) 治療効果

肥満度20%以上の無排卵症例を上記の方針に従って体重減少を試み排卵の成否を観察したした経過と成績が(第21表)である。前体重の10%～15%減少した時点で無

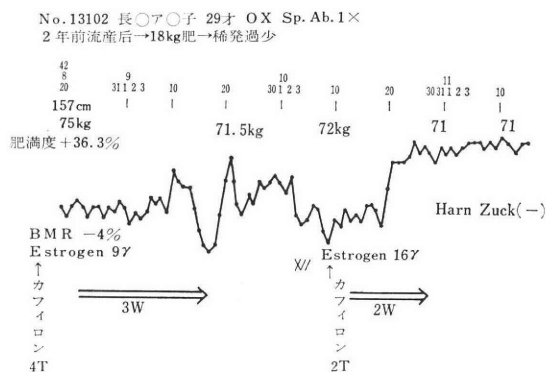
第 22 表



第 23 表



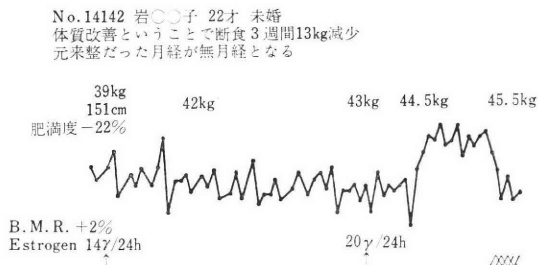
第 24 表



月経第Ⅰ度・無排卵周期症において約30%の排卵誘発を経験した。

無月経Ⅱ度では無効であったが第Ⅱ度か第Ⅰ度への移行例を2例経験した。これら weight control により性機能が改善された症例を retrospective に内分泌学的検査から整理検討すると(第22表)の如きカテゴリーに属する症例が成功している。即ち肥満無排卵症例につき

表 25 第



体重減少のみにて排卵誘発が可能であると期待される症例は無月経第Ⅰ度と無排卵性周期症で、体重減少により estrogen の排泄が増加の傾向を示ししかも17-KS、17-OHCS は正常範囲でなければならない。無月経第Ⅱ度で human menopausal gonadotrophin test (Humegon 75 u×2 2日間筋注にて頸管粘液, smear index, total estrogen 尿中排泄増加を示すものを H.M.G. test ⊕とする) 陰性例は体重減少療法によって排卵を期待出来ない。また hyperadrenocortical type の肥満例は体重減少のみでは排卵誘発の効果はみかれなかった。

C) 症例報告

標準体重を20%以上越脱した肥満症、あるいは、るいそう婦人の無排卵状態が weight controid のみにより改善した実例の B.B.T 及び体重変動経過を(第23, 24, 25表)に示した。

(第23, 24表)は肥満無排卵症例が Cafilon, Jolethin により体重減少し、排卵または妊娠した例である。

(第26表)は以上述べた肥満とは反対に断食という摂取カロリー否定による急激な体重減少により無排卵となり以後断食を中止し体重復帰するとともに排卵した症例である。

これらの症例は体重変動が性機能に与える影響の大きいこと、また体重変動によって乱れた性機能は肥満、るいそうそのものの治療によって回復することを示している。

V. 総括および考察

1. 女性体重変動の統計成績について

女性標準体重の決定法について Broca の体重(身長-100kg)の計算式は不足体重例が高率となるため日本人に適した変法が必要であるといわれている。厚生省発表の年度別、身長、性別平均体重表はあくまでもその年度の日本人の平均体重であり調査年度により変動している。松木氏の標準体重表によって婦人科外来患者の肥満度を算出したところ不足体重が肥満体より約10%多くなる。一方 BBT、月経状態の正常者が+10%～20%

の範囲内に最も高率であり、+10%以上、-20%以下に異常例がほぼ同率に存在することが判明した。従って性機能よりみて女性標準体重の範囲は松木氏の標準体重の+10%~-20%の間に介在することになる。(第3表)の計算式によると本大学及関連地方病院の婦人科外来患の約6%に肥満症をみるが内科的合併症を有しない単純肥満がその95%をしめる。総体的に地域差は認め得ないが都会では40代に、地方では10代後半~20代前半に高率である。単純肥満症に稀発過少月経及び無排卵例が標準体、るいそうに比較して高率に存在する。肥満の契機としては分娩後、初潮後等性ホルモン環境の変動時を訴える例が60%以上をしめるが、性ホルモン異常が肥満の原因をなしているという確証は得られない。一面急激な体重変動の結果、性ホルモン特に Estrogen 代謝に変調を来し月経異常を示すことはすでに述べた通り明らかである。しかもやせるといふ変化よりは肥るといふ変化に於てその影響は統計的に大である。

2. 体重変動と性ホルモン動態について

単純肥満無排卵症例の内分泌背景として尿中 Estrogen 排泄が低値を示すことが特徴的で同症例は前体重の約10%の体重減少によりその排泄値は上昇の傾向をみる。肥満治療による尿中 Estrogen 排泄増加は通常性の周期における Estrogen と gonad. との Feed-back の相関を示すほど急激な増減はみられないが、脱脂肪により Taget Organ に Estrogen 作用の上昇を示した。また同時に排卵誘発成功例30%を経験し稀発過少月経例では経血量の増加をみた。

尿中 gonad. 排泄値については特に肥満症に特徴を認めないが標準体を越脱した肥満症、るいそうに32単位以上の高値および4単位以下の低値を示す症例が高率に存在し視床下部不安定の印象をうけた。

Corticoid の増加は蛋白の異化作用と糖合成促進により食欲亢進し摂取カロリーの増加や脂肪蓄積による体重増加の一因になると考えられるが臨床検査の結果は17-KS, 17-OHCS 値と肥満度に強い相関は認められない。これは対象となった肥満症の約95%が単純肥満であったことによるのであろう。ただし Cushing の如き hyperadrenocortical obesity の一例を経験した。

BMR, cholesterol 値は肥満無排卵症例と直接相関を認め得ないが内科的合併症の screening として意義があり肥満の治療方針の示標となる。

3. 肥満度別 Estrogen 代謝実験について

体重変動と尿中 estrogen 排泄値の相関解明への approach として肥満度別に estradiol-17 β -4-¹⁴C を投与して行った本稿Ⅲの実験で、肥満体では標準体、るいそうに比してその尿中排泄低下を証明し脂肪組織中への外来

性投与 estrogen の蓄積が想定された。

endocrine 性の estrogen においても同様に deposit されその利用率低下が考えられる。従って肥満婦人の月経異常特に経血量の減少、無排卵状態への移行は taget organ に対する estrogen 作用の低下によるものと推定される。故に肥満無排卵例における脱脂肪療法の意義は大きい。また肥満度別 estrogen 分画値については endocrine 性の排泄過程は時間的に変動が激しく一定の傾向判定が困難である。著者は外来性に estradiol-17 β -4-¹⁴C を投与しその分画値を求めた。確定的な結論を下すには症例の追加検討を必要とするが肥満体では標準体、るいそうと比較し estradiol : estrone は高値を示しその estriol 比は極めて低く分画比に不均衡が生じている。総体的に肥満婦人では estrogen の代謝異常の存在を推知し得る。

4. 治療について

単純肥満症の無排卵例 102例中31例に肥満の治療のみで排卵誘発を連続2週期以上確認した。これら排卵成功例は、無排卵性週期及び無月経Ⅰ度で、HMG 投与により頸管粘液 smear index, 尿中 estrogen の増加を示し、いわゆる卵巣に充分感受性が残存している例である。この様な症例で肥満治療により estrogen 排泄増加と共に排卵誘発をみることは、脱脂肪により estrogen 代謝が改善されたと解釈したい。単純肥満に伴う無排卵症例に対し、ホルモン療法その他の排卵誘発を施行する前段階としてまず、体重減少療法を行う事は、多に意義がある。著者が使用した体重減少に対する四種類の薬剤別には、排卵率、体重減少率の点で有意差を認めない。現在はおお肥満、やせの治療には限度があり、従って生殖年齢婦人では、体重変動、特に肥満に対する正しい認識と、その予防対策が必要である。

結 論

1. 1967~1968年の当科外来患者に於て、肥満症 5.6%, 肥満体12.8%, 標準体51.5%, 不足体重体23.5%, るいそう 6.4%であり、40代に肥満症が高率でその契機としては分娩後等の性ホルモン環境変動時があげられ61.4%を占めている。

2. 肥満症に無排卵症例が標準体、るいそうに比較して高率に存在する。

3. 尿中 total estrogen の排泄は排卵の有無にかかわらず肥満体では低値を示し、同症例は体重減少によりその排泄は増加の傾向を示す。

4. estradiol-17 β -4-¹⁴C の尿中排泄は肥満症では標準体、るいそうに比較して著しく低下して脂肪組織中にその蓄積を認めた。

5. estradiol-17 β -4-¹⁴C の尿中分画値については肥満症における estradiol: estrone は標準体のいそうに比較し高値を示し estradiol: estriol は低値を示す。

6. 肥満を伴う無排卵例は、体重減少療法のみにより 30.4% の排卵誘発をみた。

7. 前体重の $\pm 20\%$ 以上の変動の結果、無排卵状態などの性機能失調は大となるがこれらは weight control が有効な治療法である。

稿を終るに当り御懇篤な御指導と御校閲を頂いた野嶽幸雄教授、飯塚理八助教授に深い謝意を表す。又、絶えず御教示、御協力下さった本学内科、松木助教授、帝國臓器株式会社神戸川博士、当研究室の諸兄姉に深く謝する。

なお本論文の要旨は第13回日本不妊学会総会（昭和43年）及び、第16回日本内分泌学会東部部会総会（昭和43年）において発表した。

参考文献

- 1) K. E. Paschkis, et al.: Clinical Endocrinology, 3rd Edition, 927-941, Hoeber Med. 1968.
- 2) R. H. Williams: Textbook of Endocrinology, 4th Edition, 1082-1117, W. B. Saunders Co. 1968.
- 3) H. S. Kupperman: Human Endocrinology, Vol. 3, 832-859, F. A. Davis Co. 1963.
- 4) G. H. Twombly, et al.: Estrogen storage in fat, A. J. O. G., 99: 6, 785-796. 1967.
- 5) G. W. Carpenter: Urinary estrogen excretion in the Puerperium. 99: 3, 303-307, 1967.
- 6) T. C. Le Douarec, and H. Schmitt: Pharmacological Comparison of Seven Anorectic Substances, Therapy XIX, 831-841, 1964.
- 7) Hengen, O. et al.: zweine Zentralwirksame Verbindungen, Arznei-mittel-Forsch, 5: 526-529, 1955.
- 8) Lionel, A. Rudolph and Ian Maclachlan: Comparison of anorexigenic Properties of Chlophentermine Placebo and phenmetrazine in a doubleblind study, Current Therapeutic Research 4: 12, 1962.
- 9) 松木駿他: 肥満、いそうとホルモン異常, 内科, 19: 3, 1967.
- 10) 加来道隆, 森憲正: 女性肥満症とその臨床, 金原出版, 1967.
- 11) 森憲正: 女性肥満症の治療, 産婦治療, 13: 1, 10, 1966.
- 12) 内藤金三郎: カフィロン併用による肥満症の減食療法, 新薬と臨床, 12: 5, 1963.
- 13) 伊藤周平他: 甲状腺機能亢進症にたいするレシチン結合沃素剤の使用経験, 診療, 67: 4, 1963.
- 14) 石川澄子: 甲状腺機能亢進症とるいそうとの関

係, 慶応医学, 43, 2, 1966.

- 15) 松本清一: 月経とその異常, 医学の世界社, 1962.
- 16) 松本清一: 卵巣機能不能と肥満, ホと臨, 11: 7, 1963.
- 17) 養場庄一, 藤間幸道: 肥満症の分類, ホと臨, 11: 7, 1963.
- 18) 松木駿他: 肥満と年齢, 最新医学, 21: 9, 1966.
- 19) 松木駿他: 栄養状態の診断的意義, 慶応医学, 43: 3, 1966.
- 20) 赤須文男: 肥満と性腺機能, 総合臨床, 10: 12, 1961.
- 21) 浜崎俊郎: 肥満婦人の性機能並に脂質代謝に関する研究, 日産婦学会誌, 16: 1, 1964.
- 22) 野嶽幸雄, 他: 肥満, やせの内分泌背景, 特に Estrogen 代謝, 産婦実録, 18, 3, 1969.
- 23) 飯塚理八, 河上征治: 体重変動と女性機能, 産婦実録, 17: 5, 1968.
- 24) 飯塚理八, 河上征治: 肥満症と無排卵, 産婦世界, 10: 9, 1968.
- 25) 飯塚理八, 河上征治: 肥満無排卵症例に対するヨウソレラチン剤の効果, ホと臨, 16, 9, 1968.
- 26) 飯塚理八, 河上征治: 肥満無排卵症例に対する Linoleic acid の効果, 産婦世界, 21, 3, 1969.
- 27) 飯塚理八: 性機能よりみたる肥満, その背景と対策, 日産婦学会誌, 21, 1, 1969.

Study on the Reproductive Function of Obese Female with a Special Reference to the Estrogen Metabolism

Seiji Kawakami, M. D.

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

(Director: Prof. Y. Notake)

Alteration in female body weight is to be studied with special reference to its relatedness function.

In the present investigation, clinical analysis of correlation of body weight and reproductive function as well as experimental studies of estrogen metabolism were performed in several groups of subjects with different degrees of obesity.

Weight control was effective for the treatment of anovulatory patients with body weight above or less 20% of the standard weight as Japanese women.

The results were as follows:

1) Occurrence of menstrual disorders (Hypomenorrhea and Anovulation) are higher in obese

patients than in normal and emaciate subjects. And the onset of obesity seemed to coincide chronologically with that of alteration of hormonal milieu in more than 60 % of these cases.

2) In our outpatient clinic, percentages of patients diagnosed as having obesity or emaciation were 5.6 and 6.0 respectively.

3) The urinary total estrogen level was low and showed a tendency to increase after weight reduction therapy.

4) Estradiol- 17β - 4 - ^{14}C was stored in adiposed tissues of the whole body and its excretion pattern in urine showed a "delayed type" if compared with those of normal and emaciate subjects. Increase in estrone and decrease in estriol were observed in urines from obese patients.

5) In conclusion, weight control therapy should be considered as first effective choice for treatment of the obese and weight disturbed anovulator.

Ethynodiol diacetate を主剤とする SC 11800錠

による経口避妊実験について

Oral Contraceptive Pills (SC 11800) Containing Ethynodiol Diacetate

名古屋市立大学産婦人科教室 (主任 渡辺金三郎教授)

八 神 喜 昭

Yoshiaki YAGAMI

中 西 正 美 大 西 康 義 野 口 昌 良

Masami NAKANISHI Yasuyoshi ONISHI Masanaga NOGUCHI

Dept. of Obstetrics & Gynecology, Nagoya City Univ., School of Med.

(Director: Prof. K. Watanabe)

名鉄病院産婦人科 (部長 稲葉芳一博士)

黒 木 脩 爾 岩 垣 重 秋

Shiuji KUROKI Shigeaki IWAGAKI

Dept. of Obstetrics & Gynecology, Meitetsu Hosp. (Director, Dr. Inaba)

ethynodiol diacetate 0.5mg と mestranol 0.1mg の合剤である SC 11800錠を用いて経口避妊に関する臨床実験を行なった。実験対象は20例で服用延べ周期数は431周期、中止後延べ44周期の観察を行なった。服用中の妊娠は1例もなく避妊効果は完全であった。自覚的副作用としては早い周期に軽度の胃腸障害を認めた。服用中の月経周期日数は27日～29日のものが90%で、安定しており、消退出血の持続日数は88%が3日～5日の間にあった、尚服用中の破綻出血は3.2%に認められたが、服用休止期の無月経は1例も認めなかった。服用中の基礎体温曲線は高温持続型が61%で、33%が不定型を示した。子宮内膜は一定の周期性変化を示さなかった。服用中の一般検査即ち肝、腎、心機能・血液検査等には異常を認めなかった。中止後の性機能の回復については中止第1周期では延長していた月経周期日数も中止第2周期で31日とほぼ回復し、妊娠例を1例認め、中止第3周期には妊娠2例を認め、中止後の妊孕力のすみやかな回復を示した。

はじめに

近時目ざましいステロイド合成化学の進歩に伴い、多種の強力な経口黄体ホルモン剤が次々に開発応用されるに至り、今やその避妊法としての応用は効果の点では誰れも疑う余地のないところであり、したがって実際の応用面では適当な卵胞ホルモン剤を併用することによりその相乗作用により黄体ホルモンを最少量にとどめ、充分の効果をあげると共に副作用の軽減をはかるべく努力されている。この目的にそうべく製作されたSC11800錠はethynodiol diacetate 0.5mg と mestranol 0.1mg を含む合剤で、今回私共はこの合剤を用いて経口避妊に関す

る臨床実験を行ない以下の成績を得たので報告する。

I 実験対象

実験対象は名鉄病院産婦人科外来に避妊指導を希望して訪れた婦人のうち夫婦共に健康ですでに児を有し現在正常な結婚生活を営み月経は整調で基礎体温曲線は2相性を示し、一般検査にて異常を認めないものを選び、20例を対象とした。

実験対象の年齢分布は表1に示すごとく、20才より34才で平均29.4才であり、実験対象について既往妊娠分娩歴及び過去の避妊法を一括表示すれば表2に示すごとくであり、平均妊娠回数2.6回で、児は平均1.85人を有

表 1 年 齡 分 布

年 齡	20~24	25~29	30~34
例 数	2	8	10

表 2 实 验 对 象

症例 No.	今回服 用周期	年齢	既往妊娠分娩歴	既 往 避 妊 法
1	24	23	分・分・中	な し
2	24	33	分・分・中・流	子宮内塗布
3	25	27	分・分・中	コンドームI.U.D.
4	24	27	分・分	経口避妊
5	24	26	分・中・分・中	コンドーム
6	23	34	中・分・分	コレドーム
7	24	34	分・中・中・分・中	コンドーム
8	24	30	分・分・中・中・中	コンドーム
9	25	31	分・分	コンドーム
10	25	32	流・分・分	コンドーム
11	24	32	中・分・分	な し
12	25	27	分	コンドーム
13	24	29	分・分	コンドーム，膣錠
14	24	30	分・分・流	コンドーム
15	25	32	分・分	コンドーム
16	18	23	中・分	な し
17	17	24	分・分	コンドーム
18	13	33	分・分・流	コンドーム，膣錠
19	10	29	分・分・中	コンドーム
20	9	29	分・中	コンドーム

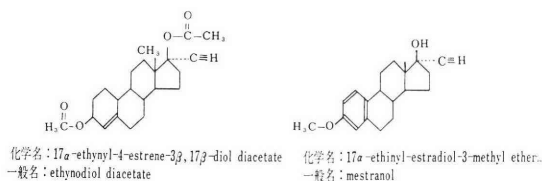
(注) 分：分娩，流：流產，中：人工中絕

し、20例の経既往妊婦数53回中人工妊娠中絶は13回をしめた。過去の避妊法についてはコンドームを使用していたものが15例で避妊法としては最も多く、又全く避妊を行っていないかったものは3例であった。

II 実験方法

(1) 使用藥劑

大日本製薬により提供をうけた SC 11800錠はその1錠中に ethynodiol diacetate 0.5mg と mestranol 0.1mg を含有する。各々の構造式は図1に示すごとくであり、ethynodiol diacetate は強い progestational activity を有し、排卵抑制作用は norethynodrel にまさるとされている。



第 1 図

(2) 投与方法

前記実験対象にいわゆる Pincus の方式をとり月経周期 5 日目より 20 日間毎日 SC 11800錠を 1 錠宛服用せしめ、服用終了後の消退出血の発来をもって次周期の第 1 日目とみなし、かかる人工周期を繰り返した。尚実験期間中は他の避妊法の併用は全て禁止し、基礎体温を測定せしめその曲線を観察し、合せて自覚的副作用を聴取すると共に血液検査、尿検査、肝機能、心機能、腎機能検査等を行ない一般状態の観察を行なった。

III 実験成績

(1) 服用狀況

服用状況を表示すれば表3のごとくであり服用延べ周期数は431周期であった。実験対象20例中連続25周期で

表 3 実験例数と実験周期数

周 期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
例 数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19	18	18	18	17	17	17	17	16	15	15	15	15	15	14	5
延 周 期 数	20	40	60	80	100	120	140	160	180	199	217	235	253	270	287	304	321	337	352	367	382	397	412	426	431
中 止 例 数									1	1			1				1	1					1	9	5

表 4 副作用の種類と発現時期

[illegible]

表 5 服用中の月経周期日数の分布

周期日数	19	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
周期数	1	2	5	11	129	226	41	12	2	1	1
百分率	*				29%	52%	9%				

90%

* 印は No. 18 で服用第 1 周期に第14周日まで服用し中断している

表 6 服用中止後の月経周期日数の分布

周期日数	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45 以上	妊娠 例
第 1 周期16例											1			2	3	2		1	2	2		3	
第 2 周期15例	1		1	2	1		2	1	1		2	2	1										①
第 3 周期13例	1			2	2	1	1	1	3														②

表 7 消退性出血の持続日数の分布

持続日数	2	3	4	5	6	7
周期数	17	128	178	78	28	2
百分率		29%	41%	18%		

88%

表 8 破綻性出血の発来状態

症 例 (最終服用) (周期数)	発 来 周 期 と 周 日									
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
No. 1 24周	24~25T									
No. 6 23周						21~25T	20~24T	19~25T	19~28T	
No. 8 24周									20~24T	
No. 12 25周					13~24T					
No. 14 24周										

症 例 (最終服用) (周期数)	発 来 周 期 と 周 日							
	16	17	18	19	20	21	22	23
No. 1 24周								
No. 6 23周	20~26T	17~24T			20~27T	16~21T	23~24T	23~24T
No. 8 24周								
No. 12 25周								
No. 14 24周				12~14T				

表 9 服用中及び服用中止後の基礎体温曲線

	典型的二相性	高温持続型	低温一相性	不 定 型	妊 娠 例	計
服 用 中	1	267	20	143	0	431
中止後第 1 周期	15	0	1	0	0	16
第 2 周期	12	0	1	1	1	15
第 3 周期	10	0	1	0	2	13

表 10(1) 服用中及び中止後の一般検査

症 例 No.	総 服 用 周 期	検査施行時期	ソ ー ン 減 少 率 (%)	B M R (%)	肝 機 能 検 査				尿 検 査		血 液 像				血 液 凝 固		備 考		
					高 田 反 応	ビリルビン		チ モ ー ル (単位)	尿 蛋 白	尿 糖	ウ ノ ー ビ リ ン	赤 血 球 数 (万)	白 血 球 数 ($\times 10^3$)	血 色 素 (%)	血 小 板 数 ($\times 10^3$)	出 血 時 間 分 秒		凝 固 時 間 分 秒	
						直接 (g/dl)	間接 (g/dl)												
3	25	服用前		+19	2.5			3.0	—	—		483	78	88		3分	15分		
		服 用	15周期		1.5	3	0.1	0.2	2.3	—	—	正常	368	59	85		2	9:30	
		”	22 ”		2	3	0.6	0.1	1.5	痕跡	—	”	390	89	82	281	3	9	
		”	25 ”		2	5	0.1	0	0.8	—	—	”	436	65	88	262	4	15	
		中止 第2 ”			2	4	0.8	0.3	1.3	—	—	”	417	78	88	125	4		
	”	3 ”									384		79		4				
9	25	服用前		± 0	2.5			4.0	—	—		326	50	78		3	5		
		服 用	15周期		1.5	3	0.1	0.2	2.3	—	—	正常	455	83	84		3	7	
		”	21 ”										412	84	76	181	2	12	
		”	25 ”		2.0	3	0.3	0.6	1.9	—	—	正常	338	88	67	230	4	4	
		中止後 1 ”			3	3	0.5	0.2	1.6	—	—	”	421	81	87	168	4		
	”	3 ”		3	1.1	0.2	0.9	—	—	”	415		77						
10	25	服用前		+ 6	5			3.0	—	—		390	50	79		2:30	9		
		服 用	20周期			4	0.9	0	2.7	—	—	正常	400	78	80		3	7	
		”	25 ”										309	62	71	98	4	15	
		中止後 1 ”			4	5	0.7	0.6	1.2	—	—	卅	404	121	72		4:30		
	”	2 ”				3	0.3	0.4	1.6	—		362		73					
12	25	服用前		+ 5	2.5				—	—		385	59	70		6:30	7		
		服 用	14周期		1	5	0.1	0.1	2.2	—	—	正常	342	74	73		6:30	7	
		”	20 ”		1	2	0.2	0	2.8	—	—	”	389	65	80		6:30	7	
		”	25 ”		1	1	0.2	0.1	1.8	—	—	正常	348	72	74	209	5:30	8:30	
15	25	服用前		+18	2	0	0.2	0	1.2	—	—	390	81	85		2	5		
		服 用	7周期		3	0			2.8	—	—		381	48	78	229	3	4	
		”	15 ”			3	0.1	0.2	3.5	—	—	卅	400	46	80	12	2	8	
		”	22 ”		1	4	0.4	0.3	1.2	—	—	正常	400	62	83	298	2	1	
		服用中止 1 周期								正常	402	64	83						
GOT 11単位, GPT 5 単位																			

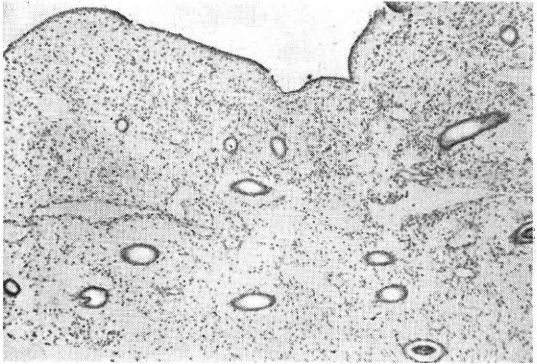
GOT 11単位, GPT 5単位

表 10 つづき (3)

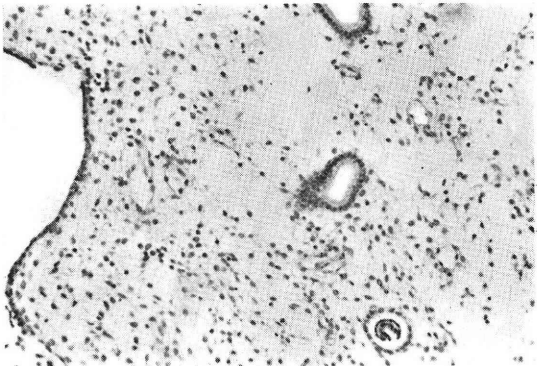
症 例 No.	総服 用周 期	検査施行時期	ソ ー ン 減 少 率 (%)	B M R (%)	肝 機 能 検 査				尿 検 査		血 液 像				血 液 凝 固		備 考														
					B S P (%)	高 回 応	ビリルビン		チ モ ー ル (単位)	尿 蛋 白	尿 糖	ウ ノ ビ ロ ゲ ン	赤 血 球 数 (万)	白血 球 数 ($\times 10^3$)	血 色 素 (%)	小 板 数 ($\times 10^3$)		出血時間 分 秒		凝固時間 分 秒											
							直接 (g/dl)	間接 (g/dl)																							
6	24	服用前	85	-5	5	5	0	0.1	3.9	4	-	-	508	60	90	4	7														
		服用 13周期																	+12												
		" 19 "																													
		" 20 "																													
		" 24 "																		5	4	0.2	0.3	4.8	痕跡	+	430	62	82	1	11:30
服用中止第1 "	5	2	0.3	0.2	3.7	-	-	+	386	64	77	2:30	14:30																		
" 2 "	2	4	1.1	0.4	2.6	-	-	正常	396	69	81	3:30	10:30																		
7	24	服用前	+5	7.5	3	5	0.5	0.3	3.0	-	-	402	36	73	209	4	9														
		服用 13周期																	3												
		" 20 "																		3.2	1.0	0.1	3.2	-	+	401	80	81	3	14	
		" 24 "																		6	5	0.2	0.4	2.0	-	正常	375	48	78	3	7:30
		中止後 1 "																		8	6	0.5	0.9	2.4	-	-	+	441	98	89	4:30
" 3 "	11.6	3	1.1	0.8	5.0	-	-	+	381	80	80	2:30																			
11	24	服用前	-6	5	3	4	0.1	0.1	3.1	3	-	-	410	52	82	3	14														
		服用 16周期																	3												
		" 24 "																		2	3	0	0.2	2.4	-	-	425	90	87	3	10:30
		中止後 2 "																		3	5	0.4	0.5	1.6	-	正常	323	87	64	200	8:30
		" 3 "																		2	3	0.1	0.3	2.3	-	-	+	400	90	81	2:30
13	24	服用前	26	-13	1	1	1	2.8	2.8	353	60	78	106	2:30	3:30	4	15														
		服用 7周期																	2												
		" 15 "																		2	5	0.1	0.2	3.1	-	-	435	50	85	2:30	9
		" 20 "																		1	1	0.5	0.1	4.0	-	正常	367	70	80	3:30	10
		" 23 "																		5	5	0.6	0.2	3.3	-	-	+	399	66	81	3:30
中止後 1 "	1.5	0	0	0	2.1	-	-	+	365	69	86	2	3																		
14	24	服用前	60	+15	0.5	0	0.1	0.1	2.7	2.7	416	63	77	329	4:30	3	14														
		服用 7周期																	2.0												
		" 13 "																		6	4	0.2	0.4	3.9	-	正常	380	98	82	4:30	9
		" 23 "																		4	3	1.0	0.1	1.3	-	+	397	60	82	2:30	10
		中止後 1 "																		1.3	0	0	0	2.1	-	-	+	435	109	87	2:30
" 3 "	1.3	0	0	0	2.1	-	-	+	435	109	87	2:30	10																		

表 10 つづき (4)

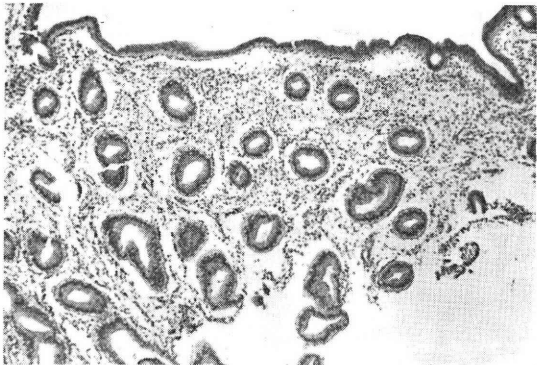
症 例 No.	総 服 用 周 期	検査施行時期	ソ ー ン 減 少 率 (%)	B M R (%)	肝 機 能 検 査				尿 検 査				血 液 像				血 液 凝 固		備 考
					B S P (%)	高 田 反 応	直 接 (g/dl)	間 接 (g/dl)	チ モ ー ル (単位)	尿 蛋 白	尿 糖	ウ ロ ビ リ ン	赤 血 球 数 (万)	白 血 球 数 ($\times 10^3$)	血 色 素 (%)	血 小 板 数 ($\times 10^3$)	出 血 時 間 分	凝 固 時 間 分	
16	18	服用前	64	-6	1.5	0	0.1	0.6	1.6	-	-	-	339	43	84		2:30	6	
		服用 18 周期			2	2	0.2	0.3	1.3				412	54	76		2:30	13	
17	17	服用前			2.5				2.0	±			455	77	85				
		服用 15 周期			2.6	5	0.4	0	3.6	-	-	卅	398	51	80	200	4	12	
18	13	服用前		±0	7.5				4	-			410	69	88				
19	10	服用前	0	-21	1	0	0.1	0.4	2.1	-			366	74	72		3		
20	9	服用前		+12	5				7.0				443	104	88				



写真① 症例 No. 6 服用19周期の
第20週日の子宮内膜



写真② ①の強拡大

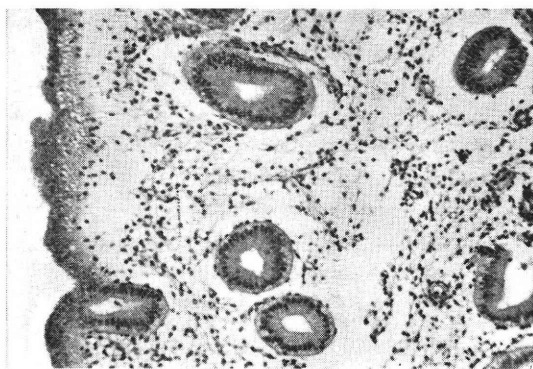


写真③ 症例 No. 6 服用23周期完了後中止第1
周期の第34週日(高温相6日目)の子宮内膜

服用を終了したもの5例、24周期で終了したもの9例、
23周期で終了したもの1例、18周期で終了したもの1例
でこの計16例については終了後の自然周期も観察し得
た。その延べ周期数は44周期であった。

あとの4例は各々17周期、13周期、10周期、9周期で
中止している。

(2) 避妊効果



写真④ ③の強拡大

実験対象20例について服用延べ周期数 431周期中妊娠したものは1例もなく、その避妊効果は完全であった。

(3) 副作用

服用中の自覚的副作用の種類とその発現時期は表4のごとくである。すなわち何らかの副作用を訴えたものは20例中7例であり、服用第1周期に悪心嘔吐等の胃腸障害を訴えるもその頻度は少なく、その他乳房痛、頭痛、皮膚の荒れを訴えているものがいた。

(4) 月経周期

服用中の月経周期数は表5に示すごとくでそのピークは28日で約半数をしめた。27日から29日までの間に90%のものがはいる。尚表5の*印は No. 18で服用第1周期に第14周日まで服用し中断した例である。

次に服用中止後の周期日数は表6に示すごとくで、中止第1周期の周期日数は34~58日で16例の平均周期は42日と可成り延長しているが、中止第2周期では24~36日で平均周期日数は31日と服用前に復し、妊娠例を1例認めた、中止第3周期では24~32日で11例の平均周期日数は29日であり、この周期には妊娠例2例をみとめた。

(5) 消退性出血の持続日数

消退性出血の持続日数の分布は表7に示すごとくであり、そのピークは4日にあり3日から5日のものが全周期の88%をしめた。尚月経血量は殆どどの症例に減少をみとめた。

(6) 破綻出血と無月経

服用休止期に消退性出血をみない、いわゆる Silent menstruation (無月経) は1例もみとめなかった。

又服用中に Breakthrough Bleeding (破綻出血) を訴えた症例は20例中5例で、延べ 431周期中14周期でありその百分率は 3.2%であった。その発現状態は表8に示すごとくで、症例 No. 6では第13周期目より第24周期目まで殆んど毎周期破綻出血をみているが他の4例はいずれも1周期のみに認めている。又1周期の内では殆

んどが後半にみとめた。

(7) 基礎体温曲線

服用中の基礎体温曲線の様相は表9に示すごとくで、服用延べ周期数 431周期中高温持続型を示すもの 267周期で61%をしめ、ついで不定型を示すもの 143周期で33%であった、尚非典型的ではあるが2相性を示した1周期があった。

服用中止後の基礎体温曲線は2例をのぞけばすべて典型的2相性を示した。

(8) 子宮内膜

服用中の子宮内膜像は腺上皮はやや低く、軽度の萎縮をしめし、間質は浮腫性を呈するところもあり一定の周期性をかく。しかし服用中止後の回復はすみやかであった。写真は症例6の服用19周期の第20周日の子宮内膜と23周期服用完了後中止第1周期の第34周日で高温相6日目の子宮内膜で分泌期像を示している。

(9) 服用中止後の妊娠

症例 No. 5は24周期服用後中止第3周期目に妊娠したが本人挙児希望なく妊娠週数7週で人工妊娠中絶した。又症例 No. 13は24周期服用後中止第2周期に妊娠し挙児希望なく妊娠週数7週で人工妊娠中絶した。いずれも絨毛脱落膜の組織検査では全く異常を認めなかった。症例 No. 11は24周期服用後中止第3周期に妊娠し現在継続中である。

(10) 肝機能・腎機能・血液検査・心機能について

服用中及び服用中止後の一般検査の結果を一括表示すれば表10のごとくで、肝機能については BSP 試験・高田氏反応チモール混濁試験血清ビリルビン(直接・間接)等の測定を行ない、結果はほぼ正常範囲にあった。腎機能については尿比重・尿蛋白・尿糖、尿沈査を検査し、血液検査としては赤血球・血色素・白血球数・出血時間・凝固時間及び血小板を検査し、心機能としては不整脈の有無・胸部聴打診・血圧測定・脈搏数を検査した。結果は服用中も服用中止後も特に異常をみとめなかった。

IV 総括並びに考按

夫婦共健康ですでに児を有する20例の避妊を希望する婦人に対し、SC 11800錠をもちい経口避妊を行ない延べ周期数 431周期におよぶ実験を行ないその成績を統括し考按を加えれば、本剤服用中には妊娠を1例も認めずその避妊効果はまず完全であるといつてよい。確実性においては現在いかなる避妊方法より優れているといえる。

服用中の副作用としては経口避妊法にはまず必発と思

われる悪心嘔吐等の消化器症状を訴えたものが服用周期の初期にみとめられたがその頻度はわずかで程度も軽度で諸家の報告に比し本剤の副作用は軽微であり、服用を中止する理由にはならなかった。これは ethynodiol を 0.5mg と減量したことによる好結果と思われる。

次に服用休止期の消退性出血は確実に全例にみとめ無月経は認めなかったし月経周期もその日数は27日から29日までのものが90%をしめほぼ安定していたが、一方服用中の破綻出血がめだつた。すなわち20例中5例に発現し延べ431周期中14周期に認められその頻度は3.2%であつた。これは諸家の報告に比しやや高率と思われるが、この14周期中には症例 No. 6 の10周期に亘る破綻出血が含まれており、個体の ethynodiol diacetate 0.5mg に対する感受性の差をものがたっている。他の4例は各1周期のみの破綻出血で継続服用の妨げとはならなかった。先の連続する破綻出血例の如き場合は増量(1日2錠)の必要があろう。

基礎体温曲線については服用翌日より高温に移行する典型的な服用型(高温持続型)をしめしたものは61%で過半数をしめ、ついで不定型が33%あり又1周期に2相性をしめした症例があり排卵が推定された。

子宮内膜については著明な萎縮像はみとめなかったが一定の周期性変化を示さなかった。

服用中の一般検査即ち肝機能・腎機能・血液検査・心機能検査では特に異常を認めず、この為に服用を中断した症例はなかった。又中止後のこれらの検査でも異常は認めなかった。

中止後の性機能の回復と妊孕性についてはまず基礎体温曲線については2相性をしめしたものが中止第1周期で16例中15例、中止第2周期で15例中13例あつたが、中止第1周期では低温相は延長し月経周期日数は平均42日であり第2周期ではじめて31日と元に回復している。子宮内膜所見も中止第2周期でほぼ正常周期に一致している。

中止後の妊娠例は中止第2周期に1例と第3周期に2例をみたことより、妊孕性はすみやかに回復されている。又この内2例は希望により妊娠初期に人工妊娠中絶術を受けたがその胎児・絨毛・脱落膜の組織検査では全く異常をみとめなかった。このことは本剤の妊孕現象に対する安全性を立証しえたものと考える。

以上 SC 11800 錠による経口避妊法は、その効果は完全であり、しかも自覚的副作用は軽微で又全身におよぼす影響も諸検査上認められず、本剤服用中止後の性機能及び妊孕性の回復もすみやかであり、中止後の妊娠例では胎児及び附属物にも何んら異常を認めなかったことよ

り本剤の経口避妊薬としての利用価値は確実性と安全性において充分にあると考えられる。

Oral Contraceptive Pills (SC11800) Containing Ethynodiol Diacetate

Yoshiaki Yagami, Masami Nakanishi,
Yasuyoshi Onishi and
Masanaga Noguchi

Dept. of Obstetrics & Gynecology Nagoya,
University School of Medicine
(Director: Prof. Kanesaburo Watanabe)

Shiuji Kuroki and Shigeaki Iwagaki

Dept. of Obstetrics & Gynecology Nagoya,

Clinical usefulness of SC-11800 Tab.—ethynodiol diacetate 0.5mg and mestranol 0.1mg—as an oral contraceptive is studied by the cyclical administration to 20 women in a total of 431 cycles of exposure to pregnancy. Post-treatment observation is performed in a total of 44 cycles.

No pregnancies occur in this group while taking the medication, so the contraceptive effect is complete.

As subjective side effects, mild upsets of the stomach and bowels are observed in early cycles.

Duration of menstrual cycles are stable—27~29 days, in total cycles of 90%—and durations of withdrawal bleeding are 3~5 days in 88% of cycles while taking the medication. The incidence of breakthrough bleeding is 3.2% of administered cycles, but neither “silent menstruation” nor “post-treatment amenorrhea” occurs.

Types of basic body temperature are “high temp. continuing type” in 61% of administered cycles and 33% are “indefinite type”.

No definite cyclical endometrial changes are observed.

All common laboratory findings—liver-, renal-, cardiac functions and blood examinations—are not abnormal.

On a post-treatment recovery of sexual function, duration of menstrual cycles, which were prolonged at the first cycle after discontinued, is almost recovered to become 31 days at the second cycle.

The fact that one pregnancy and two pregnancies occur during the second and third cycle, respectively, indicates a rapid recovery of post-treatment fertility.

内避妊法的作用機序の検討

Mechanism of the Action of IUD

神奈川県

桜 林 元 夫 毛 利 隆 彰

Motoo SAKURABAYASHI Takaaki MOORI

東京歯科大学市川病院産婦人科

大 野 虎 之 進 高 畠 弘

Toranosin OONO Hiroshi TAKABATAKE

Dep. Obst. Gynec. Ichikawa Hosp. Tokyo Dental Univ.

毛利式子宮内視鏡によれば、リング附着部の局所のみが、増殖期内膜の發育増大を阻止され、過大リングは変形歪曲し、過小リングは子宮内で下降して其の上部子宮腔に妊卵が着床して居た。又、非装置子宮に見られる様な妊卵着床或いは其の流産の如き所見は、内避妊具が上部子宮腔に合致して附着している例（IUD完全装着例）では観察されない。

高畠のレ線写真でも、リングが子宮内で下降した場合、上部子宮腔に妊卵が着床して居る。併し、リングが上部子宮腔に完全装着されて居ても、外妊は発生した。

即ち、内避妊具が上部子宮腔に完全に附着していると、子宮は受精卵の着床を拒否する。しかし受精と卵管内着床を阻止しない。内避妊具が下降或いは偏在して居る場合は、受精卵の拒否反応は子宮に起きない。そして此の拒否反応は、免疫の拒絶反応とは様相が異なる。

子宮内視鏡による観察

(1) 子宮内視鏡について

毛利式改良 Hysteroscope は送水式前方直視型で、視野角は60度である。倍率は3 cm の距離では1 : 1となり、被写体直前では約6倍の倍率となる。

明るさは、町田製作所の R 150 の照明装置を使用 Norwood derctor で55を示す。従って、Film は Ektachrom EH (ASA, Tungsten 115)で、 $\frac{1}{15}$ 秒で撮影出来る。

全長 27.1cm, 光学視管外径 4× 6.3mm, これを包む外套管直径7.0mm. 光学視管は、接物レンズと接眼レンズの中間が、glassfibre の集束から成立して居る。此の接眼レンズの傍に、後方から光を送る glassfibre の集束連結がしてある。其の長さ 1.5m である（写真1）。光は、後方から送られて先端に届き、子宮腔内を照らす。

映像は、接物レンズ——グラスファイバー——接眼レンズに送られて、術者が観察する。

観察する際に、sterile water が手術台から50cm の高さのイルリガートルより流れ、ゴム管を通じて、内視鏡の送水口より子宮腔に流れる。次いで排水管、排水口を通して床上の壺に入る。

此の sterile water の流れて居る間に、光を子宮腔に送り、照明された子宮内腔を観察し、又は撮影をする。

改良の第1点は、後方照明方式を採用したことで、これによりどんなに明るい光を送っても先端の過熱は起らなくなった。また、故障と障害の心配をしないで、観察撮影が出来る様になった。

従来は、先端の電球で照明する方式であったので、電球過熱による破損、又は分泌物、血液、組織片等の附着による障害が起きた。子宮腔内観察には少し時間を必要とするからである。

改良の第2点は、外套管直径 7.0mm としたが、送水管排水管は在来の 8.0mm のものと同じ太さにしてある。そのわけは、高さ50cm より送水しても子宮内圧は 20mmHg 以上には上らない様に工夫されて居る。液

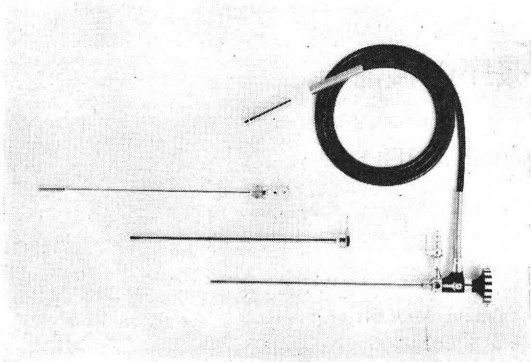


写真1 毛利式改良ファイバースコープ

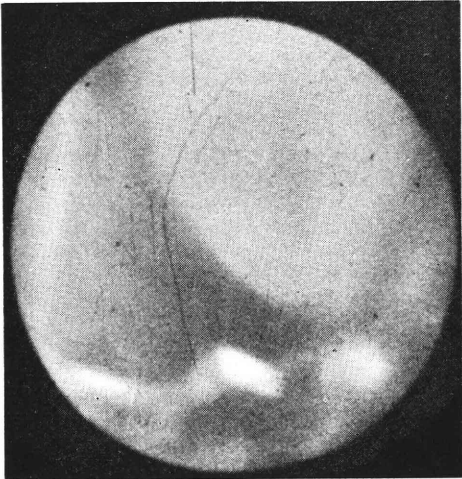


写真 4

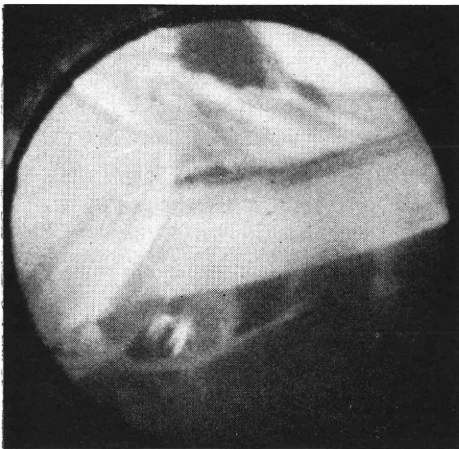


写真 2

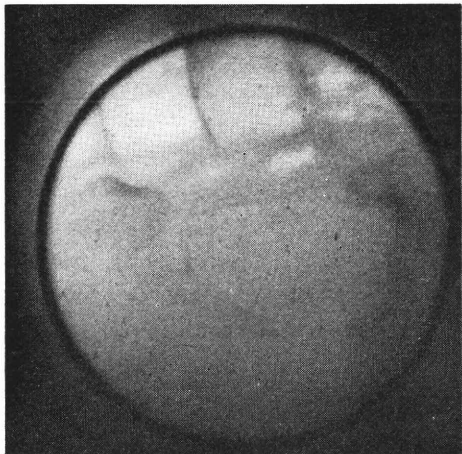


写真 5

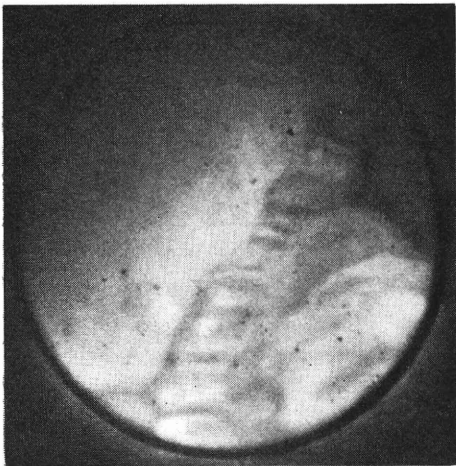


写真 3

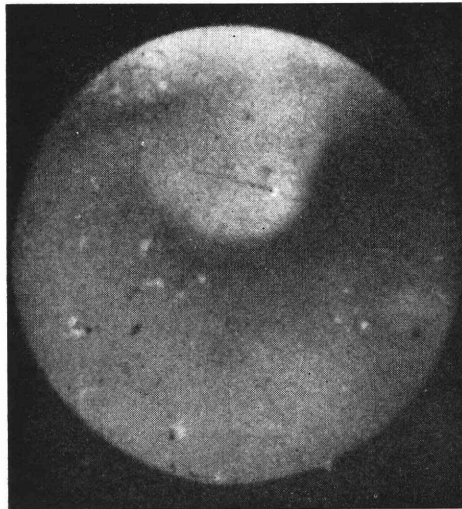


写真 6

Explanation of Photograph, by T. Mohri

Photo.2. A twisted large ring in uterus

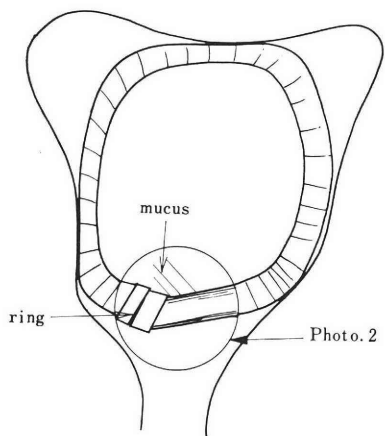


Photo.3. Inhibition of proliferation of endometrium by a ring

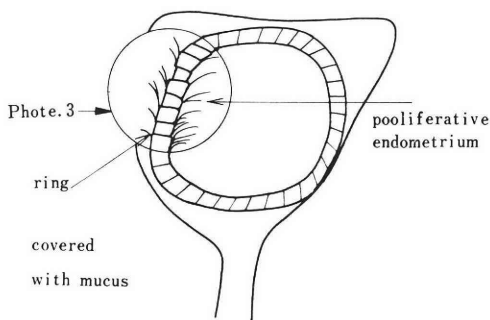


Photo.4. Photo.5.
Pregnancy in upper cavity
of uterus (8th week),
and a ring slipped in
lower cavity

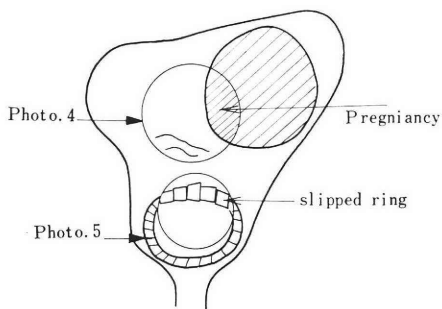
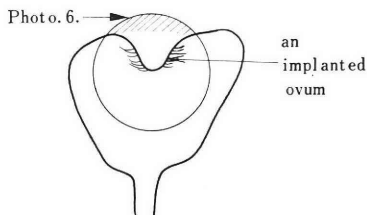


Photo.6.
Nidation of an ovum
in pregnancy 5th. week
(32nd day), in upper
cavity of uterus without ring



が卵管より腹腔に流入する心配のないどの内圧に止めてあることを意味して居る。すなわち、悪性腫瘍を観察しても、其の細胞が腹腔内に流入する恐れはない。此の点は、子宮内視鏡として重要なことである。

第3の点は、7.0mmの外套管は、局所麻酔下ならば未産婦でも殆んど抵抗なく、容易に挿入出来ることである。

(2) 子宮内視鏡所見

50例の IUD 装置子宮を、昭和43年11月までに観察した。

ポリエチレンリングは、子宮腔に挿入後7日目より粘液に覆われ、内膜に附着し、大部分は移動しない。

1カ月或いは1年後に、写真撮影した場合、粘液に覆われて居る為に IUD は幾分着色して写つて居るが、肉眼で見た場合は着色して居らず、白色に見える。内視鏡で観察する場合には、IUD の全体が一視野に入ること

は少ない。

月経直後には、IUD に附着して 遺残した粘液と内膜の小片を認めることがある。

過大な IUD は挿入後子宮腔で歪められて、彎曲して居ることがある。此の場合に腰腹痛が訴えられ、小出血も続き、除去された(写真2)。

過小リング挿入の場合、月経直後に脱落或いは下降したことがある。これは、挿入時、或いは月経時の子宮収縮の為に、IUD が転位下降したと思われるが、症状は余りない。

過小リングが子宮腔下部に下降偏在して居た1例に、その上部子宮腔に 妊卵が 着床して居た(写真4、写真5)。

内膜の發育増大の著しい増殖期末期に於て、IUD 直下の内膜だけが、其の増殖増大が阻止されて居た。すなわち、IUD 附着部だけに内膜の肥厚増大が見られないで、著明に増殖した周囲内膜の谷間に存在して居た(写真3)。

最終月経初日より32日目(妊娠5週)の非装置子宮に、着床妊卵を観察した1例がある(写真6)。

併し、IUD を上部子宮腔に完全に装置された子宮腔では、妊卵の着床を観察し得ない。又、着床妊卵の破壊(即ち、流産)と言う所見は、其の痕跡すら観察し得なかった。ただし、失敗妊娠時の流産例も皆無ではないから(発生率18%)、今後も追求しなければならない。

要するに、IUD 装置は、袋の中の石の如く、IUD がごろごろと転がり廻るのではない。異物が子宮内で動き廻つて、着床妊卵を破壊すると云うことは殆んどない。IUD が転位する場合は、不適正な IUD が子宮収縮で動かされると解される。

又、IUD が上部子宮腔に適合して、完全に装置されて居る例では、受精卵は子宮腔に着床しない、と云う事実を明らかにした。

失敗妊娠(避妊作用無効例)の検討

IUD 装着の儘の妊娠、50例について子宮内に於ける IUD の位置を検討した。

IUD の子宮内下降96.0% (48例)、過小 IUD の上部子宮内偏在 2.0% (1例)、過大リングが彎曲し、転位し、其のリングの上に妊卵が 着床して居たもの 2.0% (1例)。

すなわち、上部子宮腔に、IUD がうまく適合して居ない場合に、失敗例の妊娠が観察された。

失敗妊娠の初期の絨毛下に、変形した過大ポリエチレンリングが埋没して居た1例がある(早期切迫流産の1例)。このことは、IUD は物理的機械的に、受精卵の

着床を妨害するのではない、と云うことを示して居る。

又、この他に、ラバーウィングが上部子宮腔に附着して居るのに關らず、妊娠が発生した2例(1例は癒着胎盤)がある。此れは、ラバーウィングの避妊作用の完全性に、疑いを持たれた例であるが、併し、IUD そのものは人の場合、受精卵の着床を物理的に妨害するものではないとの証左でもある。

又、装着の儘の妊娠が起きた場合、IUD が妊卵を障害するかとの問題は、ポリエチレンの様に異物性の少い材料では、殆ど障害を与えないと云える。但し、例外もあるが、失敗妊娠時の流産発生率18%は、非装置の流産発生率15%と有意の差はない。併し旧型メタルには流産率が多く(36%)、ラバーには癒着胎盤の惹起が見られた。

要するに、ポリエチレンの如く、生体反応の少い材質の IUD では、妊卵の發育に障害を与えない、と云える。

高島のレ線写真は、以上のことがらを証明して居る。

IUD 装置の儘の妊娠子宮に造影剤を注入し撮影した。妊卵は上部子宮腔に着床し、妊娠部の陰影欠損を現わし、リングは下部子宮腔(内子宮口の直上)の造影剤内に存在して居る(2例)。(X線写真7-14)

他の1例は、ポリエチレンナイロンリング装置中の外妊発生例である。水性造影剤注入による撮影では、リングは上部子宮腔に合致して附着して居る。それにも拘らず、右側卵管に外妊が発生し、卵管流産を起して居る。(写真15-17)

勿論、子宮内には妊娠による陰影欠損はない。毛利の内視鏡映画も、上部子宮腔に IUD が存在すると、妊卵の着床の見られない事を示して居る。

IUD の避妊機序に関する諸報告

(A) 卵管卵の輸送に関する研究

Mastroianni ら(1964)、鈴木秋悦(1967): IUD を装置したアカゲ猿を gonadotropin で superovulation すると、卵管内の卵は急速に排出される。IUD 装置性器内では精子の上昇は不変であるから、受精卵は未成熟の儘、子宮へ急速輸送されるので、着床し得ないと云うことを示唆した。鈴木は、此の急速輸送は superovulation も関係があるかも知れないと述べて居る。

水野潤二ら(1968): ラットの卵管活動電位の亢進が、卵管卵の急速輸送を示して居る。

石浜ら(1966): 人工卵の卵管輸送は、ラットでは対照との差異がない。ヒトの cinesalpingography でも著変はない。

宮井(1968): ラットの受精卵の分割速度と其の移動

は、IUD 装置側と他側の対照との間に差異はない。

Kelley & Marston (1967) : アカゲ猿が正常周期の場合 (superovulation しない場合), 卵管卵の発見率は IUD 装置猿と対照との差異がない。受精卵は正常通りに子宮に輸送された後, 急速に子宮より排出されるか, あるいは退行変性に陥いるものと思われる。

Wei (1968) : IUD 装置婦人が台湾では増加して居るが (26万人), 外妊発生率は不変である (分娩12, 117例中外妊 454例, 3.7%)。此のことは, IUD 装置により卵管の状態への影響がないと思われる。

(B) 子宮収縮の亢進を来たすとの研究

小林, 河合ら (1966) : 太田金属リング95例では, 組織学的炎症 (内膜因子), 結合組織増生による着床阻害, 及び子宮筋の不安定 (子宮収縮) 等が原因となつて避妊効果を高めて居る。

工藤, 石浜ら (1968) : ラットの IUD 挿入角の電気的活性と機械的運動性は, 強い亢進を示して居り, 家兎でも同様である。ヒト子宮の運動性亢進は不明であつた。

森ら (1968) : ヒト及び家兎の IUD 装置子宮より, prostaglandins を抽出した。この粗抽出物は家兎の子宮の tonus 高をめ, 最大収縮力を強めた (収縮幅は小さくなつた)。

Corfman, Richart (1968) : 分娩後 IUD を挿入した婦人では oxytocin の分泌延長が見られ, 乳汁分泌も延長を来した。

揚, 荒井ら (1968) : Loop 挿入後, 子宮内圧曲線で子宮収縮を来たすが, 十数分後には正常に復する。黄体期には, 子宮筋の活動が低下する。

(C) IUD 装置子宮では, 内膜の発育が月経日付と一致しない, 即ち, 内膜周期と卵巣周期との不一致が, 受精卵の着床を阻害して居るとの研究。

Wilson ら (1965) : 内膜の発育が遅延して居る。

Bonney ら (1966) : 組織学的成熟度が低下し, 粘膜層は predecidua 様になる。コレステロール等の測定で, 生化学的にも内膜の再生修復過程が阻害されて居る。其の為に受精卵は着床出来ない。(以上剔出子宮50例, うち BBT と組織診13例, 卵管内受精卵1, 未受精卵3, 精子附着未受精卵1, の報告)

Morgenstern (1966) : IUD 装置では, 精子の上昇と卵管内受精は妨げられて居ない。性交後2日以内の卵管内に, 精子多数, 受精卵1, 未受精卵1を発見した。

玉田ら (1967) : IUD の影響は其の直下内膜だけに局限し, 内膜の周期相は, 其の遅れが中間期に現れ, 間質の predecidua 様変化が起きて, 着床を阻害して居る。

牧野, 石浜ら (1966) : IUD は装置部位の内膜の発育

を阻害する。ラットの非装置子宮側では, 交尾後に脱落膜が形成されるが, 他側の装置子宮側には脱落膜形成を見なかつた。又, 装置子宮側の卵管内に分割卵を発見した。

H. Hall (1966) : 全例の $\frac{1}{2}$ に, 内膜発育の促進が見られ, alcian blue の反応により, 組織化学的にムコ多糖体の解重合が促進且増大されて居る。

高桑 (1968) : IUD 装置家兎の湿重量は約20%増量する。非装置子宮では, HCG 投与後に多糖体の増量を見るが, IUD 装置子宮では, 増量抑制が見られる。ヒトでも IUD 装置子宮にムコ多糖体の増量抑制がある。

ホルモン支配を受ける酸性ムコ多糖体は, 正常 pattern より遅れて増量し, 分泌期前期に於て正常より 2.5 倍の増量を来たした。これは, 子宮の着床に対する準備態勢の不全を現わして居る。

Wynn (1968) : 内膜の発育は, 分泌期に於て促進される。分泌期の典型的 nucleolar channel system が排卵前に見られ, 又脱落膜化が数日早くなるものが, 全例の $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{3}$ に見られた。IUD 附着部以外の内膜に, 月経の周期的変化の促進が微かに起きる。このことは, 受精卵の着床を阻害するのに, 充分な変化である (電顕的観察)。

高木ら (1968) : 月経周期の短縮25%, 同延長15%, 不規則15%, 計55%の月経異常が患者 228名の回答に見られた。

杉本ら (1968) : 不妊症治療後の妊娠成功例7例に於て, 着床後の組織診では月経日付と一致して居るものが多い。一部には, 腺組織の多少の遅れを認めたものもあつた。併し, 日付より促進した内膜像は認められなかつた (推定排卵後10日目に観察)。

(D) 生物学的研究

Kar ら (1967, 1968) : rhesus 猿に IUD を18カ月装置後, 組織学, 組織化学, 生化学的に検査したが変化は認められず, 月経周期も不変であつた。僅かな酸素消費量の増加を認めたが, これは軽微な外傷の代謝の現れと思われた。

rhesus 猿の分娩後の復旧に, IUD の子宮内装置は悪影響を与えない (形, 重量, 組織, 組織化学, 生化学的に正常)。グリコーゲンは20~30日目に著減し, 60日目に復旧する。全体としても子宮は分娩後60日で復旧する。

Richart (1968) : IUD の生物学的研究に於て, モルモットと牛は IUD 装置により, 黄体形成機能に障害を来たす。羊, 鶏, 鳥類は, 精子の進入が阻害される。生物の種属によつて, 作用機序の差異が認められる。

ま と め

IUD は早期流産を毎月惹起して居るとの説(沢崎, 1966)は、誰も証明し得なかつた。しかし、旧型メタルリングでは障害と失敗妊娠時の早期流産が多かったことも事実である(36%)。

金属リング装置では子宮筋の不安定ありとの報告(河合, 1966)は、まことに精密な観察であるが、ポリエチレン例に全面的に当てはまるか否かは疑わしい。材料による生体反応の違いがある。又、異物の物理的刺激にも差異がある。旧型メタルによる障害は多い。

針間(1963)は、早期流産説(異型分泌期像等)と共に卵巣周期と月経周期のずれが不妊を来たとし、甲斐(1964)はラバーウィング装置に Opitz 氏妊娠反応ありと報告した。

此の妊娠反応も、ラバーウィングの避妊作用も、其の完全性に疑いが持たれて居る。

実験動物では、精子の上昇阻止による授精阻害、或いは黄体形成不全による着床阻害等があり、ラット及び家兎では IUD 附着部のみの着床阻止作用が報告されて居る。

アカゲ猿及びヒトでは、受精は成立するが、受精卵は内膜に着床しない、と云う事実が明らかになった。

異物を子宮に抱く生体は、すべて妊娠阻止作用を呈するが、其の様相は種属によつて異なる。

ヒトでは、何故、受精卵が内膜に着床しないか、と云うことに焦点が絞られて来た。

杉本或いは Wynn によれば、月経日付(卵巣周期)より内膜の発育が促進して居る場合、受精卵は着床不能になる。そして IUD 装置子宮には、その様な発育促進がある(Wynn)。

自験例 190例の組織診でも、内膜の発育と日付との不一致例は多いが(30~45%)、一致例は更に多い(55~70%)。殊に、ポリエチレンリングにおける一致例は 75% に及んで居る。これも、異物による生体反応の影響であり、全例に惹起されて居るわけではない。

内膜の酸性ムコ多糖体の解重合が、分泌期前期に増大する、との H. Hall と高桑の報告がある。内膜の発育とこれを支配するホルモンが、分泌期の前期に、集中して増大することを意味して居る。

月経周期全体より観察すれば、着床時期に相当する分泌期前期に、内膜の発育が増大促進されて居ると、著者らには解される。この様な早期分泌期に於ける内膜の発育促進例は、自験例にも観察される。併し、装置例全部に内膜の促進的発育が見られるわけでない。

ヒトでは、精子の上昇と受精は、IUD 装置性器内で

も行われると、解されて居る。外妊の発生、失敗妊娠の発生、或いは諸報告等によつて証明されて居る。それにも拘らず、IUD 完全装置子宮内には、受精卵を発見出来ない。この事実は、子宮に送られて来た受精卵は子宮より急速に排出されてしまった、と云うことを示して居る。

この急速排出作用は、子宮の異物排出作用であり、子宮にとっては異物である受精卵を、内膜に受付けない作用、或いは反応であると、解される。

外妊の発生例に於ては、受精卵は一たん卵管に着床し、然る後に卵管の拒絶反応により、卵管流産を惹起して居る。此の拒絶反応による妊卵の脱落時期(腹痛と出血の開始時期)は、排卵後29日目と推定される(43周日)。これは、親子間の皮膚移植の脱落時期と一致して居た。(山口ら: 生着期間は10~30日, 日本移植学会1968年)

IUD 装置子宮内の受精卵拒否反応は、かかる抗元抗体反応に基づく拒絶反応と、全然其の様相を異にして居る。卵を子宮に全然受付けない反応で、流産とは違う。

この受精卵排出作用は、IUD が上部子宮腔に完全に附着して居る際に起きる。

その場合でも、稀れには外妊が発生するが、その発生率は低い(0.04%, 5,000装置年に対して2例)。失敗妊娠例数に対しては2.4~3.6%と報告されて居るが、此は一般非装置例に於ける、分娩数に対する外妊の発生率と略同率である(台湾 Wei: 3.7%, 4年間の集計, 1968年)。

又、受精卵の着床を見ないことは卵側に原因があると解されては居ない。何故ならば、卵管内卵と失敗妊娠の卵に異常が認められないからである。

IUD が、子宮内で下降或いは偏在して居る場合に、其の上部子宮腔に妊卵が着床して居る(2.0%)。着床妊卵は卵殻が消失して居る。

IUD が上部子宮腔に合致して其の前壁なり後壁なりに附着して居る時、子宮内に受精卵の急速排出作用が惹起され(IUD 適応時の異物排出作用, 1966年発表)妊卵着床は見られない。

矢内原(1968)はアンケート調査より、金属リングの筋層内埋没2例(2.2%)に、妊娠が起きたとの報告より、筋層に対する IUD の避妊作用に疑問があると述べて居る。著者は、メタルリングの筋層内埋没とは肉芽増殖の生体防禦作用で、リングの影響は其の覆没時には軽減消失する。従つて、IUD の覆没とは子宮穿孔、或いは不全穿孔の治癒後と同じで、再妊娠が発生する。IUD の不感知穿孔後、或いは人工中絶時穿孔の保存的治癒後に、妊娠発生の報告は多い。

併し、ビニール、ナイロンリング例の様に、埋没しても IUD が子宮内膜と同じ位置に存在して居る場合(IUD

の表面は触知される)は、不妊の状態が続く(15年間、47才)。此の埋没は癒痕性肉芽性炎で、IUD は筋層に達して居るが、筋層内に覆没して居ない。

ここに「上部子宮腔と其の内膜に、異物がうまく合致して附着して居ると、子宮は受精卵排出作用を起す」と云う推論の充分な根拠がある。上部子宮腔の基底層全般に通じて、かかる反射機能のある時期に起す装置(メカニズム)があると、想像される。IUD の型が其の装置を刺激し、0.2mm の受精卵を、子宮腔より急速に排出してしまう、と思われる。

我々は更に、子宮内に於ける受精卵の動きを追究しなければならない。又、受精卵が着床を許容される条件をも、知らねばならない。

疑問としては、受精卵は如何なる仕組で、子宮より排出されるか、と云う詳細が分らない。又、過小リングやY型ウィングの様に、不完全な型でも避妊作用が起きるか、と云うことも充分に分つて居ない。

結 論

IUD による早期流産惹起は、これを証明し得なかつた。

IUD の完全装置された子宮では、受精卵は内膜に着床して居ない。

IUD 完全装置とは、上部子宮腔に合致して IUD がその前壁か後壁に附着して居る場合を云う。其の場合には、受精卵の急速排出作用が子宮に起きる、と思惟される。

IUD は受精を妨げるものでないから、稀れには、子宮外妊娠が発生する。

(文献省略)

Mechanism of the Action of IUD

Motoo Sakurabayashi and Takaaki Mohri

Kanagawa, Japan

Toranoshin Oono and Hiroshi Takabatake

Dept. Obst. & Gynec. Ichikawa Hosp.
Tokyo Dental Univ.

According to observation by hysteroscope, a fitted ring which is inserted to the upper part of the uterine cavity, starts to be covered by mucus on the 7th day after insertion.

When a large ring is inserted, the IUD bends due to uterine contraction. In such a case, the patient complained of lower abdominal pain on the 2nd day.

When a smaller ring is inserted, the IUD slips down to the lower part of the uterine cavity, and unintended pregnancy occurred at the upper part of it.

That is to say, that when the fitted ring is fixed in the upper uterine cavity, the implantation of a fertilized ovum could not be observed.

But the reason why a fertilized ovum is not implanted in the endometrium is still unknown, because there has been no observation of a fertilized ovum in the uterine cavity yet.

An ectopic pregnancy occurred in one case in which a fitted ring was fixed in the upper part of the uterine cavity. This fact means that IUD does not interfere with the fertilization of an ovum. The cause of ectopic pregnancy is unknown.

When the IUD is not fixed in the upper part of the uterine cavity (i. e. malposition or slide-down in the uterine cavity), unintended pregnancy may occur.

X線写真説明 (高島弘撮影)

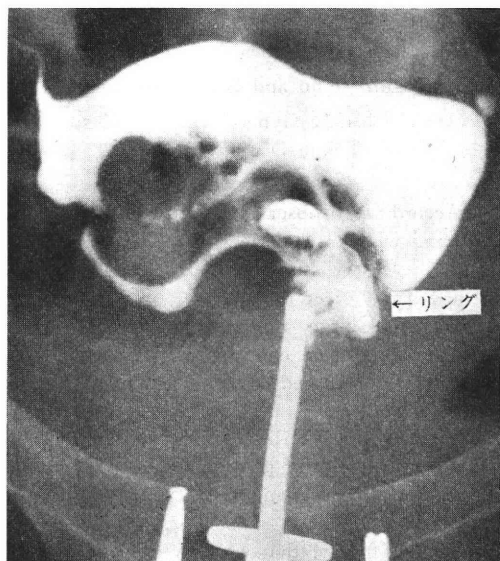


写真7 症例I. リング装置中の妊娠第7週, 70% Endografine 20ml 注入直後の子宮腔, 左方陰影欠損部は妊卵着床部(子宮の右前壁), 嚢管の左上方, 内子宮口の直上にリングが在る.

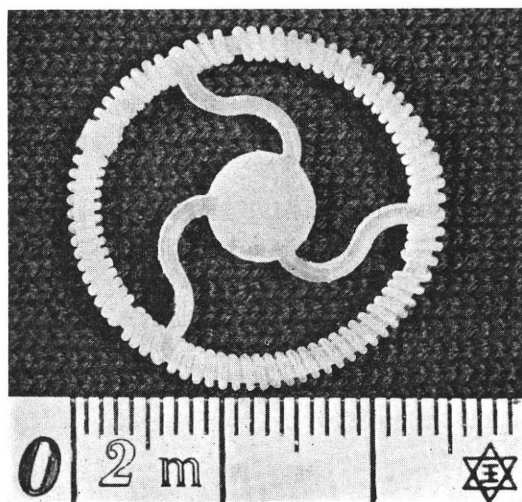


写真9 症例Iのポリエチレンナイロンリング(太田リング), 挿入後8月, 部分的に変色劣化(硬化)が見られる. 患者は26歳, 経産1, 流産1, 中絶1, 副作用なし. 妊娠7週.

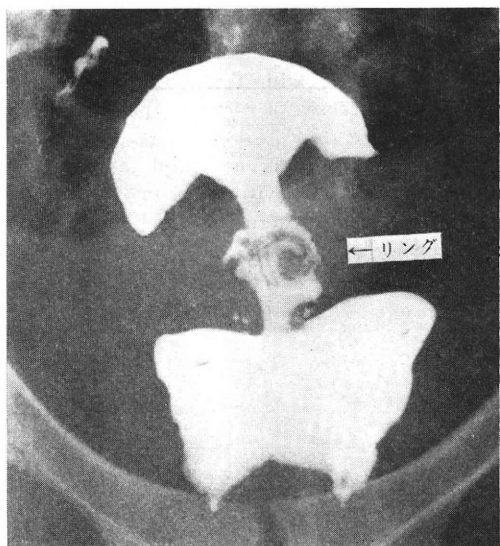


写真8 症例I. 造影剤注入後25分, 妊卵着床部は子宮腔の右上方, Cavum uteri 8.5cm. リングは子宮腔の左下部にレリーフ状に写って居り, 外子宮口より3.0cmの所に下端が触れた.

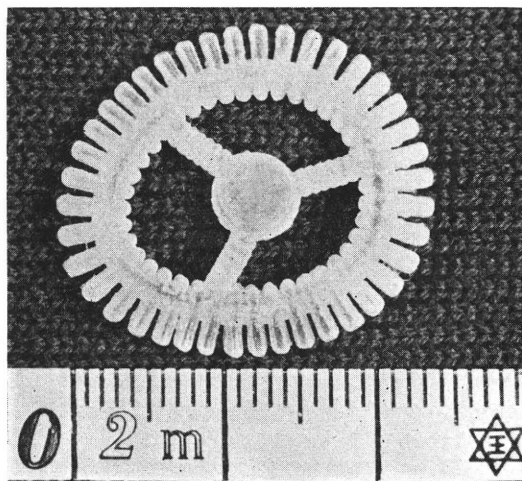


写真10 症例IIのビニールリング, 挿入後1年2月, 変性劣化が始まって居る. 患者は27歳, 帝切1(微弱陣痛), 副作用なし, 妊娠11週.

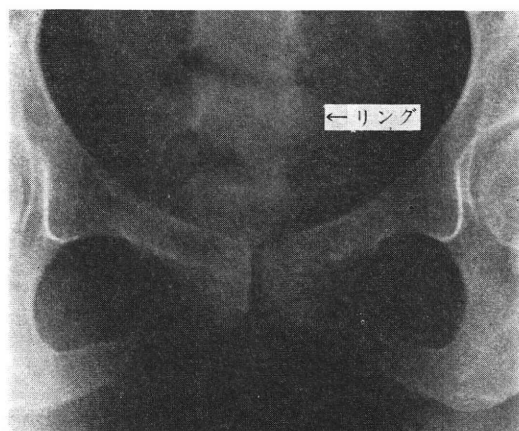


写真11 症例Ⅱ. 単純撮影で、子宮内下降したリングが、仙尾関節部に、gohst の如く写って居る。

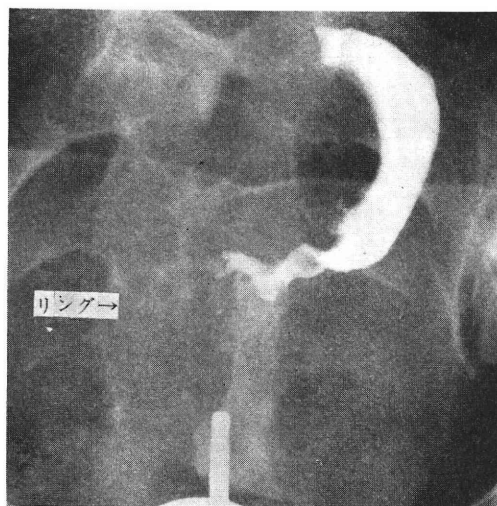


写真13 症例Ⅱ. Moljodol 造影剤注入中、造影剤は左子宮壁へ流入し、リングは内子宮口直上より少し右方に在る。

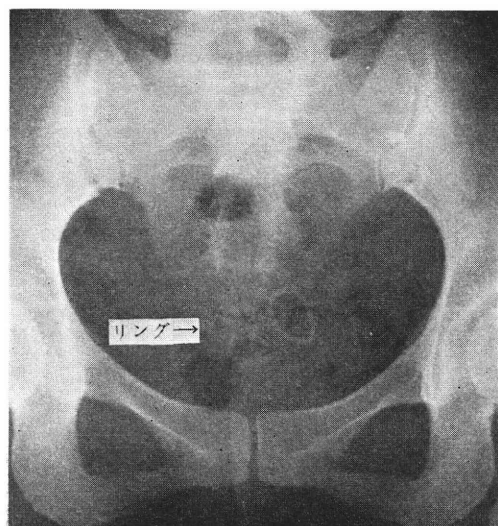


写真12 Phycon Xring の下降例、下降すると仙尾関節附近に写る。

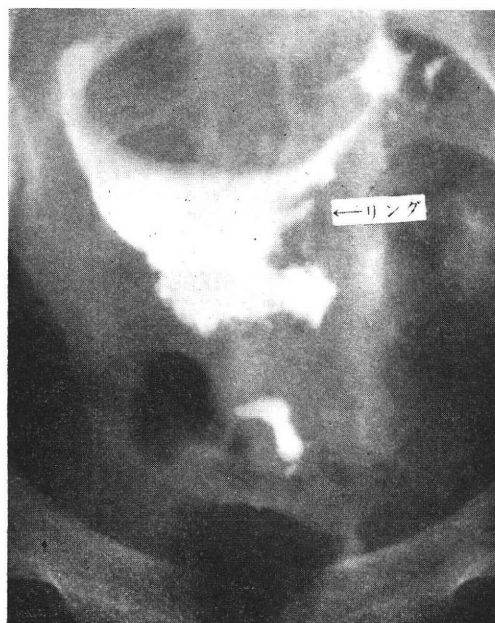


写真14 症例Ⅱ. 造影剤注入後20分、Cavum uteri 11cm, 小手拳大, 中央の陰影欠損部は妊娠卵着床部位, 子宮腔中央前壁着床. Moljodolは下降し、子宮壁左側にも移動し、盃状を呈して居る。

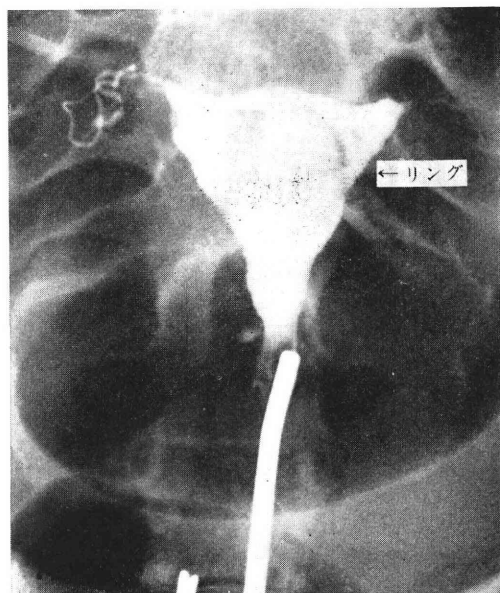


写真15 症例Ⅲ. 70% Endografine 20ml 注入後1分, ポリエチレンナイロンリングは上部子宮腔中央に在り, 水性造影剤は右卵管に移行し始めて居る.

患者は27歳, 無月経7週, 下腹部痛, 性器出血少量6日間, 超拇指頭大の腫瘍が右骨盤腔内にあり, ダグラス窩穿刺で暗赤色の血液5ml(+), 経産3, 流産1, 中絶2, 虫垂切除23歳時, リング挿入後7月目.

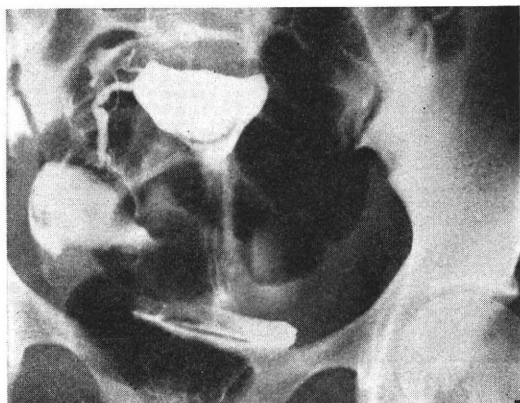


写真16 症例Ⅲ. 注入後7分, 造影剤は右側卵管腫瘍を囲む様に附着して居る(外妊時の雲形像). 此の陰影が外妊の妊卵部(卵管采部)である.

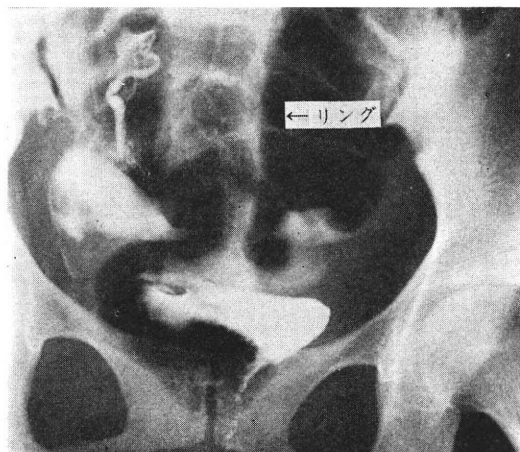


写真17 症例Ⅲ. 注入後10分, リングは中央にレリーフ状に写っている, 外妊娠卵は右方に陰影を呈して居る.

即ち, ポリエチレンナイロンリングが上部子宮腔に合致して完全装着されて居るのにも拘らず, 外妊発生の1例であり, 外妊発生の原因不明.

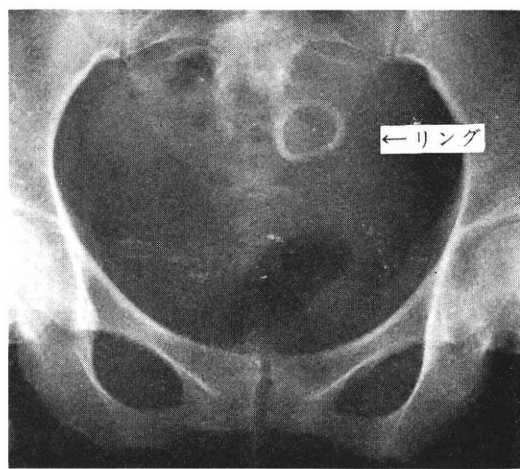


写真18 Phycon Xring の適正位置への装着, 即ち上部子宮腔完全装着で, 仙尾関節の上部にリングが写る(写真, 8, 11, 12, 17と比較参照).

精液の遊離アミノ酸と蛋白分解酵素について

Studies on the Proteolytic Enzymes and Free Amino Acids of Human Semen

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

久住 治男 宮崎 公臣 中務 紀
Haruo HISAZUMI Kimiomi MIYAZAKI Osamu NAKAMU

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. K. Kuroda)

精液の液化現象には種々の蛋白分解酵素が関与し、遊離アミノ酸が産生されることは一般に知られた事実である。

精液の線溶能（activity of plasminogen activator）とカゼイン分解能を示す蛋白分解酵素はゲル濾過法（Sephadex G-200）により分離されうることにはすでに筆者らにより認められており、前者は抗プラスミン剤の抑制作用をうけ、後者は家兎の胆汁により特異的に抑制作用をうける。ここではこの両蛋白分解酵素のほか、更にアミノペプチダーゼの測定を行なって遊離アミノ酸量との相関を検討した。

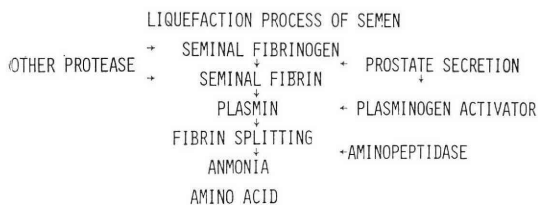
実験は正常精子保有者、乏精子症、無精子症の3群について行なった。

これら3群の間に遊離アミノ酸量に有意の差を認めない。また線溶能、カゼイン分解能、ロイシンアミノペプチダーゼに関しても、3群間に有意の差を認めない。

遊離アミノ酸量に対する、線溶能、カゼイン分解能、ロイシンアミノペプチダーゼはそれぞれ有意の相関関係を示し、精液液化現象におけるこれら蛋白分解酵素の意義を明確に示すものと考えられた。

緒 言

ヒト精液は射精後急速な酵素学的変化をうけて、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 Lundquist¹⁾ (1946, 1952)や Jacobsson²⁾ (1950) らによって証明されている。このような精液の液化現象は(第1図)、精液



第1図

中に含まれる数種の強力な蛋白分解酵素によることはいうまでもない。現在のところ第1表のような蛋白分解酵

第1表

PROTEOLYTIC ENZYMES IN HUMAN SEMEN

FIBRINOLYSIS	
PLASMINOGEN ACTIVATOR	
PLASMIN	
PROACTIVATOR	
ANTIPLASMIN	HUGGINS & SHETTLES (1942) OETTL (1950) VONKAULLA & SHETTLES (1953) RASMUSSEN & ALBRECHTSEN (1960)
FIBRINOGENASE	
	HUGGINS (1942) LUNDQUIST (1953)
PEPSINOGEN	
	LUNDQUIST (1952)
AMINOPEPTIDASE	
	LUNDQUIST (1952) THORSTEINSSON (1958)
A PROTEINASE WITH A CERTAIN RESEMBLANCE TO CHYMOTRYPSIN	
	LUNDQUIST ET AL. (1958)

素群が知られており、特に最近線溶酵素系が注目されている。pepsinogen は精囊に認められ、前立腺に認められない点で他の蛋白分解酵素とは異なるが、水素イオン濃度の面から、これが生体内において pepsin に活性化される状態は考え難く、その生理的意義は不明確のまま残されている。上述のような過程を経て、最終的に産生される遊離アミノ酸の生理的意義についてもなお明確ではないが、これが精子に対し有益な作用を有すると考える報告もあり、高橋⁹⁾ (1960) によればこの種のアミノ酸や、蛋白質は一定濃度において、精子運動率の時間に伴う減少を防ぎ、アミノ酸の薬物化学的性質にもとずく精子運動抑制作用は認められないとしている。

筆者らは第12回日本不妊学会総会において、ヒト精液中の線溶酵素系 (plasminogen activator) とカゼイン分解能を示す酵素とはゲル濾過法 (Sephadex-G 200) により分離されることを報告し、あわせて、無・乏精子症精液では正常精液と比較して、plasminogen activator の質的差異のあることを指摘した。この論文においては正常精子保有者、乏精子症、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ので、その結果を報告する。

実験方法および材料

1) 精液：当教室不妊外来患者より、禁欲5日後に用手法により採取した。精液の完全液化後一般検査を施行し、直ちに氷室内に保存し、2時間後に実験に供した。

2) 遊離アミノ酸量：精漿 0.5ml にメタノール、アセトン混液 (3:1) を 3ml 加え、30分、4°C に保存し、除蛋白を行ない、3,000r.p.m., 5分遠沈後、上清を分離した。上清は80°C において、原容量の $\frac{1}{2}$ 量まで減圧濃縮した。更にエーテルを混和、振盪して除脂を行なった。この試料0.01ml を蒸留水にて1ml に稀釈し、0.2Mクエン酸緩衝液 (pH 0.5) 0.5ml を加え、更に5%ニンヒドリン溶液 0.2ml, 0.01M KCN 溶液 1ml をそれぞれ混和、100°C 15分間加温し、発色後冷却しクエン酸緩衝液 5ml を加え、その吸光度 570m μ を測定した。検量線はグルタミン酸50~100 γ /ml を含有する溶液を作り、同様の操作にて発色せしめ、吸光度 570m μ を測定して、作製した。この検量線を用いて、全遊離アミノ酸量 (全ニンヒドリン陽性物質) を算出した。

3) 線溶能：精漿を氷冷蒸留水にて20倍に稀釈し、1%醋酸水にて pH を 5.2 に合せ (ガラス電極使用)、30分間氷室に保存し、3000 r.p.m., 15分間、0°C にて遠沈し、沈渣を燐酸緩衝液 (pH 7.4) で原容量に溶解し、

このユーグロブリン溶液の0.03ml を Astrup⁴⁾らの方法に準拠して標準フィブリン平板 (0.1% Fibrinogen 液使用) 上に滴下し、18時間、37°C に保存して、その溶解窓の長径と短径の積 (mm²) をもって活性度とした。

4) カゼイン分解能：25倍稀釈精漿0.5ml に Norman⁵⁾らの方法にて精製した2%カゼイン溶液 (pH7.4, Hammersten, E. Merk) 2.5ml, 0.9%食塩水0.3ml を加え、37°C, 18時間加温後、0.4Mトリクロル酢酸 2.5ml を加えて反応を停止させ、東洋濾紙 No. 6 にて濾過、濾液 2ml に 0.5M炭酸ソーダ 5ml, フェノール試薬 1ml を加えて、30°C, 30分間加温して発色せしめ、直ちに吸光度 660m μ を測定し、吸光度をもって分解能とした。

5) ロイシンアミノペプチダーゼ：0.1M燐酸緩衝液 (pH7.0) にて6倍稀釈した精漿 0.01ml に 0.1M燐酸緩衝液0.5ml を加え、基質 l-leucyl- β -naphthylamide dehydrochloride (40mg/dl) 0.5ml を混和、37°C, 30分加温、直ちに 0.2N 塩酸 2.0ml を加えて反応を停止させ、p-dimethyl-aminobenzaldehyde (4 g/dl) 2.0ml を加えて発色させ、吸光度 465m μ を測定した。1単位は精漿 100ml が1時間に基質 1mg の β -naphthylamide を分解する活性として表わした。

実験成績

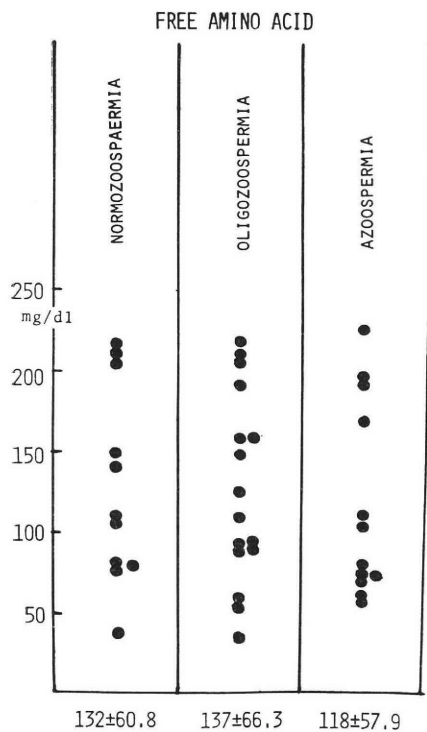
1. 第2図に示すように、正常精子保有者、乏精子症、無精子症の3群について、遊離アミノ酸量を比較すると、各群共測定値は広く分布し3群間に有意の差を見出せなかった。

また第3, 4, 5図にそれぞれ示すように、線溶能、カゼイン分解能、ロイシンアミノペプチダーゼについても3群間に有意の差を認めなかった。

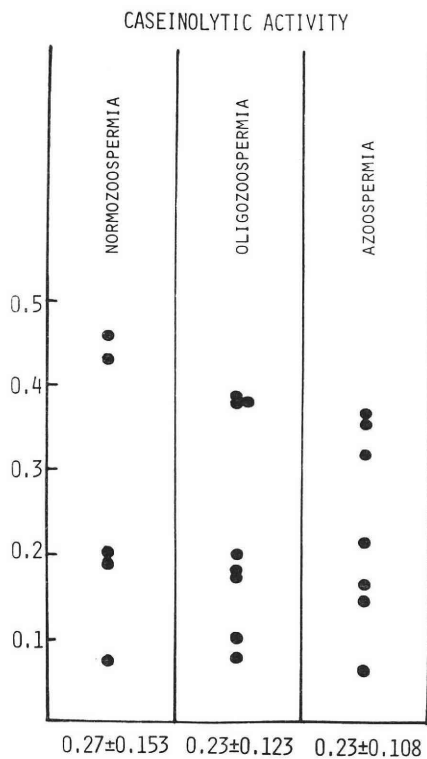
2. 次に遊離アミノ酸量を中心として、各蛋白分解酵素を比較検討すると、第6図のように、線溶能と遊離アミノ酸量との間に有意の相関関係 ($r=0.49$, $P<0.05$) が認められた。更に第7, 8図に示すように、カゼイン分解能、ロイシンアミノペプチダーゼについてもそれぞれ遊離アミノ酸量との間に有意の相関関係が認められた。 ($r=0.72$, $P<0.01$; $r=0.54$, $P<0.01$)。

考 察

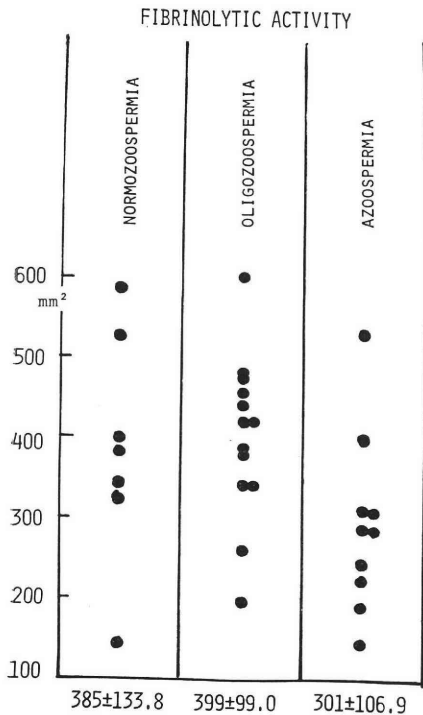
精液中の蛋白分解酵素 (線溶能、カゼイン分解能) に関しては、さきに筆者ら⁶⁾ (1968) は精液量、精子数、前立腺の大きさとの間には関連性がなく、精液粘稠度との間に有意の逆相関のあることを報告した。そして、これら蛋白分解酵素は精液粘稠度を低下させ、精子運動に対し有意な効果をもたらすものと推論した。雨宮 (1967,⁷⁾



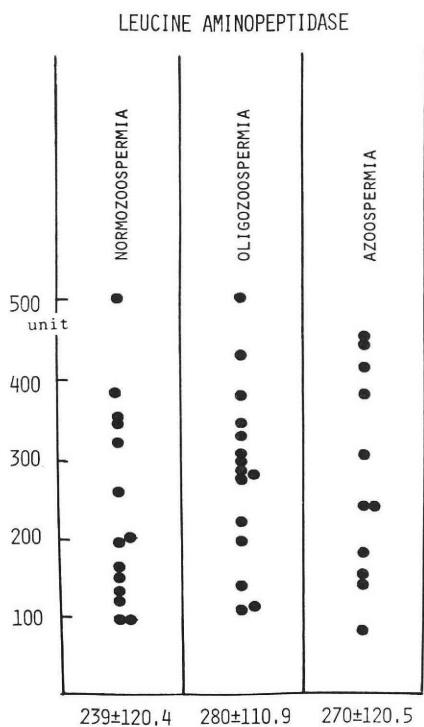
第 2 図



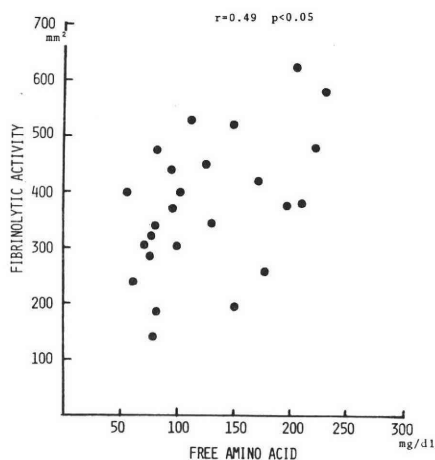
第 4 図



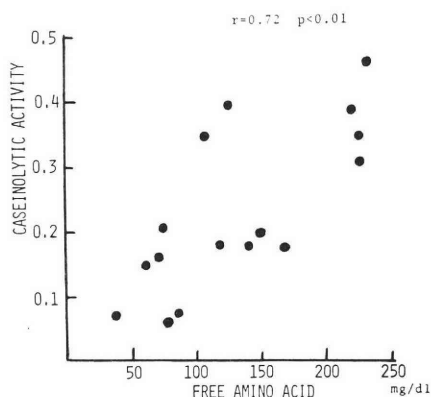
第 3 図



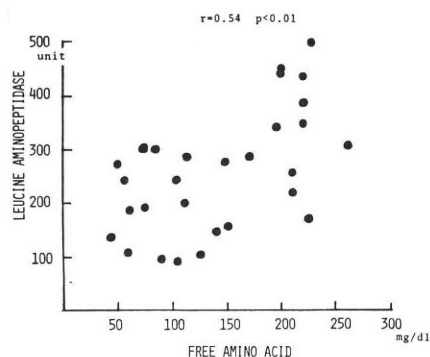
第 5 図



第6図



第7図



第8図

1965⁸⁾⁹⁾ は fibrinolytic plasmin 値と精子運動率は有意の相関関係を有し、caseinolytic plasmin 値と精液粘稠度との間に有意の逆相関関係のあることを報告している。また頸管粘液と精子の混合により線溶系活性の向上を来し、精子の頸管粘液穿通作用を増進させると推論している。

これらの蛋白分解酵素は主として前立腺に由来すると考えられているが、Ying et al¹⁰⁾ (1956) は fibrinolytic activity は同一人の前立腺分泌液よりも精漿が高値を示すと報告し、筆者ら⁹⁾ (1968) も精液採取直後の液化前に分離した精漿は、液化後の精漿よりも低い線溶能を示すことを確かめている。このような所見は精囊分泌液中における線溶系の存在を示唆するものである。精子そのものに線溶系が存在するかどうかは、明確にされておらず、雨宮 (1964) は精液沈渣 (生食にて3回洗滌) においてフィブリン平板の溶解を認めたと述べているが、3回程度の洗滌では精漿の contamination を否定できない。Thorsteinsson¹¹⁾ (1958) はヒト、家兎の精液を grinding しても peptidase activity の増加を認めなかったと報告している。また家兎において睪丸、副睪丸、附属性腺組織の抽出液について peptidase activity を比較し、いずれも強い活性を有することを認め、精管結紮後の精漿は、正常のものに比して peptidase activity の低下を示すと述べている。このような組織内の各蛋白分解酵素の分布は動物の種により異なることは Thorsteinsson の報告からも推定され、またカゼイン分解能はヒト精液に見られ、牛、家兎には見られないと報告されている。ヒトにおいてはこれらの蛋白分解酵素が性腺、及び副性器に如何に分布し、精液に反映されるかは今後に残された問題である。

一般に精液アミノ酸に関する研究は、主としてその分離、同定に関するものが多く、本邦においても、石橋¹²⁾ (1954)、西浦¹³⁾ (1960)、高橋¹³⁾ (1960)、田中¹⁴⁾ (1965) らの研究がある。男子不妊症例の精液遊離アミノ酸については、田中の報告がみられ、同氏によれば不妊症例精液と、健康人精液中の遊離アミノ酸の同定における差は認められず、遊離アミノ酸量については、正常精子保有者、乏精子症の間にはほとんど差を認めなかったが、無精子症では正常者に比べ減少していたと報告されている。筆者らの成績ではこれら3群間において、推計学的に有意の差を見出すことはできなかった。また遊離アミノ酸量と蛋白分解酵素との間に有意の相関が認められた成績は、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ある。

結 語

- 1) 正常精子保有者、乏精子症、無精子症の3群において、遊離アミノ酸量に有意の差を認めない。
- 2) また精漿の線溶能、カゼイン分解能、ロイシンアミノペプチダーゼに関しても、それぞれ3群間に有意の差を認めない。

3) 遊離アミノ酸量に対する線溶能, カゼイン分解能, ロイシンアミノペプチダーゼの相関関係はそれぞれ有意を認め, 精液液化現象におけるこれら蛋白分解酵素の意義を明確に示すものと考えられた。

稿を終るに当り御指導, 御校閲を賜わった恩師黒田教授に深謝する。

なお本論文の要旨は第13回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) Lundquist, F.: Acta Physiol. Scand., 25 : 178(1952).
- 2) Jacobsson, L.: Acta Physiol. Scand., 20 : 88(1950).
- 3) 高橋美行: 日不妊会誌, 5 : 42(1960).
- 4) Astrup, T. & Mülertz, S.: Arch. Biochem. Biophys., 40 : 346(1952).
- 5) Norman, P. S.: J. Exper. Med., 106 : 432(1957).
- 6) 久住治男: 臨泌, 22 : 601(1968).
- 7) 雨宮 章: 日不妊会誌, 9 : 246(1964).
- 8) 雨宮 章: 日不妊会誌, 10 : 85(1965).
- 9) 雨宮 章: 日不妊会誌, 10 : 180(1965).
- 10) Ying, S. H. et al.: Fertil. & Steril., 7 : 80(1956).
- 11) Thorsteinsson, T.: Am. J. Phys., 19 : 341(1958).
- 12) 石橋丸応: 外科の領域, 2 : 347(1954).
- 13) 西浦延彦: 岐阜医紀要, 18 : 906(1960).
- 14) 田中広見: 泌尿紀要, 11 : 592(1965).

Studies on the Proteolytic Enzymes and Free Amino Acids of Human Semen

Haruo Hisazumi, Kimiomi Miyazaki
and Osamu Nakamu

Department of Urology, School of Medicine,
Kanazawa University, Kanazawa, Japan
(Director: Prof. K. Kuroda)

It is a well-known fact that the development of liquefaction of human semen after ejaculation involves the activity of several proteolytic enzymes, and follows a simultaneous accumulation of nonprotein nitrogen and free amino acids, culminating at a late stage in the formation of free ammonia.

In the previous report, the authors reported that by means of gel filtration (Sephadex G-200), plasminogen activator and caseinolytic enzyme were completely separated, and that the former was strongly inhibited by anti-plasmin agents (EACA, AMCHA) and the latter was by rabbit bile.

The purpose of the present study is to investigate whether there exists a consistent relationship between the volume of free amino acids and the activity of plasminogen activator (fibrinolytic activity), caseinolytic enzyme and aminopeptidase or not.

In the three groups of normo-, oligo- and azoospermia, there was no significant difference in respect to the volume of free amino acids and the activity of the proteolytic enzymes. Whereas, there was a significant correlation between the volume of free amino acids and the activity of the proteolytic enzymes. These results indicate that the proteolytic enzymes have a concerted role in the liquefaction process of semen.

家兎胞胚の電子顕微鏡的研究

Electron Microscopic Studies on the Rabbit Blastocysts

東邦大学医学部産婦人科学教室 (主任 林基之教授)

西 脇 俊 幸
Toshiyuki NISHIWAKI

Department of Obst. & Gyn, Toho University, School of Med.

(Director: Prof. Motoyuki Hayashi, M. D.)

子宮内膜着床直前における家兎胞胚の性状を解明するために、電子顕微鏡的方法を用いて細胞学的新知見を得た。成熟未産家兎に過排卵処置を施して、自然交尾を確認し、交尾後5日乃至6日目の着床前期胞胚を採取した。電顕的観察に至適な処置を施し、HU-11B型電子顕微鏡で観察、撮影した。胞胚は球形乃至卵形で、直径は1~8mmであり、透明な胞胚液を含み、肉眼的にも透明帯と細胞層が識別される。透明帯は3層を形成し、最外層の電子密度が最も高い。栄養胚葉層は単層で細胞はやや扁平であり、外側の自由表面には絨毛様突起が多生し、不動毛と呼ばれる絨毛様突起の一部は大鼓パチ状を示し、飲細胞小胞を認めた。細胞質には遊離リボゾームおよびポリゾームが著しく密であり、粗面小胞体が良く発達し、糸粒体および、ゴルジ体等の小器官も豊富であり、蛋白合成機能が著明であると推定された。また、結晶様封入体、分泌顆粒および線維様(微細)構造等の副形質も多く含まれている。内細胞塊層は2~4層であつて、絨毛様突起は無い。ライソゾームその他種々の顆粒を含み、栄養胚葉細胞に比し遊離リボゾームの密度は低い。細胞間の結合様式は栄養胚葉細胞間において、より強固に発達している。栄養胚葉細胞の核は特異な形態を示し、絨毛様突起側に向う尖形突出を認めた。脂肪滴は両者の細胞に認めたが、グリコーゲン顆粒は認めなかつた。以上、特に栄養胚葉細胞と内細胞塊細胞とを比較検討した。

緒 言

ほ乳動物の初期発生を究明するためには胞胚は欠くことのできない研究対象である。近來本邦においても卵着床に対する関心が高まり、そのメカニズムが徐々に解明されつつある。ほ乳類の胞胚について初めて記載したのはHuber (1915)であり、ラットの初期発生を組織学的に研究し、Embryonic Cell MassとTrophoblastの細胞数、胞胚の増大、6日胚における内胚葉の出現等について報告している。

Dalcq (1955)はラット分割卵と胞胚の核酸およびムコ多糖体について、Mulnard (1955)は酸およびアルカリフォスファターゼについて研究し、Baevsky (1961)は遅延着床胞胚について光顕的観察を行った。

初期胚の電顕的研究についてはOdor (1960)、Chiquoine (1960)が、ラット卵の構造、特に透明帯形成について発表し、その他細胞内小器官 (Odor, Izquierdo

& Vial), 封入体 (Sotelo & Porter, 1959) 等についても検討されている。しかし胞胚に関してはHadek & Swift (1960)が家兎胞胚のCrystalloid Inclusionを発表したのが始めてであり、さらに核質が小胞体の中へ押し出されていく像を明らかにした(1962)。Ender (1962)はArmadilloの遅延着床胞胚の電顕的研究を行い、その他数種の齧歯類についても観察した(Ender & Schlafke, 1962)。彼等はその後もラット末期胞胚の着床遅延による構造的変化(1963)、胞胚形成期における細胞質の変化(1967)等についても報告している。

以上ラット胞胚に関しては数種の電顕的研究がなされているにもかかわらず、家兎胞胚、特にその全体的な形状についての報告は少い。

本研究では家兎胞胚を用い、電顕的にその超微細構造をとらえ以下のごとき細胞学的新知見を得た。

実験材料および方法

生後 5~6 カ月、体重 2.5~3.0 kg の成熟処女家兎に、PMS 100 IU を筋注した後、72 時間目に HCG 250 IU を耳静脈内に注入して過排卵処置とした。処置後直ちに成熟雄性家兎と同一ゲージに入れ自然交尾を確認し、交尾後 4.5 乃至 6 日目に開腹して子宮を摘出し、子宮腔を Hanks 液 (PC 300 単位/ml, SM 300 μ g/ml 添加) で洗滌して着床前期の胞胚を回収した。5 日胚は直径約 1~5 mm ではほぼ球形であるが、6 日胚は直径約 3~8 mm となり、球形乃至楕円形を呈する。胞胚は直ちに、0.1M カコジル酸緩衝液 (pH 7.0) にて作成した 2% グルタルアルデヒド液に 2 時間以上前固定し、同緩衝液にて充分洗滌した後、同緩衝液にて作成した 1% オスミウム酸 (pH 7.2) で 2 時間固定した。上昇エタノール系列にて脱水後、プロピレンオキシド、プロピレンオキシド・エポキシ樹脂混合液、エポキシ樹脂の順に充分浸透させてからゼラチンカプセルに包埋し、37°C および 52°C に各々 24 時間放置して重合させた。この場合浸透には特に時間をかけることが肝要である。Porter-Blum MT-I 型ミクロトームで超薄切片を作成し、No. 100 メツシユに接着させた試料に酢酸ウラニール及びクエン酸鉛溶液にて二重電子染色を施し、HU-11B 型電子顕微鏡で観察、撮影した。

観 察 所 見

1. 透 明 帯

透明帯は 5, 6 日胚でも明かに存在し、電子顕微鏡的には明確に 3 層を識別し得る。その厚さは 7~12 μ であり、最外層の電子密度が最も高く、中間層では最も低いが、厚みは最大である。内層は薄く、比較的 compact な層として観察された (図 3)。

2. 栄養胚葉層 (Trophoblast) について

透明帯の内側 5~10 μ の周囲腔を隔て、自由表面に多数の絨毛様突起 (Microvilli) を有する単層の栄養胚葉 (以下 Tr. と略す) 層がある (図 4)。細胞はやや扁平で、隣接細胞間の結合は自由表面に近い部分では密に接着し、巨大な Desmosome が一方の細胞から他方の細胞へ舌状に覆っている (図 5)。しかし自由表面から離れた部分では、嵌合 (Interdigitation) の形式でゆるく連絡している (図 6)。

1) 細胞質および細胞内小器官

細胞はおおむね扁平であり、自由表面には大小不ぞろいな絨毛様突起が多生している。この突起を強拡大にて観察すると先端部が太鼓バチ様または棍棒状に膨大して

いる。また細胞膜の処々、特に絨毛様突起の根部附近に飲細胞陥凹 (Pinocytosis) を認めた (図 7, 8)。形質は全体的に電子密度が高く、Ribosome に富んでいる。粗面小胞体は非常に良く発達しており、細胞膜及び核膜との連絡を思わせる像も認められる。また小胞体の付近では特に遊離リボゾームが豊富であり、処々で Rosette を形成して Polysome になっている (図 9, 10)。糸粒体は桿状乃至短桿状で、おおむね横に並列するクリスタを有し、形質全体に散在して良く発達している (図 11, 12)。ゴルジ装置は小胞を主として、細胞核寄りに存在し、粗面小胞体との連絡を思わせる像が認められる (図 11)。また線維様微細構造も良く発達し、細い線維が束をなして縦走し、膜様構造に包まれている (図 12)。Crystalloid Inclusion は幅 0.1~1.0 μ 、長さ 10 μ 以上におよぶ巨大な桿状物として認められる。電子密度の高い不定形の物質中に細い小管状線維 (Microtubule) が密に縦走し、細胞膜に近く多在している (図 13)。分泌顆粒も豊富で、なかには細胞核の約 2 倍におよぶ巨大顆粒もある。この顆粒の辺縁は 2 重膜となっており、内容物としては、膜に包まれた脂肪顆粒および電子密度の高いライソゾーム顆粒等無構造な顆粒が多量に認められた (図 14)。グリコーゲン顆粒らしき像は全くみられない。細胞間接合部の 1 部には電子密度の高い小管状線維束が観察された (図 15)。

2) 細胞核および核小体

核はおおむね不正円形で、絨毛様突起側に向う尖形凹凸像が処々において見られる。核膜は二重構造を示し、外膜にはリボゾームが付着しており、核膜孔が存在する。染色質は電子密度が高く、核膜付近でより密である。核小体は 1~2 個含まれ、染色質より電子密度がやや低く不定形である (図 16)。

3. 内部細胞塊 (Inner cell mass) について

1) 細胞質および細胞内小器官

内細胞塊は (以下 Em. と略す) は円形乃至不正円形の細胞集団であり、5 日胚では 2~3 層になっている。細胞間の結合はきわめてゆるやかであり、隣接する細胞は互に突起を出し合つて嵌合の様式で連絡している。ある部分では接着斑も見られるが、細胞間腔はかなり広くなっている。細胞膜はきわめて薄く、不鮮明であり、細胞内小器官の発達は、Tr. 細胞に比し少い。粗面小胞体が細胞膜近くを走っているが、遊離リボゾームの密度は小さい。糸粒体はかなり発達しているが、Tr. 細胞のそれに比べて小粒である。特徴的であるのはライソゾーム顆粒である。Tr. 細胞よりはるかに多く存在し、中心軸の電子密度が高い紡錘形の巨大顆粒は、好酸球に見られるライソゾームとその形が似ている。処々に脂肪滴を認

めるがグリコーゲン顆粒は無い(図17)。

2) 細胞核及び核小体

本細胞の核は染色質に富んでいて電子密度が高く、不正形乃至楕円形で、細胞質に比し、核の面積が大きい。また処々に細胞分裂像が見られた。核膜は二重構造を示し、核膜孔付近では染色質が無い。代謝核(休止核)では2~3ヶの核小体を含んでいるが、染色質より電子密度がやや低く、境界不鮮明な不定形である。分裂前期では核膜は著しく拡大し、染色質が淡く均一になり、染色糸が現れ核小体は消失する(図18, 19)。分裂中期及び後期になると核膜は完全に消失し、紡錘糸が現れ、染色体と中心体を結ぶが如き像を示す。染色体は電子密度が高く短棒状である。また中心体はT字状を示して9個の微細小管が識別された(図20)。

考按と総括

ほ乳類の受精卵は、受精後一般の体細胞とは異なり、原の細胞質の細分化である卵分割を開始し、その細胞数を次第に増し桑実胚となるが、この時期の胚全体の大きさには著変がない。その後子宮腔内進入前後には分割球は胎芽胚葉と栄養胚葉に分化し、胚は胞胚と呼ばれ、胞胚腔、内細胞塊、栄養胚葉層が形成される。胞胚の性状を解明するためには、その超微細構造をとらえ、機能的性状にアプローチしようとする意味では電顕的方法がきわめて有効と考えられる。

透明帯は卵胞内においてすでに存在し、排卵および卵管内移送等の物理的、機械的刺激に対しては保護的な役割をなすものと考えられるが、一方逆に精子の侵入時および着床時の障害物とならざるを得ない。現在その生物学的意義については真に解明されておらず、特に胞胚の透明帯に関する電顕的観察は少い。

良好な切片を作製する際にこれが妨げになることにもよるが、非細胞性の無構造物質として等閑視されている感がする。透明帯の発生起源については古くより論議されているにもかかわらず、未だ結論が出されていない。

Chiquoine (1960) はマウス、ラット、猫等を用い、透明帯の形成は卵に由来するのではなく、卵胞細胞から発生し、卵の活性が最も高い時期に形成されるとしている。家兎卵においては卵管分泌物がその周囲を取り囲み所謂ムチン層の形成が著明であり、Böving によると子宮内ではさらにその外側に子宮分泌物の粘液層が形成されるという。しかし当教室の観察では Böving の言う Gloiolemma は判然とせず、ムチン層も卵管卵に比して薄くなる。胞胚を Moog の方法に従って切開、伸展すると透明帯は薄いセロファン紙のごとき膜状物として除去できるが、本来の透明帯の厚さからみてこの膜状部分

は透明帯の一部であり、他の大部分は液状またはゾル状になっていると推定される。電顕像における最外層が前者に、中間層が後者に相当するものと考えられる。

透明帯の消失時期について、Dickmann & Noyes (1961) は受精後 5.5 日目であるとし、Schlafke & Enders (1963) もこれを認めている。Böving (1963) の研究によると、家兎では子宮内膜への卵付着に先立つて、胞胚の膨化と Gloiolemma の非薄化が起り、子宮内膜に由来する炭酸脱水素酵素により、妊卵中の重炭酸塩(炭酸カルシウム)が移動し、局所のアルカリ性が高まる結果、Gloiolemma および子宮分泌液の粘稠度が亢進して、妊卵の反胎児側半球の内膜付着が始まるとしている。いずれにせよ透明帯は単なる包装袋では無く、卵の移送、着床並びに胞胚自体にとって重要な使命をになつていると考えるべきであろう。

Subzonal Space を 5~10 μ 隔てて、絨毛様突起を有する栄養胚葉層がある。将来胎仔付属物を形成する部分であるが、発生初期においては細胞数の点で胚芽を凌駕している。4.5 日胚において、既に Tr 細胞間の自由表面側に密な接合装置を認めた。Hadek は接合装置の形成開始が胞胚期の開始であるとしたが、その具体的な時期については特記していない。本実験成績から考按すれば、おそらく子宮腔内へ侵入する 3.5~4 日頃と推定される。さらに胚令が進んだ 6 日胚においては強固な線維状連結が認められるが、癒着斑が二次的に癒合したものであると思われ、合胞体の形成がすでに開始されていることを意味するものと考えられる。細胞膜およびその付近の構造は細胞内外の物質交換の場として重要である。絨毛様突起は短く、比較的大きさの整った細胞膜の突出であるが、家兎胞胚では基底小体(Basal Body)を有しないから不動毛(Stereoconium)である。強拡大にて良く観察すると大鼓バチ状のものや、棍棒状のものがあ、先端が膨大して破裂している像もある。これが固定及び包埋過程に於ける人工産物ではないとすれば、物質交換の点で興味深い。Pinocytosis 像は特に絨毛様突起の根部近くに多いが、その部分では細胞膜は肥厚し、付近に Pinocytotic vesicle が認められる。これ等絨毛様突起並びに Pinocytosis の存在は、物質代謝の面のみでなく、胞胚が子宮内膜へ侵蝕(Invasion)する上に有利な形態である。

Tr 細胞において最も特徴的と思われる点は、細胞内小器官の発達である。特に粗面小胞体の発達は著しい。糸粒体およびゴルジ体等の他の小器官や分泌顆粒の付近で、これを取り囲む様にして存在している。ゴルジ体や核膜および細胞膜との交通を思わせる像が処々で認められるが、これは Robertson (1959) の膜状物連続構造説

に一致している。Hadek & Swift (1962) は家兎胞胚において、小胞体 (Cisternae) の中と核質の中に、 0.5μ 大の球状物質を認め、核質の細胞質内への流出を示唆した。遊離リボゾームも非常に豊富であり、大部分が Rosette を形成してポリゾームになっている。小胞体が細胞内に於ける蛋白合成に特別な意味をもつということは今日では既に常識であるが、細胞の種類により、リボゾームの存在様式が著明に異なることを見出したのは、Porter (1954) と Palade (1955) である。すなわち分泌蛋白の合成はリボゾームの付着した粗面小胞体で行われ、自己蛋白の合成の大部分は、膜と結合していない遊離リボゾームで行われると考えた。さらにリボゾームの存在様式を再認識させたのは Rich 等 (1962) である。彼等はポリゾームを発見し、細胞内で蛋白合成の場となるのは、モノゾーム (Ribosome 単量体) ではなくポリゾーム (Ribosome 多量体) であるとし、それはいくつかのリボゾームが、1 個のメッセンジャー RNA (mRNA) を共有して 1 つの集団を作り、きわめて効率よく蛋白合成が行われるとした。Em 細胞においてはほとんど存在していないのに反し、Tr 細胞においては、粗面小胞体並びにポリゾームの発達に特に著明である事实は、物質代謝の点で興味深いことである。

Crystalloid Inclusion については、既に Hadek (1960) 等の記載があり、著者のデータとほぼ一致している。Enders (1965) 等はほ乳類胞胚ではマウス初期胞胚と家兎末期胞胚にのみ認めるとしているが、著者は 5 日胚においても認めている。この巨大な桿状の封入体は、組成の大部分が蛋白質であり、鉄分と結合して存在するとしたのは Strunk (1959) である。その後 Hadek (1960) は PAS 反応を用いて Polysaccharide であることを証明した。いずれにせよ、この巨大な封入体が Em 細胞には全く見られず、細胞内小器官の良く発達した Tr 細胞にのみ存在することは、同細胞質内には他の分泌顆粒も多在している現象と合せて考察すればむしろ当然かも知れない。

胞胚を観察して、特に気付くことはグリコーゲン顆粒が、いずれの細胞においても存在しないことである。このことは胞胚着床期における子宮内膜の腺細胞に多量のグリコーゲン顆粒が含まれている (Themann & Schünke) 事実とは対照的である。

初期発生における細胞分裂の観察は、個体発生学的には、勿論、悪性細胞の性状を究める上において重要な問題を含んでいる。家兎胞胚の核の形態については特徴的な像を認めなかった。

しかし特に Em 細胞に於ける有糸分裂像は、著明な所見と云えよう。成熟細胞の観察においては核分裂像を

認めることはきわめて稀であるにもかかわらず、胞胚においては切片が Em 細胞層を含むとき必ず観察できる。著者は Em 細胞の有糸分裂中期乃至後期における中心体および紡錘糸をとらえた。

Tr 細胞においては核分裂像は稀にしか見ることが出来ないが、代謝核 (休止核) の形状には、一定の型がある。即ち、自由表面側 (絨毛様突起側) に向つて尖形の凹凸があり反対側 (胞胚腔側) では比較的平坦になっている。しかも凹凸側には細胞質中に多数の飲細胞小胞を認める。あたかも細胞自由表面と核の機能とが協調的であるかのごとくであり、胞胚内外の物質移動の点で注目されてよい。初期胞胚では Em 細胞に比し Tr 細胞がより活発に分裂していると考えられている。当教室における Autoradiograph による研究でも Tr 細胞の Labeling Index 値が非常に高く、また処々に有糸分裂像を認める結果を得た。この成績は Tr 細胞の活性が高いことを裏付けるものであるが、当研究成績では逆の結果を得た。Em 細胞は多層であるが、Tr 細胞は 1 層であり細胞自身も扁平であるため分裂像を発見し難いためかもしれない。したがって本実験のみで Em 細胞が activity がより高いとは結論し得ないが、Inner cell mass の部分には必ず分裂像を認める所見からみて Em 細胞は従来考えられていた以上に activity が高いのではないと思われる。

結 論

受精後 5 ~ 6 日目の着床前期胞胚について電顕的に観察し、以下のごとき知見を得た。

I) 透明帯は 3 層を形成し、最外層の電子密度が最も高い。

II) 栄養胚葉細胞と内細胞塊細胞を鑑別する特徴的形態は絨毛様突起、細胞質の電子密度および細胞間の接合様式等である。

III) 栄養胞胚細胞では

1) 細胞内小器官が良く発達し、特に粗面小胞体および遊離ポリゾームが著明である。

2) 副形質が豊富であり、結晶様封入体、分泌顆粒および線維様微細構造が認められる。

3) 核には自由表面に向う尖形突出が認められた。

4) 6 日胚では細胞接合部に線維様構造を認め、合胞体形成の初期像を示すものと考えられる。

IV) 内細胞塊細胞では

1) 隣接細胞間の接合がきわめて少く、細胞質中の小器官の発達も少い。

2) 特異な形態を示すライソゾーム顆粒が存在する。

3) 分裂像がみられ、染色体、紡錘糸および、中心小体が鮮明に観察された。

V) グリコーゲン顆粒は両細胞のいずれにも認められない。

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、岩城章講師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病理学教室福永昇教授並びに同教室員諸兄に衷心より感謝の意を表します。なお、本論文の要旨は第8回先天異常学会ならびに、昭和43年度日本産科婦人科学会連合専門部会において発表した。

参考文献

- Adams, E. C., & Hertig, A. T.: J. Cell Biol. 21, 397-412(1964)
- Anderson, E. & Beams, H. W.: Anat. Rec. 134, 525-526(1959).
- Austin, C. R.: Eds. G. E. W. Wolstenholme and M. O. Connor. London; Churchill. 3-28(1965).
- Austin, C. R. & Amoroso, E. C.: Endeavour 18, 130-143(1959).
- Austin, C. R. & Braden, A. W. H.: Aust. J. biol. Sci. 6, 324(1953).
- Baevsky, U. B.: J. Anat. Histol. Embryol. 41, 14-18(1961).
- Baevsky, U. B.: Akad. Nauk. SSSR, 30, 246-269(1960).
- Blandau, R. J. & Rumery, R. E.: Fertil. and Steril. 8, 570-585(1957).
- Böving, Bent G.: (ed C. W. Lloyd) 205-226, New York: Academic press.(1959).
- Barer, R., Joseph, S. & Meek, G. A, Proc. roy. soc. B 152, 353-366(1960).
- Blanchette, E. J.: J. Ultrastruct. Res. 5, 349-363(1961).
- Braden, A. W. H.: Austral. J. Sci. Res. B. 5, 460-471(1952).
- Brinkley, B. R.: J. Cell Biol. 27, 411-422(1965).
- Böving, B. G.: Mechanism concerned with Conception (ed. by Hartman, C. G.) Pergamon press. Oxford, London, N. Y. Paris 321(1963).
- Böving, B. G.: Coldspring harbor Symposia on Quantativ. Biol. Vol. 19(1954).
- Böving, B. G.: in Greenhills "Obstetrics" 13th edition, Saunders Comp. Philadelphia & London. (1966).
- Beneden, E. van: Archs. Biol. Liège 1, 137(1880).
- Brinster, R. L.: J. Exp. Zool. 158, 59(1965).
- Chiquoine, A. D.: Amer. J. Anat. 106, 149-170(1960).
- Chiquoine, A. D.: Anat. Rec. 133, 258-259(1959).
- Chambon, Y.: Compt. Rend. Soc. Biol. 143, 756(1949).
- Dalcq, A. M.: Proc. Soc. Study Fertil. 7, 113-122(1955).
- Dickmann, Z. & Noyes, R. W.: Fertil. Steril. 12, 310-318(1961).
- Dickson, A. D.: J. Anat. 100, 335-348(1966).
- Dickson, A. D.: J. Anat. 101, 263-268(1967).
- Dickmann, Z.: J. Anat. 98, 397-402(1964).
- Defrise, A.: Anat. Rec. 57, 239-250(1933).
- Dickmann, Z. & Noyes, R. W.: Fertil. Steril. 12, 310(1961).
- Enders, A. C.: J. Anat. Lond. 96, 39-48(1962).
- Enders, A. C. & Schlafke, S. J.: Anat. Rec. 142, 338(abstract)(1962).
- Enders, A. C. & Schlafke, S. J.: In preimplantation stage of pregnancy, 29-59. Eds. G.E.W.: Wolstenholme and M. O'Connor, London: Churchill.
- Enders, A. C. & Schlafke, S. J.: Am. J. Anat. 120, 1-12(1967).
- Enders, R. K. & Pearson, A. K.: Anat. Rec. 96, 570(1964).
- Fawcett, D. W.: In Developmental Cytology (ed. D. Rudnick) 161-187, New York: Ronald press Company. (1959).
- Fridhandler, L.: Exptl. Cell Res., 22, 303(1961).
- Fridhandler, L., Wastila, W. B., Palmer, W. M.: Fertil. Steril, 18, 819(1967).
- Gardner, W. S.: Amer. J. Obstet. Gynec. 23, 54-61(1932).
- Greenwald, G. S.: Anat. Rec. 142, 407-415(1962).
- Huber, G. C.: J. Morph. 26, 247-358(1915).
- Hadek, R. & Swift, H.: J. Biophys. Biochem. Cytol. 8, 836-841(1960).
- Hadek, R. & Swift, H.: J. Cell Biol. 13, 445-451(1962).
- Huff, R. L. & Eik-Nes, K. B.: J. Reprod. Fertil. 11, 57(1966).
- Hertig, A. T., Rock, J., Adams, E. C. and Mulligan, W. J.: Contrib. to Embryol. 35, 199(1954).
- Hertig, A. T., Rock, J. & Adams, E. C.: Am. J. Anat. 98, 435(1956).
- 林基之他: 医学のあゆみ, 63, 583(1967).
- 林基之他: 臨婦産: 22, 841-848(1968).
- Izquierdo, L. & Vial, J. D.: Z. Zellforsch. 56, 157-179(1962).
- Ishida, K.: Jap. J. Fert. Steril. 8, 11-17(1963).
- Kirby, D.R. S.: J. Anat. 97, 119-130(1963).
- Luft, J. H.: J. Biophys Biochem. Cytol. 2,

- 799(1956).
- 51) Luft, J. H.: J. Biophys. Biochem. Cytol. 9, 409(1961).
 - 52) Lutwak-Mann, C.: Nature, 193, 653(1962).
 - 53) Mulnard, J.: Arch. Biol., Paris, 66, 525-685(1955).
 - 54) Mazanek, K.: Archs. Biol., Liège 76, 49-85(1965).
 - 55) Manuel Baca & Luciano Zamboni: J. Ultrast. Res. 19, 354(1967).
 - 56) Moricard, R.: Nature (London) 173, 1140(1954).
 - 57) Noyes, W. N.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 80, 54-64(1960).
 - 58) 西村敏雄他: 産婦治療, 14, 442(1967).
 - 59) Odor, D. L.: J. Biophys. Biochem. Cytol. 7, 567-574(1960).
 - 60) Odor, D. L. & Renninger, L. F.: Anat. Rec. 137, 13-23(1960).
 - 61) Palade, G. E.: J. exp. Med. 95, 285-298(1952).
 - 62) Palade, G. E.: J. Biophys. Biochem. Cytol. 1, 59(1955).
 - 63) Porter K. R.: J. Histochem. Cytochem. 2, 346(1954).
 - 64) Pincus, G.: Proc. roy. soc. B 107, 132-167(1940).
 - 65) Pincus, G.: Anat. Rec. 77, 1-8(1940).
 - 66) Pincus, G. & Enzmann, E. V.: J. exp. Biol. 9, 403-408(1932).
 - 67) Revel, J. P.: J. Histochem. Cytochem. 12, 104-114(1964).
 - 68) Revel, J. P., Napolitano, L. & Fawcett, D. W.: J. Biochem. Cytol. 8, 577-590(1960).
 - 69) Reynold, S. E. S.: J. Cell. Biol. 17, 208(1963).
 - 70) Robertson, J. D.: Biochem. Soc. Symp., 16, 3(1959).
 - 71) Sotelo, J. R. & Porter, K. R.: J. Biophys. Biochem. Cytol. 5, 327-342(1959).
 - 72) Schlafke, S. J. & Enders, A. C.: J. Anat. 97, 353-360(1963).
 - 73) Sabatini, D. D., Bensch, K. & Barrent J.: J. Cell Biol. 17, 19(1963).
 - 74) Silva, Sasso, W. da: Acta. Anat. (Basal) 36, 352-357(1959).
 - 75) Smithberg, M.: Anat. Rec. 117, 554(1953).
 - 76) Suzuki, S. & Mastroianni L. Jr: Amer. J. Obstet. Gynec. 93, 465-471(1965).
 - 77) Trujillo, Cenozo & Sotelo, J. Roberto: J. Biophys. Biochem Cytol. 5, 347(1959).
 - 78) Trump, B. F., Smuckler, E. A. & Benditt, E. P.: J. ultrastruct. Res. 5, 343(1961).
 - 79) Teplitz, R. & Sohno: Exp. Cell Res. 31, 183-189(1963).
 - 80) 東条伸平, 林要也: 産婦治療, 16, 571(1968).
 - 81) Themann, H. & Schünke, W.: (ed. by Schmidt-Matthieson, H.) Thieme, Stuttgart 111(1963).
 - 82) Weakley, B.S.: J. Anat. 100, 503-534(1966).
 - 83) Warner, J. R., Rich, A. & Hall, C. E.: Science. 138, 1399(1962).
 - 84) Zamboni, L. & Mastroianni, L. Jr.: J. ultrastruct. Res. 14, 95-117(1966).
 - 85) Zamboni, L. & Mastroianni, L. Jr.: J. ultrastruct. Res. 14, 118-132(1966).

Electron Microscopic Studies on the Rabbit Blastocysts

Toshiyuki Nishiwaki

Department of Obst. & Gyn. Toho University, School of Med.

(Director: Prof Motoyuki Hayashi, M. D.)

5 or 6 days after verifying the natural intercourse, the preimplantation blastocysts of the mature female pregnant rabbits were recovered.

The electron microscopic findings of these blastocysts were as follows;

I) The zona pellucida consisting of mucopolysaccharide has three layers, the outer layer of which is electrically dense and almost amorphous.

II) The main differences between trophoblastic and embryoblastic cells were clarified electronmicroscopically.

III) In trophoblastic cells:

1) There are well-developed intercellular organelles, especially endoplasmic reticulum and free polysomes.

2) The crystalloid inclusions, secretory granules and fibrillar fine structures were seen.

3) The small protrusions toward outer side from nuclei can be seen.

4) In 6 day blastocysts fibrillar structure between intercellular connection and syncytial formation were seen.

IV) In embryoblastic cells:

1) The intercellular connection and the development of organelles were scarce.

2) Lysosome granules can be seen.

3) Active mitosis was seen in each sections.

4) The chromosomes, spindles and centrioles were clearly recognized.

V) The glycogen granules were not seen in both cells.

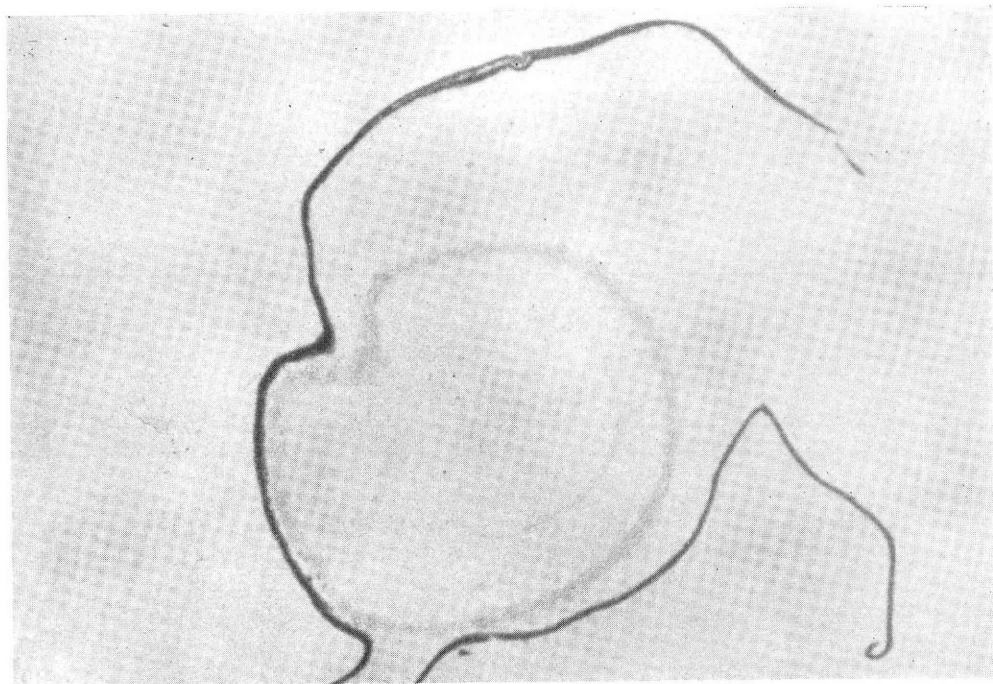


図 1

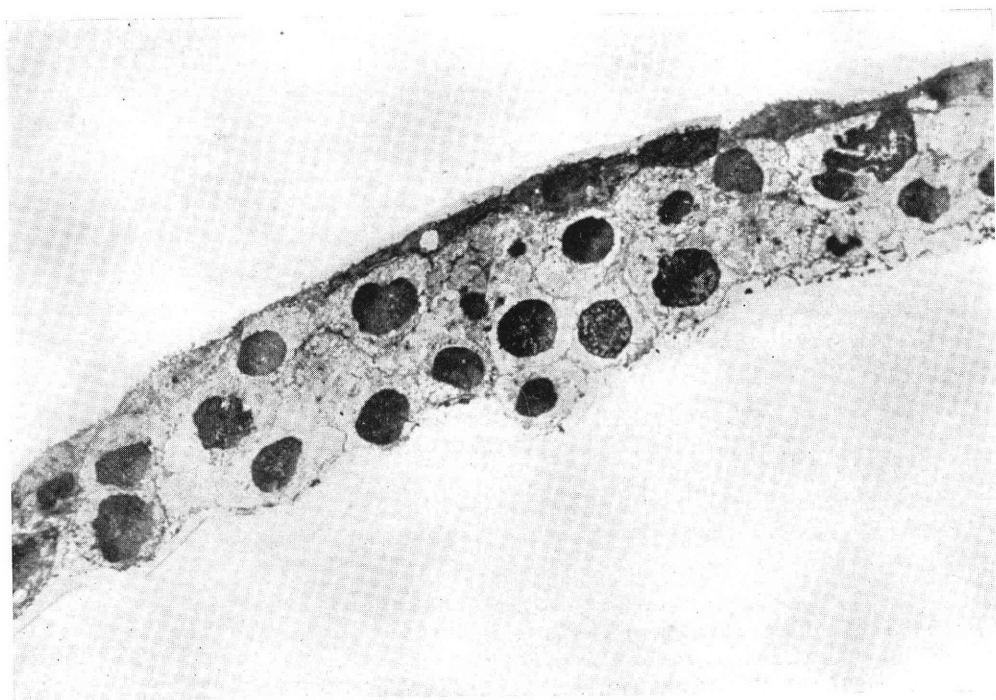


図 2

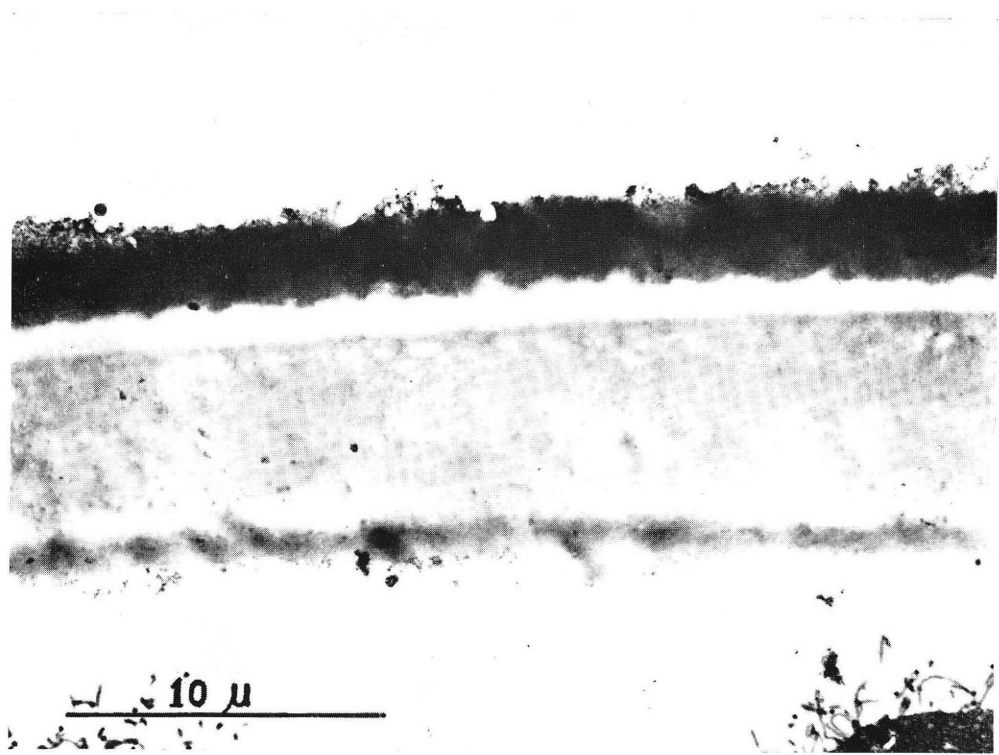


図 3

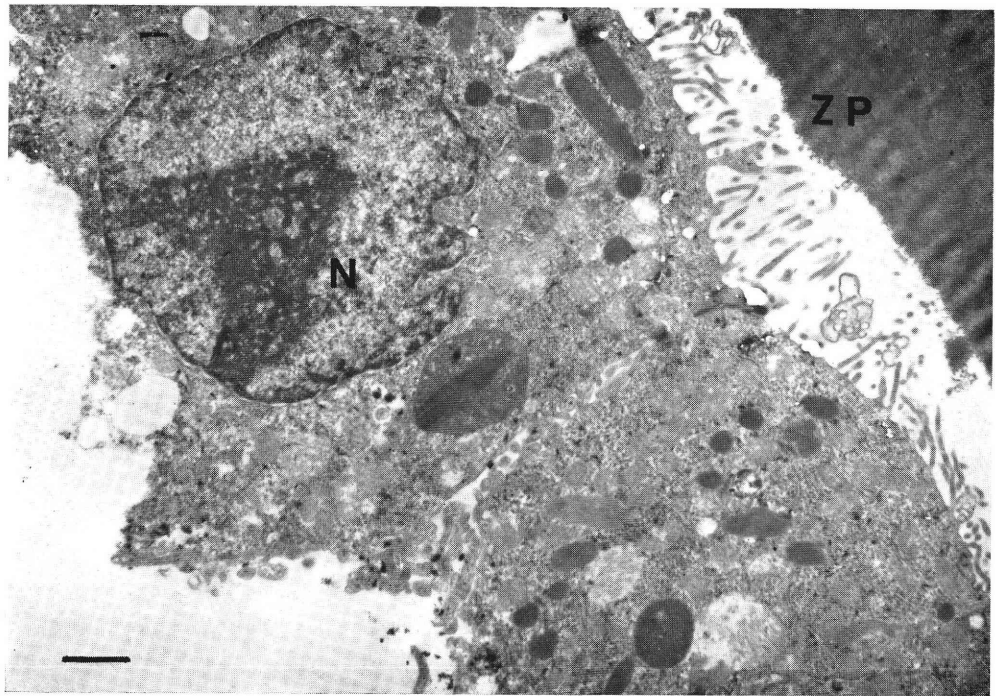


図 4

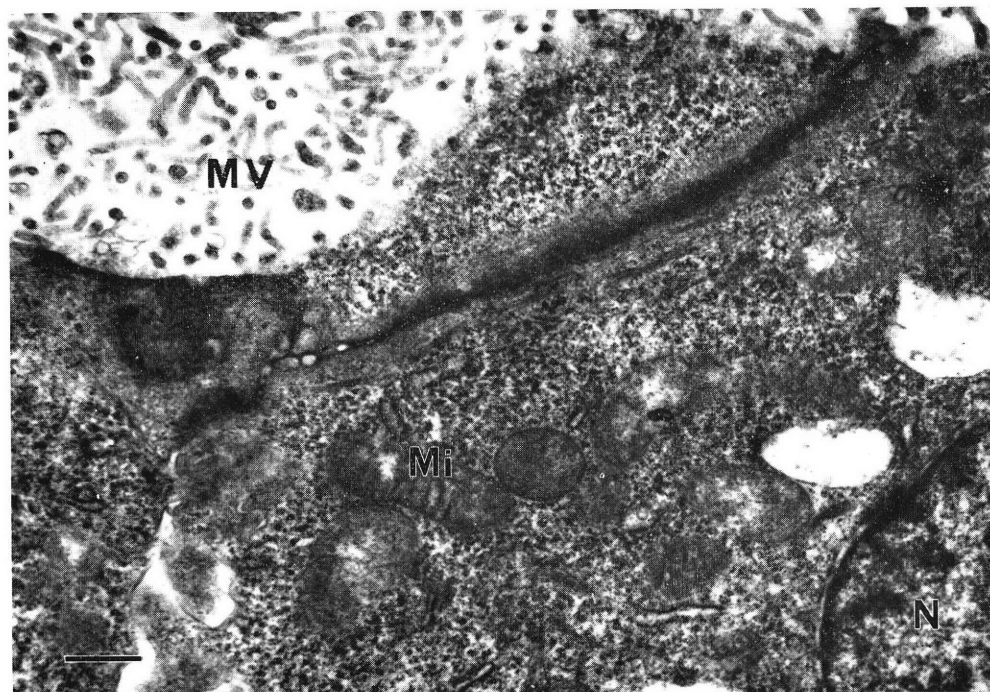


図 5

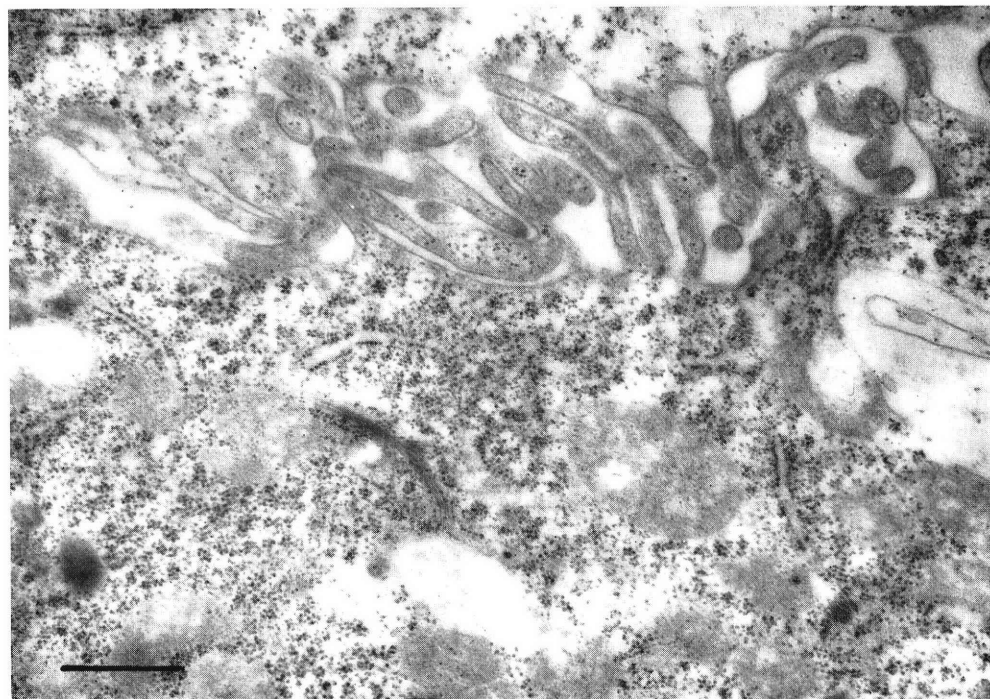


図 6

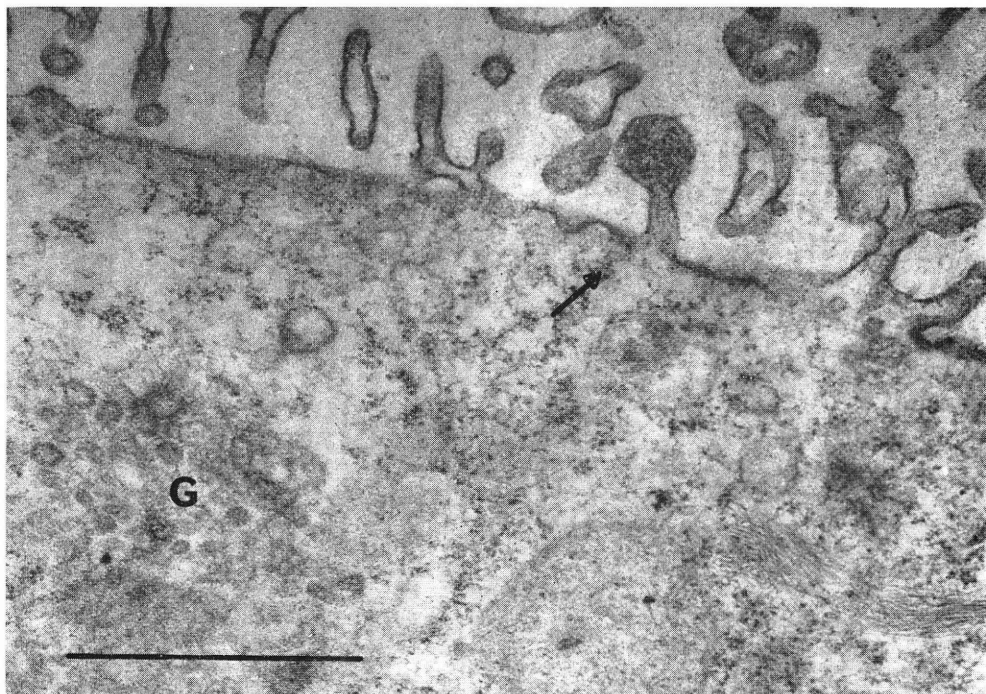


図 7



図 8

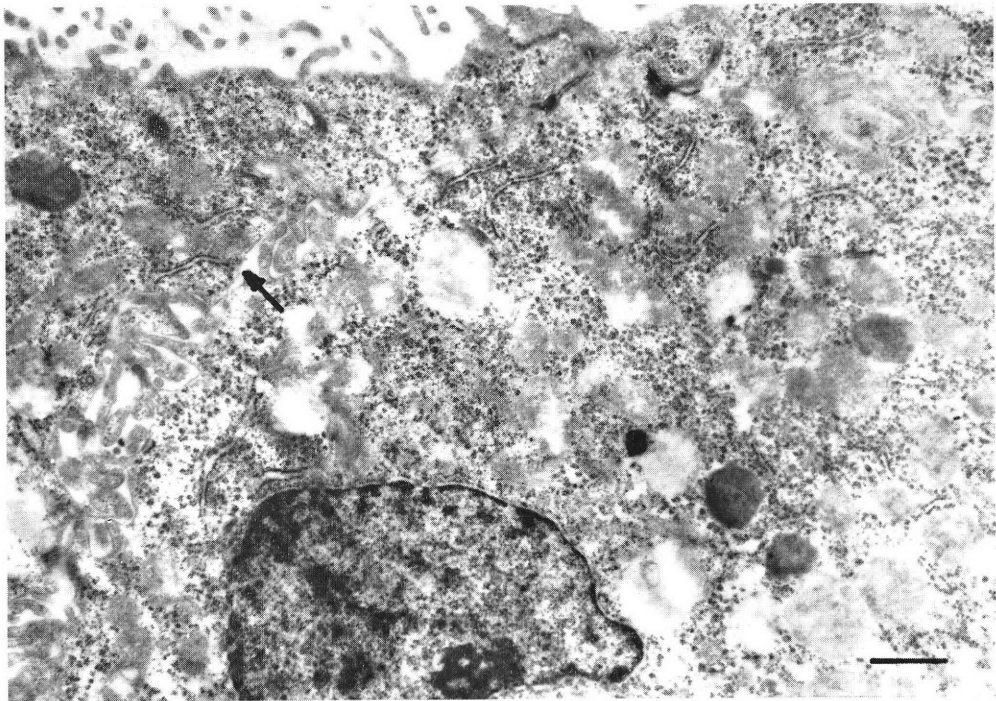


図 9

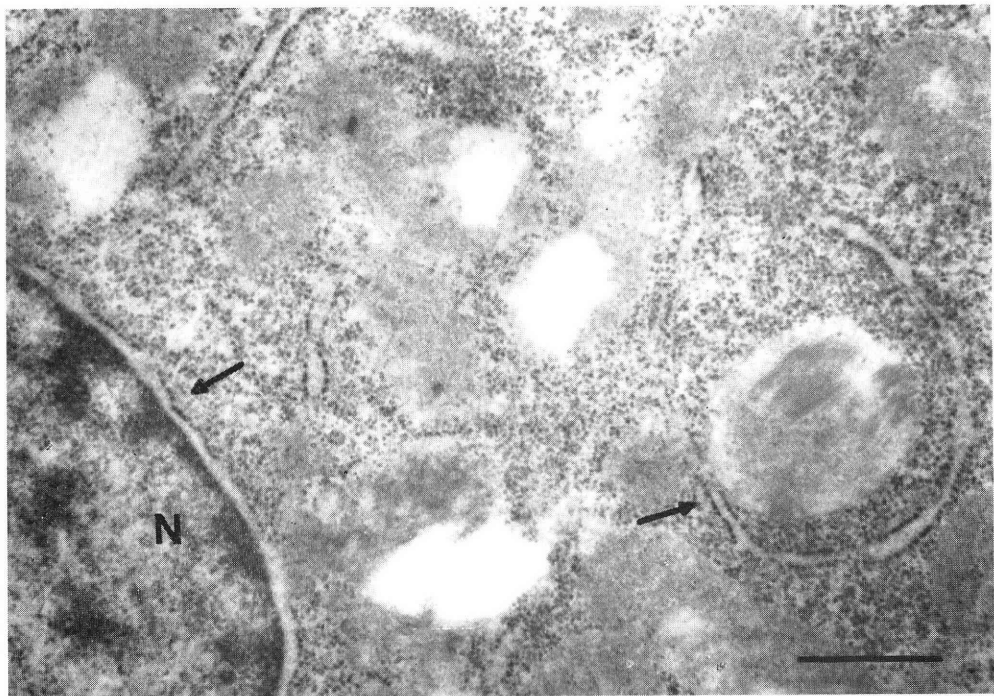


図 10

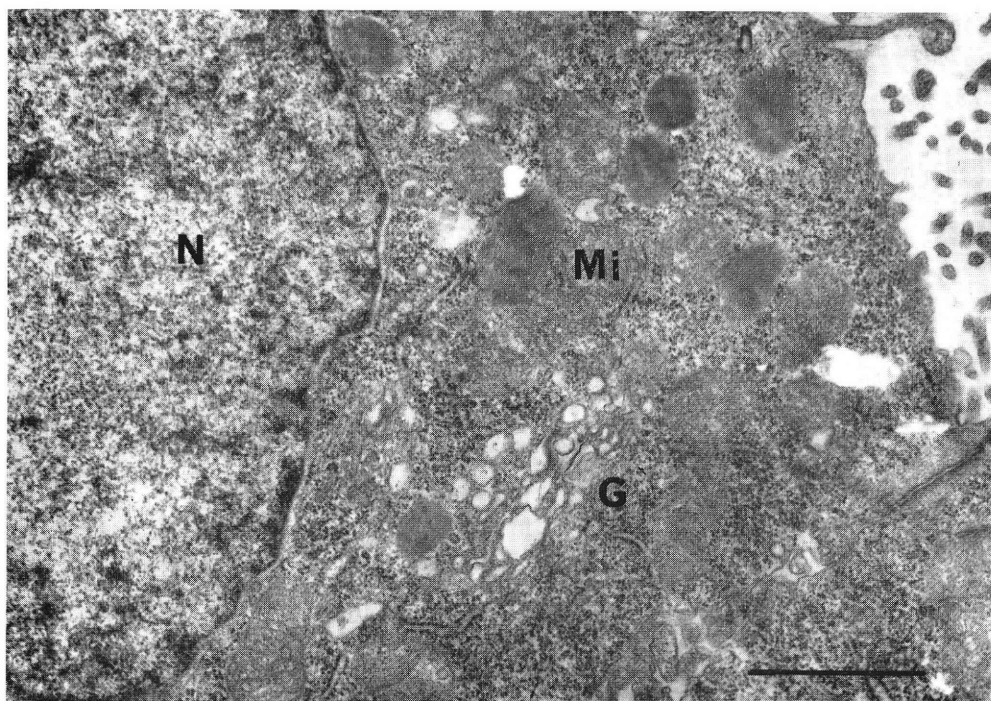


図 11

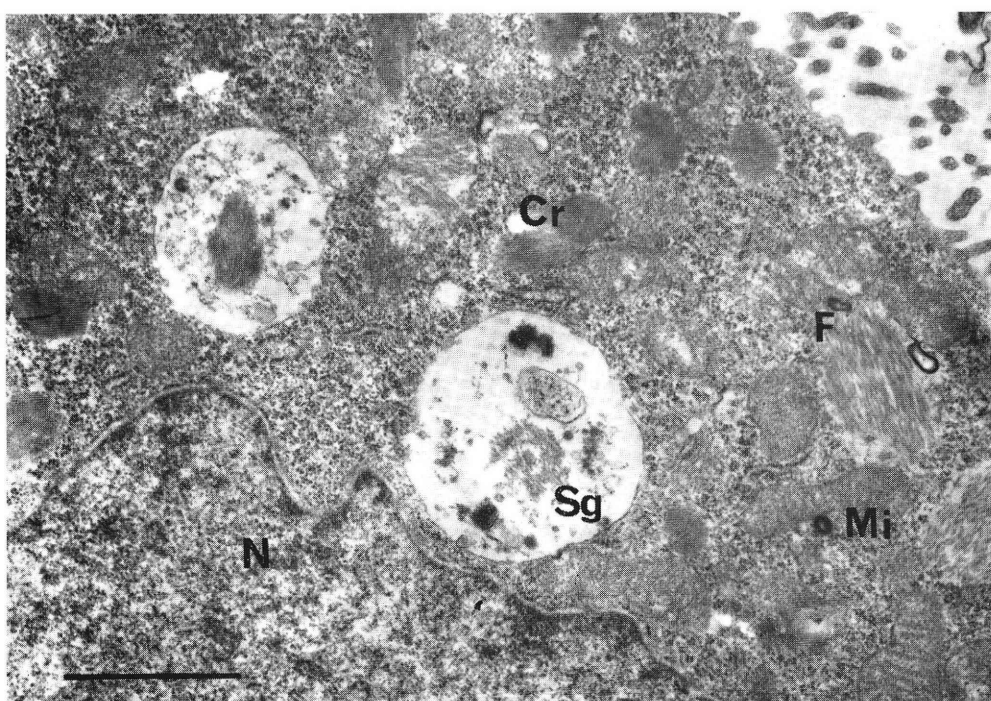


図 12



図 13

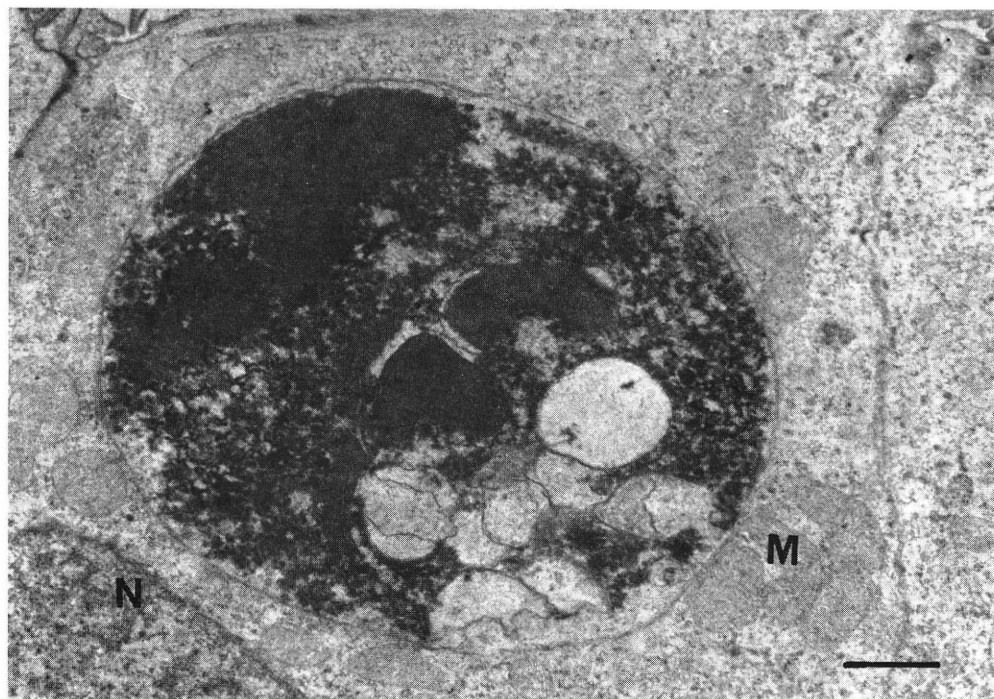


図 14

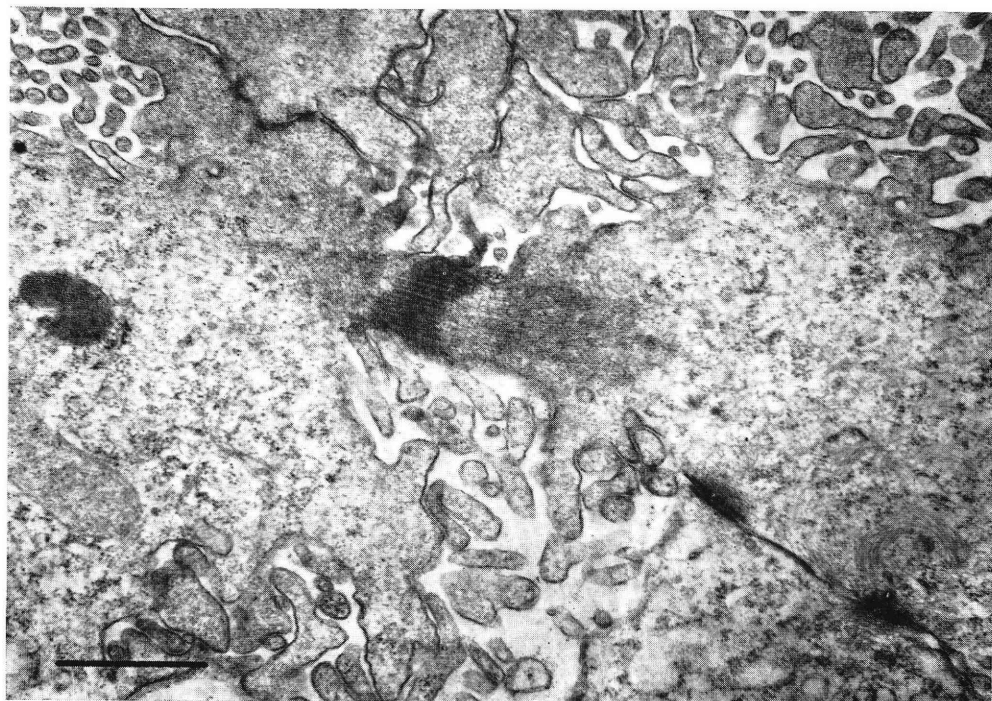


図 15

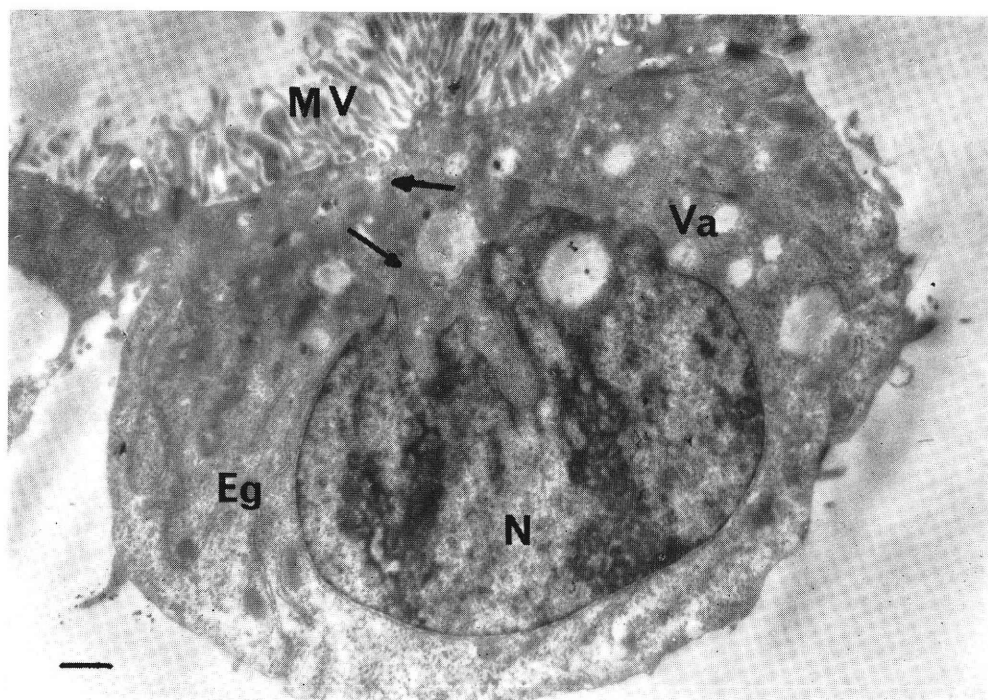


図 16

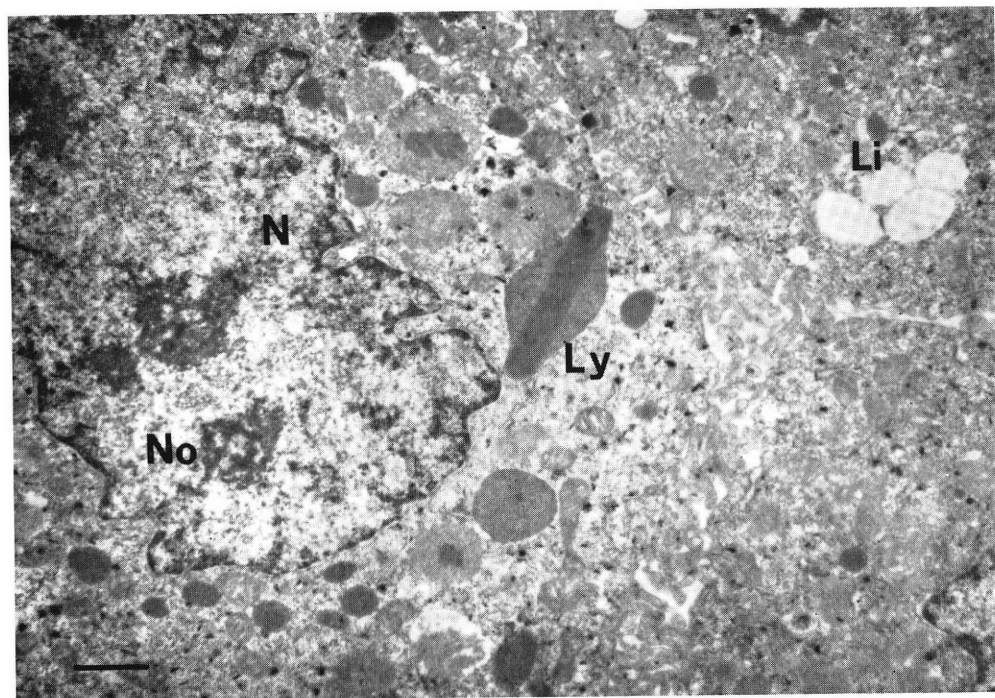


図 17

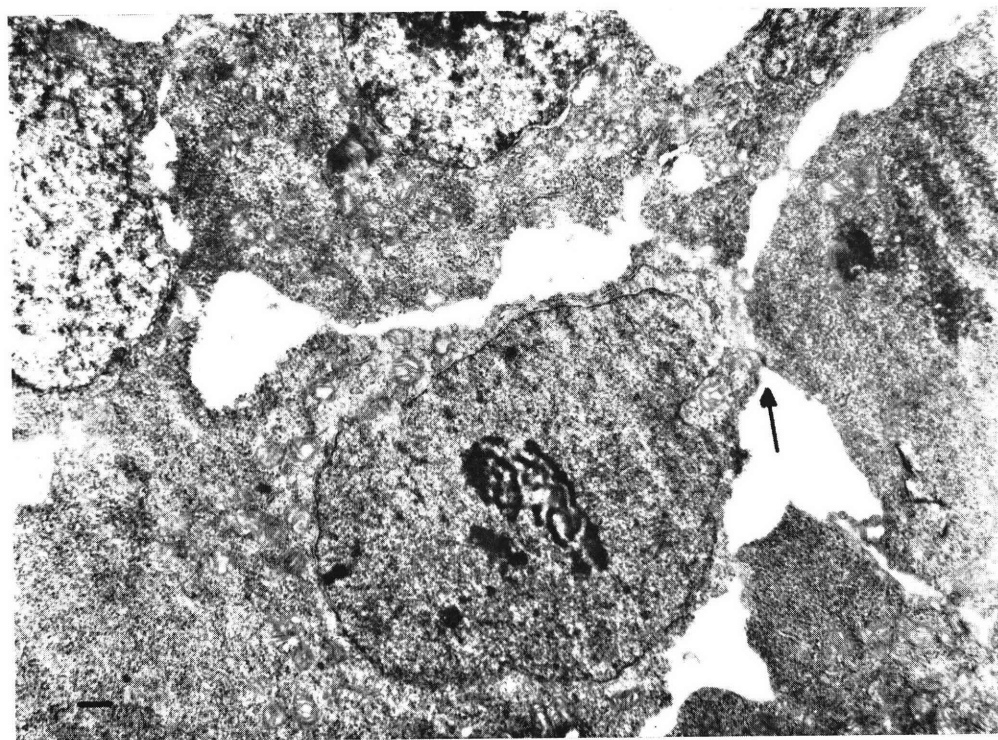


図 18

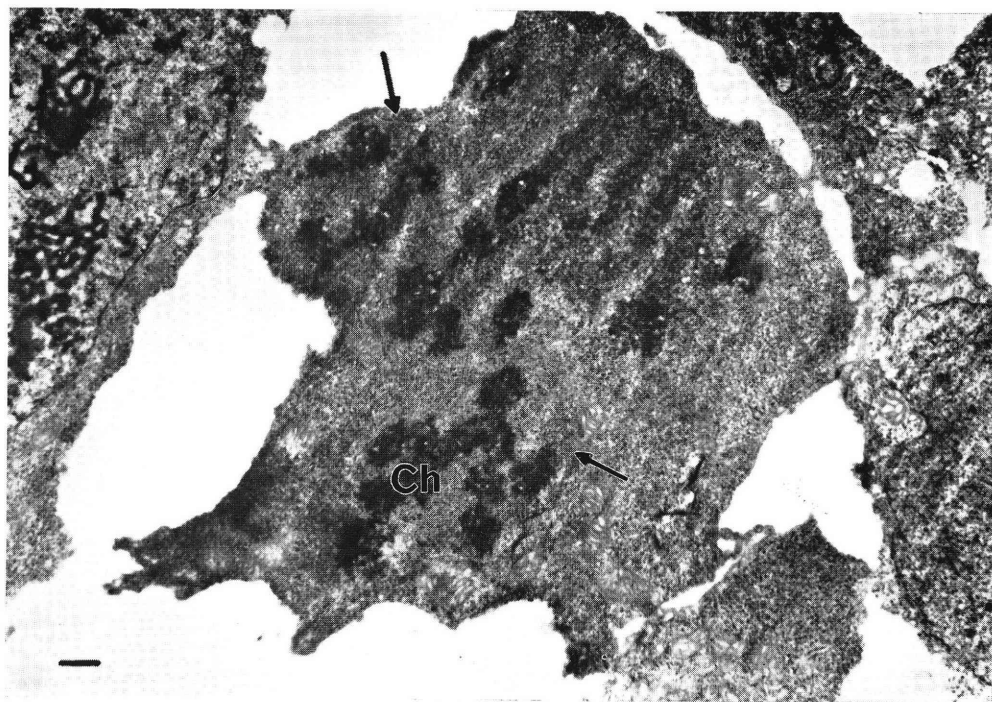


図 19

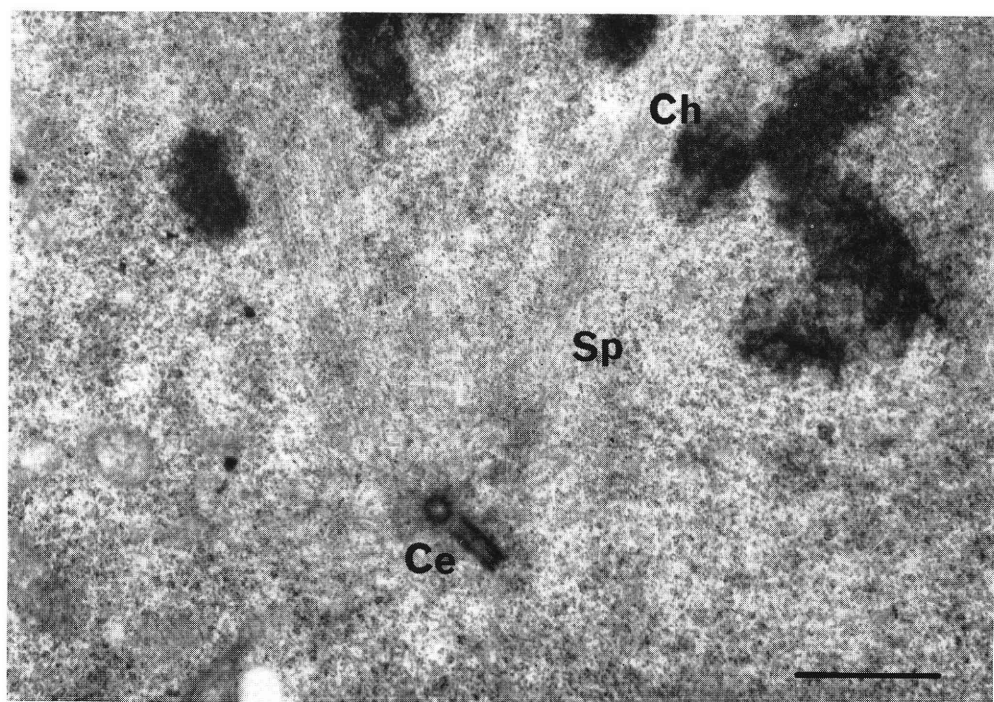


図 20

西 脇 論 文 付 図 説 明

- 図1 5日胚をエボン包埋し、 2μ の切片を作成し、脱エボン処置を施してトルイジンブルー染色した光学顕微鏡像である。濃く写っている外側はZona pellucidaであり、伸展されてちぎれている。内側の薄く写っている部分がTr.で左上方やや厚い部分にEmbryonic Diskが存在する。
- 図2 Embryonic Diskの部分を3000倍で撮影した合成写真である。最外層の電子密度の高い扁平な細胞層がTr.である。
- 図3 Zona pellucidaを示す。3層を形成し、最外層は電子密度が最も高い。右下方にTr.の一部が見える。(×5,000)
- 図4 Zona pellucidaとTrophoblastとの関係を示す。(×11,000)
- 図5 Tr.細胞間の接合様式を示す。Microvilliの多生する自由表面に近く、巨大なDesmosomeが舌状に一方の細胞を覆っている。(×12,500)
- 図6 自由表面から離れた部分に於けるTr.細胞間の結合は嵌合の様式を示す。(×20,000)
- 図7及び8 microvilliのいくつかは大鼓パチ状を示し、Pinocytosisを思わせる細胞膜の嚢入部分では、膜が肥厚している。(×50,000, ×25,000)
- 図9 Tr.細胞における粗面小胞体を示す。非常に良く発達し、遊離リボゾームも豊富でRosetteを形成し、遊離ポリゾームになっている。(×13,000)
- 図10 粗面小胞体が分泌顆粒の周囲をとりまいている。核は2重膜で包まれているが、外層は多孔性でリボゾームが付着している。(×25,000)
- 図11 Tr.細胞におけるGolgi装置を示す。小胞を主とし、核膜付近に局在し、粗面小胞体との連絡を思わせる像を認める。(×30,000)
- 図12 糸粒体は桿状乃至短桿状で、おおむね横に並列するクリスタを有し、特に分泌顆粒の付近に多く存在する。線維様微細構造も良く発達し、細い線維が束をなして縦走している。中央の巨大構造は分泌顆粒でCrystalloid等の封入体を含んで、核の近くに存在する。(×30,000)
- 図13 Tr.細胞におけるCrystalloid Inclusionを示す。幅 $0.1\sim 1.0\mu$ 、長さ 10μ 以上に及ぶ巨大な桿状の封入体で、濃い不定形の物質中に、細い小管状線維(microtubule)が密に縦走している。
(×37,500)
- 図14 Tr.細胞質内に見られた巨大分泌顆粒。細胞核の約2倍の大きさで、2重膜に包まれ、内には膜に包まれた脂肪顆粒および電子密度の高いLysosome顆粒等無構造な顆粒を多量に含んでいる。周囲は糸粒体で囲まれている。(×16,000)
- 図15 Tr.細胞間に認めた電子密度の高い小管状線維束。一方の細胞から他方の細胞へ延びている。
(×25,000)
- 図16 Tr.細胞の核形を示す。microvilli側に向う尖形凹凸が認められる。同側にvacuoleが多量にPinocytosis像を認める。(×8,700)
- 図17 Em.細胞に於ける核とその周辺部を示す。染色質は不正形な核膜付近でより密であり、核膜孔に接する部分では染色質はとぎれている。核小体は染色質よりやや淡く、2個を含んで不正形である。核の付近には大小種々のLysosome様顆粒が存在し、中心軸の電子密度が高い特異な紡錘形を示す大型のものもある。遊離リボゾームは粗であり、右上方には脂肪顆粒が見える。グリコーゲン顆粒は無い。(×12,500)
- 図18 Em.における隣接する6個の細胞を示す。細胞間の接合はきわめてゆるやかで、細胞間腔を作り1部分のみで接合している。中央の細胞は分裂初期像で、核膜の拡大と染色糸を認める。細胞膜付近に粗面小胞体走っている。(×5,000)
- 図19 Em.細胞の分裂前期像。核は著しく拡大し、核膜は一部では消失している。核小体も既に消失している。(×7,500)
- 図20 Em.細胞の分裂中期乃至後期像、核膜は完全に消失し、上方の染色体群と下方の中心体間に紡錘糸を認める。中心体はT状を示し、9個の微細小管が識別される。(×25,000)
- ZP=透明帯, MV=絨毛様突起, N=核, No=核小体, G=コルジ装置, Mi=糸粒体, F=線維様微細構造, Sg=分泌顆粒, Cr=結晶様封入体, Va=小胞, Li=脂肪滴, Eg=粗面小胞体, Ly=ライゾーム, Ch=染色体, Sp=紡錘糸, Ce=中心体。

HMG(Humegon)-HCG 投与による排卵誘発法

Ovulation Inductive Effect of HMG-HCG Therapy

岡山大学医学部産科婦人科学教室 (主任 橋本清教授)

吉 田 俊 彦 伊 藤 裕
Toshihiko YOSHIDA Yutaka ITO

相 良 祐 輔 柴 田 育 男
Yusuke SAGARA Ikuko SHIBATA

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

Kuppermann に従って無排卵無月経婦人を分類し、20例に、HMG-HCG cyclic therapy を行なった。排卵率は、例数で85.0%。無月経の期間と排卵効果との間には、関連を認め得なかった。妊娠率は、例数で26.3%であり、うち生児を得たのは1例である。

以上の成績から、無月経の分類に就いての疑義、尿中 pregnandiol, 尿中 HCG の定量とあわせて、本法の排卵効果を検討した。更に、無月経婦人の妊娠維持に関する、器質的及び内分泌環境への考察をおこなった。本法における副作用に関して、腹痛と卵巣腫大の発現、経過を検討し、本法施行時の十分な観察の必要性を認めた。

I はじめに

排卵誘発の問題にかんして、これまでに多くの研究が、基礎、臨床の両面からなされて来た。今日では、無排卵症に対する排卵誘発法の中で、Gonadotropin 療法が最も重要視されている事は周知のとおりである。然し、gonadotropin の原料及びその純化の点に未だ問題があると同時に、Target organ である卵巣の反応という点にも問題が残る、この療法自体に、種々の試みが加えられて来たし、又、前者の点には、PMS (Pregnant mare serum)に依存するほかなかった現状である。そしてこうした Gonadotropin 療法では種特異性に基づく異種蛋白に依る抗原抗体反応などの、排卵誘発効果に対する制約を受けざるを得なかった。

このたび、更年期以後の婦人尿から抽出精製された HMG (Human Menopausal Gonadotropin)を使用する機会を得たので、ここに、その治療成績について報告する。

II 製剤とその薬理

更年期以後の婦人尿から、高度に精製した本剤は、FSH 作用を有し、一方 LH 作用は極めて少く、発熱物質の混入、毒性物質の存在も認められないとされている。

FSH の生物学的活性は、WHO の第2国際標準品に基づいているとされ、LH 活性については、その精製過程で LH 作用を有する物質の大部分を除去しているとされるが、更年期以後の婦人尿自体に多量の LH 作用物質が含有されているために、本剤にも弱い LH 用が残っているとされる。その測定値は、WHO 第2国際標準品に基づいており、LH 生物学的活性値は、1mg 当り、12~50 iu と低い値である。FSH 活性は9~19iu である。(なおこれら活性値は全て、原末1mg 当りである)。

III 対象および投与方法

昭和42年度以降、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から、無排卵無月経婦人を

選び、これを Kuppermann の方式に従って分類し、HMG-HCG cyclic therapy の対象とした。ただし、子宮性無月経婦人を除外した。対象例数は21例である。又この21例の婦人は、これまで、排卵誘発を目的とする種々の治療を受けて、その目的を達し得なかったものである。

SCHEDULE OF HMG-HCG THERAPY

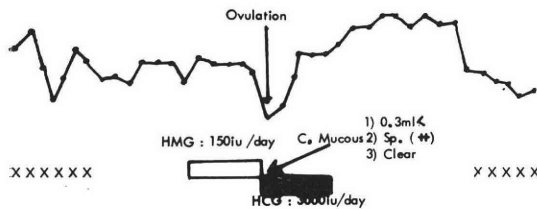


図 1

投与方法は、図1の如く、HMG 150iu/day を BBT 及び頸管粘液を測定しながら投与し、頸管粘液の量が0.3ml 以上、牽糸性(++)、透明になった時、HCG3000iu/day を3日間投与する、HMG-HCG cyclic therapy とした。

IV 実験成績

投与例数20例、周期数26周期のうち、排卵を認めたものは17例、23周期で、その排卵率は例数で85.0%、周期数では88.5%であった。無排卵無月経の分類別の排卵率は、表1に示すとおりであった。従って、本法は、極めて

表1 Effect of administration of HMG-HCG to anovulatory cases

Amenorrhea	No. of Cases	No. of Cases induced Ovulation	
First Grade	13(18)	11 (16)	84.6% (88.9%)
Second Grade			
Primary Ovaian	2 (2)	1 (1)	50.0% (50.0%)
Secondary Ov.	3 (3)	3 (3)	100.0% (100.0%)
Unclassified	2 (3)	2 (3)	100.0% (100.0%)
Total	20(26)	17 (23)	85.0% (88.5%)

(): Cycle

て高い排卵効果を期待出来るものと言える。

無排卵の期間と排卵効果との関係をみると表2の如く、排卵率は、無排卵期間1年以内のものでは、例数で70%（周期数：80%）無排卵期間3年以内のものは、例数で90.9%（周期数：92.9%）無排卵期間3年以上のものでは、例数で80%（周期数：85.7%）であった。従って

表2 Correlation between induced ovulation with HMG-HCG and its anovulatory period

Anovulatory Period	No. of Cases	No. of Cases induced Ovulation	
shorter than 1 year	4 (5)	3 (4)	75.0% (80.0%)
shorter than 3 years	11 (14)	10 (13)	90.9% (92.9%)
longer than 3 years	5 (7)	4 (6)	80.0% (85.7%)

て、本法の排卵効果に、無排卵の持続期間に依る影響の有意の差を認めなかった。

妊娠率を検討して見ると、表3の如く、例数で26.3%、周期数で28%となり、高い妊娠率を認めた。ただし1例は未婚であるので、これを除外した。

表3 Pregnancy rate in HMG-HCG therapy

	Pregnancy	Rate	%	Unmarried
20 Cases	5 Cases	5/19	26.3	1 Case
26 Cycles	7 Cycles	7/25	28.0	1 Cycle

URINARY PREGNANEDIOL IN HMG-HCG THERAPY

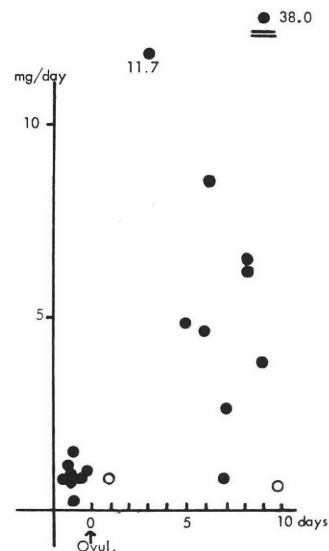


図 2

本法に依り排卵を BBT で確認出来た例の、排卵後10日以内の尿中 Pregnanediol 値を測定して見ると図2の如くである。無排卵の持続する内分泌環境においても、本法に依って排卵した場合、尿中 Pregnanediol 値は、過剰反応例もあるけれども、黄体形成の時点では、正常婦人の場合との間に有意の差を認めなかった。正常

表 4 HMG-HCG therapy for anovulatory sterility

Case	Anovulatory Period	Type of Anovulation	Induced Ov.	after HMG-HCG	Pregnancy
A. K.	9M	1st Amenor.	(+)	(-)	(-)
T. O.	12M	"	(+)		(+)
N. K.	12M	"	(+)	?	(-)
			(+)		(+)
M. A.	8M	"	(+)	?	(-)
			(+)	?	(-)
K. M.	66M	"	(-)	?	(-)
S. O.	36M	"	(+)	(-)	(-)
			(+)	(-)	(-)
M. S.	24M	"	(+)		(+)
			(+)		(+)
			(+)		(+)
R. S.	14M	"	(+)	(-)	(-)
U. K.	18M	"	(+)	?	(-)
T. K.	26M	"	(+)	?	(-)
M. T.	10M	"	(-)	(-)	(-)
K. T.	7M	"	(+)	(+)	(+)
K. E.	24M	"	(+)	(+)	(-)
M. U.	36M	Sec. Amenor.	(+)	?	(-)
		(Unclassified)	(+)	?	(-)
K. I.	13M	Prim. Ovar.	(-)	?	
M. O.	36M	"	(+)	(-)	(-)
S. Y.	36M	Sec. Ovar.	(+)	?	(-)
Y. T.	26M	"	(+)	?	(-)
K. A.	24M	"	(+)	(-)	(-)
K. H.	12M	Unclassified	(+)	?	(+)

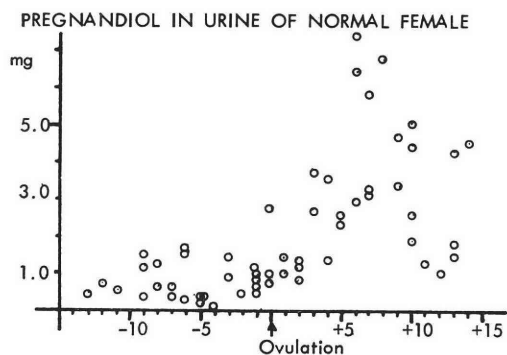


図 3

婦人の尿中 Pd 値は図3の如くである。

本法による妊娠成立例の経過は、表4の如く、妊娠十カ月で生児を得たのは7例中1例、現在妊娠持続例は1例、流産例は5例である。

本法における副作用としては、腹痛と卵巣腫大であり表5の如くである。腹痛を訴えたものは14例、16周期で

表 5 side effect of HMG-HCG therapy

	No. of Cases	Rate
Abdominal pain	14 (16)	70.0% (66.6%)
Swelling of Ov.	11 (16)	55.0% (61.5%)
Free	6 (6)	30.0% (23.0%)

() : Cycle

あった。このうち腹痛のため、本法を中止したものが1例あったが、その他の例では、中止せざるを得ないほどの腹痛、或は中止を求めるほどの腹痛を訴えたものはない。発現時期は一定せず、その頻度は、例数で70%、周期数で66.6%であった。卵巣腫大を認めたものは、11例、16周期であった。小児頭大の卵巣となり穿刺したものの1例、腹水、胸水を伴い、マニトン、アルダクトン、ラシックス等の薬物療法により症状の改善を見たものの1例があった。卵巣腫大の発現頻度は、例数で55.0%、周期数で61.5%であった。反復投与例に、これらの副作用の増強をみるという事は必ずしもいいきれなかった。

全く、副作用を認めなかったものは、例数で6例、周期数で6周期、各々30.0%, 23.0%であった。

V 代表的症例

本法に依って排卵し妊娠の成立をみた例で、現在、妊娠持続例及び、流産例の、尿中 Pregnandiol, 尿中 Human chorionic gonadotropin (以下尿中 Pd, 尿中 HCG とする) を測定し、各々図4、図5に代表的症例としてあげた。妊娠持続例である図4では、尿中 Pd は、その妊娠の経過に従い増加しており、ゲステートAによる尿中 HCG 測定も順調な増加を見ると共に、尿中 Pd も、これによく応じている。図5では、排卵、受精と共に尿

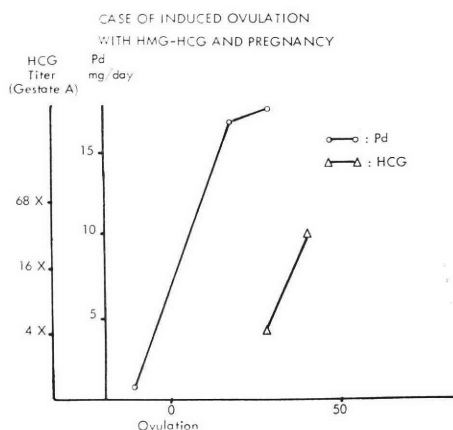


図 4

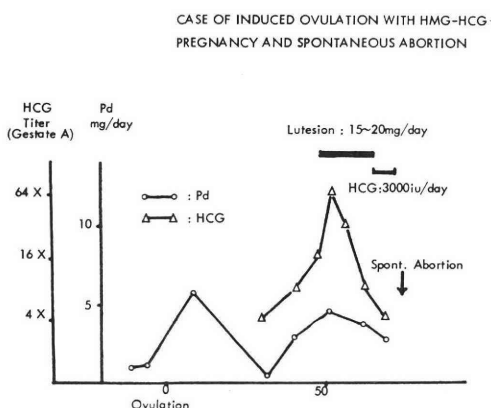


図 5

中 Pd の増加を認めるが、次第に減少している。ゲステートAにより尿中 HCG の測定出来る時期に到ると、尿中 Pd は再び上昇し初め、尿中 HCG の増加すると共に、その増加を認めるが、決して良く反応しているとは言えない。Lutedion 15~20 mg/day HCG 3000 iu/day

を投与し、改善を期待したが尿中 HCG の減少と共に性器出血を認め、流産に到った。

VI 考 察

HMG の投与により卵胞の成熟をはかり、HCG の投与により排卵を期待する、又その指標として BBT 及び頸管粘液の検索をもってこれにあてる我々の投与形式では、例数で80%の極めて高い排卵効果を認めた。更に、前述の如く、症例は Kuppermann の分類に従ったが、Primary ovarian のカテゴリーのものに50%の排卵を認める事実は、この無月経の分類に対する反省をうながし、HMG-HCG を利用しての、新しい無月経の分類をおこなうべき事を示唆すると考える。次いで、無排卵無月経の期間で排卵効果に有意の差を認めず、例数で、どの場合も、75%以上の排卵率を認める点で、本法は極めて、排卵誘発に有効な薬剤、投与方法と考える。

妊娠率は例数で26.3%周期数で28%であるが、流産に終る例が多い事を認めた。尿中 Pd の測定では、過剰反応の例を認めるが、排卵後10日目以内では、正常婦人のそれと比較し差を認めなかった。図5では、排卵後尿中 Pd は順当な反応の結果を示すにもかかわらず、やがて減少し始める。尿中 HCG 測定の可能となる時期から、その増量と共に尿中 Pd は再び増加して来るが、この反応は決して良い反応を示すとは言えず、流産に到っている。以上の知見から、無排卵の持続している内分泌環境で、本法により成立する妊娠では、黄体形成の時点よりむしろ、その黄体機能維持の面に注目すべき問題があるのではないかと、一方、長期無排卵の結果妊娠の進行に適合した子宮の増大ができ難いのではないかと、これらの点が、妊卵の維持される環境の問題として示唆されるであろう。又これらの改善を図る事で、本法は一層優れたものとなるであろう。現在、我々は、この見地から、本法の実施の前に、偽妊娠療法をおこなっている。

副作用は、腹痛、卵巣腫大であり、各々の発現頻度は、70%, 55%である。これらは、症例により、非常にその程度が多様であり、なかには、胸水、腹水を伴い入院加療の必要を認めたものもある。必要かつ最低の投与量の決定は重要な課題ではあるが、排卵現象自体に個体差があり、副作用も千差万別程度の度を呈するかぎり、本法では、自覚症状、卵巣肥大の程度等の他覚症状に十分な注意を払う必要がある。卵巣肥大は、HCG 投与後に発現する事に留意すべきである。

VII 結 語

HMG-HCG cyclic therapy を21例の無排卵無月経婦人におこない、例数で85.0%, 周期数で88.5%の極めて

高い排卵を認めた。

妊娠率も例数で26.3%の高いものであった。

尿中 Pd, 尿中 HCG の測定, 本法による妊娠持続例, 及び流産例に検討を加えた。

副作用の検討をおこなった。

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲下さいました恩師橋本教授に感謝いたします。

尚本稿の要旨は第13回不妊学会総会で報告した。

文 献

- 1) Gemzell, C. A. et al.: J. Clin. Endocrinol. and Metabol, 18: 1333, 1958.
- 2) Lundenfeld, B. et al.: Ist Int Cong Endocr. Period (Copenhagen), Abstract 295: 587, 1960.
- 3) 小林他: 産と婦, 34: 893, 1967.

Ovulation Inductive Effect of HMG (Humegon)-HCG Therapy

Toshihiko Yoshida, Yutaka Ito, Yusuke Sagara
and Ikuo Shibata

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

HMG-HCG cyclic therapy was applied to 21 cases (26 cycles) who complained of amenorrhea.

The results were seen as follow.

- 1) The ovulation inductive effect was indicated 85.0 % of cases (88.5 % of cycles)
- 2) Pregnancy rate was 26.3 %

Urinary pregnanediol and human chorionic gonadotropin were examined.

Cases of abortion and succeeded cases of pregnancy were studied.

The side effect was studied.

男子不妊症の臨床統計的観察ならび その追跡調査成績について

Clinico-Statistical Observations and
Follow-Up Studies on Male Infertility

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

小 松 洋 輔 友 吉 唯 夫
Yosuke KOMATU Tadao TOMOYOSHI

岡 田 謙 一 郎 高 山 秀 則
Kenichiro OKADA Hidenori TAKAYAMA

Dept. of Urol. Kyoto Univ. School of Med. (Director: Prof. T. Kato)

1966年と1967年の2年間に京大泌尿器科不妊外来において399名の患者に接することができた。年令は32才をピークとし、不妊期間は2～3年のものが最多であり、類宦官症を13例発見した。無精子症は113例（うち閉塞性無精子症16例）、乏精子症は212例であった。

辜丸組織像では無精子症の場合は germ cell aplasia, 乏精子症の場合は hypospermatogenesis が最も多かった。399名中206名が追跡調査に応じた。そのうち57例が妊娠成立の報告をしている。しかも、うち6例の AIH を除けば自然妊娠によるものであった。妊娠成立例を治療群と非治療群に分けて比較し、あわせて薬剤効果について検討した。また最近希望者の多い AID についての見解をつけ加えた。

緒 言

京都大学泌尿器科不妊外来の臨床統計および、妊娠に関する追跡調査成績は1958～1965年末までについては、すでに報告した¹⁾²⁾。今回は、1966年、1967年の2年間に不妊外来を受診した不妊主訴患者について、臨床統計的観察および、アンケートによる追跡調査を行なったので、その成績について、若干の考察を加えて報告する。

臨床統計

1) 患者数

1966年度184名、1967年度215名で、これは泌尿器科男子患者総数のおおの7.5%および9.1%を占めた（表1）。

2) 来院時の年令

図1のごとく、初診時の年令は、最低21才から最高47才にわたり、32才が最も多く、50例を占め、この前後の年令に多く分布している。

表1 1966(昭和41)年、1967(昭和42)年
不妊外来患者数

	不妊主訴患者数	対男子患者数比率
1966年	184	7.5%
1967年	215	9.1%
計	399	

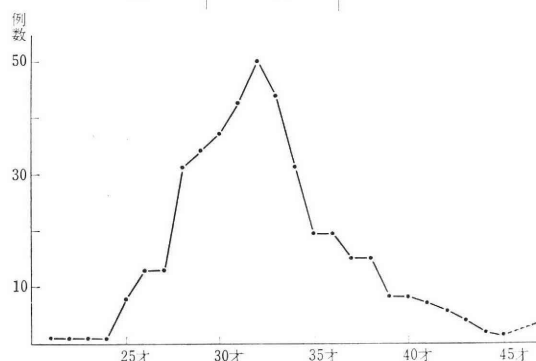


図1 来院時の年令

3) 不妊期間

結婚後、初診までの不妊の期間は2年間に5年間にかけて多く、2年以上3年未満で来院したものが最も多かった(図2)。

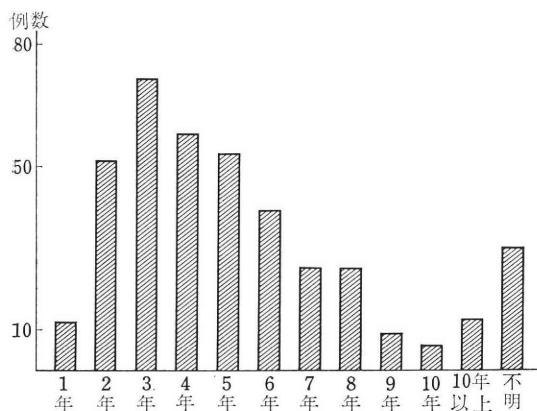


図2 結婚より来院までの期間

4) 既往歴

既往歴を有するものは399例中109例である。疾患別では肺結核、流行性耳下腺炎が多く、流行性耳下腺炎は全例、幼児期に罹患したものである。内分泌疾患では甲状腺機能低下症の既往をもつものが1例あった(表2)。

表2 既往歴

流行性耳下腺炎(幼児期)	18
高熱性疾患	25
肺 炎	8
猩 紅 熱	3
マラリヤ	2
赤 痢	1
慢性疾患	34
肺 結 核	24
気管支喘息	3
糖 尿 病	2
淋 疾	8
副睾丸炎	4
尿道炎	1
虫垂炎	13
副鼻腔炎	2
甲状腺機能低下症	2
脊椎骨折	1
椎間板ヘルニア	1
計	109例

5) 病態別分類

病態別に表3のごとく分類すると、類宦官症13例、両側停留睾丸1例、精路閉塞ないし欠如16例、精液検査お

よび、その他の所見より正常と考えられる症例53例であり、残りの316例が主として造精機能障害によると考えられるいわゆる男子不妊症である。

表3 病態別分類

類宦官症	13
精路閉塞および欠如	16
先天性精管欠如症	5
先天性射精管欠如症	1
両側結核性副睾丸炎	
副睾丸摘除術後	4
両側鼠径ヘルニヤ術後	5
原因不明	5
両側停留睾丸	1
いわゆる男子不妊症	316
正 常	53
計	399例

6) 精液検査

精子数の算定は原則として4～5日の禁欲期間をにおいて、最低2回の検査を行ない、そのうち、最良の所見をその患者の精子数とした。精子数を7段階に分類すると表4のごとくで精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上を正常とすると、無精子症は113例で、28.3%、乏精子症は212例、53.1%、正常53例、13.3%を占めた。無精子症中には、類宦官症12例、両側停留睾丸1例、精路通過障害16例が含まれる。

表4 精 子 数

	精 子 数 ($\times 10^6/\text{ml}$)	1966年	1967年	
無精子症	0	57	56	113(28.3%)
乏精子症	1～5	26	42	
	6～10	15	12	
	11～20	26	31	212(53.1%)
	21～30	10	17	
	31～40	16	17	
正 常	41～	27	26	53(13.3%)
死精子症		1	2	3(0.7%)
不 明		11	7	18(4.6%)
計		184	215	

7) 睾丸組織学的検査

切除法によって、119名に睾丸生検を行なった。Bo-
uin 氏法にて固定を行ない、paraffin 切片として、H-E
染色を施して、鏡検を行なった。組織学的所見を酒徳ら
が行なった分類に従って分けると、表5のごとくであ
る。すなわち、無精子症では精細胞欠如型が46.2%で

表 5 辜丸組織学的所見

		無精子症		乏精子症				計
				高度	中等度	軽度		
正 常 型		1	(1.5%)	0	4	0	4 (7.4%)	5
造精機能低下型	軽 度	12	24 (36.9%)	7	5	2	50(92.6%)	74
	中等度	5		13	8	1		
	高 度	7		12	2	0		
造精機能停止型		8	(12.4%)	0			0	8
精細胞欠如型		32	(46.2%)	0			0	32
精細管線維化型		1	(1.5%)	0			0	1
未 熟 型		1	(1.5%)	0			0	1
計		65		32	19	3	54	119

最も多く、ついで造精機能低下型39.9%、造精機能停止型12.4%、未熟型、精細管線維化型、正常型、各1.5%の順であつた。乏精子症では92.4%を造精機能低下型が占め、残りは正常型であつた。乏精子症を高度(1~10×10⁶/ml)、中等度(11~30×10⁶/ml)、軽度(31~40×10⁶/ml)に分け、組織像の造精機能低下型をも高度、中等度、軽度に分けて相互に比較した。乏精子症の程度に組織像の障害度も比例する傾向が認められた。すなわち、精液所見の悪いものほど、辜丸組織像の障害度の強い傾向があつた。

8) 精管・精囊造影

精液所見と辜丸組織像の間に大きな食い違いがある場合、すなわち辜丸に造精現象がかなり認められるにもかかわらず無精子症であるというような場合に精路の通過性を検査する目的で行なつた。精囊像の分類は石神・森によつた。これを辜丸組織像に対比させたものが表6であ

表 6 辜丸組織像と精囊レ線像

	I 型	II 型	III 型	IV 型
正 常 型	1			
造精機能低下型	3	4	1	1
造精機能停止型	1			
精細胞欠如型	1			
精細管線維化型				1
未 熟 型			1	
計	6	4	2	2

る。I型およびII型が多くを占め、III型およびIV型を示すものは少なかった。

9) 合併疾患

不妊の決定的な原因とは断定できないが、直接的、間

接的に何らかの影響を造精機能あるいは精子活性に与えていると思われる性器系の疾患を合併症とすると、表7のような疾患が認められた。精系静脈瘤はいずれも

表 7 合併疾患

精系静脈瘤	19
一側副辜丸炎	7
一側停留辜丸	4
精 液 瘤	4
陰 囊 水 腫	1
計	35

一側性、左側であり、できるだけ手術療法を行なつた。一側副辜丸炎は既往歴、現病歴、尿路の検索より、いずれも非特異性炎症と考えた。一側停留辜丸は主として除辜術を行ない、一部は辜丸固定術を施行した。

10) 薬物治療成績

造精機能障害に対する薬物療法は内分泌物質としてPMS, testosterone 製剤、非内分泌物質としてビタミン

表 8 薬物治療成績

	改 善	不変悪化	計	備 考
Vitamin E	3(7.7%)	35	1	39
核酸前駆物質	2(5.4%)	34	1	37 妊娠 1
Vitamin B ₁₂	1(7.1%)	13	0	14 妊娠 1
VB ₁ +VB ₁₂	0	2	0	2
PMS	1(3.7%)	25	1	27 妊娠 2
Testosterone はねかえり現象利用	0	2	0	2
計	9(6.7%)	111	3	133

改善 運動精子数15×10⁶/ml以上の増加
 不変 " " 以内の変動
 悪化 " " 以上の減少

表 9 調 査 用 紙

年 号

おなまえ (

殿)

☐ 内に○をつけたたり () 内に記入したりしてください。

妊娠のあった方はこの欄をごらんください。	妊娠のなかった方はこの欄をごらんください。
1. ☐ 出産した (昭和 年 月 日 , 男児, 女児) ☐ 流産した (昭和 年 月 日 , 妊娠 ____ ヶ月) (流産の原因: _____) ☐ 現在妊娠中 (現在妊娠 ____ ヶ月)	1. クスリ主としてホルモン剤による治療を: ☐ 過去にうけた (期間は ____ ヶ月つづいた) ☐ 現在うけている ☐ うけていない
2. その妊娠は ☐ 自然妊娠であつた ☐ 人工授精によるものであつた	2. その治療は ☐ 京大病院泌尿器科でうけた ☐ それ以外のところであつた (_____ 病 院 _____ 医 院)
3. 人工授精の場合 ☐ 夫の精液を用いた ☐ 他人の精液を用いた ☐ 京大婦人科でうけた ☐ それ以外のところであつた 回数は ☐ 回目に成功した	3. 人工授精をうけたことは ☐ ある ☐ ない
4. ご主人がホルモン療法, その他の治療をうけられたことはありますか ☐ ある ☐ ない ある場合それは ☐ 京大泌尿器科でうけた ☐ それ以外のところであつた 期間は約 ☐ ヶ月つづいた	4. ある方はその場合 ☐ 夫の精液を用いた ☐ 他人の精液を用いた ☐ 京大婦人科でうけた ☐ それ以外のところであつた 回数は ☐ 回試みた
	5. 養児を ☐ もらつた ☐ もらっていない

E, ビタミンB₁₂, ビタミンB₁+ビタミンB₆+ビタミンB₁₂ 合剤, 核酸前駆物質を主として使用した。これらの薬剤は単独あるいは併用投与を行ない, ある投与薬剤が無効の場合は他の薬剤投与に変える方法をとつたが, 今回は薬剤別効果をみるために単独投与群についてのみ観察するにとどめた。効果判定基準を運動精子数 $15 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の増加を改善, $15 \times 10^6/\text{ml}$ 以内の変動を不変, $15 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の減少を悪化として, 各種薬剤の効果を判定すると表8に示すような結果を得た。すなわち内分泌物質, 非内分泌物質のいずれにおいても精液所見の好転例は少なく, 大部分は運動精子数 $15 \times 10^6/\text{ml}$ 以内の変動にとどまつた。

追跡調査成績アンケートの結果から

アンケート方式によつて, 不妊主訴患者 365名に対して追跡調査を行ない, 206名 (56.4%) より回答を得た。その結果から2, 3の点について述べる。使用したアンケートの様式は前2回にわたつて使用したものを改訂し, 平易な記述によつて記入を容易にするようくふうした (表9)。

表 10 妊娠成立例の精液所見および治療の有無

精子数 $\times 10^6/\text{ml}$	自 然 妊 娠		AIH	
	治 療	無治療	治 療	無治療
0	1	0		
1~5	1	3		
6~10	2	0		
11~20	6	10	1	
21~40	1	16	1	1
41~	1	10	0	3
小計	12	10	2	4
計	51		6	

妊娠成立は57例でこれはアンケート回答者の27.8%, 全症例の14.3%に相当した。妊娠非成立は149例 (72.2%) であつた。

1) 妊娠成立例について

妊娠成立57例中, 自然妊娠は51例, AIH によるものは6例であつた。これらの症例の結婚より妊娠までの全

表 11 妊娠成立例の治療内容

名	年齢	運動精子数		治療内容	備考
		治療前	治療後		
M. M.	44	14×10^6	26×10^6	ドセラン 3 錠→2.6ヵ月	AIH(妊娠中)
Y. S.	40	2×10^6	30×10^6	①セロトロピン $1000u \times 10$ 本 ②イノシー F 6 錠→3ヵ月 ユベラ 6 錠	AIH(男児)
S. H.	38	65×10^6	70×10^6	①ビタメジン 6 錠→0.5ヵ月 ②イノシー F 6 錠 ビタヨノン 6 錠→1.5ヵ月 ③ノイチーム 9 錠→2ヵ月	自然妊娠(妊娠中)
Z. H.	31	2×10^6	6×10^6	①セロトロピン $2000u \times 11$ 本 ②アイカミン 6 錠, イノシー F 6 錠→6ヵ月 ③ユベラ 6 錠, ビタメジン 6 錠→1ヵ月	自然妊娠(妊娠中)
T. I.	29	4×10^6	31×10^6	①イノシー F 6 錠, ビタメジン 6 錠 0.5ヵ月 ②イノシー F 6 錠, ユベラ 6 錠 2.5ヵ月	自然妊娠(女児)
K. M.	38	17×10^6	54×10^6	①セロトロピン $2000u \times 8$ 本 ②ビタヨノン 6 錠, ドセラン 6 錠→0.5ヵ月	自然妊娠(男児)
I. U.	30	2.5×10^6	2.5×10^6	イノシー F 6 錠, ビタヨノン 6 錠, ドセラン 6 錠→2ヵ月	自然妊娠(妊娠中)
S. O.	31	2×10^6	3×10^6	セロトロピン $2000u \times 8$ 本, イノシー F 6 錠→2ヵ月	自然妊娠(女児)
S. N.	33	16×10^6	11×10^6	セロトロピン $1000u \times 27$ 本	自然妊娠(男児)
M. S.	32	4×10^6	7×10^6	①セロトロピン $1000u \times 10$ 本 ②オリバー 6 錠→0.5ヵ月	自然妊娠(男児)
M. M.	29	17×10^6	21×10^6	①イノシー F 6 錠, ユベラ 6 錠→3ヵ月 ②ドセラン 6 錠, ユベラ 6 錠→2ヵ月	自然妊娠(妊娠中)
H. I.	27	9×10^6	10×10^6	ユベラ 6 錠, イノシー F 6 錠→0.5ヵ月	自然妊娠(女児)
R. K.	28	18×10^6	15×10^6	セロトロピン $1000u \times 2$ 本	自然妊娠(妊娠中)
T. N.	28	5×10^6	不明	セロトロピン $1000u \times 10$ 本, イノシー F 6 錠→1.5ヵ月	自然妊娠(妊娠中)
K. T.	26	0	不明	①セロトロピン $1000u \times 10$ 本 ②ノイチーム 3 錠→3ヵ月	自然妊娠(女児)
H. W.	31	22×10^6	22×10^6	セロトロピン $1000u \times 10$ 本, ビタメジン 6 錠, ユベラ 6 錠→2ヵ月	自然妊娠(妊娠中)
S. R.	31	5×10^6	7×10^6	イノシー F 6 錠→1ヵ月	自然妊娠(女児)

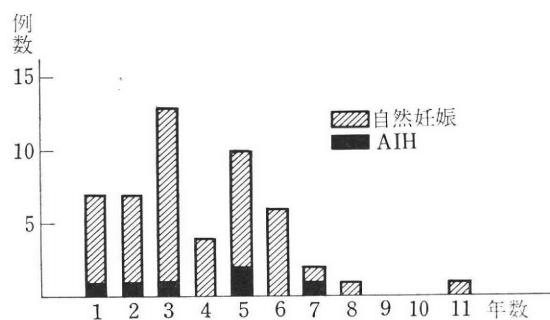


図 3 妊娠成立例の全不妊期間

不妊期間をみると, 6 年未満のものが 86% を占め, 6 年以上の不妊期間のある症例は 5 例 (14%) にすぎない (図 3)。

つぎに精液所見についてみると, 表 10 に示すごとく, 精子数 41×10^6 以上の正常と考えられる例が 21.5%, 乏精子症が 76.5% を占めた。乏精子症の中では中等度から軽度のものがあわせて 82% を占めた。なおこのほか, 無精子症で自然妊娠があつたと回答した症例があつた。この例は睾丸生検では造精機能停止型であり, PMS を毎週 1,000 単位計 10,000 単位投与後, 蛋白分解酵素製剤投与を 3 カ月間他院へ依頼したもので, その後の精液検査は来院せぬまま行なっていない。

自然妊娠成立例について精液所見と不妊期間との関係を見たものが図 4 である。精子数の少ないものほど, 不妊期間の長くなる傾向が多少認められたが, 精子数 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の症例ではこの傾向が認められなかった。

AIH によつて妊娠成立をみた 6 例の精液所見は正常

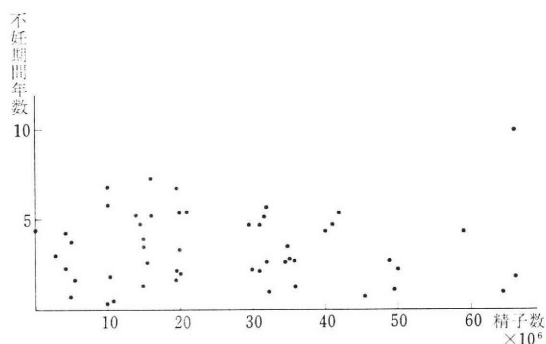


図 4 自然妊娠成立例の精子数と全不妊期間

および乏精子症がおのおの 3 例ずつであった。成功例の最小の精子数は $11 \times 10^6/\text{ml}$ であった。不妊期間は 6 例中 5 例までが 1 年以上 5 年未満であり、1 例は 7 年未満であった。また、3 例がただ 1 回の AIH の試みで成功し、2 回、3 回、7 回目がおのおの 1 例ずつであった。AIH を試みたと回答したものは 47 例であるから、今回の調査では AIH 成功率は 16.2% ということになる。

つぎにこれらの妊娠成立例に対する薬物治療の有無についてみると、表 10 に示すごとく、自然妊娠、AIH 成功例ともに無治療の方が多かった。治療をうけた 17 例の治療内容は表 11 のごとくで治療によって精液所見の改善をみたものは 4 例 (24%) であった。

2) 妊娠非成立例について

自然あるいは AIH による妊娠がなかったと解答した 149 例のアンケートの結果を表 12 に一括する。

表 12 妊娠非成立例のアンケート結果

	無精子症	乏精子症	正 常
AID をうけた (成功例)	26 (16)	3 (3)	0
AIH をうけたが成功し なかった	0	31	10
現在治療中	0	7	0
治療したことはあるが現 在は放置	9	23	1
放 置	10	20	6
養子をもらった	1	2	0
計	46	86	17

無精子症 46 例では半数以上の 26 例 (56.5%) が AID を 1 回から最高 30 回にわたって試み、うち 16 例 (52.8%) が子供を得ている。また、過去に治療をうけたが現在は放置しているものが 9 例、治療をうけずに放置しているものが 10 例であった。養子をもらったものは 1 名にすぎなかった。乏精子症 86 例では AID を 3 名が試み、

3 例とも子供を得ている。31 例 (36%) が AIH を試みているが不成功に終わっている。現在治療中のものは 7 名、過去に治療をうけたものは 23 例、放置しているものは 20 例、養子をもらったものは 2 例であった。一方、精液所見正常のもの 17 例のうち、10 例が AIH をみているが成功していない。過去に治療をうけたもの 1 例、放置しているもの 6 例であった。

換言すると、149 例中、29 例が AID を試み、うち 19 例 (65.5%) が子供を得、3 例が養子をしている。41 例が AIH を試みて不成功に終わっている。半数近くの 69 例がアンケートを行なった時点では放置し、治療を継続しているものは 5% 未満の 7 例にすぎない。

総括ならびに考按

京大泌尿器科における過去 10 年間の不妊主訴患者の対男子患者数に対して占める割合を図 5 に示す。1963 年に

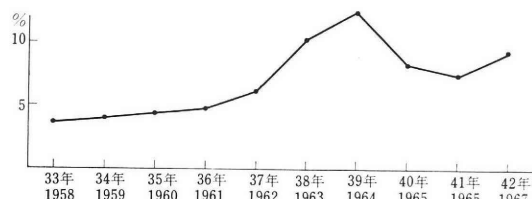


図 5 不妊主訴患者の対男子患者比率の過去 10 年間年次推移

一般外来とは別個に不妊外来を設置して以来、患者は急増し、石神³⁾ 5.0%、石津⁴⁾ 4.9%、加藤⁵⁾ 4.7% 入沢⁶⁾ 2.5%、黒田⁷⁾ 3.0%、外間⁸⁾ 5.3%、田中⁹⁾ 3.3% などの報告に比較して多く、不妊外来開設以後の対男子患者数比率は 9.9% となり、男子患者のほぼ 1 割近くを占めることになる。

年令的には 32 才前後の患者が多く、2～5 年間の不妊期間の後に来院することが多いのは諸家の報告と一致する²⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。

既往疾患では肺結核、流行性耳下腺炎を多く認めるが、不妊症との因果関係は明らかではない。

不妊主訴患者を病態的にみた場合、類宦官症、両側停留辜丸のごとく、原疾患に対する本来の治療をまず必要とする患者が主訴として来院し、全体の 3.5% を占めていることがわかる。高安ら¹³⁾ も指摘しているように、これらの患者は自身の病気を自覚していない場合がほとんどである。また、これらは原疾患に対して治療を施しても、妊孕性に対する予後は現段階ではきわめて不良である。同様のことは先天性精管欠如症および射精管欠如症についてもいえる。

精液の種々の検査に対する正常値に関しては諸家の意

見が一致をみないが、われわれは運動精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上を経験的に正常としている。今回の成績では無精子症と乏精子症が全体の81.4%を占め、無精子症と精子数 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の高度の乏精子症を加えると全体の45.5%となり妊孕性に関する予後不良のものが半数弱を占めることがわかる。

睾丸生検法は不妊症の診断と治療方針および予後の決定に重要であり、広く行なわれているが、われわれはすべての症例に routine に行なっていない。精液所見、睾丸の大きさおよび硬度を参考とすれば、まず、おおよその組織学的所見に対する見当がつけられる。市川ら¹⁴⁾は睾丸の大きさ(重量)と組織所見との間に著明な相関関係があり、組織障害度の強いものほど睾丸が小さいこと、また睾丸の硬度と精細管内の細胞密度との間にも著明な相関関係があり、精細管の障害の強いほど硬度が低いことを指摘している。さらに睾丸生検後にと き として精液所見の悪化することもわれわれは考慮している。Gordon¹⁵⁾は睾丸生検前後の精子濃度を検討し、術後45%に有意の精子数の減少をみ、その原因として睾丸に対する生検操作によつて抗原抗体反応が発現し、その結果、精子あるいは精上皮細胞が破壊されるのではないかと考えている。したがつて、われわれは運動精子数 $11 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の症例では睾丸の大きさ(重量)、硬度に異常がなければ、その組織像は正常ないし正常に近い軽度の造精機能低下型と考え、治療方針、予後判定上大きな意味を持たないので、生検を行なわない方針をとつてゐる。今回の成績では大部分が造精機能低下型であり、これをさらに障害の程度で3段階に分けると、精液所見とほぼ平行する傾向がうかがわれた。無精子症では精細胞欠如型と造精機能低下型が4:3の割合で83.1%を占めた。これは以前に195例の無精子症の睾丸組織学的所見を検索した成績とほぼ一致するものであつた(表13)。

表 13 無精子症195例の睾丸組織像

正常型	7 (3.6%)
造精機能低下型	63 (32.3%)
造精機能停止型	23 (11.8%)
精細胞欠如型	81 (41.5%)
精細管線維化型	18 (9.2%)
未熟型	3 (1.6%)
計	195

精路レ線検査は前述したように睾丸組織像と精液所見の間に大きな食い違いがあるものに行なつたが、精路閉塞が証明されたものは先天性精細管欠如症の1例¹⁶⁾のみであつた。

合併疾患では精系静脈瘤が最も多く認められた。本症は Russel¹⁷⁾が子供のある男子の2%、子供のない男子の9%の頻度でみられると述べているように、造精機能障害に何らかの機転で関与しているようであり、本症に対する根治手術によつて精液所見の改善、妊娠成立が報告されている。すなわち、欧米では術後60~70%の症例で精液所見が好転し、妊娠成立も16~30%におよぶといわれている¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。本邦においても石神²¹⁾が精系静脈瘤根治術後に各種薬物療法を併用し妊娠に成功した4例を報告している。われわれも本症に対してはできる限り手術療法を行なうことにしているが、現在のところ、あまり著しい成果をみず、経過観察中の症例が多い。

現在、行なわれている薬物療法は内分泌物質によるものと、非内分泌物質によるものに二大別できるが、これらの薬物の単独あるいは併用投与が一般に行なわれているようである。今回は単独投与群についての成績のみを報告したが、精液所見についてわれわれの効果判定基準によつて治療効果を判定すると、いずれの薬剤の好転例も10%以下である。少なくとも単独薬剤の連用は効果が少ないといえそうである。妊娠成立例では治療をうけずに放置していたものが多くを占めたが、治療群についてみると、やはり運動精子数が大なり、小なり治療後に増加している例が多い。これらの例は併用投与あるいはある薬剤が無効である場合にはすみやかに他の薬剤に変更するという方法で成功した場合が多い。個々の症例に対する薬剤の選択なども、現在なお経験的な面が多く、したがつて治療効果も不満足なものであるが、症例によつては特異的に卓効する薬剤が存在するようであり、基礎的な裏づけの少ない現段階の治療法では種々の薬剤を適当な期間に順次、与えていくのも一法ではないかと考える。

疾患の性質上、秘密保持を願うものも多く、この種の通信による調査の回収率は一般に不良である。今回はほぼ前2回(52%と58%)と同程度に回収できた。アンケートの結果から判明した1, 2の点について述べると、まず、放置している人が意外に多く、妊娠非成立の約半数を占めることである。この中には最初から放置しているものと、治療なかばで中止して放置しているものが半数ずつ含まれる。AIHによる妊娠率は一般に低いことが認められているが、われわれの今回のAIHによる妊娠率は16.9%にも達した。西村ら²²⁾はAIHの適応範囲の精子数を $10 \sim 30 \times 10^6/\text{ml}$ としているが、治療によつて精子数がこの範囲に達した場合やこの範囲の乏精子症はAIHの適応と考え、積極的にしかるべき産婦人科へ依頼すべきと考える。

本邦において、ようやく20年の歴史をもつにいたつたAIDは最近本邦においても社会的に注目され、その是

非が盛んに論じられている。替成論は主として子なき親（とくに不妊主婦）に同情する立場から、道徳的、法律的な面で問題がないという主張をとおしてなされ、否定論は子（人工授精子）の心理学的、精神医学的な問題点、社会生物学的な危険性を取り上げているようである。飯塚ら²³⁾は AID に携わる産婦人科の立場から、AID 施行に際して希望者とじゅうぶんよく話し合い、一時の興奮にかられ、いたずらに尊い生命の灯を点ずることが、そのゆく末の消長を想うとき、いかに危険であり、軽率なことであるかをじゅうぶん理解させた上で行なうか否かを決めるべきであり、断念させられるものは、その方向に導くことも義務であると述べている。われわれ泌尿器科医としても AID に対して、もとより安易にこれを推奨するという態度は慎まれるべきであり、AID によつて生じつつある種々の問題をじゅうぶん認識し、あくまで窮余の一策であることを念頭においてのぞむべきであろう。

結 語

1966年、1967年の2年間における京大泌尿器科の不妊主訴患者 399 名について対男子患者数頻度、年令、不妊期間、既往歴、病態、合併疾患、精液所見、睪丸組織像、精路レ線像、薬物療法成績について臨床統計的観察を行なった。このうち 206 名につきアンケート方式による追跡調査を行ない、その結果について妊娠群と非妊娠群に分けて、治療および予後を検討した。

稿を終るに臨み、恩師加藤篤二教授の御指導、御校閲に深謝する。本論文の要旨は第13回日本不妊学会総会の席上で著者らの一人小松が口演した。

文 献

- 1) 酒徳・ほか：泌尿紀要，11：109(1965)。
- 2) 酒徳・ほか：泌尿紀要，12：799(1966)。
- 3) 石神：日不妊会誌，7：258(1962)。
- 4) 石津：皮と泌，26：1102(1964)。
- 5) 加藤：日不妊会誌，10：1(1965)。
- 6) 入沢：日不妊会誌，11：238(1966)。
- 7) 黒田：日不妊会誌，12：119(1967)。

- 8) 外間：日不妊会誌，13：135(1968)。
- 9) 田中：泌尿紀要，14：674(1968)。
- 10) 山本：泌尿紀要，7：699(1961)。
- 11) 中野：日泌尿会誌，33：179(1962)。
- 12) 酒徳：泌尿紀要，4：610(1958)。
- 13) 高安・ほか：産婦の世界，17：508(1965)。
- 14) 市川・ほか：ホと臨，11：129(1963)。
- 15) Gordon, A. M.: Fertil & Steril., 16：522(1965)。
- 16) 酒徳・ほか：泌尿紀要，14：210(1968)。
- 17) Russel, J. K.: Brit. Med. J., 1：1231(1954)。
- 18) Charny, C. W.: Fertil & Steril., 13：47(1963)。
- 19) Scott, L. S.: ibid., 13：335(1963)。
- 20) Brown, S.: ibid., 18：46(1967)。
- 21) 石神：産と婦，14：262(1961)。
- 22) 西村・ほか：日不妊会誌，12：132(1962)。
- 23) 飯塚・ほか：産婦の世界，12：852(1960)。

Clinico-Statistical Observations and Follow-up Studies on Male Infertility

Yōsuke Komatsu Tadao Tomoyoshi,
Kenichiro Okada and
Hidenori Takayama

Department of Urology, Kyoto University
School of Medicine
(Director: Prof. T. Kato)

Three hundred and ninety-nine men were seen at male sterility clinic, Department of Urology, Kyoto University Hospital during the years of 1966 and 1967.

Age, sterile period, past history, clinical state, associated disease, semen analysis, testicular histology, seminal tract X-ray, and result of drug therapy were statistically investigated.

Two hundred and six of them were available for the follow-up study. Fifty-seven reported to have got pregnancy, 51 naturally and 6 by AIH.

Comparative study was made between pregnant and non-pregnant group.

STUDIES ON THE FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF SEMEN IN PATIENTS WITH STERILITY BY GEL FILTRATION

Haruo HISAZUMI M. D.

DEPARTMENT OF UROLOGY, SCHOOL OF MEDICINE,
KANAZAWA UNIVERSITY, KANAZAWA, JAPAN
(DIRECTOR: Prof. K. KURODA)

Abstract Studies were made on the relationship between the seminal fibrino- or caseinolytic activity and the results of routine tests for semen in patients with normo-, oligo- or azoospermia, and a new method for the determination of seminal fibrinolytic activity was discussed.

A significant correlation was found between the seminal viscosity and the fibrino- or caseinolytic activity of the semen. However, the seminal fluid volume, sperm cell count, motility of spermatozoa and size of the prostate were not correlated with the fibrinolytic activity. In addition, no significant differences in the seminal fibrinolytic activity were observed among normo-, oligo- and azoospermia groups. The results indicate that these proteases are concerned with the seminal liquefaction and the decreasing of the seminal viscosity.

The fibrinolytic activity of semen is mainly due to an action of plasminogen activator as evidenced by studies using standard and heated fibrin plates. Plasminogen activator in the semen was separated into two fractions by gel filtration (Sephadex G-200). Some chemical properties of these two plasminogen activators were described in the previous paper¹. In both groups of oligo- and azoospermia, the quantitative proportion of two types of plasminogen activators showed a marked variation when compared with that of normozoospermia. These results suggest that there is a qualitative disorder of plasminogen activators in the semen of patients with oligo- or azoospermia.

Introduction

Human semen contains a considerable amount of plasminogen activator, and also proactivator which is suggested by the fact that the addition of streptokinase increases the fibrinolytic activity of seminal plasma. In a previous report¹, the authors found that the plasminogen activator of human seminal plasma could be separated into two fractions

by Sephadex gel filtration and zone electrophoresis. Some experiments were made on the thermostability and pH-dependence of the plasminogen activator in these two fractions. Thus, one was found to be most stable at a neutral pH, and the others was at about pH 4. The authors emphasized that this difference in pH-dependence may be quite significant to display the full physiological activities of plasminogen activator in vivo.

Clinical studies dealing with the fibrinolytic activity of human semen are scanty, but investigators have suggested that the fibrinolytic enzyme system may maintain the fluidity of semen during its passage through

This investigation was supported, in part, by a grant (No. 721312) in aid for the Miscellaneous Scientific Research from the Education Ministry. Presented before the 12th Annual Session of the Japanese Society of Fertility and Sterility, Fukushima, October 5, 1967.

the male genital tract enabling the spermatozoa to enter the uterine cavity. A recent study by Amemiya² on the fibrinolytic activity of human semen and cervical mucus has indicated that the plasmin activity of cervical mucus is enhanced by mixing it with semen and that the mucus is liquefied increasing the motility of spermatozoa. In general, the physiological role of the fibrinolytic enzyme in semen has been understood in relation to fertility.

The purposes of the present study is to investigate the fibrinolytic activity in the semen of patients with sterility by means of gel filtration.

Materials and Methods

Human seminal plasma : Seminal specimens were obtained by artificial maneuver from the patients in the male infertility clinic belonging to our department, who had been instructed to abstain from intercourse for 5 days before the specimen was obtained. After liquefaction of the semen, the volume of semen, number and motility of sperm cells and seminal fructose were determined. Subsequently, seminal plasma was obtained by centrifugation (3,000 r.p.m. for 30 minutes) and examined immediately or kept -20°C until the estimation of fibrinolytic activity.

Determination of fibrinolytic activity : Fibrinolytic activity was estimated on standard and heated fibrin plates (0.1% fibrin) by the methods of Astrup and Müllertz³, and Lassen⁶. For the assay of fibrinolytic activity, diluted seminal plasma and seminal euglobulin solution were respectively investigated. The seminal plasma was diluted 10 times with the veronal buffer (0.05 M, pH 7.6) containing 0.1% NaCl, and this diluted seminal plasma was abridged as S. P. in this paper. A seminal euglobulin solution, abridged as S. E., was prepared in the following manner. The seminal plasma was diluted 20 times of the original volume with ice-cold distilled water, and pH was adjusted at 5.2 by addition of 1% CH_3COOH . The mixture was left standing for 30 minutes at 4°C . After centrifugation, the sediment was restored to its original volume with the veronal

buffer. Aliquots of 0.03 ml of both active solutions were placed on standard fibrin plates, and the fibrinolytic activity was recorded on the diameter products in sq mm of the lysed zones after 18 hours at 37°C . Three separated estimations were used for each determination. For estimation of whole activity, to 0.2ml aliquot of the active solution (either diluted seminal plasma or seminal euglobulin solution) was added 0.2ml of a streptokinase solution (1,000 units/ml), and then 0.03ml of the mixture was applied on standard fibrin plates.

Fibrinogen : Bovine fibrinogen was prepared according to the method of Astrup and Müllertz³.

Thrombin : A commercial preparation (Park-Davis) was used, dissolved in 0.9% saline solution (50 units/ml).

Streptokinase (SK) : Varidase (Lederle) was used, dissolved in 0.9% saline solution (1,000 units/ml).

Casein : Hammersten casein (E. Merck) was purified by the method of Norman⁷, and was prepared into 2.0% solution (pH 7.4)

Gel filtration : Cross-linked dextran gel manufactured in the form of beads (Sephadex G-200, A. B. Pharmacia) was used after swelling for 48 hours in an excess of 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) containing 1% NaCl. A small amount of very fine particles giving the supernatant fluid a turbid appearance were removed by decantation. A Sephadex Laboratory column, type $100 \times 1.5 \text{ cm}$, was used. The volume of gel bed was about 200 ml. The seminal plasma (1.0 ml) was layered between the bed surface and the buffer solution by means of a syringe to which a 1 mm polyethylene tubing was connected. The flow rate was 5 ml/hour, and the effluent was collected in 5 ml portions in a fraction collector operating on a volume basis at 3°C .

Buffer : Phosphate buffer (Sørensen, 0.1 M, pH 7.4) containing 1% NaCl was used as eluant for the gel filtration.

Other methods will be described later.

Results and Discussion

1. Correlation between the fibrinolytic activity of semen and the results of routine

tests for semen.

In the routine tests, the viscosity, volume and appearance of seminal fluid, and the number and motility of sperm cells were determined according to the methods described by Amelar¹. The size of the prostate gland was measured by the method described by Kuroda⁵.

As shown in Fig. 1, a significant correla-

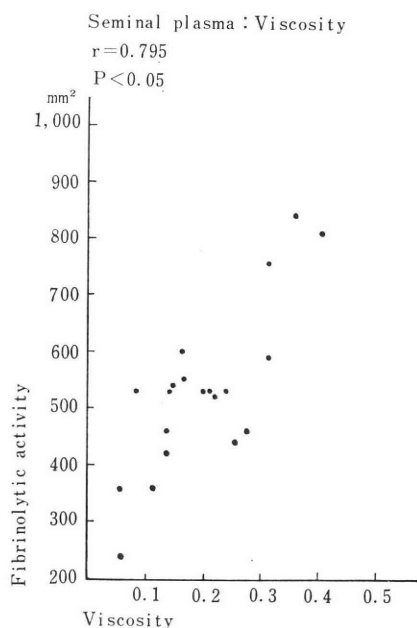


Fig. 1. Correlation between fibrinolytic activity of semen and viscosity of seminal fluid. $r=0.795$, $P<0.05$

Abscissa: Viscosity of seminal fluid is plotted as a reciprocal of descending speed (in seconds) of semen specimen in a viscosimeter.

Ordinate: Fibrinolytic activity on diameter products in sq mm of lysed zones.

tion was found between the viscosity of seminal fluid and the fibrinolytic activity of S. P. ($r=0.795$, $P<0.05$). No statistical correlation, however, was found between the fibrinolytic activity and the results of other tests for semen (or the size of the prostate gland). On the other hand, the whole activity of S. P. and S. E. by addition of streptokinase was not correlated with the viscosity of seminal fluid.

2. Correlation between the caseinolytic activity of seminal plasma and the viscosity of seminal fluid.

The caseinolytic activity of S. P. was estimated. The mixture of an aliquot (0.5 ml) of S. P., 2.5 ml of 2% casein solution and 0.3 ml of 0.9% saline solution was incubated at 37°C for 18 hours, and the reaction was stopped by addition of 2.5 ml of 0.4 M CCl_3COOH . Then, to 2 ml of the supernatant obtained by filtration were added 5 ml of 0.5 M Na_2CO_3 and 1 ml of the Folin reagent, and the mixture was incubated at 30°C for 30 minutes. Subsequently, the absorbance of the mixture was determined at 660 m μ and recorded as the caseinolytic activity of the sample.

As shown in Fig. 2, the caseinolytic activity

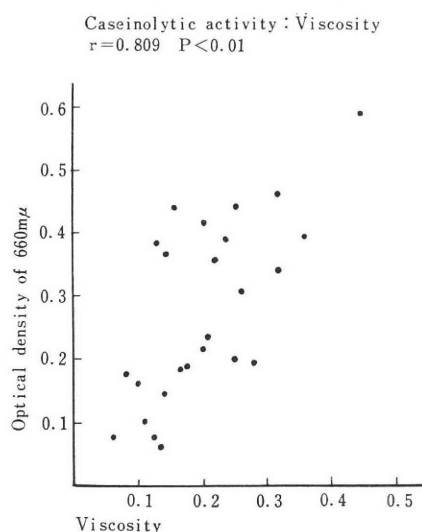


Fig. 2. Correlation between caseinolytic activity of seminal plasma and viscosity of seminal fluid. $r=0.809$, $P<0.01$

Abscissa: Same as in Fig. 1

Ordinate: Optical density at 660 m μ

of S. P. was well correlated with the viscosity of seminal fluid ($r=0.809$, $P<0.01$). However, there was no statistical correlation between the caseinolytic activity and the results of other routine tests for semen. These findings apparently indicate that the two proteases are jointly concerned with the liquefaction of semen and with the decreasing of the viscosity of seminal fluid thus enhancing the motility of the sperm cells after ejaculation.

3. Correlation between the caseinolytic activity and the fibrinolytic activity in semen.

A linear relationship was found to exist between the fibrinolytic activity of S. P.

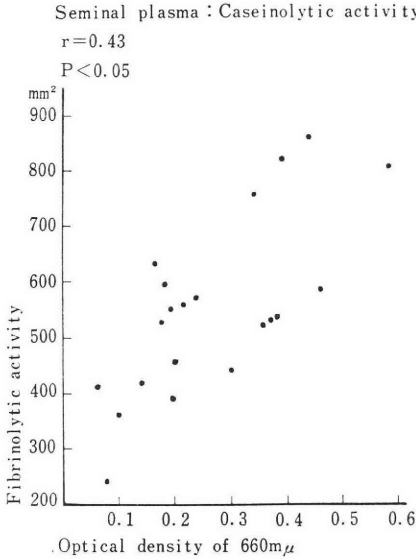


Fig. 3. Correlation between fibrinolytic activity and caseinolytic activity of semen.
 $r=0.430$, $P<0.05$
Abscissa : Optical density at 660 m μ
Ordinate : Same as in Fig. 1.

(Fig. 3) or S. E. and the caseinolytic activity of S. P. ; that is, the higher the fibrinolytic activity was, the higher the caseinolytic activity (S. P. : $r=0.430$, S. E. : $r=0.608$, $P<0.05$) was. Similiarly, the whole activity of S. P. and S. E. by addition of streptokinase correlated well with the caseinolytic activity of S. P. (S. P.+SK : $r=0.527$, S. E.+SK : $r=0.594$, $P<0.05$).

4. Seminal fibrinolytic activity in patients with normo-, oligo- or azoospermia.

The fibrinolytic activities of S. P. and S. E. in these patients are shown in Figs. 4 and 5. Values of the fibrinolytic activity in the three groups of patients revealed a considerably wide distribution, and no statistical correlations were observed as to the fibrinolytic activity of four samples : S. P., S. E., S. P.+SK and S. E.+SK.

From the results mentioned above, it is concluded that the fibrinolytic activity of semen in normo-, oligo- and azoospermia groups shows a wide distribution, and that no significant difference is found among the three groups.

5. Gel filtration of seminal plasma in patients with normo-, oligo- or azoospermia.

One ml of the seminal plasma was applied on the gel bed, 1.5 by 85 cm, and eluted

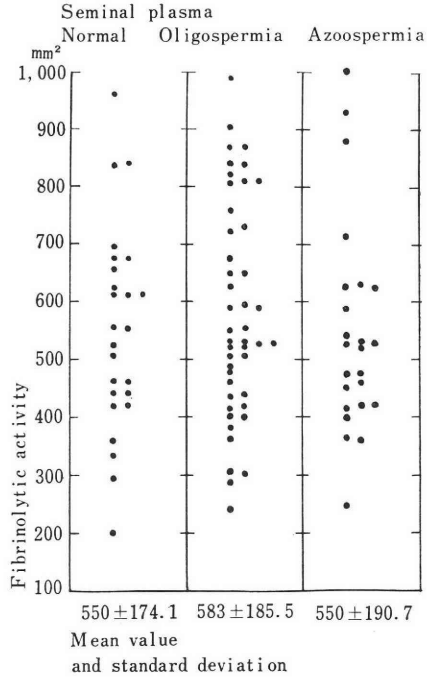


Fig. 4. Fibrinolytic activity of seminal plasma in normo-, oligo- and azoospermia groups.

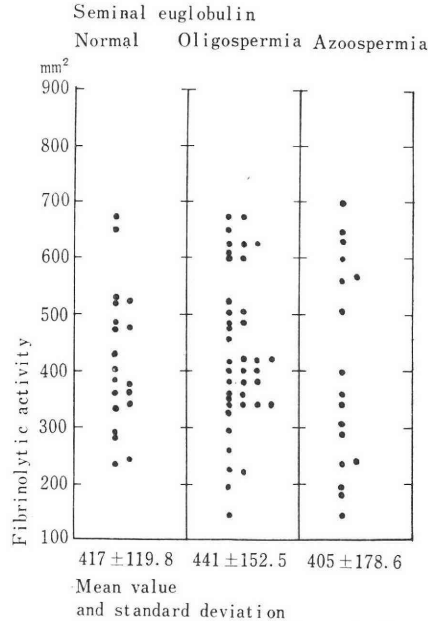


Fig. 5. Fibrinolytic activity of seminal euglobulin solution in normo-, oligo- and azoospermia groups.

with the phosphate buffer (pH 7.4) containing 1% NaCl under the conditions mentioned above. Fig. 6 shows the elution pattern of the seminal plasma of normozoospermia.

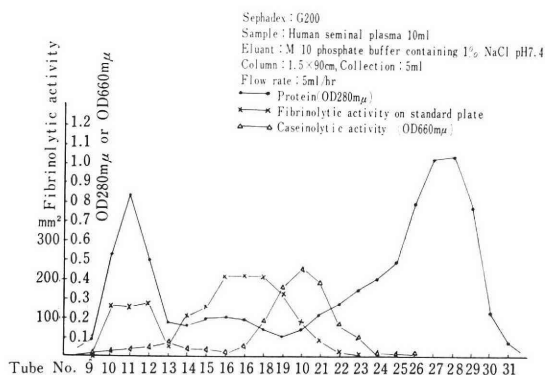


Fig. 6. Elution pattern of normal human seminal plasma by gel filtration.

Aliquots of 0.03 ml of the fractions were placed on standard and heated fibrin plates, and then allowed to keep for 18 hours at 37°C. As shown in Fig. 6, two peaks of fibrinolytic activity were observed corresponding to those of protein distribution. No lysis was observed on the heated plates. By this gel filtration method, plasminogen activators were separated into two particle size groups, and the results obtained here were essentially the same as those described in the previous report⁴.

In the previous report⁴, the authors found that the plasminogen activators of human semen could be separated into two fractions, and that they were shown to have the optimum pH for preservation of their activity in neutral and acid side (pH 7 and 4-5) respectively. Thus, the facts that the vaginal secretion is of a low pH value, while the pH of freshly ejaculated semen is not far from neutral, were emphasized. It is logical to believe that the different pH-dependence between the two plasminogen activators is significant for the full exhibition of their physiological functions in vivo. In an attempt to observe the quantitative proportion of the two types of plasminogen activators in seminal plasma, the following experiments were carried out. In this paper these plasminogen activators were called tentatively Fractions I and II according to the order of the peaks of the distribution of fibrinolytic activity by gel filtration.

6. Comparison between the total fibrinolytic activities of Fractions I and II.

Proportion of the total activity of Fraction

I to Fraction II (Fraction I/II quotient) was investigated in 3 patients. As shown in Fig. 7, the values were 1.41, 0.51 and 0.03 respectively. After a period of 1 month, the values of the same patients were 1.81, 0.68 and 0.07 respectively.

Comparison of Fraction I:II Quotient at intervals of 1 month

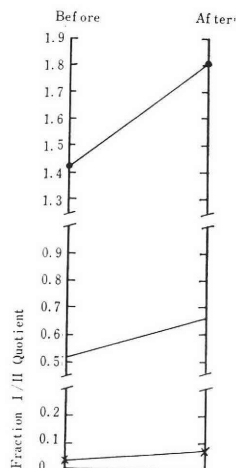


Fig. 7. Comparison between values of Fraction I/II quotient at intervals of 1 month.

Roughly speaking, it seems that the value of Fraction I/II quotient of the seminal plasma obtained from the same person at regular intervals does not reveal a wide fluctuation, while it varies greatly among different individuals.

7. Comparison between the fibrinolytic activities of the seminal plasma after an abstinence period of 5 days and 1 day.

Seminal specimens were collected from 4 healthy males on two successive occasion at intervals of 24 hours after 5 days of abstinence. As indicated in Fig. 8, the fibrinolytic activity of the seminal plasma after an abstinence period of 1 day was much lower than that after 5 days of abstinence. This observation indicates that the production of fibrinolytic enzyme is not yet sufficient in the semen obtained after such a short abstinence period as 1 day.

8. Comparison between the values of Fraction I/II quotient after an abstinence period of 5 days and 1 day.

As shown in Fig. 8, the values of Fraction I/II quotient of the seminal plasma after a short period of 1 day was much lower in

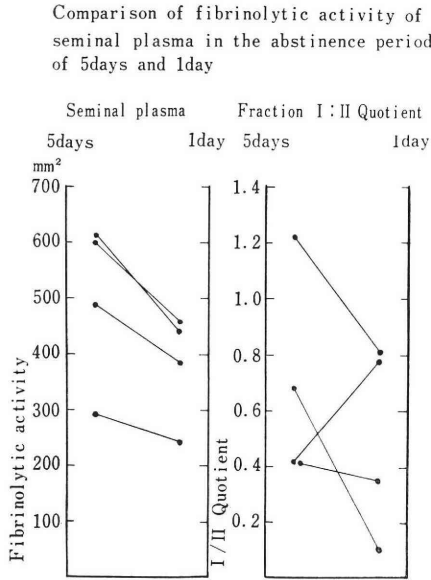


Fig. 8. Comparison between fibrinolytic activities of seminal plasma after an abstinence period of 5 days and 1 day.

comparison with those after a full abstinence period of 5 days in 3 of the 4 cases. It was contrary, however, in 1 case.

These results demonstrate that when the period of abstinence is insufficient there is not only a decrease in the whole amount of plasminogen activators, but also the alteration of their quantitative proportion occurs.

9. Comparison of the values of Fraction I/II quotient norm-, oligo-, and azoospermia groups.

As shown in Fig. 9, 99% rejection limit was calculated from the values of 8 patients with normozoospermia as 0.47 ± 0.148 (range 0.35 to 0.69). Of 11 patients with oligozoospermia, 3 show values (range 0.31 to 1.05) distributed within the rejection limits. The sperm cell counts of these 3 cases were 21.6, 31.6, and 34.3 million/ml. The minimal normal value for the sperm cell count has not been established, but most investigators consider that true oligozoospermia is represented in counts under 20 million/ml. According to this concept, these 3 cases can be considered healthy. In the remaining 8 cases, on the other hand, the values of Fraction I/II quotient were widely distributed outside of the rejection limits, especially in 3 cases which showed extremely high values and

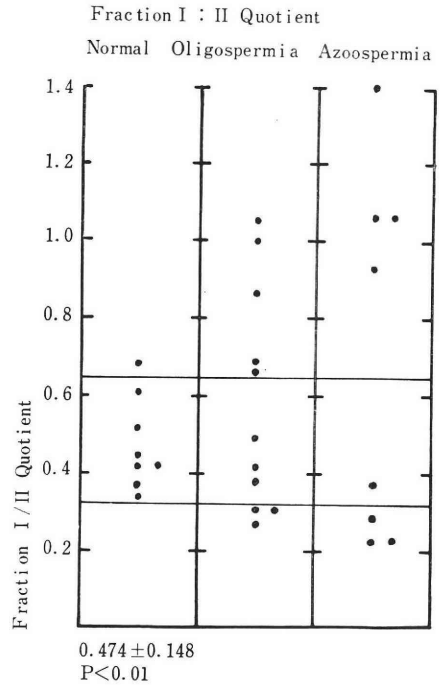


Fig. 9. Values of Fraction I/II quotient in normo-, oligo- and azoospermia groups. Rejection limit in normozoospermia group: 0.47 ± 0.148 , $P < 0.01$

their sperm counts ranged from 14,000 to 9,000,000/ml. Moreover, testicular biopsy was performed in 8 patients with true oligozoospermia, and the histological findings showed spermatogenic maturation arrest. In 8 patients with azoospermia, the values of Fraction I/II quotient were scattered (range 0.02 to 1.40) more widely than those of other two groups. This investigation shows that there exists a pronounced difference in the distribution of the values of Fraction I/II quotient among normo-, oligo-, and azoospermia groups. It is reasonable to presume, from these results, that there is a disorder in the quantitative proportion of the two types of plasminogen activators in the semen of patients with oligo- and azoospermia, but no significant difference in respect to their whole amount. Thus, it is of considerable significance that the quantitative proportion of these two activators having different pH-dependence has a close correlation with the testicular abnormalities mentioned above. In these patients, however, the mechanism which underlies the development of the

quantitative abnormality in the constitution of the fibrinolytic enzyme system of semen remains obscure.

Grateful acknowledgement is due to Prof. K. Kuroda for his constant interest and guidance in this investigation.

REFERENCES

- 1) Amelar, R. D.: Infertility in men, Davis Co. Philadelphia, 1966.
- 2) Amemiya, A.: Studies on the fibrinolytic activity in human semen and cervical mucus. Japanese J. Fertil. & Steril., 9: 7, 1964.
- 3) Astrup, T. and Müllertz, S.: The fibrin plate method for estimation fibrinolytic activity. Arch. Biochem. Biophys., 40: 346, 1952.
- 4) Hisazumi, H.: Studies on the fibrinolytic activity in human semen by gel filtration. Invest. Urol., to be published.
- 5) Kuroda, K.: A method of estimating the size of the prostate gland. Japanese J. Urol. 43: 83, 1952.
- 6) Lassen, M.: Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method. Acta physiol. Scandinav., 27: 371, 1952.
- 7) Norman, P. S.: Studies of the plasmin

system. 1. Measurement of human serum. J. Exper., 106: 424, 1957.

ゲル濾過法による男子不妊症患者の

精液線溶能の研究

久住 治 男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 黒田恭一教授)

当教室不妊外来を訪れた正常精子保有者, 減精子, 無精子症患者の精液線溶能, カゼイン分解能について検討した。

精液線溶能, カゼイン分解能は精液粘稠度との間に有意の相関関係を示したが, 精液量, 精子数, 精子運動率, 前立腺の大きさとはいずれも無関係であつた。

一方精液線溶能は主として plasminogen activator の作用によるものであるが, これはゲル濾過法 (Sephadex G-200, カラム 90×1.5 cm) により 2 分画に分離され, 両分画の plasminogen activator の Thermostability, pH-dependence は互に異り, plasminogen activator は 2 型からなるものと考えられた。この 2 つの分画の plasminogen activator の全活性の比 (Fraction I/II) について, 減精子症, 無精子症の精液を検討すると, 正常精子保有者の Fraction I/II 値よりも異常に大か, もしくは小で, かかる男子不妊症患者の plasminogen activator の質的構成には異常が存在するものと推定された。かかる観点から妊孕における plasminogen activator の意義について若干の考察を行なつた。

非配偶者間人工授精第二児に関する研究

Studies on the Second AID Babies

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室 (主任 野嶽幸雄教授)

仁 科 進 弘

Nobuhiro NISHINA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio
University, Tokyo. (Director: Prof. Yukio Notake)

慶応病院産婦人科不妊外来で follow up し得た最近20年間の AID 第二児希望者 330例を対象に、最近までの第二児 AID 実施状況の検討を行うとともに、第二児 AID 成功群と不成功群における授精成績と母体年令との関連、第二児妊娠分娩時の諸相および児の發育、さらに第二児 AID 施行時に妊孕性低下を示した症例については、特に精細な臨床的卵巢機能検査を進め、機能的続発不妊における成因の一面の考察の資料として高度の妊孕性を維持した症例における成績と比較検討した。

① 第二児 AID 妊娠成功率は28.8%で、② AID 第二児妊娠成立までに必要とした授精周期数平均は第一児妊娠成立時よりも0.6周期多かった。③ 第二児在胎期間は第一児のそれに比して短縮傾向がみられたが、初体重との相関はみられなかった。④ 第二児妊孕性低下群は、性周期日数および黄体期日数の短縮傾向がみられるとともに、estrogen 過剰傾向がみられた。

緒 言

不妊治療の一環として、1948年、本邦最初の非配偶者間人工授精(AID)が、当教室家族計画相談所で実施されたが、その後 AID 希望者数は逐年増加し、最近の10年間に本相談所で AID を受けた症例数は4452例に達した。これに加えて、第二、第三児希望者も増加し、1967年末までに 337例に達した。

一般不妊患者から、年令推移による女性の妊孕性の変化、すなわち、続発不妊の検討²⁾⁵⁾²⁰⁾²²⁾²⁶⁾²⁹⁾³⁶⁾は、従来、統計的観察にとどまり、特に因子別内容の検討の点では、男性因子の干渉を除外することは、殆んど不可能であつた。しかしながら、AID 第二児希望症例については、この点の不備欠陥を排し得て、より正確な女性不妊、特に、続発不妊の解析を行い得る対象として、ヒトの生殖生理学の将来に貴重な意義をもつと考えられる。

本論文では、①最近までの第二児 AID 実施状況と希望の動機について調査を行うとともに、②第二児 AID 成功群および不成功群における授精成績と母体年令との関連と、③第二児妊娠、分娩時の諸相および児の發育と、第一児のそれらの所見との関連を考察し、さらに、

④第二児 AID 施行時に妊孕性低下を示した症例については、特に精細な臨床的卵巢機能検査を進め、機能的続発不妊における成因の一面の考察の資料として、高度の妊孕性を維持した症例における成績と比較検討した。

研究対象と研究方法

1948年から1967年末までに、慶応病院産婦人科不妊外来で follow up した AID 第二児希望者 330例を対象とし、AID 第二児希望の動機については、1966年から1967年の2年間に当不妊外来を訪れた第二児希望の夫婦に著者が面接し、夫婦間でどちらが先に AID を希望したかを中心に調査した。

AID 第二、第三児希望者群についての経過成績は、当病院で分娩したものは著者が直接 follow up し、当病院以外で分娩したもの、および AID 施行後来院していないものは、妊娠成立の有無および分娩の諸相について、本人または該当病医院に文書で回答を求めた。

また、各種ホルモン剤が使用されていない周期を取りあげ、性周期日数、黄体期日数および B.B.T. pattern について検討した。B.B.T. の検討では低温最終日を O-day とし、その前を(-)、その後を(+)とした。な

お、黄体期日数は O-day から起算し、次回月経発来の前日までとした。在胎日数は帝王切開および人工的陣痛誘発例を除いた症例で、AID が O-day より前であった場合は O-day より起算し、AID が O-day より後であった場合は AID 施行日より起算した。

児の知的身体発育については、著者が児とその両親に面接し、児の身長、体重を測定するとともに、当大学児童心理学専攻の山口氏の助力の下に、2歳6カ月以上の児については、田中ビネー法³⁴⁾により I.Q. を、2歳6カ月未満の児については、津守・稲毛法³⁵⁾により D.Q. を調査した。

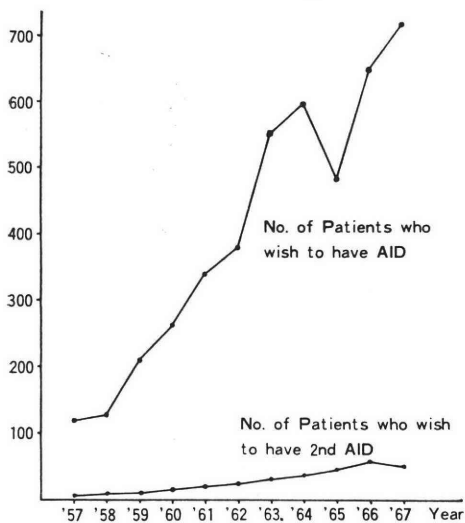
研究成績

I 第二児 AID 施行の状況とその動機

1) 第二児希望の年度推移

AID 第二児希望者は1957年に7例みられたのが最初であったが、その後逐年増加し、1967年末には330例に達した。これらの希望者を各年度毎にみると、AID 希望者の6.0%から9.8%を占め、年を追ってその占める割合も多くなっている(図1)。

図1 Annual Changes of the Number of Candidates wishing for AID



第三児希望は1963年に2例みられたのが最初であり、1967年末までに7例に達している。

2) 第二児希望の動機

1966年、1967年の2年間に、当科不妊外来で follow up した81例を対象に調査した結果、表1、表2の結果を得た。今回の調査では、表現の差こそあれ、第一児に充分満足していることがうかがえる。また、第一児を希

表1 Motivation to the second AID

1. Their own lonesomeness, having only one child	34.6%
2. Advantage of sublings in education	25.9%
3. Husband's predominant desire because of satisfaction with paternity of the first AID child	22.2%
4. Being fond of children	11.1%
5. Recognition of good physico-mental development of the first AID child	3.6%
6. Improved economical situation	1.3%
7. Others	1.3%

表2 Which partner first wanted an AID baby?

(in the group of couples who wish to the second AID baby)

	the previous series	the present series
husband	37 or 45.7%	53 or 65.4%
wife	25 or 30.6%	11 or 13.6%
together	19 or 23.4%	17 or 21.0%

望するときは、夫側が先に希望したものが45.7%であったが、第二児希望の場合は65.4%と過半数を占めていることは注目に値する(表1、表2)。

3) 第二・第三児希望の経過

330例の第二児希望者中、未だ AID 実施に至っていないものは11例(3.3%)で、そのうち3例は routine test¹⁾中に通院を中断している。319例が第二児 AID の実施を受けたが、妊娠成立は92例(28.8%)であった。

このうち分娩の詳細が判明しているもの63例、分娩はしたが性別、初体重の不明なもの9例、流産したもの13例、妊娠中のもの7例である。現在、通院中のものは70例で、そのうち AID 実施7週期以内のもの58例、8週期以上のもの12例である。また、妊娠不成立のまま通院を中断しているものは181例(うち AID 実施8周期以上のもの21例を含む)であった。

現在、第三児妊娠は3例で、うち分娩の詳細が判明しているもの2例、他の1例は妊娠成立を確認しているが、その後の経過は不明である。また、通院中のものは2例、通院を中断したもの2例であるが、いずれも AID 実施は4周期未満である。しかし、第三児妊娠例については、いずれも第一児が生後死亡(1例は生後3カ月に肺炎で死亡、他は原因不明)しており、AID によつて得られた三児が総て生存している症例は未だな

い。

II 母体年令推移と授精成績

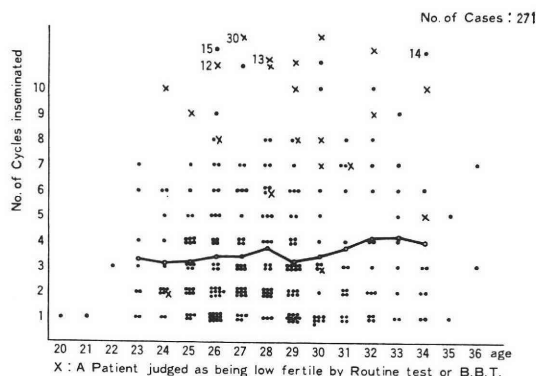
1) 第二児希望者の第一児妊娠成立時について

第二児希望 330例の第一児 AID 開始時の母体年令と妊娠までの授精周期数が明確な 271例についてみると、母体年令は 28.0 ± 2.9 歳で、その平均授精周期数は4.02周期であった。

授精を実施するに当つては、当然のことながら不妊に対する routine test¹⁾を行うが、卵管造影では全例通過性を認め、初回卵管通気曲線では、occlusion 型はなく、normal patency, および spasm 型以外を示したものは14例であった。また、B.B.T では黄体期日数が9日以内のいわゆる黄体機能不全周期を検討周期の過半数に認めたもの6例、さらに頸管粘液量の平均値が0.7 ml 以上で estrogen 過多症を思わせたもの3例があつた。

以上の妊孕性低下が考えられる21例を除外した 250例について、妊娠成立までに要した授精周期毎に症例を累積すると、1周期で61例(24.4%)、3周期までで 159例(63.6%)、6周期までで 222例(88.8%)、8周期までで 243例(97.5%)に達している。なお、これらの平均授精周期は 3.4周期であつた。しかし、各母体年令毎の平均授精周期数は図2の折線に示すように、3.0~4.2周期の間にあり、23歳から34歳までの間では、年令推移による妊孕性の変化はないと思われる。なお、前記の妊孕性の低いと思われる21例は図2中X印で示した(2図)。

図2 Correlation between the Number of Cycles inseminated in the 1st Baby AID Series, and the Age of the Mother at the Initiation of AID.

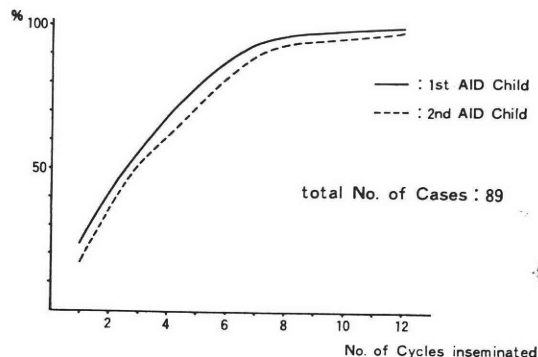


2) 第二児妊娠成立群について

第二児妊娠成立をみた92例中、授精開始時の母体年令と授精周期数が明確な89例についてみると、第一児妊娠時では母体年令は 27.9 ± 3.1 歳で、平均授精周期数は3.7周期であつた。妊娠例を授精周期毎に累積すると、6周

期までに88.7%の妊娠をみている。また、第二児妊娠時では母体年令は 31.4 ± 2.9 歳で、平均授精周期数は 4.3周期であつた。第二児妊娠例の授精周期当りの累積曲線を、第一児妊娠時のそれに比較すると、同率の妊娠症例を得るのに、第二児 AID では平均 0.6周期だけ多くの授精回数が必要としている(図3)。

図3 Cumulative Frequency of the Number of Cycles necessary for 1st AID Child and 2nd AID Child

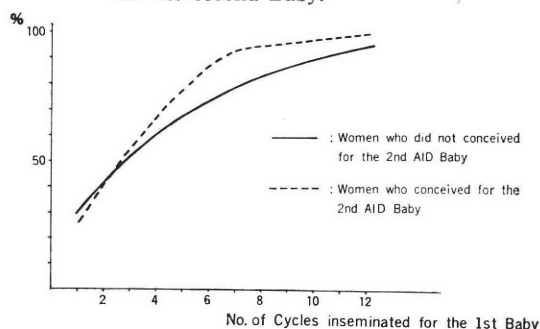


3) 第二児妊娠不成立群について

8周期以上授精しても、なお妊娠不成立のものは33例であつた。これらの症例の第一児妊娠時では、母体年令は 29.0 ± 2.8 歳で、平均授精周期数は 5.1周期であり、第二児成立群と較べると 1.4周期の増加の傾向が認められる。また、これらの症例を授精周期数毎に累積すると、図4に示す通りである。この群の第二児希望時では、母体年令は 33.8 ± 3.3 歳で、平均授精周期は13周期におよぶ。

すなわち、第二児妊娠成功群と第二児妊娠不成功群との第一児希望時の母体年令では、平均年令差は 1.1年で

図4 Comparison of two Cumulative Frequency of the Cycles inseminated for the first Baby in Women who did not conceived and in those conceived for the second Baby.



あつた。第二児希望時の母体年令では、前者と後者の平均年令差は 2.4 年であり、年令分布状態からも、後者では第二児希望時の年令が、より高年に偏している。また、第一希望時の平均授精周期数は、両群間に 1.4 周期の差があり、累積度数分布曲線(図 4)にもみられるように、5 周期目以後に明かに妊娠率に差がみられる。この第二児妊娠不成立群については、一般検査の成績からみて、妊娠性低下の推定されるものが成功群に比して 1.35 倍占めていた。しかし、この様な一般検査のみでは説明することが出来ない機能的な妊娠性低下要因によることを充分に示唆していると思われる。この点についての検討は IV に試みた(図 4)。

III 第二児 AID により出産した児に関する考察

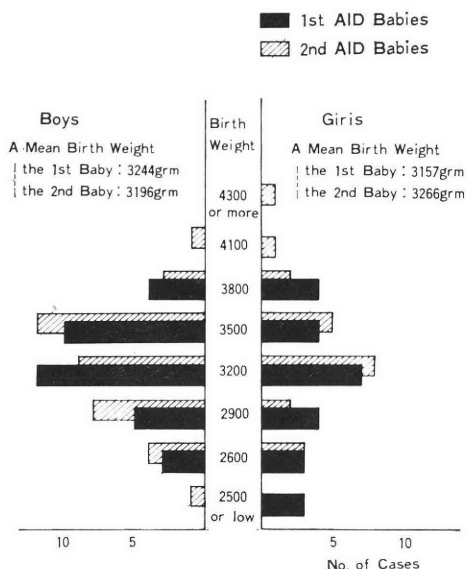
1) 性比と初体重

第二児妊娠成立群で、第一児および第二児ともに性別と初体重が明確な 60 例では、その性比および初体重分布は表 3、図 5 に示す通りであつた(表 3、図 5)。

表 3 The Sex-Ratio in the first Babies and the second Babies
(No. of Cases: 60)

1st AID Babies	♂ : ♀ = 130.8 : 100
2nd AID Babies	♂ : ♀ = 185.7 : 100

図 5 Distribution of the Birth-Weight of the first and Second AID Babies
(No. of Cases: 60)



2) 在胎期間

(i) 第二児希望者の第一児について

第一児の在胎日数の明確なものは 125 例(男児 58 例、女児 67 例)であつた。これらの在胎日数と最終月経起始日より娩出日までの妊娠日数は表 4 に示す通りである。男児の在胎日数の最長は 280 日(母体年令 28 歳、初体重 3600g、妊娠日数 293 日)で、女児のそれは 283 日(母体年令 29 歳、初体重 3810g、妊娠日数 297 日)であつた。表 4 から解るように男女間の在胎日数に有意の差はなかった(表 4)。

表 4 Length of the Gestation (Days)
In Gestations for the 1st Baby (125 Cases)

Sex of the Babies	Counted from the presumable Ovulation Day	Counted from the 1st Day of the last Menstruation
Boy	267.9±5.6	283.1±6.6
Girl	268.2±5.5	283.8±6.6
Boy+Girl	268.1±5.5	283.2±6.6

In Gestations for the 2nd Baby (37 Cases)

Sex of the Babies	Counted from the presumable Ovulation	Counted from the 1st Day of the last Menstruation
1st AID Babies { Boy	267.4	282.9
{ Girl	268.3	283.5
{ Boy+Girl	267.7±5.9	283.1±6.6
2nd AID Babies { Boy	264.6	281.2
{ Girl	264.9	281.4
{ Boy+Girl	264.7±5.3	281.2±5.9

(ii) AID 児同胞の比較

第二児出産例で、第一児(男児 24 例、女児 13 例)、第二児(男児 21 例、女児 16 例)ともに在胎日数が明確なものは 37 例で、表 4 に示す通りである。さらに、第一児および第二児ともに男児出産の 17 例では、第一児平均在胎日数は 267.2 日、第二児のそれは 264.7 日であつた。この症例群について、在胎日数差(第二児在胎日数—第一児在胎日数)と初体重差(第二児初体重—第一児初体重)については図 6 に示す通りである。すなわち、第二児の体重増加例および体重減少例は同数(8 例)で、初体重差の平均は + 5.6g であつた。

また、第二児在胎日数の延長例 6 例に対し、短縮 10 例で、在胎日数差の平均は - 2.6 日であつた(図 6)。

以上より、同一母体での同胞の在胎日数は第二児の方がやや短縮される傾向にあると思われるが、初体重の増減にはさしたる差異は認められないようである。但し、図 6 中●印の症例は、二児目妊娠 32 週頃より、妊娠中毒症で入院治療をうけているため、今回の検討から除外し

図 6 Correlation between the Difference in the Birth-Weight and That in the Length of the Gestation in the Sibling born following AID (17 Cases)

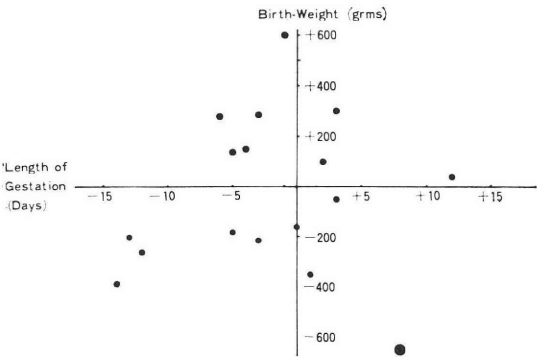


図 7 Mental Development of AID Children

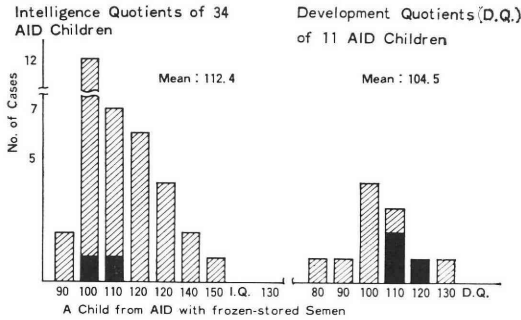


表 5 Mental Development of AID Siblings

Pair	Age of a Mother at the Birth of a Child	Age of a Child		Sex	I. Q.	D. Q.
No. 1 {	29yr.	6yr.	10mo.	♂	93	
	33	3	1	♂	86	
No. 2 {	31	8	10	♂	105	
	33	6	10	♂	102	
No. 3 {	29	8	0	♂	131	
	33	3	10	♀	136	
No. 4 {	30	7	5	♀	106	
	34	3	1	♂	107	
No. 5 {	29	5	9	♀	114	frozen AID
	34	1	2	♂		112 frozen AID
No. 6 {	29	5	6	♀	127	
	32	2	4	♂		102
No. 7 {	27	7	1	♂	148	
	32	2	2	♀		83
No. 8 {	29	3	1	♂	101	frozen AID
	32	1	7	♀		116 frozen AID

た.

3) 知的身体的発育

(i) 知的発育 (I.Q. と D.Q.)

第二児希望者の出産児34例の I. Q. および11例のD.Q. は図7に示す通りである。これらの児は、凍結保存精子による児も含めて¹³⁾¹⁵⁾、同一調査方法による一般児の分布に比して、上位に偏していた(図7)。

(ii) AID 児同胞の知的発育比較

同胞の知的発育は新鮮精液による同胞6組と、いずれも凍結保存精子による同胞2組が調査対象となった。しかし、いずれの同胞も同一 Donor であったものはない。同胞がともに I. Q. の調査対象となったもの(表5中 No. 1, 2, 4, 4)は、I.Q. 値がほぼ近似値を示した。しかし、長児が I.Q. 次児が D.Q. の調査対象となった

症例(表5中 No. 5, 6, 7, 8)では、I.Q. 値とD.Q. 値は必ずしも近似値を示さなかった。これは D.Q. 調査が母の主観の影響が大であるためで、将来再調査の必要がある(表5)。

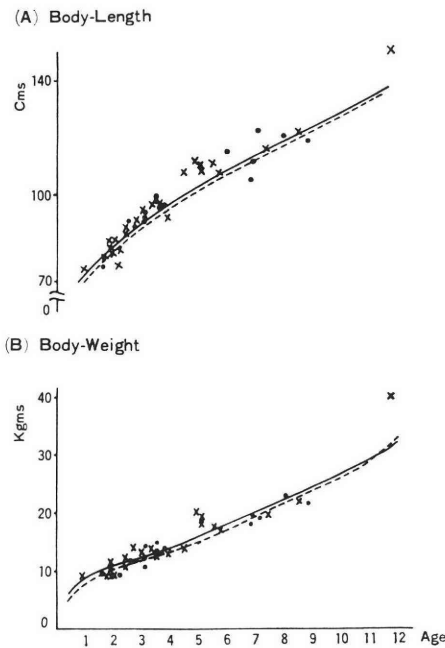
(iii) 身体的発育

以上の児(男児16例、女児24例)の身長、体重の分布を、1965年厚生省発表³⁹⁾の標準曲線と比較したが、特に有意の差はなかった¹⁵⁾(図8)。

IV 臨床的内分泌検査よりみた女性妊孕性の年令変動
——特に、高妊孕性維持群と妊孕性低下群との卵巣機能について

年令推移とともに、妊孕性低下がみられる症例では、何らかの機能性要因が推定されることは第II章で述べた。この点についての検討を行うために、第一児および

図 8 Physical Development of AID Children (● Boy, × Girl)



第二児の両授精時期ともに6周期以内に妊娠した群を高妊孕性維持群(H群)とし、第一児授精時には6周期以内に妊娠しているが、第二児授精時には8周期以上を経過しても妊娠しない群を妊孕性低下群(L群)として、下記事項について、L群とH群を比較検討した。

従来、AID 施行による妊娠成立の大多数は、後述のように、6～7周期までに成功するといわれている⁴⁾⁶⁾¹²⁾¹⁹⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁷⁾ので、8周期以上を要しても、なお妊娠しない症例をL群とした。

1) 母体年令推移

第一児授精時のH群とL群の母体年令分布は、H群

28.1±3.1歳、L群28.9±2.9歳で、両群に有意の差はなかった。しかし、第二児授精時では、H群31.0±3.2歳、L群33.6±3.1歳で、L群の年令分布はH群のそれに比して、やや高年に偏しているのが認められた。

2) 性周期規則性の変化

第二児希望 330例中、B.B.T. が入手出来たものによる性周期日数および黄体期日数の分布は表6に示す通りである。これによると、第二児妊娠不成立群では、年令経過に従い、性周期日数の平均値は短縮傾向を示し、この標準偏差は大きくなり、規則性の乱れが推測される。また、黄体期日数についても同様な傾向があつた(表6)。

以上の中から、H群、L群の規定に入るものを取り出し、性周期日数の分布をみると、図9に示す結果を得た。第一児希望時の性周期日数分布は、H群では平均29.4±2.7日で、第10乃至90百分位範囲は26日から32日であつた。また、L群では、平均29.4±2.3日で、第10乃至90百分位範囲は27日から33日で、両群の間に有意の差はなかった。さらに、第二児希望時のそれは、H群では平均29.2±1.6日で、第10乃至90百分位範囲は27日から32日であつたのに反し、L群では平均28.1±3.3日で、第10乃至90百分位範囲は25日から32日となり、年令推移とともに、性周期日数分布のばらつきがより大きくなり、しかも、この日数の短縮傾向がみられた(図9)。

3) 頸管粘液量の変動

各症例ともに、何等ホルモン剤の投与が行われなかつた周期(1～5周期)を選び、複数周期を取り上げた症例については、O-day を中心とした日毎の頸管粘液量の平均値をもつて、その日の頸管粘液量とした。

H群49例とL群19例との第一児希望時の頸管粘液量の分布は、図10に示す通りで、両群間の有意差はなかつた。また、第二児希望時でも、H群では第一児希望時と

表6 Regularity of a Menstrual Cycle prior to inseminations
The Cycle inseminated for the 1st Baby The Cycle inseminated for the 2nd Baby

	No. of Cases observed	Total No. of Cycles	A Mean Length of the Cycles	A Mean Length of the Luteal phases	No. of Cases observed	Total No. of Cycles observed	A Mean Length of the Cycles	A Mean Length of the Luteal phases
Patients inseminated	105	213	29.3±1.6	13.2±1.6	113	237	28.9±3.4	12.7±1.9
Patients inseminated for the 2nd baby with success	57	92	29.3±2.5	13.1±1.6	54	82	29.3±2.1	12.8±1.5
Patients inseminated for the 2nd baby without success	25	58	29.4±2.6	12.8±1.6	21	64	27.8±2.9	11.3±1.7

図 9 Distribution of the Length of Cycles just prior to the Initiation of Insemination for the 1st Babies or the 2nd Babies in the High Fertility Group (34 Cases), and in the Low Fertility Group (18 Cases)

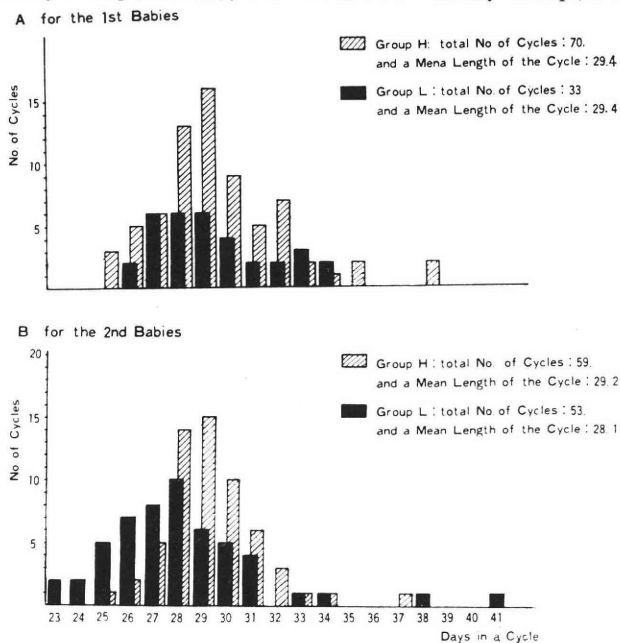
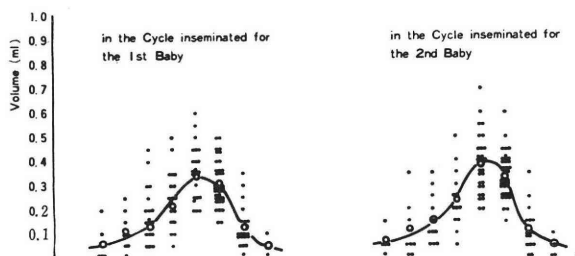
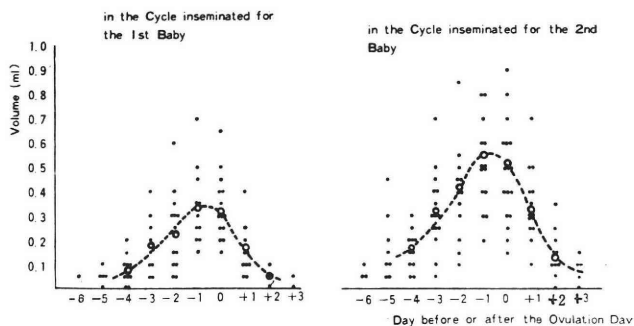


図 10 Changes in the Volume of Cervical Mucus in the Cycle inseminated for the 1st Babies or the 2nd Babies in the High Fertility (H), and in the Low Fertility Group (L)

(A) Group H (49 Cases)



(B) Group L (19 Cases)



の間に、排卵期前後の頸管粘液の変動に関して、著明な差異は認められなかった。これに反して、L群では年齢推移とともに、分布のばらつきが大きくなり、0.7ml以上で estrogen 過剰を示唆するものが6例(31.6%)みられた。さらに、L群では頸管粘液量の平均値が0.3ml以上となる日は、-3日から+1日までの5日間にわたり、図10からも解るように、H群に比して明らかに過分泌の傾向がみられた(図10)。

次に、第二児希望時の一定年齢区分における両群の症例数(分母)と両群の頸管粘液過多症例数(分子)をみると、表7にみられるように、L群は高年に偏するほど、頸管粘液過多症例の割合が多くなっている傾向があった(表7)。

4) 黄体期日数の変動

前記 2) の項の対象と同じ症例について検討した。第一児希望時の黄体期日数は、H群では平均 12.8 ± 1.6 日で、第10乃至90百分位範囲は11日から14日であつた。また、L群でも平均 12.5 ± 1.3 日で、第10乃至90百分位範囲は11日から14日で、両群間に有意の差がなかったことは、性周期日数の場合と同様であつた。

次に、第二児希望時のそれは、H群では平均 12.5 ± 1.5 日で、第10乃至90百分位範囲は11日から14日で、第一児希望時とほぼ同一分布状態であつた。しかしながら、L群では平均 11.3 ± 2.0 で、第10乃至90百分位範囲は9日から13日で年齢推移にともない。分布のばらつきが大となるとともに、黄体期日数の短縮傾向がみられた(図11)。

また、第二児希望時の一定年齢区分における症例数(分母)と、黄体期が9日以内に短縮した周期を観察周期

表7 Incidence of Women showing Hypersecretion of Cervical Mucus at the Initiation of Inseminations for the second Baby

	23~25	26~28	29~31	32~34	35~37	38~40	Age
Group H	0/2*	0/9	1/18	0/12	0/7	0/1	
Group L			1/7	1/5	1/3	3/4	

* No. of Women showing Hypersecretion of the Mucus/No. of Women observed

図 11 Length of the Luteal Phase in a Cycle inseminated for the 1st Babies or the 2nd Babies in the High Fertility Group (34 Cases) and in the Low Fertility Group 18 Cases)

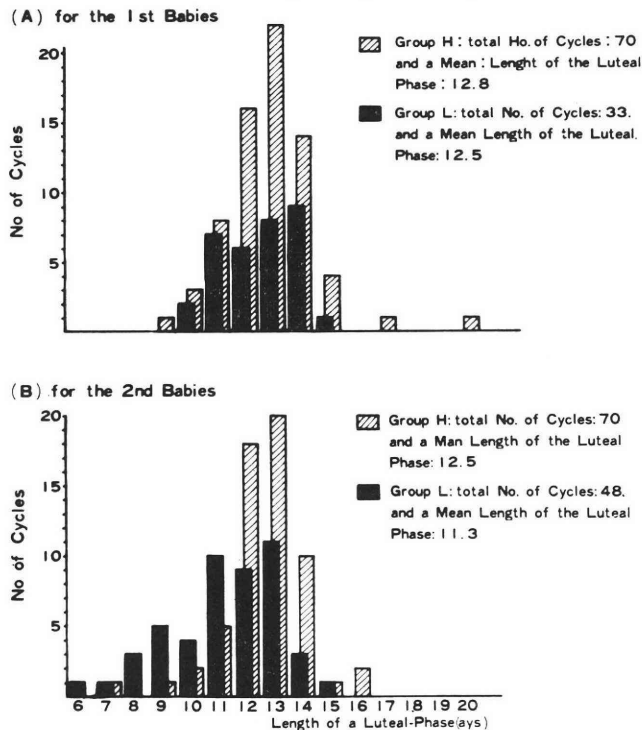


表 8 The Age of Women inseminated for the second Baby and the Length of her Luteal phase at the Initiation of Inseminations

	23~25	26~28	29~31	32~34	35~37	38~40	Age
Group H	0/1*	1/5	0/11	0/14	0/3		
Group L			1/5	1/5	0/3	3/5	

* No. of Women showing a shorted Luteal phase/No. of Women observed

表 9 Ceange of the B.B.T. Pattern in Luteal Phases in Women inseminated for the 2nd Baby

Type of Luteal Phose		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Group H	at the Initiation of Inseminations for the 1st Baby	21	26	6	3	11	2	1		
		75.7%			24.3%					
Group L	at the Initiation of Inseminations for the 2nd Baby	11	23	7	3	12	2	1		
		68.3%			31.7%					
Group L	at the Initiation of Inseminations for the 1st Baby	8	15	3	2	3	1	1		
		78.8%			21.2%					
Group L	at the Initiation of Insemination for the 2nd Baby	4	15	4	6	11	1	1	5	1
		47.9%			52.1%					

表 10 The Age of Women and the Incidence of Luteal Insufficiency at the Initiation of Inseminations for the second Baby

	23~25	26~28	29~31	32~34	35~37	38~40	Age
Group H	0/1*	1/5	1/11	4/14	1/3		
Group L			1/5	2/5	1/3	3/5	

* No. of Women tending to Luteal Insufficiency/No. of Women observed

数の半数以上を含む症例（分子）をみると、H群では黄体期短縮傾向を含むものが1例であるのに反して、L群では5例にみられた(表8)。

5) 基礎体温型の変化

H群とL群の B.B.T. prtrtern を飯塚の分類法¹⁾に従って類別したが(表9)、第一児希望時では、黄体機能不全型の B.B.T. pattern を示す周期の割合は、両群ともほぼ同率であった。第二児希望時のH群では、黄体機能不全型の B.B.T. pattern を示す周期は、第一児希望時のそれに比して 7.4%の増加を示したに過ぎなかったが、L群では30.9%と著しい増加を示し、しかも、顕著な黄体機能不全型の type を示すものがみられた。このことは、前述の黄体期日数の短縮傾向と意義的に一致し、L群における機能性不妊の原因を示唆している(表9)。

さらに、第二児希望時の一定年令区分の症例数(分母)と、その症例のうち、黄体機能不全型の B.B.T. pattern

を観察周期の半数以上に示した症例数(分子)についてみると、L群では黄体機能不全型を示す症例が多く、しかも、高年に偏するほど、その症例の割合も多くなっているのが判明した(表10)。

考 按

AIが不妊治療の一環として、重要な位置を占めるに至ったのは、1941年 Seymour & Korner³²⁾が AI に関する報告を行ってからである。本邦では、当教室家族計画相談所で、1948年に AID を実施したのが最初である。

① AID 実施例の増加に伴い、さらに第二児を希望する症例も増している。文献的に AID 第二児の記載は、安藤、飯塚¹⁾(1963)、Murphy & Torrano²³⁾(1963)および Murphy²⁵⁾(1964)等によるもののみであり、また本稿の様に多数の蒐集例についての多角的検討は未だ行われていない。

一般的な AID 希望者の動機について、飯塚等¹¹⁾¹⁴⁾

(1959, 1968)が調査しているが、その根底に、少くとも母の遺伝因子を持つ児を育て、より近密な母子関係を望んでいることが提示されている。第二児希望では、さらに進んで、第一児に夫婦ともに充分満足し、積極的に第二児を希望していることが知られる。

② AID 妊娠成功率に関して、欧米では, Behrman⁴⁾ 63%, Haman⁷⁾ 72.7%, Kleegman¹⁹⁾ 63%, Portony³⁰⁾ 67.5%, Murphy & Torrano²⁴⁾ 68%と一般に高率の報告がなされている。

しかしながら、当教室における最近10年間における約4500例の成功率は、ほぼ40%⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾であった。今回の検討では、第二児 AID の妊娠成功率は28.8%と低下の傾向にある。

このことは続発不妊の成因に関連して興味のある示唆を与える。

第一児希望時の平均授精周期数は 3.4周期で、授精周期毎の妊娠例累積度数が90%を越えるのは7周期目であったが、当教室の最近2年間の成績⁽¹⁴⁾⁽²⁷⁾では、8周期目であった。文献的に、妊娠例の累積度数が90%前後に達するための必要な授精周期数については、飯塚¹²⁾ 6周期, Behrman⁴⁾ 6周期, Murphy & Torrano²³⁾⁽²⁴⁾ 7周期, Kleegman¹⁹⁾ 6周期, Guttmacher⁶⁾ 4周期, Portony³⁰⁾ 6周期と報告している。以上の点から、本報告では6周期以内に妊娠したものを高妊孕性とし、8周期以上を要しても妊娠しないものを妊孕性低下として扱った。

前述の Murphy & Torrano²³⁾は AID 第二児妊娠48例の検討で、妊孕性に变化はないとしている。しかし、著者の検討した AID 第二児妊娠60例についてみると、授精周期数のみにについても、第二児授精時には、やや妊孕性低下の存在が示唆されている。

③ 男女の自然性比は 106対 100と云われている。1960年までの当教室の AID 調査⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽³⁷⁾では男児が女児に比して多いが、最近2年間の統計⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽²⁷⁾では、男女性比は81.2対100と逆転している。男女性比について、Seymour & Kormer³²⁾ 140対100, Kleegman¹⁹⁾ 316.6対100と報告している。以上の様に、AID 児は男児が多い傾向を示しているが、本報告でも、第二児出産60例の性比は、第一児、第二児ともに男児が多かった。

また、新生児初体重につき、第一児と第二児の間には、小坂等¹⁸⁾が指摘したような母体年令と初体重との間に正の相関はみられなかった。

AID 児の在胎期間については、すでに当教室の原⁹⁾、吉田³⁷⁾の報告をみるが、平均値については著者の成績ともほぼ一致をみる。しかしながら、標準偏差値については本報告の方が大きい。また、男女間の在胎日数にも有意の差はなかった。AID 二児出産37例の症例について

みると、第一児の在胎日数は 267.7 ± 5.9 日、第二児は 264.7 ± 5.3 日で、第二児在胎期間がやや短縮される傾向があった。さらに、長児、次児ともに男児であった症例のみにについても、在胎期間の短縮に対する初体重の変動については、特に有意の相関はないと思われる。しかし、この点については、症例を増して再検討の必要がある。

AID 児の I.Q. および D.Q. 分布を検討し、一般に比して高位に偏していることが知られたが、この点については Donor の影響が大きいと推定される¹⁵⁾。しかし Donor が異なるにもかかわらず、同胞の I.Q. 値が近似値を示したことは注目に値し、母体とその環境の影響も無視することは出来ないと考えられるが、この点については既に検討を行って発表した¹⁵⁾。

④ 正常成熟婦人の月経周期日数については、Novak²⁸⁾約28日で、大多数のものは25日から32日の間に数えられ、黄体期日数は約14日数とは述べている。松本²¹⁾は成熟婦人2500周期の検討で、周期日数は 30.57 ± 6.36 日、第10乃至90百分位範囲は25日から36日、黄体期日数は 12.65 ± 1.63 日であり、また、周期日数の変動は、主として低温期の変動によるとしている。さらに、年令推移とともに、周期日数は短縮すると述べている。しかし、今回の AID group についての検討では、周期日数は 29.3 ± 3.0 日、第10乃至90百分位範囲は25日から33日であり、松本²¹⁾の報告に比し、両者ともに明らかに短縮されていることは、きわめて重要な知見であると思われる。このような相違をみた理由の一つとして、従来の統計では厳密な意味において、きわめて初期における広義の妊娠中絶を完全に除外することは不可能であると考慮される予地があり、これに対して著者の検討の対象とした group では、この危惧を完全に除外し得ることも充分に考慮せらるべき問題点として提起に値するであろう。

第二児授精時に高度の妊孕性を維持した群では、周期日数に著明な変動がなかったが、妊孕性低下群では、年令推移とともに、卵胞期、黄体期ともに日数の短縮傾向がみられた。この高温期の短縮は着床機能低下の一指標として充分考慮に値すると思われる。

性成熟期婦人の排卵現象のみならず、着床期を中心とした黄体期の内分泌は estrogen の影響が大である⁵⁾⁽³³⁾が、その estrogen priming の指標として、頸管粘液所見は重要な意義を持つ。五十嵐¹⁶⁾は頸管粘液量の測定に基いた estrogen 分泌能の検査法を提唱し、佐藤³¹⁾は頸管粘液量とその牽引性が尿中 estrogen 量と正の相関を示すと報告している。

第一児希望時、高妊孕性を示した症例の頸管粘液量は estrogen の priming も適正と思われた。しかし、第二

児希望時の測定量について差が認められたのは興味深く、機能的な続発不妊の成因に、何らかの示唆をあたえるものと考えられる。すなわち、妊孕性低下群では、年令推移に従い、頸管粘液量の増量傾向がみられ、これに加えて、黄体期日数の短縮傾向、B.B.T. pattern Ⅷ型等が高年に偏して出現している。

Albert & Mendosa³⁹⁾は尿中 total gonadotropin が閉経前から徐々に増加傾向を示すと報告し、さらに、五十嵐¹⁷⁾は閉経期前に FSH は高値を示し、閉経後1カ月で、異常高値を示し、LH も性成熟婦人の排卵期レベルに相当する高値を示すと報告している。特に、更年期期の内分泌について、Zondek³⁸⁾は一過性の estrogen 過剰分泌、或は、progesterone 分泌不足による相対的な estrogen 過剰状態 (Polyfollikuline phase) があると記載している。いずれにしても、閉経前には、FSH/LH 比の変化、ことに FSH 優位の状態のみられることは明らかであるが、妊娠黄体の影響を除外し得る人工授精未施行例についての今回の検討でも、年令の増加とともにみられる機能的な妊孕性低下の主な原因は estrogen/progesterone 比の増加傾向であることが強く示唆され、早期の前更年期期の内分泌環境に基くものと考えられる。

結 論

慶応病院不妊外来で、follow up し得た AID 第二児希望 330例を対象として、施行症例の妊娠、分娩の諸相、および児の發育等について検討を加えた。また、第二児妊孕性低下群を、機能的な続発不妊のモデルとして、第二児高妊孕性維持群を対象に、母体年令、性周期の規則性、頸管粘液分泌の変化、黄体期日数、B.B.T. pattern 等の変動よりみた卵巣機能について比較検討した。

- ① 第二児 AID 妊娠成功率は28.8%であった。
- ② AID 第二児妊娠成立時の平均授精周期数は、第一児妊娠成立時のそれよりも0.6周期上廻っていた。
- ③ 在胎期間は、第一児群 268.2 ± 5.5 日、第二児群 264.7 ± 5.3 日で、第二児在胎期間の短縮傾向があつたが、初体重との相関はみられなかった。
- ④ 二児出産60例の男女性比は、第一児群では130.8対100、第二児群では187.5対100であつた。
- ⑤ 児の知的發育は、凍結保存人精子によるものも含めて、一般に比して上位に偏し、同胞の I.Q. は近似値を示した。
- ⑥ 第二児妊孕性低下群は、性周期日数および黄体期日数の短縮傾向がみられるとともに、estrogen 過剰傾向がみられた。また、この群では、B.B.T. 型の上でも

黄体機能不全型が半数以上にみられた。

本研究において、御指導御校閲を賜つた野嶽幸雄教授に深甚なる謝意を捧げ、終始御懇篤なる御教示を頂いた飯塚理八助教授に心より感謝する。児童心理学専攻の山口久恵氏、当教室沢田喜彰博士、己斐秀豊博士の御援助を心より感謝する。また家族計画相談所中山光子嬢の御協力を感謝する。本論文の要旨は、第11回日本不妊学会総会(京都市、1966年)、および、第19回日本産科婦人科学会総会(名古屋市、1967年)において発表した。

文 献

- 1) 安藤画一、飯塚理八：第8回日本不妊学会総会招請講演要旨、津市(1963)。
- 2) 赤須文男、他：日不妊誌、12：35(1967)。
- 3) Albert & Mendosa：J. Clin. Endocr. 26：371(1966)。
- 4) Behrman, S. J.：Fertil & Steril. 10：248(1959)。
- 5) Greenblatt, R. B.：Ovulation, Lippincott, Philadelphia(1966)。
- 6) Guttmacher, A. F.：Obstet & Gynec. Survey. 15：767(1960)。
- 7) Haman, J. C.：J. Urol. 75：557(1954)。
- 8) 林基之、他：日不妊誌、6：142(1961)。
- 9) 原普二：日不妊誌、5：24(1960)。
- 10) 飯塚理八、他：日不妊誌、3：241(1958)。
- 11) 飯塚理八、他：産婦世界、12：852(1960)。
- 12) 飯塚理八：産婦実録、14：489(1965)。
- 13) 飯塚理八、仁科進弘：第5回世界産科婦人科学会講演要旨、Sydney, Australia(1967)。
- 14) 飯塚理八、他：日不妊誌、13：289(1968)。
- 15) Iizuka, R., Sawada, Y., Nishina, N. and Ohi, M.：Inter. J. Fertility. 13：24(1968)。
- 16) 五十嵐正雄：日産婦誌、8：1935(1956)。
- 17) 五十嵐正雄：第19回日本産科婦人科学会宿題報告要旨、名古屋市(1967)。
- 18) 小坂清石、他：臨産産、12：225(1958)。
- 19) Kleegman, S. J.：Fertil & Steril. 5：7(1954)。
- 20) 前山昌男、他：日不妊誌、7：270(1962)。
- 21) 松本清一：第14回日本産科婦人科学会総会宿題報告要旨、熊本市(1962)。
- 22) 三谷茂、他：日不妊誌、14：37(1969)。
- 23) Murphy, D. P. & Torrano, E. F.：Fertil & Steril. 14：410(1963)。
- 24) Murphy, D. P. & Torrano, E. F.：Fertil & Steril. 17：273(1966)。
- 25) Murphy, D. P.：Fertil & Steril. 15：528(1964)。
- 26) 西村敏雄、他：日不妊誌、12：26(1967)。
- 27) 野嶽幸雄、他：日不妊誌、13：332(1968)。
- 28) Novak, E. R. & Jones, G. S.：Novak's Textbook of Gynecology 7th ed., Williams & Wilkins, Baltimore (1965)。
- 29) 岡林泰、他：日不妊誌、10：196(1965)。

- 30) Portony, L.: Fertil & Steril. 7: 327(1956).
- 31) 佐藤昭吾: 日産婦誌, 15: 551(1963).
- 32) Seymour, F. I. & Korner, A.: J. A. M. A. 116: 2747(1941).
- 33) Speck, G.: Obstet. & Gynec. Survey, 14: 798(1959).
- 34) 田中寛一: 田中ビネー式知能検査法, 日本文化科学社(1954).
- 35) 津守真, 稲毛教子: 乳幼児精神発達診断法, 大日本図書(1965).
- 36) 館野政也: 日不妊誌, 14: 105(1965).
- 37) 吉田豊: 日産婦誌, 7: 19(1960).
- 38) Zondek, B.: Die Hoamone d Ovarium und Hypophysen vorderlappen, Springer, Wien (1935).
- 39) 厚生省: 厚生の指標, p. 199(1965).

Studies on the Second AID Babies

Nobuhiro Nishina

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Keio
University, Tokyo
(Director: Prof. Yukio Notake)

Three hundred and thirty women, who had been seen during recent 20 years at the Planned Parenthood Consultation Clinic, the Keio University Hospital, Tokyo, and wish for the second AID baby, were followed. Such Outcomes from AID

performed in 319 of these women as the annual changes in the number of these women, the motivation to this series of inseminations of these patients and their husbands, the correlation between their ages and the number of cycles inseminated before they conceived, the length of the gestation period, the sex ratio or the birth weight of the babies, and others were evaluated. Furthermore, changes in findings of cervical mucus and in length of menstrual cycles, especially of luteal phase, in women who showed lowered fertilizability in the second baby series of inseminations were compared to those in women who retained high fertilizability, in the hope of providing some ethiological bases for studying so-called functional sterility.

The results were as followings: ① The conception rate in this series of AID was 28.8% (as compared to 40% in the first baby AID at this clinic). ② The mean number of cycles inseminated for these women to conceive for the second AID baby was larger by 0.6 cycles than that inseminated for these women to conceive for the first AID baby. ③ The gestation period of the second AID babies tended to be shorter than that of the first AID babies, while the birth weight of the former did not show any significant difference from the that of the latter. ④ Women who showed lowered fertilizability in the second AID baby series were found mostly to have shortened luteal phase and hyperestrogenisms.

家兎胞胚の形態学的研究および DNA 合成について

Morphological and Autoradiographical Studies on the Rabbit Blastocysts

東邦大学医学部産婦人科教室（主任 林基之教授）

間 壁 さ よ 子
Sayoko MAKABE

Department of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine,
Toho University, Tokyo

家兎の4—7日胞胚を Moog 法を応用して組織学的検索、実体並びに位相差顕微鏡下観察、16mm 微速度映画撮影、Autoradiography を行い、若干の知見を得た。

4日胚では Embryonic disc の輪郭は不明瞭であるが、5日胚では円形となり、6日胚では次第に楕円形となり、次いで7日胚では洋梨形を呈し、Primitive streak の形成が観察された。この間の Trophoblast 細胞の増殖も著しく、その収縮運動を16mm 映画にて記録した。家兎胞胚の in vitro labeling に要する ^3H -Thymidine 量は $0.1 \sim 0.5 \mu\text{C}/\text{ml}$ の少量で充分であり、Trophoblast 細胞の Labeling index は約70~80% であった。この結果より medium を検討すると TCM 199+30% 仔牛血清が最適と思われる。in vitro において胞胚細胞の DNA 代謝に利用される medium 中の ^3H -Thymidine は一度胞胚腔に入つた後使用されると考えられ、同細胞の DNA 合成時間は約4.5時間、Generation time は約 7.5時間と推定される。

緒 言

不妊症の病態生理を研究するに際しては、妊娠成立の機序が明らかにされていなければならないが、この点については現在においてもなお不充分である。その研究対象としては胚細胞および胚の環境となる卵巣、卵管、子宮等があるが、従来の研究方法は主として後者が選ばれ、妊娠に当つては最も必須因子である胚細胞については等閑視されていた。

これはほ乳類卵の入取困難、数量的制限、扱い難い性状、組織切片作製上の難点等のためである。

受精卵は卵管中で分割を進め、子宮腔内へ進入前後に胞胚となる。受精卵の大きさ、卵黄中の各物質の含有比率等は動物により異なるが、卵管中における形態学的変化は類似し、この間の分化形式は比較的一様である。しかし、胞胚に至ればかなりの相違が生じ、着床形式も種々様々であり、その機序は未だ不明な点が多い。また動物によつては着床時またはその直後の foetal loss は卵管中におけるより大なるものもある。したがつて着床の機序を明らかにするためには胞胚の性状を究明することが極めて重要である。

ほ乳類の胞胚について、1903年 Schoenfeld H. は家兎を用い、1915年 Huber はラット卵を用いての報告があり、以後組織化学的研究に関する種々の論文がみられ、また1960年 Hadek 等の発表以来電子顕微鏡的検索もなされている。しかしこれらのうち Autoradiography (以下 ARG と略す) 等による卵の代謝についての報告はラット、マウスに関するものが多く、家兎に関する研究は不満足な成績しか発表されていない。Moog & Lutwakmann は家兎胞胚について系統的な検索をなしており、1958年には胞胚を切開、花弁状に伸展し、胞胚細胞特に Trophoblast 細胞 (以下 Tr. 細胞と略す) の観察に容易な方法を発表した。

本実験ではこの Moog 法を応用し、組織学的検索とあわせて実体顕微鏡下の観察、16mm 映画撮影、更に ^3H -Thymidine (以下 ^3H -TdR と略す) 使用の ARG を作製し、若干の知見を得たので報告する。

実験材料および方法

1. 材料

固形飼料で個々のケージにて2週間以上飼育した体重 2.6~3.2kg、生後5~8カ月の未産家兎と C. S. K.

(中外製薬株式会社系)の1-2回経産および生後4-6カ月の未産家兎を使用した。

2. 実験方法

1) 胎胚の採取法

a) 過排卵処置群

雑系家兎に P.M.S. 100 単位筋注後, 72 時間目に 2 回の自然交配を確認し, 直ちに H.C.G 250 単位を静注した。

b) 未処置群

C.S.K. 系家兎を使用し, 数回の自然交配を確認した。

上記2群につき交配後 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0 日目にヘキサバルビタール (オロパソダー) 0.1mg 静麻下に開腹し, 排卵点数を確認後, 空気栓塞にて殺し, 内性器を無菌的に剔出して, Hanks 液 (PC 300 iu/ml, SM 300 μ g/ml 添加) にて, 子宮の外側に付着する血液を可及的に洗滌除去し, 子宮腔部を切断後, 約 10ml の同液にて子宮卵管角部より子宮内洗滌法により胎胚を回収した。7 日胚はその最大直径が 6 mm 以上のものが多く, 非常にしろいので, 上記の方法では無傷に回収することが困難であるため, Hanks 液中で子宮を間膜側より注意深く切開し, 専用のピペットで回収した。

2) 大きさおよび形態の観察法

a) 大きさの測定

シャーレの底面に目盛を刻みこんだものを考案し, その上に胎胚をおき, 透明帯の内側間の直径を測定した。また楕円形を呈するものはその長軸のみを測定, 変形の強い胎胚は除外した。

b) 実体顕微鏡下の観察

仔牛血清添加 TCM 199 中で胎胚を培養しつつ, 日令別に観察, 培養器はペトリ皿を使用した。

c) 位相差顕微鏡下の観察法

b) と同方法の条件で観察した。

d) 微速度 16mm 映画撮影

同様の培養液で角チューブで培養しつつ, 適宜 16mm 映画撮影を行った。撮影条件はアリフレックスカメラを使用, フィルムはイーストマンカラー (ネガ 7254 Type), シャッターは 1 分間隔である。

4 ~ 4.5 日胚の収縮および拡張運動の観察は約 20 時間行つた。また 5.0 日胚では, 胚芽盤 Embryonic disc (以下 E. disc と略す) の細胞層が約 3 層で未だその輪郭が不明瞭な時期より, 明瞭な円形と成り次に洋梨形を呈し, その中央に Primitive streak の形成が起り, 神経管の形成が認められる迄撮影した。

3) 組織学的観察法

a) Moog-Lutwakmann 法の応用

胎胚を 100% のメタノールで 3-4 時間固定後, ホールガラスの底面にカバーガラスを敷き, その上に胎胚を E. disc を下にして静置させ, 胎胚がひたる程度にメタノールを注ぎ, 実体顕微鏡下で皮下針を用いて, Ab-embryonic pole より切開して, ごくわずかなしわも出来ないように注意しながら花卉状に展開して固定, 乾燥後染色した。なお, E. disc の観察を目的としたものは E. disc を上にして, 側方より切開後展開した。染色は H・E および Giemsa (pH 6.0) を用いた。

b) 連続切片

胎胚の Tr 細胞の横断面, 数層になつた E. disc, Trophoblastic knobs (栄養膜瘤) およびこの Tr. knobs の子宮内膜への着床状態を観察するためには Moog 法では不充分なので連続切片を作製し検討した。すなわち直径 2 mm 以下のものは夏みかんの小袋をあからじめエオジンで染色し, メタノールで固定したものの尖端を切断し, 内容物を取り出し, その中へ胎胚を傷つけないように追い込み, 内容物で栓をしてパラフィン包埋後, 連続切片を作成した。直径 2.5 mm 以上のものはそのまま固定, 脱水, 包埋した。着床寸前および着床直後の胎胚は子宮内に入つたまま固定し, 横断および水平面で連続切片を作製した。染色は H・E および Giemsa (pH 6.0) を使用した。

4) Autoradiography

a) 使用 Isotope; ^3H -Thymidine (Specific activity 5.0C/mM, Amersham Buckinghamshire England)

b) in vitro labeling; 生理食塩水, Hanks 液, Eagle, YLE, TCM 199, 30% 仔牛血清添加 TCM 199 等の培養液中に ^3H -TdR 0.1 ~ 50 μ C/ml を含有させ, この液中で各時期の胎胚を培養した。

c) 標識方法

i) 一時標識 (pulse labeling); ^3H -TdR 0.5 μ C/ml にて 30 ~ 60 分培養後固定して, ARG を作製した。

ii) 継続培養 (continuous labeling); ^3H -TdR 0.05 μ C/ml で 24 時間培養後固定した。

iii) 一時標識後の追跡 (pulse-chase); 6 日胚を ^3H -TdR 0.5 μ C/ml/30min の条件下で培養後, TCM 199 + 30% 仔牛血清液で数回洗滌後, 同液にて培養し, 30 分毎に経時的に取り出して固定後 ARG を作製し, ラベルされた Metaphase 以後の細胞を数え, 全分裂細胞に対する % を表示した。DNA 合成時間, Generation time の測定法は Quastler (1958) および 山田 (1967) の報告によつた。

上記 3 方法で ^3H -TdR をラベルした胎胚を前記 Moog

法により処理して、乾燥後 DNA 合成に使われなかった余分の ^3H -低分子物質を除くため 2% PCA (Perchloric acid) 処理を 4°C で 40 分間行い、等張液で充分洗った後、乾燥させて、Dipping 法 (さくら NR-M2 を蒸溜水で稀釈したもの) により処理し、数分間垂直にたてて余分の乳剤を除き、乾燥後暗箱へ入れて冷蔵庫に保存した。感光時間は 5—7 日、現像は 4 分、定着は 8 分、後染色は pH 5.8 の Giemsa を使用した。

成 績

1. 胞胚の回収成績

未処置家兎中正確に黄体数を記載したもののみについての回収率は、4 日胚では 75.8%，5 日胚では 77.6%，6 日胚では 75.5%，7 日胚では 73.9% であり、胚令による回収率に著差は認められなかった。なお過排卵した家兎の胞胚の回収率は 50% と低値を示した。

2. 胞胚の大きさおよび形態

大きさの測定中、過排卵成功家兎群と正常数排卵群に差異が存在する傾向がみえたので一応 A 群 (回収胞胚数 10 個以下のもの)、B 群 (11~20 個のもの)、C 群 (21 個以上のもの) の 3 群に分類した。4~4.5 日胚では A 群では 0.5~1.0mm (平均 0.78mm) であった。5~5.5 日胚になると A 群では 1.0~4.0mm (1.8mm)、B 群 1.0~4.0mm (2.43mm)、C 群 0.8~3.0mm (1.94mm) であり、総平均値は 2.05mm であった。6~6.5 日胚では A 群 1.0~7.0mm (3.99mm)、B 群 0.7~6.5mm (4.43mm)、C 群は 2.0~5.8mm (3.56mm) であり、総平均値は 3.99mm であった。7 日胚になると著しく大きさを増し、A 群 2.0~6.8mm (4.77mm)、B 群 5.0~9.0mm (6.95mm)、C 群 5.0~6.5mm (5.75mm) で、その総平均値は 5.82mm であった (表 1)。

すなわち胚令が進むにつれ増大し肉眼的にも充分観察可能となる。またいずれの胚令においても B 群の平均値が最大を示し、各胚は同一回収時にほぼ最大であるが、C 群では同一 Recipient より得たものであつても大小不揃いの傾向が強く、変性に陥つたものの混在も多かった。

3. 実体顕微鏡下の観察

a) 4 日胚: この時期においてはムチン層が存在しているが、卵管卵と同程度の厚さに認められるものもあり (付図 1)、他方きわめて薄くなっているものもある。後者の際は透明帯も薄くなっている。表面は一層の多形、大形の Tr. 細胞より成り、その他に E. disc と呼ばれる小形の細胞集塊が認められる (付図 2 左下部)。しかしその輪郭はきわめて不規則かつ不鮮明であつた。

表 1

胚 齢	回収胞胚数 (家兎数)	大きさ mm	平均	総平均 mm
4	A 75 (10)	0.5~1.0	0.78	0.78
	B /	/	/	/
	C /	/	/	/
5	A 68 (10)	1.0~4.0	1.8	2.05
	B 64 (4)	1.0~4.0	2.43	
	C 103 (4)	0.8~3.0	1.94	
6	A 198 (27)	1.0~7.0	3.99	3.99
	B 265 (20)	0.7~6.5	4.43	
	C 210 (8)	2.0~5.8	3.56	
7	A 73 (11)	2.0~6.8	4.77	5.82
	B 81 (6)	5.0~9.0	6.95	
	C 46 (2)	5.0~6.5	5.75	

A 群 回収胞胚数 10 個以下

B 群 回収胞胚数 11~20 個

C 群 回収胞胚数 21 個以上

b) 5 日胚: ムチン層はほとんど消失し透明帯も非常に薄くなつて来ている (付図 3)。E. disc の輪郭はくつきりと円形に認められる (付図 4)。培養液中では E. disc を下に行っていることが多かった。一部の胞胚においては E. disc より内胚葉が分化し、一層の Tr. 細胞の内側に発育し赤道線に迄およんでいるのが観察された。E. disc は Waddington の分類に従えば late pre-primitive streak 期のものが約半数を占めている (付図 4)。

c) 6 日胚: 形態は楕円形となり、内胚葉は $\frac{2}{3}$ ~ $\frac{3}{4}$ 位迄のびており、Tr. 細胞のみの部分は Abembryonic pole の一部を占めるにすぎない。E. disc の輪郭は一層明白となりやや楕円形を呈して来る (付図 5)。6.5 日胚ではほとんどの E. disc は楕円形を呈し中央線上に細胞の密集を認めた。これが primitive streak 期である (付図 6)。

d) 7 日胚: 大部分の E. disc は洋梨形を呈し、尾部に中胚葉が扇形に現われて来る。この部分が Posterior thickening である (付図 7)。7 日胚の約 30% においては、E. disc がさらに発育した medium primitive streak 期のものがみられた (付図 8)。

なお 6.5~7.0 日胚の大部分において、Schoenfeld が観察、記載し、将来子宮内膜に着床する部分であるとした Trophablastic knobs (栄養膜瘤) に相当するものと考えられる細胞集団が認められた。これは Tr. 細胞と内胚葉が存在する 2 層の部分に小集塊として認められ、多数点状に在している (付図 9)。

また形態異常としてあたかも透明帯の部分が広くなり細胞境界が不明瞭かつ不規則となり、胞胚腔が著しく縮

小した胞胚がみられることがある(付図10)。これらは collaps を起した胞胚と呼ばれる。回収直後よりみられることもあり、培養中 collaps を起すこともあり、一方培養を続けると可逆的に原型に復する場合もある。この様な collaps を起した胞胚を Recipient に移植して胎児を得ることは不可能ではないとされているが、代謝機能は著しく低下している。

4. 位相差顕微鏡下の観察

Tr 細胞は扁平な六角ないし八角形であり、あたかもタイルを敷きつめたごとく並び、細胞境界は劃然とし、楕円形の大きな核の周囲には大小様々の多数の空胞が認められる。核の中には平均7—8個の核小体が観察された(付図11)。また細胞分裂像が各所にみられる。

5. 16mm 微速度映画による観察

図1の模型図に示したごとく、E. disc 以外の Tr. 細

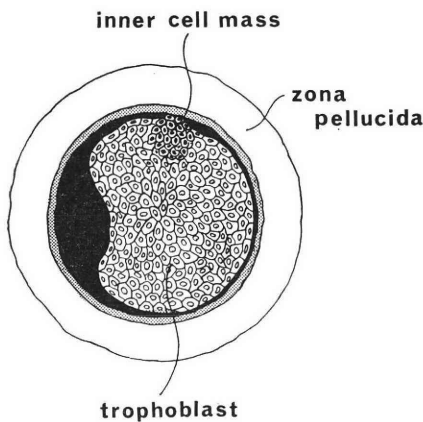


図 1

胞より成る細胞壁の一部が透明帯よりはなれて内方へ収縮し、再び原型に還元してその容積を増して行く状態を16mm 映画で明確に撮影した。付図12, 13, 14, 15, は4.5日胚における一連の収縮拡張運動の4コマを示したものである。このような大運動は2—3時間に1回しか起らなかったが、この大運動の前後には E. disc 以外の Tr. 細胞壁では平等な小蠢動がたえず生ずるのを観察出来た。5日胚では同様の運動が Tr. 細胞壁で起っている一方、E. disc の發育もめざましく、不明瞭であつたその輪郭も次第に明白となり円形の細胞集塊として認められ、次第に楕円形を呈する様になる。この時期では E. disc の中央線上に細胞の集合が認められ、Primitive streak が形成されて来ると E. disc の輪郭は洋梨形となり、その尾部には扇形の中胚葉の発生がみられ、さらに神経管の発生が観察出来た。しかしこの時期を過ぎると全例変性に陥り、それ以上の發育は認めら

れなかつた(付図16)。なお収縮拡張運動は6日胚になると全く認められない。

6. 組織学的所見

1) Moog-Lutwakmann 法による観察

6日胚を花卉状に展開し、Giemsa 染色したものが付図17である。中央の濃染部は E. disc の部分、先端の最淡染部は Tr 細胞一層の部分、中間部は内胚葉が Tr 細胞の内側に一層にのびて来た部分である。また6.5日以後の胞胚によつてはこの中間部に Tr. knobs が散在しているのが観察出来た。

楕円形の淡染する核を有し、その中に核小体が5—9個存在する大きな細胞が Tr 細胞である。他方円形の濃染する核を有し、核小体が不明瞭で、やや小形の細胞が内胚葉性の細胞である(付図18)。E. disc の細胞は3層以上であるからこの方法では明確に観察できない。

2) 連続切片

本法によつて5日胚を観察すると、胞胚個有の円形または楕円形の標本としては作製不能であり、不規則な屈曲した形状を呈する。最外側に被包したミカンの小袋が存在し、透明帯の一部がこれに付着しているが、あまり明瞭ではない。E. disc は細胞の多層部として認められ、これから内胚葉と Tr 細胞の2層部分が続くが、Tr 細胞の一層部分へ移行する部位はあまり明瞭ではない(付図19)。E. disc は Moog の方法で観察、すなわち Abembryonic pole から平面的にみると単なる細胞の集塊として認められるが、本法の横断面を強拡大すると管腔を作っているのが観察出来た(付図20)。また子宮内膜へ着床直後の7.5—8.0日胚を子宮内膜に対して垂直切片を作ると、胞胚の Abembryonic pole より子宮内膜の Obplacental fold へ同時に多数の Tr. knobs が着床しているのが観察出来る(付図21)。さらにこの着床直後の部分をよく観察すると、すでに着床し、Tr 細胞が合胞体のようになって内膜に着床している部分(付図22, 23)、合胞体にはなつていないがまだ着床していない部分(付図24)等の混在しているのが観察出来た。まだすでに楔状に内膜へ入りこんで着床している部分(付図25)も同一胞胚において認められた(付図20—25迄同一個体)。

7. ^3H -TdR-Autoradiograph

1) 一時標識 (pulse labeling)

a) ^3H -TdR の至適濃度

^3H -TdR を $50\mu\text{C}/\text{ml}/60\text{min.}$ の濃度にすると核全体が黒点としてみられ(付図26)、あまりにも多量すぎるので ^3H -TdR を順次減少した。 $0.5\mu\text{C}/\text{ml}/60\text{min.}$ では grain count には多すぎる(付図27, 28)。 $0.1\mu\text{C}/\text{ml}/30\text{min.}$ が家兎胞胚の in vitro labeling の至適濃度と思われた。

が (付図29), Labeling index (以下 L. I. と略す) の検討には確実性を考えて以後の実験は $0.5 \mu\text{C}/\text{ml}/30 \text{ min.}$ または $0.25 \mu\text{C}/\text{ml}/30 \text{ min.}$ で行った。

b) 胚令による uptake の差および Tr 細胞と E. disc 細胞との uptake の差について。

同一胚令の大小の胞胚における L. I. を比較すると、その差は認められなかった。したがって平均値に近い大きさの胞胚を選び 4.5~6.5日胚までについて検討すると、L. I. は約70%で胚令による uptake の差は認められなかった (図2)。しかし grain count を行うと胚令が進むにつれて定量的には DNA 合成が盛んであるこ

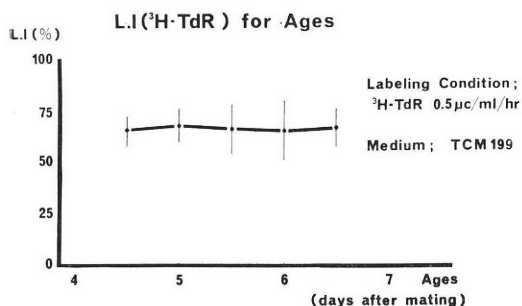


図 2

とが示される。また E. disc の細胞については連続切片による ARG について測定したが、Tr 細胞との間には L. I. および uptake する速度に有意の差は認められなかった。

c) 各種培養液中に於ける L. I. の差

図3は各種培養液中において1時間培養後の uptake を示したものであるが、生理食塩水では大部分の胞胚に

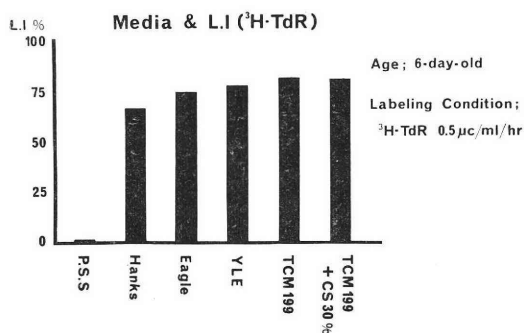


図 3

silver grain が認められなかったばかりか、胞胚は collapse を起した状態となった。Hanks 液、Eagle、YLE 液における L. I. はそれぞれ約75%、TCM 199および同液に30%の仔牛血清を添加した培養例では80%であった。以上の成績から短時間培養では液の組成による L.

I. の著差はほとんどないと考えられる。

d) 48時間培養後における DNA 代謝の比較

培養液として Eagle および TCM 199+30%仔牛血清を使用した。3時間毎に両液中より胞胚を取り出して、さらに $0.5 \mu\text{C}/\text{ml}/30 \text{ min.}$ 添加培養液で培養し、ARG を作つて L. I. を比較すると、培養開始後18時間迄は、両者に差は認められないが、以後 Eagle 単独培養例の L. I. は急速に減少し、30時間目には0となった (図4)。これに反して、血清添加 199培養例では uptake はむしろ増加の傾向にあり、48時間においても依然とし

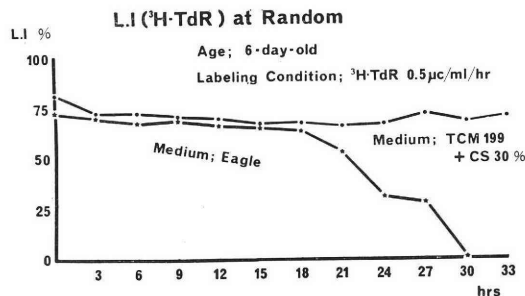


図 4

て80%前後を示していたのみならず、胞胚はその容積が増大し、E. disc には Primitive streak および神経管の初期形成と思われる所見も得た。

e) 培養液中の ^3H -TdR を取り入れる径路

胞胚を $0.5 \mu\text{C}/\text{ml}$ 添加 199液で10分間培養すると、胞胚液は Radioactivity を示すが、Tr 細胞の ARG には uptake は全く認められない (付図30)。しかしこのような胞胚を ^3H -TdR free の 199液で50分間培養すると、uptake が認められ (付図31)、 ^3H -TdR 添加 199液中で一時間培養例と著変なく、L. I. は前者が74%、後者では80%であった。この結果より胞胚に取り込まれ代謝に利用される ^3H -TdR は一旦胞胚腔中に入り、あらためて細胞中に取り込まれて、DNA 代謝に供せられると思われる (図5)。

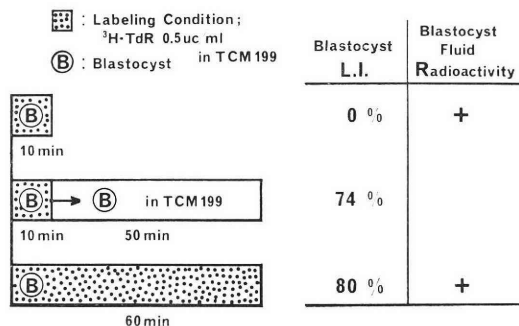


図 5

主に収縮拡張運動をくりかえし、日令が進むとこのような運動はみられない。また、この間の E. disc の分化は著しく、撮影中における神経管が形成されるまでの分化の速度は *in vivo* の胞胚とほぼ一致するが、それをすぎると全例変性におちいつた。おそらく撮影中の強い光が *embryotoxic* に働くことも一因となるのではないかとされる。またマウスと家兎の収縮運動の相違は、前者の着床形式が間質性であり、後者は表在性であることが関連しているのかもしれない。

3. DNA 代謝について

^3H -TdR-ARG は細胞分子レベルで物質代謝を研究し得る利点があり、ほ乳類の初期胚の研究方法としては最適であるが、卵分割に関する研究は非常に少い。1959 年 Sirlin, J. L. 等はマウスに Adenine-8- ^{14}C を投与し、ARG を作って卵巣卵および受精卵が *exogenous* の Adenine を取りこみ、DNA 合成に利用することを報告した。1964 年 Minz, B. は ^3H -TdR (6.59C/mM) を 0.5—8 $\mu\text{C}/\text{ml}$ 使用し、マウスの 8 分割卵の DNA 合成期では全細胞に取りこまれることを証明した。1966 年 Szollusie D. は ^3H -TdR (1.25C/mM) を 50 $\mu\text{C}/2\text{ml}$ の濃度にして受精直後の卵を培養し、DNA 合成は受精後 3—6 時間で両前核に起り、3—4 時間続き、 G_2 期は 10—12 時間であると述べている。これらの実験は Greenwald の Closed system を否定するものである。しかし Closed system を主張している学者でも、胞胚にいたれば活発に外部より物質をとり入れると述べているが、この点に関する鮮明な ARG の報告はほとんどなく、また着床前の家兎胞胚を対象にした発表もみられない。

本実験の特長は Moog 法を A.R.G. に利用した点であり、本法によればきわめて容易、簡単に A.R.G. を作製することができる。最初において 50 $\mu\text{C}/\text{ml}$ の濃度としたのは、Sirlin の実験とほぼ同条件としたのであるが、これでは核全体が黒化し、卵管卵または通常の組織小片と比べて使用 Isotope の至適濃度に著差があることが明らかにされた。したがって ^3H -TdR 量を漸減し 0.1 $\mu\text{C}/\text{ml}$ の最適濃度を決定し得たが、L. I. の計算を容易にするために 0.5 $\mu\text{C}/\text{ml}/30\text{min}$. を培養条件とした。この条件下で種々の medium を比較検討し、30% 仔牛血清添加 TCM 199 が最も適していることが判明し、実体顕微鏡下観察、16 mm 撮影時にも応用し得た。これ等の種々の実験に際し、従来のごとき組織切片を用いたとするならば、Tr. 細胞は扁平かつ一層であるため A.R.G. に用い得る切片を得ることは稀であり、本実験のごとき多数の A.R.G. による検討は不可能であつたと考えられる。

Generation time の測定については Cell culture で

は主として同調法が用いられている。しかし本実験においては 6 日胚の場合には 10 万個以上の細胞集団であつてこれを同調させることは困難であり、Colcemid (10^{-7}M) で 6 時間培養例では付図 36 のごとく約 30—40% しか同調されていない。さらにこの胞胚を ^3H -TdR 添加培地にて培養したが uptake は認められなかつた。おそらく Colcemid が *embryotoxic* に働いたのではないだろうが。

すなわち、Colcemid による同調法を用いての Tc 測定は不可能であつた。その他の同調法として Thymidine を用いる方法があるが、これも家兎胞胚に対しては *toxic* に働き、活性が低下した。したがって通常の同調法を使用することができなかつたので、本実験方法のごとき手技を選んだ。

形態学的観察により胞胚においては有糸分裂を起している細胞が 13% もあり、L. I. は体細胞では考えられない程の高値である 70—80% 示したので Tc が短く、DNA 合成期がその大部分を占めていることが容易に推定されたが、本実験により数量的にも確認された。初期胚の Generation time に関する研究については Atlas M. や Cameron I. L. 等の報告があるが、Kauffman はマウスの 10 日胚の神経管の Generation time が 8.5 時間、DNA 合成時間は 4.0 時間と報告した。本研究成績はそれよりさらに未分化の時期であり、着床前のいわゆる free lying の胞胚の Tr. 細胞の Tc が明らかにされた。

結 論

4—7 日の家兎胞胚を位相差顕微鏡下及び実体顕微鏡下観察、組織学的検索、16mm 映画撮影、Autoradiography により以下のごとき結果を得た。

1) 過排卵群の胞胚回収率は約 50%、無処置群では約 75% である。

2) 胞胚の大きさは 4 日胚 : 0.78mm, 5 日胚 : 2.05 mm 6 日胚 : 3.99 mm, 7 日胚 : 5.82mm である。過排卵群は大小不揃いで、変性卵の頻度も多かつた。

3) Trophoblast 細胞の 10—13% に分裂像を認めた。

4) 16mm 映画撮影により Trophoblast 細胞部の収縮拡張運動が観察された。

5) 最適の ^3H -TdR 量は 0.1 $\mu\text{C}/\text{ml}/30\text{min}$ であり、培地は 30% 仔牛血清添加 TCM 199 が最適である。

6) Trophoblast 細胞の L. I. は 70—80% であり、その DNA 合成時間は約 4.5 時間、Generation time は 7.5 時間である。

(本論文の一部は第 7 回核医学会総会、43 年度日産婦科医学委員会集談会、第 46 回不妊学会東京地方部会にお

いて発表した.)

稿を終るに臨み御指導, 御校閲を賜った恩師林基之教授および直接御指導いただいた岩城章講師に深謝いたします。また種々御協力いただいた平川学士はじめ東邦大学産婦人科教室員一同および野沢学士に感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Adams, C. E.: J. Embryol. Exp. Morph. 9, 468-491(1961).
- 2) Atlas, M.: J. Cell Biol. 26, 19-45(1965).
- 3) Cole, R. J.: Ciba Found. Symp. 95-101(1965).
- 4) Cameron, I. L.: J. Cell Biol. 18, 31-40(1963).
- 5) Cameron, I. L.: J. Cell Biol. 20, 185-188(1965).
- 6) Hafez, E. S. E.: J. Reprod. Fertil. 7, 229-240(1964).
- 7) 林基之: 妊娠成立機序に関する臨床的ならびに基礎的研究(1961).
- 8) Huber, G. C.: J. Morph. 26, 247-358(1915).
- 9) Hadek, R.: J. Biophys. Biochem. Cytol. 8, 836-841(1960).
- 10) Kauffman, S. L.: Exp. Cell Res. 42, 67-73(1966).
- 11) Mintz, B.: J. Exp. Zool. 157, 85-100(1964).
- 12) Moog, F.: J. Embryol. Exp. Morph. 6, 57-67(1958).
- 13) Quastler, H.: Exp. Cell Res. 17, 420-438(1959).
- 14) Schoenfeld, H.: Arch. Biol. 19, 701-830(1903).
- 15) Sirlin, J. L.: Exp. Cell Res. 18, 190-194(1959).
- 16) Szollosie, D.: Anat. Rec. 154, 209-212(1966).
- 17) Waddington, C. H.: J. Anat. Lond. 67, 356-370(1933).
- 18) 山田正篤: 蛋白質・核酸・酵素, 9, 196(1967).

Morphological and Autoradiographical Studies on the Rabbit Blastocysts

Sayoko Makabe

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Toho
University, Tokyo

(Director: Prof. Motoyuki Hayashi)

Rabbit blastocysts were recovered from pregnant animals 4-7 days after mating. This was accomplished by flushing the uterus with Hank's solution and antibiotics. These blastocysts were split open and mounted flat on the slide glass, then morphological and autoradiographical studies were done. This method was described by Moog F. in 1958. Using this simple and quick method, the clear autoradiographs of the rabbit blastocysts have been successfully obtained.

1) Morphological observation

4 day-old rabbit blastocysts are ranged from 0.7-1.0 mm in diameter with small embryonic disc which has indefinite outline.

5 day-old; 3-3.4 mm. in diameter with round embryonic disc which has smooth outline.

6 day-old; 5-7 mm. in diameter. The disc is elongated and beginning to grow out in posterior direction and onset of the primitive-streak formation is noted.

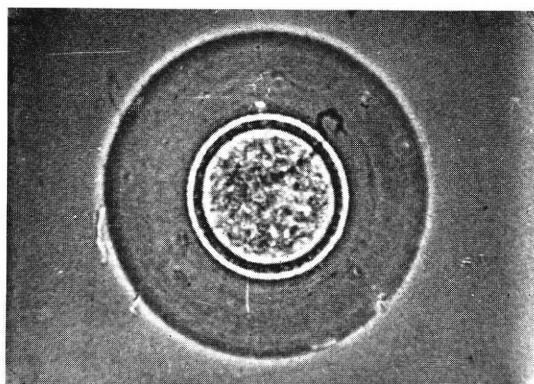
7 day-old; 6-8 mm. in diameter with pear-shape embryonic disc. The mesoderm is beginning to grow out in a fan-shape at the posterior end of the disc.

2) Autoradiographical observation

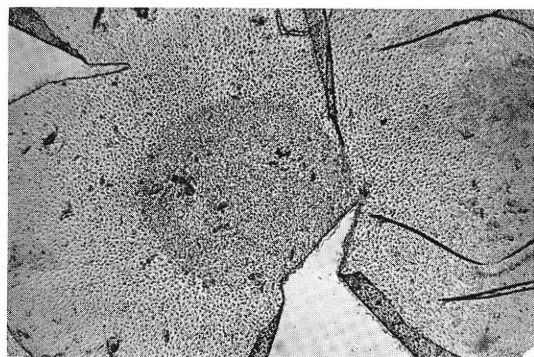
Blastocysts were incubated for 30 to 60 minutes in various media, such as TCM 199 with 30 % calf serum, TCM 199, YLE, Eagle, Hank's solution and physiological saline solution. The labeling index in these media revealed 70 % except physiological saline solution. The L. I. of blastocysts aging 4 to 7 days showed 65, 66, 67, 67 % in TCM 199 with 0.5 μ C/ml/60min. respectively. Regardless of the length of the aging process L. I. were almost constant.

Blastocysts were incubated in TCM 199 with 30 % calf serum and Eagle solution, transferred to the medium 3 H-Thymidine. Then periodic examination 3 to 36 hrs. after incubation revealed a constant 70 % L. I. at time-lapse in TCM 199 with 30 % calf serum. In the Eagle solution up to 30 hrs. L. I. became 0 %.

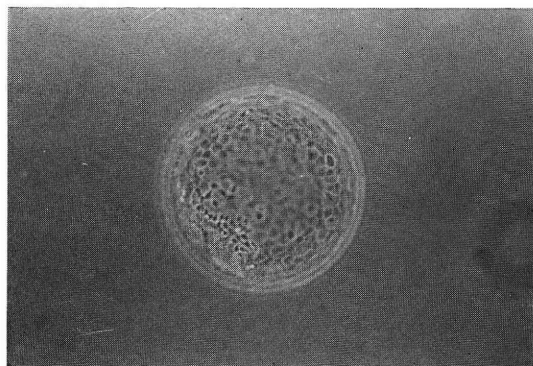
In some cases the radioactive pulse was followed by 3 H-Thymidine free medium for investigating the time of DNA-synthesis and Generation. Quastler & Sherman, and Yamada's method has been used to this study. The Generation time and DNA-synthesis time of the 6 day-old rabbit blastocysts revealed 7.5 hrs. and 4.5 hrs.



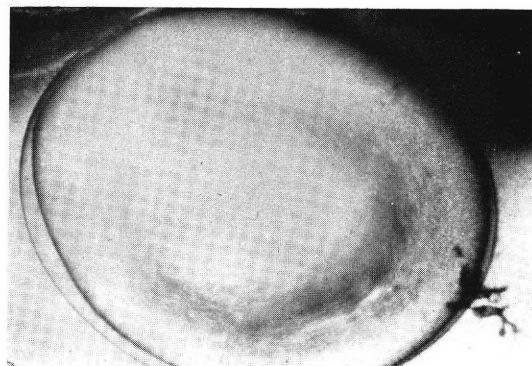
付図1 4日胚, ムチン層が厚く残っている.



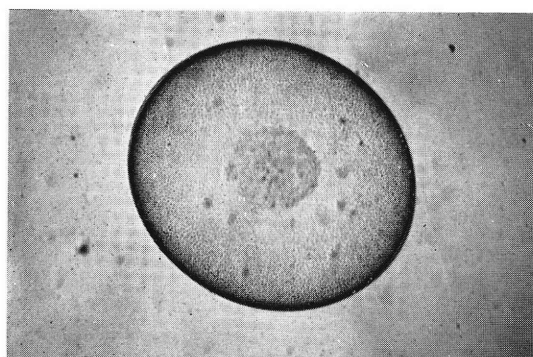
付図4 5日胚の E. disc, 輪郭は明瞭



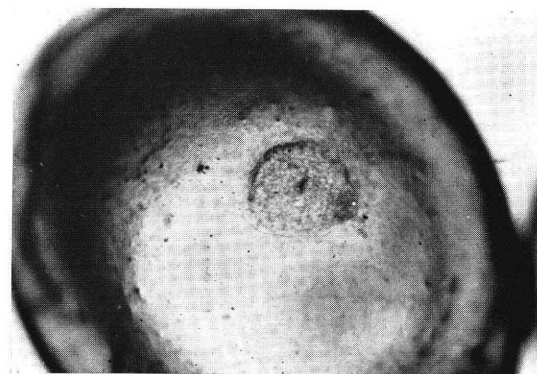
付図2 4日胚, 左下に Embryonic disc



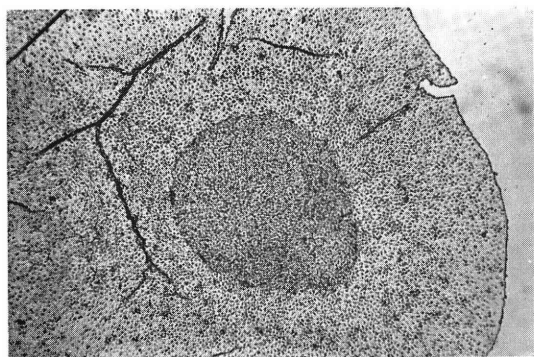
付図5 6日胚



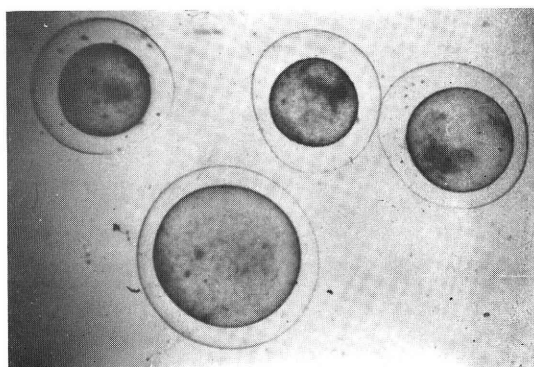
付図3 5日胚



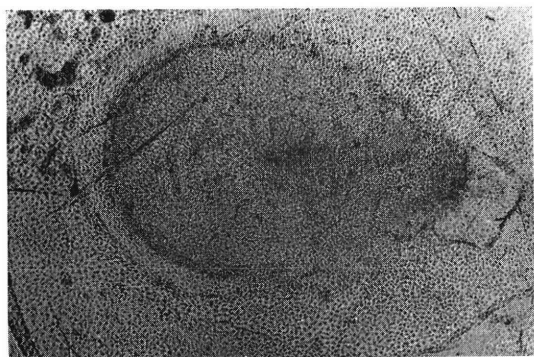
付図6 7日胚, E. disc は洋梨形



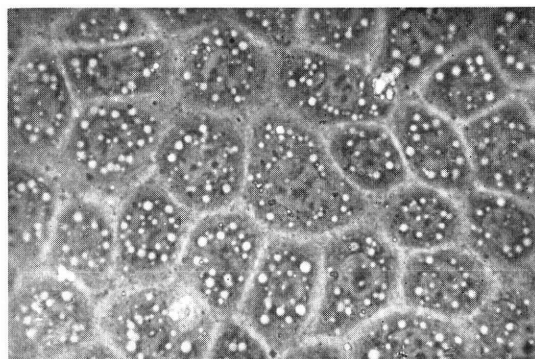
付図7 7日胚, fan-shaped posterior thickening



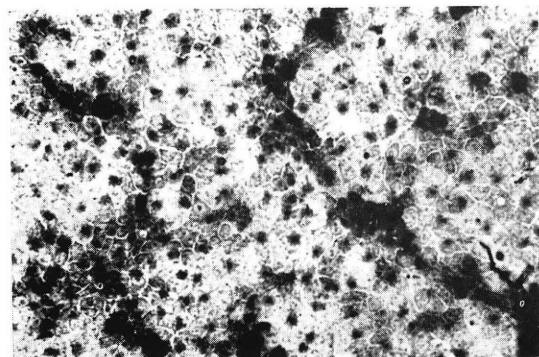
付図10 collapse を起した胞胚



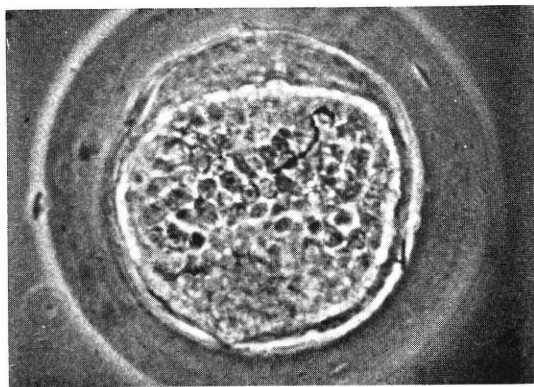
付図8 7日胚, Primitive-streak, medium stage.



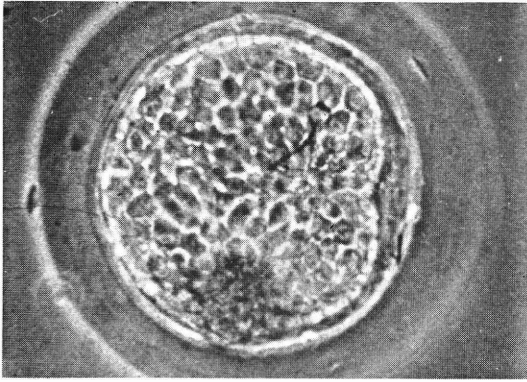
付図11 Trophoblast 細胞の位相差顕微鏡所見



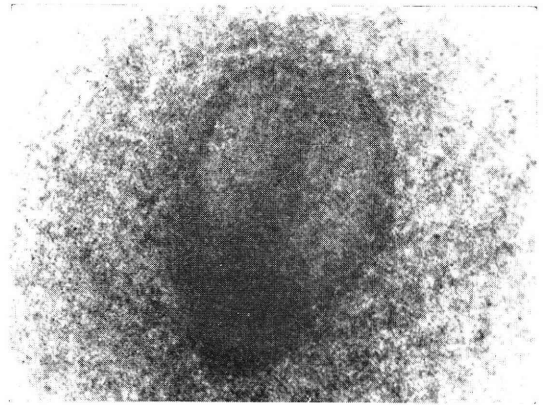
付図9 7日胚, Trophoblastic knobs.



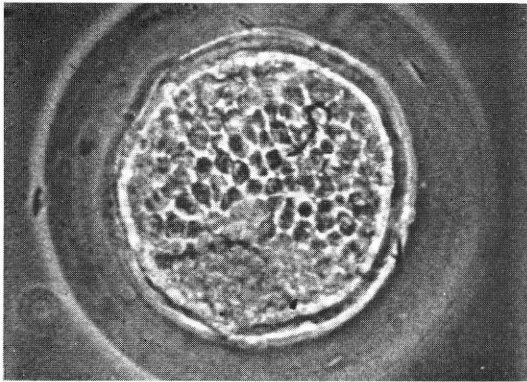
付図12 4.5日胚の映画, 撮影中の1コマ, 左下 E. disc は透明帯に固定されているようにみえる



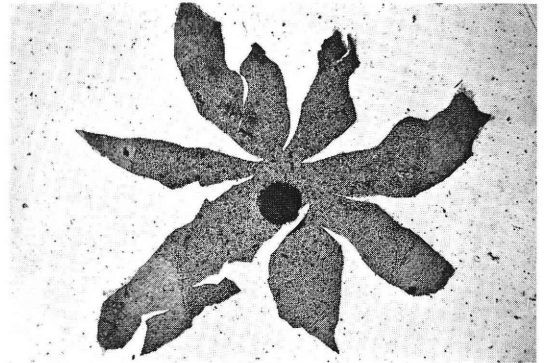
付図 13 4.5 日胚



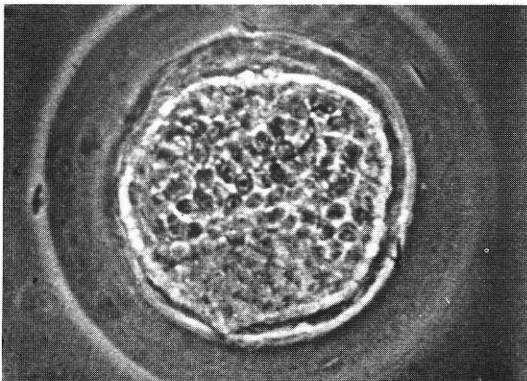
付図 16 in vitro で変性した
6.5 日胚 の E. disc



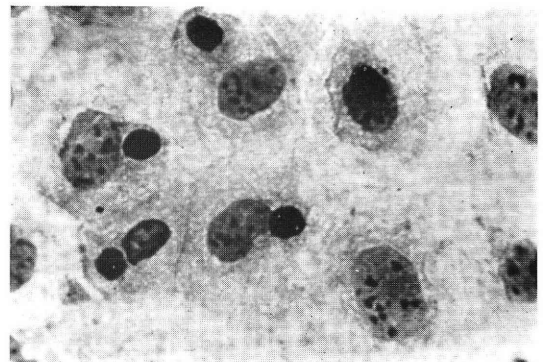
付図 14 同 上



付図 17 6 日胚 (Moog 法)



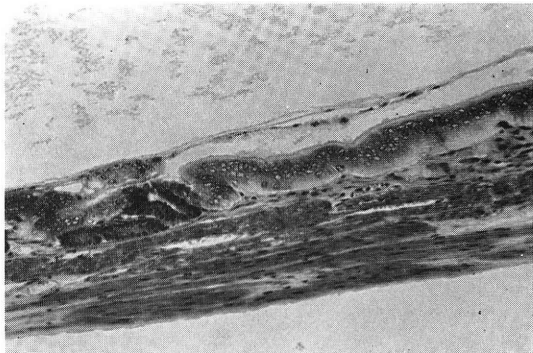
付図 15 同 上



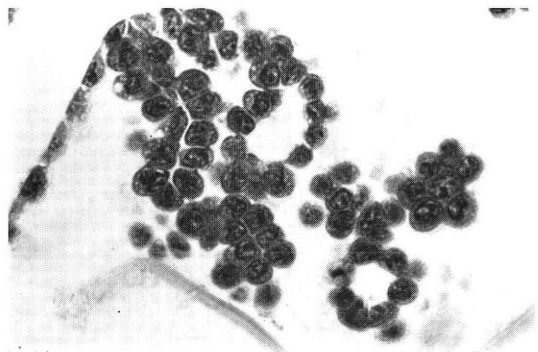
付図 18 同上 Giemsa 染色標本



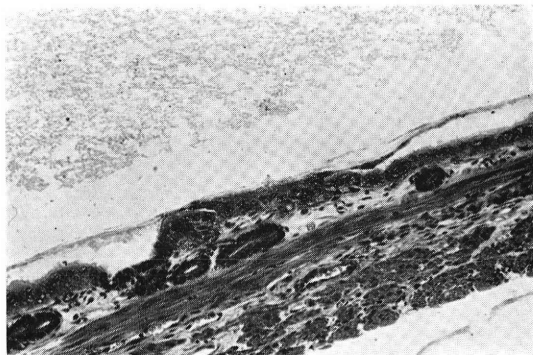
付図 19 5日胚切片



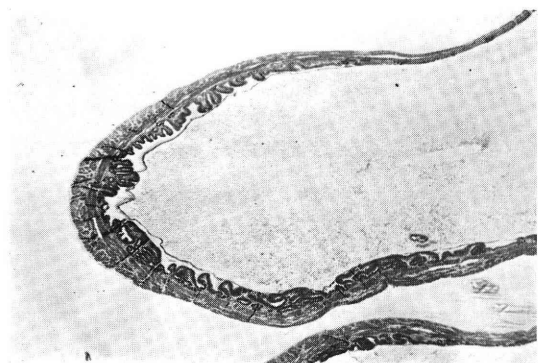
付図 22 Tr. knobs は合胞体になり着床しつつある.



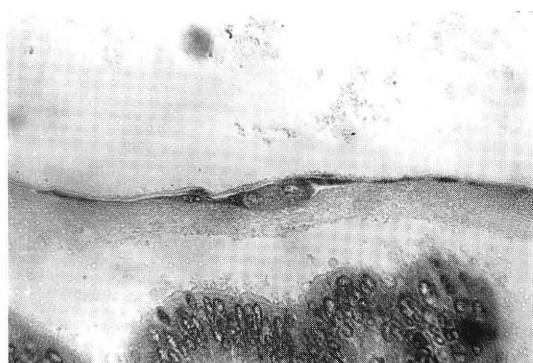
付図 20 E. disc 切片の強拡大



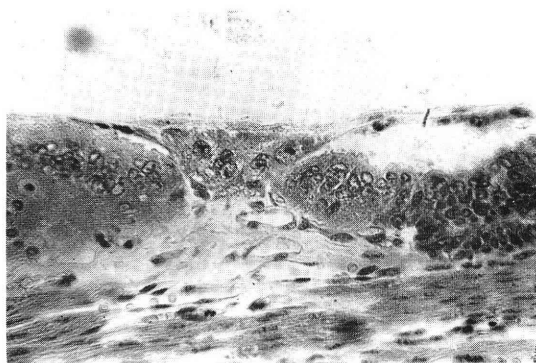
付図 23 Tr. knobs は合胞体となり既に着床している.



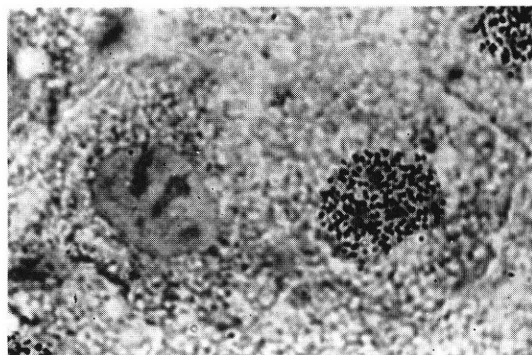
付図 21 Tr. knobs が Obplacental fold に同時に多数着床している.



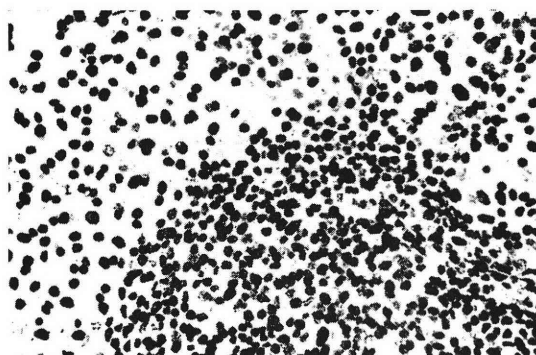
付図 24 着床直前の Tr. knobs



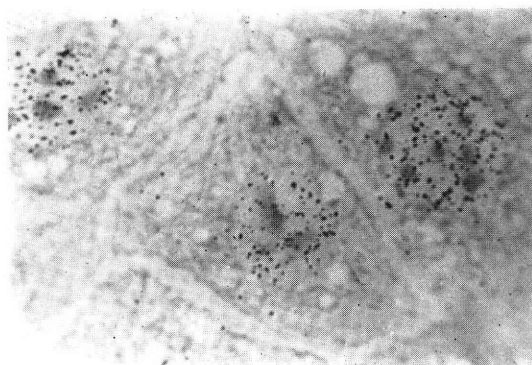
付図 25 楔状に子宮内膜に着床



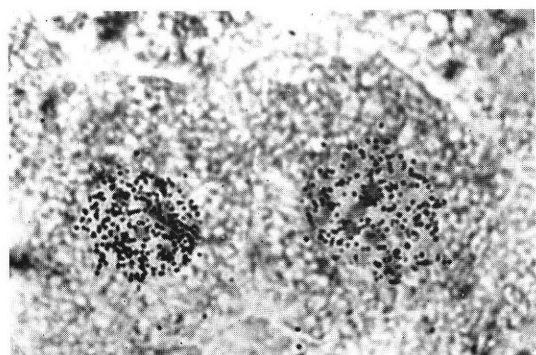
付図 28 ^3H -TdR 0.5 $\mu\text{c}/\text{ml}/30\text{min.}$



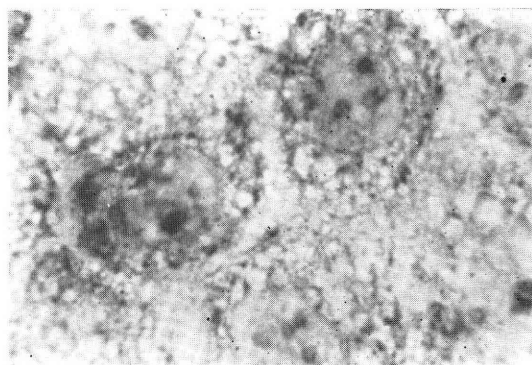
付図 26 ^3H -TdR 50 $\mu\text{c}/\text{ml}/60\text{min.}$



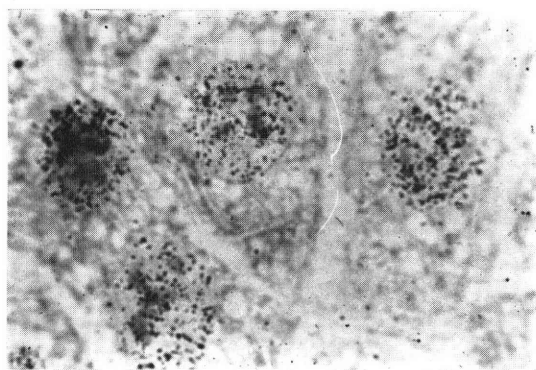
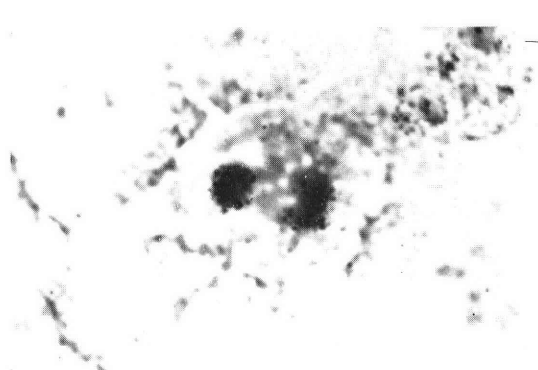
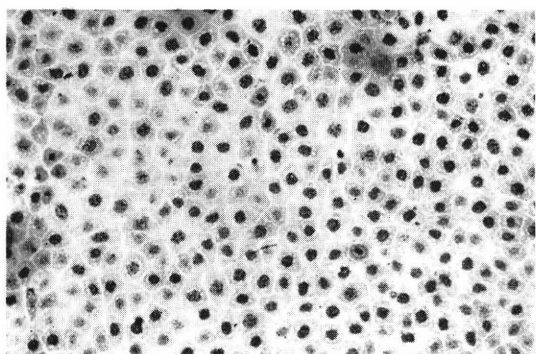
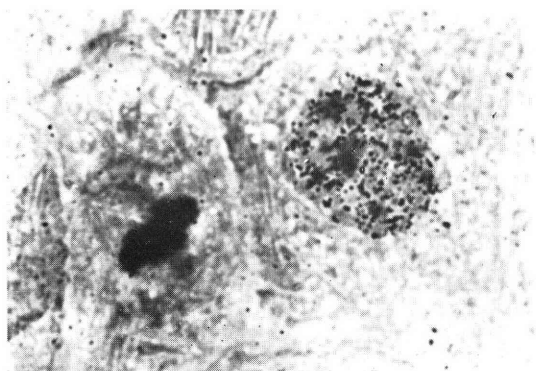
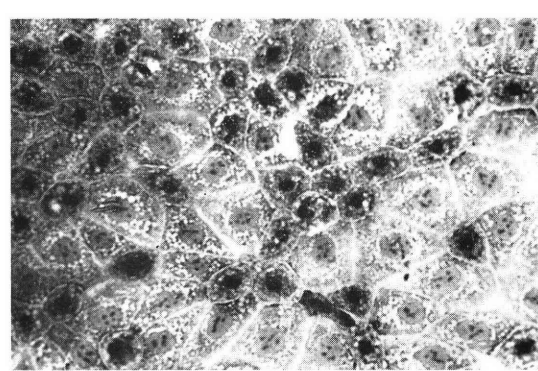
付図 29 ^3H -TdR 0.1 $\mu\text{c}/\text{ml}/10\text{min.}$



付図 27 ^3H -TdR 0.5 $\mu\text{c}/\text{ml}/30\text{min.}$



付図 30 ^3H -TdR 0.5 $\mu\text{c}/\text{ml}/10\text{min.}$

付図 31 ^3H -TdR free 液にて 50 分間培養付図 34 ラベル後 4 時間、ラベルされた
Anaphase付図 32 ^3H -TdR 0.05 $\mu\text{C}/\text{ml}$ /24hrs. 継続培養
したもの付図 35 ラベル後 4 時間、ラベルされた
Telophase付図 33 ラベル後 1.5 時間でラベルされた
Metaphase付図 36 Colcemid (10^{-7}M) にて 6 時間培養

第14回 日本不妊学会総会

理事, 評議員会決議事項

日 時 昭和44年6月27日(木) 午後2時~5時30分
場 所 札幌市 パークホテル
出 席 者 明石勝英会長以下約80名

決 議 事 項

1) 議 案

議案第1号 理事変更について(会則第30条3項)

理事の互選により投票の結果, 理事長, 副理事長2名決定。理事については各支部推薦通り決定。

理 事 長 長谷川敏雄(日赤中央病院院長)

副理事長 藤森 速水(大阪市大名誉教授)

副理事長 市川 篤二(国立第一病院長)

議案第2号 評議員変更について(会則第30条3項)

各支部推薦通り決定

議案第3号 昭和43年度事業報告ならびに収支決算について(会則第30条第1項)

収支決算承認。

議案第4号 昭和44, 45年度事業計画ならびに予算について(会則第30条第2項)

予算案承認。

議案第5号 次回総会, 学術講演会の開催地ならびに会長決定について(会則第30条第4項)

1. 開催地 千葉市

2. 会 長 百瀬剛一教授

千葉大学医学部泌尿器科

3. 日 時 昭和45年9月24, 25, 26日

9月24日(木) 役員会

9月25日(金) 講演会

9月26日(土)

4. 場 所 千葉市 文化会館

5. 演 題 シンポジウム2題

1. 卵管不妊の諸問題

司会 林 教授

2. 男性不妊と副性器

司会 石神教授

特別講演 1題

演題未定

農林省畜産試験場

杉 江 侑 博士

2) 協議事項

その1 1971年第7回国際不妊学会について

1971年第7回国際不妊学会会長は日本不妊学会の理事長が行う事に決定

その2 次次回総会, 学術講演会開催について

1) 1970年第15回(昭和45年)

議案第5号通り

2) 1971年(昭和46) 国際不妊学会

第16回 日本不妊学会総会

会 長 野嶽幸雄

担当教室 慶応大産婦人科

国際不妊学会をバックアップして同時に行う。業績集を発行したい。

その3 雑誌印刷代値上げの件

1割値上げについて14巻3号より承認

その4 会員名簿発行の件

勤務先, 自宅, 〒番号, 整理の上発行承認。

議案第3号

日本不妊学会43年度収支決算書

自 昭和43年4月1日
至 昭和44年3月31日

収入の部 (単位円)

項 目	決 算 書
賛 助 会 員 会 費	650,000
会 費	2,786,246
広 告 料	489,700
利 子	90,271
雑 収 入	975,297
特別事業基金戻入	400,000
前年度よりの運営金	500,000
前年度よりの繰越金	891,542
合 計	6,783,056

支出の部 (単位円)

項 目	決 算 額
I 事 業 費	3,912,440
総 会 補 助 費	200,000
雑 誌 発 行 費	2,870,430
渉 外 費	42,010
国際不妊学会補助金	800,000
II 事 務 費	1,656,763
III 引 当 繰 入 支 出	250,000
IV 翌 年 度 の 運 営 金	500,000
V " 繰 越 金	463,853
合 計	6,783,056

議案第4号

日本不妊学会44年度予算(案)

自 昭和44年4月1日
至 昭和45年3月31日

収入の部 (単位円)

項 目	昭和44年度予算額
賛 助 会 員 会 費	700,000
会 費	2,784,000
広 告 料	440,000
利 子	65,000
雑 収 入	700,000
前年度よりの運営金	500,000
前年度よりの繰越金	463,853
合 計	5,652,853

支出の部

項 目	昭和44年度予算額
I 事 業 費	3,270,000
総 会 補 助 費	200,000
雑 誌 発 行 費	2,620,000
渉 外 費	50,000
国際不妊学会補助金	400,000
II 事 務 費	1,717,000
III 引 当 繰 入 支 出	250,000
IV 予 備 費	415,853
合 計	5,652,853

日本不妊学会45年度予算

自 昭和45年4月1日
至 昭和46年3月31日

収入の部 (単位円)

項 目	昭和45年度予算額
賛 助 会 員 会 費	700,000
会 費	2,970,000
広 告 料	466,400
利 子	68,900
雑 収 入	742,000
前年度よりの運営金	0
前年度よりの繰越金	415,853
合 計	5,363,153

支出の部

項 目	昭和45年度予算額
I 事 業 費	3,040,200
総 会 補 助 費	200,000
雑 誌 発 行 費	2,787,200
渉 外 費	53,000
国際不妊学会補助金	0
II 事 務 費	1,834,600
III 引 当 繰 入 支 出	250,000
IV 予 備 費	238,353
合 計	5,363,153

第14回日本不妊学会総会特別講演

要 旨

染色体異常の臨床

(リプロダクションに重点を置いて)

新潟大学医学部産科婦人科学教室

教授 鈴木 雅 洲

最近の10年間に、染色体に関する研究は飛躍的發展をとげた。その結果、先天異常と染色体異常との関連性が相次いで解明され、現在ではこれらの研究成果は先天異常の原因究明および診断のための新しい領域として染色体分析は研究の段階を越えて、今や臨床医学と密接に結びつき、臨床細胞遺伝学という全く新しい分野が開拓されるに至った。染色体分析は、今後一層、広く臨床の各領域に取り入れられ、不可欠な臨床検査の一種として診療上に応用されてゆくものと思われる。それにも拘らず、この新しい分野である臨床細胞遺伝学には、まだ数多くの研究課題が残されている。今回の発表では、これらの人類の染色体とその異常につき、基礎的解説から始まり、われわれの分析した多数の症例について紹介してゆきたいと思う。この発表の目次は以下の通りである。

I 染色体総論

染色体異常の臨床に入る前に、染色体に関する知識の概要を解説し、以後の発表内容を理解し易くする。なほ、この項は既知の事実について述べるが、一部にはわれわれの研究内容をも折り込んだ。

- 1 染色体研究の歴史
- 2 染色体の化学構造
- 3 ヒト染色体の材料採取法・培養法・カリオタイプ分析法
- 4 染色体の形態学
- 5 ヒトの染色体異常の種類と分類
- 6 異常染色体の命名法

II 性染色質

性染色質は性染色体とは甚だ密接な関係にあるので、特に独立して1つの項目として取あげてみた。

- 1 性染色質の意義

- 2 性染色質の本態
- 3 多核白血球の Drumstick
- 4 性染色質の形態学
- 5 性染色質の数と性染色体の数の相関
- 6 性染色質の大きさと性染色体の構造異常の相関
- 7 Lyon の仮説
- 8 Drumstick の D/N 比と Lyon の仮説
- 9 性染色質の出現率
- 10 性染色質の出現率に影響を与える諸因子
- 11 Drumstick の出現率と、これに影響を与える諸因子
- 12 性染色質の臨床応用
 - a 胎児性別判定, b 半陰陽の診断, c 法医学的応用, d 胎児・新生児における先天異常のスクリーニング
- 13 悪性腫瘍における性染色質
- 14 性染色質検査法の検討

III 性異常と染色体

臨床所見上で形態上から性異常を示す婦人について、染色体分析を行ない、実地診療上に染色体分析は重要な意義を有するものであることを示す。この項においては、染色体分析所見と臨床所見との相関関係について説明するが、臨床的な実感を感知していただくためにも、若干の症例を選びこれについても臨床所見・各種の臨床検査成績・治療上の問題点・などに言及する。本項に用いた染色体分析症例は179例である。

- 1 性の分化における性染色体の意義
- 2 性の分化における異常
 - a 分化過程における異常とその分類
 - b 性の形態学的異常とその分類
 - c 性の機能的異常とその分類
- 3 Turner 症候群
 - a 本症候群の定義

- b 症例解説 (13例), および染色体所見
- c 臨床所見の特徴
- d 各種臨床検査所見の特徴
- 4 Pure gonadal dysgenesis
 - a 本症の本態
 - b 症例解説 (9例), および染色体所見
 - c 臨床所見の特徴
- 4 Triplo-X female
 - a 症例解説, 殊に臨床症状
 - b 性染色質と性染色体の所見
- 5 半陰陽
 - a 半陰陽の定義
 - b 半陰陽の集計と特徴ある所見
 - c 半陰陽患者の示す染色体像
 - d 症例解説および染色体所見
 - i 真性半陰陽
 - ii 男性仮性半陰陽 (附: Testicular feminisation syndrome)
 - iii 女性仮性半陰陽
 - e 半陰陽の分類

IV 常染色体異常

- 1 Cat cry 症候群
- 2 D-trisomy 症候群
- 3 18-trisomy 症候群
- 4 Down 症候群
 - a 本症候群の意義, 染色体所見
 - b 本症候群の臨床所見の特徴
 - c 染色体異常と奇形との関係
 - d 本症候群の成因 (殊に母親の年齢との相関)
- 5 その他の常染色体異常
 - a C-trisomy 症候群
 - b No. 18 短腕欠失例
 - c その他

V 染色体異常と手掌紋理

それぞれの染色体異常には, 特徴ある指紋および掌紋が認められることがある。この指掌紋の特徴は, 臨床的にも補助診断法として応用することが出来る。

- 1 正常婦人の指掌紋理
- 2 Turner, Klinefelter, Triplo-X female の指掌紋理
- 3 D-trisomy, 18-trisomy, Cat cry, Down の指掌紋理
- 4 D. S Score の成績と意義

VI 無月経と染色体

月経異常と染色体との関係をしらべた。原発性無月経では高頻度に染色体異常をみとめ, しかも排卵誘発法には容易に反応しない。

- 1 原発性無月経 (48例)
- 2 続発性無月経
- 3 鎖陰 (9例)

VII 男性性異常症例と染色体

- 1 男性性異常および不妊男性の性腺と性器の形態
- 2 同上例の染色体所見 (40例)

VIII 短軀症の染色体所見

31例中13例に Turner 症候群を認めた。

IX 習慣性流産と染色体所見

X 自然流産児の染色体所見

XI 不妊夫婦の染色体所見

XII 精神薄弱と染色体異常

XIII 染色体異常を来す因子

- 1 電離放射線
- 2 化学物質 (水銀剤, 抗癌剤, など)
- 3 その他

XIV 将来の染色体研究の展望

① 現在の光学顕微鏡下における染色体識別の限界を知り, より微細構造を観察することにより異常染色体を定義づける必要性, さらに遺伝子レベルの異常を観察する方法の開発。② コンピューターによる染色体自動分析法の開発。③ 個々の疾患の染色体分析から一歩進んで, 染色体異常の発生機転の解明, さらに先天異常予防の研究の推進。④ 減数分裂および受精卵初期卵割における染色体の行動, さらに mosaicism の有する細胞遺伝学的意義の究明。⑤ 発癌後の染色体研究から発癌前の染色体の研究へ, すなわち前癌状態における染色体の研究の推進。radiation genetics の発達によりリンパ球の寿命が解明されたことから, 細胞回転や免疫学研究のより一層の発展。⑦ 個々の疾患から, 集団細胞遺伝学への脱皮, すなわち各対照群における染色体異常保有者の正確な頻度の調査。

以上の研究をより一層発展させることにより, 今や一つの転機にさしかかったといわれる染色体研究の限界を打破し, 将来における新しい領域への研究の発表を期待する。

謝辞 講演の機会を与えられた明石会長・日本不妊学会会員各位に感謝し, また協同研究者に謝意を表する。

第14回 不妊学会総会

日 時 昭和44年6月28日(土), 29日(日)

於: 札幌市

第 I 群 性周期と性ホルモン

1. 肥満無排卵症の体重減少療法における Estrogen 代謝の動向

○河上征治・中村幸雄・中田敏良(慶応大産婦)

肥満度と女性性機能との相関解明を意図した臨床検査の結果より特にその Estrogen 代謝に注目して以下の検討を加えた。

① 1967年6月～1968年12月の当大学産婦人科および関連病院婦人科患者において肥満度20%以上の無排卵症例 102例について chlorphentermin 剤(E-208), Cafilon, Jodolecithin 剤(Jolethin), linoleic acid 剤(Vislat gold 錠)を使用, 体重減少療法のみによる排卵誘発効果の検討。

② 肥満度別(肥満症4例, 標準体2例, るいそう2例)に外来性投与の Estradiol- 17β - 4^{14}C についてその尿中 Estrogen 分画値の比較検討。

③ 肥満無排卵症例について体重減少療法を行った前後の尿中 Estrogen 分画値の動向。

その結果体重変動が性機能に与える影響の大であることは事実であり, 特に肥満を伴う無排卵状態は肥満そのものの治療により約30%の排卵誘発を示した(但し無月経Ⅱ度は無効であつたがⅡ度からⅠ度への移行例をみた)。

また肥満体の Estrogen 分画値(尿)において Estradiol 値は標準体, るいそうに比してやや低値を示し, Estron: Estradiol 比は高値を示すことが特徴的である。一方 Estrinol: Estradiol 比は肥満体で低値を示す。これらの傾向は Estradiol- 17β - 4^{14}C 投与の場合も Endocline 性の尿中分画値と同様な傾向を示した。

総体的に肥満婦人では Estrogen 分画値に不均衡を示しその代謝過程の異常を推知し得るが, それらは体重の調整により改善される印象を強めたのでここに報告する。

質問

佐々木 誠(北海道)

肥満症に対する Estradiol, Estrinol 単独製品使用の経験があつたらその成績について。

解答

河上征治(慶大)

肥満を伴う無排卵症に対してはホルモン療法を行う前段階として体重減少療法を行つている。

したがつて肥満無排卵症例に対して, Estradiol, Estrinol 等の単独の使用経験はない。

質問

浜田寿治郎(大阪医大産婦)

私共は Gestagen 剤長期投与の白鼠に関する実験に於いて Estrogen 性の Gestagen 剤投与動物は(他の Gestagen 剤投与が体重増加を来すに対し)著しく体重減少を来す成績を経験している。たしかに Estrogen によつて体重抑制を来すものであらうと考えている。Estrogen 長期投与の実験成績を伺いたい。

解答

河上征治

私達は Estrogen が消費カロリーを増強するという経験はない。もし Estrogen の長期投与による体重減少があるとすれば, 今後検討してみたいと思う。

質問

小林 隆(東大産婦)

肥満によつて二次的に起つている障害は体重減少療法によつて好転することは容易に理解出来るが, もしも肥満と性機能障害とが同じ原因の二つの方向への表現であるとすれば, (例えば, 視床下部レベルでの一種の aging 的現象) 体重減少療法が性機能系に好影響を与えんということのメカニズムの理解が困難になる。これらのことに関するお考えを。

解答

河上征治(慶大)

肥満を伴う無排卵症例に対しまして内科的合併症の有無を検討し, 内因性肥満は内科的治療を優先する。演者らは Simple Obesity の無排卵例のみを対象とした Estradiol- 17β - 4^{14}C を使つた実験的考察によると, 脂肪組織に Estrogen の deposit が考えられるので, 体重減少すなわち脱脂肪により末梢の Estrogen 濃度の上昇による Target Organ への効果の上昇が考えられる。肥満の体重減少と排卵誘発は Amenorrhoea Ⅰ度, 無排卵周期に於て約30%である。その機構については今後の研究にまらたい。

2. F-6066 (Sexovid) の使用経験

外山 順一 藤巻日出夫 村田 晴方
菅原 俊也 (昭和大産婦)

昭和大学産婦人科来を訪れた種々の月経異常、ならびにそれを伴った不妊婦人を対象として、F-6066投与による排卵誘発を試みた。

その成績は、稀発月経 (散発排卵周期) 6 例中 6 例 (100%), 20 投与周期中 14 周期 (70%), 無排卵周期症 12 例中 11 例 (91.7%), 30 投与周期中 15 周期 (50%), 第 1 度無月経 11 例中 7 例 (63.6%), 46 投与周期中 14 周期 (30.4%), 計 29 例中 24 例 (82.8%), 96 投与周期中 43 周期 (44.8%) に排卵を誘発し得た。又妊娠の成立は稀発月経、無排卵周期症で各 1 例、第 1 度無月経に 2 例、計 4 例であった。

投与前の尿中 total gonadotropin および estrogen 量と排卵誘発成績との間に一定の関係は認められなかったが、投与前の gonadotropin 量がきわめて高いもの、および低いものでは排卵誘発が比較的困難であった。

投与前甲状腺機能と排卵との関係では ^{131}I -uptake の低いものに不成功例および排卵誘発困難例が多くみられた。

投与前後の尿 17-KS, 17-OHCS 量と排卵成績との間には一定の関係はみられなかったが、投与前の尿中 17-OHCS 量が低値を示したものに誘発困難例が多くみられた。

投与前後の甲状腺機能は BMR, PBI, RSU 共に著変はみられなかったが、 ^{131}I -uptake の上昇するものが多くみられた。

F-6066 を 5 周期以上投与した 7 例についてその影響を観察したが、肝機能検査では全く異常が認められなかった。又長期間投与による排卵誘発成績は必ずしも馴れの現象等が現れるようでもなかった。

F-6066 の二段投与による排卵誘発を 19 周期に行なつたが、一定の成績は得られなかった。ただ第 1 回目投与後頸管粘液量の増加をみて第 2 回投与を行なつた場合により成績が得られたようである。

質問 飯 野 政 也 (富山県立中央病院産婦)

1) F-6066 投与と甲状腺機能について、F-6066 投与後にその機能が亢進するもの、低下するものがあるようであるが、その機転をいかように考えるか。

2) 甲状腺機能検査法としての Resin sponge uptake の価値はいかに考えるか? Resin sponge uptake は高度の機能亢進、あるいは低下の時にのみ価値があると思う。

解答

外 山 順 一 (昭和大)

1) 一応種々の月経異常に対して F-6066 を使用したのであり、その結果投与後に ^{131}I -uptake の上昇がみられた。今後は甲状腺機能低下症と考えられるものを選択して使用したい。

2) RSU は PBI と共にサイロキシシン測定に準ずるものと考えて測定している。

3) ^{131}I -uptake が上昇するその機序等については目下検討中である。

3. 無月経患者に対する Deladroxat の応用

沢崎千秋・高木繁夫・吉田孝雄・前田 勇
長倉 基・中沢三司 (日本大産婦)

性周期は視床下部、下垂体、卵巣系の homeostasis によつてたくみに営まれており、この際にはたず、性 steroid hormone の役割は重要である。近年排卵障害に基づく月経周期異常に対し clomiphene, H.M.G 等の検討が行なわれているが、従来から用いられている性 steroid hormone による間接排卵誘発法も適応を選べばかなりの有効性が得られる。

私どもは dihydroxyprogesterone acetophenid 150mg と estradiol enonathate 10mg の合剤 Deladroxate を第 1 度無月経 (I) 13 例、32 周期、第 2 度無月経 (II) 7 例、30 周期に投与し、月経周期、内分泌動態等に及ぼす影響を検討した。この際無排卵例の対照として去勢婦人 (IV) を、また排卵を有する正常婦人例として月経困難症婦人 (III) を選びその成績と比較検討した。

まず消退出血発来率は I 群 94.4%, II 群 31.5%, III, IV 群ともに 100%。消退出血をみたものの、本剤投与後出血までの日数は I 群 20.4 日、II 群 22.3 日、III 群 16.0 日、IV 群 16.4 日で I II 群と III IV 群の間に明らかな相違が認められる。これは IV 群では本剤の持続閾値を示しており、III 群では正常内分泌状態を呈するものに、本 progestin 量が過剰にすぎることがあることを示していると解される。経血量は III 群で増加したものがやや認められた。BBT は高温持続型 (投与型) を呈したものは I 群 69.8%, II 群 32.1%, III 群 86.7%, IV 群 87.5%。頸管粘液量は全群 50mg 前後、smear も全群黄体期早期像に類似、子宮内膜も分泌期早期像に類似したものが多かった。ホルモン動態は I II 群で本剤投与中に検討したが、遠隔成績良好例で周期後半に estrogen 量 (特に estriol) の増加が認められた。しかし total gonadotropin 量との関係は不明であった。このような無月経に対する遠隔成績は第 1 度無月経で 37.5% に認められた。副作用は経血量増加が少数認められた以外、特記することはない。以上のことより第 1 度無月経には試みられるべき方法の 1 つと思われる。

質問 松本清一(群馬大)
一次効果とはどういう効果をいうのか。

解答 中沢三司(日大)
一次効果とは消退出血を認めたものが94.4%になっているという意味である。

4. Polycystic ovary syndrome の臨床的研究. wedge resection の効果と尿中ホルモン分泌 動態

石塚直隆・川島吉朗・中西 勉・飯田 正章
成田 収・林 治生・小池達夫・有井吉太郎
小林 巖(名大産婦)

最近 polycystic ovary syndrome 患者の卵巣に於ける steroid 代謝異常の存在が漸次解明され、注目されている。

われわれは、当科不妊外来を訪れた排卵障害患者で、polycystic ovary と診断された患者24例に wedge resection を行い、その臨床効果について検討を加えた。同時に、Dexamethasone, HMG による 負荷試験を行って、その間に於ける尿中ホルモン分泌動態を検索し、polycystic ovary syndrome の内分泌像の一端を解明せんとした。

すなわち、Dexamethasone で副腎を抑制しつつ、HMG 225iu 3 日間の投与で卵巣刺激を行い、その後、wedge resection を施行して、total 17-KS, 17-KS 6 分画(Androsterone, Etiocholanolone, DHA, 11-Keto-etiocho-

lanolone, 11-OH-Androsterone 11-OH-Etiocholanolone), Pregnanediol, 17-OHCS Estrogen, LH の変動を追求した。

その結果、wedge resection の効果は、wedge resection のみで、排卵に成功したものは70.8%、clomid 等の薬剤投与により、初めて、排卵を認めたものが25%あり、全体として95.8%に排卵を誘発し得た。この中、妊娠成立例は9例であった。尿中ホルモン分泌動態については17-KS 値は、polycystic ovary syndrome にあつては、その平均値は、正常婦人のそれに比較して明らかに高値を示した。又 Total 17-KS は HMG 投与後5~7 日目に最大値を示し、Estrogen も同様急激な増量を示した。

さらに、17-KS 分画値の変動について眺めると11-oxy 17-KS は HMG 投与前後で変化を示さないが、11-deoxy 分画は、HMG 投与により増量の大きなものと、増量の小さなものが認められ polycystic ovary syndrome の内分泌像が複雑であることが示唆された。

17-OHCS, pregnanediol, LH においては、著明な変動を示さないように思われた。

質問 松田正二(北大産婦)

Wedge Resection によりもつとも明瞭にあらわれる内分泌学的変動の特徴はいかなるものか。

解答 小林 巖(名大産婦)

症例が少ないため内分泌変化に一定の傾向を認めていない。

第 II 群 性周期と性腺刺激ホルモン

5. 第2度無月経の診療——特に性腺刺激ホルモン負荷試験および卵巣の組織学的検索について——

平野睦男・高橋克幸・福島峰子・永井 宏
九嶋勝司(東北大産婦)

Clomid, F-6066 および HMG 製剤などの開発により無排卵、無月経の診療は著しく進歩したが、無排卵周期症や第1度無月経に比し、第2度無月経の診断、治療にはまだいくつかの問題が残されている。われわれは昭和43年4月より1年間、ホルモン不妊クリニックを受診した患者のうち第2度無月経25例に PMS および HMG 負荷試験をおこない、尿中 estrogens の変動を観察し、さらに PMS や HMG に反応しない症例7例を開腹して、尿中 FSH と卵巣組織所見の関連性を検索した。25例中10例40%が PMS 反応例で尿中 estrogens の著増

は PMS 終了後で2例にすぎず HCG 投与後に5例が増したが他は尿中 estrogens の変動を認めることができず、また HMG 反応例は10例中5例で、うち2例が estrogens 排泄増加を示したにすぎなかった。PMS および HMG 不反応例のうち、尿中 FSH が異常高値を示した5例の卵巣は全例組織学的に成熟卵胞、閉鎖卵胞はもとより、原始卵胞も認めることが出来ず、尿中 FSH が正常または低値を示した2例では多嚢胞卵巣にみられる如く、成熟卵胞・原始卵胞が存在するほか白膜肥厚、閉鎖卵胞周囲の内夾膜肥厚など特有の所見が認められた。

以上の成績より第2度無月経では PMS および HMG 投与による尿中 estrogens の変動から卵巣の感受性を示すことは、一部の症例をのぞいてはほとんど臨床的意義のすくないものであり、第2度無月経の診療にさいしてはまず尿中 FSH の測定によりいわゆる閉経期型卵巣を

除外することが第1で、ついで FSH が正常または低値を示し、充分量の PMS そして HMG を投与しても排卵しない症例は直接卵巣所見を検索した方がよいという結論に達した。

6. Putrescine の FSH 放出効果に関する臨床的研究

五十嵐正雄・江原洋一・山根康久・木村 弘
杉本 孝 (群馬大産婦)

Whiteら (1968) は豚視床下部エキス中から5種類の polyamine を抽出し、中でも putrescine (PU) が最も強い FSH 放出活性を示すと報告した。私共はさきに牛視床下部エキス中から部分的に精製した FSH 放出因子を排卵障害のある不妊婦人に投与してその FSH 放出効果を確認し、報告した (第19回日産婦総会宿題報告 1967; American J. Obst. Gynec. 100: 867, 1968) が、今回は合成 putrescine を排卵障害のある不妊婦人2例に投与し、その効果を検討した結果、次のような新見をえた。

1) PU 100または 200 μ g の静脈内点滴は血中 FSH が予め低い時にはそれを上昇させるが、予め血中 FSH が高い時は無効である。

2) 尿中 FSH, 子宮頸管粘液量, 膣スミアの M. I. を増加させるためには PU 500以上1000 μ g の静脈内投与が必要である。

3) 500 μ g 以上の PU 連日投与の効果は6日間位しか続かない。それ以後は連日投与しても効果が減弱するらしい。

4) 尿中17-OHCS は変動しないので PU は CRF 様効果もをたないらしい。

質問 加 川 修 (新潟大産婦)

FSH の動態について動物実験のデータ、特に下垂体、血中について。

解答 江 原 洋 一 (群馬大産婦)

putrescine の動物実験については in vivo, in vitro とも検討を行なった、これらについては現在、確定した結果をいまだ得ていないので後日発表したい。

7. 銅塩排卵に関する研究——とくに視床下部性排卵ホルモン放出因子に及ぼす影響について

広井正彦・種元由美子・鈴木雅洲 (新潟大産婦)

銅塩が、視床下部の性腺刺激ホルモン放出因子に直接作用して排卵を起すか否かについて、視床下部粗抽出液 (以上 HE) および銅塩を下垂体内に注入することにより検討した。

3週間以上独房飼育した雌性成熟家兎に Estradiol 前処置後 HE を下垂体内に注入し、48時間後に屠殺し、排卵状況を見た。家兎を nembutal で麻酔し、脳定位固定装置に固定し、Sawyer らの map にしたがって、下垂体前葉内にステンレス管を挿入し、HE を注入した。注入部先端の状態は、組織学的に検索し、注入部位を確認した。HE の作製は、新鮮家兎の Median Eminence を中心に 8mg 前後取り出し、10コ前後集め、Nikito-vitch Winer の方法で抽出した。Control として 0.2%, 1%, 5% の硫酸銅溶液、生理食塩水、および大脳皮質抽出液を用いた。600mg/ml より 1500mg/ml までの種々の濃度の HE を下垂体に注入した場合、600mg/ml では 18.1%, 900mg/ml で 11.7%, 1200mg/ml で 33.3%, 1500mg/ml で 30.0% の排卵率であつた。Control としての、生理食塩水、大脳皮質抽出液注入群では排卵はみられなかつた。

次に硫酸銅を加えて抽出した HE では 300mg/ml で 14.3%, 600mg/ml で 21.0%, 900mg/ml および 1500mg/ml で 50.0% の排卵率であつた。Control としての硫酸銅溶液注入群では排卵は1例もみられなかつた。HE のみの注入群でも、硫酸銅溶液注入群でも抽出液の濃度の増加につれて、排卵率は増加するが、硫酸銅添加群では排卵率はさらに高かつた。

次に銅塩静注後の家兎の HE を下垂体に注入してみた。4mg/kg の硫酸銅溶液静注後30分から12時間までの種々の時間までに屠殺し、濃度 900mg/ml の HE を作り、前と同様に下垂体に注入した。1時間以内の注入群では排卵率は50%と最も良く、屠殺までの時間経過と共に排卵率は低下し、12時間後の HE では排卵は1例もなかつた。以上の成績より銅塩が視床下部排卵ホルモン放出因子に影響を及ぼしていることを in vivo 実験により証明した。

質問 牧 野 恒 久 (慶大産婦)

家兎を estrogen で前処置する場合、estrogen の種類使用量、前処置の期間、また、その量は家兎の生理的範囲内の量であるか。

解答 種 元 由 美 子 (新潟大産婦)

Estrogen 前処置は estradiol 17 β -benzoate 85 μ g/day, 2日間である。

この量で子宮は充血浮腫状になっており、確かに生理的分泌量とは考えていないが、すでに教室の星井がこの estrogen 前処置量と銅塩排卵との関係を検討したところによると、この位の前処置でもつとも排卵しやすいことが判明している。

質問 小 林 隆 (東大産婦)

銅塩は確に他の金属イオンでは不可能な排卵誘発作用

があることはわれわれもかつて発表したが、その細胞レベルでの作用機序はいまだに不明である。

当時同一量を分割したのでは排卵を起さず、一度に与えなければならなかった。このことはある閾値をこえる必要があることを示唆し、その点で何か、non-specific な作用が想像されるが、これらのことに関してお考えを聞かせてほしい。

解答 広井正彦(新潟大産婦)

銅塩はある一定濃度でなければ排卵しないし、恐らく中枢神経系の酵素系にもかなり変化がおこると考えられる。何故衝撃的に大量投与しなければ排卵しないかは今のところわかっていない。このような型の排卵は gonadotropin 投与とたしかにちがうので、作用部位とも関係して現在検討中である。

8. Immunoabsorbent (polymerized anti HCG) を用いた New Rapid Radioimmunoassay

磯島晋三・奈賀修・香山浩二・高木敬子
足立春雄(徳島大産婦)

ゴナドトロピンの Radioimmunoassay には広く 2 抗体法が用いられ、われわれが行つて来た 2 抗体法においても 4 日間を要している。また他方 rapid Radioimmunoassay として、抗原抗体結合物より free radioactive antigen を分離するのに、charcoal または dioxan を用いたり、あるいは Sephadex, insoluble dextran その他の Solid disc に anti HCG を結合させ、これを immunoabsorbent とし、one step Radioimmunoassay が試みられている。われわれは ethylchloroformate により anti HCG そのものを polymerize しこれを immunoabsorbent とし、one step Radioimmunoassay を行つた。この方法では反応時間 60 分、反応温度 37°C で Maximum precipitate 約 40% が得られる。測定感度は LH 8 mIU/ml, HCG 8 mIU/ml である。実測にても、2 抗体法に劣らぬ正確度をもち、さらに測定感度の上昇も可能である。しかし、polymerized anti HCG は原血清に比し抗体価は約 $1/10$ に減少する。また solubilization の点に関しては 4°C 2 カ月保存にても 0.83% が solubilize されるのみで抗体価の低下も見られない。このように今まで長時間を要した Radioimmunoassay が 1 時間の反応時間で、2 抗体法に劣らぬ New rapid Radioimmunoassay が出来たことは、HCG の低単位測定、LH, FSH 測定に関してもはや臨床検査法の域に到達したといつても過言ではないと思われる。

質問 関光倫(千葉大産婦)

1) 30 分で % Ppt. が低いようであるが、かかる場合

Standard Curve の slope が少なくなる。Standard curve の精度係数は如何。

2) Rapid method は rapid なるが故に % Ppt も 30 分と 60 分で相当の開きがあり、100 本以上も同時に定量する場合分離の間に system の反応は進まないか。

3) Incubation 時 mixing はしたか。

解答 奈賀修(徳島大産婦)

1) Standard deviation $\pm 4\%$ である。

2) 60 分の反応時間で Maximum precipitate 約 40% である。

3) 振とうしている。

9. PMS-Clomid 同時併用療法

関光倫(千葉大産婦)

われわれはすでに Mayfield et al. および小林～三宅により証明された Clomid による「卵巣の Gonadotropin に対する感受性の増加作用」を利用した HMG-Clomid 同時併用療法を発表してきた。

その後抗体産生で問題のある PMS に関しても同様の実験を重ね Clomid 療法および PMS+HCG 療法の各単独には無効又は無効になった第 2 度無月経 6 例、第 1 度無月経 2 例および機能性出血 1 例の 9 例に 14 周期の PMS-Clomid 同時併用を行い 4 例の排卵成功例を得た。

投与方法は原則として PMS を毎日 2000iu 注射開始と同時に Clomid 100mg 5 日間服用し排卵失敗せる前回の注射期間と略々同期間注射後 HCG 3000iu 3 日間に切り換えた。

これら PMS-Clomid 同時併用療法による排卵成功例も 2 回以上連続成功せる例はなく、又妊娠に達した例もない。

今回の成績は PMS で行つた小林～三宅の動物実験を無排卵婦人でも証明し得た点で興味深い。妊娠を目的とした場合余り有力な手段とはなり得ず、PMS+HCG 療法無効例に一度は試むべき方法とは考えられるが、この方法に何時までも拘泥することなく HMG+HCG 療法に移行すべきである。

この 14 周期の治療中卵巣腫大等危惧すべき副作用は見られなかった。

質問 伊吹令人(群大産婦)

1) clomiphene 投与の間隔はどの位か

2) clomiphene で排卵した例で投与初日から排卵までの日数の分布はどの位か

解答 関光倫(千葉大産婦)

1) Clomid または Proluton 50mg 投与後発来した

出血第5日より次回 Clomid を投与したのでこの期間が短か過ぎることはない。

2) Clomid 投与後 BBT 高値相移行迄の日数の平均は約14日、その幅は data がないのでお答え出来ない。

質問 西川 潔 (大阪医大産婦)

PMS 投与後引続いて Clomid を投与するという方法を行なつて良好な成績を得、妊娠例も経験している。先生のところで行なつておられる PMS-Clomid 同時併用療法の理論的根拠をお教え願いたい。なお Clomid 単独にて排卵はするも妊娠成立をみないものにも PMS にて Priming 後 Clomid 投与という方法を行なつて妊娠成立に好成績を得ている。

解答 関 光 倫 (千葉大産婦)

PMS-Clomid 同時併用療法の Mechanism は HMG-Clomid 併用療法で Kistner 及び Raban et al が試みた如く Clomid を LH-releaser として利用して居る報告者も居るが、われわれは、最近の Crooke et al. および Cox et al. がやはり HMG-Clomid 併用療法で試みて居る如く、Mayfield et al. および小林～三宅が示した Clomid の「卵巣の Gonadotropin に対する感受性を増加させる作用」を利用したもので、PMS と Clomid を同時に併用した。

10. Sexovid (F-6066) の臨床効果

関 光 倫 (千葉大産婦)

F-6066投与の尿中 Hormone 動態は第42回日本内分泌学会総会に発表したもので今回は主として F-6066 の臨床効果を報告する。

第2度無月経を除く種々なる排卵障害患者62名に 139 周期の F-6066 投与を行い39名76周期の排卵誘成に成功し7名妊娠、2名流産した。

投与方法は 400mg 5日、7日間、600mg 5日、7日、10日間および 900mg 10日間の6通りを検討した結果、軽症例は 400mg 5日間でも有効であるが比較的重症例には 600mg 7日間投与を中心とすべきで 600mg 10日間以上の大量長期投与では消退出血、嘔気等の不快な症状を来すこともあるので増量しても 600mg 10日間に止むべきである。

同一患者で Clomid 療法をも経験した25例中 F-6066 および Clomid で共に排卵せるもの12例と大半を占め、Clomid で排卵しなかったが F-6066 で妊娠せるもの1例、F-6066 で排卵しないが Clomid で排卵せるもの8例、共に排卵失敗せるもの4例見られた。7例の妊娠例中4例は Clomid で数回排卵せるも妊娠せず F-6066 で妊娠した例で、1例は Clomid で排卵せず F-6066 で

妊娠した例である。勿論逆に F-6066 で排卵せず Clomid で妊娠せる例も見られるがいまだ経験例数が少ないため1例だけである。他の排卵誘発法と比較すると排卵誘発率、妊娠率共に HMG+HCG 療法、Clomid 療法および F-6066療法の順になっている。

F-6066 服用開始より BBT 上昇迄の日数は36周期の平均で21日となり、全体として2週間前後の早い時期に排卵する group と3週間前後の遅い時期に排卵する2つの group があるように思われる。最近われわれの行った追加動物実験で SD 系成熟雌性白鼠に一匹当たり F-6066 50 μ g および 500 μ g 連続1週間投与した場合下垂体 LH は投与開始後約3週間で著明に増加することと一致し興味深い。排卵後の高温持続日数は31周期の平均12.1日である。2周期以上治療を反復した91周期に就いて反復投与効果を検討すると4回目迄漸増し、5回目と6回目は全例排卵した。

初期には嘔吐2例、卵巣腫大1例を経験したが最近はこの様な副作用を全く経験しない。

質問 倉 智 敬 一 (阪大産婦)

Clomid 無効で F6 有効症例があつたというが、1) Clomid 無効との判定は治療を何周期繰返したのち排卵陰性のものを指すべきと考えるか、2) 同上の症例はどのような内分泌環境をもち、Clomid と F6 との作用機序の相違は端的にどのような点にあるかと考えるか。

解答 関 光 倫 (千葉大産婦)

1) Clomid 250mg 1回だけで無効としたのは時間が少ないため省略したので、実際は Clomid をさらに投与したら排卵したかも知れない例である。

2) Clomid 無効例と F-6066 無効例との差は data がないためお答え出来ない。

11. 人工排卵誘発成功周期の黄体機能について (特に Clomiphene, F-6066 使用例)

○己斐秀豊・中居光生・佐賀正彦・小林俊之
河上征治・井上光衛 (慶大産婦)

近年ヒト排卵誘発については各種の誘発剤の開発により急速な進展がみられ、不妊因子としての無排卵婦人治療に貢献するところが大きであるが、この排卵誘発成功率に比して、必ずしも妊娠率は良好とはいえない。この discrepancy の説明として pseudoovulation の存在を指摘する向きもあるが、演者らは特に同系統の薬剤である Clomiphene, F-6066 による排卵成功例についてその黄体機能を検討した結果、黄体機能不全型の存在するものがかなり含まれることを発見した。

当科ホルモン外来において Clomiphene は 157名 272

周期に投与して排卵率は周期別 65.1%, F-6066 は 206 名 478 周期に投与して排卵率 (周期別) 28.0% であったが妊娠率はそれぞれ 8.9%, 15.0% という値を示した。これらの成功周期の黄体期に対して従来の黄体機能不全型の診断規準である ① BBT, ② 尿中 Pregnanediol ③ 内膜診の 3 者による判定では両者とも機能不全型が含まれることを示した。

黄体機能の新しい判定法として Tayle らは黄体のもつ 3 つの機能に注目して HCG 負荷による dynamic test の有用性を提唱しているが、演者らも HCG 15,000 iu 3 回投与後の steroids 測定による HCG-test を正常婦人、いわゆる黄体機能不全婦人に適用した結果 HCG 15,000 iu 負荷後の尿中 Pd, E₁, E₂, E₃ 各分画値について正常反応域を求められ、現在この Test を臨床的に応用する段階に至っている。

この機能検査を Clomid, F-6066 の排卵成功例について適用した結果、両者とも (特に Clomiphene に於て著明に) 黄体機能不全型が可成り多く、その型は exclusive leuteal insufficiency であることが判明した。したがって、この意味では Clomiphene 単独よりも Colmid + Gestagen, Clomid + HCG 療法が妊娠成立を見るためには有効であることが指摘される。

質問 伊 吹 令 人 (群大産婦)

Clomiphene 投与例で排卵したとき、高温相に HCG あるいは Gestagen を投与して妊娠した例があるか、それで妊娠率が向上することはありうるか。

解答 己 斐 秀 豊 (慶大産婦)

1) Clomid の妊娠率については報告により非常に差がある。これは対象の数、差等により影響されると思う。私の報告では排卵率の高さに比して妊娠率が高くないことを指摘した。

2) HCG 及びゲスターゲン併用療法の続きは目下行っている。

3) ここで取りあげたのは人工排卵誘発周期の黄体機能を検討するという意味である。

12. HMG, による排卵誘発: 特に hyperstimulation 発生と尿中 hormone 動態

石塚直隆・清水光男・張 士宗・安達武士
佐野錦司・北西正明・有井吉太郎・林治生
成田 収 (名大産婦)

われわれの教室においては、HMG により無月経婦人の治療を行なっているが、今回は過剰刺激と、そのホルモン動態について報告する。

排卵誘発率は、28 例中 23 例、80.2%, 32 周期中の 24 周

期、75% であった。妊娠成功率は、5 例、20.8% であった。次に hyperstimulation Syndrome の発生頻度は、軽度の卵巣腫大を認めたもの、35.4%, 鶏卵大以上に卵巣腫大を認めたもの、25.8% であった。また胸腹水を伴う meigs syndrome の 1 例を認めた。estrogen と hyperstimulation Syndrome との関係は、200 μ g/day 以上のものは、77.7% に卵巣腫大の発生を認め、これらの症例においては、高率に排卵誘発および、妊娠成立を認めた。しかし 30 μ g/day 以下のものには、排卵および妊娠成立を認めなかった。次に卵巣腫大と pregnandiol 値との関係を見ると、卵巣腫大群 23.8 mg/day, 卵巣非腫大群 15.4 mg/day と、平均してかなり高値を示した。次に、hyperstimulation Syndrome 発生と super-ovulation との関係を観察する目的で、polycystic Ovary のため入院した患者に、HMG を負荷し、排卵後 wedge resection を行い、黄体の数を検討した。その結果、多数の排卵が惹起されていることを確認した。又これらの症例の estrogen 値および pregnandiol 値も、きわめて高値を示した。次に rapid assay によつて、HCG 投与前日迄の estrogen の連続測定を行つてみると、200 μ g/day 以上の Over response を示した症例では、HMG 投与開始、第 6 日頃より、estrogen の急激なる増加を認めた。なおこれらの症例中には高頻度に hyperstimulation Syndrome の発生を認めた。

質問 佐 藤 彰 吾 (慈大産婦)

HMG による排卵誘発において、過剰刺激を惹起された卵巣腫大の組織所見を伺いたい。

解答 成 田 収 (名大)

1) 間質は、浮腫状傾向を示し、時に出血をみとめる。

2) 多くは発育過程の卵胞および閉鎖卵胞をみとめる。閉鎖卵胞は cystic となる。

3) 黄体は、多発排卵例では、多数みとめられる。

13. 下垂体性 LH 放出に及ぼす F-6066 及び clomid の影響

石塚直隆・水谷榮彦・青木孝允・成田 収
反田 豊 (名大産婦)

最近開発された排卵誘発剤 F-6066 及び clomid が無排卵症に使用され優秀な成績をもたらしている。われわれはその作用機序の一端を解明すべく各種排卵障害婦人、去勢婦人、閉経婦人及成年男子に両剤を投与し Radioimmunoassay により LH の測定を行い、LH 放出効果について検討した。両剤投与開始後平均 7.4 日目に間脳下垂体系への直接効果と思われる LH の放出を認めた。

(1st LH peak). 又は排卵期に一致し、投与開始後平均15日目に LH の上昇を認めた (2nd LH peak). 間脳下垂体の障害と思われる、Chiari-frommel Syndrome 及 Sheehan's Syndrome においては LH の放出は認めなかった。男性、去勢婦人及閉経婦人においては、薬剤投与開始後平均8日目に LH の peak を認めた。primay Amenorrhea 6例のうち LH の放出を認めたのは3例で、投与開始後平均10日目に LH peak を認めた。両剤投与前の LH 及 estrogen の測定によりともに正常値を示す場合は、1st peak, 2nd peak, ovulation は高率にみとめ、LH 及 estrogen とともに低い場合で間脳下垂体系の性上位中枢の障害によると推定される場合には両剤の Stimulation により約50%に LH の放出をみとめ、LH は高く estrogen は正常より低い、性腺原発と推定される場合は 1st peak は高率にみとめられた。又 LH peak 及 ovulation について次のⅢ型の分類を行った。1st peak 及 2nd peak とともにみとめる場合をⅠ型としそのうち排卵のあるものを (a)、排卵のないものを (b) とした。1st peak のみのものをⅡ型、

peak の全くないものをⅢ型とした。LH の放出があり又排卵の認められる場合、Ⅰ型の (a) は下垂体卵巣機能失調。LH の放出はあるが排卵の認められない場合Ⅰ型の (b) とⅡ型は卵巣の感受性低下。LH の放出もなく排卵のみとめられない場合、Ⅲ型は下垂体の障害と推定した。以上のことより、両剤を投与し、LH の動態をみることにより、間脳下垂体系の機能をうかがい知ることが出来ると考える。

質問 加 川 修 (新潟大産婦)

F6, clomid という作用機序、作用部位のはつきりしない物質で間脳下垂体系の機能検査をすることはかなり危険をとまうと考える。

解答 水 谷 榮 彦 (名大産婦)

LH 及び estrogen の Data より分類を行うと今説明をした分類が可能であつた。

しかし、御指摘のように間脳下垂体系の機能を 100% に検討するものであるかどうかは今後の検討をまつものである。

第Ⅲ群 性周期 その他

14. 偽妊娠の内分泌学的研究

広井正彦・布川修・○清家秀登・北条泰輔
上野 允・鈴木雅洲 (新潟大産婦)

近年、排卵後に黄体の機能が持続して排卵が抑制されたか妊娠のような徴候を示す。いわゆる「偽妊娠」の問題が注目されて来たが、その下垂体性 gonadotropin を中心とした内分泌動態に関しては不明の点が多い。したがってこの点を考察すると同時に偽妊娠の発現機序に関しても検討を加えた。

実験動物は正常性周期を示す成熟ラット、精管結紮後1週間以上経過した雄ラットおよび成熟国産ドバトを使用した。また偽妊娠の判定は Diestrus 第4日目に開腹して子宮角に Trauma を作り、術後5日目に屠殺して、Deciduoma の有無をもつて決定した。下垂体性 gonadotropin の測定法は、FSH は Steelman Pohley 法を LH は Parlow 法を Prolactin は Nicoll 法を用いた。

偽妊娠の誘発法としては、まず精管結紮雄ラットと性周期各期の雌ラットと24時間同居させた後雄ラットを隔離して観察した。この方法による偽妊娠発現率は Proestrus でもつとも高く83%であつた。次に頸腔壁の機械的刺激による偽妊娠誘発法を試みて、電気 Vibrator にて子宮頸部及び腔壁を刺激すると、Estrus には約70%

ともつとも高率に偽妊娠が発現したが、他期ではほとんど偽妊娠はみられなかった。さらに Prolactin 連続8日間投与すると Estrus に28.6%ともつとも高率に偽妊娠を認めた。

このような偽妊娠時における下垂体性 gonadotropin の動態を経目的に検討したところ、FSH, LH, は、一時減少するが、漸次増加し、偽妊娠10日目に最高値を示した。Prolactin は偽妊娠時には減少の傾向を示し、10日目以後正常値に戻つた。

以上実験結果より、偽妊娠の発現機構を考察すると、頸腔刺激が中枢に作用して FSH-RF, LH-RF, PIF の分泌を抑制しその結果下垂体前葉より LTH の分泌が亢進して黄体機能を持続させさらに黄体から分泌される Progesterone の feed back により下垂体の LTH の分泌が促進されて偽妊娠が発現維持されるものと推定される。

15. Lycium chinense Miller 成分による成熟家 兔排卵と下垂体 Incubation 実験

大沢章吾・広井正彦・永松乾一郎・高橋威
北条泰輔・布川 修・鈴木雅洲

(新潟大産婦)

私共は先に Lycium chinense Miller の Lycii Folium

の水抽出成分中に家兎排卵を誘発する成分のあることを報告したが、今回さらに Incubation 実験をし LH, FSH を測定し興味ある結果を得た。家兎 に対しての負荷条件は、日本産雑種、体重 2 ~ 3 kg, 21 日間以上隔離飼育し負荷に先き立ち、Estrogen Benzoate 20 γ /day 連続 4 日間投与した。投与方法は耳静脈より注入し、投与後 48 時間に開腹し、両側卵巢を検し、出血卵胞、血腫卵胞を陽性とし、それ以外をすべて陰性と判定した。Incubation には 150 ~ 200g の Wister 系雄ラットを使用し、添加した視床下部は同動物のものをを用いた。LH 測定は Parlow のアスコルビン酸減少法を用い、FSH 測定には Steelman-Pohlay の卵巢重量増加法を用いた。抽出法はすでに報告した如く、Lycii Foliun を浸水し搾出後セライト濾過、減圧濃縮の上処理、再遠沈後の上澄液を 50% MeOH 処理。再遠沈後の上澄液を Sephadex G-25 で、Gel filtration を施行し、これも Fraction 1, 2, 3 に分け、生物検定をし、Fraction 1 に 12 例中 8 例の排卵を認めた。さらにこの Fraction 1 を Sephadex G-50 に再クロマト施行、これも Fraction 1, 2, 3 と分け生物検定をし、Fraction 1 に 4 例中 3 例の家兎に排卵を認めた。さらに Sephadex G-25 で得られた Fraction 1 をさらに電気泳動し活性成分が陽極に移動することを認めた。またこの Sephadex G-25 の Fraction 1 を Incubation 実験の結果、LH は著明に増加することを認めたが、FSH は変化しなかった。また同 Fraction を 5% TCA で除蛋白すると、活性がみとめられなかった。以上の事よりこの活性成分がかなり高分子のものと考えられる。

16. 排卵誘発法の検討

大竹四郎・村井 惇・渡部 侃・布川 修
鈴木雅洲（新潟大産婦）

各種排卵誘発法について、全国研究機関のアンケートおよび当科の成績をもとに検討した。

1) 適応：稀発月経・散発性無排卵症・第 1 度無月経など比較的経症には F-6066, Clomid が適している。PMS+HCG, HMG+HCG 療法は第 1 度月経、第 2 度無月経に適している。

2) 排卵誘発法の選択順位：先づ性ステロイドが多く用いられる。これは副作用が少く、また他の排卵誘発法の前処置としての意味も兼ねている。次いで行う方法としては F-6066 または Clomid が多く、最後に行う方法としては PMS+HCG, HMG+HCG である。

3) 排卵誘発成績：Premarin では排卵率 27.6%、第 2 度無月経を除くと 33.3% となる。F-6066 では 34.8%、

第 2 度無月経を除くと、38.9%。Clomid では 60.6%、第 2 度無月経を除くと 67.8% である。HMG+HCG の場合、排卵率は 64.5%、第 2 度無月経でも 51.0%、第 2 度無月経を除くと 74% となる。

4) 妊娠率：Premarin 9.0%、F-6066 10.9%、Clomid 15.9%、HMG+HCG 18.1%、また 妊娠率/排卵率は 30% 前後と各種の排卵誘発剤ともほぼ同一の値を示した。

5) 副作用：排卵誘発効果が大である程、副作用出現率が高い。ただし、HMG+HCG 療法の一部を除き重篤なものはない。

6) 投与方法：Clomid に関しては、50 ~ 100mg 5 日間で、ほぼ決定しているが、F-6066 では若干の相違がみられ、これは症例により異ってくるもので今後検討すべきものである。又、HMG+HCG は現在一定の投与方法はなく、症例により、ホルモン測定、C. M., S. I. 等をみながら投与することが望ましいと思われる。

7) 第 1 度無月経と第 2 度無月経の診断は、通常 Progesteron 筋注による消退出血の有無により決定するが、実施法は統一されておらず、無月経はじめ、各種疾患の定義の統一の必要もあらうと思われる。

質問 渡 辺 行 正（慈恵大産婦）

1) 人工排卵は軽症型には大変有効で排卵率が高いというが、自然排卵が散発性であるから軽症型であるという定義づけからも当然のことで、是非相対比率の上で有効度を決めねばならないように思う。

2) 人工排卵卵子が果して正常の reproductive の機能をもつか否か、卵子の目的は排卵につづく受精であり、したがって受精能力のある卵子が排卵されることが大切である。人工排卵々々の試験分裂その他の点から、これら卵子は有効のものかどうか。

解答 大 竹 四 郎（新潟大産婦）

全国各研究機関よりのアンケート結果の検討でこの場で断定はできないが、これから治療を行なっていく場合に注意していくべき事であると思う。例えば第 1 度および第 2 度無月経の診断についても普通プロゲステロン筋注により消退出血の有無によつて決めるが、この投与方法は各機関でいろいろで、統一されていない。今後定義等も統一していくべきであると思う。

17. 非ステロイド剤の経口投与による豚の発情の同期化に関する研究

○西川義正（京大農）・丹羽太左衛門（岩手大）
酒井義正（農林省畜試、那須）

実際の家畜の繁殖に用いようような発情同期化の技術

が確立された場合の意義についてはもはや説明するまでもない。この技術を生み出すための研究は家畜の繁殖分野における重要課題の一つとなっている。これまでの家畜の発情同期化に関する研究の多くは黄体ホルモンの処理にあつた。しかし英国の ICI 社の製品である非ステロイド薬剤である methallibure (ICI 33,828, Aimax,あるいは Match とよばれる) の一定量を毎日豚の飼料に混ぜ与えると給与期間中は卵胞の発育抑制されて、発情がおこらず、この投与を中止すると一般に投与中止後 5～8 日間に集中して発情が帰来し、この発情を利用して種付するとよく受胎し、またこの場合の発情の強さや期間、受胎率、産仔数などは対照の自然発情と変わらないことが知られた。また methallibure 投与中止後 PMS と HCG の一定量を注射することにより、methallibure 単独投与の場合よりも発情の同期化ならびに受胎率の向上や産仔数の増加にも効果のあることが知られた。

質問 浜田 春次郎 (大阪医大産婦)

1) 非ステロイド性排卵抑制剤 Aimax において一定量と示されているが、此の量の段階による抑制ならびに発情効果に関する検討。

2) その作用機序

3) この物質を人に用いた場合の業績発表

なお、作用機序に関して興味を有する所以は、経口避妊薬 gestagen 剤の白鼠実験において強い抑制の後にはね返りの発情効果があり、此の時期において前葉の β 細胞の増加を認めている。gestagen の量的に抑制の強い後には強いね返りがあるようである。

解答 西川 義正 (京大農)

1) 量的には日量体重 1 kg 0.5mg 以下では無効、規準としては 1～2 mg を採用している。大量投与では生殖器の萎縮が著しく、採用できない。

2) 作用機序についてはほとんどやられていない。

3) 人についての文献は知らない。

18. 排卵障害患者に対する腹腔鏡の応用

山本 浩・林 茂・落合 寛・長田 宏
岩田嘉行・武井宏澄・佐藤和也・浅岡 健

(川崎市立産婦)

川崎市立病院産婦人科外来患者で不妊を主訴とするもののうち、排卵障害を認められる 10 例に腹腔鏡検査を行ない、卵巣の腫大、嚢胞性的変化を確認して 7 例に卵巣楔状切除術を施行、全例に排卵を認めた。なお、卵巣の腫大や多嚢胞性変化を認めない 3 例には手術を行なわなかった。手術施行例は年齢 23～28 歳不妊期間 1～4 年、

臨床診断上持続性無排卵周期症 5 例で散発性のものは 2 例であつた。各症例共本検査前に Kaufman 療法、偽妊娠法、HCG、PMS、はね返り、甲状腺剤、Sexovid および間脳照射等の治療を行い、その中 3 例は 1～4 回散発的に排卵を見たが、妊娠に至らなかった。腹腔鏡所見では卵巣は多嚢胞性で皮質の肥厚を認め、小鶏卵大の腫大があつた。また術前臨床的に卵巣腫大を思わしめたのは 4 例で、1 例は肥満と HSG での卵巣腫大、1 例は 17-KS のやや高値、1 例は内診上卵巣腫大触知、他の 1 例は肥満、多毛、17-KS 高値があつたが、典型的な Stein-Leventhal 症候群といえるものは無かつた。術後妊娠例は第 5 周期目 1 例、2 周期目 2 例の計 3 例であつた。術後排卵迄の期間は 12～23 日、月経周期は 27～42 日で、BBT 高温相 10～16 日、規則的かつ持続的自然排卵周期を得、ほとんど正常周期婦人のそれらに近くなつたが、わずかに 1 例のみが 2 周期連続排卵後 3 周期目に無排卵となり、4 周期目に再び自然排卵を見た。術前の尿中ホルモン値は 17-KS やや高値 2 例、エストロゲン値は高値低値各 1 例。

I¹³¹ Uptake は機能低下 3 例。Triosorb 検査全例正常範囲であつた。われわれは卵巣楔状切除術による無排卵治療で他に見ない好結果を得た。排卵障害患者の中には卵巣の多嚢胞性変化によるものが予想以上に存在し、従来の検査法では発見が困難であるが腹腔鏡検査を routine に行なえばこの診断は容易かつ確実に可能であり、その術後成績は飛躍的に向上し、腹腔鏡検査が不妊症治療上欠かせぬ検査法であることを強調した。

19. ギナドトロピン過排卵及び反復過排卵における家兎卵巣の組織学的所見について

渡辺行正・北原敬市・佐藤彰吾・田中耀子
竜宮敏郎・大橋允洋・平野靖雄・田中雅治

(慈恵大産婦)

排卵機序については現在なお未解決の点があり、したがって排卵誘発についてもいまだ検討の余地が多分にあると思われる。私共は排卵機序の解明に卵胞の発育・閉鎖動態について追求中であり、その一部についてはすでに本学会に報告したが、今回は過排卵機序の解明に演題の如き排卵誘発を行ない、2、3 の興味ある所見を得たので、ここに報告する。

実験方法としては成熟処女家兎に PMS 40i.u. 5 日間、6 日目に HCG 50i.u. 静注し、9 時間後剔出せる過排卵卵巣、および上記処置を 1 Kur とし家兎の性周期にしたがい 7 日間休止期をおき、4 回反復せる過排卵卵巣につき、組織学的検索を行った。

実験成績の既要は卵胞（各發育型）の数的動態については第21回産婦人科学会においてその一部を発表したが、過排卵卵巣においては、IV、V、VI型の著明な減数がみられ、反復過排卵卵巣においてはⅢ型卵胞の減数もみられる。過排卵卵巣の一部処置群においては卵巣腫大が極めて著しく、組織学的にはIV型以後の卵胞の変性所見が著しく、又間質の水腫様変化もみられる。反復過排卵卵巣においては卵巣の腫大は殆んど認められず、間質腺細胞のルテイン様変化を著明に認めるが、水腫様変化は認められない。又卵胞についてはⅢ型の卵胞にも変性が認められる。以上の結果より今後の排卵誘発に対して考察を試み報告する。

第 XIV・XV 群 流・早産・外妊・避妊

20. IUD のラットにおける 脱落膜腫形成および 脱落膜反応阻止作用について

石浜 淳美・宮井 哲郎（岩手医大産婦）

IUD の作用機序については、いまだ定説がない。現在のところ IUD による着床阻止説がかなり有力である。しかりとするならば、これは着床機序と表裏をなすものであるから、着床機序との関連において検討する必要がある。IUD 装着偽妊娠ラットは脱落膜腫を形成しないと報告されている。そこで IUD と偽妊娠及び脱落膜腫形成との関係について検討し若干の知見をえたので報告する。

IUD 装着妊娠ラットは Blueing reaction を示さない。IUD 非装着妊娠ラットにおいては、妊娠第5日目には半数例、6日目には全例に Blueing reaction を示した。

IUD 装着偽妊娠ラットにおいて、偽妊娠第1～6日の各日に IUD を送入しても、脱落膜腫形成も脱落膜様反応も示さなかった。

IUD 非装着偽妊娠ラットにおいて第1～6日の各日に IUD を送入した。第1日目に送入すると間質は全く反応しない。第2～3日目に送入すると、全例に脱落膜腫は形成しないが、半数例に脱落膜様反応を示した。第4～6日目に送入すると全例に脱落膜腫を形成した。偽妊娠第1日と第4日目の2回送入した例では脱落膜腫は形成するが、初回送入した例では脱落膜腫は形成するが、初回の IUD の周囲には脱落膜腫形成および脱落膜様反応を示さない。

IUD 非装着妊娠ラットの妊娠第1～5日の各日に IUD を送入した。

質問

広井 正彦（新潟産婦）

1) PMS 40IU, HCG 50IU で家兎に排卵をおこしているが、その理由は、また PMS 40IU, 5日間投与のみで排卵がなかったか。

2) 家兎の性周期の判定の方法は

解答

北原 敬市（慈大産婦）

1) 形態的反応の追究を主としたのではつきりした理論的な根拠はないが、従来の慣例に従った。

2) 種々 Smear 等検索したのでそれから一応7日間でのよいのではないかと思う。しかしこれには未だ疑問があり現在は抄録の7日間に就て一応抹消の上今後の追究によりはつきりと決定したい。

第1日目に送入すると脱落膜腫は形成しない。また着床が一部阻止された。妊娠第2および第3日目に送入すると一部の例に脱落膜腫を形成し、着床も対照に比し阻止されている。妊娠第4及び5日目に送入すると全例に脱落膜腫を形成し着床はほとんど阻止された。

以上より、IUD は妊娠第1～3日目に送入すると、送入子宮角の一部に、妊娠前より送入すると、送入子宮角の全体に脱落膜反応を阻害し、着床を阻止するものと考えられる。

21. IUD 挿入婦人の子宮内膜所見について

大野虎之進・松井一郎・高畠 弘・佐賀正彦
（東京歯大市川病院産婦）

IUD と子宮内膜の関係については、Device の挿入により、子宮内膜の物質代謝が影響を受けることは十分に考えられる。これに関する研究は生化学的アプローチと共に、組織化学的方法による諸物質の微細構造上の局在性が重要であると思われるので、われわれはこの点に注目して、12例（内1例は IUD 装置のまま子宮全摘）の IUD 挿入例、期間は3～24カ月の Device に附着せる組織片と、遠位の内膜について、それらの組織の多糖体と、酵素組織化学について検討を行った。

Hematoxylin Eosin 染色では、リングのコイル状の部分に接した部位は乳嘴状に増生し、間質には浮腫、出血巣が認められたが、子宮腺は認められない。さらに詳細に観察すると、mild chronic endometritis の像を示している。

多糖体染色所見では、P.A.S. 陽性物質は腺細胞、間質共にほとんど認められない。Alcian Blue では増殖期および分泌期後期間質の細胞間質に弱く陽性物質を認

める。

次に分泌期中期内膜の酵素組織化学的所見では、Alkaline Phosphatase では、腺上皮細胞の腺腔側および血管壁に酵素活性があり、Acid Phosphatase では腺細胞原形質の腺腔側および間質細胞原形質内に顆粒状に活性が認められ、 β -glucuronidase でも同様の活性が認められる。また N-Acetyl- β -glucosaminidase でも弱いながら上皮細胞、間質細胞に酵素活性があり、Esterase でも同様な部位に活性が認められる。

われわれが組織化学的観察を行い得た 9 例についての所見では、P.A.S 染色では従来われわれが行ってきた非 IUD 子宮内膜に比し、分泌期においても陽性物質の出現の弱いこと、Alcian blue によるムコ多糖体が増殖期にやはり弱いという印象をうけたが、酵素組織化学的活性の変動は、非 IUD 群に比し著明な変動は現在のところ認められないようである。われわれはさらに症例数を増して検討し、報告し度いとする。

22. IUD 装着婦人の排卵後の子宮内膜所見について

牧 野 俊 重 (岩手大産婦)

IUD を装着している婦人に基礎体温をとらせ、基礎体温 2 相性を示す婦人 16 例に、林のいわゆる第 2 着床準備態勢時における子宮内膜を観察した。内膜は IUD 装着後半年以上経過したものについて基礎体温陥落後の内膜を採取した。

採取日付と実際の組織像とを比較すると、基礎体温陥落 +1, +2 日に採取した 2 例はともに増殖期像を示し、分泌期初期に採取した 10 例中 1 例は増殖期像、4 例は排卵期像、半数の 5 例が分泌期初期像を示した。分泌期中期に採取した 4 例では 2 例だけが理論的日付と一致した。つまり基礎体温陥落日から数えて +5 日から +7 日のいわゆる第 2 着床準備態勢時の内膜の半数以上に理論的日付と一致しない像が認められた。また排卵期の 5 例中 3 例、分泌期初期の 6 例中 5 例に同一標本中に増殖期像様の所見を示す部分が認められた。Noyes らは受精卵の着床には卵と子宮内膜の発育のタイミングの一致が必要であることを強調している。また Gillam は不妊症患者の内膜所見で 10.7% に不完全分泌期像を認め、子宮内膜は排卵後 6 ~ 8 日で妊卵の着床可能な成熟状態に達し、着床後は受精卵の栄養補給のためにさらに 5 日間以上間質の成熟発育をつづける必要があるから、妊卵の着床には内膜の 80% 以上の成熟が必要であると主張している。要するに IUD 装着内膜では組織学的に排卵期前後の発育遅延が認められた。しかしそれが異物の機械的作

用によるものか、あるいは異物挿入による内膜の発育を抑制する物質の遊離を招来した結果であるかは不明である。しかしいずれにしても、そのことによって受精卵の分割と内膜の着床準備状態の間にタイミングのズレが生じ着床を妨害しているのではないかと考えられる。

質問 久 保 洋 (群馬大産婦)

効果判定に内膜をとるが、前後いずれに行なっているか、BBT だけとは不十分と思う。

解答 牧 野 俊 重 (岩手大産婦)

1) BBT を測定した症例では測定前の内膜は掻爬していない。一つの子宮から日をおつて内膜を採取することは困難である。

2) 率からいえば不確実と思う。

23. IUD の子宮内不適合と障害発生との関係について

高田道夫・〇落合真・渡部忠興・田中 豊
(順天堂大産婦)

自験例 125 例についての主として IUD の位置と障害との関係を観察した結果、1 年間観察における IUD の保有率は 60%、障害発生率は 9.6%、妊娠率は 0.8% で除去、交換時に消息子法によつて位置異常を認めたものは、50 例中 5 例、10% である。さらに、この位置異常を精密に観察する目的で、超音波断層写真法、子宮卵管造影法の両者を使用した成績では超音波断層写真法による 25 例中、障害発生例は 8 例、うち 7 例が位置異常、子宮卵管造影法では 17 例中、障害発生例 6 例、うち位置異常 5 例で、両者を通じて障害のない例では、位置異常はほとんど認められない。

超音波断層写真法は、位置を立体的にとらえるという長所があるが、子宮卵管角部における位置決定にやや不十分な面があり、子宮卵管造影法では、IUD と子宮内膜との関係を明らかにできるという反面、その像は平面的である。

今後、両者を併用して多数例について検討する予定である。

24. IUD の副作用、殊に子宮穿孔例について

森 憲 正・元島 正信 (熊本大産婦)

IUD の避妊効果の優秀なことはすでに広く認められるが、副作用を最少限度にすることが IUD 使用の重要な課題の一つである。われわれは最近子宮穿孔、子宮壁穿入および子宮壁裂傷の 5 例を経験したので報告する。第 1 例は人工妊娠中絶 (以下中絶) 直後に IUD が挿入され、下腹痛、腰痛はなかつたが約 15 日間出血が続い

た。その後障害はなかったが、中絶約40日後2日間少量の出血を認めたので他医師を受診して IUD 除去を試みたが除去出来ず、さらに強出血を来し、ショックに陥つたので子宮摘出した。IUD は後壁漿膜面に突出していた。第2例は同様に中絶直後に IUD が挿入され、下腹痛、腰痛はみられず、約1カ月間出血が続いたので医師を受診した。挿入継続を勧められ次回月経止血と共に止血した。その後の経過は順調で4年後少量出血をみてわれわれの外来を受診した。子宮卵管造影により IUD の子宮筋層内に穿入を認め、経腔的除去による出血の危険性と本人の希望で子宮摘出を行ない両側壁および子宮底に深く穿入しているのを確認した。第3例も中絶直後に IUD 挿入を受け7カ月後に妊娠2カ月の診断で再度中絶したが子宮腔内に IUD が見付からず、1週後腹部単純撮影で IUD 像を認めたので子宮卵管造影を行うと子宮腔外に IUD 像を認めた。開腹し右広靱帯内に穿孔した IUD のみ除去し、子宮は保存した。第4例は2年前に IUD 挿入を受け除去を試みると抵抗があり断裂してできたので透視下で除去を試みたが一部遺残したので子宮摘出を行うと左側壁筋層内に深く穿入した IUD 断片を認めた。第5例は分娩3カ月後の無月経期に IUD 挿入を受けた。その後強出血の為にショックを起したので子宮を摘出すると右内子宮口直上に約 1.5cm の裂傷を認めた。

第1例および第5例はポリエチレン製 IUD で他3例は金属性であった。また第4例以外は妊娠の影響の強く残っている子宮に挿入され、この時期の挿入は再検討を要する。

質問 馬 島 季 磨 (日大駿河台産婦)

避妊のために挿入した IUD のために大きな障害をおこし、開腹手術までも必要とするに至ることは大きな問題で、医師の責任であると考え、IUD を挿入した後の管理については医師はどのような方策を講じているか、挿入後の follow up についてもつと責任ある方策をとるべきである。

解答 宮 井 哲 郎 (岩手医大産婦)

- 1) 送入前に副作用について患者におしえる。
- 2) 送入後初めての月経後検査
- 3) 副作用のない場合でも送入後1年。
- 4) 以後6カ月～1年～2年毎に検査を行っている。

質問 毛 利 隆 彰 (神奈川県)

IUD 挿入後に必ず内視鏡検査によつて正しい装着をみとめている。

他医に IUD すなわち Wing をとつてもらつた患者が子宮筋腫の疑と診断し検査の結果とりだされていないで2個の Wing が挿入されたままあり、抜去後は子宮筋腫様症状が消失した。管理を正しくすれば全摘または

膈上部切断をしなくても良い例もでてくる。

解答 元 島 正 信 (熊大産婦)

- 1) IUD 挿入後の follow up は挿入1週間後、1カ月後、3カ月後、6カ月後、1年後に行い、その間異常があつたら随時来院するよう指導している。
- 2) 挿入は月経後期を原則としている。

25. IUD の作用と副作用

桜 林 元 夫 (神奈川県)

新避妊法に対するアイデアとしては、受精能を減弱させる方法と着床阻止法 (Morning after) があるが、いまだアイデアに止まる。

ホルモン避妊薬は、服用初期の副作用の為に、勤労婦人に不向きな点あり、IUD は失敗と副作用が若干ある。

IUD の作用とは

(A) IUD が上部子宮腔に附着していれば、受精卵の子宮内着床阻止作用がある (98%)。此のさいに、卵管内着床の阻止作用はない。

(B) IUD が、子宮内で下降偏在している場合、受精卵の着床阻止作用はない。

ポリエチレン例の失敗妊娠 1.8%、39例は上部子宮腔に合致して附着して居なかつた。他に脱落 0.4% (2,200例中8例) あり、これらの下降脱落は、IUD の型と子宮腔の形の相関関係によると思われる。

IUD の副作用：IUD の物理的刺激によるものは比較的軽微で、除去あるいは交換により直ちに治癒する。小出血 1.0%、腰腹痛 0.2%、炎症 0.2% (慢性炎、ピランの増悪)、月経延長 1.0% (simple hyperplasia が多い)。

材料の化学的刺激による副作用は、重篤なものがある。材質が生体内で、除々に変質劣化することに原因がある。すなわち

1. 埋没 (ナイロン) 5例 0.4%、除去不能、除去後穿孔、ただし、放置しても障害なし。
2. 癒着 (天然ゴム) 7例 0.6%、癒着胎盤、除去後大出血、血腫上皮剥脱、不全穿孔。
3. バリウム塩添加ポリエチレン IUD (米国)：慢性炎症95%、基底層に変化あり (Janovsky 1969)、バリウムは臓器内使用は不可。

純ポリエチレン製 IUD は生体反応軽微、チタン加医用 silicone (Phyco C) は生体反応極微 (X線撮影可能)。失敗障害等の除去率は、polyethylene 4%、rubber wing 8%、旧式 ring 13%、Loop 16%。

挿入時除去時の穿孔4例 0.3% (rubber wing) あり、材料器具と手技の改善も必要である。

質問 久 保 洋 (群大産婦)

- 1) リング挿入時の炎症について
- 2) リング挿入時の子宮内細菌培養を試みたことはあるか。

解答 桜 林 元 夫 (神奈川県)

0.2%は臨床症状による炎症例である。組織診では挿入前10%前後(60例中)装置後13%(220例中)に認められる。IUD 装置後は、管理カードを支給して指導すべきだと思う。しかし、それより前に材料と手技による障害があるので、改善しなければならないと思う。

26. 経口避妊薬の長期服用例の検討

藤生太郎・松崎日出夫・磯部孟生(山口大産婦)

我々の教室では種々の経口避妊薬について実験を行っており、その中で S-3800-C は51例、延1254周期、Gynovlar は65例、延980周期に達している。服用36周期以上の症例は24例に及び、それらの症例について種々の検討を加えたので報告する。その内訳は S-3800-C 15例、Gynovlar 9例で、最長60周期、最短36周期である。諸種検査は服用前とその後は1年毎に出血の15日前後に行つた。基礎体温は高温1相性を示すものが多く、出血周期は S-3800-C で27日、Gynovlar は28日となつている。出血量は服用前と比し $1/2 \sim 1/3$ 量となるものが多く、直接副作用としての悪心嘔吐は36周期以後では全く認められず、Chloasma 様の色素沈着が6例にみられた。全身状態は好転するものが多く、肝機能検査ではalbumin A/G 比、Cholinesterase が減少の傾向を、globulin が増加の傾向を示したが正常範囲であり、黄疸指数、CCFT、高田反応、TTT には殆んど変化なく、 γ -Globulin には正常範囲内ではあるが減少の傾向がみられた。腎、副腎、甲状腺、脳下垂体機能及び眼科検査には変化なく、末梢血検査では服用1年後には貧血患者も正常に戻り、その後は変化がみられない。出血傾向は僅かながら短縮の傾向がみられた。頸管粘液は減少し、子宮内膜は増殖期又は初期分泌期を示し、子宮腔部糜爛は発癌傾向も治癒傾向もみられなかつた。以上の如く3年以上の長期服用者を検討したが、特記すべき副作用は無く、経口避妊薬は理想に近づいた避妊法といえよう。

質問 浜 田 寿 次 郎 (大阪医大産婦)

経口避妊薬の物質の改善、方法の向上によつて大変望ましい方向にあることは同慶の至りである。ところで、持続的に何年間用いてもよいと考えるか。

本物質投与は長期の場合には FSH, LH 或は ACTH 等の排泄変動を来すとの文献にもてらし、あまりに無制限に持続することはどうかと思う。やはり一定期間投与

の後 Pause をおいて用うのが好ましい。

解答 磯 部 孟 生 (山口大産婦)

長期服用時に、肝機能、血液像、諸ホルモン分泌機能にどのような変化を来すかは更に服用者のデータを追わないと不明である。当教室3~6年服用者例では悪性変化を示す者は無く、現在10年間連続服用を目標に実験をすすめている。

27. トキソプラズマ症と流・早産

大内広子・吉田茂子・元山清子・黄 麗珠
佐藤清朗 (東京女子医大第二産婦)

トキソプラズマと流早産の関係を追求するために、昭和42年7月より44年5月迄、医科研法赤血球凝集反応によりトキソプラズマの検査をおこなつた。総検査数3185例、陽性者は19.9%であつた。トキソプラズマ陽性者と陰性者の既往流早産歴を検索してみると、陽性者では21.6%、陰性者では16%で、推計学的に両者間に有意の差がみられた。抗体価の変動は、分娩前の抗体価と分娩時の母親と臍帯血の抗体価が必ずしも一致しておらず、又児の1週間後の抗体価は自然減少しているものが多く、1カ月後には、上昇をみたものは1例もなかつた。トキソプラズマ被検者のこの度の経過をみると、流早産になつてしまつたものが、陽性者では6.2%、陰性者では4.5%であつた。眼底検査では4例にトキソプラズマによると思われる網膜の炎症性萎縮巣がみられた。トキソ陽性者から生れた児には黄疸が多くみられた。陽性者にみた3例の寄形児は、狼咽、脳のう瘍、脳の先天性トキソプラズマ症児であつた。

トキソプラズマ症と流早産については、色々といふ説があり定説をみない現状で、中には否定的な見解さえある。私どもはトキソプラズマ陽性者と陰性者の既往流早産歴、及び今回の流早産が両者の間に統計的に有意の差がみられたこと、及び先天性トキソプラズマ児の発生を経験したことなどをあわせ考え妊娠中にトキソプラズマの検査をおこない、それに対する適当な治療の必要であることを強調したい。

質問 神 岡 順 次 (群馬大産婦)

トキソプラズマ症で水頭症を2回分娩した患者があるが次の妊娠を希望したらどんな事を目標にしたらいいか。

質問 西 川 潔 (大阪医大産婦)

7~8年程前に既往流早産患者とトキソプラズマ症との関係を検討した事があり既往流早産患者に陽性率が高い結果を得ている。水頭症の患者に於いて抗体価が非常に高い例も経験している。

尚、家畜(愛がん動物)を飼っている者と本症との関係を調べられたか。

解答 元 山 清 (東京女子医大)

第 IV 群 睪丸・副睪丸

28. Spermatogenic arrest を呈する睪丸の電子顕微鏡的観察

高山 秀則・加藤 篤二 (京大泌)

光学顕微鏡的に spermatogenic arrest を呈した 8 例に対して電子顕微鏡的観察を行なった。

精子形成過程が精子細胞の段階で止まっている症例(3例)では、acrosome の変形・膨化、核の破壊をとともなう変性した精子細胞が認められ、Sertoli 細胞には正常のものと変らないが、或る症例では小脂肪滴が群集を成して存在するものもあつた。

精細管基底膜は軽度の多層化を認めた。

間細胞は正常のものと全く変らなかつた。

次に精母細胞(一次、二次含めて)で精子形成過程が止まっているもの(4例)では、空胞化した核、膨化した糸粒体を有する死滅精母細胞が多く見られ、又精細管内腔には phagosome を含む細胞も認められた。Sertoli 細胞は滑面小胞体、糸粒体がよく発達し、脂肪滴の増加の傾向を認めた。

基底膜は殆んどどの症例に多層化、肥厚を認め、深い陥入をみた。

間細胞には著変はない。

最後に精細胞が殆んど精祖細胞ばかりの程度の進んだ arrest (1例)では電子密度の高い細胞質基質をもった変性死滅した精祖細胞が認められ、Sertoli 細胞には脂肪滴が著明に増加し、しかも顆粒は大きく、3~5 μ にも達する。又滑面小胞体が非常によく発達している。基底膜の肥厚は著明で、深い陥入がみられ pinocytotic vesicles が認められた。

間細胞には lipochrome 顆粒が増加し、奇異な糸状構造がみられ、Reinke の crystalloid は認められなかつた。この様な間細胞の形態は間細胞過形成に於いてみられるものによく似ている。

spermatogenic arrest は Sertoli 細胞の機能不全により生じると推察され、間細胞にも影響を与えると想像される。

質問 大 島 博 幸 (東医歯大)

Sertoli 細胞に滑面小胞体が多く認められると云われたが、Sertoli 細胞を内分泌細胞と考えるか?

基準はないが、種々の点から 512 倍を目標にしたらいと思う。

解答 高 山 秀 則 (京大泌)

正常 Sertoli 細胞の場合は滑面小胞体の発達は悪いが我々の観察した範囲では germinal cell aplasia、高度の germinal cell arrest での Sertoli 細胞には滑面小胞体が発達しており、何か内分泌機能に関係した作用をもっているものと推察している。

質問 熊 本 悦 朗 (札医大)

spermatogenic arrest の時の gonadotropin level は?

解答 高 山 秀 則 (京大泌)

測定していない。

29. 男子不妊症睪丸における染色体の研究

○高木健太郎・葉合京一郎・駒瀬元治

石渡大介 (東京医歯大泌)

粥状に刻んだ無精子及び乏精子症24例、正常3例の計27例の睪丸生検材料を、0.9%低張クエン酸ナトリウム液処理後、カルノア固定し、空気乾燥法により標本作成してギムザ染色後、検鏡した。組織学的に spermatogonial arrest 以下の病理所見を呈した睪丸材料では、染色体の分析はできなかった。分析できた18例中、46, 23 bivalents の正常染色体を示したのは12例、5例は spermatogonia 迄正常の所見を示したが、meiosis の段階で、明瞭な観察ができなかつた。46/47 のモザイクを思わせる乏精子症の1例についても、meiosis で確実な結果が得られなかつた。現在、末梢血培養中である。他に46, 23 bivalents の正常染色体の所見を呈した乏精子症2例に、meiosis で、性染色体の異常が稀に見出されたが、その意義は未明である。従つて、今後は、このように数少なく出現する異常の各 phase での追求と、末梢血培養により、それらの意味づけが必要であると思われる。

質問 熊 本 悦 朗 (札医大)

Spermatogonia の chromosome が 46/47 mosaic の場合の末梢血中球の chromosome は?

解答 高 木 健 太 郎 (東京医歯大泌)

血液培養は失敗し検討中である。

30. ヒト睪丸のリン脂質および脂肪酸構成について

○小松洋輔・高橋陽一・岡田謙一郎・友吉唯夫

(京大泌)

ヒト睪丸のリン脂質構成、総脂肪酸および各リン脂質分画の脂肪酸構成を検索した。材料として用いたヒト睪丸は前立腺癌、陰嚢水腫で除睪術で得た造精機能を保持した11例である。リン脂質分画は薄層クロマトグラフィーで分離し、Skipski 法で抽出の上 Barlett 法で P を測定し定量した。脂肪酸分析はガスクロマトグラフィーを用いた。

1) ヒト睪丸の総脂質は重量の約 2% でありその 50% をリン脂質が占める。

2) ヒト睪丸のリン脂質分画は phosphatidylcholine (PC) 44.3%, phosphatidylethanolamine (PE) 26.1%, phosphatidylinositol (PI) 10.7%, sphingomyeline (S) 9.0%, lysophosphatidylcholine (LPC) 2.1%, phosphatidylserine (PS) 1.7%, phosphatidic acid + cardiolipin 3.8% であつた。

3) ヒト睪丸総脂肪酸構成は 16:0>18:1>18:0>20:4>22:6>20:3>18:2>16:1 に順に多く認められ、主なものであつた。22:5, 24:0, 24:1 も微量ながら存在し、20:3, 22:6 が比較的多いことが特徴的であつた。

4) 総リン脂質脂肪酸構成は総脂肪酸構成と類似した pattern を示した。

5) リン脂質分画の脂肪酸構成は各々特徴的な pattern を示した。

PC では 16:0 が大きな比率を占め、22:6 は少なく PE は 22:6 が比較的大きな比率を占める唯一の分画であつた。

PI は 18:0 が多く、22:6 は少なく、24:0 が比較的豊富に存在した。

S は炭素数 20 以上の飽和脂肪酸が多くを占め、24:0 は PI よりさらに豊富に存在した。

6) 他の哺乳動物睪丸と総脂肪酸構成を比較すると、ヒト睪丸脂肪酸の特徴は

- 20:3 がかなり豊富に存在すること
- 22:6 が 22:5 の約 6 倍の比率で多いことが挙げられる。

質問 熊本悦朗 (札幌大泌)

睪丸内脂質の pattern が年令や、睪丸機能との関係で変わらないものか?

解答 小松洋輔 (京大泌)

1) 年令による変化は、現在検討中であるが、例数が少ないので、断定的なことは云えない。

2) 組織学的変化との関連は、ヒトについては行っていない。ラットによる実験では相当強い変化がない限り脂質構成に変化がこない。

31. 停留睪丸に関する研究 特に Steroid-3 β -ol Dehydrogenase 活性について

松下 鈴三郎 (米沢市立病院泌)

白井将文・一条貞敏・竹内睦男・佐々木桂一

(東北大泌)

両側停留睪丸の場合には不妊の原因となることは知られているが、偏側停留睪丸の場合にもしばしば不妊がみられ、それは停留側のみならず対側睪丸にも組織学的、生化学的に変化が起るためであるという事実を既に報告した。それで不妊の発生機転究明の一助として、ウイスター系雄性成熟ラットを用い停留睪丸ラットを作製、その後 1 週、2 週、3 週、4 週目の睪丸における Steroid-3 β -ol Dehydrogenase の活性について組織化学的方法により検索した。

両側停留睪丸では、2 週目より酵素活性の低下がみられ、3 週、4 週では更に酵素活性が低下していた。更に偏側停留睪丸では 1 週目で停留側睪丸に於ける酵素活性が著明に低下していたが、陰嚢内睪丸の酵素活性は対照と差がなかった。しかし 3 週目になると陰嚢内睪丸にも酵素活性の低下がみられ、私達が既に報告した組織学的変化と時期的に一致した変化であつた。

質問 熊本悦朗 (札幌大泌)

1) 停留した睪丸の Spermatogenesis 障害の程度はどうなっているか

2) 臨床例で検討した data があるか

解答 松下 鈴三郎 (米沢市立病院泌)

1) 停留側睪丸は既に 1 週目で造精能の低下がみられ、陰嚢内睪丸の場合には 3 週目で造精能の低下がみられ、酵素活性の変動と一致した変化であつた。

2) 臨床例については今後、検索を行いたい。

32. 睪丸腫瘍患者の睪丸に関する形態学的機能的 研究 第 II 報 睪丸腫瘍患者の妊孕力について

高井修道・河合恒雄・古畑哲彦・田中一成

(横浜市大泌)

睪丸腫瘍発生についての因果関係として、最近睪丸組織の発生異常又は萎縮が考えられている。また、睪丸腫瘍は若年者に多いため治療後の睪丸機能が問題となる。

このような観点より、我々は睪丸腫瘍患者の治療前の反対側睪丸機能について調べ、Seminoma 群では精子形成能が低下しているものが多いことを第 57 回日本泌尿器科学会総会に於いて報告した。

今回はこのような精子形成能の低下が辜丸腫瘍患者の妊娠力にどのような形で現われているかを我々の決めた調査条件を満たす37名について調べた。

Seminoma 群では不妊症であるものが30%と高値を示し、またたとえ子供がいても結婚後1~2年で1子をもうけるが、それ以後は子供が生まれず半数以上の例が3年以上の不妊期間を経て Seminoma になる傾向がある。このことと腫瘍発生時の反対側辜丸の組織学的所見と精液所見とを考え合せてみると、結婚後1~2年間は精子形成能はあったが、何らかの原因で低下し、辜丸萎縮となつて Seminoma となる傾向があることがわかった。

Seminoma 以外の組織型では著明な傾向はみられなかった。

治療後も Seminoma 群では大部分が不妊であることがわかった。

質問 酒 徳 治 三 郎 (山口大学泌)

調査成績の中で、避妊手段、妊娠中絶などのあつかいは如何。

解答 古 畑 哲 彦 (横市大泌)

- 1) 産児制限している症例は本研究からは除いた。
- 2) 中絶、流産は妊孕力ありとしてこの群に入っている。

33. 辜丸における $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-ol Dehydrogenase}$ の組織化学的活性に依る男性不妊症の治療

守殿貞夫・原 信二・石神襄次 (神戸大泌)

1958年, Wattenberg は辜丸, 副腎および卵巣において, 組織化学的に $\Delta^5\text{-}3\beta\text{-ol Dehydrogenase}$ を初めて検索した。現在では本酵素活性の検索によって, ステロイドホルモン産生臓器におけるホルモン産生機能を推測しうる段階に至っている。

従来, 男性不妊症の治療は H-E 染色による辜丸生検像及び尿中ステロイド, ギナドトロピン等の生化学的な検査成績を指標として行なってきたが, 今一つ満足すべき結果を得ていない。我々は本酵素活性について, Wattenberg 変法により組織化学的に検索し, ステロイドホルモンの産生機能を推測した。これを基に, 本酵素活性 weak positive の症例には精細管に対する直接療法と云われているギナドトロピン療法を採用し, 症例により T_3 , ATP を併用した。positive activity の症例には, T_3 , ATP, Vit E および Arginine 等全身療法的な薬剤を単独に, あるいはそれらを併用して投与した。本酵素活性による乏精子症, 精子死滅症に対する治療において, Gonadotropin 単独療法で精子数において有効率71.4%, 運動率では83.3%であつた。Gonadotropin と

T_3 併用例では精子数, 運動率ともに有効率は夫々80%であつた。本酵素活性に依らない治療に比し, 有効率は夫々の薬剤において高値であつた。無精子症の治療においては, その有効率に差は認められなかった。なお増悪例が全症例のうち1例であつた事は興味のある事である。これらより, 本酵素活性度によって治療方法を決定する事は, 男性不妊症の治療に際し大いに役立つものと考ええる。

質問 志 田 圭 三 (群大泌)

非ホルモン剤は案外有効である。これが無効なものにホルモン剤をつかつている。技術による差について判定上のこつをうかがいたい。酵素活性と 17-KS, ギナドトロピンの相関性は?

解答 守 殿 貞 夫 (神大泌)

- 1) 判定法は Wattenberg の反応度に依つて判定した。
- 2) 17-KS, 17-OHCS は測定していない。

34. 経口男性ホルモン $1\alpha\text{-methyl-}5\alpha\text{-androstane-}17\beta\text{-ol-}3\text{-one}$ の男子不妊症への応用

竹内睦男・一条貞敏・佐々木桂一
白井将文 (東北大泌)

男子不妊症に対する治療剤として, かつては広く男性ホルモンの投与が行われていたが, 中枢抑制作用等の副作用が認められるためしだいに使用されない傾向にある。又経口男性ホルモン剤は男性化作用や造精作用が弱い上, 肝機能障害等の副作用が強い為広く用いられるには至っていない。ところが最近 C_{17} 位にアルキル基を持たない経口男性ホルモン剤として $1\alpha\text{-methyl-}5\alpha\text{-androstane-}17\beta\text{-ol-}3\text{-one}$ が開発された。我々は本剤を男子不妊症 (特に乏精子症) に投与したところ興味ある成績を得たので報告する。

治療対象として 35名の男子不妊症患者 (乏精子症24名, 無精子症11名) を無差別的に選び本剤を1日30mg (20~100日) 投与, 前後に精液検査, 肝機能検査, ホルモン測定を施行した。

治療効果. (1) 精子濃度に対する効果, 全症例では1ccあたり2千万以上増加した著効例10例 (28.6%), 1千万以上2千万未満増加の有効例6例 (17.1%), 5百万以上1千万未満で若干有効4例 (11.4%), 5百万未満ないし減少した無効例15例 (42.9%) であり, 乏精子症のみについてみると著効41.6%, 有効25%, 若干有効16.7%, 無効16.7%である。(2) 運動率に対する効果, 全症例では50%以上増加した著効例2例 (5.7%), 30~49%増加の有効例2例 (5.7%), 10~29%増加の若干有効

10例(28.6%), 10%未満ないし減少例21例(60%), 乏精子症では著効 2.3%, 有効 8.3%, 若干有効41.7%, 無効41.7%であった。以上の結果を妊孕力の点より運動精子数の変動についてみると, 著効4例(11.4%), 有効5例(14.3%), 若干有効12例(34.3%), 無効14例(40%)であり, 乏精子症のみについては, 著効16.7%, 有効20.8%, 若干有効50%, 無効12.5%である。

又肝機能検査は全例正常, 尿中17-KSは著明な増加を示したが, 17-OHCS, Estrogen は投与前後において有意の差はみられなかった。又 FSH の分泌は抑制されるが, LH の分泌はあまり抑制されない傾向を示した。

質問 石 神 襄 次 (神大泌)

本剤投与による Rebound phenomenon の有無, 及びあつたとすればその時期, 程度について

解答 白 井 将 文 (東北大泌)

中枢抑制がないと云われているが, 私達のデータではやはり中枢抑制がみられた。しかし明白な Rebound phenomenon とおぼしきものは認められなかった。

35. 精子形成能におよぼす HMG の効果

落合京一郎・駒瀬元治・岡田耕一 (東京医歯大泌)

我々は先に, Spermatogenesis と Oogenesis とが同じホルモン性機序によって行なわれていると云う前提のもとにこの両者を対比し, Spermatogenesis の場合, ゴナドトロピンの作用するのは secondary spermatocyte の第2回の meiosis の完了前 (その metaphase あるいは anaphase) までではないかと云う考えを述べ, 次に Oogenesis の Ootid までの過程は主として FSH で control されていると見られるから, spermatogenesis における spermatid までの過程, 狭義の spermatogenesis でもやはり FSH が主役を演じているのではないかと云う推定を発表した。また男子不妊症の睾丸組織像と治療成績とを対比検討した結果, spermatocyte arrest のものに FSH が効果的であり, 狭義の spermatogenesis には FSH が主役ではないかと推定した。これに反して spermatid から spermatozoon への maturation には FSH は関与しないか, 極めて弱いものであろうと述べた。今回の幼若ラットでの実験成績では, 対照群では resting spermatocyte までの分化が認められたが, gonadotropin ことに HMG 投与群においては secondary spermatocyte までの分化が認められた。先に述べたように狭義の spermatogenesis に FSH が促進的に作用していることが推定出来る結果をえた。一方垂摘ラットについての実験では, 対照群においては spermatid が著しくまばらになり secondary spermatocyte での分化

が一応正常な状況で認められたが, gonadotropin 投与によって何れも spermatozoon の出現を見るまでに恢復した。その効果は HMG が最もすぐれており, ついで PMS, HCG の順であった。

この事実は spermiogenesis の過程においても, FSH が作用したと解釈することが出来るが, これらの gonadotropin は何れも FSH の他に LH の混在があるわけであるが, この LH による androgens が maturation の過程に作用した可能性もあるが, それを決定する資料を持ち合せていないので, 今後の研究にまたなければならぬが, 今回は実験成績の報告のみ行つた。

36. Clomiphene Citrate 投与時の Rat 睾丸の

態度について—第1報—

百瀬剛一・片山 喬・今津 暉 (千葉大泌)

Clomiphene Citrate の粉末を注射用蒸留水 0.2ml にそれぞれ 250 γ , 1000 γ を含む様に溶解し, これを, それぞれ平均体重 191g 及び 200g の Wistar 系ラットの背部皮下に連日注射を行い 250 γ 投与では, 4日目, 8日目, 15日目に, 1000 γ 投与群では4日目, 8日目, 15日目, 31日目に殺し直ちに睾丸重量, 前立腺重量, 精囊腺重量, 下垂体重量を測定し, 一部組織学的検索に用いた。

対照群の平均体重 (B.Wt.) は 236g で, 睾丸重量 (T.Wt.) は 1.236g, 前立腺重量 (Pr.Wt.) は 0.262g, 精囊腺重量 (S.Wt.) は 0.822g, 下垂体重量 (Pi.Wt.) は 5.3mg であった。この対照群の各パラメーターにつき, その体重比を1.00とし, それぞれの実験群の各パラメーターに対する体重比を比較した。a) 250 γ 投与群: (i) B.Wt. 8日目迄は殆んど増加せず, 15日目に23%増加, (ii) T.Wt. 8日目迄14%の増加, 15日目では9%減少, (iii) Pr.Wt. 実験期間中常に減少し続け15日目では64%減少, (iv) S.Wt. 4日目に多少の増加, 以後減少し8日目に74%となり, その後は増加傾向を示した。 (v) Pi.Wt. 4日目迄は増加しないが, 以後著明に増加し, 15日目では77%の増加を示した。b) 1000 γ 投与群: (i) B.Wt. 31日目で20%の増加にとどまった。 (ii) T.Wt. 15日目迄は 250 γ 投与群と同様傾向をとるが, 31日目で30%増加, (iii) Pr.Wt. 常に減少し, 31日目では66%減少, 8日目は他に くら べ減少度は低かった。 (iv) S.Wt. 常に減少し31日目に48%の減少。 (v) Pi.Wt. 著明に増加し, 15日目147%, 31日目218%を示した。

組織学的には睾丸に著明な変化を認めなかった。即ち副性器に関しては抑制効果を認めたが, 睾丸組織所見

と、下垂体重量の増加については今後充分に検討する予定である。

37. 群馬大学泌尿器科における男子不妊症の治験 (第1報)

志 田 圭 三 (群馬大泌)

昭和36年開設以来7年間、不妊を主訴とする症例は1020例である。そのうち精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の症例で、少くとも数カ月に亘り加療が行われ、改善効果を確認したものは246例である。これに対して総計451回の治療が行われた。

諸種の治療のうち、最もすぐれたものは、T. P., V. E., 間脳線照射, T_3 , グルタミン, パナボライド等であった。従来有効と考えられていたホルモン療法と少くとも同程度に非ホルモン療法が有効なことが確認された。

精子数増加についてみるに、軽度増加をふくめると、30%前後に効果がみられ、かなりの増加に限ると15~16%前後の症例頻度となる。 $0.01 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の症例では改善率が著しく低下し、治療による妊娠成立例もない。

妊娠成立例は25例であり、成立時の精子所見に於て、 $100 \times 10^6/\text{ml}$ 以上—2例、 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 台—19例、 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 台—4例である。治療前 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 10台の症例で精子所見改善をみないか、或はかえって減少しているにもかかわらず、妊娠成立がみられたという事実は、精子数、活動率以外に未知の因子が妊孕性に関与しているものと考えられる。

質問 磯 島 晋 三 (徳島大産婦)

1) 精子数 $10 \times 10^3/\text{ml}$ 以下の場合の妊娠した例で、AIHと自然性交とどちらが多かったか。

2) AIHまたは自然性交は、排卵日と一致したか否かを調べた上で、妊娠率を云々したものか。もし、排卵日と一致していないと、oligospermiaの場合は回復が遅いため引きつづいて行われるその後のAIHまたは、自然性交が無効になる公算が大きい。

3) 精子数が少なくても妊娠する場合、動物における如き、精子のcapacitationの可能性を考えているか。

解答

志 田 圭 三 (群馬大泌)

1) 精子数1000万/ml以下の症例は4例(880, 800, 720, 400万)、内2例は人工授精成功例。

2) 精液検査は全例必ず7日の禁慾期間後に施行。

3) 精液所見の改善をみないにもかかわらず妊娠成立をみる原因については、意見はない。

38. 睪丸の左右別機能検査

○友吉唯夫・岡田謙一郎・小松洋輔 (京大泌)

睪丸の左右別機能、とくに分担造精機能は従来あまり問題にされることがなかった。しかし、1) 睪丸の大きさ、硬度、2) 両側睪丸バイオプシーなどが参考になったことは事実である。われわれは1966年 Eckerling が発表した spermatogenic activity test (SAT) を10例の男子に施行し、これが左右別機能に応用できるという結論に達した。すなわち、 ^{32}P 正リン酸塩を600~1000 μC 静注後、睪丸より出る β 線量を島津 GM-Survey meter による cpm によつて10~15日まで追求してみた。造精機能障害の疑われない症例については左右睪丸からはほぼ等しい放射能が検出され、4~10日目にカウントの上昇あるいは少なくともプラトーがEckerlingの指摘にあるごとくみとめられた。この意義については検討中である。睪丸計測上左右差の著明なものでは cpm にもかなりの差をみとめた。

相違によるものと解される。

グルタチオンは副睪丸精子の運動時間を延長させる作用があるが、私共が行った精子侵襲症実験処置は起炎物質による処置を前処置とし、二次的に精子活性物質として Hirokawa 液を用いるが、これらの実験処置により形態学的には間質の浮腫膨化と副睪丸上皮の破壊消失と精子細胞の間質内溢流、精子の副睪丸管上皮に侵入せんとする像が得られ、これは精子自体の運動性獲得の所見と解されるが、これらの実験的処置による種々の条件下の副睪丸組織の総SH、グルタチオン ratio は in vivo では略々パラレルな関係を示すが、in vitro の実験

第 V 群 精液・精子・精囊腺・精管

39. 実験的精子侵襲症と組織 gultathion について

永田正夫・水間圭祐・鈴木良徳 (日大泌)

実験的精子侵襲症発生の機序解明の目的で組織SHおよびgultathionの測定を行った。測定は酵素法により、対象検体は主として成熟雄性家兎睪丸および副睪丸を用いた。

睪丸では総SHおよびグルタチオンは略々同値に近く、睪丸におけるSHはほとんどreduced formのグルタチオン(GSH)であるが、副睪丸に於けるそれは睪丸とはやや異なる値を示した。これはこの両者の機能的

では総 SH 値に比し、グルタチオンは著明な減少を示す。

40. 男子副性器分泌物と酵素

石部知行・松木 暁・仁平寛巳 (広島大泌)

不妊症患者精漿中の LDH, LDH isoenzymes, ALP, LAP, TAP, PAP, GOT, GPT および尿中 17-KS, 17-OHCS の測定を行なうとともに, Normospermia, Oligospermia, Azospermia 相互間における指標の差を比較し, これら酵素示標相互間の相関々係, また Vitamin E, Deposterone, Mesterolone, Metharmon M による治療に伴う各示標の変動を追及した成績を報告した。

41. 精路疾患における精液所見について

酒井 晃, 中 務 紀 (金大泌)

われわれは精路の炎症性疾患々者の精液について検討を加え, 若干の知見を得たが, 今回は慢性前立腺炎につき, 主として精液中の Fructose を中心に報告する。

対象は昭和41年から43年までに当科で慢性前立腺炎と診断された50歳未満の患者中, 精液採取可能であった18例で, 各精液に関し精液量, 精子数, 精子運動率, 白血球数, Fructose 量の測定, および細菌培養を行なった。

前立腺炎患者の精液中 Fructose 量は平均 328.55mg/dl で, 対照の正常人の平均 404.55mg/dl に比してやや低値を示したが, 全体としては推計学的有意の差は認められなかった。しかし, 正常人は全例 200mg/dl 以上であったのに対し前立腺炎群では 200mg/dl 未満のものが6例みられ, 志田の記述にもあるように 200mg/dl 以上を正常とすれば, 18例中6例, 33.3%が異常低値を示している。

Fructose 量と精子運動率に関しては, 明らかな相関はみられなかったが, Fructose 低値のもので運動率が高い例は少ない傾向がみられた。

炎症の程度と Fructose 量については, 精液中の白血球数, 細菌, 症状の経過期間と Fructose 量の関係をみたが, これらには有意の関係は認められなかった。しかし, 前立腺炎群中 Fructose 低値を示した6例では3例までが淋疾後に発症したもので, 観点を変えると淋疾後の4例では3例までが Fructose 低値を示しており, このことから炎症の程度が Fructose 分泌能に関係していることが推測される。

精液量は, 対照群が平均 2.87ml であったのに対し前立腺炎群は2.04ml とやや少ない傾向があるが, 推計学的には有意の差はみられなかった。しかし, Fructose

濃度の低い例では精液量も少なく, 200mg/dl 以下の6例中5例までが 1.5ml 以下であった。

質問 石 川 恒 (北大獣)

牛の精囊炎の場合に尾部欠損精子を認めるが, 人の場合は如何?

解答 酒 井 晃 (金大泌)

奇形, 量, 運動性, 運動時間などについてはいしらべていない。

質問 谷 村 実 一 (大阪医大泌)

1) 精子運動率は菌の種類と関係があるか否か。

2) 精子運動率の低下は Exotoxin に依るものではないか。

3) これに対する治療法は如何。

解答 酒 井 晃 (金沢大泌)

1) 菌種としては, α H, Staphylococcus, Staphylococcus epidermis が少かつたが, その種類, 量と精子運動率, Fructose 分泌能との間には特に有意の関係はみられなかった。

2) 奇形の頻度, 種類と運動率については, それ程詳細にみていないので答えられない。

3) 淋疾罹患時に後部尿道炎があつたか否かは, 発症時より観察していないので不明である。

4) 治療としては対象が不妊患者とは無関係の前立腺炎患者なので妊娠ということとは無関係に普通の前立腺炎の治療を行なった。

42. 精液中 Arginine に関する研究

谷村実一・高崎 登・佐藤公彦・西村保昭

(大阪医大泌)

今回, われわれは, Arginine の造精機能に及ぼす影響を知る目的で, C^{14} -arginine (U) 50 μ c/10cc を rat の腹腔内に注射し, 経時的に, 睪丸, 副睪丸, 前立腺, 精のう腺を摘出した。

これらの臓器に TCA を加え, 遠沈, 上澄を free- C^{14} -compound (以下 free と略す) の測定に, 沈渣に 10% HCl を加え, 加水分解し, そのろ液を bound- C^{14} -compound (以下 bound と略す) の測定に供した。

各臓器の bound のうちで, 高値を呈した試料の一定量を東洋ろ紙 No. 51 (4×60cm) に塗布, 高圧ろ紙泳動 (Buffer; P.A.W. pH 1.6・2.0kV, 20mA. 45min) を行なった。

このろ紙を原点より, 1.5cm 間隔で切断し, その放射能を測定した結果, 睪丸 (注射後6時間の bound) は原点より 6.0~7.5cm で高値を示す pattern を呈した。副睪丸 (1時間後, 6時間後) においては, 7.5~

10.5cm で高値を示した。前立腺(6時間後)では、6.0~9.0cm で高値を呈した。精のう腺(1時間後)は、9.0~12.0cm で高値を呈したのに反し、24時間後は、21.0~22.5cm で高値を示す。幅広く、低い、pattern を呈したことから、精のう腺に於いては、1時間後と24時間で著しく変化していた。今後、これらの物質を同定すべく考えている。

43. 人精液の脂質について

第 II 報 燐脂質の構成

○高橋陽一・小林洋輔・岡田謙一郎(京都大泌)

人精液を正精子群、乏精子群、高度乏精子群、無精子群の4群に分類し、それぞれを精漿と細胞成分に遠心分離し脂質分析の対象とした。脂質の抽出は Folch 法で行い、中性脂質、燐脂質の各群の分離は TLC で行い、中性脂質の定量は Amenta 法で、燐脂質定量は P 定量によった。構成脂酸の分析は島津製 4APTF 型ガスクロを用い、FID により 15% DEGS on Shimalite カラムにより分析した。

1) 中性脂質および cholesterol の構成は精漿、細胞成分とも、cholesterol が70~90%を占め、次で Cholesterol ester (C-E) である。Monoglyceride が比較的多量存在する。

2) 燐脂質の構成は、精漿、細胞成分とも Phosphatidyl-choline (P-C) がもつとも多く次で Phosphatidyl-ethanolamine (P-E), Phosphatidyl-serine (P-S) である。精子数の少い程 P-E, Phosphatidyl-inositol の増加、P-C の減少が認められる。

3) 精漿の総脂酸構成では20:0, 22:0, 24:0 などの高級飽和酸, 22:6, 24:1 などの高級不飽和酸が多く存在し、他臓器には見られない特徴的脂酸構成をなしている。

4) 精漿の Phospholipids には24:1はなく、22:6が少ない。24:1は C-E に多く含まれることが推定された。

5) 細胞成分構成脂酸には22:6が多い。精子数の減少した群で減少するため、特に精子の特徴的構成脂酸と考えられた。

6) 精漿構成脂酸は各群でほとんど差異は認められなかった。

44. 精子不動化抗体と凝集抗体の異同について

磯島晋三・土屋邦男・田中千春・堀江史子
足立春雄(徳島大産婦)

原因不明不妊婦人の血中精子不動化抗体と凝集抗体は必ずしも一致せず、精子不動化抗体は不妊婦人血中に特異的に検出されたが、凝集抗体はむしろ妊婦の方に高率に見出された。そこで抗体によつて精子不動化と凝集を惹起するのに関係ある抗原はそれぞれ異なるものである可能性があると考え、この点を究明するためにモデル実験として多量の精子が容易に得られるウニを用いた。

ウニ精子をPotter-Elvehgeur homogenizer にてhomogenate とし、数回凍結融解をくり返し、さらにデオキシコール酸ソーダにて抽出して得た精子抗原をゲル内沈降反応で家兎抗ウニ精子血清と反応させてみると3本の沈降線が見られた。他方ウニ精子抽出液を Sephadex G-100 にて分画したところ、大きい2つの peak I, II に分け、先に流出してくる peak I においてゲル内沈降反応により、尿抽出液と融合する3本の沈降線と、それとは別に新しい1本の沈降線と計4本の沈降線が認められ、peak II との間には沈降線が認められなかった。この peak I をさらに DEAE Cellulose Column にて分画したところ、NaCl モル濃度の上昇と共に ABCD 4つのピークに分れ、ゲル内沈降反応によつて peak A, C と抗血清の間にそれぞれ融合する1本の沈降線を認めた。これらのうち peak D は少量しか得られなかったもので、peak A, B, C で家兎抗ウニ精子血清を吸収したところ、凝集抗体は peak A, C どちらによつても完全に吸収され、peak B では全然吸収されなかった。これは peak A, C 両分画中に凝集抗体に対する抗原が含まれており、両抗原基は同じものであると考えられる。精子不動化抗体に関してもやはり peak B では吸収されなかったが、peak A, C にて吸収される傾向を示したので、現在の処、ウニ抗精子抗体に関しては、両抗体の分離は認められなかった。

45. ホルスタイン種雄牛における精子奇形の出現数の正常範囲

石川 恒・千葉敏郎(北大獣)

臨床上異常を示さず、人工授精に使用するため定期的に採精していたホルスタイン種雄牛 135頭の精液の塗抹標本を Williams 染色し、精子1000コを数え、Lagerlöf にしたがって奇形を分類して精子奇形の出現数の正常範囲を推定した。奇形については、頭部奇形のうち梨子状、狭長、基部狭、矮少およびその他の5分類とした。その他には巨大頭部、重複頭部、未完成精子、中片部異常、尾部旋回、尾部欠損などを含めた。

梨子状、基部狭、矮小の出現数はポリア型分布と、狭長、その他の出現数はポアソン型分布と認められた。こ

これらの奇形について母平均の信頼限界, 出現数の棄却限界の上限をそれぞれ信頼度95%で求めた結果は次に示す通りである.

	平均	出現数の上限
梨子状	7 ~ 8	29
狭 長	12 ~ 16	25
基部狭	11 ~ 15	47
矮 小	1 ~ 2	7
その他	7 ~ 12	32
奇形率	5.6 ~ 6.8	13.3

4 種の頭部奇形出現数相互の相関係数を求めた結果, 梨子状・狭長・基部狭相互間には有意 (危険率1%以下) と認められた.

46. 両側精管欠損症の1例ならびに本症教室経験例の臨床的観察

松 浦 一・神田 静人 (金沢大泌)

症例は36歳で, 11年にわたる不妊を主訴として来科した. 幼少時に流行性耳下腺炎に罹患したが陰嚢内容の腫脹を認めなかった. 陰嚢部触診所見では, 左側は睾丸がやや小さく, 副睾丸, 精管は触れず, 右側は睾丸, 副睾丸ともに正常であるが, 精管は触れない. 精液所見は量0.3ml, 鏡検上精子は全く認められなかった. 尿中17-KS, 17-OHCS, ギナドトロピンは正常, 排泄性腎盂撮

影, 膀胱尿道撮影にて尿路の異常は認められなかった. 手術により陰嚢内に右側にはきわめて細い索状物を認めるのみで, 左側は副睾丸尾部が盲端に終り, 精管は完全に欠如していた. 睾丸の組織像は右は正常な造精機能を示し, 左側の造精機能は軽度障害されていた.

当教室開設以来の男子不妊症患者は 526名で, うち無精子症患者は 228名, 両側精管欠損症は6例で, 男子不妊症患者の1.1%にあたり, 無精子症患者の2.6%にあたる. 6例をまとめると, 年齢はともに30代, 不妊期間は, 最短6年, 最長11年である. 陰嚢部触診所見では, 精管に触れないもの1例, 索状物として触れるもの2例, 不明3例である. 副睾丸は尾部不明1例, 尾部および体部不明1例, 左側が触れないもの1例である. 精液所見では, 量は少なく, 精子は全く認められなかった. 尿中17-KS, 17-OHCS, ギナドトロピンでは1例に17-KSの低値を認めた. X線検査による尿路の奇形は認められなかった. 手術所見では, 精管が両側共に欠如していたもの3例, 1側は欠如他側は索状物であったもの2例, 1側は欠如他側は太さ不均等で盲端に終っていたもの1例である. 睾丸は1例がやや小さく, 造精機能は1例に両側, 1例に左側が軽度障害されていた. 副睾丸は1例に尾部欠如, 2例に体部および尾部欠如, 1例に發育不全が認められた.

第 VI 群 人工授精・保存精液・免疫

47. ヒト精液中の血漿蛋白質の定性ならびに定量的観察

原 信二・陰山 正・石神襄次 (神戸大泌)

実験目的: 男性の中には自己免疫機序に起因すると考えられる症例が, また女性不妊の原因の1つとして精液の免疫によるものがあると考えられる.

先に大谷は精液中の γ -globulin および抗原物質について定性的に検索し, ヒト精液中には IgG, IgM は存在するが, IgA は認められないと報告している.

私達は男性において存在するであろうと推測される自己免疫による不妊を検索する目的で精液性抗体の定性ならびに定量的観察を行った.

実験方法: IgG, IgA, IgM の定性は Ouchterlony 試験, 免疫電気泳動法で, 定量は Fahey の Radial Infusion Method によって行った.

実験結果: 精液中の IgG はほぼ15~30mg/dl 測定することが出来, また定性時にも明らかに沈降線が認めら

れた. IgA もほぼ10~20mg/dl 測定することが出来たが症例によっては全く証明されないものがありその値は不定であった.

IgM は全症例に定量することが出来なかった. また定性的にも確認することができなかった.

48. 不妊ならびに不育症に関する免疫学的研究 mixed wife-husband leucocyte culture について

八神喜昭・伊藤祐正・鈴森 薫・渡辺紘一
(名古屋市大産婦)

妊娠を子宮内に於ける Natural homograft と考えたとき, 胎児のもつ paternal genetic antigenicity が働いて, 母体内で抗原抗体反応が起ることは当然考えられ, 広い意味での流産, または不妊の原因の一つと見做すことも可能ではないかと思われる. そこでわれわれは, このような考えのもとに, 夫婦間の tissue typing の一つの方法として, mixed-leucocyte culture を行い

夫婦間の組織適合性の検討を試みた。対象は正常産のみを 1～2 回経験した健康な夫婦を control とし、連続 2 回以上流産を経験したもので、性器に器質的な異常のないものを流産群とし、また 2 年以上不妊のもので、女性側因子を認めないものを不妊症群とした。実験方法は、夫婦の静脈血中の leucocyte 数をそれぞれ一定にし、medium TC 199 と共に 37°C で 7 日間培養したのち塗抹標本を作り methylgreenpyronin で染色し、1000 個の細胞を観察し、その transformed cell の割合をみた。control group に於ける transformed cell は平均 16.7% であつたが、流産群では、平均 26.1% と明らかに transformation の多い傾向を認めた。また、不妊症群では、個々のばらつきが大きく総括的な結論は出し得なかつた。なおこの transform した cell の origin を知るため、この transformed cell の sex chromosome complement を検索し、その female-male の ratio をみたが transformation の値の高い couple では、高い ratio がみられた。

質問 己 斐 秀 豊 (慶大産婦)

1) 習慣性流産に於いて、回数が増える毎に Transformation の値が変化して来るかどうか。

2) この検査を臨床上使用するさい、反復性があるかどうか。

質問 小 森 昭 (札幌通信産婦)

妊娠中毒症も一種の拒絶反応の現われと考えられるがこれに関する見解は？

解答 渡 辺 絃 一 (名市大産婦)

1) 文獻的には、回数が増すにしたがい transformation を増すという研究もあるが、われわれのところでは差はそれほど認めなかつた。

2) 妊娠に対する時期による差は現在検索中である。

3) 妊娠中毒症を免疫反応の一つと見る考え方は種々報告されているが、われわれのところでは現在まだ未検討である。

49. 非繁殖季節に採取した馬凍結精子の利用性について

西川義正 (京大農)・〇四之宮重穂・西尾 登
徳富義喜 (釧路主畜連)・石川 恒 (北大獣)

ストロー法による馬精子の凍結能についてはこれまで第 6 回国際家畜繁殖学会、第 2 回世界家畜生産会議や凍結精液研究会などで報告してきたところである。すなわち凍結精子の生存性に関係ありと考えられる稀釈剤の組成、グリセリン濃度とグリセリン平衡時間、温度の冷却速度などにつき種々検討され、精液容器をビニールスト

ローにしてきわめて高い生存性を示す凍結技術が確立された。そしてこの技術を用いて作製した春の繁殖季節中の精子による受胎試験成績も発表されてきた。もし秋冬のいわゆる馬の非繁殖季節の精液を凍結保存して、これを繁殖季節の種付に用いようとすれば、優良な種馬の利用効率を高める上からも、また繁殖季節中の日常業務を簡略にする上からもその効果がきわめて大きい。この実験では昭和 42 年 9 月から 43 年 3 月に至る間に採取して凍結保管した精子の生存性を調べ、さらに昭和 43 年の春期に発情馬に授精して受胎性を調べた。その結果精子の生存性は個体によつては春期に採取したものに比べ多少劣るものがあつたが、かなり高い生存性や良好な受胎成績を示し、秋冬期の精液を春期に充分利用しうる知見がえられた。

質問 飯 塚 理 八 (慶大産婦)

Male Origin の流産の可能性について、種馬の種類により、流産したと思われるものがあるかどうか？

質問 津 川 竜 三 (金沢大泌)

1) 保存器からとり出して注入する前に特別な検査特に受胎能力の強弱について調べておられるか。あるとすれば一番良い方法は何であるか。

2) 組織化学的な検索はしておられるか。

解答 四 之 宮 重 穂 (釧路主畜連)

1) 馬の一般的流産 (胎児の早期死亡を含む) は 10～15% で、雌雄間の関係による差は認められない。

2) 37°C の加温器上で活性 (運動性の高い) のよいものを良い精液と判定している。

ただ活性の低いものでも受胎性のないものがあるので今後追求したい。

3) 組織化学的及び生化学検査はしていない。

50. Single-Insemination による AID 施行成績の検討

飯塚理八・己斐秀豊・仁科進弘・〇小林俊文
齊藤 薫・大井美智江 (慶大産婦)

慶大産婦人科、家族計画相談所で 1948 年に非配偶者間人工受精 (AID) を開始して以来、すでに約 5000 例の妊娠成立をみておる。そのうち同一周期に一回のみの授精を行つたもの、いわゆる Single Insemination による妊娠成立例は BBT 上の推定排卵日と授精日との関連から、精子の女性生殖器内での授精能力保持期間の長短、授精日による妊娠経過の推移、在胎期間の分析等の貴重な研究資料といえる。以上の観点より Single Insemination による妊娠例を臨牀的に検討した。

1) 365 例について、BBT 低温最終日を o-day とし、妊娠成功数の分布を授精日別にみると -2 日より

o-day の間に 266例, 73%が含まれる。

2) Pegnosticon-plano test を連日測定し得た30例のうち, 全例の50%が受精日より27日目迄に陽性となった。またもつとも早く陽性になったものは21日目である。

3) 134例で受精日別流産の頻度をみると, BBT 上, -2日より o-day 迄の間には差は認めない。しかし, -3日以前および+2日以後受精の例は, 対象例数に比し, 流産例が多く, o-day を離れるにしたがい, 流産率が高くなる可能性を示唆している。

4) 受精日と, 新生児の性比との関連を 116例で検討した結果, 特に差は認めない。

5) 母体年齢別流産の頻度を 5歳階級別に検討した結果25歳以下 9.1%と低く, 26歳以上では14.3%, 17.6%, 13.3%で特に差はなかった。

6) 受精日の頸管粘液量は-2日より+1日迄は平均 0.3cc 前後で, 特に差はなく, また非受精周期の BBT Type を飯塚分類でみると, 黄体機能不全を思わせる比率は, 15.8%であった。

7) o-day を基点として分娩迄の日数を経産自然分娩のもので検討した結果, 平均男子 264 ± 5.9 日, 女子 266 ± 5.7 日であり, 分娩迄の日数と, 新生児生下時体重との間には相関はなかった。

質問

水 元 修 治 (札幌大産婦)

AID による妊娠成功後の流産例で BBT で黄体機能不全と判定したものにおける流産率は?

われわれは BBT 上黄体機能不全と判定し5クール以上 AID 不成功のものに Duphaston を投与して3例の妊娠に成功し, その後順調に経過している症例をみとめた。黄体機能不全患者の妊娠には黄体ホルモン療法を行なった方がよいと考える。

質問

白 井 将 文 (東北大泌)

1) Doner をえらぶ場合にそれと同じ血液型の人をえらぶのか?

2) 血液型の組み合わせにより妊娠率に差がみられるか?

質問

石 川 恒 (北大獣)

受精日の選定と可能な時間的授精限界は?

解答

小 林 俊 文 (慶大産婦)

1) 非受精周期に BBT 上黄体機能不全を思わせるものには受精後, 早期により gestagen 療法等を行なっている。そのためか, 特にそれらに流産が多いという結果は出ていない。

2) AID 施行夫婦の夫の血液型は Rh を含め事前に全例調べ, Doner の血液型と合せている。Doner の血型別による流産の比率の大小に関しては検討していない。

3) 受精日の決定は平常外来では BBT, Cervical mucus, J.L.P の3者により行っている。

第 VII 群 受精・着床

51. ハムスターの卵分割の過程における分化8細胞期の出現について

石 田 一 夫 (新潟大農)

哺乳動物の卵分割は前核が合体すると間もなく開始され, 2, 4, 8細胞期, 桑実胚, 胚の順に発生が進展する。桑実胚は動物の種類によって16個の細胞で構成されているものと32個またはそれ以上の細胞からなっているものがある。いずれにしても, 従来は Blastomere が Inner cell と Trophoblast とに分化するのは胚期とされていた。しかしながら, 今回, 演者がハムスターの卵子を位相差顕微鏡と染色標本によって観察した結果では, 排卵後70~76時間の8細胞期の卵子は4個のほぼ大きさの等しい円形の Inner cell と, それらを取りまく4個の扁平な Trophoblast に分化していることが判明した。したがって16細胞期の卵子(排卵後74~77時間)でも8個の Inner cell と同数の Trophoblast とが区別できた。未分化の8細胞期は排卵後71時間まで存在し, 胚は排卵後76時間から出現した。また, Inner cell の

塊と Trophoblast の間に生ずる腔は分化8細胞期においてすでに認められた。さらに, 位相差顕微鏡による観察から, 分化8細胞期が16細胞期に進むと小型化して扁平となり, 胚期(細胞数はそのまま)に再び大型化することが確認された。分化16細胞期の小型化は細胞同志の附着が堅固になったためと考えられ, 一方, 胚期の大型化は主として腔の拡張によることが観察された。

質問

林 基 之 (東邦大産婦)

8細胞期で Inner cell mass と Trophoblasts の間に既に腔があるとすれば, 何か分泌物があるのだろうか, またそれは Trophoblast から分泌されているのだろうか。

解答

石 田 一 夫 (新潟大農)

組織化学的にまだよくしらべていない。8細胞期の後期からプラスト細胞としての準備がみられる。

52. ヒトの卵胞内分割卵

林 基 之・岩城 章・森田互重・平川 舜
清水工経・野沢あき子 (東邦大産婦)

哺乳動物においても Parthenogenetic Cleavage が起

ることはよく知られているが、人卵に関する報告は比較的少ない。人卵では卵管卵の発見が困難なため、卵胞卵が研究対象となる。このさいの研究方法として卵巣の連続切片の検索が従来の方法であつたが、われわれは卵胞穿刺による回収卵の観察による卵胞内分割卵を得たので報告する。

1. 頻度は 253 卵中 5 個、約 2% である。
2. 卵内腔の大きさは約 130μ 、分割球の大きさは $100 \times 100 \sim 96 \times 65\mu$ 、透明帯の厚さは約 15μ である。
3. 顆粒膜細胞の付着が回収直後にかかわらずきわめて少ない。
4. 現在迄われわれの発見した分割卵は 2 分割卵まであり、数個に分れた卵も得られたが分割球の大きさの差が強いので分割卵からは除外した。
5. 極体の存在は明瞭には認められなかつた。

卵胞内のいわゆる Parthenogenetic Cleavage を起した卵を観察するさい、Polyovular-Follicle の各卵の Fusion によるものとの鑑別が必要であるとされているが、同一透明帯内分割球が見られる本症例の如きものでは問題とならない。従来の報告では閉鎖卵胞内に発見されるとされているが、Schettles は正常卵胞内にもみられると述べている。いずれにしろかかる卵巣内で、もしくは排卵後にさらに分割を進めるか否かが興味の持たれるところである。われわれの観察では顆粒膜細胞の付着が少ない点、およびきれいな分割球であつても短時間内に形態的变化を生ずる点よりみて、すでに変性しているか、まもなく変性に臨む段階にあるものでないかと考える。

追加 林 基 之 (東邦大産婦)

卵胞内における 2 細胞卵はどうしておこつたのでらうか。これは第 1 成熟分裂時の極体の大きいものかも知れず、また異常刺激によつて、分割がおこつたかも知れない。最後のスライドにおける数個の分割球から成る異常分割卵は将来腫瘍に発展するかも知れない。

追加 鈴木秋悦 (慶大産婦)

われわれもヒトを含めて卵胞卵の形態学的な研究を行っているが、ヒトの場合病的卵はまだ認めていない。卵胞内で、成熟分裂が行なわれるかというのが全卵胞を培養した場合は卵胞内卵は成熟しないことから卵胞内には成熟 (meiosis) の inhibitory factor があるものと思う。したがつて、卵胞内では正常に近い状態で分割過程がとられるとはなないように考える。

53. 体外培養法 (主として卵管臓器培養法) による Rat 受精卵の初期発生過程の研究

飯塚理八・○鈴木秋悦・今井敏郎・近藤慶明
(慶大産婦)

われわれは、特に受精現象を中心として Preimplantation 期における哺乳類卵の初期発生過程に関する研究を行なつてきており、第 13 回本学会総会で、その研究方法としての体外培養法、臓器培養法の応用を論じ、培養環境としての組織培養液、卵管分泌液の応用について報告した。

本学会では、特に、ラッテ卵管臓器培養法を応用したラッテ受精卵の初期発生過程についての実験成績について報告したい。ラッテ卵の体外培養についての報告は、文献上でもほとんど報告がない。しかしラッテの実験生物学上の重要性からも、もし、in vitro での培養法が確立されれば、多くの genetical に重要な研究が可能であると考えられる。われわれは、まず、卵管の臓器培養法を応用した。排卵後の受精卵を内在した卵管膨大部を摘出し、grid 上で培養、卵の分割にもつとも有効な培養液の検索を行つた。その結果、Waymouth's MB 752/1, Earle Balanced Salt Solution, TC-199, Fischer Solution 等の培養液が有効であることを知つた。培養開始時期に未分割受精卵であつた卵は、培養卵管内で分割をすすめ、72 時間後で桑実期にまで至つた。さらに、卵管外に未分割受精卵をとり出し、家兎における実験方法と同様、各種培養液および卵管分泌液添加の液中での受精卵の分割過程について分析した。

質問 小林 隆 (東大産婦)

卵管内の液が妊卵におよぼす影響の問題は興味深い。その場合黄体期の液の方が卵胞期のそれよりも有効であるというような差異があるものかどうか

解答 鈴木秋悦 (慶大産婦)

動物によつては卵管環境の内分泌的 stage は考えなくともいいのではないかと思う。われわれがさるを用いた場合は培養液中のホルモン環境も考慮する必要があつたように思う。

54. 排卵—受精—着床過程と視床下部・大脳辺縁系の動態

飯塚 理八・牧野 恒久 (慶大産婦)

New Zealand 系成熟雌家兎を用い、自然交尾後、排卵—受精—着床に致るまでの期間の中樞神経系の活動水準の変化を観察することを試みた。

方法は上記成熟家兎の脳内、視床下部腹内側核、大脳辺縁系の扁桃核、海馬、前頭皮質、側頭皮質に慢性平行電極を挿入し、手術侵襲の去つた 4 週間以後に自然交尾させ、視床下部と大脳辺縁系の活動水準の変化を、電気生理学的現象の誘発閾値から判断した。これには視床下部では Sawyer-川上の E.E.G. afterreaction を、大

脳辺縁系では After-discharge を誘発し、誘発閾値の変化、これら2現象の誘発後の発作波の持続時間などから判定した。

結果は E.E.G. afterreaction よりみた視床下部腹内側核の動きは、交尾後、第1日目より第7日目まで連続して観察した結果、誘発閾値に僅かな変動のあるものの、全体的には変動の少ない結果を得た。またこの期間、海馬と扁桃核の after-discharge の誘発閾値、発作時間にも大きな変動を認めなかった。次に交尾後、第2日目と第7日目の家兎の安静、閉眼時の深部脳波の basic pattern を比較したが、前頭皮質では安静時の特色である spindle burst が出現し、扁桃核では大振幅波に小振幅速波が重なるなど、両者の時期に大きな違いを認めなかった。

55. F6066 の Rat 初期発生過程（受精・着床・胎仔发育）に及ぼす影響と抗エストロゲン作用に関する実験的研究

飯塚理八・鈴木秋悦・○今井敏郎・近藤慶明
牧野恒久（慶応大産婦）

Bis-(p-acetoxyphenyl)-cyclohexyliden methan(F6066)の排卵誘発効果については、われわれもしばしば、報告してきているが、Clomiphene citrate を含めて、これらの非ステロイド系合成剤を臨床的に応用した場合、投与中に排卵が誘発される例も少くなく、薬剤の受精から着床に至る初期発生過程への影響は、その後の胎児发育への影響とも関連して重要な問題となってくる。われわれは、ラットを用いて、排卵から受精、更に、卵管内における受精卵の分割、移動から着床、胎仔发育過程におよぼす F6066 の影響についての実験的検討をくわえた結果について報告したい。

研究方法としては次の3群に区分して実験を行った。
実験1) 交尾前2週間、0.1mg~0.75 mg/day/rat の F6066 を投与し、その後の交尾率、排卵率、受精、妊卵の卵管内移動、着床、胎仔への影響について検討した。
実験2) 交尾後に 膣内精子を確認後、受精後着床前期間に、実験1)同様に F6066 を投与、妊卵の分割過程、移動、着床、胎仔发育におよぼす影響について検討した。
実験3) 着床後に、前記同様 F6066 を投与、胎仔发育への影響について分析した。

さらに、生物学的作用としての F6066 の抗 Estrogen 作用について、家兎に脳内慢性電極を植えこんで電気生理学的閾値の変化から、脳内の活動水準を判定し、これを検討した知見について報告したい。

56. 性行動と妊娠、偽妊娠の発現について

広井正彦・上野 発・清家秀登・鈴木雅洲
(新潟大産婦)

自然の状態における妊娠、偽妊娠の発現はラットでは交尾に誘発されることが多い。この点を性行動を中心として以下に検討してみた。Wistar 系成熟雌雄ラットを用い、雌ラットは規則正しい周期を持ったもの、雄ラットは性的に活発なしかも妊娠させうるものを用いた。妊娠は交尾後10日目開腹により、偽妊娠は交尾後の Diestrus 4 日目に子宮角に外傷を加えて5日目に Decidua の存在有無で確認した。

1) Ejaculation の回数と妊娠率、偽妊娠率との関係は5回では妊娠率 100%、偽妊娠率は3回で82%と回数の多いほど高率を示し、前屈反応(Lordosis)と妊娠率、偽妊娠率との関係は1ないし20回で妊娠率は20%、30回以上となると急速に増加し、偽妊娠は30回迄は率の変化はあまりなく、40回前後になると発現率は良くなり、50回以上になると90%の発現率となつた。

2) Lordosis の回数は下垂体中の Prolactin 含有量の変化を交尾後第1日目、第2日目に亘って測定したところ、交尾後第1日目では回数の多い程 Prolactin 含有量が増加するが、40回と Control の差はあまりなく、1晩中交尾させると 130mU と著しく増加する。また第2日目では Prolactin の値は回数による差がなく、しかも Contorol 群よりかえって減少した。

3) 発情前期に Nembutal 5mg を腹腔内に注入して麻酔させ、覚醒後に交尾させると、70%は交尾はするが、妊娠率は20%であつた。

質問 牧野恒久（慶大産婦）

Rat の sex behaviour, pregnancy, pseudopregnancy などの一連の現象は季節という factor を考慮されて行われたものか。

私共の家兎の実験では3、4、5月頃は natural mating が多く受精卵の回収が比較的容易であるが、季節、とくに温度・気温によつてこの現象が大きく左右されるような印象を受ける。

解答 上野 発（新大産婦）

季節による性行動の変化がある。私達の教室では寒い時に実験したところ、あまり性行動は活発でない、今回のデータは、4月、5月の実験データである。

57. ラット着床に関する Estrogen の意義(第3報) —妊娠, 偽妊娠における Maximal Sensitivity と Ovariectomy との関連—

飯塚理八・己斐秀豊・李 明智・陳 敏耀
(慶応大産婦)

ラット着床に重要な役割をもつ Estrogen surge の時期と分泌パターンについて前回に引続いて, 今回は Estrogen の分泌源と思われる卵巣を摘出した実験について報告する. deciduoma 誘発過程については偽妊娠は cervix の puls 刺激により deciduoma inducing factor すなわち D.I.F. としては, pyrithiazine hydrachloride 20mg の腹腔内注入を用い, 8 日目に開腹して子宮角の deciduoma inducing score すなわち D.I.S. の算定および子宮角の重量測定を行った. 次いで偽妊娠における 4 日目の朝 9°00~10°00 を中心とした刺激の時間と D. I.S. の関係を示し, deciduoma 形成の程度の分類を示し, 実例と組織を示した. また卵巣摘出12時間前に外来性に投与した Estradiol の関与を観察した. 偽妊娠に於ける卵巣摘出の実験では deciduoma 誘発22時間前に卵巣摘出を行なったグループでは誘発は 0 で 3 日目の真夜中に卵巣摘出を行なったものでは大部分に deciduoma 形成が行なわれた. また D.I.S. 平均子宮重量からも卵巣摘出はほとんど deciduoma 形成に影響ないことが分った. また妊娠時も大体同様の結果が得られたが, D.I.S. と平均子宮重量は妊娠のは偽妊娠のに較べてやや劣り検討を要する. これらの実験により Estrogen 分泌が可成り狭い幅のピーク, time sensitivity をもつものと考えられる. また子宮内の RNA の P₃₂ のとり込みの偽妊娠の逐日的変化では 3 日目後半から 4 日目前半にかけてのピークと卵巣摘出とは一応の相関があると思われる. 今後さらに組織化学的手法で実験を詳細に行いたい.

58. Prolactin が過排卵処置マウスの妊娠, 着床 に及ぼす影響

佐久間勇次(日大農)・遠藤 克(日大医)

演者らはラット, マウスの過排卵と過剰妊娠に関する試験を続けているが, 過排卵処置した動物は, 妊娠率が低く, また正常子数を越える成績は得られていない.

そこで演者らは, マウスでもつとも有効な過排卵処置方法を基にして, PL に LTH 作用があるといわれることから, PL の併用投与が過排卵処置したマウスの妊娠, 着床にどのような影響を及ぼすかについて試験をおこなった.

供試マウスは, 自家繁殖した CF#1 系の 1 産の経産マウスを用い, マウスはアルミケージに 5 匹ずつ収容し, 餌と水を充分給与し 1 日の照明時間は 14 時間とした.

処置方法は, PMS 5IU を皮下注射し, 48 時間後に HCG を 5 IU 皮下注射して過排卵を誘起した後, 雄と交配させ, HCG 投与後 5 日目に PL を 1~30IU 皮下注射し, 交尾後第 19 日にエーテルで殺し, 妊・不妊, さらに着床数および生存胎児数を記録した. また, さらに同様に過排卵処置したマウスに, PL10IU を妊娠の第 1~9 日に投与し, 妊娠第 19 日に殺して妊・不妊, 着床数および生存胎児数を記録した.

PL を過排卵処置したマウスに 1~30IU 併用投与した試験区の成績は, 供試例数 80 例中 57 例 (71%) が妊娠し, 妊娠第 19 日における着床数は 3~32, 平均 16.1, 生存胎児数は 1~24, 平均 12.4 で生存率は 77% であった. とくに PL を 10IU 併用投与した区では, 妊娠率 80%, 生存胎児数 15.9 と高い成績が得られた. また PL を妊娠の第 1 日から第 9 日に投与した結果, 90 例中 67 例 (74%) が妊娠し, 妊娠第 19 日における着床数は 5~40, 平均 19.4, 生存胎児数は 3~26, 平均 15.0 であった.

以上のように, PL を過排卵処置したマウスの着床期に併用投与することによつて, 卵子の着床数および妊娠率を高めることが出来ること, 即ち PL が受精卵子の着床に有効に作用することを知った. また, 過排卵処置により分娩したマウスは, その後正常に発情・妊娠し, 正規分娩した.

なお Rat, Hamster, Rabbit 等についても試験を継続中である.

質問 小 林 隆(東大産婦)

1) 人工過排卵の妊娠成立率が低いことの理由はいろいろあると思うが, 一つは無理に排卵させられた卵の中には, 分割や着床能力に不適當のものがあることも考えられる. そのような場合 Prolactin と卵との結びつきをどう考えればよいか.

このような卵も Prolactin の黄体刺激によつて着床が可能と考えるべきなのか.

2) Progesterone の投与では妊娠率が改善されないとのことであるが, Prolactin が有効なのは, 黄体刺激によつて真の Progesterone と Estrogen のバランスやその他のホルモン背景が成立するからと理解したがそのように考えられているか.

3) 一方過排卵後の破裂卵胞が総て正常に黄体化するか否か一つの問題であると思うが, Prolactin 投与は黄体形成の数は質にも好影響を及ぼして妊娠率を高めるのであろうか.

解答 遠 藤 克 (日大医)

1) 過排卵処置により排卵された卵子はほとんど正常卵子であると報告されており、移植、培養等の部門で利用されていること、またわれわれは Rat で過排卵処置したものは排卵後卵巣の黄体化が不完全なこと、着床期の子宮の運動性が発情期と同様な運動性を示すことを報告したことから、妊娠率が低い原因は卵子側ではなく卵巣および子宮側に問題があると考え、以上のことから Prolactin と卵の結びつきは無いと思う。

2) Prolactin の投与によつて卵巣、子宮の着床状態が改善され、着床が可能になると考える。

3) Prolactin を投与したものでは肉眼的にはあるが、非常にきれいな黄体が認められることから、そのように考えている。

解答 佐 久 間 勇 次 (日大農)

1) Prolactin により着床率が向上するという点については妊娠、着床という2つの段階に全く区分して検討していく必要があると思う。

2) Superovalatin による卵の異常という問題が残っており、われわれも染色体異常を胚の level でみている。

質問 広 井 正 彦 (新潟大産婦)

- 1) 用いた prolactin の種類。
- 2) 雄と交配させて5日後に prolactin をうつした理由。
- 3) マウスでも prolactin は LTH 作用があると考えるか。

解答 遠 藤 克 (日大医)

1) 今回は帝国臓器製薬の製品を用いた。現在パークテビス社から取り寄せ、力価を検定中である。

2) Mouse の受精卵の着床が5~6日と報告されていることから5日目を選んだ。

3) Rat と同様 Prolactin は LTH 作用があると考え、

59. ヒト胎盤絨毛におけるホルモン代謝に関与する酵素の局在について

沢崎千秋・高木繁夫・山本禎一・吉田竹郎
津端捷夫・草野重信 (日大産婦)

胎盤における黄体ホルモン分泌に関しては、胎盤での Progesterone およびその前駆物質である Pregnenolone の存在、また Pregnenolone より Progesterone への積極的な転化生成が証明され、これらの機転が、胎盤 Syncytium 細胞層において営まれていることが推定されるが、私どもは、妊娠初期ヒト胎盤絨毛の細胞培養ならびに組織培養法を用い、これに酵素学的ならびに電顕学的

に考察を与えると共に、その培養液中の Progestational activity を Hooker-Forbes 反応により、また HCG に関しては免疫学的定量法および生物学的定量法を実施し、次の如き成績を得た。

すなわち、培養された細胞においても 3β Hydroxysteroid dehydrogenase 活性が認められるとともに、培養液中の Progestational activity もまた認められ、培養という特殊環境においてなおステロイドホルモン代謝が行なわれていることが明らかであり、さらに 3β Hydroxysteroid dehydrogenase 活性は ER、特に Lysosom に関連が求められる。さらに HCG の産生も証明され、このものが 3β Hydroxysteroid dehydrogenase 活性と何らかの関連を有するものと推察された。

質問 野 嶽 幸 雄 (慶応大産婦)

胎盤の培養で妊娠週数別、初期、末期との間に酵素活性について検討されたか。

解答 津 端 捷 夫 (日大産婦)

妊娠初期のものについてのみの検討しており、末期胎盤の培養は行っていない。

60. 妊娠初期の子宮レ線像—第1報—

大久保文雄・池内正光・森定 優・箕輪博康
(平塚市民病院産婦)

平素子宮卵管の形態検査の目的で臨床上子宮卵管造影術が用いられているが、ヒト妊娠子宮の着床部位を検索する目的で子宮卵管造影、内視鏡検査、血管造影を行つて現在検討を加えている。

従来の子宮卵管造影法の画一的な手技、撮影の欠点をさけるため、着床部レ線像の微細を検討すべく妊娠子宮の Cine Hysterosalpingographie を行ない、造影剤の注入開始よりテレビで連続的にレ線像の観察を行ないながら正面側面より検討を加えている。

優生保護法の適用により子宮内容除去術を受ける前に妊娠6週より妊娠14週までの患者をこの Cine Hysterosalpingographie、内視鏡により検討した結果妊娠7~8週の子宮卵管造影では一般に造影剤を3ml 注入すると陰影欠損部は内子宮口より着床部下縁に到り、5ml で子宮底部にまで達し、10ml で充満して一部卵管を通過して腹腔に流出する。

妊娠11週以上になると子宮レ線像のみで着床部位を証明することは困難であり子宮の前壁、後壁に着床したものの区別は子宮卵管造影の正面像のみで一応可能である事がわかつた。

着床部位の証明には陰影欠損部縁の微細像を検討する必要があるこの点で70% Endografin は有利である。ま

た造影剤を 5 ml 注入後, CO₂ または 空気を 3 ~ 4 ml 追加してレ線撮影すると比較的判別しやすい写真となる。

レ線像のみで着床部位を証明出来たのは妊娠 10 週までの症例であり, 着床部位が前壁のもの 2 例, 後壁中央のもの 3 例, 後壁右側のもの 2 例, 後壁左側のものは 3 例であった。

質問 小 林 隆 (東大)

初期胎児のレ線の影響が気になるが, 症例は人工流産前の妊娠例か。

解答 大 久 保 文 雄 (平塚市民病院)

優生保護法の適用を受けて, 子宮内容除去術を施行する前に検査したものである。

第 VIII・IX 群 卵管・子宮

61. 卵管子宮吻合術の新法

林 基 之・○飯花 明佳 (東邦大産婦)

従来の卵管子宮吻合術は通常卵管間質部を含む子宮角部をくさび状に切除しここに卵管を挿入固定する方法が行なわれているが, 卵管峡部閉塞例においても卵管間質部内腔は開存している例のすくなくないことから, われわれは卵管間質部を切除せず, 子宮壁を切開して卵管子宮口部を直視下に認め, 眼科用涙のうゾンデとポリエチレン管を用いる方法を行なった。すなわち卵管間質部の上方約 2 ~ 3 mm の部位で卵管と平行に子宮壁を切開し, さらにこれと直角の切開を加えることにより卵管間質部を指先に硬い索状の抵抗として触知し, 卵管子宮口部を直視下に認める。涙のうゾンデを卵管子宮口から挿入し指先の誘導のもとに間質部内腔を通し腹腔内にその先端を出す。一方吻合すべき開存部卵管にはこのゾンデを密に挿入し得る内腔を有するポリエチレン管を通して置き, さきに腹腔内に出したゾンデの先端をポリエチレン管内に押し込んでけん引することによりポリエチレン管を子宮内へ誘導し更に頸管をへて腔内へ引き出す。その後子宮壁切開創は腸線による二層縫合, 吻合部は一層の結節縫合を行なって吻合固定し, 2 ~ 3 週間後にポリエチレン管を抜去した直ちに薬剤通水を開始し吻合部の閉塞を予防する。

以上卵管間質部を保存する卵管子宮吻合術の一新法につき報告したが, なお実施例数もすくなく術後成績を検討するには到っていない。

内腔の広さがかなり異なる卵管間質部と膨大部を吻合した場合に卵の輸送が円滑におこなわれ得るか否か, 子宮壁切開部の瘢痕化, ポリエチレン管による刺戟のためにかえって細い間質部内腔の閉塞が起り易くならないか, また技術的に卵管子宮口を常に確認し得るか否か, というような問題が残されているので今後更に検討を続けたい。

質問

深 崎 千 秋 (日大産婦)

吻合部がたとえ疎通しても, 受精, 受精卵の輸送等の機能からみると, その部の卵管側と子宮側の機能連絡の円滑性という点からみると, 大きな断層があることが考えられる。

吻合手術と同時にこれを克服する処置を論ずることが臨床家の責任と思う。

質問 久 保 洋 (群大産婦)

- 1) ポリエチレン管の
 - a) 腹腔端の固定はどうしているか?
 - b) 抜去時期について
 - c) 長期挿入時のポリエチレン管の卵管粘膜に対する影響について
- 2) 術後の
 - a) 通水, 通気の開始の時期について
 - b) 通水に用いる薬剤は?
- 3) 卵管移植術時の出血対策について

解答 林 基 之 (東邦大産婦)

卵管移植術という用語は不適當であつて, 卵管—子宮吻合術というべきである。本法に対しシュロッカーは子宮間質部を残すのがよいといっているが, この部の管腔にポリエチレン管を入れることはなかなかむずかしい。よつてこの部に涙囊消息子を用いて容易にポリエチレン管を入れ得るようにした。

解答 館 花 明 佳 (東邦大産婦)

- 1) 腹腔端をカットグッドでかくとめる。
- 2) 異物であるので, 長く留置せず, 2 ~ 3 週を限度に抜去する。
- 3) 通水を早く開始する。
- 4) 局所の出血はカットグットなどで止血する。子宮動脈をゴムで圧迫して出血を少なくする。

追加 藤 森 速 水 (大阪市大産婦)

以前から卵管性不妊症に対しては卵管の形成手術を行うよりも, 他人の子宮, 卵管卵巣をそのまま移植する方法を考えていた。これはまだ実行に移していないが血管吻合術に重点を置けば, 危険なしに行い得る方法で妊娠

可能性を獲得するのに有効な方法と信じている。

62. 我が教室における卵管形成術とその意義

林 徹・鈴木清明・森永好文・長谷川幸生
夏目 操 (岐阜大産婦)

原・続発性不妊それぞれ20・13例について述べた。不妊の原因としては、性器結核・腹膜炎・肺結核等結核によるもの10, 人工中絶術後5, 付属器炎4, 不妊術後4, 虫垂炎手術後2, 外妊術後2, その他の開腹術後1, 不明5である。術式は、開口術27 (剝離術・有窓術・翻転術等を case by case に併用), 端々吻合術3 および卵管移植術3 であった。

術後の follow up で、21例中12例に卵管の再通過が認められた (12例は追跡調査不能)。吻合術3例中3例, 移植術3例中2例で卵管再通過に成功したのに反し、開口術では15例中7例に留った。この差異は、術式の優劣によるというより、むしろ開腹当時卵管が蒙っていた Damage の差によるものと解される。

術後卵管の通過性を回復した症例で挙児効果をみると、開口術7例中1例 (他に外妊が1例) であるのに対し、吻合術3例中1例, 移植術2例中2例が生児を得ている。後2者の不妊原因が不妊術後等であるに対し前者のほとんどが強い炎症の結果であることから、受精の成立しない妊卵の輸送に際して単に卵管の通過性のみでなく、卵管の器質的变化やそれに伴う機能低下も挙児効果を左右する要因となることがうかがわれる。

個々の症例からは3例を紹介した。(1) 23歳時不妊術→33歳時両側卵管吻合術→34歳時分娩。(2) 26歳時原発性不妊で両側卵管開口術、術前検査では Check されなかったのに結核性腹膜炎兼卵管結核で癒着著しく挙児は絶望の一術後ストマイ5g注射したところで来院せず→4年および5年後に2児分娩。本例は不妊の原因が結核である場合むしろ保存的療法が常識化している現時点で興味深い。(3) 23歳時人工中絶→29歳時両側卵管移植術を行ない左側通過→33歳時分娩→36歳時左側卵管妊娠手術、不通過だった右側卵管は萎縮著明。本例は右側卵管移植に際して、血管の取り扱いに技術的な問題があったために萎縮を来したものと推定される。

質問 久 保 洋 (群大産婦)

卵管移植術が、卵管開口術よりも妊娠率がよい理由は?

解答 林 徹 (岐阜大産婦)

1) ポリエチレンチューブの卵管 (特に間質部) 内への挿入は容易でないで、林教授の発表された方法を追試してみたいと思う。

2) ポリエチレンチューブを長期間に互つて留置する理由の一つが、術後早期の妊娠を避ける目的であるとしたら反対したい。なるべく早く妊娠の機会を作った方がよいと思う。

3) 開口術では卵管の変化がつよく、再癒着が起りやすいと考える。

63. 卵管不妊、特に炎症との関係について (第1報)

○高野 昇・川島 裕・武田 敏・宇田川敬二
満野博章・矢島清司 (千葉大婦)

最近の不妊症患者 318例の HSG 像を分類すると、ほぼ正常と考えられたもの44.7%で、65.3%に何らかの異常を認め明らかに卵管に異常を認めたのは157例49.4%であり、性器結核像を示したものは21.3%であった。また昭和29年から33年迄の調査と比較すると結核症の既往歴をもつものは15.2%から3.1%と激減してはいるがその疎通性は両群とも圧倒的に悪く60~80%であり、その他の炎症の既往歴をもつものも、その例数は減り、その疎通性は改善されてはいるが、やはり不妊に炎症が重大な要因をなしている。

そこでわれわれは実験的に牛型 TB 菌、黄色ブドウ状球菌、大腸菌の3種を家兎に局所注射、静脈注射、腹腔注射し、その卵管におこる変化を組織化学的に観察し、臨床例の卵管閉塞部位も同様に組織化学的検索を行い、菌による卵管の環境の変化、炎症像を比較観察した。その結果形態学的には3種の菌とも卵管上皮およびその間質に炎症像を示し、粘膜上皮の皺襞の肥厚、破壊、癒着を生じ、卵管腔の狭小化、閉塞を招来するが、TB 菌の場合は粘膜上皮下間質に類上皮細胞リンパ球、プラズマ細胞などによる結節性増殖が著しく、そのために上皮細胞の配列は乱れ、線毛細胞の変形が著しかった。球菌の場合は間質にリンパ球など細胞浸潤が著明で、そのために間質は肥大し、上皮細胞の炎症性変化は結核菌のそれより mild の印象をうけ、線毛細胞の変形は、中等度であった。大腸菌の場合は以上2種の場合にほぼ準じてはいたが、いささかその印象をことにし、粘膜上皮の破壊が目立ち、その炎症が急速かつ激しい印象をいだかせた。さらに各種遊走細胞を鑑別するために組織化学的染色を行い、各菌による遊走細胞の出現を検討してみた。以上の実験結果とヒト卵管閉塞部位に於ける変化とを比較しある程度類推出来そうであったが、結論的なことはいい得なかった。さらに今後検討する予定である。

64. 子宮卵管造影法施行例の統計的観察、特に子宮腔癒着症の検討

小島 秋・西川 潔・○大田尚司・星本幸男
森田勝己（大阪医大産婦）

子宮腔癒着症については、1894年 Fritsgh が post partum metrorrhagia にて curettage した結果、子宮腔全体の癒着を来した症例を初めて公表して以来、1948年 Hald が X線学的に最初に証明し、同年 Asherman が syndrom として、臨床的に重要である事を報告した。

今回、吾が教室において、1964年より1968年迄の、5年間の子宮卵管造影法施行例 819例について、統計的観察を行い、特に子宮腔癒着症に詳細なる検討を加えた。

過去5年間に当科不妊外来を受診せる患者1632名中、819例約50%に子宮卵管造影法を施行し、この内28例、3.4%に子宮腔癒着症を認めた。

子宮腔癒着症を、原発性、続発性不妊に分けると、続発性不妊が20/28、71.4%を占め、また、癒着部位についてみると、体部がもつとも多く16/28、57.2%に認められ、次いで頸管部一体部であり、頸管部が最も少なかった。

子宮卵管造影法施行例の卵管疎通性と子宮腔癒着症のそれとの関係を見ると、両側卵管疎通性を有する場合がもつとも少なく、11/581、1.9%であり、1側卵管疎通性を有する場合4/130、3.1%、両側卵管閉塞の場合13/108、12.0%と卵管疎通障害の多いものほど、癒着症の頻度の多いことが分かった。

月経血量と癒着症との関係についてみると、月経血量に変化を認めたもの15/28、53.6%であり、この内、頸管部癒着症の3例は、全例無月経であり、他は Hypomenonhea であった。

既往症と癒着症との間係をみると、結核に罹患せるものが7/28、25.0%に認められたことは注目すべきことである。

癒着症の子宮内膜組織学的所見についてみると、子宮内膜炎が14/28、50.0%、内膜炎に fibrosis を伴うもの1/28、3.6%、結核性内膜炎3/28、10.7%であり、頸管部癒着症の全例は、頸管炎の所見を示した。

続発性不妊の最終妊娠の種類についてみると、流産後が全体の75.0%を占めることがわかった。すなわち、子宮腔内そう作が重大なる原因因子であることが理解された。

65. 子宮形態と妊娠成立との関係

飯塚理八・池内正光・大井美智江・斎藤 薫
所 博史（慶大産婦）

過去5年間の慶応病院の婦人科外来患者は約30%が不妊症でその内約1/3に子宮卵管造影描写式卵管通気検査にて卵管異常を認めている。今回われわれは子宮形態と妊娠成立との関係を検討した。まず、昭和39年1月より昭和43年12月末迄の1万例の子宮卵管造影から子宮形態異常を認めた例を抜き、これらの内卵管に疎通性が認められ、排卵も BBT で確認し、男性側に異常のあるものを除外し、検討を行った。

これら 585例に対し Followup を行い結果確認せるものは 213例で、その内、105例に妊娠が認められた。われわれは子宮卵管造影より子宮形態異常を5群に分類し検討した。

① 辺縁不整群はその約半数で52.4%、② 子宮奇型群と ③ 陰影欠損群は15.9%、14.5%とほぼ同率で ④ 頸管無力症と ⑤ 内腔癒着は 8.9%、8.2%と低率に認められた。これらの検討の結果頸管無力症が高率であることは無論であるが辺縁不整についてもかなりの妊娠が認められた。陰影欠損群と内腔癒着群では低率であった。しかし、流産率に関しては内腔癒着群と辺縁不整群で高率に認められた。一方双角子宮および、重複子宮等の子宮奇形群では流産率は予期したほど高くなかった。X線上よりみて子宮性不妊因子を検索した場合、子宮の位置異常に関してはその相関を認め得ないが特に粗大不整群および、陰影欠損群で妊娠成立をみない症例が高率であることが特徴的である。

以上今回われわれは男性不妊因子、ホルモン因子、routine の内膜検査、卵管疎通性に異常のあるものを除外し、妊娠成立非成立群に分け、子宮形態を子宮卵管造影より検討したが、妊娠成立群のX線上の異常所見は人工妊娠中絶、自然流産後の内容除去術等の子宮内操作後の内腔癒着、辺縁粗大不整と深い関係があり、これらの所見は妊卵の着床に関し、何らかの障害となつている事が推測される。

質問 小林 隆（東大産婦）

妊卵の顕微鏡的な存在と子宮形態という肉眼的なオーダーとの相関関係を求めることは常識的には困難である。

これは子宮外妊娠が起りうることから理解されよう。一方また筋腫の核出術後に妊娠が成立しやすくなる日常の経験から子宮形態の意義は否定出来ない。この二つの現象の矛盾、両対象の大きさのデメンジョンオーダーの著しい相違を演者はどのように調和させようとして

いるのかを伺いたい。

解答 池内正光 (慶大産婦)

子宮筋腫核出術後の妊娠はホルモン分泌状態に変化が起るかと思われる。今回は子宮形態異常が内膜のものか子宮の基質的なものかを分類するために統計上より形態分類した。

66. いわゆる子宮内膜症に対する Dydrogesteron 療法の検討 (特に妊孕性との関連について)

田村昭蔵・山口光哉・鈴木健治・川原敏夫
佐藤善之・大西武夫 (慶大産婦)

子宮内膜症が不妊を伴うことはすでに多くの報告がある。われわれは昭和41年9月以来、本症を特殊外来制のもとに管理、治療を行って来たが今回 6-dehydro-retroprogesterone (Dydrogesterone) による治療を行い以下の成績を得た。

- 1) 対象は41年9月より43年9月までに Clinically suspected endometriosis と診断された 226例である。
- 2) 主訴の内訳は第1, 第2主訴も含め月経痛がもつとも頻度高く85.3%, 以下挙児希望40.2%下腹痛13.3%腰痛13.3%不正性器出血13.3%過多月経などの順で、性交痛は 4.9%と寡なかつた。
- 3) 月経痛は4段階に分類し、蔓延度と、Beecham の分類 (1966) を使用した。

4) 投与法は1日量10~20mg (時に40mg) を 1) 月経終了より次回月経来まで、2) 連続投与、3) 高温期投与、の3方法を用いた。

5) 月経痛に対する効果は2段階以上好転したものを有効とし3周期以上投与した 167例中 117例 (70%) に有効であつた。

6) 蔓延度からみた自觉症状の改善はI度60% (100%) II度55% (87%) III度73% (44%) IV度38% (13%) と軽症に改善例が多い。また他覚的所見の改善は33%に認めた。〔 () 内はやや改善を含んだ%〕

7) 挙児希望91例中、卵管疎通検査を実施し得た 68例についみると、子宮卵管造影にて良好63%, 不良 (PTA, PFA) 26%, 閉鎖10%であつた。描写式通気法は、良好例中正常15例、攣縮8例、癒着13例、混合型7例で不良群、正常2, 攣縮3, 癒着5, 混合6, 狭窄2例であつた。子宮内膜症においては卵管の疎通性はかなり維持されいいることが知られた。

8) 挙児希望91例中妊娠例は29例 (32%) で2年以上不妊群は17例、19%であつた。

9) 副作用は 226例中23例10.2%, 投与周期全 840周期中26周期 3.2%で他の経口黄体ホルモン投与に比し少い。

10) H³-dydrogesterone 投与による血中、ならびに尿中時間的推移と組織分布を測定した。

第 XIII 群 検査法・測定法

67. 光導電素子による卵管運動の新しい記録法 —その In vivo への応用—

高橋亨平・古川宣二・木村 博 (福島医大産婦)

われわれは昨年の本学会 (不妊会誌14巻2号) において、photoconductive cell. polarizing filter および双眼拡大鏡を使用した卵管運動の新しい記録装置を考案作成し報告した。

しかしながら、その方法は in vitro のものであり、剔出卵管を使用したもので、より生体卵管運動に近い data を得るためには in vivo によらなければならないということから、われわれはさらにこの装置に改良を加え、簡素、小型化し、直径16mm, 厚さ8mm で2枚から成る円盤状の trance ducer を作成し、5羽の家兎を用い、nembuthal 麻酔のもとに開腹した後、上記装置を設置したところ、律動的な曲線が得られたので、その装置および、得られた曲線の一部の紹介すると共に、2、

3の薬剤による運動の変化、さらに子宮、腸管等の運動とも併せて比較してみた。

質問 清水 哲也 (北大産婦)

本装置を腹腔内にセットした場合、腹壁は閉鎖しないで開放したまま、長時間記録するとすれば局所温度下降による影響がかなりあるものと考えてるが、この点についての検討をなされたか。

質問 小林 隆 (東大産婦)

この新しい方法が IUD の奏効機序解明に、あるいは Mastroianni の学説の再検検に使えるか。

解答 高橋 亨平 (福医大産婦)

1) 開腹1時間の data を紹介したが、実際腹腔内に埋没しその後腹壁を閉じた記録ももちろん可能であり、そのことに関する若干の data は持ち合わせている。

2) 子宮運動に関してはさらに問題がある。子宮に厚さがあり、それが偏光効果におよぼす影響は大であると共に、子宮の両壁の運動を同時に記録していることにな

る。それには昨年の本学会に発表した in vitro 方法がよいのではないかと考える。

68. 排卵補助診断法としての腔壁光電脈波について

遠藤一行・清水哲也・松田正二（北大産婦）

最近 Anderson らが、ヒツジについて排卵期に子宮動脈血流量が増加することを報告しているが、演者らは子宮内膜と胎生学的にそのソースを同じくする腔粘膜の upper segment の血行動態を観察することによって、排卵診断が可能であるか否かを検討してみた。排卵の補助診断法としては、たとえば頸管粘液性状検査のように被検婦人に苦痛を与えない非観血的な方法が好ましく、またこのような方法を選択しなければ経日的な頻回に互る follow up は著しく困難になる。そこでこの目的のために今回、演者らはクスコ式腔鏡にランプとフォトトランジスターをつけ、これを心電計を利用した熱ペンレコーダーに接続した。この結果、排卵期性の変化としては、周期の中間期の脈波の振幅が増大し、また BBT が高温を示す時期には、この振幅増加の現象が消失することを知った。なお、かかる傾向は、25例、25週期中、17周期にみとめた。光電脈波波形についてもつとも問題になることは波形の再現性でこの点を検討するために同一婦人について日内変動を記録したが、排卵期高振幅は多少の動きはみとめられるが、それがパターンの変化に結びつくような大きな変動ではないことを知った。次に装着の仕方による波形変化についても腔鏡を一杯に開いて記録した場合、開大の程度をゆるめた場合などについて検討したが、基本的なパターン変化はなかつた。性ステロイドの影響については静注可能なプレマリン20mg 投与2時間後の記録では波形パターンに大きな変化があらわれることをみとめた。また閉経期婦人については、高振幅を示すものと、低振幅の二群をみとめた。さらに HMG 投与例では高振幅の程度がきわめて高度で、BBT 上昇後もその変化を持続することを知った。これらの点より、本検査法は排卵補助診断法として有用性が高いものであると考え報告した。

質問 松本清一（群馬大産婦）

- 1) 頸管粘液の変化と波形の変化点との関連はどうか。
- 2) 無月経や無排卵性周期の患者で測定した例があつたら、正常の場合とどう違うか
- 3) 卵胞期初期、黄体期などに estrogen を投与した場合にそれぞれどのような変化が起るか。

解答 清水哲也（北大産婦）

- 1) 頸管粘液性状変化と腔壁光電脈波との対比については、たとえば本検査法がより排卵の時期を的確に把握

できるか否かについては、さらに症例を加えて検討したい。ただ、排卵期に頸管粘液を吸引することが妊娠の成立を妨げはしないかといった懸念が次第に表明されつつある現在、本検査法の意義は少くないものと考える。

- 2) 無月経、無排卵性周期症の場合は排卵性周期にみられるような高振幅傾向はなく、不規則な波形パターンの連続であつた。

- 3) エストロゲン投与の波形変化におよぼす影響については、周期の中間期に高振幅波形が出現した時期に Conjugated Estrogen を静注して波形パターンの変化をみとめている。

質問 飯塚理八（慶大産婦）

着床あるいは初期妊娠におけるパターンは如何

解答 清水哲也（北大産婦）

腔壁光電脈波波形の妊娠性変化については当初、高振幅がその特徴的所見と考えたが、その後、例数を重ねるにつれて、かならずしも、このような傾向ばかりではなく、低振幅のものもみとめられ、あるいはこのような、高振幅ときには低振幅といった不定の波形変化は妊娠月数による相違ではないかといった類推も可能かと考えたが、例数をますにつれて、妊娠月数による経日的変化についても、いまだ一定の波形パターンといったものはえられていない。

69. 頸管粘液の物理学的性状と精子受容性一特にその簡易検査法の紹介

大杉和雄（福島医大産婦）

頸管粘液の物理学的性状を応用した卵巢機能検査法および排卵診断法は数多くあるが、私は新しく臨床的簡易検査法としてテスターに包含されてる抵抗計による相対的電気抵抗測定および描記式卵管通気装置を使用した粘稠度測定を実施し、一方従来の検査法と比較検討しながら精子受容性についても検討した。検体は当教室外来患者で正常性周期を示し、性器に器質的異常を認めない正常婦人48名および不妊を主訴とした患者270名を対象とした。i) 電気抵抗測定は頸管粘液約0.1mlを硝子板上で粘液塊に上げ電極間を正確に1cmに固定して検体に垂直に当て $R \times 1\text{ k}\Omega$ で、抵抗の変化を直流高感度記録計で時間的關係を検討した結果、1分間後の抵抗値(R)を読取り $1/R$ 逆オームを電気伝導度とした。ii) 粘稠度測定は採取粘液を直ちに赤血球算定用メランジュールの0.5目盛まで吸引しアトムM-10型卵管通気装置に連結し描記された曲線を Poiseuille の法則に基いて計算しエンドグラフィンのそれと対比して頸管粘液の粘稠度とした。iii) クロール値は Schales and Schales 法により

定量して、血算板法精子頸管粘液貫通試験を行い精子受容性について検討した。結果の要は下記の如くである。

i) 正常婦人頸管粘液の電気伝導度の周期的変化は排卵日をピークとした非対称的拋物線状を示し排卵直後の低下が著明である。ii) 正常婦人群排卵期粘液（硝子様透明）の電気伝導度は $1.5 \sim 10 \times 10^{-4}$ 逆オームで平均値は 1.2×10^{-4} 逆オームである。iii) 不透明排卵期粘液の電気伝導度は $4.5 \sim 1.6 \times 10^{-4}$ 逆オームで平均値は 2.35×10^{-4} 逆オームである。iv) 電気伝導層はクロール値と強い相関関係を示し不妊婦人頸管粘液は卵巣機能異常の程度により電解質の量的差異が推定される。

質問 小林 隆（東大産婦）

従来の CM の表現には客観的数学的なものが少なかったが、この方法によって客観化が推進されることは喜ばしい。しかし従来の性状と電気抵抗とのパラレリズムはどうか。

解答 大杉 和雄（福島医大産婦）

臨床的に実際応用しているが、頸管粘液の性状に関しては、肉眼的性状の変化はもちろん、さらに顕微鏡的な細胞成分の増加にも敏感に反応する。

70. 自律系機能から見た月経異常

佐藤 郁夫・松本 清一（群馬大産婦）

睡眠中の自律系活動に関する研究は Kleitman に始まり、その後 Juvet, Snyder 系によつて全貌が明らかになった。彼等は呼吸数、脈搏それに血圧を Indicator として、入眠すると覚醒時に比べて自律系機能が低下すること、更に入眠後最初の Para-Sleep で呼吸数と脈搏は増加するが血圧は低下することを明らかにした。今回私共は婦人科領域に於いて Hormone の変動と自律系との相関を解明すべく月経異常者の睡眠脳波と心電図を連続測定し、睡眠各相の心電図 RR 間隔の変化に注目し、その平均と分散について検討した。測定は正常月経周期婦人15例と31例の月経異常者でその内訳は続発無月経18例、原発無月経12例、無排卵性月経1例を対称とした。結果は次の通りである。

1) 正常月経周期婦人の場合 Spindle stage に比べ Para-Sleep で速脈を呈し正常 pattern を示した。また覚醒時 RR 間隔は Para-Sleep のそれと一致した。

2) 月経異常者

異常者では RR 間隔は3つの特長ある pattern を示した。

a) 第1の pattern では31例中8例に見られ Spindle Stage と Para-Sleep の RR 間隔は正常と全く逆転した pattern を示し、Para-Sleep で徐脈を呈した。さらに覚

醒時と Para-Sleep では一致しなかった。

b) 第2の pattern は31例中8例に見られ、Spindle Stage と Para-Sleep とが1箇所に集合し、さらに覚醒時と Para-Sleep とは一致しなかった。

c) 第3の pattern は31例中15例に見られ、Spindle Stage と Para-Sleep は正常 pattern を呈するが、覚醒時と Para-Sleep とは一致しなかった。

さらに私共は異常者の pattern と Hormone との相関について検討した所、両者にある程度の関連のあることが判明した。

質問 小林 隆（東大産婦）

パラ睡眠は中枢機能への新しいアプローチとなつているが、黄体期と卵胞期との相違の有無を承りたい。

質問 牧野 恒久（慶大産婦）

Paradoxical sleep は Sawyer, 川上らの実験の E.E.G., afterraction と非常に類似しているものとされているが、動物実験でこの現象と gonadotropin または sex steroid との相関をみた資料があるか、また activated sleep とは同一のものか。

解答 佐藤 郁夫（群馬大産婦）

1) 正常月経周期婦人では卵胞期、黄体期のいずれの時期に於いても Activated sleep と Spindle stage との RR 間隔の pattern には変化が見られない。ただ低温相と高温相との温度差によると思われる心拍数の変化を認める。

2) 動物実験は行っていない。Para-Sleep と Activated sleep を同じ意味に解釈している。

71. ステロイドホルモンに於ける酸素属元素の組

織化学（新法）と卵巣を主体とした内分泌学的検索

松田 禎夫（松田病院）・斎藤国雄（札幌医大）

田畑 時雄（滝川市立病院）

内分泌学の分野において、ホルモンの生化学的組織化学は進歩していない。われわれは元素周期率からみた各性ホルモンの呈色反応の体系を発表してきたが、たまたま酸素属元素の1% Ethylalcohol 溶液が次の方法でgestagen より corticoid にいたる一連の性ホルモンは暗紫色（陽性）に他は黄金色ないし緑色（陰性）に証明し、これにより副腎皮質、卵巣、肝臓、胎盤と特殊状態の腎臓に証明した。この組織化学的検索は性ホルモンの組織臓器におよぼす効果部位、活性部位に特に意義を見出しうる。そして特に卵巣所見および卵巣を標的とした内分泌系ならびに諸臓器の相互関係について発表する。染色方法、(1) 新鮮組織片を中性ホルマリン緩衝液で1

昼夜固定, (2) 凍結切片作成, (3) 1 昼夜水洗, (4) A 試薬 3 時間浸漬, (5) 水洗後 1% 塩化金液に 3 時間浸漬, (6) 水洗後グリセリン封入(直ちに検鏡)

根拠実験, 試験管内に上記各方法を各性ホルモンにつけて検討し, くわえて脾臓切片に各性ホルモンを注入し本染色法を施行し証明した. なお A 試薬は S, CuS, CuSO₄, H₂SeO₃, K₂TeO₄ であり, S, Se は松田, 齊藤により Te は松田, 田畑により始めて証明された. いずれも性ホルモンに対する新呈色組織化学方法である.

実験は白鼠の性周期所見, 性ホルモンとの関係を解明し, さらに家兎, 人卵巣について発表したい.

質問 小林 隆(東大産婦)

私は常々 Theca int. と Granulosa との黄体化における細胞レベルでの相違の有無に興味を持っているが, 今回の新しい染色法のこの問題への応用性はどうか.

解答 松田 禎夫(旭川松田病院)

酸素属元素による染色の実際とその試験管内反応による理論の裏付は一応一致するが, Theca int. より Granul. Zelle への移行呈色差については識別不能であり, ほぼ一様の暗紫色とその色の高度になるものであるが今後異常卵巣所見の追究により明確化したいと思う.

追加 小林 隆(東大産婦)

Electronics の導入による分析手段の新しい開発は著しいものがある. まず光導電素子による in vitro での卵管運動の記録を in vivo でも出来るよう小型化した.

今後のいろいろな臨床例の応用が期待される. 光電脈波計をクスコウの腔鏡の中に built in し, これによつて腔壁の光電脈波をとり, 排卵期の診断に利用出来ることを明らかにした.

頸管粘液の電気抵抗を測定し CM の従来の量的質的表現にさらに新しい data を加え, これと精子受容性との関係を見た. ついで月経異常を脳波の Paradoxical Sleeping の wave の面から分析した.

ステロイドの酸素属元素の組織化学的染色法を提案し, 卵巣の内分泌的分析を試みており今後の展開が期待される.

72. Radioisotope による卵管通過性検査法の検討

富永好之・井庭信幸・成田喜代司・鎌沢 泉
前田一雄(鳥取大産婦)

女性不妊の原因としての卵管因子の持つ意義は非常に大きい. したがってこれまでに卵管疎通性の検査法も数多く発表されてきた. 私たちは不妊外来を訪れる患者を対象として, routine の hysterosalpingography 後の検査ならびに治療法として, 副作用の少ない, 検査面に主体

をおいた radiotubation と治療面に主体をおいた TTFD (アリナミン) 添加 hydrotubation の卵管疎通性に対する診断能力について比較検討した.

実験方法: radiotubation, hydrotubation のいずれにおいても 200mmHg 以下の注入圧で 10~12ml/分と一定にした. 前者では注入開始よりシンチレーションカウンタで, 心臓前面での CPS を自動的に記録するとともに, 注入後より 5, 10, 20, 40 分毎に静脈血を採取し 1 ml 中の CPM を測定した. 後者では通水時に TTFD (アリナミン) 10mg を加えて注入し, 注入開始からアリナミン臭の発現するまでの時間を記録して HSG 所見と比較した.

実験成績

1. radiotubation: 両側通過 6 例, 片側通過 6 例, 両側閉鎖 5 例について検討した. 心臓前面での CPS の増加は, 注入開始後 4 分で通過群(片側も含む)と閉鎖群で明らかな差を示した. 血中 CPM では, 同様に注入後 5 分で上記と同じ結果が得られた. また通過群における 20~40 分の血中 CPM は, 両側通過と片側通過で明らかな差を示した.

2. TTFD 添加 hydrotubation: 両側通過 68 例のアリナミン臭発現時間は 63.8 ± 5.5 秒で, 片側通過 24 例のそれは 89.2 ± 15.4 秒であつた. また両側閉鎖 10 例中 9 例は 180 秒で陰性であつた. これらの成績は血中 CPM の成績と一致している.

以上 HSG 後の検査ならびに治療の目的で, できるだけ副作用の少ない radiotubation と TTFD 添加 hydrotubation を行ない比較検討したところ, 両法とも同様な通過性判定能力を持つものと思われた.

質問 大久保文雄(平塚市民病院)

1) 従来の子宮卵管造影法で子宮腔より直接静脈に造影剤が流入する脈管像の問題があるが卵管通過例との区別が出来るか?.

2) 注入圧 200mmHg とされる根拠について,

3) アイソトープ注入より血中に証明されるまでの時間はどの位か.

解答 宮永好之(鳥大産婦)

1) 200mmHg は注入圧の安全限界を示したもので, 注入時の圧は平均 100mmHg 以下であつた. この程度の注入圧では子宮内膜血管侵入による疎通性判定の誤差は考えられない.

2) RI とアリナミン添加通水とに時間的に差があることは RI (^{113m}In) とアリナミンの分子量のちがひにより腹膜面からの吸収速度が異なるのと, RI では血中の濃度がある一定以上にならないとシンチレーション検出器で感知出来ないためと考える.

追加 藤 森 速 水 (大阪市大)

私が10年以上前から Radiotubation を行っているその最大の理由はX線を用いる造影法に較べて、被曝線量が $1/10$ ないし $1/40$ である、殊に演者が最近開発された ^{99m}Tc 、 ^{113m}Tc を用いたことは一層被曝線量が少いわけで今後の一層の開発を希望する。

また演者は一側卵管閉鎖の診断は不正確であるといわれたが、私か ^{32}P や ^{24}Na で行なつた成績からは一側卵管通過の場合には丁度両側通過と両側閉鎖との中間の曲線を示したと思う。

73. 不妊症婦人の子宮内膜スミアについて

印 牧 義 孝 (沼津市カーネギー医院)

山 崎 正 道 (癌研附属病院細胞診室)

不妊症と子宮内膜グリコーゲン (以下グと略す) 量との関係は、きわめて重要で、内膜が分泌期に移行しても、そのグ量が少い場合には卵着床は不可能で、いわゆるグ減少症、不妊症および卵巣機能不全相互間には密接な関係があるとされている。

そこでわれわれは、子宮内膜吸引スミアのパパニコロー染色 Pas 染色を行い、Pas 染色スミアより内膜のグを検索し、次の如き成績を得た。増殖期50例中 Pas (-) 25例 (50%), (+) 19例 (38%), (++) 6例 12%, (++) 0であり、分泌期50例中 Pas (-) 8例 (16%), (+) 11例 (22%), (++) 13例 (26%), (++) 18例 (36%) であった。以上の結果から従来のパパニコロー染色でも内膜の増殖期か分泌期かの診断は可能であるが、内膜の Pas 染色スミアは、さらに内膜のグの状態も推定出来、不妊症、無月経、卵巣機能不全の診断治療に、臨床応用が可能であると思われ、今後さらに追求し度い。

質問 磯 野 光 志 (国立東京第2産婦)

内膜スミア採取法およびスミア標本作製に特別の考慮をされているか。

解答 印 牧 義 孝 (沼津)

吸引スミアの採取方法は癌研病院で体部癌診断に使用する吸引採取器を使用して出来るだけ頸管粘液が入らないように注意した。

74. ENDOMETRITOGAM と B. B. T とを併用した子宮体内膜機能、黄体機能の新しい検査法

五十嵐正雄・鈴木善雄・松本清一 (群大産婦)

Noyes, Hertig & Rock によつて確立された子宮体内膜日付け診断法は、本邦でもその優れた診断価値が追証されている。しかし検査法として routine に普及実施

されていない理由は主として鏡検所見から日付け診断する過程が困難なためと考えられる。五十嵐は ENDO-METRIOGRAM 子宮内膜日付け診断表を考案したが、これにより鏡検所見から自働的に日付け診断が可能となる。子宮体内膜機能を排卵後内膜不全指数と月経前内膜不全指数との2つの数字で表現され、B.B.Tの高温相面積指数 (Planimetric luteal index 五十嵐) を併用することによつて黄体機能と関連づけられる。

自験例 123例についての成績では、排卵後内膜不全指数と月経前内膜不全指数の比較により全体としては相関を認めるが、相関係数の低い値より相関をもたぬものが含まれており、両指数の黄体前期および後期後期の機能に差があるものがあると考えられた。

松本の B.B.T 型分類と月経前内膜不全指数はほぼ並行するが、単なる高温相日数とは並行しないことから面積指数が必要であり、面積指数と月経前内膜不全指数による分布を、それぞれの正規分布に基く基線により4区域にわけ、正常群、子宮内膜不全症群、黄体機能不全症群および体温異常群にわけられ鑑別診断が可能となつた。

卵胞成熟指数については他の指数と全く相関がなかつた。

75. 無排卵症の Culdoscopy 所見

関 光 倫・高柳博海・吉原暉文・白石真人

関 克 義 (千葉大産婦)

われわれはこの数年来各種無排卵患者に F6066, Clomid, PMS+HCG および HMG+HCG 等による排卵誘発法を試みその投与時の尿中 Hormone 動態を発表して来たが、これ等優秀な排卵誘発剤にても排卵せざる一群が存在し今後の問題として残されて居る。卵管疎通性および精液検査に異常を認めず、その上排卵誘発に反応するにも関わらず妊娠せざるものをも含めて19例に Culdoscopy を行つたので報告する。

まづ第1群は卵巣の種々なる程度に萎縮せる7例で、もちろん全例第2度無月経、内4例は原発無月経である。この7例中 HMG+HCG 療法を行つた5例全例排卵失敗、尿中 Hormone 定量せる3例中2例は Hyper-FSH で全例 Gonadotropin に対する反応の極度に悪い卵巣性無排卵と考えられる。

次いで第2群は第1群の如き卵巣の萎縮は見られずむしろ正常より大きく被膜が白く肥厚し Polycystic ovary を思わせるものや、ほとんど正常の外観を示す12例で内8例は何らかの方法で排卵し、排卵失敗に終つた4例も最終的に HMG+HCG 療法による排卵の可能性は否定

されて居ない。尿中 Hormone を定量した 8 例中 7 例は Normo-FSH で、Hyper-FSH は 1 例のみである。尿中 LH も 1 例のみ Hyper-LH で 3 例は Normo-LH、4 例は Hypo-LH である。

以上、Culdoscopy は無排卵症にとつて尿中 Hormone 定量と共に非常に有用な検査法である。

76. 子宮腔内に挿入された I.U.D の内視鏡に依る観察 (映画)

毛利 隆 彰 (神奈川県)

避妊の目的で子宮腔内に挿入されたポリエチレン製 I.U.D の状態を内視鏡で眺め且これを映画撮影した結果大体次の事がいえる。1) 満 3 年間子宮腔内に I.U.D を入れて置いても内膜下に沈んでいなかった。またあまり変色もしていない。2) I.U.D を挿入したまま妊娠した 4 例はいずれも I.U.D は子宮下部に存在して居り妊卵は子宮底近くに着床していた。いずれも挿入後数カ月以

内に妊娠している。3) 避妊効果の 良い 例はいずれも I.U.D は子宮底近くの子宮腔内に挿入されていた。4) 挿入後苦痛を訴え、あるいは出血を訴える場合には I.U.D は大きすぎるかあるいは不適合のために子宮収縮を誘発して子宮下部または其以下の所に押し下げられているためである。整復しても治らない場合取り出した I.U.D は変形している。5) I.U.D は挿入すると数日を出ずして其表面に透明なフィブリン様物質でおおわれて其場に安定する。映画所見で着色して見えるのは腔内を流す流水が出血血液の混入で染まりこれが反映してフィルムに撮影されるため。6) I.U.D の避妊効果をあげる 1 因として考えられる点としてポリエチレン製リングは受精卵に対して拒否反応を発揮していると考えられる。またリングが内膜下に沈まない理由も同じと考えられる。理由として養殖真珠は其貝の真珠層が拒否しない物質を挿入した場合に成功している。不適合ならば体外に排出されている。

第 X・XI 群 副腎・下垂体・甲状腺・胸腺・遺伝・先天異常

77. 副腎剔除ラットにおける妊娠、分娩、哺育について (第 2 報)

唐沢 陽介 (三楽病院産婦)
菅原国一・奥野野生 (日本臓器製薬)

副腎皮質が性機能系の円滑な運営にどのような役割を果しているかについては、異つた立場からきわめて多数の研究が行なわれ、興味あるいくつかのことがらが発表されている。この問題は、Cushing 症候群や Addison 病の患者の性機能をめぐつて臨床的にも注目されていることは周知の通りであるが、著者等は副腎剔除動物を用いて種々検討を行ない、その一部をすでに発表した。今回はその後の成績について報告することとする。

副腎剔除ラットは、DOC (Desoxycorticosterone) を投与するか、あるいは生理食塩水で飼育すると生命を維持せしめることが可能であり、性周期もほぼ正常に保持される。これ等の動物は正常動物と同様に妊娠し、分娩を行なうことが出来るが、哺乳期間中の児の発育は正常の母の児に較べてかなり劣ることが明かである。しかしこの場合、幼若時に副腎剔除を受けた母体の方が、成熟後に副腎剔除を受けた母体より乳汁分泌機能がより良く保存されるという興味ある事実も認められた。

その原因を明らかにするために、上記実験で得られた児の副腎を剔除して同様の実験を継代的に反覆行なつた。この間、副腎剔除を共に受けた雌雄間においても、

正常動物とほぼ同様に妊娠が成立することを知り得たが、出生する児の数は二代目、三代目に至ると減少の傾向を示すことが認められた。乳汁分泌機能と同様で、児が全部死亡する群も現われたが、哺育される児の数が少いことをも考慮に入れるとその機能低下はかなり著しいと見るべきであろう。

全身的な状態、すなわち体重の変化や剖検時の各臓器の所見には各動物共ほとんど見るべき相違がないのに、何故にこのような現象が起るかは、今後なお検討を加える所存である。

78. 原発性無月経症に関する研究

田 中 良 憲 (岡大産婦)

昭和 39 年 2 月から昭和 44 年 3 月迄に岡大産婦人科を受診した原発性無月経症 (満 18 歳になるも初潮を見ないもの) 46 例中 36 例に種々の検査を行なつたがその内腹腔鏡による卵巣形態および染色体分析について報告する。31 例は腹腔鏡により性腺を観察したがその内訳は次の通りである。痕跡状性腺 4、線状性腺 6、高度發育不全卵巣 6、軽度發育不全卵巣 3、Polycystic ovary 1、Hoden 3 (testicular feminization) その他 2 であつた。すなわち 31 例中 19 例は重大なあるいは高度の性腺異常を示したことは注目し得る。末梢血培養による染色体分析 28 例の内訳は次の通りである。45 (XO) 5 例、46 (XX) / 45 (XO) 3 例、46 (XY) 6 例、46 (XX) 14 例でいずれも

腹腔鏡による性腺形態を反映しており、46 (XY) では3例は testicular feminization, 2例は 仮性男性半陰陽, 1例はターナー症候群であつた。すなわち 46 (XY) を除外しても22例中 8例は染色体異常を有した事になる。以上内視鏡学的にも染色体学的にも原発性無月経症は高度の異常を有する事が多いからその診療にさいしては注意を要し特に性腺形態の観察および染色体分析は欠くべからざる検査であろう。

質問 八 神 喜 昭 (名市大産婦)
Male Turner の症例の gonad の所見は?

解答 田 中 良 憲 (岡大産婦)
46 (XY) ターナー 症候群の1例は身長高く去勢様で、内視鏡上發育不全子宮・卵管はあつたが、性腺は認め得なかつた。

質問 松 本 清 一 (群馬大産婦)
1) 染色体異常のあるものを Turner 症候群として一括しているようであるが、それらの例は全例身体的に Turner 症候群としての特徴を有していたか、染色体異常があつても身体的に Turner の特徴を有しない例を Turner 症候群と呼ぶことには問題があると思う。

2) 發育不全卵巣と診断されたものは卵巣に卵胞の存在を認めているか。

解答 田 中 良 憲 (岡大産婦)
1) 染色体分析が XO の場合をターナー 症候群としたが、ターナー症候群の定義に関してはさらに研究を要すると思われる。ただし今回報告したターナー症候群は XY の一例を除きすべて典型的特徴を有していた。

2) 發育不全卵巣ではその強度のものは内視鏡上卵胞を認めることは出来なかつたが、中等度および軽度の發育不全では少数の卵胞を認める事がある。ただしこれはあくまで内視鏡所見であつて、組織学的には異なる事もあり得よう。

79. 性染色体異常症例について

川倉宏一・南 茂正・〇須藤 進 (北大泌)

A) Klinefelter 症候群

Sex chromosome 陽性例20を経験した。年齢は9歳より36歳迄、平均25歳(思春期前2例)。Sex chromosome は XXY 15例, XXY/XY 3例, XXY/XX 1例, XXX-long Y 1例。

睾丸生検像では、13歳の症例でほぼ同年齢の睾丸所見を呈したが、16歳例ですでに成人 Klinefelter の如き変性像を見た。尿中 Gonadotropin の高値12例, 正常2例, 低値1例。(原著, 癌と臨床, 16, 903, 1968)

B) XX-male

25歳, 男子 Hypospadiapenosclotaris を主訴。末梢血, 睾丸の性染色体 XX 構成。

筋肉質の男性的体格。睾丸生検像は Klinefelter に類似する。(原著, Proc. Jap. Aced., 45, 303, 1969)

C) Turner 症候群

14歳, 發育障害を主訴。性染色体 XO/XY のモザイク。試験開腹にて、年齢相当の子宮および streakgonad を認めた。

80. 最近経験した半陰陽5例

高田元敬・田中啓幹 (岡大泌)

最近相次いで経験した5例の半陰陽症例に対し、性染色体検査, 尿中ホルモン定量, 試験開腹等を施行して, Genetic, Gonadal, Somatic Sex を決定, 次の如き診断を得たので報告した。すなわち, 真性半陰陽1例, 男性仮性半陰陽1例, 女性仮性半陰陽3例である。

症例1: 4歳, 戸籍上女性, 性染色体は, 46XY + 45 XO. 外・内性器系共に女性, 性腺は, 右側は睾丸, 左側は卵巣であつた。真性半陰陽と診断, 右除睾丸および陰核成形術を施行した。症例2: 9歳, 戸籍上女性, 性染色体は, 46XY. 性腺は, 両側共に 睾丸であつた。男性仮性半陰陽と診断, 家人の希望により, 除睾丸を施行した。症例3: 3歳, 戸籍上女性, 性染色体は 46XX. 外・内性器系共に女性, 性腺も両側共に 卵巣であつた。女性仮性半陰陽の診断の下に, 陰核切除術のみ施行した。症例4: 2歳, 戸籍上女性, 性染色体は, 46XX. 外・内性器系共に女性, 性腺も両側共に 卵巣であつた。女性仮性半陰陽と診断, 外陰部成形手術は, 後日にもちこした。症例5: 4歳, 戸籍上男性, 性染色体は 46XX. 外・内性器系共に女性, 性腺も両側共に 卵巣であつた。女性仮性半陰陽と診断, 陰核成形術を行なうと共に, 戸籍を女性に変更した。

81. 真性半陰陽の1例

酒徳治三郎・小金丸恒夫 (山口大泌)

症例, 13歳5カ月 戸籍上の性は男子

生下時より外陰部の異常に気付くも, 男子として養育され, 12歳頃より女性化乳房を来す。外陰部は両陰唇融合し, Phallus は約3cm. 左鼠径部に睾丸様実質を触知する。

Sex chromatin 陽性, Sex chromosome 46XX, 開腹術により, 痕跡の子宮, 両側卵管, 卵管采および腔を認め, 性腺は右が ovary 左は Ootestis の Unilateral Variety IIIa 型

左 Ovary の ovary 部の一部を含めて testis 部を切除, 右 ovary の一部を試験切除し, 外陰部は Phallus を切除し, 女性型に形成する。

82. Klinefelter 症候群の 5 例

広 中 弘・桐山 晋夫 (山口大泌)

当教室で経験した Sex chromatin 陽性, Sex chromosome XXY の Klinefelter 症候群 5 例につき, 睪丸組織像を中心に検討した。

症例 1: 30 歳, 主訴は不妊, 間細胞の増殖著明なるも, 硝子化少なく, 造精機能が比較的保たれており, spermatid を認めた。症例 2: 27 歳, 性器發育不全, 退行性変化高度, 症例 3: 25 歳, 女性的姿態, 退行性変化高度で normogonadotropic であった。症例 4: 11 歳, IQ=54, 睪丸の退行性変化は成人例にみる如き高度退行性変化を呈していた。症例 5: 3 歳, 尿道下裂, 両側停留睪丸を伴ない, 睪丸所見はほぼ正常幼児像であった。

質問 熊 本 悦 朗 (札幌大泌)

Klinefelter syndrome という定義がかなり混乱しているが, 各演者はどのように定義しているか。

私は Klinefelter 症候群はあくまで Klinefelter の指摘した症状をもつものにつけられた clinical entity であり, chromosomal anomaly はその一つの原因にすぎない訳で逆に chromosomal anomaly があるから Klinefelter syndrome というのは誤りで同じ形の chromosomal anomaly があつても臨床的に他の clinical entity に入るものがある。その点をはつきり分けて分類してゆくべきではないかと考える。

質問 高 井 修 道 (横浜市大泌)

Sex chromatin の出現頻度と Sex chromosome XXY の出現頻度との比較検討は行なつたか。

解答 広 中 弘 (山口大泌)

細胞遺伝学的所見より Sex chromatin positive で Sex chromosome の Karyotype より, 少なくとも 1 コ以上の Y 染色体と少なくとも 2 コ以上の X 染色体をもつ性染色体異常と解釈している。

追加 石 神 襄 次 (神大泌)

Klinefelter 症候群については本症候群名が, 性染色体, 性染色質が臨床的に導入される以前の時代であるこ

とを考慮に入れるならば, 本症候群の定義づけはあくまで臨床的観点にたつて行うべきであると考え。

83. 不妊症夫婦における染色体学研究 (第 1 報)

渡辺金三郎・八神喜昭・鈴森 薫・野口昌良

小池 皓弼・近藤東臣 (名市大産婦)

細胞遺伝学の発達に伴い, 臨床面に於けるその応用は, 今や診断的手段としてゆるがせに出来ないものになってきた。産婦人科領域における不妊症患者のうちにも, その原因として染色体異常に基づくものがあることが考えられ, われわれはこの点に着目し, 本研究を企図した。

本研究の対象は昭和 43 年度に, 当科不妊外来を訪れた 3 年以上不妊の原発性不妊症患者 110 例のうち, 少なくとも基礎体温測定, 子宮卵管造影, 精液検査を完了したものでさらに夫婦相方の染色体検査を施行し得た 42 例について検討し, その結果, 男性例に Sex chromatin 陽性, 染色体構成 47, XXY を認めた Klinefelter 症候群 1 例, Sex chromatin 陰性, 染色体構成 46, XYq+ を示した log Y を持つ症例 1 例, 女性例に Sex chromatin 陽性, 染色体構成 46, XX (Dps+) を示した D 群染色体の過剰附随体を持つ症例 1 例, 合計 3 例の異常症例を得た。このうち Klinefelter 症候群は不妊の原因として明らかであるが, long Y, D 群染色体の過剰附随体を持つ症例については, 直接不妊の原因と結びつけることは出来ず今後の検討を要する問題であると考え。

質問 田 中 良 憲 (岡大産婦)

long Y は異常であるかないかについて伺いたい。

解答 近 藤 東 臣 (名市大産婦)

long Y が直接不妊症の原因とは考えられないが不妊症集団について数多くの統計が集まればあるいは不妊症の原因の一つとなるかもしれない。

追加 川 倉 宏 一 (小樽市立泌)

われわれの教室で経験した同胞 3 例にみた long Y 症につき追加した。

演者と同様現段階においては long Y 染色体と不妊の関係は明確でない点が多い。(原著, 癌と臨床 17, (No. 1), 1969)

第 XII 群 機能性不妊

84. 機能性不妊治療の一つの試み (IUD の使用について)

村 山 茂 (東京電力病院)

IUD を避妊以外の目的、特に機能性不妊に用い成功例を認めた。

症例は原発性不妊症 1 例、続発性不妊症 4 例。またこの後に続発性無月経 3 例計 8 例に対して IUD を使用し続発性不妊症の 2 例に妊娠が成立した。また続発性無月経の 1 例は挿入後 20 日目に排卵し、その後月経を認めたが以後は無効であった。これらの症例につき年齢、経産、ヒステロ、ホルモン治療の有無についても調査した。不妊期間は 13 カ月から 6 年 5 月におよぶが成功例のそれは各々 2 年ないし 3 年であった。方法は月経後 2—3 日目に IUD を挿入し 2 周期後に取出す。1 例は 1 回の月経後に、他の 1 例は月経を見ずに妊娠が成立した。なお IUD の挿入期間、および対象の選択については今後さらに検討を加えたい。

本報告のもとになった臨床的事実として演者は過去 9 年間に約 340 例に対して IUD を避妊の目的に使用したが ① この中児を希望して IUD を除去した場合、その症例が全例妊娠していること、② この際除去後妊娠迄の期間は前回妊娠成立迄の期間に比較してむしろ早くなっている傾向を認めたこと。③ IUD 除去後の妊娠、分娩経過、新生児に異常が認められなかったこと。以上の事実より IUD を不妊症の治療に応用することを考えた。IUD を不妊症の治療に用いた文献は見当たらない。

質問 江 原 洋 一 (群馬大産婦)

われわれも 34 歳続発不妊 4 年の機能性不妊症患者一例に種々の治療を試みた後、3 周期太田リングを挿入し除去後次周期妊娠を招来させることに成功した (ただし 3 カ月に自然流産)。妊娠促進作用としてどのような Mechanism を考えているか。

質問 久 保 洋 (群馬大産婦)

妊娠例でリング挿入前に卵管疎通性検査をやっているが、内子宮口狭窄はなかったか。

質問 小 林 隆 (東大産婦)

動物実験では頸管を刺激したり開大させると、その刺激が視床下部一下垂体レベルに feed back して偽妊娠が成立することはよく知られている。したがって IUD が逆に妊娠を促進させることをさらに確めるためには太田リングとちがつて頸管を開かないでも挿入出来る Li-

ppie's loop を用いても同じ効果が得られるかどうかを検討する必要があるのではないか。

質問 元 島 正 信 (熊本産婦)

双角子宮のある動物の一侧に異物を挿入した場合、挿入角の重量が増加する事は種々報告され、われわれの実験も同じ成績を示している。

IUD を挿入し妊娠した症例で内診または消息子診により子宮の大きさに変化のあることはなかったかどうか。

解答 村 山 茂 (東京電力病院)

1) IUD の避妊機序が不明である如く、除去後の妊娠促進の作用機序も不明である。ただ、頸管の拡大とか Sondierung の如き副次的なものの作用でなく、IUD の避妊機序を去除した際の Rebound 的な作用によるものではないかと考えている。

2) 通気検査は成功例の中の 1 例に行なっているが頸管の狭窄等はその際認めていない。本例は除去後月経を見ずに妊娠している。また狭窄がもしあつてそれが不妊の原因とすれば、通気検査の後に妊娠成立してもよいと思われる。

3) 頸管を拡大しない IUD は現在迄の所行つていない。

4) IUD 挿入例の子宮腔については少数例計測を行っているが、必ずしも全例肥大するとは限らない。頸管粘液も一部症例に増量を認めた。

85(紙上). 不妊領域における黄体機能不全症の再

評価 (第 3 報 特にホルモン投与形式と内膜反応について)

○楠田雅彦・立山浩道・熊本熙史・滝 一郎

(九州大産婦)

不妊領域において、黄体機能不全症の問題は、日常臨床上重要な分野を占めているにもかかわらず、その pathogenesis や不妊原因としての臨床的意義すらも明確でない。われわれは当科不妊外来における検索でその 41~54% に BBT 曲線からの黄体機能不全症 (教室分類による II~IV 型を示すもの) を認めたことは既に報告し (日不妊会誌, 14: 12, 95, 1969), また第 13 回本学会総会においては BBT 曲線の高温面積指数 (PLI) と、月経前内膜不全指数 (PELII) との相関から、両者が必ずしも並行関係にはないこと、さらに BBT が一見 poor であっても月経前内膜が正常な場合に gestagen 等を投

与すると、かえつて異常所見の発現を招くこと等を報告した。さらにその後、PLI と BBT の型、高温持続日数、PELII等の相関から、本症の診断基準としてのBBT 曲線の判読にはかなりの制約があることを知り、本症を黄体のホルモン産生能ばかりでなく、内膜の normal hormone stimulation に対する反応不全までを包括して考えるとすれば、治療前に必ず premenstrual biopsy を施行して詳細な日付診を行なつてからホルモンの種類や投与形式を決定すべきであり、治療中にも biopsy を適宜反復して療法の適否を判定すべきであることを認めた。さらに、卵巣ホルモンによる補充療法と、ゴナドトロピンによる刺激療法について各々の形式と内膜の変化について検討しつつあるので報告したい。

86. 不妊症特に黄体機能不全の子宮体内膜の組織化学的研究

国本恵吉・○鈴木 統・岡崎 寛・河合義雄
(岩手医大産婦)

機能性不妊症の一病型としての黄体機能不全症による妊卵の着床障害が明らかにされ、不妊の原因としてその意義が重要視されるようになって来た。

当教室不妊外来で黄体機能不全症と診断された患者について検索を加えてみた。

すなわち、黄体機能不全症の患者の基礎体温曲線をもとにして、増殖期後期3例、分泌期初期19例、分泌期中期20例の子宮体内膜生検を行い、ヘマトキシリン・エオジン染色、パス染色、アルカリ・フォスファターゼ、酸・フォスファターゼ、コハク酸脱水素酵素について、正常群と比較検討した。

上記の染色および酵素について、不妊群と正常群の間に子宮腺上皮、子宮腺腔内分泌物、血管内皮、間質細胞に関して、知見を得たので報告する。

87. 黄体機能不全患者に対する Clomid の投与

酒井 潔・水元修治・郷久鉞二・上裕裕也
(札幌医大産婦)

不妊を主訴として来院した患者のうち、BBT が定型的二相性を示さない、いわゆる黄体機能不全患者につき次の実験を行なった。

すなわち、はじめの一周期をコントロールとして月経第10日目頃と BBT 上昇後7日目頃に子宮内膜を採取し、同時に尿中 Estrogen と Pregnanediol の定量を行なった。次の周期には、月経第5日目より Clomid 50

mg 宛5日間投与し、同じく月経第10日目と BBT 上昇後7日目に同様の検査を行ない Clomid 投与の前後についての比較を行った。

〔結果〕① 増殖期尿中 Estrogen は Clomid 投与前7例の平均は20.9 μ g/day であり、投与後14例の平均は25.4 μ g/day となつた。Clomid 投与により増殖期 Estrogen は増加の傾向にある。② 分泌期の Estrogen は投与前の平均が22 μ g/day であるのに対して投与後では39 μ g/day と上昇した。Clomid 投与による Estrogen 値の上昇は増殖期よりもむしろ分泌期に著しい。③ 尿中 Pregnanediol についてみると増殖期8例の平均は1.1 mg/day であり、これは Clomid 投与後の平均と差がなく、増殖期 Pregnanediol は Clomid の影響をうけない。④ 分泌期 Pregnanediol は投与前の平均2.2mg/day に対して投与後は3.3mg/day と増加した。⑤ 内膜の所見では、増殖期日付診上のおくれを主とする異常に対して Clomid を投与すると腺の發育もよく間質細胞の核分裂も著明で増殖期像の改善が認められた。⑥ 分泌期では腺のおくれはあまり改善されず、むしろ投与後腺のおくれが目立つたものもある。間質は一般に浮腫傾向が強いように思われた。⑦ BBT は一般に改善され、定型的二相性を示すものが多かつた。

質問 小林 隆(東大産婦)

黄体機能不全という言葉が今日では日常的になつてゐるが、その clinical entity は実際には余り明らかになつていないのではあるまいか。排卵後の破裂卵胞そのものの個体差によると考えるのか、あるいは視床下部一下垂体レベルの luteotrophic function の欠陥に基づくのか。もし後者であれば毎周期ごとに発現する筈だし、前者なら sporadish なものとなるであろう。

解答 鈴木 統(岩手医大産婦)

診断基準として

- 1) 内膜組織診で分泌相像低下
- 2) クルドスコピーで Avascular Corpus Luteum
- 3) BBT の黄体相貧弱
- 4) 尿プレグナンダイオール値低下

などである。

解答 酒井 潔(札幌医大産婦)

黄体機能不全を臨床的に排卵はあるが、BBT が定型的2相性を示さないものとした。これが不妊の原因となる場合、着床障害が問題となると思う。着床障害としてホルモンの分泌不足によるものと子宮内膜のホルモンに対する感受性の悪いものが考えられる。BBT が不全型を示すということは結局 Gestagen に対する生体の反応性という問題もあろうかと考える。

88. 系統的ホルモン負荷試験による排卵ならびに妊娠成績 (満4年の集計報告)

足高善雄・○倉智敬一・尾崎公己・広田肇造
青野敏博・宮崎 正敏・松尾 健・三井 馨
三宅 侃 (阪大産婦)

昭和40年以来、当教室では、無排卵症に対してその原因を探究し、かつ合理的に治療する目的で、以下の順序による系統的ホルモン負荷試験による診断的治療法を実施してきた。満4年間のその排卵誘発成績と妊娠率などについて報告し、考察を加えた。

1) Gestagen 投与試験：第一度あるいは第二度無月経鑑別の目的に、estrogenic progestin を投与した場合の消退出血率は27例中85.2%であるが、同一症例にnon-estrogenic progestin を投与した場合は59.3%で、両者に明瞭な差が認められる。このことから厳密な第一度無月経の判定には non-estrogenic progestin が用いられるべきである。

2) Premarin (P) あるいは PMS-P 投与試験：P 単独投与による排卵率は59例中20.3%で必ずしも満足なものではない。予め PMS を投与して卵巣を成熟させたのちP投与を行なうと排卵率は51例中45.1%に上昇した。しかも本法によつて排卵を認めない症例は、gonadotropin 負荷試験後に estrogen 過剰反応 ($\geq 150\mu\text{g}/\text{day}$) を示す症例と共に、そのほとんどすべて (39例中35例) が多嚢胞卵巣であることを知った。

3) Clomid 投与試験：Clomid の無排卵周期症および第一度無月経に対する排卵誘発率は64例中44例 (68.8%)、160周期中78周期 (48.8%) であった。排卵例の75%は第1回投与後におこり、第4回投与後にはじめて排卵した例はなかった。Clomid による排卵率はPMS-P によるものより優っており、しかもPMSのように投与を繰返しても効果が減弱しないこと、ならびにその作用機序から考えて、無排卵周期症および第1度無月経の治療に際しては、従来のPMS-P法に代つてclomid療法がfirst choiceとして適当であろうと考える。

4) PMS-HCG療法、HMG-HCG療法：上記各法の無効症例に対してはじめてPMS-HCGあるいはHMG-HCG療法を行なっているが、これら各種の排卵誘発法を通じて、妊娠率さらに生児獲得率は卵巣楔型切除術後にもっとも高い。

質問 渡辺 行正 (慈大産婦)

卵巣の發育過程をみていると、今後は排卵コースにのるような薬剤、またはそのような反応を示すものを用いるべきであろう。

解答

倉智 敬一 (阪大産婦)

1) 同感である。その理由は卵巣成熟処置 (PMS あるいは HMG 療法) を行なつたのちの妊娠率が高く、ことに wedge resection 後の自然排卵にもっとも妊娠率が高い成績をわれわれは得ているからである。

2) われわれの不妊クリニックの排卵率、妊娠率を端的に云えば、各種排卵障害症例の約半数弱 (46.6%) に排卵を誘発させることができ、その1/4 (25.0%) に妊娠を成立させることができた。

各種排卵誘発法の中で HMG-HCG 療法はもっとも強力な効果をもっているが、流産率ももっとも高い。多嚢胞卵巣症例に対する楔型切除術はこれに劣らぬ排卵誘発効果をもち、しかも高い妊娠率 (53.8%) を示す。

したがつて、多嚢胞卵巣が疑われる場合には、いたづらにホルモン療法に固執することなく、手術療法に踏切るべきと考える。

89. (紙上) 不妊症に対するホルモン療法の2, 3

的埜 中・中村 昇・上道知三 (大阪回生病院)

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ならびに BBT 曲線を中心に諸種のホルモン療法を行ない必要に応じて内膜組織検査、尿中ホルモン定量、基礎代謝測定、好酸球算定を行い其の効果を報告した。今回は其の後の症例殊に無排卵周期症、黄体機能不全、無月経の2, 3についてエストリオール、Clomid などを試みた効果の概要を述べる。すなわち Estriol あるいは Estriol Dep. 10mg を月経終了後数日内に投与すれば頸管粘液の改善あるいは BBT を抑制し周期の短縮または延長するものあり、また投与後間もなく排卵促進し妊娠成立せるものあり又時には投与後間もなく軽度の出血し Gestagens の経口的投与により BBT の上昇持続し妊娠成立せるものあり、本剤使用による成績は年齢的には24歳ないし36歳、不妊期間2ないし8年、2ないし8周期に観察した成績は30例中16例約53.3%に妊娠成立を見2例は流産した。次に無排卵周期症、無月経症に Clomid を使用した症例についての概要は年齢的には17歳ないし32歳続発無月経7例、原発無月経1例、無排卵周期症2例で、無月経期間は4年から19年で最長期の第1例は17歳から29歳迄ホルモン療法 (DOCA, E. P. Pellet 最近はおvahormon Dep と Norluten 併用) で消退出血を起こしている。第2例、第4例も長期無月経で諸種の治療 (18周期に互り甲状腺ホルモン pymex, puberogen, DOCA, G. F. Norluten など) 当院では約2カ年後 Clomid 入手により50mg 100mg を使用し排卵誘発した。第4例は同様な療法により

G.F. 2000I.U. で BBT 上昇したが, premalin 20mg 連続療法で自然月経があつた. Clomid 50mg で排卵効果あり, 他陰性 1 例で他は有効. 原発無月経例には今回 HMG ならびに HCG 療法を行い, BBT の上昇を認め同下 27クール中, 後日に譲る.

90. 機能性不妊症に対するホルモン療法の検討

新家 薫・野寄靖夫・鎌田慶三・中山隆幸
亀森英武 (順天堂大産婦)

昭和41年より昭和44年4月までに, 不妊を主訴として来院した患者は 957例で, そのうちいわゆる機能性不妊症は 449例 (52.4%) を占めている. 私どもが実際にホルモン療法を施行したものは, 193例で, 原発性無月経 8 例続発性第 I 度無月経 30 例, 続発性第 II 度無月経 34 例散発性 または 持続性無排卵周期症 64 例黄体機能不全 46 例, その他稀発月経, 甲状腺機能亢進症など 11 例である.

これらの排卵誘発率は, Estrogen や Gestagen を用いた, Holmstrom 法, Kaufmann 法, Pincus 法の成績は低く 10 例の妊娠例があるもののむしろ排卵誘発のための前処置的な方法と考える. F6066 や Clomiphene citrate は, 続発性第 II 度無月経には, ほとんど無効, 無排卵周期症や続発性第 I 度に対しては, それぞれ 58.0% 46.0% に排卵誘発出来, 4 例の妊娠成立をみた. PMS-HCG 療法は, 72 周期中 25 周期 (34.7%) が排卵し, うち 7 例 (9.7%) が妊娠し, HMG-HCG 療法は, 原発性無月経の 1 例が妊娠したのを初め, 続発性第 I 度無月経は, 5 周期中全周期, 続発性第 II 度無月経は, 14 周期中 11 周期, 持続性無排卵周期症は, 4 周期中 3 周期, 計 28 周期中 20 周期 (71.4%) に排卵を誘発し, うち 5 例 (27.8%) が妊娠した. 1 症例がどのような治療経過をたどったかをみると, 無排卵周期症, 続発性第 I 度無月経群には F6066, Clomiphene, Gonadotropin を直接使用したものが排卵率がよく, 続発性第 II 度無月経は, Estrogen Gestagen 治療後 Gonadotropin 療法に移行したものが排卵率が高い. 以上 193 例の機能性不妊症のうち, 排卵を認めたもの 82 例 (42.5%) 妊娠例 31 例 (16.1%) であるが, 31 例中生児を得たものは, 60% にすぎず, 約半数以上排卵誘発出来なかった症例とともに今後一層の検索の必要性を感じた.

質問 久 保 洋 (群大産婦)
未婚婦人に結婚をすすめる意味づけは?

解答 新 家 薫 (順天堂大産婦)

1) 長期間の不妊症でとくに重症例に対しては, 比較的早期に HMG-HCG 治療を行なったほうが良いと考え

ている. というのも HMG 投与後に, 持続性無排卵周期症が retroprogesterone で 2 例妊娠し, また, 続発性 II 度無月経が Clomiphene 等で排卵を起しうる.

2) 結婚前には出来れば, 抗体産生が起る PMS などは, 使いたくないこと, 本人に対する自信等精神的な面で結婚を進めるといふより, 結婚してもよいと常に話しているか, その例が 15 例で, ホルモン治療を施行しなくては排卵の起らないものばかりである.

91. 不妊患者に対する Duphaston の効果

久保 洋・江原洋一・神岡順次・佐藤恒治
五十嵐正雄・松本清一 (群馬大産婦)

当科不妊外来受診中の 排卵性不妊患者 を対象として Duphaston 1 日 10mg を, 基礎体温の高温相 3 日目より連日 10 日間投与前し, 投与前周期と投与周期との基礎体温曲線, 月経初日子宮体部内膜および妊娠の成立につき検討し得た 59 例 91 周期につき報告した.

投与前対象は原発不妊症 43 例 65 周期, 続発不妊症 16 例 26 周期で (精子減少症 41 例, 卵管疎通性障害のあるもの 15 例を含む) 基礎体温の高温相点数 (HPS) 点及び高温相面積指数 (PLI) は Duphaston 投与によりそれぞれ 42.7% および 44.3% に, 特に HPS の 6 点以下と PLI の 70 以下の全例に改善を認めた. また投与前周期と投与後の月経初日子宮体部内膜を採取し得た 38 例 40 周期および妊娠 5 例については, 五十嵐の Endometriogram を応用し glandular premenstrual date (GM'), Stromal premenstrual date (SM'), total premenstrual date (TM') および月経前期内膜不全指数 (prem ELII) 排卵後内膜不全指数 (post. ELII) を算出し比較検討した結果, 45 周期中 GM' については 21 周期 (46.7%) において, SM', TM' については 26 周期 (57.8%) に内膜所見の改善を認めた. 又腺・間質相異指数 (prem. GSDI) については 40 周期中 14 周期 (35%) にくいちがいが改善された.

また, BBT よりの HPS, PLI および Endometrium の prem. ELII, post. ELII より五十嵐の採点にしたがいそれぞれ黄体期機能指数 (LS) を計算し, それぞれの平均値で LS を投与前後で比較すると 91 周期中 57 周期 (62.6%) に LS の改善を認めた.

質問 飯 塚 理 八 (慶大産婦)

Retroprogesterone の体温上昇効果は少ないので, これをもつて Score をとられるのはどう意味があるか, 内膜の変化と, pregnandiol の推移の方が主となるべきではないか.

解答 江 原 洋 一 (群馬大産婦)

Duphaston は中枢作用がないとされているがそれにもかかわらず、HPS、PLI に約半数の改善を見た。これは Duphaston の内膜作用により高温相の日数延長による

ものかどうか、血中 progesterone または尿中 pregnanediol を定量し検討すると興味があることと思う。

第 XVI 群 統 計

92. 男性不妊の治療

斉藤 博・原 信二・石神襄次（神戸大泌）

乏精子症々例 446例、無精子症々例 112例に対し、1) 内分泌物質を投与し精子数に対し、有効率はゴナトロピンは64.3%、 T_3 は23.8%、運動率に対する有効率はゴナトロピンは41.7% T_3 は30.8%であつた。2) 非内分泌物質 9 剤を投与し精子数に対する有効率はアルギニン 47.2%、 C_0Q_4 33.3%、 C_0Q_7 68.8%、 C_0Q_9 34.6%、ミオアクチン62.5%、ATP 42.1%、AICA 50%、Vit B_{12} 20%、Vit E 0%運動率に対する有効率はアルギニン48.2%、 C_0Q_4 54.5%、 C_0Q_7 70%、 C_0Q_9 36.4%、ミオアクチン40%、ATP 37.1%、AICA 60%、Vit B_{12} 40%、Vit E 0%であつた。無精子症々例112例に対し19例15.8%に精子を認めた。32例の男性不妊患者に補助的手術を施行し精子数に対し13例、運動率では10例にそれぞれ改善を認めた。以上の症例中38例に妊娠の成立を認めた。また、無精症々例に対しある期間薬剤投与してもよいと考えられる。

質問

飯塚 理 八（慶大産婦）

無精子症を治療する場合の基準とその治療後の妊孕性について。

質問

熊本 悦 朗（札幌大泌）

Spermatogenesis はかなり時間がかかるものなので、治療期間がある程度長くなければ有効無効の判定が出来ないものと思う。どの位の期間治療して判定しているか。

解答

石 神 襄 次（神戸大泌）

1) 睪丸組織所見において少なくとも Germ Cell の認められる者は、全て治療の適応にいられている。

2) 治療方法の決定には睪丸の組織化学的所見を参考にし（演題33）それぞれの症例に応じて、性腺刺激ホルモン、男性ホルモン単独あるいは併用療法を行っている。

3) 投与薬剤によつても異なるが少なくとも2—3カ月経過後効果判定を行うべきであると考え。

解答

斉 藤 博（神戸大泌）

1) Azospermie 治療の指針は睪丸生検像にて Germ cell を認めるものは治療する。

2) 睪丸組織の組織化学的検査すなわち、 17β -hydroxy- 1α -methyl-5 α -androstane-3-one を施行する。

3) 112例中19例に対する妊娠成立例を現在観察中である。

93. 1 対 1 診療体系による不妊症治療成績とその検討

沢田喜彰・小山達人・大森 茂（国際聖母病院産婦）

夫婦の挙児希望を妨げる疾患の治療としてだけでなく、家族計画の医学的指導の重要な一面を担うものとしても、不妊診療はその意義を加えている。カソリック系である本院でも増加する患者の要望に応じて、昭和41年11月以降、1) 週2日の午後、2) 一医師による継続的診療を中心に、特殊外来の形で不妊外来を開設し、かつ、3) 宗教的制約から、一切の人工授精法を除外した治療を行なっている。本年4月までの2年半に受診した患者は387名（原発229、続発145）であり、5月末までの妊娠成立は102名（26.3%）である。とくに、創立後1年半に受診した246名での妊娠率は32.9%（81名）に及んでいる。本成績は、センター的性格の大規模施設で多数医師の手を経た診療成績に比し、きわめて良好なものと思われたので報告した。診療中、特に気づいた点は次のようである。1) 全妊娠例の47.4%（48例—原発20、続発28）は、頸管粘液所見より性生活の時期指導を行っただけか、当周期無処置のものであるのは興味深く、初診時無排卵周期または第1度無月経3、稀発排卵4の他、比較的長期不妊数例も含まれており、患者の不安緊張の除去に、1対1診療体系自体が有意義であることを示唆した。2) 排卵障害の治療成績は clomiphen 使用開始後著しく改善され、この群の妊娠16例中9は本剤単独または HCG 併用後のものである。3) BBT より黄体機能不全と思われた65例中26例（40%）に妊娠をみたが、半数は無処置周期妊娠例であつた。4) 高温7～9日目の子宮内膜診240例中発育遅延66、促進像11で、それぞれの20（30.2%）および4例（36.4%）に妊娠をみた。前者の1/4と後者の全例は無処置周期の妊娠例である。発育遅延例のホルモン投与後妊娠16例中、Gestagen によるものは1例のみで、HCG 療法、卵胞期の Premarin 投与、Rebound 療法がより有効であつた。5)

Gestagen は頸管粘液過多傾向の症例で排卵後に投与し有効であった。

質問 馬 島 季 磨 (日大駿河台婦)

1対1の診療体制は誠に理想的体制である。ところで心身医学的においても1対1でPSD的アプローチを試みるのであるが、演者はPSD的アプローチ(心理テスト, Interview)を試みているか、もし試みているなら不妊の何%位に心因的不妊を発見されたか、試みていないならこのさい是非PSD的アプローチと治療を試みられるよう希望する。

解答 沢 田 喜 彰 (聖母病院)

本院のような中規模病院では、患者は多数病院を経由したものも多い。一般検査成績の成績からも、患者の妊孕性の基盤は大規模統計と差はない。初診時または再来時にオリエンテーションクラスを開設し、患者の妊娠可能性について力づけるようにしている。

94. 開腹手術を行った不妊患者の追跡調査成績

下村虎男・安藤暢哉・山口剛一・山本 格
(大阪北野病院)

昭和33年1月より昭和42年12月迄の10年間における開腹術を行った不妊患者 218名について、追跡調査をしたところ、妊娠の成立をみたもの59名(約27%)

なお現在も不妊と判明せるもの84名(約37%)不明例は75名の34.5%であった。

これらにつき既往症、不妊期間、年齢分布、卵管所見、子宮卵巣所見、手術々式について検討分析したところ、既往症ではこれの有するものが37.6%で、虫垂炎、結核の既往が両者合せ全体の28.8%と高率にみられるも術後成績にはさして、差異を認めがたかった。

不妊期間、年齢分布では不妊期間6年以上、年齢31歳以上の症例では手術成績が明らかに悪い、卵管因子が関与する不妊患者の術後成績は15.5%で非常に悪かった。

卵巣因子では小胞変性は6.8%、囊腫合併後26.1%に認めた。子宮所見では筋腫合併は18.4%後屈が53%に認めた。

術式頻度では子宮位置矯正術が多く次いで癒着剝離、卵管開口術となっている。

子宮位置矯正術を行ったものの妊娠率は34.7%卵管開口術の妊娠率は9%であった。以上より子宮因子が関与する不妊患者をみた場合、早期に手術療法を勧めるべきではないかと考える。なお術後6例が4カ月以内の流産、8カ月早産1例、10カ月にて母体死亡せるもの1例、卵管移植せる1例が子宮外妊娠で残りの50例は満期産にて挙児を得た。

質問 小 林 隆 (東大産婦)

9~10年以上にもわたる長期不妊ののち妊娠したような症例の理解は困難であるが、どのように考えているか、またそのような症例の開腹所見に短期のものと何か違った所見が見出せるかどうか。

解答 山 本 格 (北野病院産婦)
他と比較し特別の変わった所見はなかった。

95. 1310例の男性不妊の統計的観察

石神裏次・原 信二・黒田清輝・斉藤 博
守殿貞夫・寺杣一徳・田中邦彦、三田俊彦
谷村実一・定延和夫 (神戸大泌, 阪医大泌)

1956年より1968年に至る13年間に大阪医科大学および神戸大学泌尿器科を訪ずれた患者総数は、14,543名で、そのうち、不妊を主訴として来院したものは1328名(17%)で年々増加の傾向にある。明らかな授精不能の状態と認められるもの、いわゆる狭義の男性不妊は1107名(7.9%)に相当した。最近3年間の来院時年齢分布をみると、31~35歳がもつとも多く、平均年齢31.9歳であった。結婚後初診までの不妊期間をみると、3~5年がもつとも多く、平均5.18年であった。初診時精液所見では、約半数が無精子症で、精子数1000万以下と1000~4500万との比率は1:1であった。560例の睪丸組織像は、無精子症で germcell aplasia が47.8%を占めていた。

589例の精のう線X線像では、石神の分類および年齢角度よりみるに、Iにおける成人型、IIにおける成人型、老人型がもつとも多く、通過障害を認めるものは、片側両側あわせて72例認められた。炎症像を示すものは92例あった。1089例中造精機能障害が891例(81.8%)次いで精路通過障害が12.1%を占めていた。原疾患をもつものでは、精路通過障害が193例中103例ともつとも多く、両側副睪丸炎、精管炎が59例を占め、49例の造精機能障害では、精索静脈瘤が37例を数えている。また副性器障害の前立腺炎精のう腺炎等が41例認められた。男性不妊の予後判定では、絶対不妊は1272例中257例で、そのうちでは、性細胞欠如192例と大半を占めていた。

以上1328例の不妊を主訴として来院した患者の統計的観察をのべた。

96. (紙上) 当科不妊外来における妊娠成功例の検討

楠田雅彦・〇立山浩道・熊本熙史 (九大産婦)
納 富 廉 正 (佐賀社保)

われわれは過去数回の本学会において、当科不妊外来における排卵障害患者の治療成績について、各種治療法別に考察し、有効率と臨床的症型との相関について報告してきた。これら排卵障害患者の診断や治療は性周期の physiology や pathogenesis を知る 上においてきわめて興味ある問題であるが、不妊治療の究極の目的は単に排卵の誘発のみでなく、妊娠の成立から持続、満期分娩によつて正常な児を得ることにあるのは論をまたない。

教室に不妊外来を開設して約 8 年になるが、現在迄に妊娠に成功したものは 114 例である。これにはアンケート調査の例数は含まず、われわれが直接、妊娠ないし流産、分娩を確認したもののみであるので、実際はこれよりかなり多くなっているものと推定される。今回は、これら 114 例について、病態の分析、施行した治療法、妊娠成立への直接有効療法、さらにその後の経過などについて分析、検討した成績について報告する。

97. 不妊センター最近 2 年間の成績

野嶽幸雄・飯塚理八・己斐秀豊・小林俊文
仁科進弘・陳 敏耀 (慶大産婦)

当センターを訪れる不妊患者数は、年間外来患者総数の 30% に当る約 6000 名をしめて居るが、私共はこの全例に Routine の検査を行つて、不妊原因の診断を行つてから、AID を含む治療を行つている。

Routine 検査を全項目終了したもので夫妻とも各項目いずれにも、不妊因子を認めなかったものは僅か 8.9% にすぎず、女性側では卵管因子不良のものが閉塞を含めて、34.2% でもつとも多く、ついで BBT、その他で無排卵のもの 3.9% が主なものである。

男性側では精液検査 3815 名中、精子不良のもの約 70%、フーナ・テストについては 16.6% が陰性であつた。

この 2 年間に妊娠の確認された数は 985 名で、NI については一回の初診例も含めているので実際の率ははるかに大と思う。

NI で妊娠したもの 579 名を検査各項目の成績で Retrospective に分類すると、各項目に全部パスしたものは約 60% 近く、残りのものは卵管因子、精子減少症、排卵障害の順に成績不良が指摘され、治療を受けたものである。この中注目すべきことはフーナテスト施行直後妊娠成立をみたものが、可成りの数にのぼることで timing

の指導も見逃せない意味をもつと考える。

A.I.H. の妊娠に必要な授精周期数は、7~8 周期と考えられる。A.I.H. に成功した 100 例の授精時の精液所見は、精子濃度ではフーナ不良を適応とする 5000 万以上のものを除き、ほぼ各精子濃度にまんべんなく分布し、A.I.H. が妊娠する精子濃度の下限を下げるものであるというこれまでの主張と一致し、Oligo の治療として分画射精法と A.I.H. のもつ意義は、大きいと考えられる。A.I.D. による妊娠成立迄に要する周期数は一応 8~9 周期と考える。A.I.D. の妊娠例 306 例の性比、体重、身長についても従来の成績と一致して居る。

98. 過去 2 年間 (1966 年 4 月~1968 年 3 月) における不妊に関する統計的観察及び Vitamin E 使用の検討

〇館野 政也・矢吹 朗彦 (富山中央病院産婦)

最近 2 年間に挙子を熱望し、外来を訪ずれた不妊患者 171 例について統計的な観察を行いさらに Vitamin E 使用の成果について調査したのでその成績について述べると、不妊患者は外来患者総数の 2.04% であつた。うち、原発性不妊は 93.7%、続発性不妊は 6.43% であつた。不妊原因中、原因の確かでなかつたものが 56.72% と半数を占め、次いで卵管閉鎖 23.39%、無排卵 14.04%、精子異常 5.85% の順であつて、無排卵のうち、排卵誘発成功例は Anovlar によるものが 29.2%、PMS 12.5%、卵巣楔状切除術 62.5% であつたが、その排卵は 1 時的なものが多かつた。また、妊娠成功例は 171 例中 25 例の 14.62% で、特に Vitamin E 投与群の妊娠は 16.9% 非投与群のそれは 12.5% で Vitamin E 使用の意義が認められた。卵管形成術は妊娠成功率が低い点から慎重にすべきであり、凡ての条件が整つてから行うべきである。また、Rubin, Hysterosalpingography などは治療法としても効果があることを強調する。なお、以上の Data は Clomiphene citrate 出現以前のもので現在は Clomiphene により、その成績はさらに向上している。

質問

森 下 宗 司 (名城病院)

1) 抄録には V.E. の使用意義があつたとしてあるが講演では有意差はないように言われた。実際の効果は如何?

2) V.E. 投与量は 300mg/day であるが、投与期間はどの程度か、投与期間によつても結果は変わってくると思う。

3) V.E. 投与中 BBT に変化はあつたか。

私は V.E. は総ての内分泌を regulate するという仮説を持つている。また BBT 上昇については下垂体卵

巢に V.E 含量が多いことを認めている。

解答 舘 野 政 也 (富山県立中央病院)

1) 投与量は 1 日 300mg を長期間 (妊娠するまで) 投与した。

2) V.E の投与群では妊娠率がわずかに高い傾向を示した。すなわち投与群の妊娠が 16.9% に比し、非投与群では 12.5% であった。しかし、例数が少く今後の追跡が

必要である。

3) 婦人だけに投与した。

4) BBT は特に変わらないようである。

5) V.E 使用の目的として甲状腺機能調節作用があるので、特に甲状腺異常にもとづく不妊に V.E が有効であると考えている。

第 XVII 群 そ の 他

99. 男子不妊症に対する治療法の検討

根岸壮治・落合京一郎・駒瀬之治・大島博幸
(東京医歯大泌)

昭和 36 年 1 日より昭和 44 年 5 月までの 8 年 5 カ月間にわれわれの不妊クリニックを訪れた男子不妊症患者は 581 例で、無精子症 217 例、乏精子症 261 例、無精子症 44 例、無精液症 3 例、精液採取不能者 56 例であった。

このうち 262 例 45.1% に治療を試み、33 例 12.6% に妊娠成立をえている。無治療の 319 例でも正精子症 3 例、乏精子症 3 例に妊娠をみているが、乏精子症の 2 例は AIH によるものである。

治療法別にみると Testosterone-pellet 辜丸内移植術 97 例、高位結紮術 45 例、V. B₁₂ 療法 151 例、Rebound を目的とした Androgens 療法 39 例、gonadotrophin 療法 37 例、精管吻合術 3 例、副性器の炎症の合併に対する化学療法 4 例である。

Pellet 療法は無精子症 60 例、乏精子症 32 例、正精子症 1 例、無精液症 2 例、精液採取不能者 2 例、計 97 例に施行し、7 例 7.8% に妊娠成立をえ、妊孕性を回復した 15 例を加えると 22.7% の改善率となる。

高位結紮術は無精子症 11 例、乏精子症 31 例、正精子症 1 例の 45 例に対し施行し、12 例 26.7% が妊娠し、51.1% の改善率をえた。

V. B₁₂ 療法は無精子症 31 例、乏精子症 111 例、正精子症 2 例、無精液症 3 例、精液採取不能者 4 例の 151 例に施行し、11 例 7.3% の妊娠と 43.7% の改善率をえた。

他に Androgens の Rebound で 1 例、精管吻合術で 1 例、化学療法で 1 例妊娠している。

Pellet 療法は精子無形成症例にも施行しているので、これを除くと 15% の妊娠率となり、かなり有効な治療方法と云える。高位結紮術は高い妊娠率と改善率をえられるので、Charny のように精索静脈瘤のある症例にはまず行うべき療法と考える。V. B₁₂ 療法は精子活動率

の改善に有効であり、安全な方法なのでホルモン療法に先行して行うべきと考える。ホルモン療法は精子形成能を不可逆的に障害する危険もあり慎重に行うべきと考える。

100. 家兎の銅塩排卵に及ぼす D-penicillamine の影響

広井正彦・寺島隆夫・鈴木雅洲 (新潟大産婦)

ウイルソン氏病の治療剤である D-penicillamine (D-pcA) を用いて家兎の銅塩排卵に及ぼす影響を検討した。

D-pcA の投与法および量的変化による排卵率の変化を検討すると、D-pcA 3 日間皮下注射した場合には 100 mg/kg で硫酸銅 (4 mg/kg) による排卵は完全に抑制された。D-pcA を硫酸銅投与直後に静注した場合には 50 mg/kg で排卵は完全に抑制された。硫酸銅投与前に D-pcA 50 mg/kg を静注して排卵率におよぼす影響を検討すると、硫酸銅投与後 30 分より排卵は出現しその後漸増し、3 時間後ではほぼ全例に排卵が見られた。この結果銅塩は従来より考えられていたように静注後直ちに作用を発揮すると考えるよりもある程度血中を循環し、刺激をくり返していくことにより排卵を誘発するのではないかと考えられる。

D-pcA の排卵抑制機序を知る目的で Cu⁶⁴ を用いて家兎の血清中および主要臓器中の Cu⁶⁴ の分布を追求し、さらに D-pcA 50 mg/kg を静注して Cu⁶⁴ の分布に及ぼす影響を検討した。この結果、血清では時間と共に銅塩の濃度はすみやかに減少し、D-pcA 投与群では対照に比して 26~44% の減少を示した。腎では時間と共に増加の傾向があり、D-pcA 投与群では早期より約 2 倍のとりこみを示し、3 時間後ではむしろ減少した。肝でも腎とほぼ同様の分布経過を示した。排卵に直接関係のある脳、下垂体、卵巢等では D-pcA 投与群とは有意の差は認められなかった。

以上の結果、静注された銅塩は肝、腎に特異的にとりこまれ、D-pcA を投与することにより血中でキレート

化合物を作り、分子量低下による膜透過性の亢進により尿中に排泄されると考えられる。

101. (紙上) 楔状切除を施行した Polycystic Ovary 36例の術後経過について

楠田雅彦・○熊本熙史・立山浩道 (九大産婦)
納 富 廉 正 (佐賀社保病院)

いわゆる Polycystic Ovary Syndrome の病態生理については Rokitsansky (1855), Findley (1904) から, Stein & Leventhal (1935) の報告以来, 実に多数かつ多方面からの研究報告がある。われわれは最近2年間の LH-Releasing Test に関する研究から緒を發して, 無排卵周期症ないし, 無月経 I 度の排卵障害患者に, 予想以上に Polycystic Ovary が見出されることを知った。本症の定義を Stein & Leventhal が述べた規準に求めるか, または卵巣の組織学的所見に重点をおくかによつて, 現在なお諸学者の意見は一致していない。われわれは尿中 17-KS 値や virilism にとらわれることなく, 無排卵と卵巣の多嚢性卵胞や閉鎖卵胞, 夾膜のルテイン化, 黄体の有無などを基準として本症をやや広義に理解し, その卵巣機能不全から低下, 萎縮に至る間における位置について一つの仮定を想定した (第13回不妊学会総会シンポジウム)。

現在迄に本症と診断され, 両側卵巣の楔状切除を施行した患者は35例でその約90%近くは, 少くとも一回は術後に自然排卵周期を示したが, 規則的かつ持続的自然排卵周期を獲得したものは数多くない。このような場合の補助療法として corticoid 投与, ひいては clomiphene 療法なども施行しているので術後経過や妊娠率等について一括報告する。なお本症と gonadotropin 療法との関係については第41回内分泌学会総会, 第13回不妊学会総会, 第20回産婦総会で発表したのを省略する。

102. 下垂体 incubation による 排卵物質の作用機序

○高橋 威・大沢章吾・永松幹一郎・北条泰輔
大竹四郎・布 川 修・広井正彦・鈴木雅洲
(新潟大婦)

近年排卵を誘発する優れた薬剤の出現を見るようになった。しかるにその作用部位, 作用機序についてはいまだ解明されていない。そこで in vitro における下垂体に対して, いかなる作用を有するかを, incubation 法を用い, 各種薬剤のゴナドトロピン分泌への影響を比較検討した。また同時に視床下部粗抽出液を加え, 視床下部の存在による影響も検討した。排卵物質としては人排卵を

起す Clomid および F6066, 家兎排卵を起す銅塩, 同じく Lycium Chinense Miller より抽出精製した家兎排卵活性物質を使用した。

incubation には成熟雄ラットの下垂体前葉を使用し, 37°C の恒温槽内で2時間振盪培養した。この medium について, LH は Parlow の卵巣アスコルビン酸減少法, FSH は Steelman-Pohley 法, Prolactin は Nicoll の鳩嚢膜粘膜乾燥重量測定法を用いて測定した。

視床下部を加えて incubation すると, LH, FSH は有意の増加を示し, Prolactin は減少した。すなわち LH, FSH Releasing-Factor, Prolactin Inhibiting-Factor の存在を証明し得た。銅塩は視床下部存在のもとに初めて LH, FSH の分泌を高めた。Clomid は LH 分泌抑制的に働き Prolactin 分泌を高めた。また F6066 および Lycium Chinense Miller は直接下垂体に作用して LH の分泌を高めた。

103. (紙上) Gonadotropin (PMS, HCG) と conj. estrogen による 排卵誘発に併発した Meigs' like syndrome の一症例

楠田雅彦・片桐英彦・立山浩道・岡田正孝
(九大産婦)

排卵誘発の有力な方法として, 各種 gonadotropin と結合型 estrogen の応用は, 近年とみに普遍化されるにしたがつて, その副作用ともいべき諸症状が問題となっている。特に Human Menopausal Gonadotropin によるすぐれた誘発成績は, 最近1~2年間に発表された多くの報告によつて確認されてはいるが, 反面その強力な biological potency に附随して, 卵巣腫大, 過排卵, 多胎妊娠のほか, 腹水, 胸水などの発生をみる頻度が高いといわれる。これらの症状の中で, 卵巣腫大に腹水, 胸水を合併する, いわゆる Meigs' syndrome に類似した症状の発生についての報告は, 本邦では小林ら, 石塚らの2例をみるのみであり, PMS+HCG 療法によつて惹起された例についてはいまだ報告がないようである。

演者らは本療法を施行した 160 例, 252 クールの中, 約5%に多少とも卵巣腫大を認めたが, 手術的療法をうけたものは外科医で手術された茎捻転の一例のみであった。しかるに最近, 散発無排卵婦人に PMS 1日量 2,000~3,000IU を6日間, 計16,000IU, 続いて HCG を1日量 2,000IU 3日間, 計6,000IU 投与し, その中間に premarin 20mg. 静注を併用して, 排卵誘発, 妊娠の成立に成功したが, 高度の卵巣腫大, 腹痛, 咳を来たして入院し, 精査の結果腹水, 胸水の貯溜を確認し, 茎捻転の疑いの下に試験開腹し, 卵巣の所見を確認した

興味ある Meigs' like syndrome を経験したので報告する。

104. 卵管因子不妊症の心身医学的研究(第3報)

岩淵 庄之助 (慶大産婦)

山本 浩・林 茂・落合 寛・岩田嘉行

長田 宏・佐藤和也 (川崎市立産婦)

われわれは卵管因子・不妊症について心身医学的立場から治療を数年来行ってきた。養子妊娠、アキラメ妊娠の事実は情緒と不妊との関係を物語るものである。第1報では、心身医学的治療による妊娠期間の比較的短期間であることを指摘し、第2報では、児を得たいという心理的基底に根ざした不安刺激に対する卵管運動とその心理的背景を CMI, Y-G 性格検査、および文章完成法などにより検討し報告した。

今回、われわれは、卵管因子に根ざすと思われる不妊患者の心身医学的治療のスクリーニングとして、上記の方法の他に、G-S-R を加え、さらに患者の選択に十全を期すると共に不妊治療の一分画にしたいと思う。

そこで第3報では、G-S-R により心身医学的治療の必要と思われる患者12例のうち、3例に G-S-R の著明なる変化をみとめ、9例にはさしたる変化をみとめなかった。変化をみとめた3例の CMI, Y-G はいずれも、何らかの病態的变化をみとめ、9例には略正常なる結果をみた。

そこで、心身医学的治療の必要と思われる不妊患者のスクリーニングに CMI, Y-G と共に G-S-R を使用し、もつて治療の確実性を期し、不妊女性の一指針としたい。

質問 桜林 文夫 (神奈川)

1) 卵管の運動性亢進が情動によつて起ることは、精子の上昇が不能になることを意味するか。

2) 治療後の妊娠例は正常だったのか。

解答 岩淵 庄之助 (慶大産婦)

いわゆる機能性卵管因子不妊においては蠕動運動異常型の妊孕性が正常型に比して $1/2$ 以下と報告されている。

この異常運動が情動と如何なる関係があるかとの相関を知るために行つた実験であり、精子の通過を実験的にみたものではない。心理療法は卵管運動と情動との相関を知るために必要でありこれは不妊患者が不妊という大きなストレスにさらされていることよりこの実験の発想がある。

105. 機能性不育症に関する心身医学的観察と治療について

森 一郎・牧 美輝・伊集院康熙・李 鴻基

(鹿児島大産婦)

従来不育症の原因には、種々の因子があげられており、しかも多元的に亘ることが多いとされているが、いわゆる機能性流早産と、自律神経機能や心因との関連性からみた原因究明、ならびに治療に関する報告は比較的少い。そこでわれわれは、いわゆる機能性不育患者31例に対し、性腺や自律神経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、一般正常妊婦に比べて、自律神経機能変調の強いものが多く、また比較的長期の不育群では、さらにこれに心因が加わる場合がしばしばみられた。この他、性腺機能の異常が主役を演ずる群、心身の因子のみが強い群、両者併存群、ならびに両者ともに異常のない群に大別できた。われわれはこれらの分類に則つた合理的な治療を施行し、93%の流産阻止率を得た。

質問 鈴木 雅洲 (新大産婦)

器質的疾患を除外したか。

解答 牧 美輝 (鹿大産婦)

対象は、現在妊娠継続中のものであるため、Tumor がよほど大きい場合とか、胎児死亡などの原因が明らかなのは除外してある。

解答 長田 宏 (川崎市立病院)

器質的障害のある不妊患者については一切これを除外してある。

いわゆる機能的な不妊について、卵管をとりあげその卵管運動と情動との関係について考察した。

106. 性生活調査報告 第3報 直腸、結腸癌根治手術後の性生活

○白井将文・一条貞敏・竹内睦男・佐々木桂一

(東北大泌)

直腸、結腸癌の根治手術後にしばしば泌尿器系障害を合併することが知られており、その性器系障害として性交不能と射精障害が挙げられている。

私達は昭和18年7月より昭和42年3月までの間に当院武藤外科および榎外科において直腸、結腸癌の根治手術を受けた症例の一部について術前、術後の性生活の状態について調査した。

その結果直腸癌症例では術後全く勃起しなくなつたものは33.3% (70歳以下では26.6%)、勃起力が弱くなつ

たものは44.5%である。

また結腸癌症例では33.3% (70歳以下では25%) が術後完全な勃起不全, 22.2%は勃起力の減退を認めた。

また射精については直腸癌症例では術後72.2% (70歳以下では66.5%) に射精不能がみられ, 結腸癌症例では25.0% (70歳以下では25.0%) に同様射精不能がみられた。

次に勃起, 性交, 射精, オルガスムスの1つでも欠くものを広義のインポテンスすれば直腸癌根治手術後では76.1%, 結腸癌根治手術後では57.1%がインポテンスである。

質問 小 林 隆 (東大産婦)

根治手術後の性機能障害と膀胱機能 (排尿障害) との相関関係は如何。平行関係がないか。というのは子宮頸癌の根治手術では neurogenic bladder が起ることは周知の通りで, 私はこれの防止のため膀胱の自律神経温存法を (根治性に干渉することなく) 計って好成績を得ている。

質問 広 井 正 彦 (新潟大産婦)

術直後とは何時のことか。

対照として上腹部手術後の性生活の調査をしているか。

性欲と末梢神経切断との関係について。

性欲はもつと高位の神経系とくに中枢のレベルに関係があると思う。

解答 白 井 将 文 (東北大泌)

1) 膀胱障害の発現頻度は性機能障害と同様かなり高率で両者はほぼパラレルな関係にあるといえる。

2) 術直後とは退院直後をさしている。上腹部手術後の性生活の状態については調査していない。

性欲と末梢神経損傷との関係は特にないと思う。

107. (紙上) *In vitro* 培養下兎 blastocyst から の pulsating embryo の発達

尾 川 昭 三 (日本農獣医)

交尾6日後の兎 blastocyst を Eagle's medium (Goetz & Baluda (1916) の報じたものに準ずるが, guanosine と antimycotic agents を除いた) にて湿度飽和, CO₂ 5% 37°C の条件下で培養した。46個の blastocyst 中39では培養1~1½日後に zona pellucida が自発的に herniation を起し, 放出された裸の blastocysts のうち33は以後大きさが増加するのみならず, 大小種々の胞状突起が現われた。

そのうち13は培養7日前後から embryo 胞壁に pulsation が認められた。1方, zona の herniation を起さ

なかつた7例のうち3例では, zona はさらに膨大し, 培養3~4日後には直径 4.5~5.0mm にも達した。この3例では内部に embryo としての発達があり, 培養5~7日にて embryo の小胞壁に Pulsation が生じた。これら “zona-free”, および “zona-encased” pulsating embryo の pulsation 現象は3~6日間にわたって認められ, その beating rate は38~75 beats/min. であつた。組織検査では, embryo としての諸構造 (血球, 血管, 神経管, 体節等) が認められ, また beating した部分には embryonic heart に相当する構造が存在した。

以上の知見から, in vitro で兎 blastocyst はほとんどの場合に zone pellucida の自発的 herniation が起り, 3割以上の例で Pulsating embryo まで発達する, さらに zone の herniation のない場合でも pulsating embryo まで發育しうることがあると結論される。

108. 排卵性不妊患者における月経時子宮内膜細菌 培養について

久保 洋・江原洋一・伊吹令人・五十嵐正雄

松本清一 (群馬大産婦)

不妊患者の卵管疎通性検査においては, ときどき, 検査後子宮内膜炎や附属器炎を起す例がある。また排卵期子宮頸管粘液のゼラチン様変化や子宮口狭窄例にそうぐうする。今回われわれは群馬大学婦人科不妊外来受診中の排卵性不妊患者 124名 (原発不妊症93例, 続発不妊症31例) につき月経初日の子宮体部内膜を中央検査室に依頼して, 細菌学的検索を行った結果, 21例 (原発不妊症18例, 続発不妊症3例) に細菌の發育を認めた。菌發育の有無と既往歴との関係では特別な傾向は認められなかつたが, 現症との関係では原発不妊症菌陽性例に子宮頸管炎が多くみられた。これら菌陽性21例の内訳は1菌種18例 (G (-) 桿菌8例, ブドウ状球菌4例, その他6例), 2菌種3例であつた。合成ペニシリン投与により治療した13例中治療後再検し得た7例では全例に菌の消失をみ, またその後の通気検査では治療群13例中2例に妊娠 (現在妊娠継続中) を認め, 3例に通気曲線の改善をみ, 無治療群8例中1例に妊娠を認めたが妊娠3カ月にて自然流産に終つた。

排卵期頸管粘液性状不良例9例中7例が, 菌培養陽性であつたが, 治療し得た6例中3例に頸管粘液性状の好転を認め, 1例に Hühner test の改善をみ, 1例に妊娠を認めた。

なお結核菌培養では全例が陰性であつた。

質問 桜 林 元 夫 (神奈川)

- 1) 子宮内膜の採取方法は
- 2) 子宮腔内に細菌の存在すれば、不妊の原因になると考えてよい。

解答 江 原 洋 一 (群大産婦)

- 1) 月経初日に来院させ、清拭後ゾンデ診を行ない、Sondenkurette を用いてソーハする。
 - 2) 頸管からの菌もあるが、経血も同時に培養している。
- 質問** 村 山 茂 (東京電力病院)
- 頸管をこえて HSG, 人工授精, IUD 等の操作を行う際には感染に注意を要する。HSG の後では予防的に抗生剤を投与した方がよいと思う。この処置によりわれ

われのところでは HSG 後の感染例は認めていない。

解答 久 保 洋 (群大産婦)

抗生物質の投与は無差別に使うべきでなく、耐性菌の問題を考えまた人体の生体防御作用を考えて慎重であるべきである。

なお念のため HSG は細菌培養を行ってから後にやっている。

追加 長 田 宏 (川崎市立病院)

以前われわれは、頸管よりの細菌培養により細菌と精子との凝集について研究したが、そのさい特に大腸菌と精子との凝集が著明にみとめられた。

日本不妊学会臨時理事会決議事項

日 時 昭和 44 年 8 月 31 日 (土) 午後 12.30~1.00 時

場 所 名古屋市商工会議所ビル 3 階 第 3 会議室

出席者 長谷川理事長他 18 名

1. 関東支部より本部理事追加の件

{ 理事長, 副理事長選出により補充理事 2 名 }
{ 及び会員増加の為の理事 2 名 計 4 名 }

林 基 之 (東邦大 産婦人科)

松 本 清 一 (群馬大 産婦人科)

百 瀬 剛 一 (千葉大 泌尿器科)

未 定 (獣医畜産)

本部理事として承認された。

1. 国際不妊学会役員の件

名誉会長 安 藤 画 一 (故)

〃 荻 野 久 作

〃 広 瀬 豊 一

〃 高 橋 明

〃 山 根 甚 信

会 長 長 谷 川 敏 雄

副 会 長 藤 森 速 水

〃 市 川 篤 二

〃 西 川 義 正

プログラム
委 員 長 小 林 隆

事務局長 林 基 之

財務局長 松 本 清 一

上記のごとく決定。

なお、その他の役員は後日選定されることになった。

※ 第 16 回日本不妊学会総会 (会長 野嶽幸雄)

昭和 46 年 10 月 16 日開催予定

理事評議員会は昭和 46 年 10 月 15 日 (午後)

場所 東京都において

以 上

第 11 回 (昭和 43 年度) 日本不妊学会北海道地方会

と き：昭和 43 年 11 月 30 日 PM 2:00~5:00

ところ：北 大 病 院 第 3 講 堂 (1 階)

一 般 講 演

1. Intersex 症例の臨床的研究

川 倉 宏 一 (北大泌尿器)

大 室 博 (国立札幌泌尿器)

北大泌尿器科15年間に経験せる Intersex 症例(真性半陰陽2, 男性仮性半陰陽10, Klinefelter 症候群20例等含む)につき検討した。

2. 停留辜丸の臨床的観察

菅 原 剛 太 郎 (札幌大泌尿器)

辜丸生検が routine の検査法として行われるようになって以来, 停留辜丸の組織像が諸家により報告され, さらに辜丸固定術後の精子形成能についても論ぜられており, いたずらに本症の治療を遅らせることにより案外高頻度に不妊が見られるとの報告があるが治療最適年齢については種々の意見があると思われる。

そこでわれわれは昭和31年1月より43年10月まで当科で経験した本症98例中辜丸固定術を施行した73例を対象として年齢別頻度, 本症の程度, 合併症, 精液検査所見, 辜丸容量, 辜丸組織像, 特に精子形成能についてまた同時に固定術施行例の follow up を行つたのでその治療成績につて報告し, 治療開始最適年齢について若干の見解を述べる。

3. 各種動物における精上皮の cycle の比較——stage の発現頻度の検討

千葉敏郎, 石川 恒 (北大獣医)

ミンクに関する自験例および牛, 綿羊, 家兎, 豚, ラッテに関する他家の報告に基づき, 精上皮の cycle における stage の発現頻度の累積和を推計学的に分析した。

stage 8 に於ける累積和 (常に 100%) を除いた他の各 stage に於ける値について, 直交多項式を用いて回帰方程式を求めた結果, こられの値の分布のし方はいずれの動物に於いても一次式によつて表わし得ることがわ

かった。これらの回帰方程式に於ける回帰系数は, 牛, 綿羊, 家兎に於ては $b_1 \leq 10.62$, 他のものに於ては $b_1 \geq 11.65$ である。たま stage 4 (spermatocytogenesis と spermiogenesis の境をなす) と累積和の関係を調べた結果, 牛, 綿羊, 家兎に於ては, stage 4 よりも前の時期に於て累積和が 50% 以上に達し, 他のものに於ては stage 4 以後の時期に 50% 以上の値が示されることがわかった。

動物の種によるこのような相違の原因は, 明らかでない。

4. F 6066 による排卵誘発

○遠藤一行, 清水哲也, 松田正二 (北大産婦)

新しく合成された非ステロイド系排卵誘発剤 Bis (P-acetoxy Phenyl) • Cyclohexylidemethane (F6066) を北大婦人科外来に通院中の稀発月経, 無排卵月経, 無月経の計25例30周期に使用した。投与法は, 第1日目800 mg, 第2, 3日目 600 mg, 第4, 5日目 400 mg, 第6日目 200mg の漸減投与法とし, その効果判定は主に基礎体温によつた。その結果, 稀発月経4例6周期中2例3周期, 無排卵月経5例8周期中4例6周期, 第1度無月経9例10周期中5例5周期に夫々排卵が認められた。その誘発率は例数に対して61.1%, 周期数に対して58.3%であつた。第2度無月経5例6周期では全例無効であつた。服用開始日から排卵日 (低温最終日) 迄の平均日数は 10.6 ± 0.8 日で, 服用期間中には特別な副作用は認められなかつた。また排卵誘発後の周期に於ける自然排卵率9例中4例44.4%に認められた。

4. HMG 及び Clomid 投与による不妊症治療

酒井 潔, 水元修治, 田中昭一, 郷久鉦二
(札幌大産婦)

HMG 及び Clomid は排卵効果のすぐれていることより, 広く用いられている。Clomid は HMG と比較した場合, その作用機序においても議論の多いところであつて, 臨床的にも, ホルモン動態, 頸管粘液 (以下

CM) Smear Index 等において一定の Pattern を示さないものが多く Retrospective に排卵を知ることがままあり、不妊症の最終の目標は妊娠であるが、この目的の達成には不合理な一面を有している。

そこで CM 検査法として“Chloride Spot test”を応用して、排卵の予知が可能な例を経験したので報告する。又今回は HMG と Clomid の臨床成績も併せて検討したので報告する。

5. 機能性月経困難症に対する Duphaston の使用経験

八条誠治, 江畑貞信, ○清水哲也, 松田正二
(北大産婦)

いわゆる機能性月経困難症に対する奏効率の高いホルモン療法としては、これまで経口避妊薬による排卵抑制が第一にあげられている。これに対して Retroprogesterone である Duphaston は排卵を抑制することなしに本症に対してかなりすぐれた臨床成績を示すことは、はなはだ興味深く、今回、演者らは Placebo 使用による厳格な double blind test との対比において本剤の治療成績の比較をおこない、投与法によつては奏効が確実なことを知った。また同時に基礎実験としてコイルインダクタンス値変化の観察によつて本剤の作用機序の一端をうかがい知ることができたのでその成績を併せて報告する。

6. 不妊症治療後の妊娠成功例の Follow up

水元修治, 田中昭一, 郷久鉦二
(札幌医大産婦)

不妊症にて治療を行ない妊娠に成功した例のその後の Follow-up に関する報告はあまり多くない。

我々の教室における不妊症センター受診後妊娠の確認されたのは 1,102 名中 152 名である。このうち現在妊娠中の 15 名と、調査未定の 19 名、その後アンケートにより消息をつかめない 22 名の計 56 名は除いた、96 名について

流早産(死産)と早産(出産)・満期産群の比を較べたところ、流早産率は HSG 後妊娠中約 14%、通水薬物療法後妊娠中約 14%と前者と類似し、AID 妊娠中 16%、ホルモン療法後妊娠中 24%となり、AID、ホルモン療法後の妊娠に流早産率の増加をみとめた。

7. Repeat breeder Cow に対する Estriol・Progesterone 併用による治療効果について

○円山八十一, 久米 常夫
(農林省家畜衛生試験場北海道支場)

Repeat breeder (RB)の原因として受精卵の着床障害が最も重視されているが、その発生機序ならびに治療法については異論が多く、ともに固まつたものはない。今回、演者らはいわゆる RB の一病型として、慢性子宮内膜炎および卵巣機能の異常に注目し、これらの症例 152 頭について、Estriol・Progesterone (Et・P) 併用による受精卵の着床誘起効果を検討した。

試験方法は発情前あるいは発情後期に Et・P 7.5: 30, 7.5: 60, 15: 60 および 30: 60mg などそれぞれ筋肉内に注射した後授精を行なつた。その結果、ホルモン処置後の受胎率は発情後期に Et・P 7.5: 30mg を注射した群が 71.2%で最も高く、他は 28.6~0%と低率であつた。なお頸管粘液の精子受容性が不良の例に対して発情 2~3 日前に Et・P 7.5: 30mg を注射したが、注射後 2~3 日目に発情、粘液の精子受容性は改善(+)されており、その時の授精で 58.3%が受胎した。

これらの成績から、上述の症候群を示す RB の治療法の一つとして Et・P 併用が有効であることを知った。

また同時に基礎実験として卵巣割去した牛および家兎を用い同様のホルモン処置を行ない副性器の反応態度を組織学的に観察し、妊卵着床に対する Et・P の作用機序の一端をうかがい知ることができたのでその成績を併せて報告する。

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入すること。
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 駿：ホと臨床 3: 1055 (1955)

b. 単行本の場合

著者名：表題、（巻数）、頁数、発行所（年次）

例 1. 鈴木梅太郎：ホルモン, 180, 日本評論社 東京 (1951)

2. *Mazer, C. & S. L. Israel: Menstrual Disorders and Sterility, 264, Paul B. Hoeber, New York (1951)*

9. 原稿の掲載順位は、原則として受付順によるが、原稿の採否、掲載順位、印刷方法、体裁、校正等は、編集幹事に一任されたい。
10. 特別掲載の場合は全頁著者負担とする。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。それ以上を必要とする場合は、原稿に必要部数を朱書すること、その実費は著者負担とする。
12. 投稿先及び諸費用の送付先は、東京都大田区大森西7丁目5の22 日本不妊学会事務所宛とする。

日本不妊学会雑誌 14巻4号

昭和44年9月25日印刷

昭和44年10月1日発行

編集兼
発行者

芦原慶子

印刷者

向光枝

東京都品川区上大崎3-12-15

印刷所

一ツ橋印刷株式会社

東京都品川区上大崎3-12-15

発行所

日本不妊学会

東京都大田区

大森西7丁目5番22号

Tel(762)4151 内線258

振替口座番号 東京 93207