

Japanese Journal of Fertility and Sterility

April 1970

日本不妊学会雑誌

第 15 卷

第 2 号

昭和 45 年 4 月 1 日

—— 目 次 ——

原 著

第 2 度無月経の診療—特に性腺刺激ホルモン負荷療法および

卵巣組織所見を中心として—……………平野 睦 男・他… 1

男子不妊症治験(第 2 報)群馬大学泌尿器科不妊外来臨床成績の集計……………志田 圭 三・他… 9

豚精清タンパク質の電気泳動的研究……………飯 田 勲・他…15

豚精清における酸性およびアルカリ性フォスファターゼ

活性に及ぼす低温の影響……………飯 田 勲・他…19

諸種薬物の FSH 分泌に及ぼす影響について……………菅 原 幸 一 郎…22

原発性不妊症夫婦における染色体学研究(第 1 報)……………近 藤 東 臣・他…29

男子不妊症に対する Mesterolone (1 α -methyl-5 α -androstane-17 β -ol-3-one) の治療効果……………竹内 睦 男・他…35

偽妊娠に関する研究……………清 家 秀 登…39

Pregnosticon All-in Test の実用成績……………飯 塚 理 八・他…48

女子学生の結婚後の妊孕性に関する研究

第 1 編 妊孕性の良否と在学中の諸条件について……………長 岡 佑…52

第 2 編 基礎体温高温相点数算定法による妊孕性の良否について……………長 岡 佑…58

切迫流産における脳波学的考察……………明 島 淳 亮・他…62

卵管疎通性に対するパドリン (Prifinium bromide) の使用経験……………小 島 秋・他…69

第 9 回 不妊学会中国四国合同地方部会……………75

CONTENTS

Diagnosis and Treatment of the 2nd Grade Amenorrhoea	
..... <i>M. Hirano, K. Takahashi, T. Horaguchi, K. Suzuki,</i>	
..... <i>S. Honma & H. Kunii</i>	1
Clinical Study on Male Infertility (2nd Report)	
..... <i>K. Shida, J. Shimazaki & E. Urano</i>	9
An Electrophoretic Study on Boar Seminal Plasma Proteins	
..... <i>I. Iida, Y. Yamamoto & K. Muramatsu</i>	15
Effect of Low Temperature on Acid- and Alkaline-Phosphatase Activities in Boar Seminal Plasma	
..... <i>I. Iida, Y. Sego, R. Takahashi & K. Muramatsu</i>	19
The Effects of Various Drugs on FSH Secretion	
..... <i>K. Sugawara</i>	22
Chromosome Studies on Primary Sterility (1st Report)	
..... <i>H. Kondo, K. Suzumori, M. Noguchi,</i>	
..... <i>K. Koike & Y. Yagami</i>	29
Effects of Mesterolone (1α -methyl- 5α -androstane- 17β -ol-3-one) on Male Sterility	
..... <i>M. Takeuchi, S. Ichijo, K. Sasaki & M. Shirai</i>	35
Studies on Pseudopregnancy in the Rat	
..... <i>H. Seike</i>	39
Clinical Practice of All-in Test for the Diagnosis of Early Pregnancy	
..... <i>R. Iizuka & K. Saito</i>	48
A Prospective Study of Girl Students on Fertility after Marriage. I. Relationship Between Fertility After Marriage and Various Factors in College Days	
..... <i>Y. Nagaoka</i>	52
A Prospective Study of Girl Students on Fertility after Marriage. II. Relationship Between Fertility After Marriage and Ovarian Function by High-phase Score of BBT in College Days	
..... <i>Y. Nagaoka</i>	58
Studies on the Relation Between Electroencephalographic Change and Increased Uterine Activity During Pregnancy	
..... <i>J. Akejima, Y. Tominaga,</i>	
..... <i>K. Narita & S. Takahashi</i>	62
Use of Prifinium Bromide (Padrin), a New Antispasmodic in Tubal Patency Test	
..... <i>M. Kojima, K. Nishikawa, H. Ohta, S. Ohsaki, Y. Hoshimoto & K. Morita</i>	69

総 会 予 告 (第 3 回)

第 15 回日本不妊学会総会は下記のように開催されます。今回は諸般の事情により総懇親会は中止し、又諸費用を参加費でまかなうため、参加費を値上げさせて頂くことと致しました。何卒御諒承の上多数御参加下さる様お願い申し上げます。

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
1. 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 侑博士
 2. シンポジウム
 - ② 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
 3. 一般演題

演題申込締切 昭和 45 年 6 月 30 日 (厳守)

演題申込資格 本学会会員に限ります。会員以外の方(共同発表の方も)は演題申込みと同時に 45 年度会費を払って会員となつて下さい。

演題申込方法

1. 本誌に挿入されている所定の用紙を必ず使用し、600 字以内の講演内容要旨を添付し書留郵便をもつて送つて下さい。
2. 図表はすべて 35 mm のスライドといたします(10 枚以内)。
3. 演題の採択は会長に一任させて頂きます。
4. 演題申込発送後 2 週間以内に受領通知未着の場合は御連絡下さい。

演題申込先 〒 280 千葉市亥鼻町 313

千葉大学医学部泌尿器科学教室 片 山 喬 宛
電話(0472) 22-7171 内線 425

- 参 加 申 込
1. 総会に御出席の方は本誌に挿入の振替用紙裏面が申込書になっておりますので各事項御記入の上参加費を払って登録して下さい。
 2. 締切 昭和 45 年 6 月 30 日 (厳守)
 3. 大学教室などに所属の方も必ず個人別にお申込み下さい。

宿泊、観光について 交通公社に依頼致しましたので本誌挿入の用紙を使用し早目に御予約下さい(締切 7 月 31 日)

第 15 回日本不妊学会総会会長

百 瀬 剛 一

ご 案 内 状

千葉市富士見町2-1

日本交通公社千葉営業所

不妊学会係 電話 (0472) 22-5656

昭和 45 年 9 月千葉市で第 15 回日本不妊学会総会が盛大に開催されますことを心からお祝い申し上げます。

つきましては学会参加者の市内ご宿泊および学会終了後のエクスカーションのお世話を弊社が取扱うことになりましたので下記をご高覧の上、早目にお申込みくださるようご案内申し上げます。

記

1. 千葉市内の宿泊ご案内

イ) ホテル	A	¥ 2,200	シングル(1人用)	} 1泊室料のみ (食事, 税, サービス料別)
	B	¥ 4,000	ツイン(2人用)	
ロ) 日本旅館	C	¥ 3,500	1室2名	} 1泊2食付 税, サービス料込
	D	¥ 2,500	2畳に1名の割	

(注) ホテル、日本旅館とも確保数が少ないのでおことわりすることもあります。

2. エクスカーションご案内

房州一周と成田山新勝寺参詣の旅 2泊3日

費用 ￥13,500 人員 100 名まで

月 日	コ ー ス (パ ス)	宿 泊 地
9/26 (土)	17.00頃 学会終了後会場—————木更津	木 更 津
9/27 (日)	8.30 9.00 9.30 10.30 10.50 12.00 13.40 木更津—————東京湾—————館山—————白浜 観音 (休けい) (中食) 14.00 16.30 17.00 —————太海フラワーセンター—————鴨川	鴨 川
9/28 (月)	8.30 9.00 10.00 11.30 12.30 鴨川—————小湊(鯛の浦—————九十九里センター————— 誕生寺 (中食) 14.00 15.30 16.50 —————成田山新勝寺—————千葉(解散)	

申込方法

宿泊、エクスカーショ^ン申込書にご記入の上、予納金を添え 7 月 31 日までに勝手ながら、現金書留でお申込み下さい。

予納金	宿泊者1人1泊につき	¥ 1,000
-----	------------	---------

エクスカーショ ン1人につき ￥ 3,000

その他

取消・変更は早目にご連絡下さい。

取消の場合は8月31日までにご連絡下さい。

(9月1日以降の取止めは予納金の返却ができません)

第 15 回日本不妊学会総会 宿泊・エクスカーション申込書

氏 名	男 女		同伴者名	男 女	
住 所 (連絡先)				TEL	
勤 務 先				TEL	
宿 泊			9/23	9/24	9/25
	ホ テ ル	A			
		B			
	日 本 旅 館	C			
		D			
	予 納 金	1,000 円 × 泊分 × 名分 円			
エクスカーション	予納金 3,000 円 × 名 分 円				
			予納金合計		

第2度無月経の診療—特に性腺刺激ホルモン 負荷療法および卵巣組織所見を中心として—

Diagnosis and Treatment of the 2nd Grade Amenorrhoea

東北大学医学部産婦人科教室 (主任 九嶋勝司教授)

平野 陸男 高橋 克幸 洞口 竜夫
Mutsuo HIRANO Katsuyuki TAKAHASHI Tatsuo HORAGUTCHI
鈴木 敬吾 本間 成夫 国井 兵太郎
Keigo SUZUKI Shigeo HONMA Hyotara KUNII

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

Clomid, F 6066 および HMG 製剤など優れた排卵誘発剤の開発により、無排卵、無月経の診療は著しく進歩した。しかし無排卵周期症や第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点が残されている。吾々は第2度無月経の治療方針確立のため昭和43年4月より昭和44年3月までの1年間、東北大学産婦人科ホルモン不妊クリニックを受診した第2度無月経30例中28例に PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法をおこない、あわせてその前後の尿中 estrogen の変動を測定し、さらに PMS-HCG 負荷陰性4例、および PMS-HCG ならびに HMG-HCG 負荷陰性3例、計7例を開腹して、尿中 FSH 値と卵巣組織所見との関連性を検討した。その結果、第2度無月経28例中 PMS-HCG 負荷により12例が排卵しのこり16例中8例が卵巣性無月経(閉経期型卵巣6例、多嚢胞卵巣2例)で8例は false negative であった。PMS-HCG 負荷陰性例10例に HMG-HCG 負荷療法をおこない5例が排卵し、のこり5例中3例は閉経期型卵巣、1例は高度萎縮型の多嚢胞卵巣であった。また PMS-HCG 負荷で排卵した12例中、尿中 estrogen の著明な変動(50~60%以上増)を示した症例は6例だけであり、HMG-HCG 負荷の排卵例では既発表の症例をふくめ、9例中6例に estrogen の有意の増加を認めたにすぎなかった。試験開腹7例中 hypergonadotropic な5例は全例が原始卵胞はもとより、成熟卵胞や閉鎖卵胞も存在しない卵巣であり、hypo-または normogonadotropic な2例は多嚢胞卵巣で、成熟卵胞、原始卵胞が存在するほか白膜肥厚や閉鎖卵胞周囲の内莖膜肥厚など特有の所見が認められた。従つて、第2度無月経の診療に際し、HMG-HCG 負荷に反応しない症例は卵巣性無月経と診断しうが、PMS-HCG 負荷のみでの判定は避けるべきであり、また PMS-HCG、または HMG-HCG 負荷前後の尿中 estrogen の変動も卵巣感受性の指標としては確実性が低いことがわかった。さらに尿中 FSH が異常高値を示す症例は閉経期型卵巣と考え排卵誘発の対象から除外すべきであるが、尿中 FSH が低値または正常値を示しながら PMS-HCG および HMG-HCG 負荷で反応しない症例は、多嚢胞卵巣が疑われるので、試験開腹して直接卵巣所見を検索した方がよいという結論に達した。

はじめに

Clomid, F 6066 および Humegon など優れた排卵誘発剤の開発により、無排卵、無月経の診療は著しく進歩した。しかし無排卵周期症や第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点が残され

ている。吾々は第2度無月経の治療方針確立のため、PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法を行い、これらの負荷療法と尿中 FSH の関係、負荷療法前後の尿中 estrogen の変動、および負荷療法陰性例の卵巣所見を検索し、興味ある知見を得たのでここに報告する。

実験対象

昭和43年4月より44年3月までの1年間、当科ホルモン不妊クリニックを受診した無月経患者のうち、progesterone 10mg 筋注で消退出血がないが、estradiol dipropionate 10mg および hydroxyprogesterone capronate 125mg 筋注で消退出血の認められ、第2度無

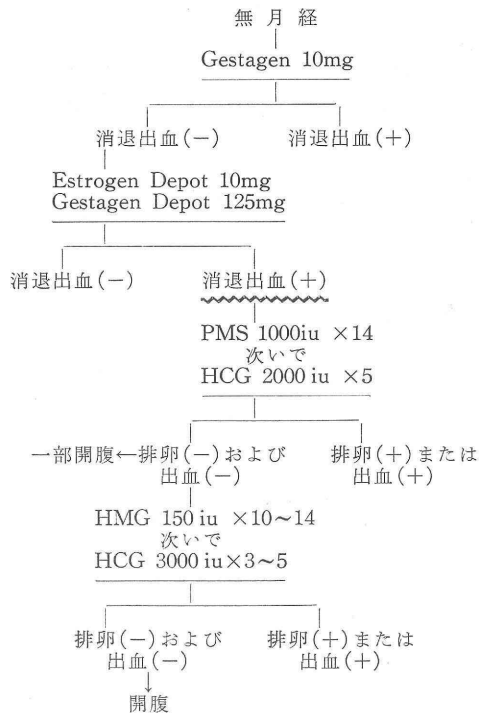
第1表 ホルモン不妊クリニック受診患者
(昭和43年4月～44年3月)

診 断	症例数	%
散発無排卵症	6	8.2
持続無排卵症	19	26.0
第1度無月経	18	24.7
第2度無月経	30	41.1
計	73	100.0

月経と診断された30例中すでに Turner 症候群および Stein-Leventhal 症候群とわかった各々1例をのぞく28例を対象として以下の実験を行なった。

実験方法

1) PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法 (第1図)



第1図 Gonadotropin 負荷療法

PMS としては Serotropin (帝臓), HMG としては Humegon (Organon 三共), HCG としては PMS-HCG 負荷療法では Gonatropin (帝臓), HMG-HCG 負荷療法では Pregnyl (Organon 三共) を使用した。すなわち全例に PMS 1000iu を毎日14日間連続筋注し、次いで HCG 2000iu を5日間筋注し、BBT で排卵が認められた場合を陽性、排卵はしないが消退出血のみの場合を疑陽性、そして消退出血もなく全く反応しない症例を陰性と判定した。HMG は 150iu を10日から14日間毎日筋注し、その後 HCG を3000iu 3日から5日間筋注し、排卵および消退出血の有無により PMS-HCG 負荷療法と全く同じように判定した。

2) 尿中 FSH および尿中 estrogen の測定

PMS-HCG 負荷療法前に Steelman-Pohley¹⁾法により尿中 FSH を測定し、また Column 分割—螢光比色法により²⁾³⁾⁴⁾ PMS 投与前後および HCG 投与後、HMG 投与前後および HCG 投与後尿中 estrogen を測定した。また本論文と直接関係はないが、尿中 pregnandiol⁵⁾、尿中総17-KS⁶⁾および尿中17-OHCS⁷⁾も同時に測定し参考資料とした。

3) 卵巣の組織学的検索

第2度無月経28例中 PMS-HCG 負荷療法陰性例4例、および PMS-HCG, HMG-HCG 負荷療法ともに陰性例3例、計7例を開腹し、両側卵巣の楔状切除をおこない、haematoxylin-eosin 染色および Elastica-Masson 染色により卵巣組織所見を検索した。

実験成績

1) PMS-HCG, ならびに HMG-HCG 負荷療法成績
28例の第2度無月経に PMS-HCG 負荷療法をおこない、ついで10例に HMG-HCG 負荷療法を行ったところ、

第2表 第2度無月経患者に対する Gonadotropin 負荷療法 (昭和43年4月～44年3月)

	例数	陽性例	弱陽性例	陰性例	陽性率
PMC-HCG テスト	28	12	2	14	43%
HMG-HCG テスト	10	5	0	5	50%

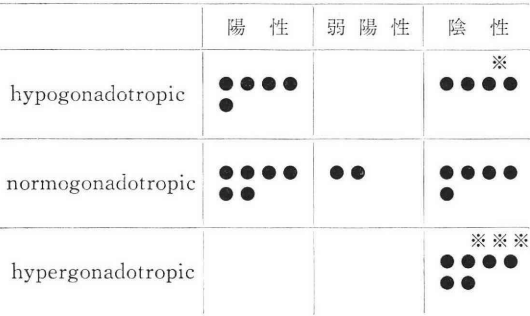
第2表に示す如く PMS-HCG 負荷により排卵した症例は28例中12例 (43%) で、消退出血のみを見た症例2例、のこり14例 (50%) は排卵も消退出血も認められなかった。

またこの療法により1例が妊娠した。PMS-HCG 負荷療法陰性例中6例、疑陽性例2例および初回の PMS-HCG 負荷で排卵したが2回目には陰性例となった症例2例、計10例に HMG-HCG 負荷療法を行い、第2表

の如く排卵した症例は 5 例 (50%) で、PMS-HCG 負荷陰性例 6 例中 2 例、疑陽性例 2 例が HMG-HCG 負荷で排卵しており、また PMS に対する抗体生成例中 1 例が同様に排卵した。すなわち従来のように PMS-HCG 負荷療法の結果だけでは、卵巢感受性を判定できないことがわかる。

2) PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法と尿中 FSH の関係

Steelman-Pohley 法により測定した尿中 FSH 値を、 $10\mu\text{g/day}$ 以下を hypogonadotropic、 $10\mu\text{g}\sim 180\mu\text{g/day}$ を normogonadotropic そして $180\sim 200\mu\text{g/day}$ 以上を hypergonadotropic と判定すると、28 例の第 2 度無月経に対する PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法の結果と尿中 FSH との相関々係は第 2 図および第 3 図のよ



第 2 図 PMS-HCG 負荷法と尿中 FSH



※開腹例

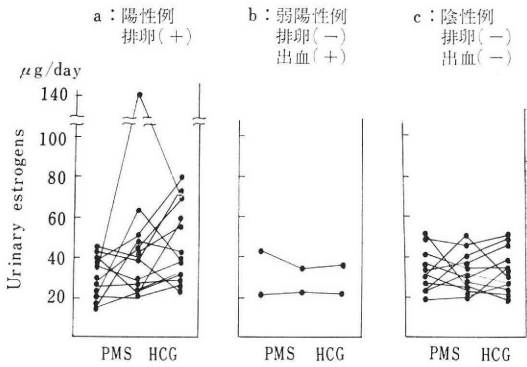
第 3 図 HMG-HCG 負荷法と尿中 FSH

うになった。すなわち PMS-HCG 負荷陽性例はすべて hypo-および normogonadotropic の症例のみで、hypergonadotropic の症例は 1 例もなく、逆に PMS-HCG 負荷陰性例をみると、hypergonadotropic の症例は全例陰性であり、さらに hypo-および normogonadotropic の症例が各々 4 例および 5 例が陰性であった。また HMG-HCG 負荷陽性例 5 例はいずれも hypo-又は normogonadotropic であり、HMG-HCG 負荷陰性例では hypergonadotropic 3 例が全例と、hypo-および normo-

gonadotropic が各々 1 例ふくまれていた。この hypogonadotropic で HMG-HCG 負荷陰性例は PMS-HCG 負荷陽性例であつた症例であり、HMG 投与量を追加することにより排卵したと思われる症例である。また normogonadotropic で HMG-HCG 負荷陰性例は卵巢組織所見で白膜肥厚や内莖膜肥厚が認められた、いわゆる萎縮型多嚢胞卵巢症例であつた。このように hypo-および normogonadotropic の症例は PMS-HCG 負荷療法でも半数近くが反応できないが、HMG-HCG 負荷により多嚢胞卵巢をのぞけば殆んど全例が反応して排卵する可能性があり、hypergonadotropic すなわち閉経期型の gonadotropin 状態にある卵巢は PMS-HCG 負荷はもとより HMG-HCG 負荷によつても排卵は困難であることがわかる。

3) PMS-HCG 負荷療法と尿中 estrogen の変動

PMS-HCG 負荷陽性例 12 例の PMS 投与前後および HCG 投与終了後の尿中 estrogen の変動は第 4 図 a に

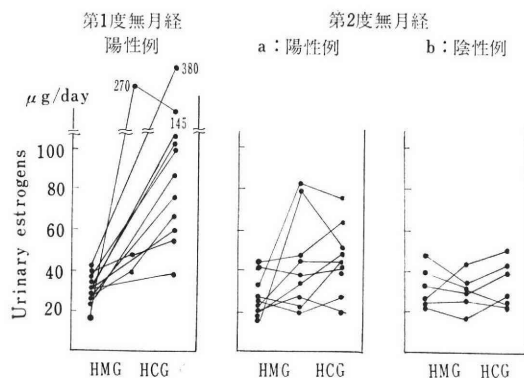


第 4 図 PMS-HCG 負荷と尿中 Estrogens

示すように、PMS 1000iu 14日間投与で明かに増量した症例は 4 例で、のこり 8 例中 HCG 2000iu 5日間投与後、すなわち排卵後に増量を示した症例が 2 例であり、6 例は排卵した症例にも拘らず、尿中 estrogen の変動は余り著明ではなかつた。12 例の尿中 estrogen 値の平均を求めると、PMS 投与前で $31.2\mu\text{g/day}$ 、PMS 1,000iu 14日間投与で $37.7\mu\text{g}$ (20%増) そして HCG 2000iu 5日間投与後で $49.8\mu\text{g/day}$ (60%増) であつた。また PMS-HCG 負荷療法で疑陽性 2 例および陰性 12 例の負荷療法前後の尿中 estrogen の変動は第 3 図 b および第 3 図 c に示すように、殆んどの症例が全く変動がなく、わずかに PMS-HCG 負荷陰性の 1 例が PMS 1000iu 14日間投与で 60%増、また他の 1 例が HCG 終了後で 80%増をみたが排卵しなかつた。

またひきつづき HMG-HCG 負荷を行つた症例は 10 例で、5 例が陽性、5 例が陰性であつたが、この陽性例 5

例に、すでに発表した陽性例⁸⁾⁹⁾ 4 例を加えて、HMG および HCG 投与前後の尿中 estrogen の変動を第5図 a に示した。すなわち HMG 150iu を10日から14日間投与した段階で尿中 estrogen が50%以上増加した症例は



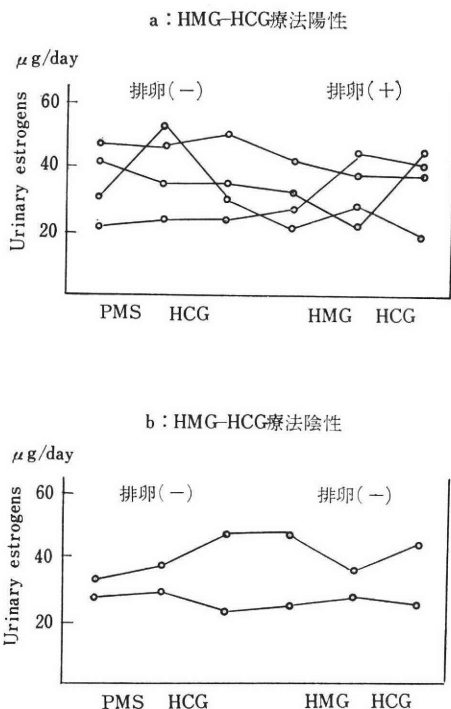
第5図 HMG-HCG 負荷と尿中 Estrogens

9 例中 4 例であり、HCG 3000 iu 3 日から 5 日間投与で 50%以上の増加を示した症例は 2 例であり、他の 3 例は排卵したにも拘らず尿中 estrogen の変動はみられなかった。これら 9 例の尿中 estrogen の平均値を求めると、HMG 投与前で 30 μg/day、HMG 投与終了後で 42 μg/day (40%増)、そして HCG 投与終了時で 46 μg/day (50%増)であった。

HMG-HCG 負荷療法陰性 5 例に既発表症例⁸⁾⁹⁾ 1 例計 6 例の HMG および HCG 投与前後の尿中 estrogen の変動は第5図 b に示すように、殆んどの症例は尿中 estrogen の変動は認められなかったが、1 例のみが HMG 投与終了時で 60%増、そして HCG 投与終了時で 90%増を示したにも拘らず排卵も出血もなかった。しかしこの症例の尿中 FSH は hypogonadotropic であり、HMG を更に増量するか、または再度 HMG-HCG 負荷を施行すれば、排卵の可能性のある症例であった。

すでに発表した第1度無月経 11例の⁸⁾⁹⁾ HMG-HCG 投与前後の尿中 estrogen の変動を第5図左に示したが、第2度無月経に比して卵巣からの estrogen 分泌増加は極めて著明であった。これら 11 例の尿中 estrogen の平均をみると、HMG 投与前で 34 μg/day に対し HMG を投与後さらに HCG 投与をおえた段階では 110 μg/day と著明に増加し (第1度無月経症では HMG 終了時の尿中 estrogen は 3 例のみしか測定しなかったため、その平均値は示さなかった)。したがって 250%増となる。またこれら 11 例中尿中 estrogen の 50%以上増加を示さなかった症例は 2 例であった。

さらに PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法を連続しておこなった症例の尿中 estrogen の変動を第6図



第6図 PMS-HCG 不反応例に対する HMG-HCG 負荷と尿中 Estrogens

に示した。すなわち PMS-HCG 負荷陰性で HMG-HCG 負荷を行い排卵した 4 例のうち 1 例は PMS 投与後で尿中 estrogen が 60%増を示しながら排卵せず、他の 3 例中 1 例は HMG 投与後で 70%増を示し、他の症例は著明な変動をみないまま排卵している (第6図 a)。

また PMS-HCG 負荷陰性で HMG-HCG 負荷でも陰性であった 2 症例の尿中 estrogen の推移は第6図 b に示す如くで、殆んど変動は認められなかった。1 例は尿中 FSH 異常高値例で卵巣組織所見で全く卵胞形成のない、いわゆる hypergonadotropic hypogonadism であり、他の 1 例は normogonadotropic であるが卵巣の肉眼的および組織所見から、萎縮型の多嚢胞卵巣症候群であった。

以上の結果より、PMS-HCG および HMG-HCG 負荷前後の尿中 estrogen 増加が 50~60%以上の症例を有意の estrogen 増加症例と考えるならば、PMS-HCG 負荷はもとより HMG-HCG 負荷療法においても、尿中 estrogen の変動のみからは第2度無月経の卵巣感受性を判定することは困難であることがわかる。

4) 卵巣の組織学的所見と尿中 FSH および PMS-HCG、HMG-HCG 負荷療法との関係

PMS-HCG 負荷療法陰性例 4 例および PMS-HCG、HMG-HCG 負荷療法ともに陰性例 3 例の計 7 例を試験

第3表 卵巢組織学的所見と尿中 FSH および Gonadotropin テスト

卵巢組織 所見	FSH	低 値	正 常 値	異 常 高 値					
	負荷 試験	PMS 陰性	PMS 陰性 HMG 陰性	PMS 陰性	PMS 陰性	PMS 陰性	PMS 陰性 HMG 陰性	PMS 陰性 HMG 陰性	
	症 例	T.H	M.M	S.S _A	S.S	M.T	S.Y	T.M	
原 始 卵 胞		+	+	—	—	—	—	—	
成 熟 卵 胞		—	+	—	—	—	—	—	
閉 鎖 卵 胞		+	—	—	—	—	—	—	
白 膜 肥 厚		+	+	—	—	—	—	—	
内 夾 膜 肥 厚		+	+	—	—	—	—	—	
白 体 黄 体		—	+	—	—	—	—	—	

開腹してその卵巢組織所見を検索した。これらの症例は第3表に示すように、尿中 FSH 値からみて hypo-および normogonadotropic 各々1例、そして hypergonadotropic 5例であつた。hypergonadotropic であつた5例の卵巢は肉眼的にも萎縮型で小さく固く、組織学的に検索すると卵巢皮質は紡錘型の核を有する線維細胞様の組織所見で、原始卵胞はもとより成熟卵胞や閉鎖卵胞も存在せず、また卵巢のどの部分にも黄体や白体の存在は認められなかつた。一方hypo-および normogonadotropic であつた2症例の卵巢は、肉眼的に灰白色、平滑で固い被膜に被われており、被膜を通して大小の卵胞が認められるが黄体形成の所見はなく、組織学的には被膜(白膜)は線維性に肥厚し、その下に大小不同の成熟卵胞が認められ、一部は囊胞状に拡大して顆粒膜細胞層が菲薄化して萎縮卵胞の所見を呈し、さらに萎縮卵胞の一部には周囲を囲む内夾膜細胞層の著明な肥厚が認められ、黄体の形成は認められなかつた。前者は典型的な hypergonadotropic hypogonadism の卵巢であり、後者は polycystic ovary syndrome の卵巢である。従つて PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法に反応しない卵巢には上記の2型の卵巢が存在し、これを鑑別するには尿中 FSH 値を測定しなければならないことがわかる。

以上の所見より第2度無月経の診療に際してはまず尿中 FSH を測定し、hypergonadotropic であれば排卵誘発の対象から除外すべきであり、hypo-または normogonadotropic でありながら PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法に全く反応しない症例は polycystic ovary の存在を考え、卵巢の楔状切除を施行して組織所見を検討すべきである(第7図)。

	Gonadotropin負荷療法		卵 巢	尿中FSH値
	PMS-HCG 負荷	HMG-HCG 負荷	卵胞形成 白膜・内夾膜肥厚	
	陽 性	陽 性	低値～正常値	
第2度 無月経	陰 性	陰 性	異常高値	

卵胞形成 白膜肥厚・内夾膜肥厚

第7図 Gonadotropin 負荷療法と卵巢組織所見および尿中 FSH との関係

考 按

無排卵周期症や第1度無月経は間脳、下垂体、卵巢系の機能失調にもとづく月経異常であるが、第2度無月経は間脳、下垂体機能不全または卵巢機能不全にもとづく重症無月経であり¹⁰⁾、とくに卵巢に起因する第2度無月経の治療は排卵誘発の著しく進歩した今日でも殆んど不可能で、したがつて第2度無月経の診療に際しては、まずこの卵巢原発型の症例を除外することが必要である。すでに Schrank¹¹⁾ (1952) や Kupperman & Lefkowitz¹²⁾ (1957) は progesterone による消退出血はないが estrogen および progesterone 投与で消退出血を来す無月経を第2度無月経とし、さらにこの第2度無月経に PMS および HCG 製剤を投与して出血の有無により下垂体性無月経と卵巢性無月経に鑑別することを提唱し、今日まで広く臨床的に応用されて来た。そのほか PMS および HCG 製剤の投与による尿中 estrogen の増加の有無により卵巢感受性を診断しようとするところ¹³⁾、さらには尿中 FSH の測定により下垂体機能を診断するところ¹⁴⁾なども発表されて来たが、これらの方法

は研究室の完備されたクリニックでのみ可能な方法である上に、その詳細についても多くの未解決の問題が残されており、したがって臨床的には Schrank 方式や Kupperman & Lefkories 方式による出血試験が好んで用いられている。しかし今日ではきわめて強力な HMG 製剤が一般クリニックにおいても使用可能となっており、PMS 製剤による出血試験を基盤とした上記の出血試験は再検討の必要がでて来た。吾々は今回 PMS-HCG 負荷療法にひきつづき HMG-HCG 負荷療法をおこない、これにもとづく出血の有無と、尿中 FSH、尿中 estrogen の変動および卵巣の組織学的所見との関連々係を検討し、第2度無月経の診療指針をたてることが出来た。

1) PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法による判定：第2度無月経28例に PMS 1,000iu を14日間、次いで HCG 2000iu を5日間投与したところ28例中12例(43%)が陽性であったが、尿中 FSH の測定および卵巣組織所見などにより卵巣原発性であった症例は28例中8例(29%)であり、間脳、下垂体機能不全による無月経は71%ということになり、PMS-HCG 負荷療法の43%との間にはかなり大きな開きがみられた。一方 HMG-HCG 負荷療法を10例に施行して5例(50%)が陽性となったが、10例中 FSH 測定値や卵巣組織所見から卵巣原発性と判定された症例は4例であり、したがって HMG-HCG 負荷療法では1例のみが false negative にでたことになる。しかしこの症例はすでに PMS-HCG 負荷により陽性にでたが次回 PMS-HCG 投与に反応しなかったため、HMG-HCG 負荷にきりかえた症例であり、HMG 投与量 150iu 10日間で HCG 投与にきりかえずさらに HMG 投与量を4日から5日増量していたなら、陽性に出たものと思われる。従って PMS-HCG 負荷療法で第2度無月経の原因を間脳、下垂体性か卵巣原発性か決定することは、かなり高い率で誤った判定を下す結果になりがちではあるが、HMG を充分量投与した HMG-HCG 負荷療法に反応しない症例を卵巣性と判定してもほぼまちがいないということになる。しかしここでいう卵巣性とは、卵胞形成の全くないいわゆる閉経期型卵巣と多嚢胞卵巣をふくんでおり、これら両者の鑑別は必ずしも容易ではなく、結局は尿中 FSH 値および卵巣組織所見によらざるをえない。

2) PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法による尿中 estrogen 変動からの判定：PMS-HCG 負荷および HMG-HCG 負荷により尿中 estrogen が50~60%増加しても排卵はもとより消退出血の認められない症例があり、これに尿中 estrogen の日差変動および測定手技による誤差を加味して、吾々は50~60%の増加を臨床

的に有意義の増加と判定することにした。この判定にしたがって PMS-HCG 負荷前後の尿中 estrogen の変動をみると、PMS-HCG 負荷陽性例12例中、PMS 1,000iu 14日間では4例、HCG 投与終了後で2例、計6例(50%)だけが尿中 estrogen の有意の増加を示し、他の6例は排卵したにも拘らず、尿中 estrogen の変動は著明ではなかった。

またすでに発表した症例を加えて HMG-HCG 負荷療法前後の尿中 estrogen の変動をみると、HMG-HCG 負荷陽性例9例中4例が HMG 150iu を10~14日間投与の段階で、また2例が HCG 投与終了後に増加をみたが、他の3例は排卵例にも拘らず、尿中 estrogen の変動は殆んど認められなかった。したがって現在の煩雑な尿中 estrogen 測定方法にかわって、簡易迅速測定法が開発されても、PMS-HCG 負荷および HMG-HCG 負荷に伴う尿中 estrogen 値の変動から第2度無月経の卵巣感受性を判定することは、実用性にとぼしく、むしろ間脳、下垂体機能不全と判定された症例に HMG-HCG 療法を施行する際に、卵巣過剰刺激を予防する目的でのみ有用性があるものと考えられる。

3) 尿中 FSH による判定：FSH の測定は従来の bioassay のほかに radioimmunoassay もおこなわれるようになったが、両者にはかなり著明なくいちがいが認められ¹⁴⁾、FSH の測定に関しては今後なお検討されなければならない問題点が残されている。吾々は Steelman-Pohley 法により尿中 FSH を測定したが、まずどこから hypergonadotropic と判定するかをきめなければならなかった。そこで、PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法で陰性だった症例のうち、試験開腹して卵巣に全く卵胞形成の認められなかった症例の尿中 FSH をみると、ほとんどが500 μ g~600 μ g/day という異常高値を示し、もつとも低値を示すもので240 μ g/day であった。また HMG-HCG 負荷療法で排卵した症例のうち尿中 FSH の高値を示した症例は2例で、各々145 μ g および167 μ g/day であった。したがって吾々は HMG-HCG 負荷で刺激しても排卵できない、いわゆる閉経期型卵巣の場合の尿中 FSH は一応180~200 μ g/day 以上と考えこれを hypergonadotropic と判定することにし、180~10 μ g/day を normogonadotropic、10 μ g/day 以下を hypogonadotropic と判定した。この判定基準に従って PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法で陰性の症例の尿中 FSH をみると、PMS-HCG 負荷では hypergonadotropic の症例のほかに、hypogonadotropic および normogonadotropic な例でも陰性の症例がかなり存在したが、HMG-HCG 負荷で充分量の HMG を投与した症例では陰性例は殆んどが hypergonadotropic で

あり、わずかに normogonadotropic な症例が 1 例だけ陰性で、この症例は開腹して卵巢所見を検索したところ多嚢胞卵巢と判明した。以上の結果から、第 2 度無月経患者の尿中 FSH を測定して異常高値を示す症例は閉経期型卵巢と判定し排卵誘発の対象から除外できるが、PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法に反応しない萎縮型の多嚢胞卵巢の診断は、最終的には試験開腹による卵巢組織所見をまたなければならぬことがわかる。なお、従来第 2 度無月経は間脳、下垂体機能不全にもとづく hypogonadotropic hypogonadism と閉経期型卵巢の hypergonadotropic hypogonadism の 2 つにきれいに大別されるとされていたが、吾々の症例 28 例中 hypogonadotropic が 9 例、hypergonadotropic が 6 例で、のこり 13 例は normogonadotropic であり、この normogonadotropic hypogonadism の病型がもつとも高頻度に見られた。

4) 卵巢組織所見による判定：卵胞形成のない閉経期型卵巢は尿中 FSH が異常高値を示すところから、完備された研究室をもつクリニックではその診断は可能であるが、多嚢胞卵巢の FSH の分泌は種々の様相を示し、無月経、卵巢腫大そして多毛などの臨床所見からのみ容易に診断しようとは限らず、卵巢の組織所見によりはじめて多嚢胞卵胞と診断されることも決して珍しくはない。このため尿中 FSH が hypo-又は normogonadotropic であり、PMS-HCG 負荷にも反応しない症例は、HMG-HCG 負荷にきりかえる前に試験開腹して、卵巢楔状切除によりその所見を検索することが妥当な症例もありうるわけである。事実、吾々の症例の PMS-HCG 負荷により排卵しなかつた症例は、多嚢胞卵巢をうたがわしめる臨床所見はなかつたが、HMG-HCG 負荷前にこれに反応しうる卵巢が否かをきめる目的で試験開腹したところ、両側卵巢は腫大はないが固い灰白色の被膜におおわれていて、組織学的検索の結果多嚢胞卵巢と判定され、その後 Clomid 療法により排卵妊娠した。このように卵巢組織検索は尿中 FSH 測定の設備のないクリニックでも容易におこなわれ、しかも閉経期型卵巢も多嚢胞卵巢も診断しうる有力な診断方法である。従つて内診所見、HSG 所見その他から多嚢胞卵巢が疑われる症例は勿論、さらに多嚢胞卵巢と診断する積極的な所見がない症例においてはまず PMS-HCG 負荷により卵巢の刺激をこころみ、その結果が陰性であつた場合に積極的に卵巢楔状切除を施行することは診断確定の意味で必要なことと考えられる。これは特に尿中 FSH 測定の設備のないクリニックでは当然おこなわれるべき手段である。

以上、第 2 度無月経の治療方針を確立する目的で、1)

PMS-HCG および HMG-HCG 負荷による排卵誘発試験、2) PMS-HCG および HMG-HCG 負荷にともなう尿中 estrogen の変動、3) 尿中 FSH 測定、および 4) 卵巢組織所見などについて検討した。その結果、もつとも信頼しうる診断方法は尿中 FSH 測定と卵巢組織所見の組み合わせであることがわかつた。したがつて、吾々は無月経患者を Shrank または Kupperman & Lefkories 方式に準じて第 2 度無月経と診断したのち、まず尿中 FSH を測定して異常高値例を除外し、ついで PMS-HCG 負荷により排卵誘発をこころみ、陰性例はさらに充分量の HMG を用いた HMG-HCG 負荷により排卵誘発をはかり、症例によつては HMG-HCG 負荷前の卵巢楔状切除により多嚢胞卵巢の有無を確認すべきものとする。またもし尿中 FSH 測定が不可能な場合は、まず PMS-HCG 負荷、そしてその陰性例に HMG-HCG 負荷による排卵誘発をこころみ、それでもなお陰性の場合には卵巢楔状切除で卵巢所見をたしかめなければならぬと考える。この場合、卵巢楔状切除を HMG-HCG 負荷の前にするかあとにするかは case by case にきめてよい。

結 論

吾々は昭和 43 年 4 月より 44 年 3 月までの 1 年間に当科ホルモン不妊クリニックを訪れた無月経患者のうち、第 2 度無月経 28 例につき PMS-HCG および HMG-HCG 負荷療法をおこない、あわせてその前後の尿中 estrogen の変動を測定し、さらに PMS-HCG 負荷陰性 4 例、および PMS-HCG ならびに HMG-HCG 負荷陰性 3 例、計 7 例を開腹して尿中 FSH と卵巢組織所見との関連性を検討し、次のような結果をえた。

1) 28 例中 PMS-HCG 負荷により 12 例 (43%) が排卵したが、のこり 16 例中卵巢性無月経は 8 例 (閉経期型卵巢 6 例、多嚢胞卵巢 2 例) で 8 例は false negative であつた。PMS-HCG 負荷陰性例 10 例に HMG-HCG 負荷療法をおこなつたところ 5 例 (50%) が排卵し、のこり 5 例中 3 例は閉経期型卵巢、1 例は高度萎縮型の多嚢胞卵巢であつた。

2) PMS-HCG 負荷で排卵した 12 例中、PMS 投与後および HCG 投与後で尿中 estrogen が有意の増加 (50~60% 以上増) を示した症例は 6 例 (50%) だけであり、また既発表の症例をふくめて HMG-HCG 負荷で排卵した 9 例中 6 例 (66%) が尿中 estrogen の有意の増加をみせ、他の症例は排卵したにも拘らず、尿中 estrogen の著しい増量は認められなかつた。

3) PMS-HCG 負荷陽性例の尿中 FSH はすべて hypo- または normogonadotropic であつたが、逆に陰

性例には hypergonadotropic 6例のほかは hypo-または normogonadotropic な症例もみられた。HMG-HCG 負荷陰性例5例中3例は hypergonadotropic であり、1例は normogonadotropic な多嚢胞卵巣、他の1例は HMG 投与不足の hypogonadotropic hypogonadism であった。

4) 試験開腹7例中 hypergonadotropic な5例は原始卵胞はもとより成熟卵胞や閉鎖卵胞も存在しない卵巣であり、hypo-および normogonadotropic であった各1例は、多嚢胞卵巣であった。

(御指導、御校閲をいただいた 九嶋勝司教授に感謝致します。なお、本論文の要旨は第14回不妊学会総会で発表した)。

文 献

- 1) Steelman, S. L. & Pohley, F. M.: *Endocrinology*, 53: 604, 1953.
- 2) 鈴木雅洲, 高橋克幸: *日新医学*, 47: 92, 1960.
- 3) 鈴木雅洲, 高橋克幸, 赤石徹: *臨婦産*, 13: 947, 1959.
- 4) 鈴木雅洲: 高橋克幸, 平野睦男: *最新医学*, 15: 409, 1960.
- 5) 神戸川明: *ホと臨床*, 8: 964, 1960.
- 6) 神戸川明: *昭和医学誌*, 20: 1, 1960.
- 7) 神戸川明: *ホと臨床*, 11: 191, 1963.
- 8) 平野睦男, 高橋克幸, 吉田威: *日本不妊誌*, 13: 98, 1968.
- 9) 平野睦男: *臨婦産*, 22: 771, 1968.
- 10) 小林拓郎: *日本内分泌誌*, 43: 353, 1967.
- 11) Schrank, P.: *Zbl. Gynäk*, 74: 1569, 1952.
- 12) Kupperman, H. S. & Lefkories, S. C.: *Fertil. & Steril*, 8: 131, 1957.
- 13) 東条伸平, 森崇英: *産婦人科治療*, 12: 690, 1966.
- 14) 松本清一: 第21回日産婦会総会, 主題解説集.

Diagnosis and Treatment of the 2nd Grade Amenorrhoea

Mutsuo Hirano, Katsuyuki Takahashi,
Tatsuo Horaguchi, Keigo Suzuki,
Shigeo Honma and Hyotaro Kunii

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

Twenty eight cases of the 2nd grade amenorrhoea were treated with PMS or HMG followed by HCG. The relationship between the ovulation and urinary excretion of estrogens and urinary level of FSH were investigated. Seven cases with no response to the treatment were undergone a laparotomy for further histological study of the ovary. As the results, it is impossible to assess the ovarian status by means of the administration of PMS-HCG, however it could be possible to assume that the ovary with no response to the treatment with HMG-HCG could be postulated as same as the menopausal ovary having no follicles or as the highly atrophied type in polycystic ovary. The alteration in the excretion of urinary estrogens before and after the administration of PMS-HCG did not coincide with the ovulation. The cases with abnormally high level of urinary FSH were classified to the menopausal type of ovary and the induction of ovulation was impossible in this group. The other cases of low or normal level of FSH and with no response to either PMS or HMG showed polycystic ovaries. The administration of gonadotropin after the surgery of the wedge resection should be tried in these cases.

男子不妊症治療(第2報)

群馬大学泌尿器科不妊外来臨床成績の集計

Clinical Study on Male Infertility (2nd Report)

群馬大学医学部泌尿器科教室

志田 圭三 島崎 淳 浦野 悦郎
Keizo SHIDA Jun SHIMAZAKI Etsuro URANO

(Department of Urology, School of Medicine,
Gunma University)

昭和36年9月群馬大学泌尿器科開設以来44年2月に至る7年6ヶ月間の不妊外来患者総数は1020例である。そのうち長期間に亘り各種の治療をうけ、経過観察された246例について、検討を行った。精子数が明らかに増加したものは70例(28.5%)、著明に増加したものは21例(8%)である。妊娠成立は25例。妊娠成立時の精液所見は、総精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上のもの6例、 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上15例、 $4 \times 10^6/\text{ml}$ 以上4例であった。治療前精子数 $0.1 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の症例では改善率は著しく低く、妊娠成立例は観察されなかった。

治療法としては従来の内分泌療法(造精ステロイド、ゴナドトロピン、 T_8 、等)のほか、代謝の面から核酸、蛋白合成を促進せしめる薬剤(グルタミン、パナボライド等)の投与も有効であった。

緒 言

男子不妊症病因の大半をしめている造精機能の低下に対し、現在、各種ホルモン剤のみならず、代謝促進の目的で諸種の薬剤投与が試みられている。造精機序並びに精細管萎縮の病態生理が解明されていない現状にあつては治療方針の確立は暗中模索のそしりをまぬがれない。著者らは群馬大学泌尿器科に於ける7年間の不妊症例を集計し、各種治療の効果について比較検討を行い、造精促進に関しなさかの知見を得たので報告する。男子不妊症対策に資する処があれば幸である。尚、本集計に於て25例の妊娠成立例を経験したので、これをもとにし妊孕性の限界について言及したい。

臨床集計

A. 症例

昭和36年9月群馬大学泌尿器科開設以来44年2月に至る7年6ヶ月の間、不妊を主訴として来院した症例は1020例である。今回は、そのなかから総精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の所見で少くとも数ヶ月に亘り治療が行われ、効果

判定を確認された246例を対象とした。尚、全不妊症例のうち総精子数 $0.01 \times 10^6/\text{ml}$ 以下即ち臨床的に無精子と判定された症例は25%前後存在した。かかる高度の造精能低下症例は現在の治療を以てしては妊孕可能な状態に迄恢復せしめる事は不可能であるので大部分のものは治療の対象から除外した。ただ本人の強い要望があり、検索により精器疎通性がたしかめられ、かつ生検にて単純睾丸萎縮の病像を示すものに限定して治療を行った。従つて今回の集計ではかかる症例はわずかに28例にすぎない。

B. 薬物療法並びに特殊治療法

下記の如き薬剤投与を単独乃至併用にて2~3ヶ月連続施行。充分な効果をあげえない時には1~2ヶ月の休止期間をおき、次の療法にうつる事にした。

(1) panthethine... 1日180mg 経口投与

(2) パナボライド... 朝鮮人参水抽出有効成分と考えられる prostigsol 製剤、1錠中10mg 含有(テイカ製薬 K.K. 試供)

(3) イノシン (hypoxanthine riboside) ... 1日2g 経口投与

- (4) グルタミン 1 日 6 gr 経口投与
- (5) ビタミン B₁₂ (V. B₁₂)……1 日 1.5mg 経口または 2000 μ g 週 2～3 回静注投与。
- (6) ビタミン E (V.E)……1 日 300mg 経口または 200mg 週 2～3 回筋注。
- (7) testosterone propionate (T.P. と略記)……25mg 週 2 回筋注。
- (8) dehydroepiandrosterone propionate or acetate (D. P. or D.A. と略記)……25mg 週 2 回筋注。
- (9) testosterone or dehydroepiandrosterone pellet (T-or D-pellet)……辜丸内では 20mg, 筋膜下では 100mg 月 1 回埋没。
- (10) PMSG, HCG……2000 I.U. 週 2～3 回筋注。
- (11) ギナステロン (TDG と略記)……testosterone, dehydroepiandrosterone 各 10mg 水性懸濁と PMSG, HCG 各 100 I.U. の混合注射剤。2 箇所ずつ週 2～3 回筋注。
- (12) AICA-orotate (アイカミン)……1 日 600mg 経口投与。
- (13) triiodothyronine (T₃)……1 日 15～30 μ g 経口投与。
- 以上の薬物療法のほかに、特殊療法として下記の 2 者も行われた。これ等の特殊療法はそれぞれ単独療法として一定期間行われ、終了後造精効果をより促進する目的で多くの症例にあつては前記薬物療法がひきつぎ行われている。
- (14) 多量の testosterone 投与による rebound phenomenon の応用 (跳ね反り現象)……T.P. 50mg 週 3 回または T. depot 100mg 5～7 日に 1 回の割合で 2～3 ヶ月間連続投与。
- (15) 間脳レ線照射療法 (間脳照射)……150kV, 3mA, filter 0.3 mmCu + 1.0 mmAl, 皮膚焦点間距離 40cm, 照射野 5 cm 径, 耳珠・外眦角線上耳珠より 1/3 を中心として, 100 r づつ左右交互に 週 2 回 3 週間,

600r 照射。

C. 造精機能改善状態の判定

第 1 報と同様、精子数により I～V 群にわけ、各群ごとに表の如き判定基準を仮にさだめた。症例の多くは 1 回の治療では回復不充分なため、ひきつぎ数種の治療法がくりかえされている。このような場合の判定は、その都度の改善状態のほかに、当初の精液所見との対比の改善状態を加味して下す事にした。即ち、2 回目以後自体の造精効果が (+)……2 度であり、しかも治療開始前の精液所見と対比して (++)……3 度であつた場合には $2 + 3/2 = 2.5$ 度の改善度として記載する事にした。

D. 全経過を通じての精液改善状態

1 群 (総精子数 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 台) 131 例, II 群 ($1 \times 10^6/\text{ml}$ 台) 25 例, III 群 ($0.1 \times 10^6/\text{ml}$ 台) 25 例, IV 群 ($0.01 \times 10^6/\text{ml}$ 台) 12 例, V 群 ($0.01 \times 10^6/\text{ml}$ 以下) 28 例, 計 246 例に対し、通算 451 回の治療が行われた。1 回の治療のものもあり、これに対して、数種の治療がくりかえされたものもあり、同列に効果を論ずる事は早計のそりをまぬがれない。仮りに、治療終了時に於ける精液所見をとりあげ治療開始前のそれと対比してみると表 2, 3 の如き結果がえられた。即ち、精液所見改善度 (+)……2 度以上を以て造精促進効果 (+) と考えるならば I, II, III 群を通じ 30% 前後の症例に於て回復効果がみられた事になる。これに対して IV, V 群に於てはその頻度は、16.7%, 7.2% とはるかに低い。精細管萎縮が高度になると回復能が著しく低下する事が明らかで、治療の限界が示されている。

E. 各種治療法の効果比較

施行された 451 回の治療のうちから施行症例数の多いものを対象として、その効果を比較してみると次のようである。

(1) 単独療法

testosterone propionate 注射……

平均改善度 0.93, 改善度 2 以上 29%

第 1 表 精液所見改善度の判定基準

総精子数 改善度	0.01 $\times 10^6/\text{ml}$ 未満	0.01 $\times 10^6/\text{ml}$ 台	0.1 $\times 10^6/\text{ml}$ 台	1.0 $\times 10^6/\text{ml}$ 台	10 $\times 10^6/\text{ml}$ 台
(-) 0 度	減少～ 0.02 $\times 10^6/\text{ml}$ に増	減少～ 2 倍以下に増	減少～ 1.5 倍以下に増	減少～不変	減少～不変
(±) 1 度	0.03～ 0.09 $\times 10^6/\text{ml}$ に増	2～5 倍以下に増	1.5～3 倍以下に増	2 倍以下に増	1.5 倍以下に増
(+) 2 度	0.1～ 0.29 $\times 10^6/\text{ml}$ に増	5～15 倍以下に増	3～10 倍以下に増	2～5 倍以下に増	1.5～3 倍以下に増
(++) 3 度	0.3～ 1.0 $\times 10^6/\text{ml}$ に増	15～50 倍以下に増	10～25 倍以下に増	5～10 倍以下に増	3～5 倍以下に増
(+++ 4 度	1.0 $\times 10^6/\text{ml}$ 以上 に増	50 倍以上に増	25 倍以上に増	10 倍以上に増	5 倍以上に増

第 2 表 治療終了時における精子数増加状態 (I)

初診時の精子数	症例数	改善度				
		卅	廿	十	±	一
I. $10 \times 10^6/\text{ml}$ 台	131 (16)	2 (1)	7 (1)	32 (4)	37 (4)	53 (6)
II. $1 \times 10^6/\text{ml}$ 台	50 (4)	3	3 (2)	12 (1)	7 (1)	25
III. $0.1 \times 10^6/\text{ml}$ 台	25 (1)	1 (1)	3	4	3	14
IV. $0.01 \times 10^6/\text{ml}$ 台	12	2	0	0	1	9
V. $0.01 \times 10^6/\text{ml}$ 未満	28	0	0	2	3	23
(計)	246 (21)	8 (2)	13 (3)	50 (5)	54 (5)	124 (6)

註: 1) () は妊娠成立例

2) 治療開始後短時日で妊娠成立をみ、精液検査を施行しえなかった 4 症例 (I 群—3, II 群—1) はこの表にはふくまれていない。

第 3 表 治療終了時における精子数増加状態 (II)

	(卅) 以上の改善例	(+) 以上の改善例
I. $10 \times 10^6/\text{ml}$ 台	9/131 (6.9%)	39/131 (29.8%)
II. $1 \times 10^6/\text{ml}$ 台	6/50 (12.0%)	19/50 (38.0%)
III. $0.1 \times 10^6/\text{ml}$ 台	4/25 (16.0%)	8/25 (32.0%)
IV. $0.01 \times 10^6/\text{ml}$ 台	2/12 (16.7%)	2/12 (16.7%)
V. $0.01 \times 10^6/\text{ml}$ 未満	0/28 (0%)	2/28 (7.2%)

睾丸内アンドロゲン・ペレット埋没……

平均改善度 1.00, 改善度 2 以上 40%

PMSG 注射……

平均改善度 1.00, 改善度 2 以上 22%

間脳レ線照射……

平均改善度 1.12, 改善度 2 以上 22%

グルタミン内服……

平均改善度 1.16, 改善度 2 以上 29%

パナボライド内服……

平均改善度 1.08, 改善度 2 以上 21%

単独療法のうち以上の療法がすぐれた効果を示している。尚、 T_3 内服、V.E 注射乃至内服療法もすぐれた成績を示しているが症例数が少ないので省略した。また、跳ね反り現象応用療法は 23 例に行われたが、その効果は本報告では極めて不良という成績がえられている。本療法は諸種の治療法によつても改善されない症例に対して最終的手段として行われる事が多いという事実起因したものと考えられる。

(2) 併用療法

Testosterone propionate, V.E……

平均改善度 1.38, 改善度 2 以上 32%

dehydroepiandrosterone, T_3 ……

平均改善度 1.00, 改善度 2 以上 23%

T.D.G.……

平均改善度 1.07, 改善度 2 以上 36%

HCG, PMSG……

平均改善度 1.05, 改善度 2 以上 40%

V.E, V. B_{12} , T_3 , アイカミン……

平均改善度 0.95, 改善度 2 以上 29%

併用療法のうち以上のものがすぐれた効果をのこしている。尚、間脳レ線照射療法後諸種の治療法を併せ行つた症例は 17 例であるが、平均改善度 1.44, 改善度 2 以上の症例 41% ときわめて優秀な成績を示している。これに対して、跳ね反り現象の応用療法は他療用を併せ行つても依然としてその成果は不良であつた。

F. 妊娠成立を認めた症例の検討

246 例のうち、妊娠成立をみたものは 21 例である。I 群 (総精子数 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 台) では 131 例中 16 例の妊娠成立があり、妊娠成立時の精液所見改善状態は 4 度—1, 3 度—1, 2 度—4, 1 度—4 例であつた。尚、改善効果の全く認められないものでも 6 例に妊娠成立が認められている。かかる症例では、精子活動性或は精液内果糖含有量等に於て多少とも改善があり、これ等の因子或は未知因子の改善によつて妊孕性がたかまつた可能性が考えられる。

II 群 (総精子数 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 台) では 50 例中 4 例妊娠成立がみられた。そのうち改善度 3—3, 2—1, 1—1 例であつた。III 群 (総精子数 $0.1 \times 10^6/\text{ml}$ 台) では 25 例中僅かに 1 例の妊娠成立がみられ、その改善効果は 4 度であつた。尚、精子数 $0.1 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の IV, V 群からは 1 例の妊娠成立もみられなかつた。(このほか、治療開始後短時日に妊娠成立し、精液所見の改善状態を確認しえなかつた 4 症例がある)。

以上のデータをもとにすると、次のように要約する事が出来る。“総精子数 $1.0 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の症例に於ては適当な治療により少くとも 30% 前後の症例に造精促進効果がみられ、10% 前後の症例に妊娠成立がおこる。総精子数 $0.1 \times 10^6/\text{ml}$ 台の症例では造精回復は同様に 30% 前後の症例にみられるが、妊娠成立率は極度に低下する。さらに総精子数 $0.1 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の症例になると、改善率も低下し、妊娠成立はみられなかつた”。別の表現をすれば、総精子数 $0.1 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の症例は現段階にあつては妊娠可能な状態に迄恢復する事は不可能であり、治療対象の限界をここにおく事が妥当と思われる。

また、妊娠が成立したと推定される前後の精液所見についてみて表の如くで、妊娠成立 25 例のうち総精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上のものは 7 例にすぎない。30×

第4表 各種の治療法による精液改善状態の比較

治 療 法	症例数	平均改善度	改善度2以上の症例数	各群, 各症例の改善状態
T.P.	24	0.93	7 (29%)	(I) 0 0 0 0 0 0.5 1 1 1 1 2 3 4, (II) 0 4, (III) 0.5 3, (IV) 0 0 1, (V) 0 0 0 0,
T.P., V.E	19	1.38	6 (32%)	(I) 0 0 1 1 1 1 1.5 2.5 3 3 3, (II) 0 0 0.5 3 3, (III) 0, (V) 0 1.5
DEAS, T ₃	12	1.00	3 (23%)	(I) 0 0.5 1 1.5 2.5, (II) 0.5 2, (III) 0 1, (IV) 1, (V) 0 2,
睾丸内ベレット	10	1.00	4 (40%)	(I) 0 2 2 3, (V) 0 0 0 0 1,
T.D.G.	14	1.07	5 (36%)	(I) 0 0 0 1 1 2, (II) 0 2 2, (III) 3 4, (IV) 0 0,
PMSG	9	1.00	2 (22%)	(I) 0 0 1.5 2, (II) 0 1.5 4, (V) 0 0,
PMSG, HCG	10	1.05	4 (40%)	(I) 0 0 0 1 2 2, (II) 0.5 2 2, (V) 1,
PMSG, T.P.	12	0.30	1 ()	(I) 0 0 0 0 0 0 0 1 1.5 2, (II) 0 0,
PMSG, HCG, T.P.	30	0.45	1 ()	(I) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0.5 1 1 1 1 2 2 2, (II) 0 0 0 2, (III) 0 1, (V) 0,
間脳照射	9	1.12	2 (22%)	(I) 0 0.5 1 1.5 2, (II) 1 1.5, (III) 0.5, (V) 2,
間脳照射, α	17	1.44	7 (41%)	(I) 0 0 0 0 1 1 2 2.5, (II) 1 1.5 3, (IV) 2 2 4, (V) 1 1 2.5,
跳ね反り現象	26	0.23	2 (8%)	(I) 0 0 0 0 0 1, (II) 0 0 0 0 2, (III) 0 0.5, (IV) 0, (V) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 2.5,
跳ね反り現象, α	32	0.45	3 (9%)	(I) 0 0 0 0 0 0 0 1 1.5 2, (II) 0 0 0 0 0 0 1 1 1 1.5 3.5, (III) 0 0 2, (IV) 0 0 0 0, (V) 0 0 0,
V.E, V.B ₁₂ , T ₃ , アイカミン	21	0.95	6 (29%)	(I) 0 0 0 0 0 1 1 2 2, (II) 0 0 1 1 1.5 1.5 2, (III) 0 2 2 3, (V) 0,
パンテシン, イノシン	37	0.40	4 (11%)	(I) 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0.5 0.5 0.5 1 2 2, (II) 0 0 0 0 0 0 1 1.5 1.5 2 2,
グルタミン	28	1.16	8 (29%)	(I) 0 0 1 1 1 1 1 1 1 1.5 1.5 1.5 2 2 2, (II) 0 0 0 1 1.5 1.5 2 2 2.5 2.5, (III) 0, (V) 0,
パナボライド	19	1.08	4 (21%)	(I) 0 0 1 1 1 1 1 1 1 2 2, (II) 0 0 1 1.5 1.5 2, (III) 2, (V) 1.5,

備考: T.P.……testosterone propionate 25 mg 週2回筋注

DEAS……dehydroepiandrosterone 25 mg 週2回筋注

TDG……testosterone, dehydroepiandrosterone 各10 mg PMSG, HCG 各10 IU 混合注射, 2筒づつ週2回.

睾丸内ベレット……testosterone または dehydroepiandrosterone 10 mg ベレット月1回睾丸内埋没

PMSG, HCG……各200 IU 週2~3回筋注

V.E……200 mg 週2~3回筋注, または300 mg 経口投与

V.B₁₂……2000 μg 週2~3回筋注, または1.5 mg 経口投与

アイカミン……600 mg 経口投与

パンテシン……180 mg 経口投与

イノシン……2 g 経口投与

グルタミン……6 g 経口投与

パナボライド……9錠経口投与

α……間脳線照射, または跳ね反り現象療法終了後各種薬剤投与を併用したもの

(薬剤投与は2~3カ月連続施行)

10%/ml 台, 20×10%/ml 台のものが7例もあり, さらに
 10×10%/ml, 以下の症例も4例存在している. 精子活動
 性が良好な場合には総精子数が1×10%/ml 台でも充分
 に妊孕性がある事を示すもので, 従来考えられていた男

子妊孕性の限界を修正する必要がある.

考 察

緒言の項に於て述べたように, 男子不妊症の主因は造

第5表 妊娠成立例の治療前、後の精液所見

症 例 No. 年齢		精 液 所 見				治 療 経 過		配 偶 者 年齢, 検査所見
		精液量 ml.	総精子数 ×10 ⁶ /ml.	活動率 %	果糖量 mg/dl.	施行された治療の種類 治療開始から妊娠成立までの期間	最終 改善度	
1~26	前後	1.0 1.0	40.0 125.0	30 40		TP ; 4 カ月後 S _A	卅	24 ; 正常
2~31	前後	2.5 2.5	16.0 100.0	50 40	235 789	TP, E ; 6 カ月後	卅	27,
3~29	前後	4.0 4.5	32.0 80.0	42 25	194 150	TP, PMS ; 2 カ月後 S	+	25,
4~29	前後	1.5 2.0	24.0 44.0	0 24	143 163	PMS, HCG ; 1 カ月後 S	+	23, 正常
5~21	度以	2.0 3.0	40.0 40.0	25 35	184 361	TDG→HCG, TP→B ₁₂ , アイカミン, T ₃ → E, パンテチン, イノシン ; 4 年 4 カ月後 S	—	23, 正常
6~31	前後	2.1 2.3	40.0 37.1	38 25	32 43	パナボライド ; 1 カ月後 S	—	31, 正常
7~35	前後	3.0 3.5	20.0 34.0	30 63		E ; 5 カ月後 S _N	+	33, 正常
8~34	前後	3.0 3.3	6.0 33.6	0 33	140 127	間脳, TDG ; 1 年 1 カ月後 S _N	卅	29, 正常
9~28	前後	3.7 4.0	23.0 32.8	30 34	200 206	パンテチン, イノシン→PMS, HCG, TP→ グルタミン ; 1 年後 S _N	±	29, 卵巣不全 (現在治)
10~34	前後	2.5 3.7	4.0 32.0	0 21	274 313	T ₃ →TP, E→パナボライド ; 4 年後 S _N	卅	33, 1 側卵管 閉塞
11~27	前後	1.5 2.3	40.0 30.0	50 35	220 297	TDG ; 3 カ月後 S	—	24,
12~31	前後	1.8 2.1	26.0 27.0	30 30	315 311	パンテチン, イノシン ; 1 年後 S	±	24,
13~25	前後	4.0 4.0	25.0 27.0	30 35	270 301	パンテチン, イノシン ; 2 カ月後 S	±	25,
14~30	前後	2.7 2.4	25.0 22.0	15 20	225 274	TDG ; 4 カ月後 S _N	—	28, 正常
15~35	前後	2.6 2.4	18.0 20.0	20 27	339 400	TP, E ; 4 カ月後 S	—	32,
16~23	前後	1.5 2.5	11.6 20.0	23 30	480 420	反跳, PMS, HCG, T ₃ , E, B ₁₂ , アイカミン 10 カ月後 S _N	+	22, 正常
17~34	前後	5.0 4.0	44.0 11.0	17 80	102 240	DEAS, T ₃ →反跳, PMS, TP, B ₁₂ , アイカ ミン→TP, E ; 1 年 4 カ月後 S _N	—	30, 無月経 (現在治)
18~26	前後	2.3 2.5	10.4 10.0	11 13	158	PMS, HCG, TP→間脳 ; 6 カ月後 S	—	25, 正常
19~30	前後	2.8 3.3	3.3 8.8	27 48	302 330	T ₃ , E, B ₁₂ →間脳→反跳, T ₃ , E, B ₁₂ , アイ カミン ; 1 年 7 カ月後 S _N	—	27, 正常
20~25	前後	2.0 2.4	5.0 8.0	40 70	73 220	PMS, HCG, TP→パンテチン, イノシン→ B ₁₂ , T ₃ , アイカミン ; 2 年後 S _N	±	22, 正常
21~28	前後	1.0 1.4	0.3 7.2	35 52	40 130	PMS, HCG, TP→B ₁₂ , E, T ₃ , アイカミン→ 反跳, TP ; 2 年後 S _A	卅	25, 正常
22~41		3.0	40.0	5	310	PMS, TP, T ₃ , B ₁₂ , アイカミン ; 2 ヶ月後 S _N		35, 正常
23~31		1.7	28.8	52	250	パンテチン, イノシン ; 2 カ月後 S _A		29, 卵管狭窄
24~29		2.0	24.0	40	340	T ₃ ; 1 カ月後 S		24,
25~32		0.6	4.0	70		無治療 ; S _A		27,

備考: SA……人工授精, S_N……非人工授精, S……不詳

No. 22~25; 治療開始後短時間で妊娠成立をみた症例

精機能の低下にもとづく精子数の減少にある。tubular fibrosis, germinal cell aplasia と記載されるような特殊の事態も存在するが、大部分の症例は hypospermatogenesis, spermatogenesis arrest といわれるもので、現在その把握する事の出来ない未知の因子により精細胞の増殖分化能が低下している事態である。従来、この精

細胞の増殖分化に関与する因子として、下垂体の FSH 相当のゴナドトロピン並びに間細胞からのアンドロゲンがあげられており、臨床的にもホルモン療法がかなりの成果を示している。しかしながら、間脳、下垂体・睾丸系を中心としたホルモン療法は女子不妊症例のそれに比較するとき、その効果ははるかに劣っている。卵胞成熟

一排卵という単純な生物現象に対し、男子側にあつては精細胞の増殖分化はあまりにも複雑な現象である事がその原因であると考えられる。

現在の所、造精機序に於て、ゴナドトロピン、アンドロゲンがどのような関与をなしているものであるか？生物化学的には全く解明されていない。核酸代謝の面からいつても RNA 合成のみではなく、DNA 合成が迅速かつ多量におこなわれる事が必要な条件である。従来のホルモン療法はこの核酸代謝面に於ける酵素乃至補酵素的な役割の一部を担当していたにすぎないとも考えられている。ビタミン E, B₁₂, T₈ 療法もやはり同様の意義をもつものと考えて差支えない。近年、細胞増殖に必要な核酸乃至蛋白源の補給を行い、代謝促進をはかろうとする試みがなされている。各種のアミノ酸投与、核酸前駆物質の投与の試みがそれぞれあり、表に示す如く、従来のホルモン療法に劣らぬ成果をあげている。第1報に報告したように、核酸塩基構成の粗材となり、また、蛋白構成に直接組み入れられると考えられているグルタミンが単独投与で、すぐれた造精促進効果を示す事実も上記の見解を支持するものと考えられる。また、朝鮮人参抽出製剤パナボライドについてみても、その有効成分は純化されたものではないが、in vitro, in vivo 実験に於て、辜丸の蛋白質合成を促進する事が明らかにされている。今後、造精促進は単なるホルモン療法という限定されたものでなく、核酸・蛋白合成促進という代謝の面から再検討されてゆかなければならない。当然臨床の實際に当つては、各種ホルモン療法と上記の代謝促進剤の併用が今後考慮されるべきであろう。

また、著者らの記載で明かなように、精液所見からみた男子妊孕性の限界はかなり低いものであり、上記治療法で改善の徴がみられたならば、進んで人工授精を行い、妊孕効率をたかめる事につとむべきであろう。

結 語

(1) 群馬大学泌尿器科不妊外来に於ける 1020 例のうち、長期間に至り各種の治療を行い、経過観察を行えた 246 例について、精液所見の改善状況、各種治療法の効果の比較検討を行った。

(2) 各症例の 30% に於て精液所見の改善がみられ、25例に妊娠成立がみられた。

(3) 治療法としては従来の内分泌療法のほか、代謝の面から核酸・蛋白合成を促進せしめる薬物の投与が有効であつた。

(文献は第1報に同じ)

(稿を終わるに臨み、群馬大学産婦人科不妊外来の御協力に感謝致します)。

Clinical Study on Male Infertility (2nd Report)

Keizo Shida, Jun Shimazaki,
and Etsuro Urano

(Department of Urology, School of Medicine,
Gunma University)

During 7 and half years, 1020 patients complained of infertility visit our clinic. This report is concerned with the follow-up study of 246 cases who received medical treatment-metabolic therapy, hormonal therapy and combined-at least for several months. The metabolic therapy includes the application of such drug which promotes the nucleic acid and protein synthesis in the metabolic process; that is, glutamine, extract of ginseng, vitamin E and so on. Application of glutamine or extract of ginseng gave the good results as well as the hormone application.

Increase of sperm count were observed in 70 cases (28.5%). Successful pregnancy were obtained in 25 cases.

お詫びと訂正

第15巻第1号89頁考察の欄、上から12行目“必要が考えられる”。の後に次の文章が脱落しておりました。“既に、in vitro incubation 実験に於いてグルタミンの添加が幼若ラット精細胞分化を促進するという基礎的成果が報告されている”。

また文献に次のものが追加されます。

4) Steinberger, A. and Steinberger, E.: Exp.
Cell. Res., 44, 429, 1966.

以上お詫びして訂正します。

AN ELECTROPHORETIC STUDY ON BOAR SEMINAL PLASMA PROTEINS

Isao IIDA, Yoshio YAMAMOTO and Keiichiro MURAMATSU

Laboratory of Reproductive Physiology, Food and Nutrition,
Faculty of Agriculture, Shizuoka University, Iwata, Japan

Abstract: The electrophoretic study indicated the presence of at least eleven components in the boar seminal plasma. Comparative electrophoretic analyses of the boar seminal and blood serum proteins indicated that the major component of the seminal plasma corresponds to that of the α -globulins of blood.

The protein contents of the albumin, α -globulin and γ -globulin in the boar seminal plasma were similar to those of bovine serum, but the boar β -globulin fraction was about half that of the bovine fraction.

Introduction

Since the electrophoretic analysis were made by Gray and Huggins¹⁾, there have been many reports on the study of human seminal plasma protein.²⁻⁴⁾ The components and patterns of the protein have been definitely elucidated. An electrophoretic study, however, of the seminal proteins in other animals has been done in only a few species such as the bull⁵⁻⁹⁾, stallion¹⁰⁾, boar¹¹⁾, dog¹²⁾ and guinea pig.¹³⁾ Of these animals, study of the protein in the bovine seminal plasma is the most advanced. Bruce, et al.¹⁴⁾ found that the majority of the protein constituents of bovine seminal plasma exhibited a similar electrophoretic mobilities to those of the α -globulins of blood.

Boar seminal plasma proteins have been investigated by Bournsnel et al.¹¹⁾ They showed that two major components (A and B) comprised the majority of the proteins of boar seminal plasma. Also, they found that the constituents of boar seminal plasma protein somewhat differed from those of bovine seminal plasma proteins. Bournsnel, et al.¹⁵⁾ revealed a powerful haemagglutinin in boar seminal plasma originating in the vesicular secretion. Nelson, et al.,¹⁶⁾ and Bournsnel, et al.¹⁷⁾ were shown that this haemagglutinin is a protein with basic properties which can be located in a discrete

part of a gel filtration fractionation which separates the protein fraction A and B. Further work¹⁸⁾ showed how to separate from the redissolved precipitated by gel filtration. Recently, Bournsnel, et al.¹⁹⁾ has shown that the haemagglutinating protein material (protein H) is positively charged and that it possesses an isoelectric point of about 9.4.

It is known that the protein constituents of boar seminal plasma has a marked influence on the freeze-preservation of the boar spermatozoa. Such an effect of boar seminal plasma on the spermatozoa may be due to its constituents and the amounts present; especially the protein which forms the largest component.

The present study was undertaken to elucidate the proteins of boar seminal-plasma by using the method of electrophoresis.

Materials and Methods

Boar semen was collected by means of an artificial vagina using the healthy Berkshire breed boars at the Shizuoka University Farm. The sperm free seminal plasma was obtained by centrifuging the whole semen at $7.500 \times g$ for 10 min; the seminal plasma was stored in a deep-freezer at -18°C until the analysis was performed.

The nitrogen contents of whole seminal plasma and precipitated fraction by trichloroa-

cetic acid of seminal plasma were determined by the semi-micro-kjeldahl method. The amount of protein was calculated on the basis of kjeldahl $N \times 6.25$ (%).

For the electrophoretic analysis, M/10 Veronal buffer (pH 8.6, ion strength 0.1) was added to the seminal plasma to bring the solution to a 2% protein concentration. This diluted seminal plasma was dialyzed in Visking cellophan tube for 12 hr at 4 °C with frequent agitation in a buffer 30 to 50 times of the volume of solution and then for 12 additional hr with the same amount of fresh buffer. The dialyzed solution was centrifuged at 3,000 rpm for 10 min and the supernatant was used for electrophoretic analysis.

Electrophoretic analysis were carried out 5°C in a Tiselius electrophoretic apparatus (Hitachi) equipped with a cylindrical lens and rotating slit. Mobilities were calculated for the more distinct patterns of the ascending limb by correlating them as closely as possible with those of the descending limb. Boar and bovine blood serum were used for comparison of the electrophoretic patterns of seminal plasma. These serum were obtained from the healthy Berkshire breeds at the Iwata slaughter house and were prepared by centrifuging at 3,000 rpm for 10 min after forming of the clot.

Results and Discussion

More than 90% of the nitrogen of the boar seminal plasma was precipitable by trichloroacetic acid. The protein content was 1.2 to 3.0%. This value is somewhat lower than those reported for most of the other species.

Fig. 1 shows electrophoretic patterns of the boar seminal plasma in several buffers of various pH and ionic strength. The best electrophoretic separation of components was obtained with the veronal Na-HCl buffer of pH 8.6 with a ionic strength of 0.1 (Fig. 1 D).

This buffer was used for all further electrophoretic experiments.

The electrophoretic patterns and the calculated mobilities of the boar seminal plasma, boar blood serum and bovine blood serum are shown for comparative purposes in Fig. 2

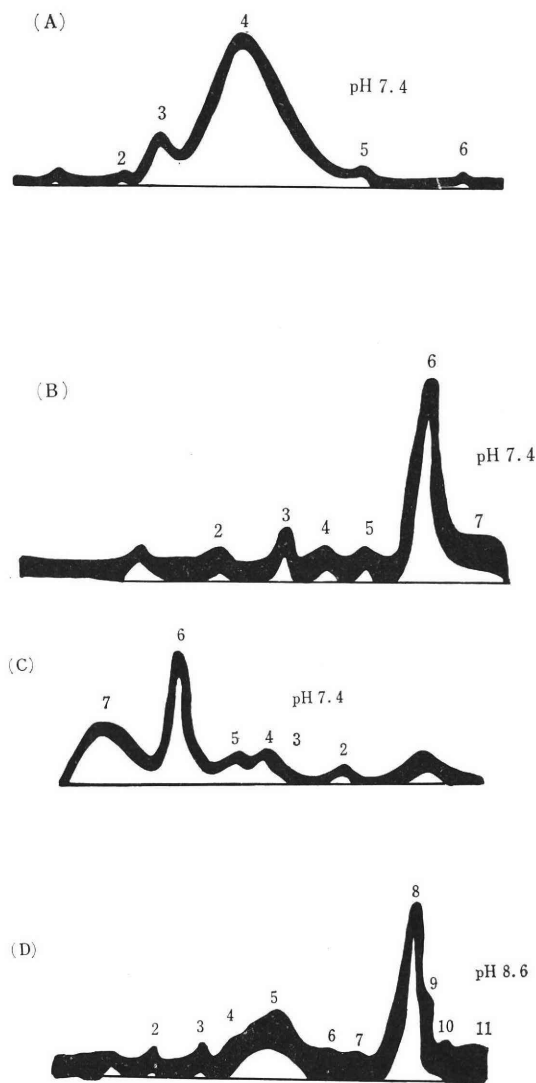


Fig. 1. Electrophoretic pattern of boar seminal plasma proteins in several buffers.

(A), Phosphate buffer, ionic strength 0.2 pH 7.4, (B), Veronal-Na, ionic strength 0.2, pH 7.4, (C), Glycine-NaOH, ionic strength 0.2, pH 7.4, (D), Veronal-Na-HCl, ionic strength 0.1, pH 8.6; Analytic times were 100, 90, 100, and 90 min potential were 15, 15, 15, and 10 mA, and protein concentrations were 2.2, 2.4, 2.3, and 2.2% respectively.

and Table 1, respectively.

These results indicate that there is a close similarity among the boar seminal plasma and the other blood serum. In boar seminal plasma at least eleven protein components were found. From the comparison of mo-

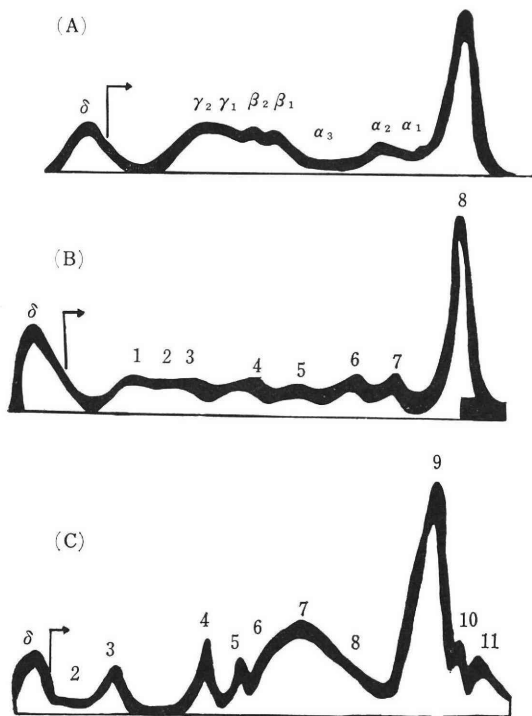


Fig. 2. Electrophoretic pattern of Bovine Blood serum protients. (A), Boar Blood Serum Proteins (B) and Boar Seminal Plasma Proteins (C).

All analyses were carried in Veronal buffer, pH 8.6, ionic strength 0.1, for 90, 60 and 60 min. See Table 1.

bilities of the boar blood serum with the boar seminal plasma, it is shown that the major component of the seminal plasma (com-

ponents 7, 8 and 9) correspond to α_3 -, α_2 - and α_1 - globulins of the blood plasma. Components 4, 5 and 6 in the seminal plasma correspond to γ_1 -, β_2 - and β_1 - globulin of the blood plasma. (Fig. 1 D).

From the calculated values of the protein content of four main protein fractions, it was confirmed that the albumin fraction 5.3%, α -globulin fraction 65.2%, β -globulin fraction 8.4% and γ -globulin fraction 21.1% are comprised.

Szumowski^{12, 13)} has previously reported the protein content of the four primary protein fractions of bovine seminal plasma as follows : albumin 2.5%, α -globulin 66.5%, β -globulin 19.6% and γ -globulin 10.4%.

When the results obtained in this study are compared to those reported by Szumowski, the amounts of the primary components of the protein in the seminal plasma are similar except for the β -globulin fraction which was about half that of the bovine fraction.

The greatest difference between the protein fractions of seminal and blood plasma was the albumin fraction ; the former contained 50% of the all protein while the latter contained only about 5%.

References

1) Gray, S. and Haggins, C. : Proc. Soc. Expt. Biol. and Med., **50**, 351. (1942)
2) Huggins, C., Scott, W. W. and Heinen, J. H. : Amer. J. Physiol., **136**, 476. (1942)

Table 1. Electrophoretic comparison of boar seminal plasma proteins and boar blood serum proteins with bovine blood serum proteins

Protein group*	Mobility** and per cent of component										
	γ -globulin				β -globulin		α -globulin			albumin	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bovine blood serum protein	-1.5	-2.2	-3.0	-3.4	-4.3	-5.6	-6.1	-7.0			
Boar blood serum proteins	-1.42	-2.23	-2.67	-3.47	-4.36	-5.25	-6.05	-7.03			
	8.3%	12%	8.6%	9.5%	9.2%	8.6%	8.8%	34.9%			
Boar seminal plasma proteins	+2.5	-0.45	-1.07	-2.67	-3.20	-3.74	-4.36	-5.25	-6.59	-7.03	-7.39
		21.1%			8.4%		65.2%			5.3%	

* The protein concentrations of bovine blood, boar blood and boar seminal plasma were 2.2, 2.04 and 2.23% respectively.
** Mobilities in $1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{volt}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$. See Fig. 2 for identification of conditions and components.

- 3) Ross, V., Moore D. H. and Miller, E. G.: J. Biol. Chem., **144**, 667. (1942)
- 4) Ross, V. Moore, D. H. Miller, E. G. and Sikorski, H.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **54**, 179. (1943)
- 5) Larson, B. L., Gray, R. S. and Phillips, P. H.: J. Biol. Chem., **211**, 43. (1934)
- 6) Larson, B. L. and Salisbury, G. W.: J. Biol. Chem., **206**, 741. (1954)
- 7) Pernot, E. and Szumowski, P.: Bull. Soc. Chim. Biol., **40**, 1423. (1958)
- 8) Szumowski, P.: Proc. 3rd Internat. Congr. Anim. Reprod., **1**, 102. (1956)
- 9) Szumowski, P.: Rec. Med. Vet., **135**, 937. (1959)
- 10) Szumowski, P. and Stober, M.: Ann. Zoot. I. N. R. A. **2**, 165. (1955)
- 11) Bournsnel, J. C., Johnson, P. and Zamora, J.: Biochem. Biophys. Acta, **63**, 374. (1962)
- 12) Shulman, S., Bronson, P., Gonder, M. J. and Soanes, W. A.: Nature, Lond., **197**, 58. (1963)
- 13) Pernot, E.: Bull. Soc. Chim. Biol., **38**, 1041. (1956)
- 14) Bruce, L., Larson, B. L. and Salisbury, G. W.: J. Biol. Chem., **216**, 741. (1954)
- 15) Bournsnel, J. C. and Coombs, R. R. A.: J. Reprod. Fert., **11**, 139. (1966)
- 16) Nelson, M. and Bournsnel, J. C.: Biochim. Biophys. Acta., **130**, 252. (1966)
- 17) Bournsnel, J. C., Briggs, P. A. and Cole,

D. M.: J. Reprod. Fert., **13**, 297. (1968)

18) Bournsnel, J. C. and Briggs, P. A.: J. Reprod. Fert., **17**, 533. (1968)

19) Bournsnel, J. C. and Briggs, P. A.: J. Reprod. Fert., **19**, 157. (1969)

豚精清タンパク質の電気泳動的研究

飯田勲, 山本義雄, 村松敬一郎

静岡大学農学部家畜繁殖学, 食品栄養化学研究室

豚の精清タンパク質含量を種々な試料について測定したが, その含有レベルは粗タンパク質で 1.2~3.0%, 純タンパク質として 1.1~2.8% の範囲であり, 精清中の窒素成分の 90% 以上がタンパク態窒素により占められていることがわかった. 電気泳動はブールした精清試料について行なったが, 得られた泳動図より少くとも 11 のタンパク質成分の含まれていることがわかった. 血しょうタンパク質の泳動図とそれぞれのパターンを比較することにより, アルブミン区分 5.3%, α -グロブリン区分 65.2%, β -グロブリン区分 8.4%, γ -グロブリン区分 21.1% を含有することが確認された. 豚精清の β -グロブリン区分の値は牛精清のそれに比して約半分であったが, 他のタンパク質含有パターンはよく類似しているものとみてよからう.

EFFECT OF LOW TEMPERATURE ON ACID- AND ALKALINE-PHOSPHATASE ACTIVITIES IN BOAR SEMINAL PLASMA

Isao IIDA, Yoshiyuki SEGO, Ryutaro TAKAHASHI and
Keiichiro MURAMATSU

Laboratory of Reproductive Physiology, Food and Nutrition, Faculty of
Agriculture, Shizuoka University, Iwata, Japan

Abstract: The activities of acid- and alkaline-phosphatase of boar seminal plasma stored at various temperature were determined at several intervals during the storage period. A rapid loss in activity of both enzymes occurred when stored at 37°C; storage at 10°C resulted in a gradual decrease in the activity of the two enzymes. No loss in activity occurred, however, in either enzyme when stored at temperatures of -18 and -79°C.

Introduction

Many works¹⁻⁵⁾ on seminal phosphatases have been done with human semen. It has been shown that in the seminal plasma of man, a high acid-phosphatase activity existed. Bell and Lake⁶⁾ were determined the phosphomonoesterase activity in seminal plasma of several animals, using 4-nitrophenyl phosphate as substrate. The acid phosphatase activity at pH 4.9 was highest in man, cock, and turkey tom and lowest in the boar and rabbit, with the bull intermediate. Alkaline-phosphatase activity was highest in the boar and rabbit and lowest in the cock, turkey tom, and man, with bull intermediate.

Since many workers observed that bovine semen could be preserved in a fertilizable state after freezing at -79° or -196°C for a long period, now the deep-freezing technique has been used widely. In spite of above these intensive researches, the fundamental causes of damage for living cells during freezing to, storage at and thawing from low temperature are not fully understood. Several ways in which glycerol protects living cells against injury during freezing and thawing have been established by studies on bovine spermatozoa, but these findings does not apply universally to other living cells,

for example, to boar spermatozoa. The preservation of living cells is required to prevent the processes of aging and degeneration. When living cells are cooled there is a slow down of the biochemical process involved in respiration, metabolism and of all the other interactions between the cytoplasm of cells and their environmental factors.

At present, however, very little is known about the effect of temperature on biochemical changes in semen during cooling. In the present work, as an approach to the basic understanding of this problem, the effect of temperature on acid- and alkaline-phosphatase of boar semen was studied.

Materials and Methods

Boar semen was collected in an artificial vagina using healthy Berkshire breed boars from the Shizuoka University Farm. The fresh semen was cooled and filtered through a layer of gauze. The seminal plasma was obtained by then centrifuging at 7,500×g for 10 min using a refrigerated centrifuge. The separated seminal plasma was divided to four groups and then stored at 37°C (in thermostat) 10°C (in cold room), -18°C (in deep-freezer) and -79°C (in electric ultra

low temperature apparatus). The activities of acid- and alkaline-phosphatase of the stored seminal plasma were determined during over a period of one month. The enzyme activities were determined using β -glycerophosphate as the substrate.

From the results of preliminary experiments, the optimum pH of acid- and alkaline-phosphatase of boar seminal plasma was 5.2 and 10, respectively, as shown in Fig. 1 a and 1 b.

Seminal plasma was diluted with distilled water to a 10-20% concentration just before the enzyme assay.

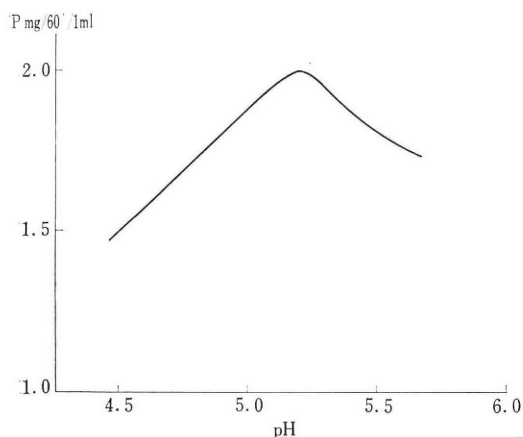


Fig. 1 a. Effect of pH on acid-phosphatase activity in boar seminal plasma

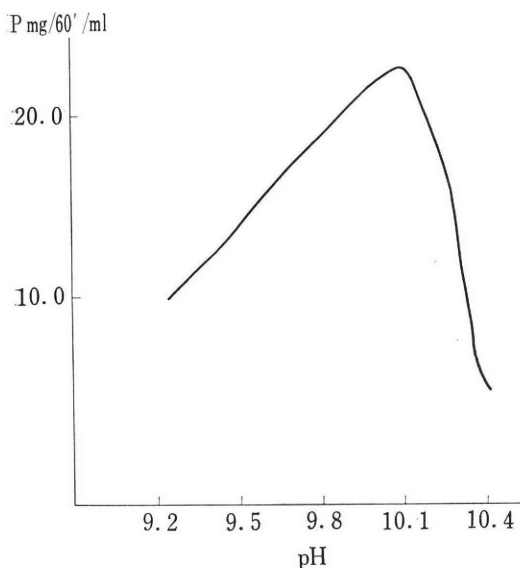


Fig. 1 b. Effect of pH on alkaline-phosphatase activity in boar seminal plasma

The enzyme activities were measured as follows, 0.5 ml of 0.1 M sodium- β -glycerophosphate was added to the conical centrifuge tube containing 1.0 ml of the diluted seminal plasma, and either 0.5 ml of 0.1 M Na-acetate-acetate buffer pH 5.2 (acid-phosphatase) or 0.1 M carbonate-bicarbonate buffer pH 10.0 (alkaline-phosphatase).

After the mixture was incubated at 37°C for 15 min the reaction was stopped by the addition of 2.0 ml of 10% trichloroacetic acid and precipitated protein was removed by centrifugation. Suitable aliquots of the supernatant were used for determination of the inorganic phosphate using the Allen's method⁷⁾. A blank test was performed under identical conditions using distilled water instead of the substrate. The enzyme activities were expressed as milligrams of phosphorus liberated per hour per ml of original seminal plasma.

Results and Discussion

The changes in the activities of acid- and alkaline-phosphatase of seminal plasma stored at various temperature are shown in Fig. 2. and 3. When both enzymes were stored at 37°C there was a rapid loss of their activities; acid-phosphatase lost 30, 50 and 75% and alkaline-phosphatase lost 10, 12 and 72% of their activities at storage lengths of 1, 3 and 5 days respectively. The rapid loss of enzyme activities at 37°C may be due to the degradation or putrefaction of the enzyme-protein. When seminal plasma was stored at 10°C, acid-phosphatase activity decreased gradually. After storage at 10 and 20 days, there was a loss in activity of 16 and 44% respectively. Alkaline-phosphatase was somewhat more stable than acid-phosphatase; a loss of 4 and 30% after 10 and 20 days.

In contrast, when seminal plasma was maintained at -18 and -79°C, there was no loss of activity of either enzyme over a period of one month. Even with a longer storage than one month no loss in activity would occur.

It has been recently reported⁸⁾ that L-amino acid oxidase is inactivated by storage in the frozen state at various temperature, but this seems to be exceptional example. It is fairly

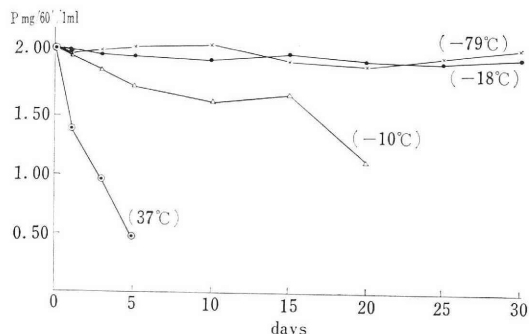


Fig. 2. Effect of the storage at various temperature on acid-phosphatase activity in boar seminal plasma

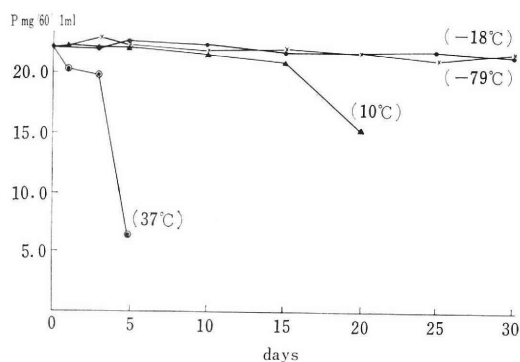


Fig. 3. Effect of the storage at various temperature on alkaline-phosphatase activity in boar seminal plasma

well known that a number of enzymes maintain their activities completely during storage at about -18°C .

In this experiment, it was observed that when seminal plasma is stored at an extremely low temperature such as -79°C , acid and alkaline-phosphatase maintain completely their original activities. Therefore it is assumed that not only the phosphatase but also most other functional proteins are not subject to alteration or modification of the three dimensional structure of protein even when kept under conditions of extremely low

temperature.

References

- 1) Landquist, F.: Nature, Lond., 158, 710. (1946)
- 2) Schmidt, G.: The Enzymes, 2nd, Vol. 5, 37. (1961)
- 3) Shulman, S., Mamrod, L., Lang, R. W., Gonder, M. J. and Soanes, W. A.: J. Reprod. Fertil., 10, 55. (1965)
- 4) Takenouchi, J.: J. Jap. Biochem., 38, 2. (1966)
- 5) Walker, B. S., Lemone, H. M., Davidson, M. M.: Am. J. Clin. Pathol., 24, 807. (1954)
- 6) Bell, D. J. and Lake, P. E.: J. Reprod. Fertil., 3, 363. (1962)
- 7) Allen, R. J. L.: Biochem. J., 34, 858. (1940)
- 8) Curti, B., Massey, M. and Zmudka, M.: J. Biol. Chem., 243, 2306. (1968)

豚精清における酸性およびアルカリ性フ ォスファターゼ活性に及ぼす低温の影響

飯田勲, 瀬合義之, 高橋竜太郎, 村松敬一郎
静岡大学農学部, 家畜繁殖学, 食品栄養化学研究室

豚精液の凍結保存に関する基礎的研究の一環として、温度による豚精清の酸性、アルカリ性フォスファターゼ活性がどのように変化するかを調べた。37°Cの保存で酸性フォ活性は1日で30%、3日で50%、5日で75%、アルカリ性フォ活性は1日で10%、3日で12%、5日で72%の活性減少を示した。10°Cの保存では酸性フォ活性は時日と共にじょじょに減少し、10日で16%、20日で44%減少し、アルカリ性フォ活性は前者よりやや安定で、10日で4%、20日で30%の減少を示した。以上の温度影響に対し、 -18°C および -79°C という低温では両酵素とも一か月保存でも何等酵素活性の変化を示さず、安定な状態を保つことがわかった。おそらくさらに長期間保存しても、同様の結果が得られるものと思われる。

諸種薬物の FSH 分泌に及ぼす影響について

The Effects of Various Drugs on FSH Secretion

東北大学医学部産婦人科教室 (主任 九嶋勝司教授)

菅原 幸一郎

Koichiro SUGAWARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University, School of Medicine
(Prof. K. Kushima)

視床下部から FSH-RF が出て下垂体前葉を刺激し、FSH を分泌させることは諸家の認めるところであるが、詳細な分泌機序に関しては LH 分泌程には判っていない。著者は諸種薬物の FSH 分泌に及ぼす影響を検討するため種々実験を行った。即ち I-W 系ラットの大脳皮質、視床下部組織、後葉組織、後葉ホルモン、adrenergics, cholinergics, 銅塩、燕麦葉抽出物を用いて in vitro, in vivo 実験を行った結果、ラット視床下部に FSH 分泌を促進する因子の存在を認めた。また銅塩にはラット下垂体から FSH 分泌を促進する作用があることを明らかにし、ヒトでも尿中及び血清中 FSH の増加をみとめた。燕麦葉抽出物も同様にラット下垂体から FSH 分泌を促進させる作用があつたが、ヒトでは尿中 FSH と血清中 FSH とは必ずしも平行して変化をしなかつた。

I. はしき

最近 Gonadotropin 分泌に関する研究が盛んになり、とくに LH 分泌については多方面からの研究報告¹⁻⁸⁾がなされている。しかるに FSH 分泌に関してはかなりの研究が行なわれているにも拘らず、その詳細に亘つては LH 分泌ほどには判っていない。杉山⁹⁾は incubation 実験で諸種薬物の Gonadotropin 分泌に及ぼす影響を報告しているが、in vivo 実験或は臨床的検索は試みていない。また福島²⁾らは LH 分泌に関して諸種薬物の影響を検討した結果、とくに燕麦葉抽出物が下垂体前葉に特異的に作用することを明らかにした。銅塩の研究については Fevold¹⁰⁾らが家兎に銅塩を静注して排卵誘発に成功して以来多くの研究が発表されている¹¹⁻¹⁶⁾。しかし、いずれの研究も FSH 分泌に関しては言及していない。今回著者は薬物の FSH 分泌に及ぼす影響を in vitro 実験で検討し、とくに銅塩および燕麦抽出物については in vivo 実験並びに臨床的検索も行つたのでここに報告する。

II. 実験材料および実験方法

1. 実験材料

実験動物はすべて Imamichi-Wistar 系ラットを使用した。生後70日令(体重約 200グラム)の雄ラットを頸椎離断に依り屠殺し、ただちに視床下部および下垂体、大脳皮質などを摘出した。下垂体は前葉と後葉を分離し、各々を半切して使用した。夫々1匹の recipient ラットに対し、前葉1コ、後葉1コ、視床下部1コ、大脳皮質は40mg、薬物では後葉ホルモンとして L 8-vasopressin 0.1単位、合成オキシトシン 0.1単位、adrenergics として adrenalin 2γ, noradrenalin 2γ, cholinergics として pilocarpin 2γ, 銅塩として N-succinyl-glucosamin 銅 0.5mg, 燕麦葉抽出物は0.5mg が投与されるようにした。また下垂体後葉組織の抽出物は牛の下垂体後葉を用いアセトン処理で作製した。

2. 実験方法

1) in vitro 実験: incubation の medium は 200mg % glucose 加 krebsringer phosphate solution pH 7.4

を使用し、特殊なフラスコに10.0 ml 入れ、各種薬物を添加する時も総量が10.0 ml になるように調節した。この medium の中に各々脳組織を入れ Warburg's apparatus の恒温槽内で37.0°C、2時間 incubate した。FSH 活性の検定は Steelman and Pohly の HCG-augmentation method を用いた。

2) in vivo 実験：銅塩として N-succinyl-glucosamin 銅 1.0mg あるいは燕麦葉抽出物 1.0mg を生理的食塩水に溶解し、雄 I-W 系ラットの股静脈より静注し、一定時間経過後、下垂体を摘出し、これを homogenize した。または断頭して採血を行った。FSH 活性の検定は HCG-augmentation method, および血清 FSH は McCann-Igarashi 法によった。尚視床下部内薬物注入は Krieg-Johnson の stereotaxic instrument を使用し、ステンレス管で少量の薬物を注入した。

3) 臨床的実験：対象を子宮筋腫或は上皮内癌（いずれも月経は正常なるもの）の患者とし、術前検査の間に N-succinyl-glucosamin 銅 5mg/kg あてを 5% グルコース 500ml に溶解し、点滴静注を行った。また燕麦葉抽出物投与は体重に拘らず一率に 30mg/day あて 2 日間行い、血清と尿中 FSH を McCann-Igarashi 法および Steelman-Pohly 法で測定した。

III. 実験成績

1. in vitro 実験

1) 脳組織の効果 (表 1)：下垂体前葉に視床下部を添加して incubate した medium 中の FSH 含量を検定すると、平均卵巢重量では 56.2 ± 6.0 mg であり、前葉のみを incubate した対照群に比して有意の差 ($P < 0.01$) をもって増加していた。大脳皮質 40mg を添加した群では対照群に比して増加していなかった。また後葉組織を添加した群では平均卵巢重量で 50.6 ± 11.7 mg であり、対照群に比し増加していたが有意な差ではなかった ($P > 0.1$)。この結果は視床下部に FSH-RF が存在することを示している。次に下垂体前葉と視床下部添加群に大脳皮質、後葉組織を作用させたが、いずれも前葉 + 視床下部群に比してそれ程の増加はなく、いわゆる視床下部性 RF に対する大脳皮質、後葉の影響はなかったようであった。

2) 後葉組織抽出物の影響 (表 1)：前葉に後葉組織抽出物 5.0mg を添加して incubate しその medium 中の FSH 含量を測定すると卵巢重量で 40.0 ± 6.1 mg であり、対照群に比して増加なく、後葉組織には FSH 活性がないことを知った。

3) 後葉ホルモンの効果 (表 2)：オキシトシンとして合成オキシトシン (シントシノン)、vasopressin として

表 1 脳組織の FSH 分泌に及ぼす影響 (in vitro)

Incubation	例数	平均卵巢重量 (mg $\pm$ S.D.)	
1 下垂体前葉	10(10)	39.0 ± 5.6	
1 下垂体前葉 + 1 視床下部	8(10)	56.2 ± 6.0	$P < 0.01$
1 下垂体前葉 + 40 mg 大脳皮質	8(8)	41.7 ± 4.8	
1 下垂体前葉 + 1 下垂体後葉	5(7)	50.7 ± 11.7	$P > 0.1$
1 下垂体前葉 + 1 視床下部 + 40 mg 大脳皮質	8(8)	62.7 ± 8.6	
1 下垂体前葉 + 1 視床下部 + 1 後葉	6(7)	64.3 ± 7.2	$P > 0.2$
1 下垂体前葉	5(5)	41.3 ± 2.5	
1 下垂体前葉 + 後葉組織抽出物	5(5)	40.0 ± 6.1	

表 2 後葉ホルモンの FSH 分泌に及ぼす影響 (in vitro)

Incubation	例数	平均卵巢重量 (mg $\pm$ S.D.)
1 下垂体前葉	6(6)	40.2 ± 6.4
1 下垂体前葉 + L-8 ワゾプレッシン 0.1 iu	6(6)	39.0 ± 3.3
1 下垂体前葉 + シントシノン 0.1 iu	6(6)	43.7 ± 7.1
1 下垂体前葉 + 1 視床下部	6(6)	53.5 ± 8.3
1 下垂体前葉 + 1 視床下部 + L-8 ワゾプレッシン 0.1 iu	6(6)	49.0 ± 4.5
1 下垂体前葉 + 1 視床下部 + シントシノン 0.1 iu	6(6)	49.5 ± 3.8

表 3 adrenergics, cholinergics の影響 (in vitro)

Incubation	例数	平均卵巢重量 (mg $\pm$ S.D.)
1 下垂体前葉	8(8)	46.7 ± 9.8
1 下垂体前葉 + アドレナリン 2γ	8(8)	43.2 ± 1.7
1 下垂体前葉 + ノルアドレナリン 2γ	7(7)	44.7 ± 5.3
1 下垂体前葉 + ピロカルピン 2γ	7(7)	38.5 ± 3.7
1 下垂体前葉 + 1 視床下部	7(7)	59.0 ± 6.3
1 下垂体前葉 + 1 視床下部 + アドレナリン 2γ	7(7)	59.2 ± 9.7
1 下垂体前葉 + 1 視床下部 + ノルアドレナリン 2γ	7(7)	55.0 ± 8.1
1 下垂体前葉 + 1 視床下部 + ピロカルピン 2γ	7(7)	53.6 ± 4.9

L 8-vasopressin を使用した。recipient ラット 1 匹につき、シントシノン 0.1 単位、L 8-vasopressin 0.1 単位相当になるようにし、前葉と incubate した。オキシトシンを添加した群および L 8-vasopressin を添加した群では前葉のみを incubate した対照群と比較すると差はな

かつた。前葉に視床下部を加え、更にオキシトシンまたは L-8-vasopressin を添加して incubate を行い、これらホルモンの視床下部を介して前葉 FSH 分泌に及ぼす影響を検討したが対照群と比較して差はなかつた。

4) adrenergics, cholinergics の効果 (表3): adrenergics として adrenalin, noradrenalin, cholinergics として pilocarpin を用い、これ等をそれぞれ recipient ラット1匹に対して2 μ 相当になるよう添加して incubate した。adrenalin 添加群, noradrenalin 添加群および pilocarpin 添加群のいずれも前葉のみを incubate した対照群より活性にあり, FSH 放出活性を示さなかつた。また adrenergics, cholinergics が視床下部存在下では FSH 分泌にいかなる効果を示すかをみると、いずれも前葉+視床下部群に比し差がなかつた。すなわち adrenergics も cholinergics も FSH-releasing factor を視床下部から放出させる効果をもたなかつた。

5) N-succinyl-glucosamin 銅の効果 (表4): medium に N-succinyl-glucosamin 銅 0.5mg/rat あて添加し、

表 4 N-コハク酸グルコサミン銅の影響 (in vitro)

Incubation	例数	平均卵巣重量 (mg $\pm$ S.D)	
1 下垂体前葉	10(10)	45.0 $\pm$ 7.8	P<0.05
1 下垂体前葉+銅 0.5 mg	9(10)	63.2 $\pm$ 9.1	
1 下垂体前葉+1 視床下部	8(10)	64.1 $\pm$ 4.6	
1 下垂体前葉+1 視床下部+銅 0.5 mg	8(10)	98.8 $\pm$ 17.0	P<0.01
1 下垂体前葉+銅 0.5 mg 静注後視床下部	8(10)	62.2 $\pm$ 8.4	

前葉と共に incubate すると、平均卵巣重量では63.2 $\pm$ 9.1mg であり、前葉のみ incubate した対照群と比較すると有意の差 (P<0.05) をもって増加していた。また前葉に視床下部を加え、これに更に N-succinyl-glucosamin 銅を添加して incubate すると、銅添加群では98.8 $\pm$ 17.0mg で非銅添加群に比し、有意の差 (P<0.01) をもって増加していた。この結果だけでは銅が前葉に直接作用したものか、視床下部を介して作用したものかは明らかでない。それは、medium 中に含有せる銅の recipient に対する作用を否定出来ないからである。そこで次のような実験を試みた。doner 1 にあらかじめ N-succinyl-glucosamin 銅を静注して作用させた視床下部を doner 2 の無処置の前葉と incubate し medium 内の FSH を検定したが、無処置視床下部と無処置前葉とで incubate した場合と比較して差はなかつた。このことは吾々の条件下における静注法で視床下部に作用した結果、FSH 分泌を亢進させたとは考え難く、むしろ

表 5 燕麦葉抽出物の FSH に及ぼす影響 (in vitro)

Incubation		平均卵巣重量 (mg $\pm$ S.D)	
1 下垂体前葉	8(8)	49.2 $\pm$ 8.4	P<0.01
1 下垂体前葉+0.5 mg 燕麦葉抽出物	8(8)	78.2 $\pm$ 6.5	
1 下垂体前葉+1 視床下部	8(8)	63.5 $\pm$ 7.6	
1 下垂体前葉+1 視床下部+0.5 mg 燕麦	8(8)	109.7 $\pm$ 11.1	P<0.01
1 下垂体前葉+0.5 mg 燕麦静注後の視床下部	8(8)	68.5 $\pm$ 11.2	

RF 的に作用することを推定させる。

6) 燕麦葉抽出物の効果 (表5): medium に燕麦葉抽出物0.5mg/rat あて添加し、前葉と共に incubate すると平均卵巣重量では78.2 $\pm$ 6.5mg であり、対照群の下垂体のみ incubate した群と比較すると有意の差 (P<0.01) をもって増加していた。次に前葉に視床下部を加え、更に燕麦葉抽出物0.5mg/rat あて添加し incubate し、その medium 中の FSH 含量を検定すると平均卵巣重量では109.7 $\pm$ 11.1mg であり、対照の前葉+視床下部群と比較すると有意の差 (P<0.01) をもって増加していた。この結果も銅塩の場合と同じように、これだけでは下垂体直接作用を示すものか、視床下部を介するものかの区別は明らかでない。その点を解明するために doner 1 にあらかじめ燕麦葉抽出物を用いた視床下部を doner 2 の無処置前葉と incubate し、medium 内の FSH を検定すると平均卵巣重量では68.5 $\pm$ 11.2mg であり、対照の前葉+視床下部群に比し増加していたが有意な差ではなかつた (P>0.2)。即ち静注後視床下部が activate されたとは断定し難い結果であつた。

2. in vivo 実験

前述のごとく諸種薬物の FSH 分泌に及ぼす影響を検討した結果、N-succinyl-glucosamin 銅及び燕麦葉抽出物が FSH 分泌を促進させることが明らかになったが、その機序に関してはなお疑問であるので in vivo 実験を行つた。

1) N-succinyl-glucosamin 銅の効果 (表6, 7): 生理的食塩水に溶解した N-succinyl-glucosamin 銅 1.0mg

表 6 N-コハク酸グルコサミン銅の FSH 分泌に及ぼす影響 (in vivo)

下垂体 homogenize	例数	平均卵巣重量 (mg $\pm$ S.D)	
無処置	8(8)	98.7 $\pm$ 8.9	P>0.1
銅 1.0 mg 静注 60 分後	7(8)	114.5 $\pm$ 13.1	
銅 少量 視床下部移植	5(6)	113.0 $\pm$ 17.1	

表 7 N-コハク酸グルコサミン銅及び燕麦葉抽出物の影響 (in vivo)

血 清	例数	平均子宮重量 (mg ± S. D.)	
生理的食塩水静注	8(8)	42.2±9.6	
銅 1.0mg 静注 300 分後	7(8)	62.7±16.5	P>0.02
燕麦 1.0mg 静注 300 分後	8(10)	55.6±13.4	P<0.05

を I-W 系雄ラット (体重250グラム) の股静脈より静注し, 1 時間後下垂体を摘出, 下垂体中 FSH 含量を測定してみると, 平均卵巣重量では114.5±13.1mg であり, 対照の無処置下垂体との比較してみたが有意の差はなかった. また視床下部内に少量の N-succinyl-glucosamin 銅をステンレス管より注入し, 24時間後下垂体を摘出, 下垂体中 FSH 含量を測定したが, 平均卵巣重量では113.0±17.2mg で対照群の間に差はなかった. 次に N-succinyl-glucosamin 銅1.0mg を生理的食塩水に溶解したものを股静脈より静注し, 5 時間後断頭して血液を採集し, 血清中 FSH を検定した. 平均子宮重量では62.7±16.5mg であり, 対照の生理的食塩水のみ静注した群と比較すると有意の差があつた ($0.01 < P < 0.02$). この結果から N-succinyl-glucosamin 銅は比較的短時間のうちに下垂体から FSH 分泌を促進させる効果があることを知つた.

2) 燕麦葉抽出物の効果 (表7, 表8): 燕麦葉抽出物 1.0mg を生理的食塩水に溶解し, 雄ラットの股静脈より静注し, 1 時間後下垂体を摘出し, 下垂体中 FSH 含

表 8 燕麦葉抽出物の FSH 分泌に及ぼす影響 (in vivo)

下垂体 homogenize	例数	平均卵巣重量 (mg ± S. D.)	
無処置 下垂体	10(10)	104.2±8.6	
燕麦 1.0mg 静注 60分後	8(10)	107.5±13.2	
燕麦 少量 視床下部内移植	5(5)	112.2±10.6	P>0.2

量を測定すると 平均卵巣重量では 107.5±13.2mg であり, 対照の無処置下垂体群との間には差はなかった. 次に銅塩と同じ方法で燕麦葉抽出物少量を視床下部内に注入し, 24時間後の下垂体中 FSH 含量を測定したが, 対照の無処置下垂体群と比較して差はなかった. さらに燕麦葉抽出物 1.0mg を股静脈より静注し, 5 時間後断頭し血液を採集して血清中 FSH を検定した. 平均子宮重量では55.6±13.4mg であり, 対照の生理的食塩水のみ静注した群と比較し, 有意の差 ($P < 0.05$) があつた. この結果から燕麦葉抽出物もまた短時間のうちに下垂体から FSH 分泌を促進させる作用をもつことがわかつた.

表 9 N-コハク酸グルコサミン銅の影響 (人体投与例 5 例)

	平均卵巣重量 (尿中 FSH) (mg ± S. D.)		平均子宮重量 (血清中 FSH) (mg ± S. D.)	
投 与 前	47.0± 8.4		40.5±14.0	
銅投与当日	45.5±10.1		3.02±19.1	
投与後 1 日	56.2± 8.3	P>0.2	58.3±18.6	P>0.3
" 2 日	50.0± 7.4			
" 3 日	40.2± 5.2		35.3±17.5	

3. 臨床的実験

1) N-succinyl-glucosamin 銅の効果 (表9): N-succinyl-glucosamin 銅 5mg/kg あてを 5% グルコーゼ 500 に溶解し, 肘静脈より点滴静注を行つた. 投与前日より蓄尿を開始し, また採血は投与前日, 投与当日, 投与後 1 日目, 3 日目に行い, 尿中 FSH および血清中 FSH を測定した. 尿中 FSH も血清中 FSH も投与当日は投与前日と比較して低値を示し, 投与後 1 日目では有意の差ではなかつたが, かなりの増加をみた.

2) 燕麦葉抽出物の効果 (表10): 燕麦葉抽出物を体重に拘わらず一率に 30mg/day ずつ 2 日間経口的に投与した. 投与前日より蓄尿を開始し, また採血は投与前日,

表 10 燕麦葉抽出物の FSH 分泌に及ぼす影響 (人体投与例 6 例)

	平均卵巣重量 (尿中 FSH) (mg ± S. D.)	平均子宮重量 (血清中 FSH) (mg ± S. D.)
投与前	50.4± 7.4	30.5±16.8
燕麦投与→1 日	53.3± 7.0	
→2 日	54.0± 4.8	
3 日	59.5± 9.7	30.7±14.6
4 日	51.2±11.4	
5 日	45.7± 6.2	25.2±11.3
6 日	42.9± 8.1	23.1±13.6

投与後 3 日目, 5 日目, 6 日目に行い尿中および血清中 FSH を測定した. 尿中 FSH では投与後 3 日目に投与前と比べわずかの増加を認めたが, 有意の差ではなかつたし, 血清中 FSH では尿中 FSH と平行した動きは見られなかつた.

IV 考 按

前葉機能と視床下部との密接な関係から視床下部組織内に前葉ホルモン分泌を刺激する mediator が存在するであろうことが予想され, ここ数年来 FSH-RF の研究が進められ, その存在は多くの報告者¹⁷⁻²⁵⁾の認めるところである. 著者の実験でも in vitro 実験で視床下部内

に FSH 分泌を促進する因子の存在することが明らかであった。しかしその他の組織についてはあまり言及されていないが^{23,27)}、特に後葉組織に関しては種々の意見⁹⁾²⁸⁻³¹⁾がある。今回の実験成績では後葉ホルモン（合成）では全く FSH 活性はみとめられず、後葉組織にある程度の活性はみとめたところから後葉組織に混在するある物質がその作用をなすと考えられるが、後葉組織抽出物では全く FSH 活性がみとめられず、RF の存在は疑わしい。adrenergics, cholinergics の作用に関しても賛否両論がある³²⁻³⁵⁾。今回の実験で adrenergics, cholinergics共に前葉から FSH 分泌を刺激する効果はなかったし、視床下部存在下に於いても FSH 分泌は増加しなかった。Taubenhans & Soskin³²⁾はラット下垂体前葉に acetylcholin と prostigmin の混合物を滴下して偽妊娠を起したとしている。しかし acetylcholin は局在性のホルモンであり、容易に cholinesterase で分解されるために門脈内を運搬される mediator の役割をしているとは考え難い。然しラット間脳の acetylcholin 濃度は性周期に関連して消長を示し³⁶⁾、acetylcholin 濃度が視床下部の性機能調節に何らかの関係をもつことは考えられる。このような adrenergics, cholinergics の作用は直接 gonadotropin 分泌に mediator 的作用をもつと考えるよりも視床下部の autonomic nervous center に影響を与えるものではあるまいか。

硫酸銅または錯酸銅が家兎の排卵を誘発することは、Fevold¹⁰⁾以来広く知られ、多くの報告¹¹⁻¹⁵⁾を見る。今回下垂体前葉の incubation 実験で視床下部組織と同時に N-succinyl-glucosamin 銅を加えると前葉刺激効果が著明にあらわれた。一方下垂体前葉に単に N-succinyl-glucosamin 銅を加えて incubate した medium 中の有意な FSH 活性の増加がなかったこと、また in vivo 実験で N-succinyl-glucosamin 銅を静注し、下垂体中 FSH 含量に変化なく、血清中に FSH が増加している点などから N-succinyl-glucosamin 銅は FSH-RF に対し増強的、或は RF 的に作用するものと考えられ、Sawyer & Markee³⁹⁾らの銅塩の前葉直接刺激説に近い結果を得た。これは銅塩の排卵に関して行つた鈴木¹¹⁾、加藤¹⁴⁾、Dury & Bradbury³⁹⁾らの実験と異つた結果であり、また福島²⁾の行つた LH 分泌に対する銅塩の作用機序とも異なるようである。gonadotropin 分泌に影響を与える植物成分についても種々研究⁴⁰⁾⁴¹⁾がなされているが、吾々の教室でも家兎に於ける排卵効果を指標として排卵物質を探索して来た⁴²⁻⁴⁴⁾。最近福島²⁾は燕麦葉からの抽出物が下垂体に貯蔵された LH を放出する特異な作用のあることを見出し、それを LH-trigger factor と名づけている。今回著者らはこの燕麦葉抽出物を用い

て銅塩と同じような実験を行い、下垂体前葉に燕麦葉抽出物を加えて incubation 実験を行つた結果、強力なる FSH 分泌刺激作用を認め、また視床下部存在下に於いても同じような結果を得た。しかしあらかじめ燕麦葉抽出物を静注したラットの視床下部は無処置のそれに比して有意な FSH 分泌効果はみとめられなかったし、また in vivo 実験に於いても、下垂体中 FSH 含量には変化なく、血清中 FSH の増加をみた点から、銅塩と同じように FSH-RF に対し増強的或は RF 的に作用するものようであり、LH 分泌に於て福島²⁾の提唱するいわゆる Trigger factor としての作用と多少意味を異にするものであつた。これらのことは FSH と LH の分泌機序の差に因るものであろう。事実、月経周期に於いて LH は排卵直前にのみ sharp な peak として認められるが²⁾、FSH は各期を通じて分泌されており、動物実験に於ける下垂体中の含量からみても LH が貯蔵放大型なのに対し、FSH は分泌促進型と考えられる。最近 gonadotropin 分泌に“short feed back”機序が提唱されたが、LH 分泌には認められるが FSH 分泌に対しては疑問がある³⁷⁾。同様に trigger factor 機序も LH 分泌には認められるが FSH 分泌では明らかでない。著者らの実験で銅塩や燕麦葉抽出物が下垂体もしくは更に上位の中枢に作用して下垂体 FSH を分泌促進させると考えるのは妥当であるが、LH 分泌に及ぼす影響の如く明瞭に説明出来ないのは FSH 分泌機序そのものの特徴によるものではなからうか。

銅塩及び燕麦葉抽出物を使用した臨床的実験報告は少い⁴⁵⁾⁴⁶⁾。銅塩を臨床的に応用する目的で鈴木⁴⁴⁾は、排卵誘発作用および毒性などを検討したが、九嶋⁴⁷⁾は、最近 N-succinyl-glucosamin 銅とグルコン酸銅の毒性を比較し、N-succinyl-glucosamin 銅の方が毒性が少いと報告している。一方燕麦葉抽出物の投与量では福島⁴⁵⁾によると正常月経周期婦人に 15mg/1 回として 5 日間連続投与を行つている。筆者は銅塩および燕麦葉抽出物をヒトに投与し、尿中及び血清中 FSH を測定した。N-succinyl-glucosamin 銅は九嶋⁴⁷⁾の ED₅₀ 5.18mg/kg とし、燕麦葉抽出物は一率に 30mg/day として 2 日間投与した。結果として銅塩投与群は投与後 1 日目に FSH は増加していたが有意の差ではなかった。田淵⁴⁵⁾によるとグルコン酸銅投与では FSH も LH も不変なものもあり、副作用もみられたと報告している。一方燕麦葉抽出物投与群では尿中 FSH が、わずかに増加したが、尿中 FSH と血清中 FSH の間には必ずしも平行した動きがみられず、LH 分泌パターン⁴⁶⁾と異なるものであつた。銅塩および燕麦葉抽出物投与に於ていずれにも副作用を認めなかったが、投与量、投与方法などについても更に

今後検討されなければならぬまい。

V. 結 論

筆者は諸種薬物の FSH 分泌に及ぼす影響について in vitro および in vivo 実験を行い、特に銅塩および燕麦葉抽出物については臨床的応用も検討し、次のごとき結論を得た。

1) ラット視床下部に FSH 分泌を促進する因子の存在することを確認した。

2) 後葉組織及び後葉ホルモンすなわち oxytocin, vasopressin には、促進因子またはその作用を認めず、adrenergics, cholinergics も FSH 分泌に影響を示さなかった。

3) 銅塩特に N-succinyl-glucosamin 銅にはラット下垂体から FSH 分泌を促進する作用があることを証明し、ヒトでも尿中および血清中 FSH の増加を認めた。燕麦葉抽出物も同様にラット下垂体から FSH 分泌を促進する作用があることを証明したが、ヒトでは尿中 FSH は増加する傾向があつたが、尿中 FSH と血清中 FSH は必ずしも平行して変化しなかつた。銅塩や燕麦葉抽出物の FSH 分泌に及ぼす影響を検討し、その促進作用を認めたのは筆者が初めである。

4) 然しその機序は LH の場合と異なる。このことは FSH と LH の分泌の差に由来すると考えられ、このことは、排卵誘発に臨床応用する場合考慮すべき点である。

稿を終るにあたり終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師九嶋勝司教授に謹んで感謝の意を捧げると共に終始直接絶大なる御指導御鞭撻を賜つた福島峰子講師に感謝の意を表します。また血清 FSH 測定に御援助下さった永井生司先生に感謝致します。

尚本論文の要旨は第17回日本産婦人科学会北日本連合会地方部会総会で発表した。

文 献

- 1) Albert: J. Clin. Endocrinol. 25: 1119(1965).
- 2) 福島峰子: 第15回日産婦会北日本連合会地方部会総会特別講演要旨, (1967).
- 3) 五十嵐正雄: 日産婦誌, 19: 848(1967).
- 4) Schally & Bowers: Endocrinol. 75: 608 (1964).
- 5) Mori, K. F.: Endocrinol. 82: 608(1964).
- 6) Velasco and Taleisnik: Endocrinol. 84: 132 (1969).
- 7) Gay, V. L. and Bogdanove, E. M.: Endocrinol. 84: 1132(1969).
- 8) Jackson, G. L. and Nalbandov, A. V.: Endocrinol. 84: 1262(1969).
- 9) 杉山英雄: 日産婦誌, 12: 289(1960).
- 10) Fevold, Hisaw & Greep: Am. J. Physiol.

- 11) Suzuki, M., Hiroi, M. and Sugita, S.: Acta endocr. 50: 512(1965).
- 12) Hiroi, N., Sugita, S. and Suzuki, M.: Endocrinol. 77: 963(1965).
- 13) 平林 忠: 日産婦誌, 20: 19(1968).
- 14) 加藤 毅: 日産婦誌, 20: 500(1968).
- 15) 右京徹三: 日産婦誌, 20: 1461(1968).
- 16) 星井正春: 日産婦誌, 20: 1293(1968).
- 17) Slusher, M. A. and Roberts, S.: Endocrinol. 55: 245(1954).
- 18) Guillemin, R. and Rosenberg, B.: Endocrinol. 57: 599(1955).
- 19) Schally, A. V., Müller, E. E., Arimura, A., Bowers, C. Y.: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 27: 755(1967).
- 20) Igarashi and McCann, S. M.: Endocrinol. 74: 446(1964).
- 21) Alan Corbin, A. J. C. Story: Endocrinol. 80: 1006(1967).
- 22) James C. Mittler and Joseph Meites: Endocrinol. 78: 500(1966).
- 23) Andrés Negro-Vila, Elias Dickerman, and Joseph Meites: Endocrinol. 82: 934(1968).
- 24) 五十嵐正雄: 日産婦誌, 19: 850(1967).
- 25) 水野正彦: 日産婦誌, 18: 526(1966).
- 26) Johnson: Endocrinol. 72: 832(1963).
- 27) Nikitovitch-Winer: Endocrinol. 70: 350 (1962).
- 28) Benoit, J. and Assenmacher, I.: Arch. Anat. Micro. 42: 334(1953).
- 29) 渋沢喜守雄: 脳下垂体, 医歯薬出版(1955).
- 30) Saffran, M. and Schally, A. V.: Can. J. Biochem. Physiol. 33: 408(1955).
- 31) Saffran, M., Schally, A. V. and Benfey, B. G.: Endocrinol. 57: 439(1955).
- 32) Taubenhaus, M. and Soskin, S.: Endocrinol. 29: 958(1941).
- 33) Markee, J. E., Sawyer, C. H. and Hollinshead, W. H.: Endocrinol. 38: 345(1946).
- 34) 小林隆: 第8回日産婦総会宿題報告要旨(1956).
- 35) Donovan, B. T. and Haris, G. W.: J. Physiol. 132: 577(1956).
- 36) 桑島齊三: 日産婦誌, 9: 135(1957).
- 37) Margit, A. D., Franco, F. and Luciano, M.: Endocrinol. 78: 55(1966).
- 38) Sawyer, C. H. and Markee, J. E.: Endocrinol. 46: 177(1950).
- 39) Dury, A. and Bradbury, J. T.: Am. J. Physiol. 135: 587(1941).
- 40) Friedman, M. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 37: 645(1938).
- 41) Friedman, M. H. & Friedman, G. S.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 31: 842(1934).
- 42) 大田仁郎: 日産婦誌, 12: 1087(1960).
- 43) 京野春雄: 東北医学雑誌, 71: 297(1965).
- 44) 鈴木雅洲: 第13回日産婦学会総会宿題報告, 117: 68, 1938.

(1961).

- 45) 田淵一郎 : 日本不妊学会雑誌9 : 185(1964).
- 46) 福島峰子 : 日本内分泌学会雑誌, 45 : 505(1969).
- 47) 九嶋勝司, 安部徹良, 京野春雄, 志田半三郎 :
日本不妊学会雑誌, 11 : 332(1966).

The Effects of Various Drugs on FSH Secretion

Koichiro Sugawara

Department of Obstetrics and Gynecology
(Prof. K. Kushima), Tohoku University,
School of Medicine

Many authors have reported that FSH-RF of the hypothalamus stimulated FSH secretion from the anterior pituitary. However, the details of FSH secretion mechanism have not been cleared

more than LH secretion mechanism.

In the present investigation, the author attempted to study the effect of various drugs on FSH secretion. The effects of copper compound and oat leaves extract were examined in vitro, in vivo and also clinically.

The results were shown as follows: 1) A factor, which stimulated FSH secretion from the anterior pituitary, was demonstrated in the hypothalamus of the rats. 2) The copper compound i. e. Cu. N-succinyl-glucosamine had the function which stimulated FSH secretion from the anterior pituitary, and, moreover, clinically the urinary and serum FSH levels increased after the administration of the copper compound. 3) The oat leaves extract also had the function, however, the level of urinary FSH did not fluctuate in parallel with that of serum FSH after the administration of the extract.

原発性不妊症夫婦における染色体学研究(第1報)

Chromosome Studies on Primary Sterility (1st report)

名古屋市立大学医学部産婦人科教室 (主任 渡辺金三郎教授)

近 藤 東 臣 鈴 森 薫 野 口 昌 良
Haruomi KONDO Kaoru SUZUMORI Masayoshi NOGUCHI

小 池 皓 一 八 神 喜 昭
Koichi KOIKE Yoshiaki YAGAMI

Dept. of Obst. & Gyn. Nagoya City, Univ. School of Med.

(Director: Prof. K. Watanabe)

細胞遺伝学の発達に伴い、産婦人科領域においても性機能異常のある者の内には染色体異常が関与していることが明らかにされるに至り、不妊症患者の内にも、その原因が染色体異常によるものもあるとの考えのもとに、不妊症患者における染色体検索がなされつつある。我々も、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夫婦の内、少なくとも基礎体温曲線測定、子宮卵管造影、精液検査を完了した42組の夫婦に染色体検査を行い、その結果、夫側2例、妻側1例、合計3例の夫婦に染色体異常を認めた。

即ち、夫側の異常は、染色体数47, XXY の Klinefelter 症候群1例、long Y を持つ者1例、妻側の異常は、D群染色体の過剰付随体を持つ者1例であった。残り39例は染色体学的に異常を認めなかった。

I. 緒 言

不妊症の原因は、多岐に渡り、従来の臨床検査法のみでは、その原因を究明することは困難な場合が多い。しかるに細胞遺伝学の発達に伴い、臨床面における染色体学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来た。殊に産婦人科領域においては、染色体異常の研究は目ざましいものがあり、1959年 Ford ら¹⁾によつて Turner 症候群の染色体構成が45, Xであることが報告されて以来、原発性無月経患者について、Jacobs ら²⁾、Philip ら³⁾、佐藤⁴⁾、岡田⁵⁾、東条⁶⁾、大浜⁷⁾等多くの報告をみるに至り現在まで、その約40%に種々の染色体異常が認められ⁸⁾、更には習慣性流産患者についても Schmid⁹⁾、大浜⁷⁾、Ruwley¹⁰⁾、Pergament¹¹⁾、松田¹²⁾等により、約7.5%に染色体異常が認められており、これら性機能異常の或る者には、染色体異常が関与していることが明らかにされるに至つた。この点より原発性不妊症患者の内にも染色体異常の存在が考えられ、性器は正常であつても性腺の發育異常が大きな問題となり、配偶子に形成不全、乃至は形成異常がある場

合には、全く受精が不能か、あるいは受精したとしても直ぐに妊卵が死亡する様なことが起り、この様な配偶子異常の主要原因として染色体異常が関与していることは充分考えられる訳である¹³⁾。以上の観点より、著者らは、原発性不妊症患者夫婦について細胞遺伝学的検討を加え、現在までに42組の夫婦について検索し若干の知見を得たのでその結果をここに報告する。

II. 対象および実験方法

本実験の対象は昭和43年に当科の不妊外来を訪れた3年以上不妊の原発性不妊症患者夫婦110組の内、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者で、更に夫婦双方の染色体検査を施行し得た42組の夫婦を対象とした。尚、基礎体温曲線で無排卵を考えられるもの、又は子宮卵管造影にて卵管の疎通性を欠いているものを女性不妊因子、精液検査にて、乏精子症、無精子症、精子運動性欠陥、あるいは50%以上の精子奇形率を有するものを男性不妊因子、又夫婦共に不妊因子を認めるものを両性不妊因子、夫婦両性共異常を認めなかったものを異常なし、とすると、その結果は、女性不妊因

表 1 原発性不妊症夫婦(42組)の染色体異常例

症例	不妊期間	夫 側			妻 側		
		年齢	染色体構成	臨床所見	年齢	染色体構成	臨床所見
I	7	36	47, XXY	短軀 (152.7 cm) 軽度女性型乳房 無精子症 尿中ゴナドトロピン高値 率丸, 硝子様変性著明	32	46, XX	基礎体温正常 子宮卵管造影異常なし 局所所見正常
II	4	31	46, XYq+	精液検査正常 局所所見正常	26	46, XX	基礎体温 低温一相性 子宮卵管造影異常なし 局所所見正常
III	3	28	46, XY	精液検査正常 局所所見正常	24	46, XXDps+	基礎体温正常 子宮卵管造影異常なし 局所所見正常

子4例, 男性不妊因子10例, 両性不妊因子1例, 双方に異常を認めなかったもの27例であった。

細胞遺伝学的な実験方法は Moorhead¹⁴⁾の末梢血白血球培養法をもとに当教室で若干改良した方法により培養し, ギムザ染色にて標本を作製した。その内, 良好な中期分裂像について最低20個の細胞を分析し, 更に5個の核板を顕微鏡(×1000)写真に撮り, Denver 方式に基づいて染色体分析を行った。形態上異常を持った染色体が見つかった場合には, 更に多くの細胞について検討を加え, long Y については, その90%以上に有意差を認める時, 過剰付随体を有するものについては, 10%以上の時のみ異常として記載した。又, 核型分析の補助診断として, 口腔粘膜細胞のサイオニン染色による Sex-chromatin test 末梢血多核白血球のギムザ染色による Drumstick test をも適時併用し, 診断の補助とした¹⁵⁾。尚, 核型の記載は Chicago 方式に従った。

III. 成 績

染色体分析を行った42組の夫婦の内, 3例に異常が認められ(表1), 他の39組は正常であった。即ち, 夫側に異常が認められたものは, 染色体構成47, XXY の Klinefelter 症候群1例と, long Y を持つもの1例の計2例であり, いずれも性染色体に異常を認めたのに対し, 妻側には, 性染色体に異常を認めたものはなく, D 群染色体の過剰付随体をもつもの1例を認めた。以下, 各々の症例について概説する。

症例Iは, 染色体構成47, XXY の Klinefelter 症候群の例で, 不妊期間7年, 妻は32歳, 基礎体温曲線, 子宮卵管造影, 局所所見に異常なく, 染色体検査にても, 46, XX と正常を示めしたが, 夫は36歳, 臨床的には身長152.7cm(図1)と短軀で, 軽度の女性型乳房を示めす以外は特徴的所見を示めさず, I.Q. も正常範囲にあり, 外性器も男性型で Erection もあるとのことであつ



図1 Klinefelter 症候群の全身像。短軀, 軽度女性型乳房を示めす

たが, 精液検査にて無精子症を呈し率丸生検では, 精細管の硝子様変性が著明で造精機能は全く有せず, 尿中ゴナドトロピン値も 52muu/day と高値を示した。尚, 糖尿病の診断のもとに治療を受けたことがある。細胞遺伝学的検査にて, Sex chromatin 陽性, Drumstick 陽性となり, 染色体分析では, 47, XXY であり Klinefelter 症候群と診断した(図3)。

症例IIは, 夫に long Y を認めた例で, 不妊期間4年, 妻は26歳, 子宮卵管造影では異常を認めなかったが, 基礎体温曲線にて低温一相性を示した。しかし, 染色体構成は46, XX と異常を認めなかった。夫は31歳,

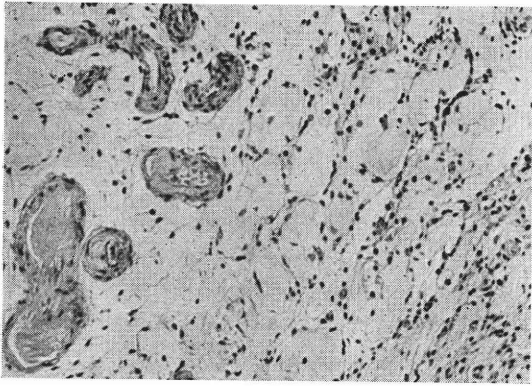


図2 Klinefelter 症候群の睪丸組織像，精細管の萎縮硝子化が著明

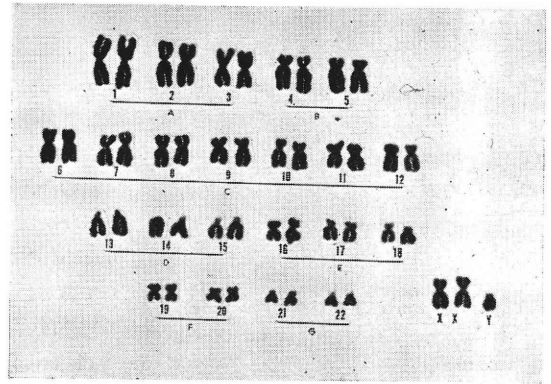


図3 症例Ⅰの核型 (47, XXY)

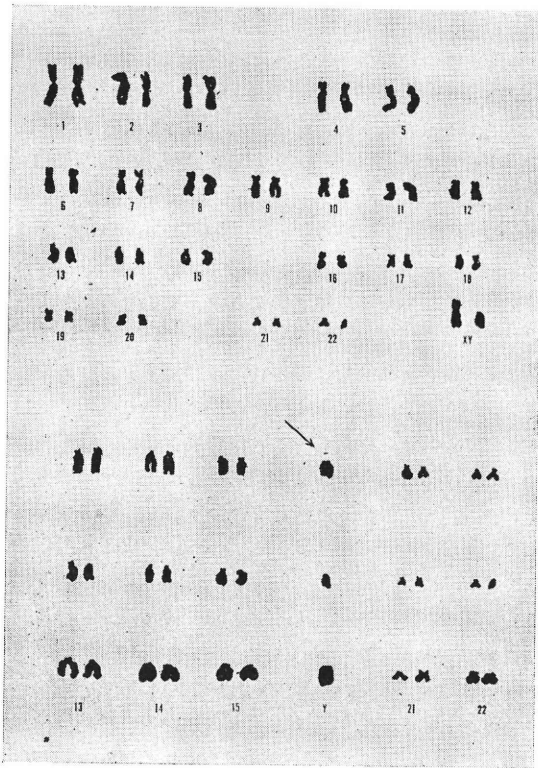


図4 症例Ⅱの核型 (46, XYq⁺)

下段は long Y を示めす

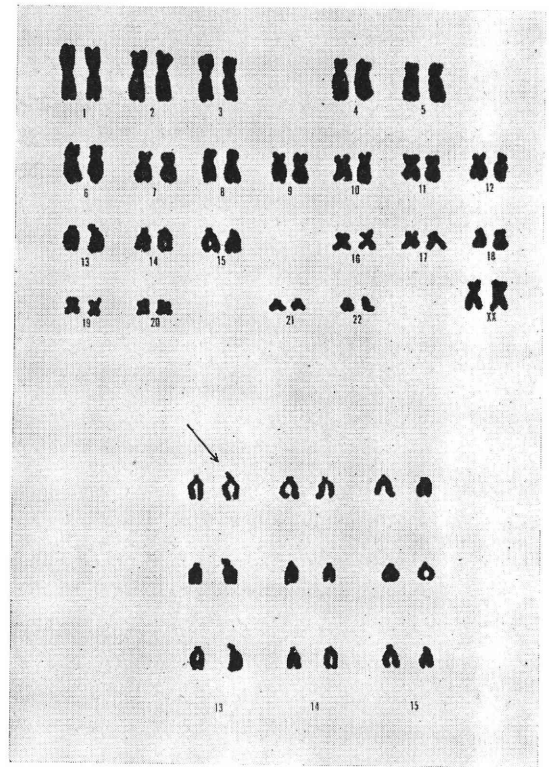


図5 症例Ⅲの核型 (46, XX Dps⁺)

下段はD群染色体の過剰付随体を示めす

身所見，外性器所見とも正常で routine の精液検査にも異常を認めなかったが，染色体検査にて，大部分の細胞に異常に大きなY染色体を認めた(図4)．Y/G 比を求めた所，平均1.7であり，これは正常な Y/G 比1.0~1.2に比し有意の差を認めた．尚，long Y に二次狭窄を認めるものはなく，又 Sex chromatin も陰性であった．

症例Ⅲは，妻にD群染色体に過剰付随体を認めた例で，不妊期間3年，本患者は24歳，全身所見，局所所見

とも正常，基礎体温曲線，子宮卵管造影にも異常を認めなかったが，染色体分析の結果，46, XX の正常染色体数を示めすもののD群染色体の1つに過剰付随体(図5)を有していた．尚，Sex Chromatin は陽性であった．夫は28歳で，精液検査，染色体検査共に異常を認めなかった．

IV. 考 按

症例 I に見られた Klinefelter 症候群は 1942 年 Klinefelter¹⁶⁾らによつて、表現型は男性であるが、睾丸發育不全、無精子症、女性型乳房の尿中ゴナドトロピン排泄値の高値を伴う症候群として報告され、その後、Bradburg¹⁷⁾らによつて性染色質検査により、Sex chromatin 陽性であることが認められ、続いて Jacobs¹⁸⁾らによつて染色体数 47 で性染色体構成が XXY であることが確認された。この様な染色体の異常構成の発生原因は、主に配偶子形成過程に於ける不分離 (non-disjunction) によるものと考えられ、extra X は 1 個のものが最も多いが、2 個¹⁹⁾²⁰⁾、3 個²¹⁾²²⁾のものもあり、その他に XX/XXY, XY/XXY, 等の mosaic 型も報告されている。本症候群は約 1/800 の出現率だと云われているが、性機能異常者に限るとその頻度は非常に高くなり、Makino²³⁾は 113 例の表現型男性の性機能異常者について検討し、33 例に本症を認め、大浜⁷⁾らは無精子症患者 26 例中、4 例に Klinefelter 症候群を認めている。又 Mclean²⁴⁾らは 6286 例の精薄男児群に性染色質検査を行い、60 例に Sex chromatin 陽性を認め、本症が精薄男児に多いことを明らかにした。いずれにしても本症候群はその睾丸組織像が極めて特徴的で、精細管の大小不同、硝子化萎縮が著明であり、elastic membrane を欠いており、Leydig の間質細胞は大部分が集塊をなして、精子形成を不能とし、不妊の原因となる。尚、硝子様変性の少ない Sex chromatin 陰性の本症例が報告されており、染色体構成は 46, XY であつたと云う、Nelson²⁵⁾は Sex chromatin 陽性のものを true Klinefelter's syndrome、陰性のものを false Klinefelter's syndrome と区別している等 Klinefelter の提唱した本症候群と染色体学的な見地による本症候群の定義がかなりしも一致しない様であるが、著者らは、染色体学的に見て少なくとも性染色体構成で 1 つの Y 染色体を持ち、2 つ以上の X 染色体を持つている様な症例は、臨床的にも表現型は男性で、しかも何らかの性腺異常を来し、無精子症を起し、本来の Klinefelter 症候群と合致するものではないかと推察している。この様に本症候群は直接不妊の原因となる先天性疾患であるが睾丸萎縮、無精子症等は、思春期以前では気づかず、その睾丸組織所見も思春期を境として特徴的になるので結婚後、不妊に気づく場合が多い。

long Y については、1961 年 Bender²⁶⁾らによつて正常男子に見出されて以来、Down 症候群、Marfan 症候群、無精子症、乏精子症、半陰陽、精神障害患者等、種々の先天性疾患に認められ、最近は、不妊症患者⁷⁾²⁷⁾、

習慣性流産患者⁷⁾にも報告されているが、一方においてその遺伝性が、Bender²⁶⁾、牧野²⁸⁾、Bishop²⁹⁾らによつて明らかにされ、男性家系を通して正常男子にも long Y が見られると報告しており long Y を特定の表現型と結びつけることは困難で、むしろ何ら病因的意義のない正常変異、あるいは多型現象の一つとも考えられている³⁰⁾。Y 染色体は短腕の着糸点附近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おり、Y 染色体の量的な過剰が異常形質の発現にどの程度関係があるか問題となり、核酸量の異常な Y 染色体をもつ個体が正常な表現型を示すこともあり得るとされている²⁹⁾。しかし胎生の初期におけるその germ cell への影響は又別ののものであるとも考えられる。long Y の成因については Gripenberg³¹⁾らは、long Y における二次狭窄が出現することから、これは他の染色体の一部が Y 染色体に転座した為ではないかとし、Dela Chapelle³²⁾らは、Klinefelter 症候群の如き症状を呈する患者に long Y を認めた為、X 染色体の一部が転座したのではないかという仮説を立てたが Sex chromatin が陰性となり、又 X/Y 転座の直接の証拠がないとして自ずから否定した。3H-Thymidin による Autoradiography の研究で long Y は DNA 量が多いのではなく、単なる収縮不全だとするものもあり³³⁾³⁴⁾、未だ明確にその成因は解明されておらず、その表現型に及ぼす影響と共に今後に残された課題であり、今後の研究が期待される。尚、long Y の判定基準も明確には定められておらず、研究者によつて異なるが、牧野²⁸⁾らは、Y/F 値によつて求め、通常の Y/F 値は平均 0.87 であるが、Y/F 値が 1 を越えた場合を long Y ととした。又 Y/E 値によるもの、Y/G 値によるものがあり、著者らは Y/G 値により求め、平均 1.7 と正常 Y/G 値 1.00~1.20²⁶⁾³⁵⁾²⁹⁾に比し有意の差を認めた。

D 群染色体の過剰付随体については、最初 Tjio³⁶⁾らによつて Marfan 症候群の患者に報告され、この疾患に特有のものと考えられていたが、その後、習慣性流産患者に認められたと、Schmid、池内、角谷らが報告し、又今井³⁷⁾は 32 名の不妊症患者について検討し、1 例の D 群染色体に過剰付随体をもつ例を認めその同胞(弟、妹、母親)にも同様染色体を認めたと報告している。過剰付随体は D 群、及び G 群の短腕にみられるが、一般に遺伝性のものと考えられ種々の先天性異常、及び正常個体において報告されている。しかしこれらの異常染色体が流産患者、及び不妊症患者に見られる場合と、Marfan 症候群や Mongolism に見出される場合ではその形態的な異常は類似していても起源は個々に多少異なるのではないかと考えられる。しかし D 群染色体の短腕

が欠失してもその表現型は変わらないことも知られており、D群の短腕に、はたしてどの程度の遺伝的荷重があるかと云うことは興味ある問題であり、更にそれが germ cell に及ぼす影響についての検討は今後の研究課題として重要であると考えられる。

今回の研究にあたり、対象の選択にあたって前述の如き女性不妊因子を明らかに認めたものも含んだが、これは例えば、無排卵の女性の内に Turner 症候群、又は Testicular Feminization 等の疾患のある場合があり、器質性疾患の女性の場合にも表現型の不特定な染色体異常があることも考えられ、あるいは配偶者に異常を認める場合のあることも考え合せたものであり、臨床的検査にて不妊原因の発見されないもののみに染色体検査を施行する場合より、原発性不妊患者群全てに検討を加えた方が、その集団の特徴をつかむ上でかえって好都合であろうと考えたからである。

以上、原発性不妊症患者夫婦について細胞遺伝学的検討を加え、3例に異常を認めたが、Klinefelter 症候群以外は、直接の不妊の原因とは現在の所考え難い。しかし long Y 及び過剰付随体についてはその遺伝学的活性は、成人においては極めて弱く、正常変異の範囲に入るかもしれないが、germ cell における各々の役割については、その影響力は究明されておらず、この意味でこの種の染色体異常が性腺機能に影響を及ぼし、配偶子形成不全や形成異常を起すことは充分考えられる。いずれにせよ原発性不妊症患者の系統的染色体検討はまだ若干の報告を除いてはなされておらず、今後より多数例に検討を加え、染色体異常と不妊症の関連性について究明する必要があると考えている。

V. 結 論

昭和43年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夫婦の内、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42組の夫婦に染色体学的検査を行い、その結果、夫側2例、妻側1例、合計3例の染色体異常を認めた。

夫側の異常は、染色体構成、47, XXY の Klinefelter 症候群1例、long Y を持つ者1例、妻側の異常は、D群染色体の過剰付随体を持つ者1例であった。

本稿の要旨は、第14回日本不妊学会総会で発表した。

稿を終わるに臨み御指導、御校閲を賜った恩師渡辺金三郎教授に深謝します。

参考文献

- 1) Ford, C. E. et al.: Lancet, 1: 711(1959).
- 2) Jacobs, P. A. et al.: Lancet, 2: 1183(1961).
- 3) Philip, J. et al.: Fertility & Sterility 16:

- 795(1965).
- 4) 佐藤秀生: 広産婦誌, 4(2), 169(1965).
- 5) 岡田正俊: 日産婦誌, 20: 105(1968).
- 6) 東条伸平・他: 日産婦誌, 20: 479(1968).
- 7) 大浜紘三・他: 広産婦誌, 7: 52(1968).
- 8) 田淵 昭・他: 診療と保険, 10: 56(1968).
- 9) Schmid, W.: Cytogenetics, 1: 189(1962).
- 10) Rawley, P. T. et al.: Ann. Hum. Genet., 27: 87(1963).
- 11) Pergament, E. et al.: Chromosoma, 12: 573(1961).
- 12) 松田正二・他: 産と婦, 34: 910(1967).
- 13) 八神喜昭: 産婦人科の世界, 21: 254(1969).
- 14) Moorhead, P. S. et al.: Exp. Cell. Res. 20: 613(1960).
- 15) 石原隆昭: Jap. Jour. Human. Genet., 12(2) 76(1967).
- 16) Klinefelter, H. H. Jr. et al.: J. Clin. Endocrinol., 2: 615(1942).
- 17) Bradburg, R. G. et al.: J. Clin. Endocrinol. 16: 689(1956).
- 18) Jacobs, P. A. et al.: Nature 183: 302(1959).
- 19) Ferguson-Smith, M. A. et al.: Lancet, 2: 184(1960).
- 20) Nukagome, Y. et al.: Paed. Univ. Tokyo, 11: 45(1965).
- 21) Fraccaro, M. et al.: Cytogenetics, 1: 52(1962).
- 22) 高井修道・他: 札幌医誌, 26: 226(1964).
- 23) Makino, S.: Cytologica 31: (3). 349(1966).
- 24) Mclean, N. et al.: Lancet 1: 286(1964).
- 25) Nelson, W. O.: Acta Endocrinol 23: 227(1956).
- 26) Bender, M. A. et al.: Lancet 2: 463(1961).
- 27) 小野利彦・他: 日本不妊学会雑誌, 12: (4) 310(1967).
- 28) Makino, S. et al.: Cytologica 30: 274(1965).
- 29) Bishop, A. et al.: Lancet 2: 18(1962).
- 30) 佐々木本道: 総合臨床, 18: 17(1969).
- 31) Gripenberg, U.: Chromosoma 15: 618(1964).
- 32) Delachapella, A. et al.: Hereditas 50: 351(1963).
- 33) Kikuchi, Y. et al.: J. Nat. Cancer. Inst. 34: 795(1965).
- 34) Wennström, J. et al.: Hereditas 50: 345(1965).
- 35) Makino, S. et al.: Chromosoma 14: 154(1963).
- 36) Tjio, J. H. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. 46: 532(1960).
- 37) 今井 強: 広産婦誌, 6: 311(1967).

Chromosome studies on primary sterility (1st report)

**Haruomi Kondo, Kaoru Suzumori,
Masayoshi Noguchi, Koichi Koike
and Yoshiaki Yagami**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Nagoya City University,
School of Medicine.

(Director: Prof. Kinzaburo Watanabe)

With the progress of Cytogenetics, it became evident that some of the gonadal dysgenesis had chromosome abnormalities. And it is suggested that some of the primary sterility also have the

same causes.

We had done chromosomal screening in 42 couples complaining of primary sterility defined as no pregnancy over three years after marriage, who had been examined at least by B. B. T., hysterosalpingography, and routine semen analysis. As the result, 3 cases of chromosome abnormalities were obtained in 42 couples, two were by husbands, another one was by wife.

One husband showed Klinefelter's syndrome with 47, XXY karyotype, the other husband had an unusually long Y chromosome, then one wife showed enlarged satellites in D group (46, XX Dps+).

The remaining 39 couples showed no visible chromosome abnormalities.

男子不妊症に対する Mesterolone (1 α -methyl-5 α -androstane-17 β -ol-3-one) の治療効果

Effects of Mesterolone (1 α -methyl-5 α -androstane-17 β -ol-3-one) on Male Sterility

東北大学医学部泌尿器科教室 (指導 宍戸仙太郎教授)

竹内 睦 男 一条 貞 敏

Mutsuo TAKEUCHI Sadatoshi ICHIJO

佐々木 桂 一 白 井 将 文

Keiichi SASAKI Masafumi SHIRAI

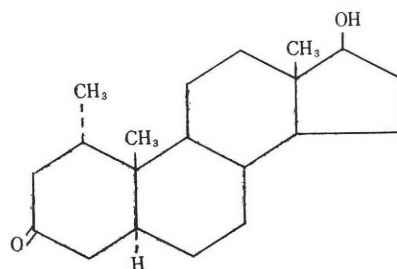
From the Department of Urology, Tohoku University
School of Medicine, Sendai
(Director: Prof. S. Shishito)

男子不妊症患者35例 (乏精子症24例, 無精子症11例) に経口男性ホルモン Mesterolone を1日30mg 総計600~3000mg 投与した結果精子数に対しては著効28.6%, 有効17.1%, 若干有効11.4%, 無効42.9%であった。更にこれに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%となる。又無精子症中1例に 5×10^3 ml ではあるが精子の出現をみた。次に運動率に対する効果では著効5.7%, 有効5.7%, 若干有効28.6%で無効は60%であった。一方乏精子症のみについてみると著効8.3%, 有効8.3%, 若干有効41.7%, 無効41.7%となる。更に運動精子数 (精子数 $\times$ 運動率) の変動についてみると著効11.4%, 有効14.3%, 若干有効34.3%, 無効40%であった。これを更に乏精子症のみについてみると著効16.7%で, そのうち1例に妊娠の成立を認め, 有効は20.8%, 若干有効50%となり, 無効例はわずか12.5%に過ぎない。

I. 緒 言

男子不妊症の治療としてかつては広く男性ホルモンの投与が行われて来たが, 中枢抑制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ため広く用いられるには至っていない。従来経口的に有効な同化ステロイド及び Androgen には C₁₇ 位にアルキル基を必要とすると云う考えがあったが, C₁₇ 位アルキル基置換ステロイドはしばしば肝機能障害を起すことが報告^{1) 2)}されており, C₁₇ 位にアルキル基を持たない経口的に有効な Androgen の開発が望まれていた。最近この目的を持った薬剤として, 第1図に示すとき構造式を有する 1 α -methyl-5 α -androstane-17 β -ol-3-one が開発された。本剤は 17 α -meth-

yltestosterone と同様 androgen 作用は弱いが, 肝機能におよぼす影響が極めて少いと同時に中枢抑制作用も極めて弱いことが明らかにされている^{3) 4)}。そこで我々は本剤を男子不妊症患者に投与し, 造精機能に及ぼす影響を検索した結果はなほ興味ある成績を得たので報告する。



第1図 Mesterolone 構造式

第 1 表 症 例

症例 No.	年 齢	不妊期間 年, 月	治療前精液所見			投与量 × 10 mg	治療後精液所見			判 定
			精子数 × 10 ⁴	運動率 %	運動 精子数 × 10 ⁴		精子数 × 10 ⁴	運動率 %	運動 精子数 × 10 ⁴	
1	27	1.7	5300	38	2014	100	5100	62	3162	卅
2	29	9.	2600	38	988	220	6300	29	1827	+
3	33	7.	400	3	12	200	1700	40	680	+
4	33	5.	4100	55	2255	100	6300	46	2892	+
5	28	5.	300	28	84	90	1200	52	624	+
6	29	2.3	1100	51	560	220	2100	53	1113	+
7	35	9.	3100	52	1612	220	4000	60	2400	+
8	27	.9	900	0	0	190	4100	65	2665	卅
9	22	3.	2700	46	1242	100	5800	69	4002	卅
10	30	2.5	300	9	27	260	1300	42	546	+
11	33	1.	200	60	120	100	1000	65	650	+
12	37	3.6	300	6	18	210	1300	60	780	+
13	31	5.	2200	42	924	100	1600	53	848	±
14	32	5.6	800	0	0	100	2300	22	506	+
15	26	3.	1500	58	870	90	2500	62	1800	+
16	27	3.	2100	57	1197	190	5200	64	3328	卅
17	29	2.	2500	12	300	160	4700	39	1833	卅
18	31	3.	3100	54	1674	100	3900	69	2691	卅
19	31	1.2	400	11	44	200	2600	30	780	+
20	31	4.	1700	32	544	100	4400	57	2508	卅
21	30	3.	1800	43	774	300	4900	67	3283	卅
22	28	4.	1600	58	928	270	1900	57	1083	±
23	33	1.9	4800	68	3264	100	4800	71	3408	±
24	33	3.	1200	62	744	90	3600	64	2304	卅
25	31	4.	0	0	0	100	50	0	0	±
26	29	3.	0	0	0	300	0	0	0	±
27	31	8.	0	0	0	60	0	0	0	±
28	31	3.7	0	0	0	90	0	0	0	±
29	31	4.	0	0	0	190	0	0	0	±
30	31	4.	0	0	0	290	0	0	0	±
31	27	2.6	0	0	0	100	0	0	0	±
32	32	6.	0	0	0	100	0	0	0	±
33	26	5.	0	0	0	100	0	0	0	±
34	37	10.	0	0	0	200	0	0	0	±
35	29	2.	0	0	0	90	0	0	0	±

* 卅 著効, 卅 有効, + 少々有効, ± 無効

II. 治療対象ならびに治療方法

a) 治療対象: 不妊を主訴として当科不妊外来を訪れ, 男子不妊症と診断された患者の中, 35名を無差別的に選り本剤の治療対象とした. その内訳は乏精子症24名, 無精子症11名である(第1表, 第2表).

b) Mesterolone 投与方法: 5日間の禁欲後精液検査により精液所見を確認し, 本剤を1日30mg ずつ連日

服用, 合計600~3000mg 投与して再度精液検査を施行し, 投与前後の精液所見を比較検討した. 又全例に治療前後に肝機能検査を施行し, 数例にホルモン測定を行った.

III. 治療成績

a) 治療効果の判定基準: 先ず治療効果の判定であるが, 精子濃度については投与前と比較して精子数が20

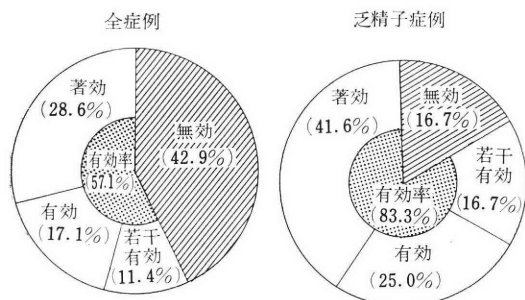
$\times 10^6/\text{ml}$ 以上増加しているものを著効(卅), $10 \times 10^6/\text{ml}$ より $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の増加を示したものを有効(十), $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の増加を示したものを若干有効(+), $5 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の増加ないし減少を示したものを無効と判定した。

又運動率については投与前と比較して精子運動率が50%以上増加したものを著効とし、又30~49%増加したものを有効、10~29%増加を示すものを若干有効、10%未満の増加又は不変或は悪化を示す症例を無効と判定した。

次に妊孕力の点より運動精子数(精子数 $\times$ 運動率)に対する効果の判定基準は投与前と比較して運動精子数が $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上増加したものを著効とし、 $10 \sim 19 \times 10^6/\text{ml}$ 増加を有効、 $5 \sim 9 \times 10^6/\text{ml}$ 増加を若干有効、 $4 \times 10^6/\text{ml}$ 以下ないし不変のものを無効と判定した。

以上の如き判定基準にしたがつて本剤の投与を行つた35例の成績をみると次の如くである。

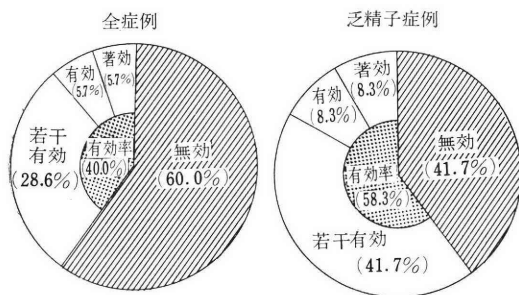
b) 治療成績：先ず精子濃度に対する効果についてみると第2図の如く著効は10例で28.6%に当り、有効6



第2図 精子濃度に対する効果

例, 17.1%, 若干有効例は4例で11.4%, 無効は15例, 42.9%であった。この無効例15例中11例は無精子症であり、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%となる。又無精子症の中1例は $5 \times 10^6/\text{ml}$ ではあつたが精子の出現をみた。

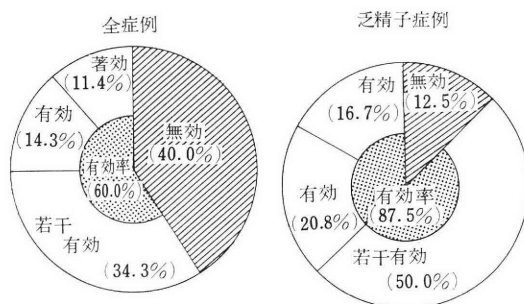
次に運動率に対する効果をみると(第3図)著効例は



第3図 精子運動率に対する効果

2例 5.7%, 有効2例 5.7%, 若干有効10例28.6%で無効例は21例60%であつた。一方乏精子症のみについてみると著効 8.3%, 有効 8.3%, 若干有効 41.7%, 無効 41.7%となる。

更に運動精子数の変動についてみると(第4図)著効4例11.4%, 有効5例14.3%, 若干有効12例34.3%で無



第4図 運動精子数に対する効果

効は14例40%であつた。これを更に乏精子症のみについてみると著効は16.7%でそのうち1例に妊娠の成立を認め、有効例は20.8%, 若干有効50%となり無効例はわずか12.5%に過ぎない。

c) 副作用：経口男性ホルモンは腸管より吸収され直接門脈系より肝を経由するため肝機能に対する影響が心配される。そこで我々は本剤の投与前後に黄疸指数, CCFT, TTT, ZTT, GOT, GPT 等の肝機能検査を施行したが全例に全く異常は認められなかつた。

IV. 考 按

Androgen は多かれ少なかれ中枢抑制作用を有するが男子不妊症の治療には中枢抑制作用が弱くしかも強力な造精機能を有する薬剤がのぞましいわけである。Mesterolone の中枢抑制効果については Neumann ら⁶⁾は実験的にゴナドトロピン分泌抑制を睾丸機能抑制, 排卵抑制等で検討した結果, mesterolone を皮下投与した場合は testosterone propionate と同程度に認められるが、経口投与では中枢抑制作用をおこすには 17α -methyltestosterone の10倍量を必要としたと述べている。又 Laschet ら⁷⁾も除手術を受けた男性や閉経後の婦人のような hypergonadotropic な状態にあるものに対して本剤を1日60mg, 10カ月間も投与したが何等ゴナドトロピン分泌抑制効果を認めなかつたと述べている。

次に男性ホルモンの一つの生理作用である男性化作用については Neumann らは経口投与では 17α -methyltestosterone より弱いと述べている。しかし Laschet らは臨床的に使用してみると1日30mg 連日投与すると12日から20日間で Libido の増加を認め1日60mg 投与で

は10日から2週間で potency の増加をみたと報告している。

次に Mesterolone の臨床治療成績についてみると Schirren⁹⁾は後天性の Leydig 細胞不全による男子不妊症或はインポテンスの12症例に本剤を1日20mg, 4週間以上投与した結果, 精液中の果糖は全例が正常値までに改善がみられ, 精子数は6例に減少6例に増加(内2例はわずかに増加), 又精子の形態や運動率には全く影響はみられなかったと述べている。

我々の成績では1日30mg, 総量600~3000mgの投与により精子数では増加を認めたものが57.1%であり, これを更に乏精子症例のみにについてみると有効率は更に高く83.3%にも達した。一方運動率についても有効率は40%であり, これを更に乏精子症のみにについてみると58.3%とかなり良好な成績を示した。

次に本剤の副作用特に肝機能に及ぼす影響をみると Pohle⁹⁾は肝機能正常な13人に本剤1日30mg, 3~4週間投与したが何等異常はみられなかったが1日60mgに増量したところ8例に BSP と transaminase 活性に軽度の障害を認めたと述べている。しかし Laschet らは1日30mgより60mgを10カ月の長期にわたって経口投与したが胃腸障害や肝機能障害は認めなかったと述べている。又 Schirren⁹⁾も1日20mg, 4週間の投与では全く副作用はみられなかったと述べている。我々は1日30mg 連日総量600mgより3000mgの大量投与を行ったが肝障害その他胃腸障害等の副作用は全く認められなかった。

V. 結 語

我々は男子不妊症患者に経口男性ホルモン mesterolone を投与し, 乏精子症で極めて良好な成績を得, その内1例に妊娠の成立を認めた。無精子症に対してはほとんど無効であったが1例に $5 \times 10^3/\text{ml}$ ではあるが精子の出現をみた。

又本剤の副作用, 特に肝機能に及ぼす影響について検討を加えたが全例に異常は認められなかった。

(稿を終るに 臨み御指導御校閲を賜った 恩師矢野仙太郎教授に感謝致します。尚本論文の要旨は第14回日本不妊学会総会において発表した)。

文 献

- 1) Almaden, P. Y. & Ross, S. W.: Ann. intern. Med. 40, 146, 1954.
- 2) Bonnet, C. D. & Homburger, F.: Bull. New. Engl. med. Cent. 14, 87, 1952.
- 3) Brik, J. B. & Kyle, L. H.: New. Engl. J. Med. 246, 176, 1952.

- 4) Schirren, C.: Neue Ergebnisse der Andrologie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg New York. 569, 1965.
- 5) Schirren, C.: Z. Urol. Nephrol. 58, 541, 1965.
- 6) Neumann, F. et al.: Arzneimittelforschung, 16(4) 455, 1966.
- 7) Laschet, U. et al.: Arzneimittelforschung, 16(4), 469, 1966.
- 8) Schirren, C.: Arzneimittelforschung, 16(4), 463, 1966.
- 9) Pohle, H. D.: Arzneimittelforschung, 16(4), 473, 1966.

Effects of Mesterolone (1 α -methyl-5 α -androstane-17 β -ol-3-one) on Male Sterility

Mutsuo Takeuchi, Sadatoshi Ichijo, Keiichi Sasaki and Masafumi Shirai

From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai
(Director: Prof. S. Shishito)

Thirty-five patients with male sterility (24 oligospermia and 11 azoospermia) were treated with oral active androgen Mesterolone administered 30mg daily up to a total dosage of 600 to 3,000mg.

The sperm count was markedly increased in 28.6% of the cases treated, increased in 17.1%, moderately increased in 11.4% and unchanged in 42.9%; but those results, when studied on oligospermia alone, were 41.6%, 25.0%, 16.7% and 16.7%, respectively. Spermatozoa, although only 5 million per ml, were demonstrated after treatment in one patient with azoospermia.

The sperm motility was markedly improved in 5.7% of the cases treated, improved in 5.7%, moderately improved in 28.6% and unchanged in 60.0%. The percentage was better in the case of oligospermia alone; 8.3%, 8.3%, 41.7% and 41.7%, respectively.

In the number of motile spermatozoa (sperm count $\times$ motility), the results obtained were very good in 11.4% of the cases treated, good in 14.3%, moderate in 34.3% and no effect in 40.0%. Those results, in the case of oligospermia alone, were very good in 16.7% including one case where occurrence of conception was later obtained, good in 20.8%, moderate in 50% and no effect in only 12.5%.

偽妊娠に関する研究

Studies on Pseudopregnancy in the Rat

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任 鈴木雅洲教授)

清 家 秀 登

Hidetō SEIKE

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata
University, School of Medicine
(Director: Prof. Masakuni Suzuki)

排卵現象と極めて密接な関連をもつものに偽妊娠がある。とくに、ラットの偽妊娠の発来機序とその内分泌動態を解明する目的で以下の実験を試みた。

精管結紮切断雄ラットとの交尾によりラットは容易に偽妊娠になる。一方、機械的に子宮頸腔壁を刺激すると同様に偽妊娠になる。しかし、prolactin 投与、progesterone 投与でも偽妊娠を発現せしめるが、前者より高率に偽妊娠を発現しなかった。

偽妊娠時の下垂体 FSH, LH, prolactin を検討した。偽妊娠期間を経日的に測定すると、FSH, LH は一時的に減少するが以後は漸次増加して偽妊娠10日目に最高値を示した。prolactin は10日目までは減少する傾向を示したがその後は漸次正常値にもどった。

以上の実験成績より、ラットの偽妊娠は排卵後まもない時期に特定の刺激が加わり、下垂体より prolactin の放出が行われて新鮮黄体が賦活されることにより起ると思われる。

概 要

成熟雌雄ラット及び国産ドバトを用いて偽妊娠の発来機序及び下垂体性 gonadotropin を中心とした内分泌動態を解明する目的で実験を行った。

機械的な子宮頸腔壁刺激及び精管結紮雄ラットとの交尾による偽妊娠発現率は共に発情期に最も高く、発情前期、発情後期では数パーセントと低率であり、発情間期では全く発現しなかった。

Prolactin 投与による偽妊娠誘発では、発情期第1日目より8日間5mg/日投与群に最も高率に発現し、progesterone 投与においても発情期に10mg 投与した群に最も高率に発現した。他の周期では殆んど誘発されなかった。

次に偽妊娠時における下垂体性 gonadotropin の動態に関しては、偽妊娠第4日目より第12日目迄経時的に測定した結果、FSH, LH は1時的に減少するが、漸次増加して偽妊娠10日目に最高値を示した。一方 prolactin

は10日目迄は減少する傾向を示し、その後漸次正常値に戻る様であった。

以上の成績より、ラットに於ける偽妊娠は排卵後のまもない時期、すなわち新鮮黄体の存在する時期に何等かの刺激が加わり、下垂体より prolactin の分泌が行われ、新鮮黄体の機能が賦活されて progesterone が分泌されるためにおこると考えられる。

緒 言

成熟雌性哺乳動物はホルモン分泌の周期的変化に伴い、性周期を示すものが多い。この変化は主として卵胞の肥大、排卵、黄体形成および黄体退化のくりかえしに基づくものである。

近年、この卵巣の周期性変化はさらに上位の間脳・下垂体系の支配により営まれることが明らかになり、間脳・下垂体・卵巣系の概念のもとに統一されるに至った。

一方、ラット、マウス、ハムスターなどの少数の動物により観察されるものに、排卵後黄体機能が持続し、当

分の間新しい自然排卵が抑制され、あたかも妊娠の様な徴候を示す、いわゆる「偽妊娠 (pseudopregnancy)」の問題が近年注目されてきているが、その発現機転及びこれに伴う内分泌環境の詳細な検討は性周期を理解する上にも極めて重要な課題であるといわなければならない。従って著者は偽妊娠の発現と内分泌環境を中心に検討したので以下に報告する。

実験材料および実験方法

I 実験材料

Wistar 系成熟雌雄ラット、Wistar 系未熟雌ラット、Wistar-Imamichi 系未熟雌ラット及び、成熟国産ドバトを用いた。ラット及びハトの飼育環境は可及的恒温 (20~24°C) 恒湿 (50%前後) にし、採光及び換気は充分に行つた。飼料はラットではオリエンタル固型飼料 MF を、ハトにはハト用の混合飼料を用い、ともに水分は充分に与えた。成熟雌ラットは体重150g 以上を用い、実験に先立ち2週間、午前8時に膣スメアを採取し、4日または5日の周期性を有するもののみを使用した。なお妊娠ラットは発情前期の夜交尾させ翌朝膣内に精子を認めた日を妊娠第1日目とした。FSH の測定では生後23~24日令の Wistar 系未熟ラットで体重は30~40g のものを用い、LH の測定は生後24~26日令の Wistar-Imamichi 系ラットで体重50g 以上のものを用いた。prolactin 測定の為ハトは孵化後2~3ヶ月のもので、実験前1週間以上同一環境で飼育してから実験に供した。標準の gonadotropin として NIH-FSH-S₄、NIH-LH-S₁₀、NIH-P-B₂ を用いた。なお FSH、LH の測定に際して HCG 製剤として Gonatropin (帝臓)、Serotropin (帝臓) を用いた。その他に Prolactin (帝臓) は生理食塩水に、純粋の progesterone 結晶はゴマ油に溶解してから用いた。

II 実験方法

1) 偽妊娠誘発及び判定法

i) 精管結紮雄ラットとの交尾

各性周期 (発情前期、発情期、発情後期、発情間期) を示す雌ラットを1群10匹以上とし、精管結紮雄ラットと24時間同居させた後雄ラットは隔離して連日膣スメアを観察した。発情間期に移行した日を偽妊娠第1日とし、偽妊娠第4日目に開腹し、子宮壁を内膜に通す様に絹糸4号をかけて軽く結紮し術後5日目に再開腹して deciduoma の有無より偽妊娠を判定した。

ii) 子宮頸部及び膣壁への機械的刺激

各性周期の雌ラットを1群10匹とし、午前8時から9時の間に、直径2.5mm の金属棒を装置した120cycle/sec の電気 vibrator を用いて、2秒間、5秒間、10秒間、

20秒間、30秒間、60秒間、120秒間、1回から10回、それぞれ子宮頸部及び膣壁に刺激を加え、刺激後も同様に連日膣スメアを観察し(i)と同様にして deciduoma の有無を以て偽妊娠を判定した。

iii) Prolactin 投与

各性周期の雌ラットに prolactin 0.1mg, 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg, 5.0mg を各々ゴマ油に溶解して0.1ml とし、毎朝8時から9時に連日8日間ラットの皮下に注射し、10日間以上発情間期が持続したものを偽妊娠とした。なお対照としてゴマ油のみを投与した。

iv) Progesterone 投与

各性周期の雌ラットに2.0mg, 5.0mg, 10.0mg の progesterone をゴマ油0.1ml に溶解して、毎朝午前8時から9時の間にラットの皮下に注射し、(i)と同じ方法にて deciduoma の存在の有無を以て偽妊娠を判定した。

2) 下垂体性 gonadotropin 判定法

i) FSH 測定法

ラットの下垂体 FSH 含量の測定には Steelman-Pohley¹⁾法の Parlow²⁾変法に準じて行つた。すなわち in vitro で標準 FSH 物質 (50 μ g と150 μ g または50 μ g と100 μ g) と HCG (Gonatropin) 50IU を混じ、対照として HCG 50IU のみを作り、1回注射量は0.5ml となる様に生理食塩水で稀釈した。注射は生後23~24日令の Wistar 系幼若ラットに午前9時と午後5時の1日2回、3日間皮下注射を行い、初回注射より72時間後に両側卵巣を摘出し濾紙にて水分を充分除去した後に torsion-balance にて0.1mg 迄正確に測定した。

ii) LH 測定法

ラットの下垂体 LH 含量の測定には Parlow の卵巣アスコルビン酸(OAA)減少法の Mindolin-Blater³⁾変法を用いた。すなわち生後24~26日令の Wistar-Imamichi 系幼若ラットを用い、前処置として PMS (Serotropin) 100単位、64時間後に HCG (Gonatropin) 50IU を皮下に注射し、HCG 注射後7日目に OAA の測定を行った。

iii) Prolactin 測定法

下垂体の prolactin の測定は Nicoll⁴⁾の方法に従って行つた。すなわち午前9時と午後4時の1日2回2日間、検体を0.4ml の生理食塩水に混和して左側嚔囊上の皮内に1回0.1ml づつ注射し、対照として右側皮内に生理食塩水のみを同量注射し、最後の注射後24時間目に斬首して直ちに嚔囊を摘出し、切半して反応部を直径4cm の円形に削除、これを乾燥器にて110°C 24時間乾燥し、その乾燥重量を秤量した。なお検定は対照を差引いた乾燥重量の増加をもつてした。

3) 下垂体前葉処理法

i) FSH, LH 測定法

ラットの下垂体抽出は断頭後直ちに下垂体前葉のみ摘出し、冷却アセトン中にプールし24時間後にアセトンを交換して1~2日後に濾紙上で乾燥し更にデシケーター中で乾燥保存を行い、動物に投与する前に乳鉢で細粉し生理食塩水で3mg/ml 相当になる様 homogenite を作製して直ちに実験に供した。

ii) Prolactin 測定法

下垂体は断頭後直ちに下垂体前葉のみを摘出し、torsion-balance で秤量後メノウ製乳鉢でまめつし生理食塩水で混和し全量が0.4ml になる様に調製した。

実験成績

1) 精管結紮雄ラットとの交尾による偽妊娠発現率

各性周期の雌ラットと精管結紮雄ラットとの24時間同居による偽妊娠発現率は Table 1 のごとく発情間期

Table 1. Pseudopregnancy rate of normally cyclic female rats after mating with vasectomized male rats.

Cycle	Total number of rats used	No. of pseudopregnant rats	Pseudopregnancy rate (%)
Diestrus	10	0	0
Proestrus	12	10	83.0
Estrus	13	1	7.7
Metestrus	10	0	0

$0/10$, 発情前期 $10/12$, 発情期 $1/13$, 発情後期 $0/10$, で、発情前期の朝同居させた群に最も高率に偽妊娠を認めた。

2) 子宮頸部及び陰壁の機械的刺激による偽妊娠発現率

120cycle/sec の電気 vibrator を用い、発情期の朝に5秒間より120秒間まで1回及び2秒間より10秒間刺激し10秒間休んで合計10回くり返して子宮頸陰部を刺激す

Table 2. Pseudopregnancy caused by vaginal stimulation in estrous female rats.

Stimulation	Total rats used	Pseudopregnant rats
5 sec×1	13	0
10 sec×1	13	0
20 sec×1	13	1
30 sec×1	9	1
60 sec×1	5	1
120 sec×1	5	2
2 sec×10	10	1
5 sec×10	8	1
10 sec×10	5	3

ると、Table 2 の様に少ない刺激時間では偽妊娠の発現率は低く10秒間10回の刺激の時に最も多くの偽妊娠の発現を認めた。

従つてこの刺激量を用いて正常性周期の各時期に子宮頸陰部を刺激すると、Table 3 のごとく発情間期 $0/11$,

Table 3. Pseudopregnancy following vaginal stimulation in normal cyclic female rats

Cycle	Total No. of rats used	No. of rats in pseudopregnancy	Pseudopregnancy rate (%)
Diestrus	11	0	0
Proestrus	13	1	7.7
Estrus	20	14	70.0
Metestrus	10	0	0

発情前期 $1/13$, 発情期 $14/20$, 発情後期 $0/10$ と発情期に刺激した時に最も高率に偽妊娠が発現することを認めた。

3) Prolactin 投与による偽妊娠発現率

各性周期より prolactin 0.1mg, 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg, 5.0mg を連日8日間皮下に投与して偽妊娠の発現率を観察したが、Table 4 のごとく2.0mg 以下の投与量では偽妊娠は誘発されなかつた。従つて5.0mg の prolactin を性周期の各期に投与すると Table 5 の様に発情期に投与した時に高率に偽妊娠を認めた。

Table 4. Pseudopregnancy after subcutaneous injection with prolactin in estrous female rats

Doses of prolactin	Total No. of rats used	Pseudopregnant rats
0.1 mg	10	0
0.5 mg	10	0
1.0 mg	10	0
2.0 mg	10	1
5.0 mg	10	3

Table 5. Pseudopregnancy following prolactin injection in normal cyclic rats

Cycle	Total rats used	No. of Pseudopregnancy	Pseudopregnancy rate (%)
Diestrus	10	0	0
Proestrus	15	2	13.3
Estrus	14	4	28.6
Metestrus	11	0	0

4) Progesterone 投与による偽妊娠発現率

2.0mg, 5.0mg, 10mg の progesterone を各性周期の雌ラットに投与すると、投与量が少ない時には偽妊娠は発現しにくい、多量の progesterone 投与ではかな

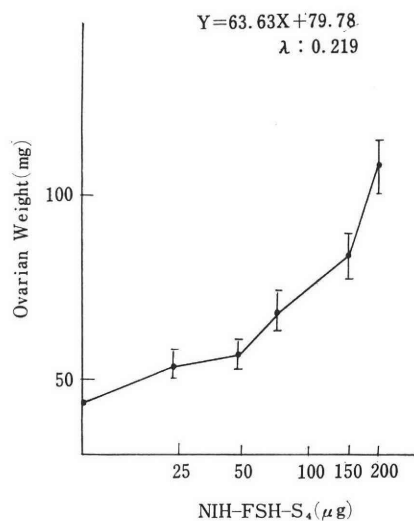


Fig. 1 Correlation between variations of FSH and ovarian weights of Wistar strain rats

りの高率に偽妊娠が認められた。特に10.0mg の progesterone を投与すると、発情間期 $\frac{9}{10}$ 、発情前期 $\frac{2}{10}$ 、発情期 $\frac{6}{10}$ 、発情後期 $\frac{3}{10}$ にそれぞれ偽妊娠なることを認めた (Table 6)。

Table 6. Pseudopregnancy following various doses of progesterone injected at estrus in the female rat

Estrous cycle at progesterone injection	Injected dose of progesterone		
	2 mg	5 mg	10 mg
Diestrus	0/10	0/10	0/10
Proestrus	0/10	1/10	2/10
Estrus	2/10	3/10	6/10
Metestrus	1/10	1/10	3/10
Total	3/40	5/40	11/40

5) FSH の標準曲線

NIH-FSH-S₄ と卵巣重量との間には Fig. 1 に示す様に50 μ g より150 μ g までほぼ直線の相関関係を有しているため、下垂体 FSH 含量の測定にはこの範囲に入るように調整してから用いた。

6) LH の標準曲線

NIH-LH-S₁₀ と卵巣アスコルビン酸減少率との関係は Fig. 2 の様に、LH 0.25 μ g より10 μ g までほぼ直線状の相関を示し、0.25 μ g 及び20 μ g 以上では投与量との間に相関を示さなかった。従つて以下の実験にはこの範囲に入る様に調整してから用いた。

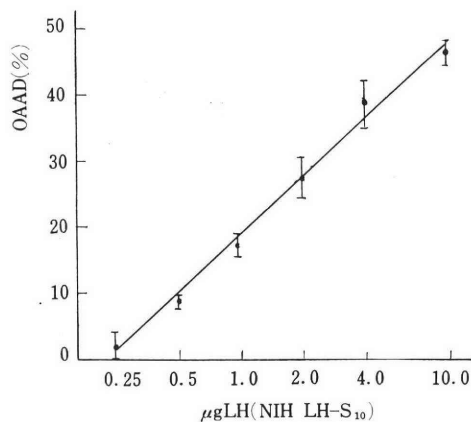


Fig. 2 Correlation between standard LH and ovarian ascorbic acid depletion rate (%)

7) Prolactin の標準曲線

NIH-P-B₂ とハト嚔囊乾燥重量増加量との間には、Fig. 3 の様に10mu より1000mu との間にほぼ直線の相関関係を認めた。

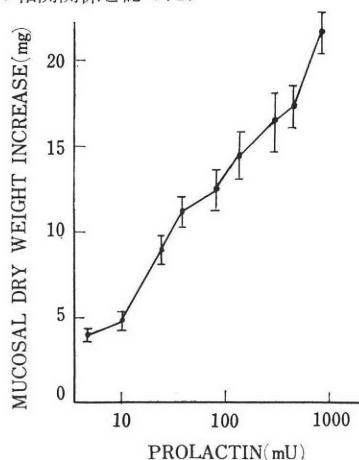


Fig. 3 Response of crop sac dry weights of mucosal tissue to standard prolactin injected intradermally in Japanese mongrel quabs

8) 正常性周期の下垂体 gonadotropin 含有量

下垂体 gonadotropin 含有量は各性周期別に検討する

Table 7 Pituitary gonadotropin contents during normal estrous cycles in the female rat

Cycle	Total rats used	FSH (μ g/mg)	LH (μ g/mg)	Prolactin (mu/mg)
Diestrus	7	18.7 $\pm$ 2.1*	1.5 $\pm$ 0.7	22.6 $\pm$ 3.3
Proestrus	6	21.4 $\pm$ 4.3	3.4 $\pm$ 0.2	31.8 $\pm$ 3.5
Estrus	8	17.3 $\pm$ 2.1	0.9 $\pm$ 0.1	81.5 $\pm$ 7.2
Metestrus	5	17.7 $\pm$ 2.0	1.9 $\pm$ 0.1	21.3 $\pm$ 5.4

* Mean $\pm$ S.E. 以下同様

Table 8. Organ weights during normal cycles in the female rats

Cycle	No. of rat used	B.W. (g)	Pituitary (mg)	Thyroids (mg)	Ovaries (mg)	Adrenals (mg)	Uterus (mg)
Diestrus	7	176±6	6.2±0.3	11.3±0.2	48.0±3.2	52.2±2.3	270±9.7
Proestrus	6	174±6	6.5±0.4	12.0±0.3	53.9±5.0	51.7±1.9	282±21.3
Estrus	8	176±6	6.2±0.3	11.5±0.3	52.8±4.8	49.5±2.1	265±18.5
Metestrus	7	173±6	6.3±0.2	11.4±0.3	46.5±4.5	50.1±1.8	262±12.5

Table 9. Changes of pituitary gonadotropin contents during course of pseudopregnancy in the female rat

Days of Pseudopreg.	No. of rats used	F.S.H. $\mu\text{g}/\text{mg}$	L. H.		Prolactin	
			OAAD rate (%)	$\mu\text{g}/\text{mg}$	Crop sac wt.	mU/pit.
Control	6	13.42±0.98	38.61±2.03	4.88±0.26	12.7±0.6	81.3±6.4
4	5	14.11±0.57	37.12±1.09	4.27±0.20	10.6±0.5	39.6±2.5
6	5	17.31±1.88	33.08±2.20	2.98±0.14	8.6±0.6	25.8±3.6
8	5	17.50±1.24	41.35±2.45	6.23±0.41	7.2±0.2	17.3±5.1
10	5	19.31±2.10	53.04±5.21	17.70±0.83	5.8±0.2	11.4±1.4
12	5	12.79±2.58	39.54±2.46	5.30±0.30	6.4±0.2	13.5±6.3
Estrus	5	12.97±2.55	28.17±5.66	1.90±0.10	9.0±0.3	27.8±5.7

Table 10. Organ weights during pseudopregnancy in the rat

Days of Pseudopreg.	No. of rats used	B.W. (g)	Pituitary (mg)	Thyroids (mg)	Ovaries (mg)	Adrenals (mg)	Uterus (mg)
Control	8	176±6.2	6.2±0.3	11.5±0.3	52.8±4.8	49.5±2.1	265±18.5
4	10	172±6.4	6.8±0.4	12.1±0.3	49.3±2.5	55.2±2.2	270±22.2
6	10	188±6.3	7.4±0.6	12.6±0.4	49.0±2.4	57.2±1.4	260±12.2
8	11	186±5.8	7.5±0.3	11.1±0.5	52.0±1.4	55.5±1.9	291±28.5
10	11	183±5.8	9.2±0.5	12.3±0.9	59.3±3.0	63.7±2.1	400±21.8
12	9	190±7.2	8.6±0.4	15.2±0.6	53.1±1.3	59.2±1.9	397±20.0
14(E)	7	185±7.0	7.1±0.6	10.9±0.8	58.6±2.7	49.0±3.0	272±7.6

と、Table 7 の様に FSH と LH は発情前期に、prolactin はむしろ発情期に最も多く認め、各々の gonadotropin 含有量に周期的変動があることを認めた。

9) 正常性周期時の内分泌臓器重量

正常性周期時の各内分泌臓器の平均重量は Table 8 のごとくで、各性周期中に著しい変化を示さないが、発情前期時の子宮がやや水腫状となり重量の増加することを認めた。

10) 偽妊娠時の下垂体 gonadotropin 含有量

偽妊娠第 4 日目より 12 日目まで及び偽妊娠後最初にみられる発情期の下垂体 gonadotropin 含量は Table 9 のごとく、FSH, LH とともに偽妊娠が進行するにつれて増加し、ともに偽妊娠 10 日目に有意をもつて増加する。これに反し prolactin は偽妊娠期間中には徐々に減少し、偽妊娠終了後は増加の傾向にあるも正常性周期の値には復していなかった。

11) 偽妊娠時の内分泌臓器重量

偽妊娠 4 日目より 12 日目まで及び偽妊娠後最初にみられる発情期の内分泌各臓器の重量は Table 10 のごとく、むしろ偽妊娠期間中は下垂体、卵巣、副腎、子宮ともにやや増加する傾向を示したが、有意差はなかった。

12) 妊娠時の下垂体 gonadotropin 含有量

妊娠時の下垂体 gonadotropin 含有量は、妊娠の経過につれて LH は徐々に増加し、妊娠 10 日目には対照の 2 倍を示し、妊娠後半期では対照の 3～4 倍の値を示した。FSH は漸次増加の傾向を示し妊娠末期では最高の値を示した。prolactin もほぼ FSH を同様に妊娠の経過とともに減少した (Table 11)。

13) 妊娠時の内分泌臓器重量

妊娠第 4 日目より 21 日目迄の各臓器重量の変化は (Table 12) の如く、妊娠につれて体重の増加が著しく、従つて下垂体、卵巣、副腎、子宮の重量も増加する。しかし体重比で表わすと子宮を除き著明な差異は認めにくい。

Table 11. Pituitary gonadotropin contents during normal pregnancy in the rat

Day of Preg.	No. of rats used	F.S.H. ug/mg	L. H.		Prolactin	
			OAAD rate (%)	ug/2 mg	Crop sac wt.	mU/pit.
Control	6	13.42±0.98	38.61±2.03	4.88±0.26	12.7±0.6	81.3±6.4
4	5	16.13±2.12	39.69±1.33	5.37±0.24	14.9±1.4	65.4±5.8
6	4	15.88±1.21	45.43±4.01	8.98±0.31	8.4±0.6	23.8±2.0
8	5	14.89±1.62	43.93±3.28	7.85±0.56	5.1±0.2	9.4±0.4
10	4	16.94±1.29	44.66±3.22	8.98±0.71	4.6±0.4	8.2±0.4
12	5	18.88±1.69	49.82±5.09	13.28±0.93	7.4±0.5	18.0±1.2
15	6	20.55±1.08	46.89±1.76	10.20±0.88	10.0±0.7	37.2±2.8
18	6	23.38±1.06	53.14±5.19	17.87±0.70	12.9±0.8	83.9±6.8
21	6	28.31±2.16	41.63±3.27	6.39±0.22	7.3±0.4	17.4±1.2

Table 12. Organ weights during pregnancy in the rat

Days of Preg.	No. of rats used	B.W. (g)	Pituitary (mg)	Thyroids (mg)	Ovaries (mg)	Adrenals (mg)	Uterus (mg)
Control	8	176±6.2	6.2±0.3	11.5±0.3	52.8±4.8	49.5±2.1	265±18.5
4	7	173±6.0	7.7±0.3	11.3±0.4	58.2±5.6	59.0±2.0	373±35
6	8	185±2.4	7.9±0.6	12.4±0.4	54.3±2.9	54.6±2.2	423±15
8	8	185±6.5	8.4±0.4	11.9±0.5	43.2±2.7	48.7±2.5	517±10
10	8	195±9.9	7.3±0.4	11.3±0.5	53.7±3.2	60.5±2.4	884±48
12	10	196±8.2	6.9±0.3	11.9±0.7	62.7±3.3	55.3±2.4	1708±43
15	10	196±4.7	8.4±0.4	11.8±0.9	68.5±2.4	54.0±2.6	2912±98
18	12	211±5.0	8.6±0.4	11.0±0.5	74.6±5.3	67.4±2.5	4000>
21	10	212±4.9	7.0±0.3	10.5±0.4	70.0±1.5	67.0±2.9	4000>

考 按

近年、生殖生理学の研究領域において、排卵後黄体の機能が持続し、あたかも妊娠の様な徴候を示す、いわゆる偽妊娠の問題が注目されて来ている。

特に、ラットやマウスでの偽妊娠と言うのは、一般に膈スミアで発情間期が約2週間前後つづきその間に子宮に外傷を加えて4日から5日以後に同部に結節肥厚、すなわちdeciduomaの反応が出現するか、或は持続期間にestrogenを投与して膈スミアに粘液分泌性変化を示す状態をもつて定義しているが、Everett(1963)は正常性周期のスミアが約13日から21日間にわたって発情間期を示す様な場合には偽妊娠と断定してよいとも述べている。deciduomaの出現に関しては、すでにLong, Evans⁶⁾(1922)がラットの膈壁刺激4日目に絹糸を子宮壁に通して結紮し、その後4日目から7日目に屠殺して観察した結果、直径1cm以上のdeciduomaが認められたと報告したが、近年さらにDe Feo⁷⁾(1963)はラットを用いてこの点を詳細に検討し、発情期に子宮頸部、膈壁に機械的刺激を与え、その後2, 3, 4, 5, 6日目に子宮に外傷を加えその後5日目に子宮重量を測定した結果、

偽妊娠4日目に外傷を加えた群に著明な子宮重量増加が認められたと報告している。一方Coppola⁸⁾(1966)は、Wistar系ラットを用いて子宮壁に外傷を加えることなく自然にdeciduomaが出現する頻度を膈壁の機械的刺激、精管結紮雄ラットとの交尾より観察し、大体17%前後に認められたと述べている。従つて著者は偽妊娠の判定には容易でかつ確実性のある子宮外傷を用いたが、prolactin投与により偽妊娠を誘発する時には子宮のdeciduoma反応が起りにくいとのHerlyn⁹⁾ら(1964)の報告より、持続発情間期をもつて偽妊娠の判定をした。

偽妊娠は自然の状態においても起りうるが、発情性周期のある適当な時期に外的刺激を与えることにより惹起させることが出来る。偽妊娠を誘発させるための外的刺激とは、精管結紮雄ラットの交尾、子宮頸部及び膈壁への機械的刺激などの他に、各種のホルモン剤や麻酔剤の投与、視床下部の刺激または破壊、乳頭の持続刺激などがあるが、著者は偽妊娠の発現機構を考える目的で、このうちの数種の偽妊娠誘発法を用いて各性周期について検討した。

精管結紮雄ラットとの交尾による偽妊娠はBitman

ら¹⁰⁾ (1960) も述べている様に腔壁や子宮頸管の電気刺激より deciduoma 反応を惹起させるには、より容易で有効である。著者の成績でも腔壁刺激や prolactin, progesterone の投与よりもはるかに交尾による偽妊娠率が高い。

腔壁、子宮頸管の機械的刺激による偽妊娠発現については、Long, Evans¹¹⁾ (1922), Meyer¹²⁾ ら (1929) は頸管のガラス棒刺激により、DeFeo⁷⁾ (1963) は頸管部の軽打により高頻度に偽妊娠が起ると報告した。近年 De Feo¹²⁾ (1966) は頸管部の軽打は施行する人によりその頻度も異なるために偽妊娠発現率も異なることより、電気的に vibration する器具を考案しこれを Holtzman 系、Long Evans 系及び Wistar 系のラットに 5~10 秒間刺激すると可成り高率に偽妊娠を起すことを見出し、特に発情期ラットでは単に vibrator を腔内に挿入するだけで容易に偽妊娠がおこりうることを見出した。著者も同様に電気 vibrator を作成し、種々の時間にわたり子宮頸腔部の刺激を行ったが、DeFeo のごとき高率に偽妊娠をおこし得なかつたが、発情期に刺激したものの中に最も高率に偽妊娠を起し得た。prolactin はラットにおいては黄体賦活作用 (luteotropic) に作用することはすでに知られている。Berswordt¹³⁾ ら (1961) は 1 日 1 mg と 2 mg の lactogenic hormone (LGH) を投与することにより、約 30% の正常ラットに decidual cell reaction を認め他のラットには認めなかつたことにより LGH が必ずしも luteotrophic のホルモンではないと説明している。Herlyn⁹⁾ (1964) らによれば、prolactin 1, 2 mg を発情期より 5 日間または 10 日間投与しても子宮に deciduoma 反応が見出せなかつたが、活動黄体の存在があり典型的な発情間期スメアがみられたとし、この持続発情間期をもつて偽妊娠と考えている様である。従つて著者も対照と比較して持続間期をもつて偽妊娠と判定した。このようにすると prolactin 投与ラットでは発情間期の多少の延長を認めるが、偽妊娠の発現率は極めて低いことより prolactin は確かにラットの黄体を賦活するが、十分な progesterone を分泌出来ないことによると考えられる。

また、progesterone も同様にラットに偽妊娠をおこすことが出来る。Everett¹⁴⁾ (1963) は 4, 5 日性周期のラットの発情期に 2 mg 5 日間と 10 mg 1 日の投与により偽妊娠発現率を観察し、腔スメアを観察した群では 5 日周期のラットでは 10 mg を投与すると全例偽妊娠になることを認めた。一方、Rothchild¹⁵⁾ ら (1963) も progesterone 10 mg をいろいろの性周期ラットに投与し発情前期で 35%, 発情期で 91%, 発情間期で 65% にそれぞれ偽妊娠が発現したことを報告している。著者はさ

らに progesterone による偽妊娠発現率を詳細に検討する目的で、種々の性周期に種々の量の progesterone を投与したが、progesterone の投与量が増加するにつれて偽妊娠率も増加し、とくに発情期に投与した時に高率に偽妊娠の発現を認めた。特にこの progesterone 5 mg と 10 mg 投与群との間では、10 mg 投与群で著しく偽妊娠率が増加していることは、必ずしも黄体から分泌される progesterone の量を意味しないが、progesterone による LH, FSH の negative feedback 機構が働くには可成りの量の progesterone の分泌が必要であることが考えられる。

従来より下垂体性 gonadotropin の測定には種々の方法が検討されてきたが、今日最も多く用いられているのは生物学的測定法であろう。特に、LH は Parlow の卵巢アスコルビン酸減少法及びその変法が、FSH は Steelman-Pohley¹⁶⁾ の卵巢湿重量増加法の Parlow²³⁾ 変法がその簡易さと正確さにおいて最も好んで用いられている。一方 prolactin はハト嚙嚢を用いる方法が多く用いられてきているが、近年 Nicoll¹⁷⁾ (1967) が特殊な吸引装置を考案し客観的なハト嚙嚢乾燥重量を測定する方法を見出し、著者らもその優秀性についてはすでに報告した。従つて偽妊娠のメカニズムを知る目的でこれらの gonadotropin 測定法を利用し、偽妊娠時の下垂体 gonadotropin 含有量を検討した。

すでに Rothchild¹⁵⁾ (1960) は最初に偽妊娠中のラットの下垂体総 gonadotropin 含有量を測定し、増加すると報告した。その後 Schwarz¹⁸⁾ ら (1964) は下垂体中の LH 含有量が増加することを見出し、van Rees¹⁷⁾ ら (1965) も偽妊娠 7 日目の下垂体 FSH, LH 含有量とも最高に増加することを認めた。著者の成績でも偽妊娠中 FSH, LH は増量傾向を示した。一方偽妊娠中の下垂体 prolactin 含有量の変化について詳細に検討した報告は少ない。著者は偽妊娠時の下垂体 FSH, LH 含有量と prolactin 含有量との相関を検討したが、下垂体 FSH 及び LH の増加するにつれて prolactin は減少する傾向を示し、ほぼ両者の間に負の相関を認めた。

特に下垂体 FSH, LH の増量と prolactin の減量は黄体より分泌される progesterone の feedback により下垂体より FSH, LH の分泌が抑制され血中に下垂体より prolactin の放出が行われるものと考えられるが、van Rees²⁹⁾ (1959) は 1 日 1 mg またはそれ以上の progesterone を投与することにより下垂体 FSH, LH 含有量は増加することを報告しており、事実、著者の実験によつても progesterone で偽妊娠をおこし得たことより、偽妊娠時の FSH, LH prolactin の所見は興味ある点であつた。

偽妊娠時にはこの様に下垂体 gonadotropin 含有量に変化を示すことが明らかにされたが、当然内分泌臓器重量にも多少の変化が見出される。van Rees¹⁷⁾ (1965) は偽妊娠期間の下垂体、卵巣、子宮重量を秤量し、下垂体重量には著変がないが、卵巣、子宮重量は下垂体 FSH, LH の最高値を示した偽妊娠 7 日目に最も低値を示したと報告している。著者の成績によればこの様な著しい差は見出せなかつた。一方、妊娠時の下垂体 FSH, LH について、Greenwald²⁰⁾ (1966) は妊娠第 1 日より第 8 日目まで下垂体 LH は約 3 倍に増加するが、その後は漸次減少する傾向を示した。Zeiner²¹⁾ (1952) によれば総 gonadotropin 含有量を妊娠の最後の週に最も高い値を示すと述べているが、Greenwald²²⁾ (1966) は FSH の値が妊娠後半の 16 日以後分娩前迄は、妊娠前半期の 6 倍も増加することを報告している。著者の例にはこの様な著しい所見は見出されず、むしろ下垂体 LH が妊娠半期に著明に増量する傾向を示したが、FSH はわずかに増加し、prolactin はむしろ減少する傾向が表われた。この事は妊娠と偽妊娠の発現機転が胎盤完成以前はほぼ同様であることを示唆するものであるかも知れない。特に妊娠中の臓器重量は体重の増加が短期間の間に著明におこるためその意義づけは極めて困難であるが、各臓器重量とも増加の傾向を示した。

近年、下垂体の trophic hormone はより高位の中枢神経系、特に間脳視床下部の releasing factor または inhibiting factor により支配されていることが明らかにされてきている。Everett²²⁾²³⁾ (1962, 1964) は偽妊娠でも同様に視床下部の支配下にあると考え、preoptic area を破壊し、この時は排卵を誘発することが出来たが、偽妊娠を誘発しないことを見出し、排卵の機構と偽妊娠の機構とは異なることを認めた。さらに、Everett²⁴⁾ (1966) は視床下部の dorsomedial nucleus と中部視床下部の部位を電気刺激すると排卵を惹起することは出来ないが、偽妊娠を起したことを見出している。これらの事実と著者の実験成績より考按するに、恐らく交尾刺激や頸腔刺激が中枢神経系、特に dorsomedial nucleus 周辺に作用して prolactin inhibiting factor の分泌を抑制し、下垂体より prolactin の分泌が起つて新鮮黄体を賦活し黄体より progesterone の分泌がおこり、この feedback 機構において偽妊娠が成立するものと考えられる。

結 論

偽妊娠の発現機序及びこれに伴う内分泌環境の変化を検討し、次のことが判明した。

1. 精管結紮雄ラットと各性周期の雌ラットを一昼夜

同居させると、発情前期に同居させたものに 83% の偽妊娠が発現した。

2. 発情期ラットに 120cycle/sec の vibrator にて種々の時間、子宮頸部及び腔部を刺激したが 10 秒間 10 回刺激した時に最も偽妊娠が発現した。従つて各性周期の雌ラットの子宮頸腔部に 10 秒間 10 回の刺激を加えると発情期の朝に vibration したものに 70 % の偽妊娠が発現した。

3. 種々の量の prolactin を連日 8 日間投与したが、2 mg 以上の量で発情期より始めたものに偽妊娠を認めた。

4. Progesterone も偽妊娠を発生し、大量投与すると著明に偽妊娠率が上昇した。

5. 正常性周期ラットの下垂体中 gonadotropin 含有量は、FSH, LH は発情前期に、prolactin は発情期に peak を認める周期的変動を認めた。

6. 偽妊娠時の下垂体 gonadotropin を測定すると偽妊娠が進行するにつれて FSH, LH とともに増加するが、prolactin はむしろ減少した。偽妊娠終了後は正常性周期の値に徐々に復した。

7. 妊娠中の下垂体 gonadotropin は妊娠の経過につれて LH は徐々に増加し、妊娠末期には 3 ~ 4 倍に増量したが、FSH はわずかに増加し、prolactin はむしろ減少の傾向を示した。

8. 各臓器重量の変化を、性周期、偽妊娠、妊娠のそれぞれの経過により変化を観察したが、各々著しい変化を認めにくかつた。

9. 以上の成績よりラットにおける偽妊娠の発現は、交尾または子宮頸腔部の刺激が中枢に作用し、下垂体より prolactin (LTH) の分泌が起り、これが新鮮黄体を賦活して progesterone を分泌するために起るものと考えられる。

謝 辞

稿を終るに臨み、終始御指導と御校閲を賜った鈴木雅洲教授に感謝の意を表わすと共に、直接種々御指導を賜った広井正彦講師に厚く御礼申し上げます。更に本研究に御協力頂いた北条泰輔、布川修先生並びに本間基子さんに深く感謝致します。

なお本論文の要旨は第 14 回日本不妊学会総会において発表した。

文 献

- 1) Steelman, S. L. & Pohley, F. M.: Endocrinology, 53: 603 (1953).
- 2) Parlow, A. F.: Endocrinology, 74: 138 (1964).

- 3) Parlow, A. F. : Endocrinology, 74 : 489(1964).
- 4) Mindlin, R. L. & Blater, M. : J. Biol. Chem., 122 : 673(1937).
- 5) Nicoll, C. S. : Endocrinology, 80 : 641(1967).
- 6) Long, J. A. & Evans, H. M. : Mem. Univ. Calif., Univ. Calif. Press (1922).
- 7) DeFeo, V. J. : Endocrinology, 72 : 303(1963).
- 8) Coppola, J. A., Ball, J. L. & Brown, H. W. : J. Reprod. Fert., 12 : 389(1966).
- 9) von Berswordt-Wallrabe, I., Geller, H. F. & Herlyn, U. : Acta endocr., 45 : 349(1964).
- 10) Bitman, J., Wrenn, T. R., Cecil, H. C. & Sykes, J. F. : Acta endocr., 34 : 465(1960).
- 11) Meyer, R. K., Leonard, S. L. & Hisaw, F. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 27 : 340 (1929).
- 12) De Feo, V. J. : Endocrinology, 79 : 440(1963).
- 13) von Berswordt-Wallrabe, R., & Turner, C. W. : Proc. Soc. Exp. Biol., 107 : 469(1961).
- 14) Everett, J. W. : Nature, 198 : 695(1963).
- 15) Rothchild, I. & Schubert, R. : Endocrinology, 72 : 969(1963).
- 16) Rothchild, I. : Endocrinology, 67 : 9(1960).
- 17) van Rees, G. P. & de Groot, C. A. : Acta endocr., 49 : 370(1965).
- 18) Schwarz, N. B. & Rothchild, I. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 116 : 107(1964).
- 19) van Rees, G. P. : Acta physiol. Pharmacol. neerl., 8 : 195(1959).
- 20) Greenwald, G. S. : Endocrinology, 79 : 572 (1966).
- 21) Zeiner F. N. : Anat. Rec., 113 : 255(1952).
- 22) Everett, J. W. : Physiologist, 5 : 137(1962).
- 23) Everett, J. W., Rodford, H. M. & Holsinger, I. : Proc. 1st Intern. Congr. Hormonal Steroid, edited L. Martini and A. Pecile, New York, Academic Press (1964).
- 24) Everett, J. W. & Quinn, D. L. : Endocrinology, 78 : 141(1966).

Studies on pseudopregnancy in the rat

Hideto Seike, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University, School of Medicine
(Director : Prof. Masakuni Suzuki)

Pseudopregnancy is ordinarily characterized by the presence of corpora lutea which remain functional for periods longer than those in cyclic rats and are usually certified by the demonstration of decidualoma following uterine trauma. These phenomena have been induced by many agents and stimuli.

Especially mating with vasectomized rats and vaginal stimulation by electric vibrator were investigated whether or not they led to induce pseudopregnancy in each stage of estrous cycle in the rat. Eighty three % of proestrous rats showed pseudopregnancy following mating with vasectomized rats, but seventy % of estrous rats showed pseudopregnancy following vaginal stimulation of 120 cycles/sec of electric vibrator.

Prolactin and progesterone also could induce pseudopregnancy but occurrence rate of it was not so high as mating or vaginal stimulation.

Pituitary FSH, LH and prolactin was investigated by Steelman-Pohley's ovarian augmentation method, Parlow's ovarian ascorbic acid depletion method and Nicoll's pigeon crop sac dry weight method respectively.

Pituitary FSH and LH increased during pseudopregnancy but prolactin decreased during it.

From these experiments mentioned above, it may be concluded that pseudopregnancy is induced by the prolactin release from the pituitary and stimulation of fresh corpora lutea.

Pregnosticon All-in Test の実用成績

Clinical Practice of All-in Test for the Diagnosis of Early Pregnancy

慶応義塾大学医学部産婦人科教室 (主任 野嶽幸雄教授)

飯塚 理 八 齊 藤 薫

Rihachi IIZUKA

Kaoru SAITO

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

Pregnosticon All-in Test を妊娠診断試薬として使用して、非妊婦尿100%、妊婦尿については96%程度の適中率を得た。従来の Pregnosticon に比して2~3%の適中率の低下があり、これは実施時の抗血清、HCG 感作血球の混入によるものと思われる。同一尿、異実施者等の再現性については、全く差はなかった。各種下垂体性 Gonadotrophine との交叉反応は認められず、高濃度の LH とわずかに交叉反応を呈したが、実用性を妨害するものではない。

妊娠を免疫学的に診断する方法は、1962年 Wide 等による HCG の免疫学的診断法が発表されて以来、従来より行なわれていた Friedman, Zondek 等の生物学的診断法より、手技の簡便性、確実性、安定性等、優れているという点で、現在広く行なわれて居り、その試薬も市販されているものだけで数種類に及んでいる。しかし、その原理は HCG で免疫されていた動物の血清と、HCG で感作された血球、若しくは、Latex 粒子 (polystylen) との間の凝集抑制反応を応用して居り、本実験で取りあげた Pregnosticon All-in Test も原理的には全く同一であるが、従来品と異り、抗血清の溶解、検体の滴下、感作血球の溶解、三者の混合といった三段階の手技を同時に行なえる点が、即ち、操作手技の簡易化を企図して作られたものである。判定までの時間、方法等その他は、従来品と何ら変る事はない。更に、これらの試薬は発達歴史からして、下垂体性の Gonadotrophine 等と cross reaction のある事が知られて居り、妊娠診断試薬としての他に、切迫流産の予後判定、排卵日判定の補助診断として、又、絨毛性疾患への応用等、多岐に及んで来ている。

1. 原 理・方 法

先述した如く、HCG で免疫された動物の抗血清と感

作血球間に於ける赤血球凝集抑制反応を応用している。

本実験で扱う妊娠診断試薬 Pregnosticon All-in Test については、タンニン酸処理した羊の赤血球に HCG を吸着させ、これに HCG で免疫された家兎の抗血清を加えると、赤血球凝集反応が起る。しかし、ここに HCG を含む妊婦尿が加えられると、血清中の抗体はこれと結合するため赤血球凝集反応は起らず、赤血球はそのまま沈澱して、試薬管の底に特有のリング又は円を形成する。

本試薬は、抗 HCG 血清、HCG 感作血球とが、同一のアンプル内にいずれも凍結保存の固定のままで封入されて居り、実施する場合は、被検尿を約0.2ml ピペットで滴下し、攪拌混和後、2時間試験管台上に放置して、アンプルの底に出来た赤血球の凝集、沈澱の程度を観察し、同時に HCG を含まない尿 (男子尿等) を対照にして妊娠を判定する。即ち陰性の場合、血球は個々に凝集して、肉眼で判然とする沈降物等を形成せず、混和後の状態と類似する。被検体に HCG を含む場合は、赤血球は凝集を抑制され、特有のリング又は円をアンプル底に形成し、その判定は容易である。

2. 結 果

1) 信頼性

表 1

No.	氏 名	妊娠週数	P. All-in Test	P. 従来品	No.	氏 名	妊娠週数	P. All-in Test	P. 従来品	No.	氏 名	妊娠週数	P. All-in Test	P. 従来品
1	K S	31	±	+	37	H S	34	+	+	73	J F	22	+	+
2	E O	17	+	+	38	T K	33	+	+	74	S H	34	±	+
3	T Y	30	+	+	39	K A	30	+	+	75	M A	40	+	+
4	N K	39	+	+	40	N H	27	+	+	76	K Y	40	±	+
5	S O	35	+	+	41	S K	42	+	+	77	R S	31	+	+
6	A Y	39	+	+	42	M K	29	+	+	78	T K	36	+	+
7	K O	26	+	+	43	S S	41	+	+	79	S M	25	—	—
8	F C M	36	+	+	44	M S	37	+	+	80	J K	22	+	+
9	A T	31	+	+	45	J M	39	+	+	81	M M	37	+	+
10	S I	36	+	+	46	K T	28	+	+	82	K T	34	+	+
11	K H	39	+	+	47	K I	28	+	+	83	K F	29	+	+
12	K M	37	±	+	48	M S	28	+	+	84	Y I	30	+	+
13	R K	36	+	+	49	M M	40	+	+	85	Y S	36	+	+
14	K M	29	+	+	50	H Y	20	+	+	86	M H	39	+	+
15	K S	39	+	+	51	R K	38	+	+	87	M M	26	+	+
16	S M	40	+	+	52	K I	34	+	+	88	A K	37	+	+
17	K I	27	+	+	53	H O	20	+	+	89	S M	29	+	+
18	T M	40	+	+	54	Y W	30	—	—	90	K Y	34	+	+
19	F T	38	+	+	55	M O	34	+	+	91	N S	36	+	+
20	J T	38	+	+	56	T N	36	+	+	92	K I	24	+	+
21	S N	40	±	±	57	J S	40	+	+	93	T N	31	+	+
22	N A	25	+	+	58	Y T	41	+	+	94	K I	30	+	+
23	A M	37	+	+	59	H J	39	+	+	95	S H	38	+	+
24	K H	36	+	+	60	M T	39	+	+	96	R S	38	+	+
25	H A	31	+	+	61	K A	29	+	+	97	N S	35	+	+
26	C H	40	+	+	62	S I	40	+	+	98	N O	25	+	+
27	S S	25	—	±	63	K O	30	+	+	99	S O	38	+	+
28	M H	41	+	+	64	H H	39	+	+	100	N I	22	+	+
29	Y K	23	+	+	65	H K	19	+	+	101	A H	34	+	+
30	T S	41	+	+	66	K O	37	+	+	102	Y M	23	+	+
31	K M	33	+	+	67	M I	37	+	+	103	Y I	31	+	+
32	S T	38	+	+	68	M N	20	+	+	104	N O	29	+	+
33	T T	27	+	+	69	E R	38	+	+	105	M I	25	+	+
34	M M	30	+	+	70	S O	24	±	+	106	M I	35	+	+
35	T T	34	+	+	71	M K	28	+	+					
36	Y I	29	+	+	72	S T	37	+	+					

P. All-in Test { 陽 性 96名 90%
 疑陽性 7名 7%
 陰 性 3名 3%

P. 従来品 { 陽 性 102名 96%
 疑陽性 2名 2%
 陰 性 2名 2%

慶応義塾大学付属病院，産婦人科外来の産科を受診した，妊娠の確徴ある妊婦尿を106例，無作為に取り，Pregnosticon の従来品と併行して反応を実施した．その結果は表1の如くである．尚，実施に先立つて男子尿20例で試みたが，いずれも陰性であった．

2) 再現性

更に，同様の対象に，実施者を替えて再現性の検討をした．

イ) 同一尿で，実施者のみが異なる場合は，表2の如くである．

ロ) 尿を無作為に変えて，実施者が異なる場合は表3の如くである．尚，実施者は妊婦尿である事は知らされて

表 2 実施者が異なる同一尿を用いた成績

No.	氏 名	妊娠週数	A	B
1	Y K	23	+	+
2	T S	41	+	+
3	K M	33	+	+
4	S T	38	+	+
5	T T	27	+	+
6	M M	30	+	+
7	T T	34	+	+
8	Y I	29	+	+
9	H S	34	+	+
10	T K	33	+	+
11	K A	30	+	+
12	N H	27	+	+
13	S K	42	+	+
14	M K	29	+	+
15	S S	41	+	+
16	M S	37	+	+
17	J M	39	+	+
18	K T	28	+	+
19	K I	28	+	+
20	M S	28	+	+
21	M M	40	+	+
22	H Y	20	+	+
23	R K	38	+	+
24	K I	34	+	+
25	H O	20	+	+
26	Y W	30	-	-
27	M O	34	+	+
28	T N	36	+	+
29	J S	40	+	+
30	Y T	31	+	+

計30名	A	陽 性	29名	97%
		疑陽性	0名	0%
		陰 性	1名	3%
	B	陽 性	29名	97%
		疑陽性	0名	0%
		陰 性	1名	3%

いない。

3) 安定性

イ) 各種 HCG による反応力価の測定

本実験で用いた Pregnosticon All-in Test は、HCG 1500IU/l で反応陽性を呈する様に調整されていると言われているが、HCG は、構造式、及び物理化学的性質が十分に解明されていないため、各家各様の方法で、尿、胎盤等から抽出されて居り、従つて力価もこれによつて異つて来ている。そこで任意の製品番号を用いて、

表 3 実施者も尿も異なる場合

A		B	
総 数	20例	総 数	18例
陽 性	95%	陽 性	89%
疑陽性	5%	疑陽性	5.5%
陰 性	0%	陰 性	5.5%

表 4 各種 HCG 濃度による感度/l.

	500 IU	1000 IU	1500 IU	2000 IU	3000 IU
Pregnyl	-	-	+	+	+
HCG モチダ	-	+	+	+	+
Gonadotropin	-	-	+	+	+

表 5 下垂体性 Gonadotrophin を本試薬の cross reaction の検討

	2×	4×	8×	16×
Prolactin (IU/cc)	-	-	-	-

	500 IU	1000 IU	1500 IU	2000 IU	3000 IU
セロトロピン(帝臓)	-	-	-	-	-

妊馬血清性腺刺激ホルモン

	2 ×	4 ×	8 ×	16 ×	32 ×	64 ×	128 ×	256 ×	512 ×
NIH-LH (0.02 mg/cc)	+	+	+	+	+	+	±	-	-

(ovine: 山羊)

磷酸緩衝溶液 pH 6.4に各種 HCG を溶解して、Titer を測定したが、表 4 の如くであつた。

ロ) 各種下垂体性 Gonadotrophine との交叉反応

Prolactin (帝国臓器)、セロトロピン (帝国臓器)、NIH-LH 等との cross reaction を調べたが、表 5 の如く、LH については 128×まで陽性、Prolactin、セロトロピンについては陰性であつた。

3. 考 按

以上、Pregnosticon All-in Test について、同従来品との比較、感度、cross reaction を調べたが、従来品は HCG 処理の赤血球と抗血清、生理食塩水に分かれて居り、簡便さに於いて明らかに All-in Test の方が優れているが、本実験では従来品の方が多少上回つた適中率を示した。妊娠の確徴ある妊娠尿より 4%の陰性を出したという事は、従来品の 2%に比して劣るが、これは、All-in Test の性格からして、実施中、検体 HCG と抗血清とが反応する前に、抗 HCG 血清が少量、HCG 感作血球と混合する可能性を示していると考えられる。し

かし、これは疑陽性を呈し易い性格から、反復実施により危険性は凡ね除去出来ると考えて良い。

又、下垂体性 Gonadotrophine 特に LH と、ある程度の濃度までは交叉反応を呈するが、これは体液中の濃度と比較してみても、問題になる濃度ではなく、むしろ、HCG の本態解明に連なる手掛りとして解釈して良いであろうし、又、妊娠診断試薬としての本品の価値をいささかも減ずるものではない。

更に、妊娠の確徴ある妊娠尿は、いずれも産科外来、即ち妊娠20週以後の尿を使用して居り、表からも判る様に、陰性乃至疑陽性は、妊娠末期に表われている場合が多い。この事は、HCG の尿中排泄が妊娠8~12週を peak として、その後次第に減少し、特に末期になると、可成りの低値になると認められている従来の知見と関連性がある様に思われる。又、実際の使用に際しては、確徴の表われる以前に使用する場合が多いので、これ等の事実も併せて考慮する必要があると思われる。

4. 結 論

① Pregnosticon All-in Test を妊娠診断試薬として使用して、非妊婦尿 100%、妊婦尿については96%程度の適中率を得た。

② 従来の Pregnosticon に比して2~3%の適中率の低下があり、これは実施時の抗血清、HCG 感作血球の混入によるものと思われる。

③ 同一尿、異実施者等の再現性については、全く差はなかった。

④ 本試薬の Titer は凡ね1500IU/l である。

⑤ 各種下垂体性 Gonadotrophine との交叉反応は認められず、高濃度の LH とわずかに交叉反応を呈したが、実用性を妨害するものではない。

(野嶽教授の御指導を感謝します)。

Clinical Practice of All-in Test for the Diagnosis of Early Pregnancy

Rihachi Iizuka, Kaoru Saito

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

Now, there are many kinds of immunological pregnancy test to diagnose early period of pregnancy, in which anti-HCG serum and sensitized, HCG coated red blood cells are stored independently in each quite different ampules. But this time, we have had a chance to get the test to simplify these technical procedures that anti-serum and sensitized red blood cells are stuck up all together in one ampule drying frozen state and that bring no significant differences for the precision of that test. The laboratorians drop urine in only one ampule and they set it quietly on the stand and the other experimental procedure and observations are quite same as we performed up to date.

The set were supplied by Organon, Holland, and clinical practice of these experiments were performed at The Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University Hospital.

女子学生の結婚後の妊孕性に関する研究

第1編 妊孕性の良否と在学中の諸条件について

A Prospective Study of Girl Students on Fertility after Marriage

I. Relationship Between Fertility After Marriage and Various Factors in College Days

山形大学教育学部

長 岡 佑

Yu NAGAOKA

Section of Home Economics Faculty of Education, Yamagata University

在学中に基礎体温を1年間継続測定した女子学生100名のうち、卒業後結婚し避妊しなかったもの40名について在学中の基礎体温型、月経周期日数、月経持続日数、その他の諸条件と結婚後の妊孕性の良否との関係について検討した。結婚より妊娠までの間隔をみると、1カ月以内が16名(40%)、3カ月以内が26名(65%)、5カ月以内が32名(80%)、1年以内で37名(92.5%)、1年2カ月以内で39名(97.5%)に達し、それ以上不妊だったのは僅か1名(2.5%)のみである。このうち結婚後90日以内妊娠して満期産したものを妊孕性がきわめて良好な群(A群)とし、A群とその他の91~730日の間に妊娠して満期産したもの(B群)、妊娠はしたが流、早産したもの(C群)、731日以上不妊のもの(D群)とについて、(イ)既往症、(ロ)結婚年齢、(ハ)体型、(ニ)ABO式血液型、(ホ)初潮年齢、(ヘ)在学中の月経周期日数、(ト)月経持続日数、(チ)BBT型などとの関係を比較した。その結果(イ)~(ホ)ではA群とB、C、D群との間に差を認めないが、在学中の月経周期日数ではA群は頻発周期がきわめて少なく正常周期がかなり多いのに対し、BCD群はこれと反対である。月経周期日数の平均には差がないがA群では明らかに小さい。月経持続日数の平均はA群でやや長く、BBT型の頻度はA群では概して黄体機能良好と考えられているI、II型やIII型の2相性が多いが、有意差は認められない。

I. 緒 言

思春期や結婚前の卵巣機能の良否が結婚後の妊孕性と関係があるかについてはほとんど知られていない。ただ Southam & Richart (1966)¹⁾は思春期に機能性子宮出血あるいは稀発月経を訴えて来院した患者についてその予後を追究し、機能性子宮出血患者でその後に結婚した110例中過半を占める56例がまだ妊娠していないことを認めた。また稀発月経患者でその後に結婚した65例では、14例がその後月経正常となったが51例はなお稀発であり、正常群のうち3例、稀発群のうち17例が妊娠していない。この成績は思春期に卵巣機能が不良だったものは結婚後妊孕力が低いことを示唆するが、しかしこれは異常を訴えて来院した患者についてのみの結果であり、健康婦人における結婚前の卵巣機能と結婚後の妊孕

性との関係は知ることができない。

そこでたまたま大学在学中に基礎体温を測定させ、その卵巣機能を知り得た学生について、結婚後の妊孕状態を追究し、両者の関係を検討することができたのでその概要を報告する。

すなわち未婚女子学生の基礎体温の特徴を知り、また基礎体温を測定させることによって卵巣機能の変動を理解させ、自己の健康診断や、次回月経の予測、卒業後教師としての性生理指導、将来家族計画への応用などにも資することを目的として、昭和29~38年ごろまでに在学した本学女子学生100名(年齢20~22歳)について1年間基礎体温を継続測定させた。在学中の基礎体温型の松本・大倉による分類、月経周期日数、月経持続日数、月経随伴症状、月経周期日数の変動、基礎体温型の反復性、無排卵周期、黄体機能不全周期などについて検討し結

果は別報したが、この論文では上記 100名のうち卒業後結婚ししかも避妊していなかったもの40名について、在学中の基礎体温型、月経周期日数、月経持続日数、その他既往症、結婚年齢、体型、ABO 式血液型、初潮年齢などの諸条件と妊孕性の良否との関係を検討した。

II. 研究対象および研究方法

昭和29〜38年ごろまでの本学女子学生で、在学中1年間基礎体温を連続測定記録させた100名のうち、卒業後結婚ししかも避妊しなかったもの40名を研究対象とした。

研究対象を結婚後の妊娠分娩の状態によつて、結婚後90日以内に妊娠し満期産したもの(A群)、結婚後91日以後に妊娠して満期産したもの(B群)、妊娠はしたが流早産したもの(C群)、不妊のもの(D群)の4群に分け、妊孕性がきわめて良好と考えられるA群とその他の群(B, C, D 群)との間で比較を行なつた。在学中の基礎体温は一定の「マツダ」婦人体温計を使用し、毎朝舌下で5分間測定させ、1年間これを継続、グラフ表現をした。結婚後の調査は質問紙法によつた。

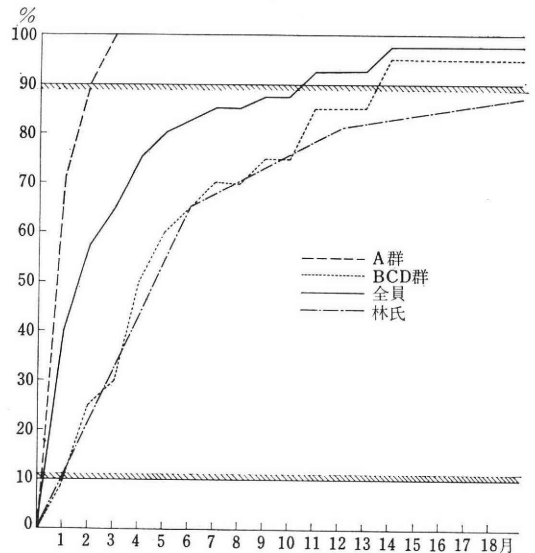
III. 研究結果および考察

1. 結婚後の妊孕状態

研究対象者40名の結婚後妊娠するまでの期間を検討すると第1表のようで、結婚後1か月以内に妊娠したものが16名(40%)もあり、2か月以内では累積人数23名(57.5%)で調査対象者の半数をこえ、5か月以内では32名(80%)、1年以内では37名(92.5%)、1年2か月以内で39名(97.5%)に達し、わずか1名(2.5%)だけが1年2か月以上不妊である。これを図示すると第1図のようである。「結婚より妊娠までの年月は結婚後約6か月で65%、1年で81%、2年で90.5%」という林³⁾の報告と比較すれば、本対象者では10〜90百分位範囲が結婚後0.3〜10.5か月であるのに対し、林の例では0.9〜23か月余であり、本対象者は林の例に比し妊孕性が良好で、結婚後短期間に妊娠したものが多いいえよう。第1

図に明かなように妊孕性がきわめて良好だったA群を除いたB, C, D 群が林の例とほぼ一致した経過を示している。なお1年2か月たつて不妊だった1名は結婚後満8年7か月を経た今日でもなお不妊である。

「不妊症」の不妊期間については九嶋⁹⁾は結婚後満3か年、赤須¹⁾は満2か年、赤須、他²⁾は1年以上とし、中島¹⁰⁾は満3か年、岡村、他¹²⁾は1年未満のものについては対象から除外しているし、西村、他¹¹⁾は1年に充たない場合でも児を熱望する際には、不妊としての指導や検査、治療を行なつて然るべきであるとし、杉山、他¹⁴⁾、岩崎、他⁴⁾は満3年以上のものを対象としている。また国際産科婦人科学会の用語委員会¹³⁾では2年以上、アメリカの不妊学会³⁾では満1か年と報じている。本対象者では40名中39名が1年2か月以内に妊娠し、他の1例は8年7か月たつてもなお不妊である。従つて少数例の経験ではあるが、この結果からは結婚後満1年たつて不妊の場合には一応不妊症として取扱うという説を支持するのが妥当のように考えられる。



第1図 結婚より妊娠までの期間
(累積百分率分布)

第1表 結婚より妊娠までの期間

(1) 月 数 (~カ月)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	小計	(2) 不妊	合計
人 数	実 数(人)	16	7	3	4	2	1	1		1		2			2	39	1	40
人 数	百分率(%)	40.0	17.5	7.5	10.0	5.0	2.5	2.5		2.5		5.0			5.0	97.5	2.5	100.0
累人 積数	実 数(人)	16	23	26	30	32	33	34	34	35	35	37	37	37	39	39	40	40
積数	百分率(%)	40.0	57.5	65.0	75.0	80.0	82.5	85.0	85.0	87.5	87.5	92.5	92.5	92.5	97.5	97.5	100.0	100.0

[注] (1) 月数1は1カ月以下、月数2は1カ月をこえて2カ月以下(以下同様)を表わす

(2) 本表における「不妊」とは14カ月をこえて、なお妊娠しない者の意味で、本文中の不妊の意義とは別の意味に用いている

第2表 妊孕性群別 既往症

群	総 数	既往症の有無		既 往 症 の 内 訳						計
		有	無	虫垂切除	虫垂炎による腹膜炎	ノイローゼ	○急性疾患	△慢性疾患	×性器疾患	
A	20人	3	17	1回		1	2			4 (3人)
BCD	20	7	13	3	1		2	2	2	10 (7人)
計	40	10	30	4	1	1	4	2	2	14 (10人)

○…疫痢, 肺炎 △…結核, 心臓弁膜 ×…子宮後屈, 陰部びらん

第3表 妊孕性群別 結婚年齢

満 年 齢	22~	23~	24~	25~	26~	27~	28~	29~	30~	計
A	人数(人)	2	5	7	1	3		1		20
	百分率(%)	10	25	35	5	15		5		100
BCD	人数(人)	1	2	9	3	5				20
	百分率(%)	5	10	45	15	25				100
計	人数(人)	3	7	16	4	8		1		40
	百分率(%)	7.5	17.5	40.0	10.0	20.0		2.5		100.0

本対象者を妊孕性の良否から前述のように A, B, C, D の 4 群に分けると, A 群は 20 名, B 群は 11 名, C 群は 8 名, D 群は 1 名である. 結婚より妊娠までの期間は全体では平均日数 89.7 日, 標準偏差 107.7 日であるが, 妊孕性がきわめて良好な A 群は 20 名で平均日数 24.5 日, 標準偏差 23.7 日に対し, B, C, D 群(以下「その他」群とする)の 20 名では平均日数 158.4 日, 標準偏差 118.5 日である.

2. 妊孕性の良否と諸条件との関係

妊孕性のきわめて良好な A 群と「その他」群とで既往症, 結婚年齢, 体型, ABO 式血液型, 初潮年齢, 在学中の月経周期日数, 月経持続日数, BBT 型などを比較してみた.

(イ) 既往症

第2表のように既往症のあるものは A 群は 20 名中 3 名, 「その他」群は 20 名中 7 名である. 疾患をみると A 群は疫痢, 肺炎などの急性疾患や虫垂切除, ノイローゼなどであるが, 「その他」群には虫垂切除がやや多く, 次いで子宮後屈や陰部びらん手術などの性器疾患, 虫垂炎による腹膜炎, 心臓弁膜症, 結核などの慢性疾患のあることが注目される. これらの既往症がすべて妊孕力低下の原因を示すとはかならずしもいえないが, 「その他」群のうち, 虫垂炎後腹膜炎を併発した 1 例と, 性器疾患の 1 例が, いずれも結婚より妊娠までの期間は 90 日以内であるのに, 早産している点は注目に値する. しかし A 群と「その他」群との既往症の頻度については χ^2 -検定の

結果では有意差は認められず, 従つてこれだけの少数例では妊孕性の良否と既往症とに関係があるとはいえない.

(ロ) 結婚年齢

本対象者 40 名の結婚年齢平均は 24.96 年, 標準偏差 1.57 年, A 群の平均は 24.95 年, 標準偏差 1.88 年, 「その他」群は平均 24.96 年, 標準偏差は 1.17 年で差はない. 両群の結婚年齢を比較すると第3表に示すように 22~24 歳までは A 群が, 25 歳以上は「その他」群がやや多いようであるが有意差は認められない. 従つて本研究の場合は妊孕性の良否と結婚年齢とに関係があるとはいえない.

(ロ) 体型

本対象者を箕輪⁶⁾による体型表に従つて分類すると第4表のようになるが, 両群の体型については少数例適用

第4表 妊孕性群別 体型

体 型	狭長型	中等型	肥満型	計
A	人 3 (15) %	人 12 (60) %	人 5 (25) %	人 20
BCD	人 1 (5) %	人 17 (85) %	人 2 (10) %	人 20
計	4 (10.0)	29 (72.5)	7 (17.5)	40

箕輪氏の体型表による

無相関検定の結果有意差が認められない. 九嶋⁹⁾は「肥満型体質のものは不妊になりやすい」と報じているが, A 群にも肥満型が 20 名中 5 名もいることをみれば, 少な

くとも22~30歳まででは妊孕性の良否と体型とは関係があるとはいえない。

(二) 血液型

第5表に示すように両群ともO型, A型, B型は大差なく, AB型は「その他」群のみにみられるが, 各比率からみても妊孕性の良否とABO式血液型との間に密接

第5表 妊孕性群別 ABO式血液型

群	O型	A	B	AB	不明	計
A	7人	6	3	0	4	20
BCD	7	6	2	3	2	20
全 体	14	12	5	3	6	40

な関係があるとはいえない。

(ホ) 初潮年齢

本対象者40名の初潮年齢平均は14.44年, 標準偏差は1.84年であり, A群の平均は14.24年, 標準偏差1.03年, 「その他」群は平均14.65年, 標準偏差は1.56年である。両群の初潮年齢を比較すると第6表のようにA群は

第6表 妊孕性群別 初潮年齢

年 齢	12以上~14未満	14以上~	計
	人 %	人 %	人
A	8 (40)	12 (60)	20
BCD	6 (30)	14 (70)	20
計	14 (35)	26 (65)	40

12~13歳代が20名中8名, 14歳以上が12名で12~13歳代が「その他」群よりやや多いが有意差は認められない。従つて妊孕性の良否と初潮年齢とに関係があるとはいえない。

(ヘ) 月経周期

(1) 正常周期の頻度

松本⁹⁾の分類に従つて月経周期日数が24日以内のものを頻発周期, 25~38日のものを正常周期, 39日以上のを稀発周期として分類し両群について検討すると, 第7表に示すようにA群は頻発周期が「その他」群より

第7表 妊孕性群別 月経周期の種類別回数

周期の種類	頻 発	正 常	稀 発	計
A	14	181	33	228
BCD	31	146	42	219
計	45	327	75	447

(単位, 回数)

非常に少なく, 稀発周期もやや少なく, 正常周期が多い。X²-検定の結果0.5%で有意差が認められる。従つ

てA群の月経周期は「その他」群よりも安定性があり, 正常周期の頻度が高く, 79.4%をしめている。これは松本⁹⁾の調査した正常周期の頻度80%にほぼ一致する。また頻発周期には無排卵周期や黄体機能不全周期が多いという松本の報告から考えると, A群では「その他」群にくらべて非生理的周期が少ないと考えられる。

(2) 月経周期日数

A群の月経周期日数の平均は第8表に示すように32.10日, 標準偏差6.68日, 「その他」群では平均32.86

第8表 妊孕性群別 月経周期日数

群	周 期 数	平 均	標準偏差
A	228	32.10日	6.68日
BCD	219	32.86	11.41
全 体	447	32.47	9.32

日, 標準偏差11.41日である。分散の差の有意性のF-検定を行なうと1%で有意であり, 従つてA群の周期日数のちらばりは小さく, 「その他」群は大きいといえる。次に両群の月経周期日数平均の有意性をCochran-Coxの方法によりt-検定を行なうと有意差は認められない。従つてA群と「その他」群の間の平均月経周期日数には差があるとはいえない。

(3) 最長, 最短周期日数

A群に属する各例の最長周期日数を調べると, 第9表に示すようにその平均は42.50日, 標準偏差8.21日であ

第9表 妊孕性群別 最長, 最短周期日数

群	最 長 周 期 日 数			最 短 周 期 日 数		
	周期数	平均	標準偏差	周期数	平均	標準偏差
A	20	42.50	8.12	20	26.10	4.79
BCD	20	47.25	18.75	20	24.60	5.15
全 体	40	44.88	14.61	40	25.35	5.00

り, 一方「その他」群では平均47.25日, 標準偏差18.75日である。前同様の検定の結果, A群では「その他」群に比し最長周期日数のちらばりが小さく, また最長周期日数の平均が短い。A群に属する各例の最短周期日数を調べると, 平均26.10日, 標準偏差4.79日, 「その他」群では平均24.60日, 標準偏差5.15日であり, 両群の最短周期日数のちらばりには差がないがS-検定の結果, A群の最短周期日数の平均は「その他」群より長いといえる。従つてA群は「その他」群に比し最長, 最短周期日数の差が少なく, ちらばりの差も小さい。

(4) 月経周期日数の変動

各自の1年間の月経周期について次周期との日数の差を両群につき検討した。その結果は第10表のようで、両群とも3日以内の変動が多く、次いで4～15日であり16日以上の変動は少ない。A群には16日以上の変動が「その他」群よりやや少ないが有意差は認められない。

第10表 妊孕性群別 周期日数の変動

群	～3日	4～15	16～	計
A	104 (50.00)	91 (43.75)	13 (6.25)	208
BCD	105 (52.77)	73 (36.68)	21 (10.55)	199
計	209 (51.35)	164 (40.30)	34 (8.35)	407

(単位, 回数) () は%を示す

(ト) 月経持続日数

(1) 平均月経持続日数

両群の月経持続日数は第11表のようで、前同様の検定の結果、両群の持続日数のちらばりには差がないが、平均持続日数はA群がやや長いといえる。

第11表 妊孕性群別 月経持続日数

群	周期数	平均	標準偏差
A	228	4.71日	0.97日
BCD	219	4.48	0.98
全体	447	4.60	0.98

(2) 最長, 最短持続日数

両群の最長, 最短持続日数は第12表のようで、前同様の検定の結果、A群は「その他」群より最長持続日数のちらばりが小さく、最短持続日数では平均にもちらばりにも有意差が認められない。

第12表 妊孕性群別 最長, 最短持続日数

群	最長持続日数			最短持続日数		
	周期数	平均	標準偏差	周期数	平均	標準偏差
A	20	5.75日	1.22日	20	3.50	0.92
BCD	20	5.65	1.53	20	3.60	1.02
全体	40	5.70	1.39	40	3.55	0.97

第13表 妊孕性群別 BBT 型の頻度

型	I	II	III	III'	IV	V	VI	計
A	26 (11.40)	35 (15.35)	51 (22.37)	25 (10.96)	74 (32.46)	9 (3.95)	8 (3.51)	228
BCD	18 (8.22)	18 (8.22)	42 (19.18)	25 (11.42)	97 (44.29)	11 (5.02)	8 (3.65)	219
計	44 (9.84)	53 (11.86)	93 (20.81)	50 (11.91)	171 (38.25)	20 (4.47)	16 (3.58)	447

(単位, 回数) () は%を示す

(チ) BBT 所見

(1) BBT 型の頻度

松本⁸⁾⁹⁾の分類に従って BBT 型を分類すると第13表に示すようにA群では概して黄体機能良好と考えられているI, II型やIII型の2相性が多く、「その他」群ではIII', IV型や不定型のV型が多いが、有意差は認められない。1相性周期 (VI型) の頻度については両群の間に差は認められない。

(2) 各自の最頻型

各例について1年間の周期のうち最も頻繁にみられた型を最頻型とした。第14表に示すように最頻型は両群とも2相性であり、I, II型は少なくIV型が比較的多い。各型とも両群の間には大差がない。

第14表 妊孕性群別 最頻型の頻度

最頻型	I	II	III	IV	計
A	2人	2	5.5	10.5	20
BCD	2	0	5	13	20
計	4	2	10.5	23.5	40

[注] 最頻型III, IV型はIII型とIV型に分けた

IV. 要 約

本対象者の結婚後の妊孕性は他に比して良好であつたが、そのうちでも妊孕性がきわめて良好であつたA群とその他の群とを比較すると、A群では在学中月経周期が安定し、月経周期日数のちらばりも小さく、最長周期日数は短かく、最短周期日数は長く、従つて両者の変動も少なく、最長周期日数のちらばりが小さかつた。月経持続日数はやや長く、最長持続日数のちらばりも小さく、BBT 型では一般に黄体機能が良好と考えられている型が比較的多い傾向がある。既往症、結婚年齢、体型、血液型、初潮年齢などについては両群の間に差は認められなかつた。

稿を終るに臨み御懇篤な御指導と御校閲を賜つた、群馬大学医学部松本清一教授に深謝申し上げます。

本論文の要旨は昭和42年第18回日本家政学会総会において発表した。

文 献

- 1) 赤須文男：産婦人科とホルモン療法，金原出版 (1960)。
- 2) 赤須文男・他：日不妊会誌，12：35(1967)。
- 3) 林 基之：不妊症とその治療，南山堂，(1964)。
- 4) 岩崎寛和・他：日不妊会誌，12：190(1967)。
- 5) 九嶋勝司：実際婦人科学，金原出版，(1954)。
- 6) 松本清一：月経とその異常，医学の世界社，(1962)。
- 7) 松本清一：第14回日産婦総会宿題報告要旨，(1962)。
- 8) 松本清一：臨床婦産，5：131，171(1951)。
- 9) 松本清一・他：産婦実際，12：188(1963)。
- 10) 中島 精：症候上より見たる産婦人科診断治療学，鳳鳴堂書店，(1954)。
- 11) 西村敏雄・他：日不妊会誌，12：27(1967)。
- 12) 岡村 泰・他：日不妊会誌，10：196(1965)。
- 13) Southam, A. L. & Richart, R. M.: Amer. J. Obstet. & Gynec. 94：637(1966)。
- 14) 杉山陽一・他：日不妊会誌，12：185(1967)。

A Prospective Study of Girl Students on Fertility after Marriage

I. Relationship Between Fertility After Marriage and Various Factors in College Days

Yu Nagaoka

Section of Home Economics Faculty of
Education, Yamagata University

In one hundred girl students BBT charts were recorded during a year. In forty out of them who were married after their graduation and did not use contraception, it was observed

the relationship between the fertility after marriage, and the type of BBT chart, number of cycle days, duration of flow and other factors in college days.

Observing the periods from marriage to pregnancy, sixteen female (40%) were conceived within a month, twenty-six (65%) within 3 months, thirty-two (80%) within 5 months, thirty-seven (97.5%) within 12 months, and thirty-nine (97.5%) within 14 months. And unconceived female in over 14 months was only a woman. Women who were conceived within 90 days after marriage and delivered in full term, named as Group A. Women who were conceived between 91 and 730 days and had normal delivery, called as Group B. Women, conceived but resulted in abortion or premature delivery, belonged to Group C. Group D was women who did not concept over 731 days after marriage. Between Group A and other groups, 1) early history, 2) age of marriage, 3) body status, 4) blood type, 5) menarche, 6) number of cycle days, 7) duration of flow and 8) type of BBT chart during college days were evaluated.

There is no relationship between A and others in the items of 1-5. However, in item 6, normal menstrual cycle was more frequently observed while polymenorrhea was less in Group A than others. There is generally no difference in average number of menstrual cycle days between Group A and others. In general, average duration of flow is a little longer and I, II and III type of BBT chart by Matsumoto that means biphasic and adequate function of corpus luteum were observed more in Group A, although there is no statistically significant difference.

女子学生の結婚後の妊孕性に関する研究

第2編 基礎体温高温相点数算定法による 妊孕性の良否について

A Prospective Study of Girl Students on Fertility after Marriage

II. Relationship Between Fertility After Marriage and Ovarian Function by High-phase Score of BBT in College Days

山形大学教育学部

長 岡 佑

Yu NAGAOKA

Section of Home Economics Faculty of Education, Yamagata University

第1篇で40名の女子学生について結婚後の妊孕性の良否を検討したが、さらに黄体機能を反映すると思われる五十嵐、品田他の基礎体温高温相点数算定法を用いて、在学中の卵巣機能の良否と妊孕性との関係を検討した。妊孕性がきわめて良好なA群では「その他」群に比し、在学中1年間の基礎体温高温相平均点数は高い。両群の高温相平均点数を前篇同様(イ)既往症、(ロ)結婚年齢、(ハ)体型、(ニ)ABO式血液型、(ホ)初潮年齢、(ヘ)月経周期、(ト)月経持続日数、(チ)BBT型などの各条件との関連において比較すると、既往症の無いもの、結婚年齢の若いものはA群の高温相平均点数が高く、狭長型体型では両群とも点数が高いが、肥満型ではA群が高い。血液型ではO型が高く次いでA型であるが両群ともA群が高く、初潮年齢は遅延にかかわらずA群が高い。月経周期では両群とも頻発周期がきわめて点数が低く、各周期ともA群が高い。月経持続日数は正常の場合A群が高く、基礎体温型はI型のものが両群とも高い。以上から結婚後妊孕性がきわめて良好だったものは在学中卵巣機能がその他のものに比し良好であり、しかもその差は既往症のなかったもの、若くて結婚したもの、肥満型のものでより著明であることを認めた。

I. 緒 言

第1篇では在学中1年間基礎体温を測定させた女子学生100名のうち、卒業後結婚し避妊しなかったもの40名について、在学中の月経の状態、基礎体温所見、その他種種条件と結婚後の妊孕性との関係を検討した結果、妊孕性がきわめて良好であった群ではその他のものに比して、在学中の月経周期が安定していることを認めた。また基礎体温型で一般に黄体機能が良好と考えられている松本⁹⁾¹⁰⁾のI、II型やIII型が比較的多い傾向がみられたが、「その他」群との間に有意差は認められなかった。

そこで更にこの点を追究するために黄体機能のより詳しい判定法として五十嵐¹⁾や品田、他²⁾によつて報告さ

れている基礎体温高温相点数算定法を用い、結婚後の妊孕性がきわめて良好だった群とその他の群とで比較し、かつその他の種種条件との関連をも調べた。

II. 研究対象および研究方法

対象は第1篇で述べた40名で、これを第1篇同様結婚後の妊孕性がきわめて良好なA群と「その他」群とに分けた。基礎体温高温相点数の算出法¹⁾は第1図に示すよう、BBTの型と高温相の長さの点数を加算し、温度差および変動の点数を引いて算出した。なお無排卵周期は0点として加えた。五十嵐¹⁾によればこの点数は子宮内膜の組織所見によるEndometriogramの指数と大体よく平行することが認められており、黄体機能の良否を

BBT 高温相 点数 PHS	=	BBT 型 の 点数	+	BBT 高温相 長さの の 点数	-	高温相 と低温相 の 温度差 の 点数	-	高温相 の 変動 の の 点数
HPS = A + B - C - D								
BBT の型(松本)			A 点数	高温相長さ		B 点数		
I	型	5	14日以上		5			
II	"	4	12~13		4			
III	"	3	10~11		3			
III'. IV	"	2	8~ 9		2			
V	"	1	6~ 7		1			
			5日以下		0			
C : 高温相と低温相の温度差が0.3℃以下の時 C = 2 点, それ以外は C = 0								
D : 高温相の変動の強い場合 D = 1 それ以外は D = 0								

第1図 BBT 高温相点数(HPS)採点規準

示す有力な指標になると考えられる。

III. 研究結果および考察

1. 妊孕性群別, 一年間の高温相平均点数の比較

第1表のように妊孕性がきわめて良好なA群では, 1年間の高温相平均点数は6.42, 標準偏差は0.33なのに対し, 「その他」群では平均点数5.76, 標準偏差は0.34で

第1表 妊孕性群別1年間の高温相平均点数

	周期数	平均点数	標準偏差
A	228	6.42	0.33
BCD	219	5.76	0.34
全 体	447	6.10	0.35

あり, 分散の差の有意性のF-検定を行なうと, 有意性は認められないので, 両群の高温相平均点数のちらばりには差があるとはいえない。しかし両群の高温相平均点数の差の有意性のt-検定を行なうと1%の危険度で有意であり, 従つてA群の高温相平均点数は「その他」群よりも高いといえる。両群の1年間のおのおのの高温相平均点数と標準偏差との関係を Spearman の順位相関によつて検定すると, A群では相関係数が0.3130, 「その他」群では0.4281で関係は両群とも低い。両群の相関係数の検定を行なうと0.3835で有意差は認められない。

2. 妊孕性群別, 高温相平均点数と諸条件との関係

妊孕性良好のA群と「その他」群とで更に既往症, 結婚年齢, 体型, 血液型, 初潮年齢, 在学中の月経周期,

月経持続日数, BBT 型などに関して高温相平均点数を比較してみた。

(イ) 既往症

両群の既往症は第1篇で述べた通りであるが, 第2表に示すように既往症の「有」るものの高温相平均点数はA群が低く, ちらばりも大である。一方既往症の「無」いものの平均点数はA群の方が高く, ちらばりに差があるとはいえない。既往症「有」群の全体の高温相平均点数は6.47, 「無」群は5.98で「有」群の方が「無」群よりも高い。

第2表 既往症の有無別高温相平均点数

	有		無	
	平均点数	標準偏差	平均点数	標準偏差
A	6.00	0.60	6.48	0.26
BCD	6.66	0.23	5.29	0.24
全 体	6.47	0.40	5.98	0.32

要するにA群では既往症の無いものが点数が高く, 「その他」群では有るものが高い。これはA群の「有」るものの人数が少なく, しかもVI型, V型の回数が多くて高温相平均点数が低くなっているためもあるが, 「その他」群の中には性器疾患や虫垂炎による腹膜炎併発などの既往症があり, そのために妊孕性が低下したと思われる例があり, そのような例では在学中の卵巣機能は良好でなかには BBT 型のI型のものが2名もあり, 比較的点数の高いものが多いためである。

(ロ) 結婚年齢

第3表のように結婚年齢22~24歳の場合は, 高温相平均点数はA群が高いが, ちらばりに差があるとはいえない。25歳以上の平均点数もA群が高くちらばりに差があ

第3表 結婚年齢別高温相平均点数

	22~24歳		25~	
	平均点数	標準偏差	平均点数	標準偏差
A	6.46	0.27	6.29	0.45
BCD	5.68	0.28	5.90	0.28
全 体	6.11	0.34	6.07	0.37

るとはいえない。要するにA群は結婚年齢22~24歳のものの方が平均点数が高く, 「その他」群は25歳以上の方が高い。また若くて結婚した場合の方がA群と「その他」群との差が著明である。

(ハ) 体型

第4表のように「狭長型」²⁾の高温相平均点数はA群の

第4表 体型別高温相平均点数

	狭長型		中等型		肥満型	
	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差
A	7.36	0.16	5.98	0.36	6.88	0.06
BCD	6.90	1.32	5.75	0.32	5.44	0.53
全体	7.27	0.16	5.85	0.35	6.57	0.30

方が高く、ちらばりは小である。「中等型」²⁾の平均点数はA群が高く、ちらばりには差がない。「肥満型」²⁾の平均点数もA群が高くちらばりは小である。全体では「狭長型」が高く、次いで「肥満型」で、「中等型」は低い。

(二) 血液型

第5表のようにO型の高温相平均点数はA群が高くちらばりは小である。A型はA群が高くちらばりに差があ

第5表 ABO 式血液型別高温相平均点数

	O		A		B		AB	
	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差
A	6.73	0.19	6.27	0.18	5.52	0.32	—	—
BCD	6.06	0.45	5.62	0.28	6.17	0.22	5.22	0.22
全体	6.42	0.36	5.96	0.25	5.71	0.31	5.22	0.22

るとはいえない。B型は「その他」群が高いが、ちらばりに差があるとはいえない。全体ではO型が高く、次いでA型、B型の順である。

(ホ) 初潮年齢

第6表のように12~13歳代初潮者の高温相平均点数はA群が高いが、ちらばりには差があるとはいえない。14

第6表 初潮年齢別高温相平均点数

	12~13歳		14		15~	
	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差
A	6.84	0.31	6.00	0.37	6.40	0.21
BCD	6.11	0.40	5.26	0.23	6.09	0.32
全体	6.55	0.36	5.62	0.37	6.22	0.28

歳代初潮者の平均点数も同様、15歳代以上初潮者ではA群が高くちらばりは小である。両群とも平均点数は初潮年齢の早い12~13歳代が高く、次いで15歳代以上、14歳代の順である。

(ヘ) 月経周期

第7表のようで、頻発周期²⁾³⁾のものでは高温相平均点数は他に比しきわめて低いが、A群と「その他」群との間では平均点数にもちらばりにも差は見られない。正常周期²⁾³⁾のものではA群の方が「その他」群より平均

第7表 月経周期別高温相平均点数

	頻 発		正 常		稀 発	
	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差
A	3.57	2.84	6.56	1.88	6.84	2.40
BCD	3.52	2.07	6.14	1.85	6.12	2.41
全体	3.53	2.53	6.37	1.90	6.44	2.44

点数が高い。ちらばりには差があるとはいえない。稀発周期²⁾³⁾のものでも平均点数はA群が高いが、ちらばりには差があるとはいえない。頻発周期の平均点数は両群ともきわめて低いが、このことは頻発周期には無排卵周期、黄体機能不全周期が多いという松本²⁾の報告から考えて当然のことである。

(ト) 月経持続日数

月経持続日数「1~2日」、「8日以上」を異常とし、「3~7日」を正常とする松本²⁾³⁾の分類により高温相平均点数を検討すると、第8表のようであり、「3~7日」ではA群の高温相平均点数が高く、ちらばりに差があるとはいえない。「1~2日」、「8日以上」は少数例のた

第8表 月経持続日数別高温相平均点数

	1~2日		3~7		8~	
	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差
A	7.50	0.50	6.40	2.16	6.75	1.30
BCD	6.80	1.11	5.75	2.25	6.00	2.83
全体	7.00	1.60	6.08	2.25	6.43	2.13

第9表 BBT 型別高温相平均点数

	I		II		III		III'		IV		V	
	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差	平均 点数	標準偏差
A	9.15	0.81	8.12	0.90	6.67	1.04	6.00	1.36	5.95	1.38	1.44	1.06
BCD	9.82	0.92	7.45	1.36	6.80	1.09	5.35	1.38	5.39	1.38	1.55	0.66
全 体	9.42	0.79	7.87	1.14	6.73	1.06	5.67	1.21	5.60	1.29	1.50	0.86

め統計的処理は行なわない。

(チ) BBT 型

第9表のように高温相平均点数はⅠ型が最も高く、次いでⅡ、Ⅲ型の順であり、Ⅴ型が最も低いのは当然であるが、Ⅰ型の平均点数は「その他」群の方が高く、ちらばりも大であるのに対し、Ⅱ型の平均点数はA群の方が高くちらばりは小である。Ⅲ型は平均点数にもちらばりにも両群の間に差があるとはいえない。Ⅲ'型もⅣ型もA群の方が平均点数は高く、ちらばりに差があるとはいえない。Ⅴ型は平均点数にもちらばりにも両群の間に差があるとはいえない。

IV. 要 約

妊孕性がきわめて良好なA群は「その他」群に比較して1年間の基礎体温高温相の平均点数が高い。基礎体温高温相点数は黄体機能の良否を反映するものと考えられており、上述の事実は在学中卵巣機能のよかつたものが、結婚後の妊孕性が良好なことを明かに示している。しかもこの差は既往症のなかつたもの、結婚年齢の若いもの、肥満型のものなどに著明に現われている。すなわち、これらのものでは在学中の卵巣機能の良否が将来の妊孕性に影響をおよぼす度合いが強いのではないかと考えられる。

また頻発周期は妊孕性の良否にかかわらず、高温相の平均点数がきわめて低いが、これは黄体機能不全周期や無排卵周期が多いためであろう。

稿を終るに臨み御懇篤な御指導と御校閲を賜った群馬大学医学部松本清一教授に深謝申し上げます。

本論文の要旨は昭和43年第19回日本家政学会総会において発表した。

文 献

- 1) 五十嵐正雄：第19回日産婦総会宿題報告要旨，(1967)。
- 2) 松本清一：月経とその異常，医学の世界社，(1962)。
- 3) 松本清一：第14回日産婦総会宿題報告要旨，(1962)。

- 4) 松本清一：臨床婦産，5：131，171(1951)。
- 5) 松本清一・他：産婦実録，12：188(1963)。
- 6) 品田孝夫・他：産婦人科の世界，20：601(1968)。

A Prospective Study of Girl Students on Fertility after Marriage

II Relationship between Fertility after Marriage and Ovarian Function by High-phase Score of BBT in College Days

Yu Nagaoka

Section of Home Economics Faculty of Education, Yamagata University

Relationships between ovarian function during college days and fertility after marriage was evaluated by High-phase Score of BBT (Igarashi, et al). In Group A that had excellent fertility it's average score during college days was higher than other groups. The high-phase scores were compared between Group A and other groups in relation to following items 1) early history, 2) age of marriage, 3) body status, 4) blood type, 5) menarche, 6) number of menstrual cycle day, 7) duration of flow and 8) type of BBT chart. In women who had no early history or married in younger age, the score of Group A is high. In thin status, the score of both group is high, but Group A is higher in obese status. Concerning blood type, type O is the highest, and then type A is the next, and Group A is high in both type.

In spite of early or late menarche, Group A is high. About the menstrual cycle, the score of polymenorrhea in both group is low. As duration of flow is normal, Group A is high, and type I of BBT by Matsumoto in both group is high.

From the above-mentioned results, it is recognized that women who have excellent fertility after marriage have had better ovarian function during college days, and that the result is prominent in women who had no early history, married in younger age and had obese status.

切迫流早産における脳波学的考察

Studies on the Relation Between Electroencephalographic Change and Increased Uterine Activity During Pregnancy

鳥取大学医学部産科婦人科学教室 (主任 前田一雄教授)

明 島 淳 亮 富 永 好 之

Jyunryo AKEJIMA Yoshiyuki TOMINAGA

成 田 喜 代 司 高 橋 俊 一

Kiyoji NARITA Shunichi TAKAHASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University, School of Medicine
(Director: Prof. K. Maeda)

性機能は中枢神経系と内分泌系の相互関係において営なまれ、排卵、受胎、妊娠維持に両者の協調が重要と考えられる。われわれは性機能異常症例中にいわゆる広義てんかん脳波を示すものがあり、これらに抗てんかん剤を用いて排卵誘発、妊娠の成立を認めた。そのような異常波を認めた症例が妊娠分娩に際して示す経過とその臨床的意義を追及し、さらに実験的検討を加えた。

切迫流早産および流早産、習慣流早産と脳波との関係を検討し以下の成績をえた。妊娠各月および産褥時の脳波検査では、異常波と流早産様臨床経過のあいだに密接な関係があることを認めた。また切迫流早産症例では、妊娠全期を通じてその症状が持続したものに異常波出現の傾向が著明であつた。さらに切迫流早産症例において異常波の出現をみた症例では向中枢剤の有効な例もみられた。

またウサギ生体子宮収縮曲線に対する向中枢剤の影響を観察したが hydroxyzin hydrochloride, diazepam, phenobarbital は抑制的な作用を示した。脳波は向中枢剤投与後 まもなく高振幅徐波化をきたし中枢は抑制状態を示した。

性機能の営みは中枢神経系と内分泌系の相互関係において行なわれており、排卵現象、受胎、妊娠維持などの生理現象も両者の協調作用によるものと考えられる。中枢神経系の障害があれば性機能異常、特に排卵障害または妊娠維持能の障害をきたすことが予想される。

臨床的には間脳視床下部の障害を原因とする疾患は多く、性機能の分野でも中枢調節機序の異常と推定できる場合もあるが、中枢障害の様相を着実に診断する資料に乏しい現状である。われわれは性機能異常について臨床脳波学的分析を試み、排卵現象異常などのなかにはけいれんを伴わない発作性律動異常波、すなわち、いわゆる広義てんかん脳波を示す症例があり、抗てんかん剤を用いて排卵の誘発、妊娠の成立が可能であることを認めた⁵⁾⁹⁾。

そのような発作性異常波を認めた症例が妊娠、分娩、産褥に際して示す経過およびその臨床的意義を追及し、

またさらに実験的検討を加えて考察を試みた。

臨床的研究

1. 研究対象ならびに方法

1) 対象

68例の妊婦については妊娠初期から妊娠各月および産褥まで継続してくりかえし脳波検査を行なつた。また継続検査とは別に、流早産あるいは切迫流早産症例83例について脳波学的検討を試み、習慣性流早産は21例について検討した。

2) 方法

A. 脳波検査

(1) 脳波記録装置は三栄測器製12素子全交流直記式EG-125型および日本光電製13素子全交流直記式ME-135特型を用いた。誘導部位は左右対称に前頭部(LF, RF)、側頭部(LT, RT)、頭頂部(LP, RP)、後頭部

(LO, RO), 前頭頂部 (LAP, RAP), 前側頭部 (LAT, RAT) とし, 単極誘導を用いた.

(2) 賦活

脳波の賦活には全例に強制過呼吸を行なわせた.

(3) 脳波の判定

脳波の判定は次のようにした.

a. 正常: 正常脳波を示すもの, および低電位速波など病的意義の不明なもの.

b. 境界: 基礎律動に高振幅 7~9 c/s の波形または不規則性高振幅徐波を有するもの, および 1 回の脳波検査では次の項目に述べるような異常と明確に判定できないもの.

c. 異常: 大部分は発作性徐波で, 4~7 c/s の θ 波に属する波が $80\mu V$ 以上の振幅で発作性に全誘導同期した律動異常である. 全誘導に同期して出現する波棘複合, 6~14 c/s 陽性棘波もこれに含めた. 従つて本論文で脳波異常あるいは異常波と称するものはすべて発作性異常波のことであり, 基礎波の異常, 左右差などを含まない.

B. 臨床所見の判定規準

流早産の症状の軽重は次の 4 段階に分類した.

+: 切迫流早産で外来治療し, 1 回で治癒した場合

++: 切迫流早産で外来治療し, 2 回以上の治療を要した場合

+++: 切迫流早産で入院治療した場合

++++: 以上の治療の効果がなく, 流早産した場合

C. 向中枢剤の投与方法

Phenobarbital (以下 1 錠中 30mg 含有, pb 錠) を 1 日 2~3 錠, あるいは Chlordiazepoxide (以下 cd) 1 日 10~20mg 投与した.

2. 研究成果

1) 妊娠各月継続検査成績

妊婦 68 例について同一人を妊娠初期から妊娠各月および産褥 1 カ月まで脳波検査を行ない, 476 回におよぶ脳波について検討した.

68 例中異常波あるいは流早産症状を示したものは 26 例であり, これらの症例について各月の成績を示すと図 1 のようになる. 異常脳波症例, すなわち黒斜線で示したものの 17 例中切迫流早産の症状を呈したものは 15 例であり, 症状を示さないものが 2 例であつた.

また切迫流早産症状をみたものと早産をあわせて 24 例のうち, 脳波異常を示したものは 15 例であつた.

なお脳波異常の各月出現率は妊娠後期および産褥 1 カ月目に高度となつたが, 症例別にみれば一定した傾向はなく, 脳波異常例は妊娠各月および産褥を通じて脳波異常を示す傾向があるようである.

症 例	妊 娠 月 数										備 考
	3	4	5	6	7	8	9	10	産 褥 1 週間	産 褥 1 カ月	
	■	■	■	■		■+	■	■	■	■	
	□	□	□	■	■		■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■+	■	■	■	
	□	□	□	□	■+	■	■	■	■	■	
	□	□	□	■	■	■	■	■	■	■	
	□	□	■	■+	■	■	■	■	■	■	妊 産 中 褥 症
	■	■+	■+	■+	■+	■+	■+	■	■	■	
	■	■	■	■	■+	■+	■+	■	■	■	
	■+	■+	□	■+	□	■+	■	■	■	■	
	□	□	■	■	■	■	■	■	□	□	
		■+	■	■	■	■	■	■	■	■	
		□	■+	■	■	■	■	■	■	■	
		■+	□	■	■	■	■	■	■	■	
		■+	■	■	■	■	■	■	■	■	
	□	□	□	■	■	■	■+	■+	■	■	
	□	□	■	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	□	□	■	■	■	■	
	□	□	□	□	□	■	■	■	□	□	異常期重 劣 後 早 産
		■+	□	□	□	□	□	□	□	□	
		□	□	□	■+	■+	■+	■	□	□	産前打撲後 律動持続
	□	■	■	■	■	■	■	■	□	□	子宮子宮
		□	□	□	□	■	■	■	□	□	
	■+	□	□	□	□	□	■+	■	□	□	
	■+	□	□	□	□	□	□	□	□	□	

図 1 妊娠時における症例別の継続検査成績

□ 正常脳波

■ 異常脳波

+: 切迫流早産で外来治療, 1 回で治癒

++: 切迫流早産で外来治療, 2 回以上の治療を要した

+++: 切迫流早産で入院治療

++++: 以上の効果がなく, 流早産

図 2 は脳波異常の 1 症例 (遠○24 歳) の妊娠 3 カ月, 妊娠 7 カ月, 妊娠 10 カ月, 産褥第 7 日の脳波である.

2) 切迫流早産の検討

継続検査症例とは別に切迫流早産および流早産症例 83 例の脳波検査を行なつたところ, 脳波正常 33 例, 境界 10 例, 脳波異常 40 例であつた. なお対照群として妊娠経過中全く流早産様症状をみなかったものの 44 例について異常波を認めたものは 2 例であり, 前者に異常脳波が多いことを認めた.

(1) 症状の程度と脳波

流早産したものの 32 例中脳波正常 17 例, 境界 4 例, 異常 11 例 (34.4%), 切迫早産で入院治療を要したものの 16 例中脳波正常 5 例, 境界 1 例, 異常 10 例 (62.5%), 切迫流早産で数回の外来治療を要したものの 22 例中脳波正常 5 例, 境界 4 例, 異常 13 例 (59.1%), 切迫流早産で 1 回の治療で軽快したもの 13 例中脳波正常 6 例, 境界 1 例, 異常 6 例 (46.2%) であつた.

表 1 切迫流早産および流早産と脳波

妊娠 時期	脳 波 症 状 の 程 度	正 常	境 界	異 常
前 期	+	4	0	3
	++	0	0	2
	+++	2	0	1
	+++	9	3	4
中 期	+	2	1	3
	++	2	4	7
	+++	2	1	5
	+++	8	1	7
全 期	+	0	0	0
	++	3	0	4
	+++	1	0	4
合 計		33	10	40

＋～冊： 図 1 参照

(2) 切迫流早産および流早産の発症の時期と脳波

表 1 のように妊娠前期に発症したものは28例で脳波正常15例，境界 3 例，異常10例(35.7%)，妊娠中期および後期は43例中脳波正常14例，境界 7 例，異常22例 (51.2 %) であり，妊娠全期間を通じて症状を認めたもの12例中脳波正常 4 例，境界0，異常 8 例 (66.7%) であつた。

(3) 習慣性流早産に関する検討

習慣性流早産では連続 2 回以上の流早産を反復したものを対象としたが，被検者21例中脳波異常を認めたものは 9 例 (42.9%) であつた。

流早産回数との関連をみると，2 回 9 例中脳波異常 4 例，3 回 8 例中脳波異常 5 例であり，4 回以上は 4 例で

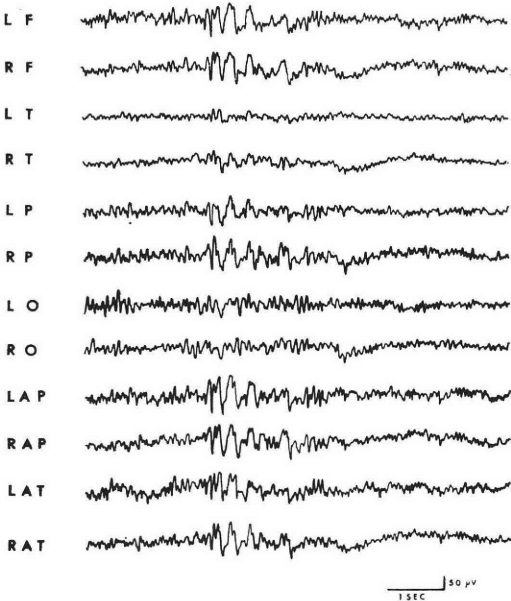


図 3 習慣性流産例にみられた異常脳波
(28 歳)

脳波異常例を認めなかつた。図 3 は 3 回連続早産症例の脳波である。

(4) 向中枢剤の応用

切迫流早産の症状をきたし脳波異常を認めたものに向中枢剤すなわち pb または cd を単独投与したが，被検者15例中満期産が13例あつた。表 2 に示すように鐘〇，塚〇はそれぞれ前回妊娠時は 9 カ月および 5 カ月で早産または流産し，今回妊娠中には向中枢剤を用いて満期産した。

表 2 脳波異常を伴う切迫流早産例における向中枢剤の投与

症 例	症例時期	使用薬剤	使用量 (日)	使用時期	予 後	備 考
1	33歳 妊娠 4 カ月	pb	60mg	14日	5 カ月末流産	
2	29歳 " 9 カ月	"	"	21日	満 期 産	
3	28歳 " 8 カ月	cd	15mg	7 日	"	
4	26歳 " 9 カ月	pb	60mg	14日	"	
5	25歳 " 5 カ月	"	"	"	"	
6	22歳 " 8 カ月	"	90mg	7 日	"	
7	24歳 " 8 カ月	"	60mg	14日	"	
8	28歳 " 8 カ月	"	"	"	"	
9	36歳 " 9 カ月	"	"	"	"	前回は妊娠 9 カ月早産
10	26歳 " 9 カ月	"	"	"	"	
11	24歳 " 5 カ月	"	"	"	"	前回は妊娠 5 カ月流産
12	23歳 " 9 カ月	cd	20mg	14日	"	予定日超過，分娩誘発
13	29歳 " 9 カ月	"	"	"	"	

pb: phenobarbital cd: chlordiazepoxide

実験的研究

1. 実験方法

実験には2.5~3.5kg の経産非妊ウサギを用い、生体子宮運動の記録は balloon 法で、水銀マノメータを通し、スズ紙上に記録させた。脳波記録は皮質3カ所、深部3カ所に慢性電極をうえこみ、子宮運動と同時に記録した。使用した薬物は hydroxyzine hydrochloride, diazepam, phenobarbital で、薬物投与は、中枢直接応用の場合はあらかじめ側脳室にうえこんだカニューレによつて行ない、全身応用では耳静脈内に投与した。

2. 実験成績

1) hydroxyzine hydrochloride 2 mg/kg の静脈内投与で、6例中4例に注射後間もなく子宮運動曲線の抑制がみられ、その後振幅のそろつた比較的規則的な子宮運動が観察され、2例は不変であつた。側脳室内に0.1mg/kg 注入したものが6例あり、注入直後に軽度促進作用

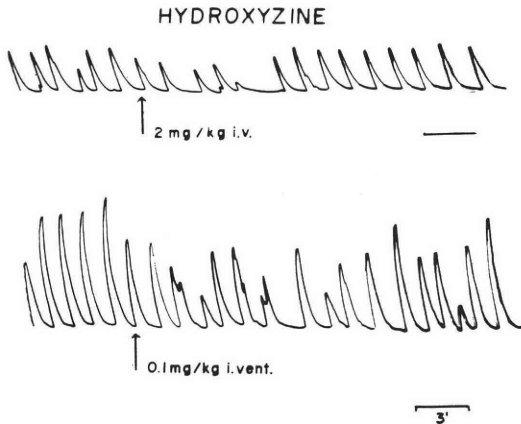


図4 hydroxyzine hydrochloride の子宮運動におよぼす影響
上段：静注 2 mg/kg
下段：側脳室内 0.1 mg/kg

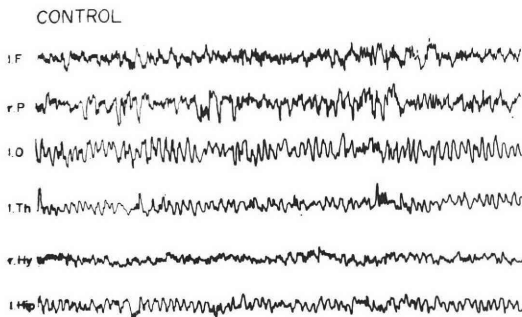


図7 hydroxyzine hydrochloride のウサギ脳波におよぼす影響
脳波記録は上から前頭部、側頭部、後頭部の皮質脳波、視床、視床下部、背側海馬よりの誘導

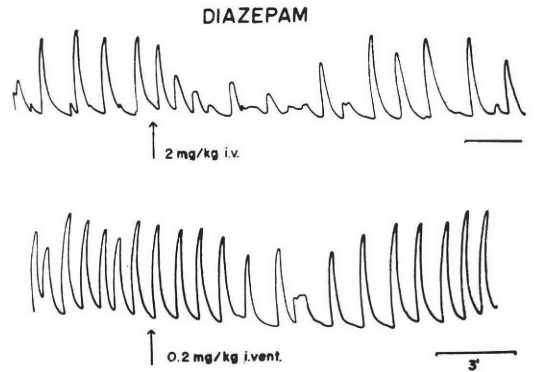


図5 diazepam の子宮運動におよぼす影響
上段：静注 2 mg/kg
下段：側脳室内 0.2 mg/kg

を示したが、数分後に抑制を示したものが4例、全く変化のなかつたものが2例あつた(図4)。

2) diazepam

diazepam 2 mg/kg の静脈内投与で、6例全例が注射後間もなく7~10分間は抑制を示し、以後5分程度まで振幅のそろつた rhythmic な子宮運動曲線が約5分間続いた。側脳室に0.2mg/kg を注入したものの6例中3例は促進、3例は抑制を示した(図5)。

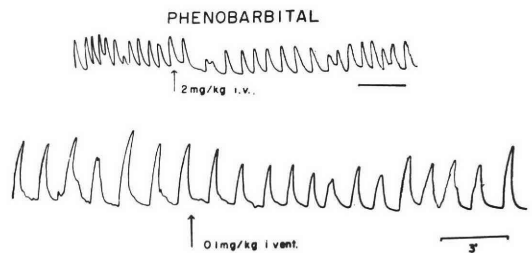
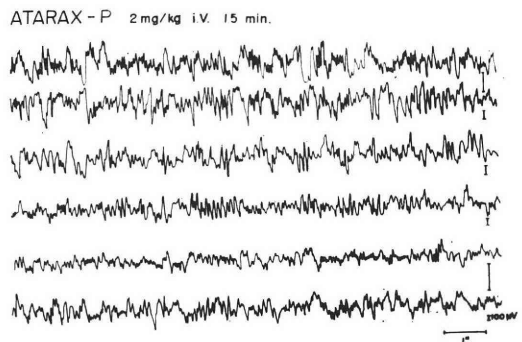


図6 phenobarbital の子宮運動におよぼす影響
上段：静注 2 mg/kg
下段：側脳室内 0.1 mg/kg



3) phenobarbital 2 mg/kg の静脈内投与で 6 例中 6 例に子宮運動曲線の抑制がみられたが、数分後には比較的規則的な子宮運動が観察された。0.1 mg/kg 側脳室内注入では 6 例中 4 例は抑制を示し、2 例は不変であった(図 6)。

4) また脳波は 3 者ともほとんど同様の結果を示し、注射後数分から 30~40 分程度のあいだ高振幅徐波化を示した(図 7)。

考 察

性機能が中枢神経により支配されていることは古くから知られているが、今日なおその調節機序に関しては説明されていない点が多い。この分野でも各方面での研究が行なわれており、性周期と脳波との関連を Lindsley ら⁷⁾、de Barenne ら⁸⁾が報告しているが、われわれは性周期異常患者に脳波検査を試み、内分泌環境と脳波所見のあいだに密接な関連を認め、内分泌学的に異常の強い無排卵症などに脳波異常を多く認めた^{9,10)}。またこれらの脳波異常は脳幹部の 1 次的な障害を表わすものかと考えた¹¹⁾。

このような異常波が存在する例では、妊娠時にも何らかの異常経過を呈する可能性があるものと考えられるが、68 例の妊娠時の継続脳波検査で、一度異常波を認めたものは検査のたびにくりかえし異常波が出現する傾向があり、また流早産症状を惹起しやすいという結果を得た。

さらに切迫流早産および流早産症例 83 例について検査を行ない、うち 40 例に脳波異常を認めた。妊娠経過中に全く流早産様症状を示さない症例では 44 例中 2 例の脳波異常を認め、前者における脳波異常の頻度が後者よりも高いことを認めた。

性機能異常、特に無排卵症に脳波異常の頻度が高く、このような症例に向中枢剤を投与したのち排卵、妊娠の成立を認めた経験があるので^{9,10)}、脳波異常を認めた切迫流早産症例に対しても pb あるいは cd を用いたが、その結果はある程度期待できるものであり、特に前回妊娠時に流産または早産した 2 例で今回はこの薬剤の投与によって前回と同様な症状が軽快し満期産した点は興味深い。なお、出産した児には特別の変化を認めなかった。

切迫流早産の原因は多種多様で複雑であつて最近の研究の進歩にもかかわらず原因不明の因子が介在し、治療もあくまで対症療法域を脱していない。すなわち、一般には、安静と gestagen の投与、平滑筋弛緩剤などが本症治療の主流をしめている。この点、本症発症の中枢との関連について検討することは無意味でないと考える。

Tsutsui¹²⁾らは自律中枢と妊娠維持能について実験を行ない、副交感帯を妊娠初期に破壊すると胎盤の形成を見ることなく妊娠は中絶し、妊娠中期に破壊すると子宮内容は壊死に陥つて中絶すると述べ、倉智¹³⁾は C 副交感系領野を破壊された家兎では妊娠が中絶し全例において妊娠は満期前に終了したと報告している。

一方、前記のような脳波異常は 1 次的な脳幹部の調節障害を表現するものか、末梢からの 2 次的な変化を示すものかという点について著者は検討を行なっている¹¹⁾。すなわち、内分泌変動時、特に性ステロイド投与、妊娠時各期、子宮収縮時などの脳波学的観察を行ない、このような場合、脳波には基礎律動、異常波ともに一定の変化を認めなかった。この点から、このような脳波異常は 1 次的な脳幹部の障害によつて出現しうると考え、また流早産の原因の一部としていわゆる脳幹症ないし脳幹調節障害症^{10,11)}と称されている状態をあげ得るものと考えている。

つぎに、向中枢剤のウサギ生体子宮運動に対する影響を検討し、Chlorpromazine の静脈内応用で抑制と報告しているもの¹⁴⁾、diazepam の静脈内応用で抑制、側脳室内応用では作用が不定であつたとするもの¹⁵⁾などがあるが、向中枢剤の子宮運動におよぼす静脈内応用ではいずれも抑制とするものが多い。今回の実験では、静脈内、側脳室内両応用法で hydroxyzine hydrochloride, diazepam, phenobarbital などは生体子宮運動に対して抑制的に働いた。抑制作用を示した原因として、中枢抑制によるものか、子宮筋直接作用によるものかは明らかでないが中枢直接応用で抑制作用を示した例ではたとえ全量が吸収されても全身作用をほとんど示さない微量であるので、中枢作用と考えられ、子宮筋に対する直接作用は否定できる。また妊娠子宮の自律神経状態は、正常状態と異なるといわれ¹⁶⁾、この点に関して、向中枢剤の妊娠子宮に対する作用について今後検討の必要があるが、いずれにしても子宮運動に対して抑制作用を示している点で、臨床的にも切迫流早産症例に対して向中枢剤を応用することは問題ないと考えられる。

総 括

切迫流早産および流早産、習慣性流早産と脳波との関係を検討し、またはウサギ生体子宮収縮曲線に対する向中枢剤の影響を観察してつぎの成績を得た。

妊娠時の脳波継続検査では、異常波と流早産様臨床経過とのあいだに密接な関係があることを認めた。また切迫流早産では妊娠前、中、後期ともその症状が持続したものに特に異常波の出現の傾向が著明であつた。

さらに切迫流早産症例において異常波の出現を見た症

例では向中枢剤の有効な例もみられた。

またウサギ生体子宮運動におよぼす向中枢剤の影響は、いずれも抑制的な作用を示した。脳波は、向中枢剤投与後まもなく高振幅徐波をきたし、中枢は抑制状態を示した。

本論文の要旨は第8日本不妊学会中国四国支部総会、および第13回日本不妊学会総会などに報告した。

終りに臨み、御指導と御校閲を賜った前田一雄教授、下田又季雄教授、君島健次郎教授に謝意を捧げる。

文 献

- 1) 明島淳亮：米子医誌，18：321(1967)。
- 2) 安藤嘉明：日産婦誌，12：777(1960)。
- 3) de Barenne, D. D. & Gibbs, F. A. : Am. J. Obst. & Gynec., 44 : 687(1942)。
- 4) 原田秋穂：米子医誌，7：123(1956)。
- 5) 筏津哲夫：米子医誌，15：456(1965)。
- 6) 倉智敬一：第17回日本産科婦人科学会総会宿題報告要旨，(1965)。
- 7) Lindsley, D. B. & Rubenstein, B. B. : Proc. Soc. exp. Bio., 35 : 558(1937)。
- 8) 長田昭夫，筏津哲夫，井奥郁雄，富永好之：日産婦誌，17：443(1965)。
- 9) 西島義一，長田昭夫，筏津哲夫：産婦の実際，12：154(1963)。
- 10) 下田又季雄：内科，16：163(1965)。
- 11) 下田又季雄：自律神経，2：14(1965)。
- 12) 富永好之：米子医誌，19：436(1968)。
- 13) Tsutsui, H., Ban, T. & Kurotsu, T. : Med. J. Osaka Univ., 8 : 159(1957)。

Studies on the Relation Between Electroencephalographic Change and Increased Uterine Activity During Pregnancy

Jyunryo Akejima, Yoshiyuki Tominaga, Kiyoji Narita, and Shunichi Takahashi,

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tottori University, School of Medicine
(Director: Prof. K. Maeda)

Cooperation between nervous system and endocrinological function would be important on normal courses of ovulation, conception and the maintenance of pregnancy. In our former study, EEG changes resembled to epileptic patterns were reported among the patients of abnormal sexual function. Anti-epileptic agents seemed effective on correction of the abnormal functions, namely, induction of ovulation or pregnancy were observed after administration of the agents in these patients. Behaviors of pregnancies and deliveries of the cases with abnormal EEG changes similar to those of above mentioned patients were studied in this report. Besides, some experiments on the relation among uterine activity, EEG and neuroactive agents were performed in the connection with clinical results.

Clinical course of pregnancies showed certain relation to the EEG change on examinations in every month of pregnancies of 68 patients, i. e. abnormal changes of EEG were frequently observed in the cases of abortion, premature labor or patients with threatened conditions of these abnormal pregnancies. Further high incidence of abnormal EEG was noted among the signs of increased uterine activity lasted through whole course of pregnancy. Phenobarbital or diazepam which were the agents acting on central nervous system appeared effective in relaxation of increased uterine activity in these patients with abnormal EEGs.

Rabbit's uterine activity in vivo was suppressed by administration of hydroxyzine hydrochloride, diazepam and phenobarbital. Simultaneously recorded rabbit's EEG changed to high voltage slow waves after treatment with these drugs, namely, suppressed status of the central nervous system was estimated in this experiment.

卵管疎通性に対するパドリン (Prifinium bromide) の使用経験

Use of Prifinium Bromide (Padrin), a New Antispasmodic in Tubal Patency Test

大阪医科大学産科婦人科学教室

小 島 秋	西 川 潔	大 田 尚 司
Minoru KOJIMA	Kiyoshi NISHIKAWA	Hisashi OHTA
大 崎 洲	星 本 幸 男	森 田 勝 己
Shyu OHSAKI	Yukio HOSHIMOTO	Katsumi MORITA

Department of Obstetris and Gynecology, Osaka Medical College, Osaka, Japan.

女性不妊症における原因々子のうち卵管因子に関する検査法としては子宮卵管造影法、子宮卵管通気法をはじめ種々の方法が行なわれている。一方、卵管の疎通性ならびにその機能状態に関与する因子としては、自律神経系の他に精神的、身体的、ならびに間脳-下垂体ホルモン系などの因子が知られているが、今回われわれはこのうち、自律神経系に注目し、副交感神経遮断剤 Prifinium bromide を不妊患者に投与（経口あるいは筋肉内投与）して、その卵管疎通性におよぼす影響を子宮卵管通気法により検討した。

1) 薬剤投与前正常型を示した5例については、この薬剤の投与により疎通性の悪化を来たす傾向は認められなかった。

2) 薬剤投与前痙攣型を示した16例については、12例が正常型に移行した。

3) 薬剤投与前閉塞型を示した9例については、正常型に3例、痙攣型に5例の移行を認めた。

疎通障害を認めた25例についてみると、疎通性の改善率は80%であった。

I. 緒 言

女性不妊症における原因々子としては、子宮因子（頸管因子ならびに本来の子宮因子を含む）、卵管因子、排卵因子に大別することが出来る。

一般的に、臨床においては、子宮因子に関しては、頸管粘液検査ならびに内診時所見にて大体のことは把握することが出来る。また排卵因子に関しては、基礎体温、頸管粘液、膣スミア等にて検査されている。しかしながら、卵管因子に関しては、子宮卵管造影法¹⁾にて、その形態学的な面ならびに疎通性の有無を知ることが出来るが、疎通性ならびにその機能性を知る方法としては、子宮卵管通気法²⁾、子宮卵管通水法³⁾、圧曲線描写式子宮卵管造影法⁴⁾⁵⁾等が行なわれている。

卵管の疎通性ならびに機能状態には、自律神経系が関与していることは周知のことであるが、その他精神的、身体的、間脳-下垂体ホルモン系も関与していることは、

多くの報告⁶⁾⁷⁾にて認められている。

今回、われわれは卵管因子による不妊症と考えられる症例に、副交感神経遮断作用をもつ薬物 Prifinium bromide（パドリン、藤沢薬品）を投与し、子宮卵管通気曲線におよぼす影響を検討した。

パドリンは化学名 1, 1-Diethyl-3-(diphenylmethylene)-2-methyl pyrrolidinium bromide で、一般名は Prifinium bromide(臭化プリフィニウム)である(図1)。パドリンは薬理学的には Atropine 様の副交感神経遮断

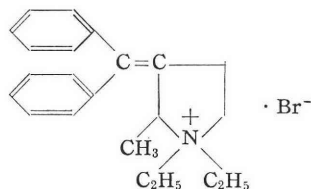


図1 パドリンの構造式

剤であつて、強い抗 Acetylcholine 作用を有する⁸⁾。パドリン錠は1錠中に Prifinium bromide 15mg を含有し、パドリン注射液は1 Amp. (1 ml) 中 Prifinium bromide 7.5 mg を含有している。

II. 検査対象ならびに検査成績

検査対象としては、昭和44年5月末より9月末迄に本院産科婦人科不妊外来を訪れた患者の内、30名について子宮卵管通気法を施行した。

子宮卵管通気法における通気曲線の描写は、千代田医療機械会社アトムM10型卵管通気装置を使用し、図示用紙の搬送は1分間 $\frac{1}{2}$ インチ、炭酸ガス流量は1分間30 ml に調節するのを原則とした。

子宮卵管通気法施行時期は、原則として月経終了後2～3日目より月経周期10日目迄の排卵前期とし、時期判定は基礎体温曲線、頸管粘液所見、膣スミアにて行つた。また、子宮卵管通気法施行時、内診所見にて内性器の炎症所見のあるもの、頸管ならびに膣に炎症を有するものに対しては、炎症治癒後子宮卵管通気法を施行した。

検査方法は、第1回目の子宮卵管通気法を施行した後、パドリンを投与し、次回月経周期に再度子宮卵管通気法を施行し、通気曲線の変化を比較検討した。

パドリン錠の場合、月経終了後、1日6錠(分3)にて10日間投与し、服用中に第2回目の子宮卵管通気法を施行した。パドリン注射液の場合は、注射後10分にて子宮卵管通気法を施行した。

III. 検査成績

対象30名の年齢は22歳～37歳(平均年齢28.3歳)で、原発性不妊、続発性不妊別に分けると第1表の如くである。平均不妊期間は、原発性不妊4.6年、続発性不妊3.8

第1表

	症例	不妊期間(平均)
原発性不妊	23	2～14年(4.6年)
続発性不妊	7	2～5年(3.8年)
計	30	

年である。

対象30名の初回子宮卵管通気曲線の成績は、第2表の如く、正常型16.7%、痙攣型53.3%、閉塞型30.0%であり、卵管疎通性に何等かの障害を認めたものは、全体の83.3%であつた。

対象30名における卵管疎通障害の多い原因は、テレビ透視下において圧曲線描写式子宮卵管造影法を施行し、

第2表

子宮卵管通気曲線	症 例
正 常 型	5 (16.7%)
痙 攣 型	16 (53.3%)
閉 塞 型	9 (30.0%)
計	30

何等かの疎通障害を認めた症例に子宮卵管通気法を施行したためである。

IV. 治療成績

対象全例にパドリンを投与し、投与前後の子宮卵管通気曲線の変化についてみると第3表の如くである。

パドリン投与前正常型曲線を示した5名についてみると、投与後も正常型曲線を示し、疎通性を悪化さす傾向は認められなかつた。

第3表

子宮卵管通気曲線	パドリン投与後 子宮卵管通気曲線			計
	正常型	痙攣型	閉塞型	
正 常 型	5	0	0	5
痙 攣 型	12	3	1	16
閉 塞 型	3	5	1	9
計	20	8	2	30

有効率 20/25 (80.0%)

投与前痙攣型曲線を示した16名についてみると、投与後、正常型曲線を示したものの12/16(75.0%)、変化を示さなかつたものの3/16(18.8%)、閉塞型曲線に移行したものの1/16(6.2%)であり、疎通性の改善率は75.0%であつた。

閉塞型曲線を示した9名についてみると、投与後、正常型曲線を示したものの3/9(33.3%)、痙攣型曲線を示したものの5/9(55.6%)、変化のなかつたものの1/9(11.1%)であり、疎通性に何等かの改善の認められたものは8/9(88.9%)であつた。

以上、パドリン投与前、通気曲線において何等かの卵管疎通障害を認めた痙攣型、閉塞型曲線を示す25名について、投与後の曲線にて何等かの改善を認めたものは20/25(80.0%)であつた。

次にパドリン投与例30名を錠剤投与例ならびに注射液に分類すると、第4表、第5表の如くである。

パドリン錠投与の場合、正常型曲線に対しては、悪化さす傾向は認められなかつた。痙攣型ならびに閉塞型曲線において、17名中15名(88.2%)に子宮卵管の疎通性

第 4 表

子宮卵管 通気曲線	パドリン錠投与後 子宮卵管通気曲線			計
	正常型	痙攣型	閉塞型	
正 常 型	5	0	0	5
痙 攣 型	9	2	0	11
閉 塞 型	1	5	0	6
計	15	7	0	22

有効率 15/17 (88.2%)

第 5 表

子宮卵管 通気曲線	パドリン注射液投与後 子宮卵管通気曲線			計
	正常型	痙攣型	閉塞型	
正 常 型	0	0	0	0
痙 攣 型	3	1	1	5
閉 塞 型	2	0	1	3
計	5	1	2	8

有効率 5/8 (62.5%)

に改善を認めた (第 4 表参照)。

パドリン注射例の場合、症例は少ないが痙攣型および閉塞型曲線を示したものに施行し、その結果、8 名中 5 名 (62.5%) に子宮卵管の疎通性に改善を認めている。しかしながら、パドリン注射例に関しては今後さらに症例を増して検討の必要を認める (第 5 表参照)。

続いて主なる治療症例について述べる。

症例 1 : 河○洋○ 35 歳 主婦

初潮 14 歳 3 カ月以來整調で持続 4 日間、27 日型で月経時の障害は無し。

既往歴に特記すべきものなし。

26 歳の時健康な現在の夫と結婚、結婚後 5 年目に男児を正常分娩しているが、2 歳 7 カ月にて交通事故にて死亡、以後児に恵まれぬ為当科不妊外来を受診した。

来院時所見としては、体格栄養中等度、心胸部ならびに腹部に特記すべき所見を認めなかった。

内診所見では、外陰部は正常に發育、子宮体部は後傾後屈で正常大、両側付属器は正常、子宮腔部の大きさ正常、子宮口附近にはビランは認められなかった。

上記診察所見より、続発性不妊症、子宮後転症の診断のもとに下記の如き不妊外来の検査を行なった。

i) 基礎体温 : 2 相性

ii) 昭和 44 年 5 月 1 日、圧曲線描写式子宮卵管造影法施行、圧曲線は高压正常型、造影所見は、正常子宮腔ならびに両側子宮角部に続いて両側卵管が造影され、造影剤の排泄は良好であった。

iii) 昭和 44 年 5 月 10 日、Huhner test : 頸管粘液量は正常なるも精子を認めず、夫は泌尿器科にて、Oligospermie との診断を受けた。

iv) 昭和 44 年 6 月 12 日 子宮卵管通気法施行、図 2 に示す如く、正常型曲線を示した。7 月 9 日、パドリン錠投与中に第 2 回目の子宮卵管通気法を施行、曲線は正常なるも圧の低下を認めた。

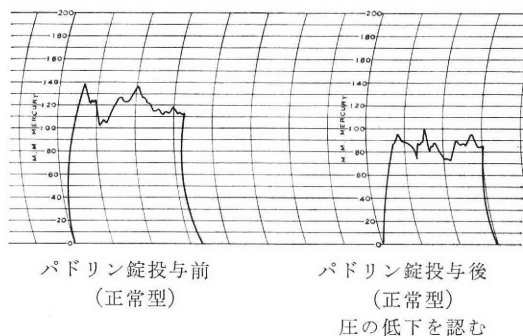


図 2

v) 子宮内膜検査 : 腺の發育は正常で炎症等の所見は認められなかった。

上記不妊外来検査所見より、男性不妊が原因となることが判明したが、子宮卵管通気法において、正常型曲線を示す症例においてパドリン錠を投与すると圧の低下が認められた (図 2)。

症例 2 : 井○弘○ 28 歳 主婦

24 歳にて健康な現在の夫と結婚、結婚後 3 年 4 カ月になるが妊娠しないため当科不妊外来を受診した。

臨床診断は、原発性不妊症、子宮發育不全症であり、不妊診断としては、原発性不妊症、子宮發育不全、卵管角部痙攣症であった。

上記診断のもとに、パドリン錠を投与し投与中に子宮卵管通気法を施行、図 3 に示すごとく子宮角部痙攣症は全く消失し、正常型曲線を示した。

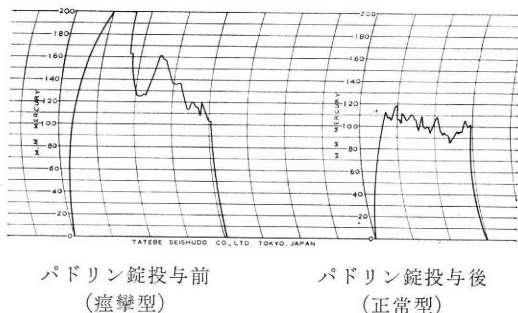


図 3

症例 3 : 溝○チ○子 27 歳 主婦

結婚後 2 年 6 カ月になるが児に恵まれぬため、当科不

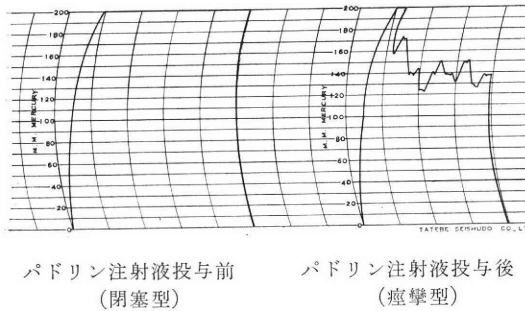


図 4

妊外来に受診、臨床診断は原発性不妊症、卵巣機能不全、子宮發育不全症であり、不妊診断としては、原発性不妊症、子宮發育不全症、無排卵性月経症、卵管疎通障害であつた。卵管疎通障害に対しては、図4に示す如く、パドリン投与前は全く閉塞型を示しているが、次月経周期において、子宮卵管通気法施行前にパドリン注射液1 Amp. を筋注する事により痙攣型に移行した。

V. 考按ならびに綜括

女性不妊症における不妊原因々子中、卵管因子に関しては、その疎通性ならびに機能状態が問題になるが、その検査方法としては、子宮卵管通気法²⁾、子宮卵管造影法¹⁾、卵管通水法³⁾、色素通水法⁹⁾、Radiotubation¹⁰⁾、圧曲線描写式子宮卵管造影法⁵⁾等があげられている。卵管因子検索のため上記の如く多種の検査方法が存在する事は、単独の検査方法で且つ1回の検査で確実に診断を下すことが容易でないことを示しており、事実各種検査の間に不一致のある事も諸家により報告⁶⁾¹¹⁾されている。

この検査の不一致は、女性々器における神経支配の複雑さにより、子宮角部の痙攣等による卵管の機能性閉塞によるものであり、Dahl¹²⁾によると、卵管は交感ならびに副交感神経より成る神経叢、すなわち Frankenhäuser 氏神経叢および卵管神経叢より供給されていると述べ、Kronig¹³⁾は、子宮体部と卵管とは、互に拮抗的で、卵管の緊張は恐らく副交感神経によつて高まり、副交感神経緊張時には、卵管角部の高度の絞扼性収縮を起すと述べている。しかしながら一方、Donner¹⁴⁾は性成熟期婦人の卵胞期新鮮剥出卵管標本を用いて、Magnus-Kehrer'sche Kymographion により、副交感神経遮断剤である Atropine ならびに Buscopan によつて卵管の痙攣緩解作用は認められず、卵管緊張の上昇を来すと報告している。臨床的には、Kronig¹³⁾、倉智⁷⁾等が、子宮卵管造影法施行時、いわゆる卵管痙攣に基づくところの見かけ上の卵管閉鎖、すなわち機能的卵管閉鎖に対し、副

交感経遮断剤である Buscopan を用いて良好なる成績を報告している。

上述の如く、一部の報告においても卵管の機能状態は、自律神経系に支配されていることは明らかであるが、この内特に副交感神経系が関与していることを考慮に入れ、新らしく合成された Atropine 様効果を有する化合物 3-diphenylmethylene-pyrrolidine 誘導体の内、4級 Ammonium 化合物である 1, 1-Diethyl-3-(diphenylmethylene) -2-methyl pyrrolidinium bromide (Prifinium bromide; パドリン) を用い、卵管に対する作用について、子宮卵管通気法を用いて検討した。

卵管が自律神経系に支配されていることから、小島¹⁵⁾等は、以前不妊症患者において、薬物による自律神経機能検査を施行し、不妊患者全体の35.7%に副交感神経機能異常を認め、卵管疎通障害を有するものの内44.7%に副交感神経機能異常を認めている。

かかる観点において、抗 Acetylcholine 作用および副交感神経節遮断作用により平滑筋弛緩作用を有する Prifinium bromide を使用することにより、卵管の疎通性を計らんとした。われわれは、まずテレビ透視下において圧曲線描写式子宮卵管造影法を施行し、器質的障害を有するもの以外において、何等かの疎通障害を認めた症例に、子宮卵管通気法を施行し、その結果、正常型、痙攣型、閉塞型のそれぞれについて検討した。Prifinium bromide 投与例全体についてみると、正常型曲線を示した症例においては、疎通性を悪化さす傾向は認められず、痙攣型曲線を示した症例においては、投与後、疎通性の改善を見、正常型曲線に移行したものの75.0%であり、閉塞型曲線を示した症例においては、88.9%の改善率を認めている。

他方、疎通障害を認めた症例において、Prifinium bromide 投与後、疎通性の悪化を来した1例、また、疎通性に何等の変化も示さなかつた4例においては、交感神経機能ならびに全自律神経系に機能異常を来しているのではないかと考えられる。このため、今後自律神経機能検査を施行し、他方腹腔鏡にて卵管を視ながら疎通検査を行う必要性が考えられる。

以上、子宮卵管疎通障害を認めた症例25名に Prifinium bromide (パドリン) を投与し、20名 (80.0%) に改善を認め、副交感神経遮断剤として本剤は、卵管に強力なる筋弛緩作用を認めた。なお今回は主として検査の目的に使用したが、内服剤は使用に便であることから、今後機能的卵管疎通障害のある症例に対し排卵期に治療を目的として使用することにより、卵管因子による不妊症の治療に効果あるものと思われる。

VI. 結 語

新しく合成された副交感神経遮断剤 Prifinium bromide (パドリン) を使用し、卵管疎通障害の改善を試みた。

1) 不妊患者30名の子宮卵管通気曲線の結果は、正常型16.7%, 痙攣型53.3%, 閉塞型30.0%であった。

2) 不妊患者30名に Prifinium bromide (パドリン) の投与を行った。

i) 正常型曲線を示すものに対しては、疎通性を悪化さす傾向は認められなかった。

ii) 痙攣型曲線を示したものに対しては、75.0%に疎通性の改善を認めた。

iii) 閉塞型曲線を示したものに対しては、88.9%の改善率を認めた。

iv) 疎通障害を示した25名全体よりみると80.0%に疎通性の改良を認めた。

3) Prifinium bromide (パドリン錠) 90mg/日 (分

3) 投与例において、88.2%の卵管疎通性の改善を認めた。

4) Prifinium bromide (パドリン注射液) 7.5mg 1回投与例において62.5%の改善を認めた。

(尚本論文の要旨は昭和45年1月31日第53回日本不妊学会関西支部集談会に於いて発表した。)

参 考 文 献

- 1) Heuser, C.: Lipiodol in the diagnosis of pregnancy, *Lancet*, 2: 1111-1112(1925).
- 2) Rubin, I. C.: Rhythmic contractions and peristaltic movement in the intact human fallopian tube as determined by peruterine gas insufflation and the kymograph. *Am. J. Obst. & Gynec.* 14: 557-572(1927)
- 3) 八木日出雄: 喇叭管通水法 (Hydrotubation) 不妊症診断法として応用する喇叭管疎通検査法, *近婦誌*, 13: 604-614(1930).
- 4) 西川潔・他: 第12回日本不妊学会総会シンポジウム(1967).
- 5) 大田尚司: 子宮卵管造影法に於ける圧曲線の解析と臨床的応用, *産婦進歩*, 20: 249-270(1968).
- 6) 坂倉啓夫: 不妊症の研究 (第13回日本産婦人科学会総会宿題報告), *日産婦誌*, 13: 625-643(1961).
- 7) 倉智敬一・他: 卵管の機能的閉鎖に就いて (子宮卵管造影術の再検討), *産と婦*, 24: 510-513(1957).
- 8) Kumada, S.: Pharmacological activities of 1, 1-diethyl-2-methyl-3-diphenyl methylenepyrrolidinium bromide, *Jap. J. Pharm.* 17: 90-104(1967).
- 9) Speck, G.: Phenolsulfophthalein as a test

for the determination of tubal patency. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 55: 1048-1050(1948).

- 10) 藤森速水・他: Radiotubation (アイソトープによる新しい卵管通過性検査法), *日独医報*, 1: 249-261(1956).
- 11) 林基之: 不妊症の検査と診断; 産婦治療, 2: 18-38(1961).
- 12) Dahl, W.: *Zeitschr. Geburtsh. u. Gynäk.*; 78: 539(1916) (松本敬明・他: 産婦治療, 10: 499-503(1965)より引用).
- 13) Kronig, O. J. G.: Der spasmolytische Effekt des Vagotropen Ganglienblockers Buscopan auf Tubenspasmen, *Zbl. f. Gynäk.*, 76: 1098-1103(1954).
- 14) Donner, H.: Die Wirkung des Buscopan auf Tube und Uterus, *Zbl. f. Gynäk.*, 76: 894-897(1954).
- 15) 小島秋・他: 卵管疎通検査と自律神経機能検査の関係について, *日不妊会誌*, 13: 42-49(1968).

Use of Prifinium Bromide (Padrin), a New Antispasmodic in Tubal Patency Test

Minoru Kojima, Kiyoshi Nishikawa
Hisashi Ohta, Shyu Ohsaki
Yukio Hoshimoto, Katsumi Morita

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

A new antispasmodic, Prifinium bromide, or 1,1-diethyl-3-(diphenylmethyle)-2-methyl pyrrolidinium bromide, was given to 30 sterile female patients to examine the effect of the drug on the tubal patency by evaluating the utero-tubal insufflation.

The initial insufflation was performed on an arbitrary day in the postmenstrual days, and the second insufflation, during the subsequent menstrual cycle.

Prifinium bromide was given, by the oral or intramuscular route, to the patients on the second insufflation; tablets, containing 15 mg. in each tablet, for ten days beginning with the expiration of the menstruation, and an injection of 7.5 mg., 10 minutes before the insufflation.

Five patients having normal tubal patency showed no exacerbation of the insufflation by the use of this agent.

Of the 16 patients with spastic insufflation, 12 were normalized by this agent.

Of the 9 patients with tubal obstruction, 3 were normalized and 5 were improved to an extent of being spastic.

A satisfactory rate of effectiveness, 80 per cent, was thus achieved in the patients with abnormal

tubal patency.

The results confirmed an excellent property of Prifinium bromide displaying spasmolytic action on the tubal muscle.

We chiefly dealt, in this report, with the

diagnostic uses of this agent, but we believe it must be also available for therapeutic purpose if given to the patients having functionally abnormal tubal patency at their ovulatory stage.

第9回 不妊学会中国四国合同地方部会

日 時 昭和 44 年 10 月 5 日
 会 場 宇部ゴルフ観光ホテル
 会 長 山口大学教授 藤 生 太 郎

1. Norethisterone 1mg+Mestranol 0.05mg 混合剤の使用経験

松崎日出夫・広沢豊彦(山口大産婦)

経口避妊薬には数多くの種類があるが、我々は今回 Gestagen 及び Estrogen の含有量が従来のものより少い複合剤、即ち、Norethisterone 1mg+Mestranol 0.05mg を使用し次の様な結論を得た。従来の経口避妊薬で、Gestagen 及び Estrogen の複合剤を使用したものでは、Gestagen 及び Estrogen の含有量は、今回の様に少量ではなく、従って、副作用は今回の場合の方が軽度であろうということが想像されるが、想像されるがごとく、今回の場合、直接副作用としての悪心、嘔吐等は軽度で、間接副作用としての肝機能の著変、視力障害、血栓性静脈炎の発生、発癌傾向、服薬中止後の妊娠分婉児の異常等は長期服用にても認められないこと、複合剤中止後、直ちに性機能が回復する事、そして避妊効果が充分である事は、経口避妊薬としての理想にやや近づいたものと言えると思う。

質問 田中 良憲(岡山大産婦)

- 1) 此の薬剤の効果、副作用で最も特徴的な点は何か。
- 2) 血糖に対する影響は何か。

回答 松崎日出夫(山口大産婦)

- 1) 少量でも避妊効果 100%という点。副作用では軽度色素沈着がある。
- 2) 空腹時血糖値は減少の傾向にあるが、正常範囲にある。耐糖試験は行っていない。

2. 不妊症の治療(特に卵管因子について)

松崎日出夫・木戸雄一(山口大産婦)

HSG 後に妊娠する症例はかなり経験されていると思われるが、卵管因子に対しては適確な検査法はなく、我々不妊外来では Rubin test, Hydrotubation, HSG に頼っている。我々は昭和42年より44年9月迄に HSG 直後に妊娠した23の症例を経験した。Hydrotubation で通

過性があると判断した症例で、その後1回の Menses を見、その後の Rubin test では閉塞型となっており、卵管采の癒着或は閉塞が Hydrotubation 時通過型となるが、又直に癒着をおこし閉塞するのではないかと考える。HSG 直後に妊娠するのはこれら軽度の癒着が剝離され、通過性となり、その時妊娠したものと考えべきであろう。このような症例では Hydrotubation は ovulation の2~3日前に1回のみ行えば有効と考える。

質問 田中 良憲(岡山大産婦)

Rubin テストで閉鎖と判定された時ケイレン抑制剤を使用して再検査されたか。

回答 松崎日出夫(山口大産婦)

- 1) レーリスVを注射して Rubin Test を行つたが殆どの症例には変化はなかつた。
- 2) 排卵前後に3日間位、注射したこともあるが効果はよく解らなかつた。

3. 不妊症の治療について (特に排卵誘発について)

松崎日出夫・小森章一郎(山口大産婦)

山口大学医学部産婦人科における過去2年9カ月間の不妊症の治療、特に排卵誘発について述べる。この期間の妊娠例は不妊外来患者 409例中51例で12.5%である。因子別妊娠例では、卵巣因子で16.5%、卵管因子で21.2%を占めている。排卵誘発については PMS+HCG Kur, F 6066 Kur, Clomid Kur で50%以上排卵誘発に成功をおさめたが、原発性無月経症、第2度無月経症には効果をみることはできなかつた。しかし HMG+HCG Kur では第2度無月経症に50%の成功をみた。妊娠成功例について検討してみると、Clomid Kur 後9例、PMS+HCG Kur 後5例、Metharmon Kur 後6例となつたが、F 6066 Kur 後の成功例は1例もみることができなかつた。

質問 田中 良憲(岡山大産婦)
 Clomid と F 6066との効果に差があつたか。

回答 松崎日出夫(山口大産婦)

1) 最初に Clomid で効果のなかったものに使用. 後には, F 6066 を使用し, その後 Clomid を使用してみた.

2) F 6066 と Clomid では F 6066 の方が効果は弱いように思う. Clomid や Hümegon を使用する前処理として F 6066 を使うと効果もあるし, 卵巣腫大のような副作用も少ないと思う.

3) Sequential Method は注射と内服療法. Combination Method は Oral-Kontraception 剤を使用している.

4. 不妊婦人血清および頸管粘液を用いての精子不動化試験

磯島晋三・土屋邦男・田中千春
足立春雄(徳島大産婦)

従来の原因不明不妊症の原因の 1 つに抗精子抗体の関与の可能性が強くなりつつある. 我々はこれまで精子不動化試験を確立し, 不妊患者, 妊婦, 未婚女性について精子不動化抗体の存在が原因不明不妊症に関係があるという結果を発表してきた. 今回, 頸管粘液中に血中の抗精子凝集試験を同時に行つて比較検討し, 精子抗体が分泌されているかどうかを検討する目的で, 血清を用いた場合の精子不動化, 凝集試験共に陽性患者 2 例, 凝集試験のみ陽性患者 1 例, 不動化, 凝集試験共に陰性患者 1 例の頸管粘液について, 精子不動化試験, 凝集試験と同時にを行ったところ, 凝集抗体は, 血清, 頸管粘液両者中に一致して検出されたが, 不動化抗体は常に一致した結果が得られないので, その原因を目下検討中である.

質問 田 中 良 憲(岡山大産婦)

1) フーナーテストと精子不動化試験との関係は如何
2) 頸管粘液中に存在する抗精子抗体と血中抗体との関係はどの様に考えるか.

回答 磯 島 晋 三(徳島大産婦)

1) 不妊婦人の血中精子不動化抗体で, Huhner test 陽性度は平行するが, 頸管粘液中の不動化因子と, Huhner test の関係を言える段階ではない.

2) 頸管粘液中に血中抗体が出て来ているとすれば, 主として IgA と IgG と思う. 血中抗体が生殖器管内に出ていているという直接証明は, 動物ではやっているが, 人間では平行関係にあるという以外には言えない.

質問 前 田 一 雄(鳥取大産婦)

頸管粘液を用いての不動化試験を行なうとき, 粘液内に含まれる細菌から分泌される物質の影響は実験の過程において除外されているか.

回答 磯 島 晋 三(徳島大産婦)

Southam は, in vitro で bacteria の培養を行つて, その cultured filtrate が sperm を immobilize すると報告しているので, 我々も, この点に留意しているが, 未だ, Huhner test (+) の婦人の bacteria を培養して, その bacteria の sperm に対する作用は調べていない.

5. 精子不動化に対する精子付着抗原の役割

磯島晋三・田中千春・曾根 弘
足立春雄(徳島大産婦)

精子不動化は, 精子自身のもつ特異抗原に対する抗体によつて起ることは明らかであるが, 又精子に附着せる coating antigen 即ち精漿中の成分に対する抗体によつても起り得るものであるか否かを調べる為に次の実験を行つた. Human sperm に家兎 γ -グロブリンを附着させ, 他方対照としては牛血清アルブミンを附着させた後, これらの抗原吸着精子による羊抗家兎 γ -グロブリン血清の抗体吸収実験を羊赤血球凝集反応を用いて行い, 家兎 γ -グロブリンが洗滌後も sperm に吸着されていることをたしかめた. これ等の抗原吸着 sperm を用いて sperm immobilization test を行つた所, Rabbit γ -Globulin coated sperm は抗家兎 γ -グロブリンにより不動化を来したが, control として用いた BSA coated sperm には影響はなかった. 従つて coating antigen によつても sperm immobilization が起ることが明らかになった.

質問 本 森 良 治(高知県立中央産婦)

私達は Huhner test の悪い症例につき, 精液検査の際, 対応する妻血清と合せて, 精子不動化試験を行つているが, 現在のところ, 異常を認めていない. Donar 精子に対する抗体は認められなくとも Husband 精子に対して抗体を認めた様な症例はみられなかったか.

回答 磯 島 晋 三(徳島大産婦)

抗精子抗体は, Husband sperm に対してのみでなく, 同種族のものに対しても同じであることを見ている.

6. Human Seminal plasma の抗原分析

磯島晋三・高木敬子・土屋邦男・香山浩二
足立春雄(徳島大産婦)

抗 Human Seminal plasma 家兎血清を用いて Human Seminal plasma 及び Milk の抗原性と, 精子不動化試験との関係を検討した. ゲル内沈降反応と免疫電気泳動により未吸収抗 Seminal plasma の家兎血清は人血清, Milk 及び Seminal plasma との間に多数の沈降反応を示し, Seminal plasma とは少なくとも 8 本の沈降線

が認められた。人血清で十分吸収すると、もはや人血清とは反応せず、Milk と Seminal plasma とのみ反応し、Seminal plasma とは少くとも 5 本の沈降線が認められた。さらに Milk で吸収すると、Seminal plasma とのみ 1 本の沈降反応を示した。精子不動化試験は人血清で吸収しても、未吸収抗 Seminal plasma 家兎血清の示す不動化力価と変化はなかったが、Milk で十分吸収した後では不動化力価の著しい低下が見られたが尚消失するには至らなかった。以上の結果は Seminal plasma 中には血清成分も多数含まれているがこれらは精子不動化に関与せず Milk と共通抗原成分及び Seminal plasma 特異抗原のみが精子不動化に関与している抗原であることが解つた。

7. 人乳腺分泌物に見出される精漿共通抗原について

磯島晋三・香山浩二・土屋邦男・堀江史子
足立春雄(徳島大産婦)

人乳腺分泌物(Milk)と精漿との抗原性の関係を Milk に対する抗家兎血清を用いて究明し、併せて精子不動化試験との関係を検討した。

未吸収抗 Milk 家兎血清は人血清、精漿、Milk に対して共に沈降反応を示した。次に Ethyl-Chloroformate により polymerize した人血清及び精漿を Immunoabsorbent として順次吸収して行くと、血清吸収抗 Milk 抗体は、もはや血清とは全く反応を示さず、精漿とは 2 本、Milk とは 5 本の沈降線が認められた。血清及び精漿にて吸収した抗 Milk 抗体は Milk とのみ 3 本の沈降線を示した。また、各吸収段階に於ける吸収抗 Milk 抗体でもって精子不動化試験を試みると、人血清にて吸収後も、未吸収抗 Milk 抗体と全く同じ不動化力価を示したが、精漿にて吸収後は全く不動化作用を認めなかった。以上の事実より Milk 中には血清成分の他に、精漿との共通抗原が少くとも 2 種類含まれており、この精漿共通抗原成分が抗 Milk 抗体の精子不動化作用に関与していることが明らかとなった。

質問 田 中 良 憲(岡山大産婦)

1) ミルク中の抗原成分が本人に吸収されて抗体をつくる可能性があるか。

2) 抗精子抗体として全身の体液性因子と性管の local な因子とどちらに weight があるか。

回答 香 山 浩 二(徳島大産婦)

1) もちろん乳腺に何んらかの異常、例えば乳腺炎のようなものが起つた場合に autoimmunity が起つて来るのではないかと考えている。

2) 血中抗体の性器管内への移行は後の演題で延べる。

追加

磯 島 晋 三(徳島大産婦)

男性に於いても精管結紮、睪丸炎等の際に抗精子抗体が生ずることが明らかになっている。分泌管の中に入つた物質は、生体に recognize されることが少ない為、平素は、このものに対して抗体は生じない。演者が言つた milk の場合も、乳腺炎等の場合に、milk の成分が、生体に recognize されて、anti-milk が出来る可能性もある。

8. 停留睪丸の X 線診断法について

○小金丸恒夫・酒徳治三郎(山口大泌尿器)

1966年 Lunderquist らによつて、気腹撮影法の一つであるいわゆる andrography が発表された。

彼等は本法によつて停留睪丸が X 線像で描出できるとしている。また 1967年 Ducharme ら、1968年 White らによつて発表されたいわゆる inguinal herniography は腹膜鞘状突起が撮影されるので、本法も停留睪丸の診断に利用できると考え、両者の比較を試みた。

2 歳から 29 歳にいたる停留睪丸 11 例に andrography を、また 6 例に inguinal herniography を実施した。陽性造影剤を使用する後者の方が造影力が強く、描出力も良好であつた。

症例がなお少ないので、本法の診断的価値について早急な結論を急ぐのは危険であるが、触診のみでは不十分な所見をおぎなうことができ、特に睪丸と鞘状突起、鼠径管との関係を描出できる点で有意義な診断法と考えられる。

質問

前 田 一 雄(鳥取大産婦)

停留こう丸や精囊結石などの診断に超音波断層法を用いられたことがあるか。

回答

小 金 丸 恒 夫(山口大泌尿器)

使っていない。

9. 精囊結石の 1 例

○福田和男・酒徳治三郎(山口大泌尿器)

精囊腺は副性器として重要な位置を占めるが、その疾患が不妊の原因となることも少くない。最近我々は骨盤内に大豆大の石灰化像を認め手術的に精囊結石であることを確認したので多少の文献的考察を加え発表する。

質問

前 田 一 雄(鳥取大産婦)

精囊結石が不妊症の原因になる場合に、どのような機転で不妊となるのか。

回答

福 田 和 男(山口大泌尿器)

不妊を主訴とするものも稀で、ある不妊の機序に関して詳細な記載は少ないが、結石とそれに伴う炎症が原因となっている。

10. Paired label 法 (二重標識法) を用いた抗精子抗体のラット子宮内への分泌の証明

磯島晋三・香山浩二・奈賀 脩・折目純子
足立春雄(徳島大産婦)

最近問題になっている血中抗精子抗体の雌性器管内への分泌態度を究明する為、家兎抗ラット精子抗体を用いて、ラット子宮内への分泌の有無を検討した。

家兎抗ラット精子血清をラット各組織抗原により十分吸収した後、7S- γ -glob. を分離し、これに ^{131}I を標識した後、in vitro においてラット精子を用いた吸着一分離法により抗体を精製した。他方ラット子宮内に洗滌ラット精子を充填した millipore tube を挿入した後、 ^{131}I を標識した精製抗ラット精子抗体をこれらのラット尾静脈より注射して millipore 内の洗滌ラット精子への附着率を見た。対照として正常家兎血清7S- γ -glob. に ^{125}I を標識したものを抗精子抗体と混合して注射した。

^{131}I -抗ラット精子7S- γ -glob. の精子への附着率は1.65%であったが、in vitro で purify したものは19.67%と約12倍に増加した。

注射に用いた混合液の ^{131}I と ^{125}I の比率は5.7%であったが、洗滌後の子宮内精子の比率は66.4%であり、明らかに注射した抗精子抗体が子宮内に分泌され特異的に精子に吸着したことが明白となった。

11. Rapid Radioimmunoassay に使用する Polymerized anti HCG の調製条件について

磯島晋三・奈賀 脩・香山浩二・大友博利・
足立春雄(徳島大産婦)

Gonadotropin の radioimmunoassay には2抗体法、第2抗体の代りに dioxan, charcoal を用いる方法、又 anti HCG を既存の不溶性物質である insoluble dextran, Sephadex, 羊赤血球等に結合させて測定する one step radioimmunoassay がある。我々が考案した polymerized anti HCG を用いた radioimmunoassay とは抗体分子 (anti HCG) そのものを ethyl chloroformate により polymerize し、これを immunoabsorbent として one step radioimmunoassay を行う方法である。polymerized anti HCG の調製は rabbit anti HCG serum を polymerized normal human serum と polymerized child urine protein で吸収して HCG に

specific な absorbed anti HCG serum を得た後、この serum 5 ml に ethyl chloroformate 0.2 ml を pH 4.5, 室温にて dropwise に加えて血清中蛋白を polymerize させて gel を形成させる。これを tissue grinder で均等化し、M/15 phosphate buffered saline (pH 7.2), 0.1% Sodium carbonate 及び glycine HCl buffer (pH 2.2, 0.2M) で洗滌し、これを M/15 phosphate buffered saline (pH 7.2) 中に保存する。保存中の solubilization は 4°C, -20°C にて6カ月間で1%以下であり、またこれを用い 37°C, 60分の反応時間で LH, HCG をそれぞれ 4 mIU/ml, 8 mIU/ml の測定感度で測定することが出来た。

質問 加藤 紘(山口大産婦)

1) 60分間 rapid method と従来の二抗体法の感度の相違?

2) 用いている specific activity はどれくらいか。

回答 奈賀 脩(徳島大産婦)

1) 5000IU/mg である。

2) 抗血清を充分吸収している。

追加 磯島 晋三(徳島大産婦)

Isotope を label する HCG は、5000IU/mg 程度でも、抗 HCG 血清を十分に吸収しておく、間違いない使用出来る。いくら純度が高くても、抗血清の方をすべておかないと、わずかに minor component として含まれる不純物に対して強い抗体を作ってくる家兎もいるわけで、8000IU/mg 以上であればよい、かという問題ではない。

12. 習慣性流早産および習慣性死産統計について

本森良治・綿谷博志(高知県立産婦)

習慣性流早産例67例につき検査完了し、その原因の判明し得た例につき原因分類を試みた。その結果47.6%に原因と思われるものを2つ以上持っている所謂多原因原因の症例がみられた。死産統計については1回死産例35例および当科にて死産した30例の原因をみるにいずれも妊娠中毒症によるものが42.9%, 46.7%であり分娩障害によるもの22.9%, 3.3%であり、他の原因は僅少であった。2回以上続いて死産する原発性又は続発性習慣性死産例については33例の原因を調査したところ妊娠中毒症によるもの33.3%, 分娩障害によるもの15.2%, 頸管不全症9.1%, Rh 不適合3%, 奇型12.1%であり奇型の率が増加した。不育症、不幸な子をなくす運動を始めたところ習慣性死産の症例の増加と共に遺伝子病、胎芽病に属するものが増加してきた。最近経験した Rh 不適合、無脳児、出血性素因、Down 症候群の分娩歴と検

査結果をみながら対策を考え御批判を仰ぎたい。

質問 田 中 良 憲(岡山大産婦)

1) 習慣性死産の原因として内分泌因子と産科的因子と、どちらが重要か。

2) 習慣性流産の中には月経の遅延を流産として誤認している事があるか。

3) 性クロマチンを検査する目的は何か。

質問 足 立 春 雄(徳島大産婦)

1) 無脳児の場合に此の症例で羊水過多症はないか。

2) 遺伝性疾患児を連続生産する夫婦への指導については、今の所決定的なことは言い難い。

追加 高 田 守 男(山口県)

父母は血族結婚の例(従兄妹)

第1～2児胎死で死産、血液梅毒反応(-)、脊髄液も同様であつたが、第3回妊娠の際強つての患者の希望に依り、antiluetische kur を行つて、成熟児を得た。第4児は何の治療も行わなかつた処、Keratitis parenchymatosa 後で、よく家族歴を調査した処、祖父が脳梅毒で死亡との事であつた例。

回答 本 森 良 治(高知県立中央)

1) 習慣性流早産統計の中には妊娠でなく、不正出血したものであろうと考えられる症例は省略している。この様な症例は時々みられる。

2) 無脳児の例では羊水過多症はなかつた。

3) 羊水中性クロマチンの検索は先天性異常の中には体性的に出現する疾患があるので、その様な疾患が考えられるときに行う必要があるのではないかと考えている。

4) 習慣性死産の原因中、内分泌異常が原因であると考えられるものは少ない。

5) 劣性遺伝による遺伝子病が診断されたにも拘わらず、挙子を希望する場合は、どうしたらよいか、問題を提起したいと考える。

13. 「クロミッド」の使用経験について

○本森良治・上村 修・洪崎 陸・一丸幹夫
綿谷博志(高知県立産婦)

クロミフェン・サイトレート(以下クロミッド)の排卵誘発力の強いことは既に認められていることである。しかし保健採用薬でないだけに患者に相当の負担をかけるため効果の認められる症例に使用する必要がある。少数例ではあるが、主としてクロミッドフェーラーの症例について検討したので報告する。

症例29例に76週期、50～100mg 5日投与の方法で使

mg 投与群で50%、周期でみると50mg 投与群で64.2%、100mg 投与群で50%であつたが排卵成功群の中には黄体機能不全を示す例が多くみられた。50mg 投与で排卵せず100mg投与でも排卵しない症例をクロミッドフェーラーとしてみると29例中7例みられた。そのうち5例にクルドスコピーを行つたところ Sclerocystic ovary 3例、高度な Hypoplastic ovary 2例がみられこれらは HMG-HCG にても排卵をみなかつた。

質問 田 中 良 憲(岡山大産婦)

1) 黄体機能不全の患者にクロミッドを使用した場合に排卵は如何。

2) 多嚢胞卵巣にクロミッドを使用して効果はいかがか。

回答 本 森 良 治(高知県立中央)

1) 黄体機能不全に対するクロミッドの使用については効果は認められなかつた。

2) PCO については Sclerocystic ovary には効果がなかつたが、従つて HMG を投与した症例も Sclerocystic ovary の症例である。

14. Gestagen 剤の止血および出血誘発効果に関する二重盲験について

田 中 良 憲(岡山大産婦)

Gestagen と Estrogen の配合剤(以下 Gestagen 剤と略称)が機能性出血や無月経の治療に広く応用されているのは周知の事実である。然し機能性出血は放置しても軽快又は治癒し得る疾患であり、無月経症でも或る時期に到れば自然に月経が発来する可能性は多いのである。即ち Gestagen 剤による機能性出血の停止や無月経症に於ける月経誘発が100%其の薬剤に依存しているという保証は無い訳であり、真の薬剤効果を判定する為には placebo による効果を知らなければならないが、此の方面の研究は極めて少ない。

よつて次の様な臨床実験を試みた。

Gestagen 剤による止血効果：1錠中Nor-ethynodrel 2.5mg と Mestranol 0.05mg を含有する ENN 剤を機能性出血に対して1日2錠7日間内服せしめたが、二重盲験法として ENN 剤14錠を含む瓶と placebo 14錠を含む瓶に無作意に一連番号を付し、患者の来院順に No. 1の薬剤から投与し、1週間後及び2週間後に来院せしめて止血効果を判定し、最後の集計時に番号を照合して ENN 剤、placebo の別を認識した。投与開始日から4日以内に完全に止血したものを著効とすれば ENN 剤22例中著効は15例(65%)であつたのに対し、placebo 19例中著効は4例(21%)であつた。

Gestagen 剤による出血誘発効果：1錠中に ethynodiol diacetate 0.5mg と mestranol 0.1mg を含む Ovulen を無月経や稀発月経の患者に1日1錠20日間内服せしめたが、二重盲験法として前項と同じ方法を用いた。投与期間中又は終了後7日以内に月経様出血を認めた例を有効とすれば Ovulen 投与群11例中有効11例(100%)に対し、placebo 群では11例中有効3例27.3%であった。

結論：岡大産婦人科外来に於いて機能性出血及び無月経の症例に無作意に Gestagen 剤を投与して其の効果を追求した。二重盲験法による placebo 効果は機能性出血では21%、無月経では27.3%であり、無視出来ない事

を知った。

質問

前田 一雄(鳥取大産婦)

薬剤を患者に投与されるときに、言葉による治療効果の解説があつたか、すなわち暗示的效果が考えられるか。

質問

足立 春雄(徳島大産婦)

placebo を用いる double blind test は必要な臨床実験ではあるが、中々実施の困難な実験である。

回答

田中 良憲(岡山大産婦)

薬剤投与に際しては、本疾患に有効な薬であることを患者につづけているので、placebo 効果の因子として、患者の心理的影響も含まれていると思う。

グラム陰性桿菌感染症に 世界に認められた新抗生物質

メタコリマイシン カプセル

(基準名 メタンスルホン酸コリスチンナトリウムカプセル)

1 カプセル

100 mg base 力価

(300万単位)

〔包装〕 100mg base 力価(300万単位)

60 カプセル, 120 カプセル

製造元 株式会社 科薬抗生物質研究所

東京都豊島区目白2-16-23

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

発売元 科研薬化工株式会社

東京都中央区日本橋本町4-7

日本不妊学会臨時理事会決議事項

日 時 (1) 昭和 45 年 2 月 22 日 (日) 午後 7 時～8 時 30 分
" (2) 昭和 45 年 2 月 23 日 (月) 午前 9 時～12 時
場 所 (1) 東京ステーションホテル
" (2) 金原出版, 二階会議室
出 席 者 長谷川敏雄, 藤森速水, 沢崎千秋, 加来道隆, 小林 隆,
足立 春雄, 明石勝英, 野嶽幸雄, 石神襄次, 松本清一,
林 基 之, 赤須文男, 足高善雄, 品川信良, 高嶺 浩,
三和銀行(庄司), 日航(原田), 東京プリンス(太田), 交通
公社(課長代理), コンベンション, サービス(黒岩, 長壁),
芦原(記録), 飯塚(記録)

1. 会費値上の件

会費は 1,000 円値上げが妥当ではないか, 計算書類作製の上, 文書をもつて評議員各位の賛否を問う事に決定.

1. 職員規程の件

職員規程, 給与規程等各学会参考の上検討したものを 9 月総会にはかる.

国際不妊学会の役員旅費規定等は 松本教授が検討する.

1. 幹事役職任命の件 (順不同)

会 計 高島 達夫(国立こども病院, 婦, 部長)
" 大槻 清彦(農林省畜産試験場)
" 古 谷 博(東大分院, 産婦, 助教授)新任
会 計 入 谷 明(京大農学部, 助教授)新任
庶 務 大越 正秋(慶応, 泌, 教授)
" 坂倉 啓夫(" , 開業)
" 山田 文夫(大阪市大, 産婦, 助教授)
" 蘭守 竜雄(大阪府大, 農学部, 教授)

" 原 信 二(神戸大, 泌, 助教授)
" 岸 本 孝(東大, 泌, 助教授)新任
編 集 飯塚 理八(慶応, 産婦, 助教授)
" 木 下 佐(東邦大, 産婦, 教授)
" 五十嵐正雄(群大, 産婦, 助教授)

以上承認された.

1. 国際不妊学会の件

(1) 協賛学会

日本学術会議第 7 部 樋口 一成
日本不妊学会 野嶽 幸雄
日本産婦人科学会 未定
日本泌尿器科学会 高安 久雄
日本畜産学会 内藤 元男
日本母性保護医協会 森 山 豊
日本内分泌学会 落合京一郎

上記の如く各学会が御協力下さる事に決定

(2) 会議予定及び内容,

第 7 回 国際不妊学会会議 (予定)

1. 日 程

月 日	午 前	午 後	夜
10月17日(日)		受付 (以下東京プリンスホテル) 国際不妊学会役員会	開会式 (帝国ホテル)
10月18日(月)	特別講演 (以下東京プリンスホテル) シンポジウム	シンポジウム 自由講演 シンポジウム	第16回日本不妊学会会議会長レセプション (東京プリンスホテル)
10月19日(火)	シンポジウム	自由講演	
10月20日(水)	"	"	有志家庭レセプション
10月21日(木)	"	"	外国公館レセプション
10月22日(金)	"	"	本国際会議主催晚餐会 (帝国ホテル)
10月23日(土)	"	閉 会 式	
10月24日(日)	自由観光		
10月25日(月)	シンポジウム (京都会館)		サヨナラパーティ (京都 会場未定)

2. 会議内容

下記の分野に属する題目について特別講演，シンポジウム，自由講演，展示及び映画上映が行なわれます．

1. 生殖生理における免疫学的因子
2. 卵巣機能の内分泌制御
3. 卵管の生理及び病態生理
4. 人工妊娠中絶

5. 避妊における最近の傾向
6. 不妊と発生とに関する遺伝学的見解
7. 男性不妊の治療と避妊
8. 人工授精
9. 上記各題目についての最近の進歩
10. その他

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 15巻2号

昭和45年3月25日印刷

昭和45年4月1日発行

編集兼
発行者

芦原慶子

印刷者

向光枝
東京都品川区上大崎3-12-15

印刷所

一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎3-12-15

発行所

日本不妊学会
東京都大田区

大森西7丁目5番22号
Tel(762)4151 内線258

振替口座番号 東京 93207