

Japanese Journal of Fertility and Sterility

January 1971

# 日本不妊学会雑誌

第 16 卷

第 1 号

昭和 46 年 1 月 1 日

— 目 次 —

原 著

社団法人設立許可報告及び定款

Effect of administration of prolactin on pregnancy in rabbits after superovulation.....	石島芳郎・他	1
犬真性半陰陽の一例とその Sex Chromatin Test.....	野村紘一・他	6
流行性耳下腺炎性睾丸炎後の造精機能障害について.....	白井將文・他	14
Gonadotropin 放出因子と合成性 steroid ホルモン.....	東山秀聲・他	17
IUD による機能性不妊症の治療 —特に症例の基礎体温 (BBT) について—.....	村山茂	27
Ethynodiol diacetate と Estradiol-3-methyl-ether の 混合錠 (SC-11800 錠)による経口避妊に関する研究.....	水野和彦	35
Sterility of Blind Women.....	C. Arthur Elden, B. S., M. D.	48
卵巣機能の形態学的研究.....	平岡晃正	51
Effects of prolactin and luteinizing hormone on synthesis of progesterone and 20 $\alpha$ -hydroxypregn-4-en-3-one in the ovary of pregnant rat in vitro.....	田中良憲	64
Evaluation of a low-dose progestagen as a contraceptive.....	飯塚・林・山中	68
第 6 回 日本不妊学会北陸支部会.....		83
第 15 回 日本不妊学会総会理事会及び評議員会決議事項.....		86
第 15 回 日本不妊学会総会抄録.....		88

昭和 46 年 1 月 5 日

会 員 各 位 殿

社団法人 日本不妊学会  
理事長 長谷川 敏雄

かねて社団法人設立の申請をして居りましたが、別紙の通り許可になりましたので御報告申し上げます。

以 上

文 部 省

委大第2の15号

社団法人 日本不妊学会  
設立代表者 長谷川敏雄

昭和45年11月21日付けで申請のあつた社団法人  
日本不妊学会の設立を、民法第34条によつて許可し  
ます。

昭和45年12月26日

文部大臣 坂 田 道 太 印

昭和46年1月5日  
東京都教育委員会経由  
45教総庶収第1235号

# 社団法人 日本不妊学会定款

## 第 1 章 総 則

(名 称)

第 1 条 この法人は、社団法人日本不妊学会という。

(事務所)

第 2 条 この法人は、事務所を東京都大田区大森西 7 丁目 5 番 22 号におく。

(支 部)

第 3 条 この法人は、理事会の議決を経て必要の地に支部をおくことができる。

## 第 2 章 目的および事業

(目 的)

第 4 条 この法人は、人類および家畜の生殖と資質の向上に関する共通の理論およびその応用の研究について、研究業績の発表、知識の交換、情報の提供などを行ない、もつて学術の発展と人類の福祉に寄与することを目的とする。

(事 業)

第 5 条 この法人は、前条の目的を達成するために次の事業を行なう。

- 一 研究発表会および学術講演会などの開催
- 二 研究の調査ならびに奨励
- 三 学会誌およびその他学術図書の刊行
- 四 関連学会等との連絡および協力
- 五 その他目的を達成するために必要な事業

## 第 3 章 会 員

(種 別)

第 6 条 この法人の会員は、次のとおりとする。

- 一 正 会 員 この法人の目的に賛同して入会した個人または法人
- 二 賛助会員 この法人の事業を援助する個人または法人
- 三 名誉会員 この法人に特に功労のあつた者で総会の議決をもつて推せんされたもの

(入 会)

第 7 条 会員になろうとする者は、入会申込書を理事長に提出し、理事会の承認を受けなければならない。ただし、名誉会員に推せんされた者は、入会の手続を要せず、本人の承諾をもつて会員となるものとする。

(会 費)

第 8 条 この法人の会費は、次のとおりとする。

- 一 正会員 年額 2,500 円
- 二 賛助会員 法人年額 1 口, 100,000 円 1 口以上  
個人年額 1 口, 10,000 円 1 口以上
- 2 名誉会員は, 会費を納めることを要しない。
- 3 既納の会費は, いかなる事由があつても返還しない。

(資格の喪失)

第 9 条 会員は, 次の事由によつてその資格を喪失する。

- 一 退会したとき
- 二 禁治産もしくは準禁治産または破産の宣告を受けたとき
- 三 死亡し, もしくは失踪宣告を受け, または会員である法人が解散したとき
- 四 除名されたとき

(退 会)

第 10 条 会員が退会しようとするときは, 理由を付して退会届を理事長に提出しなければならない。

(除 名)

第 11 条 会員が次の各号の一に該当するときは, 総会の議決を経て, 理事長がこれを除名することができる。

- 一 この法人の名誉を傷つけ, またはこの法人の目的に違反する行為があつたとき
- 二 この法人の会員としての義務に違反したとき
- 三 会費を 2 年以上滞納したとき

## 第 4 章 役員, 評議員および職員

(役 員)

第 12 条 この法人には, 次の役員をおく。

- 一 理事 15 名以上 20 名以内(うち, 理事長 1 名, 副理事長 3 名, 常任理事 10 名)
- 二 監事 2 名または 3 名

(役員を選任)

第 13 条 理事および監事は, 総会でこれを選任し, 理事は互選で理事長, 副理事長および常任理事を定める。

(理事の職務)

第 14 条 理事長は, この法人の業務を総理し, この法人を代表する。

- 2 副理事長は, 理事長を補佐し, 理事長に事故があるとき, または理事長が欠けたときは, あらかじめ理事長が指名した順序でその職務を代理し, または行なう。
- 3 常任理事は理事長および副理事長を補佐し, 理事会の議決に基づき日常の事務に従事し, 総会の議決した事項を処理する。
- 4 理事は, 理事会を組織して, この定款に定めるもののほか, この法人の総会の権限に属せしめられた事項以外の事項を議決し, 執行する。

(監事の職務)

第 15 条 監事は, この法人の業務および財産に関し, 次の各号に規定する業務を行なう。

- 一 法人の財産の状況を監査すること
- 二 理事の業務執行の状況を監査すること

三 財産の状況または業務の執行について不正の事実を発見したときは、これを理事会、評議員会および総会または文部大臣に報告すること

四 前号の報告をするため必要があるときは、理事会、評議員会または総会を招集すること

(役員任期)

第 16 条 この法人の役員任期は、2年とし、再任を妨げない。

2 補欠または増員により選任された役員任期は、前任者または現任者の残任期間とする。

3 役員は、その任期満了後も後任者が就任するまでは、なお、その職務を行なう。

(役員解任)

第 17 条 役員が次の各号の一に該当するときは、理事会、評議員会および総会においておのおのの四分の三以上の議決により、理事長がこれを解任することができる。

一 心身の故障のため職務の執行にたえないと認められるとき

二 職務上の義務違反その他役員たるにふさわしくない行為があると認められるとき

(役員報酬)

第 18 条 役員は、有給とすることができる。

2 役員報酬は理事会の議決を経て理事長が定める。

(評議員)

第 19 条 この法人には、評議員 45 名以上 55 名以内をおく。

2 評議員は、理事会でこれを選任し、理事長が委嘱する。

3 評議員には、第 16 条および第 17 条の規定を準用する。この場合には、同条の規定中「役員」とあるのは「評議員」と読み替えるものとする。

(評議員の職務)

第 20 条 評議員は評議員会を組織して、この定款を定める事項のほか、理事会の諮問に応じ、理事長に対し必要と認める事項について助言する。

(職員)

第 21 条 この法人の事務を処理するため、必要な職員をおく。

2 職員は、理事長が任免する。

3 職員は、有給とする。

## 第 5 章 会 議

(理事会の招集等)

第 22 条 理事会は、毎年 2 回理事長が招集する。ただし、理事長が必要と認めたとき、または理事現在数の三分の一以上から会議に付議すべき事項を示して理事会の招集を請求されたときは、その請求のあつた日から 30 日以内に臨時理事会を招集しなければならない。

2 理事会の議長は、理事長とする。

(理事会の定足数等)

第 23 条 理事会は、理事現在数の三分の二以上の者が出席しなければ議事を開き議決することができない。ただし、当該議事につき書面をもって、あらかじめ意思を表示した者は、出席者とみなす。

- 2 理事会の議事は、この定款に別段の定めがある場合を除くほか、出席理事の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。

(評議員会の審議事項)

第 24 条 次にかかげる事項については、理事会において、あらかじめ評議員会の意見を聞かなければならない。

- 一 事業計画および収支予算についての事項
- 二 事業報告および収支決算についての事項
- 三 財産目録および貸借対照表についての事項
- 四 その他この法人の業務に関する重要事項で理事会において必要と認めるもの

- 2 前2条の規定は、評議員会にこれを準用する。この場合には、前2条の規定中「理事会」および「理事」とあるのは、「評議員会」および「評議員」と読み替えるものとする。

(総会の招集)

第 25 条 通常総会は、毎年2回理事長が招集する。

- 2 臨時総会は、理事会および評議員会が必要と認めるとき、理事長が招集する。
- 3 前項のほか、正会員現在数の5分の1以上から会議に付議すべき事項を示して総会の招集を請求されたときは、理事長は、その請求のあつた日から60日以内に臨時総会を招集しなければならない。
- 4 総会の招集は、少なくとも10日以前に、その会議に付議すべき事項、日時および場所を記載した書面をもって通知する。

(総会の議長)

第 26 条 通常総会の議長は、理事長とし、臨時総会の議長は、会議のつど正会員の互選で定める。

(総会の議決事項)

第 27 条 総会は、この定款に別に定めるもののほか、次の事項を議決する。

- 一 事業計画および収支予算についての事項
- 二 事業報告および収支決算についての事項
- 三 財産目録および貸借対照表についての事項
- 四 その他この法人の業務に関する重要事項で理事会において必要と認めるもの

(総会の定足数等)

第 28 条 総会は、正会員現在数の2分の1以上の者が出席しなければ、その議事を開き議決することができない。ただし、当該議事につき書面をもってあらかじめ意思を表示した者および他の会員を代理人として表決を委任した者は、出席者とみなす。

- 2 総会の議事は、この定款に別段の定めがある場合を除くほか、正会員である出席者の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。

(会員への通知)

第 29 条 総会の議事の要領および議決した事項は、会員に通知する。

(議事録)

第 30 条 すべて会議には、議事録を作成し、議長および出席者代表2名以上が署名押印の上、これを保存する。

## 第 6 章 資産および会計

### (資産の構成)

第 31 条 この法人の資産は、次のとおりとする。

- 一 設立当初の財産目録に記載された財産
- 二 会費
- 三 資産から生ずる収入
- 四 事業に伴う収入
- 五 寄附金品
- 六 その他の収入

### (資産の種別)

第 32 条 この法人の資産を分けて、基本財産と運用財産の 2 種とする。

- 2 基本財産は、次に掲げるものをもって構成する。
  - 一 設立当初の財産目録中基本財産の部に記載された財産
  - 二 基本財産とすることを指定して寄附された財産
  - 三 理事会で基本財産に繰入れることを議決した財産
- 3 運用財産は、基本財産以外の資産とする。

### (資産の管理)

第 33 条 この法人の資産は、理事長が管理し基本財産のうち現金は、理事会の議決を経て定期預金とする等確実な方法により、理事長が保管する。

### (基本財産の処分の制限)

第 34 条 基本財産は、譲渡し、交換し、担保に供し、または運用財産に繰り入れてはならない。ただし、この法人の事業遂行上やむを得ない理由があるときは、理事会、評議員会および総会の議決を経、かつ、文部大臣の承認を受けて、その一部に限りこれらの処分をすることができる。

### (経費の支弁)

第 35 条 この法人の事業遂行に要する経費は、運用財産をもって支弁する。

### (事業計画および収支予算)

第 36 条 この法人の事業計画およびこれに伴う収支予算は理事長が編成し、理事会、評議員会および総会の議決を経て毎会計年度開始前に、文部大臣に届け出なければならない。事業計画および収支予算を変更しようとする場合も同様とする。

### (収支決算)

第 37 条 この法人の収支決算は、理事長が作成し、財産目録、貸借対照表、事業報告書および財産増減事由書ならびに会員の異動状況書とともに、監事の意見をつけ、理事会、評議員会および総会の承認を受けて毎会計年度終了後 2 カ月以内に文部大臣に報告しなければならない。

- 2 この法人の収支決算に、剰余金があるときは、理事会、評議員会および総会の承認を受けて、その一部もしくは全部を基本財産に編入し、または翌年度に繰越すものとする。

### (長期借入金)

第 38 条 この法人が借入金をしようとするときは、その会計年度の収入をもって償還する短

期借入金を除き、理事会および評議員会の議決を経、かつ、文部大臣の承認を受けなければならない。

(新たな義務の負担等)

第 39 条 第34条ただし書および前条の規定に該当する場合ならびに収支予算で定めるものを除くほか、この法人が新たな義務の負担または権利の放棄のうち重要なものを行なおうとするときは、理事会、評議員会および総会の議決を経なければならない。

(会計年度)

第 40 条 この法人の会計年度は、毎年4月1日に始まり、翌年3月31日に終る。

## 第 7 章 定款の変更ならびに解散

(定款の変更)

第 41 条 この定款は、理事会、評議員会および総会においておのおのの4分の3以上の議決を経、かつ、文部大臣の認可を受けなければ変更することができない。

(解 散)

第 42 条 この法人の解散は、理事会、評議員会および総会においておのおのの4分の3以上の議決を経、かつ、文部大臣の許可を受けなければならない。

(残余財産の処分)

第 43 条 この法人の解散に伴う残余財産は、理事会、評議員会および総会においておのおのの4分の3以上の議決を経、かつ、文部大臣の許可を受けて、この法人の目的に類似の目的を有する公益法人に寄附するものとする。

## 第 8 章 補 則

(書類および帳簿の備付け等)

第 44 条 この法人の事務所に、次の書類および帳簿を備えなければならない。ただし、他の法令により、これらに代る書類および帳簿を備えたときは、この限りでない。

一 定 款

二 社員の名簿

三 役員およびその他の職員の名簿および履歴書

四 財産目録

五 資産台帳および負債台帳

六 収入支出に関する帳簿および証拠書類

七 理事会、評議員会および総会の議事に関する書類

八 処務日誌

九 官公署往復書類

十 その他必要な書類および帳簿

2 前項の書類および帳簿は、永久保存としなければならない。ただし、前項第5号の帳簿および書類は10年以上、同項8号から10号の書類および帳簿は、1年以上保存しなければならない。

(細 則)

第 45 条 この定款施行についての細則は、理事会、評議員会および総会の議決を経て別に定

める。

附 則

- 1 第13条の規定にかかわらず、この法人設立当初の理事および監事は次のとおりとする。

理事(理事長)	長谷川敏雄	理事	宍戸仙太郎
理事(副理事長)	藤森速水	理事	渡辺金三郎
理事(副理事長)	市川篤二	理事	石神襄次
理事(副理事長)	西川義正	理事	足立春雄
理事	小林隆	理事	滝一郎
理事	野嶽幸雄	理事	黒田恭一
理事	森山豊	理事	松本清一
理事	沢崎千秋	理事	清水寛一
理事	高嶺浩		
理事	百瀬剛一	監事	石川正臣
理事	林基之	監事	篠田糺
理事	熊本悦明	監事	落合京一郎

- 2 従来日本不妊学会に属した権利義務の一切および会員は、この法人が継承する。

## CONTENTS

Effect of Administration of Prolactin on Pregnancy in Rabbits After Superovulation .....	<i>Y. Ishijima, M. Ito, T. Hirabayashi &amp; Y. Sakuma</i> ..... 1
A Case of True Hermaphroditism in a Dog and its Sex Chromosomal Pattern .....	<i>K. Nomura, T. Imori, I. Shimizu &amp; N. Urahigashi</i> ..... 6
Testicular atrophy following orchitis acuta due to parotitis epidemica .....	<i>M. Shirai, M. Takeuchi &amp; K. Sasaki</i> .....14
Effects of Synthetic Sex Steroids on Hypothalamic FSH Releasing Factor and LH Releasing Factor in Female Rats.....	<i>S. Higashiyama &amp; S. Kizu</i> .....17
Use of Intrauterine Devices in the Treatment of Funktionalsterilities —With Special Reference to the BBT of the Cases— .....	<i>S. Murayama</i> .....27
Clinical studies on the oral contraceptive pills containing Ethynodiol diacetate and Estradiol-3-methyl-ether in various doses.....	<i>K. Mizuno</i> .....35
Sterility of Blind Women .....	<i>C. Arthur Elden, B.S., M.D.</i> .....48
Morphological Studies on the Function of the Human Ovary .....	<i>A. Hiraoka</i> .....51
Effects of Prolactin and Luteinizing Hormone on Synthesis of Progesterone and 20 $\alpha$ - Hydroxypregn-4-en-3-one in the Ovary of Pregnant Rat in Vitro.....	<i>Y. Tanaka</i> .....64
Evaluation of a low-dose progestagen as a contraceptive.....	<i>R. Iizuka, M. Hayashi, Y. Kamouchi &amp; K. Yamanaka</i> .....68

## EFFECT OF ADMINISTRATION OF PROLACTIN ON PREGNANCY IN RABBITS AFTER SUPEROVULATION

Yoshiro ISHIJIMA, Masao ITO, Tadashi HIRABAYASHI

Department of Zootechnical Science, Tokyo University of Agriculture, Setagaya-ku, Tokyo, Japan  
and

Yuzi SAKUMA

College of Agriculture and Veterinary Medicine, Nihon University, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

---

**Summary:** Effect of prolactin on the pregnancy and fetal mortality in superovulated rabbits were examined. Superovulation was induced by the injection of 40 IU/day PMS for 5 days plus 0.1 mg estradiol, and followed 48 hrs. later by the mating and injection of HCG. Control group received superovulation treatment only and the experimental groups received prolactin after superovulation treatment. Prolactin was injected with 20 IU or 40 IU/day on days 1, 2, 3, 4 and 5 of pregnancy and 20 IU/day on days 0, 2, 4, 6 and 8 of pregnancy.

In the superovulated control group, the proportion of females with implanted as determined at laparotomy 11 days post coitum was 77.8%, while the prolactin groups were 77.8 to 80.0%. The number of implantation sites and living embryos (also counted 11 days post coitum), in the superovulated control was 9.1 and 6.1, while the prolactin groups were 13.0 to 20.7 and 12.5 to 14.3. The maximum number of implanted fetus was obtained by injection of 40 IU/day prolactin on days 1, 2, 3, 4 and 5 of pregnancy. A great number of living fetus was observed by 20 IU/day prolactin on days 0, 2, 4, 6 and 8 of pregnancy. In superovulated control, only one out of 7 pregnant females (14.3%) had parturition with four young one, while the prolactin groups, thirteen out of 15 pregnant females (86.7%) had parturition with two to ten young ones.

From the results described above, it is evident that the additional use of prolactin on the rabbit with superovulation treatment increased the number of implanted embryos and percentage of females which became parturient. However, the litter size was lower than the normal levels.

---

### Introduction

A large number of implantation can be induced by superovulation as shown in rabbits (Adams 1960), mice (Fowler and Edwards 1957, Edwards and Fowler 1959, McLaren and Michie 1959a, Sato 1959, 1963) and rats (Sato 1962, Sakuma, Ishijima and Hirano 1965). In the superovulated mice and rats, the proportion of females in which implantation occurred was lower (Edwards and Austin 1959, Sato 1959, 1962, 1963,

Wilson and Edwards 1963, Sakuma, Ishijima and Hirano 1965) and embryonic mortality during pregnancy was abnormally high, so that the number of young born alive was not greater than normal (Fowler and Edwards 1957, Edwards and Fowler 1959, McLaren and Michie 1959a, Edwards and Austin 1959, Sato 1959, 1962, 1963, Wilson and Edwards 1963, Sakuma, Ishijima and Hirano 1965).

When rabbits were superovulated, most embryos were resorbed after implantation

and, in contrast to mice, fewer living fetuses survive than natural mating (Parkes 1942, Adams 1960). Sakuma, et al. (1958) found that most rabbits treated with PMS for superovulation became sterile. Some of the females became parturient, litter size was similar to normal levels. The reason for failure in implantation and embryonic mortality in superovulated females is not known, although this may have been due to inadequate uterine stimulation resulting from a lack or imbalance of hormone necessary for pregnancy.

Ishida and Sakuma (1962) found the reason for the sterility of superovulated rabbits was caused by a deficiency of progesterone from histochemical observation of ovaries with PMS treatment. Further, Sakuma, Ishijima and Ishida (1964) reported that the proportion of females which became parturient increased by additional use of progesterone treatment, although this procedure failed to increase the litter size. This observation did not record the number of embryos implanted, so that the proportion of females implanted was not known. In mice treated with progesterone after superovulation, it was failed to increase the proportion of females with implanted embryos (Fowler and Edwards 1960, Sakuma, Endo, Kojima and Ishijima 1968). It was suggested in those studies that the progesterone applied was unsatisfactory to implantation in superovulated females.

In previous experiments, Sakuma and Endo (1970) reported the effect of prolactin on the pregnancy of superovulated mice. This report suggested that the proportion of females implanted and the number of embryos implanted increased by prolactin treatment. The present study demonstrates the effect on pregnancy and fetal mortality of administering prolactin to rabbits after superovulation.

### Materials and Methods

A total of 28 mature does of Japanese White breed were used in this study. They were caged individually for one month before use and their body weight ranged from 2.5 to 3.3 kg. The induction of superovulation was made by the following methods;

the females were treated with subcutaneous injection of 40 IU PMS once daily for five days and additionally with intramuscular injection of 0.1 mg estradiol benzoate at the last PMS. Then, at 48 hrs. after the last PMS injection, they were mated by the same breed buck. After mating, all females were immediately treated with intravenous injection of 20 KE HCG. This method was the same as previously reported (Ishijima, Ito, Hirabayashi and Sakuma 1968).

After superovulation treatment, the females were either given no further treatment (superovulated control group), or injected with prolactin (prolactin groups). The prolactin was injected subcutaneously of 20 IU or 40 IU/day on days 1, 2, 3, 4 and 5 of pregnancy and 20 IU day on days 0, 2, 4, 6 and 8 of pregnancy. The experimental groups were divided as shown in Table 1.

On 11 days after mating, all females were operated and the number of implantation sites and living embryos were recorded. Ovaries also were observed. Afterward, these females were allowed to go to the full term of pregnancy. And then, litter size and

Table 1. Experimental groups

#### I. Superovulated control group

The does were subcutaneously injected with 40 IU/day PMS for 5 days, added intramuscularly with 0.1 mg estradiol benzoate at the last PMS. At 48 hrs. after PMS injection, they were mated and intravenously injected with 20 KE HCG.

#### II. III and IV Prolactin groups (Superovulation treatment as in I group)

II. 20 IU/day prolactin on days 1, 2, 3, 4 and 5 of pregnancy,

III. 40 IU/day prolactin on days 1, 2, 3, 4 and 5 of pregnancy,

IV. 20 IU/day prolactin on days 0, 2, 4, 6 and 8 of pregnancy.

PMS: Serotropin (Teikoku Zoki Co. Ltd., Tokyo)

HCG: Synahorin (Teikoku Zoki Co. Ltd., Tokyo)

Estradiol: Ovahormon benzoate (Teikoku Zoki Co. Ltd., Tokyo)

Prolactin: Prolactin (Teikoku Zoki Co. Ltd., Tokyo)

Table 2. Effect of prolactin on pregnancy of superovulated rabbit

Group No.	No. of does	No. of females with implanted embryos	(%)	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	No. of living embryos
I	9	7	(77.8)	45.7 (30-69)	9.1 ( 1-16)	6.1 ( 0-13)
II	5	4	(80.0)	44.7 (12-84)	13.0 ( 1-20)	12.5 ( 1-18)
III	9	7	(77.8)	41.9 (30-57)	20.7†(10-30)	13.3 ( 0-24)
IV	5	4	(80.0)	40.3 (36-44)	18.0*(14-27)	14.3*(10-21)

† 1% level, \* 5% level

Significantly different from group I



Fig. 1 Superpregnancy in the rabbit: Uterus of a rabbit of group III as observed at laparotomy 11 days post coitum; there were 30 placental sites, of which 24 contained normal living fetuses, 6 contained degenerate.

offsprings weight were recorded.

### Results

As shown in Table 2, the proportion of females implanted of prolactin groups (group II, III and IV) was similar to superovulated control (group I).

The number of corpora lutea of groups received prolactin was less than superovulated control, although this number was not statistically significant in all groups (Table 2).

The number of implantation sites in prolactin groups (groups II, III and IV) was larger than non-prolactin-treated group (group I), as presented in Table 2. This number of implantation sites, group III and IV was

significant to group I ( $p < 0.05$ ). The maximum number of implanted fetus was 30 in prolactin-treated group (Fig. 1). In all of the prolactin-treated groups, seven out of 15 pregnant females (46.7%) had more than 15 implantations. On the other hand, in the superovulated control group, all 7 pregnant females had not more than 15 implantations. Table 2 gives the number of living embryos of prolactin groups was also larger than superovulated control group. A high significance was observed in group IV.

Comparison of the number of ova shed with the number of embryos implanted showed that a great number of embryos failed to implant (Table 3).

In groups I, III and IV, the embryos mortality after implantation was higher than group II (also Table 3).

Table 4 shows, in superovulated control group, only one out of 7 pregnant females (14.3%) had parturition with four young one. On the other hand, the proportion of females which became parturition, in groups treated with prolactin (groups II, III and IV) was 100, 85.7 and 75.0%, and the litter size was

Table 3. Effect of prolactin on pre- and post-implantation mortality of superovulated rabbits

Group No.	Mean no. of corpora lutea	Mean no. of implantation sites	% that implanted	Mean no. of living embryos	% of living
I	45.7	9.1	19.9	6.1	67.2
II	44.7	13.0	29.1	12.5	96.2
III	41.9	20.7	49.4	13.3	64.1
IV	40.3	18.0	44.7	14.3	79.2

Table 4. Effect to prolactin on the full term of pregnancy and offspring of superovulated rabbits

Group No.	No. of pregnant females	No. of females which became parturition	(%)	Litter size	Weight of offspring	Length of gestation
I	7	1	(14.3)	4	71.2 (55-85)	33.0
II	4	4	(100.0)	4.3 (1-10)	51.3 (26-62)	33.0 (32-34)
III	7	6	(85.7)	4.7 (2-10)	56.4 (25-85)	32.0 (30-34)
IV	4	3	(75.0)	3.3 (2-6)	66.0 (58-74)	34.0 (33-36)

4.3, 4.7 and 3.3, respectively. In prolactin groups, the proportion of females han parturition was significant to control group. The litter size was similar in all groups. This litter size was lower than the normal level.

The offspring weight in groups I, II, III and IV averaged 71.2, 51.3, 56.4 and 66.0 g, and the length of gestation period averaged 33.0, 33.0, 32.0 and 34.0 days, respectively (Table 4). These results were not significant in all groups. However, it is found that the gestation period of superovulated rabbits was longer than the normal levels after natural mating.

### Discussion

The result of this study indicates that, through the application of prolactin, most of embryos can be implanted in superovulated rabbits. Also the number of females which became parturition was larger by prolactin treatment than non-prolactin-treated females. However, embryonic mortality during pregnancy was abnormally high, so that the number of young born alive was lower. Eleven days after mating, the proportion of females with embryos implanted was similar to prolactin treated and nonprolactin treated rabbits. This rate of pregnancy was not lower than the result of superovulated mice (Sato 1959, 1963, Wilson and Edwards 1963) and rats (Edwards and Austin 1959, Sato 1962, Sakuma, Ishijima and Hirano 1965).

Sakuma, et al. (1958) reported on the observation of the full term of pregnancy that most rabbits treated with PMS became sterile. Our results suggested that the sterility was not due to failure in implantation.

In this experiment, the number of im-

plantation sites of females received prolactin after superovulation was smaller than that by Adams (1960), although the number of living embryos was larger than that shown by Adams (1960). This fact suggests that the prolactin applied was effective in implanting survival embryos. Our results will indicate that the prolactin facilitated either the activation of luteal function or endometrium necessary for implantation. Similar results were obtained by Sakuma and Endo (1970) in adult mice that received treatment of prolactin after superovulation. Edwards, Wilson and Fowler (1963) reported that the prolactin failed to increase the proportion of mice with implanted embryos.

Generally, it is conceivable that the failure of implantation and embryonic mortality in superovulated females were due to deficiency or imbalance of hormone necessary for pregnancy. Ishida and Sakuma (1962) indicated that the reason for sterility in superovulated rabbits was a deficiency of progesterone. However, the infertility of superovulated females is not alleviated by injecting progesterone (Fowler and Edwards 1960, Sakuma, Ishijima and Ishida 1964, Sakuma, Endo, Kojima and Ishijima 1968).

In previous experiments, it was observed that the ovaries received superovulation treatment showed some abnormality, e.g. that of formation of many blood follicles, atretic follicles and atretic corpora lutea. This observation suggested that the failure of superpregnancy might be due to inadequate uterine stimulation resulting from a lack or imbalance of pituitary or luteal hormones (Ishida and Sakuma 1962, Ishijima, et al. 1968, Ishijima and Ishida 1970).

In this experiment, the litter size was lower than the normal levels. Similar result was

obtained by Sakuma, Ishijima and Ishida (1964). The litter size of superovulated females were similar to or lower than natural mating as shown in mice (Fowler and Edwards 1957, McLaren and Michie 1959a, Sato 1959, 1963, Wilson and Edwards 1963) and rats (Edwards and Austin 1959, Sato 1962, Sakuma, Ishijima and Hirano 1965). This fact is due to death of fetuses during pregnancy. Several factors are known to causes of fetal mortality: overcrowding in the uterus (Edwards and Fowler 1959, McLaren and Michie 1959a), imbalance of hormones necessary for maintaining pregnancy (Fowler and Edwards 1957, Ishida and Sakuma 1962) and nutritional deficiency in the maternal environment (McLaren and Michie 1959b).

#### References

- 1) Adams, C. E.: J. Reprod. Fert., 1, 36-44. (1960)
- 2) Edwards, R. G. and Fowler, R. E.: J. Exp. Zool., 141, 299-322. (1959)
- 3) Edwards, R. G. and Austin, C. R.: J. Endocrin., 18, vii-viii. (1959)
- 4) Edwards, R. G., Wilson, E. D. and Fowler, R. E.: J. Endocrin., 26, 389-399. (1963)
- 5) Fowler, R. E. and Edwards, R. G.: J. Endocrin., 15, 374-384. (1957)
- 6) Fowler, R. E. and Edwards, R. G.: J. Endocrin., 20, 1-8. (1960)
- 7) Hafez, E. S. E.: J. Exp. Zool., 156, 269-288. (1964)
- 8) Ishida, K. and Sakuma, Y.: Jap. J. Fert. & Ster. & Ster., 7, 151-158. (1962)
- 9) Ishijima, Y. and Ishida, K.: Jap. J. Fert. & Ster., In press. (1970)
- 10) Ishijima, Y., Ito, M., Hirabayashi, T. and Sakuma, Y.: Jap. J. Animal Reprod., 14, 43-46. (1968)
- 11) McLaren, A. and Michie, D.: J. Exp. Biol., 36, 281-300. (1959a)
- 12) McLaren, A. and Michie, D.: J. Exp. Biol., 36, 301-314. (1959b)
- 13) Parkes, A. S.: J. Endocrin., 3, 268-279. (1942)
- 14) Sakuma, Y. and Endo, T.: Jap. J. Fert. & Ster., 15, 1-6. (1970)
- 15) Sakuma, Y., Ishijima, Y. and Ishida, K.: Jap. J. Fert. & Ster., 9, 5-7. (1964)
- 16) Sakuma, Y., Ishijima, Y. and Hirano, K.: Bull. Coll. Arg. and Vet. Med. Nihon Univ., 20, 59-63. (1965)
- 17) Sakuma, Y., Ando, S., Sugawara, S. and

- Aizawa, G.: Jap. J. Zotech. Sci., 29, Suppl. 2, 3. (1958)
- 18) Sakuma, Y., Endo, T., Kojima, S. and Ishijima, Y.: Bull. Coll. Agr. and Vet. Med., Nihon Univ., 26, 9-14. (1968)
- 19) Sato, A.: Jap. Jour. Genet., 34, 226-232. (1959)
- 20) Sato, A.: Jap. Jour. Genet., 37, 253-259. (1962)
- 21) Sato, A.: Embryologia, 7, 285-294 (1963)
- 22) Wilson, E. D. and Edwards, R. G.: J. Reprod. Fert., 5, 179-186. (1963)

#### 過排卵処置家兔の妊娠に及ぼす プロラクチン注射の影響

石島芳郎・伊藤雅夫・平林 忠  
東京農業大学畜産学科

佐久間勇次

日本大学農獣医学部

過排卵処置した家兔の着床および妊娠維持におよぼすプロラクチン注射の影響を知るため以下の実験を行なった。実験には体重 3 kg 前後の日本白色種成雌兔を使用した。過排卵処置は日量 40 IU の PMS を 5 日間、計 200 IU 皮下注射し、PMS 処置最終日に 0.1 mg の estradiol 筋肉注射を併用する方法を採用し、PMS 終了後 48 時間に交配し直後に HCG を静脈注射した。プロラクチンは交配の翌日より 20~40 IU を 5 日間 (妊娠 1, 2, 3, 4, 5 日)、計 100~200 IU または交配当日より 1 日おきに 20 IU を 5 回 (妊娠 0, 2, 4, 6, 8 日)、計 100 IU 皮下注射した。いずれのグループも交配後 11 日目に開腹により着床数を記録し、縫合後分娩にいたらせた。

その結果、過排卵処置のみの区は 9 例中 7 例 (77.8%) が妊娠し、交配後 11 日目の着床数は 9.1、うち生存胎児 6.1 (生存率 67.2%) であつたが、分娩にいたつたのは 7 例中 1 例 (14.3%) で、4 匹の産子を得たにすぎなかつた。プロラクチン投与区は、全体で 19 例中 13 例 (78.9%) が妊娠し、着床数 17.9、そのうち生存胎児 13.3 (生存率 74.3%) で、15 例中 13 例 (86.7%) が分娩にいたり、平均 4.2 匹の産子数を得た。プロラクチン投与区内では妊娠 1, 2, 3, 4, 5 日に計 200 IU あるいは妊娠 0, 2, 4, 6, 8 日に計 100 IU の投与を行なつたグループが着床数、生存胎児においていくぶん優つていた。プロラクチン投与区で最も多い着床数は 30 (うち生存胎児 24) で、過剰妊娠と考えられる個体が 15 例中 7 例 (46.7%) にみられたが、過排卵処置のみの区は 1 例もみられなかつた。なお、妊娠日数は平均 32.0~34.0 といずれのグループも、正常の妊娠日数より長くなつていた。

## 犬真性半陰陽の一例とその Sex Chromatin Test.

### A Case of True Hermaphroditism in a Dog and its Sex Chromosomal Pattern

大阪府立大学農学部

野村 紘一 蘭守 龍雄

Koichi NOMURA Tatsuo IMORI

Faculty of Agriculture, University of Osaka Prefecture

大阪市開業獣医師

清水 一郎 浦東 信夫

Ichiro SHIMIZU Nobuo URAHIGASHI

Veterinary Practitioners in Osaka City

犬の真性半陰陽は比較的珍しい部類に属するが、最近、同腹子の両親から生まれた2年5カ月のパグ種犬真性半陰陽に遭遇した。本犬の外貌は雌型で、雌性発情兆候をも示した。また外性器系も雌型であつたが、陰核は長さ6cm 直径0.7cm に肥大し、その中に發育不全の陰莖骨を有しあたかも雄犬陰莖を思わせた。内部生殖器の外観は雌型でよく發達した左右子宮角が存在し、この子宮の組織所見は發情前期像と酷似していた。また左右両側性腺はともに卵精巢であつたが、左は卵巢部分が、右は精巢部分がそれぞれ圧倒的優位であつた。左性腺は正常位置にあつたが、右性腺には精巢上体と精巢導体が付着しており、これによつて膀胱近くに牽引されていた。本例は分類上真性両側性半陰陽に属するが、前記の諸所見を考慮に入れると、むしろ真性側半陰陽とみなすべきと考える。なお本犬の口腔粘膜上皮による Sex Chromatin Test の結果は雌型を示した。

われわれは最近、犬真性半陰陽の一例に遭遇し、その生殖器を検索する機会を得た。これについて口腔粘膜上皮による Sex Chromatin Test も併せ行つたので報告する。犬真性半陰陽は Lee ら(1952)<sup>14)</sup>、Lawrence ら(1952)<sup>13)</sup>、Walker(1961)<sup>26)</sup>、King ら(1964)<sup>9)</sup>、Vanderverde(1965)<sup>25)</sup>および Murti ら(1966)<sup>20)</sup>によつて報告されているが、わが国における報告例はきわめて少ない。

#### 症 例

パグ種 名号「チー」

#### 臨床的事項

初診：昭和42年10月22日(生後1年3カ月)。体重 5.5 kg。外陰部に赤色突起物があり、坐つたときシートに薄赤い跡が付くとの訴えで来院した。元気、食欲、排尿等

に異常は認められず、外貌ならびに外性器は雌型で陰唇もよく發達している。また、外尿道口は腔前庭に開口し、正常位置にある。突起物は陰核部に位置しており長さ6cm 直径0.7cm である(写真1)。把握すると骨様物に触れるのでX線撮影を行つたところ發育不全の陰莖骨陰影像を得た(写真2)。陰唇を反転すると突起物基部に亀頭球様構造物が露出する(写真3)。そこで「半陰陽」と診断し、全身麻酔下にこれの切除手術を行つた(写真4)。

再診：約1年後の昭和43年10月28日(2年5カ月令)に至つて、「2～3日前から血様・膿性のおりものが持続し、日増しに多くなる」との訴えで上診した。また畜主は「手術後一年の間に2度の発情を見たが、出血は少量で色は薄く、いずれも3日間経続した。しかし外陰部

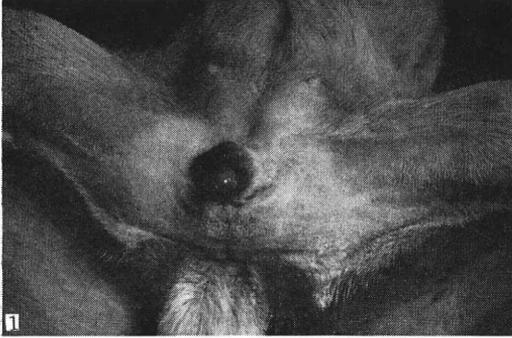


写真1 よく発達した陰唇に囲まれている陰茎様の突起物の突起物

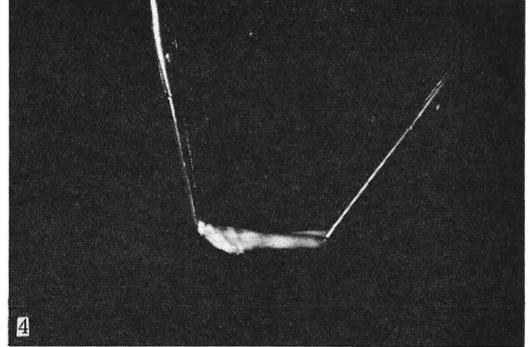


写真4 切除した突起物

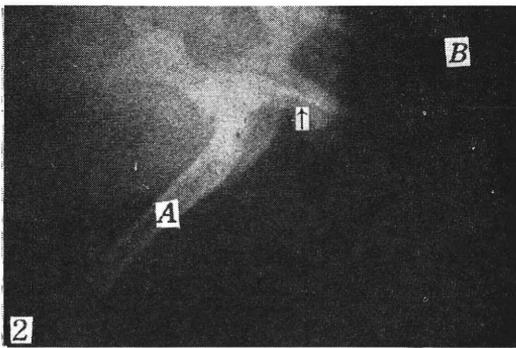


写真2 発育不全の Os Penis (↑印) のレントゲン像. A: 大腿骨, B: 尾椎

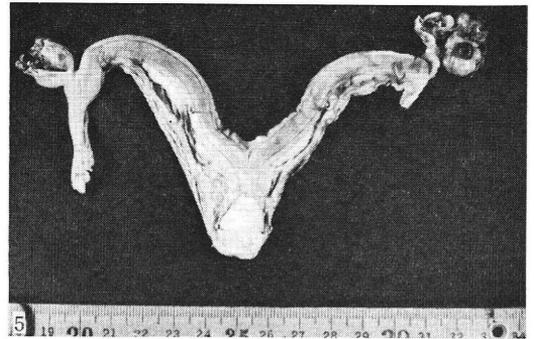


写真5 摘出した内生殖器 (図1参照)

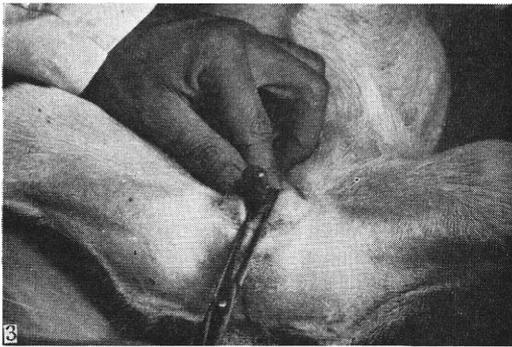
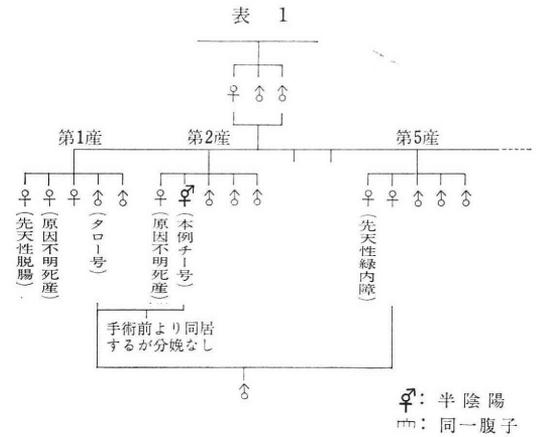


写真3 陰唇を圧排して突起物を露出させたところ

の腫張は軽度であった。この発情と思われる時期に同居雄犬(タロ)があとを追い回したが、いずれの場合も交尾を許容しなかつた」という。体温39.1°C、元気、食欲ともに普通。一般諸検査を行い試験的開腹に踏み切つた。その結果内生殖器に奇形を認めた。処置として、これらの腹腔内位置に留意しながら、性腺、子宮および膈の一部を一括摘出した(写真5)。その後、本犬はなんら障害なく健康に過している。

血縁関係：両親は同腹の雌雄同志で、本犬はその子に



あたる事が判明した(表1)。

### 検索方法

摘出材料を詳細に観察記録したのち、ホルマリンで固定し、各部の組織標本を作成した。主として H-E 染色を施したが、必要に応じて、アザン、ファンギーソン、PAS 染色等も併せ行つた。Sex Chromatin Test には口腔粘膜塗抹標本を作成して用いた。すなわち口腔内をガーゼでよく清拭したのち、鋭匙で軽く粘膜面を搔爬し

て、これを清拭スライドガラス上に伸展し、次の3法<sup>19)</sup>に従って処理した。

- a. Acetic Violet 法 (以下 A-V 法と略記)
- b. MOORE の法
- c. Feulgen 反応法

鏡検は1000~1500倍の油浸下で行った。対照として、健康と思われる雑種雄犬10頭、同雌犬15頭につき Sex Chromatin Test を同様にいき、比較検討した。Sex Chromatin 出現率の算定は次のように行った。すなわち、核欠損、核濃縮、核融解を起していない核構造の明瞭な上皮細胞 100個を選択し、その内で核膜内側に接して(写真6)のような凸レンズ型、半円形、楕円形の性染色質<sup>20)</sup>の存在するものを Sex Chromatin 陽性と判定し、その算定個数をもって性染色質出現率とした。



6

写真6 本犬口腔粘膜上皮細胞の核内側に認められた凸レンズ型の性染色質 (↗印)  
A-V 法 1000 倍

## 成 績

### 1. 生殖器系の腹腔内位置

左性腺は正常雌犬と同様に左腎後縁に位置し、卵巢間膜によつて保持されているが、右性腺は明らかに異状で、索状組織で牽引されて膀胱付近に存在している。またこの索状組織は鼠蹊部に至っている。したがつて、右性腺は左より後方に位置し、それに伴つて右子宮角尖端は後方へ反転している(図1参照)。

### 2. 内生殖器肉眼所見

左性腺：重さ1.16gr、大きさ1.98×1.39×1.04cm。卵胞類似物3コがあり、内腔に帯黄赤色透明な液を充滿し、包膜面より隆起している。それぞれ0.58×0.52、0.62×0.59、0.48×0.38cmである(内腔に血塊を入れ、壁の一部分が0.34cmに肥厚するものも存在した)。また黄体類似物(後刻、組織検査で精巢組織と判定する)1コが存在し大きさ0.91×0.69cmである。

右性腺：左より小さく、重さ0.34gr、大きさ1.43×0.85×0.64cm。卵胞または黄体類似物は認められない

が、性腺基底部に扁平硬固で卵円形の組織(1.48×0.64×0.46cmで後に精巢上体と判定)が付着している。この部分より索状組織は明瞭な境界なく後方に走り、右鼠蹊部に達する。索状組織(後に精巢導管と判定)は巾0.61cm長さ3.60cmで、弾力性に富む強靱な膜で被覆されている。

子宮：壁は肥厚してあつぽつたく数条の縦皺襞が形成され、切開すると筋層の肥厚と内膜に多数の点状出血ならびに小斑状の出血が認められる。分岐部までの子宮角長は左7.28、右7.29cm、巾はそれぞれ0.65、0.74cmである。子宮広間膜もよく発達し、太い子宮動脈が縦走する。また子宮外膜にも血管が豊富に分布する。

腔：巾1.39cmに肥大し、切開すると粘膜は小亀甲状を成して内腔に隆起しその表面は乾燥していて発情時の角化増殖を思わせる。

### 3. 組織所見

左性腺：胚芽上皮は欠如し強靱な白膜で被覆されている。卵巢部分は皮質にあつて性腺の大部分を占める。髄質には精巢部分と、疎性結合織や血管に富み瀰漫性出血が著明な間質部分とが存在する。卵巢部分には3コの囊腫状卵胞と5コの黄体が存在するが、原始卵胞、發育卵胞、胞状卵胞および閉鎖卵胞は認められない。囊腫化卵胞には卵および顆粒膜が存在せず、薄い莢膜で包まれる内腔に好酸性漿液と少量の赤血球が存在する。黄体はすべて初期黄体様で内腔に多量の赤血球を有し、赤血球は周囲の新生黄体組織中へ瀰漫性に浸潤する。黄体細胞は大きく明るく、その中心には構造の明瞭な核が存在する。また卵巢部間質は上記卵胞ならびに黄体に圧迫され狭い部分を占めるが、その線維性組織中に限界不明瞭なルテイン色素沈着部が認められる。精巢部は發育不全精細管群より成り小葉構造は明瞭。精細管はよく発達した基底膜と、これに沿つて一列に配列するセルトリ細胞とにより構成され、精細胞群は全く欠如する。小葉間間質に瀰漫性出血が見られるが、全般に結合織がよく発達し各精細管を明瞭に区分する。精細管の周囲間質組織にLeydig細胞の増殖を認める。これらの間質は明瞭な境がなく、卵巢部間質組織とともに髄質を形成する。

右性腺：性腺の大部分を占める精巢部と数個の原始卵胞および2コの退縮黄体を有する卵巢部より成る。髄質はよく発達する結合織と、血管に富む小部分から成るが、左性腺のような瀰漫性出血は認められない。右性腺は卵巢部胚芽上皮を除いて強靱な結合織性白膜で包囲されている。卵巢部には数個の原始卵胞を認めるが、發育卵胞、胞状卵胞ならびに閉鎖卵胞は見られない。ここに2コの黄体が存在するが、いずれも退縮中のもので形は小さい。黄体細胞には、大きな空胞を有し核が基底

に圧排され脂肪化したものも散見せられる。しかし大部分は細胞質が緻密で小さく、核は濃縮傾向にある。これらの黄体には明らかな内・外両莖膜層は認められない。したがって黄体細胞間結合織は増殖するが、明瞭な境界なく間質へ移行する。精巣部の萎縮は著明で左と同様の所見を呈する。また間質に Leydig 細胞の増殖があるのも左と同様である。

精巣上部：右性腺基底に存し強靱な結合織性の膜で被覆されている。精巣上体管の基底膜ならびに周囲結合織はよく発達しているが、上皮は単層扁平上皮に変わっており内腔には精子や分泌物を入れていない。

精巣導体：精巣上部に附着し鼠蹊部に至る強靱な索状組織で、表面は結合織に富む厚い膜で被覆されている。内部に多数の筋線維束があり、その間に疎性結合織が血管、神経組織を伴って侵入する。精管に存在するような管状構造は認められない。生後 3 日の雄犬精巣導体組織と比較検討してみたところ、同一に属する組織所見であつた。

子宮：粘膜上皮は単層立方形の規則正しい配列を示し、細胞質の割にはクロマチンに富む大きな核を有する。また明瞭に陰窩を形成する。子宮腺は増殖しているが、分化は比較的単純で円形を示す。子宮腺上皮は丈が高く大きい、核分裂像ならびに腺分泌物は認められない。基底腺の発達も良好で分化は上層よりも複雑である。間質は比較的少なく、結合織が豊富で血管もよく発達し粘膜直下に大小さまざまな出血巣が散在する。また鉄貪食細胞、好中球、組織球の浸潤が軽度に見られるが、強い炎症像は認められない。筋層は内外両層ともに発達良好である。また血管層も正常健康犬のもの比べて著変はないが、軽度の血管増殖と充鬱血が見られる。概して子宮は正常犬発情前期像に酷似している。

膈：重層扁平上皮の増殖角化が著明で健常時の発情前期の末期、乃至発情初期の像を思わせる。固有層、筋層等に著変は認められない。以上の肉眼および組織所見

から本例の生殖器官系を図解すると模式図 (1) のようになる。

4. Sex Chromatin Test の成績

成績は(表2)に示すとおりである。A-V 法, MOORE の法, Feulgen 反応法のいずれにおいても正常対照犬の雌雄の間には性染色質出現率に明らかな有意差が存在しているが、本例の結果は A-V 法, MOORE の法, Feulgen 反応法のそれぞれについて 23%, 28%, 19% であり、いずれの方法によつても本例は雌型を示していると言える。

表 2 SEX CHROMATIN 出現率 (%)

	MALE	FEMALE	本 例
A-V 法	0~1	11~39	23
Moore の法	0~1	8~16	28
Feulgen 反応	0~1	13~47	19

文献的考察ならびに考按

1. 臨床的事項に関して

一般に犬真性半陰陽外性器系は本例のように雌型を呈するケースが多いようである。Lee ら(1952)<sup>14)</sup>, Lawrence(1952)<sup>13)</sup>, Walker(1961)<sup>26)</sup>, King(1962)<sup>9)</sup>, Vandevelde(1965)<sup>25)</sup>, Murti(1966)<sup>20)</sup>らによつて報告されている症例も雌型で、肥大した Clitoris (Phallus) を有する。また本例と同様に Lawrence と Walker は肥大した Clitoris 中に陰茎骨を認めている。Axelson ら(1966)<sup>2)</sup>は外性器系が雄型を呈す一例を、また Ludins(1942)<sup>15)</sup>は雌雄両性の均整のとれた一例を報告している。本例は出血を伴う自然発情を 2 回示したことが畜主によつて認められているが、多くの研究者が「真性半陰陽の場合は卵巣部分、精巣部分ともに不活性なことが多い。」と述べていることと考え合わせると、むしろ奇異の感を抱かせる。しかし Lawrence らも 20カ月の Cocker Spaniel 犬の真性半陰陽について「出血は認められなかったが、発情があつて雄犬がしつこく付き纏つた」と報告している。

本例の両親は英国産で、由緒正しい血統を誇る Pug 種のある特殊な系統に属する。したがって本例を含めて、その家系では血統保存の理由からやむなく近親交配が行われている。筆者らの調べ得た範囲内でも本例以外に原因不明の死産(雌 2 頭), 先天性脱腸(雌 1 頭), 高度の先天性緑内障(雌 1 頭)——いずれも詳細不明——が存在する。元来この家系では雌が育ち難いと言われる。これは高度の近親交配に起因すると考えられるが、いずれも雌に多発の傾向から推して母系性遺伝が疑われる。今後、さらに詳細に検討したい。

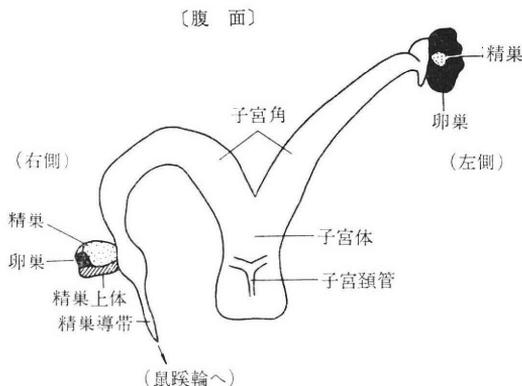


図 1

2. 組織所見について

真性半陰陽の性腺は一般的に未分化、發育不全、変性、萎縮等に陥っている例が多いとされている。しかし Lee らの症例(左性腺は卵巢, 右性腺は精巣)では、左性腺に3コの發育卵胞, 4コの原始卵胞および5コの成熟黄体を認めたと報告している。Murti らも左右とも卵精巣を持つ Beagle 犬に活性な卵巢組織の存在を報じているが、本例のような囊腫状卵胞, 初期黄体ならびに間質組織の強い出血所見を報告した例は他に見当たらない。Lee らはまた子宮に関して、腺の増殖と粘膜上皮下の出血ならびに腔の角化増殖を報告しているが、この点も本例と類似して興味深い。

一方、本例の精巣部分は前述のように萎縮精細管で構成されているが、本所見は他の研究者のものともほぼ一致する。また Leydig 細胞増殖に関しては Weed ら、King らも同様の所見を報告している。とくに King はこれと性器系発生異常について言及し、「卵精巣の精巣部間質に増殖する Leydig 細胞はアンドロゲンを豊富に分泌する。その量は Wolffian duct を發育させるためには十分であるが、Müllerian duct の發育を阻止するには不十分であり、結果的には両性が併合した形となるのではないかと推論している。本例では精巣導体が証明されたが、これを記載した例はほかに見られない。精管、卵管の存在については Lee ら、King ら、Vandevelde, Axelson らが報告しているが本例では精査したがその存在は認められなかった。

3. 生殖器系の腹腔内位置について

左性腺は正常に位置し、右性腺は精巣上体とともに索状組織により鼠蹊輪付近に牽引され、右子宮角尖端はそのために後方への反転を余儀無くされている。これは精巣下降の正常過程を一見思わせる。同様の所見は先に引用した Lee らによつても報告されている。また Vandevelde は 4.5 才雑種犬の真性半陰陽(左は卵精巣, 右は精巣)で、右性腺が精巣上体および精管とともに鼠蹊輪に牽引されている例を示した。Weed ら<sup>27)</sup>は人で鼠蹊ヘルニアを併発する真性半陰陽(左卵巢, 右卵精巣)を検索し、ヘルニア内容が精巣上体と精管を付着した卵精巣であつたとする報告を出している。

4. 半陰陽分類上の位置について

一般に、半陰陽は程度差や移行形により多種多様な形が報告されていてその分類法も定かでないが、獣医学領域では Phillips, J. M., et al. (1939)<sup>21)</sup>が紹介している分類法が簡明で汎用されている(表3)。本分類法に準ずれば、本例は左右両性腺がともに卵精巣であるところの真性両側性半陰陽である。しかし肉眼ならびに組織所見からも明瞭なように左性腺は卵巢部分が、右性腺は

表 3 半陰陽 Hermaphroditism

		Gonado
真性半陰陽 True-H.	両側性半陰陽 Bilateral H.	Ovotestis · Ovotestis
	一側性半陰陽 Unilateral H.	Ovotestis · Ovary or Testis
	側半陰陽 Lateral H.	Ovary · Testis
仮性半陰陽 Pseudo-H.	雄性仮性半陰陽 Male Pseudo-H.	Testis · Testis
	雌性仮性半陰陽 Female Pseudo-H.	Ovary · Ovary

PHILLIPS, J. M., et al. (1939)<sup>21)</sup>による

精巣部分がそれぞれ圧倒的優位である。さらに右性腺には精巣上体ならびに精巣導体が付着し、これにより性腺と子宮角尖端が鼠蹊輪の方向へ、あたかも精巣下降を思わせるような方向に誘導された状態等から考慮すると、真性両側性半陰陽中でもむしろ側半陰陽に近いものと思われる。

5. Sex Chromatin Test について

本例は雌型外性器系を有する真性両側性半陰陽であることが、性腺の組織学的所見から明白となつたが、それでは遺伝的性別はどうなのかと言う疑問が浮ぶ。そこで、われわれは人でよく行われている簡便な Sex Chromatin Test を犬に応用した。その結果は成績の項で述べたように明らかな「雌型」を示した。このことは外陰部ならびに内生殖器系の表現型が雌型であることとも一致している。犬真性半陰陽につき Sex Check を行つた報告は少ない。わずかに King らが白血球につき行つた雌型の報告例が見られる程度である。一方、仮性半陰陽については Schultz (1962)<sup>22)</sup>が雄性仮性半陰陽の Collie 犬の口腔粘膜上皮を検査し Sex Chromatin 陰性を、また Mcfeely ら (1965)<sup>17)</sup>は雌性仮性半陰陽の Cocker Spaniel 犬の末梢血白血球について Sex Chromatin 陽性すなわち雌型を、また Edols ら (1968)<sup>6)</sup>は雄性仮性半陰陽の Cocker Spaniel 犬について口腔粘膜と白血球の両方の検査により Sex Chromatin 陽性で、性腺と遺伝的性別との不一致の症例を報告している。このような性腺の組織学的所見と Sex Check の結果が一致しない半陰陽も研究が進むにつれて明らかにされてきた。この不一致の原因は性染色体に Mosaicism が存在するためだと考えられている。したがつて本例についても性染色体構成の検討が必要である。今後、機会を得て行いたいと考えている。

総括

同腹子の雌雄を両親とする 2 年 5 カ月令のバグ種犬の

真性半陰陽生殖器について肉眼的ならびに組織学的に検討を加え、併せて口腔粘膜上皮による Sex Chromatin Test を試み概ね次のような結果を得た。

1. 外性器系は雌型で肥大した陰核を有し、その中に發育不全の Os penis を認めた。

2. 内生殖器は左右性腺ともに卵精巢で、右性腺に精巢上体、精巢導体が付着していた。また子宮ならびに膈もよく発達していた。

3. 本例は分類上、在右性腺が卵精巢である真性両側性半陰陽に属するが、左性腺は卵巢部分が、右性腺は精巢部分がそれぞれ圧倒的の優位を占めているので、真性側半陰陽と呼ぶ方が妥当であろう。

4. 口腔粘膜上皮による Sex Chromatin Test の結果は雌型を示した。

5. 本犬の家系には真性半陰陽、先天性脱腸、先天性緑内障の高度な奇型や原因不明の死産例が認められた。これらの発生は強い近親交配の結果によるものと想像される。

(本論文の要旨は第 52 回日本不妊学会関西支部会で発表した。)

#### 参 考 文 献

- 1) 赤須文男ら：「卵巢」, 205 頁, 協同医書出版社, 昭和 38 年。
- 2) Axelson, R. D., et al. : *Canad. vet. J.* 7, 180, 1966.
- 3) Bender, M. A., et al. : *Exp. Cell Res.* 27, 221, 1962.
- 4) Brodey, R. S., et al. : *J. Amer. vet. med. Ass.* 125, 369, 1954.
- 5) Curtis, E. M., et al. : *J. Amer. vet. med. Ass.* 144, 395, 1964.
- 6) Edols, J. H., et al. : *Aust. vet. J.* 44, 287, 1968.
- 7) Fratta, I. D. : *N. Amer. vet.* 35, 35, 1954.
- 8) Graham, M. A., et al. : *Anat. Rec.* 112, 709, 1952.
- 9) King, N. W., et al. : *J. Amer. vet. med. Ass.* 145, 997, 1964.
- 10) 駒瀬元治：臨床科学, 5, 510, 1969.
- 11) 小坂順治：日本不妊会誌, 15, 80, 1970.
- 12) 楠隆光ら：日本不妊会誌, 12, 269, 1967.
- 13) Lawrence, J., et al. : *J. Amer. vet. med.*

*Ass.* 121, 171, 1952.

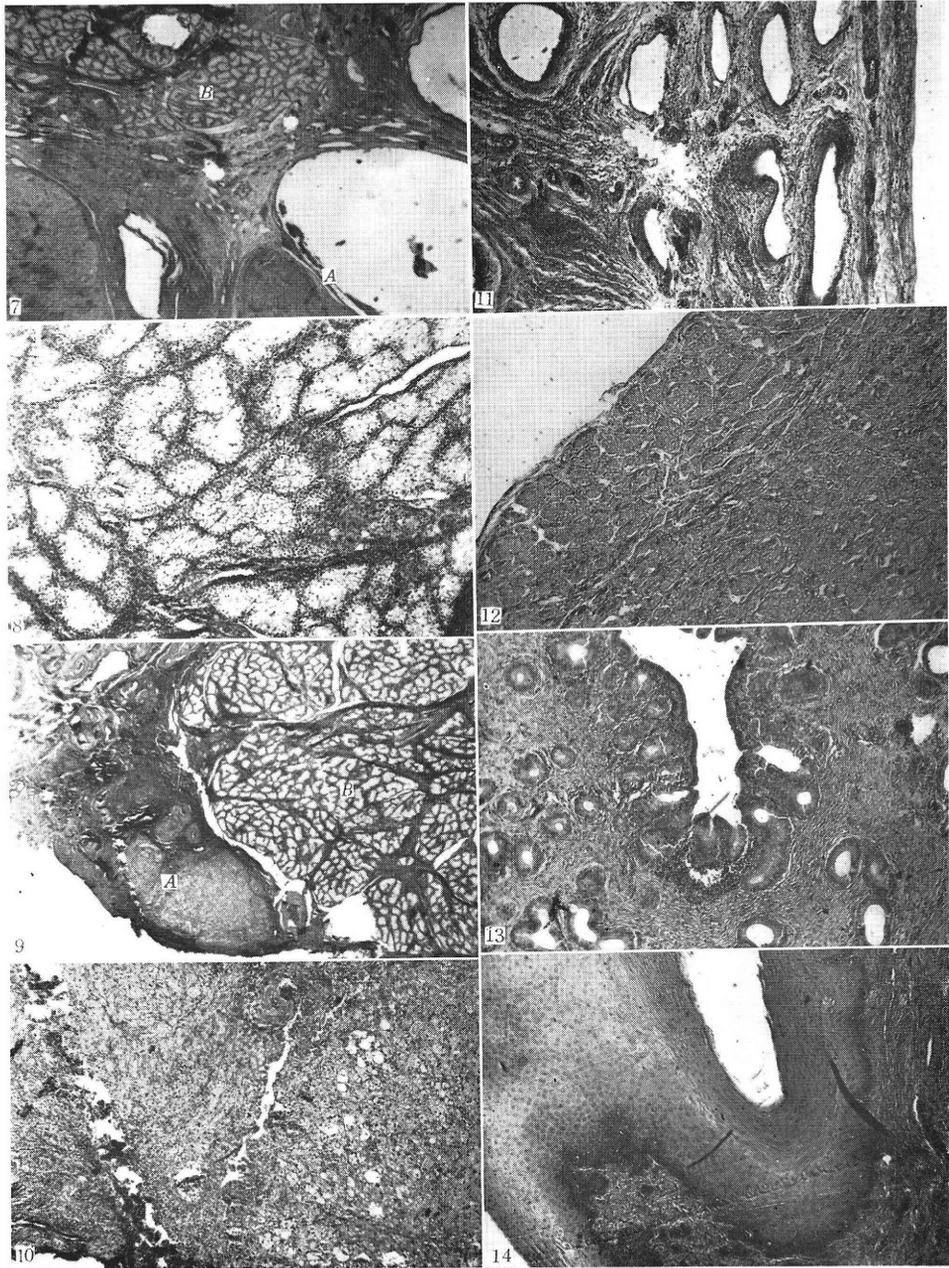
- 14) Lee, D. G., et al. : *Univ. Pennsylvania Bull.* 128, 142, 1952.
- 15) Ludins, G. H. : *J. Amer. vet. med. Ass.* 101, 131, 1942.
- 16) 松永武三ら：日本不妊会誌, 10, 91, 1965.
- 17) Mcfeely, R. A., et al. : *Vet. Rec.* 77, 696, 1965.
- 18) 三谷茂ら：日本不妊会誌, 6, 201, 1961.
- 19) Moor, K. L. : "The Sex Chromatin" W. B. Saunders Co. 1966.
- 20) Murti, G. S., et al. : *J. Amer. vet. med. Ass.* 149, 1183, 1966.
- 21) Phillips, J. M., et al. : *J. Amer. vet. med. Ass.* 95, 663, 1939.
- 22) Schultz, M. G. : *J. Amer. vet. med. Ass.* 140, 241, 1962.
- 23) 清水圭三ら：日本不妊会誌, 6, 116, 1961.
- 24) 鈴木雅洲：「排卵」, 100 頁, 医学の世界社, 昭和 44 年。
- 25) Vandevelde, J., et al. : *Canad. vet. J.* 6, 241, 1965.
- 26) Walker, R. G. : *Vet. Rec.* 73, 670, 1961.
- 27) Weed, J. C., et al. : *J. clin. Endocr.* 7, 741, 1947.
- 28) Zimmerman, K. : *Vet. Med.* 38, 435, 1943.

#### A Case of True Hermaphroditism in a Dog and its Sex Chromosomal Pattern

Koichi Nomura,\* Tatsuo Imori\*,  
Ichiro Shimizu\*\* and  
Nobuo Urahigashi\*\*

(\*Faculty of Agriculture, University of Osaka  
Prefecture and \*\*Veterinary Practitioners  
in Osaka City)

Bilateral True-Hermaphroditism was diagnosed in a 29-month old Pug dog, whose parents were in a littermate. The dog had a vagina, phallus, os penis and bicornuate uterus. Histologically, bilateral ovotestes, epididymis and gubernaculum testis were also identified. The dog was genetically a female as determined by the sex chromosomal pattern of its buccal smears.



## 写 真 説 明

- 写真 7: 左性腺 H-E 染色 7×1.2  
皮質の大部分を占める卵巣組織 (A) と髄質に存在する未熟な精巣組織 (B)
- 写真 8: 左性腺精巣組織 (B) の拡大 H-E 染色 7×10  
小葉構造が明瞭で間質には瀰漫性出血と間細胞の増殖が見られる。精細管基底膜に沿って一層のセルトリ細胞が存在するが精細胞群は全く認められない。
- 写真 9: 右性腺 H-E 染色 7×1.2  
大部分を占める精巣組織 (B) とわずかな卵巣組織 (A) からなる。
- 写真10: 右性腺卵巣組織 (A) の拡大 H-E 染色 7×10  
黄体組織の空胞化が著明である。
- 写真11: 右精巣上体 H-E 染色 7×10  
上皮は扁平で、内腔は空虚である。
- 写真12: 右性腺に附着していた精巣導体 H-E 染色 7×10
- 写真13: 子宮 H-E 染色 7×10  
粘膜直下に大小様々の出血巣が見られるが強い炎症像は認められない。また子宮腺は増数しているが分化は比較的単純である。この像は正常犬の発情前期のものに似ている。
- 写真14: 膣 H-E 染色 7×10  
上皮の増殖角化が顕著である。正常犬発情前期の末期から発情初期にかけての像に酷似している。

## 流行性耳下腺炎性睾丸炎後の造精機能障害について

### Testicular atrophy following orchitis acuta due to parotitis epidemica

東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 宍戸仙太郎教授)

講 師 白 井 將 文  
Masafumi SHIRAI

同 上 竹 内 睦 男  
Mutsuo TAKEUCHI

大学院生 佐 々 木 桂 一  
Keiichi SASAKI

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

男子不妊症の既往歴をみると罹患した疾患の中で一番多いのは流行性耳下腺炎である点より、耳下腺炎が不妊の原因と何等かの関係があるのではないかと考えられている。

私達は最近一例ではあるが耳下腺炎性睾丸炎を経験し発症直後よりその経過を追跡することが出来たのでその成績について報告する。

症 例: 25歳, 未婚。

主 訴: 右睾丸の疼痛性腫脹。

現病歴: 来院数日前より高熱と共に両側耳下腺の疼痛性腫脹を認め、更にほぼ時期を同じくして右睾丸の疼痛性腫脹をきたし来院した。

局所々見では右陰嚢は発赤腫脹し、右睾丸は鶏卵大で弾性硬、圧痛著明であつた。来院時精液所見では量 1.0cc, 数 $52 \times 10^6/ml$ , 運動率38%と運動率の低下がみられた。

発症約2週後の睾丸生検では Stroma にはかなりの円形細胞浸潤がみられるが変化の主体は parenchym にあり精細管基底膜の肥厚、内腔の硝子化が進行中であり造精機能障害が著明であつた。

発症後1カ月目の精液所見では量 1.6cc, 数 $9 \times 10^6/ml$ , 運動率3%と著明な乏精子状態となつたが各種の治療により発症後半年目では量 1.4cc, 数 $52 \times 10^6/ml$ , 運動率67%と著明な改善をみた。その後発症9カ月目に罹患側の睾丸生検を再度施行したが患側睾丸の造精機能の改善は全く認められなかつた。

#### 1. はじめに

男子不妊症の原因を明らかにすることは治療する上に極めて重要なことであるが、現段階では男子不妊症の大半はその原因が不明である。これら男子不妊症の既往歴をみると罹患した疾患の中で一番多いのは流行性耳下腺炎であり、したがって流行性耳下腺炎が不妊の原因の一つではないかと考えられている。しかしながら流行性耳

下腺炎に罹患すれば必ず睾丸炎を併発するものでもなく Werner<sup>1)</sup>によればいろいろの流行期によってその併発率もことなるが、その範囲は11.6~66%であつたと述べている。

ただ一たび睾丸炎を併発するとその1/3が後遺症として睾丸萎縮を来たすと云われており、これが男子不妊症の原因の一つとして注目されるゆえんである。

又流行性耳下腺炎に罹患するのは多くは小児期であ

り、その際実際に辜丸炎が起つたかどうかを証明することは容易ではなく、外間<sup>2)</sup>は流行性耳下腺炎に罹患した53例中辜丸炎を合併して組織学的にも確認し得たのは1例のみであつたと報告している。

私達は最近1例ではあるが流行性耳下腺炎性辜丸炎を経験し発症直後よりその経過を追跡することが出来たのでその成績について報告する。

## 2. 自 験 例

症例：25歳，会社員，未婚。

初診：昭和44年9月6日。

主訴：両側耳下腺の有病性腫脹と右辜丸の有病性腫脹

既往歴：昭和42年に虫垂炎で虫垂切除術を受けた以外に著患はない。

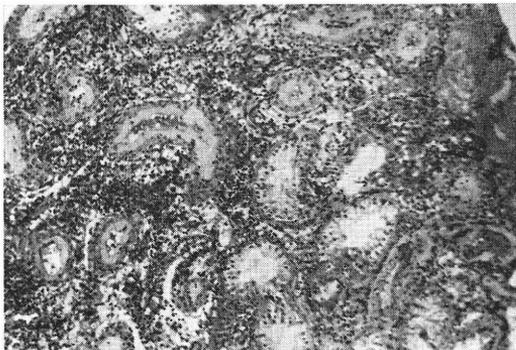
現病歴：昭和44年9月2日より高熱と共に両側耳下腺の有病性腫脹をきたし、更にほぼ時期を同じくして右辜丸の有病性腫脹をきたして某医で治療を受けていたが治癒しないので昭和44年9月6日当科外来を訪れた。

来院時所見：体格中等度で胸腹部に理学的異常所見は認められず、局所々見では右陰囊は発赤腫脹し、右辜丸は鶏卵大で弾性硬で圧痛が著明に認められた。又右副辜丸も全体に腫脹し、精索にも腫脹が認められた。一方左辜丸はほぼ正常大で、副辜丸、精索等にも特に異常は認められなかった。又前立腺にも異常はみられなかった。

来院時精液所見：精液量 1.0cc，精子数  $52 \times 10^6/ml$ ，運動率38%，奇形率4%と運動率の低下がみられた。

治療経過：以上の症状より流行性耳下腺炎性辜丸炎の診断のもと抗生物質の投与と局所の冷罌法を施行した。その結果約2週間後には陰囊の発赤腫脹も消退し、右辜丸もほぼ正常大に復したので辜丸組織生検を施行した。

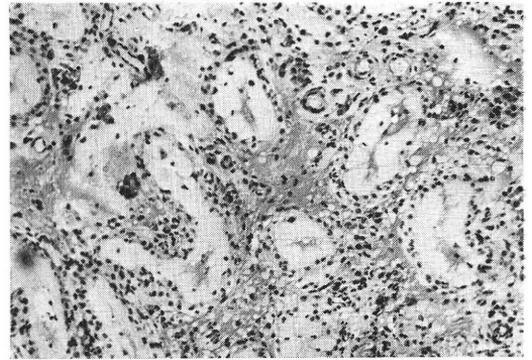
その結果は第1図に示す如く Stroma にはかなりの円形細胞浸潤がみられるが、変化の主体は Parenchym にあり、精細管基底膜の肥厚、内腔の硝子様変性が進行中で構造が比較的良く保たれている部分でも精子の消失が



第1図 第1回辜丸組織生検像 H-E 染色  $\times 60$

認められた。

以上の如き組織所見より将来造精機能障害が残ることが考えられたので、これを防止する目的で早期より不妊に対する治療を行つてみた。この目的に使用した薬剤は Vitamedin, Juvela, Aicamin などであり、このほか経口男性ホルモン剤である Mesterolone もあわせて投与した。これらの治療経過をみると10月1日の精液所見では精液量 1.6cc，精子数  $9 \times 10^6/ml$ ，運動率3%，奇形率5%と著明な乏精子状態を示したが11月5日の精液検査では精液量 1.2cc，精子数  $42 \times 10^6/ml$ ，行動率51%，奇形率3%と著明な改善をみ、昭和45年2月25日の精液所見では精液量 1.4cc，精子数  $52 \times 10^6/ml$ ，運動率67%，奇形率2%とほぼ妊孕可能なレベルにまで回復した。そこで念の為に昭和45年6月10日患側辜丸の組織生検を再度行つてみた。その結果は第2図に示す如く精細



第2図 第2回辜丸組織生検像 H-E 染色  $\times 60$

管の基底膜は硝子様に肥厚し、内腔にはわずかに Sertoli 細胞が散在するのみで造精機能は全く消失しており、間質には軽度ながら円形細胞浸潤が認められた。

## 3. 考 按

流行性耳下腺炎性辜丸炎後の造精機能障害が注目されていることは先にも述べたところであるが Werner は成人の耳下腺炎中辜丸炎を合併する率が19%であるのに対して幼児ではわずか 4.9%にしかすぎないと述べており、成人になつてから流行性耳下腺炎に罹患すれば辜丸炎を合併する危険が多いわけである。

一方 Nixon<sup>3)</sup>によれば回復期患者の血清を投与すれば投与しない場合の辜丸炎合併率28.8~47%を14~16.2%に減少させることが出来たと述べていることは注目される。しかしひとたび辜丸炎を併発した場合、特に両側性の辜丸炎を起した場合には予後は悪いと思わねばならない。

本症は血行性感染による二次的辜丸炎であり、その組織像の特徴は初期では間質の血管の拡張や浮腫が主体で

細胞浸潤は少ないが、後には細胞浸潤が限局性或は瀰漫性に増加し、浸潤細胞の大部分はリンパ球であるとされている。自験例の睾丸組織では発症後2週間を経過しているので細胞浸潤がかなりみられ、さらに精細管や基底膜により強い変化がみられた。

本症は Virus 性睾丸炎であるため化学療法は奏効しないと考えられるが、混合感染を防止すると云う意味で化学療法を行うのがぞましく、志賀<sup>4)</sup>は抗生物質の投与のみでなく副腎皮質ホルモンの併用を行うのがよいと述べている。又 Rambar<sup>5)</sup>らは抗血清の投与が有効であるとしている。このほか局所の安静、冷罨法など一般的な治療を行うことは云うまでもない。

又造精機能障害に対して行われる種々なる治療が流行性耳下腺炎性睾丸炎後の造精障害にどれだけ有効であるか疑問のむきもあるが私達は出来るだけ早期に造精機能障害に対する治療も開始すべきであると考えている。

自験例においては一時期は著明な造精機能障害が認められ、睾丸組織生検では患側の造精機能の改善は全く認められなかったが、精液所見では現在ほぼ妊孕可能なレベルにまで改善をみており、残った造精機能を賦活すると云う意味でこれら造精機能促進剤は有効であったと考えている。

#### 4. む す び

以上1例ではあるが流行性耳下腺炎性睾丸炎のごく初期より経過を追跡することが出来たのでその結果について報告した。

(稿を終るに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師安戸仙太郎教授に心より感謝致します。尚本論文の要旨は第11回日本不妊学会東北支部総会に於いて発表した。)

#### 文 献

1) Werner, C. A.: Ann. Intern. Med., 32,

1066, 1950.

2) 外間孝雄: 日不妊会誌, 13, 135, 1968.

3) Nixon, N. & Lewis, D. B.: J. Urol., 56, 554, 1946.

4) 志賀弘司: 日泌尿会誌, 61, 423, 1970.

5) Rambar, A. C.: U. S. Naval Med. Bull., 42, 871, 1944.

### Testicular atrophy following orchitis acuta due to parotitis epidemica

Masafumi Shirai, Mutsuo Takeuchi and Keiichi Sasaki

From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

(Director: Prof. S. Shishito)

It is well known that sterility is frequently observed in cases following orchitis acuta due to parotitis epidemica. We experienced a case of 25-year-old male with orchitis of right side which had been brought about by parotitis epidemica. Findings of semen: volume 1.0 cc, sperm count  $52 \times 10^6$ /ml, motility 38%.

Microscopic findings of the testicular biopsy: The germinal cells were remarkably reduced. The basement membrane was thickened in many seminiferous tubules. Hyalinous degeneration was recognized in some seminiferous tubules.

A month after illness, findings of semen: volume 1.6 cc, sperm count  $9 \times 10^6$ /ml, motility 3%. Six month after illness, findings of semen: volume 1.4 cc, sperm count  $52 \times 10^6$ /ml, motility 67%.

Microscopic findings of the testicular biopsy: A remarkable change was recognized in seminiferous tubules. Spermatogenesis had completely ceased. The germ cells were almost lost and Sertoli cells were prominent.

# Gonadotropin 放出因子と合成性 steroid ホルモン

## Effects of Synthetic Sex Steroids on Hypothalamic FSH Releasing Factor and LH Releasing Factor in Female Rats

京都府立医科大学産婦人科学教室 (主任: 徳田源市教授)

東 山 秀 聲 木 津 収 二

Syusei HIGASHIYAMA Syuzi KIZU

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

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

雄ネズミ下垂体に、雌ネズミ視床下部酸抽出液を加え、FSH-RF は1時間、LH-RF は3時間の short time incubation を行ない、視床下部組織中には FSH-RF, LH-RF が存在するが、大脳皮質組織には gonadotropin 放出因子がないことが確かめられた。次に norethindrone, mestranol および 両者の 合剤を健常雌ネズミに投与し、下垂体と血清中の FSH, LH 量、ならびに視床下部 FSH-RF, LH-RF への影響を検討した。

これらの steroid は投与量を増すと下垂体と血清中の FSH 量が減少し、FSH-RF の分泌も有意に抑制された。LH 量は血清では計測不能であったが、norethindrone と合剤投与で下垂体 LH 量の減少と同時に、LH-RF も減少するが、しかし有意ではなかった。mestranol は LH 分泌抑制にはほとんど影響を与えない。以上の成績から、合剤の中樞抑制作用は FSH-RF に対する効果がより dominant であり、下垂体 FSH の放出、おそらくその合成をも抑制し、しかも mestranol がそのおもな働きをすると推測される。

### I はじめに

下垂体と性腺の間は gonadotropin によつて、また標的臓器は性腺からの性 steroid ホルモンによつて調整されていることは古くから知られている。しかし、下垂体前葉の機能がすべて間脳、とくに視床下部で支配され、性 steroid の中枢に対する feed back 機構が存在することが明らかになったのは比較的最近のことである。

視床下部神経核で産生された神経分泌物質、mediator が下垂体門脈系に放出され、この mediator が前葉細胞に働き、前葉ホルモンを放出するが、この mediator は一般に Releasing Factor と呼ばれている。現在、この物質の本態究明に努力が続けられている。

gonadotropin 放出因子の生理的作用や作用機序に関する研究は、その化学的分析などに比べると少なく、性 steroid の gonadotropin 放出因子に対する作用についての研究も非常に少ない。最近、臨床的に広く使用されるようになった合成の性 steroid ホルモンの中枢への

作用機構の研究と関連して、これらの性 steroid が視床下部の放出因子にどのような影響を与えるかについて、以下のような実験を行なった。

### II 基礎的検討

#### A. 実験材料

FSH, LH の定量には Sprague-Dawley (S-D) 系の幼若雌ネズミを用い、標準 FSH, LH はそれぞれ NIH-FSH-S<sub>5</sub> と NIH-LH-S<sub>13</sub> を使用した。

Incubation 実験における下垂体は体重 180g 前後の S-D 系雄ネズミから、添加した視床下部と大脳皮質は体重 180g 前後の S-D 系雌ネズミから摘出したものを用いた。

#### B. 実験方法

##### 1) Gonadotropin 測定法

##### a) FSH の測定

23°C の恒温恒湿の条件で飼育した生後23日令の S-D 系幼若雌ネズミを使用し、Steelman-Pohley (1953)法<sup>1)</sup>

にほぼ準じて行なつた。

検体に HCG 20IU を添加して全量を 3 ml とし、これを 1 日 2 回、3 日間連続して一定時間にネズミの背部皮下に注射した。最終投与後 24 時間とて殺し、両側卵巣を摘出後ただちに torsion balance で計測した。検定には標準 FSH 2 用量、検体 1 用量の 3 point assay、一部は検体 2 用量を用いて 4 point assay を行ない、その結果は佐久間の方法<sup>2)</sup>で推計学的処理を行なつた。なお、おのおの 1 検体の測定に使用した動物数は 6 頭である。

#### b) LH の測定

Parlow (1958)<sup>3)</sup> のネズミ卵巣 ascorbin 酸減少法 (OAAD) の横田変法<sup>4)</sup> にほぼ準じて行なつた。すなわち、25~28 日令の S-D 系幼若雌ネズミを使用し、前処置として PMS 75IU を背部皮下に投与し、48 時間後に HCG 30IU を注射した。偽妊娠ネズミは HCG 注射後 7 日目に LH の定量に使用した。実験は左側卵巣を摘出後ただちに ascorbin 酸量を測定するとともに、大たい静脈から検体を注射し、3 時間後に右側卵巣の摘出を行ない、その ascorbin 酸量を測定し、検体投与前後の ascorbin 酸濃度の減少率から、検体の LH 活性を求めた。1 検体の測定には、おのおの 7~8 頭を使用し、標準 LH 2 用量と検体 1 用量の 3 point assay あるいは検体 2 用量の 4 point assay によつた。結果の推計学的処理は FSH のときと同様にした。

#### 2) 視床下部粗抽出液 (Hypothalamic Extract, HE と略す) の作成

体重 180 g 前後の S-D 系雌ネズミをエーテル麻酔下でと殺後、全脳を速やかに摘出し、dry-ice 上で急速凍結を行なつた。次いで、凍結した脳から optic chiasm, mammillary body, および hypothalamic fissure に囲まれた範囲の視床下部を厚さ約 3 mm, 重さ 20~30 mg にわたり切りだした。ただちに、これに 0.1N HCl を加えて homogenize した後 4,000rpm. 40 分間遠心沈澱し、その上清をとり凍結保存した。使用のときには 1N NaOH で中和し、PH 7.2 になるよう調整した。対照として使用した大脳皮質 (CE) も同じように粗抽出液を作成した。

#### 3) Incubation 法

S-D 系の体重約 180 g 前後の雄ネズミから下垂体を摘出し、4 片の細片に切り培養に供した。incubation には容積 10ml のフラスコを用い、その中に直径 0.5cm の小ガラス球を入れ、この上に円形の白金メッシュを敷いた。上記の下垂体細片はこの上に置き、PH 7.2 に調整した Difco medium 199, 3 ml と前記の HE または CE を加え、メッシュの高さが気液界面にくるようにし、

培養細片の一部は気相に、他の部分は液相中にあるよう調整し、栄養補給と、ガス交換ができるようにした。1 フラスコ中の下垂体の数は FSH, LH とも後述のように 4 個とした。

フラスコは 37.0°C の恒温槽内で振とうし、1 時間から 4 時間の培養を行なつた。なお、medium 199 は各実験の前に新しく作成し、また medium 中に streptomycin 50 $\mu$ g/ml を添加した。おのおの incubation はフラスコ数 5 個を使用して行なつた。

incubation 後 medium はただちに deep freezer 中に保存し、翌日ないし数日以内に bioassay に用いた。

bioassay は 1 フラスコ中の medium を recipient 動物 2 頭に投与し、1 検体について 10 頭を使用した。

以上の incubation 法をまとめたのが Table 1 である。

Table 1 Method of Incubation

- 1 Hypothalamic tissue; homogenized in 0.1 N. HCL centrifuged at 4,000rpm for 45min
- 2 Supernatant; neutralized with 1.0N NaOH incorporated into tissue culture medium 199
- 3 Hypophysis of mature male rat; incubated for 1, (FSH) or 3hrs (LH)
- 4 Assay

#### C. 実験成績

##### 1) Gonadotropin 定量標準曲線

###### a) FSH 標準曲線

NIH-FSH-S<sub>5</sub> を用い、用量反応曲線を作成すると Fig. 1 のようになり、20 $\mu$ g から 200 $\mu$ g の範囲で直線関係がえられ、regression line は  $Y=53.6 \log x-53.0$ ,  $\lambda=0.184$  であつた。

###### b) LH 標準曲線

NIH-LH-S<sub>13</sub> の 0.6 $\mu$ g から 10 $\mu$ g の間で liner long-dose response curve が成立し、regression line は  $Y=30.65 \log x+18.35$ ,  $\lambda=0.197$  であり、S-D 系ネズミでも LH の定量に使用できることが認められた。

##### 2) Incubation の条件

###### i) 下垂体の量

medium 中の FSH, および LH 量が測定法におけるおのおの標準曲線のほぼ中間点にくるよう、1 フラスコ中の下垂体数は 4 個とした。

###### ii) 添加 HE の量

in vivo と同じ状態にする意味から、この実験では 1 下垂体あたり 1 視床下部を添加することにした。

###### iii) incubation の時間

HE を添加した medium 中で雌ネズミ下垂体を 1 時間から 4 時間まで incubation を行なつた。そのとき

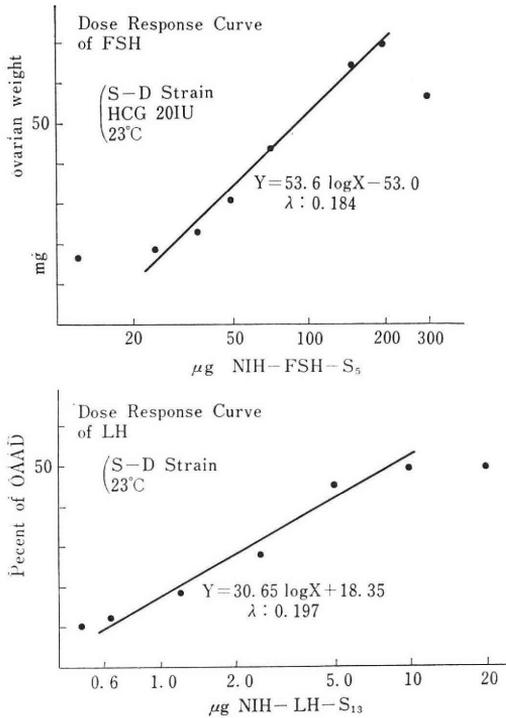


Fig. 1

Table 2 Effects of Incubation Time on FSH and LH Activities in Incubated Medium of Male Pituitaries

FSH				
Incubation Time	No. of pituitary	No. of Hypothalamus	No. of recip. rats	Augmentation of Ovary
1Hour	4	4	6	92.8 ± 7.5
2	4	4	5	131.6 ± 11.3
1	4	CE	6	43.4 ± 2.9

LH				
Incubation Time	No. of Pituitary	No. of Hypothalamus	No. of recip. rats	% OAAD
1Hour	4	4	4	-17.7 ± 7.4
2	4	4	4	12.9 ± 4.2
3	4	4	4	32.1 - 8.9
4	4	4	4	25.3 - 15.6

の卵巣重量, および卵巣 ascorbin 酸の減少率を測定したのが Table 2 である. medium 中の FSH 活性に関しては 1 時間で卵巣重量は 92.8 ± 7.5mg, 2 時間では 131.6 ± 11.3mg となつたが, 1 時間の incubation で対照の CE 添加群と比較して卵巣重量は著しく増加し, 本実験の目的が十分達せられると考えられる. また, LE 活性は 3 時間の incubation で卵巣 ascorbin 酸の減少

率が最大となつた. したがつて, 以下の実験ではすべて FSH 活性は 1 時間, LH 活性については 3 時間の incubation を行なつた.

iv) 大脳皮質酸抽出液 (CE) 添加の影響

視床下部と同じ方法, 条件で大脳皮質を添加して incubation を行なつたが, Table 3 に示したように CE 添加群では HE 添加群のような FSH, および LH 活性の著しい増加は認められない. したがつて, CE には FSH-RF も, LH-RF も存在しないと考えられる.

Table 3 Effects of Extracts of Rat Cerebral Cortex and Hypothalamic Tissue on FSH & LH Release by Rat

	No. of flask	FSH	95% confidence limit	λ
CE	5	30.0*	9.3 ~ 50.7	0.164
HE estrus	5	98.4	76.0 ~ 120.8	0.354
HE diestrus	5	87.3	56.8 ~ 117.8	0.273

	No. of flask	LH	95% confidence limit	λ
CE	5	4.7**	1.4 9.0	0.199
HE estrus	5	9.4	5.1 13.7	0.172
HE diestrus	5	8.2	2.4 14.0	0.293

\* µg NIH FSH S<sub>13</sub> OVINE

\*\* µg NIH LH S<sub>5</sub> OVINE

CE Cerebral cortical extract

HE Hypothalamic extract

3) 視床下部酸抽出液 (HE) 添加の影響

estrus あるいは diestrus の視床下部抽出液 (HE-estrus, HE-diestrus) を添加した各 medium 中のフラスコ内の FSH はそれぞれ 98.4 (76.0 ~ 120.8) µg. および 87.3 (56.8 ~ 117.8) µg である. 雌ネズミ大脳皮質酸抽出液を添加した medium 中の FSH は 30.0 (9.3 ~ 50.7) µg であり, HE の場合は CE と比較して約 3 倍となり, 有意差が認められた.

また, HE-estrus, HE-diestrus を添加した medium 中の LH はそれぞれ 9.4 (5.1 ~ 13.7) µg, 8.2 (2.4 ~ 14.0) µg であり, CE 添加 medium 中の LH. 4.7 (1.4 ~ 9.0) の約 2 倍の値を示した. (Table 3)

したがつて, 下垂体 incubation の medium 中へ HE を添加すると, HE 中の, FSH-RF, LH-RF がそれぞれ下垂体 FSH, LH を medium 中へ放出すると考えられる.

III 合成性 steroid の FSH-RF, LH-RF に対する影響

多くの種類の合成性 steroid が下垂体一性腺系に抑

制作用を示すことが認められている。

norethindrone, mestranol およびその合剤を投与すると、下垂体重量は増加するが、一方卵巣の重量は steroid の投与量を増すにしたがつて減少し、norethindrone 単独投与では 1.0 mg で、また mestranol は 0.05mg の少量投与ですでに著しく減少し、どれも対照の重量とくらべて有意差がみられた<sup>27)</sup>。また、norethindrone-mestranol 剤では 0.1mg 以上を投与すると、対照に比較して重量は有意に減少するのが認められた<sup>27)</sup>。このように norethindrone-mestranol では性腺系への強い抑制がみられたことから、視床下部の gonadotropin 放出因子への動態を検討する目的で、次のような実験を試みた。

#### A. 実験材料

この実験に使用した性 steroid は合成 estrogen の 17  $\alpha$ -ethynyl-estradiol-3-methyl ether (mestranol), 19-norsteroid 系の progestin である 17  $\alpha$ -ethynyl-19-nortestosterone (norethindrone), および norethindrone と mestranol の配合比率が 20 : 1 の compound である。

ここで使用した動物は基礎実験において用いたのと同じ S-D 系の雄、および雌ネズミである。

#### B. 実験方法

体重 180 g 前後の正常性周期を示す S-D 系雌ネズミに検体の性 steroid を種々の濃度にゴマ油に溶解し、これらを 1 日 1 回背部皮下に連続 14 日間注射した。注射終了後 24 時間にエーテル麻醉下で大腿動脈から瀉血して、全脳、下垂体ならびに卵巣を摘出した後、torsion balance で下垂体、卵巣の湿重量を計測した。下垂体はただちに水中に保存して一定量を pool した後 acetone を加えて homogenize し、遠沈後 acetone powder として -20

°C の deep freezer 中に保存し、できる限り早く FSH, LH 活性を測定することにした。また、採取した血液から血清を分離し、血中の FSH, LH 活性を検討した。

全脳は前記の方法で処理して視床下部を取り出し、その酸抽出液 (HE) を作成した後、雄下垂体を使用して short time incubation により HE の各 RF 活性を調べた。

#### C. 実験成績

##### 1) 下垂体 FSH, LH 含有量

性 steroid 投与時の下垂体 FSH, LH の含有量は Table 4~6, Fig. 2~3 に示した。

norethindrone 投与では投与量を増すにしたがつて下

Table 4 Effect of Daily Repeated Administration of Sex Steroids on Hypophyseal and Ovarian Weight

Sex Steroids	Dose	n	Hypophysis	Ovary
Control	Diestrus	14	*4.7±0.38	*39.2±4.3
	Estrus	15	4.6±0.48	41.2±5.4
Norethindrone	1.0	14	5.5±0.42	28.1±4.2
	0.1	15	5.2±0.45	31.9±3.9
	0.01	15	4.7±0.72	43.2±3.9
Norethindrone + Mestranol 20 : 1	1.0	15	7.1±0.63	27.0±3.2
	0.1	15	6.3±0.80	26.4±3.4
	0.01	15	5.2±0.62	34.3±3.1
Mestranol	0.05	14	6.6±0.71	30.9±3.4
	0.01	13	6.1±0.60	
	0.001	15	5.7±0.72	40.0±5.2
	0.0001	12	5.9±0.60	34.2±4.1

\* mg±S.E.

Table 5 Effect of Daily Repeated Administration of Sex Steroids on Pituitary FSH Contents

	dose/day	No. of doner' rat	No. of recipient rat	FSH	95% Confidence limits	Lambda
Control	Estrus	12	6	*73.0	55.0~91.0	0.249
	Diestrus	20	10	88.0	60.6~105.4	0.470
Norethindrone	1.0	12	6	63.3	34.5~92.2	0.542
	0.1	12	6	60.2	45.2~75.2	0.210
	0.01	12	6	70.3	55.3~85.3	0.224
Norethindrone + Mestranol 20 : 1	1.0	12	6	42.2	29.8~54.5	0.510
	0.1	12	6	54.7	26.7~82.3	0.281
	0.01	12	6	64.2	52.2~76.2	0.214
Mestranol	0.05	12	6	25.8	19.8~31.8	0.213
	0.01	12	6	19.5	16.7~22.3	0.092
	0.001	12	6	25.3	21.3~28.3	0.102

Table 6 Effect of Daily Repeated Administration of Sex Steroids on Pituitary LH Contents

	dose/day	No. of doner <sup>1</sup> rat	No. of recipient rat	LH	95% Confidence limits	Lambda
Control	Estrus	5	7	13.6*	7.39~19.81	0.210
	Diestrus	5	7	14.2	7.21~21.27	0.301
Norethindrone	1.0	5	8	7.2	4.0~13.4	0.310
	0.1	5	6	6.6	2.4~ 9.8	0.182
	0.01	5	8	10.6	5.2~15.4	0.210
Norethindrone + Mestranol 20 : 1	1.0	5	7	10.0	4.4~ 8.3	0.225
	0.1	5	6	8.0	5.2~11.4	0.289
	0.01	5	5	11.6	6.1~18.1	0.310
Mestranol	0.1	5	7	13.4	7.2~19.4	0.210
	0.01	5	8	13.4	7.2~19.4	0.204
	0.001	5	8	13.2	5.2~22.3	0.445

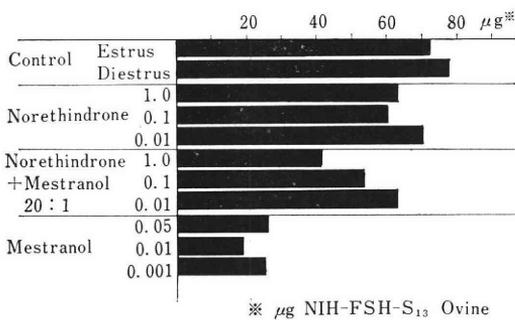
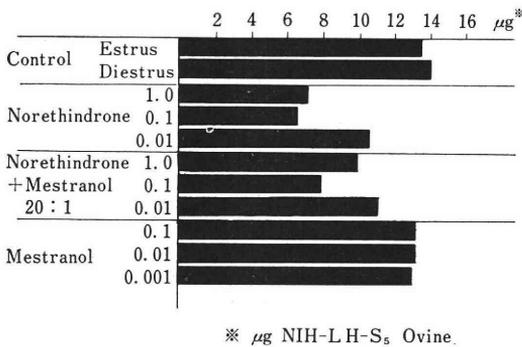


Fig. 2



※ µg NIH-LH-S<sub>5</sub> Ovine.

Fig. 3

垂体 FSH 含有量は減少するが、しかし推計学的には有意ではない。mestranol 投与群では 0.001mg の微量投与ですでに下垂体 FSH 量は有意に減少し、norethindrone-mestranol による下垂体 FSH 量は 1 日量 0.01 mg の少量で 64.2 (52.2~76.2) µg と減少し、投与量の増加とともに減少はさらに強くなり、その 1.0mg 投与では下垂体 FSH 量は 42.2 (29.8~54.5) µg と有意に減少を示した。

一方、下垂体 LH 含有量は mestranol では 0.001mg から 0.1mg の範囲内では、対照とくらべて変動は全く認められない。norethindrone と norethindrone-mestranol 投与では、投与量を増加すると下垂体 LH 量は減少するが、推計学的には有意差は認められない。

2) 血中 FSH, LH 量

血中の FSH 量は Table 7 に示した。

血中 LH 量は血清 1ml の静脈注射では微量のため、dose response curve の範囲内に入らず、測定不能であり、2ml では recipient rat が注射にたえず、測定することができなかった。

血清 12ml 中の FSH 量は estrus で 48.5(27.2~69.8) µg であつたが、norethindrone 1.0mg では 38.4 (17.1~59.7) µg, mestranol 0.05mg では 31.0(15.4~46.6)

Table 7 FSH in Rat Serum

in 12ml

	Dose/Day	No. of recipient rat	FSH	95% Confidence limits	Lambda
Estrus		6	48.5*	27.2~69.8	0.326
Diestrus		6	51.6	19.1~84.1	0.708
N	1.0	5	38.4	17.1~59.7	0.423
N+M	1.0	5	36.2	17.0~55.4	0.321
M	0.05	6	31.0	15.4~46.6	0.276

N: Norethindrone M: Mestranol \* µg NIH-FSH-S<sub>13</sub> Ovine

$\mu\text{g}$  と減少を示したが、有意ではない。また、norethindrone-mestranol 1.0mg 投与でも 36.2(17.0~55.4)  $\mu\text{g}$  となり、減少したが、推計学的には有意ではない。

### 3) HE 中の gonadotropin 放出因子

性 steroid の視床下部酸抽出物質中の gonadotropin 放出因子に対する影響を short time incubation 法で検討した成績は Table 8~9, Fig. 4~5 に示したようである。

数値は前述のように、雄下垂体 1 個当りの値を FSH

は NIH-FSH-S<sub>5</sub>-ovine, LH は NIH-LH-S<sub>13</sub>-ovine で表した。

norethindrone 1.0mg を投与した雌ネズミ視床下部酸抽出液 (HE-norethindrone) 添加 medium 中の FSH は 44.0 (21.4~66.6)  $\mu\text{g}$  であり、対照の HE-estrus 98.4 (76.0~120.8)  $\mu\text{g}$  と比較すると約 1/2 となり、有意に減少し、norethindrone が強い視床下部への抑制作用を示すことがうかがえる。

mestranol 0.05mg 投与の場合にも、その視床下部酸

Table 8 Effect of Sex Steroids on the FSH Releasing Activity of Rat Hypothalamic Extract

Sex Steroid	Dose/day	flask	FSH	95% Confidence limits	Lambda
Control	estrus	5	*98.4	76.0~120.8	0.354
N	1.0	5	44.0	21.4~ 66.6	0.381
N+M 20:1	1.0	5	40.0	18.2~ 61.8	0.285
M	0.05	5	39.8	16.4~ 63.2	0.482

Table 9 Effect of Sex Steroids on the LH Releasing Activity of Rat Hypothalamic Extract

Sex Steroid	Dose/day	flask	LH	95% Confidence limits	Lambda
Control	Estrus	5	*9.4	5.1~13.7	0.172
N	1.0	5	6.2	2.8~ 9.6	0.193
N+M 20:1	1.0	5	5.6	1.8~12.4	0.421
M	0.05	5	7.5	1.0~ 9.8	0.321

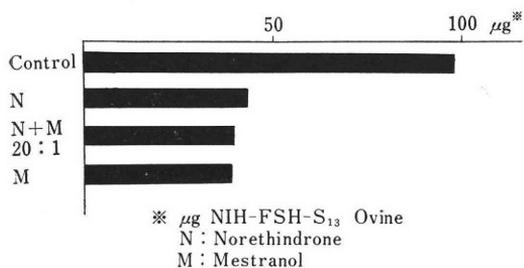


Fig. 4

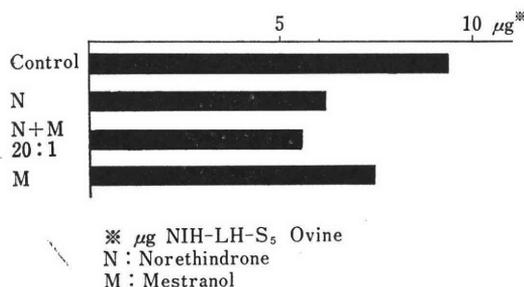


Fig. 5

抽出液 (HE-mestranol) を添加した medium 中の FSH 量は 39.8 (16.4~63.2)  $\mu\text{g}$  を示し、対照と比較してその減少は有意である。

norethindrone-mestranol 1.0mg 投与群の視床下部酸抽出液添加 medium 中の FSH 量も 40.0 (18.2~61.8)  $\mu\text{g}$  となり、対照とくらべて有意差をもって減少し、HE-norethindrone 1.0mg や HE-mestranol 0.05mg と同じ程度の抑制効果が認められた。

一方、LH-RF 活性に関しては、norethindrone 1.0 mg および mestranol 0.05mg 投与群の各視床下部酸抽出液を添加した medium 中の LH 活性は、それぞれ 6.2 (2.8~9.6)  $\mu\text{g}$ 、7.5 (1.0~9.8)  $\mu\text{g}$  となり、対照 HE-estrus の 9.4 (5.1~13.7)  $\mu\text{g}$  とくらべて減少したが、推計学的には有意差は認められなかった。norethindrone-mestranol 投与の場合には、その視床下部酸抽出液を添加すると medium 中の LH 量は、5.6 (1.8~12.4)  $\mu\text{g}$  を示し、対照と比較して減少するが、やはり有意ではない。

なお、この実験結果から norethindrone-mestranol の

LH-RF への影響は mestranol よりも norethindrone がより dominant に作用すると考えられるが、さらに詳細な検討を要すると思われる。

#### IV 考 按

下垂体前葉の trophic hormone の分泌を調節する視床下部の神経分泌物質のうち、最初に発見されたのは Corticotropin Releasing Factor である<sup>9)</sup>。

gonadotropin 放出因子については、McCann ら<sup>6)7)</sup>によつて始めてそれが視床下部組織中にあることが証明された。すなわち、彼等は視床下部正中隆起部の抽出物質を幼若ネズミに投与すると、ネズミの血中 LH が増加し、この作用は垂摘によつてはおこらないことから、視床下部抽出物質中に LH 放出に関与する因子があることを推定し、LH Releasing Factor (LH-RF) と名づけた。その後 Courier ら<sup>8)</sup>、Guillemin ら<sup>9)</sup>、Johnson<sup>10)</sup>、Schiavi ら<sup>11)</sup>、Schally ら<sup>12)</sup>により視床下部組織中に LH-RF が存在することが確かめられた。また小林ら<sup>13)</sup>は視床下部粗抽出物質を加えて下垂体の single cell culture を行ない、total gonadotropin を測定し、視床下部組織中の mediator を gonadotropin Releasing Factor と名づけた。

一方、FSH Releasing Factor (FSH-RF) は1964年、五十嵐、McCann<sup>14)</sup>により in vivo で始めてその存在が証明され、Mittler & Meites<sup>15)</sup>は in vitro で FSH-RF が視床下部酸抽出物中に含まれていることを示した。

下垂体前葉に対する視床下部の神経体液の調節物質の証明には、in vivo の実験法として視床下部の刺激、破壊、下垂体茎切断、移植、薬物の注入などがあり、in vitro の実験法としては下垂体組織培養、下垂体 single cell culture、下垂体 incubation などがある。この実験においては、in vitro system の下垂体 incubation による方法で検討した。

incubation に使用した下垂体は雄ネズミのそれである。これは次の2つの理由からである。第1には下垂体 FSH, LH の含有量は雌のそれよりも多く<sup>17)</sup>、性 steroid の影響がより鋭敏に検討できると考えられる。第2には、健全な雌ネズミの gonadotropin 分泌<sup>16)18)</sup>、したがつて gonadotropin 放出因子の分泌には周期性があることはよく知られており、この周期性を避けるためである。しかし、雄ネズミにも gonadotropin とその放出因子の分泌に日内変動があることが最近示され、雄下垂体の FSH, LH 量は午後の方が午前よりも多く<sup>19)</sup>、一方それらの放出因子は午前の方が高い<sup>17)</sup>。したがつて、この実験では雄動物のと殺は一定の時間に行なうようにした。

incubation の時間については、前述の基礎実験成績から FSH は1時間、LH については3時間の short time incubation とした。

1 フラスコ中の下垂体は medium 中の FSH と LH 量がそれぞれの測定法における regression line のほぼ中点になるよう4個とし、また添加視床下部の量はできるかぎり生理下と同じ状態にあるように、1下垂体につき1視床下部相当量を加えることにした。

この実験において、視床下部酸抽出液を添加して incubation を行なうと、medium 中の FSH, LH 量は大脳皮質を加えた群と比較して有意に増加するが、このことは視床下部の酸抽出液に FSH-RF と LH-RF が存在することが示されたことになる。視床下部の acid extract 中には FSH, LH 活性は認められないが、その saline extract 中には FSH, LH 活性が証明されている<sup>9)21)</sup>。また、視床下部の acid extract を煮沸すると FSH, LH 活性はないが、gonadotropin 放出因子は存在することも証明されている<sup>24)</sup>。一方、この実験成績と同様に大脳皮質の酸抽出物中には FSH-RF 活性も、LH 効果もないことが認められている<sup>6)20)23)</sup>。

視床下部の神経核で合成された FSH-RF, LH-RF はノイロンに沿つて移動し、中央隆起に貯蔵される<sup>17)</sup>。Barraclough (1967)<sup>25)</sup>は LH 放出には視床下部に独立した2個の制御中枢があり、1つは LH の basal secretion を行なう弓状核の部分であり、他の1つは視床下部前部にあつて LH の周期性の分泌に関与する視索上—視索前野であるという説を唱えている。Martini ら<sup>17)</sup>も視床下部神経核の gonadotropin 分泌の局在性について、神経核の破壊実験成績から LH-RF の合成には2つの異なつた部分にある神経核野(視索上野と弓状—腹内側野)が存在するとのべ、LH 放出の二元説を支持する報告を行なつている。また、Martini らや Fink<sup>26)</sup>は2つの LH-RF 中枢から分泌される物質は異なる可能性があるとして報告している。

Barraclough が LH の周期性は雌に特有なものであるとしているのに対して、Martini らをはじめ、Moll & Zeilmaker<sup>27)</sup>、Quinn<sup>28)</sup>、Halász & Gorski<sup>29)</sup>は前述の雄ネズミ LH の日内変動も雌の周期性と類似するとし、雄の視床下部も同じように2つの LH の中枢を持つと考えられるとのべている。さらに、排卵を起こさせる LH の周期的な放出や、雄における LH の日内変動に対して、timer という概念を導入し、この timer は視床下部以外であると想定している。

性 steroid を長期間投与すると、下垂体—性腺系に抑制的な効果が現われる<sup>30)32)</sup>。合成 estrogen の mestranol や合成 progestin の norethindrone、あるいは両

steroid の合剤投与により、下垂体 FSH, LH の含有量が減少するとともに卵巣の重量は減少し、その組織学的所見でも萎縮像が現われることはすでに報告した<sup>30)</sup>。これらの一連の変化は視床下部の FSH-RF, LH-RF の変動から理解することができる。すなわち、この実験において mestranol, norethindrone, あるいは norethindrone-mestranol 投与により視床下部の FSH-RF は対照のそれと比較して、推計学的に有意の減少を示した。一方、視床下部 LH-RF は norethindrone と norethindrone-mestranol では対照よりも有意ではないが、強い減少を示した。

近年、臨床的に広く使用されている合成の性 steroid 剤によつて、下垂体の FSH, LH が減少するが、これは視床下部 FSH-RF, LH-RF の変動によることが示されたわけである。

性 steroid と gonadotropin 放出因子の相互関係に関する研究は、estrogen では下垂体の FSH, LH 量が減少すると同時に、視床下部中の FSH-RF<sup>17)33)</sup>, LH-RF<sup>34)</sup> も減少すると報告されている。testosterone では去勢雄ネズミで下垂体の FSH と視床下部 FSH-RF の減少が<sup>17)35)</sup>, progesterone では去勢雌ネズミで下垂体 FSH, 視床下部 FSH-RF の減少が示されている<sup>17)</sup>。testosterone と progesterone は去勢ネズミに投与すると、どちらも下垂体 FSH の抑制がみられるが、testosterone は雌ネズミで、また progesterone は雄で視床下部 FSH-RF の変動がほとんど認められなかつたという成績から、Martini ら<sup>17)</sup>は視床下部 FSH-RF の合成や放出の制御機序が雌と雄では異なり、性 steroid の抑制効果の一部は下垂体に直接作用するのかも知れないと考えている。

一方、合成の性 steroid の gonadotropin 放出因子に対する作用の報告はほとんど認められない。わずかに Minaguchi & Meites<sup>36)</sup> が Enavid 投与で下垂体 FSH, LH 量の減少と prolactin 含有量の増加と同時に、視床下部 FSH-RF, LH-RF が減少し、また Prolactin Inhibiting Factor 活性も減少したと報告している。

さらに、この実験成績から norethindrone-mestranol 投与による gonadotropin 放出因子への影響は FSH-RF に対する抑制効果が dominant であり、しかも視床下部の FSH-RF 分泌の減少には mestranol がそのおもな働きをすると推測される。このことは既報<sup>30)</sup>のように、本剤によつては下垂体 gonadotropin のうち FSH の減少が LH よりも著しく、またそれは mestranol によるという成績とよく一致する。

norethindrone-mestranol の下垂体前葉への直接作用についてはただちに結論を出すことはできないが、おそらく視床下部に対して直接に作用し、放出因子を抑制す

るものと思われる。しかし、norethindrone-mestranol が視床下部組織中に存在し、gonadotropin の分泌に影響を与えることも否定できない。

最近の視床下部 gonadotropin 放出因子に関する研究の主流は FSH-RF, LH-RF の分離精製、それらの化学構造の決定の方向に向けられ、それらの生理的作用や作用機序についての研究は非常に少ない。gonadotropin 放出因子が下垂体前葉からの gonadotropin を単に放出するのみにとどまるか、あるいは合成にも関与するかについては、まだ一定の結論が出されていない。しかし最近では放出のみならず、gonadotropin の合成にも関与するという報告が Cohn ら(1966)<sup>37)</sup>, Jutisz ら(1967)<sup>38)</sup>, 小林(1968)<sup>39)</sup>によつて行なわれている。

norethindrone-mestranol の下垂体 gonadotropin への作用に関して、視床下部 gonadotropin 放出因子合成の抑制は間違いないが、放出因子の合成の抑制による前葉からの gonadotropin の release の減少か、gonadotropin の synthesis あるいは production の抑制に起因する release の減少か、についてはなお検討されなければならない。しかし、放出因子が前葉 gonadotropin の synthesis, ないしは production に関与するとすれば、合成 steroid による下垂体 FSH, LH の減少と血中 FSH の減少のわれわれの成績から、この性 steroid が視床下部を介しての前葉からの gonadotropin の単なる release の抑制のみに関与するとは考えがたい。

なお、合成 progestin による gonadotropin 放出因子に対する効果、すなわち FSH-RF, LH-RF の合成抑制に対して、progestin の種類により異なる効果を示すのか否かについても、現在実験を継続中である。

## V む す び

雄ネズミ下垂体に、雌ネズミの視床下部酸抽出液を加えて incubation を行ない、incubation の条件について基礎的な検討を加えた。

その結果、できる限り生理的な条件に近づける目的で1下垂体あたり1視床下部を加え、incubation medium 中の FSH については1時間、LH は3時間の short time incubation を行なうのが適当であり、視床下部組織中には FSH-RF と LH-RF が存在するが、大脳皮質組織には gonadotropin 放出因子がないことが確かめられた。

次に、合成の性 steroid である norethindrone, mestranol, および両者の合剤である norethindrone-mestranol がネズミの下垂体 FSH, LH 量、血中 FSH, LH 量、ならびに視床下部 FSH-RF, LH-RF にどのような影響をおよぼすかについて実験を行なった。

これらの steroid は投与量を増すにつれて下垂体と血中の FSH 量の減少とともに, FSH-RF の分泌が著明に抑制された。

LH 量に関しては, norethindrone と norethindrone-mestranol 投与で血中 LH 量は計測不能であったが, 下垂体 LH 量の減少と同時に, LH-RF も減少傾向を示したが, 有意の減少ではなかった。一方, mestranol はこの実験の使用量では, LH-RF 分泌が軽度に減少する傾向が認められたが, 下垂体 LH の減少はみられず, したがって mestranol は視床下部-下垂体系への作用のうち, LH 分泌抑制にはほとんど影響を与えないと考えられる。

最近多く臨床に使用されている norethindrone-mestranol の中枢抑制作用は FSH-RF に対する効果により dominant であり, しかもそれは mestranol がおこなった働きをすると推測される。

徳田源市教授の御校閲を深謝する。

本論文の要旨は第 17 回日本内分泌学会西部総会で発表した。

薬剤の提供を受けた塩野義製薬株式会社に謝意を表す。

#### 主要文献

- 1) Steelman, S. L. & F. M. Pohley: *Endocrinology*, 53: 604 (1953).
- 2) 佐久間昭: 生物検定法, 214 (1964), 東京大学出版会.
- 3) Parlow, A. F.: *Fed. Proc.*, 17: 402 (1958).
- 4) Yokota, N. et al.: *Endocrinologia Jap.*, 12: 83 (1965).
- 5) Guillemin, R. & B. Rosenberg: *Endocrinology*, 57: 699 (1955).
- 6) McCann, S. M. et al.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 104: 432 (1960).
- 7) McCann, S. M.: *Am. J. Physiol.*, 202: 395 (1962).
- 8) Courrier, R. et al.: *Acad. Sci., (Paris)* 253: 922 (1961).
- 9) Guillemin, R. et al.: *ibid*, 256: 504 (1963).
- 10) Johnson, D. C.: *Endocrinology*, 72: 832 (1963).
- 11) Schiavi, R. et al.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 114: 426 (1964).
- 12) Schally, A. V. et al.: *ibid*, 117: 252 (1964).
- 13) Kobayashi, T. et al.: *Endocrinologia Jap.*, 10: 16 (1963).
- 14) Igarashi, M. & S. M. McCann: *Endocrinology*, 74: 446 (1964).
- 15) Mittler, J. C. & J. Meites: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 117: 309 (1964).
- 16) Schwartz, N. B. & D. Bartosik: *Endocrinology*, 71: 756 (1962).
- 17) Martini, L. et al.: *Rec. Prog. Hormone Res.*, 24: 439 (1968).
- 18) McClintock, J. A. & N. B. Schwartz: in Martini, L. et al.: *Rec. Prog. Hormone Res.*, 24: 442 (1968).
- 19) Fraschini, F. & M. Motta: in Martini, L. et al.; *ibid*, 24: 442 (1968).
- 20) Campbell, H. J. et al.: *J. Physiol.*, 170: 474 (1964).
- 21) Courrier, R. et al.: *Acad. Sci. (Paris)*, 257: 1206 (1963).
- 22) Nikitowitch-Winer, M.: *Endocrinology*, 70: 350 (1962).
- 23) 小林隆: ホと臨, 11: 937 (1963).
- 24) Kuroshima, A. et al.: *Endocrinology*, 76: 614 (1965).
- 25) Barraclough, C. A.: *Neuroendocrinology*, Vol. 11: 61 (1967), Martini, L. & W. F. Ganong ed, Academic Press, New York.
- 26) Fink, G.: *Natur*, 215: 159 (1967).
- 27) Moll, J. & G. H. Zeilmaker: *Acta Endocrinol.*, 51: 281 (1966).
- 28) Quinn, D. L.: *Natur*, 209: 891 (1966).
- 29) Halász, B. & R. A. Gorski: *Endocrinology*, 80: 608 (1967).
- 30) 徳田源市ほか: 日不妊会誌, 13: 256 (1968).
- 31) 東山秀声ほか: 日不妊会誌, 15: (1970).
- 32) 東山秀声ほか: 日不妊誌, 45: 1197 (1970).
- 33) David, M. A. et al.: *Acad. Sci. (Paris)*, 261: 2249 (1965).
- 34) Piascek, B. A. & J. Meites: *Endocrinology*, 79: 432 (1966).
- 35) Mittler, J. C. & J. Meites: *ibid*, 78: 500 (1966).
- 36) Minaguchi, H. & J. Meites: *ibid*, 81: 826 (1967).
- 37) Cohen, A. I. et al.: in Geschwind, I. I.; *Frontiers in Neuroendocrinology*, 398-400 (1969), Ganong, W. F. & L. Martini ed. Oxford University Press, New York.
- 38) Jutisz, M. & P. dela Llosa: *Endocrinology*, 81: 1193 (1967).
- 39) 小林拓郎: 日本産科婦人科学会総会招請講演要旨, (1968).

## Effects of Synthetic Sex Steroids on Hypothalamic FSH Releasing Factor and LH Releasing Factor in Female Rats

Syusei Higashiyama and Syuzi Kizu

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

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

In the studies presented here, *in vitro* methods were applied in attempt to demonstrate the effects of synthetic sex steroids in adult female rats on the hypothalamic contents of follicle stimulating hormone releasing factor (FSH-RF) and luteinizing hormone releasing factor (LH-RF).

Adult female rats of the Sprague-Dawley strain, weighing about 180 g each, were used. Pituitary donors for incubations to measure hypothalamic releasing factors were adult male rats of the same strain. Immature female rats of the same strain, aged 22 days, were used for FSH and LH bioassays.

Each of the intact rats selected for this experiment showed at 2 regular estrus cycles before injections were begun. Sex steroids, such as norethindrone, mestranol and norethindrone-mestranol combination at the ratio of 20:1, were dissolved in corn oil and injected subcutaneously each dose once daily for a period of 14 days. Controls were injected with corn oil. At the end of treatments, the treated and vehicle rats were sacrificed, and the hypothalami were removed and placed on dry ice. The pituitaries and serum of each group were pooled and assayed for FSH and LH.

The hypothalamic tissue was homogenized in 0.1 N HCl and centrifuged at  $12,000 \times g$  for 40 minutes at 4 °C. Just prior to use, the supernatant was placed in protein-free medium 199 (Difco, Detroit, Mich.) and the pH was adjusted to 7.4 with 1 N NaOH. The rat cerebral cortical tissue was similarly prepared and served as a control.

Each pituitary of male rats was hemisected, and the equivalent of 4 pituitaries was placed into each 25 ml flask containing 4 ml of incubation medium 199. The equivalent of 4 neutralized

hypothalamic or cerebral extracts of female rats were added to each flask, and the flasks were placed in a metabolic shaker at 37°C. The incubations were carried out for 1 hr. for assay of FSH-RF, and 3 hr. for assay of LH-RF.

FSH activity was assayed by the HCG augmentation method of Steelman-Pohley and LH was measured by the OAAD method of Parlow as modified by Yokota.

Hypothalamic FSH-RF and LH-RF contents were expressed in terms of PSH and LH released by male pituitaries incubated with hypothalamic extracts respectively. Incubations with hypothalamic and cerebral extracts from control rats were compared, and the former induced release of approximately 2 and 3 times more pituitary LH and FSH than the latter respectively. This indicates that hypothalamic extract significantly releases pituitary FSH and LH.

FSH content in the incubation medium, presented in equivalents of  $\mu g$  NIH-FSH-S5, was decreased from an average of 98.4 to 44.0 and 39.8  $\mu g$  with 1.0 mg norethindrone and 0.05 mg mestranol respectively. Norethindrone-mestranol combination reduced medium FSH content from an average of 98.4 to 40.0  $\mu g$  per hypothalamus at daily dose of 1.0 mg. All of the reductions were statistically significant. Concurred with the reductions of medium FSH content, pituitary and serum FSH contents were decreased with test materials.

On the other hand medium LH content, expressed in equivalents of  $\mu g$  NIH-LH-S13, was reduced from an average of 9.4 to 6.2 and 5.6  $\mu g$  with 1.0 mg norethindrone and the combination. At the same time, pituitary LH was suppressed with norethindrone and the combination, but serum LH content was not detectable. The fluctuations of pituitary and medium LH contents, however, were not statistically significant. Mestranol gave no effects on hypothalamic LH-RF and pituitary LH contents.

The present data suggest that test materials give effects on primarily through the hypothalamus, and inhibit the release and probably the synthesis of pituitary gonadotropin. Moreover predominant action of norethindrone-mestranol combination at the ratio of 20:1 was probably the suppression of hypothalamic FSH-RF rather than LH-RF and was attributed to the mestranol added to the combination.

# IUD による機能性不妊症の治療

— 特に症例の基礎体温 (BBT) について —

Use of Intrauterine Devices in the Treatment of Funktionalsterilities

— With Special Reference to the BBT of the Cases —

東京電力病院 産婦人科

村 山 茂

Shigeru MURAYAMA

Dept. of Obst. & Gynec., Tokyo Denryoku Hospital

従来 IUD は専ら避妊という観点からのみ論ぜられて来た、所が IUD 除去後すぐ妊娠の成立する症例を見ることがあり、事実当院に於ける過去10年間の臨床成績からもこのような症例が多数あることが分つた。そこで IUD を機能性不妊症に利用することを考えつき、7例に応用し、3例に妊娠が成立した。又続発性無月経5例に用いて3例に成功を見たので、これらの症例につき基礎体温を中心に述べた。

## 緒 言

昭和35年より昭和44年に至る10年間に東京電力病院に於て 373例に 833回の IUD の挿入を行った。挿入実在年数は 882婦人年である。この詳細については別に発表の予定であるが、この中調査の終了した昭和42年迄のものについて見ると、児を希望して IUD を除去した33例は、① 全例が妊娠している。② この妊娠は除去後4カ月以内に80%が成立している。中には月経を見ずに妊娠したものもあり前回妊娠よりもむしろ早い傾向を示した。(尚最近経験した典型的なこのような症例の BBT を第1図に示した。) 即ちこれら症例の妊娠成立迄の月経回数を見ると0回3例、1回7例、2回6例、3回7例、4回3例、以下5、7、13、20、22、29、34回がおのおの1例づつであつた。③ 流産例を一部に認めたが、分娩を遂げた20数例は妊娠分娩経過、新生児等に異常を認めなかつた。以上の事実よりこれを機能性不妊症の治療に用いることを考えた。

## 対 象

機能性不妊症の治療として取扱つた対象例は内性器所見に特別の異常なく、BBT は2相性、卵管疎通性あり、且既往に妊娠、分娩の経験があるか、又は夫の精液所見に異常なく、然かも不妊を訴える者で7例中6例は

続発性不妊症であつた。不妊期間は13カ月より6年5カ月に及ぶ、なほ妊娠の成立に影響を及ぼすホルモン治療、卵管の疎通性検査等は以前に行つたものもあるが、今回の IUD による治療との関係は時間的に否定し得た症例である。

## 方 法

月経終了後2~3日目に IUD を挿入し、約2月経周期放置した後之を取出す。IUD は金属環の這入つた優生リングを使用した。

## 成 績

臨床成績は第1表の如くである。即ち1例の原発性不妊症と6例の続発性不妊症計7例に用いて3例の成功例を認めた。第4、5、6例が成功例である。その BBT はそれぞれ第2、3、4図に示した。成功例は何れも続発性不妊症で不妊期間はそれぞれ3年、2年及び8カ月であつた。この中第6例は10週にて流産に終つたが第4、第5例は正常満期産を遂げている。(第3表参照) 第4、第6例は IUD 除去後1回の月経の後に、又第5例は月経を見ずに妊娠が成立している。妊娠の成立に影響ありと考えられるホルモン並にヒステロ、通気検査等については前述の如く因果関係を否定し得た。

次に続発性無月経の5例に対しても IUD を使用し3

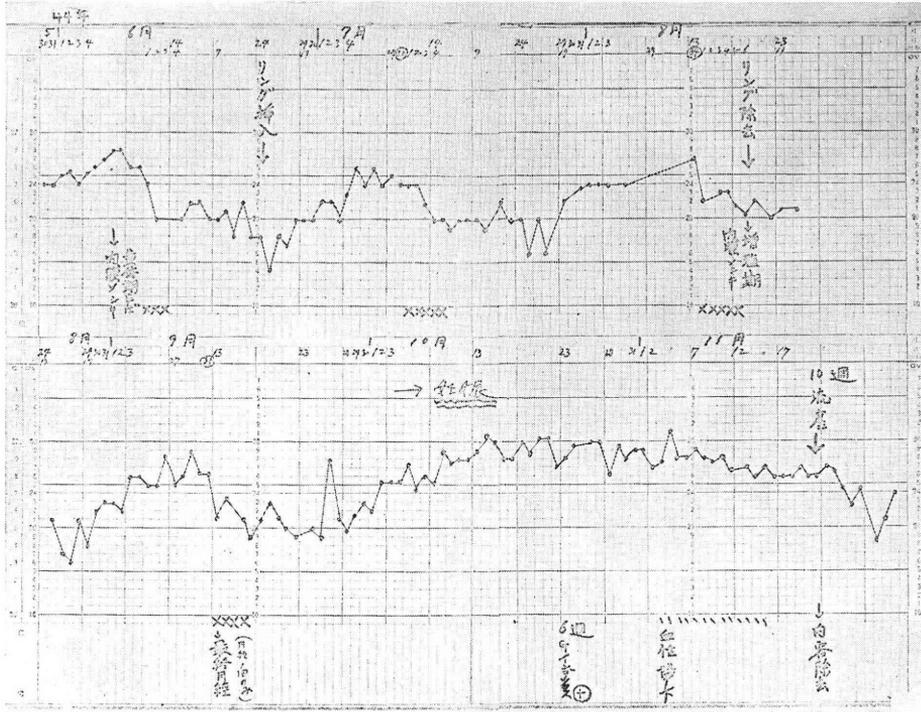


第1表 IUD による機能性不妊症の治療

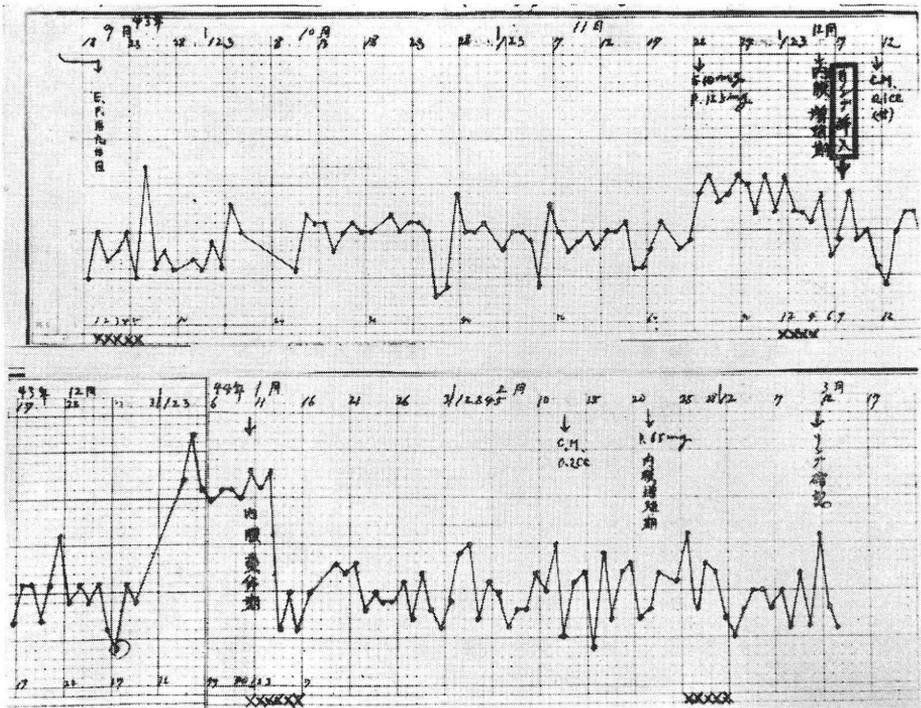
No.	氏名	年齢	中絶	経産	月経(日数)	不妊期間	ホルモン、ヒステレロ両側通	基礎体温	IUD 挿入期間	効果	その他
1		33 (41.4)	0×	0×	不整 (30-50)	3年2月	ヒステレロ両側通 (42.5月) ホルモン(+)	2相性	2周期 (43.10.17) ↓ 44.1.8	無効! 但し除去後の翌月の月経整調, 除去後4回の月経を見る迄妊娠せず, 次いでクローミッド投与3周期目に妊娠す	
2		23	0×	1× S.42.10	整 (34)	13月	ヒステレロ(-)→(+) ホルモン(+)	2相性	2周期 (43.12→)	無効! 除去後3-4周期の高温期は長くなる. 除去後6回の月経にて妊娠せず, 次いでヒステレロ施行後4回の月経を見て妊娠す	
3		28 (37.2) III	1×	0×	整 (30)	6年5月	通気, 疏通性(+)(43.8月) ホルモン(+) (→IUD 挿入6月前)	2相性	2周期 (44.2→)	無効!	
④		31	0×	1× S.40.10	整 (30)	3年(前回分娩後) (但し授乳9月)	ヒステレロ(-) ホルモン(-)	2相性	2周期 (43.10→)	有効!! IUD 除去後1回の月経を見た後妊娠→正常分娩	
⑤		29	0×	1× S.40.4	整 (30)	分娩後1年6月 避妊し, その後 2年不妊	通気, 疏通(+)(43.9月) (→IUD 挿入2月前) ホルモン(+)	2相性	2周期 (43.11→)	有効!! IUD 除去後月経を見ず妊娠→正常分娩(通気より IUD 有効)	
⑥		25 (41.4)	0×	1× S.42.8	整 (29-33)	43年10月より避妊 とき, その後8カ 月後 IUD 挿入す	IUD 挿入前に各種ホルモ ン(+) ヒステレロ(-)	2相性	2周期 (44.6→)	有効!! IUD 除去後1回の月経 (44年9月 13日→)にて妊娠するも10週にて流産す	
7		27	0×	1× S.42.2	整 (26)	分娩後2年8カ 月不妊	通気, 疏通性(+)(44.10) ホルモン(-)	2相性	2周期 (44.11→)	無効! 通気と IUD と殆んど同じ時期に行 う. 2カ月後現在共に無効, 経過観察中!	

第2表 IUD による続発性無月経の治療

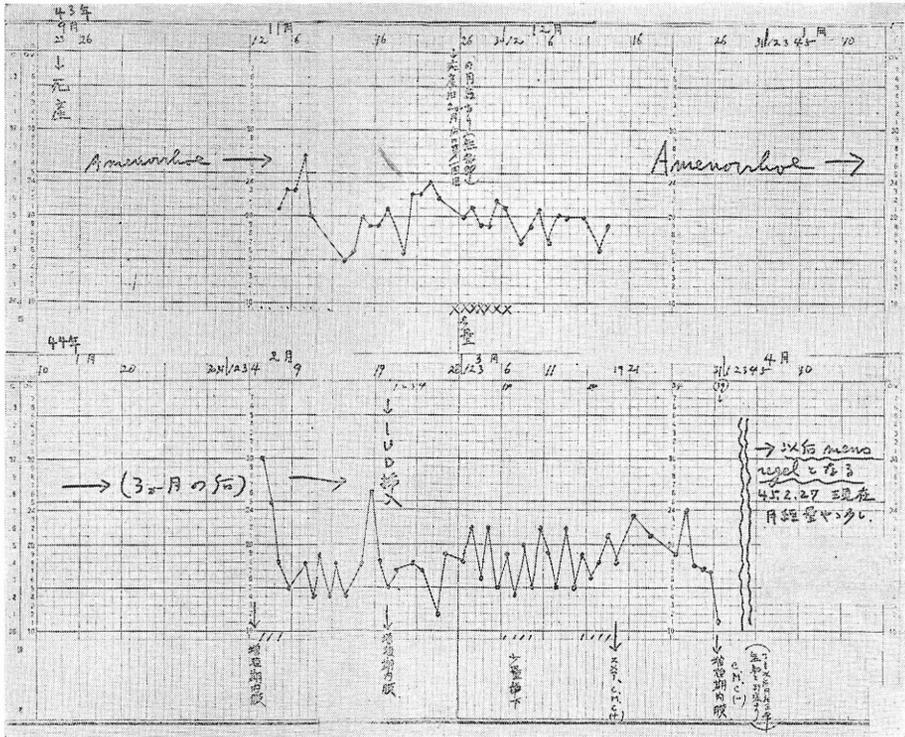
No.	氏名	年齢	中絶	経産	月経(日数)	不妊期間	ホルモン、ヒステレロの有無	基礎体温	IUD 挿入期間	効果	その他
1	井○百○	28	0×	2× 最終 S.42.10	不整 (45-60)	ホルモン注射を しな いと無月経が つづく	ホルモン(+) (挿入後も注射にて月 経の事多し)	1相性	43.2 ↓ 45.2現在	無効! 挿入後, 第1回の月経は排卵性 であった. その後自然には排卵性月経 1回, 無排卵性月経1回あるのみ	
②	荒○保○	24	0×	2× 最終 S.43.9死	整 (30)	死産2カ月後に第1 回の月経あり, その 後3カ月無月経→ IUD 挿入	ホルモン(-)	挿入時 1相性 ↓ 2相性?	44.2 ↓ 45.2現在	有効! 現在糖尿病治療中, 避妊継続中, 挿入当初月経なく, 又内臓卵胞期を示 し, 無効とするもその後月経順調	
3	川○縫○	37	0×	0×	12年前 終経	注射による月経を7, 8年前迄繰返して行 っていた	ホルモン(+)	1相性	4カ月 (44.2) ↓ (44.6)	無効! IUD 挿入中もホルモン注射を しないと月経にならない	
④	今○加○	31 (37-IV) (44-II)	2×	1× S.39	整 (27)	44.3.4子宮内容除去 術, その後4.5月無 月経(内臓癒着?)	IUD 挿入14日前 P.125. 7日前, P.50+E.3注. 挿入後10日月経となる	2相性 と なる	44.7 ↓ 45.2現在	有効!! 挿入10日目に基礎体温下降し月 経となる. 黄体ホルモンとの併用によ る有効例(本症の原因は内臓癒着症か)	
⑤	相○う○	26 (43.3) II	1×	0×	不整 (23-65)	E.P. その他によつて 月経; 性腺刺激ホルモ ンにより稀に排卵ク ロミッド2×無効	挿入中はホルモン(-)	挿入中 2相性 となる	2周期 (44.5.15) ↓ (44.7.30)	挿入中は有効!! 第2回目は28日周期の 2相性の月経を認むも除去後無月経 にもとどる. 3周期以上の挿入が可か	



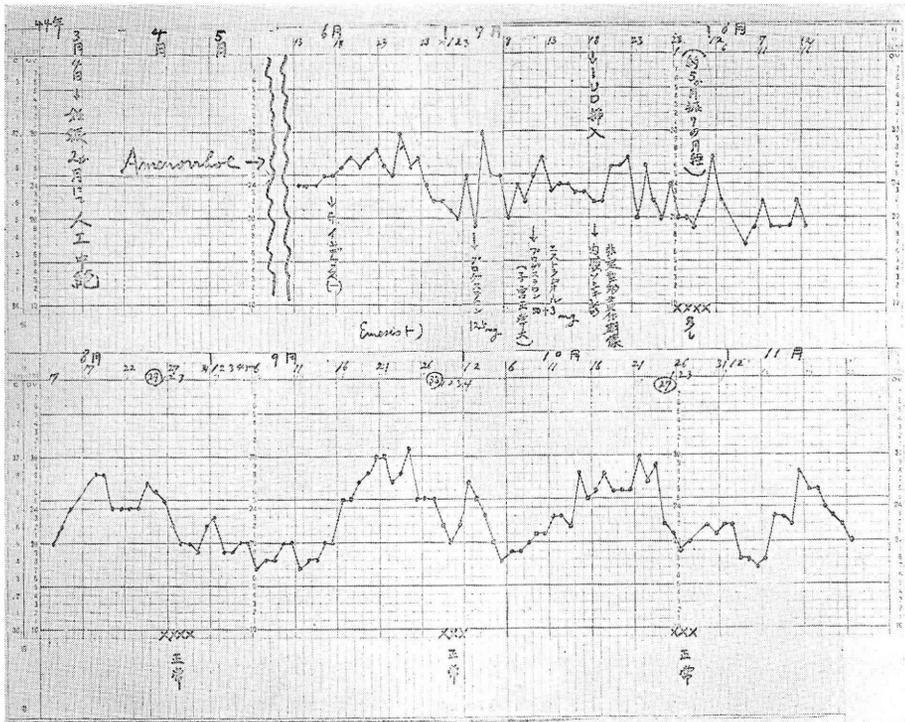
第4図 [25歳] [続発性不妊症] (IUD 除去後妊娠成立するも流産となる)



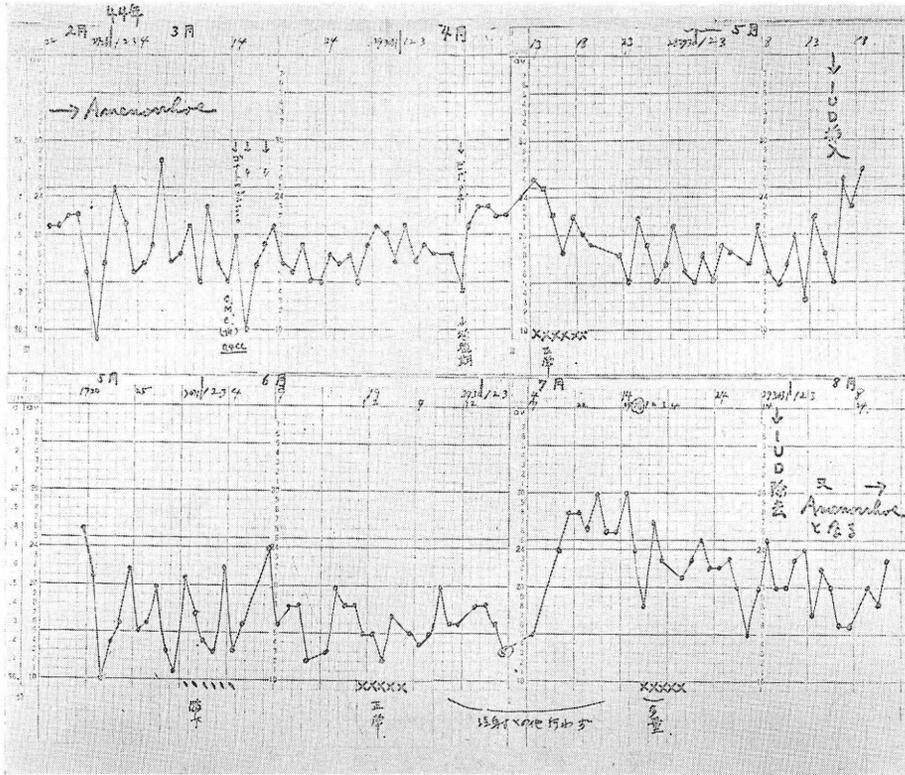
第5図 [28歳] [続発性無月経]



第 6 図 (24歳) [続発性無月経] (死産後第 1 回の月経あり, その後続発性無月経→約 3 カ月後に IUD を挿入す)



第 7 図 (31歳) [続発性無月経] (S. 44年 3月妊娠 2カ月にて内容除去術施行, 以後無月経, プロゲステロンと IUD の併用による成功例)



第 8 図 (26 歳) [続発性無月経] (IUD 挿入中正常月経 (排卵性) あるも除去後再発)

第 3 表 IUD による妊娠成功例の分娩経過

No.	氏 名	年齢	経産	分娩日	後出血	胎 盤	欠 損	新生児	奇 型	除去後の月経回数
4		31	1×	44. 10. 9	150 g	500 g	(-)	♂ 3240 g	(-)	1×
5		29	1×	44. 10. 7	100 g	660 g	(-)	♂ 3570 g	(-)	0×

がある。然し除去後はまたもの無月経にもどつているので場合によつては 2 カ月以上の挿入も必要かと思わせる症例である。

考 按

近時 Louros その他の著者等は IUD を避妊以外の目的に使用し成功したことを報告している。これを一括表示すると第 4 表の如くである。症例数は 8 例から 60 例でおのおの著者が 90% 前後の成功率を得たことを述べている。なお挿入期間は 6 週から 2 ~ 3 月経周期に及んでいる。この挿入期間は著者の挿入期間とほぼ等しい。なおこれらの報告は何れも IUD を子宮内腔癒着症の治療に用い、その結果として妊娠の成功したことを述べている。然しながら著者の如く最初より不妊症の治療を目的として用いたものは見当らない。なお著者の妊娠成功例

の 3 例中 1 例が流産に終つている。これと IUD 挿入除去との因果関係は不明であるが、これが流産の原因と思われまいであろうことは、第 4 表の第 4 番目の報告で Zwinger A 他が子宮内腔癒着症を有する患者において、むしろ習慣性流産の治療を目的として IUD を用いて成功したことを述べている点からも想像出来、又この事は興味ある点でもある。(22 例中 20 例成功)

結 論

従来専ら避妊の観点からのみ論ぜられて来た IUD を避妊以外の目的、特に機能性不妊症の治療に用い、7 例中 3 例に成功した。又続発性無月経 5 例に使用して 3 例の成功例を認めたのでこれを報告すると共に、本法を考えるに至つた著者の過去 10 年間の臨床成績の一部にふれた。近時 IUD を子宮内腔癒着症の治療に用い成功した

第 4 表 避妊以外の使用に関する報告

No.	著者 年 度	目 的	例数と IUD の種類	効 果	併 用	挿 入 期 間	其 の 他
1	Louros N. C. 他 1968	子宮内腔癒 着症 (Asherman 病)	60例 (癒着33. 接着18. 混合9) Lippes loop. margulies spiral	60例中54例 (90%)成功, 中10例妊娠す	内膜が萎縮し ている場合は プロゲステロ ンを用いるこ とあり	2 周期	診断は 1. ヒステロの所見 2. 頸管拡張及び搔爬の 時の所見 3. 内膜の組織所見によ つて行う
2	Polishuk 他 1969	"	20例 ダクロンリング 2 Lippes loop 17 Biruberg bow 1	20例中18例成功 (2例再発)	抗生剤 エストロゲン を使用せず 頸管拡張(+)	6 週	挿入除去後子宮肥大を認 む. 従来は50%再発. 診 断はヒステロの所見によ つて行う
3	Kozada I 他 1968	"	8 例 margulie	全例有効, 挿入 後28—30日に月 経あり (内膜の 腺の分泌を刺激 する)	全麻使用 頸管拡張(+)	挿入継続 (避妊の ため)	8 例中 6 例は流産後の搔 爬にておこる. 大多数に 於て癒着は頸管拡張に際 し分離される. 場合によ り Curet, メスを用いる. ホルモン不成功, IUD 成功例あり
4	Zuringer A. 他 1969	" (習慣性流 産の治療)	22例 (3×以上流産の 既往を有するもの) Antikonzep-tions- pessar (AKP)	著効14. 有効6. 無効2. (5例分娩 (6例妊娠中))	発育不全の場 合以外ホルモ ン使用せず	2—3 周期	IUD 除去後3, 4カ月子 宮肥大の続くことを報告 す (内診所見とヒステロ にて分る)

の報告があり、且結果として妊娠の成立を見ているが、最初より機能性不妊症の治療に用い成功したのは本報告が始めてである。

(本論文の要旨は第14回不妊学会総会(昭, 44. 6, 札幌)に於て発表した.)

文 献

- 1) 村山茂: 日不妊会誌, 14: 430 (1969).
- 2) Louros, J. M. Danezis and G. Pontifix: Fertil & Steril, 19: 509-528 (1968).
- 3) De Kozada, Kozada, Remedio and Sica-Blanco: Obst & Gynec. 32: 387 (1968).
- 4) Polishuk, Adoni and Aviad: Fertil & Steril, 20: 241 (1969).
- 5) Zwinger, Schönfeld, Mares and Valenta: Zentralbl, Gynäk. 91: 63 (1969).
- 6) Arthur, M. Hill: Am. J. Obst & Gynec. 103: 200 (1969).
- 7) Herbert, W. H. et al.: Fertil & Steril, 20: 400 (1969).
- 8) 桜林元夫, 他: 日産婦誌, 19: 1123 (1967).
- 9) 石浜淳美: 子宮内避妊法, 117, 金原 K.K. 東京, 1968.
- 10) 矢内原啓太郎: 日産婦誌, 20: 768 (1968).
- 11) 水野重光, 他: 日不妊会誌, 15: 29 (1970).

Use of Intra-uterine devices in the Treatment of Functional Sterilities —With Special Reference to the BBT of the Cases—

Shigeru Murayama

Dept. of Obs. & Gynec.  
Tokyo Denryoku Hospital

A total of 833 IUDs were inserted in 373 cases during the past 10 years from 1960 through 1969 at the Tokyo Denryoku Hospital. The actual number of inserted years was 882 womanyears.

(1) All of the 33 cases (the cases up to 1967) who removed IUD in hopes of baby became pregnant.

(2) This conception occurred within 4 months after the removal in 80%, which was shorter than the period required for the last conception.

(3) Abortion was observed in some of the cases, but approximately the 20 cases which accomplished delivery showed no abnormalities during pregnancy, delivery, or in the newborn baby. Based on the above-mentioned facts, IUD was used chiefly in functional sterilities and the following results were obtained.

Method and Results

IUD was inserted on the 2nd-3rd day after the completion of menstruation and was removed after about 2 menstrual cycles. The IUD used was a Yusei-ring with a metal ring in it. It

was applied to one case of primary sterility and 6 cases of secondary sterility, a total of 7 cases. Even though these cases showed no abnormalities on pelvic examination, the BBT was biphasic, and the passage of the uterine tubes was normal, i.e., they had potential fertility, they complained of sterility extending to 6 years and 5 months. Among these 7 cases, pregnancy was successful in 3 cases of secondary sterility. The sterile period of these 3 cases was 3 years, 2 years, and 8 months, respectively. Two cases became pregnant

after one menstruation after the removal of IUD and one case, without menstruation. One out of the 3 cases ended up with abortion at the 10th week, but the other two cases accomplished normal full-term delivery.

In addition, IUD was also used for 5 cases of secondary amenorrhea and was successful in 3 cases.

The successful ones of the above-mentioned cases were reported in detail with special reference to the BBT.

# Ethinodiol diacetate と Estradiol-3-methyl-ether の 混合錠 (SC-11800 錠) による経口避妊に関する研究

Clinical studies on the oral contraceptive pills containing Ethynodiol  
diacetate and Estradiol-3-methyl-ether in various doses

九州大学医学部産婦人科学教室 (主任: 滝 一郎教授)

水 野 和 彦

Kazuhiko MIZUNO

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kyushu University  
(Director; I. Taki M.D.), Fukuoka, Japan.

経口避妊の目的で ethynodiol diacetate (E と略) 0.5mg と mestranol (M と略) 0.1mg を含有する SC 11800錠を投与して臨床的観察を行った。対象は50例で延 825周期に投与した。さらに副作用の軽減を意図して E, 0.5mg にMを 0.075mg に減じた合剤, および M, 0.075mg にEも半量の0.25mg に減じた合剤を作製してそれぞれ10例ずつに投与した。服用期間中の妊娠は1例もなく避妊効果は100%であった。全例に消退出血を認めたが、量の減少が著明であった。破錠出血は周期を通じて 2.0%に認められたが、減量例では非常に高率であった。子宮内膜は正常の着床期分泌内膜とは全く異なる特異な像を示した。服用中の諸検査において、肝機能検査での数例を除いて、その他はすべて正常域内であった。投与中止後の性機能の回復は順調で全例4周期以内に正常性周期に復した。実際に5例が児を希望して服薬を中止したが全例とも妊娠、出産し、その児にも全く異常を認めなかった。

## I 緒 言

黄体ホルモンを投与して、避妊を達成しようという試みは Beard, Prenant (1897) による黄体の排卵抑制効果の報告に始まり、1919年 Habenlandt が黄体ホルモン投与による避妊への可能性を示唆してから広く注目された。本邦においても古賀 (1936) はラットによる実験から将来強力かつ純粋な黄体ホルモン剤が出現すれば、臨床的に避妊法に応用し得るであろうと報告している。1955年 Pincus らにより経口避妊の目的で progesterone による臨床実験が行なわれたが、大量の progesterone を必要とし現実的応用が懸念された。しかし 1951年 Djerassi らにより合成された norethisterone に端を発し、少量で強力な黄体ホルモン様作用をもつ経口用合成 gestagen が続々開発されるにいたり、gestagens の経口避妊への応用に新たな希望をいだかせるに至った。

著者は1964年より経口避妊の目的で 17 $\alpha$ -ethynyl-4-esterene-3,17 $\beta$ -dioldiacetate (ethynodiol diacetate) に 17 $\alpha$ -ethynyl-estradiol-3-methylether (mestranol) を混合した SC 11800錠 (Searl-大日本製薬) を使用し、その避妊効果、性機能の変化、副作用の有無を中心に臨床的観察を行なった。なお、ethynodiol diacetate の黄体ホルモン様作用については、19-norsteroid 系中最も強く、その1mg は progesterone の1000mg と同程度であるとされている。

## II 実験方法および対象

経口避妊の目的で SC 11800錠と仮称されている ethynodiol diacetate 0.5mg と mestranol 0.1mg を1錠中に含む白色錠剤を、月経周期の第6日目より第25日まで1日1錠ずつ連日20日間就寝前に服用させ、消退出血発来の初日を次回周期の第1日と見なして周期的投与を繰返す Pincus 方式に従って投与した。

投与対象は、月経順調ですでに児を有し、一定期間の避妊を希望する健康婦人で、内分泌機能、甲状腺機能、肝機能、腎機能、血液性状、心機能等について異常を認めない50名である(以下A群と呼称する)。さらに、A群について副作用の有無を検討するために、投与第12周および投与中止1カ月後に投与前と同様の諸検査を実施した。このほか、可及的副作用の軽減という意図のもとに、ethynodiol diacetate および mestranol の各 dose を減じた、ethynodiol diacetate 0.5 mg+mestranol 0.075mg と ethynodiol diacetate 0.25mg+mestranol 0.075 mg の2種の同型錠剤を別個に作製し、おのおの10例ずつに投与し、A群との比較を試みた(以下前者をB群、後者をC群と呼称する)。以上70例の年齢は21~41歳であり、平均分娩回数 は 2.3回であった。

III 実験成績

1. 避妊効果 (第1表)

ethynodiol diacetate 0.5mg+mestranol 0.1mg 投与のA群50例における投与期間は、最長25周期、12周期以上の長期投与38例で、平均16.5周期であり、延 825周期について観察したが妊娠例はなかつた。

ついで、ethynodiol diacetate 0.5 mg+mestranol

第3表 A群の出血量の変化

出血量の程度	例数	%
全周期にわたり減少	29	63.1
減少傾向にあるもの	11	23.9
不変	4	8.7
増加	0	0
不変	2	4.3

第4表 B群とC群の出血量の比較

出血量の程度	B群の例数	C群の例数
不変	0	3
2/3に減少	2	4
1/2に減少	2	1
1/3に減少	3	0

0.075 mg 投与のB群10例、延 110周期においても、さらに、ethynodiol diacetate 0.25mg+mestranol 0.075 mg 投与のC群10例、延 116周期においても妊娠した例は1例も認められず、総合してそれらの避妊効果は100%であった。

2. 消退出血

20日間の連続服用後全例に月経様の消退出血を認め、

第1表 例数と延投与周期数

投与群	1錠中のEとMの含有量	投与周期	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25																										
			例数	延周期数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
A	E 0.5mg + M 0.1mg	例数	50	50	49	48	47	46	43	42	41	40	38	38	31	30	30	29	28	27	27	24	22	16	15	13	1		
		延周期数	100	149	197	244	290	333	375	416	456	494	532	563	593	623	652	680	707	734	758	780	796	811	824	825			
B	E 0.5mg + M 0.075mg	例数	10	10	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7	7	5	1												
		延周期数	20	28	36	44	52	60	68	76	83	90	97	104	109	110													
C	E 0.25mg + M 0.075mg	例数	10	10	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	5	2												
		延周期数	20	29	37	46	54	62	70	78	86	94	102	109	114	116													

E····Ethinodiol diacetate M····Mestranol

第2表 消退出血

a) 発来までの日数

発来までの日数	1	2	3	4	5	6	7	平均
周期数	13	55	269	336	87	12	11	3.7日
%	1.7	7.0	34.4	42.9	11.1	1.5	1.4	

b) 持続日数

持続日数	1	2	3	4	5	6	平均
周期数	12	36	360	260	97	21	3.6日
%	1.5	4.6	45.8	33.1	12.3	2.7	

いわゆる silent menstration は1例もなかつた。これをA群50例について観察した結果は第2表に示したが、服薬終了から出血発来までの日数は平均 3.7日であり、97%が5日以内に発来している。その持続日数は平均 3.6日であり、正常月経持続日数と著差はないがやや短縮する傾向を認めた。

また、第3表のごとく出血量はA群の調査では87%に減少の傾向を認め、平常の1/2~1/3量に減少したと訴えた。さらに、B群、C群における10周期以上投与中の各7例および8例についてその出血量をみると(第4表)、減少傾向はC群にくらべてB群に高く認めた。なお、平常月経時に下腹痛等の障害を有していた21例中16

第5表 破綻出血のひん度

1錠中の EとMの含有量		周 期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
E 0.5mg +M 0.1mg (A)	例 数		50	50	49	48	47	46	43	42	41	40	38	38
	破綻出血		4	3	1	2	0	0	3	1	0	0	0	1
	%		8.0	6.0	2.0	4.1	0	0	7.2	2.4	0	0	0	2.6
	周 期		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
	例 数		31	30	30	29	28	27	27	24	22	16	15	13
	破綻出血		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
E 0.5mg +M 0.075mg (B)	破綻出血		3	4	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	%		30.0	40.0	12.4	0	0	12.4	12.4	0	0	0	0	0
	例 数		10	10	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7
E 0.25mg +M 0.075mg (C)	破綻出血		3	4	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	%		30.0	40.0	22.2	0	12.4	25.0	0	0	0	0	0	0
	例 数		10	10	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8

E····Ethinodiol diacetate      M····Mestranol

第6表 服用忘れと出血の関係

服用忘れ日数	1	2	3
例 数	65	11	3
出血(+) 例	12	10	3
%	18.5	90.1	100

第7表 A錠を3周期投与後、引続きBあるいはC錠に切替えて投与した時の破綻出血

投与周期	A錠投与			B, C錠投与			
	1	2	3	4	5	6	7
例 数	6	6	6	6	6	6	4
出血(+) 例	1	0	0	0	2	0	0

例(76%)はその軽快~消失を認めており、いわゆる機能性月経困難症の著明な緩解が認められた。

3. 破綻出血(第5表)

服用忘れによる出血例を除外した破綻出血の頻度をみると、A群では、第1周期に8%、第2周期に6%で、以後はずつと低率となり、延 800周期中僅か16周期のみにすぎないが、服用を忘れて出血を招いた周期が25周期あり、服用忘れの場合には1錠のみでは18.5%、2錠連続忘れでは90.1%と高率に破綻出血を来たしている(第6表)。

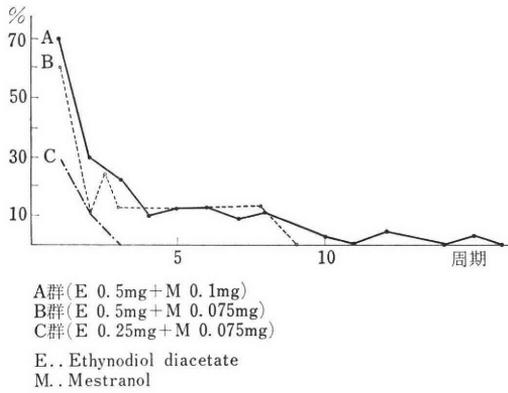
一方、mestranol 減量のB群10例、ethynodiol diacetate と mestranol とともに減量したC群10例では両群ともに第1周期および第2周期に30~40%に出血がみら

れたが、このような場合でも継続服用することによつて安定した周期を示し8周期以後には認められなかつた。この興味ある事実より、破綻出血を抑えかつ減量の目的で、A錠をまず3周期間投与して後、引き続きB錠あるいはC錠に変えて投与したところ第7表のごとく破綻出血は第5周期に2例を認めたのみであり、比較的満足すべき結果を得た。

4. 自覚的副作用

悪心、胃部不快感、食思不振などの消化器症状を服用早期に高率に認め、ついで乳房緊満感を訴えるものが多かつた。また、頭痛、下痢、帯下増量などを少数に認めしたが、本剤との関連性は臨床的には判定困難であつた。また、面疱を見た1例もあつたが、いままで報告されている肝斑などの色素沈着<sup>23)</sup>を来たした症例はなかつた。このうち悪心については第1図に示すように、A群では第1周期に70%、第2周期30%と高率に発現したが、その後は急減し長期間反復投与しているうちほとんど消失している。高率に発現した第1周期のみについて第8表のごとく服用20日間を3区分してみると、その70.9%が初めの1週間以内に自覚しており、全体的にみて平均3.5日間持続している。一方、ethynodiol diacetate を減量したC群では第1周期30%、第2周期は10%、第3周期以後は全く認められず、A群、B群に比して半数以下に減少した。これら各症例の悪心発現率と既往妊娠中の悪阻の強弱との関連は得られなかつた。

乳房痛については大多数は周期の中間に発現し、第1周期34%、第2周期14%と漸次減少しているが、概して



第 1 図 悪心の発現率

第 8 表 1 周期における悪心のひん度  
50 例中 35 例に発現し、その発現延日数  
124 日に対する各期間の発現ひん度

期間区分(日)	1~7	8~14	15~20	平均
延発現日数	88	27	9	3.5日
%	70.9	21.8	7.3	

同一例において頻発する傾向が認められた。

月一度の来院時に体重を測定したが、その著明な変動はなく、2 年間長期連続投与例においても 2 kg 以上の増減を示したものは 1 例もなかった。しかし四季推移による着衣重量の誤差は免れないので後述する血清電解質検査を行なった。なお、外観的に浮腫を来たしたものは皆無であった。

5. 服薬中の性機能

a) libido の変化

投与中の libido<sup>23)</sup>については適当な客観的観察方法がないが、一応性交回数について検討した。調査に協力した 30 例中 25 例 (83%) は不変であり、1 例の減少のほかはかえって増加 (4 例) していた。問診による観察では、確実なる避妊効果の信頼感と、従来の受胎調節法のごとき事前の使用操作の不用等から、主観的ではあるがむしろ libido の増加の傾向が窺われた。

b) 投与中の基礎体温

投与中の基礎体温について第 9 表のごとく A, B, C, D, E の 5 型に分類して検討した。A 群では服用翌日から高温相に移行し、服薬中はそのまま高温を持続する A 型が全例中 64% に認められ過半数を占めており、この型は投与期間が進むに従って次第に増加する傾向があつた。低温 1 相性の D 型を示したものは 5.9% にすぎなかったが、僅か 8 例 (1.0%) ではあるが典型的排卵性 2 相性の曲線を示した周期を認めた。ついで B 群の BBT

第 9 表 A, B, C 各群における BBT の変化

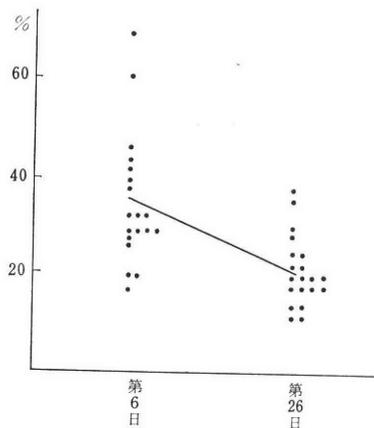
BBT の分類	A 群		B 群		C 群	
	周期数	%	周期数	%	周期数	%
A 型 高温持続型	489	63.8	59	67.0	27	29.0
B 型 高温不定型	130	17.0	15	17.1	17	18.5
C 型 不定型	94	12.3	9	10.2	34	36.6
D 型 低温 1 相型	45	5.9	3	3.4	11	11.8
E 型 典型的 2 相型	8	1.0	2	2.3	4	4.3

は A 群とほぼ同様の傾向を認めたが、ethynodiol diacetate を半減した C 群においては B 型、C 型の不定型が 55% に認められ、A 型は 29% と減じ、E 型が 4.3% に認められたこと等 A, B 群に比較して非常に異なる様相を示した。

c) 投与中の膣スミア (第 2 図)

A 群 22 例について投与 8~10 周期に膣スミアを採取し、角化係数を算定した。月経周期第 6 周日では 19~70%、平均 34.9% であるが、服用終了翌日の月経周期第 26 周日では 12~38%、平均 21.5% であり、角化抑制の傾向が認められた。

投与 8-10 周期の角化係数



第 2 図 服用中の膣スミア

d) 投与中の子宮内膜像 (写真)

内膜組織検査を行なった A 群 36 例、B 群 5 例、C 群 15 例のうち C 群の 2 例を除いては、周期性を全く欠き、投与終了時までも正常な分泌像を示さず、軽度の腺上皮の萎縮や、間質の浮腫様変化、偽脱落膜様変化がみられるものなど、正常の着床期分泌内膜とは全く異なる特異な像、いわゆる atypically developed secretory endometrium を呈していた。なお C 群 15 例中 2 例はほぼ正常に近い分泌像を示した。

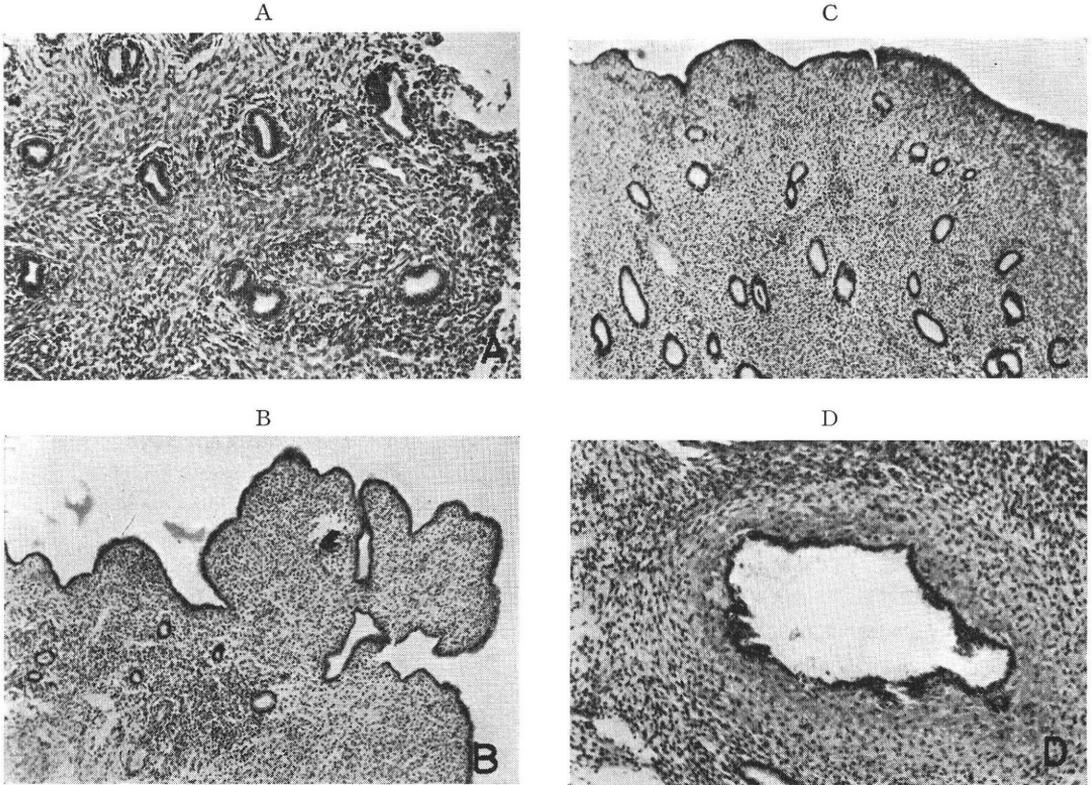


写真 A ; 第 22 周日採取例, 腺細胞は全体に後期増殖像に似た像を示し, 核の狭長濃染が認められるが, 核分裂は全くない. 間質には脱落膜細胞様変化が著明で, 一部には萎縮核が混在している. コイル状動脈の発育は不良である. (400×)

写真 B ; 第 26 周日採取例, 腺の数は著しく減少し, 腺腔は狭くなり, 消失に近い像を呈している. 間質は浮腫状で, 正常時には認められない辺縁の凹凸や彎曲等の特異な像が見られる. (100×)

写真 C ; 第 28 周日採取例, 消退出血開始直前にもかかわらず分泌期像は全く認められない. 腺上皮の細胞核は濃染し, 核は一層に平坦で, 一部に崩壊残骸物が見られる. (100×)

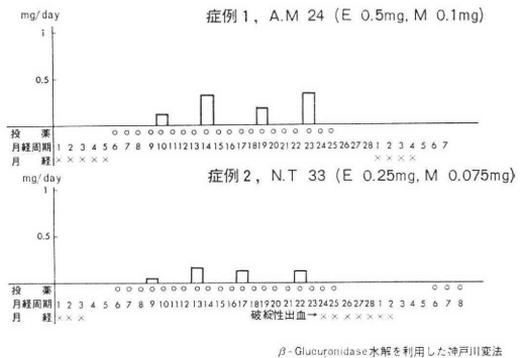
写真 D ; 第 26 周日採取例, 一部にはこの様な大きな嚢胞状を呈した腺を混在することもある. (400×)

e) 投与中の頸管粘液所見

A群 9 例, B群 5 例, C群 8 例において, 月経周期第 10~22 日の頸管粘液を観察した. 各群全例とも粘液量は 0.1ml 以下, 粘稠度は高く牽糸性は 4 cm 以下で結晶性はみられなかった.

f) 尿中 pregnanediol 排泄値 (第 3 図)

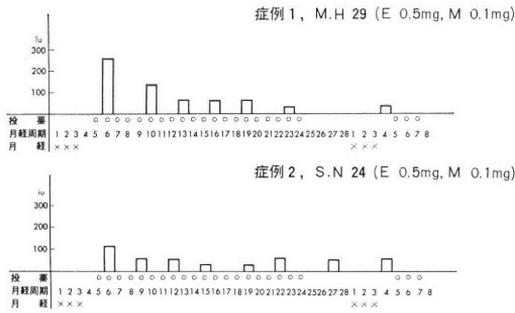
A群 3 例, C群 1 例について, 月経周期 8~9 日より 4~5 日おきに 24 時間尿を採取し,  $\beta$ -glucuronidase 水解法で Klopffer の神戸川変法<sup>4)</sup>を用いて pregnanediol 1 日排泄量を測定し, 周期中の変動を観察した. A群 3 例においては周期を通じて非常に低く第 18~24 周日においても 1 mg/day 以下の値であり, 排卵~黄体形成を示す周期後半の上昇は認められなかった. C群の 1 例については後述する.



第 3 図 尿中 Pregnanediol の推移

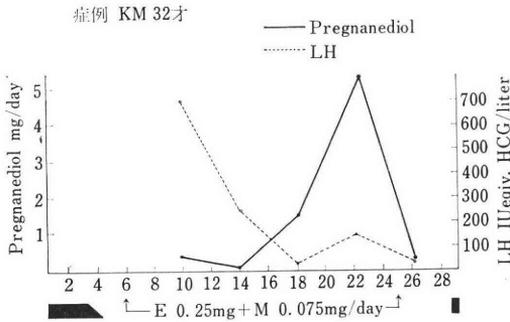
g) 尿中 LH 排泄値 (第 4 図)

LH は HCG との交叉反応を利用して免疫学的に血



第4図 尿中 LH の推移

球凝集阻止反応を用いて測定した<sup>5)</sup>。A群2例, C群1例に測定したが, このC群の1例は上記の pregnanediol が同時に測定された症例である。同一人について月経周期5~6日目より3日おきに早朝1回尿を採取してその中の LH を測定し, IU equivalent HCG/liter として表わした。その成績はA群2例では第7図に示すごとく周期を通じて 250 IU 以下という低値を示し, われわれが本測定法で得ている排卵期に 500~720 IU という高値はなく<sup>6)</sup>, 下垂体から LH 放出は著減していることを知った。



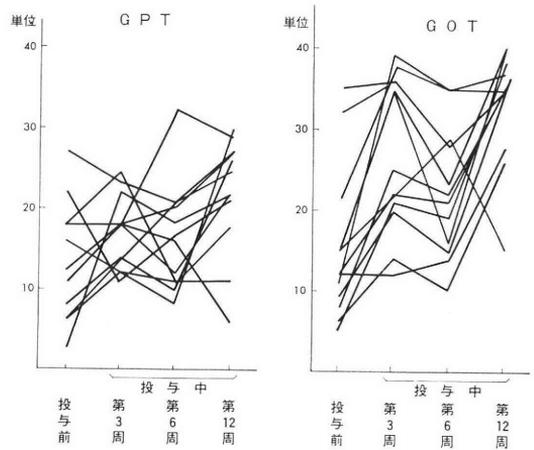
第5図 尿中 Pregnanediol および LH の推移

C群の1例については, 第5図のごとく pregnanediol 値は22周日の1.50mg/day, 26周日は5.07mg/day と上昇し, 一方, LH 値についても10周日に 720 IU equivalent HCG/liter と高値を示し, BBT は 2 相性曲線であった。これらの事実からこの症例は排卵が起つたと推定された。

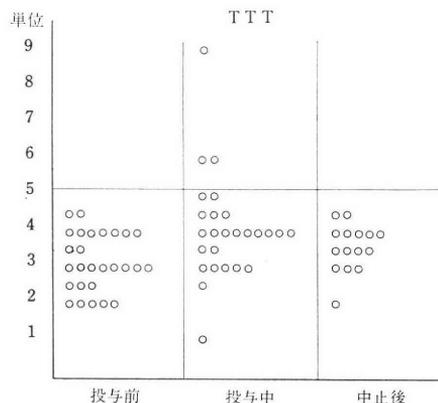
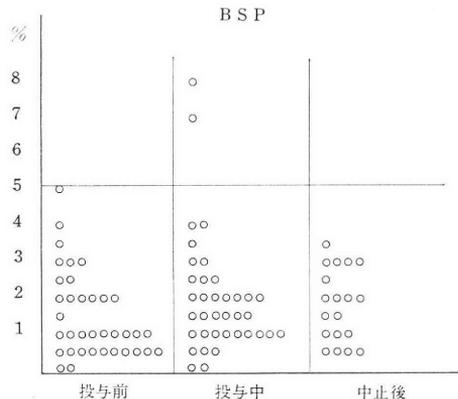
6. 服用中の肝機能

肝機能について, BSP 排泄試験, 高田反応, TTT, bilirubin 測定を施行し, さらに B, C 群について, SGPT, SGOT および alkaline phosphatase の検査を施行した。BSP 排泄試験 (45分値) で第6図のごとく12周期の検査で39例中2例が7%と8%という排泄遅延を示したが, 投与中止後の成績では両例とも正常値に復していた。TTT も同様に第12週に3例が正常域を越えた高値を示したが中止後は正常内にあつた。

transaminase については第7図に示したように, SGPT は投薬および継続投与による変動に一定の傾向は認め難いが, SGOT においては第3周ではやや増加



第7図 肝機能 (2)



第6図 肝機能 (1)

したものが多く、ついで第6周では下降する傾向を示したが、さらに第12周に至ると大多数は正常域の限界に達した。alkaline phosphatase の測定を第12周に施行したが全例とも4単位以下で正常域内にあり異常上昇例は認めなかった。その他高田反応、bilirubin 値に異常を全く認めなかった。

7. 服用中の血液性状

服薬中の末梢血液所見としてやや polycytaemia の傾向があるが、そのほか白血球数、その分類像、hemoglobin 値、血沈などは正常値を示し投与前に対して変化は認められない。血液凝固時間 (Fonio 法) にもその短縮あるいは延長の傾向は認めない。併せて服用10周以上の24例に thrombo-test を行なつたが、第10表に示す

第 10 表 Thrombo-test

活性 %	例 数
50以下	0
50— 69	2
70— 89	7
90—109	7
110—129	8
130以上	0

平均 94.5 活性 %

ように全例とも70~130活性%の正常範囲内の値を示し、平均94.5%であり、凝固促進例は認めなかった。

8. 服用中の腎機能

腎機能については全例に尿比重、蛋白、沈渣の一般検査のほか、一部に PSP を行なつたが異常は全く認めなかった。

9. 服用中の血清電解質

連続6周期服用のもの4例、24周期のもの6例、非投与婦人5例について血清電解質を測定した成績は第11表のごとくである。K, Ca, Cl についてはいずれの群も正常値内にあり本剤投与による影響は全く認められなかった。ただ Na のみは投与群にやや高い傾向が認められ、24周期投与の6例は全例とも僅かではあるが正常値を越えていた。前述のごとく臨床的には浮腫傾向や体重増加は認めなかったが、応用するに当つては一応留意しておくべき成績である。

10. 服用中の副腎皮質機能

LH, pregnanediol の連続測定により下垂体~卵巣系機能の一時的抑制が認められたので、副腎皮質機能におよぼす影響を検討した。投与前、中、後の3期において測定した 17-ketosteroid, 17-hydroxycorticoids の値は第12表に示すように正常域内ながらやや低下の傾向を認

第 11 表 投与中における Na, K, Ca, Cl.

	例数	Na	K	Ca	Cl
長期投与(24周)	6	149.1± 1.96	4.30± 0.01	4.67± 0.002	104.7± 1.29
短期投与(6周)	4	145.9± 0.23	4.35± 0.021	4.65± 0.004	106.5± 0.42
非 投 与	5	143.6± 0.24	4.22± 0.026	4.78± 0.001	105.6± 2.26

単位 mEq/l

註 検査方法と正常値

Na.	炎光光度法	135~145
K.	〃	3.5~5.0
Ca.	〃	4.5~5.5
Cl.	Schales & Schales 法	98~110

第 12 表 副腎皮質機能

	例数	17 KS mg	例数	17 OHCS mg
投与前	30	5.2±0.17	30	6.0±0.33
投与中	17	4.9±0.14	20	4.1±0.08
投与後	25	4.2±0.29	22	4.1±0.11

めた。一方 Thorn test では投与前に比べて投与中および投与後ともに変化を認めなかった。

11. その他

BMR および心機能についてA群50例に検査したが何ら認むべき変化はなかった。

さらに、投与前、中、後において膾細胞診を行なつたが、全例ともI~II型を示し異型細胞の出現は全く認めなかった。

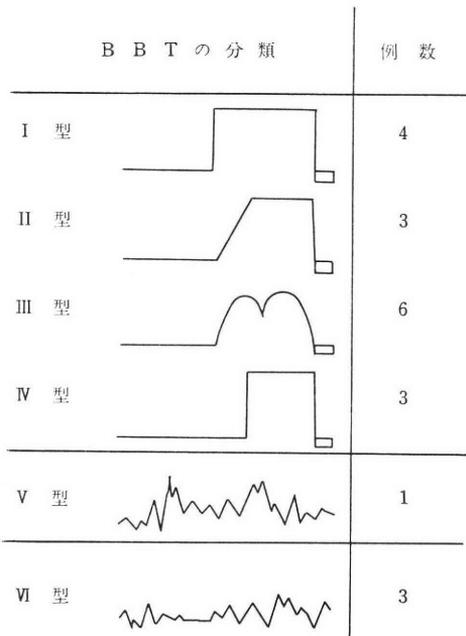
12. 服用中止の理由

服用を中止した理由についてみると、継続を困難にするほどの重篤な副作用は認められなかったが、頭痛、肥満、そのほか他疾患併発によつて中止したものは50例中7例、14%であつた。挙児希望によるものは5例でその他は検査のため中止させた。

13. 服薬中止後の性機能

本剤のような reproductive system に直接作用する薬剤はたとえ服用中にたいした副作用がないとしても、これを長期間連用した後に性機能が完全に復元するか否かは極めて重要な問題である。避妊効果がいかに他法に比してすぐれていても、その後の月経周期や排卵、妊娠、ひいては次に産まれて来る児に少しでも悪影響があるとすれば、あらゆる利点は消し去られて余りあるものがあるといわざるを得ない。そこで投与中止後の可逆性~復元性について、BBT, 膾スミア, 子宮内膜像などにより経過を観察した。

投与中止後の月経周期は第13表に示すように、第1周



第 8 図 服用中止後、第 1 週の基礎体温曲線

第 13 表 服用中止後の月経周期

周期日数 (日)	第 1 周期	第 2 周期	第 3 周期
	例 数	例 数	例 数
24—26	0	3	3
27—29	0	6	5
30—32	1	7	5
33—35	3	2	2
36—38	10	1	1
39—41	7	1	0
42—45	6	0	0
平均(日)	38.7	30.2	29.9

第 14 表 児希望により服用を中止した症例の経過

氏名	年齢	経妊回数	投与周期数	中止後妊娠した周期	その後の経過	児の状態
HK	31	3	10	第 6 周	満期産	♂ 2950 g, 奇型なし
TT	29	1	12	第 2 周	満期産	♀ 3300 g, 奇型なし
YN	27	4	19	第 3 周	満期産	♀ 3650 g, 奇型なし
SN	26	2	20	第 5 周	満期産	♀ 3350 g, 奇型なし
ST	32	4	20	第 25 周	晚期産	♀ 4800 g, 奇型なし

期においては31~45日とかなり幅は広いが調査し得た27例のすべてにその延長がみられ平均38.7日であった。第2周期になるとなお延長を示すものが半数に見られたが、平均30.2日であり、第3周期は平均29.9日とほぼ服薬前の周期日数に回復している。これらの月経周期の延長は BBT からみると低温相の延長として現われ、この時期の子宮内膜像は分泌傾向を示さないことから卵胞成熟~排卵の遅延に起因しているものと考えられる成績を得た。上述のように第1周期に最高45日後に月経を認めたが、無月経の症例は妊娠した3例のみであった。なお、中止後第1周期に47例中1例に不正出血が起つたが以後の周期には認めなかった。

これら服薬中止後の BBT を第 8 図のごとく教室の分類法により観察すると、第 1 周期において低温相の著明な延長がみられるが、2 相性を示した例が20例中16例、80%に認められ、そのうち12例(75%)は黄体機能不全を疑わしめる II~IV 型であった。また、V~VI 型を示した 4 例は第 2 周期にいと 3 例は I~II 型を示し、このうち 1 例は開腹によつて明らかな黄体形成を認めた。残り 1 例は第 4 周期になり II 型に回復した。また、第 1 周期に II~IV 型を示した例も漸時回復の傾向を示し全例とも第 3 周期以内に I 型に復した。

以上のごとく大部分は 2 周期以内に正常周期に回復するすみやかな可逆傾向を認めた。なお遅延を示す例もあったが 4 周期以内には全例が正常な性周期を示した。実際には投与中止後なお避妊の希望を有していたにもかかわらず投与中止後すでに第 1 周期に 3 例、第 2 周期に 1 例が妊娠した。これらの延服用周期数はそれぞれ 13, 21, 22, 23 周期であり、投与の短長による回復性の差はみられなかった。

さらに児希望により投薬を中止した 5 例については第 14 表のように 1 例を除いて比較的早期に受胎し、これらの妊娠は順調に経過し、満期産 4 例、晚期産 1 例であり、その新生児についても外性器その他に全く異常は認めなかった。中止後逐日的に腔内容を取扱しその角化係数と BBT を対比してみると、BBT の動きに関連した変動を示し、BBT が 2 相性を示した症例の周期には高い傾向を認めこの面からも性機能の順調な回復が推定された。なお、中止後第 1 周期の経血量について観察すると、20 例中 17 例は服用前と同程度の出血があつたが、2 例はなお服用中と同様に稀少の出血であつた。残り 1 例は過多月経と強い下腹痛を訴えたが、第 2 周期には正常に経過した。

IV 考 按

gestagen-estrogen 合剤使用による経口避妊の作用機

序について、多くの研究者は下垂体よりの gonadotropin の放出抑制による排卵抑制にその主因を求めている。これら LH, FSH の pattern は各種の gestagens によりそれぞれ異なつた様相を示し、また同一薬剤でも投与量や個人差によつて趣を異にするが、投与周期が進むにつれて両者とも抑制されて来ると一般に解されている<sup>79)</sup>。しかしいわゆる escape 現象も認められ、Rice-Wray, Goldzieher ら<sup>2)</sup>も数%に排卵後期と同程度の pregnenediol の上昇がみられたとのべている。

著者の実験でも BBT が典型的 2 相性曲線を呈したものが、A 群 1%, B 群 2.3%, C 群では 4.3% に認められ、子宮内膜像においても C 群 15 検索中 2 例はほぼ正常に近い分泌像を示した。さらに C 群の 1 例は、BBT, 尿中 LH 値, 尿中 pregnenediol 排泄値から排卵が起つたと推定された。これらの事実からして A 群においても極く少数例には排卵が起り得ると推定され、さらに C 群での排卵はかなりの頻度にみられるかもしれない。これらの場合の避妊機序については頸管粘液の変化、子宮内膜の発育→成熟の非正常性や卵管運動性の亢進が主作用ではないかと考えられる<sup>2)9)10)11)12)</sup>。

Martinez-Manautou は chlormadinone 0.5 mg という少量を経口避妊の目的で 416 例に投与し、延 1600 周期を観察して 2 例にのみ妊娠したが、子宮内膜所見、pregnenediol 値から推して 60% 以上に排卵があると報告し、さらに投与中の性交後試験では 100 例中 93 例は運動精子が一視野に 1~5 以下の状態であつたとのべている。また、Waidl. E. ら<sup>12)</sup>は norethindrone acetate 4 mg と ethinylestradiol 0.05mg の混合剤投与時の子宮内膜の組織学的検索を行ない、第 18~24 週日頃の内膜においても、螺旋状細動脈周辺の偽脱落膜細胞群にある好銀性繊維網の発育がほとんど認められないことから、排卵が起つた場合でも卵の着床が阻害されて妊娠に至らないと推定している。

以上のごとく投与量の減少は副作用を軽減させ、経済的にも有益であり、数多くの検討が行なわれているが、避妊機転にも大きな変化を来たすようである<sup>2)11)12)13)14)15)</sup>。ともあれ種々の作用の重複~相乗効果として 100%あるいはそれに近い避妊効果となつているものと解釈される。

消退出血は全例に認められ、silent menstruation は 1 周期もなく、むしろ規則的な月経周期を得た。その出血量は著明な減少をみたが、ethynodiol diacetate 減量群では減少の程度は少ないという結果から、出血量の変化は ethynodiol diacetate の内膜に対する progestational response によるものと考えられる。

副作用としての消化器症状はすべての報告にみられる

が、それらの報告に比して著者の悪心発現率は非常に高頻度である。しかし発現日数を調査すると、3~4 日間の短時日が大部分であり、継続使用するに従つて消失したことから実施上それ程重大な支障とはならないと考える。これらの悪心発現率は mestranol のみ減量した B 群では A 群とほぼ同程度であるが、ethynodiol diacetate 減量群では著減した。Andrews<sup>16)</sup>も ethynodiol diacetate 2 mg と 1 mg 投与時の悪心の頻度は 2 mg 投与群に高いと報告しており、これらのことから estrogen として mestranol を使用した場合は、悪心などの主要原因は ethynodiol diacetate にもとずくと推定される。同様に Kepera<sup>17)</sup>の報告をみても lyndiol 5 mg 投与例と 2 mg 投与例を比較すると破綻出血の頻度は倍率するが、悪心、嘔吐の発現は 1/8 に著減している。

今回の成績でも mestranol 減量錠では高率な破綻出血を招いたが、なお継続投与により安定した周期を示したことから、著者はまず A 錠を初めの 3 周期間投与し、4 周期から、B 錠、C 錠の減量錠に変えて引き続き投与したところ破綻出血率もほぼ A 群と変わらない成績であつた。少数例ながら、減量的手段として今後の一方針を示唆するものとする。しかし、この方法では悪心発現率は変わらないことから、さらに ethynodiol diacetate のみを半減して、ethynodiol diacetate 0.25 mg + mestranol 0.1 mg の混合比で投与してみれば、破綻出血も少なく悪心などの副作用も減少するのではないかと考えている。

肝機能については BSP 停滞、血清 GPT, GOT の上昇が報告されており<sup>18)19)20)21)</sup>、著者の実験においても BSP では 39 例中 2 例に軽度の遅延を認め、また SGOT は正常範囲内ではあるが、全例に上昇傾向が認められた。この現象は anabolic steroid 投与時にも認められており<sup>22)23)</sup>、化学構造の面からみると 17-alkylated steroid 系に著しい<sup>20)24)</sup>。

一方、石塚ら<sup>25)</sup>は gestagen 大量投与を行ない著明な transaminase の上昇を来たす事実から、この上昇が多分に dose dependent であるとのべている<sup>25)</sup>。

また経口避妊剤の服用中に黄疸発症例が報告され<sup>26)27)28)29)</sup>、特発性妊娠黄疸症との相似に興味もたれるが、これらの発症がほとんど北歐三国にかぎられており、人種特異性、生活環境、食生活が関与しているものと考えられる。本邦においては林<sup>30)</sup>の norethindrone 投与による偽妊娠療法中の黄疸発症例がみられる。しかし、今日の臨床的投与量ではほとんど影響はないようであり、また異常値を示した症例も服薬を中止することにより早期に正常化する<sup>14)31)32)</sup>。

著者の成績でも服用中異常値を示した BSP 2 例、

TTT 3例は投与中止後1カ月後の検査では正常値を示した。Larsson-Cohn<sup>38)</sup>は投与期間中 BSP は22例中12例が2時間後で3%以上の停滞を示し、SGOT, SGPT についてはそれぞれ27%, 50%に上昇が認められたが、服薬中止後32日の測定では transaminase は全例とも正常値内に復し、BSP においても他疾患による1例をのぞいてほかは2時間値で2%以下の範囲にあつたと記載している。これらの上昇は著者の成績や多くの報告からみても一過性で可逆性を示すことから肝実質の重大な障害とはならないと推定される。しかし投与中は肝機能に対する十分な配慮が必要であり、また既往に肝疾患のあつた症例への使用は避けられるべきと考えられる。

一時問題となつた血栓性静脈炎については、その後血液凝固能におよぼす影響について種々の動物実験がなされており、やや凝固能を亢進させるような成績も報告されているが、少なくとも臨床実験では凝固能に変化はないとされている<sup>31)34)35)36)</sup>。著者は末梢血液の一般検査とともに血液凝固時間測定や thrombotest を併用して検討したが全く変化を認めず、正常範囲内の値を示したことから、臨床的には問題にするほどのことはないと思う。

電解質代謝におよぼす影響は重大であり、既述のごとくA群で長期投与例に多少なりともNa値の増加傾向がみられたのは留意すべきことである。

steroid の排卵抑制機序の究明が検討されるに従つて、下垂体～副腎皮質機能の影響が注目されて来た。各種の gestagen-estrogen 合剤の投与中、尿中 17 OHCS が減少したという多くの報告がある<sup>36)37)38)</sup>。著者の測定においても投与中の 17 OHCS は正常値下限に低下した。この現象については、1) 下垂体における ACTH の産生あるいは放出の抑制、2) 副腎皮質における steroid の合成と分泌の抑制、3) corticosteroid 代謝の変化などの機転が考えられる。

下垂体機能を間接的に知る目的で metopirone test が行なわれているが、17-OH-progesterone の薬剤では metopirone の反応は正常であり<sup>40)</sup>、19-norsteroid 系の薬剤ではその反応は抑制されている<sup>41)</sup>とされ、全く対照的である。その相違は gestagen のもつ estrogenicity の強弱によると考えられている<sup>40)41)</sup>。しかし同時に行なわれた ACTH の反応は 19-norsteroid 系の薬剤でも変化しない。また、estrogen あるいは estrogen-progesterone の投与中には plasma cortisol の著明な増加が認められるが、これは蛋白結合 cortisol の増加によるもので、蛋白結合 cortisol は腎排泄に関与しないといわれる<sup>40)41)42)</sup>。以上、尿中 17 KS, 17 OHCS の減少について、Starup<sup>40)</sup>は metopirone および ACTH の反応がと

もに正常であり corticosteroid の代謝の変化にもとずくと結論しているが、19-norsteroid 系では、metopirone の反応が抑制されていることから、多少とも下垂体系の抑制も関与していると推定するのが妥当と思われる。

連用後の妊孕性、性機能の回復についてはすみやかな可逆性が認められ、全例とも4周期以内に正常性周期に復した。服薬中止後妊娠までの期間について著者の実験では児希望例が少なく明確な傾向をとらえ難いが、人工妊娠中絶症例なども含めて比較的早期に妊娠に至るようである。Rice-Wray<sup>2)</sup>は妊娠を希望して中止した61症例について61%が中止後1カ月以内に妊娠し、3カ月末までには92%が妊娠したと報告し、Watte<sup>44)</sup>によると中止後妊娠した71例の妊娠までの期間は5.8カ月で比較的早かつたとのべている。さらにその後の新生児についてみると、Watts は妊娠を知らず避妊の目的で norethindrone 15mg を服用していた婦人4例の新生児に異常を認めず、2例の女児にも男性化は認めなかつたと報告し、植田<sup>45)</sup>は本邦における諸報告を総括し、計43名の新生児について詳細に検討し、外部奇型を認めたものは1例もなかつたとのべている。その他の報告からみても、連用後の妊孕性および妊娠、分娩さらにその新生児については問題は無いものと思われる。

## V 総括

経口避妊の目的で ethynodiol diacetate 0.5mg に mestranol 0.1mg を混合した SC 11800 錠を50例(A群)に Pincus 方式に従つて投与した。さらに可及的副作用の軽減という意図のもとに ethynodiol diacetate 0.5mg+mestranol 0.075mg と ethynodiol diacetate 0.25mg+mestranol 0.075mg の2種の同型錠剤を別個に作製し、おのおの10例ずつ(前者B群、後者C群)にそれらを同様の方式で投与した。

以上の3種の estrogen-gestagen 混合剤を投与しておのおのの避妊効果を検討するとともに、A群を中心に副作用の有無および性機能に及ぼす影響について臨床的観察を行ない次のような結果を得た。

1) A群、50例、延 825周期、B群、10例、延 110周期、C群、10例、延 116周期に投与して、妊娠例は1例もなく、各群とも避妊効果 100%であつた。

2) A群の消退出血発来までの日数は平均 3.7日であり、97%が5日以内に発来した。その出血持続日数は平均 3.6日であつた。

3) 消退出血量は投与前の経血量に比して減少する例が多く、A群では87%に減少の傾向が認められた。減少量の程度に関しては、B群ではA群に比して差はないが、C群ではA群、B群に比して減少の度合は少ない傾

向が見られた。

4) 破綻出血はA群では第1周期8.0%, 第2周期6.0%にみられたが, 以後はずつと低率であり, 825周期中服用忘失による出血招来例25例を除くと16周期(2.0%)に過ぎなかつた。一方, B群, C群においては第1周期, 第2周期に30~40%と高率の出血を来たした。

5) 悪心, 食思不振などの消化器症状を訴えるものが比較的多く, A群では第1周期70% (平均3.5日発現), 第2周期30%と高率に認められたが反復投与により急減または消失した。一方, B群はA群と同率に高い発現を認めたが, C群ではA群, B群に比して発現率は $\frac{1}{2}$ であった。

6) 体重の増減は認めなかつた。

7) libido に関しては, 性交回数では変化はなく, 特にlibidoの減退を訴えた症例は1例もなかつた。

8) 投与中のBBTはA群では服用翌日より高温相に移行する型が64%に認められ, B群も同様の傾向を示したが, C群ではこの型は29%と半減し不定型が55%にみられた。また排卵周期のごとき2相性曲線を示した周期がA群1.0%, B群2.3%, C群4.3%にみられた。

9) 投与中の膣スミアでは角化抑制の傾向が認められた。

10) 子宮内膜像は投与中には周期性を全く欠き, 消退出血直前においても正常の着床期分泌内膜とは全く異なり, 腺は小さく, まばらに散在し, 間質は浮腫状で, 偽脱落膜像変化が認められた。

11) 頸管粘液については全例とも粘液量は0.1ml以下, 粘稠度は高く, 索糸性も不良であつた。

12) pregnanediol 測定値は非常に低く第18~24週日においても1mg/day以下であつた。

13) LHの連続測定において本測定法で得ている排卵期の500~720IUという高値はなかつた。

14) 投与期間中には妊娠例は1例もなかつたが, C群の1症例の投与第2周期においてBBT, pregnanediol値, LH値より推して排卵が起つたと推定された。

15) 肝機能についてはBSPにおいて12周期の検査で39例中2例に軽度の排泄停滞を認め, TTTでは26例中3例が異常値を示した。しかし, 中止後1カ月の検査ではすべて正常内にあつた。

16) SGOT, SGPT値は全例とも正常域内であつた。

18) 腎機能について異常症例は認められなかつた。

19) 血清電解質についてはNa値が全般にやや高い傾向にあり, 長期投与例では全例とも正常範囲を僅かに越えた値を示した。

20) 副腎皮質機能の抑制は認められなかつた。

21) 服用を中止するほどの重篤な副作用は1例も認め

られなかつた。

22) 服用中止後の性機能の可逆性はすみやかであり, BBTより観察して, 中止後4周期以内に全例とも正常性周期に復した。

23) 投与中止後の月経周期は延長傾向が認められ, 第1周期は平均38.7日であつた。

24) 5例が児を希望して服薬を中止したが, 1例を除いて他は比較的早期に妊娠した。これらの妊娠は順調に経過し, 満期産4例, 晩期産1例であり, その新生児についても外性器その他に異常を認めなかつた。

## VI 結 語

著者は ethynodiol diacetate 0.5mg+mestranol 0.1mg の合剤 SC 11800錠を経口避妊の目的で投与した。さらに副作用の軽減を意図して gestagen および estrogen の dose を減じた合剤を別個に2種作製して応用した。投与期間中は1例の妊娠例もなく避妊効果は100%であり, 重篤な副作用は認められず, さらに投薬中止後の性機能の回復も順調であり, 本剤は経口的に有効な避妊剤と考える。しかし, 長期間連続投与による発癌性の問題はなお未解決であり, この分野における詳細な検討が望まれるとともに, 薬剤を用いる以上若干の副作用を伴うことは必然的であり, 今後, 減量への努力と生理的投与法の研究が期待される。

稿を終るにあたり, 御指導御校閲を賜つた滝一郎教授, 古賀康八郎前教授, 井植進前助教授, 楠田雅彦講師に深甚の謝意を捧げます。また, 諸検査に協力を頂いた新堂昌治, 荒木勉, 執行律夫, 山下裕国, 熊本熙史, 立山浩道各先生に心から感謝いたします。投与対象地の前池島炭鉱病院長原元先生, 大坪真次検査技師各位に深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) Greenblatt. R. B. et al.: Metabolism, 14: 320 (1965).
- 2) Rice-Wray. E. et al.: Fertil. & Steril., 14: 402 (1963).
- 3) Cook. H. et al.: Am. J. Obst. & Gynec., 82: 437 (1961).
- 4) 立山浩道: 日産婦誌, 19: 1517 (1967).
- 5) Wide. L. et al.: Acta endocr., 39: 539 (1962).
- 6) 古賀康八郎, 他: 日内分泌会誌, 42: 348 (1966).
- 7) Stevens. V. C. et al.: Metabolism, 14: 327 (1965).
- 8) Starup. J.: Acta endocr., 52: 292 (1966).
- 9) Sas. M.: Zbl. Gynäk., 88: 569 (1966).
- 10) Goldfarb. A.: Metabolism, 14: 339 (1965).
- 11) Martinez-Manautou. J. et al.: Fertil. & Steril.,

- 17: 49 (1966).
- 12) Waidl. E. et al.: *Geburts. u. Frauenheilk.*, 28: 159 (1968).
- 13) Tyler. E. et al.: *J. A. M. A.*, 187: 562 (1964).
- 14) Tyler. E.: *Brit. med. J.*, 2: 843 (1964).
- 15) 小林拓郎, 他: *臨産婦*, 21: 927 (1967).
- 16) Andrews. W. G. et al.: *Metabolism*, 14: 446 (1965).
- 17) Kopera. H. et al.: 15) 小林拓郎他より引用.
- 18) Rice-Wray. E. et al.: *J. A. M. A.*, 180: 355 (1962).
- 19) Larsson-Cohn. U.: *Acta obst. et gynec. scandinav.*, 45: 196 (1966).
- 20) Schaffner. F.: *J. A. M. A.*, 198: 155 (1966).
- 21) 内分泌委員会報告: *日産婦誌*, 19: 1287 (1967).
- 22) Gordon. B. S. et al.: *Am. J. clin. path.*, 33: 156 (1960).
- 23) 榎屋富一, 他: *日新医学*, 49: 801 (1962).
- 24) Zimmerman. H. T.: *Ann. N.Y. Acad. sci.*, 104: 954 (1963).
- 25) 石塚直隆, 他: *日独医報*, 11: 460 (1966).
- 26) Sataniemi. E. et al.: *Brit. med. J.*, 2: 1264 (1964).
- 27) Baines. G. F.: *The Lancet*, 1: 108 (1965).
- 28) Cullberg. G. et al.: *Brit. med. J.*, 1: 695 (1965).
- 29) Larsson-Cohn. et al.: *J. A. M. A.*, 193: 422 (1965).
- 30) 林要, 他: *日産婦誌*, 18: 1416 (1966).
- 31) 徳田源一, 他: *日不妊誌*, 13: 1 (1968).
- 32) 小林拓郎, 他: *臨産婦*, 22: 359 (1968).
- 33) Larsson-Cohn. U.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 98: 188 (1967).
- 34) Bakker. C. B. et al.: *Obstet. & Gynec.*, 28: 373 (1966).
- 35) FDA Report on Enovid.: *J.A.M.A.*, 7: 776 (1963).
- 36) Miller. S. P. et al.: *Metabolism*, 14: 398 (1965).
- 37) Pincus. G. et al.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 75: 1333 (1958).
- 38) Besch. P. K. et al.: *Metabolism*, 14: 387 (1965).
- 39) Richter. R. H. et al.: *Acta endocr.*, (Kbh), 119: 154 (1967).
- 40) Starup. J. et al.: *Acta endocr.*, 53: 1 (1966).
- 41) Leach. R. B. et al.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 92: 762 (1965).
- 42) Peterson. R. et al.: *J. clin. Endocr.*, 20: 495 (1960).
- 43) Pulkkinen. M. O. et al.: *Acta endocr.* (Kbh), 119: 156 (1967).
- 44) Watts. G. et al.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, 90: 401 (1964).
- 45) 植田安雄: *産と婦*, 33: 275 (1966).

Clinical studies on the oral contraceptive pills containing Ethynodiol diacetate and Estradiol 3-methyl-ether in various doses

By Kazuhiko Mizuno M.D.

Dept. of Obst. and Gynec., Faculty of Medicine, Kyushu University (Director: I. Taki M.D.), Fukuoka, Japan

The oral contraceptive pills containing 0.5 mg of ethynodiol diacetate in combination with 0.1 mg of mestranol (SC-11800) were administered to fifty women from day 6 to day 25 of cycle (group A).

The other 2 kinds of pills which were made in order to decrease side effects and containing ethynodiol diacetate 0.5 mg+mestranol 0.075 mg, and ethynodiol diacetate 0.25 mg+mestranol 0.075 mg, were each administered to ten women (group B and C).

The results obtained from the clinical studies on the 3 groups of women were as follows.

1) Fifty women of group A were treated for a total of 825 cycles, with range of 2 to 25 cycles. Ten women of group B were treated for a total of 110 cycles, with range of 2 to 15 cycles, and 10 women of group C were treated for a total of 116 cycles, with range of 2 to 15 cycles. No pregnancy took place among these cycles.

2) In group A, withdrawal bleeding began within 5 days in 97% of cycles after taking the last tablet, with an average of 3.7 days.

3) During the treatment, the menstrual flow was changed in majority into "light" flow from the pretreatment pattern, in 87% in the group A.

4) In regard to group A, breakthrough bleeding was observed in 8.0% during the first treatment cycle and in 6.0% during the second cycle. However, decreasing progressively thereafter, its frequency in total 800 cycles was only 2.0%. On the other hand, in group B and C, incidence of breakthrough bleeding was frequent, 30 to 40% during the first and second cycles.

5) In group A, incidence of nausea was 70% in the first treatment cycle, with duration for 3.5 days in average, however, the gastrointestinal disturbance decreased rapidly and almost disappeared in the following cycles. The incidence of nausea in group B was similar to that in group A, but in group C it was a half as much as in group A or B.

6) There was no tendency of weight gain even with continuous intake of the pills.

7) There were no change in libido and frequency of sexual intercourse.

8) Usually, basal body temperature was elevated to the high phase on the second day of medication and kept high until the menstrual flow. In group A, this pattern was seen in 64% of the cycles. There was no difference in the incidence of this pattern between group A and group B. However, in group C this was seen only 29%, and "indefinite" type appeared in 55% of the cycles.

The curves which seemed to indicate ovulation were observed in 1.0% of group A, 2.3% of group B and 4.3% of group C.

9) The cornification index was slightly suppressed during the period of the treatment.

10) In the endometrial biopsies, taken on the 26th day, after 20 days of continuous administration, the glands were small and scarce, and the stroma was edematous and developed pseudo-decidual reaction.

11) During the treatment, the cervical mucus decreased less than 0.1 ml in amount and increased viscosity, being thick and opaque in appearance.

12) Urinary excretion of pregnanediol decreased less than 1 mg/day during the period from the day 18 to 24.

13) Urinary LH of the treated cases was lower than 250 IU/l (500-720 IU in control women).

14) In one case of group C an ovulation was suspected in consideration of B.B.T., and the amounts of urinary pregnanediol and LH.

15) Concerning the liver function tests, performed in the 12th cycle of the treatment, 2 among the 37 cases examined in group A had BSP retention exceeding 5 percent (7% and 8% respectively). Thymol turbidity test count increased slightly in 3 among the 26 cases examined in group A. Two months after cessation of the treatment, the results of the same examinations were within the normal range.

16) Hematological examinations revealed no abnormality. Occurrence of thrombophlebitis was not observed.

17) Renal function test gave nothing unusual.

18) In the electrolyte test, serum Na was generally elevated and was significantly high in the cases of long-term medication.

19) There was no suppression of the adrenocortical function.

20) None were compelled to discontinuation of the treatment, because of side effects.

21) The fertility was rapidly revived, and ovulating pattern of B.B.T. curve was found in all cases within 4 months after cessation of the treatment.

22) Menstrual cycles after treatment were prolonged in all cases. The median length of the first cycle was 38.7 days.

23) During the period of observation, five cases discontinued the treatment wishing conception. Four of them became pregnant very early, and 4 gave birth in full-term, remaining one in late-term. None of the infants showed any abnormalities.

## Sterility of Blind Women

C. Arthur Elden, B.S., M.D.

Woodinville, Washington, U.S.A.

---

**Summary:** Only one woman blind since birth became pregnant and delivered a normal child in the State of Washington in 1969. Based on the birth rate and blind population there should have been 120. In the United States only six were reported. There should have been over 1000.

One of the possible causes of the infertility of blind women is the lack of function of the pineal gland. Little is known of its function in the human but in experimental animals the theory is that light hits the retina, is transmitted to a superior cervical ganglion, then back up sympathetic nerves to the pineal gland which liberates hydroxy indol-o-methyl transferase (HIMOT), an enzyme necessary for the liberation and synthesis of the pineal hormone melatonin.

It has been demonstrated in the animal that absence of light inhibits maturation of the female organs of reproduction. Menarche in blind girls is six to seven months earlier than nonblind girls. The human pineal is microscopically functioning at old age. Other investigative and pathological work needs to be done on the human pineal gland.

---

In all my experience as an obstetrician in two of New York cities larger obstetrical hospitals, in Rochester New Yorks hospitals with which I was connected and in the Seattle hospital with which I was connected I had never seen a blind pregnant woman until April 1969. I then contacted the officers of the Northwest Blind Association and many of the blind women of this organization, schools for the blind, the local office for the Federal Blind Department. No positive information about blind pregnant women was obtained from any of these sources. A notice was placed in the White Cane, a magazine for the blind and in the October 1969 A C O G News Letter for information about blind pregnant women.

In the hospital where the blind patient in Washington was delivered there were 1704 deliveries in 1969. She is the only blind patient delivered in this hospital in the past 16 years. The population of the State of Washington is 3,417,330 and there were 54,875 deliveries in the State. The blind population of the State is 6,800. Based on the birth rate there should have been 120 blind women who became pregnant and delivered. Based on the birth rate there should

have been over 1,00 blind women who became pregnant and delivered in the United States instead of only 6.

One of my former class mates, now at Yale University<sup>1)</sup> School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, stated that at said university no blind woman was delivered and none had visited their Infertility clinic. He had done much work at Duke University under Dr. Hamblen, previous to his Yale appointment, but no blind women were seen at the Fertility clinic or in the obstetrical department. At the University of Washington School of Medicine there is no record of a blind woman who has delivered in the past three years no has a blind woman been autopsied during this period.

The one patient delivered in the State of Washington has been blind since her birth and she has no light perception. Her blindness is due to retinitis pigmentosa and optic atrophy. She delivered a normal female child when married to her second husband and a second normal female child when married to her third husband. Menarche was at age 11 with periods every 28 days lasting three to four days. No mittleeschmerz. She knows

of no other blind woman in this area who became pregnant and delivered.

What are the possible causes for this apparent sterility in blind women? One good possibility is the pineal gland. Little is known about the pineal gland in humans except we were taught that it began to calcify at puberty and that X-ray of the skull in older people showed some evidence of this. Quast<sup>2)</sup> in 1928 and 1930 did considerable microscopical work on the human pineal gland from a four year old boy to a ninety one year old female and the author has examined human pineal glands from individuals age four to eighty one. He agrees with Quast that in older humans the gland is made up of active pinealocytes even though there is much more calcification. Recent evidence indicates that the glandular function is not totally destroyed by increased calcification<sup>3)</sup>. No gross or microscopic examination of the pineal gland from blind women have been reported.

In the experimental animal it has been demonstrated<sup>3)</sup> that light hits the retina, is transmitted by sympathetic nerves to a superior cervical ganglion, then back up sympathetic nerves to the pineal gland which then liberates its hormone, melatonin, after first liberation hydroxy indol-o- methyl transferase (HIOMT), an enzyme necessary for the synthesis of melatonin. Apparently there is a wide variation among closely related species in the way the pineal gland responds to light<sup>4)</sup>.

How does light or its absence affect the human female? Zacharis & Wurtman<sup>5,6)</sup> have shown in a well controlled series of basic interviews that blind girls with light perception had menarche six month earlier than nonblind girls and blind girls with no light perception had their menarche seven months earlier than nonblind girls. Dewan<sup>7)</sup> reported that with a night light on, twenty women attained regular menstrual cycles, through photically induced genital effects. The 100 watt light was used on the 14th, 15th, 16th and 17th nights of the cycle. Without the light their cycles were irregular. Apparently light or its absence does have some effect on the function of the female organs of reproduction.

According to Wurtman<sup>8)</sup> light is not a prerequisite for normal sexual maturation, since animals kept in the dark came into full ovarian function at approximately the same time of year as animals kept in natural light. Absence of light in diurnal animals (sheep, humans) induced gonadal function. In rats light might penetrate the skull and impinge directly on the pineal gland where it could activate the photoreceptor element<sup>9)</sup> and light could act on other neuroendocrine transducers, as the hypothalamus median eminence, altering the pituitary hormones which act on the ovaries, thyroid and adrenal glands which might act secondarily on the pineal gland to change its activity. Zweig<sup>10)</sup> has presented evidence of non-retinal pathways of light to the pineal gland of newborn rats.

In view of what little is known about the human pineal gland and its possible related function to sterile blind women further experimental work on the human needs to be done. Sensitive hormone tests should be developed. Microscopical endometrial biopsies should be done on all blind women just before an expected period to determine if ovulation has taken place. This should be done on all blind women. And finally pathologist should study and report the pineal gland of blind women.

#### References

- 1) C. D. Davis, M. D.: Yale University Medical School. Personal communication.
- 2) Quast, Progress in Brain Research. Structure and Function of the Epiphysis Cerebri. Vol. 10, 1965.
- 3) The Pineal. Wurtman, R. J., Axelrod, J. & Kelly, D. E.: Academic Press. New York., 1968.
- 4) Wurtman, R. J., Axelrod, J. & Barchas: Endocrinology 24, 299, 1964.
- 5) Zacharis, Leona & Wurtman R. J.: American Journal of Obstetrics and Gynecology 33, 603, May 1969.
- 6) Zacharis, Leona & Wurtman, R. J.: Science 144, 1154, May 1964.
- 7) Dewan, Edmond: American Journal of Obstetrics & Gynecology 99, 1016, December 1967.
- 8) Wurtman, R. J.: Illuminating Engineering

Society Transactions. September 1968.

- 9) Wurtman R. J., Axelrod, J. & Phillips, L.  
S.: Science 42, 1071-1073.

10) Zweig, Mark: Proc. Nat. Acad. Science  
USA., 56, 515, August 1966.

# 卵巢機能の形態学的研究

## Morphological Studies on the Function of the Human Ovary

東邦大学医学部産婦人科教室 (主任: 林 基之教授)

平 岡 晃 正

Akimasa HIRAOKA

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

(Director: Prof. Motoyuki Hayashi)

人卵巢内血管は排卵を中心として、ラセン形成—伸展—ラセン再形成という周期的変化を営んでおり、また一種の閉鎖組織を有している。その閉鎖・拡張により卵巢内の血流は調節されている。これら卵巢内細血管の形態機能が卵巢機能におよぼす影響は大であり、特に多嚢胞形成機序を考察して行く上で重要である。人卵巢嚢胞の成因を解明せんとして、嚢胞内墨汁注入法により立体的に注入墨汁の行方を追求検索した結果、卵巢嚢胞の成因には次の2通りの場合があることが確められた。① 顆粒膜細胞の卵胞液生成能が正常であつても、周囲リンパ路の閉鎖、縮小により卵胞液が貯溜する場合、② 周囲リンパ路の発達が正常であつても、顆粒膜細胞の卵胞液生成能の異常亢進により、卵胞液が貯溜する場合であり、前者の場合は機能不全の像であり、後者の場合は機能亢進の像である。以上の成因により派生した他の諸因子も加わつて嚢胞が多発されると考えられる。

人卵巢組織切片内の黄体化の程度を形態学的に比較検索した所、黄体化が著明な場合には間質部に原形質が明るく核が濃染した円形の細胞が増殖しているのが観察され、神経染色で銀に親和性のあることが確められた。これは神経組織細胞の特殊形態を示しており、更に核の染色性を各種組織化学的染色法で検索した結果、DNA 活性があり、神経細胞染色陽性であつた。これは Hellen Zellen (indifferent cell) と称されている細胞で、これを介して黄体化が行われると推定される。

### 緒 論

卵巢のホルモン産生能に関しては、最近の内分泌学的研究の進歩により詳しく解明されて来ているが、卵巢の形態学的変化に関しては複雑にして未だに興味深い問題が残されている。正常卵巢における卵胞の形態変化は、間脳下垂体系の支配のもとに律動的な周期を示して行われているのであるが、卵胞には成熟卵胞から排卵し、黄体化、白体化の運命をたどるものと、卵胞の成熟過程の途上で閉鎖卵胞として変性、退化、吸収の運命をたどるものがあり、これが通常の卵胞の歩む道であるといえる。ところが通常のコースをとらないで持続的に嚢胞化して行く卵胞があり、多嚢胞形成の成因については未だに不明な点が多い。著者は人卵巢の形態学的変化と卵巢機能を明らかにするため、卵巢脈管系を中心として

人卵巢のフォルマリン加墨汁注入透明標本、単純透明標本、および一般組織標本を作成して、まず卵巢内血管の各時期における形態変化について観察検索し、次いで卵胞の發育過程の途上で排卵の過程をとらずに嚢胞化していくものについて、嚢胞内墨汁注入透明標本、一般組織標本および鍍銀染色標本を作成して、その嚢胞液の動態を追及しつつ嚢胞の成因と機能的意義について検討し、更に黄体化に密接な関係があると考えられる細胞について検索を行い、各種組織化学的染色を施して、その細胞の機能的意義を検討した。

### 実験材料および方法

東邦大学医学部産婦人科教室および三井記念病院産婦人科における下記各種疾患患者手術例、計 133例の卵巢について本研究を行った。

子宮筋腫 102例, 子宮癌 10例

卵巣嚢腫 10例, 子宮内膜症 11例

卵巣の血管やリンパ管は脆弱であるために、摘出時に卵巣に出入する血管の一部を止めると、1～2分以内に卵巣に出血と充血が起り、卵胞嚢胞の場合には嚢胞内に出血して恰かも排卵時の如き様相を呈する場合もあり、かかる Artifact を除くことが卵巣の形態学的研究においては重要である。このため実験方法として、著者は開腹時、卵管峡部と共に卵巣固有靭帯と、骨盤濾斗靭帯とを2方向より一気に剪断して、特に卵巣内脈管系に加わる Artifact をなくすようにして卵巣を摘出し、直ちに生理食塩水ガーゼにつつんで乾燥を防ぎ、以下の実験に移った。

## 第 I 章 卵巣内血管の検索

### 第1節 緒言

卵巣血管に関しては、古くは Myrtill<sup>1)</sup>, Andres<sup>2)</sup>, Reynolds<sup>3)4)</sup>, Delson<sup>5)6)</sup>, Farre<sup>7)</sup> 等の研究があり、卵巣内血管がラセン状を呈していることが報告され、その機能的意義についても論じられているが、各周期における人卵巣内血管に関する報告は少ない。また血管内に墨汁、朱等の各種色素を注入して血管群の走行を検索せんとする試みは古くから行われ、幾多の業績があり、近年になって我国産婦人科領域においても血管群を立体的に解明せんとして、河合(1952)<sup>8)</sup>, 庄司(1956)<sup>9)</sup>, 仁科(1956)<sup>10)</sup>, 南野(1959)<sup>11)12)</sup>, 渡辺(1960)<sup>13)</sup>等によりセルロイド、流動性 Latex, Vinylacetat 等の凝固性物質を用いて鑄型標本作成が相ついで行われ、川本(1960)<sup>14)</sup>は墨汁注入透明標本作成して人卵巣の各周期における卵巣内動脈の状態を追求している。鑄型標本は主として卵巣外血管および卵巣内粗大血管の状態を検索するに適し、一方単なる墨汁注入透明標本では卵巣における結合組織の増強により、卵巣内細血管の状態をかならずしも鮮明に透化観察することが困難であるため、著者は更に細血管を詳細に検索する目的で墨汁注入、固定後、薄切卵巣切片を作成し、その透明標本によつて立体的に各周期における卵巣細血管の状態を追求検索し、一般組織標本も作成して機能的意義を検討した。

### 第2節 実験材料および方法

子宮筋腫40例, 子宮癌10例の手術時摘出卵巣計50例を使用した。各卵巣の時期による内訳は次の通りである。

卵胞期15例, 排卵期10例

黄体期15例, 閉経期10例

実験方法としては、卵巣摘出時に卵巣内に充血や出血を起すことがないように Artifact を除くため、圧挫鉗子等を使用せずして一気に卵巣を摘出する。すなわち卵

管峡部と共に卵巣固有靭帯と骨盤濾斗靭帯とを2方向より一気に剪断して卵巣を摘出し、直ちに生食水ガーゼに浸して卵巣動脈より10%フォルマリンを加えた良質墨汁液を注射器にて圧を加え過ぎないように徐々に注入し、注入後10%フォルマリン溶液に固定する。完全に固定した後、厚さ1～2mmの卵巣切片を作成し、70%アルコール溶液中に2日間浸し、更に無水アルコール中に2日間浸して脱水する。次に濾紙で余分のアルコールを吸収した後、キシロールに1時間浸すと完全に脱水された組織はアメ色となつて透徹され、卵巣組織を透して黒色の動脈を肉眼的にも観察することが出来、更にパルサムにて封入後、鏡検により卵巣内毛細管を詳しく透化観察出来る。一方、フォルマリン加墨汁を注入、固定した後の同一材料を使用して、パラフィン包埋による一部連続切片組織標本作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色、アザン染色、PAS 染色を施し、また一部鍍銀染色<sup>15)</sup>を施して毛細管の状態を追求、検索した。

### 第3節 実験成績および考按

卵巣に入る血管は卵巣動脈と子宮動脈の卵巣枝とより成つているが、卵巣動脈は卵巣門の外で通常2つに分れ、1つは吻合枝となり、他の1つは直接卵巣内に入し、第2、第3の分枝を出しつつ走行する。薄切透明標本でこれらの血管を更に追求検索してみると、卵巣内に入ったこれら卵巣動脈は直ちに卵巣髓質に入り、卵巣の長軸の方向に顕著なラセン状をなして走行し、かつ末梢に向い漸次その管径を減じて行く(写真①)。この動脈のラセン形態は単に高度の蛇行、あるいは屈曲、波状走行を示すのみの部分も少なからずある(写真②)。また各周期における変化も明らかに認められ、卵胞期においては、卵巣門部動脈は末梢動脈に比してラセン状傾向を強く示すが、排卵期に近づくにつれて、卵胞に直接関係すると思われる卵胞付近に達する血管はラセン傾向が弱まり蛇行傾向を示すようになり、同時に管腔の増大が見られ、該部での血流の増加が考えられる。黄体期に入るとラセン状走行が再び見られるようになるが、黄体後期になるにつれて黄体部付近の血管の変性乃至消失への傾向が見られる。妊娠時には特に早期では黄体部付近の血管のラセン傾向が著明に見られる。閉経期後においては卵巣血管の減少が見られ、一般的にラセン状は消失し直線的となる(写真③)。(表1)。

卵巣血管に関しては Myrtill<sup>1)</sup>, Andres<sup>2)</sup>, Reynolds<sup>3)4)</sup>, 庄司<sup>9)</sup>, 南野<sup>11)12)</sup>, 林, 川本<sup>16)</sup>等がいずれも報告しており、卵巣内動脈が振れたラセン状を呈していることは著者の薄切透明標本においても確認された。ラセン形態の機能的意義について考察してみると、Andres<sup>2)</sup>は豚の卵巣血管のラセン形態を観察し、その機能的意義は血流の

表 1

卵 巢 内 動 脈	
卵 胞 期	卵巢門部動脈はラセン状傾向が強い
排 卵 期	卵胞付近の血管はラセン状傾向が弱まり、蛇行傾向を示し管腔の増大が見られる
黄 体 期	ラセン状走行を再び見る。 黄体付近の血管の変性乃至消失傾向を示す
閉 経 期	卵巢血管減少。 ラセン状は消失し、直線的となる

緩徐化にあると述べ、Reynolds<sup>20)</sup>も家兎卵巢内にラセン動脈の存在を確認し、ラセン動脈の著明な伸展は卵巢の全体的増大時にのみ見られ、その機能的意義は卵巢内部血圧の均等化にあると述べている。

著者の墨汁注入薄切透明標本においても、卵巢内血管は明らかにラセン状を示しており、直線化ないし蛇行傾向を示すものは同時に管腔の増大が見られ、このことは該部における血流の増量を考えさせるものである。庄司<sup>21)</sup>はメタアクリル酸エステルを使用して人卵巢の形態構造を各周期について観察し、排卵期の Acetylcholin の急激な増量は人卵巢内動脈の直線化を惹起させ、このことが血流の増強と圧を高める結果、卵巢内動脈の形態的变化は Acetylcholin-Esterase 系が関与するものと考えられると述べている。

卵巢動脈はいわゆる閉鎖血管 (Sperrarterien) であり血管最内側に内縦走筋が認められる。この内縦走筋が何等かの機転で収縮することによって血管は捩れてラセン状になり、内腔の縮小が起ることが考えられ、更に血管内腔が狭小となり、あるいは完全に閉鎖されると、その血管の灌流部位の変性、壊死が起ることが考えられる。また内縦走筋の収縮による内腔の縮小、閉鎖等の変化の程度は種々で部位によりこれら血管の反応が異なることが推定される。一般に血管腔の縮小、閉鎖は白体、黄体末期等のすでに変性、壊死に陥つた、または陥りつつある部位に灌流する血管群に見られ、この場合には同時に血管壁の特に中膜筋層の硝子様変性が見られることが多く (写真 ④)、遂にはその血管は消滅してしまう。このことは白体、または黄体末期等では、すでに該部での血流の停止、著減が起っており、その部位の機能が廃絶しつつあることを示している。一方、排卵期や妊娠黄体等の場合には、それに灌流する血管群は著明に拡張し、かつ閉鎖血管壁の肥厚、特に内縦走筋の肥厚等は殆んど見られず、また見られてもその程度は極めて軽度である (写真 ⑤)。このことは該部での血流の著明な増加を示しており、その灌流部位の機能的活性度の亢進を考えさせるものである。また正常卵巢においては一部血管腔の

縮小、閉鎖、変性、壊死を来たして消滅していく血管がある一方、新生血管も絶えず形成されていく。このように卵巢血管系、特に卵巢動脈の態度は各周期により、それぞれ異つた形態変化を示しており、その閉鎖血管により卵巢内の血流調節作用が営なまれているものと考えられる。一方、静脈系もかなり重要な役割を演じており、川本<sup>14)</sup>は比較的大きな卵巢静脈壁に弁膜様の填毛を認め、この填毛基質内に小血管およびリンパ間隙があることを確認し、これら管腔の充血、腫脹、および貧血、萎縮等によつて填毛の膨脹および縮小が起ることが考えられ、これは静脈における一種の閉鎖組織と見なされ、静脈の血流調節装置としての役目を果していると述べている。以上の如く卵巢動静脈は排卵期、排卵期、黄体期、妊娠時、閉経時等時期によりその形態機能に可なりの変化がみられ、特に成熟期においては排卵を中心として周期的変化がみられ、また卵巢動脈は閉鎖血管であり、卵巢静脈にも一種の閉鎖組織である填毛基質がみられるということは、これら細血管群の閉鎖、拡張により卵巢内の血流が調節されていることが明らかであり、卵巢内には血流調節装置が極めて著明に発達していることがわかる。そして卵巢内細血管の形態機能が卵巢機能におよぼす影響は大であり、卵巢実質の充血、浮腫、卵胞出血、卵胞嚢胞形成、卵胞破裂等一連の生理的变化発現の主要因子をなしているものと考えられ、特に多嚢胞形成機序を考察して行く上で重要であると考えられる。

## 第 II 章 卵巢嚢胞液の動態

### 第 1 節 緒 言

婦人の一般開腹手術時に卵巢内に数個以上の嚢胞が存在し、卵巢が腫大している状態はかなりの頻度に認められる。これに関する報告は多嚢胞卵巢としてかなり古くから報告されている。すなわち 1848 年には Virchow の記載があり、Rokitansky (1850)<sup>17)</sup>もこれについて報告し、Hegar (1878)<sup>18)</sup>は小嚢胞変性 (klein zystische Degeneration) という言葉で報告している<sup>19)</sup>。多嚢胞卵巢と月経異常、不妊症との関係については、古くは Bartel (1911)<sup>20)</sup>の観察報告があり、1935 年に至り Stein および Leventhal<sup>21)</sup>が臨床的に無月経 (又は月経不順)、不妊、剛毛多発、子宮並びに乳房発育不全等の症状を伴つた両側多嚢胞卵巢を特徴とする症候群を発表し、いわゆる Stein-Leventhal 症候群 (以下 S.L.S. と略記) として極めて関心が持たれるようになった。しかしながら、これら多嚢胞卵巢の成因に関しては種々の説があるが未だに決定的な説明はなされていないようである。著者は嚢胞液の動態を形態学的に検索することにより、その成因を解明することが出来るのではないかと考え、開腹時

に認められた囊胞卵巣を、出血や充血による Artifact を除くため、一気に剪断摘出し、生食水ガーゼに浸して、直ちに囊胞液を吸引後、それと同量の墨汁をその囊胞内に注入し、注入後、20分および40分後それぞれ10% フォルマリン固定を施したものについて薄切卵巣切片を作成、更にその透明標本を作成して、立体的に注入墨汁の行方を検索することにより囊胞液の動態を追求し、またパラフィン包埋による一部連続切片標本を作成して、ヘマトキシリン・エオジン染色、アザン染色、PAS 染色、鍍銀染色等を施して組織学的検索を行ない、囊胞の成因とその機能的意義について検討した。

### 第2節 実験材料および方法

東邦大学産婦人科教室および三井記念病院産婦人科における各種疾患患者(子宮筋腫40例、子宮内膜症11例、卵巣嚢腫10例)の開腹手術時、両側または片側卵巣に数個以上の囊胞により卵巣腫大を認め得た61例を対象とした。

実験方法としては、卵巣摘出時の圧搾鉗子使用等による卵巣内脈管系に加わる Artifact を無くすため、血流を止めることなく卵管峽部と共に卵巣固有靭帯と骨盤濾斗靭帯とを、2方向より直接一気に剪断して囊胞卵巣を摘出し、直ちに生理食塩水ガーゼに浸して径1cm内外の囊胞体に注射針を刺入し、その内容液を余分の圧を加えることなく注意深く吸引排除後、内容液と同量の墨汁を該囊胞内に静かに注入して後、20分、40分後それぞれ10% フォルマリン固定を行ない、厚さ1~2mmの卵巣切片を作成し、それを70%アルコール溶液中に2日間浸し、更に無水アルコール溶液中に2日間浸して十分に脱水後、キシロールにて1時間透徹し、パルサムにて封入して囊胞内墨汁注入透明標本を作成し、囊胞液の動態を検索した。一方、囊胞内墨汁注入固定後、ヘマトキシリン・エオジン染色、アザン染色、PAS 染色および鍍銀染色<sup>15)</sup>標本により、また一部連続切片標本によつて組織学的検索を行い、卵巣囊胞液の動態を追求した。

### 第3節 実験成績および考按

囊胞内墨汁注入透明標本および一般組織標本、鍍銀染色標本を作成して囊胞内容液と周囲リンパ路との交流の有無を検索した所、注入した墨汁の行方に大きな変化が認められ、①囊胞周辺に殆んど墨汁が入っていないもの(写真⑥)、②囊胞内と交通したリンパ路に墨汁が入っているものが認められ、またこれらリンパ路は、かなり拡張している場合があり、また極めて縮小している場合もあることが確認された(写真⑦、⑧)。

多囊胞卵巣の成因については、まだ確定的な学説はなく先天説<sup>22)-26)</sup>、炎症説<sup>27)-33)</sup>、位置異常説<sup>34)-37)</sup>、子宮筋腫説<sup>38)</sup>、神経異常説<sup>39)-41)</sup>、特異体質説<sup>42)</sup>、機械説<sup>34)-37)</sup>、ホルモン説<sup>43)-52)</sup>、血管説<sup>66)67)</sup>などがあるが、現在ではホ

ルモン説や血管説、機械説等が一般に述べられている。ホルモン説ではその成因として FSH の過剰 (Sommers 等<sup>52)</sup>)、LH の欠乏 (Bailey<sup>53)</sup>)、LH の増加 (Leventhal および Cohn<sup>54)</sup>、Deansley<sup>55)</sup>、Hill<sup>56)</sup>、Shippel<sup>57)</sup>) 等種々あり、最近では LH の比較的増量が卵胞膜の増殖を起して (Hyperthecosis) 卵巣被膜の肥厚を来し、排卵に至らず卵胞は閉鎖し囊胞が形成されるとし<sup>57)-63)</sup>、この肥厚卵胞膜の内分泌作用(恐らく Androgen 様に働らく過量の Progesteron) が S.L.S. の本態であろうとする人が多いが<sup>56)60)64)65)</sup>、なお確定的なものではない。一方、血管説では Dolson<sup>66)</sup>、Reynolds<sup>67)</sup>らの実験がある。すなわち卵巣細動脈はラセン状構造を有しており、下垂体の向性腺ホルモン失調で卵胞が退行しない場合には、ラセン状構造は増大卵胞の圧迫により緊張、伸展され、または捻れてその構造を失い直線状となり、その結果卵胞周囲血管の血圧が上昇、卵胞内に血液成分が濾出し非可逆的に拡大して囊胞が形成されるとした。また機械説<sup>34)-37)</sup>では子宮下垂や子宮後転症があるか、またはその他不明の原因があつて卵巣の循環障害が起り鬱血を来す結果、次第に膠原が浸潤して白膜は肥厚し、排卵が阻害されて終に囊胞を形成すると考えた。また実験的に多囊胞卵巣を発生させるべく幾多の試みもなされている。すなわち各種の性腺刺激ホルモン(人<sup>69)-71)</sup>、家兎<sup>72)</sup>、成長ホルモン(ダイコクネズミ<sup>73)</sup>)、甲状腺刺激ホルモン(廿日鼠<sup>74)</sup>)の投与等により、また卵巣の外傷性刺激(ダイコクネズミ<sup>75)76)</sup>、視床下部損傷(犬<sup>77)</sup>)等により、多囊胞卵巣ないし卵胞囊胞の形成を認めたという。塩島<sup>78)-80)</sup>等は家兎卵巣に70%ウロコリンを注入した時のレ線像で子宮への流れと骨盤壁への流れを認めた後、子宮血管と卵巣血管の間の広靭帯で血管以外の組織を結紮したら、発情にともなう外陰所見の減退と角化細胞の減少、卵巣の肥大、卵胞囊胞の形成を認め、この囊胞の発生は中枢性のものでなく、この結紮によつて生じた末梢性のものと考え正常機能を営んでいる卵胞からの分泌液の流出阻止が起るのではないかと推定し、これは上行路遮断(結紮)により下垂体前葉ホルモンの分泌過剰による卵巣機能亢進の結果であろうと考えた。梅岡<sup>81)</sup>は多囊胞卵巣の肥厚した白膜に何らかの機械的生成因子を考え、ダイコクネズミの卵巣をマニキュアを用いて全面被包した結果、27例中25例に多数の卵胞囊胞形成を認め、このことは白膜肥厚による排卵抑制のため、持続する estrogen 分泌が下垂体、間脳を介してついに囊胞を形成したのであると考え、白膜肥厚の意義を重視している。

一般に多囊胞卵巣の所見を観察すると、囊胞は排卵が起らなかつた卵胞の閉鎖によつて生じ、顆粒膜は残存しても菲薄で、しばしば内卵胞膜の増殖があり、また卵巣

白膜の肥厚と線維増殖を示すことがある。S.L.S. においてはこの所見が顕著であり、卵巣も大きく、より多数の嚢胞が存在し、嚢化の程度が強いといえる。すなわち卵巣の異常は質的には同じで、S.L.S. ではその変化が極度に進行したものであると考えられ、定型的な S.L.S. の症状を示すに至る迄には種々の段階があることが考えられる。最近では多嚢胞卵巣の概念が拡大されており、Taymor 等<sup>82)</sup>の報告では定型的 S.L.S. の症状は示さないが、月経異常を伴う多嚢胞卵巣症候群という解釈を行ない、その32例中14例において LH 分泌亢進を証明したという。上述した如く、その成因に関しては種々の説がなされており、LH の産生増加によると考える人が多いようであるが、LH と多嚢胞形成との因果関係の詳細は明らかでなく、Zondek<sup>46)</sup> の下垂体前葉分泌機能亢進による卵巣の多嚢胞形成や Delson<sup>71)</sup>、Reynolds<sup>72)</sup> の性腺刺激ホルモンによる人や兎の卵巣にみる多嚢胞形成の実験もあり、また LH 産生増加が何によつて誘発されるかは今日なお明確ではない。一方、若しも多嚢胞形成が下垂体性ゴナドトロピンの異常に起因するものとするれば、すべて両側性に出現する筈であるが、片側性の多嚢胞卵巣も多く認められ、また何等かのゴナドトロピン療法が効果を發揮するとも考えられるが、多嚢胞卵巣の治療においては、ホルモン療法は無効であるか、あるいは効果が少ない。従来より卵巣自体に加えられる楔状切除術、あるいは嚢胞の穿刺が唯一の治療法とされており、他のあらゆる療法が無効であるという事実は、卵巣自体に主因があることを示唆しているようであり、白膜肥厚、線維化等は二次的な変化であると考えられ、白膜肥厚を起させる因子についてはまだ明確な説明はなされていない。また副腎皮質との関係は否定されているようであり、最近の Leventhal の報告<sup>84)</sup>によれば2例の S.L.S. 患者の副腎および卵巣を摘出し検査した結果、形態学的には副腎の機能亢進が証明されず、また卵巣門細胞にも異常がなく、術前、術後のステロイドの動態よりみても、S.L.S. の症状発現には卵巣自身の変化が一義的であることが述べられている。卵巣において、コレステロールからプロゲステロン、エストロゲンへの生合成経路には種々の中間物質が存在する。Greenbatt 等<sup>85)-88)</sup>は多嚢胞卵巣の成因は卵巣内ステロイド生合成の酵素阻害にあるとし、酵素阻害には2つの型があることを実験的に確めている。それによると、1つは  $\Delta^4$ -Androstenedione と  $17\alpha$ -OH-progesterone の中間物質がすでに多量に含まれている多嚢胞卵巣があり、他の1つは Dehydroepiandrosterone を多量に含んでいる多嚢胞卵巣があり、いずれも中間産物であるアンドロゲンの増加と、エストロゲン産生の低下があると、卵巣内酵素阻害が起

ると、エストロゲンの産生が低下するので FSH 抑制が弱く、持続的 FSH 高値の状態となり、卵胞は發育するが排卵に至らず、卵胞は閉鎖して嚢胞が形成される。これが繰返されて遂に多嚢胞卵巣が生じ、一方、嚢胞壁で産生されるエストロゲンは次第に多くなり、またアンドロゲンの量も増加し、FSH 分泌の抑制が行なわれるようになると、FSH は正常状態と同様でも、プロゲステロンの産生は終始少ないので LH は高値を示すようになり、嚢胞が多発されて行くと考えた。これに対しては、プロゲステロンの産生低下だけで LH の分泌亢進を説明し得るかどうか異論<sup>89)</sup>もあり、卵巣に原発する酵素阻害としても嚢胞液の穿刺除去や楔状切除術が治療効果があることからして、一過性のものを仮定しない限り理解が困難であり、多嚢胞卵巣のすべてに酵素阻害があるのではなく、また酵素阻害を来す原因についてもよく説明されていない。

著者の嚢胞内墨汁注入実験によれば、嚢胞周辺に殆んど墨汁が入っていないものがあり、また嚢胞内と交通したリンパ路に墨汁が入っているものが認められ、これらリンパ路はかなり拡張している場合と、縮小している場合とが認められた。このことは同じ卵胞嚢胞であつてもその成因に2通りあることが考えられる。すなわち、顆粒膜細胞の卵胞液生成能が正常であつても、周囲リンパ路の閉鎖、縮小によつて卵胞液が貯溜する場合と、これに反して、周囲リンパ路の發達が正常であつても、顆粒膜細胞の卵胞液生成能の異常亢進によつて卵胞液が貯溜する場合が考えられ、前者の場合は、むしろ機能不全の像であり、周囲リンパ路の閉鎖、縮小により生成された卵胞液の内卵胞膜への通過障害が起り、そのため酵素阻害を来してあるいは Androgen の増加ないし Estrogen の産生低下となり、持続的 FSH 高値の状態または LH との適比が生ぜずして排卵に至らず、卵胞は閉鎖して嚢胞が形成されるとも考えられる。後者の場合は、機能亢進の像であり、周囲リンパ路の發達が正常であつても、卵胞液生成能の異常亢進によつて卵胞液の貯溜を来し、あるいは同時に FSH 抑制のため LH が持続的高値を示すようになり、卵胞は發育するが排卵に至らず、閉鎖卵胞となり、嚢胞が形成されるとも考えられ、かくして嚢胞が多発するに従つて周囲リンパ路の閉鎖、縮小を来し、白膜肥厚、皮質の線維増殖が起り、これが更に排卵抑制、卵胞の發育阻害の誘因となり、酵素阻害も加わつて病変が進行し、卵巣も次第に肥大して行くと考えられる(表2、模式図)。

以上の如く嚢胞形成の第一の素因には2通りの場合があり、これによつて派生した他の諸因子も加わつて嚢胞多発をひき起し、多嚢胞卵巣を生ずるに至るが、その中



実験方法としては、卵巣摘出時に卵巣内に出血や充血を起さないよう Artifact を除くため、圧挫鉗子等を使用せず、血流を止めることなくして、卵管峽部と共に卵巣固有靭帯と、骨盤濾斗靭帯とを2方向より直接一気に剪断して卵巣を摘出する。そして直ちに生理食塩水ガーゼに浸した後、10%フォルマリン固定を充分に行つた新鮮材料を使用し、パラフィン切片による一般組織標本を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色、アザン染色、PAS 染色等を施し、一方、Pap 変法による鍍銀染色、各種組織化学的染色(表3)および神経染色<sup>15)</sup>を施して排卵後の黄体形成からその完成に至る段階を観察しつつ

表 3

Hellen Zellen (indifferent cell)	
Staining	Nucleus
H. E.	violett
Azan	red
V. Gieson	yellow
Sudan	—
PAS	—
U.P.	green
Feulgen	red
T.B. Metach.	—
Alk. Phosph.	—
Nerve	black
Acid Phosph.	—
Glycogen	—

黄体化の傾向について検索し、また特に間質部の Hellen Zellen について検索を行い、その機能的意義を検討した。

第3節 実験成績および考按

著者は人卵巣の黄体化の傾向を一般組織標本および神経染色標本で検索したところ、黄体化が著明である場合には、H-E 染色標本で Theca externa の部位に原形質が明るく核が濃染した円形の細胞が著明に増殖しているのが観察され、神経染色で銀に親和性のある細胞であることが確かめられた(写真 ⑨, ⑩, ⑪, ⑫)。

また、この細胞の核の染色性を各種組織化学的染色法で検索した結果は表3の如くであり、DNA 活性の細胞であるということも確かめられた。この細胞は脳の glia の如く neurogen の終末装置に似た形態を示しており、Neurogen の Factor を持つていると考えざるを得ず、一名 Hellen Zellen (indifferent cell<sup>101-103)</sup> と呼ばれている細胞である。すなわち黄体化が著明である場合には、間質部に神経染色陽性細胞が増殖しているのが観察

され、この細胞は Hellen Zellen と称されている細胞であり、人卵巣にも存在することを確認した。Hellen Zellen は H-E 染色で細胞質が明るく、核は円形で小さくクロマチンに富んでいる。また、この細胞は上皮細胞内のみならず間質にもみられ、両者間に明らかな移行がみられることは興味がある(写真 ⑬)。

Hellen Zellen に関してはドイツ学派によつて特に関心が持たれ、1938年に Feyrter<sup>104-110)</sup>, Hamperl<sup>111-116)</sup>等は胃、腸、膵、胆嚢の粘膜上皮層に Hellen Zellen があることを報告し、更に Feyrter(1938)<sup>106)</sup> や Schlemminger(1943)<sup>117)</sup> は人や哺乳類の子宮や卵管粘膜にもこの細胞が散見されることに注目した。我国においては河合(1953)<sup>118)119)</sup>、林(1954)<sup>101)</sup>が子宮内膜での観察例を報告している。

Hellen Zellen の機能に関してはドイツ学派から特に注目されているにもかかわらず知られていない。少数の研究者達はそれは特別の意義を持った細胞であることを示唆している。すなわち、Feyrter はこの細胞を分泌器官の一部であると考え、Hellen Zellen Organ と称した<sup>106)</sup>。Müller(1951)<sup>120)</sup>はこの細胞は子宮内膜の発育を成長促進させる因子を持つ細胞であろうと考えた。一方、Büchner (Aschoff の後継者)は、この細胞は神経組織細胞の特殊形態を示しており、化学受容体のような機能を有するものであると推論し、Hellen Zellen System と呼称した<sup>101)102)</sup>。Hanno (1953)<sup>121)</sup> は人卵管に存する Hellen Zellen の数の変動を調べ、卵管粘膜に分泌上皮細胞が多くを占める場合には、Hellen Zellen の数も増加し、Hellen Zellen の増加は細胞分裂の結果によるものであるとし、卵管粘膜の Hellen Zellen は何等かの特殊な代償機能を果している細胞であると述べている。河合(1953)は子宮内膜の分泌期異常像が不妊、特に不育症と密接な関係にあることを確かめ、この像を Atypische Sekretionsphase と呼称したが<sup>118)119)</sup>、その形態学的特徴の一つとして、その際には Hellen Zellen が極めて少なく、または認められないと述べ、一方、産褥婦人の子宮内膜には Hellen Zellen の著しい増加を確認している<sup>102)</sup>。また河合によれば、Atypische Sekretionsphase は Glass<sup>122)123)</sup>の黄体機能低下により起るとする Secretory hypoplasia とは異なり、萎縮像ではなく、BBT が明らかな2相性を示す時にも現われ、かつ部分的に出現し、正常な分泌期像と混在している場合もあること、間質には前脱落膜様細胞の出現という明らかな黄体ホルモンの影響を見ることが多いことは、黄体ホルモンの機能低下によつて起るとする考えが妥当でないことを示し、Atypische Sekretionsphase が単なる Progesteron の機能低下によつて起るものではな

く、他の複雑な因子が加わっている可能性があると報告し、分泌期に Hellen Zellen が認められない時には、Progesterone の機能が正常であつても Atypische Sekretionsphase を示すのではないかということを示唆している<sup>119)</sup>。

卵巣の黄体化については、1枚の卵巣切片組織標本を観察した場合に、卵巣全体に作用する Gonadotropin または LH の量は同じであるにもかかわらず、黄体化の著明な部位とそうでない部位とがあり、黄体化が著明である場合に Hellen Zellen の増加が認められるということは、黄体化のメカニズムに Hellen Zellen が関与していることが推定される。

#### 第IV章 結 論

1. 各時期における人卵巣内細血管の形態変化を追求検索するため、墨汁注入透明標本、墨汁注入組織標本、一般組織標本、鍍銀染色標本を作成し、卵巣内血管の機能病理学的検討を試みた。すなわち、卵巣内血管は卵胞期、排卵期、黄体期、妊娠時、閉経時等時期により、その形態機能に可なりの変化がみられ、特に成熟期においては機能的に活発な活動をなしており、排卵を中心としてラセン形成—伸展—ラセン再形成という周期的変化を営んでいる。また卵巣内動脈は一種の閉鎖組織を有しており、これら細血管群の閉鎖・拡張により、卵巣内の血流が調節されていることが明らかであり、血流調節装置が極めて著明に発達しているといえる。そしてこれら卵巣内細血管の形態機能が卵巣機能におよぼす影響は大であり、卵巣実質の充血、浮腫、卵胞出血、卵胞嚢胞形成、卵胞破裂等の生理的变化発現の重要因子をなしていると考えられ、特に多嚢胞形成機序を考察して行く上で重要である。

2. 嚢胞液の動態を検索することにより人卵巣嚢胞の成因を解明せんとして、嚢胞内墨汁注入透明標本、墨汁注入組織標本、一般組織標本および鍍銀染色標本を作成して、立体的に注入墨汁の行方を追求検索して嚢胞形成の成因および嚢胞多発の成因について検討を加えた。すなわち、卵巣嚢胞の成因には次の2通りの場合がある。

①顆粒膜細胞の卵胞液生成能が正常であつても、周囲リンパ路の閉鎖、縮小により卵胞液が貯溜する場合。②周囲リンパ路の発達が正常であつても、顆粒膜細胞の卵胞液生成能の異常亢進により、卵胞液が貯溜する場合である。前者の場合は機能不全の像であり、後者の場合は機能亢進の像と考えてよい。以上の成因により派生した他の諸因子も加わつて嚢胞が多発されると考えられる。また卵胞液生成能の異常亢進による嚢胞形成の場合は、卵巣内脈管系が卵胞液の異常増加を処理し得ない場合であり、

卵胞壁周囲リンパ路の閉鎖、縮小による嚢胞形成の場合は、卵巣内脈管系の拡張、閉鎖、縮小という機能的適応消失の場合であり、機能的に卵巣脈管系も多嚢胞形成の重要な因子をなしているということが明らかである。

3. 人卵巣組織切片内の黄体化の程度を形態学的に比較検索した所、黄体化が著明な場合には間質部に原形質が明るく核が濃染した円形の細胞が増殖しているのが観察され、神経染色で銀に親和性のある細胞であることが確かめられた。これは神経組織細胞の特殊形態を示しており、更にこの細胞の核の染色性を各種組織化学的染色法(表3)で検索した結果、DNA活性で、これは Hellen Zellen (indifferent cell) と称されている細胞である。この細胞は神経細胞染色陽性であり、これを介して黄体化が行われると推定される。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻並びに御校閲を賜つた恩師林基之教授に、謹んで感謝の意を捧げると共に、実験に際し、終始直接絶大な御指導御鞭撻を賜つた三井記念病院産婦人科部長河合信秀博士に、衷心より感謝の意を表し、更に御協力を頂いた産婦人科教室、並びに三井記念病院産婦人科医局の諸先生方に、あわせて厚く御礼申し上げます。

なお本論文の要旨は昭和42年日本産婦人科学会臨床大会に於いて発表した。

#### 文 献

- 1) Myrtil: cit. f. Andress, Z. Anat. u. Entwicklung. 48: 446 (1927).
- 2) Andress: Z. Anat. u. Entwicklung. 48: 445 (1927).
- 3) Reynolds: Am. J. Obst. & Gynec., 53: 221 (1947).
- 4) Reynolds: Endocrinol. 40: 381 (1948).
- 5) Delson: Am. J. Obst. & Gynec., 57: 1120 (1949).
- 6) Delson: Am. J. Obst. & Gynec., 57: 842 (1949).
- 7) Farre: cit. f. Reynolds, Recent prog. horm. res. 65-100 (1950).
- 8) 河合信秀: 臨産産, 6, 11号, 530 (1952).
- 9) 庄司俊昭: 日産婦誌, 8, 2号, 241 (1956).
- 10) 仁科晃: 日内分泌会誌, 33, 8号, 721 (1957).
- 11) 南野要: 産婦の進歩, 10, 4号, 259 (1958).
- 12) 南野要: 大阪医大産婦会誌, 5巻, 2 (1959).
- 13) 渡辺明: 日産婦誌, 12, 12号, 1801 (1960).
- 14) 川本薫: 日本不妊会誌, 5, 6号, 374 (1960).
- 15) 渡辺恒彦: 鍍銀染色法, 臨床病理, 9: 80 (1959).
- 16) 林, 川本: 東京医事新誌, 78, 6巻, 341 (1960).
- 17) Nagel, W.: Arch. Gynäk., 31: 327 (1887).
- 18) Hegar: Arch. Gynäk., 24: 318 (1884).
- 19) Kraus, E. J.: Arch. Gynäk., 152: 383 (1933).

- 20) Bartel, J. u. Hermann, E. : Monatschr. f. Geburtsch. u. Gynäk., 33 : 125 (1911).
- 21) Stein, I. F. & Leventhal, M. L. : Am. J. Obst. & Gynec., 29 : 181 (1935).
- 22) Franqué : Z. Geburtsch., 39 : 326 (1898).
- 23) Keller : Arch. Gynäk., 101 : 188 (1914).
- 24) Thaler : Gynäkolog. Kongressz, Innsbruck. (1922).
- 25) Schröder : Veit-Stoeckel, Handbuch d. Gynäkologie, Bd. 1, 2. Teil, Bergmann, München. (1928).
- 26) Seitz : Münch. med. Wschr., 77 : 133 (1930).
- 27) Klob : Morphologische Anatomie der Weiblichen Sexualorgane, Wien, (1864).
- 28) Ozone : Bull. Soc. Anat. de Paris, 55 : 299 (1880).
- 29) Picherrin : Semaine Gynec., 8 : 289 (1903).
- 30) Phannestiel : Handbuch der Gynäk. T. F. Beryman (1898).
- 31) Rosendo Amor : Gac. Med. de Mexico, 1 : 301 (1919-20).
- 32) Ermy : Lyon. No. 48 (1918).
- 33) Plate : Acta Endocrinol., 8 : 32 (1951).
- 34) Goldpohn : Am. J. Obst., 46 : 343 (1902).
- 35) McGlinn : Am. J. Obst., 73 : 435 (1916).
- 36) Kraul : Wien Klin. Wschr., 22 : 49, 213 (1936).
- 37) Vara a. Niemineva : Acta. Obst. Gyn. Scand., 31 : 94 (1951).
- 38) Selye : Encyclo. of Endocrinol., Sect IV, Vol. 7 : 46 (1964).
- 39) Castano et Introzzi : Gynec. et Obst., 22 : 301 (1930).
- 40) Schultz : Arch. Gynäk., 64 : 165 (1901).
- 41) Kraus : Arch. Gynäk., 152 : 383 (1953).
- 42) Bartel : Wien klin Wschr., 22 : 583 (1908).
- 43) Heizer : Geburtsch. u. Frauenhk., 13 : 167 (1953).
- 44) Gigovosky : Ber. Gynäk., 20 : 377 (1931).
- 45) Lipschütz : Nature, 140 : 892 (1937).
- 46) Zondek : Bei Stein, Harefuah, 14 : 12 (1938).
- 47) Stein a. Cohen : Am. J. Obst. & Gynec., 38 : 465 (1938).
- 48) Stein : Am. J. Obst. & Gynec., 50 : 385 (1945).
- 49) Stein, Cohen a. Elson : Am. J. Obst. & Gynec., 58 : 269 (1949).
- 50) Stein : Fertil. a. Steil., 6 : 189 (1955).
- 51) Stein : West. J. Surg. Obst. & Gynec., 63 : 319 (1955).
- 52) Sommers, S. C. & Wadman, P. J. : Am. J. Obst. Gynec., 72 : 160 (1956).
- 53) Bailey : J. Obst. & Gynec. Brit. Emp., 44 : 637 (1937).
- 54) Leventhal, M. L. & M. R. Cohn : Am. J. Obst. & Gynec., 61 : 1034 (1951).
- 55) Deansley, R. : Proc. Roy. Soc. S. B. : 126 : 122 (1938).
- 56) Hill, R. T. : Endocrinol., 21 : 495, 633 (1937).
- 57) Shippel, S. : J. Obst. Gyn., 30 : 18 (1935).
- 58) Culiner a. Shippel : J. Obst. a. Gynec. Brit. Emp., 56 : 439 (1949).
- 59) Deansley : J. Physiol., 92 : 2 (1938).
- 60) Deansley : Proc. Roy. Soc. B., 126 : 122 (1938).
- 61) Shippel : J. Obst. & Gynec. Brit. Emp., 57 : 362 (1950).
- 62) Ingersoll a. McDermott : Am. J. Obst. Gynec., 60 : 117 (1950).
- 63) Fraenkel : Textbook of Endocrinology, Selye, H., 441 (1949).
- 64) Green a. Burril : Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 40 : 514 (1939).
- 65) Leventhal a. Cohen : Am. J. Obst. Gynec., 61 : 1034 (1951).
- 66) Delson, B. : Am. J. Obst. Gynec. 57 : 1120 (1949).
- 67) Reynolds, S. R. M. : Endocrinology 40 : 388 (1947).
- 68) Keettel, W. C., Bradbury, J. T. & Stoddard, F. J. : Am. J. Obst. & Gynec., 73 : 954 (1957).
- 69) Geist, S. H., Gaines, J. A. & Salmon, u. T. : Am. J. Obst. & Gynec., 42 : 619 (1941).
- 70) Geist, S. H. & Gaines, J. A. : Am. J. Obst. & Gynec., 43 : 975 (1942).
- 71) Delson, B. B. : Am. J. Obst. & Gynec., 57 : 1120 (1949).
- 72) Reynolds, S. R. : Endocrinol., 40 : 381 (1947).
- 73) Moon, H. D., Simpson, M. E. & Evans, H. M. : Cancer Res., 10 : 549 (1950).
- 74) Furth, J. : Am. J. Path., 30 : 421 (1954).
- 75) Wang, G. H. & Guttmacher, A. F. : Am. J. Physiol., 82 : 335 (1927).
- 76) 渡部輝哉 : 産婦の世界, 11, 6号, 913 (1959).
- 77) Heinbecker, P. : Medicine, 23 : 225 (1944).
- 78) 塩島令儀, 他 : 産婦の世界, 10, 5号, 679 (1958).
- 79) 塩島令儀, 他 : 産婦の世界, 10, 6号, 777 (1958).
- 80) 塩島令儀, 他 : 産婦の世界, 10, 7号, 896 (1958).
- 81) 梅岡成臣 : 産婦人科の進歩, 11, 6号, 483 (1959).
- 82) Taymor, M. L., Cleark, B. J. and Sturgis, S. H. : Am. J. Obst. Gynec., 86(2) : 188 (1963).
- 83) Taw, R. L. and Jones, E. G. : Am. J. Obst. & Gynec. 86(5) : 616 (1963).
- 84) Leventhal, M. L. : Am. J. Obst. Gynec. 84 : 154 (1962).
- 85) Greenblatt, R. B. : Am. J. Obst. & Gynec., 66 : 700 (1953).
- 86) Mahesh, B. V., Greenblatt, R. B., et al. : Fert. & Steril. 13, 513 (1962).
- 87) Mahesh, B. V., Greenblatt, R. B., et al. : Acta Endocrin. 41 : 400 (1962).

- 88) Smith, O. W. & Ryan, K. J.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 84: 141 (1962).
- 89) 滝一郎: 産婦人科の実際, 12, 12号, 903 (1963).
- 90) 鈴木雅洲: 排卵, 30 (1969).
- 91) Sobotta: *Anatom. Anzeiger Bd.* 10 (1894).
- 92) Sobotta: *Arch. f. micros. Anat. Bd.* 53 (1899).
- 93) Sobotta: *Anatom. Hefte Bd.* 82 (1907).
- 94) Jankowski: *Arch. f. micros. Anat. Bd.* 64 (1904).
- 95) 松山: 実際医学, 3, 5号 (1919).
- 96) 吉沢康夫: 産婦の世界, 5, 9号, 924 (1953).
- 97) 渡辺行正, 他: 日産婦誌, 12, 13号, 1947 (1953).
- 98) Seilz: *Zent. f. Gyn. Nr.* 9 (1905).
- 99) Keller: *Arch. f. Gyn. Bd.* 177: 693 (1950).
- 100) Fienberg, R., Cohen, R. B.: *Obst. & Gynec.* 28, 3号, 406 (1966).
- 101) 林基之: 臨婦産, 8, 4号, 223 (1954).
- 102) Yasuji Koide, Nobuhide Kawai, Akira Watanabe: *J. Jap. Obst. & Gynec. Soc.* Oct. 14, 208 (1967).
- 103) Pauerstein and Woodruff: *Am. J. Obst. & Gynec.* 98, 121 (1967).
- 104) Feyrter, F.: *Erg. Path.* 29: 305 (1934).
- 105) Feyrter, F.: *Erg. Path.* 36: 3 (1943).
- 106) Feyrter, F.: *Über diffuse endokrine epitheloide Organ.* Leipzig. (1938).
- 107) Feyrter, F.: *Wien. Z. inn. Med.* 3 (1946).
- 108) Feyrter, F.: *Virchows Arch.* 316, 438 (1948).
- 109) Feyrter, F.: *Virchows Arch.* 320, 551 (1951).
- 110) Feyrter, F.: *Virchows Arch.* 321, 134 (1952).
- 111) Hamperl, H.: *Z. Mikrosk. aut. Forsch.* 2, 507 (1925).
- 112) Hampel, H.: *Virchows Arch.* 266, 509 (1927).
- 113) Hampel, H.: *Virchows Arch.* 286, 81 (1932).
- 114) Hampel, H.: *Zbl. Path.* 70, 354 (1938).
- 115) Hampel, H.: *Virchows Arch.* 319, 265 (1951).
- 116) Hampel, H.: *Virchows Arch.* 321, 484 (1952).
- 117) Schlemminger, W.: *Beith. Path. Anat.* 108: 131 (1943).
- 118) 河合, 池沢: 臨床婦産科, 12, 9号, 675 (1958).
- 119) 河合信秀: 産婦科の実際, 13, 4号, 301 (1964).
- 120) H. G. Müller: *Z. bl. f. Gynäk.* 73, Jahrgang, Heft. 14, S. 1187 (1951).
- 121) Hanno, M.: *Virchows Arch. Bd.* 324, S. 221 (1953).
- 122) Glass, S. T. & Lazarus, M. L.: *J. A. M. A.* 154: 908 (1954).
- 123) Glass, S. T. & Walter miller & G. Rosenblum: *Fertil & Steril.* 6: 4 (1955).

## Morphological Studies on the Function of the Human Ovary

Akimasa Hiraoka

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

The blood vessels in the human ovary undergo cyclic changes according to endocrine balances.

They have special spiral form and also expanding and closing system. The blood flow in the ovary is regulated by this closing and extending cycle. The function of these arterioles and venules in the ovary exert great influence on the ovarian function.

In order to elucidate the origin of ovarian cysts and polycystic degeneration, by the method of injection of Chinese black ink into some of the cysts, the movement of the dye was observed three-dimensionally.

It was confirmed that there were two instances in which ovarian cysts are originated.

The results were as follows:

1) If the function of the granulosa cells to produce the follicular fluid is normal, the follicular fluid is to be retained owing to the closure or reduction of the surrounding lymphatic routs.

This is the type of hypofunction of the ovarian vessels.

2) Even if the development of the surrounding lymphatic route is normal, the granulosa cells produce too much follicular fluid abnormally, the follicular fluid is also be retained.

This is the type of hyperfunction of the ovary.

Thus it is considered that polycystic ovaries are produced from these origins plus some other factors.

When the luteinization in sliced tissue of the ovary is manifest, the much round cells were found in the stroma. These cells have clear and bright cytoplasm, deeply stained nuclei. These also have affinity for silver staining like nerve cells, and its nucleus is rich in DNA. So we call these cells Hellen Zellen (indifferent cells). We assume that the luteinization in the ovary take place through these cells.



写真 ① 卵巣内血管はラセン状走向を示す



写真 ② 卵胞期に近づくにつれてラセン傾向が弱まり蛇行走向を示す



写真 ③ 閉経期後卵巣内血管は直線的となる

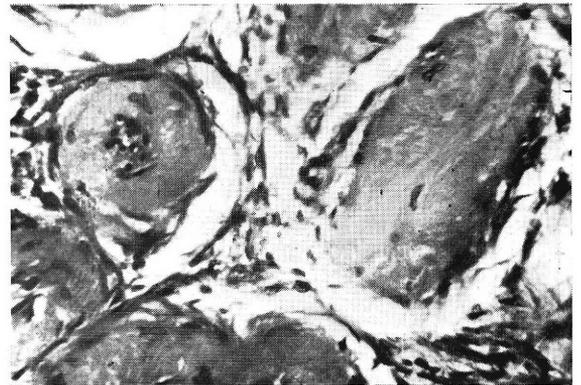


写真 ④ 黄体期末期にみられる血管壁の硝子様変性

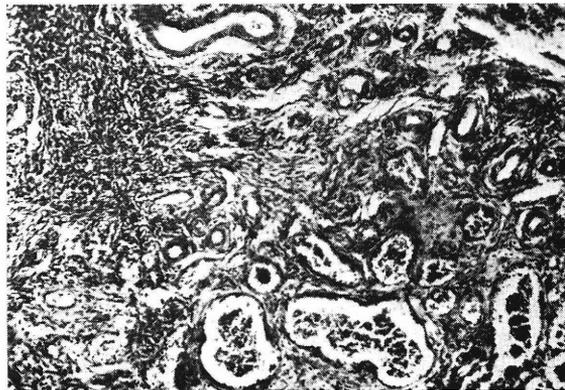


写真 ⑤ 妊娠黄体等に見られる血管群の拡張

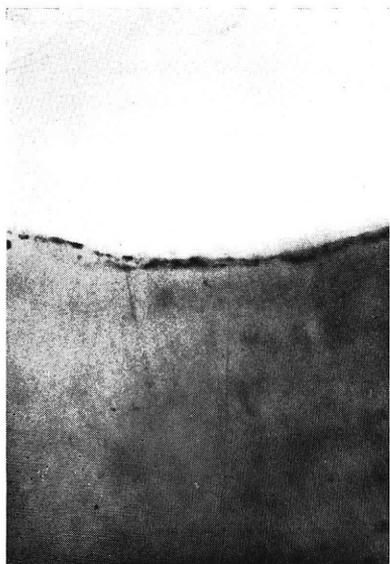


写真 ⑥ 嚢胞周辺に殆んど墨汁が侵入していない



写真 ⑦ 嚢胞周辺のリンパ路に墨汁が侵入している

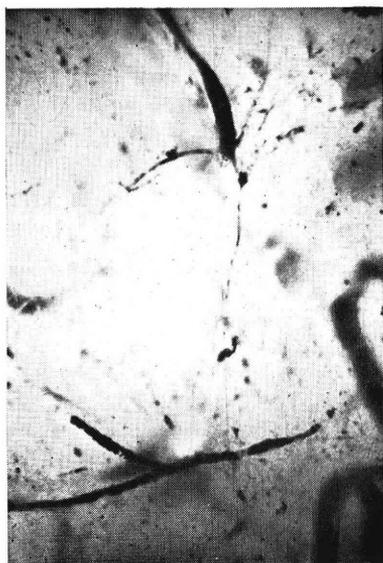


写真 ⑧ かなり拡張したリンパ路内に墨汁が入っている

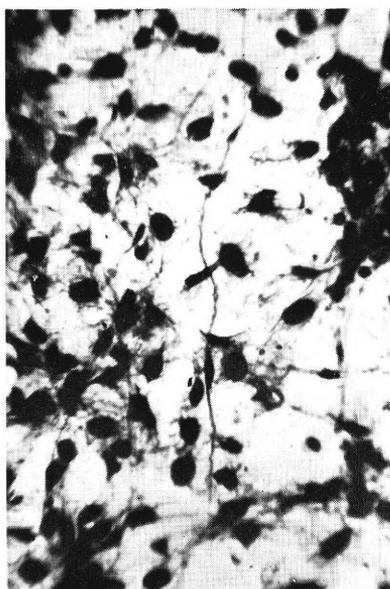


写真 ⑨ 神経染色



写真 ⑩ 神経染色

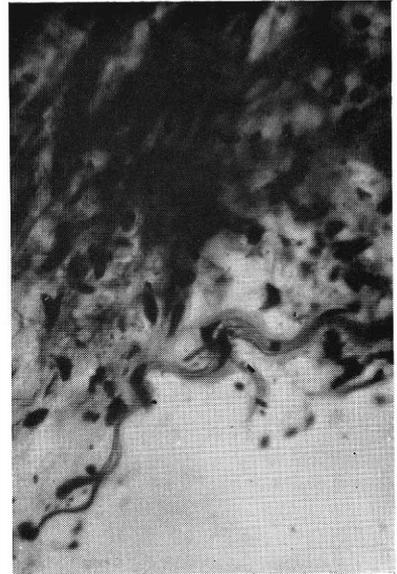


写真 ⑪ 神経染色



写真 ⑫ 神経染色

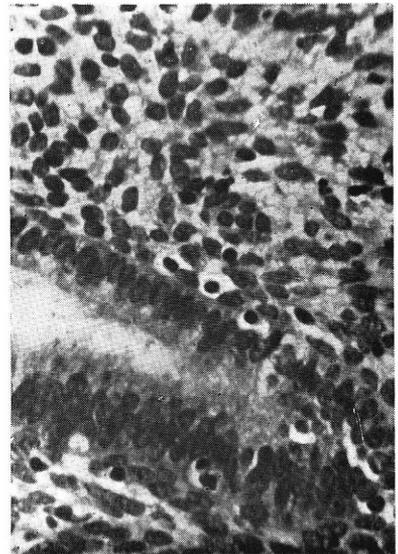


写真 ⑬ Hellen Zellen. 上皮内及び間質にもみられる

# EFFECTS OF PROLACTIN AND LUTEINIZING HORMONE ON SYNTHESIS OF PROGESTERONE AND 20 $\alpha$ - HYDROXYPREGN-4-EN-3-ONE IN THE OVARY OF PREGNANT RAT IN VITRO

Yoshinori TANAKA

Division of Cellular Endocrinology Department of Physiology  
Duke University Medical School Durham, N. C., U.S.A.

(Director: Prof. J. L. Kostyo)

---

**Summary:** Addition of prolactin to the media in which slices of pregnant rats ovaries are incubated induces no remarkable change in the net accumulation of progesterone and 20 $\alpha$ -ol-progesterone during 2 hr-incubation period, but in contrast, the addition of LH remarkably increases the net accumulation of both steroids.

---

The view is widely held that prolactin as a luteotropic hormone regulates the structure and function of the corpus luteum in the rat, and the identical mechanisms are assumed to operate also in other species of animals including man. This concept is derived from *in vivo* experiments mainly with the rat, and the stimulatory effect of prolactin on the progestin synthesis has been affirmed mainly by morphological changes of the uterus (Malven *et al.*<sup>1,2</sup>), McDonald *et al.*<sup>3</sup>) Rennie *et al.*<sup>4</sup>). These earlier concepts are supported recently by several evidences indicate that chronic administration of prolactin maintains or enhances the synthesis of progesterone by the ovary of the rat or the rabbit (Mason *et al.*<sup>14</sup>), Armstrong *et al.*<sup>15</sup>), Hilliard *et al.*<sup>16</sup>), Haschimoto *et al.*<sup>17</sup>). On the contrary to *in vivo* experiments, many *in vitro* experiments suggest that prolactin has not any effect on the function of the corpus luteum, and the progestin synthesis in the corpus luteum is stimulated by luteinizing hormone (LH) (Armstrong *et al.*<sup>5</sup>), Huang *et al.*<sup>6</sup>), Rice *et al.*<sup>7</sup>), Marsh *et al.*<sup>8,9</sup>), Mason *et al.*<sup>10</sup>), Dor-

rington *et al.*<sup>11</sup>), Gorski *et al.*<sup>12</sup>).

In these *in vitro* experiments corpora lutea or luteinized ovary obtained from the rat pretreated with PMS:HCG, pregnant ewe, the rabbit pretreated with LH and preovulatory rabbit, but there has as yet been no report about the ovary of pregnant rat.

The present study was designed to investigate the effect of prolactin and LH on the progestin synthesis in pregnant rat ovary *in vitro*.

## Materials and Methods:

Ovaries were removed from pregnant rats (Sprague-Dawley C D strain) immediately following decapitation, sliced and divided into three equal portions. One portion was used for the quantitative analysis of the initial content of the steroids, and two portions were incubated with and without gonadotropin for 2 hr at 37C in 4 ml of Krebs-Ringer bicarbonate buffer containing glucose 1mg/ml, and gassed with 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>.

Prolactin (ovine L585029-0-55 Merck) or LH (ovine-NIH-S7) was added to the incubation medium, at the final concentration of 20 ug/ml and of 10 ug/ml respectively, and at the end of the 2 hr-incubation period, the contents of incubation flasks were ex-

---

Present address: Department of Obstetrics and Gynecology Okayama University Medical School Okayama, Japan  
(Director: Prof. Kiyoshi Hashimoto)

tracted immediately. Progesterone and 20 $\alpha$ -Hydroxypregn-4-en-3-one(20 $\alpha$ -ol-progesterone) were extracted, separated and analyzed by the same method as that described Armstrong *et al.*<sup>5)</sup>. In most cases, trace amount of progesterone-C<sup>14</sup> and 20 $\alpha$ -ol-progesterone-C<sup>14</sup> were added to incubation flasks before homogenization to correct for losses. The former tracer was purchased from New England Nuclear Corp. and the latter was prepared in our laboratory by using a minor modification of the biological procedures of Little *et al.*<sup>13)</sup>.

The recovery rate was 59%–97% (average 76%) for progesterone, 50%–76.9% (average 66%) for 20 $\alpha$ -ol-progesterone.

**Results :**

a) Effects on net accumulation of progesterone and 20 $\alpha$ -ol-progesterone during incubation in the ovaries obtained from pregnant rats.

The effects upon net progesterin synthesis *in vitro* of prolactin are shown in Table 1. The net progesterone synthesis (the amount of progesterone in the tissue and media at the end of 2hr-incubation period minus the amount present in the tissue before the incubation) did not changed by the *in vitro* action of prolactin in the ovaries obtained from rats in the first half of pregnancy (day 5–8). Although net accumulation of 20 $\alpha$ -ol-progesterone was not corrected by the reco-

Table 1. Effect of prolactin on biosynthesis of progesterone and 20 $\alpha$ -Hydroxypregn-4-en-3-one by ovaries of pregnant rats in vitro

Exp.	Number of rats	day of pregnancy	progesterone (ug/g)			20 $\alpha$ -Hydroxypregn-4-en-3-one (ug/g)		
			initial content	net synthesis*		initial content	net synthesis*	
				control**	prolac-tin***		control**	prolac-tin***
# 6	8	6-8	21.7	17.9	9.6	trace	(16.0)	(35.2)
# 7	8	6-8	22.7	3.8	-0.2	trace	(24.7)	(13.6)
# 8	10	5-8	12.7	18.3	-5.8	trace	(11.7)	( 5.8)
# 9	3	14-17	trace	22.7	19.7	trace	(16.9)	(19.8)
#10	14	14-15	16.6	10.5	14.5	8.3	39.5	29.5
#11	10	14-18	14.6	18.8	12.2	trace	31.2	25.5

\* : Tabular values are rate of *in vitro* progesterin synthesis in ug/g tissue /2 hr.  
 \*\* : Incubated without addition of prolactin.  
 \*\*\* : Incubated with prolactin (ovine L585029-0-55 Merck, 20 ug/ml).  
 Numbers in parenthesis indicate the amount not corrected by recovery rate.

Table 2. Effect of LH on biosynthesis of progesterone and 20 $\alpha$ -Hydroxypregn-4-en-3-one by ovaries of pregnant rats in vitro

Exp.	Number of rats	day of pregnancy	progesterone (ug/g)			20 $\alpha$ -Hydroxypregn-4-en-3-one (ug/g)		
			initial content	net synthesis*		initial content	net synthesis*	
				control**	LH***		control**	LH***
# 3*	5		19.2	38.5	76.7	(14.7)	(81.8)	(65.1)
# 4	3	15	12.5	38.8	67.3	(trace)	(50.8)	(81.9)
#10	14	14-15	16.6	10.5	32.4	8.3	39.5	62.6

#3\* : pretreated with PMS-HCG (nonpregnant)  
 \* : See footnote in Table 1.  
 \*\* : Incubated without addition of LH.  
 \*\*\* : Incubated with LH (ovine NIH-LH-S7, 10 ug/ml).  
 Numbers in parenthesis indicate the amount not corrected by recovery rate.

very rate in the experiment 6, 7 and 8, it seemed likely that prolactin did not have any effect on this steroid synthesis.

In the ovaries obtained from rats in the second half of pregnancy (day 14-18), neither the net synthesis of progesterone nor that of  $20\alpha$ -ol-progesterone was increased by the *in vitro* action of prolactin.

In these experiments, net synthesis of both steroids showed the tendency to decrease under the action of prolactin, but the difference is not statistically significant ( $t=1.8$ ).

b) Effects on net accumulation of progesterone and  $20\alpha$ -ol-progesterone during incubation in the ovaries obtained from pregnant rats and from nonpregnant rats pretreated with pregnant mare's serum gonadotropin (PMS) and human chorionic gonadotropin (HCG) by Parlow's technique.

As shown in Table 2, net synthesis of progesterone and  $20\alpha$ -ol-progesterone during 2 hr-incubation period was strikingly increased by the addition of LH into the incubation media, and the ovaries of pregnant rats (day 14-15) and those of nonpregnant rats pretreated with PMS:HLG responded similar to LH.

### Discussion

The foregoing experiments demonstrated a pronounced capacity for the progesterone synthesis and also for the  $20\alpha$ -ol-progesterone synthesis in the sliced ovaries of pregnant rats during the incubation. But the net synthesis of both steroids during 2 hr-incubation period did not change significantly by the addition of prolactin into the incubation media. These results are essentially similar to those of Huang *et al.*<sup>6)</sup> who did not demonstrate any stimulatory effect of prolactin on progesterone synthesis in rat lutein tissue pretreated with PMS-HCG. In contrast, the net progestin synthesis is strikingly increased by the addition of LH to the media, and this is in agreement with the report presented by Armstrong *et al.*<sup>5)</sup>. The noticeable discrepancy between the action of prolactin *in vivo* and that of *in vitro* is of interest, and this leads to the concept that prolactin has special feature on the mechanism of stimulatory effect in con-

trast with other tropic hormones having no discrepancy between *in vivo* and *in vitro* experiment.

Available evidences indicate that chronic administration of prolactin inhibits the  $20\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase ( $20\alpha$ -OHSDH) of the ovary of the rat (Armstrong *et al.*<sup>15)</sup>, Haschimoto *et al.*<sup>17)</sup>, Wiest *et al.*<sup>18)</sup>, and luteotrophic action of prolactin is explained in part by this phenomenon (Haschimoto *et al.*<sup>17)</sup>. It is generally accepted that  $20\alpha$ -OHSDH activity in the ovary of the rat decreases remarkably during pregnancy, (Wiest *et al.*<sup>18)</sup>, Haschimoto *et al.*<sup>19)</sup>, Chatterton *et al.*<sup>20)</sup>). In fact initial content of  $20\alpha$ -ol-progesterone in the ovaries of pregnant rats was very small and this indicates decreased activity of the enzyme in these experiments.

Notwithstanding reduced enzyme activity, marked synthesis of  $20\alpha$ -ol-progesterone induced by the incubation would seem peculiar, but the possibility exists that increased supply of the substrate, progesterone synthesized during the incubation, may increase the product,  $20\alpha$ -ol-progesterone, in closed system such as the incubation experiment even if amount of the enzyme is small.

The stimulatory effect of LH on the synthesis of  $20\alpha$ -ol-progesterone in the ovaries of pregnant rats may be explained by same way.

On the basis of available evidences, it seems likely that LH, and not prolactin, is luteotropic *in vitro*.

### Synopsis

There are many reports indicating that chronic administration of prolactin prolongs functional life of corpora lutea and stimulates the synthesis of progestin in the rat and other species *in vivo*, but available evidences indicate that luteotropic hormone (LH), not prolactin, stimulates progesterone synthesis *in vitro* in the ovaries of the rat pretreated with PMS:HCG.

The present study was designed to investigate the effects of prolactin and LH on the progestin synthesis in the ovary obtained from pregnant rats. Ovaries were removed from pregnant rats, sliced and incubated with and without the addition of

prolactin or LH. At the end of 2 hr-incubation period, the content of incubation flasks was extracted, and then progesterone and 4-pregnen-20 $\alpha$ -ol-3-one were analyzed by the same method as that described by Armstrong *et al.* The addition of prolactin to the medium in which ovaries of pregnant rats were incubated did not induce any change in the net accumulation of progesterone and 4-pregnen-20 $\alpha$ -ol-3-one. In contrast, the addition of LH markedly increased the net accumulation of both steroids. On the basis of available evidences, it seems likely LH, and not prolactin, is luteotropic *in vitro*.

Note: Main part of this work was presented at the 17th Annual Meeting of Western Japan Endocrinological Society, September 1969.

#### Reference

- 1) Malven, P. V. and Sawyer, C. H.: *Endocrinology*, 79, 268. (1966).
- 2) Malven, P. V. and Sawyer, C. H.: *Endocrinology*, 78, 1259. (1966).
- 3) MacDonald, G. J. and Greep, R., O.: *Fed. Proc.*, 76, 533, (1967).
- 4) Rennie, P., Davies, J. and Friedrich, E.: *Endocrinology*, 75, 622. (1964).
- 5) Armstrong, D. T., Brien J. O. and Greep, R. O.: *Endocrinology*, 75, 488. (1964).
- 6) Huang, W. Y. and Pearlamn, W. H.: *J. biol. Chem.*, 237, 1060. (1962).
- 7) Rice, B. F. and Segaloff, A.: *Steroids*, 7, 367. (1966).
- 8) Marsh, J. M. and Savard, K.: *J. biol. Chem.*, 239, 1. (1964).
- 9) Marsh, J. M., Butcher, R. W., Savard, K. and Sutherland, E. W.: *J. biol. Chem.*, 241, 5436. (1966).
- 10) Mason, N. R., Marsh, J. M. and Savard, K.: *J. biol. Chem.*, 237, 1801. (1962).

- 11) Dorrington, J. H. and Kilpatrick, R.: *J. Endocrin.*, 35, 53. (1966).
- 12) Gorski, J. and Padnos, D.: *Arch. Biochem. Biophys.*, 113, 100. (1966).
- 13) Little, B., Dimartinis, J. and Nyholm, B.: *Acta endocr.*, 30, 530. (1959).
- 14) Mason, N. R., et al.: *Endocr.*, 85, 831. (1969).
- 15) Armstrong, D. T., et al.: *Endocr.*, 85, 393. (1969).
- 16) Hilliard, J., et al.: *Endocr.*, 82, 122. (1968).
- 17) Haschimoto, I., Wiest, W. G.: *Endocr.*, 84, 886. (1969).
- 18) Wiest, W. G., et al.: *Endocr.*, 82, 844. (1968).
- 19) Haschimoto, I., et al.: *Endocr.*, 82, 333. (1968).
- 20) Chatterton, R. T., et al.: *Endocr.*, 83, 1. (1968).

#### Duke 大学医学部生理学教室

(指導 J. L. Kostyo 教授)

田中良憲

(現住所 岡山大学医学部産婦人科教室)

妊娠ラットの卵巣を Slice にして 2 時間 incubate した所. Progesterone (P) 及び 20 $\alpha$ -Hydroxypregn-4-en-3-one (20- $\alpha$ -P) の著明な増加が認められた. この medium の中に prolactin を添加しても P 及び 20- $\alpha$ -P の生成に有意の変動を与えることは出来なかつたが, LH の添加は両者の生成を著明に増加せしめた. これは PMS と HCG で誘発した黄体を使用した Huang (1962) や Armstrong (1964) の結果と同じ傾向を示しており, 妊娠ラットの卵巣においても *in vitro* の条件下では progestin 生成に関係があるのは LH であり, prolactin ではない事を暗示しており. prolactin の *in vivo* 投与が progestin 生合成に影響を与えるという見解に反している.

## Evaluation of a low-dose progestagen as a contraceptive

Rihachi IIZUKA, Masaya HAYASHI, Yukio KAMOUCI,  
Kazuo YAMANAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, KEIO University,  
Shinjukuku, Tokyo, Japan.

**Abstract:** After the mini-Pills method of hormonal contraceptive therapy, a synthetic gestagen, R-2453 (17 $\alpha$ -methyl  $\Delta^9$ -19-norprogesterone) was administered to 46 women to regulate family size, with a dose of 0.25 mg daily, over a total of 189 cycles. No pregnancy occurred, the duration of the cycle tended to be prolonged to about 40 days.

Bleeding duration and amount were the same as those before the treatment. Irregular bleeding and spotting were noticed in some cases.

The BBT patterns were classified into three groups; atypical biphasic, high temperature monophasic and irregular types. The frequency is 17.3%, 47.2% and 34.6%, respectively.

Vaginal cytology revealed different findings from those of the normal cycle. Pregnan diol excretion just before withdrawal bleeding was low, but in one case was 1.31 mg.

The amount of cervical mucus was 0.05 ml or less and crystal formation was poor.

In the nidation stage, the endometrial glands were relatively few, adenomeres small in size, convulsion observed, but in glandular cells supranuclear vacuoles existed and interstices were coarse and rather edematous; and further, the endometrium was observed under electron microscope in 8 cases, with a special view to research for the presence of implantaion disturbances.

Finally, a general view of the mode of action by the mini-Pills method was obtained from the following angles; hypothalamo-pituitary system, steroidgenesis in ovarium, endometrial changes, and cervical mucus.

### Introduction

In the development of new contraceptive agents, as the contraceptive regimens, two different methods of oral contraceptive therapy, that is, the combined types developed by G. Pincus and the sequential types inaugurated by J. W. Goldzieher, have been used. However, the search continues for techniques which could offer other options and permit the physician to choose the regimen best suited for each patient. Recently, the experiences with a long acting injectable contraceptive, for instance, Deladroxate which was reported previously;<sup>1)23)</sup> those with a monthly oral pill; and those with post-coital pills which might be considered to have no capacity to inhibit ovulations,

have been described.

Further, in 1965, the proper dosage of 0.5 mg of chlormadinone was administered as a consecutive daily dose, regardless of the day of the menstrual cycle by H. Rudel. As the results of studies, no pregnancy occurred, and the cycles were presumed to be ovulatory on the basis of urinary pregnandiol assays, by the measurement of the basal body temperature, or histological examinations.

This mode of treatment has been called the lower dosage continuous therapy as an alternate method of contraception or the mini-Pills method of oral contraceptive therapy in the cyclic control of contraception.<sup>2)</sup>

This report will record our experience

with a lower dosage oral contraceptive regimen utilizing a synthetic hormonal preparation, R 2453 (17 $\alpha$ -methyl  $\Delta^9$ -19-norprogesterone) developed in France.

The structural formula of R-2453 is as shown in Fig 1, similar to that of chlormadinone.

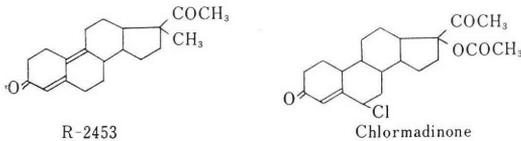


Fig. 1 Chemical structure of R-2453

In the Clauberg test for the progesterone-like activity, R-2453 is found to be a little more effective than chlormadinone.

**Material and Methods**

Study patients consisted of 46 volunteers from the clinic population in the Keio University Hospital and its branch hospitals. They were free of any pathology that would contraindicate hormonal treatment. They were treated for periods from 1 to 12 months, a total of 189 cycles, as shown in Table 1. Upon enrollment in the program, one tablet, which contains 0.25 mg of R-2453, was given successively once a day, regardless of the day of their cycle or irrespective of the bleeding pattern.

**Results**

A low-dosage of 0.25 mg of 17 $\alpha$ -methyl  $\Delta^9$ -19-norprogesterone was found to be safe

Table. 1 Number of cases and cycles during the treatment period

Number of treatment cycles	Number of cases	Total number of cycles
1	0	0
2	13	26
3	10	30
4	7	28
5	5	25
6	3	18
7	3	21
8	4	32
9	1	9
Total	46	189

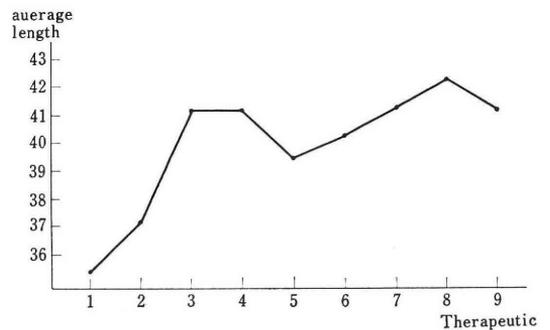


Fig. 2 Average length of the bleeding cycle

and completely effective. All patients were protected from pregnancy throughout the duration of this study.

The length of the bleeding cycle of the patients maintained on this regimen ranges from 20 days to 50 days as shown in Table 2, which will show a tendency to be prolonged, compared with that of the patients

Table. 2 Length of the bleeding cycle

length Cycles	20	25	30	35	40	45	50	Average (days)	
1	•	••	••••	••••	••••	••••	••••	35.4	
2			••••	••••	••	••••	••	37.2	
3			•		••••	••	••••	41.2	
4	•		•		••	••••	••••	41.3	
5				••	•••	••	•	39.5	
6			•		••	••	••	40.2	
7					•	•	•	41.3	
8					•	•	•	42.0	
9						•		41.0	
Number of cycles	2	2	15	24	24	24	24	1	Total 116 cycles

before the treatment. Fig 2 illustrates the fluctuation of the average length of the bleeding cycle in each therapeutic cycle after the initiation of the contraceptive program. It tends to be extended gradually until the third therapeutic cycle, say to 35.4, 37.2, & 41.2 days, and then to maintain a level of around 40 days.

Fig 3 illustrates the comparison of the

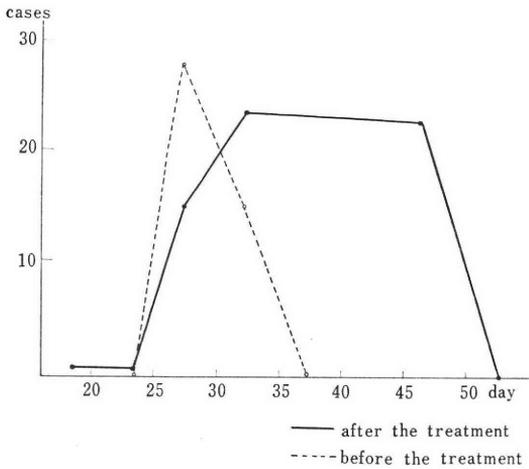


Fig. 3 Length of menstrual cycle with individual variations

length of the bleeding cycle between before and after the treatment, which shows that bleeding cycle after the treatment lengthened to 40 through 54 days with individual variation.

The duration of the bleeding flow of the patients ranges from 2 to 10 days, as shown in Table 3, which indicates higher frequency distributions between 5 and 7 days duration. The average days duration of the

menstrual flow in relation to the length of contraceptive regimen, ranges from 5 to 6 days, as shown in Fig 4.

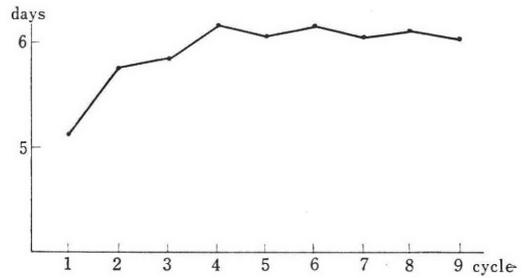


Fig. 4 Average days duration of bleeding flow

The comparison of the duration of the bleeding flow between before and after the treatment, is as illustrated in Fig. 5, which shows that the days duration is the same with the post treatment as with the pre-treatment, and further the similarity in frequency distribution is noticeable.

Table 4 represents the changes in amount.

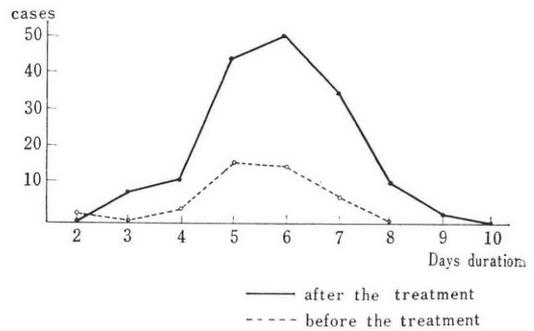


Fig. 5 Duration of the bleeding flow

Table. 3 Duration of bleeding flow

duration Treatment cycle	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Average(days)
1	•	••	•••	••••	•••••	•••••	••			5.2
2		•••	••	••••	•••••	•••••	••			5.7
3		••	••	••••	•••••	••	••	•	•	5.8
4			••	••••	•••••	••	••	•		6.2
5			•	••	••••	••••	•			6.1
6				•	••••	••				6.3
7				•	••••	••				6.1
8					•••	•				6.2
9					•	•				6.0
Number of cases	1	9	12	42	51	34	8	2	1	Total 160 cycles

Table. 4 Changes in amount of vaginal bleeding

Bleeding amount	Treatment									Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Large amount										0
No change	•••••	•••••	•••••	•••••	••	••	••	••		44
Small amount		•••••	•••••	••	••	•	•	•	•	19
Non bleeding			•							1

Table. 5 Classification of BBT patterns

Pattern of BBT		Treatment cycles									Frequency
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Biphasic	Typical										0
	Atypical	•••••	•••	••	••	•	••	••	•		22(17.3%)
Monophasic	Low temperature	•									1
	High temperature	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•	60(47.2%)
Irregular		••	•••••	•••••	•••••	•••••	••	••	••		44(34.6%)

of vaginal bleeding. As a whole, the changes were rarely noticed, although the bleeding after the first therapeutic cycle increased in small amounts in some cases.

By the measurement of the basal body temperature (BBT) of the patients on the contraceptive regimen, it was found that the BBT patterns were divided into three categories; (1) atypical biphasic, (2) high temperature monophasic, and (3) irregular types. As shown in Table 5., the frequency distributions of the above-described groups are 17.3%, 47.2% and 34.6%. There was an appreciable tendency that atypical biphasic types of the BBT patterns were observed initial stages of the treatment, especially during the period of the first or second therapeutic cycle; irregular types increased during the period of the third therapeutic cycle or in a later period; and high temperature monophasic types increased with the advancement of therapeutic cycles.

Fig. 6 illustrates atypical biphasic, high temperature monophasic, and irregular BBT patterns from the top, respectively.

Irregular bleeding, such as breakthrough bleeding or spotting is one of the disadvantages. And the incidence the former

was observed in three cases out of the patients, as given in Table 6., in the third cycle. These cases resulted in terminating the regimen and choosing the other method. Spotting was noticed in 3 cases, but disappeared in the course of consecutive administration.

Such complaints as vomiting and hypogastric pain were appeared until the third therapeutic cycle, as given in Table 6, but they were mostly transient, and minor in nature. One case developed amenorrhea lasting for more than 80 days.

The follow-up study after discontinuation of mini dose of R-2453, is as shown in Table 7. Those patients, who finished the course of the administration for the expected term or discontinued because they wanted to be conceived, had biphasic BBT patterns until the third cycle following termination of the treatment, as shown in Fig. 7. One of them became pregnant in the fourth cycle.

Laboratory Data: Routine blood studies and liver function tests showed no significant changes as shown in Table 8. Besides, such laboratory studies as kidney function test, urinalysis, ECG, blood pressure and funduscopic examinations; all showed no

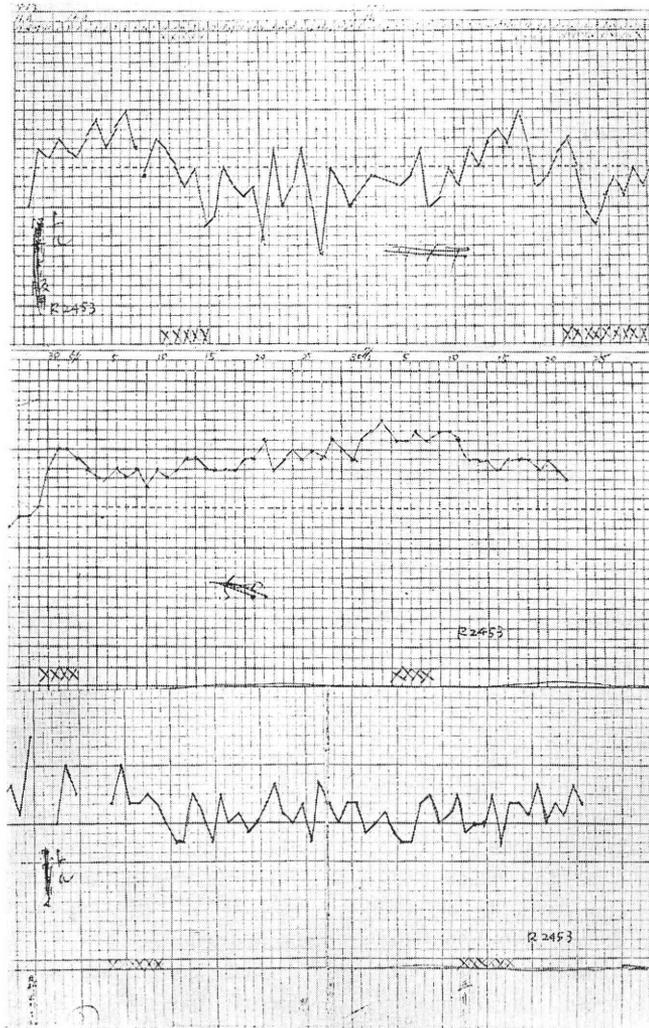


Fig. 6 BBT patterns during the administration of R-2453

abnormal findings.

In the high temperature monophasic cases, as shown in Fig. 8, the ink stain indexes of the vaginal cell smear are different from those of the normal biphasic BBT cases. They had, no peak corresponding to the ovulatory period, and showed rather low values as a whole, and had a tendency to increase in some degree before withdrawal bleeding. In three cases, hormones in urine were determined, as shown in Table 9. As the result, no change were noticed in values of 19-KS, 17-OHCS and estrogen excretions. Pregnanediol excretion before withdrawal bleeding was low in value, but in one case was 1.31 mg.

The amount of the cervical mucus was less than 0.05 ml, or nothing observed, and no crystal formation was noticed in most of the cases. Postcoital tests, applied to 8 cases at the option on the 15th to 20th day of the cycle, showed all negative results. This tendency was commonly observed, regardless of the type of the BBT patterns. However, in some cases, a marked increase in mucus and crystal formation was noticed before the withdrawal bleeding. (Table 10) Endometrium: Around the high temperature seventh day on the atypical biphasic BBT charts, that was, around the 25-30th days of the cycle, it was found that, in the endometrial tissues, the number of the endo-

Tab. 6 Irregular bleeding and side effects

Therapeutic Symptom	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
Breakthrough bleeding	≡	≡	○							3
Spotting	≡	≡	○	○	○	≡	—			3
Vomiting	≡	○	≡	—						5
Hypogastric pain	○	○	—	—	○	—				3
Migraine	○	—								1
Mastodynia	—	○	—							1
Hyperphrodisia	○	○	○	—	—	—	—	—		1
Amenorrhea	—	—	○							1

— not complained  
○ complained

Table 7 Follow-up study after discontinuation

under duration of the medication	32
no cooperation, unexplained	4
other contraceptive method accepted (at the time of bleeding)	4
wanted to have children	3
because of side effects (vomiting etc.)	3
finished for the expected term	2

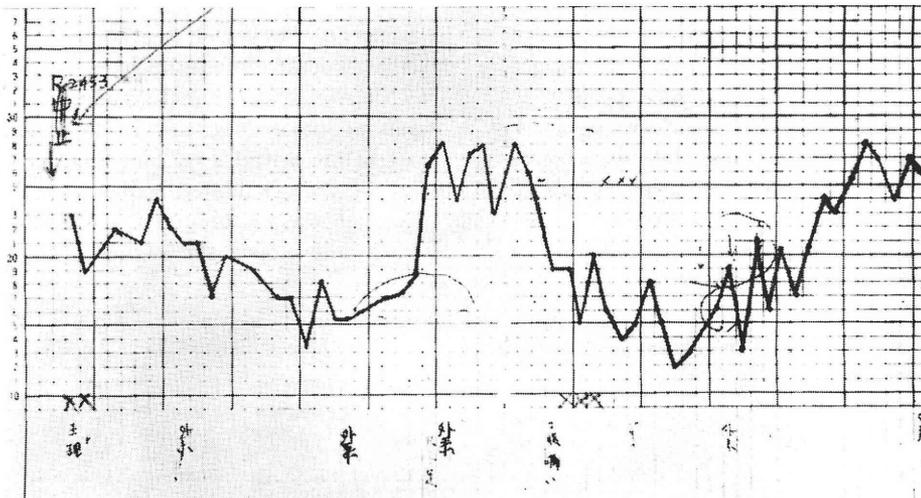


Fig. 7 One of the BBT charts after discontinuation

Tabel. 8 Routine blood studies and liver function tests

Therapeutic	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Before treatment	After treatment
Erythrocyte			..	..	.....	.....	..	.		4.05million	4.12million
Sahli			..	..	.....	.				11.2g/dl	11.8g/dl
Hematcrit			..	.....	....	.				37.5	36.0
Leucocyte			..	.....						5200	4700
Bilirubin			..	.....		.....	.	.		0.38	0.43
C. C. F.			..	.....		.....	.			(-)	one case(±)
T. T. T.			..	.....		.....	.			2.2	1.8
GOT			..	.....		.....	.			10.4	17.2
GPT.			..	.....		.....	.			5.3	6.4

metrial glands was relatively few, adenomeres were small in size as shown in Fig. 9, no convolution was observed, but in the glandular cells supranuclear vacuoles existed and interstices were coarse and rather edematous. Besides just before withdrawal bleeding, as shown in Fig. 10, adenomeres were rather enlarged, in the glandular cells a large number of supranuclear vacuoles were observed, interstices are also coarse and edematous, showing an atypical appearance, though on the secretory phase.

Endometrial changes were observed at a cellular level by electron microscopic method in 8 cases, from a view point of research for the presence of nidation disturbances.

In the glandular cells at the implantation phase, as shown in Fig. 11 and Fig. 12, a large amount of glycogen storage, swelling mitochondria and rough-surfaced endoplasmic reticulum surrounding them were found. The Golgi complex and microvilli were not developed so remarkably. Besides, granulated bodies with electron dense figure, peculiar to the steroid administered cases, were recognized. They were capsulated by monostratal demarcation membranes. The nuclei existed in the basal region of the cells, and were somewhat elongated. And the monophasic high

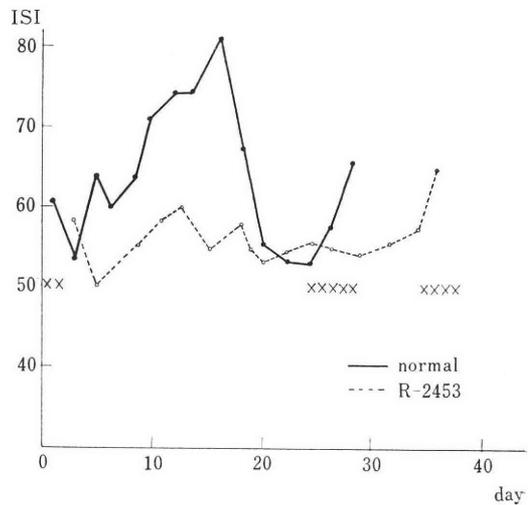


Fig. 8 Ink stain indexes of vaginal cell smears during administration

temperature cases on the BBT charts showed some structure in the nucleus, similar to such as the nucleolar channel system of which Clyman mentioned (Fig. 13). In the endometrium, just before withdrawal bleeding, as shown in Fig. 14, the granulated bodies were decreased, glycogen was not observed, the Golgi complexes were developed and various sizes of vesicles

Tab. 9 Urinary hormone excretions during administration

Case	Date in therapeutic cycles	Date of measurement	Days duration of the cycle at the time of measurement	17KS (mg/day)	OHCS (mg/day)	EST. (µg/day)	Preg. (mg/day)
1	6	22	36	4.68	2.04	26.34	0.71
2	7	30	47	5.12	1.02	23.84	1.31
3	7	45	48	2.47	1.22	22.40	0.14

Tab. 10. Properties of cervical mucus

days of the therapeutic cycle amount	5	10	15	20	25	30	35	40	45
0.3 ↑						(-)(-)			
0.2-0.3									(#)
0.1-0.2				(-)(-)	(-)			(#)(+)	(#)(#)
0.05-0.1	(+)(+) (-)(-)	(-)(-) (-)	(±)(-) (-)(-)	(-)	(-)	(+)(±) (-)(-)(-)		(+)(-)	(±)(-)
0.05 ↓	(-)(-)(-) (-)(-)(-)	(+)(-) (-)(-)	(-)(-) (-)(-)	(-)(-)(-) (-)(-)(-)	(+)(-) (-)(-)	(+)(-) (-)(-)	(+)(-) (-)(-)	(-)(-)	(-)(-)(-) (-)(-)(-)
0	○○○ ○○○	○○○○○ ○○○○○	○○○○○○ ○○○○○○	○○○○○○○ ○○○○○○○	○○		○○○○○ ○○○○○	○○○○○	○○○○○ ○

cristal formation; (+) positive (-) negative

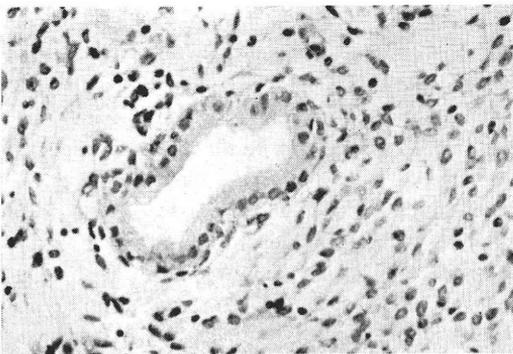


Fig. 9 Endometrium on the 25th cyclic day during the administration.



Fig. 10 Endometrium just before withdrawal bleeding during the administration.

were existed. Annulate lamellae were also found.

In the stromal cells, the rough-surfaced endoplasmic reticulum, Golgi complex, cytoplasmic processes were found to be as observed in endometrium of a normal implantation period. Granulated bodies were also seen, and

in general, cells were small in size. (Fig. 15). Capillaries of the interstices and perivascular cells were found normally. (Fig. 16).

### Comment

The progestational agents for the mini-Pills method, being investigated now, are divided in two large groups, as shown in Table 11. Recently, Foss<sup>4)</sup>, Taylor<sup>5)</sup> and

Table 11 Progestagens being investigated

- A) 17-acetoxy progestagens :
  - 1) chlormadinone acetate 0.5 mg  
(Normenon-Sintex)  
(Verton-Squibb)
  - 2) megestrol acetate 0.5 mg
- B) 19-norsteroids :
  - 1) norgestrel 0.05-0.075 mg
  - 2) norethisterone acetate 0.3 mg
  - 3) norethisterone 0.5 mg
  - 4) ethynodiol diacetate 0.25-0.5 mg

others have furnished the valuable and corroborative data concerning megestrol acetate, and norgestrel out of them. We know, difference in kind, dose and administration method makes difference in effect and action. From the fact above mentioned, at present, the direction of the studies has been differentiated into the search for more useful drugs, the study of administration methods and the determination of the minimum effective dosage.

Rudel<sup>3)</sup> reported about the contraceptive effect of chlormadinone that the pregnancy

rate decreased with the dosage increased; say, the pregnancy rate by the dose of 0.5 mg was 0%, by 0.25 mg 0.9%, by 0.2 mg 6.8% and by 0.1 mg 17.1%, and that by the dose of less than 0.2 mg the result of Huhner test presented the marked positive rate. Norethindrone, however, had no increase in pregnancy rate, say, the rate by the dose of 0.5 mg was 0%, by 0.2 mg 1.2%, by 0.1 mg 2.7% and by 0.05 mg 2.9%, and it was demonstrated that the contraceptive effect varied with drugs and doses. R-2453 had 100% of the contraceptive effect, but lately, it has been revealed that when the same dose of the drug was successfully administered, the contraceptive effect decreased with progress of therapy.

R-2453 was found to have a tendency that bleeding cycle was prolonged to around 40 days with varying degrees of deviation. Martinez et al. noticed the relationship between the bleeding cycle and dosage of the drug, and observed that the dose of 0.25 mg of chlormadinone prolonged the bleeding days more than 35 days in 13.1% of cases, 0.2 mg in 6.4%, 0.1 mg in 23.8%, and the dose of 1 mg of norethindrone prolonged those in 54.3%, 0.5 mg in 5%, 0.2 mg in 15.3%, 0.1 mg in 16.8% and 0.05 mg in 7.1%.

In short, from a view point of no prolongation of bleeding cycles, chlormadinone acetate is adequate in the dose of 0.2 mg, and norethindrone, in that of 0.05 mg, at least, it will be desirable to be less than 0.2 mg.

The mode of action by the mini-Pills method is now under investigation.

The effect on the hypothalamo-pituitary-ovarian system was studied by Orr and Erstein<sup>8)</sup> in 1969. And it was suggested during the administration of low-dose chlormadinone acetate, that the cycle had a mid-peak of LH excretion, which was sufficient enough to presume an ovulation though the peak was lower than that of the control. It was also proved by Jaffe and Midgrey<sup>9)</sup> in 1969 that the release of FSH and LH was influenced by pills and that irregular bleeding, one of the side effects, was associated with the disturbance of LH excretion in the cycle when the ovulation was inhibited. Megestrol was studied by Elstein<sup>10)</sup> and

norethisterone, by Larsson-Cohn<sup>11)</sup> in 1970. It was concluded by them that LH excretion would not be suppressed but distorted.

Steroidogenesis in the ovary was studied by Briggio using norethisterone, and Wright<sup>12)</sup> using megestrol in 1970, reporting that the structure of corpus luteum seemed to be normal and in general, the pregnandiol values both in urine and in blood were relatively low, compared with the control values, even when ovulation was presumed. Also reported that the excretion of estrogen, however, was not inhibited, especially by the administration of 17-acetoxy derivatives.

From the results above mentioned, it is concluded, at present, that these drugs exert an influence on the ovary in some degree, and many hopes are aroused for future studies.

R-2453 caused no particular problem in bleeding days duration and bleeding amount, but had an interesting tendency to transportation of the BBT pattern. They showed the high temperature monophasic types as a whole, but until the second therapeutic cycle, the biphasic types accounted for the first in number, approximately 50%, irregular types the next and high temperature monophasic the third. Which, on the BBT chart would substantiate one of the arguments for the presumption that R-2453 of 0.25 mg might be the limit dose or more than that which would inhibit ovulation, and if the hypothesis that the effects on hypothalamo-hypophyseal system would be accumulated were true, it might be because of the sequential administration. The value of pregnandiol in urine before bleeding in the high temperature monophasic and irregular cases was low, in general, but it was more than 1 mg in some cases, which might be one of the problems to be solved on the existence of ovulation.

There is an implantation problem concerning the endometrium, which was denied by Martinez<sup>7)</sup> in 1967, Foss<sup>4)</sup> in 1968 and Zanantu<sup>13)</sup> in 1968 as no changes with disadvantages about implantation were observed. But endometrium in chlormadinone treated cases was observed at the electron-microscopic level by Gonzales-Angulo<sup>14)</sup> in 1968, which resulted in the discovery that no intranucleolar canalicular system was recognized. The fact demonstrates that there is a fair chance to the

mode of action for the existence of an endometrial factor. Quite lately it was demonstrated in the report of the experimentation on rabbits by Vickey and Bennett<sup>15)</sup> that no pregnancy occurred in the dose of 0.09 mg/kg of chlormadinone, in spite of the fact that fertilization was done and that whole of the blastocyst were rather small in size, the Fallopian tubes had higher motility. From the fact above mentioned, it was concluded by them, no-pregnancy might mainly originate in the disturbance of implantation caused by the correlative trouble between blastocyst and endometrium.

On the endometrial examination during the nidation period of R-2453 treated cases, a small number of glandules and the stromal edema were noticed. With the electron-microscopic study, the storage of glycogen was observed in glandular cells, the attitudes of mitochondria, rough-surfaced endoplasmic reticulum were similar to those of the general endometrium during the nidation period. However, some changes different from the general endometrium during the nidation period were observed; the Golgi complexes which was seemed to depend upon the estrogenic factor, did not develop well, granules with electron dense figure which allowed the presumption of a trouble of release of energy at the time of asexualization, existed in a large number. But, on the contrary, the nuclei shaped somewhat oval were existent in the basal region and the nucleolar channel system-like structure were noticed which Gonzalez-Angelo and others could not find. It is said those structure exist in common in the general endometrium of the nidation period. But the fact above mentioned might suggest that the endometrium in the nidation phase medicated by R-2453 has a little difference functionally from that without R-2453.

Furthermore, at the time just before withdrawal bleeding by R-2453 treatment, the disappearance of granules with electron dense figure and glycygen, the increase of Golgi complexes were observed.

And also annulate lamellae existed, which meant a certain estrogen-active condition which would attract the attention of further study as an interesting subject. These were

regarded as one of the conditions of hyperestrogenism pointed out by Ancla<sup>17)</sup> and others. Besides, it was reported by Saito<sup>18)</sup> and others in 1970 that a number of secretory granules with electron dense figure were observed by norethisterone acetate of 0.3 mg, though in cervical endometrium, and that the nucleolar channel systems never noticed during the treatment were observed on the fifth day of the first menstruation after discontinuation of the administration. From the result of these studies, the the hormonal overlap<sup>23)</sup> and interaction between a phase of hormone balance in the general systemic circulation and hermonal changes at the level of cells has been eluciated little by little.

Studies of the cervical mucus were carried out; the decrease in amount and transitivity of sperms were observed by Martinez<sup>7)</sup>, Zanauti<sup>13)</sup>, McDonald<sup>19)</sup> and others.

And it was pointed out by Elstein in 1970 that especially 17-acetoxy derivatives produced much influence to cause the changes in components of the cervical mucus, and at the same time no sperm was observed in the uterine tube. However, it was demonstrated by Tylor<sup>5)</sup> in 1968 that 19-norsteroid did not have these tendency so remarkably. And it was concluded by Roland<sup>20)</sup> in the same year that, from the fact that sperms were found in the cervical mucus, changes of something biochemical in the cervical canal resulted in in the disturbance of spermatozoa capacitation.

By the administration of the R-2453, cervical mucus decreased markedly, Huhner tests revealed all negative results. Yet the fact that cervical mucus tended to increase in some degree and some cases had crystallizations just before withdrawal bleeding, is compatible with the ascending of smear index and the estrogen active state in the glandular cells. The genesis should be considered hereafter.

The administration method was studied with megestrol by Sergio<sup>21)</sup> and others in 1970, suggesting that the side effects would be fewer by using oil supplied than by tablets. Further, the method using a drug, coated by a certain kind of polyethylene capsule to be buried in subcutanea for the continuous absorption is under discussion in Rome Uni-

versity and others.<sup>22)</sup>

When mini-Pills methods including that by R-2453 are used in the future, doses and kinds should be decided carefully with regard to the study of cyclic days, side effects and the drug's effectiveness in accordance with the mechanism of action.

The prospect of the absorption of agents from the derm through rings or by mixing them to cosmetics will be more encouraging by Population Council. Anyway, if the contraceptive effect can be obtained without inhibition of the ovulation, under the relatively physiological condition, mini-Pills methods will be expected to develop, though from the actual point of view, its realization of ideal method is not so easy in the existing circumstances.

The summary of this study was reported in Japanese on the 1st Congr. of the Society of Clinical Electronmicroscopy of Japan, the 22th Clinical Confer. of the Japanese Obst. & Gynec. Society, and the 144th Symposium on the Oral Contraception of the Tokyo district of the Japanese Obst. & Gynec. Society.

#### Acknowledgement

The authors wish to thank the doctors of Toyoko Hospital, Tokyo Dental Ichikawa Hospital, Hiratsuka City Hospital for their helpful cooperations during this work.

The research was supported in part by a Scientific Research Grant from the Ministry of Education in 1969. The authors are also grateful to Les Laboratoires Roussel, Paris, for supplying samples of R-2453.

#### References

- 1) Hayashi, M., et al.: Abstracts from the Proceeding of the 14th Congr. of Fertil. in Japan. 1969.
- 2) Hayashi, M.: Clin. Gynec. and Obst. (Japanese). 748, 24:8, 1970.
- 3) Rudel, H.: Acta. Endocr. (Kuh) Suppl. 1965.
- 4) Foss, G. L., et al.: Brit. Med. J. 4. 489, 1968.
- 5) Taylor, E. T.: Int. J. Fertil. 13. 460, 1968.
- 6) Rudel, H.: Proceeding of the 5th World Congr. p. 994, Stockholm, 1966.
- 7) Martinez-Manautou: Proceeding of the 5th

World Congr. p. 1024, Stockholm, 1966.

- 8) Orr, A. H., et al.: J. Endocr, 43, 617, 1969.
- 9) Jaffe, R. B. and Midgrey, R. A.: Paper presented at chlormadinone Symposium, Boston. 13-14 May, 1969.
- 10) Elstein, M.: S. Afr. J. Obstet & Gynec. (in press) 1970.
- 11) Larsson-Cohn et al.: Acta Endocr. (Kuh) 63, 216, 1970.
- 12) Wright, S. W.: J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 77, 65, 1970.
- 13) Zanantu, J., et al.: Brid. Med. J. 2, 263, 1968.
- 14) Gonzalez-Angulo et al.: Abstracts of 3rd Int. Congr. of Endocr. 39, Amsterdam, Excep. Med.
- 15) Clyman, M. J.: Amer. J. Obstet. Gynec. 86, 430, 1963.
- 16) Vickey & Bennett: Brit. Med. J. 3, 242, 1969.
- 17) Ancla, et al.: J. Reprod. Fert. 19, 291, 1968.
- 18) Saito, H., et al.: Abstracts of the 2nd Congr. of the Soc. of Clinical Electromicroscop. Tokyo. 1970.
- 19) McDonald, R. P., et al: J. Obst. & Gynec. Brit. Cwlth. 75, 1123, 1908.
- 20) Roland, M.: J. Reprod. Fertil. 5 Suppl. 173, 1968.
- 21) Sergio: Am. J. Obst. & Gynec. 124. Jan. 1, 1970.
- 22) Benegniano, T.: Acta. Endocr. 224. Vol. 63, 1970.
- 23) Yussman, H. A. & Taymon M. L.: Am. J. Obst. & Gynec, 108: 901, 1970
- 24) Scommegne A., Lee, A. W. et al.: Am. J. Obst. & Gynec, 107: 1147, 1970

#### 要 約

避妊避妊としての low-dosage progestagens を用いる mini-Pills 法として、R-2453 (17 $\alpha$ -Methyl- $\Delta^9$ -19-nor-progesterone) を用い、その効果および臨床的観察を行ない、併せて、その検査成績から、一般的な mini-Pills 法についての考察を行なった。

避妊希望の健康な婦人 46 例、189 周期について、出血周期に関係なく 1 日 1 錠 0.25 mg を持続的に投与した。効果は 100% であり、出血周期日数は延長を示し、ほぼ 40 日前後を示した。出血持続日数および出血量は、投与前に比し、ほぼ変らなかつた。

基礎体温曲線は非定型二相性、高温一相性および不定型を示したが、服用初期には非定型二相性、ついで、不定型、高温一相性に移行する傾向があつた。副作用とし

ての破綻出血は少なく、服用休止後性機能は、3 周期迄にすべて回復した。

臨床検査成績では、血液性状、肝腎機能に特に影響はみられなかった。

内分泌機能としての Smear Index にては、排卵期に一致する peak が認められず、尿中 17-KS OHCS、および estrogen 値には著変を認めず、出血前 pregnandiol 値は 1 mg 前後を示した。

頸管粘液検査では、大部分 0.05 ml 以下であり、結晶形成は認められず、Huhner test は、すべて陰性を示し

たが、出血直前にやや結晶形成および増量を示す例があった。

子宮内膜では、正常内膜に比し腺の減少、間質の浮腫などが著明にみられた。着床期内膜の細胞レベルにおける電子顕微鏡的解析では、細胞小器官の態度は正常内膜に比しほぼ等しいが、一部相違する所見も存在した。

以上の検査成績に関連して、一般的な mini-Pills 法の作用機序に関して、視床下部一下垂体、卵巣の steroidogenesis、内膜、頸管粘液の夫々について考察を加え、併せて mini-Pills 法の現況を展望した。

(Fig 11.~Fig 16.)

<b>Lu</b> =lumen	<b>Cm</b> =cell membrane
<b>Mi</b> =mitochondria	<b>Co</b> =collagen
<b>Mv</b> =microvilli	<b>Ed</b> =endothelial cell
<b>Ncs</b> =nucleolar channel system-like structure	<b>Eg</b> =rough-surfaced endoplasmic reticulum
<b>Nu</b> =nucleus	<b>Er</b> =erythrocyte
<b>Sg</b> =secretory granule	<b>F</b> =fibroblast
<b>Ve</b> =vesicle	<b>G</b> =Golgi complex
<b>Bm</b> =basement membrane	<b>Gl</b> =glycogen
<b>C</b> =cilia	<b>Ics</b> =intercellular space

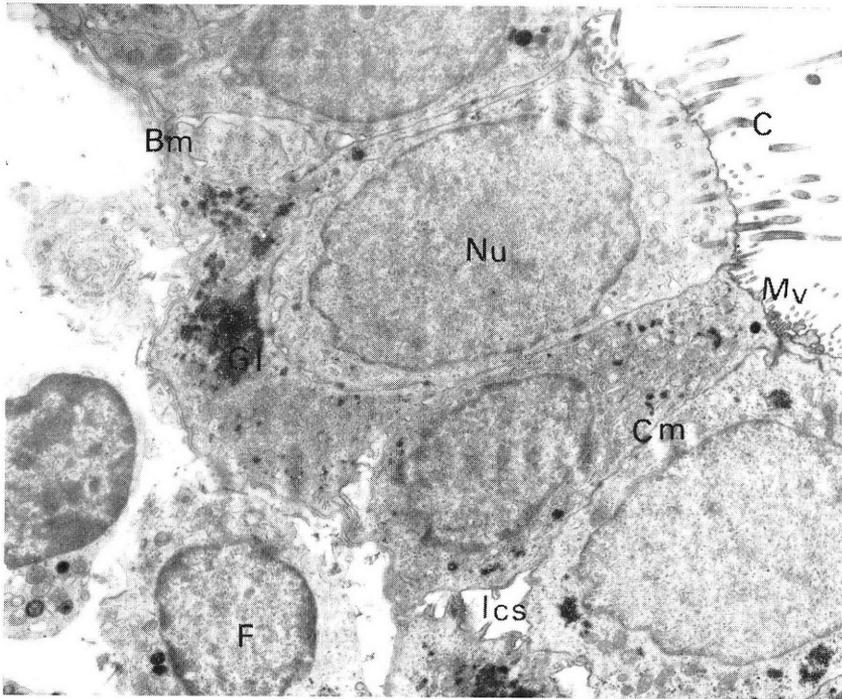


Fig. 11 Endometrial glandular cell on the 25th day of the therapeutic cycle  
( $\times 3600$ )

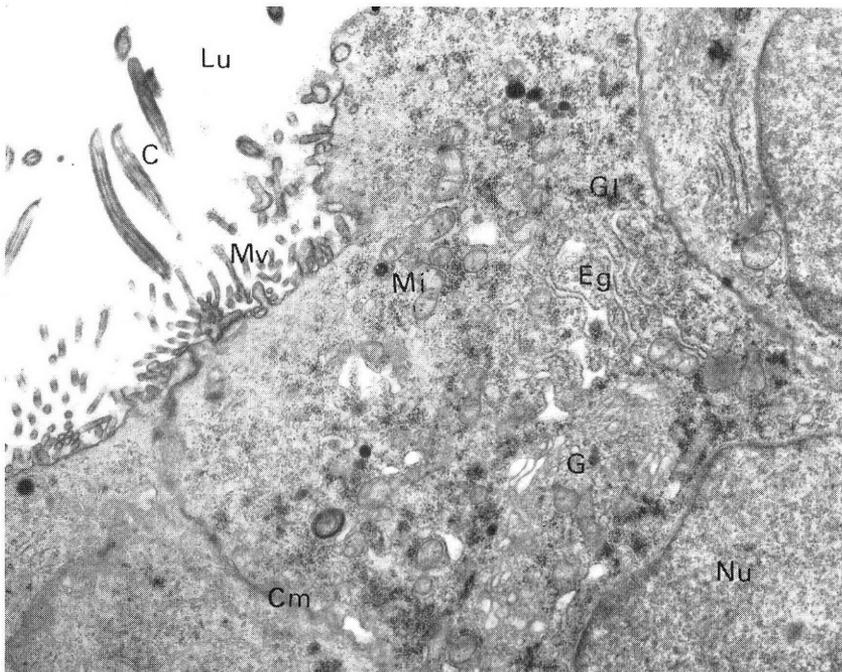


Fig. 12 Endometrial glandular cell on the 25th day of the therapeutic cycle  
( $\times 7100$ )

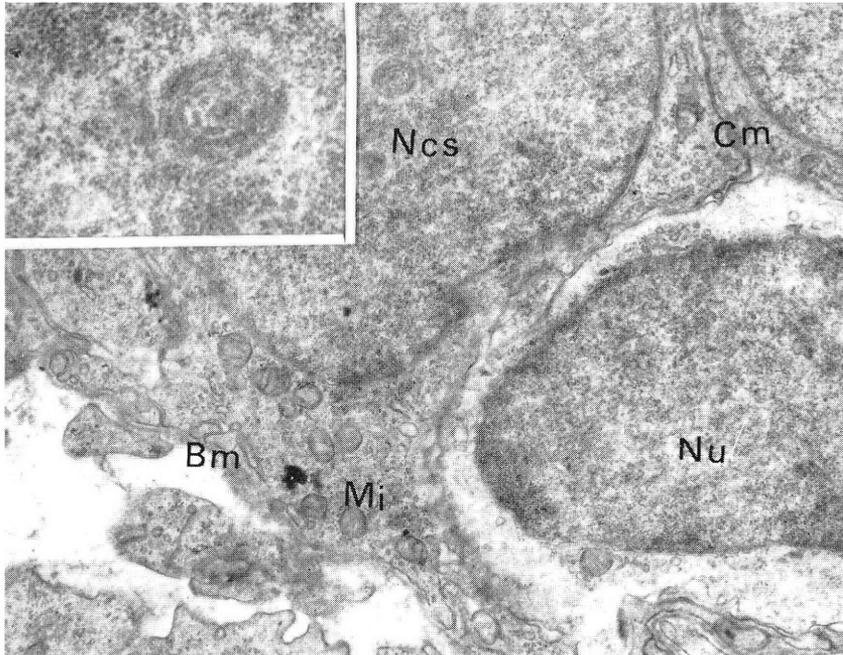


Fig. 13 Nucleolar channel system-like structure in the glandular cell on the 25th day of therapeutic cycle (× 8000)

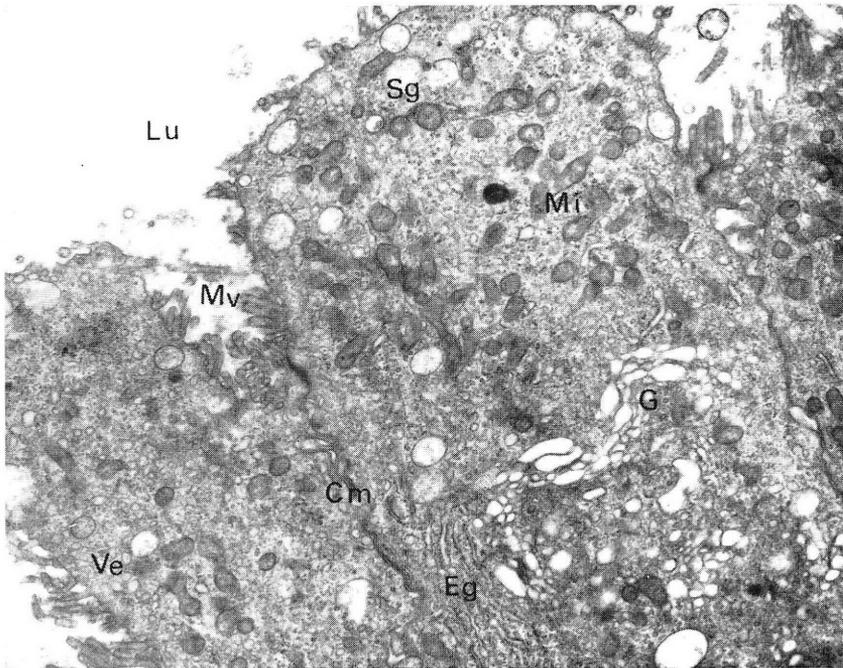


Fig. 14 Endometrial glandular cell just before bleeding (× 7000)

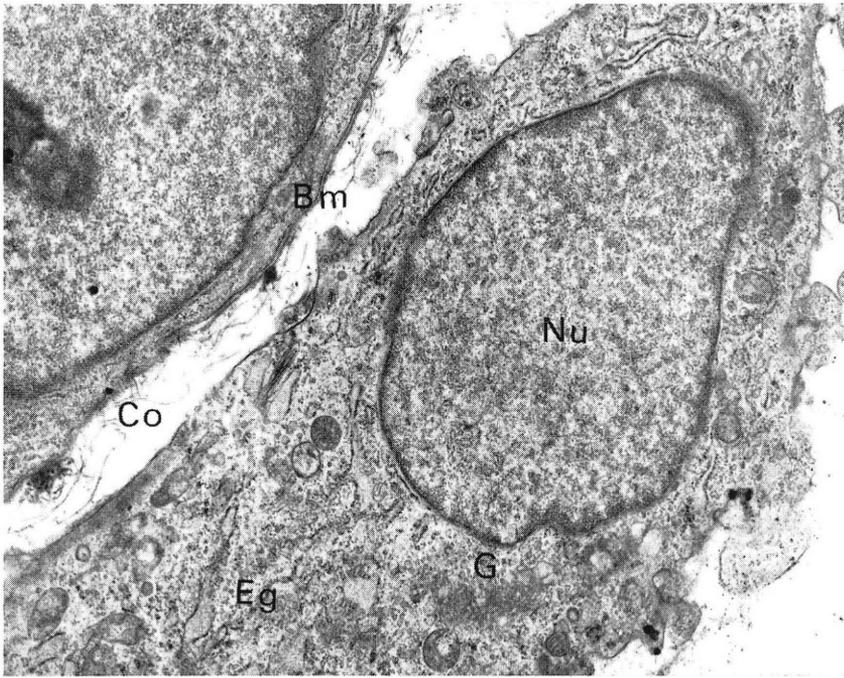


Fig. 15 Endometrial Stromal cell on the 25 th day of therapeutic cycle (× 8500)

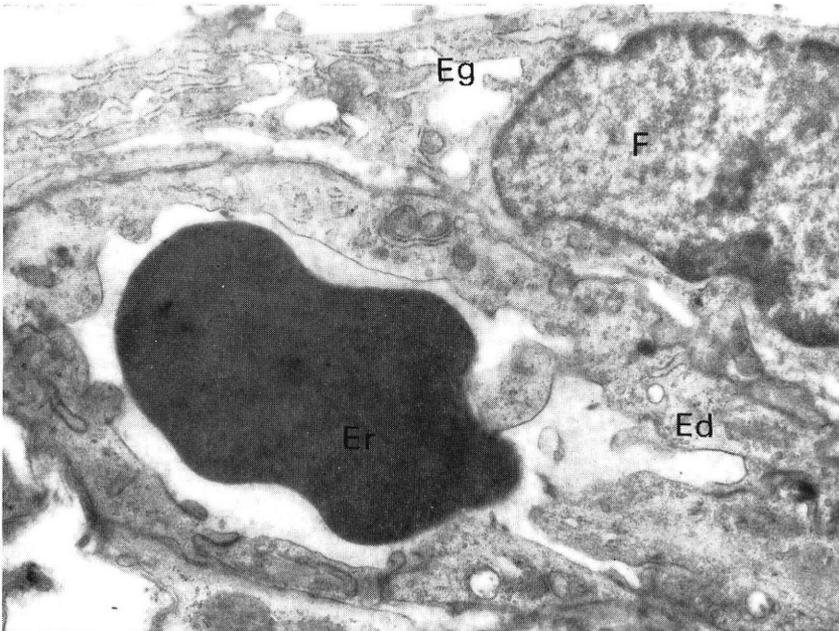


Fig. 16 Capillary of endometrial stroma on the 25 th day of therapeutic cycle (× 10,000)

## 第 6 回 日本不妊学会北陸支部会

日 時 昭和 45 年 6 月 20 日  
会 場 金沢大学医学部十全講堂

## 1. 不妊を主訴とした尿路性器結核の 2 例

酒井 晃・亀田健一(金大泌尿器)

結核の自覚症状を全く欠き、不妊を主訴として受診した尿路性器結核の 2 例を報告し、不妊と尿路性器結核の関係について若干の考察を加えた。

症例 1) 32歳男子会社員。結婚後 5 年挙子なし。妻は婦人科的正常。性生活は正常という。現症：両側副辜丸、右精管、前立腺に結核を疑わせる所見あり。検査成績：膀胱尿、右腎尿、前立腺分泌液に結核菌陽性。精液得られず。腎盂撮影で右腎内腎盂の狭窄像あり。病理診断：1) 両側精管狭窄ない(閉塞、両側副辜丸管拡張と部分的精子肉芽腫形成。2) 辜丸(試切)間質は軽度に増殖し、少数の精細管に硝子様変性がみられるがほとんどの精細管で造精機能はほぼ正常に保たれている。右腎については抗結核療法開始後 1 カ月で尿所見ほぼ正常となり、腎盂像も悪化の徴候なく、外来的に経過観察中。

症例 2) 35歳男子教師。20歳頃頑癬にて限界線月 1 ~ 2 回 6 カ月間照射。25歳頃より自慰による精液量減少している。結婚後 5 年半挙子なし。妻は婦人科的正常。現症：両側辜丸やや小さい。右副辜丸、右精管、前立腺に結核を疑わせる所見あり。検査成績：膀胱尿、左腎尿に結核菌陽性。精液 0.2ml、精子なし。腎盂撮影で左腎杯の変形ないし破壊像あり。病理診断：(1) 左腎結核。(2) 右副辜丸の管拡張間質の非特異性炎および精管閉塞。(3) 辜丸(試切)は Germinal cell aplasia。

金大泌尿器科における 1964~1968 の男子尿路結核の性器結核合併率は 111 例中 71 例 64% である。この 71 例中既婚男子は 56 例で、挙子のないものは 27%、1 人のものは 36% である。尿路性器結核に伴う辜丸造精機能障害の原因として、精路閉塞の他に、全身疾患としての結核、副腎性腺系ホルモン異常、抗結核剤などの辜丸に与える影響が考えられ、今後検討されるべき問題と思われる。

質問 桑原 惣隆(金大産婦)

抗結核剤を投与することにより不妊を誘発した具体的な報告がありますでしょうか。

答 亀田 健一(金大泌尿器)

尿路性器結核にともなう辜丸造精機能障害の原因として、精路閉塞の他に全身疾患としての結核の作用、副腎性腺系のホルモン異常、さらに抗結核剤の影響などが考えられているが、後の 2 つについては今後の問題と思われる。

## 2. 性ステロイド投与による排卵誘発と血中コーチゾール値

赤祖父一知・千鳥哲也・川田 肇  
(金大産婦)

排卵誘発の治療に性 steroid hormone を使用し、最初の 11 日間の estrogen として Mestranol (Devocin) 80r/日を、続く 10 日間は Megestrol acetate (Noral) 1錠/日を、経口 Kaufmann クールとして 3 クール連用した。対象は当科外来へ月経異常を訴えて来た 113 例中の 15 例で第 1 度無月経および続発性無月経である。基礎体温、頸管粘液の量的質的推移および特に血中コーチゾール定量を中島変法、間接法により投与直前、Mestranol 投与後 11 日目、Megestrol acetate 投与後 10 日目の 3 回定量した。同様に正常婦人 12 名のコーチゾールも測定し対照とした。血中 <sup>3</sup>H-Prednisolone Resin 摂取率は正常婦人に比べ排卵誘発を必要とする患者のほうが明らかに低値を示した。排卵不成功例では Mestranol 投与後 11 日目に全例に低値(これは間接法なのでコーチゾール実値は高値)を示した。しかし排卵成功例では Mestranol 投与後 11 日目にほとんど前値と同じであった。Megestrol acetate 投与後の 10 日目にはほとんど前値に近い値を示している。つまり Mestranol 11 日間投与で血中コーチゾール値測定により排卵に成功するか否かを予測し得ることを示唆するのである。何故血中コーチゾール上昇例に排卵が起らないかは、Gonadotropin 値や ACTH 値を測定しないと、説明し得ないが、おそらく間脳の ACTH-R.F., Gonadotropin-R.F. への Estrogen 作用が排卵群と無排卵群とは異なるためではないかと推察される。したがって、この様な性 steroid hormone 療法は排卵誘発を一義的とせず、むしろ無月経の

原因分類のための検査法ならびに他の優れた誘発施行前の子宮ならびに子宮内膜への priming とを目的とすればその臨床的意義は大きい。

**質問** 桑原 惣隆(金大産婦)

赤須先生にお伺いしたいのですが、不妊婦人を性ステロイドで治療し排卵を誘発する場合のメカニズムで中枢、時に間脳を介するメカニズムが重視されているのは勿論ですが、卵巣レベルでの機序も考慮されるべきではないかと思いますが如何でしょうか。

つまり、性ステロイド療法により卵巣のゴナドトロピンに対する反応性の亢進が誘発される可能性がないでしょうか。

**答** 赤須 文男(金大産婦)

ステロイド連用で下垂体が抑制されて排卵が阻止されるのか、卵巣の反応性が鈍化して排卵しないのか明かでないが現況は前者の方が一般の支持を受けているようである。

これらの点について、桑原講師にむしろ MAO などの関係についてお教え願えれば幸である。

**追加** 赤須 文男(金大産婦)

経口ステロイド連用で(3クールを行ない)、排卵に成功するものとしめないものがある。それは予め知ることができない。演者は、第1クールで、血中コーチゾールの上昇したものは3クールを完了しても排卵しないことを実証した。これは新しい知見と思われるが、その機序については明かでない。御意見あればお教え願いたい。

### 3. 慢性前立腺炎患者における精液所見

稲葉 穂・三崎俊光(福井県立, 泌尿器)

最近6カ月間に当科外来を訪れた34例の慢性前立腺炎患者について、不妊との関係、および精液所見について検討を行なった。

まず慢性前立腺炎と不妊の関係についてみると、未婚の7例を除く27例のうち6例(22%)に不妊があり、本疾患が妊娠の成立をある程度さまたげていることが判った。これら34例のうち、精液検査を行ないえた12例についてみると、精液量は一般的に少なく、その半数は2ml以下(平均1.9ml)であった。精液の性状については粘稠度の目立って高いものが2例あり、共に精液量は1ml前後のものであった。精子数については1ml中2000方に達しない。いわゆる乏精子症の状態にあるものが4例あり、これらの症例では、前立腺や精囊より更に上部の精液路に炎症のある可能性がある。精子の運動率は一般に低く、50%以下のものが3例あった。奇形率は1例に50%という高率を認めたが、他はほぼ正常の範囲内であ

つた。精液中の白血球は多くても、視野10~15個までと少なく、またこの白血球は前立腺由来のものと考えられ、精囊炎の合併はあつても、ごく軽度のものであろうと思われる。

以上の精液検査の結果をまとめてみると、わずかな白血球の混入を除いて、何らかの異常所見を認めたものが12例中10例にのぼり、慢性前立腺炎による種々の障害が精液に悪影響を及ぼすものと考えられる。またわれわれの症例のうち不妊であるものが22%にも達することから、男子不妊症の原因として慢性前立腺炎を再検討する必要があると考える。

**質問** 中村 武夫(富山県立中央泌尿器)

1. 精子数が40万/cc, 1700万/ccの各々に挙子1人, 4人とあるのについてどうお考えですか。

2. 不妊症例6例はすべて慢性前立腺炎のみが不妊の原因であると考えておられますか。睾丸の組織所見その他の不妊の原因はすべて否定されているのですか。

**答** 稲葉 穂(福井県立泌尿器)

1. 現在乏精子症の状態にある慢性前立腺炎患者でも、おそらく以前は正常であり、異常のなかつた頃に妊娠が成立したものと考えます。

2. 不妊症例6例がすべて慢性前立腺炎によるものとは断定できないと思います。特に今回は睾丸生検や精液路の検査は行なっておりませんので、或は他に原因がある可能性はあります。しかしながら、少くとも触診の上では前立腺の他に性器の異常は認めておりません。

**質問** 上野 宏郁(金大産婦)

1) 慢性前立腺炎があると、どういう機序で不妊の原因となるのでしょうか。例えば腺の分泌量に影響するのかわ、成分の方にどのような変化を起しているのでしょうか。

2) 男性不妊症の原因のうち、慢性前立腺炎のしめる割合はどのくらいでしょうか。

**答** 稲葉 穂(福井県立泌尿器)

1) ここにあげた12例中10例にみられた精液の異常所見には一定の傾向はみられませんが、精液量の減少と運動率の低下が比較的多かつたと思います。前立腺炎の場合前立腺分泌物の成分にどのような変化を起すのか検討しておりません。

2) 男性不妊症の原因に関する統計は多いが、慢性前立腺炎はこれ迄あまり問題になつていないのが現状です。何%という数は出ておりません。

**質問** 松浦 一(金大泌尿器)

精路に炎症を見るとき、その時に射精される精液は婦人科的に見て妊娠成立にどのような影響があるか AIH

を行なう際に精路炎症を示す白血球を見る精液をどのように評価しますか。

答 赤須 文男(金大産婦)

女子に不妊の原因がなく、児を夫婦で強く希望するとき、AIH むしろ AID を行なうことがあります。精液に炎症を疑わさせるような異常の認められるときはさけております。万一妊娠しても奇形の発現でもあればという心配からです。

追加 黒田 恭一(金大泌尿器)

男性不妊の因子として、睾丸や輸精路に関する研究は比較的行なわれているが、副性器特に前立腺の病態生理については未開拓の面が少なくない。慢性前立腺炎と不妊との関係も重要な研究課題に属すると思われる。

#### 4. 各種排卵誘発剤の排卵誘発効果についてとくに Clomiphene citrate, Sexovid および HMG の使用経験

赤祖父一知・光部啓一・正木康之

川田 肇(金大産婦)

排卵障害に基づく女性不妊に対し、排卵誘発剤として Sexovid, Clomiphene citrate および閉経婦人尿中ゴナドトロピン(HMG)を使用し、次の様な結果を得た。

1) Sexovid の排卵誘発効果は無排卵周期症および第 1 度無月経症に対し、64 例中 30 例 (47%) 投与周期数では 137 周期中 41 周期 (30%) に排卵が認められ、妊娠率は不妊婦人排卵成功例 23 例中 6 例 (26%) であった。

2) Clomiphene citrate の排卵誘発効果は無排卵周期症および第 1 度無月経症に対し、18 例中 13 例 (72%)、26 投与周期中 15 周期 (57%) で、妊娠率は 12 例 8 例 (67%) であった。

3) 両者を比較してみると排卵誘発効果は、Sexovid に比し Clomiphene citrate が大であり、妊娠率も Clomiphene citrate のほうが高かった。

4) Sexovid および Clomiphene citrate の両製剤は少数例ではあるが、第 2 度無月経症に対しては無効であった。

5) 主として従来の排卵誘発法や Sexovid および Clomiphene citrate で排卵誘発に成功しなかつた持続性無排卵周期症、第 1 度および第 2 度無月経症患者に HMG を使用し、20 例中 11 例 (55%)、35 周期中 21 周期 (60%) に排卵誘発を認め、11 例中 6 例 (55%) の妊娠成立をみた。なお、第 2 度無月経症例にも排卵、妊娠例を認めた。

5) 各製剤の特徴、投与方法、対象症例の選択などについて、2~3 考察を加えた。

質問 石川 久夫(高岡市民産科)

1) HMG 療法と Clomiphene 療法の妊娠成功率に關しての優劣性について

2) Clomiphene の antiestrogenic 作用を補なう意味で estriogen 製剤を併用する方法について (下垂体を抑制せぬ程度に)

答 赤祖父一知(金大産婦)

1) 今日報告しました Clomiphene と HMG-HCG 療法の妊娠成功率からみますと、確かに、Clomiphene (citrate) の妊娠成功率は高いのですが、これは治療対象が Clomiphene と HMG と異なりますので数字の上だけでは判断出来まいと思います。

質問 赤須 文男(金大産婦)

Estriol を用いられたら如何でしょうか。Estriol は下垂体を抑制しないから。もつとも Estriol も Dose で antiestrogenic の作用がありますが。

答 赤祖父一知(金大産婦)

Clomiphene の antiestrogenic な作用は確かに CM, Vaginal smear において認められますが、実際の排卵、排卵妊娠例は、その後 CM の増量 Vaginal Smear が estrogenic になつてきますので、妊娠成功率の向上のため弱い estrogen 製剤の投与が必要かどうかわかりません。

追加 桑原 惣隆(金大産婦)

Clomiphene と Sexovid との臨床効果の差につき関係あるかと思われる研究成績を見たのですが、Ep ブロックしたラットにそれぞれの薬剤を投与した後のゴナドトロピンのパターンを検索したところ、明らかに差があるというデータがあり、これから推定すれば臨床効果に差がでてもおかしくないと思われます。

追加 赤須 文男(金大産婦)

私は Sexovid も Clomiphene citrate と共に LH/FSH balance が LH 上昇になると思つておりましたが、その様な研究があれば、ヒトの場合もそうなのかも知れません。

質問 上島 半治(金大産婦)

HMG・HCG クール成功後の自然排卵の有無について。

答 赤祖父一知(金大産婦)

Sexovid および Clomiphene citrate の治療周期後の自然排卵例は可成の頻度で認められますが、HMG-HCG クール後次周期の自然排卵は期待されない様です。勿論治療対象の差がありますが。

## 第15回 日本不妊学会総会 理事会及び評議員会決議事項

日 時 昭和45年9月24日午後1時～5時30分

場 所 千葉市 千葉県文化会館

出席者 百瀬剛一会長以下65名 (順不同)

長谷川敏雄, 松本 清一, 西川 義正, 林 基之, 高島 達夫, 永井 泰  
下村 虎男, 八神 喜昭, 的 埜 中, 磯島 晋三, 平野 睦男, 橋口 精範  
新島 端夫, 大池 哲郎, 本森 良治, 江藤 耕作, 松田 正二, 足高 善雄  
野嶽 幸雄, 山田 文夫, 藤森 速水, 石神 襄次, 白井 將文, 仁市 寛己  
小林 隆, 森山 豊, 飯塚 理八, 黒田 恭一, 重松 俊, 沢崎 千秋  
足立 春雄, 渡辺金三郎, 滝 一 郎, 楠田 雅彦, 森下 宗司, 倉智 敬一  
毛利 隆彰, 近藤 勝昂, 余語 栄三, 高橋 克幸, 鈴木 雅洲, 大内 広子  
吉田 茂子, 広井 正彦, 田中 良憲, 長野 正男, 織田 明, 可世木辰夫  
佐久間勇次, 佐伯 正雄, 浜田春次郎, 中井卓次郎, 友吉 唯夫, 酒徳治三郎  
山口 龍二, 松山 栄吉, 戸 沢 澄, 小林 拓郎, 水野 潤三, 佐藤 美好  
浜田 宏, 大久保文雄, 百瀬 剛一, 片山 喬

### 決 議 事 項

#### 議 案

議案第1号 理事の選出について (会則30条第3項)

議案第2号 評議員の選定について (会則30条第3項)

1号, 2号とも改定期ではあるが現状のままでは如何と云う案その他も出たがこの問題については法人化の件で再審議する。

大槻幹事は那須に転勤の為農林省畜産試験場の細田部長に後任人選依頼の話が出ている。

広島大, 石部助教授評議員に推せん。

議案第3号 昭和44年度事業報告ならびに収支決算について (会則第30条第1項)

収支決算承認

議案第4号 昭和45年度事業計画ならびに予算について (会則第30条第2項)

先に議案6号, 会費値上の件承認の上,

予算案承認

議案第5号 次回総会, 学術講演会の開催地に

ついて (会則第30条第4項)

年度 昭和47年

会長 足立春雄教授

徳島大学医学部産婦人科

議案第6号 会費値上の件 (会則第34条)

45年度より会費1,000円値上げ承認

議案第7号 日本不妊学会法人化の件 (会則第34条)

法人化する事を承認

役員については, 定款により定める

評議員は現在はそのまま, 細則を定める。

#### 協議事項および報告事項

1. 次回総会について報告 (野嶽会長)

日 時 昭和46年10月14日 (木) 役員会

昭和46年10月15日 (金) 総 会

午前 一般演題

午後 外人パネル式講演会

場 所 日本青年館(神宮外苑)

2. 1971年第7回国際不妊学会について林教授より報告あり.

日本不妊学会44年度収支決算書

自 昭和44年 4月 1日

至 昭和45年 3月31日

収入の部 (単位円)

項 目	決 算 額
賛 助 会 員 会 費	810,000
会 費	2,312,100
広 告 料	620,600
利 子	80,155
雑 収 入	1,451,953
前年度よりの運営金	500,000
前年度よりの繰越金	463,853
合 計	6,238,661

支出の部 (単位円)

項 目	決 算 額
I 事 業 費	3,289,482
総 会 補 助 費	200,000
雑 誌 発 行 費	3,081,489
渉 外 費	7,993
国際不妊学会補助金	0
II 事 務 費	2,030,176
III 引 当 繰 入 支 出	250,000
IV 翌 年 度 の 運 営 金	500,000
V 翌 年 度 繰 越 金	169,003
合 計	6,238,661

日本不妊学会45年度予算(案)

自 昭和45年 4月 1日

至 昭和46年 3月31日

収入の部 (単位円)

項 目	予 算 額
賛 助 会 員 会 費	750,000
会 費	4,371,250
広 告 料	600,000
利 子	80,000
雑 収 入	1,000,000
前年度よりの運営金	500,000
前年度よりの繰越金	169,003
合 計	7,470,253

支出の部 (単位円)

項 目	予 算 額
I 事 業 費	4,349,000
総 会 補 助 費	200,000
雑 誌 発 行 費	3,880,000
(IFFS)	
国際不妊学会連盟会費	219,000
渉 外 費	50,000
II 事 務 費	2,633,400
III 引 当 繰 入 支 出	300,000
IV 予 備 費	187,853
合 計	7,470,253

## 第 15 回 日本不妊学会総会

日 時 昭和 45 年 9 月 25 日, 26 日  
於 千葉市 千葉県文化会館

### 特 別 講 演

## 家畜の受精卵移植について

杉 江 侑 (農林省畜産試験場)

哺乳動物の卵子を、母体から取り出して育て、子を生産することができる。畜産の分野では、子畜の生産に利用し、家畜の資質改良や、生産調整などで産業上役立つことが、きわめて多くなる。とくに、単胎で、子の数が少ない牛の繁殖に利用すると期待できる効果は、大きい。

家畜繁殖の分野では、母体から取り出した卵子を、他の個体の卵管や子宮内に移植し、実験的には、すでに、牛、綿羊、山羊、豚、兎などで、移植した卵子から育つた子畜が、多数生産されている。現在、この技術を、実際に、家畜の繁殖技術として利用するために、技術開発に関する研究が進められている。この技術は、実施の過程で、過剰排卵誘起のためのホルモン処置、受精卵子の採集、卵子移植、卵子の保管、性周期の調整など、重要な幾つかの特殊な techniques を用いなければならないが、農林省畜産試験場では、昭和 32 年より、主として牛、山羊を対照に、受精卵移植に関する研究に着手し、上記各技術の開発を進め、最近山羊では、卵子移植によって、70~80%の受胎率が得られるまでになり、120頭

余の子山羊が生産されている。なお山羊は主として、牛の技術開発を進めるための基礎試験に用いられているが、山羊を供試した実験結果が、若令期における卵子の生産能力、日令別にみた卵子の生存限界、妊娠期間決定因子の解明、受精卵子の発育環境、胎児の発育に及ぼす母体の影響などで、繁殖生理学上の新しい知見が得られた。

また牛を対照にした実験では、過剰排卵誘起処置法、非手術的な採卵法並びに移植法で、新しい技術を開発し、海外に先んじて、採卵も移植も、全く開腹せずに実施して子牛を生産することに成功し、すでに15例余の受胎例を得、6頭の子牛を生産している。現在、技術の普及を目的に、開発した技術を基に手法を簡素化し、実施し易くするために、技術開発を続けている。

なお、受精卵の移植技術を広範囲に利用するためには、卵子の保存法の確立が必須な条件になるが、現状ではまだ、受胎率を極端に低下させることなく保存できる限界は、27~30時間程度で、実用的に利用できる域には達していない。

## シンポジウム I

## 卵管の生理と病理

司会 林 基之教授 (東邦大)

## 1. 子宮および卵管分泌液の精子に対する生理学的意義

入 谷 明(京大農・家畜繁殖)

子宮や卵管の分泌液は、雌の生殖器内に射出、注入された精子の上走過程における代謝および動物種によつては capacitation との関連において重要な役割を果すものと考えられる。すなわち精子は卵管上部で受精に至るまでに子宮や卵管環境内で基質の1部を供給されて代謝を営み、またいわゆる capacitation なる生理学的ないしは生物学的変化をうけることになる。本題では主として精子に及ぼす卵管や子宮の環境とくに分泌液の影響についてのべる。

## 1. 子宮、卵管分泌液の生化学的性状

分泌液の性状を明らかにするために研究の初期には卵管や子宮を結紮して液を採取したが、その後綿羊、兎、山羊などについて、カニューラを装着する連続採取法が多く採用されている。兎、綿羊、山羊ともに子宮液や卵管液の分泌量はホルモン支配をうけて増減する。また分泌液の生化学的組成についても多くの報告がみられ、精子の代謝基質としての還元糖や乳酸も十分含まれており、クエン酸や脂質も少量含まれている。またフォスファターゼ、コリンエステラーゼなども綿羊や山羊の分泌液で顕著に検出されている。兎や綿羊の分泌液について無機塩類、アミノ酸組成も明らかにされている。卵管内の酸素分圧は兎で50~60と高く精子の好気代謝の環境としては十分である。

## 2. 卵管および子宮の分泌液と精子の代謝

卵管や子宮内に精子を一定時間 incubate することによつて精子は受精能を獲得し、このような精子では代謝能の増大することが証明されている。代謝刺激要因と capacitation factor が同一のものであるか否か、また代謝能の増大と capacitation の平行性などについても十分に解明されていない。capacitation factor についても酵素様物質ないしは bicarbonate のような単純なものまで種々論議されている。また兎、綿羊、山羊などの卵管液や子宮液に精子を in-vitro incubation すること

によつて呼吸能の増大することが知られているが、完全な in-vitro capacitation は必ずしもこれに伴わない。

## 3. Capacitation と Decapacitation

capacitation の必要の有無ならびにその時間については、兎、ラット、ハムスター、フエレット、マウスなどでかなり明らかにされているが、豚、牛、馬、緬・山羊などの家畜さらに霊長類に至つては不明の部分が多い。一方 Decapacitation Factor (D.F.) は哺乳動物の多くの種について、それらの精漿中に存在することが証明されており、精漿から出発する単離の試みがすすめられている。

## 2. 卵管内卵と内部環境

鈴木 秋悦(慶大産婦)

卵管は、子宮および卵巣の中間にあつて、従来、主として、その解剖学的意義が強調されてきたが、最近、受精現象の生物学、受精卵の初期発生過程にかんする研究が進むにつれて、卵管環境の生殖生物学上での意義が再認識されてきている。臨床的にも、不妊症の病態生理上で、卵管が重要な因子を占めていることは、多くの研究によつて明らかにされてきたが、主に、卵管の器質的障害が論じられ、卵管機能の根本的な問題である機能面での報告は非常に少ない。

卵管の疎通性の向上は、勿論、妊孕性の向上のために心須の条件であるが、さらに、性細胞、受精および妊卵の初期発生の環境としての卵管の生物学的意義に注目する必要がある。

しかしながら、卵管環境の基本的な問題については不明の点も少なくなく、最近に至り、漸く、卵管分泌液の生化学的組成の分析とか、精子および卵子への影響にかんする実験的研究によつて、内部環境としての卵管の意義が究明されてきている。

演者は、本シンポジウムにおいて、形態学的な意味での卵管内卵の動態について、最初これを検討し、特に、顆粒膜細胞層の卵管内での裸出の現象から、卵管分泌液中での家兎卵の in vitro での受精を行つた実験成績を報告、更に、妊卵の培養について触れた。卵管環境

と卵の関連性を考慮しつつ、外因性に Isotope labelled Estradiol および F 6066 を投与して、家兎卵管分泌液中への移行を検討した結果、Estradiol は急速に卵管内に移行して来たが、 $^{14}\text{C}$ -F 6066 の場合は、組織分布の高濃度とは逆に、卵管内からは見出し得なかつた。

更に、核酸前駆物質投与のラット卵管における DNA 合成の部位による変化を検討し、くわえて、受精卵の分割過程における核酸合成の経時的变化にかんする分析研究の一部を紹介した。

### 3. 卵管の収縮様式と Prostaglandin の作用

中 島 晃(京大産婦)

卵管の収縮運動を筋電図によつて解析すると、膨大部と狭部では収縮様式が基本的に異つている。前者では持続の短い蠕動性収縮であり、後者では持続の長い強縮性収縮である。細胞内記録による活動電位の波形、放電様式を見てもこの特徴は明らかに認められる。膨大部では平均21mVにも達する plateau の上に3~5個の spike が重畳した形をとり、これが規則正しく約5秒の間隔で発生している。このような plateau を伴う活動電位は輸尿管にも見られることから、卵管膨大部は輸尿管の尿輸送に似かよつた収縮活動をしていることが示唆される。狭部では子宮のそれと同じく活動電位の反復発生で長い持続の収縮状態が維持されている。spike の立上りの部分に slow potential は認められるが plateau は形成しない。

このような卵管の収縮活動に対し、prostaglandin E<sub>1</sub>, F<sub>2α</sub> がどのように作用し、またその作用機序はいかなるものかということを検討した。膨大部においても、狭部でも、F<sub>2α</sub> はすべて収縮促進作用を示す。これは膜電位を脱分極させ、活動電位を頻回に発生することによつておこるものである。即ち、F<sub>2α</sub> は膜に先づ作用し、ion に対する膜の透過性を変える作用がある。E<sub>1</sub> はこれに反し家兎卵管に対しては抑制作用を持つている。この作用は膜電位の過分極、活動電位の静止によつて得られるものである。

このような膜に対する興奮的、抑制的効果が神経から筋への径路を介して行われるものであるか否かを検討するため、種々の遮断剤で前処置を行つた後の prostaglandin 作用をみた。Hydergine, Inderal Regitine を用いて交感神経末端の遮断を行つたが、これにより prostaglandin の作用は影響を受けなかつた。即ち、本剤は神経末端を介して(交感性)作用を及ぼしていないことが示唆される。

次に収縮機構の一環として、膜電位の変化を介せず細

胞内の結合 Ca を駆動して収縮を起させる場合があるが、prostaglandin にこの作用があるかどうかを検討した。その結果、二三の報告に見られるようにこの作用も若干は認められる。しかしその作用は顕著ではない。以上 prostaglandin は主として膜に対する直接作用がその主なものであらうと考えられる。

### 4. 卵管の環境異常について

高 野 昇(千大産婦)

卵管の機能面については受精現象、卵の発生が研究される様になつて注目される様になつて来た。不妊症外来で疎通性はあるが卵管に異常を認めたり、卵管形成術後疎通性の改善に成功し得ても妊娠に至るものの少いこと等考え合わせると卵管の環境異常による不妊が予想され注目すべき問題であらう。

この問題について臨床並びに実験的に種々卵管の環境を変化させ、病理学的に検討すると同時に、これら卵管分泌液の組成、精子に対する影響を観察してみた。ヒトの場合分泌期、増殖期、閉経後卵管、卵管炎、卵管水腫、卵管溜膿腫、卵管形成術例等、また実験的には家兎卵管を使用、正常(排卵前、排卵24時間、排卵48時間、排卵72時間)、去勢後 Estrogen、去勢後 Progesteron、人工卵管炎(牛型結核菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌による)等に種々染色を行い病理学的に検索を行い、ホルモン、炎症等の影響による卵管内膜の変化を観察した。これを更に電子顕微鏡的な観察を試みてみた。家兎卵管をグルタルアルデヒドで前固定し ATP を基質として incubate しオスミウム酸で後固定し、ATP ase 活性部位と思われる磷酸鉛の沈着が細胞相互間、micro villi の内膜、cilia 中の fiber の周辺に附着し cilia の運動に ATP ase が関与していることが推測された。また sodium β-glycero-phosphate を基質として pH 7.8 で incubate しアルカリフォスファターゼ活性をみると磷酸鉛の沈着が micro villi の内側の膜に著しく、細胞表面が分泌活動を行つていることが推測された。しかし異常卵管においてこれらの酵素活性が変化するかを同時に検討してみたが今回の実験では artifact のためかその変化を追究することが出来なかつた。しかし病理学的な検討によりホルモン或は炎症等の影響により環境が容易に変化することが観察された。更にこれらの卵管の環境の変化にともない分泌液の変化も当然予想されるが出来る限りの卵管分泌液の分析を行い血清、卵胞液、腹水、精漿等と比較検討すると同時に精子への影響を観察してみた。ヒトの卵管分泌液は卵管水腫、卵管結紮後の開腹症例から得られたもので、蛋白含有量全く少

く、電解質も少く卵管内膜の分泌によるものとは考えられない様な組成であり、精子に対する影響も悪く延命効果、運動刺激もみられなかつた。例数少くまた異常環境における分泌液であり、今後の検討に待ちたい。これに反し正常家兎卵管 Estrus 時に採取したものは精子運動に対して刺激的に働く傾向を示し、他の異常卵管から採取したものに比べ精子の運動に対して良好の分泌液であり、精子の Capacitation の問題も含み興味ある所見が得られた。異常卵管からのものは全体的に精子運動に対して悪影響が認められ、その分析結果も蛋白量少く電解質また乳酸量にも変動がみられたが分析し得た範囲では特に蛋白の変動が著明であつた。

以上の様に臨床的にはヒト卵管、実験的には家兎卵管を使用し種々環境を変化させ検討をしてみたがほんの環境の変化の一部をみたにすぎない。今後更に研究をすすめる如何なる因子、如何なる組成が精子或は卵に影響するか検討すると同時にこれら環境の変化による不妊因子に対する予防、治療面への応用についても検討したいと考える。

## 5. 卵管閉塞の臨床病理

内 出 和 子(東邦大産婦)

卵、精子の輸送、受精の場として妊娠成立に果す卵管の役割は重要であり、その病的変化は卵管の通過性を障害し、女性不妊の重大な一因となる。

昭和39年初めより44年末までの6年間に不妊を主訴として来院し、卵管に何等かの形で変化を認め開腹手術を施行したものは、327例である。その際出来るだけ卵管温存に努めたが、病変が強くその一部を切除せねばならなかつた134例に関してその病現組織像を中心として検討を加えてみた。

手術の適応は HSG・通気法などにより、卵管の通過障害を認めたもの、クルトスコピーにより卵管やその周囲に病的変化を認めたもの等に対してである。

年齢別にみると28~30歳に最も多く、年齢が増加するにつれて卵管疎通障害を示す割合が増加する。

不妊期間が長くなる程その割合も増加、不妊期間4~5年のものが最も多くみられた。

HSG 上では両側卵管閉塞を示すものが、原発不妊の67.6%、続発不妊の66.4%、一側閉塞像で他側癒着像を示すものが原発不妊の12.4%、続発不妊の13.1%レ線像で通過性を示し、他の検査法で疎通障害を認めて形成術

を行つたものも少数例ある。

閉塞部位では膨大部閉塞、角部閉塞、峽部閉塞の順になつている。

レ線像と開腹時の卵管所見との関連では、膨大部閉塞像を示したものの原発不妊では68.5%、続発不妊で67.3%が溜水腫または采部~膨大部にかけての閉塞であり、原発不妊、続発不妊とも約20%が卵管周囲の癒着であり、約10%が卵管峽部結節性肥厚であつて、原発、続発不妊ともほぼ同様の傾向を示していた。峽部閉塞像を示すものでは、原発不妊に於いては溜水腫35%、峽部結節性肥厚30%、周囲癒着20%、峽部癒着性狭窄20.6%の順になつている。続発不妊では卵管欠除が40%を占めている。

角部閉塞像では峽部閉塞像とほぼ同様の傾向を示す。

病理組織的变化では非特異性慢性炎20.1%、溜水腫19.1%、結核12.7%、狭窄11.4%、急性炎8.2%、異肉芽腫1.9%である。

手術時卵管内容液の採取出来るものには細菌培養を試みたが、3例にぶどう球菌を、1例に非病原性小球菌を、1例に大腸菌(ダグラス窩より)を検出しただけである。

卵管不妊は依然として女性不妊の重要な因子を占めているが、その診断には HSG・通気法・クルトスコピー・ラパロスコピー等の併用による総合的観察が必要である。

開腹時の卵管所見では結核性変化、峽部結節性卵管炎、異肉芽腫などが、かなりみられる。これらが形成術の予後を不良にしていると思われる。

追加 豊田 裕(北里大畜産)

マウスで体外受精を研究していますのでその知見をもとに追加、質問します。

1. 体外受精における卵子への精子侵入時期からみますとマウスでも1~2時間の capacitation が必要と考ええます。

2. マウスの所見ですが、化学的に単純な組成の培養液中で精子を1~2時間培養しますと精子の卵子への侵入時期が明らかに促進されます。したがって capacitation にとつてメスの生殖道の分泌液が必ずしも必要ないように考えられますが、capacitation に必要な factor としてどのようなものをお考えでしょうか。

3. decapacitation factor は精子の酸素消費能に如何なる影響を及ぼすでしょうか。

## シンポジウム II

## 男性不妊と副性器

司会 石神 襄次 教授 (神戸大)

## 1. 雄性副性器の生化学的検討

志田圭三・島崎 淳(群大泌尿)

## (1) 精漿諸物質由来の検討

射精後可及的速やかに冷却遠心して、寒天様物質と漿液成分とに分離、前者は精囊由来、後者を前立腺由来と想定、果糖、コレステロール、GOT、クエン酸、Zn 量を比較検討。分離の可否は酸フォスファターゼ (P-ase) 活性を指標とした。GOT、コレステロールは大部分前立腺由来と考えられる。その他の物質は拡張のためか両分画に一樣に存在し由来を決定する事が出来なかつた。両側精前欠損症例精液に於て果糖量がきわめて低い事から、果糖は精囊由来が大部分と考えられる。

## (2) 総精子数と精漿内諸物質含有量との関係

精子数より 0,  $0 < < 20$ ,  $20 \leq < 50$ ,

$50 \leq (\times 10^6/ml)$  の 4 段階にわけ、P-ase, 果糖, Zn, GOT, コレステロール, クエン酸含有量との相関を比較検討。GOT に於てのみ精子数と活性との間に正の相関が観察された。

尚、精子活動率との相関に於て、上記諸物質量との間には相関は全く認められなかつた。

## 2. 前立腺亜鉛と精子運動

斎藤 宗吾(鹿大泌尿)

最近、生体内金属の存在、分布ならびにその意義について、測定法の進歩により各方面で研究がすすめられている。

前立腺に多量の亜鉛が含まれていることは 1921 年 Bertrand and Vladesco によりはじめて報告されているが、系統的研究は 1951 年 Mawson and Fischer のラット性腺系亜鉛の測定にはじまる。現在まで前立腺亜鉛に関するかなり多くの報告があるが、その生理的意義は解明されていない。

演者は性腺系のうちとくに前立腺と射精精子に多量の亜鉛が含まれる事実から、亜鉛の存在意義を精子運動との関連にもとめて、その根拠となる 2, 3 の実験をおこなつた。

実験はすべて成熟犬を用い、亜鉛の測定は dispersive-nondispersive X ray fluorescence 法でおこなつた。

結果として ①精液、射精精子中の多量の亜鉛は前立腺に由来するものであること、②前立腺亜鉛は精子によりとりこまれて、その運動性をたかめること、③亜鉛親和性のキレート物質で精子亜鉛は deprivate され、同時に運動性は障害されること、など証明した。

関連実験として、亜鉛と関係の深い銅、カドミウムをとりあげ、精子運動に対する影響および、亜鉛との相互作用を検討した。

現在までに得られた結果は動物実験の成績にとどまり、臨床的応用はなされていないが、前立腺亜鉛は生殖生理の立場から、精子運動に関して重要な metal であると考えられる。

## 3. 男性不妊症および精囊・前立腺炎における精液線溶系

酒井 晃(金沢大泌尿)

精液の線溶系に関しては、当教室の久住らが第 12, 13 回不妊学会総会において、精液中の蛋白分解酵素が精液の液化現象に重要な役割を果たしており、精液中の plasminogen activator (以下 plg. act. と略す) は Sephadex G 200 を用いたゲル濾過法により 2 つの分画に分離されること、これらの分画はそれぞれ pH 7 と pH 4~5 において最も活性保存が良好であることを報告し、さらに正常男子および男子不妊症患者の精液では plg. act. の量的差異は認められないが、2 つの分画の活性比が正常男子ではほぼ一定しているのに比して、乏および無精子症患者では次第にそのバランスを失ない強いばらつきを示すことを報告した。

演者はこの 2 種の plg. act. の臓器由来を検討するため、まず前立腺分泌液について久住の実験と同様の条件でゲル濾過法による検討を行なつたところ、前立腺分泌液の plg. act. は主として第 2 分画から成つていた。次いで精液を射精直後、液化が始まる前に低温下にて漿液部と seminal clot の部に分離し、前者を前立腺由来、後者を精囊由来と見なし、前述のゲル濾過法により検討

したところ、前者は前立腺分泌液と類似の、後者は液化後の精液全体が示したと類似の pattern を示した。

前立腺炎患者 9 例の精液については、精漿の線溶活性は正常との間に有意の差を示さなかつたが、ゲル濾過法による検討では分画の活性比が正常に比して有意の低値を示した。このことは、前立腺炎により精液中の前立腺由来の部分、すなわち主として第 2 分画の活性が亢進した結果と考えられる。

演者は第 14 回不妊学会総会において前立腺炎患者 18 例の精液所見について発表し、その中で 6 例に Fructose 濃度の異常低値がみられたことを報告し、これらは淋疾後に発病したものが多くことから、炎症の精嚢への波及が強いものに Fructose 分泌能低下がみられるのではないかと推論した。今回対象とした慢性前立腺炎患者 9 例の精液についても Fructose 濃度を測定し、plg. act. の活性や分画活性比との関連を検討したが、これら 9 例はいずれも Fructose 濃度は正常範囲にあり、この範囲においては何ら有意の関係を見出しえなかつた。

以上の精液線溶能に関する成績をさらに病態生理学的に意義づけるには、付属性器における plg. act. の分布をさらに明確にすべきであるが、演者の試みた検討や、現在用いられている組織化学的方法のみでは困難で、この方面の新しい研究方法の開発が望まれる。

#### 4. 妊孕性に及ぼす副性器の役割、特に prostaglandin を中心として

片山 喬・伊藤晴夫(千大泌尿)

我々は男性不妊と Prostaglandin (以下 PG) の関係につき検討を加え、次の如き結果を得た。

1) 精液中 PG の化学的測定法に検討を加え、PGE, A, B. を一緒に測定する臨床的に使用可能な方法を示した。

2) 精液中 PG 量は平均値でみる限り、男性不妊症例で低値をとるとは云えない。精子運動率とも相関はみられない。

3) 精液中 PG と精液中の他の成分との相関々係を検討し、果糖とは正の相関を、コレステロール、酸フォスファターゼとは逆相関の傾向を示すことを知った。

4) in vitro に於て PGE を加えても精子運動の減退に影響を及ぼさない。

5) 妊娠例を検討し、精液中 PG 量低値のものは妊娠成立していないことを認めた。

6) ラットを使った PGE, および PGE, hexyless-ter 投与実験で、副性器に対する効果を観察し、PG E. についてやや重量増加の傾向を認めた。

更に男性不妊症例における前立腺分泌液培養成績を追加した。

#### 5. 副性器の先天異常と男性不妊

酒 徳 治 三 郎(山口大泌尿)

男子の副性器異常に由来する不妊症としては、過去においては結核、淋疾などの系統的特殊性炎症を原因とすることが多かつたが、近年、先天異常と不妊との関連性が注目されるようになった。

演者は、自験症例を中心として、その代表的な疾患について述べた。

##### I Wolff 管の發育異常によるもの。

精路を形成する Wolff 管の異常は、生殖力に重大な影響をおよぼすので重要である。次のようなものが含まれている。

##### 1. Failure of urogenital union

睾丸と副睾丸との接合不全で、肉眼的のみならず、顕微鏡的障害もとり上げられるようになった。

##### 2. Aplasia of vas deferens

本症は自験男性不妊症患者の 1.2%、無精子症の 3.5%、閉塞性無精子症の 47.2% を占める。演者は、精路の全長にわたる検索をこころみ、精管全長にわたる欠如のみならず部分的欠如も存在することを知り、次のような分類を試みた。

##### 1) complete aplasia

##### 2) partial aplasia

##### a) external aplasia

##### b) internal aplasia

そして、その診断法の要点および治療法の可能性について述べた。

##### 3. Malformations of seminal vesicle

盲端尿管の異所的開口、發育不全、嚢胞状拡大症などをあげた。特に後者は嚢胞腎の合併がみられる点にふれた。

##### 4. Aplasia of ejaculatory duct

Wolff 管の末梢にある射精管の欠如の症例を紹介した。

##### II Müller 管の退行異常によるもの。

##### 1. Müllerian cyst

##### 2. Masculine uterus

についても症例を示した。

#### 6. 精嚢腺に起因する男性不妊の臨床像

齋 藤 博(神戸大泌尿)

男性不妊の多くは造精機転障害に基くものが大部分で

あり、副性器障害に由来するものは比較的少ない。昭和41年より昭和43年までの期間に神戸大学医学部泌尿器科で行った精嚢腺X線像を再検し、精嚢腺X線像と精液所見および外科的治療を行った小數例について報告した。

精嚢腺X線像を便宜上、1) 雄性子宮、2) 射精管拡張、3) 精管・精嚢腺合流部拡張、4) 精嚢腺一部拡張、5) 精嚢腺拡張、6) 片側造影欠損の6つに分類した。その結果、雄性子宮では、射精管の左右への圧排が高度になる程精液量は1 ml 以下の少量になる事が認められた。精子数には一定の基準は認められなかった。即ち、 $5 \times 10^6/\text{ml}$  から  $50 \times 10^6/\text{ml}$  の間で変動した。射精管拡張では、精液量1.5ml から3.0ml。精子数は、 $1 \times 10^6/\text{ml}$  から  $50 \times 10^6/\text{ml}$  を示し、精子運動率は10%から80%の間を示した。精管・精嚢腺合流部拡張では、精液量は3.0ml から4.0ml。精子数0から $15 \times 10^6/\text{ml}$ 。精子

運動率は40%以下を示した。精嚢腺一部拡張では、精液量1.0ml から4.0ml。精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下、精子運動率は50%以下を示した。精嚢腺拡張では、精液量は0.5 ml から4.0ml。精子数は0から $40 \times 10^6/\text{ml}$ 。精子運動率は0%から55%を示した。片側造影欠損では精液量1.0 ml から3.0ml。精子数 $1 \times 10^6/\text{ml}$  から  $5 \times 10^6/\text{ml}$ 。精子運動率は10%から40%を示した。長期間禁欲後の精嚢造影像において、片側造影欠損を認めた症例2例に、射精後24時間目に精嚢腺造影をした所2例とも両側精嚢腺が造影された。手術症例は2例、1例は、精嚢腺拡張にて精嚢腺摘除術を行い、2例目は精管膨大部拡張にて精管膨大部部分切除術を行った。前者は術後精液中に精子を認め得なかつたが、後者は精子数および精子運動率共に正常となつた。

## 一 般 講 演

### 1. 思春期の発来機転、とくに視床下部の GRF の変化について

鈴木雅洲・広井 正彦・永松幹一郎  
高橋 威・大竹 一郎・布川 修  
寺島隆夫・川越慎之助・青柳 範子  
(新大産婦)

性腺機能は間脳一下垂体系の支配下で調節されていると考えられているが、思春期発来時の中枢支配に関しては不明の点が多い。従つて、下垂体ゴナドトロピン含有量と視床下部性ゴナドトロピン放出因子の動態とを対比して考察すれば思春期発来のメカニズムを解明する端緒となると考えられ、Wistar 系幼若雌ラット下垂体前葉を用い、また視床下部粗抽出液 (HE) を作製して *in vitro* incubation 実験を行い、両者の動態を検討した。

Bioassay は FSH は Steelman-Pohley 法、LH は Parlow の OAAD 法、Prolactin は Nicoll 法で行つた。その結果、視床下部 FSH-RF は生後20日令ですでに高く、以後その活性は漸次減少した。前葉 FSH は20日令から25日令にかけて活性上昇がみられ、25日令に peak があつてその後減少した。一方、LH-RF 活性は生後日令により上昇が認められ、35日令で最高となつて40日令になると活性は低下している。前葉 LH も日令により含有量が高まり、腔開口期に一致する40日令で、peak を形成し、45日令では急激に減少した。Prolactin 活性は25日令以後わずかずつ上昇し、45日令で最高となつた。この変化は前葉 FSH 分泌に続く、卵巣エストロゲン分泌増加によるものと考えられ、この時期に子宮重量の急激な増加もみられる。PIF も Prolactin とほぼ同じ推移を示した。

以上の成績は下垂体ゴナドトロピンは視床下部性 GRF と密接な関係を有していることを物語っている。

### 2. ゴナドトロピン投与時における家兔卵巣間質における組織学的観察

渡辺行正・大川浩明・平野靖雄  
田中雅治・山田博夫(慈大産婦)

不妊対策において排卵の誘発が重要な一つの課題である事は云うまでもなくそれに伴い近時、クロミフェン F 6066、各種ゴナドトロピンなどの各種優れた排卵誘発剤が開発されてきている。しかしこれら薬剤投与時に

おける卵巣の変化、特にその間質については殆んど検討がなされていないと言つても過言ではない。今回我々はゴナドトロピン投与時における家兔卵巣の変化を間質における組織学的観察を中心として検索し以下の様ないささかの所見を得る事が出来た。即ちその要点は(1)肉眼的に過排卵々巣の増大、反復過排卵々巣の縮小が著明である。(2)過排卵々巣の髓質領域にみられるリンパ管様管腔の極めて著明な拡大、(3)過排卵々巣の全領域にみられる充血像、(4)間質細胞は過排卵々巣、反復過排卵々巣の順に多く現われまた類黄体化は反復過排卵々巣に著明である。(5)反復過排卵々巣においては卵胞成分は乏しくその殆んどが黄体細胞、類黄体細胞および間質細胞でしめられている。等となる。

以上の様な検索所見より過排卵処理により卵巣の組織に基本的な変化がもたらされるものと推定された。それではこの様な卵巣の変化が卵巣機能にいかなる影響を及ぼすのか、かようにして排卵される卵にどの様な変化を与えるのか、更に排卵誘発をくり返す事が妥当か否か、また過排卵処理により惹起された卵巣の変化が reversible であるか否か、もし reversible ならばその卵巣が将来再び正常な排卵を営み得るか否かと云う様な非常にむづかしい問題が含まれており、従つて各種排卵誘発剤の使用にあつてはこれら薬剤の卵巣に及ぼす影響を充分考慮に入れて行なわねばならないと考える。

### 3. 脱ゴナドトロピンラットの作成(第1報)

玉田太朗・江原 洋一・荒木重雄  
山根康久・五十嵐正雄・松本清一  
(群大産婦)

従来ラットの内因性ゴナドトロピンを除去するために下垂体剔除が行なわれているが、垂摘ではゴナドトロピン以外の Tropic Hormones も除去されることとなり、動物の生活力が低下し、生理的な条件下における実験とよい難い場合も少なくない。私どもは、他の Tropic Hormones を温存したまま、内因性Gのみを不活化したラットを作成する目的で Anti-Gonadotropin の応用を検討した。ラット自身の G を大量に得ることは困難であるので、Laurence らの報告にもあるように、羊とラットの G の間に免疫学的な交叉反応があることに基づき NIH-FSH および LH に対する抗体を作製、使用した。

(1) 抗体の産生、特異性および交叉反応性. 抗原を

Freund の Adjuvant と共に兎に注射し Gel Diffusion でそれぞれ homologous な抗原に対し 16~32 倍稀釈でも沈降線を示す十分に高力価の抗血清を得た。また吸収前および吸収後の抗血清を用いた Ouchterony 法により抗 LH は本来かなり mono-specific であるが抗 FSH はかなりの量の抗 LH を混在することが明らかとなった。さらに抗 LH とラット LH の交叉反応にくらべ、抗 FSH とラット FSH のそれは著しく弱い。ラットの G を用いた Radioimmunoassay により、羊 LH は約 20%、羊 FSH は 5% 以下の交叉反応を示した。

(2) ラット性周期に対する影響。抗 FSH 0.4ml ないし 0.5ml 週 2 回投与で大部分のラットは持続 Diestrus を示した。抗 LH は 0.1ml で同様の効果があった。抗 LH を D<sub>1</sub> に注射すると約 1 週間の Diestrus が続いた。また P の午後 2 時前後に腹腔内注射すると、0.1ml 以上の抗 LH により卵管内に卵が証明されなかった。

(3) ラット体重、諸臓器重量に対する影響。

抗 FSH、抗 LH とも大量・頻回投与により、卵巣、子宮重量は対照より有意の減少を示したが、下垂体、副腎、体重は全く減少せず、甲状腺の組織像も対照と差を認めなかった。

(4) 卵巣組織所見抗 LH 投与卵巣では間質萎縮が著明であるが、卵胞は antrum より Cumulus を形成するものもあつた。但いづれも直径が 500 $\mu$  以下であつた。抗 FSH 投与卵巣では全体に萎縮像が著明であるが、antrum 形成が僅かに認められた。

結論。①羊 G に対する抗血清をラットに投与しラット内因性 G を中和することができる。この際他の臓器の萎縮は全く認めない。②抗 LH 0.1ml を Proestrus 午後腹腔内に注射すると排卵が抑制されることから、抗 G の作用部位は末梢血のレベル以下と思われる。③抗 LH を D<sub>1</sub> に注射するとその週期の腔角化および排卵が抑制されるので、D<sub>1</sub> または D<sub>2</sub> の頃にある少量の LH 分泌が E 合成および排卵に重要な意味を有するものと思われる。

質問 関 光 倫 (千大産婦)

我々も数年前 NIH-LH-ovine 及び NIH-FSH-ovine の immunologic analysis を行なつたが、Rat-pituitary Gonadotropin に対しても Anti-ovine LH は Rat-serum 及び liver powder で吸収後も良く交叉反応したが、Anti-ovine FSH は吸収後殆んど交叉反応しなかつた。先生の slide を見ても子宮重量に対し Anti-LH はよく抑制している様であるが、Anti-FSH の場合は Control の子宮重量と殆んど差がない様に思われました。

質問①、Anti-FSH は Rat-Gonadotropin に余り影響がないのではないか。

② Anti-FSH または LH 注射後その Rat の血中、FSH 及び LH を生物学的定量法で定量されたか。

答 玉田 太朗 (群大産婦)

① 抗 LH の力価はラット排卵時の内因性 LH ピークを中和する量として表現しているが抗 FSH 投与ラットの血中 FSH は現在の所適当な測定法がないので抗 FSH の生物学的力価を表現することはむづかしい。

② 羊とラットの間の交叉反応は LH では非常に強いのに FSH では弱いことは、御質問の通りで、私も、Gel diffusion, Radioimmunoassay で認めている。ただし、抗 FSH 連日 10 日投与ラットで、Diestrus が続き卵巣、子宮重量も著明に減少したので、適当な量を用いればラットの FSH を中和できるものと考えます。

#### 4. HCG の視床下部に対する Feed back 作用

広野正啓・伊吹令人・山根 康久  
江原洋一・黛 隆介・五十嵐正雄  
松本清一 (群大産婦)

HCG の中枢神経系に対する作用については文献が乏しく、川上, Sawyer(1959)や Staemmler(1960, 1961)の報告をみるに過ぎない。私共は此の度、Krieg の stereotaxic instrument を用いて、去勢雌ラット、未処置成熟雌ラットの視床下部正中隆起に HCG を直接移植し、7 日後に血中および下垂体中 FSH・LH をそれぞれ五十嵐—McCann 法、ラット卵巣アスコルビン酸減少法横田変法で定量した。1) 去勢メスラットでは結果の再現性を確かめるため、同一実験を 3 回繰り返したが、臓器重量 (下垂体・子宮・副腎・甲状腺) は 3 回とも有意の変動を示さず、血中 FSH は 3 回中 2 回で有意に減少、下垂体中 FSH は 3 回とも有意に減少、血中 LH は 3 回中 2 回減少し、下垂体中 LH は 3 回とも不変であつた。2) 未処置成熟雌ラットでは同様に臓器重量には変化がなく、血中 FSH と下垂体中 FSH は有意に減少した。血中 LH は有意に減少、下垂体中 LH も減少した。腔脂膏でも対照群と移植群とに相異がみられ、移植群で移植後 Diestrus を示すものが多くみられた。以上から HCG が視床下部正中隆起に対し直接に作用し、FSH の産生と放出を抑制し、LH の放出も抑制するという結論を得た。これを LH を視床下部正中隆起に移植した結果と比べてみると、LH 移植では FSH の産生の抑制がはつきりしていないが、HCG 移植でははつきりとしていた。この事は脳内移植実験でも HCG が LH

様作用と FSH 様作用とを持っている様に思われる。また上記の結果は妊娠中卵巣で排卵が抑制される機序として progesterone の他に HCG が重要な原因となる可能性を示唆している。

質問 布川 修(新大産婦)

視床下部に移植する場合、ゴナドトロピンはかなり早くから動いていると考えられるが7日目に測定したという根拠について教えていただきたい。

質問 福島 峰子(秋田大産婦)

HCGが視床下部に作用してFSH, LHの分泌をcontrolしているという興味ある発表でしたが、それならHCG分泌をControlするものは何であると考えられるか。

答 広野 正啓(群大産婦)

(布川氏へ)

なぜ7日としたかという御質問ですがCocoabutterを混合してhormoneを脳内移植した実験では文献的に7日がよいと考えられ、またGonadotrophinの性質等を考慮して7日としました。その後Cocoabutter+FSHを脳内移植して7日後Stainless steel管の中に残っているFSHを測定したところ3本ですが9.7 $\mu$ g 41.5 $\mu$ g 66.2 $\mu$ gと残っておりことが明らかであった。

(福島氏へ)

HCGをControlしているものはなにかという御質問ですが、今の所、私としては解りません。

## 5. 合成 Gestagen SC-11800 の雌性ラットの生殖現象に及ぼす影響について

鈴木雅洲, 広井 正彦, 永松幹一郎  
高橋 威, 大竹 四郎, 布川 修  
寺島隆夫, 種元由美子, 川越慎之助  
青柳範子(新大産婦)

経口避妊薬として用いられている合成gestagen剤であるSC-11800 (17 $\alpha$ -etyhnyl-4-estrene-3 $\beta$  17 $\beta$ -diol diacetate) は progesterone 作用や estrogen 作用を有し、またある種の条件下ではこれらの作用に拮抗する極めて興味ある物質である。従つてわれわれはこの薬剤の雌性生殖現象に及ぼす影響を検討するために、雌性成熟ラットの性周期、内分泌臓器、下垂体中 FSH, LH, prolactin 含有量および妊娠性におよぼす影響を観察した。

SC-11800 (以後 SC と略す) を 0.01 mg/day のごとき少量を投与しても性周期に影響を与えないが、1 mg/day のごとき大量を投与すると持続間期を示し、完全に自然排卵が抑制された。SC の各濃度を連続3週間投与して種々の内分泌臓器および子宮の重量を測定すると、SC

の投与量につれて下垂体、子宮は重量の増加を、卵巣はむしろ減少した。一方、下垂体 FSH 含量は増加を LH は不変、prolactin は一定の傾向を認めがたかつた。

さらに、種々の量の SC を連続1週間投与してから、雄と同棲させ、さらに2週間連日 SC を投与すると、投与量の増加につれて妊娠性、交尾欲が著しく低下した。

このことより、SC の投与量を調節することにより、排卵および種々の内分泌環境に及ぼす影響が少くしかも避妊を果す可能性が示唆されよう。

## 6. 原発性無月経患者の性腺と内分泌動態

花田 征治, 水野金一郎, 中西正美  
近藤東臣, 八神喜昭(名市大産婦)

原発性無月経と診断した12例の女性を組織学的、細胞遺伝学的に検索した結果、3群に分類し各群について内分泌学的検討を行ない次の結果を得た。

第1群：性腺以外の性器異常を認め、染色体は正常であつたものであり、尿中 17 OHCS. 17 KS. Estrogen Pituitary Gonadotropin は共にほぼ正常値を示した。

第2群：Pure Gonadol dysgenesis の群で、尿中 17 OHCS. 17 KS. Estrogen は低値を示し、P.G. は正常または高値を示した。また17 KS 分画においても11-oxo. 11-oxy 分画において低値を示し、ACTH 刺激試験 Motopiron test に、いずれも十分な反応を示さなかつた。

第3群：染色体異常を伴う Turner 症候群で17OHCS. 17 KS. Estrogen は低値を示し、P.G. は高値を示した。また17 KS. 分画の11-oxo 11-oxy 分画も低値を示したが、ACTH 刺激試験、Motopiron test にはいずれも良く反応した。

以上の結果から、第2群においては、下垂体および副腎皮質機能のいずれか、またはこの両者の機能低下を、第3群においては、下垂体の ACTH 分泌の低下が示唆されるものと考えられる。

質問 田中 良憲(岡大産婦)

Pure gonadol dysgenesis の症例で、尿中ゴナドトロピン高値を示す例が多いとのことですが、これは卵巣原発性を意味するものと思われます。そうすると此の症例群の下垂体副腎系機能の異常の成立機転を如何に説明されますか。

答 花田 征治(名市大産婦)

Pure gonadol dysgenesis 群では、尿中下垂体性ゴナドトロピン値の高いものも、ほぼ正常であつたものも同様な「下垂体—副腎皮質系」機能の障害を示唆する結果を得た。しかしこれらの症例は、hypergonadotropic を全

例に認めた、染色体異常を伴う Turner 氏症候群の「下垂体—副腎皮質系」機能とは異つた傾向を示した。尚これは尿中 17 OHCS の測定から得た結果であり、血中 ACTH の測定によらねば P.G と ACTH の間の関係を検討することは不可能であるので、現段階では断案し難い。

#### 7. H.M.G. 無効例の内分泌学的組織学的検討

清水光男, 丸山孝夫, 風戸貞之  
成田 収, 石塚直隆(名大産婦)

人下垂体性 Gonadotropin H.M.G. は、従来より最も困難とされている、重症排卵障害患者の治療に優れた臨床効果をもたらしつつあります。我々は、続発性第2度無月経症、16例20周期に投与し、6例9周期、45%に排卵を誘発し、3例18.7%に妊娠の成立を見ました。

また原発性無月経では、5例6周期で、1例2周期に排卵を誘発しました。然し大量の H.M.G. 投与にもかかわらず排卵誘発が不成功に終わった症例が認められます。これらの症例の尿中 gonadotropin 値、および estrogen 値について検討すると、hypergonadotropin hypogonadism の hormone 分泌 pattern を示すものは、卵巣性の無月経と考え、H.M.G. 療法から可及的に徐外すべきである。これに対して hypogonadotropic hypogonadism の症例では、投与方法を工夫する事により排卵誘発が可能であろうと考えられる。一方これらの症例の内、原発性無月経4例、続発性第2度無月経6例を試験開腹し、肉眼的組織学的に検討すると、子宮は發育不全で小さく、卵巣は、白色索状を呈するものが多く、組織学的には、發育卵胞、閉鎖卵胞はもとより、原始卵胞をも認められないものが多く認められた。これらの症例は、先天性發育不全型卵巣および閉経期型卵巣と考えられ、H.M.G. 療法の適応とは考えられない。いずれにしても、H.M.G. 投与前の、尿中 F.S.H. L.H. estrogen 等の、hormone 検査が適応症の選定に極めて重要な事と考える。

質問 松本 清一(群大産婦)

gonadotropin が低値であるにもかかわらず HMG 投与が無効だった例の卵巣組織所見はどうでしたか。

答 成田 収(名大産婦)

① hypogonadotropic hypogonadism の症例の卵巣所見では primordial follicle のみで發育過程の follicle を欠く場合が多い。

② HMG 投与量をより大量に行なつた場合には ovarian response がみられるかも知れない。

質問 小林 拓郎(東大産婦)

本治療の中止時期は如何。

答 清水 光男(名大産婦)

尿中 estrogen 増量反応を指標としておりますが、患者の経済的状态も考慮しております。

追加 田中 良憲(岡大産婦)

原発性無月経の卵巣は極めて發育が悪い例が多いことを経験しておりますので追加します。従つて原発性無月経に HMG を投与するに当つては内視鏡で卵巣の状態を見ておくことが必須の前提と思われます。

#### 8. Epimestrol (Org. 817) の臨床効果およびその投与時の尿中 FSH, LH 動態

関 光倫, 吉原暉文, 関 克義  
前田英康(千大産婦)

最近 clomid, sexovid に次ぐ経口排卵誘発剤として Organon 社により開発された epimestrol を臨床経験したので報告する。これは estriol の同属体で弱い estrogen 作用を有し、更に軽度の抗 estrogen 作用をも有する。

1969年12月より約10カ月半で各種無排卵患者94例に296周期の治療を試み、うち結果の判明した75例中44例(58.7%)、230周期中94周期(40.9%)の排卵誘発に成功し、9名妊娠今迄の所産産は皆無である。投与方法は月経または Gestagen test の出血第5日より2.5mg または5.0mg 連日10日間服用せしめた。München meeting で規定された如く2.5mg または5.0mg 10日間連続3周期投与し2周期以上排卵した場合のみ治療成功と見做せば3周期以上経験した56例中23例(41.1%)成功し、無排卵周期症または2.5mg 投与群の成功率が最も高い。epimestrol は clomid に比し排卵率、妊娠率共に劣るが、sexovid とは殆んど差が認められなかった。未婚婦人を除いた epimestrol の妊娠率は13.2%である。服用開始より BBT 上昇迄の日数の平均は16.8±0.7日、排卵後高温持続日数は平均12.4±0.2日である。服用前後の血液検査、肝機能検査に異常は認められなかった。頸管粘液量および KPI は epimestrol 服用後期に増加した。

排卵成功6例、失敗4例の epimestrol 服用周期中の尿中 FSH, LH を定量したが、共に排卵成功例で全例増加したが、FSH に関しては epimestrol の持つ弱い estrogen 作用の Igarashi-McCann 法に及ぼす影響を検討する予定である。副作用は軽度の卵巣腫大を1例経験したのみである。

答 (小林座長に対し) 関 光倫(千大産婦)

尿中 LH は epimestrol で増加する事は確かの様で

す。尿中 FSH は Igarashi-McCann 法で定量しておりますが、これは検体中の estrogen の影響を受けますので epimestrol の弱い estrogen 作用の Igarashi-McCann 法に及ぼす影響を検討した上で確定したいと思います。

#### 9. 当科ホルモン不妊クリニックにおける診療成績

平野睦男, 高橋克幸(東北大産婦)

昭和 43 年 4 月より 45 年 3 月までの 2 年間に当科ホルモン不妊クリニックを受診した患者は 134 名で、既婚不妊婦人は 98 例 (73.1%)、未婚月経異常婦人は 36 例 (26.9%) であった。未婚月経異常婦人は特に第 2 度無月経に多く、25 例で約 70% をしめ、既婚不妊婦人では第 2 度無月経は 25% で、のこりが無排卵周期症および第 1 度無月経であった。第 1 度無月経の尿中 estrogen は 65% が正常値を示すが、第 2 度無月経では 70% が低 estrogen であった。しかし尿中 pregnanediol, 17 KS. および 17 OHCS は第 1 度および第 2 度無月経の間に殆んど差は認められなかつた。また中枢性無月経の 50% 以上が正常 estrogen 値であるが卵巣性無月経では全例が低 estrogen 値であり、尿中 FSH は中枢性無月経では正常値から低値までばらつきを見せ、卵巣性無月経では Turner 症候群の 1 例をのぞきすべて異常高値を示した。既婚不妊婦人のうち男性不妊因子のある 2 例をのぞいた 96 例中、36 例 (37.5%) が妊娠したがこれはホルモン不妊クリニック開設当初 (昭 38 年) の妊娠率 18.5% をはるかに凌ぐ好成绩であった。排卵障害の程度と妊娠率の関係をみると、散発無排卵周期症 22.2%、持続無排卵周期症 53.1%、第 1 度無月経 43.3%、そして第 2 度無月経は 16.0% であった。また治療別にみると Clomid 療法 20 例、Sexovid 療法 8 例、PMS または HMG-HCG 療法 4 例、卵巣楔状切除 3 例そして Holmstrom 法 1 例が妊娠している。また Clomid では 20%、Sexovid では 12.5% の症例が妊娠初期に流産した。

#### 質問

楠田 雅彦(九大産婦)

先生の御発表で第 2 度無月経が最も多数であり、妊娠率は 16% でかなり良いのが私共には意外でした。またホルモン分析でも無月経 2 度症例の約半数は正常値以上の estrogen 値を示していましたが、結局 1 度か 2 度かをきめる Gestagen 試験が問題と思います。

私は Gestagen として nonestrogenic Gestagen 10 mg を 5 日間使用しており、先生の 10 mg では少ないのではないかと思います。以前から問題になっている Gestagen 試験の内容についてこの学会で早くとりきめをしてはいかがかと思つて発言した次第です。

#### 答

平野 睦男(東北大産婦)

1) Kupperman 方式に用いる gestagen の投与量は各大学、各機関によつてまちまちですが、われわれは群大松本教授の御報告に準じて progesterone 10 mg を投与しています。10 mg 投与で無効例は殆んどその後の gestagen 追加でも消退出血をみておりません。しかし今後 gestagen の投与量を各機関一定にした方がよいと思います。

2) 当科の受診患者中第 2 度無月経が多いのは、gestagen 10 mg ではすくなくすぎるためというよりは、関係病院から重症例が紹介されて来るためと考えております。

#### 追加

松本 清一(群大産婦)

我々の経験では progesterone 10 mg 投与で出血のない例は殆んどが 50 mg 投与でも出血しないようですが、中には 10 mg で出血せず、次に 50 mg 投与すると出血する例もあります。また出血したといつても spotting 程度のこともあり、これらを陽性とするか、陰性とするかも問題です。このことについては産婦人科学会の内分泌委員会あたりで充分討論してその基準を一定にする必要があると考えます。

#### 10. PMS-HCG 療法による 4 胎妊娠の 1 例

関 光 倫(千大産婦)

HMG-HCG 療法による過剰刺激および多胎妊娠の報告は多く、われわれも HMG-HCG 療法で 4 例の双胎妊娠を経験したが、PMS-HCG 療法による多胎妊娠の報告は少く、PMS-Premarin 療法による 3 胎妊娠に関する横田等の報告が見られるのみである。われわれは PMS-HCG 療法で 4 胎妊娠した症例を経験したので報告する。

患者は約 1 年前結婚後の無月経を主訴として昭和 43 年 10 月来院した 24 歳の婦人である。尿中 FSH, LH は略々正常尿中 estrogen 3 分画は低値を示し、progesterone 50 mg で少量の出血があつた。Sexovid 600 mg 10 日間服用せるも尿中 FSH は殆んど変動せず、LH のみ僅かに増加せるも排卵に失敗した。精液検査に少々異常を認めるも卵管疎通性および culdoscopy による卵巣の肉眼所見は略々正常であつた。その後 progesterone 50 mg で出血なく第 2 度無月経と断定、Primantron 2000 IU 10 日間で頸管粘液量が 200 mm<sup>3</sup> に増加し、右卵巣が鳩卵大に腫大したので HCG 3000 IU 3 日間に切り換え後、排卵と同時に腹痛を伴つた腹部膨満感を訴え内科医にて腹水と診断され腹部の X 線撮影を受けたが、その後妊娠反応で妊娠と断定された。妊娠中ずつと下腹部

痛を訴え、妊娠5カ月(19週)で来院時妊娠月数に比し腹部が大きく胎児心電図により双胎と診断した。妊娠7カ月末(28週)1080, 1000, 1060 および 850 g の4胎を早産、全部24時間以内に死亡した。これらは全て男児で4卵性4胎であった。

### 11. Argonz-del Castillo 症候群2例, Chiari-Frommel 症候群2例および Forbes-Albright 症候群の1例

関 光倫, 前田英康(千大産婦)

1852年 Chiari 等が分娩後の乳汁分泌の存続、無月経および子宮、卵巣の萎縮を伴う2症例を発表して以来、無月経を伴う非産褥性乳汁分泌異常が種々報告されて来た。我々も最近 Argonz-del Castillo 症候群2例, Chiari-Frommel 症候群2例および Forbes-Albright 症候群1例を経験したのでその内分泌学的検索をも含め報告する。

第1例は27歳の第2度続発無月経、原発不妊の患者で2年前より乳汁分泌を自覚し、尿中 FSH, LH, estrogen および 17-OHCS は略々正常なれど 17-KS のみは稍々高値を示した。Culdoscopy で両側卵巣の肉眼的所見も正常であるが、clomid, PMS+HCG, PMS-clomid 療法に反応しなかった。第2例は23歳の第2度続発無月経で1年前に結婚し、その頃より少量の乳汁分泌に気付いた。尿中 FSH, LH は正常値であるが、17-KS および 17-OHCS は稍々高値を示す。Culdoscopy および HSG で子宮の奇形が認められた。PMS+HCG 療法は無効。第3例は35歳の1回産婦で約4年前分娩、授乳中止後も少量の乳汁分泌が続く月経発来せず、尿中 FSH, estrogen, 17-KS および 17-OHCS は正常、LH のみ高値を示し、clomid, PMS+HCG および PMS-clomid 療法は無効。第4例は37歳の5回産婦、3年前分娩、授乳中止後も乳汁分泌が続いている。21歳肺結核で左肺葉切除しており、これが乳汁分泌の原因かは不明である。第5例は27歳の第2度続発無月経患者で5年前結婚後頭痛と乳汁分泌に気付く両眼視力低下、視野狭窄を来し外科で下垂体腫瘍を指摘されその手術を受けている。clomid, PMS+HCG 療法は無効である。

### 12. 乳汁分泌無月経症候群31例の検討—特に内分泌環境治療について

田 中 良 憲(岡大産婦)

正常授乳期以外に乳汁様分泌物が自然にまたは圧迫によつて乳房から排出される時、これを galactorrhoe と言ひ、一般的には内分泌障害の徴候とされている。また

これが無月経を伴う時は galactrorrhea-amenorrhea syndrome (乳汁分泌無月経症候群)と呼ばれているのは周知の通りであるが、本邦ではその報告は極めて少ない。演者は昭和35年以来本症候群の発見に努めた結果31例を収集し得たのでその結果を報告する。1) 頻度: 乳房を検査した無月経症685例中31例(4.5%)が本症候群と考えられた。その内訳は Thompson の分類(1965)に従えば、Chiari-Frommel 症候群17例, Forbes-Albright 症候群2例, Argonz-del Castillo 症候群12例であった。同期間の月経異常の無い一般外来患者500例中では9例(1.8%)に乳汁分泌を認めたに過ぎないから、無月経と乳汁分泌の合併は偶然とは考えられず、間脳下垂体系の機能異常によるものと思われる。2) 内分泌環境として、多くは第2度無月経で、子宮は萎縮傾向、尿中エストロゲンは低値を示したが、甲状腺機能、副腎皮質機能は例外的に異常を認めたに過ぎなかつた。また耐糖能の低下が8例に認められた。3) 本症候群に排卵を誘発するのは困難とされていたが、PMS-HCG で11例中2例、Clomid で4例中3例、HMG-HCG で2例中1例に排卵を誘発し得、3例は妊娠した。4) 結論: 本症候群は従来考えられていた程まれな疾患ではなく、排卵誘発可能のこともある。

#### 追加

浜田春次郎(阪医大産婦)

未婚婦人であつて、かつ内診上処女と思われるにもかかわらず、無月経と乳汁分泌を主徴候とする del Castillo 症候群に属すべき一症例につき追加する。

患者は22歳未婚、初潮13歳(Ⅶ月)やや不整で持続4~5日、間歇30~50日、やや遅延の傾向ありその他には異常はなかつた。

20歳頃より atypische Psychose にて神経科に3回入院している。

電気ショック38回、インシュリンショック20回を受け、その後に引続いて乳汁分泌を来し、電気ショックないしインシュリンショックによる異常刺激が中枢に作用し、前葉に於ける乳汁分泌刺激ホルモン分泌に影響を与えたものと考えられる。

子宮発育は略々尋常であつたが、トルコ鞍の計測値は平均値よりやや小であつた。

本症は無月経と乳汁分泌を示すも下垂体腫瘍が否定され、かつ症状発現が産褥に無関係であるところから del Castillo 症候群にぞくすべきものである。

本症に対し Antiandrogen 剤である 1,2 $\alpha$ -methylene-6 chloro pregna-4,6-dione-17 $\alpha$ -ol-3, 20 dione (Cyproteron) を投与して一応月経発来に成功したが、しかしその後再び無月経となり乳汁分泌も持続の状態である。治療前後のホルモン動態に於いてこの治療により 17 KS

値がやや減じ、子宮内膜はやや改善された。

**質問** 松本 清一(群大産婦)

私も乳汁分泌を伴う無月経症はかなりあると思います。最近経口避妊薬の投与中止後に無月経と乳汁分泌を起す例のあることが報告され、それに対しては clomid が比較的良好と奏効すると言われてはいますが、演者の報告例中 Argonz del Castillo 症候群に分類された例のうち、経口避妊薬投与、Kaufmann 療法など大量の estrogen, gestagen 投与を受けた例はありませんか。

**質問** 楠田 雅彦(九大産婦)

私は最近次のような乳汁分泌異常婦人を経験して、その管理に迷っているもので御教え頂きたい。24歳未婚、GI, PO(2年前人工中絶)主訴は乳房腫大、乳汁分泌、乳頭痛。BBT は3カ月間排卵性2相性、トルコ鞍異常なく、尿中 Estrogen, LH 排泄値も正常。本人は非常に気にしているので治療法、成因などについて御教示頂きたい。

**答** 田中 良憲(岡大産婦)

① 松本先生へ(答)

今回の症例には経口ヒト妊剤等の長期投与例は含まれていません。

② 楠田先生へ(答)

原因、対策等目下の所はつきりしたお答えは出来ません。

③ 浜田先生へ(質問)

この症例は精神科的治療による医原性のもではありませんか。

**答** 浜田春次郎(阪医大産婦)

iatrogenic disease にぞくするものではないかとの御意見御尤です。ただ神経科では、精神病的治療が第1義的であるので、これも止むを得ないかと考える、この様な症例は本症の発現機序を考える上に1つの資料を与えるものとする。

### 13 家兔受精卵の形態学的子宮相関

大野虎之進, 高島 弘, 曾 敏明(東歯大産婦)

我々は、逐日的に家兔胚と子宮内膜との形態学的相関について検討を加えた。

すなわち、体重 3.0 kg. 以上の成熟家兔を用い、交尾後 5 日目より 10 日目迄のそれぞれの子宮を摘出し、一部はそのまま子宮腔を開いて、実体顕微鏡下に、また一部は中性緩衝ホルマリン固定、パラフィン包埋後に連続切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色の後に、光学顕微鏡下に観察した。

家兔における受精卵の着床過程においては、交尾後、

5 日目、6 日目迄の胚は、子宮腔内に浮遊し、透明帯を有し、trophoblast 細胞および inner cell mass をみとめるが、未だ内膜との着床は開始していない。透明帯の融解は交尾後 7 日目頃に行われる。またこの時期に、inner cell mass は 3 層となり、embryonic disk となる。8 日目に始めて trophoblastic knobs を形成し、対子宮間膜側の内膜に着床を開始する。9 日目には、embryonic disk に primitive streak をみとめ、神経管が形成されており、担胚円錐体をもつて子宮間膜側の内膜にも着床を開始する。10 日目には、各器官の原基がみられ、trophoblast は腺間組織に入り、hemo-chorial condition を形成している。

家兔の着床状態は表面着床であり、子宮間膜側の子宮内膜に胎盤を形成する。

### 14. in vitro におけるマウス卵子への精子侵入について

豊 田 裕(北里大畜産)

哺乳動物卵子の体外受精は近年数種の動物種において成功例が報じられ活発な研究対象となりつつある。この方法は受精成立に影響を及ぼす諸種の因子の解明に、また精子および卵子の受精能の解析にきわめて有効な方法と考えられるので、マウスを用いて成熟雄の精巣上体から採取した精子による体外受精を試みた。使用動物：ICR-JCL 系の成熟マウスを用いた、卵子：成熟雌マウスに PMS (4 i.u.) および HCG (4 i.u.) を 48 時間間隔で注射し HCG 注射後 16-17 時間に雌マウスを殺し卵管膨大部から卵子を採取した。

精子：成熟雄マウスの精巣上体尾部から採取した精子塊の一滴を培養液に懸濁させ精子液とした、培養液：Krebs-Ringer-Bicarbonate 液を基本とし糖、アルブミンおよび抗生物質を添加した。授精方法：培養液に卵丘細胞に包まれたままの卵子と少量の精子液を加え上面を流動パラフィンで覆い炭酸ガス培養装置内に静置した。結果：精巣上体尾部から採取した直後の精子を用いた場合には、授精後 30 分では精子侵入はみられず 1 時間後に 24% の卵子において、2 時間以降では 91~96% の卵子において精子侵入がみられた。一方、授精前に 30~2 時間培養された精子を用いた場合には授精後 1 時間ですでに 90% 以上の卵子に精子侵入がみられ、in vitro における精子の受精能獲得 (capacitation) の可能性が示唆された。

### 15. 着床前後における家兎胞胚液の遊離アミノ酸分析

林 基之, 田口修三郎(東邦大産婦)

家兎胞胚液中の成分については Lutwak-Mann, その他によつて研究され, その着床前後の変化が着床に際して何らかの意義を有していると考えられているが, 着床機序については, まだ十分に解明されていない. 私達は家兎胞胚液中の遊離アミノ酸を分析し, 若干の知見をえたので報告する.

実験方法: 自然交配後の家兎より 6 日, 7 日, 8 日, 9 日目の胞胚を採取し, 6 日, 7 日目の胞胚は洗滌法により回収した後に採取し, 8 日, 9 日目では着床部位より穿刺し, 各日令の平均重量および液量を秤量した後, ヤナギモトアミノ酸分析機 LC-5 型を使用して, 酸性および中性アミノ酸の場合はアンバーライト CG-120 をつめた 70×0.9 cm のカラムに PH 3.24 のクエン酸緩衝液を 1 時間 100 ml の速さで 1 時間 10 分滴下し, 塩基性アミノ酸では 15×0.9 cm のカラムに PH 5.28 のクエン酸緩衝液を 1 時間 100 ml の速さで 1 時間滴下してアミノ酸を溶出し, ニンヒドリンで発色させ自動比色計で比色定量した.

実験成績: 家兎胞胚液には 18 種類のアミノ酸が検出されたが, アラニン, グリシン, セリン, グルタミン, リジンの 6 種が大部分であつて, 全体の約 70% を占めている.

胞胚液 1 ml 当りの遊離アミノ酸の総量は, 着床前に比して著しく減少するが, 胞胚 1 コ当りの遊離アミノ酸の総量は, 胞胚の濃度が増加するので, 逆に増加するが, 特に 8 日目の胞胚では, 7 日目に比べ約 26% も減少し 9 日目では急に増加する.

要約: 着床直後に胞胚 1 コ当りに含まれるアミノ酸の量が減少することは, この時期に胞胚液中のアミノ酸が, 特に多量に消費されるためか, 或は着床部位からの胞胚液中へのアミノ酸のとりこみが減少するためかとも考えられるが, 胞胚の蛋白代謝と各日令のアミノ酸の変動との関係について, 今後更に研究される問題である.

### 16. Rat 受精卵の着床前期における核酸合成 (第 1 報)

飯塚理八, 鈴木秋悦, 浜田康生  
井上正人, 上見幸司(慶大産婦)

生殖機構, 特に, 受精卵の卵管および子宮内での初期発生過程での, 核酸および蛋白質合成に関する問題の解明は, 着床のメカニズムに関連して, 重要な意義を有す

るが, 我々は Rat を用い, オートラジオグラフィー法により, 核酸合成の過程の分析を試みた. DNA, RNA, および蛋白質の前駆物質として, それぞれトリチウムでラベルした, Thymidine, Uridine, Phenylalanine を用い, 卵として卵巣内の follicular ova, 卵管内卵および子宮腔内の桑実胚および Blastocyst を用いた.

受精卵への核酸前駆物質の取り込みに関する実験方法として, 次の 2 法を行なつた.

i) In vivo では R.I. を腹腔内に注入する法と子宮卵管結合部より卵管内に注入する法を用い, 2 時間後に卵を取り出し, 卵を 2 枚のスライドガラスの中間に圧排し, 液体窒素中で急速に冷却後, 受精卵をスライドガラスに付させて固定, dipping 法でオートラジオグラフィーに供した. ii) In vitro では, 卵管の臓器培養法を応用した法と, 培養液で受精卵を培養する法を用い, その後の操作は i) と同様にして R.I. の取り込みをみた. 核酸合成に関して実験結果の一部を今回報告したが, 引き続き同実験を続行中なので, 各種実験法の比較検討と共に, 合成像の経時的变化の意義に関して, 考察を加えて, 次回に報告の予定である.

### 17. 哺乳類卵の透明層に関する実験的研究 (第 1 報)

飯塚理八, 鈴木秋悦, 板倉紘一  
上見幸司(慶大産婦)

哺乳類卵子の最外層である透明層 (Zona pellucida) に関しては, 最近精子貫入の機序と関連して, その生化学的組成の分析が注目を浴びて来ているが, 着床時点における透明層の消失過程, いわゆる Zona shedding の機構の分析は, 着床期の胞胚—子宮内膜相関を解明する上でも非常に重要な意義を有している.

我々は主として Rat を用いて, Pre-implantation 期から Implantation 期に至る過程での透明層の動態に関する実験的研究を行なつてきているが, その一部の成果について報告する.

先ず Zona shedding の経時的变化を, 総数 102 個の胞胚について検討したが, 妊娠第 5 日目の午後 4 時で 90.5% が, 午後 5~6 時でほぼ 100% に Shedding が完了していた.

Zona shedding 後の胞胚の長径は 90~98  $\mu$ , 短径は 65~75  $\mu$ , Embryonal disk は 36~45  $\mu$  であつたが, 数が少なく経時的变化を明らかに示すことはできなかつた.

なお実験中 Zona の一部融解像をたまたま発見したが, Zona shedding の機構を考える上で興味ある所見だと思ふ.

Schedding に対する卵巣ホルモンの影響では, short term effect (交尾後 2 日目に卵巣摘出し, 5 日目以後に開腹し Zona をみる) の 5 日目午後 6 時 30 分にて Zona はまだ intact で Schedding は遅延していた. また Enzyme による影響では, 0.5% Pronase 溶液で 6 分 40 秒で Zona が全てとれ, 1% 溶液では 4 分かかった. なおこれらの実験は現在検討中である.

質問 磯島 晋三(徳大産婦)

受精卵を固定せずに抗体を附着させると, Zona を保存したまま分割球が蛍光染色で染包される点より, 果して Zona は均一物質で表面を被っているのか疑問を持っています. 多孔性構造を持っているというような知見は今迄にありますか.

答 鈴木 秋悦(慶大産婦)

Pickman が 1964 年に Zona を inner layer を out layer に位相差顕微鏡の所見から, これを区分していますが, われわれは, Zona に対しての Biological な点にしか現在流用していませんので御参考になる御答えが出来ませんが, 電顕でみましても homogeneous な物質であり, 特に構造上の特徴は存在していないように思われました.

質問 谷 立夫(神戸大産婦)

① 私達も妊娠第 5 日目の白鼠子宮腔を flush out して Blastocyst を観察したところ, 先程御発表のあつた 3 通りの Zona pellucida shedding の様式を観察しております. これら 3 通りの様式が natural な状況下でいずれも起るものか, また, 特殊な状況下で選択的に起るものかをお教え下さい.

② 妊娠第 5 日目の白鼠受精卵は, 正午頃に embryonic pole を子宮反間膜側に向けて位置しているのが, 着床時になると abembryonic pole を子宮反間膜側に向けて位置しています. この卵の回転と, Zona shedding との時間的關係について, もし観察していらつしやいましたらお教え下さい.

答 鈴木 秋悦(慶大産婦)

① Zona shedding の様相についての 3 つの様式の中で, 特に, Trophoblast 細胞が, shedding の initiative をとっているかどうかについての明瞭な答を得ていませんがスライドに示しました様に, トロホプラスト細胞層の一部が強度に稀薄化していくことを認めています. しかし, shedding の場所との関連については更に検討を要します. shedding が, 胞胚内からまたは, 子宮内分泌液のいずれから, その機点が開始されるかということについては全く不明です.

② Shedding 時の Embryo の回転につきましては, 特にわれわれも観察致しておりませんが, 今後, 御指定

の点について検討いたしたいと思います.

## 18. テトラソルブ $T_4$ およびレゾマット $T_4$ の女性不妊症患者への応用

山本 浩, 林 茂, 岩田嘉行  
長田 宏, 小林英郎, 曾山嘉夫  
中村英世(川崎市立産婦)  
片山通夫(川崎市立理学)

従来より不妊症, 不育症患者の中には, 甲状腺機能異常を示すもの, 殊に低下症的傾向を示すものが多いとされている.

われわれは, BMR,  $^{131}\text{I}$  摂取率, トリオソルブを併施した女性不妊症例 359 例を検討した結果, 更に別の検査法の必要性を感じた. 今回新たにスクリーニング検査の一端として, 女性不妊症患者 96 名に対し,  $T_4$  テスト(テトラソルブ  $T_4$  (以下  $T_4$ ) およびレゾマット  $T_4$  (以下 Res  $T_4$ ))を試み, 以下の結論を得た.

1. 両  $T_4$  テストによる値は, 通常いわれている正常者群の値よりやや低い値を示した. Res  $T_4$  による平均値は  $8.17 \mu\text{g/dl}$  ( $\sigma=3.30$ ),  $T_4$  では  $9.61 \mu\text{g/dl}$  ( $\sigma=2.55$ ) であつた.

2. 両検査により, 正常範囲より低い値を示したものが 19 例あり, 1 例は機能低下症の疑いが持たれ, 精査中である. 正常より高い値を示したものが 4 例あり, 内 1 例は機能亢進症と診断され, 現在治療中である.

3. これら  $T_4$  テストは他の機能検査との間に著明な相関を見出す事は出来なかつたが, 理論的にも甲状腺機能をよく反映するものと思われ, 実施操作も簡単であるため, スクリーニング検査の 1 つとして行われるべき方法と思われる.

答 (戸沢座長の質問に対し)

1. 現段階では, 甲状腺機能を適確に示すきめ手となるような検査法はないように思う. 種々の検査法を併施して総合的に評価するより方法はないように思われる.

2.  $T_7$  index は, われわれはまだ試みていない. index としては,  $T_7$  の如く相乗積の考え方もあるが,  $T_3+T_4$  という和の形も一考の余地があろう.

## 19. 子宮全摘時に発見せる初期流産胎芽の観察

大野虎之進, 高島 弘, 小林俊文  
(東歯大産婦)  
鈴木 健治(慶大産婦)

ヒトの妊娠初期の受精卵を得ることは, 甚だ稀れなことであり, その報告例も少ないが最近私共は, 妊娠初期の流産を摘出子宮より得たので報告する.

患者は 35 歳の 1 回帝切分娩, 1 回妊娠中絶術を受けた婦人で, 平常月経周期は 32~33 日である. 筋腫分娩のために当院で推定排卵日より 22~23 日目と思われる時期に子宮全別除術を行なったところ, 右卵巣に妊娠黄体を認めため, 子宮体を圧迫しないように注意しながら子宮全別除術を行なった.

摘出した子宮を子宮体部左側方より注意深く矢状方向に開いたところ, 内子宮口直上左側に妊卵の存在を認めた. 妊卵は 8×5×5 mm で, 子宮内腔側では表面に凝血の沈着を認め, 着床側では軽度の水腫様変性を認めた. 組織的には子宮内腔側は被包脱落膜の欠除, Fibrin 様物質の沈着を認め, 着床側では絨毛の極く軽度の水腫様変性を認めた.

しかし, 絨毛はジন্তチウム細胞とラングハンス細胞に分化しており, 二次絨毛分岐像を示している. また絨毛膜中胚葉は断絶することなく連続しており, 外腹腔は形成されている. 原腸胚を構成する細胞の配列はやや不規則で, 器官原基の形成過程の明瞭なる観察は困難であったが, 内外両胚葉に分化開始せる像を示しており, 羊膜腔および卵黄囊の区別はつけ得る. これらの所見より, Hertig の V 型に相当する比較的変性像の少ない流産卵であったと思われる.

## 20. 男性不妊における睾丸生検の信頼性

守殿貞夫, 原 信二, 石神裏次  
(神戸大泌尿)

男性不妊の診断, 治療方針を決定するに当つて, 最終的に睾丸生検像の検索が最も信頼出来るものとされ, 現在に至るも賞用されている. しかし私達は睾丸生検における精細管の所見と治療効果との間に少数例であるが疑問を持つような症例を経験している. 1 例においては, 私達が採取し得た睾丸生検の組織内で Germinal Cell Aplasia を呈した無精子症の症例で妊娠に成功した症例を経験した. そこで私達は 403 症例の H-E 染色による睾丸生検像に再検討を加えた所, 単一の標本内に同一の精子形成像がほぼ均一に認められる症例および種々の程度の造精機転を単一の標本内に認める症例とがあつた. 403 症例のうち 80 例, 19.8% に種々の像を呈する睾丸組織像を認め, そのうち Hypospermatogenesis と Germinal Cell Aplasia の混在せる症例は 7.4%, Spermatogenic Arrest と Germinal Cell Aplasia の混在せる症例は 5.0%, Hypospermatogenesis, Spermatogenic Arrest および Germinal Cell Aplasia の混在せる例は 3.7%, そして Hypospermatogenesis と Spermatogenic Arrest の混在せる例は 3.7% であつた. こ

の事は睾丸生検に際し採取部位の差異のみで全く正反対の診断がなされる可能性を示すものである. この事を考慮すれば, 睾丸生検の組織像の結果を絶対的なものとして治療方針を決定するに固執せず, 他の要因, 即ち病歴, 職業, 精液所見, 睾丸の触診および精路 X-線撮影等をも考慮の上慎重なる治療方針を決定する事が必要である.

質問 熊本 悦明(札幌大泌尿)

germ cell aplasia と Normospermatogonia tubuli と mix した case の場合, 睾丸の大きさか, 単純な germ cell aplasia のみのものよりかなり大きいのではないかと考えますが, いかがですか?

私は組織所見と共に睾丸の大きさをも考慮して, 睾丸の精子発生能を判定してゆく必要があると考えます.

答 守殿 貞夫(神戸大泌尿)

他の要因の所でも述べたが, 睾丸の大小, 硬度は男性不妊の診断, 治療方針の決定に際し勿論重要な事である.

質問 友吉 唯夫(京大泌尿)

睾丸組織像をみるばあい, 正常でも精子形成のステージにより, 精細管が見かけ上の arrest を示すことがあり, これと精子形成障害の所見とが重なりあうと, 組織像は非常に複雑な様相を呈することとなる. その点についてどうお考えか.

答 守殿 貞夫(神戸大泌尿)

私達も精細管のサイクルというものについて関心を持っております.

## 21. ヒト睾丸および副睾丸の SH について

水間圭祐, 寺坂清士(日大性病)

最小 15 歳より最高 72 歳迄の剖検例より得た 12 例のヒト睾丸および副睾丸につき酵素法により組織総 SH 量およびグルタチンを測定し, 組織学的所見と対比した.

その結果 10 歳台では睾丸の総 SH 量は低値であるが, 20 歳台では急激に上昇し, そのピークを示す. 以後漸次年齢層の増加するにしたがつて漸減する傾向を示した.

組織グルタチオン値も総 SH 値に平行して 20 歳台をピークとして漸次高年齢層にしたがつて低下してゆく.

殊に若年齢層では総 SH 量中に含まれるグルタチオンは高値を示すが, 40 歳台を境に総 SH 中に占めるグルタチオンの割合は低下し, 高年齢層では総 SH 量中にはグルタチオン以外の SH の方が高値を示す. このような傾向は副睾丸においても同様に認められた. しかしながら 40 歳台前後では形態学的にはそう著明な萎縮像も認め難く, このようなどころから私は睾丸における SH は

精細管上皮の分化の cycle の速度あるいはペースに重要な関係があるものと考えたい。

質問 島崎 淳(群大泌尿)

SH 基は先生の御指摘の様に細胞分裂に比例すると考えられる。ただ先生のスライドで 20 歳頃を peak とした SH 基がまた 60 歳で上昇するのは何故でしょうか。

答 水間 圭祐(日大性病)

高齢者に 1 例だけ異常に総 SH 量および GSH 値の高値を示した症例があるが、これは手技上の誤差か、あるいは特殊な 1 例であるか、ここでは決論的には申し上げられない。この 1 例のため全体のレベルが高い値を示したものと思われる。

## 22. 睾丸 Steroids 生合成に関する研究 第 2 報 Testosterone の Competitive Protein Binding Radioassay について

穂坂正彦, 西村隆一, 高井修道  
(横浜市大泌尿)

長田 尚夫(東横泌尿)

牧野拓雄, 神戸川明(帝臓薬理)

第 54 回不妊学会関東地方部会にて第一報 Androgen の微量蛍光測定に関する検討を報告したが、今回は血中 Testosterone の Competitive Protein Binding Radioassay について若干の改良を試みたので報告した。

方法は成人男子血清 0.7 ml, 雄犬血清 1.0 ml に Testosterone  $1.2^3\text{H}$  を (42.3 C/mM) 70950 d.p.m. 添加, 20% NaOH を加えてアルカリ化し,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3 倍量 3 回抽出, 4% NaOH にて 2 回,  $\text{H}_2\text{O}$  にて 1 回洗滌し乾固する。次いで paper chromatography (Bush A System) を行い Testosterone 部位を分離抽出し, その  $\frac{1}{5}$  量で回収率を測定, 残りの  $\frac{4}{5}$  量を乾固し binding assay を行う。TBG solution は妊娠末期血清を Borate Buffer (0.05 M, PH 7.8) にて 50 倍に稀釈したものを 0.5 ml 添加し, 室温にて 30 分間 Incubation した。その後 50%  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  0.5 ml を加え, 3000 回転 10 分間遠沈し, 上清 0.3 ml とり count した。

Standard curve より測定可能範囲は 0~6  $\mu\text{g}$  であった。Testosterone 0  $\mu\text{g}$  での結合率は 89% water Balance は 0.5  $\mu\text{g}/100\text{ml}$  であった。

Testosterone  $1.2^3\text{H}$  は初回に測定値に影響を及ぼさない程度に充分加え binding assay を行う際に更めて Testosterone  $^3\text{H}$  を加えることなく, 安定した型で回収率を測定し, 同時に手順をより簡単にする方式を試みた。

結果は成人男子 796  $\mu\text{g}/\text{dl}$  SE 46.3 (6 例), 雄犬

188  $\mu\text{g}/\text{dl}$  SE 33.1 であった。

次に成人男子 2 例に 1 週 300 mg の  $17\alpha$  OH progesterone caproate を筋注投与し 1 週間々隔で 1 カ月間の変動をみたが, 第 1 例は 1 カ月後には無投与時の 53.0%, 第 2 例は 71.5% と下降を示した。

質問 熊本 悦明(札医大泌尿)

TBG として, Protatin cana で去勢後大量 Estrogen 投与している case の serum も我々の経験では, 使用出来ると考えますか, 御使用の経験がありますか。

答 穂坂 正彦(横浜市大泌尿)

1) 私達は飽和硫酸を用いています。

2) 試みておりません。

3) TBG solution として, Kastration し, Estrogen 投与した Prostataca の患者の血清と, 妊娠末期の血清とは全く同意義と考えています。

## 23. 組織培養による睾丸の研究 第 1 報 人およびラット睾丸器官培養における Gonadotropin の影響について

熊本悦明, 大西茂樹, 加藤修爾  
(札医大泌尿)

人およびラットの睾丸を器管培養し, 培養液に加えた Gonadotropin の影響を観察した。

方法は Trowell の変性により, open biopsy せる睾丸組織を 1  $\text{mm}^3$  に近く細切, Falcon 社製 organ culture dish を使用, grid 上にレンズペーパーを置き, この上にて culture した。培養液は 199 および 109 を使用, 15% calf serum. 100 U/ml の penicillin を加えた。culture dish は  $\text{CO}_2$  incubator 中にて  $32^\circ\text{C}$ . 5%  $\text{CO}_2$  + 95% Air pH 7.0~7.4 に保持 medium は週 2 回交換した。gonadotropin は carbiochem 社製 FSH および LH, HCG (帝臓) を使用, それぞれ 500~1,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  および 100~200 IU/ml を培養液中へ直接添加した。組織は Bovin 固定, 5  $\mu$  にて PAS-Hematoxylin および Hematoxylin-Eosin 染色を行った。

以上の方法により, 我々は人およびラットの睾丸組織を 2 カ月間生存せしめた。培養による germinal cell および Sertoli cell の変性消失過程を 20 精細管中の cell count により, 追求したが, 変性はまず Secondary spermatocyte から Spermatid Sb, に到る過程に出現, primary Spermatocyte がこれに次いだ。これらは約 2 週間の culture にてほぼ変性消失した。Sertoli cell および Spermatogonia は 2 カ月後の組織にも, 良好な状態で存在した。また FSH 1,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の培養液中直接添加により, 未熟 Sertoli cell は, 成熟 Sertoli cell へ

と約2週間の culture にて Maturation した. LH 200 U/ml の添加によつてもほぼ同様の結果が得られたと考えるが, LH の量的問題は今後検討の必要があると考える.

#### 24. 人辜丸の Organ culture

西村敏雄, 富永敏朗(京大産婦)

正常人辜丸組織を人工培地で organ culture を行い, 形態学的観察を行うと共に, 放射性同位元素を用いて内分泌機能特に testosterone 生成につき検索し, 次のような成績を得た.

1. 辜丸組織は組織学的に比較的良好な状態で維持され, 機能的にも前駆物質からの testosterone 生成が活発に認められた.

2. Dehydroepiandrosterone からの testosterone 生成経路は  $\beta$ -androstenediol を経るものと思われる. これは 17  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 活性が 3  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 活性に比べて強いためであろう. また辜丸組織の aromatizing enzyme 活性は極めて低く, C<sup>19</sup>-steroid からの estrogen 生成は極めて少量であつた.

3. HCG および FSH は, Dehydroepiandrosterone から testosterone への変換に促進的に作用し, 特に両ホルモンは相乗的に働くことがわかつた. Gonadotropin の作用部位は主に 3  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase であろうと思われる.

4. 3 気圧の高圧酸素下で辜丸組織は良好な状態で維持され, testosterone 生成は対照に比しむしろ促進される傾向を示した.

質問 島崎 淳(群大泌尿)

Organ culture で estradiol 産生がみられたというが, その conversion rate はどの位であるか.

答 富永 敏朗(京大産婦)

辜丸での C<sup>19</sup>-Steroid からの estrogen 生成は極めて微量であり辜丸の aromatizing enzyme 活性は極めて弱いものであると考えられます.

質問 加藤 修爾(札医大泌尿)

1) O<sub>2</sub> 高濃度下にて germinal cell 特に gonial cell 障害が強く起こるといふ文献がありますが先生の Culture ではいかがでしょうか.

2) 4 日目の Culture にてどの細胞段階に変性が起つたのですか.

答 富永 敏朗(京大産婦)

1. 3 気圧の高圧酸素下で特に辜丸組織細胞に対する toxic effect は認められませんでした. 98% O<sub>2</sub>, 5%

CO<sub>2</sub> で 3 気圧の場合, medium 中に溶解する酸素は約 6 v/% で, これは平均動脈血酸素勾配に一致し, 器官培養細胞に対して生理的酸素環境を賦与することになるのではないかと考えられる.

2. 4 日培養後の変性像は特にどの細胞に著明であるという所見は得ておりません.

質問 熊本 悦明(札医大泌尿)

organ culture にビーズ球を作っておられましたが, 演者の考案したものでしょうか.

答 富永 敏朗(京大産婦)

ガラス玉を用いるという器官培養法は, アメリカの Dr. Tao の考案したものであります.

#### 25. 人精液の脂質(第 III 報) 精液中ステロイドについて

高橋陽一, 岡田謙一郎, 小松洋輔  
友吉唯夫(京大泌尿)

人の精液中ステロイドについては Dirscherl & Breuer, Steeno et al, Mullen et al などが, conjugated 或は unconjugated の DHA の存在を報告している. 我々はガスクロマトを用いての人精液の分析で相当多量の Etiocholanolone のほか, Androsterone, 20 $\alpha$ -Pregnenediol, Pregnenediol, Dihydrotestosterone などを証明した. 各ピークの同定は MU-value, 純品附加によるピークの定量的増大をもつてした. 定量は cholesterol butyrate を内部標準物質として行なつた. これらの由来については 1) Testis, 2) Prostate, 3) その他の副性器, 4) 尿の contamination などが考えられることをのべ, それぞれについて考察を行なつた.

質問 島崎 淳(群大泌尿)

先生の data で etiocholanolone が非常に高値であるが之についてどの様に考えられるか.

答 高橋 陽一(京大泌尿)

5  $\beta$  型が多量に存在する理由については全く不明である.

質問 熊本 悦明(札医大泌尿)

精液を採取後すぐ分離すれば seminal vesicles よりの分泌物と, 前立腺分泌物を分離出来るかと考えるが, 御検討されたことがありますか.

答 高橋 陽一(京大泌尿)

精囊, 前立腺の分泌物を分離測定することは行なつていない.

## 26. 男性不妊症患者精液の糖蛋白および酸性ムコ多糖について

小松洋輔, 友吉唯夫, 高橋陽一  
岡田謙一郎(京大泌尿)

精液の多糖蛋白複合体については, 従来, 明らかにされている点は少ない. 特に精液の粘度, カチオンの交換, 調節, 水分の保持に何らかの形で重要な役割を持っていると想像されるムコ多糖については, その存在さえ確認されているようである.

今回, 我々は男性不妊で来院した患者の精液を材料として精漿の多糖蛋白複合体のうち, 糖蛋白, 酸性ムコ多糖について検索し次の結果を得た.

1. 精漿糖蛋白の指標物質としてのシアル酸含量は正常群  $92.8 \pm 24.6$  mg/dl, 乏精子症群  $79.4 \pm 21.2$  mg/dl, 乏精子症(高度)  $75.4 \pm 21.6$  mg/dl, 無精子症群  $79.7 \pm 22.6$  mg/dl で, 正常群が他の群に比べて有意に高い値を示した.

2. cetyltrimethylammonium bromide 法による精漿の酸性ムコ多糖含量は  $59.4 \sim 200.2$  r/ml の間に分布し, 正常群でやや低い傾向が認められた.

3. 精漿酸性ムコ多糖分画はエタノール分画法で, III 分画(コンドロイチン硫酸A) 27.7%, II 分画(コンドロイチン硫酸B) 27.4%, I 分画(ヒアルロン酸その他) 20.3%, IV 分画(コンドロイチン硫酸C) 14.1%, V 分画(ケラト硫酸) 10.6%の順に多い構成であった.

## 27. 副性器平滑筋の研究 第1報 カテコールアミンによるヒト精囊平滑筋収縮に対するプロスタグランジン $E_1$ の影響

伊藤晴夫(千大泌尿)

低濃度(25 ng/ml)のプロスタグランジン  $E_1$  ( $PGE_1$ ) の存在によりモルモット精囊のカテコールアミンおよびアセチルコリンに対する収縮反応が増強されるという(R. Eliasson ら, 1966). モルモット副性器にはプロスタグランジンは含まれていないが, ヒトの精囊はプロスタグランジンを産生しており副性器の収縮にプロスタグランジンが影響を与えていることが考えられる. よつて, まずモルモットを使用して Eliasson らの実験を追試しこれを確認した後, 摘出ヒト精囊の場合は  $PGE_1$  がその収縮反応をいかに修飾するかをマグヌス法により調べた. 実験材料は膀胱癌の手術時に摘出されたヒト精囊を縦断細片としたものである. 実験結果は次のごとくである. ①今回の実験方法ではヒト精囊平滑筋はアセチルコリンには反応しなかつた. ②モルモットで増強作

用を示す程度の  $PGE_1$  の濃度では1分後に加えたアドレナリンに対するヒト精囊の収縮反応に影響を与えなかつた. これより高濃度にすると(1.3  $\mu$ g/ml) モルモットの場合とは逆に抑制効果を示した. この抑制効果は  $PGE_1$  の濃度を高めるにつれて(6.7  $\mu$ g/ml) 強くなつた. しかし. この濃度でも精漿中の  $PGE_1$  の濃度(約 25  $\mu$ g/ml) よりはるかに低い. プロスタグランジン作用の動物の種による相異について, またプロスタグランジンがヒトにおける射精現象に関与している可能性について若干の考察をおこなつた.

## 28. 原因不明不妊婦人血中に見出される精子不動化抗体と人乳抗原, 人精漿抗原, ならびに Huhner test との関係

土屋邦男, 奈賀 脩, 磯島晋三  
足立春雄(徳島大産婦)

以前より報告している原因不明不妊婦人血清中のみに見出される精子不動化抗体は引続き例数をふやして検討しても, その検出率は大差はなかつた. 今回はこの抗体が精液中のいかなる抗原に対応するものかを検討すると共に, Huhner test との関連性も調べてみました. 人精漿の抗原分析を行なうと数種の血清蛋白の他に3種の精漿特異抗原ならびに2種の人乳成分との共通抗原が見出された. 家兎抗人乳血清は1:100の稀釈迄人精子を不動化させる作用を有するが人精漿凍結乾燥末にて吸収すると完全に消失し, 家兎抗人精漿血清も1:100の稀釈迄人精子を不動化するが, 人乳蛋白 polymer にての吸収により, 部分的に消失することより, 精子不動化に関与する抗原は精漿特異抗原のみならず, 精漿中に存在する人乳抗原も考慮に入れねばならないことがわかつた. 4例の精子不動化抗体を有する原因不明不妊婦人血清1 ml を人乳蛋白 polymer 200 mg で吸収してみたところ精子不動化の低下は見られなかつたが, 人精漿凍結乾燥末 30 mg にて吸収すると殆んど完全に不動化作用が消失したので, 患者血清中の精子不動化抗体は精漿中の精漿特異抗原によるものであることがほぼ判明した. また, これら血中精子不動化抗体所有患者の Huhner test はいずれも異常と呈したことより, 抗体の頸管内への移行が考えられる. 事実, 子宮頸管粘液中に IgG, IgA, IgM が存在することをゲル内沈降反応で証明したが, これが精子不動化抗体であるか否かは目下検討中である.

質問 高見沢裕吉(千大産婦)

血中抗体の時期的変動はどうか, 例えば避妊, 離別後ではいかん.

答 土屋 邦男(徳島大産婦)

① 精子不動化抗体は、患者に condom 使用を命じ、精液よりの隔離をこころみだが2年間経過しても、低下、消失の傾向はみられなかつた。

② Parish らは血中には存在しないが頸管粘液中にのみ存在する抗体を見出ししておりますし、また、Hulba 等も抗体の局所産生を報告しております。

答 並びに追加 磯島 晋三(徳島大産婦)

以前行なつた実験でモルモット腔内の沈澱液中に精子不動化抗体が出てきていることがわかつています。

原因不明不妊婦人の中で血中精子不動化抗体を有する婦人の治療法として排卵期を狙つて子宮腔にポリエチレン管を持続的に挿入し、3~6時間毎に夫精液を予後注入する方法をとつています。

### 29. 抗ラット精子抗体(異種および同種抗体)のラット子宮腔内への transmission

香山浩二, 奈賀 脩, 磯島晋三  
(徳島大産婦)

血清中に見出される、いわゆる抗精子抗体と不妊症との関係を究明するために、血中抗精子抗体が性器管内へ transmit されるや否やを直接的な方法で検討した。ラット副睾丸精子で雌家兎および雌ラットを免疫し、ラット精子に対する異種および同種抗体を作成し、前者はラット各臓器で十分に吸収した後、各々より 7s- $\gamma$ -globulin (7s- $\gamma$ -G) を分画した。各対照として、正常雌家兎血清および雌ラット血清より 7s- $\gamma$ -G を分画した。抗精子抗体 7s- $\gamma$ -G に  $^{131}$ I を、正常血清 7s- $\gamma$ -G に  $^{125}$ I をラベルし、 $^{131}$ I-抗精子抗体は in vitro においてラット精子に一度吸着溶出して精製した後、両者の混合液をラット尾静脈に注射し、子宮腔内に挿入せる millipore tube 内のラット精子にいかなる割合で吸着されるかを検討した。家兎抗ラット精子抗体(異種抗体)を用いた実験においては、注射材料の  $^{131}$ I と  $^{125}$ I の比率を 1.00 とした場合に、子宮内ラット精子への吸着率は  $14.34 \pm 2.68$  SE であつた。また、ラット抗ラット精子抗体(同種抗体)を用いた実験においては、同様に  $2.65 \pm 0.48$  SE であつた。 $^{131}$ I-7s- $\gamma$ -G の子宮腔内へ transmit される割合は millipore tube 挿入時(0.069 $\pm$ 0.025%)も、挿入しない場合(0.096%)も、ほぼ同一の値を示し、tube 挿入により子宮内分泌液に変化はなかつたと考えられる。抗体価の差により異種抗体と同種抗体では特异性に差が見られたが、血清中の抗精子抗体が子宮腔内へ transmit され、子宮腔内精子に吸着されることを直接的に証明することが出来た。

質問

高見沢裕吉(千大産婦)

子宮のみでなく腔への移行はどうか、又性交時高まることはないか。

答 香山 浩二(徳島大産婦)

今回我々が行なつたのは子宮腔内分泌液への抗精子抗体の transmission を検討したのであつて、腔分泌液への transmission は検討してないが、私見として、両方にまた頸管粘液中へも transmit されるものと考え。もちろん、子宮内膜への各種の刺激、例えば炎症、外傷 etc により子宮内分泌液へ transmit される抗精子抗体の割合は違つて来るものと考え。又、性周期により変化するという報告もある。

### 30. Rat 受精卵中の精子特異抗原

折目純子, 香山浩二, 磯島晋三  
(徳島大産婦)

雌動物を精子で免疫することによつて、不妊症が発生する。その原因として、1つには進入精子が、性器管内を上昇中に、性器管内に存在する抗精子抗体によつて障害を受けること。第2に受精が行なわれても受精卵が着床するまでの過程で、抗体により何らかの影響を受けることが考えられる。以前我々はラットを用いて L<sub>6</sub>-L<sub>12</sub> の embryo は精子特異抗原を有しないことを発表した。今回 L<sub>0</sub>-L<sub>4</sub> の着床前受精卵中に精子特異抗原が存在するか否かを、蛍光抗体法を用いて検討してみた。もし受精卵中に精子特異抗原が存在すると、抗精子抗体に attack される可能性が大きいのである。実験方法としては、家兎抗ラット精子抗体をラットの血清、肝臓及び腎臓抽出液の insoluble polymer を immuno adsorbent として十分吸収を行ない、更に 7s- $\gamma$ -glob に精製して、受精卵と 60分反応させ、次に蛍光附着羊抗家兎 7s- $\gamma$ -glob と 60分反応させる間接法を用いた。対称としては抗体の代りに吸収正常家兎血清 7s- $\gamma$ -glob を用いた。実験結果は受精した未分割卵は卵の原形質膜附近が、2, 4, 8細胞期卵はそれぞれ分割球の周囲、blastocyst 卵は栄養膜の周囲に明確な蛍光を認めた。以上のことから、精子特異抗原は、受精直後から blastocyst 迄存在し卵の周囲に分布していると考えられる。以上の結果から受精卵が抗精子抗体に attack される可能性が考えられるので、目下検討中である。

質問 高見沢裕吉(千大産婦)

以上一連の精子免疫に関する不妊実験事実をふまえての治療についてお願いする。

答 磯島 晋三(徳島大産婦)

子宮腔内へ、新鮮精子注入により妊娠させんとする試みを行なつている。

## 31. 性染色体異常を伴う男子不妊症の 5 例

松本英亜, 安藤 弘, 山本隆司  
高田格郎, 田崎紀元, 広瀬 薫  
(東邦大泌尿)

小 島 直 樹(府中療育センター)

最近 2 年間に経験した 115 名の男子不妊症患者中、真性半陰陽 1 例を含む 5 例の性染色体異常の合併例を報告した。

症例 1. 29 歳, 男子, I.Q. 90, 既往歴, 家族歴に特記すべきことなし。両親は血族結婚ではなく, 出生時母親年齢は 29 歳, 父親は 38 歳とやや高齢であった。Sex Chromatin は 48% に One Barr Body を, 8% に Two Barr Bodies を認め, 46, XY/47, XXY/48, XXXY の Mosaic を示した。

症例 2. 36 歳, 男子, I.Q. 88, 両親は血族結婚でなく, 出生時母親年齢は 22 歳, 父親は 29 歳であった。Sex chromatin 陽性 (26%), 47, XXY の Karyotype を示した。

症例 3. 38 歳, 男子, I.Q. 73, Gynecomastia を伴わない, 陰茎, 睾丸共に著しい發育不全を示した。出生時母親年齢は 36 歳, 父親は 37 歳と高齢であるが血族結婚ではない。Sex Chromatin 陽性 (32%), 染色体構成は明らかに異常で, Klinefelter 症候群の一型に属するが, 極めて複雑な為, 尚目下検討中である。

症例 4. 34 歳, 男子, I.Q. 86, 両親は血族結婚ではなく, 出生時母親年齢は 25 歳, 父親は 29 歳である。Sex Chromatin 陽性 (22%), 47, XXY の染色体構成を示した。

症例 5. 34 歳, 男子, 不妊と尿の混濁を主訴として来院, 右腎の珊瑚状結石を合併し, Jones & Scott の分類による Lateral type の真性半陰陽であった。Sex Chromatin 27% 陽性, 46, XY/47, XXY の染色体構成を示した。

自験例の頻度は, 115 名中 5 例, 4.3% であり, これを精子数 100 万以下のものに限定すれば 8.5% となる。

## 32. 睾丸性女性化症候群の 2 例および Turner 症候群の 5 例

関 光倫, 新井一夫(千大産婦)

染色体分析の進歩と共に原発無月経には睾丸性女性化症候群や Turner 症候群などが含まれ, 更にそれ等の種々なる Mosaicism の存在も解明されると共にこれらは排卵誘発の適応から除外されるべきである事が明らかにされて来た。

われわれは睾丸性女性化症候群 2 例, Turner 症候群 5 例を経験したので, その内分泌学的検索をも加えて報告する。

睾丸性女性化症候群は 19 歳と 23 歳の不完全型で性染色体構成は 46, XY, 後者の外陰部は女性型なるも陰核示指頭大に肥大し, 膣 1 指挿入可能, 鼠径部に存在する組織学的に萎縮せる睾丸を摘出, 陰核を切除した。性腺摘出前後の尿中 FSH, LH は略々正常, estrogen 及び pregnanediol も低値で変動せず, 17-KS 及び 17-OHCS は共に稍々高値より性腺の摘出で女性の正常値迄減少した。

Turner 症候群は 7 カ月の 45, X, 19 歳の 45, X/46, XX, 16 歳の 45, X/46, X, mar+, 20 歳の 45, X/46, XXqi/47, XXXqi 及び 20 歳の 45, X/46, XX/46, X, mar+/47, XX, mar+ で第 1 例の幼児を除き全例種々なる mosaicism である。従つてこの症候群の必発症状である短軀も程度が弱く, 身長は 1 例が 127.3 cm で他 3 例は約 145 cm である。更に全例に種々なる程度の性的發育不全が見られ, 尿中 hormone を定量した 2 例の尿中 FSH 及び LH は非常に多量で gonadal agenesis によるものと思われる。しかし, 外表奇形として西洋鎧状胸廓を思わせる 1 例が見られたのみで翼状頸及び外反肘等は全例特に認められなかった。

質問 島 崎 淳(群大泌尿)

第 2 例については男性仮性半陰陽とどの様に区別されたのでしょうか。

質問 田中 良憲(岡大産婦)

睾丸性女性化の不完全型とは如何なるものを言われるのか。

答 関 光倫(千大産婦)

Testicular feminization の不完全型としたのは Clitoris は Penis とは言い難く, 膣が狭小ながら性交出来る程に存在するからである。

## 33. Testicular feminization Syndrome の 3 症例

伊藤銈一, 小林 巖, 太田正博  
清水光男, 成田 収, 中西 勉  
石塚直隆(名大産婦)

半陰陽の中でも睾丸性女性化症は, 性腺が睾丸であるにも拘らず体型, 乳房の發育はほぼ正常婦人と変わらず, 外陰部形態も一見, 明らかに女性型を示す点, 極めて特異な存在である。1953 年 Morris は自験例 2 例と文献上より 79 例を加え testicular feminization という名称を与え詳細なデータを発表して以来一層注目を惹く事となつた。我々はこの数年来本症の 3 例を経験した。何れ

も 20 歳から 22 歳までの未婚婦人で、主訴は原発性無月経、外陰部異常などであった。

性染色質は何れも陰性、染色体構成は 1 例に XO-XY の Mosaic を認めたが他は XY であった。外性器は何れも女性型を呈するが Mosaic を呈した 1 例は陰核肥大、尿道下裂様を呈した。尚 3 者共性毛は欠如するか極めて少なく鼠径部に睾丸様腫瘤を触知した。何れも入院の上、試験開腹と睾丸切除術を施行したが、腹腔内には内性器を欠如し横走する腹膜の索状物を認めるのみであった。除臍前後の内分泌学的検索を特に第 3 例に於て稍々詳しく検討したところ、正常女子に相当する尿中 estrogen 及び正常男子に匹敵する 17-KS が著明に低下し、FSH は逆に上昇した。又 in vitro incubation 実験に於ても DHA より estrogen への転換が示唆された。本症の病因については尚議論の余地がある様に思われるが、睾丸よりの estrogen 過大産生、androgen に対する標的臓器の感受性喪失が主として考えられる。尚 3 人共除臍後何の愁訴もなく 1 人は結婚し性生活にも支障を来していないとの事である。

質問 田中 良憲(岡大産婦)

第 1 例は恥毛があり陰核も肥大しているがこれを睾丸女性化と言つてよいのか。

答 伊藤 銈一(名大産婦)

第 1 の症例は testicular feminization の移行型と考えております。

質問 岩動孝一郎(東大泌尿)

1) 睾丸女性化症候群の atypical form について、簡単にきめられない種々の問題があると思う。とくに女性乳房、男性内性器、正常男性型 karyotype、家族発生等の傾向をしめした上で、外陰部に軽度の visalization を示すものを指すものと思う。

2) 睾丸の incubation 実験で DHA を基質とし Estrogen ができたといわれたが、どのような同定方法を行われたか？

答 伊藤 銈一(名大産婦)

シンチスキャンナーによるエストロジェンの同定に対する詳しい方法はよく存じません。申し訳ありません。

質問 熊本 悦明(札幌大泌尿)

第 1 例の様な外陰部が Ambiguous type の case は、Testicular feminization Syndrome にすることは、問題があるように思います。mamma development があることだけで Testicular feminization Syndrome に入れることは出来ないと考えます。

### 34. 真性半陰陽患者の妊娠、分娩例

万羽 進, 安達武士, 成田 収  
中西 勉, 石塚直隆(名大産婦)

真性半陰陽患者の妊娠、分娩は極めて稀なものである、我々は当時 25 歳で、46, XX の染色体構成を有し、試験開腹により、左側性腺は Ovotestis、右側は ovary を示した症例を、第 8 回本学会総会において発表した。

本患者は、昭和 42 年、31 歳にて健康男子と結婚し、昭和 44 年 8 月 29 日を終経とし妊娠した。妊娠経過に異常なく、昭和 45 年 6 月 4 日、高年初産、軟産道狭小の為、帝王切開術を行ない 2720 g の男児を娩出した。男児は一般状態に異常なく、外表奇型も認めない。児の染色体構成は 46, XY であった。母児は産褥 13 日目に健全にて退院した。

かかる症例は、極めて稀なものと考えられるので報告した。

### 35. 姉妹に発生した副腎性器症候群

高田元敬, 田中啓幹, 新島端夫  
(岡大泌尿)

副腎性器症候群の報告例は、本邦でも相当数みられるが、家族性発現として同胞にみられた症例の報告は、現在迄わずかにみられるにすぎない。

我々は、13 歳と 7 歳の姉妹にみられた副腎性器症候群に対し、尿中ホルモン定量、性染色体検査、試験開腹等を行い、両例共、いわゆる 21-hydroxylase 軽度障害による、単純型の先天性副腎過形成による副腎性器症候群と診断し、外陰部成形手術を行なうと同時に、Cortisone 療法を行ない、徐々に男性化現象の停止をみた症例を経験したので報告した。

### 36. 無月経症に対する Estrogen-Gestagen cyclic steroid 療法の効果

丸山孝夫, 伊藤銈一, 風戸貞之  
成田 収, 石塚直隆(名大産婦)

Estrogen, Progesterone による排卵誘発ならびに無月経症の治療は、Kaufman 療法に代表される如く古くから広く行なわれて来た。しかし新しい化学排卵物質 clomiphen 剤や、人下垂体性 gonadotropin, H.M.G 剤の出現した今日、単に排卵誘発率のみを論じた場合、本療法の価値は低下したように思われる。我々は、mestranol, chlormadinone を用い、この両剤を出来るだけ正常月経

周期の hormone pattern に近似した状態で、投与するよう Evans 等の方法を一部改変し、44 例の各種排卵障害患者に投与し 42 例に消褪出血を見た。次周期の排卵および出血は、各々 44 例中 8 例および 10 例にみられ稀発月経の 2 例に妊娠の成立をみた。また、本療法中における尿中 LH を radio immunoassay で連続測定し、間脳一下垂体系に対する影響について検討を試みた。

質問 松本 清一(群大産婦)

1. 投与第 1 周期と第 2 周期以後とで LH の態度に差がありますか。

2. 投与中止後に LH の Rebound が起こることということを言われましたが、これは投与前周期に比べて LH の peak が高くなったという意味でしょうか。

答 丸山 孝夫(名大産婦)

Mestranol 投与開始時期に LH の放出は、多くの症例に認めるが、全例ではなかつた。長期投与により LH 放出は次第に抑制され、第 3 周期では全く抑制された症例を認めた。re-bound 現象では、投与前、投与中の LH 放出よりも、sharp な放出を認めました。

追加 西川 潔(阪医大産婦)

私共も性 Steroid Hormon の排卵誘発、妊娠成立への影響を検討し、1 昨年の近畿産婦人科学会総会シンポジウムにおいて発表していますが、その際 Mestranol, Chlormadinone acetate を用いて Sequential method, Combination method の両方について検討した結果、やはり Sequential method の方が好成績を得、投与次周期に 40—50 % に排卵誘発、30 % に妊娠の成立をみています。また 3 周期連続投与より 1 周期投与後に Estrogen, gonadotropin を測定してみても rebound が良好にみられています。

更にこの投与を PMS-HCG Clomid, HMG-HCG 療法の前処置として施行すると排卵誘発、妊娠に好成績を得ています。即ち rebound の時期にこれら薬剤を投与する事により好結果を得、更にこのような Sequential method を行なう事により子宮内膜の改善がみられる事が着床、妊娠成立に良影響を与えたものと考えています。

### 37. 黄体機能不全症に対するルトラール、プレマリンの効果について

本森良治, 上村 修, 浜崎 睦  
一丸幹夫, 綿谷博志  
(高知県立中央産婦)

第 13 回本会にて、不妊症の原因として卵巣因子が 49.2 % もあり内 18.9 % は黄体機能不全が占めることおよび診断には子宮内膜の組織診が必要なることを報告し

た。今回は原発、続発不妊症中黄体機能不全症に対して、1) デュファストン療法、2) HCG 療法、3) ルトラール、プレマリン療法、4) デュファストン、プレマリン療法を試みた。97 例 172 周期につき妊娠成功率で検討した。妊娠成功率は 1) 群では 0 % 次周期妊娠率 22.2 %, 2) 群では HCG のみでは 0 %, HCG と 3) を併用した群に 28.5 % の妊娠率をみた、3) 群中プレマリン 2.5 mg, ルトラール 4 mg/day 使用群では 21.8 %, プ 3.75 mg, ル 6 mg/day 使用群では 0 % であり 4) 群では 4.7 % であつた。不妊原因として黄体機能不全のみが原因の場合の妊娠率は 22.2 % であり、原因として他の因子が加わる場合は 9.6 % であつた。BBT 上高温持続日数は 1) 群で 12.0 日、2) 群 11.0 日、3) 群でル 4 mg/day では 15.9 日、4) ル 6 mg/day では 17.4 日、4) 群 10.8 日であつた。BBT 高温期が 17 日を過ぎても月経発来しない症例についてはプレマリン 3.75 mg/day, デュファストン 15 mg/day を投与し内服中 BBT が低温化するかどうかにより妊娠早期の診断を行った。副作用としては過多月経がみられ特に プ 3.75 mg ル 6 mg 投与群に多くみられた。

質問 杉本 修(京大産婦)

私は黄体期不全内膜の診断には biopsy を最も重視せねばならぬと考えるが、BBT と biopsy 所見との相関は如何ですか。

答 本森 良治(高知県立中央産婦)

BBT パターンと子宮内膜の組織所見との相関は第 13 回本会に於いて報告したが、組織診とよく相関するパターンは BBT 高温期の短い III 型であります。

### 38. 子宮内膜症の不妊因子としての意義

高田道夫, 落合 真(順大産婦)

Pelvic Endometriosis の手術時発見頻度は全子宮内膜症の 16 % 前後であるが、発症年齢は 20—30 歳代に多く、原発性不妊頻度は約 50 % と Adenomyosis の 8.6 % に比較してはるかに高い。しかし詳細に検索すると Pelvic Endometriosis が不妊の原因と云うよりも、他の不妊既応により本症が誘発されたと考えられる症例もある。いずれにしても症状が顕著となり来院する段階においては既に卵巣、卵管、子宮の所見から妊娠を望みえない状態に至っているものが約半数を占めており、本症の早期診断が急務であるが chocolate cyst 1 つをとりあげても内視鏡所見、開腹時肉眼所見による内膜症の正診率は 60 % 程度であり、この時点に至る以前の早期診断は更に至難である。

Clinically suspected Endometriosis に対する偽妊娠

療法の効果も不妊症の治療と云う面からみればいまだしの感が強いが、保存手術後の偽妊娠療法には期待がもてるようである。

質問 山口 龍二(東北大産婦)

Pelvic endometriosis の発生と外科侵襲あるいは結核とどのような因果関係があると考えるか。

答 高田 道夫(順大産婦)

既応に開腹手術、附属器炎、結核をもつものに臨床的に子宮内膜症が多いと云うことについては既に各研究者により報告されている。

われわれも開腹手術の既応をもつものに再開腹術を行った例、反復帝王切開例において子宮内膜症特に Pelvic Endometriosis を認めており、また病理組織学的にも子宮内膜症と結核の変化が同時に認められる例に遭遇している。

従つてこのような既応との関係を検索したわけで今回は子宮内膜症、特に Pelvic Endometriosis の発症原因を真に追及することを目的したわけではない現在でも種々の学説のあることは御承知の通りである。

質問 杉本 修(京大産婦)

Pelvic Endometriosis の不妊の原因としての重要性は、先ず腹膜癒着による factor が多いと考える。癒着についてあまり強調されなかつたが、その点如何ですか。

答 高田 道夫(順大産婦)

骨盤内子宮内膜症において卵管そのものに病変を認めることは比較的少ない。子宮内膜症による卵管性不妊の多くのものは周囲組織の癒着に伴う卵管特に卵管采部の位置異常、固有運動の障害が原因となっているようである。TV、レントゲンによる HSG の際の腹壁からの圧迫に伴う卵管の位置移動状況からも癒着と云うことが考えられる。

### 39. 内分泌性不妊婦人の尿中ステロイド分析 —特に 17 KS, 副腎皮質ステロイドの Gas chromatography による同時分析を中心として

高橋克幸, 平野陸男(東北大産婦)

昭和 44 年 1 月より当科ホルモン不妊クリニックを訪れた内分泌性不妊婦人のうち、多毛を訴え、かつ無月経か無排卵のある不妊婦人 12 人について、尿中 estrogen, pregnanediol, 17-KS, 17-OHCS, testosterone を測定したが、更に昇温 Gas chromatography を用いて 17-KS, 副腎皮質ステロイドの同時分析を行なつた。

この分析法は Horning の提唱した Methylene Unit Value を用いて同定を行なうもので、Androsterone, DH A, Pregnanediol, Pregnanetriol, THA, THE, Cortal,

cortalone など 10 数種の分析の可能なことがわかつた。

多毛を伴う不妊婦人には尿中 testosterone の高値を示す例が比較的多いが、尿中 17-KS 値とは必ずしも平行せず、また estrogen, 17-KS, testosterone, pregnanediol の排泄値には一定の相関関係を見出し得なかつた。

多毛は訴えがあつても診察により多毛症と診断されるとは限らず、かかる例が 12 例中 5 例に認められた。多毛を伴つた不妊婦人で estrogen, pregnanediol が低値で 17-KS, OHCS, testosterone は正常であるが、pregnanetriol 値が高い例が 12 例中 2 例認められた。不妊症で多毛を伴う婦人の estrogen 値は一般に低い傾向にあり、また 17 KS, testosterone, pregnanetriol のうち、いずれかの値が高値を示しているのが多く、また、たとえこれらが正常値の範囲にあつても全般的に上限の値を示していた。pregnanetriol と 17-KS とは平行せず、testosterone も同様であつた。

### 40. 不妊症患者における精神身体医学的検討および採点法による PSD の新しい診断基準の設定

植村次雄, 鈴木直行, 市川 宝  
(横浜市大産婦)

不妊患者に対処するに当つて、精神身体医学の立場からの観察が重要であることはゆうまでもない。我々は当科外来に通院する不妊患者に対して、精神身体医学的考察を、Y-G 性格検査、CMI 検査、生活環境調査、自律神経機能検査を用いて試み、更に、その内でも心理面からの加療を要する患者を見出し得る診断基準を設定したいと考えた。

Y-G 性格検査は内分泌異常群 41 名、非内分泌異常群 47 名計 88 名に対して行なつた。不妊群全体の性格傾向は D 型が 39.8%, C 型 25.1%, A 型 15.9%, E 型 10.3%, B 型 9.1% の順であり、情緒不安定とみられる B 型、E 型は合計 19.4% であつた。これを不妊群の内訳でみると、内分泌異常群では非内分泌異常群に比べて、B 型、C 型、E 型が多く、逆に非内分泌異常群では内分泌異常群に比べて平均型である A 型、安定積極型をされる D 型が多い。B, E 型の合計では内分泌異常群は 29.3% であるのに対して、非内分泌異常群で 9.9% と少なかつた。

CMI 検査は不妊患者 80 名、対照者 45 名について検査した。その結果は対照群と不妊群の比較では準神経症とされている III 領域、神経症とされている IV 領域の合計は不妊群で 21.3% 対照群で 8.9% で不妊群に III, IV

領域は約 2.5 倍多かつた。不妊症群の内訳でみると、Ⅲ、Ⅳ領域は内分泌異常群で 21.2%，非内分泌異常群で 22.9% であつた。不妊群は対照群より、CIJ 区分および M-R 区分で愁訴数が多く、内分泌異常群と非内分泌異常群では M-R 区分でのみ差が見られた。

自律神経検査として、Kestner 皮フ毛細管反応、Aschner 眼球圧迫試験、体位変換試験、寒冷昇圧試験の 4 種の検査を不妊患者 33 名、対照 13 名についておこなつた。その結果は対照群と不妊群では著明な差は認められないが、内分泌異常群と非内分泌異常群と比較すると、いずれの検査においても、内分泌異常群が自律神経不安定の傾向を示していた。

生活環境調査では内分泌異常群の方が、非内分泌異常群に比して、嫁姑関係の不満、職場での人間関係のわずらわしさ、独りでの悩みごとを有しており、不妊患者全体の 84.5% に何らかの問題点があり、内分泌異常群の 92.1%，非内分泌異常群の 76.9% に悩まないし、不満を見出した。

以上、4 項目の検査でみると、不妊群は対照群に比して、情緒不安定で神経症の傾向が認められ、特に内分泌異常群でその傾向は強かつた。今回はまだ PSD のスクリーニング設定までに至らなかつたが、今後、CMI の項目、自律神経検査法、対照母体の選択等更に検討して、PSD の診断のスクリーニングテスト設定に努めたい。

質問 磯島 晋三(徳大産婦)

新しい診断基準によつて診断された精神身体的原因による不妊患者の治療法として、medication が必要なものと、counselling のみで治療するものとの関係はわかっていますか。

答 市川 宝(横市大産婦)

① 内分泌異常群には、第 I 度無月経、第 II 度無月経、無排卵周期症、黄体機能不全症等を BBT, Hormon assay, 内膜検査により判定して一群とした。

② 治療に関しては積極的な検討はしておらず、心理面からの積極的な加療を要するか否かの診断面での基準について検討したので報告した。

#### 41. ヒト FSH の Radioimmunoassay

関 光倫, 関 克義, 吉原暉文  
前田英康(千大産婦)

今まで人 FSH の radioimmunoassay (RIA) は、iodination 用の purified FSH および抗血清が入手困難のため、本邦では殆んど行なわれていない。

最近 Calbiochem より biopotency 約 3500 IU/mg で

LH の混在は 100 IU/mg の FSH および anti FSH を入手し、人 FSH の RIA を試みたのでここに報告する。

purified pituitary FSH に  $^{125}\text{I}$  を標識し、specific activity 約  $70 \mu\text{c}/\mu\text{g}$  の  $^{125}\text{I}$ -FSH を得た。これは 100 倍稀釈の anti FSH と 70% 以上結合した。Free と Bound の  $^{125}\text{I}$ -FSH の分離は、pre-preapitation を応用した 2 抗体法で行なつた。実際の測定の際使用した anti FSH の濃度は 500 倍稀釈であるが、これは HCG と crossreact した。HCG を各 tube に 0.1 IU ずつ加えて、HCG の cross-reaction はある範囲内で消去できたが purified pituitary LH である LER 960 はなおわずかながら cross-react した。standard には LER 907 および 2nd IRP-HMG を使用した。各種婦人血清の dose-response curve は LER 907 のそれと平行したが、Sheehan's syndrome 患者の血清はわずかな inhibition を示すのみであつた。Fraction A の dose-response curve は 2nd IRP-HMG のそれと平行した。LER 907 と 2nd IRP-HMG の dose-response curve は平行したが、両者の immunoreactivity は相異すると云われるから、尿測定の際は 2nd IRP-HMG、血清の場合は LER 907 を standard として使用すべきである。以上の結果より人 FSH の RIA は、LH または HCG が非常に高濃度に存在する場合を除き可能と考えられる。

質問 香山 浩二(徳大産婦)

我々も pituitary FSH の入手が出来ないので、urinary FSH を用いて FSH-RIA を試みておりますが、1970、Dr Donini の発表によりますと、urinary FSH の RIA 系を用いては serum 中の FSH は測定不可能という発表がありました。先生のところで、pituitary FSH と urinary FSH の抗原相関を検討されていたら、御教授願いたい。

答 関 克義(千大産婦)

この Radioimmunoassay system は labeled FSH として pituitary preparation また anti-serum として antipituitary FSH serum を使用した。unlabeled FSH として加えた LER 907 と 2nd IRP. HMG の dose-response curve は平行した。

質問 磯島 晋三(徳大産婦)

今迄抗 FSH 血清より抗 LH 部分を除くために HCG を用いていたのは、gel diffusion の spur 発現の様相から、HCG は、LH と部分交叉する抗原基と HCG 独自の抗原基を持っているが、LH は、独自の抗原性を持たないと考えられたために吸収に HCG が用いられていましたが、いろいろのデータを見てみますと、弱いながら LH 独自の抗原性があるようで、この点 FSH の

radio immunoassay には留意せねばならない点になって来たと思います。

追加 関 光 倫 (千大産婦)

唯今の講演でも申し上げました通り、この System に HCG を加えある程度 HCG に対する抗体を除外した後でも purified LH と考えられている LER 960 に purified HCG 以上に反応する様でこの点先生の唯今の Comment と一致すると思われま。

#### 42. Continuous method による小用量の norethindrone 剤の経口避妊について

東山秀聲, 木津収二, 北嶋正智  
重永幸洋, 坂本弘宣  
(京府医大産婦)

norethindrone 0.5 mg の小量単味剤による経口避妊への応用成績について報告する。投与対象は避妊希望の経産婦 75 例であり、投与方法は初回は原則として月経周期第 5 日から投薬を開始し、それ以後は性器出血に関係なく毎日 1 錠あて投与する continuous method によった。投与延週数は 2,122 週, 530.5 cycles, 最長投与週数 80 週, 20 cycles である。本剤投与中に 1 例の妊娠の成立が認められ、したがって妊娠率は 2.2/100 women year となる。投薬中の周期日数は combination pill や sequential pill と比較して、その規則性が失われ、ほとんど一定の周期を示さない。出血持続日数は投与前とくらべてほとんど変化せず、peak は 5 日、その 69.4% が 3~7 日である。経血量も投薬前と変らない症例が 43.8% であり、最も多い。しかし無月経が 8.0% に認められた。BBT 曲線は不定型を示すものが最も多く、52.1% である。一方、排卵が推定される 2 相型が 10.1% に認められた。投与中の副作用は、ほかの経口避妊剤とは異なり、胃腸障害は非常に少ない。また他の自覚的な副作用も頻度はきわめて低い。投薬中の臨床諸検査は定期的に行なつたが、どれも正常値内の変動であり、現在のところ異常を示した症例は認められない。

以上のように、本剤の避妊効果はすぐれており、副作用も少ないが、月経周期の乱れを示す傾向が強い薬剤である。

質問 橋口 精範(東医歯大産婦)  
投与中の頸管粘液への影響についての成績は如何でしたか。

答 北嶋 正智(京府医大産婦)  
Cervical mucus は、大体 0.1 mg 以下で Hühner test で sperm の mobility の低下がみられる。

質問 橋口 精範(東医歯大産婦)

私共のところでも同じような成績をみえています。

質問 元島 正信(熊大産婦)

① 薬剤使用後月経の不定化、無月経が起こっていますが、使用前の月経の状態について

② 上記の状態を来した場合の治療について

③ このような状態はどれ位使用した時起こり易いか以上御教示下さい。

答 北嶋 正智(京府医大産婦)

BBT line の乱れは 2~3 周期目ぐらゐから乱れが見られる。その therapy 投与中止により自然治癒が見られる。

#### 43. 子宮内装具 (IUD) の家兎子宮内膜多糖体に及ぼす影響—特に卵巣ホルモンの関係について—

安部 徹良(東北大産婦)  
遠藤正彦, 吉沢善作(東北大第 2 医化学)

子宮内避妊装具 (IUD) による避妊法はすぐれた避妊効果と高い安全性のために広く使用されている。しかし、その作用機序に関しては、着床阻止説が一般に認められてはいるが、その詳細は未だ明らかでない。

実験材料として、成熟雌性家兎を去勢し、一方の子宮角腔に外科用絹糸を IUD として挿入し、1 カ月後、estrogen のみ、あるいは estrogen に続いて progesterone を投与したものの子宮内膜を使用した。多糖体は子宮からかきとつた内膜の 80% エタノール不溶画分について、pronase 消化後、その TCA 可溶画分より、80% エタノールによる沈澱を行ない粗多糖体を得た。更に、これを Dowex 1×2 イオン交換クロマトグラフィーで画分し、各画分のヘキソサミンまたはヘキソースを測定した。一方、組織学的検索も行なつた。

結果を要約すると、絹糸子宮では、1) estrogen および progesterone により子宮内膜の重量増加が抑制された。2) 組織学的には上皮の圧迫萎縮と再生、間質の肉芽組織の形成がみられた。3) Dowex 1 クロマトグラフィーで 0.75 M NaCl で溶出される多糖体画分が最も増加した。4) 組織切片の PAS 染色では子宮内膜上皮に PAS 陽性物質の増加が認められた。

以上の成績から、絹糸子宮角の子宮内膜では卵巣ホルモンに対する感受性の低下と、粘膜保護作用を有すると考えられている硫酸化糖蛋白の増加が推測された。絹糸子宮角における、この 2 つの変化はともに受精卵着床に対して阻止的に働くものと考えられる。

質問 田中 良憲(岡大産婦)

絹糸は有機物であり、現今使用されている IUD は生体反応の少ない材質が使われている。その点如何です

か。

答 安部 徹良(東北大産婦)

家兎子宮内に挿入した IUD が絹糸という有機物であり、臨床的に用いられている IUD が無機物であるから、臨床的な IUD の場合と異なるのではないかという質問であるが、子宮内膜の組織学的変化に関する限り、両者には同じような肉芽組織の形成がみられるので材質の相異は本質的な問題ではないと思う。しかし、臨床的な IUD に関しては今後の研究にまちたい。

#### 44. 当院における IUD の臨床成績

村山 茂, 根本 謙(東電, 産婦)

昭和 35 年より昭和 44 年に至る 過去 10 年間の IUD の臨床成績につき述べる。373 例の症例に 833 回挿入した。(862 婦人年) 中 4 回以上の挿入回数の者は 65 例ある。初回挿入時の年齢は 25—29 歳の者が最も多く (145 例), 30—34 歳の者 (121 例) がこれにつぐ。尚 40 歳以上が 14 例あった。初回挿入時の経産回数は、1 回 116 例, 2 回は 170 例で最も多く、3 回 63 例と減少する。各年度の IUD 患者実数は 100 名前後であつたが最近やつとこれをこえた。但し外来総数に対する比率は 5—6 % で各年殆んど一定であつた。これを更に新挿入、交換、そのまま (主訴あり、或はなし) 除去、失敗等の項目に細分して年度別に追跡した。児希望 47 例の中不明 2 例を除き他は全例妊娠した。中 33 例は正常分娩を遂げた。流産 9 例を認むるも詳細を検討すると IUD によるためとは思われない症例が多いが尚検討を要する。非生理的除去 81 例を医学的理由と個人的理由とに分けて検討した。尚失敗例として挿入中妊娠 15 例, 脱落后妊娠 9 例, 脱落のみが 9 例認められた。妊娠率は 833 回に対し 2.9 % となる。尚長期挿入例は (61 回以上のもの) 49 例に認めた。IUD はある比率に於て適合しない者があるが、適合せる症例に於ては長期にこれを使用する者が多い。

質問 田中 良憲(岡大産婦)

IUD は連続してどの位の期間装着してよいものか。

答 村山 茂(東電産婦)

① 5 年以上挿入例 49 例の検討についても特に異常が認められず、10 年に近い挿入例も多く認められた点より可成り長期間挿入しても差支えないものと思われる。只 15 年 20 年の長期挿入例についての自験例は殆んどありません。

② 前述の事は毎年 IUD の交換を行なつた場合の事です。(挿入は 1 回平均約 13 月であつた) 1 回の挿入はどの程度可能ということは自験例は上述の如くであるが、頻回の交換は返つて障害があると言われる反面、2 年以

上の挿入は次回の妊娠成立に影響があるとの報告もあるので最近では 2 年前後で交換を行なつています。

#### 45. 新しい IUD と新しい使用法

桜林 元夫(横須賀市)

IUD による炎症感染 (実体は材料による生体反応) IUD の子宮内適合 (IUD に対する、子宮の反射運動), IUD 附着部内膜の發育障害 (妊卵の着床障害), 上部子宮腔に IUD が附着した際に、子宮に異物排出作用が起きる (従つて、IUD の子宮内下降と妊卵の排出作用が起きる) 等が研究されている。

組織に附着性の殆んどない医用シリコーン製リング (Phycon X ring) でも 100 % の脱落を見ないで 80 % は子宮内に附着する、その反面、附着埋没性の強い金属リング等が 4—5 % も脱落下降した、と云うことは IUD に対する子宮の態度の不思議である。その附着と脱落の分れ目になるポイントは何であらうか。

IUD による障害とは、実は材料に対する子宮の生体反応である、すなわち材料の変質によつて起きる生体反応 (炎症と癒着) である。若し、人工血管や心臓の人工弁が癒着埋没したり器具破損したら困るではないか、学会もその使用を許すまい。しかるに IUD 使用に於て、従来はこれらの重症障害が 0.3—0.6 % (うち開腹 0.05—0.1 %) もあつたし、また手技の過誤も認められている (矢内原, 桜林 1969)。

これらを改善するために、X 線撮影可能な医用シリコーン製リング (C 型) を作り、ダクロン糸を巻き一端を抜去糸として垂らした。その装置成功率は 90 % (脱落 50 例中 5 例, 10 %), これを Phyco C と名付けたが、これは生体反応が少いため、人工中絶時装置も可能である (18 例中 2 例の脱落)。Phyco C は子宮内で下降すれば、大部分は子宮外に脱出するので、装置中の妊娠は見られなかつた。これらの材料は組織内劣化が殆んどないので (劣化率 98—100 %), 癒着埋没の心配はない。

併し脱落が多いから、ポリエチレン (耐久性がない) とシリコーン (附着性がない) との中間型の材料研究を、化学者と協力して進めなければならない。

質問 田中 良憲(岡大産婦)

IUD はどの位の期間挿入可能か。

答 桜林 元夫(横須賀市)

ポリエチレンは、2—3 年の装置でもそれ程変質しません、ナイロン糸 (太田リング) は 1 年で癒着破損する例がありました。医用シリコーンは 5—30 年は変質しないと云います。臨床的には、ポリエチレンリング 8 年装置後に除去可能なものもありました。

## 46. 人卵管機能に関する組織学的考察 (第 II 報)

砂川清治, 渡辺 明, 石橋仁子  
河合信秀(三井記念, 産婦)

我々は先に人卵管機能の形態学的検索を行ないその一考察を発表したが, 卵管機能のなかで最も重要なものは卵移送機能である. 従来卵管機能に関しては卵管の疎通性についてののみ重要視の傾向にあるが, 卵管の単なる疎通性の可, 否のみでは卵管機能そのものの解明にはならない. そこで卵管機能を組織学的に考察しようと試みた. 卵管はその構造上狭部と膨大部とに分かれ特に膨大部は組織学的に著しい特徴を有しており, Enge と Weite とに識別する事が出来る. この卵管膨大部における Enge 部の解剖学的構造および血管群の卵管皺襞内進入態度から特に Enge 部に注目し卵管間膜血管の機能的分類を進めている. 我々は各種疾患々者の摘出卵管 100 例について各種組織化学的染色を施して主として形態学的, 組織化学的にその機能を推定せんと試みているが, 特に卵管の Segmentation を重視し, その Mechanism として膨大部では Enge 部の皺襞間質部淋巴管の拡張および狭小による卵管腔の縮小および拡大がその根幹をなしていると思われる所見はすでに発表した. 一方卵管上皮細胞群のなかで原形質の明るくぬけている. 核の円く濃染する所謂 Hellen zellen (indifferent cell) がみられるが, Enge 部における淋巴路の変動と Hellen zellen の出現率が増殖期, 排卵期に最も大きく変動する事から, 卵管機能としての Enge 部の動きを重視し, 更に検索を進めている.

## 47. Hysteroscope で見た卵管口の種々相

杉 本 修(京大産婦)

卵管造影像で間質部に絞約像を認めることはしばしばあり, この部分の括約筋様作用についての報告も多いが, 組織学的にはヒトでは括約筋の存在は一応否定されている. しかしながら間質部は峽部とともに卵管のなかで一番狭い部分であり, 通気波動曲線の成因に最も大きな影響を与えていることは全ての報告者の一致した意見である. hysteroscopy では月経直後から増殖期中期にかけ様々な形態を示す卵管口を観察できる. hysteroscope は proximal light projection system による water type のものである.

① 左右卵管口の形態上の差は殆んどなく, slit 状, 溝状, 噴火口状, 円筒状などを示しているが, これらの形状と通気曲線波形状との間にははつきりした相関を見出すことができない. ただ機能性閉鎖を示した 28 例中 18

例は slit ないしは細い溝状を呈していた.

② 卵管には尿管口に似た開閉運動を行なっていることが判明した. この運動は円筒状を呈するものによく見られるが, その後の観察で, どの形態の卵管口にも認められるものである. 開き始めて閉じ終るまでは 7~10 sec., 間歇は 10~20 sec. であり, 増殖期の方が, やや間歇が短かい. 開閉の波動の伝り方はまだ詳かではないが, 絞約輪を認める例において, その部分に二重の皺襞ができ, それが外方に広がって卵管口が恰も子宮腔内へ引き寄せられるような所見を観察できた.

機能性閉鎖例に鎮痙剤 padrin を静注すると開閉運動を開始したものが 2 例あった.

追加 毛利 隆彰(神奈川県)

杉本先生の卵管口の種々相についての御発表について全く同感であります, 卵管口確認の確立によって将来次の事が予想されます. 卵管口内への電導線の挿入により電気凝固による不妊企図が今後一層旺んとなる, 卵管カテーテリスムスおよび卵管通気等による疎通法が従来の子宮卵管造影法とは別な一新法として登場すると思う. 尚杉本先生の発表を確立する意味において卵管との撮影像盂状, 陥凹形突出型その他ポリープを伴うもの, 早妊時の卵管口の非妊時より大きく見易い事を追加.

質問 元島 正信(熊大産婦)

卵管口の開口運動は月経周期のどの時期に亢進し, どの時期に低下するのか御教示下さい.

答 杉 本 修(京大産婦)

現在の hysteroscope は月経直後より増殖期中期にかけ, 4 例につき 1 例位の割合で観察することができる. 分泌期における開閉運動についても 1 例供覧したが, 開閉時間, 間歇時間などの増殖期との比較についてはまだ検討が充分でない.

## 48. テレビ透視下における子宮卵管造影と卵管通過性の診断基準について

山本 浩, 岩田嘉行, 武井宏澄  
浅岡 健, 前田宣紘, 坂倉啓一  
(川崎市立, 産婦)

子宮卵管造影においては, 通過障害の診断は難しく, 読影者の主観に頼る面が少なくない. われわれは, 通過障害の疑われる 39 症例に対し X 線テレビ透視下に造影を行ない, 次の 5 点を観察してみた. ①卵管像の現れること ②造影剤が腹腔に流出すること ③造影された卵管の部分腹壁より圧迫した場合, 移動性のあること ④圧迫の後に卵管の像が断絶・消失すること ⑤翌日の残像撮影で卵管部分に一致した残像のないこと.

対象例の卵管 78 における, 上の条件の充足率をみると, ①卵管像では 60/78, ②流出像は 50/78, ③移動性は 28/78, ④圧迫後の像変化は 26/78, ⑤翌日の残像なし 39/78 であった。

通過性ある卵管 50 のうち, 翌日まで残像のみられるもの(通常 の造影法でも通過障害とされる)は 11 で, これらは, 移動性 (10/11), 圧迫後の像変化 (11/11) とも殆んど欠如していた。

また, 残像のみられない 39 についてみると, 移動性なし 12/39, 圧迫後変化なし 13/39 であった。即ち, 「移動性なし」および「圧迫後変化なし」の両者は, 「残像あり」の殆んどを包括し, かつ, 更に広い範囲に存在しており, 通過障害を見出す一因子に加え得るものと思われる。

これらの基準を組合せると, 従来とかくあいまいだった通過障害の概念を明確にすることが出来, より客観的に, かつ容易に通過性の診断を行ない得るので, これらを透視下における診断基準とすることを提案する。

追加 質問 西川 潔(阪医大産婦)

われわれの教室でも 4 年程前よりテレビ透視下での Hysterosalpingographie を行なっています。その際術者の被曝線量を少なくするため造影剤の自動注入を行ない同時にその際の注入圧曲線を描写させています。すなわち圧曲線を描写解析しつつ適宜透視を行う事により患者の被曝線量をも出来るだけ少なくなる様にしています。

先生の所では透視を行なうと共にビデオに集録されている様ですが余り長時間透視を行なう事は曝射線量と云う点で少し問題があると思いますがその点如何お考えですか。

答 岩田 嘉行(川崎市立産婦)

患者の被曝は, 皮フ線量で 1 分間に平均 1.8R で, 被曝時間は 2 ~ 3 分である。

われわれは全例にこれを行なっているのではなく, 通過障害の疑われる約 1/5 の症例に行なっており, 現段階ではこの程度の被曝はやむを得ないと思う。

装置を 1 部改造すれば, 主 X 線量を現在の 1/50 ないし 1/100 に減少させるとの私信も得ているので, 今後に期待したい。

質問 藤森 速水(阪市大産婦)

被曝線量から考えて TV 使用は心配になると思います。

私共の考案した適水量に水溶性造影剤を用いて X 線造影を行ないますと, 卵管の形態と卵管の機能とを同時に診断できて, 実地医家には便利と思つています。

答 岩田 嘉行(川崎市立産婦)

先生の器械はよく存じあげており, 注入時の圧力を測

定することも大変意義のあることと思う。

造影に際しては, これは好みの問題になるが, 私は油性造影剤の方が残像の点で通過障害の診断には好ましいように思う。今回は, 卵管の移動性と圧迫後の卵管像の変化とが, 通過性診断の上で意味を持つという点を強調したい。

#### 49. Radiotubation の再検討(第 1 報) (R.I. を用いた卵管疎通検査法の新しい手技)

山田文夫, 米川和作, 荻田幸雄

杉本修一(阪市大産婦)

小野寿雄, 森村正孝, 堀井新次郎

秋田 稔(大阪通信, 放射)

Radiotubation とは R.I. を Tracer として卵管の疎通性を判定する検査法で 1956 年藤森により考案命名された。藤森の原法は子宮卵管内へ R.I. を注入し, これが尿中に排泄される状態より卵管の疎通性を判定したが, その後静脈血中の R.I. の経時的な消長より疎通性を診断する方法に改められ, 卵管の性状をより正確に知り得るようになった。最近我々は, 子宮卵管造影法に際して仰臥位とした被検者の腰部に下方より左右一対のシンチレーションディテクターを当て, これをレートメーターを通じて記録計に接続し,  $^{131}\text{I}$ -馬尿酸ソーダを体重 1 kg 当り 0.5  $\mu\text{Ci}$  混入した水溶性造影剤ウログラフィンを子宮腔部より注入して, 左右別に得られた CPS 曲線と子宮卵管造影像を対比し, 卵管疎通性の診断を下す方法を試みた。この結果得られた CPS 曲線はある程度卵管の機能的状況を現わし, 卵管の形態的性状を示す子宮卵管造影像とこれを対比して CPS 曲線の成因を追求することにより, 卵管の状態をより正確に且つ簡便に把握出来ることを知った。

質問 藤森 速水(阪市大産婦)

丁度 RI によるレノグラムの様な明瞭な差がない画像が書き出され素晴らしい方法だと思つています。私の知れる範囲では内外の学会では初めての優れた方法だと思つています。

#### 50. 教室における卵管形成術の実態について

高野 昇, 川島 裕, 満野博章

矢島清司(千大産婦)

昭和 41 年 1 月から昭和 45 年 6 月迄に行なつた不妊症患者の HSG 像 1000 例の分析から現時点において卵管形成術以外に全く妊娠の望みのないものが約 2 割 (20.1%) に認められたが教室においては妊娠の成功率の低い事を承知の上で患者の希望するもののみに行なつて来た。

この中予後最低半年以上追究し得た24例について検討を加え、尚血管縫合器使用例3例についても検討してみた。その内訳は卵管開口術21、癒着剝離術3、移植術2、端々吻合術6であったがこの中開口術、剝離術の各々1例に妊娠の成立をみた。症例をえらばず患者の希望によつて施行して来たことも妊娠成功率が低いと考えられるが成功率は8.3%で文献にみられる報告例中低い値を示していた。開腹時所見は、内診所見、HSG像より考えられた所見よりほとんどが予想以上に変化が強く癒着も強度のものが多く術前に出来る限りCuldoscope, Laparoscope等使用し、術前検討の必要性を感じた。症例中10例に卵管の一部を採取し得たがその病理像よりその予後を比較検討してみたが当然のことながら内膜の変化の強いもの、また間質の変化の強いもの程疎通性の予後も悪い傾向を示した。症例中2年も疎通性が維持されながら妊娠しない症例もあり、卵管内の異常による不妊因子についても考慮する必要がある様に考えられた。血管縫合器使用したものは3例で例数少なくその良否を問うことは出来ないが疎通性の維持には端々吻合に利用し効果的であった。

**追加** ト部 宏(京都, 日本パプテスト)

1966~1969年の間に卵管移植術を6例行ないその内4例に妊娠を見た。4例中2例はそれぞれ2回の妊娠分娩を得ている。移植卵管の長さもはもとの長さの約 $\frac{3}{4}$ ~ $\frac{3}{5}$ ほどになっている。卵管開口術施行の4例では妊娠例もなく約1年ほどで再癒着閉鎖することなどより、少数例で論じ得ないが卵管が少長短くなつても卵管采部の健全な卵管を移植出来たことがよかつたと思われる。またHSGで卵管閉鎖例の中にはかなり卵管采部の正常なものが見られることより、他の検査にて移植可能例を発見し症例を加えたいと思う。

## 51. 子宮性不妊に対する Hysteroscopy の診断的価値

杉本 修(京大産婦)

昨年の日産婦総会において子宮性不妊の診断に対し、子宮造影法(HG)と組織診の併用により子宮腔内の病態をある程度推測することは可能であるが、判定困難な症例が半数以上にのぼることを報告した。今回は更にこれらの症例に対してhysteroscopy(H)を行なうことによつて、病態の存在や程度をより正確に判定し、かつ予後追求にも有用であることを確認した。

造影像で子宮腔形態異常を示した188例のうちHでも異常を認めなかつたものが48例ある。HGで辺縁不規則像(63例)を示した27例は、部分的あるいは全体に

子宮内膜の萎縮を認めた。

欠損像を示した66例中17例はpolypを、21例は粘膜下筋腫を確認した。癒着像の29例の半数に癒着が認められ、変形像30例中18例は比較的大きな粘膜下筋腫であった。

組織診で内膜炎を認めた10例中6例に異常所見があった。内膜肥厚症5例中2例にpolypが発見された。

子宮腔内に既往手術をうけた症例のうち、人工妊娠中絶、自然流産または分娩後に掻爬術をうけた48例のなかで、萎縮(15例)、癒着(3例)、polyp(2例)、を示すものがあつた。帝切後不妊7例中2例に絹糸を認め、筋腫核出術(11例)とポリープ切除術後不妊(5例)の中にそれぞれ再発を認めたものが1例ずつあつた。

全274例中なんらかの異常所見を確認したものが178例(64.9%)あり、正常所見を示した96例も少なくとも巨視的な器質性変化は否定できると確信するものである。

polyp 粘膜下筋腫、外傷性癒着、異物(IUD、絹糸)などの症例を供覧する。

**質問**

亀井 邦倫(慈大産婦)

大へん綺麗な Hysteroscopy 像を見せていただきましたが、子宮腔内への絹糸露出の例についてお訊ねしたいと存じます。

第1に、絹糸露出部の周辺部は Hysteroscop 上での様な所見でありましたでしょうか。

第2に、それは子宮の頸部か、体部か、どの部位で御座いましたでしょうか。

第3に、治療面でどの様に処置なさいましたか、お教え願いたいと存じます。

お答に対し

では、そのあと、すぐ妊娠した症例についてはこの様な場合、子宮壁の縫合不全に起因する分娩時の子宮破裂などの事態も起こりかねないと考えますが分娩はどの様に経過致しましたでしょうか。

**答**

杉本 修(京大産婦)

帝切術後絹糸遺残例につきお答えする。子宮内膜は非特異性炎を示しており、子宮鏡では肉芽の増殖を見た。場所は子宮前壁中央で頸管よりやや上方正中切開であつたと思う。

絹糸は Pean 鉗子で除去した。6号絹糸で約5cm あつた。除去後2周期目に妊娠し、継続中である。

帝切後の癒着形成とその後の妊娠、分娩の方針については、目下子宮造影像との関連において子宮鏡で検索中である。

## 52. 子宮卵管造影時における脈管像出現の成因に関する臨床的検討

小島 秋, 浜田春次郎, 西川 潔  
大崎 洲, 森田 勝巳, 市川文雄  
(阪医大産婦)

女子不妊症検査としての子宮卵管造影法は外子宮口より造影剤も外力でもって注入するために、脈管内侵入等の種々なる合併症を生じる可能性がある。特に造影剤の脈管内侵入が問題となるが、われわれは昭和40年から昭和44年までの過去5年間における子宮卵管造影法を施行した不妊患者を対象に、脈管像出現についての観察を試みると共に、この発生原因、予防についての検討も加えた。今回われわれは昭和40年から昭和44年まで、わが教室での子宮卵管造影法施行例852例について検討すると脈管像出現頻度は54例6.2%となった。これをリンパ管内侵入9例、静脈内侵18例、子宮周囲組織侵入27例の3群に分けて検討した。

卵管疎通性と脈管像出現頻度の関係を見ると、疎通障害のあるものに脈管像出現頻度が高く、また子宮内膜異常(特に子宮内膜炎)を認めるものが多く、造影剤注入圧が151 mmHg から200 mmHg と高いものに多い、しかし注入圧100 mmHg 以下でも脈管像の出現を認めた。既往症、既往妊娠のあるもの、および子宮卵管造影法施行時期が月経終了後1日目から3日目のものに脈管像出現が多い。

故に脈管像出現予防には、これらのことを考慮して、造影剤注入は自動式で、同時に圧曲線描写およびテレビ透視下で子宮卵管造影法を施行することが良いと考える。

質問 山口 龍二(東北大産婦)

- 1) 静脈系侵入脈管像が出現するなら血管が開放しているはずだが、何故出血が起こらないか。
- 2) そのような場合の組織所見はどうか。

答 西川 潔(阪医大産婦)

剔出標本での Hysterosalpingographie にて脈管像の出現したもの特に子宮周囲、卵管卵巣部の静脈内侵入を認めたものについてその部の組織学的検索を詳細に行なっていますが別に血管の開口と云う様なものは認めていません。然しその部の内膜に炎症その他の変化を認めていますので、やはり内膜の病変のためその部の内膜組織の抵抗が減弱しているため更に高圧が加わると云う条件等のために内膜の組織間隙、毛細血管を通じて急速に静脈内に侵入したものであると思われまふ。更に今後剔出標本等による実験等を行なつて更に詳細に検討するつもりです。

## 53. 子宮角部凝固手術の改良点

石川 文夫(東京都)

直径1 mm. 金属露出部約18 mm の楕円形曲線を電極とし、その導子頭部の両側を絶縁体で約5.5 mm 幅に構成した導子で子宮腔長別に定めた凝固標準の時間と電流と温度で子宮角部を凝固した結果、導子頭部両側の突起した線を境界とする子宮角部領域に明らかな癒着が形成せられた。

実験初期に円錐形電極を、次いで円周形から楕円形電極を使用し、子宮角を次第に広く凝固するにつれて成績がよくない、ことに子宮角部を隔離するように凝固して初めて明らかな癒着ができた。すなわち、癒着を効果的に形成するために凝固すべき目標は伝統的に考えられた卵管開口部を含む狭く深い卵管間質部ではなく、開口部を含む子宮角領域の前壁と後壁であつた。従つて子宮角部凝固手術の主要な改良点はその凝固目標とすべき部位が変つたことであろうと思う。

## 54. 男子不妊症の研究 (1) 臨床統計的観察

薬師寺道則, 野田進士, 江藤耕作  
重松 俊(久留米大泌尿)

昭和40年1月1日より昭和45年6月30日まで5年6カ月間に当科外来を訪れた男子不妊患者について臨床統計的観察を行なつた。男子外来患者総数4746名、不妊症患者119名でその割合は2.51%で、1年間に平均23.4名外来を訪れている。結婚から来院までの期間は、3~4年が最も多く33.6%を占めている。外来受診時の年齢は最年少者24歳、最高年齢49歳で最も多いのは31歳で、32歳、30歳の順になつている。既歴について結核、流行性耳下腺炎、淋疾が多くみとめられた。精液量は約80%が2~3 ml で、精子数は無精子が71例、 $50 \times 10^6$  以上のものは9例にすぎなかつた。血清ビタミンE値は、健康人9.54、乏精子4.27、無精子2.31  $\gamma$ /ml で無精子症ではかなりの低値を示している。尿中ゴナドトロピンは松島の方法で測定したが健康人1379  $\gamma$ /day、無精子症3108  $\gamma$ /day であつた。尿中17-KS、17-OHCS 共に殆んど正常範囲内であつた。精囊腺X線像を石神等の分類で分けると、無精子症乏精子症共にII型が最も多く46.6%である。次いで無精子症はIV、III型が多いが、乏精子症ではIII、IV型はみられなかつた。尿中17-KS、17-OHCS との関係は、I、II型は15 mg/day、III型11.9 mg/day、IV型は11.2 mg/day を示し、17-OHCS はI~IV型まで約8.0 mg/day 前後を示しすべて正常であつた。

トルコ鞍の大きさを高木氏法で計測し、精液所見と比較する。be, ce, T, t は無精子では 16.8, 13.0, 11.7, 10.9 mm で、乏精子症では 16.9, 12.1, 11.6, 10.1 mm で有意差はみとめられなかった。

**質問** 白井 将文(東北大泌尿)  
妊娠率は検査しているか?

**答** 野田 進士(久留米大泌尿)  
加療後の予後調査を現在の所行なっていない。

### 55. 男子不妊症に対する経口男性ホルモン剤 Mestrolone の治療効果 第2報 特にその中枢抑制について

竹内睦男, 一条貞敏, 佐々木桂一  
白井将文(東北大泌尿)

男子不妊症患者の内乏精子症患者 40 例に経口男性ホルモン Mestrolone を 1 日 30 mg 統計 900~6000 mg を投与した結果、精子数に対して著効 35.0%, 有効 12.5%, 若干有効 12.5%, 無効 40.0% であった。運動率に対する効果は、著効 2.5%, 有効 7.5%, 若干有効 37.5%, 無効 52.5% で、運動精子数に対する効果は、著効 25.0%, 有効 12.5%, 若干有効 12.5%, 無効 50.0% であった。40 例中妊娠成立が見られた症例は 4 例で、内 2 例は運動精子数に対する効果が無効と判定された者であった。次に中枢抑制作用についてみると、7 例に中枢抑制効果と思われる所見が得られた。すなわち 5 例は本剤投与により無精子症となり、他の 2 例も極度の精子数の減少をきたし、無精子症あるいは高度の精子数の減少を示した。直後の尿中 Gonadotropin 排泄値は低下し、特に LH の減少が認められた。

**質問** 友吉 唯夫(京大泌尿)  
妊娠成立例のなかに精子数  $2 \times 10^6/\text{ml}$  のものがあつたがこれは自然妊娠か。

**質問** 斎藤 薫(三重大泌尿)  
大量投与の際の投与方法は、間隔をおいたのか、連日投与か。

**答** 竹内 睦男(東北大泌尿)

① 京大、友吉先生の問に対して

答、自然妊娠です。

② 江藤座長の問に対して

答、投与中のもはそれぞれの投与量時点に於いて、また中止した例は、中止直前および 2~5 カ月後に精液所見を確認しています。

③ 三重大の先生の問に対して

答、1 日 30 mg 連日投与しております。

### 56. 非内分泌物質投与による男性不妊の治療成績

斎藤 博, 寺杣一徳(神戸大泌尿)

男性不妊の原因の大部分は、睾丸における造精機障害である。治療としては、速効性の期待出来る内分泌物質と、遅効性の非内分泌物質がある。そこで非内分泌物質即ちアルギニン、グルミン、ATP、イノシーF、Vit E、パナボライドの 6 種の薬剤を乏精子症々例に投与した。その結果、精子数に対する有効率は、アルギニン 47.2%, グルミン 37.5%, ATP 42.1%, イノシーF 55.6%, Vit E 33.3%, パナボライド 75% であり、精子運動率に対する有効率は、アルギニン 48.2%, グルミン 50%, ATP 37.1%, イノシーF 66.7%, Vit E 50%, パナボライト 50% であつた。

**質問** 小松 洋輔(京大泌尿)

種々の薬物を使用されているが、患者に実際、投与する場合、特に乏精子症の場合、薬物の選択をどのようにしているか。

**答** 斎藤 博(神戸大泌尿)

睾丸生検を行ない、Germ Cell の存否により治療法が変る。

### 57. 当科不妊外来における男子不妊症患者の治療成績

外間孝雄, 片山 喬, 伊藤晴夫  
百瀬剛一(千大泌尿)

昭和 33 年より昭和 45 年 4 月まで当科不妊外来を不妊を主訴として来院した患者は 816 名である。このうち治療の対象となつたものは Azoospermia 121 名, oligospermia 188 名, necrospermia 27 名, 計 336 名である。このものに対し 1) Estrogen 療法, 2) Androgen 療法, 3) Gonadotropin 療法, 4)  $T_3$  療法, 5) TDG 療法, 6) TDG+ $T_3$  療法, 7) Vitamin E 療法, 8) Vitamin B complex 療法, 9) clomiphene citrate 療法を行なつた。その有効率は全体を通じ 30% 前後であり特に優れた治療法はなく、今後の研究が待たれる。アンケート方式による妊娠成立の有無の調査成績。回答率 50.3% である。その結果は未治療群において hormospermia では 70 例中 30 例 46.7%, Azoospermia ないしそれに近いものでは 62 例中 15 例 24.1% に妊娠の成立をみた。治療群では Azoospermia 73 例中 4 例 5.4%, oligospermia 119 例中 38 例 31.8% に妊娠成立をみた。また治療群および未治療群との精子数  $20 \times 10^6$  以下の妊娠率をみると 18.0% : 26.4% であり、酒徳、北山の指摘するが如く治療群の方が悪い結果であつた。

**質問** 杉本 修(京大産婦)

無治療の Azospermie に妊娠例があることは shocking であるが、Azospermie の診断基準を何処においておられるか、Hodenbiopsie は全例行なわれたかどうか。

答 外間 孝雄(千大泌尿)

Azospermie で Hoden Biorsie を行ない spermatogenesis がみられなくても一部の Biopsie で全体は把握し得ないので一定期間は治療し治療効果がなければ婦人科へ AID をお願いする。

追加 (杉本氏へ) 白井 将文(東北大泌尿)

① 私の所では Biopsy をしても azoospermie でしかも samen で azoospermie の患者で妊娠しているものが 5 例もあり、これは睾丸の血管支配より睾丸の中でも造精機能が場所によりことなることが判っており、したがって睾丸生検をして、それで造精機能が全くなくても他の部位に造精機能が残っている可能性があり、生検で azo, samen で azo であっても一応一定期間治療をやる必要があると考えている。

② (一定期間とは) 私の所では 3 カ月間治療している。

#### 58. 性生活調査成績報告 第 4 報 前立腺手術後の性生活

白井将文, 一条貞敏, 竹内陸男  
佐々木桂一(東北大泌尿)

前立腺手術後にしばしば性機能障害が合併することが報告されている。

私達は前立腺肥大症で恥骨後式前立腺摘出術を受けた患者のうち 65 歳以下の 72 例について術前、術後の性生活状態を調査したところ下記の如き結果を得た。

即ち性欲については術前より弱くなったものは 25% であり、性交時勃起では 31.9% が術後なんらかの勃起障害を訴えている。また性交回数は術前月平均 2.58 回であったものが、術後 1.99 回と減少を示した。一方射精については術前と変りないものはわずか 6.9% のみで 41.7% は術後全く射精がみられなくなった。また極致感についてみると術後なんらかの障害を訴えているものは 51.4% も認められた。

最後にこれら性欲、勃起、性交、射精、極致感の相互関係についてみると、これら 1 つでも欠如するものをインポテンツとすれば術後インポテンツになったものは 60.4% である。また勃起があるにもかかわらず射精をみないものは 46.3% もみられたほか、46.7% は射精が消失したにもかかわらず極致感がなお存在していることが判った。

質問 江藤 耕作(久大泌尿)

術式により差があるか。

答 白井 将文(東北大泌尿)

私の所では恥骨後式しかしていないので他の術式後のインポテンツについては判らないが文献的には会陰式が一番高率にインポテンツが来ると云われている。

#### 59. 最近の教室における不妊外来の統計的観察 (特に H.S.G. 像を中心として)

高野 昇, 小堀恒雄, 川島 裕  
満野博章, 矢島清司, 佐藤文彦  
(千大産婦)

昭和 41 年 1 月から昭和 45 年 6 月迄の 4 年半に行なった不妊症患者 1000 例の H.S.G 像を中心として過去の報告例と比較しながら検討してみた。年齢、不妊期間は過去の報告、諸家の報告例と大差なく平均年齢 28.6 歳不妊期間平均 3.1 年であった。既往症において結核性の疾患、また腹膜炎等不妊の原因に関係すると考えられる炎症の既往を持つものは減少を示しているが、結核性の疾患の既往をもつものの中約 60% に卵管疎通性に影響をもち、やはり不妊の大きな原因の 1 つとなっている様である。

卵管過長像、蛇行像が不妊因子としての意義について明らかでないが、過長像、蛇行像を示したものは各々 1.8%、2.0% でその既往歴との関係をもてみると過長像については子宮發育不全 125 例中 17 例 (15.2%)、原発無月経 5 例 (4.5%) と發育不全、ホルモン分泌異常を伴うものが多く、蛇行像を示したものは不妊の原因になりうると考えられ、炎症性の既往をもつものが多い傾向を示していた。頸管については羽毛像が約 2 割 (22.7%) と比較的多くみられた。これら羽毛像を示したものの中卵管および子宮に異常所見を示すものが 227 例中 149 例 65.6% もあり、上行性の炎症を暗示している様に考えられた。

質問 山口 龍二(東北大産婦)

1. 虫垂炎が不妊と関係があると演者は云われたが、妊娠可能婦人と虫垂炎既往歴との関係についてコントロールをとられたか。

2. 過長像というのは癒着による見かけ上の卵管延長ではないか。油性造影剤による後撮影で卵管残像はなかったか。

3. 菊花蕾像で通過性のある例がかなりあるようだが、菊花蕾像は卵管結核による空洞で、それが通過するということは考えられないが、これについてはどうか。

答 高野 昇(千大産婦)

① 残念ながら対照を出しておりませんので何とも申

上げられません。

② 現在まで一応疎通性に対して主として行なつてまいりましたので、水性造影剤を使用しており、異常がない限り、油性造影を使わなかったのに対しては何とも申上げられません。

追加 田中 良憲(岡大産婦)

1) 羽毛像はしばしば認められる所見ですか、我々の経験では卵管の疎通性と関係はない様に思われます。

2) 卵管の蛇行は水溶性造影剤による刺激の結果ではありませんか。

#### 60. 当科不妊外来における妊娠成功例の検討

楠田雅彦, 立山浩道, 熊本照史  
中村 正彦(九大産婦)

不妊症治療の究極の目的は妊娠の成立, その持続, 満期分娩によつて正常な児を得ることにある。今回当科不妊外来における妊娠成功例 222 例についてその症型, 直接有効療法, その後の経過について分析検討し以下の成績を得た。

1) 挙児希望にて通院治療した症例 696 例中 222 例に妊娠成功し 31.9% の妊娠率であつた。2) 挙児希望症例の初診時年齢分布は 26~30 歳: 53.3%, 31~35 歳: 21.7%, 25 歳以下: 19.7%, 36 歳以上: 5.3% の順であつた。3) 25 歳以下の初診例は 50.4% に妊娠成功した。4) 妊娠時年齢は初診時年齢分布と殆んど同じ分布を示したが, 31~35 歳での妊娠例がやや多かつた。5) 妊娠例の 70.3% は初診から 2 年以内の妊娠であつた。6) 妊娠例を症型別にみると無排卵症型の中では第 I 度無月経, 無排卵周期症は殆んど同数であり排卵のある症型の中では疑黄体機能不全が最も多かつた。7) 直接有効療法ではゴナドトロピンおよびクロミフェン排卵誘発法, ゲスターゲン補充療法による妊娠が多かつた。また, 特に積極的治療なしで妊娠に至る症例も多くみられた。8) 妊娠経過は分娩: 52.6%, 妊娠中: 15.8%, 流産: 16.7%, 不明: 14.9%, であつた。原発性, 続発性不妊の間ではあまり差はみられなかつた。9) ゴナドトロピン妊娠例に流産例が少なく, 原発性不妊でクロミフェン妊娠例に流産例が若干多く見られた。

質問 平野 睦男(東北大産婦)

1) 黄体機能不全症で妊娠した症例が多いようですが, 先生のところでは黄体機能不全症をどのような基準で診断されているかお教えて下さい。

2) 黄体機能不全症の secondary というのは, 前に黄体機能不全がなかつたということなのかどうか, お教え下さい。

3) 黄体機能不全症の治療にはどのような方法をとつておられるのかも教えてください。

答 立山 浩道(九大産婦)

① 今回の疑黄体機能不全症は, 主に, BBT (パターン, 高温持続日数, 高温面積指数) から診断してこの部類に入れた。

② 続発性不妊の疑黄体機能不全の群が, 前の妊娠でそうであつたかは, 初診から妊娠までの経過では, 必ずしもわからないものが多い。

③ 疑黄体機能不全の治療は, 主に, Gestagen 補充療法, HCG による黄体刺激療法を行なっている。

答 楠田 雅彦(九大産婦)

① まず原発不妊と続発不妊との厳密な区分は時には甚だ困難なことがあります。私共は一応患者の言う妊娠歴によつてこれを分けています。お尋ねの続発不妊の黄体機能不全症はあくまでも初診時の所見で, その前の妊娠については, それが本当に妊娠だったのか, 以前から黄体機能不全があつたが幸運にも妊娠したのか, 或はその後黄体機能が 2 次的に低下したものかわかりません。ともかく黄体機能不全症というものが不妊領域ではたしてどれだけの有意があるのか, その本態について私は疑問に思つていますのであくまでも疑黄体機能不全として表現しております。私共の本症の criteria は BBT の型, 高温持続日数, 高温面積指数, 血中プロゲステロン濃度, 内臓像の日付診などを parameter としており, これらすべてが悪ければ黄体機能不全による不妊とします。1~2 位が悪い時は一応疑黄体機能不全症として治療の対称としております。今回報告したのはこの広義の疑黄体機能不全症とも言うべき症例です。

質問 田中 良憲(岡大産婦)

① BBT のどの型を黄体機能不全とされましたか。

② ゲスターゲンによる妊娠例が多いのは, ゲスターゲンを投与した症例が多いからではありませんか。

答 立山 浩道(九大産婦)

① Gestagen 補充療法妊娠が多いのは, その療法を多く行なっているためともいえる。

今回の発表全体についていえることで, 妊娠直接有効療法の有効率を論じるには, その療法別の治療例数, さらには, 全通院治療症例数を母集団として割り出さなくてはならないため, 今回の妊娠例のみの集計ではどの療法が妊娠率が高いとはいえない。今後さらに各療法, 症型別に詳細に集計を行ないたい。

② 黄体機能不全の診断は, BBT (前述), 子宮内膜組織診, plasma-progesterone より診断している。

## 投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷8頁(図表を含む)以内とし、特に費用を要する図表並びに写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録を添付すること。なおタイプ(ダブルスペース2枚以内の欧文抄録、題目、著者名を含む)の添付が望ましい。抄録のない論文は受付けない。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入して、挿入すべき本文の横欄にも同じく符号を記入すること。
6. 記述は、和文、欧文のいずれでもよく、すべて和文の場合は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字はすべて算用数字を用い、学術用語及び諸単位は、夫々の学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。

8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。

### a. 雑誌の場合

著者名：誌名、巻数：頁数(年次)

誌名は規定又は慣用の略字に従うこと、特に号数を必要とする場合は巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち

著者名：誌名、巻数：(号数)、頁数(年次)

例 1. *Abel, S., & T. R. Van Dellen: J. A. M. A., 140: 1210 (1949)*

2. *毛利 駿: ホと臨床 3: 1055 (1955)*

### b. 単行本の場合

著者名：表題、(巻数)、頁数、発行所(年次)

例 1. *鈴木梅太郎: ホルモン, 180, 日本評論社 東京 (1951)*

2. *Mazer, C. & S. L. Israel: Menstrual Disorders and Sterility, 264, Paul B. Hoeber, New York (1951)*

9. 原稿の掲載順位は、原則として受付順によるが、原稿の採否、掲載順位、印刷方法、体裁、校正等は、編集幹事に一任されたい。
10. 特別掲載の場合は全頁著者負担とする。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。それ以上を必要とする場合は、原稿に必要部数を朱書すること、その実費は著者負担とする。
12. 投稿先及び諸費用の送付先は、東京都大田区大森西7丁目5の22 日本不妊学会事務所宛とする。

## 日本不妊学会雑誌 16巻1号

昭和45年12月25日印刷

昭和46年1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