

Japanese Journal of Fertility and Sterility

April 1971

日本不妊学会雑誌

第16巻

第2号

昭和46年4月1日

— 目 次 —

原 著

- 精液および子宮頸管粘液における線維素溶解現象に関する研究
 第1報 精液における線維素溶解現象について……………岡崎 寛・1
 精液および子宮頸管粘液における線維素溶解現象に関する研究
 第2報 子宮頸管粘液における線維素溶解現象について……………岡崎 寛・10
 不妊症患者の原因分析と妊娠率……………稲葉 芳一・他・16
 雄マウスの生殖能力に対する thio-TEPA の影響について……………大鳥 寛・24
 ラットにおける排卵と卵子の卵管下降に対する
 アクチノマイシンDの抑制作用について……………菅原 七郎・27
 実験的両側停留睾丸における睾丸、前立腺ならびに
 血清の酵素活性の変動について……………石部 知行・32
 人卵胞液に存在するD型リブ्रोースを含む物質について……………林 晴 男・38
 男子不妊症治療(第3報)
 —朝鮮人参有効成分粗エキス剤“パナボライド”の
 造精促進効果について—……………志田 圭三・他・44
 着床前後における家兎胚液中の遊離アミノ酸と
 蛋白の動態について……………田口 修三郎・52
 クロミヘンサイトレート(クロミッド)による排卵誘発効果……………野口 昌良・他・61
 子宮内避妊法 intrauterine contraception (IUD 法)の臨床統計上の
 2, 3の問題点—著効例, 管理率および使用継続率の問題について……………村山 茂・67
 人卵管機能に関する形態学的研究……………砂川 清治・75
 第10回 日本不妊学会中国四国支部総会……………89
 第15回 日本不妊学会九州支部総会……………92

総会予告(第1回)

第18回日本不妊学会総会は、第7回国際不妊学会(東京・京都)に先立ち、下記の要領にて開催されますので御参加下さい。

開催期日 昭和46年10月14日(木)、15日(金)

開催会場 東京都新宿区霞ヶ丘11
日本青年会館 TEL 401-0101
(中央線信濃町下車)

学会 シンポジウム(2題予定)

一般演題

演題申込締切 昭和46年7月31日

演題申込資格 本会会員に限る会員以外の方(共同発表の方も)は演題申込みと同時に46年度会費納入の上、会員となつて下さい。
演題申込方法及び用紙等については次号にて御知らせします。

第18回日本不妊学会総会会長
慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

野 嶽 幸 雄

東京都新宿区信濃町 35, TEL 03(353)1211

CONTENTS

Studies on Fibrinolytic Activity in Human Semen and Cervical Mucus. I. On Fibrinolytic Activity in Human Semen	<i>H. Okazaki</i>	1
Studies on Fibrinolytic Activity in Human Semen and Cervical Mucus. II. On Fibrinolytic Activity in Cervical Mucus	<i>H. Okazaki</i>	10
Analysis of Sterile Factor and Fertility	<i>Y. Inaba, T. Suzuki, S. Kuroki & S. Iwagaki</i>	16
The Effect of Thio-TEPA upon the Fertility of the Male Mouse	<i>H. Ohtori</i>	24
Effects of Actinomycin D on the Ovulation and Egg Transport in the Rat	<i>S. Sugawara</i>	27
Effect of Experimental Cryptorchidism on the Enzyme Levels of Testis, Prostate and Serum	<i>T. Ishibe</i>	32
Separation of a Substance Containing D-Ribulose in Human Follicular Fluid	<i>H. Hayashi</i>	38
Treatment of Male Infertility (The 3rd Report). Effect of Prostisol (Parabolide) on Spermatogenesis	<i>K. Shida, J. Shimazaki & E. Urano</i>	44
The Concentrations of Free Amino Acids and Protein in the Rabbit Blastocyst Fluid before, during and after Implantation	<i>S. Taguchi</i>	52
Induction of Ovulation with Clomiphene Citrate	<i>M. Noguchi, T. Takagi, S. Hanada, T. Nakakita, T. Kondo, S. Nakane, M. Morikawa, Y. Ito & M. Nakanishi</i>	61
Some Factors in the Clinical Statistics of Intrauterine Contraception with Special Reference to Extremely High Effectiveness, Surveillance, and the Continuation and Termination Rates	<i>S. Murayama</i>	67
Morphological Studies on the Function of the Human Fallopian Tube	<i>S. Sunakawa</i>	75

精液および子宮頸管粘液における線維素 溶解現象に関する研究

第1報 精液における線維素溶解現象について

Studies on Fibrinolytic Activity in Human Semen and Cervical Mucus I. On Fibrinolytic Activity in Human Semen

岩手医科大学医学部皮膚科学講座 (主任 伊崎正勝教授)

岩手医科大学医学部産婦人科学講座 (主任 秦良麿教授)

岡 崎 寛

Hiroshi OKAZAKI

Department of Dermatology, Iwate Medical University School of
Medicine, Morioka, Japan (Director: Prof. M. Izaki)

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University
School of Medicine, Morioka, Japan (Director: Prof. Y. Hata)

Fibrin 平板法を用い精液の線溶系活性化度を測定し、つぎの結論を得た。

- 1) 精液には少量の Plasmin, Plasminogen と多量の Activator, Proactivator が存在していた。
- 2) 精子数と精漿の線溶系各因子との関係については、精子数の減少により精漿の線溶系各因子の値はいずれも減少し、続発的に精子の生理的な機能に障害をおよぼし不妊の原因となることが推測される。
- 3) 精液線溶系の線溶活性を得るために必要な Streptokinase の最適量は100単位/ml であった。
- 4) 精子運動率と精液の線溶系各因子の値は平行する。
- 5) 以上の成績から線溶系は精液の流動性を高め精子運動に影響し、女性性器内線溶系との協調作用により性孕性の促進に関与するものと推測される。

I. 緒 言

Dastre(1893) がはじめて指摘した線維素溶解現象(以下線溶現象と略記)は、Macfarlane(1937)によつて最初の臨床報告が行なわれた。

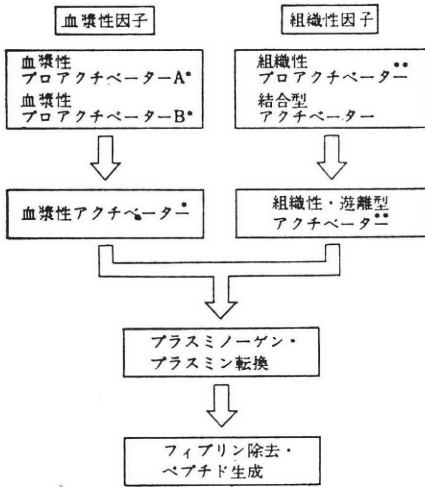
さらに Kaplan(1944), Christensen(1945), Tagnon(1946)らの報告について Astrup(1952), Lassen(1952)による Fibrin 平板法の紹介とともに線維素溶解酵素系(以下線溶系と略記)の作用機序ならびに生理的意義が漸次明らかにされてきた。

本邦では岡本(1951, 1963, 1966), 北村(1955, 1961), 畔柳(1954, 1960), および伊崎ら(1966)によりすぐれた業績が相ついで発表され、線溶現象のもつ基礎的ならびに臨床的意義が次第に認識されてきた。

線溶系の形成過程については、現在岡本ら(1966)に

より、図1に示したような想定がなされている。

線溶とは生体内で生成される線溶酵素 Plasmin (以下 Pl と略記) による Fibrin の溶解現象であるが、岡本ら(1966)によれば正常体液では、Pl の大部分は非活性の前段階物質 Plasminogen (以下 Plg と略記) として存在する。また、たとえ少量の Pl が生成されても、その阻止物質 Antiplasmin (以下 Antipl と略記) によつて非活性化され、Pl と Antipl の動的平衡状態のために線溶現象の発現はみられない。Plg を活性化して Pl に転化させる Activator (以下 Act と略記) もまた正常体液中では前段階物質の型で存在しており、これは組織由来の Tissue-Act と体液由来の Proactivator (以下 Proact と略記) との両者がある。ちなみに Streptokinase (以下 SK と略記) は、Proact を Act に変化



* Okamoto, U., Takada, A. and Takada, Y. による
 ** Okamoto, S., Sugiyama, Y. and Miura, M. による

図 1 フィブリン除去 (岡本らによる)

させる作用がある。正常状態では線溶現象はみられないが、ある病的条件のもとでは Plg が強く活性化されて多量の PI を生じ、急速な Fibrin 溶解が起ることになる。

産婦人科領域においては、はじめに Whitehouse (1914) が月経血中に線溶現象が存在し、子宮腔内で行った凝固したものが流動性となることを認めた。ついで Huggins (1943) は子宮内膜中に蛋白分解酵素の存在を認め、Smith & Smith (1945) および Page et al. (1951) らはその蛋白分解酵素が特に Fibrin を溶解すると記載した。

本邦では佐藤 (1966)、真木 (1966) らが、それぞれ常位胎盤早期剝離、低線維素原血症、機能性子宮出血などで線溶現象が認められたと報告している。

以来産婦人科領域においても関心を惹くにいたり、多くの論文が発表されている。しかし、これらは出血に関する研究が主であり、不妊症と線溶系との関連性を追述した研究は少ない。

Huggins & Neal (1942) はヒト精液に Fibrin を溶解する酵素が存在することを明らかにし、ついで von Kaulla & Shettles (1953) らは人精液中に PI, Plg, Act および Proact を発見し、受精過程におけるそれらの意義を推測した。

さらに、Rasmussen & Albrechtsen (1957, 1960) は Fibrin 平板法を用いて、精液中の PI, Act あるいは Proact を証明した。

本邦でも同様の研究が 雨宮 (1964)、久住 (1965) らによつておこなわれた。しかし、これら精液中の線溶現

象が不妊症に対してもつ病態生理学的意義はいまだ明らかにされていない。著者は、この点を解明する目的で以下の研究をおこなつた。

II. 実験方法

A. 実験材料および試薬

1) 精液：岩手医科大学附属病院産婦人科不妊外来を訪れた患者の夫のものを主として用い、すべて禁欲 4 日以上後に用手法により、滅菌シャーレに採取させた。採取後 30 分間室温に放置し、量、精子数、運動率、奇型混在率、pH などについての検査を行ない、直ちに氷室中に入れて実験まで保存した。翌日まで保存する場合は deep-freezer 中で -20°C にて凍結させ使用に際しては自然に融解させた。

2) Fibrinogen: Armour Laboratories 製の Bovine Fibrinogen (Cohns Fraction I) を使用した。

3) Streptokinase (SK): Lederle Laboratories 製の Varidase を pH 7.8 Borate Saline Buffer 液で溶解して使用した。

4) Buffer 液: Borate Saline Buffer 液 (pH 7.8), Borate Buffer 液 (pH 7.75) の 2 つとも、関西地区プラスミン測定法研究会による「線溶現象測定法」の方法にしたがつて作製した。

5) Buffer 液の作製に用いた硼酸、硼酸ソーダ、酸化ナトリウム、塩化カルシウム、純アルコール、エーテルはすべて和光純薬工業社製の特級品を使用した。

6) なお田中 (1967) によつて Fibrin 平板法による線溶現象測定法について問題があるとされているので、著者は上記 Fibrinogen の純度について、さらに Blombäck & Blombäck (1956) の Fibrinogen 精製法を採用して Fibrinogen の純化を行ない実験に供した。この方法で純化した Fibrinogen 標本の凝固蛋白は 95% 以上であつた。

しかし、これでは岡本、大柴 (1966) の指摘するごとく Plg および Proact が完全に除去されない。これらを完全に除去するには、さらにゲル濾過法 (Sephadex G-200) で純化することが望ましい。しかし臨床的な線溶系の検査にはかかる操作を必要としないという。

なお Blombäck & Blombäck (1956) の Fibrinogen 精製法に使用したグリシン、氷冷エタノールなどはすべて和光純薬工業社製の特級品を用いた。

7) *ε*-amino caproic acid (以下 EACA と略記): 5% イブシロン (第一製薬会社製) を使用した。

B. 測定法

1) 標準 Fibrin 平板法および加熱 Fibrin 平板法。あらかじめ前記精製 Fibrinogen の凝固性蛋白含有量

を測定するため、Fibrinogen の Borate Saline Buffer 液 (pH 7.8) を作製し、溶液中の凝固性蛋白含有量を測定計量した。ついで凝固性蛋白の濃度が0.1%になるように Fibrinogen の Borate Saline Buffer (pH 7.8) 液を10ml 内径 8 cm のペトリディッシュに流しこみ (Fibrin 平板の厚さが約 2 mm になる)、水平に静置して、均一な Fibrinogen 液を作った。ついで20単位/ml、Thrombin 液0.5ml を Fibrinogen 液上に散布添加し直ちにペトリディッシュを水平に動かし、Thrombin 液の均等混和をはかり、1時間室温に放置して、標準 Fibrin 平板を作製した。この標準 Fibrin 平板を85°C 30分間恒温器に入れて加熱 Fibrin 平板をつくり、室温となるまで放置した。

ついでこれらの平板上に被検液0.05ml を垂直に滴下し、濾紙を一枚はさんでふたをし、10分間放置後、平板を水平に保ちながら、標準 Fibrin 平板、加熱 Fibrin 平板ともに、37°C の恒温器に18時間加温静置した。

判定には、Fibrin 平板の表面に形成された溶解部分の長径と短径を測定し、この積 mm^2 をもつて線溶酵素活性度を表現した。

線溶系の活性化機構については岡本らにしたがい、基質中の線溶活性度を測定するためにつぎの実験を行った。

- i) 加熱 Fibrin 平板上に被検液0.05ml 添加して、PI 活性値を測定した。
- ii) 加熱 Fibrin 平板上に被検液0.05ml と 5%-EACA 液0.05ml を重層添加して、EACA による PI 抑制作用を検討した。
- iii) 加熱 Fibrin 平板上に被検液と後述する最適単位量の SK 液の等量混和溶液を0.05 ml 添加し、その測定値と、i) の加熱 Fibrin 平板上の PI 活性度の値との差より、検体の Plg 値を測定した。i) の加熱 Fibrin 平板上で溶解が認められない場合は被検液+SK 値はそのまま Plg 値として記載した。

SK 値の最適量は、岡本らの「線溶系測定法、原理および手技」にしたがい、あらかじめ被検液に同量の SK の10単位/ml、20単位/ml、40単位/ml、100単位/ml、200単位/ml を加え、これらの混合液を37°C で5分間加温し、その0.05ml を加熱 Fibrin 平板におき、最大の溶解面積を示した SK の量を最適量とした。

iv) 標準 Fibrin 平板上に被検液0.05ml を添加し、その測定値と i) の加熱 Fibrin 平板上の PI 活性度の値との差をもつて検体の Act 活性度とした。ただし標準 Fibrin 平板で溶解が認められ、加熱 Fibrin 平板で溶解が認められない場合は、標準 Fibrin 平板の値をもつて Act 活性度とした。

しかし、標準 Fibrin 平板上の溶解面積と加熱 Fibrin 平板上の溶解面積との差をもつて、直ちに Act 活性を純粋に示すものとみなすことは、Fibrin と加熱 Fibrin とが同一基質でないこと、加熱 Fibrin の PI による被消化性との間には線溶感度に差があるなどから、さらに検討を要する。したがって、この場合の測定値をもつて Act 活性度を表わすことについてはあくまでも推測値の域に止めて考えることとした。

v) 標準 Fibrin 平板上に被検液0.05ml と 5%-EACA 0.05ml とを重層添加して、EACA による抗 Act 作用を検討した。

vi) SK は Plg に対しては高単位でなければほとんど活性化作用がないが、Proact に対しては低単位でも活性化作用をしめし Act にするので、被検液に SK を加え標準 Fibrin 平板上に滴下し、その Fibrin の溶解域から Proact を測定することができる。そこで被検液に100単位/ml の SK を同量混合し、その0.05ml を標準 Fibrin 平板上に添加し検体の Proact 値を測定した。

2) 人精液をそのまま標準および加熱 Fibrin 平板上に0.05ml ずつ滴下した。

3) ついで精液を3000回転/min で、10分間遠沈し完全に精液を精漿と細胞成分とに分離し、その精漿を標準および加熱 Fibrin 平板上に0.05ml ずつ滴下した。

4) ついで精漿を蒸留水で20倍量に希釈し、ガラス電極 pH-meter で pH を測定、酢酸を加えて pH 5.2に調整し、ふたたび3000回転/min で10分間遠沈した。上清をすてて沈渣に Borate Buffer 液 (pH 7.75) を加えてもとの精漿量にもどし、これを精漿の Euglobulin (以下 Eug と略記) として使用し、標準および加熱 Fibrin 平板上にそれぞれ滴下した。

5) 精液細胞成分は、精液から遠沈した沈渣に生食水を加えて、3000回転/min、10分間遠沈を3回繰り返して得たものを使用した。

6) 精液所見は Joel の分類にしたがつて、正常精液、精子減少症、無精子症の3つに分けた。

III. 実験成績

A. 精子数と線溶活性度との関係

1) 正常精液

正常精液20例について検討した。表1はその平均値を mm^2 で表わしたものである。図2は標準および加熱 Fibrin 平板における Fibrin 溶解状態を示した。

PI 活性値は精液26.8、精漿20.1、精漿 Eug 14.0であつたが、精子には認められなかつた。

Plg 値は精液17.0、精漿20.1、精漿 Eug 12.9、精子 8.0であつた。

表 1 正常精液 (20例), 単位 mm²

	non-heated		heated	
	Sample	Sam + SK	Sample	Sam+SK
Semen	489.1	665.4	26.8	43.8
Seminal plasma	402.5	518.0	20.1	40.2
Sperma	332.7	343.1	0	8.0
	Eug	Eug + SK	Eug	Eug + SK
Seminal plasma	361.6	436.6	14.0	26.9

表 2 精子減少症 (40例), 単位 mm²

	non-heated		h e a t e d	
	Sample	Sam + SK	Sample	Sam + SK
Semen	454.9	513.9	23.9	40.4
Seminal plasma	344.2	457.5	15.2	35.9
Sperma	242.8	305.9	0	3.9
	Eug	Eug + SK	Eug	Eug + SK
Seminal plasma	196.0	201.8	12.3	24.8

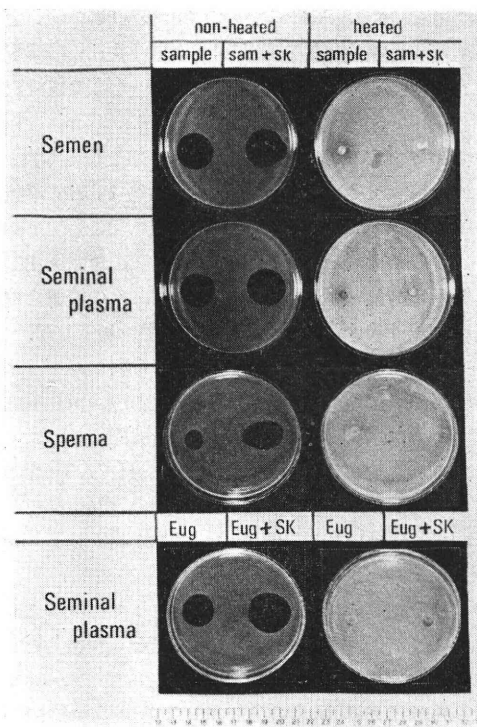


図 2 正常精液

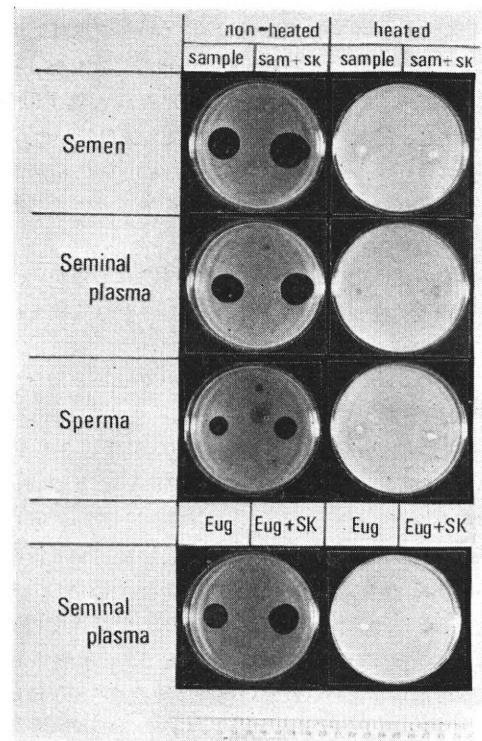


図 3 精子減少症

Act 活性値は精液462.3, 精漿382.4, 精漿 Eug 347.6, 精子332.7といずれにも著明な Act 活性を認めた。

Proact 値は精液665.4, 精漿518.0, 精漿 Eug 436.6, 精子343.1で, すべてに Proact 値の存在を認めた。

2) 精子減少症

精子減少症40例について検討した。表2はその平均値を mm² で表わしたもので, 図3は標準および加熱 Fibrin 平板における Fibrin 溶解状態を示したものである。

Pl 活性値は精液23.9, 精漿15.2, 精漿 Eug 12.3と正

常精液と比較してやや低値であつたが, 精子には正常精液同様これを認めなかつた。

Plg 値は精液16.5, 精漿20.7, 精漿 Eug 12.5と正常精液と比較してあまり差がなかつたのに対して, 精子では3.9と正常精液のそれと比較してより低値であつた。

Act 活性値は精液431.0, 精漿329.0, 精漿 Eug 183.7, 精子242.8で, いずれも正常精液より低値を示した。とくに精子の Act 活性値の低下が著明で, 精漿 Act 活性も正常精液に比較して低値を示した。

Proact 値は精液513.9, 精漿457.5, 精漿 Eug 201.8,

表 3 無精子症 (10例), 単位 mm²

	non-heated		heated	
	Sample	Sam + SK	Sample	Sam + SK
Semen	224.1	318.2	4.0	18.1
Seminal plasma	206.4	303.6	0	4.0
	Eug	Eug + SK	Eug	Eug + SK
Seminal plasma	183.0	192.0	3.0	4.0

表 4 精液線溶活性度と精子運動率, 単位 mm²

Motility %	Number of Cases	non-heated		heated	
		sample	sam+sk	sample	sam+sk
80	3	932.0	1198.3	148.0	556.5
70	3	780.0	934.0	80.5	253.5
60	8	634.0	883.7	62.6	182.5
50	11	520.1	691.0	49.0	117.5
40	18	481.7	591.0	45.3	77.0
30	8	317.0	441.3	0	0
20	7	269.5	390.8	0	0
10	2	186.0	259.5	0	0

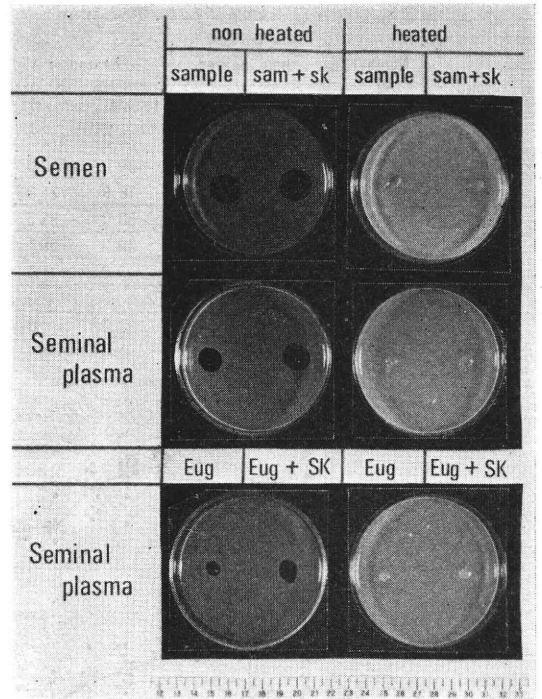


図 4 無精子症

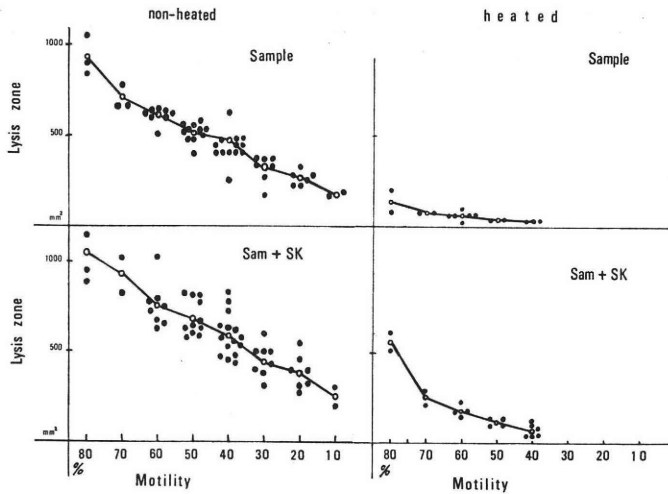


図 5 精液線溶活性度と精子運動率

精子305.9と正常精液のそれぞれよりすべて低値であった。

3) 無精子症

無精子症10例について検討した。表3はその平均値をmm²で表わしており、図4は標準および加熱 Fibrin 平板における Fibrin 溶解状態を示したものである。

Pl 活性値は精液4.0, 精漿0, 精漿 Eug 3.0と正常精液, 精子減少症よりかなり低値を示した。

Plg 値は精液14.1, 精漿4.0, 精漿 Eug 1.0と正常精液, 精子減少症よりはるかに低値を示した。

Act 活性値は精液220.1, 精漿206.4, 精漿 Eug 180.0と正常精液, 精子減少症より著しい低値を示した。

Proact 値は精液318.2, 精漿303.6, 精漿 Eug 192.0とやはり正常精液, 精子減少症より低値であった。

B. 精子運動率と線溶活性度との関係

前記の諸測定値がいずれも正常精液例, 精子減少症と

表 5 精漿線溶活性度と精子運動率, 単位 mm²

Motility %	Number of Cases	non heated		heated	
		sample	sam+sk	sample	sam+sk
8 0	3	855.0	1006.6	128.0	472.5
7 0	3	762.5	784.0	100.0	216.0
6 0	8	587.7	699.8	78.6	125.0
5 0	11	530.0	644.9	50.0	93.5
4 0	18	454.1	589.2	30.0	66.1
3 0	8	289.1	438.1	0	0
2 0	7	205.0	312.1	0	0
1 0	2	110.0	177.5	0	0

表 6 精子線溶活性度と精子運動率, 単位 mm²

Motility %	Number of Cases	non-heated		heated	
		sample	sam+sk	sample	sam+sk
8 0	3	498.6	666.0	0	144.0
7 0	3	451.3	561.5	0	122.0
6 0	8	390.8	460.4	0	64.0
5 0	11	341.3	370.0	0	25.0
4 0	18	242.8	284.0	0	0
3 0	8	180.9	231.0	0	0
2 0	7	134.2	147.0	0	0
1 0	2	100.0	105.0	0	0

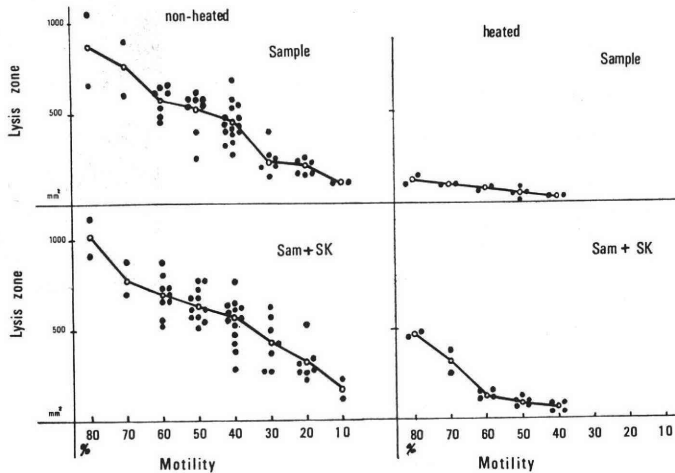


図 6 精漿線溶活性度と精子運動率

比較して無精子症ではかなりの低値を示したので、精子運動率と線溶活性度とに何らかの関連性の存在を推測し、これらについて検討してみた。

1) 精液線溶活性度と精子運動率

対象60例の精子運動率は80% 3例、70% 3例、60% 8例、50% 11例、40% 18例、30% 8例、20% 7例、10% 2例で一応60%以上を正常妊孕性、50%以下を低妊孕性群とした。表4は運動率別の平均値を mm² で表わしたもので、図5は実測値を、横軸に運動率、縦軸に Fibrin 溶解域をそれぞれ mm² で表わしたものである。

PI 活性値は正常妊孕性の精液ではそれぞれ148.0, 80.5, 62.6, 低妊孕性の精液ではそれぞれ49.0, 45.3, および30%以下はいずれも0で、運動率の大なるものほど活性値が高く、運動率低下にともない活性値は急激に低下した。

Plg 値は正常妊孕性の精液ではそれぞれ408.5, 173.0, 119.0, 低妊孕性の精液ではそれぞれ68.5, 31.7, 30%以下ではいずれも0で PI 同様の傾向を示した。

Act 活性値は正常妊孕性の精液ではそれぞれ784.0, 699.5, 572.0, 低妊孕性の精液ではそれぞれ471.1,

436.4, 317.0, 269.5, 186.0でやはり同様に運動率に比例する値を示した。

Proact 値は正常妊孕性の精液ではそれぞれ1198.0, 934.0, 883.7, 低妊孕性の精液ではそれぞれ691.0, 591.0, 441.3, 390.8, 259.5と同様の傾向を示した。

2) 精漿線溶活性度と精子運動率

60例について精漿線溶活性度と運動率との関係を表5, 図6に示した。

PI 活性値は正常妊孕性の精液ではそれぞれ128.0, 100.0, 78.6, 低妊孕性の精液ではそれぞれ50.0, 30.0, 30%以下は0であつた。

Plg 値は正常妊孕性の精液ではそれぞれ344.5, 116.0, 86.4, 低妊孕性の精液でにそれぞれ43.5, 36.1, 30%以下は0であつた。

Act 活性値は正常妊孕性精液ではそれぞれ727.0, 662.5, 509.1, 低妊孕性の精液ではそれぞれ480.0, 424.1, 289.1, 205.0, 110.0であつた。

Proact 値は正常妊孕性精液ではそれぞれ1006.6, 784.0, 699.8, 低妊孕性精液ではそれぞれ644.9, 589.2, 438.1, 312.1, 177.5であつた。

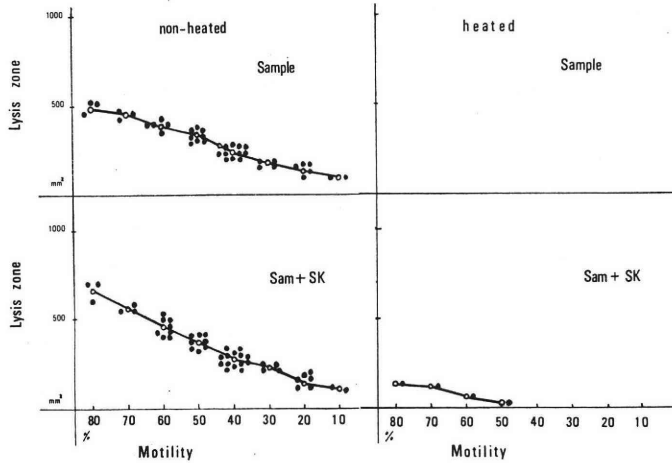


図 7 精子線溶活性度と精子運動率

3) 精子線溶活性度と精子運動率

同様60例について検討した成績を表6と図7に示した。

PI 活性値は精子には存在しない。

Plg 値は正常妊孕性精液ではそれぞれ144.0, 122.0, 64.0であるのに対し、運動率50%の低妊孕性精液では25.0, 40%以下では0であった。

Act 活性値は正常妊孕性精液ではそれぞれ498.6, 451.3, 390.8, 低妊孕性精液ではそれぞれ341.3, 242.8, 180.9, 134.2, 100.0であった。

Proact 値は正常妊孕性精液ではそれぞれ660.0, 561.5, 460.4, 低妊孕性精液ではそれぞれ370.0, 284.0, 231.0, 147.0, 105.0であった。

以上の成績から精液、精漿では、線溶系各因子の値は精子運動率と比例することが明白になった。また、精子には PI は存在せず、Plg, Act, Proact は精液、精漿と同様に運動率の大きいものほど線溶系各因子の値は大であり、運動率の低下につれて、その値は低下した。

IV. 考 察

精液の線溶現象に関する研究は Huggins & Neal (1942) が、ヒト精液の溶解能を認めたことに始まる。その後 von Kaulla & Shettles(1953, 1954), Lundquist (1955), Rasmussen & Albrechtsen (1957, 1960), 雨宮 (1964, 1965), 久住 (1965) らの研究によつて精液の線溶系各因子は少量の PI, Plg, Plg-Act, Anti-PI, Proact からなることが明らかになった。

この線溶現象は精液の液状保持、卵子透明帯に対する精子の穿通作用に何らかの関係があるものと推測されていたにすぎなかったが、近時生殖生理学の進歩とともに、受精現象を中心とした精子の受精能獲得 (Capaci-

tation) の機序に関連して線溶現象の意義が再考されるようになった。

著者は精液について、精液、精液+SK, 精漿, 精漿+SK, 精漿 Eug, 精漿 Eug+SK, 精子, 精子+SK の8検体の線溶系について、これらの測定値と精子数、運動率との関連性を検討した。

精液線溶系について加藤 (1964) は、男性不妊症例の精漿, 精漿+SK, 精漿 Eug, 精漿 Eug+SK の4検体についての線溶能と精漿のカゼイン分解能を検討し、それらの測定値と精液量, 精子数, 精子運動率, 粘稠度, 前立腺の大きさなどの関連性についてのべている。すなわち、線溶能と粘稠度, カゼイン分解能と粘稠度の間には有意の相関関係が見出されたが、精液量, 精子数, 運動率, 前立腺の大きさとの間には有意の関係を認めず、黒田 (1966) も同様のことを認めている。

その後雨宮 (1964, 1965) は、続発性不妊症患者の精漿 PI 値は、原発性不妊症患者より全般的に高く、粘稠度, 精子数との間に有意の関係がないが、精子運動率との間に推計学的に有意の差があり、PI 値の上昇とともに運動率の増加を認めている。また、ヒト精漿には2系統の線溶系がありそれぞれ fibrinolytic PI および caseinolytic PI と称し、caseinolytic PI も精子運動率と相関関係を有し、その酵素活性には SK による促進も、EACA による抑制もみられない。

このように、精液蛋白の液化に重要な役割をもつ線溶系を含む蛋白分解酵素が、精子の代謝あるいは妊孕能に何らかの意義を有すると推定される報告が最近散見されるようになった。

Ying et al (1936) は精漿の線溶能は前立腺分泌液のそれに比して高く、これは精囊分泌液によるのとべている。著者の実験において精漿 PI, Plg, Act, Proact 値

が正常精液、精子減少症精液、無精子症精液と線溶能の低下と精子数の減少とがほぼ平行して認められた。つまり正常精液では性器系各分泌腺の分泌機能が正常であり線溶系活性度も正常に保たれているが、精子減少症および無精子症では精囊分泌腺の機能低下のために精漿の線溶能が前立腺分泌のそれに近づくことを推測させる。

つぎに精漿中には SK により活性化される Proact, Plg の存在が認められているが、Proact, Plg を得るために必要とする SK の最適値について検討した報告は見られない。著者はこの最適値 SK を求めるために、岡本らの「線溶系測定法、原理および手技」にしたがって正常精液 5 例について実験を行ない、最大の溶解面積を示した SK 100 単位/ml を最高量の SK 量とみとめた。これに対し血液における SK の最高量は岡本、大柴によれば血漿においては、標準 Fibrin 平板で 100 単位/ml、加熱 Fibrin 平板では 100 単位/ml であるが、Eug においては前者が 200 単位/ml、後者が 40 単位/ml と記載している。いずれにしても SK の最適値は血液と精液においてはほぼ同量の値を示した。

雨宮 (1964, 1965) は線溶系活性度と運動率との相関関係を認め、茶幡 (1965)、久住 (1968)、加藤 (1964) らはこれを否定している。著者の成績では精液、精漿、精子における各線溶系因子の活性度がいずれも運動率に比例することが明らかである。

このように線溶系活性度の上昇が精子運動率の増加を招来するのは、この酵素が精液の流動性を高め精子の運動に好影響をおよぼし、妊孕性を促進することに意義をもつものといえよう。

V. 結 論

著者は Fibrin 平板法を用いて精液の線溶系活性度の測定を行ない、つぎの結論を得た。

- 1) 精液には、わずかの量の Pl, Plg, 多量の Act, Proact が存在する。
- 2) 精子数と精漿の線溶系各因子との関係については、精子数の減少により精漿の線溶系各因子の値はいずれも減少し、統一的に精子の生理的な機能に障害をおよぼし不妊の原因となることが推測される。
- 3) 精液線溶系の線溶活性を得るために必要な SK の最適値は 100 単位/ml であつた。
- 4) 精子の運動率と精液の線溶系各因子の値は平行する。
- 5) 以上の成績から線溶系は精液の流動性を高め精子運動に影響し、女性性器内線溶系との協調作用により妊孕性の促進に関与するものと推測される。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜つた本学皮膚科学講座伊崎正勝教授、同産婦人科学講座秦良磨教授に深謝いたします。

また終始、御指導、御鞭撻下さいました本学皮膚科学講座昆宰市助教授、同産婦人科学講座国本恵吉講師ならびに協力下さつた本学皮膚科学教室、産婦人科学教室の諸先生方に深謝いたします。またプラスミン測定法につき御指導を賜つた神戸大学医学部第一生理学教室岡本彰祐教授ならびに同教室の諸先生方に感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 雨宮章：日不妊誌，9，245，(1964)。
- 2) 雨宮章：日不妊誌，10，85，(1965)。
- 3) 安倍英：線溶現象の基礎と臨床，5，医学書院，東京，(1966)。
- 4) 茶幡隆之：泌尿紀要，11，045，(1969)。
- 5) 久住治男，福島克治：臨皮泌，19，1323，(1965)。
- 6) 久住治男：臨泌，22，601，(1961)。
- 7) 久住治男：抗プラスミン療法，15年のあゆみ，第一製薬株式会社，東京，(1968)。
- 8) 伊崎正勝，昆宰市，上原良英：抗プラスミン療法，15年のあゆみ，第一製薬株式会社，東京，(1968)。
- 9) 関西地区プラスミン測定法研究会：線維素溶解現象測定法，(1962)。
- 10) 加藤篤二：日泌会誌，55，701，(1964)。
- 11) 北村精一：アレルギー，3，361，(1955)。
- 12) 北村精一，矢村卓三，西田志都夫：臨皮泌，9，111，(1955)。
- 13) 北村精一：日皮会誌，71，825，(1961)。
- 14) 黒田恭一，久住治男：最新医学，21，296，(1966)。
- 15) 真木正博：線溶現象の基礎と臨床，281，医学書院，東京，(1966)。
- 16) 岡本彰祐：日本血液学全書，II，672，丸善，東京，(1963)。
- 17) 岡本彰祐：臨血液，4，285，(1963)。
- 18) 岡本彰祐，金城清勝，美原恒：線溶現象の基礎と臨床，65，医学書院，東京，(1966)。
- 19) 岡本彰祐，塚田祐三：慶応医学，28，295，(1951)。
- 20) 岡本歌子，大柴進：線溶現象の基礎と臨床，医学書院，東京，(1966)。
- 21) 佐藤彰一：線溶現象の基礎と臨床，300，医学書院，東京，(1966)。
- 22) 田中登志夫：岩医学誌，19，105，(1967)。
- 23) 畔柳武雄：線維素溶解酵素，医学書院，東京，(1954)。
- 24) 畔柳武雄：臨血液，1，323，(1960)。
- 25) Astrup, T. & Mullertz, S.: Arch. Biochem. 40, 346, (1952)。
- 26) Blombäck, M.: Acta. Chem. Scand. 10, 147, (1956)。
- 27) Christensen, L. R.: J. Gen. Physiol. 28,

- 363, (1945), cited by 3).
- 28) Dastre, M. A. : *Compt. rend. Soc. biol.* 45, 995, (1893), cited by 3).
 - 29) Dastre, M. A. : *Arch. Physiol. norm. Path.* 5, 666, (1893), cited by 3).
 - 30) Huggins, C., Vail, V. C. & Davis, E. M. : *Amer. J. Obstet. & Gynec.* 46, 78, (1943).
 - 31) Huggins, C. & Neal, W. : *J. Exp. Med.* 76, 527, (1942).
 - 32) Joel, C. A. : Benno. Schwabe & Co. Verlag, Basel, (1953).
 - 33) Kaplan, M. H. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 57, 40, (1944), cited by 3).
 - 34) von Kaula, K. N. & Shettles, L. B. : *Proc. Soc. exp. Biol.* 83, 692, (1953).
 - 35) Lassen, M. : *Acta. Physiol. Scand.* 27, 371, (1952).
 - 36) Lundquist, F. : *Biochem. J.* 59, 69, (1955).
 - 37) Macfarlane, R. G. : *Lancet*, I, 10, (1937).
 - 38) Page, E. W., Glendening, M. B. & Parkinson, D. : *Amer. J. Obstet. & Gynec.* 62, 1100, (1951).
 - 39) Rasmussen, J., Albrechtsen, O. K. & Astrup, T. : *Tr. VI. Cong. Europ. Sos. Haematol. Copenhagen.* (1957).
 - 40) Rasmussen, J. & Albrechtsen, O. K. : *Fertil. & Steril.* 11, 264, (1960).
 - 41) Rasmussen, J. & Albrechtsen, O. K. : *Scand. J. Clin. & Lab. Invest.* 12, 261, (1960).
 - 42) Smith, O. W. & Smith, G. W. : *Science*, 102, 253, (1945).
 - 43) Tagnon, H. J., Levenson, S. M., Davidson, C. S. & Taylor, L. F. : *Amer. J. med. Soc.* 211, 88, (1946).
 - 44) Whitehouse, B. H. : *Lancet*, I, 876, (1914).
 - 45) Ying, S. H., Day E., Whitmore, W. F. Jr. & Tagnon, H. J. : *Fertil. & Steril.* 7, 80, (1956).

Studies on fibrinolytic activity in human semen and cervical mucus

I. On fibrinolytic activity in human semen

Hiroshi Okazaki

Department of Dermatology, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Japan
(Director: Prof. M. Izaki)

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Japan
(Director: Prof. Y. Hata)

Fibrinolytic activity in human semen has been studied using the fibrin plate method, the results obtained being summarized as follows.

1) Human semen was noted to contain a scant amount of plasmin and plasminogen, on the other hand, contain a considerable amount of proactivator and activator.

2) A close relationship has been noted to exist between the fibrinolytic activity of the semen and the number of spermatozoa, the activity decreasing with the decrease in number of spermatozoa.

3) 100 unit/ml of streptokinase was noted to be the proper quantity in obtaining activator activity in the human semen.

4) The fibrinolytic activity of the human semen was noted to run parallel with the motility of the spermatozoa.

5) Taking the above-mentioned results into consideration, it has been surmised that the fibrinolysis of the human semen plays an important role in both the liquefaction of the semen and the motility of the spermatozoa, by which together with the fibrinolytic activity in the female sexual organ fertility is supposed to be promoted.

精液および子宮頸管粘液における線維素 溶解現象に関する研究

第2報 子宮頸管粘液における線維素溶解現象について

Studies on Fibrinolytic Activity in Human Semen and Cervical Mucus

II. On Fibrinolytic Activity in Cervical Mucus

岩手医科大学医学部皮膚科学講座 (主任 伊崎正勝教授)

岩手医科大学医学部産婦人科学講座 (主任 秦良磨教授)

岡 崎 寛

Hiroshi OKAZAKI

Department of Dermatology, Iwate Medical University School of Medicine,
Morioka, Japan (Director: Prof. M. Izaki)

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School
of Medicine, Morioka, Japan (Director: Prof. Y. Hata)

Fibrin 平板法を用い頸管粘液の線溶系各因子の測定を行ない、精子の貫通性と線溶系との関係を考察した。

1) 頸管粘液には Activator, Proactivator を認めた。

2) 頸管粘液の線溶系各因子は排卵期に最高で、その前後では低値を示した。

3) Huhner test のさいの頸管粘液では Plasmin, Proactivator 値が全般的に高進していた。

4) 精液と頸管粘液の等量混合液の線溶系各因子の測定では Miller Kurzrok test 陽性例では個々の線溶系各因子の値の和以上に高進し、Miller Kurzrok test 陰性例では頸管粘液内に Anti-Plasmin の存在が推測される。

5) 以上の成績より線溶現象は頸管粘液の流動性を高め、さらに精液との混合により線溶活性が一層高進し、頸管粘液の溶解と精子運動性の増進をまねき、精子の頸管粘液貫通性を助長して妊孕能力促進に寄与するものであると考える。

I. 緒 言

第1報では精液中の線維素溶解酵素系(以下線溶系と略記)が精液の液状保持と精子運動性の確保に対する生理的意義を認めたことを報告した。

本稿では頸管粘液についての成績を報告する。受精にさいして精子の遭遇する第一の関門は頸管粘液であり、その性状が精子の進入状況を大きく左右する重要な因子となる。

頸管粘液の周期性変化については古くから知られており、これは Estrogen の消失と関連をもつことが明らかにされている。

Albrechtsen (1957) は子宮は諸臓器中で最も多量の Plasminogen-Activator (以下 Plg-Act と略記) を含むといい、Estrogen は一般に Plasmin (以下 PI と略記) 系の活性を高進させると考えられている。しかし、頸管粘液の線溶系についての研究はほとんどみられない。

著者は排卵期を中心として頸管粘液の線溶系測定を行ない、同時に Huhner test のさいの頸管粘液および頸管粘液と精液の等量混合液の線溶系をも測定した。

II. 実験方法

A 実験材料および試薬

1) 子宮頸管粘液: 岩手医科大学附属病院産婦人科不

妊外来を訪れた患者より、マントー注射器にて採取し混濁あるいは血液を混在のないもののみを用いた。

排卵日の判定は B.B.T. 子宮頸管粘液の牽糸性、量、透明度、結晶形成現象等によつた。

2) 精液：岩手医科大学附属病院産婦人科不妊外来を訪れた患者の夫から採取したものをを使用した。

以上頸管粘液および精液はまず通常検査後氷室に保存して実験に供した。翌日まで保存する場合は、deep-freezer 中で -20°C にて凍結させ、使用に際しては自然に融解させた。

実験試薬は第 1 報と同様である。

B. 測定法

1) 標準 Fibrin 平板法および加熱 Fibrin 平板法、第 1 報と同様におこなつた。

2) 子宮頸管粘液

そのまま標準および加熱 Fibrin 平板上に滴下し、37°C 18時間恒温器に静置し、Fibrin 溶解域の長径と短径の積 mm² を線溶活性度とした。

3) Huhner test のさいの頸管粘液

採取した頸管粘液をそのまま標準および加熱 Fibrin 平板上に滴下し、37°C 18時間恒温器に静置し、Fibrin 溶解域の長径と短径の積 mm² を線溶活性度とした。

4) 排卵期頸管粘液と精液の等量混合液

不妊外来を訪れた患者の排卵期頸管粘液と精液とを試験管内にて等量混合し、その混合液の線溶活性度について測定した。なお、排卵期頸管粘液と患者の夫、または他の精液とで Miller Kurzrok test を行ないその陽性例と陰性例について検索した。

III. 実験成績

1) 排卵期を中心とした頸管粘液

排卵日を中心に前後 6 日間の頸管粘液 50 例の平均値は表 1 と図 1 のとおりである。排卵日を 0 としてそれ以前をマイナス(-)で、以後をプラス(+)で表わした。

加熱 Fibrin 平板法では全例溶解を示さず、Pl, Plg の存在が否定された。

Activator (以下 Act と略記) 活性値は排卵日 163.0、前 1 日 113.0、2 日 64.0、3 日 35.2、後 1 日 115.0、2 日 73.0、3 日 58.0 と排卵日に最高値を示し、これを過ぎるにつれて前後とも低値を示した。

Proactivator (以下 Proact と略記) 値は排卵日 417.0、前 1 日 276.0、2 日 240.0、3 日 202.5、4 日 172.1、5 日 148.1、6 日 70.0、後 1 日 290.2、2 日 234.0、3 日 215.3、4 日 187.0、5 日 156.0、6 日 80.0 と排卵日に最も増加し

表 1 排卵日を中心とした子宮頸管粘液の線溶活性度 (50例) 単位 mm²

BBT	non-heated	
	sample	sam+sk
-6	0	70.0
-5	0	148.1
-4	0	172.1
-3	35.2	202.5
-2	64.0	240.0
-1	113.0	276.0
0	163.0	417.0
+1	115.0	290.2
+2	73.0	234.0
+3	58.0	215.3
+4	0	187.0
+5	0	156.0
+6	0	80.0

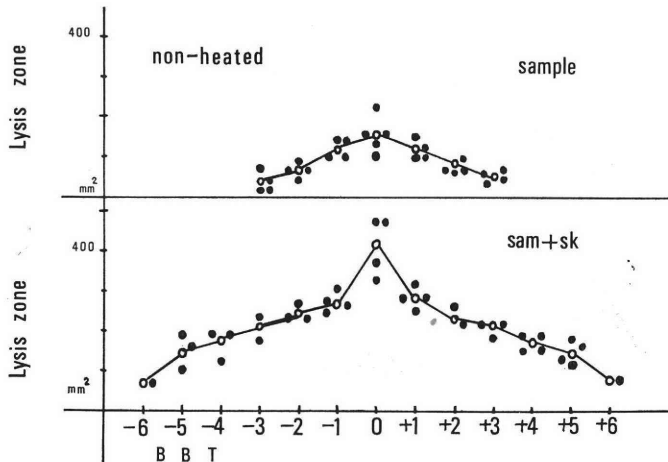


図 1 排卵日を中心とした子宮頸管粘液の線溶活性度

表 2 Huhner test のさいの頸管粘液の線溶活性度, 単位 mm²

Case		non-heated		heated	
		sample	sam+sk	sample	sam+sk
1	Semen	380	460	144	240
	Cervical Mucus	150	480	0	0
	Hühner Test	240	285	100	150
2	S.	400	600	100	200
	C.M.	90	200	0	0
	H.T.	380	690	100	150
3	S.	590	860	240	380
	C.M.	25	150	0	0
	H.T.	270	598	225	270
4	S.	225	750	200	280
	C.M.	10	225	0	0
	H.T.	240	700	234	378
5	S.	225	600	50	100
	H.T.	280	484	200	324

頸管粘液では Pl 100, Plg 50, Act 280, Proact 690, 排卵期頸管粘液では Act 110, Proact 200, 夫の精液では Pl 100, Plg 100, Act 300, Proact 600.

症例 3, 26歳, 卵管閉鎖, 1回経妊, 未産. Huhner test のさいの頸管粘液では Pl 225, Plg 45, Act 225, Proact 598, 排卵期頸管粘液では Act 125, Proact 150, 夫の精液では Pl 240, Plg 140, Act 350, Proact 860.

症例 4, 29歳, 子宮内癒着症, 1回経妊, 1回経産. Huhner test のさいの頸管粘液では Pl 234, Plg 144, Act 6, Proact 700, 排卵期頸管粘液では Act 10, Proact 225, 夫の精液では Pl 200, Plg 80, Act 25, Proact 750.

症例 5, 26歳, 習慣性流産, 4回経妊, 1回経産. Huhner test のさいの頸管粘液では Pl 200, Plg 124, Act 80, Proact 484, 排卵期頸管粘液では Act 60, Proact 300, 夫の精液では Pl 50, Plg 50, Act 175,

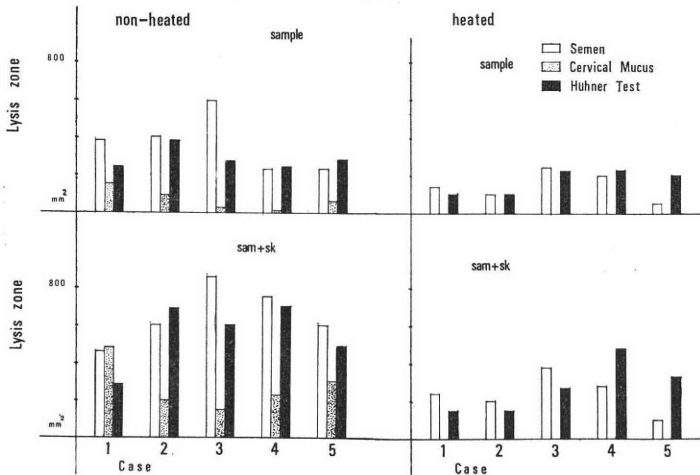


図 2 Huhner test のさいの頸管粘液の線溶活性度

その前後に減少を示した.

2) Huhner test のさいの頸管粘液

5例についておこなった. その成績 Huhner test およびこの患者の夫の精液 (これは検査以前に行つた線溶活性度測定値) とその患者の前周期排卵期頸管粘液についてそれぞれの線溶活性度を表 2 と図 2 に一括対比して示した.

なお, 症例のすべては Huhner test 陽性例であつた.

症例 1, 25歳, 双角子宮, 習慣性流産, 4回経妊, 未産. Huhner test のさいの頸管粘液では Pl 100, Plg 50, Act 140, Proact 285, 排卵期頸管粘液では Act 150, Proact 480, 夫の精液では Pl 144, Plg 96, Act 236, Proact 460.

症例 2, 23歳, 卵管閉鎖, 未妊娠, Huhner のさいの

Proact 600.

以上のごとく Huhner test のさいの線溶系各因子測定値がすべて排卵期頸管粘液よりも高いが, 夫の精液に対しては症例 1, 2, 3は低く, 症例 4, 5は高い値を示した.

3) 排卵期頸管粘液と精液の等量混合液

排卵期頸管液と精液の等量を試験管内において混合して線溶活性度の測定を行なつた. ちなみに, これら症例の Miller Kurzrok test は陽性 3例, 陰性 2例であつた.

表 3 にその測定値 (C.M+Sem) を, 排卵期頸管粘液の測定値と精液の測定値とを対比してしめし, 図 3 にこれらの測定値を図示した.

症例 1, 20歳, 夫は無精子症. 排卵期頸管粘液 Act

表 3 子宮頸管粘液+精液, 単位 mm²

Case		non-heated		heated	
		sample	sam+sk	sample	sam+sk
1	Semen	380	460	144	240
	Cervical Mucus	150	480	0	0
	C.M.+ Sem.	240	260	100	225
2	S.	484	600	100	270
	C.M.	100	225	0	0
	C.M.+ Sem.	400	500	100	225
3	S.	598	860	240	380
	C.M.	25	150	0	0
	C.M.+ Sem.	484	784	192	266
4	S.	225	750	200	280
	C.M.	10	225	0	0
	C.M.+ Sem.	36	121	0	100
5	S.	225	750	100	240
	C.M.	100	225	0	0
	C.M.+ Sem.	64	180	0	172

Act 292, Proact 784. なおこの精液による Miller Kurzrok test は陽性であった.

症例 4, 24歳, 器質的疾患を認めず, 排卵期頸管粘液 Act 10, Proact 225と線溶系各因子測定値が Pl 200, Plg 80, Act 25, Proact 750の患者の夫の精液との混合液では Pl 0, Plg 100, Act 36, Proact 121. なおこの精液による Miller Kurzrok test は陰性であった.

症例 5, 23歳, 器質的疾患を認めず. 排卵期頸管粘液 Act 100, Proact 225と線溶系各因子測定値が Pl 100, Plg 140, Act 125, Proact 750の患者の夫の精液との混合液では Pl 0, Plg 172, Act 64, Proact 180. なおこの精液による Miller Kurzrok test は陰性であった.

以上 Miller Kurzrok test 陽性例の線溶系各因子測定値は混合液では両液個々の各因子測定値の和以上の値をしめした. これに反して Miller Kurzrok test 陰性例で

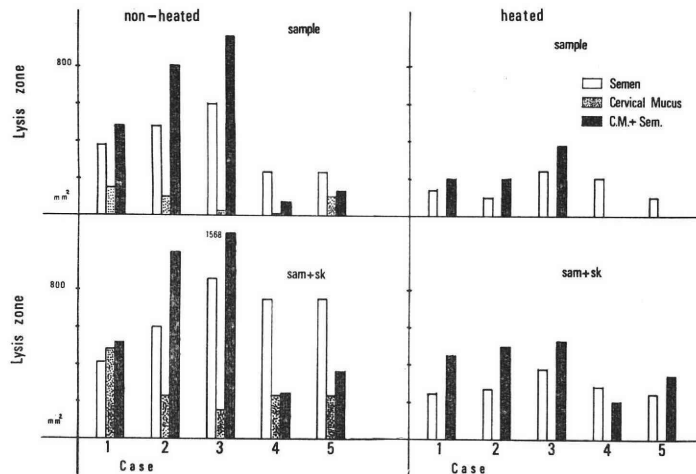


図 3 子宮頸管粘液+精液, (同一容積で示す)

150, Proact 480, 線溶系各因子測定値が Pl 144, Plg 96, Act 236, Proact 480の他人の精液との混合液では Pl 100, Plg 125, Act 140, Proact 260. なおこの精液による Miller Kurzrok test は陽性であった.

症例 2, 30歳, 夫は無精子症. 排卵期頸管粘液 Act 100, Proact 225と線溶系各因子測定値が Pl 100, Plg 170, Act 348, Proact 600の他人の精液との混合液では Pl 100, Plg 125, Act 300, Proact 500. なおこの精液による Miller Kurzrok test は陽性であった.

症例 3, 29歳, 習慣性流産, 頸管無力症, 5回経妊, 1回経産. 排卵期頸管粘液 Act 25, Proact 150と線溶系各因子測定値が Pl 240, Plg 140, Act 358, Proact 860の患者の夫の精液との混合液では Pl 192, Plg 74,

は Pl, Act の両値はむしろ低下した.

IV. 考 察

精液が頸管粘液溶解作用をもつことは Miller Kurzrok (1928) によつて発見されたが, その機序は不明であった. von Kaulla & Shettles (1954) は頸管粘液に SK を加えると Fibrin の溶解がおこることを認め, 頸管粘液の線溶現象について推論した.

その後雨宮 (1965), Beller & Weiss (1966) らの研究により頸管粘液における線溶現象と妊孕性との重要な関連性が認識されるようになった.

しかしその詳細についてはまだ推測の域をこえなかつた.

著者は排卵日を中心とした頸管粘液の線溶系の変動を測定し、Huhner test のさいの頸管粘液についても同様測定を行ない、さらに排卵期頸管粘液と精液の等量を試験管内で混合したものについて測定し、頸管粘液と精液それぞれ単独の値と比較検討した。

Beller & Weiss (1966) は頸管粘液に Act, Proact, 少量の Pl, Plg の存在を認めている。著者も Fibrin 平板法により Act, Proact の存在を認めたが Pl, Plg の存在を認めることができなかつた。

雨宮 (1965) は 3 例の頸管粘液について線溶系が排卵日に急激に増加し、排卵期以降再び急激に減少したともいう。著者の 50 例の平均値では排卵日に Act, Proact が最も増加し、その前後では低値を示した。

Pommerenke (1946) をはじめ多くの研究者は頸管粘液量の増加および性状の変化は Estrogen の増加に起因するとしており、線溶系の変動もおそらくこれと一致するものとおもわれる。

腔内に射精された精子が最初に遭遇する関門は頸管粘液であり、その性状と受精との間には重要な関係がある。ことに精子の頸管粘液貫通性の良否が問題となる。これを知る方法に Huhner test, Miller Kurzrok test の 2 つがある。著者は Huhner test のさいの頸管粘液の線溶各因子の測定を行ないその結果はすべて排卵期頸管粘液よりも高値を示したが、夫の精液に対しては低いもの 3 例、高いもの 2 例であつた。これは頸管粘液に精液の線溶系に対する抑制因子と活性因子とがあり、頸管粘液の抑制因子が優位のさいには精液の線溶系各因子の値が低くなり、頸管粘液の活性因子が優位のさいには高くなるものと考えられる。頸管粘液の抑制因子優位例では精子の貫通性が抑制をうけ、活性因子が優位例では貫通性が促進されるものと推察される。いずれにしても Huhner test のさいの頸管粘液の線溶活性度の上昇は精液の線溶系活性度が加わるため、妊孕能力を高める生理的機能を精液自身ももっていることを示している。

雨宮 (1965) は排卵期頸管粘液と精液とを合わせると、個々の線溶活性の和以上の線溶活性が高進することを認めた。著者は精液と頸管粘液との混合により Miller Kurzrok test 陽性例で雨宮と同様の所見を得た。しかし Miller Kurzrok test 陰性例では精液より概して低い値を示した。すなわち Miller Kurzrok test 陰性例では頸管粘液内には、精液にあつた活性型 Pl が、頸管粘液と合する事により著明に減少を来たしている事より、精液に対して強い Antipl の存在が推察される。つまりこの際の頸管粘液には精液に対する強い抑制因子が存在し、このために精液の頸管粘液の液化作用に対し障害的に働くと考えられ、このことが不妊の原因につながるこ

とは線溶系の立場から容易に推測できる。

以上のことより頸管粘液中の線溶現象と妊孕性の関係の重要性が首肯される。

V. 結論

著者は Fibrin 平板法を用いて、頸管粘液における線溶系各因子の値を測定し、精子の貫通性と線溶系活性との関係を考察した。

- 1) 頸管粘液には線溶系各因子として Act, Proact を認めたが Pl, Plg は認められなかつた。
- 2) 頸管粘液の線溶系各因子の値は排卵日に最高で、その前後には低値を示した。
- 3) Huhner test のさいの頸管粘液の線溶系各因子中 Pl 活性値および Proact 値は全般的に高進していた。これは精液の線溶系の関与によるもので精液が妊孕能力促進機能を有することを推測させる。
- 4) Miller Kurzrok test 陽性例について精液と頸管粘液との等量を混合して線溶系各因子の値を測定すると、個々の線溶系各因子の値の和以上に高進を示した。
- 5) Miller Kurzrok test 陰性例の精液と頸管粘液との等量を混合して線溶各因子の値を測定すると Pl は 0 であることより、頸管粘液内には Antipl の存在が推測される。
- 6) 以上の成績から、線溶現象は頸管粘液の流動性を高め、さらに精液との混合により線溶活性が一層高進し、頸管粘液の溶解と精子運動性の増進をまねき、精子の頸管粘液貫通性を助長して妊孕能力促進に寄与するものであると考える。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜つた本学皮膚科学講座伊崎正勝教授、同産婦人科学講座秦良磨教授に深謝いたします。

また終始、御指導、御鞭撻下さいました本学皮膚科学講座昆市助教授、同産婦人科学講座国本恵吉講師ならびに協力下さつた本学皮膚科学教室、産婦人科学教室の諸先生方に深謝いたします。またプラスミン測定法につき御指導を賜つた神戸大学医学部第一生理学教室岡本彰祐教授ならびに同教室の諸先生方に感謝いたします。

参考文献

- 1) 雨宮章：日不妊誌，10，46，(1965)。
- 2) 岡本歌子，大柴進：線溶現象の基礎と臨床，389，医学書院，東京，(1966)。
- 3) 岡崎寛：日不妊誌掲載予定。
- 4) Albrechtsen, O. K.: Brit. J. Haemato. 3, 284, (1957)。
- 5) Beller, F. K. & Weiss, G.: Fertil. & Steril. 17, 654, (1966)。

- 6) Huhner, M.: Amer. J. Obstet. & Gynec. 8, 63, (1924).
- 7) von Kaulla, K. N. & Shettles, L. B.: Klin. Wschr. 32, 468, (1954).
- 8) Miller, E. G. & Kurzrok, R.: Amer. J. Obstet. & Gynec. 24, 19, (1932).
- 9) Miller, E. G. & Kurzrok, R.: Amer. J. Obstet. & Gynec. 15, 56, (1928).
- 10) Pommerenke, W. T.: Amer. J. Obstet. & Gynec. 52, 1023, (1946).

Studies on fibrinolytic activity in human semen and cervical mucus

II. On fibrinolytic activity in cervical mucus

Hiroshi Okazaki

Department of Dermatology, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Japan
(Director: Prof. M. Izaki)

Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Japan
(Director: Prof. Y. Hata)

Fibrinolytic activity in the human cervical mucus has been studied using the fibrin plate method. Particularly, penetration ability of the spermatozoa has been investigated in connection with the fibrinolytic activity of the cervical mucus, and the following results were obtained.

1) Human cervical mucus was noted to contain proactivator and activator, on the other hand, it was noted not to contain plasmin and plasminogen.

2) Fibrinolytic activity of human cervical mucus was noted to be the highest on the ovulation day and decrease with the days both before and after the ovulation day.

3) In the cervical mucus as obtained in the Huhner test was noted to increase both its plasmin activity and its proactivator value.

4) In case of equal mixture of human semen and human cervical mucus, the fibrinolytic activity of the mixture was noted to be as follows: in the positive cases of Miller Kurzrok test, the fibrinolytic activity was noted to be increased more than the sum of the individual activity of the semen and the same of the cervical mucus. In the negative cases of Miller Kurzrok test, contrariwise, there was noted existence of antiplasmin in the cervical mucus.

5) Taking the above-mentioned results into consideration, it was surmised that fibrinolysis may increase the liquidity of the cervical mucus. Further, the fibrinolysis may increase the liquidity of the cervical mucus, when mixed with the semen, may be increased, which increase is supposed to promote the liquidity of the cervical mucus as well as the motility of the spermatozoa. Thus, penetration of the spermatozoa through the cervical mucus becomes easier, which is assumed to play an important role in promoting fertility.

不妊症患者の原因分析と妊娠率

Analysis of Sterile Factor and Fertility

名鉄病院産婦人科 (院長 阿久津慎博士)

稲葉 芳一 鈴木 崇夫
Yoshiichi INABA Takao SUZUKI

黒木 脩爾 岩垣 重秋
Shuji KUROKI Shigeaki IWAGAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Meitetsu Hospital, Nagoya
(Director: Dr. Makoto Akutsu)

不妊症患者 (2年以上不妊) 146名 (原発103名, 続発43名) について, 年令分布, 不妊期間, 既往疾患, 既往手術との関係, 続発不妊患者の最終妊娠などについて, 統計的観察を試み, さらに夫婦を Reproductive Unit として, 妊娠成立を阻害する諸因子を極力検索したところ, 男性因子, 卵管因子, 子宮因子, 頸管因子, 卵巣因子の順であり, かつ, これら因子が1つのみによるものは42~44%で, 半数以上に2つ以上の因子の組合せがみられた。

不妊因子の明らかなものには, それに対する種々の処置を施し, 35名 (23.9%) が妊娠に成功した。うち27名は満期分娩, 1名は早産, 4名は流産に終り, 残りの3名の follow up は出来なかつた。

はじめに

児に恵まれないということは, 今も昔も, その夫婦にとつても, また, 家族にとつても悲しい現実であるに違いない。戦後家族計画が徹底するにつれ, 深刻さは一段と増している。よつて, 日常臨床で不妊症の占める位置は極めて大きいと言わざるを得ない。

不妊症の正しい治療は, 種々の臨床検査による正確な病態の把握と, それに対する適切な処置によつてのみなされる。だが原因が複雑で, 各種治療法を試みても, 妊娠・分娩に成功させることは可成り困難であることは周知の事実である。我々は今回, 不妊患者の原因を出来るだけ分析し, その妊娠率について検討したので報告する。

対 象

昭和43年1月より12月までに (総外来数5991名) 挙児を希望して外来を訪れた者 (208名, 3.5%) のうち, 国際定義¹⁾に基いて2年以上の不妊を訴えた146名 (2.4%) を対象とした。

原発性不妊は103名, 続発性不妊は43名である。

表 1 昭和43年不妊症患者の頻度
(外来患者 5991名に対し)

挙児希望者 (208名) 3.5%			
1年未満 (16名) 0.3%	1年以上→ 2年未満 (46名) 0.8%	2年以上=不妊症患者 (146名) 2.4%	
		原 発 103名 70.5%	続 発 43名 29.5%

表 2 年齢別分布

年 齢	不妊の種類		続発 43名	
	原発 103名 数	%	数	%
20歳~24歳	12	11.7	1	
25歳~29歳	57	55.3	27	62.8
30歳~34歳	26	25.2	13	30.2
35歳~39歳	7		1	
40歳以上	1		1	

成 績

1. 年令分布と不妊期間

表2に示す如く, 原発・続発不妊群ともに25~29歳が

表 3 不妊期間の分布

不妊の 種類	原発 103名		続発 43名	
	数	%	数	%
不妊期間				
2年以上	35	34.0	14	32.6
3 "	25	24.3	14	32.6
4 "	13	12.6	9	20.9
5 "	6	23.3	2	18.6
6 "	7		2	
7 "	6		1	
8 "	4		1	
9 "	1		0	
10"以上	6	5.8	0	

表 4 不妊婦人の既往疾患と既往手術
・既往手術

疾患名	原発 103	続発 43	計 146	%
肺結核	4	3	7	4.8
腹膜炎	1	1	2	
子宮附属器炎	2			
性器結核	1			
内分泌疾患	2			

・既往手術

手術名	原発 103	続発 43	計 146	%
虫垂切除	29	15	44	33.3
卵巣腫瘍摘出	1		1	
筋腫核出	2		2	
卵管開口	1		1	
胆石		1	1	
子宮位置矯正術	1		1	
外妊手術		1	1	
帝王切		1	1	
腹膜炎	1		1	

表 5 続発不妊婦人の最終妊娠 43名

最終妊娠	人数	%
分娩	26	60.5
流産	8	18.6
人工妊娠中絶 (初回中絶)	8 (上記の中 6)	18.6 (13.8)
子宮外妊娠手術	1	

最も多く、次いで30~34歳である。不妊期間は表3に示す如く、原発・続発ともに2、3年が多く、経年的に低下している。結婚後10年以上を経過した者が原発不妊で6名(5.8%)に認められた。

表 6 各種検査施行率

不妊の 種類	続発 103名		原発 43名	
	施行者数	%	施行者数	%
検査項目				
BBT	98	95.1	41	95.3
子宮卵管造影術	93	90.3	37	86.0
ルビンテスト	22	21.4	10	23.3
精液検査	86	83.5	31	72.1
フナーテスト	30	29.1	19	44.9
内膜検査	25	24.3	8	18.6
月経血TB培養	16	15.5	4	9.3

表 7

○検査結果の分析 その1

●BBT

種類 排卵 有無	原発 98名		続発 41名	
	不明6を除く92	不明2を除く39		
有	80 87.0%	37 94.9%	13.0%	続発 5.1%
無	12 13.0%	2 5.1%		

2. 既往疾患と既往手術

表4に示す如く、肺結核の既往を有する者と、虫垂切除後の不妊が目立っている。

3. 最終妊娠

続発性不妊患者における最終妊娠は表5に示す如く、正常分娩後の者が一番多いが、自然流産後および人工妊娠中絶後の者も可成り見られた。特に人工妊娠中絶後の8名のうち、6名は初回中絶後であった。

4. 検査法および検査結果の分析

不妊症の原因検索のためには、妊娠の成立を阻害する因子を系統的に分析検討することが大切である。

我々は不妊を訴えて来院した患者には、ことごとく卵巣因子として基礎体温(以下 BBT)、卵管因子として子宮卵管造影術(以下 HSG)および Rubin Test、頸管因子として Huhner Test 時に Miller-Kurzrok Test、子宮内膜因子として月経前2~3日の子宮内膜組織検査、月経血の結核菌培養(初日)、男子因子として精液検査を施行している。実施率は表6の如くである。

a. 基礎体温の分析が出来た原発98名、続発41名中、持続性無排卵の者は、前者で12名(13.0)、後者で2名(5.1%)であった。

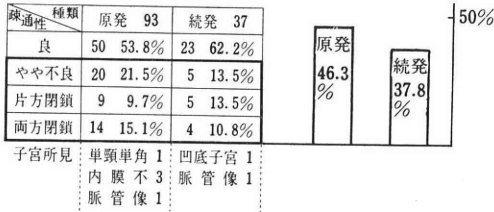
b. HSG による卵管疎通性の検査は表8に示す如くで、疎通性がやや不良、片方閉鎖、両方閉鎖のものが妊娠性を害する者とする、原発では46.3%、続発では37.8%に見られた。Rubin Test では狭窄、癒着、攣縮、閉鎖の者が原発で50.0%、続発で51.5%にみられた。

c. 精子因子の分析については、基準が諸家によつてまちまちでまだ統一されていないが、我々は表9の如き

表 8

○検査結果の分析 その2

●子宮卵管造影術



●ルビンテスト

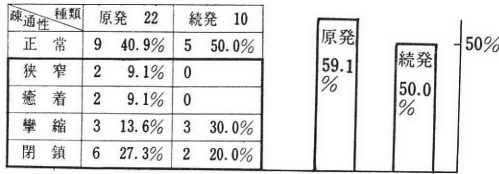
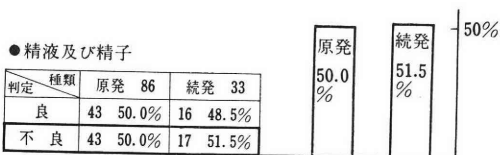


表 9 精液因子分析の異常基準

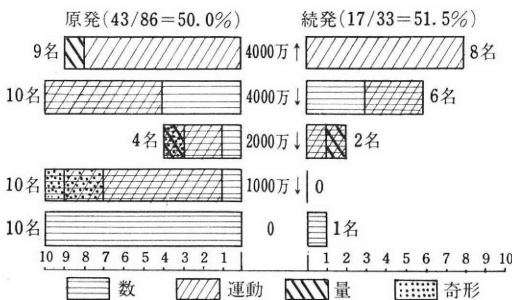
精子数……………4000万/ml 以下
 精液量……………0.5ml 以下
 奇形率……………40%以上
 運動率……………1 時間内 80%以下
 2 時間後 60%以下

3	〃	〃	50%	〃
4	〃	〃	40%	〃
6	〃	〃	25~40%	〃
8	〃	〃	15~25%	〃

表 10



○異常精液の因子分析



基準に基いて、因子のうちの一つでも基準に該当するのは不良とした。材料は禁欲 5 日間以上、用手法で採取せしめた。表10の如く原発では50.0%、続発では51.5%

表 11 Huhner Test の判定基準

(強拡大)

良 (good)……………運動精子 15 個以上
 可 (fair)……………運動精子 1~4 個
 不良 (poor)……………運動精子 1 個を時折
 又は運動精子なし
 Southam & Buxton

表 12

○検査結果の分析 その3

●フナーテスト

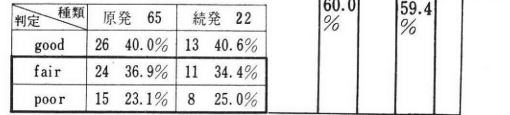


表 13

●子宮内膜

●月経血 TB 培養

種類	原発 25	続発 8	種類	原発 16	続発 4
TB あり	0	0	TB 菌(+)	0	0
TB なし	25	8	TB 菌(-)	16	4
ホ異常あり	20	8			
ホ異常なし	5	0			

に不良な者が見られた。

不良因子を更に詳しく見ると、精子数が減少する程運動率が悪くなったり、奇形率が高くなる傾向が見られた。無精子症は原発で10名、続発で1名(原因一結核性副睾丸炎)であった。

d. Huhner Test の結果は Southam & Buxton の判定基準²⁾に基いて表11の如く強拡大で判定した。fair および poor が妊孕性を害するものとする、表12の如く原発では60.0%、続発では59.4%であった。

e. 着床の場である子宮内膜に対する検査はあまり施行されなかった。これは今までの内膜検査の結果が、大部分 Hormone unbalance であり、結核菌の培養は陰性のものばかりであったから、あまり熱が入らなかった為である。

以上、不妊患者のうち系統的に分析出来たものは、表14に示す如く、原発性85名、続発性33名であった。そのうち不妊因子の全く見当たらないものは原発の2名、続発の1名のみで、それぞれ何らかの原因がみられた。目立った因子としては原発、続発ともに卵管因子と男性因子であった。また、因子は1つと限らず、2つ以上の因子の組合わさったものが50%以上にみられた。

性別に見ると、女性因子のみによる場合が約50%、男性因子のみに約15%であるが、35%ぐらには男女両方

表 14

○不妊因子の頻度			左記因子の組合せ		
不妊患者 146	原発 103名	続発 43名	合併因子の数	原発 83名	続発 32名
分析不能	18名	10名	1 コ	35 42.2%	14 43.8%
分析可能	85名	33名	2 コ	33 39.8%	14 43.8%
数			3 コ	13 15.7%	4 12.5%
因子	%	%	4 コ	2 2.4%	0
卵巣因子	12 14.1	2 9.1	女性因子	40 48.2%	15 46.9%
卵管因子	41 48.2	15 45.5	両性因子	30 36.1%	12 32.5%
頸管因子	17 20.0	8 24.2	男性因子	13 15.7%	5 15.6%
子宮因子	33 38.8	8 24.2			
男性因子	43 50.6	17 51.5			
因子なし	2 2.4	1 3.3			

表 15

○妊娠率 23.9%

		原発 103名		続発 43名	
		数	妊娠した数	数	妊娠した数
因子あり	処置した	57 55.3%	12 21.6%	15 34.9%	3 20.0%
	検査直後に妊娠 又は来院せず	26	6	13	5
	自然に様子みる	0		4	3
因子なし	自然に様子みる	2	1	1	1
因子不明		18	2	10	2
計		103	21 20.4%	43	14 32.6%

の因子が関係しており、結局50%ぐらゐは男性因子が介在していることになる。不妊症の治療には男性因子の存在を見逃すことが出来ないことを再確認した。

5. 治療方針と妊娠率

無排卵の者には各種排卵誘発法を試みた。正常排卵ないし散発性無排卵で子宮発育不全を伴うものには、Kaufmann—松本氏変法を隔月に試みた。BBT で黄体機能不全のあるものには、Steroid Hormone によるRebound を期待する療法³⁾を行った。卵管の一側閉鎖ないし疎通性の障害には Hydrocortison 注入療法を、両側閉鎖には卵管開口術、吻合術を施行した。Huhner Test が fair 以下で精子異常を伴うものには AIH を、無精子症には AID を施行した。

以上の方法で、表15に示す如く、不妊患者の146名中、35名(23.9%)が妊娠に成功した。原発では103名中、21名(20.4%)、続発は43名中、14名(32.6%)である。

不妊因子の明らかな者には、それに対する種々の処置がなされたが、そのうち AIH や AID、および卵管通

水療法などによって妊娠した者が目立っている。全く処置しなくても妊娠した者が原発9名、続発11名の計20名に見られた。がこれらのうち HSG 施行後3カ月以内に妊娠した者は、HSG の影響によるものとする、原発で5名、続発で2名、計7名が HSG 後に妊娠したことになる。また因子がなく、あつても軽度のため様子を見ているうちに妊娠した者も原発で1名、続発で7名、計8名に見られたが、そのうちの3名は数カ月前に HSG が施行されていたものであつた。

以上妊娠に成功した35例のうち、27例は満期分娩し、1例は早産(8カ月)、4例は流産に終つた。他の3例は妊娠の成立を確認しただけで、連絡がとれず予後の追跡が出来なかつた。

考按と総括

我国に於ては3年以上不妊の者を不妊症としているが、国際的には必ずしも一致していないし、国内の業績を見ても、ばらばらである。不妊期間を長くすればする

表 16

○どのような処置で妊娠したか

処置内容	種類 妊娠例	原 発 12 名												続発 3 名		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
通	水										○	○	○	○	○	
手	術										○ ↑ 開口術	○ ↑ アレキ サンダー				
AIH						○	○	○	○	○	○	○	○	○		
AID		○	○	○	○											
隔月の Kaufmann																○

表 17

○無処置群はどのようにして妊娠したか

種類 妊娠例	原 発 9 名									続 発 11 名										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
HSG 後 (M: 施行後周期数)	○	○	○ M	○ M	○ M					○	○									
Huhner 後						○	○					○	○							
様子を見る								○						○	○	○	○	○	○	○
初診直後								○												

程、対象が厳格になることは事実であるが、治療がそれだけ遅れるのも事実である。近頃は一般に晩婚の傾向にあり、家族計画も偶々まで浸透し、かつ社会生活のテンポも早くなっているから、3年以上経っていないから、と様子を見ているのも、一般情勢にそぐわないというのが実状ではなからうか。2年以内に挙児を希望して来院する患者も、近年増加の傾向⁴⁾にあり、日々の臨床でも1~2年以上を不妊症とする⁴⁾⁵⁾⁶⁾ものが次第に多くなって来ているようである。我々も国際定義¹⁾に従い不妊期間を2年以上とした。

不妊患者の頻度は2年以上を不妊症としているものでは久世¹⁰⁾の1.7%、徳田⁴⁾の6.0%、林^{12.8%}と病院の性格によって非常に異なるが、我々のところでは2.4%であった。下井田¹²⁾の1.7%、田中⁹⁾の4.4%、品川^{13)4.3%}は3年以上を不妊としており、西村⁶⁾の8.82%は1年

未満も入れており、赤須¹⁴⁾の5.7%、館野⁵⁾の2.04%は1年以上を不妊症としているから、我々のデータとの比較にはならない。

不妊患者の年齢分布は、原発・続発共に25~29歳が圧倒的に多く、不妊期間も2~3年を訴えるものが多いことは、諸家⁷⁾²⁰⁾の報告とほぼ同じ傾向にあるが、詳細に見ると、2年以上3年未満の者が一番多く、次いで1年以上2年未満の挙児希望者、その次が3年以上4年未満の者である。この事は、坂倉²⁰⁾の調査成績と全く傾向を一にするもので、心理的に不安定で流動的な不妊患者を取扱う上で心すべき事だと思われる。

既往疾患との関係では、虫垂炎手術との関係が高度に見られるが、この事は既に多くの人達⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾によつて指摘された通りである。続発性不妊婦人のうち約15%は初回中絶後の不妊である。これは原発性不妊と何んら変

らない不幸な結果であると共に、人工妊娠中絶の後遺症のうち最も多いのが炎症であり、術前術後の管理を充分にすることによってある程度防ぎ得るものであることを銘記し、我々産婦人科医が特に心すべきことであろう。

不妊患者の治療にあたっては、先ずもつて原因を知ることが大切である。従つて夫婦を一つの reproductive unit と見て、妊娠成立に関与する総ての場をくまなく検討、分析することが必要で、医師も患者もたゆまぬ努力と忍耐が要求される。不妊因子は一つとは限らず、いくつも重なる場合もあるから、一つの因子を見つけたからとて、他の因子の検索をないがしろにしてもよいというわけにはいかない。

しかし、治療方針が決まらないままに、検査に明け暮れて、同じことを何回もくり返し、どうどう巡りする傾向に陥り易いことも事実である。不妊患者は慢性化している一方、身体的苦痛を伴わないだけに流動的であり、三谷⁷⁾も初診のみであつて通院しない者が原発不妊で 15.02%、続発性不妊で 35.85%あると言っている。かかる点を念頭において、諸検査や治療の必要性を理解させる努力が必要で、常に前向きであることを忘れてはならない。我々が施行した種々の検査中 HSG に比し Rubin Test の頻度が少なかったのは、HSG が卵管の形態や閉塞の部位・子宮内腔の状態をも知ることが出来るということから、HSG を重要視したためである。

しかし卵管は卵や精子の輸送の管というよりは受精の場としての使命が大きく、機能的な面の検索も決してないがしろにすべきではない。Rubin Test はこれら卵管の機能をある程度示すものであり、HSG と併用施行すべきだと思う。

精子因子の検査では、たとえ禁欲期間を一定にしても検査の都度非常に変動するから、頻回の検査によつて総合的に判定することが必要である。我々は最少限 2 回以上は施行して大まかな目標づけをし、以後時折反復施行している。精子の運動率や奇形率については大体意見が一致しているが、数についてはまちまち(2000 万以下⁴⁾¹⁵⁾、3000 万以下⁶⁾²²⁾²⁴⁾²⁵⁾、4000 万以下²¹⁾、5000 万以下⁷⁾、6000 万以下²³⁾)で、近年 Oligospermie の規定値が漸次低下して来ており、川上¹⁶⁾も 3000 万以下を Oligospermie とする傾向であるといひ、2000 万以下でも妻が健康なら 19% に妊娠すると言っている。小林¹⁷⁾は 4500 万以下を異常とし、3000 万を限界値としており、米国不妊学会²¹⁾は 4000 万以下を Oligospermie としている。また、飯塚¹⁵⁾も 4000 万以上なら AIH と NI との間に差がないと言っている。我々はこれら諸家の報告を参考に、米国不妊学会の意見を妥当として、表 8 の如き criteria によつて判定した。精子数の少ないもの程運動率や奇形率の悪い

ものが多くなる傾向が見られた。

受胎の場としての子宮内膜の検査は大事な要素に違いない。内膜の分泌期像の形成不全が不妊につながるであろうことは容易に想像されるが、卵管妊娠や卵巣妊娠、または腹腔妊娠など内膜の状態が良いとはとても考えられない環境に於ても、妊娠が成立している事実と照し合せ、ただホルモン異常だとか、分泌期像の形成不全だとかいうこと以外に、もつと大切な因子があるのではなからうか。

我々が内膜の組織検査や月経血の培養で期待したのは、性器結核の証明である。内膜組織検査による内膜結核の発見は 貴家¹⁸⁾が 5~7%、林¹⁹⁾は 3.5~29.3%であるという。また、月経血の培養でも坂倉²⁰⁾は 31.7% に結核菌の証明をしているが、我々のところでは、当検索をも含めて過去 10 年来発見されていない。検査手技によるものか、採取手技によるものか非常に疑問に思っている。かかる非期待感が子宮内膜の組織診や月経血培養の頻度を少なくさせたものと思うが、充分反省すべきである。

不妊症治療の最終の目的は妊娠である。我々の臨床での妊娠率は原発不妊 20.4%、続発不妊 32.6%、全体として 32.9%であつた。この成績は徳田(2 年以上を不妊)の 9.9%^{4a)}、20%^{4b)}、齋野(1 年以上を不妊)の 14.62%⁵⁾より多く、安達(3 年以上不妊)⁸⁾の原発 18.9%、続発 30.0% に匹敵するものである。処置を施したものに妊娠率の高いのは当然である。しかし無処置でもほぼそれに匹敵する数だけ妊娠したが、これは HSG 施行後に妊娠したものが大部分である。安達⁸⁾も Rubin Test や HSG のあとに妊娠するものが多いことを認めている。これらの検査方法は不妊因子を知るために必要であるばかりでなく、治療にも結びついていることを患者に納得させ、反復施行する必要があると思われる。

むすび

1. 43 年度 1 カ年間の不妊患者は 146 名で、外来患者総数の 2.4% であつた。
2. 初診時の年齢分布は、原発、続発共に 25~29 歳が最も多く、不妊期間は 2 年、次で 3 年が多く、経年的に低下している。
3. 既往疾患、既往手術との関係では肺結核と虫垂切除後の不妊が最も多く見られた。
4. 続発不妊 43 名中 8 名は人工妊娠中絶後の不妊で、うち 6 名は初回中絶であつた。
5. 不妊因子を検索するため、妊娠を成立させる各因子について分析したところ
 - a. 持続性無排卵によるものが原発では 13.0%、続発

では5.1%にみられた。

b. HSG および Rubin Test により、卵管因子が妊孕性を阻害していると思われる者が、原発では46.3%、続発では37.8%に見られた。

c. 精子因子が不妊に関与していると思われた者は原発で50.0%、続発で51.5%に見られ、精子数の少ない程奇形率を高く運動率も悪かった。

d. 頸管因子が関与していると思われた者は原発で60%、続発で59.4%にみられた。

6. 以上の諸因子が不妊に関与するのは1つと限らず、2つ以上の因子の組合つたものが50%以上に見られ、夫婦を reproductive unit として系統的に分析出来た原発85組、続発33組についてみると、男性因子が最も多く、次に卵管因子、子宮因子、頸管因子、卵巣因子の順であり、不妊因子の発見出来なかつたのは原発の2組(2.4%)、続発の1組(3.3%)にすぎなかつた。

7. 不妊因子の明らかな者にはそれに対する種々の処置を施し、146名中35名(23.9%)が妊娠に成功した。うち27例は満期分娩、1例が早産、4例は流産に終つた。他の3例は妊娠を確認しただけで追跡出来なかつた。

本論文の要旨は日本不妊学会中部支部会44.5.24.於名古屋で発表した。

文 献

- 1) 用語定義委員会：日産婦誌，8，1257 (1956)。
- 2) Southam, A. L. & Buxton, L.: Fertil. & Steril., 7, 133 (1956)。
- 3) M. Igarashi, et al.: Fertil. & Steril., 16, 257 (1965)
- 4a) 徳田源市他：日不妊誌，13，106 (1968)。
- b) 徳田源市他：産婦世界，14，135 (1962)。
- 5) 館野政也：日不妊誌，14，105 (1969)。
- 6) 西村敏雄：日不妊誌，12，26 (1967)。
- 7) 三谷茂他：日不妊誌，14，37 (1969)。
- 8) 安達寿夫他：産婦世界，25，51 (1968)。
- 9) 田中哲郎：日不妊誌，9，254 (1964)。
- 10) 久世栄一他：日不妊誌，5，99 (1960)。
- 11) 林基之他：日不妊誌，6，142 (1961)。
- 12) 井下田純：日不妊誌，6，175 (1961)。
- 13) 品川信良他：日不妊誌，5，59 (1960)。
- 14) 赤須文男：日不妊誌，12，35 (1967)。
- 15) 飯塚理八：産婦治療，18，312 (1969)。
- 16) 川上博：婦人科学(分担執筆)下巻，15，医学書院，東京 (1964)。
- 17) 小林隆：産婦臨床指針，682，中外医学社，東京 (1966)。
- 18) 貴家寛而：産婦實際，14，12 (1965)。
- 19) 林基之：産と婦，24，948 (1957)。
- 20) 坂倉啓夫：第13回日産婦学会総会宿題報告要旨。

- 21) Committee of the American Society: Fertil. & Steril., 2, 1 (1951).
- 22) Tyler, E. T.: J. A. M. A., 146, 307 (1951).
- 23) Maclead, J.: Fertil. & Steril., 2, 115 (1951).
- 24) Novak, E. R.: Novak's Textbook of Gynecology, 578, The Williams & Wilkins Company, Baltimore (1965).
- 25) Lloyd, C. W.: Human reproduction and Sexual behavior, 387, Lea & Febiger, Philadelphia (1964).

Analysis of Sterile Factor and Fertility

Yoshiichi Inaba, Takao Suzuki,
Shuji Kuroki, Shigeaki Iwagaki

Department of Obstetrics and Gynecology,
Meitetsu Hospital, Nagoya
(Director; Dr. Makoto Akutsu)

For the treatment of sterility, there is a need to analyse the factors concerned in conception and to treat them adequately. We had studied 146 sterile women, who visited our clinic in 1968, who had not conceived for 2 or more years. The results are as follows.

In classifying the women by age, we found that those from 25 to 29 years old were the most numerous in both primary and secondary sterility. In duration of the period of sterility, those in the 2 years bracket were the most numerous, followed by 3 years, and decreasing in each succeeding year.

In relation to past medical history, we found those who had suffered from pulmonary tuberculosis and appendectomy were the most numerous. 8 cases of the 43 women in the secondary sterility group were sterile as a result of artificial abortion, and also 6 of these after the artificial termination of their first pregnancy.

Analysing the factors which check pregnancy in the reproductive units of married couples, we found the following; by ovarian factor 13.0% at primary, 5.1% at secondary sterility, by tubal factor 46.3% at primary, 37.8% at secondary sterility, by sperm factor 50.0% at primary, 51.5% at secondary sterility, by cervical factor 60% at primary, 59.4% at secondary sterility. We found that it was not always just a single factor contributing to sterility, about 50% had two or more complex factors.

Of 85 primary sterile couples and 33 secondary sterile couples who were systematically analysed in all factors, the sperm factor was the most prevalent, followed by the tubal factor, then the uterine, cervical and ovarian factors in that order. There were only 2 couples in primary in which

the contributing factors could not be found (2.4%), 1 couple in secondary (3.3%).

Of those women in whom the sterile factors were found and adequately treated, 35 had be-

come pregnant (23.9%), of these 146 sterile women, 27 were delivered at full term, 1 delivered prematurely, and 4 aborted. We were unable to follow up on 3 of others.

雄マウスの生殖能力に対する thio-TEPA の影響について

The Effect of Thio-TEPA upon the Fertility of the Male Mouse

塩野義製薬株式会社 油日ラボラトリーズ

大 鳥 寛

Hiroshi OHTORI

Aburahi Laboratories Shionogi & Co., Ltd.

ICR-JCL 系（日本クレア KK 生産）の成熟雄マウスに thio-TEPA を、1日1回2 mg/kg の割合で連続8日間腹腔内に注射し逐日的にそれぞれ別々の同系の雌と交配した。

その結果、連続2日間以上の注射をうけた雄による妊娠例ではその着床数の減少が認められ、又連続3日間以上の注射による妊娠例では生存胎仔数が減少した。この際、胚の死亡は胎生早期に起つたものと推定され、なお連続6日間以上の注射をうけた雄は不妊となつた。

緒 言

制癌剤その他の薬物の適用により雄動物の精巣における造精機能が障害されうことは多数の諸家により認められている（確井（昭和36年～1961）、Jackson et al. (1961) Paufler et al. (1969)）。正常な受精能力をもつ雄動物に薬剤を適用し、その後雌動物と交配させてその生殖能力を検索した結果、一定の影響を及ぼしたとなす若干の報告がある。即ち Chang (1944) は0.1% Colchicin と生理食塩水との混合液を、雄ウサギの精液に加え人工受精を行ない異常仔が得られたと報告した。Lutwak-Mann (1964) は thalidomide を雄ウサギに投与し、その後健康な雌ウサギと交配させ胎仔の死亡や奇形仔の発現を認めた。Jackson et al. (1959) はアルキル剤である Tretamine, Busulphan, Melphalan を数日間雄ラットの腹腔内に注射した後、種々の日数をへて健康な雌と交配させた結果、これらの大部分が受精機能を阻害することを認めた。Bateman (1960) は TEM (Tretamine) を雄ラット又は雄マウスに投与し、それぞれの精子に優性致死的突然変異が起ること、及びマウスはラットにくらべて抵抗性が大であるとのべている。

余は雄マウスに thio-TEPA を種々の回数にわたって投与し、その直後正常な雌マウスと交配させ、かくて得られた仔の胎生発生を検索し、特に薬物の投与回数と生殖機能の阻害との関係に着目した。

実験方法

使用動物は ICR-JCL 系マウス（日本クレア KK 生産）で雄は8週令より12週令、雌は8週令と9週令を用いた。飼料は塩野義製薬株式会社油日ラボラトリーズ生産の固型飼料を、又水は給水瓶で自由にとらしめた。実験は温度25°C～26°C、湿度は55%～60%に調節した部屋で行つた。

予め雌マウスと交配させ受精能力のあることを確めた11週令の雄マウスに thio-TEPA（住友化学製）の0.04%水溶液を2 mg/kg の割合で午前中に腹腔内に注射した後当日発情を認めた雌2匹と午後5時前後に同居させて、翌朝腔栓の認められたものを分離した。この様な処置を連続8日間にわたり繰り返す、かくて1回より8回にわたる注射をうけた雄の配された雌8群を得た。なお別に無処置の成熟雄と交配させ腔栓を認めたものを用意しこれを無処置群（対照群）とした。各群とも母獣は妊娠18日目にエーテルで麻酔死させた後、開腹して子宮における卵の着床及び胎仔の発生状態を検索した。

実験成績

成績の概要は表に示す通りである。着床数についてみると2日間以上連続投与した群の大部分では減少する傾向を認め、6日間以上投与した群では雌に腔栓は認められたが、妊娠の成立は認められなかつた。又生存胎仔数は3日以上連続投与を行つた群では減少する傾向

Table Effects of thio-TEPA on fertility of male mice and on their offspring

Duration of treatment	No. of paired females	No. of implants	No. of foetuses				Effects on live foetuses		
			Live	Resorbed	Macerated	Dead	Malformation Type # No.	Body weight (g) $\bar{X} \pm S.D.$	Sex ratio ♂♂/♀♀
Non-treated	5	67 (13.4)	62 (12.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	1.36±0.12	34/28
1 day	7	87 (12.5)	80 (11.4)	7 (1.0)	0	0	OE CP 1 1	1.44±0.16	46/34
2 consecutive days	5	49* (9.8)	41 (8.2)	8 (1.6)	0	0	0	1.38±0.12	20/21
3 consecutive days	8	96 (12.0)	53* (6.6)	43* (5.4)	0	0	CP 1	1.41±0.12	19/34
4 consecutive days	8	84* (10.5)	45* (5.6)	39* (4.8)	0	0	0	1.38±0.17	23/22
5 consecutive days	4	27* (6.8)	6* (1.5)	21* (5.2)	0	0	0	1.32±0.12	3/ 3
6 consecutive days	4	0	—	—	—	—	—	—	—
7 consecutive days	3	0	—	—	—	—	—	—	—
8 consecutive days	4	0	—	—	—	—	—	—	—

() : Average per female.

* : Significant decrease or increase at the 5 % level.

: OE : Open eyelid ; CP : Cleft palate.

が認められた。なお死亡胚の発育程度からみてその死亡の時期は極く早期に起つたものと推定された。又外形の異常は1回投与及び3日連続投与群に少数認められたが、無処置群との間に有意差はなかつた。尚性比については本処置が一定の変化を起したものと認められなかつた。

考察ならびに要約

thio-TEPA の 2mg/kg を成熟雄マウスに、1日1回投与しこれを連続8日間繰返して投与し、投与後逐日的に雌マウスと交配させその妊娠の成立や胎仔の発生状況を検索した。

その結果、連続投与6日目より後には雄が不妊になる事、2日以上連続投与によつて着床数は減少する事、3回以上の連続投与によつて生存胎仔数が減少する事を認め、又薬物投与のために惹起された胚の死亡は胎生期の極く早期に起つたものと推定された。なおこの様な処置によつて胚の性比の変化や奇形の誘発を来たすものとは認められなかつた。

此の結果は、Jackson et al.(1959) が種々のアルキル剤について得た成果と類似しているが、余の場合投与回数をもすと胎仔への致死作用が高まり、ついで雄の受精機能の失われることが認められた点に特色がある。なおこの致死作用については、死亡の時期の点から恐らく Bate

man (1960) の述べた精細胞に突然変異をひき起したことに基くと考えられる。

終りに懇篤なる助言と校閲の労をとられた京都大学医学部解剖学教室西村秀雄教授に感謝する。なお実験に協力された井上謙君の労を多とする。

文 献

- 1) 碓井博司：泌尿紀要，7，1：118-133 (昭和36)。
- 2) H. Jackson, B. W. Fox & A. W. Craig. : F. Reprod. Fert. 2 : 447-465 (1961).
- 3) S. K. Paufler & R. H. Foote : F. Reprod. Fert. 19 : 309-319 (1969).
- 4) M. C. Chang : Nature, 154 : 150 (1944).
- 5) Cecillia Lutwak-Mann : Brit. med. F. 1 : 1090-1091 (1964).
- 6) H. Jackson, B. W. Fox & A. W. Craig : Brit. J. Pharmacol. 14 : 149-157 (1959).
- 7) A. J. Bateman : Genet. Res., Camd. 1 : 381-392 (1960).

The effects of thio-TEPA upon the fertility of the male mouse

Hiroshi Ohtori

Aburahi Laboratories Shionogi & Co. Ltd.,

The mature mice of ICR-JCL strain, supplied

by Japan CLEA Co. Ltd., were injected 2 mg/kg/day of thio-TEPA intraperitoneally once a day, for consecutive 8 days and mated every night during this period with the mature virgin female mice of the same strain.

Numbers of implants and viable fetuses decreased significantly in the females mated with the males received thio-TEPA for more than 2

consecutive days and more than 3 consecutive days, respectively.

It was estimated that the loss of embryos had taken place at the very early stage of pregnancy.

The males, were turned into a complete sterility when received thio-TEPA for more than 6 consecutive days.

ラットにおける排卵と卵子の卵管下降に対する アクチノマイシン D の抑制作用について

Effects of Actinomycin D on the Ovulation and Egg Transport in the Rat

東北大学農学部 家畜繁殖学教室

菅原 七郎

Shichiro SUGAWARA

(Laboratory of Animal Reproduction, Faculty of Agriculture, Sendai, Japan)

ラットにおける排卵と卵子の卵管下降に対するアクチノマイシンD (AcM-D) の抑制機構の解析を試みた。AcM-D の排卵抑制作用は下垂体からの排卵ホルモン (LH) の分泌開始時間と関係しており、LH の分泌開始前に投与しないと抑制作用を表わさないことを認めた。

PMS (10IU) 処理幼若ラットで PMS 処理後52~54時間目 (LH の分泌時) に AcM-D を投与した場合、80~90%の個体において排卵が抑制された。LH の分泌開始後時間の経過と共に AcM-D の排卵抑制率が減少し、LH 分泌開始後4時間目では全く抑制効果が認められなかった。

また、発情後期のラットについて、LH の代替として HCG を用い、HCG の注射時間と AcM-D の投与時間との関係の結果からも AcM-D の抑制作用は LH の放出の時間と関係して働くことが示唆された。

一方、AcM-D を投与された個体における卵子の卵管下降が抑制されることを認めた。

アクチノマイシン D (AcM-D) は生物体における蛋白質合成、RNA 合成機構を解析するための薬物として広く用いられている。また、AcM-D はラットやマウス子宮における RNA、蛋白質、燐脂質等の合成^{1,2)}、LH の分泌に対するエストロジェンの促進作用^{4,5)}や家兎⁶⁾、ハムスター⁷⁾ における排卵を抑制することが知られている。しかし、ラットにおける排卵に対する AcM-D の作用や排卵の抑制作用機作については殆んど知られていない。

AcM-D の排卵抑制機序を解析する目的でラットについて実験したところ、排卵や卵子の卵管下降に対し興味ある結果を得たので報告する。

実験方法

実験動物：当研究室で累代繁殖したウィスター系ラットを用いた。動物は点燈時間 (照明12時間、暗黒12時間) と室温 (25°±1°C) を調節した部屋でブルーレット (全購連) で飼い、1週間に一度、緑餌を与えて飼育した。

A) 成熟雌ラット：体重170~230g の未経産処女ラットを実験に供する前、少なくとも2周期以上膣垢検査を行ない、正しく4日周期を繰返したものを使った。

B) 幼若雌ラット：乳仔数を8匹にして哺乳させ、23日令に離乳し、26日令で実験に供した。

動物の処理：A) 成熟ラットにおける排卵に対する AcM-D の作用を調べるために、発情前期の日の排卵ホルモンが分泌されると思われる数時間前 (11.00A.M.) から分泌後と思われる発情前期の17.00PM までの間の一定の時間に100 μ g/100g 体重の AcM-D を皮下、または静脈注射を行った。次の日エーテル麻酔下で殺し排卵の有無を調べた。

B) 幼若ラットは26日令で PMS (ピーメックス) 10 IU を皮下注射し過排卵処理を行った。PMS 注射後、排卵ホルモンが分泌されると予想される前後の時間である52から56時間目に AcM-D を体重100g 当り100 μ g を静脈注射した。PMS 注射後72時間目にエーテル麻酔下で殺し、排卵の有無を調べた。

C) 卵子の卵管下降に対する AcM-D の作用を調べ

るため、発情前期、または発情期の日の1.00PM に AcM-D を投与し、24あるいは48時間後に卵管内卵子の位置を常法通り卵管の押しつぶし法によって調べた。

結 果

AcM-D の排卵に対する作用

A) 成熟ラット：発情前期の11.30AM と1.00PM に AcM-D を投与すると最も抑制効果が認められ、排卵抑制率はそれぞれの70.0, 72.7%であった。AcM-D の投与時間が遅く(3.00, 5.00PM) になるとその排卵抑制率は急激に減少(40.0, 18.1%) することが認められた(第1表)。

Table 1. Effect of Actinomycin D (AcM-D) on ovulation in adult cyclic rat. (mean \pm S.D.)

Time of AcM-D administration (proestrus)	No. of animals	Ovulation		No. of ova (per rat ovulating)
		Inhibition	%	
11.30 AM	10	7/10	70.0	8.7 \pm 0.3
1.00 PM	11	8/11	72.7	10.0 \pm 2.8
1.00 PM (sub.)	8	2/8	25.0	6.2 \pm 1.9
3.00 PM	10	4/10	40.0	5.0 \pm 1.3
5.00 PM	11	2/11	18.1	6.7 \pm 1.9

また、AcM-D を皮下投与すると排卵の抑制効果は静脈注射した場合の約 $\frac{1}{3}$ にその効果が減少することが判った(第1表)。

一方、排卵が抑制されなかった個体当りの平均排卵数は1.00PM に AcM-D 投与区を除けば明らかな卵子数の減少が認められた。特に3.00, 5.00PM に AcM-D 投与区においては卵子数は正常動物の約半分位であった(第1表)。

B) 幼若ラット：成熟ラットの排卵に対する AcM-D の抑制効果から、その抑制作用は下垂体からの排卵ホルモンの分泌の時間とかなり密接な関係があると考えられるので、その時間的關係を調べるために幼若雌ラットを用いた。幼若雌ラットは PMS で処理されると PMS 処理から規則正しく一定時間後に下垂体からの排卵ホルモン分泌が起ることが知られているので AcM-D の排卵抑制効果と下垂体の分泌との時間的關係を調べた。その結果は第2表に示した。表から明らかな如く、成熟ラットにおけると同様に、下垂体からの排卵ホルモンの分泌が起る数時間前から分泌開始時にかけて AcM-D を投与すると排卵が80%以上も抑制されることが認められた。排卵ホルモンの分泌後数時間内では排卵抑制率は急激に減少し、PMS 投与後60時間後では排卵の抑制が全く認められなかった。一方、排卵の抑制されなかった個

Table 2. Effect of Actinomycin D on ovulation in immature rat primed with 10 iu of PMS. (mean \pm S.D.)

Time of AcM-D administration (after PMS injection)	No. of animals	Ovulation		No. of ova (per rat ovulating)
		Inhibition	%	
Control	10	1/10	10	21.1 \pm 8.6
52 hr	10	9/10	90	15.0
54	10	8/10	80	10.5
56	10	6/10	60	7.2 \pm 2.3
58	10	4/10	40	23.1 \pm 9.2
60	5	0/5	0	17.6 \pm 3.6

Table 3. Effect of HCG (20 iu) on inhibiting action of Actinomycin D in adult cyclic rat. (mean \pm S.D.)

Time of AcM-D administration (proestrus)	Time of HCG injection	No. of animals	Ovulation		No. of ova
			Inhibition	%	
1.00 PM	—	11	8/11	72.7	10.0 \pm 2.8
1.00 PM	1.00 PM	9	0/9	0	5.4 \pm 2.1
1.00 PM	1.00 PM	6	0/6	0	2.1 \pm 1.0
1.00 PM	3.00 PM	6	3/6	50.0	3.6 \pm 2.1

体当りの卵子数は対照区と比較して減少した。特に、PMS 処理後56時間目に AcM-D を投与された区では卵子数は対照区の $\frac{1}{3}$ に激減した。58時間以後に投与された区で排卵の抑制されなかった個体では卵子数の減少は殆んどなく、AcM-D 投与の影響は殆んど認められなかった(第2表)。

AcM-D の排卵抑制効果に対する HCG 投与の影響

排卵ホルモンと AcM-D の抑制効果の關係を知るために排卵ホルモンの代用として HCG を用いた AcM-D の投与時間と HCG を同時または AcM-D の投与後一定時間後に HCG を投与し排卵の有無を調べた。その成績は第3表に示した。AcM-D の投与と同時に又は1時間後 HCG (20I.U.) を投与すると全例において排卵の抑制がみられなかった。AcM-D 投与後2時間目に HCG 処理すると50%が抑制された。一方排卵数は著しく減少し、正常の約 $\frac{1}{2}$ 以下であった。特に、AcM-D 投与後1時間目に HCG 処理では排卵が抑制されなくても排卵数が正常の約 $\frac{1}{6}$ で HCG 同時処理区の約 $\frac{1}{2}$ に減少した。

AcM-D の排卵抑制効果に対する AcM-D の投与時間と HCG 投与の時間的關係

これまでの実験から AcM-D の排卵抑制効果は排卵

Table 4. The time relationship between the administration of Actinomycin D and HCG injection on the inhibiting action of Actinomycin D in adult late diestrus rats (mean \pm S.D.)

Time of AcM-D administration (late diestrus) PM	Time of HCG injection (late diestrus) PM	No. of animals	Ovulation		No. of ova
			Inhibition	%	
—	12.00	7	0	0	12.6 \pm 2.1
13.00	12.00	7	2/7	28.5	4.4 \pm 2.1
14.00	12.00	7	0	0	7.0 \pm 1.9
12.00	15.00	10	5/10	50.0	3.0 \pm 1.8

であつた。排卵した個体における卵子数は著しく減少した(第4表)。

卵子の下降に対する AcM-D の効果

これまでの実験において、発情前期の日の午前11.30から午後5.00までの間に AcM-D を投与した場合、排卵の有無の検査時(AcM-D 投与から24時間後)において、処理された個体の全部において子宮はあたかも発情前期の如く腔中に分泌液を充滿していた。この事實は AcM-D が卵管および子宮運動に対して何らかの影響を与えることが考えられる。そこで、卵子の卵管下降に対する AcM-D の効果について実験した。発情前期の日の比較的排卵を抑制しない3.30PM と発情期の同じ時間

Table 5. Effect of Actinomycin D on egg transport in adult cyclic rat (mean \pm S.D.)

Time of killing	Time of AcM-D administration	No. of animals	Ovulation		No. of ova (per rat ovulating)	Position of ova	
			No. of animals	%		Ampulla	Middle
Diestrus	—	7	7/7	100	10.1 \pm 2.2	—	10.1 \pm 2.2
Diestrus (10.30)	Proestrus (3.00 PM)	8	6/8	75	4.8 \pm 1.2	3.8 \pm 0.0	1.2 \pm 0.0
Diestrus (10.30)	Estrus (3.00 PM)	11	11/11	100	2.2 \pm 1.2	2.2 \pm 0.0	—

Table 6. Effect of local administration of Actinomycin D on the ovulation in the cyclic adult rat (mean \pm S.D.)

Time of AcM-D administration (proestrus)	Dose of AcM-D μ g	No. of animals	Ovulation		No. of ova
			Inhibition	%	
1.20 PM	3.0~5.0	5	1/5	20	6.0

ホルモンの放出の数時間前に投与した時に最も強い抑制作用を示すことを認めた。

しかし、排卵ホルモンの分泌が予想される時間をもとにして AcM-D を投与しているので AcM-D の排卵抑制効果と排卵ホルモンの放出との時間的關係が明白でないので正しく4日周期をもつ個体について発情休止期の一定時間に排卵ホルモンの代用として HCG (20I.U.) を投与し、その後、1時間毎に AcM-D を投与し、排卵に対する効果を調べた。結果は第4表に示した如く、HCG 注射後1時間目に AcM-D を投与すると7個体のうち2個体において排卵が抑制されたのみであつたが、排卵が抑制されなかつた個体における卵子数は著しく減少した。すなわち、HCG 注射群の卵子数の約1/3であつた。HCG 注射後2時間目に AcM-D を投与した群では卵子数が対照区と比較して減少の傾向を示したが排卵は全く抑制されなかつた。逆に、AcM-D 投与後3時間目に HCG 20I.U. を投与した場合は排卵抑制率は50%

に AcM-D を投与し、発情休止期の日(24あるいは48時間後)に卵子の位置を調べた。結果は第5表に示した如く、対照区においては発情休止期の第1日目では卵管の中部にすべての卵が発見されるのに対し、発情前期の日 AcM-D 処理された個体では卵子の発見率は非常に悪いが卵管膨大部に大部分があり、一部卵管中部にも認められ、明らかに卵子の下降が抑制された。また、発情期に AcM-D を投与し、24時間後に発見されたすべての卵子は卵管膨大部にあつた(第5表)。

考 察

正しく4日周期を繰返す成熟雌ラットに発情前期の日の体重100g 当り100 μ g の AcM-D を静注すると排卵を抑制(約73%)することを認めた。この事實はこれまでの家兎やハムスターで行われた結果とほぼ同じであつた。しかし、本実験では AcM-D を皮下投与した場合は排卵抑制効果が著しく減少した。このことはこれまで

の実験と異っている。恐らく、この差異は種の特異性によるものと思われる。

AcM-D の排卵抑制効果は発情前期の日午前11.30と午後1.00に投与したときに最も良く、しかも、午後3.00、5.00時と時間の経過と共に悪くなってきた事実は排卵ホルモンの分泌開始と特に関係があると思われる。すなわち、本実験で用いた成熟雌ラットは排卵ホルモンの分泌が発情前期の日の午前1.00~3.00時までの間に起ることが確実に推測されるから、AcM-D の排卵抑制作用機構として、第1に、排卵ホルモンの分泌を抑制するか、あるいは、排卵ホルモンと競合して働くものと推察される。また、第3には、ある一定の成熟した卵胞に働いて排卵ホルモンの卵胞に対する作用を抑制するためと想像される。しかし、第1の理由については本実験においては下垂体中の排卵ホルモン含量を測定していないので明確ではない。

AcM-D の排卵抑制効果はその投与時期と下垂体からの排卵ホルモン分泌の時間と極めて密接に関係していることは HCG 投与実験の結果からも明らかである。すなわち、LH の分泌あるいは HCG 投与前少なくとも2~3時間前に AcM-D を投与しないと排卵抑制効果は認められない。また、発情休止期のものについて HCG 投与後1時間後に AcM-D を投与すると排卵抑制効果は著しく減少するし、HCG 投与後2時間では完全に抑制効果がなくなった。一方、AcM-D を卵巣皮膜下に直接投与しても排卵が抑制された(第6表)。これらの事実は恐らく、AcM-D の排卵抑制効果は下垂体からの排卵ホルモンの分泌の抑制ではなくて、むしろ、排卵ホルモンの卵胞に対する作用を阻害するためと思考される。しかし、AcM-D の卵胞に対する作用機作については全く不明であり、これからの研究が待たれる。

卵子の卵管下降に対するホルモン、薬物の効果について、これまで数多くの研究がなされており、特に、エストロゲンが一定の量で卵子の下降を促進したり、あるいは、遅くしたりすることが知られている^{8,9)}。しかし、本実験で得られた如く、AcM-D が卵子の下降を阻害する作用はこれまでに報告されていない。AcM-D のこの種の作用機構に関しては全く不明であるが、すでに述べたように、発情前期の日に AcM-D を投与した個体は排卵が抑制されても、されなくても、子宮腔に液を充満していたことから推察すると恐らく、その一つの要因として、卵管および子宮の運動性を阻害することによって卵子の下降を遅らせるものと思われ。しかし、この点に関しても、これからの研究に待たねばならない。

要 約

排卵と卵子の卵管下降に対する AcM-D の作用について、ラットを用い研究し次の如き結果を得た。

正しく4日周期をもつ成熟雌ラットの発情前期の午前11.00から午後1.00までに AcM-D を体重100g 当り100 μ g を静脈注射すると処理された個体のうち約70%が排卵しなかつた。また、過排卵処理された幼若ラットにおいても PMS 処理後52~54時間目に AcM-D 処理をすると排卵が80~90%も抑制されることを認めた。

AcM-D の排卵抑制効果は HCG 注射時間と AcM-D 投与時間と密接な関係のあることも認めた。従つて、AcM-D の排卵抑制作用は排卵ホルモンの放出の時間と関連して働くことが推察された。

また、AcM-D は卵子の卵管下降も遅くさせることを認めた。

終りに、御指導、御校閲を賜りました竹内三郎教授に深く感謝致します。

文 献

- 1) Ui, H. and Mueller C. C.: Proc. Nat. Acad. Sci., 50: 256, (1963).
- 2) Hamilton, T. H.: Proc. Nat. Acad. Sci., 51: 83, (1954).
- 3) Talwar, G. P. and Segal, S. J.: Proc. Nat. Acad. Sci., 50: 226, (1963).
- 4) Schally, A. V., Carter, W. H., Arimura, A. and Bowers, C. Y.: Endocrinol., 81: 1173, (1967).
- 5) Schally, A. V., Bowers, C. Y., Carter, W. H., Arimura, A., Redding, T. W. and Saito, M.: Endocrinol., 85: 290, (1969).
- 6) Pool, W. R. and Lipner, S.: Nature, 203: 1385, (1964).
- 7) Barros, C. and Austin, C. R.: Endocrinol., 83: 177 (1963).
- 8) Greenwald, G. S.: Fert. & Steril., 12: 80, (1961).
- 9) Greenwald, G. S.: J. Endocrinol., 26: 133, (1963).
- 10) 信永利馬: 家畜繁殖研究会誌, 14: 77, (1968).

Effects of Actinomycin D on the ovulation and egg transport in the rat

S. Sugawara

(Laboratory of Animal Reproduction, Faculty of Agriculture, Sendai, Japan)

The experiments were undertaken to elucidate the effect of Actinomycin D on the ovulation and

egg transport in the rats.

Actinomycin D administered intravenously inhibited the ovulation in over 70 percent of the animals treated, when the rats had regular 4 days cycles were injected with 100 μ g of the drug per 100 g of body weight from 11.30 AM to 1.00 PM on proestrus stage.

In the immature rats treated with PMS (10 IU), ovulation was inhibited about 90 percent of the animals administered Actinomycin D at 52-54 hrs from PMS injection.

In the second series of experiments, it was shown that inhibiting action of Actinomycin D was re-

lated very closely to the time of a release of luteinizing hormone.

It might be concluded that Actinomycin D had a inhibitory effect, if the drugs are administered about 2 of 3 hours before a release of luteinizing hormone. The conclusion was supported by the experiments made on the concerning to the time of administration of the drug and HCG injection in late diestrus rats.

It was also found that Actinomycin D had a detrimental effect on the egg transport in the cyclic adult rats.

実験的両側停留睪丸における睪丸, 前立腺ならびに 血清の酵素活性の変動について

Effect of Experimental Cryptorchidism on the Enzyme Levels of Testis, Prostate and Serum

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任 仁平寛巳教授)

石部 知行

Tomoyuki ISHIBE

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

70日令, 100g 前後の Wistar 系雄ラット50匹を対照(偽手術)および実験的両側停留睪丸の2群に分け, 10週間にわたって血清, 睪丸, 前立腺の LDH, LDH isoenzymes (M, H およびⅢ分画), AIP, LAP, TAP 活性の変動を組織レベルで検討し, 次の成績を得た.

1. 停留睪丸に伴なう体重の変化は少ないが, 睪丸, 前立腺ではその比体重が著明に減少した. しかし前立腺の変化は睪丸のそれに比しおくられてみられた.
2. LDH 活性に対する影響は少なかった.
3. 実験初期には停留睪丸では LDH-M 分画が対照に比しやや高い割合を示したが, 結局は対照と同様の態度をとるにいたつた. 前立腺, 血清における変動は何れもはつきりしなかつた. LDH-H 分画は前立腺ではその占める割合が実験群でやや低下したのに対し, 血清では実験の進行とともにやや増加するものが多かつた. Ⅲ分画は実験初期に睪丸でやや高い割合を示し, 血清は全経過を通じてやや高い割合を占めた.
4. AIP 活性は睪丸, 前立腺の何れも実験の進行とともにその活性が増大する傾向を示した.
5. 前立腺 LAP 活性は実験群で高い割合を示すものが多かつた.
6. TAP および PAP 活性に対する影響はみられなかつた.

睪丸を腹腔内に戻すことによつて睪丸の萎縮および精子形成の抑制がみられることは Hunter(1762)以来多くの人によつて支持されてきた. 睪丸内には各種酵素が含まれ, 脱水素酵素については Lunaas and Baldwin³, 17, 18, 26³らの報告が, また酸化酵素については Ambadkar and George^{1, 3, 22, 24³}らの報告がみられる.

停留睪丸では男性ホルモン作用の減弱とともに, 組織学的に精細管上皮の破壊と基底膜に肥厚の起ることが知られている^{4, 26³}. この際の酵素学的な変化をみたものも多いが^{8, 16, 22, 24, 27³}, 著者も両側停留睪丸をラットを用い実験的に作製し, 2, 3の水解酵素についてその変動を経時的に睪丸とともに前立腺ならびに血清について検討したのでこの成績を報告する.

実験材料ならびに実験方法

実験材料としては生後70日, 体重100g 前後の Wistar 系雄ラットを用い, 対照として偽手術を行なつたもの(第1群, すなわち対照群)と, 実験的に停留睪丸を両側性に作つたもの(第Ⅱ群, すなわち実験群)との2群に分け, 経時的に10週間にわたって睪丸, 前立腺側背葉について重量の変化をみるとともに血清をも含めてこれらの組織における酵素活性の変動を追及した.

睪丸, 前立腺のいずれも4倍量の生理食塩水を加え, 4°Cで磨碎し, 3000回転/分, 20分間遠沈し, その上清を酵素活性の測定に用いた. 測定した酵素は lactic dehydrogenase¹¹⁾ (LDH, Iatron, Wroblewski units/1g 湿重量または1 ml), LDH isoenzymes³¹⁾ (Wieme, H, M およ

びⅢ分画, %), alkaline phosphatase¹²⁾ (AIP, Iatron, King-Armstrong unit/1g 湿重量または 1 ml), leucine aminopeptidase²⁵⁾ (LAP, Sigma, Goldberg-Ruttenburg unit/1g 湿重量または 1 ml), total and prostatic acid phosphatase¹³⁾ (TAP および PAP, Iatron, King-Armstrong unit/1g 湿重量または 1 ml) などである。この詳細および動物の飼料条件は前報の通りである²²⁾。

成 績

I. 重量に対する影響 (Table 1)

実験群では対照群に比し体重はやや増大するが有意ではない。これに対し睾丸では加令にともなう比体重の減少が対照群でもみられたが、実験群ではより著明な減少がみられた。このことは前立腺でも同様であった。しかし睾丸では実験早期、すなわち 2 週目にすでに急激な減少がみられ、以後漸減したのに対し、前立腺ではその減少はゆるやかであった。

II. LDH 活性に対する影響 (Table 2)

対照群では睾丸 LDH 活性が加令に伴って増加し、実験群でも同様の傾向を示した。前立腺では実験群は対照群に比しやや低い活性を示すものが多いが、バラツキの範囲内の変化であり、血清についても両群間に差をみとめなかつた。

III. LDH-M 分画に対する影響 (Table 3)

睾丸についてみると対照群では加令に伴いその占める割合が低下したのに対し、実験群では実験初期には明らかに低い割合を示し、実験期間の延長に伴ってやや増大し、対照群と同様の態度を示すに至つた。他方前立腺では加令に伴い対照群ではその占める割合が低下し、実験群でも同様の態度を示した。血清は実験群でやや低い割合を示すものが多いが、有意ではない。

IV. LDH-H 分画に対する影響 (Table 4)

睾丸では LDH-M 分画の場合と異なり、対照群では実験群と同様加令に伴ってその占める割合が増加し、両群間に差を認めなかつた。前立腺についてみると対照群は加令に伴ってその占める割合が増加したのに対し、実験群では全経過を通じて変化が少なく、対照群に比しその占める割合の低下があるといえる成績であった。血清では対照群に比し実験群はわずかながらその占める割合の増大がみられた。

V. LDH-Ⅲ分画 (Table 5)

睾丸では全経過を通じて対照群が変化しなかつたのに対し、実験群では実験初期には高く、以後急激にその占める割合が低下し、10 週目には対照に比しやや低い割合を占めた。前立腺では実験群は対照に比し低い割合を示すものが多く、血清では実験群が対照に比しやや高い活

Table 1. Influence of operative cryptorchidism upon weight of the body, testis & prostate

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Body g	Group I	112.4	150.0	187.0	195.5	207.4
	Group II	109.3	154.2	180.1	233.6	230.4
Testis ×10 mg/g	Group I	1.24	1.20	1.06	1.02	0.96
	Group II	0.60	0.53	0.52	0.46	0.44
Prostate ×10 mg/g	Group I	1.09	1.00	0.98	0.95	1.05
	Group II	0.98	0.81	0.73	0.65	0.64

Table 2. Influence of operative cryptorchidism upon LDH activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis ×10 ⁵ WU	Group I	2.28	3.78	4.18	5.14	5.26
	Group II	3.49	4.10	4.52	4.79	5.32
Prostate ×10 ⁵ WU	Group I	1.74	1.77	1.44	1.50	1.78
	Group II	1.58	1.55	1.48	1.48	1.47
Serum ×10 ² WU	Group I	6.14	4.79	4.90	5.36	6.15
	Group II	6.38	6.36	6.79	6.10	6.43

Table 3. Influence of operative cryptorchidism upon LDH-M fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis %	Group I	13.8	12.8	11.3	10.5	9.4
	Group II	7.7	8.8	9.4	9.2	9.9
Prostate %	Group I	82.5	85.1	82.6	81.7	75.3
	Group II	83.1	83.0	88.0	81.6	81.5
Serum %	Group I	84.4	85.5	84.0	82.5	81.2
	Group II	81.2	85.8	81.2	77.4	75.8

Table 4. Influence of operative cryptorchidism upon LDH-H fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis %	Group I	65.8	67.2	72.9	73.0	72.5
	Group II	66.5	71.2	67.7	76.6	76.5
Prostate %	Group I	2.8	1.0	2.0	5.0	4.9
	Group II	2.4	1.9	2.1	2.3	2.3
Serum %	Group I	6.3	6.2	6.8	7.0	9.4
	Group II	5.0	5.2	7.8	6.5	12.1

性を示した。

VI. AIP 活性に対する影響 (Table 6)

睾丸では加令に伴って対照群は AIP 活性が低下した

Table 5. Influence of operative cryptorchidism upon LDH-III fraction

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis %	Group I	16.7	20.0	15.8	16.5	18.1
	Group II	25.8	20.2	15.9	14.2	13.6
Prostate %	Group I	14.7	13.9	15.4	13.3	19.8
	Group II	14.6	15.1	15.9	16.1	16.2
Serum %	Group I	9.3	8.3	9.2	10.5	9.4
	Group II	13.8	8.0	11.0	16.1	12.1

Table 6. Influence of operative cryptorchidism upon AIP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis $\times 10^8$ KAU	Group I	1.10	1.15	0.73	0.74	0.75
	Group II	1.19	1.12	1.20	1.30	1.38
Prostate $\times 10^8$ KAU	Group I	1.40	1.18	0.93	0.74	0.68
	Group II	1.23	1.20	0.96	0.95	0.95
Serum $\times 10$ KAU	Group I	5.53	4.33	4.00	4.72	4.40
	Group II	4.07	3.83	4.23	4.10	3.79

Table 7. Influence of operative cryptorchidism upon LAP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis $\times 10^8$ GRU	Group I	3.97	3.04	3.78	4.60	3.96
	Group II	3.60	4.44	4.60	4.03	4.08
Prostate $\times 10^8$ GRU	Group I	1.97	2.86	1.62	1.50	1.46
	Group II	2.89	3.01	3.25	3.20	3.21
Serum $\times 10^2$ GRU	Group I	4.23	4.05	4.36	4.97	4.82
	Group II	3.54	3.79	5.12	5.36	4.44

のに対し、実験群では逆に増加した。前立腺および血清のいずれも実験経過に伴って活性が低下したが、対照群、実験群の間に差を認めなかった。

VII. LAP 活性に対する影響 (Table 7)

辜丸および血清の LAP 活性は実験群、対照群の間に差を認めないが、前立腺では実験群は対照に比しやや高い活性を示すものが多かった。

VIII. TAP 活性に対する影響 (Table 8)

辜丸では実験群と対照群との間に差はなく、加齢に伴う変動もない。前立腺でも同様両群間に差はなかった。血清は実験群がやや低い活性を示した。

IX. PAP 活性に対する影響 (Table 9)

辜丸、前立腺、血清いずれにおいても両群間に差を認めず、加齢に伴う変動にも差がみられない。

Table 8. Influence of operative cryptorchidism upon TAP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis $\times 10^3$ KAU	Group I	0.68	0.65	0.71	0.66	0.71
	Group II	0.50	0.67	0.52	0.62	0.72
Prostate $\times 10^3$ KAU	Group I	0.22	0.28	0.26	0.32	0.25
	Group II	0.23	0.24	0.23	0.25	0.26
Serum $\times 10$ KAU	Group I	1.25	1.42	1.34	1.07	1.20
	Group II	1.06	1.10	0.97	1.06	0.92

Table 9. Influence of operative cryptorchidism upon PAP activity

Treatment, wks.		2	4	6	8	10
Testis $\times 10^3$ KAU	Group I	0.35	0.42	0.34	0.41	0.38
	Group II	0.34	0.39	0.24	0.25	0.40
Prostate $\times 10^3$ KAU	Group I	0.17	0.15	0.14	0.18	0.18
	Group II	0.17	0.17	0.15	0.18	0.18
Serum $\times 10$ KAU	Group I	0.65	0.74	0.75	0.71	0.78
	Group II	0.62	0.44	0.62	0.65	0.43

考 按

年令、原因、病因とは関係なく辜丸があるべき位置にまで降下しないものを停留辜丸といい、症状であつて疾患ではないが、不妊の原因として重要な因子となり得る。

停留辜丸の内分泌系におよぼす影響として下垂体性ゴロドトロピン分泌の増加が起る。辜丸組織について Sohval²⁶⁾は本症に特有な変化ではないが、末期には精細管上皮、Sertoli 細胞、間細胞の消失があるとし、また Fleeger^{6,14)}などは辜丸脂質に変化の起ることを明らかにした。また Huggins and Moulton¹⁰⁾はラットで停留辜丸を起させると男性ホルモン作用が増大し、前立腺重量の増大することを明らかにした。もちろんこの場合も辜丸自体が小さくなっているために辜丸全体としての活性は低下したことになる^{22,30)}。他方 Clegg⁴⁾は実験的停留辜丸を両側に作ると androgen 活性に関係すると考えられる精囊腺重量および fructose 産生能が実験第 5 日目には著明に低下するが、15日後にいたると正常より高い値にまで戻り、さらに 21 日目には正常値以下に低下することを明らかにした。今回の実験では辜丸は 2 週目に著明に重量を減少したのに対し、前立腺ではその影響が比較的小くおくれみられた。このことは Huggins and Moulton^{4,10)}などの報告などから知られるようにその作用機序は複雑ではあるが、温度のほか両臓器に対する男性ホルモンの作用が一樣でないことを示すものである。

しかし Clegg¹⁵⁾ののべるような3週以後の重量増加が前立腺ではみられず、精囊腺と前立腺でにその態度の異なることが知られた。しかしこれらの重量変化に関してはラットの老令化と同時に停留辜丸によって促進される脂肪沈着、すなわち体重の増加にもとづく比体重への影響も考慮しておくべきであるし、実験開始時期に伴う辜丸重量の変化も報告されている²⁰⁾。

精細管の変化について Clegg⁵⁾は15日目をもつとも逆行性変化が強く、germ cell の何れもがおかされるが、このうちでも spermatid の抑制がもつとも高度にみられるとした。しかしこれら germ cells にも再生が起ることが知られている。

両側性停留辜丸についての酵素学的研究には数多くの報告^{8,9,19,21,25)}がある。Kormano ら¹⁵⁾は停留辜丸について2カ月間にわたって検討した結果、LDH 活性が間質のみならず精細管でも著明に増加することを明らかにした。今回の実験でみると Kormano らと同様辜丸においては実験群は対照群に比し高い活性を示すものが多かった。前立腺内 LDH 活性に対する性ホルモンの影響について、Goodfriend ら⁷⁾は男性ホルモン投与によつてその活性の増大することを明らかにした。今回の成績をみると前立腺内 LDH 活性は停留辜丸によつて androgen 分泌の低下とともに低下するものごとくであるが有意ではなかった。

停留辜丸について辜丸の酸素消費量を検索した Tepperman ら^{23,29)}は、対照群に比して著明に酸素消費能の増大していることを明らかにした。このような点から辜丸内では高い酸素消費にもとづく嫌気性条件があると推定され、森永²³⁾も乳酸量の増加のみられることを明らかにした。ゆえにこのような条件で解糖をうまく行なわせるためには LDH-M 分画の増大がH分画の減少とともにみられる筈で今回の成績でも辜丸では明かにこのような傾向が実験の初期にはみられたが、実験をつづけると対照との間にはつきりした差を示さなくなつた。このことは Tepperman ら²⁹⁾のいうように停留辜丸における酸素消費量の増大はその初期にのみ見られる変化であり、のちには全体としてのバランスがとれた状態にいたつたためと考えられる。

前立腺および辜丸のいずれも phosphatase を多く含む臓器で、この酵素活性が性ホルモンによつて支配されている。すなわち前立腺内酸 phosphatase は男性ホルモンによつて増大し、AIP 活性は女性ホルモンによつてその活性が増大する⁷⁾。停留辜丸における AIP 活性について組織化学的に検討した成績によると精細管上皮ではやや減少するが、間質では増加するといわれる²⁴⁾。今回の実験では辜丸 AIP 活性の増大がみられたが、

TAP 活性は対照と差がなく、また前立腺でも AIP 活性はやや増加するともいえる成績であつたが、前立腺内 TAP 活性に対する影響は少なく、副性腺の多くではつきりした変化なしとした酒徳、三浦の成績²⁴⁾に一致するといえよう。しかし前立腺についてみると TAP 活性が人間では高いのに対し、ラットでは AIP 活性が高いといわれているので、今回の成績をそのまま人間にあてはめることは困難であろう。

LAP は exopeptidase に属し肝疾患、悪性腫瘍などで活性が増大することが知られているが、辜丸での検討は少ない。精液についての著者の検討によると、男性ホルモンの投与によつてその活性が増大した。このような面からみて今回の実験でも LAP 活性の変動が期待できる訳であるが、期待に反し殆んど活性の変動はみられなかつた。しかし前立腺では増大がみられた。

以上のごとく停留辜丸にもとづいて辜丸および前立腺に組織代謝に変化の起ることが推定される。この場合の作用機序について辜丸では温度に加うるホルモン失調が、前立腺ではホルモン失調が関係するものであろう。このため直接ホルモン剤を投与した実験の場合と異なつた成績がみられたとも考えられ、この原因の主たるものはゴナドトロピンの変化であると推定されるが、ゴナドトロピン投与による実験を行なつていないのでこれについては今後の検討にまきたい。

結 語

70日令、100g 前後の Wistar 系雄ラット50匹を対照(偽手術)および実験の両側停留辜丸の2群に分け、10週間にわたつて血清、辜丸、前立腺の LDH, LDH isoenzymes (M, H およびⅢ分画)、AIP, LAP, TAP 活性における変動を組織レベルで検討し次の成績を得た。

1. 停留辜丸に伴う体重の変化は少ないが、辜丸、前立腺ではその比体重が著明に減少した、しかし前立腺の変化は辜丸のそれに比しくれてみられた。
2. LDH 活性に対する影響は少なかつた。
3. 実験初期には停留辜丸では LDH-M 分画が対照に比しやや高い割合を示したが、結局は対照と同様の態度をとるにいたつた。前立腺、血清における変動は何れもはつきりしなかつた。LDH-H 分画は前立腺ではその占める割合が実験群でやや低下したのに対し、血清では実験の進行とともにやや増加するものが多かった。第Ⅲ分画は実験初期に辜丸でやや高い割合を示し、血清は全経過を通じてやや高い割合を占めた。
4. AIP 活性は辜丸、前立腺の何れも実験の進行とともにその占める割合が増大する傾向を示した。
5. 前立腺 LAP 活性は実験群で高い割合を示すもの

が多かった。

6. TAP および PAP 活性に対する影響はみられなかつた。

(終るにあたり恩師仁平教授の御指導、御校閲をあつく感謝いたします。なお本稿の要旨は第11回日本不妊学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Ambadkar, P. M. and George, J. C.: J. Histochem. Cytochem., 12: 587 (1964).
- 2) Bialy, G. and Pincus, G.: Endocrinology, 81: 1125 (1967).
- 3) Blackshaw, A. W. and Samisoni, J. I.: J. Dairy Sci., 50: 747 (1967).
- 4) Clegg, E. J.: J. Endocr., 20: 120 (1960).
- 5) Clegg, E. J.: J. Endocr., 27: 241 (1963).
- 6) Fleegeer, J. L., Bishop, J. P., Gomes, W. R. and Van Demark, N. L.: J. Reprod. Fertil., 15: 1 (1968).
- 7) Goodfriend, T. L. and Kaplan, N. O.: J. Biol. Chem., 239: 130 (1964).
- 8) Hayashi, M., Ogata, K., Shiraogawa, T., Murakami, Z. and Tunesishi, S.: Acta Pathol. Jap. 8: 113 (1958).
- 9) Hitzeman, J. W.: Anat. Rec., 143: 35, (1962).
- 10) Huggins, C. and Moulton, S. F.: J. Exp. Med., 88: 169, (1948).
- 11) Iatron: Technical Bulletin LDH (1965).
- 12) Iatron: Technical Bulletin ALP (1965).
- 13) Iatron: Technical Bulletin ACP (1965).
- 14) Johnson, A. D., Gomes, W. R., Free, M. J. and Van Demard, N. L.: J. Reprod. Fertil. 16: 409 (1968).
- 15) Kormano, M., Härkönen, M. and Kontinen, E.: Endocrinology, 77: 44 (1964).
- 16) Lenoard, S. L., Perlman, P. L. and Kurzrok, R.: Endocrinology, 42: 176 (1948).
- 17) Lunaas, T. and Baldwin, R. L.: J. Endocr., 39: 121 (1967).
- 18) Lunaas, T., Baldwin, R. L. and Cupps, P. T.: J. Reprod. Fertil., 17: 177 (1968).
- 19) Lynch, K. M. and Scott, W. W.: Endocrinology, 49: 8 (1951).
- 20) Mann, T.: The biochemistry of semen and of the male reproductive tract. John Wiley & Sons Inc., New York, (1964).
- 21) McEnery, W. L. and Nelson, W. O.: Endocrinology, 52: 104 (1953).
- 22) Morii, S.: Acta Scholae Med. Univ. Kioto, 34: 1 (1956).
- 23) Morinaga, Y.: Kumamoto Med. J., 31: 1579 (1957).
- 24) Sakatoku, J. and Miura, T.: Acta Scholae Med. Univ. Kioto, 34: 195 (1957).
- 25) Sigma: Technical Bulletin No. 250 (1964).
- 26) Sohval, A. R.: Amer. J. Med., 16: 346 (1954).
- 27) Sprunt, D. H., Hooker, C. W. and Raper, J. S.: Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.), 41: 398 (1937).
- 28) Steinberger, E. and Nelson, W. O.: Endocrinology, 56: 429 (1955).
- 29) Tepperman, J., Tepperman, H. M. and Dick, H. J.: Endocrinology, 45: 491 (1949).
- 30) Verne, J. Ann. Endocr. (Paris), 14: 747 (1953).
- 31) Wieme, P. J.: Agar gel electrophoresis. Elsevier, Amsterdam, (1965).
- 32) Ishibe, T. and Nihira, H.: Jap. J. Fertil. Steril. 14: 282 (1969).

Effect of experimental cryptorchidism on the enzyme levels of testis, prostate and serum

Tomoyuki Ishibe

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

Fifty Wistar strain male rats, 70 days old and weighing 100 g or so, were divided into 2 groups; control treated with sham operation and the other with the testes operatively transferred into the abdomen, respectively. Studies were made on these groups of animals at a tissue level for the effects of cryptorchidism operatively made on the activity of LDH, AIP, LAP and TAP and LDH isoenzymes in the serum and tissue homogenate of the prostate and testis at one week interval over a 10 week period. The results thus obtained are summarized as follows.

1. The weight gain of the body was not influenced by the operation. The ratio of the weight of the testes and of the prostate to body weight was remarkably reduced. But reduction of the ratio of prostate was followed to that of the testis.

2. The LDH activity was slightly affected by cryptorchidism experimentally induced.

3. With experimental cryptorchidism, during the early experimental period the LDH-M fraction of the testis was found somewhat higher than the control, but this fraction in both groups has shown the same attitude with progress of the experiment. This fraction in the prostate and the serum showed no definite change. LDH-III fraction of the prostate gland was more reduced in the experimental group than in the control, while this fraction in the serum conversely in-

creased with progress of the experiment. LDH-III fraction was found to increase in the testis and slightly elevate in the serum throughout the experimental period.

4. AIP activity in the testis and the prostate was found to increase with progress of the ex-

periment.

5. The LAP activity in the prostate was found augmented with cryptorchidism experimentally induced.

6. The TAP and PAP activity showed no definite change in the experimental cryptorchidism.

人卵胞液に存在する D-型リブロースを含む物質について

Separation of a Substance Containing D-Ribulose in Human Follicular Fluid

東邦大学医学部産婦人科教室 (主任 林基之教授)

林 晴 男

Haruo HAYASHI

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

(Director: Prof. Motoyuki Hayashi)

先に天野等は、受精鶏卵孵置48時間までの胚芽を含む卵黄中より新しいリン酸化合物を抽出分離しこの化合物はリン酸ペプチドとリブロースペプチド部分よりなることを見出した。この物質は有精卵に特有であるらしく未受精鶏卵には検出されなかつたことを報告した。

著者はこの化合物が発生初期機構に関わる意義に着目して、第一段階として比較生化学的な意味から人卵胞液について、同様な物質の存在について検索を試みた。

この結果、有精鶏卵の場合と同様にして人卵胞液より酸可溶性画分のバリウム不溶、バリウム溶エタノール不溶画分からペントースを指標として、Dowex 1(OH 形) カラムクロマトグラフィーによつてD型リブロースを含むペプチドを分離することが出来た。

この物質中に含まれる糖は、糖反応、ペーパークロマトグラフィー、呈色色調および吸収スペクトル、酵素学的検索によつてD型リブロースであることが決定され、酸水解により9種類のアミノ酸が検出された。リンは測定されないことから人卵胞液からのものはリブロースペプチドのみ存在すると考えられる。

I 結 言

卵胞液の成分について、既に或程度分析が為されている¹⁾²⁾³⁾。

しかしその生理的性状に関しては、精子に対する作用のみが研究され、受精時における卵胞液の役割については未解決の問題が多い。精子や卵子の妊孕力をたかめ、生存期間を永びかせる物質の本体についても未だ不明である。

最近天野等が、孵置48時間受精鶏卵の胚芽を含む卵黄中の酸可溶性画分中よりペーパークロマトグラフィー及びカラムクロマトグラフィーにより新しいリン酸化合物を分離しこの化合物中にはD型リブロースが存在することを報告⁴⁾し、その後更にこの化合物はリブロースを含むペプチド部分とリンを含むペプチド部分よりなる化合物⁵⁾で、これは未受精鶏卵には存在せず受精鶏卵のみに存在することを明らかにした⁶⁾。このことからこの化合物は発生初期における代謝過程に特別な意味をもっているのではないかと推定し、発生と密接な関係にある

材料である人卵胞液について鶏卵と同様なものが存在するかどうか比較生化学の意味において分析を試みた結果、鶏卵の場合と極めてよく似たD型リブロースペプチドをカラムクロマトグラフィーによつて分離精製することが出来たので、本物質の分離とその特性について述べる。

II 実験材料および方法

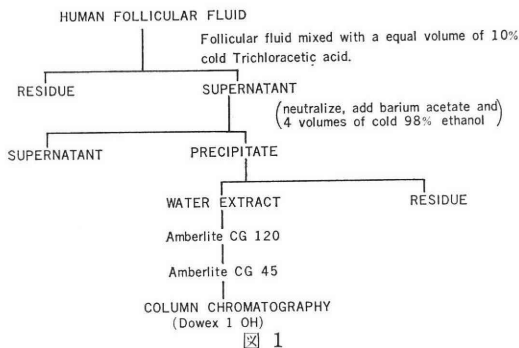
(1) 使用卵胞液の採取及び処理 (第1図)

卵胞液は、当教室において20~30歳迄の卵管閉塞による不妊婦人の開腹手術時採取したもので、採取方法は $\frac{1}{2}$ の注射針をつけた滅菌乾燥2ml注射器で卵胞縁より吸引、1卵胞よりの採取量は0.3~0.7mlである。これよりの抽出方法は第1図に示す通りで、トリクロール酢酸添加より中和までの過程は出来るだけ迅速に行なう。1回の行程には卵胞液3mlを使用した。

(2) カラムクロマトグラフィーによる試料の調製

第1図に示す如く「バリウム不溶画分」と「バリウム溶エタノール不溶画分」を含んだ沈澱を等量の冷水で3

PROCEDURE OF PREPARATION



回抽出し濾液は合して Amberlite CG 120(H⁺形)と混合し、約1分間混和後ガラスフィルターを通じて、Amberlite 45の入ったコルペン中に、濾過流注させる。Amberlite CG 120(H⁺形)によつて酸性化した溶液はこれによつて直ちに中和される。かくして得られた溶液を Dowex 1(O.H形)(200~400メッシュ)のカラム(1.0×50mm)に吸着せしめ、冷水20mlを流してから0.1Mアンモニア水と0.3Mギ酸アンモン1:10の混和液を100mlの水の混合槽に向う濃度勾配法を用いて溶出した。1時間40mlの流速で溶出させ、3ml宛を分画採取した。

クロマトグラフィーの全行程は4°Cの低温下で行なつた。

III 分析方法

1) 定量

ペントースの定量には Mejsbaum 法⁷⁾、リンの定量は Allen 法⁹⁾によつて行つた。

2) 試料中に含まれる糖成分の分離法

約3ml中にリボースとして約1mgの糖成分が含まれる試料を、Rosevearらの方法⁹⁾に従つて、Dowex 50×2(H⁺形)(200~400メッシュ)3mlと混じて封管し、105°C 66時間加水分解し、濾液を凍結乾燥により濃縮したものを糖試料とした。

3) 糖のペーパークロマトグラフィー

下記の展開溶媒を用いて展開した。

- i) n-ブタノール、一酢酸、一水
(4:1:2 v/v) 室温で18時間展開
- ii) n-ブタノール:アセトン:水
(5:5:2 v/v) 室温で10時間展開

4) 糖反応

濾紙上での糖反応としては塩酸アニシジン法¹⁰⁾、アンスロンーリン酸法¹¹⁾を行い、溶液についての糖反応はオルシン反応¹²⁾、システインーカルバゾール反応¹³⁾を行な

つた。

5) 糖の酵素学的検索

i) L-Arabinose-Ketol-isomerase による方法

菌株 *Lactobacillus Arabinose* I.A.M. 1041 (= ATCC 8014) から、L-Arabinose-Ketol-isomerase (EC 5314) を精製し¹⁴⁾、Horeckerの方法¹⁵⁾に従つた。

測定条件は、0.05M, pH 7.5, トリシュー塩酸緩衝液 0.3ml, リボース換算にして2μmoleの試料0.04ml, 0.01mlの酵素液(6mg, Protein/ml)を加え、23°Cに解置する。20分毎に0.05mlをとり、用意しておいた水0.95ml, 70%硫酸6ml, 0.2mlのシステイン塩酸(1.5%, w/v), 0.2mlのカルバゾール液(0.12%, w/v)の混合液中に吹きこみ、室温に1時間放置後、Discheの方法¹³⁾に従つて540mμの吸光度を測定した。

ii) D-Ribitol-Dehydrogenase による方法

菌株 *Aerobacter aerogenes* I.A.M 1160 (= ATCC 9621) から、D-ribitol-dehydrogenase (EC 1119) を精製¹⁶⁾し、Nordlieらの方法¹⁷⁾に従つて行なつた。

測定条件は、基質として、リボース換算にして0.3μmoleの試料、DおよびL型リブコース溶液を用い、これらの基質各々1.0mlに0.03M, NADH水溶液0.7ml, 1.0M, pH 7.4, トリシュー塩酸緩衝液1.5ml, 再留水0.8ml, 0.3mlの酵素液(1mg, Protein/ml)を加え、対照としては基質の代りに水1.0mlを用い、盲検(1.0M, pH 7.4, トリシュー塩酸緩衝液1.6ml, 水2.5ml)に対する本試験ならびに対照の340mμにおける吸光度の減少を5分または10分間隔で測定した。

6) アミノ酸組成

試料を6N塩酸で、105°C, 24時間封管中で加水分解し、日立K.L.A. II型アミノ酸自動分析装置を用いて行なつた。

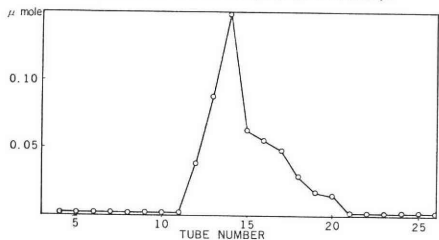
4. 試薬類その他

DおよびL型リブコース、DおよびLキシロースは、GlatthoserとReichsteinの方法¹⁸⁾に従つて合成し、又他の試薬は全て市販品を用いた。

IV 実験成績

1) カラムクロマトグラフィーによる分離(第2図)
前述の実験方法で述べた如く、各試験管についてペントースを測定した結果は第2図に示す。流出液量36~60ml部分にのみペントースを含有する物質が存在した。人卵胞液3mlより分離したペントース量は64μgであつた。流出液量36~48mlの部分を集め、脱塩及び濃縮の目的のためにDiaflo membrane UM2を使用して行なつたが、濃縮液について紫外部の吸収は認められず、ニンヒドリン反応は陽性であつた(第2図)。

CHROMATOGRAPHY OF RIBULOSE-PEPTIDE FROM HUMAN FOLLICULAR FLUID ON A COLUMN OF DOWEX 1 (OH) (10×50mm).



The gradient elution was carried out by a mixture of 0.1M Ammonia Water and 0.3 M Ammonium formate in ratio of 1 : 10 and a mixing chamber, containing 100 ml of water. Fraction of 3 ml were collected in each tube.

図 2

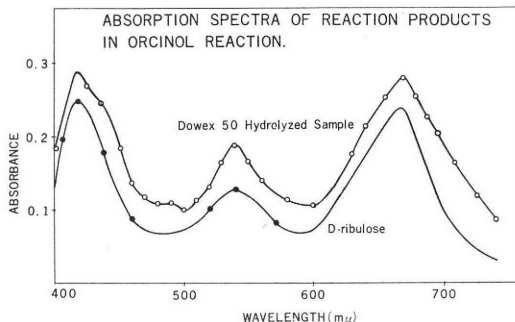


図 3

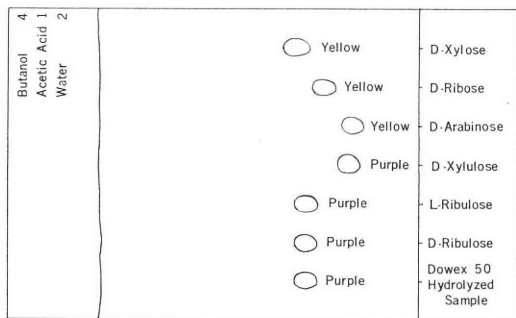


図 4

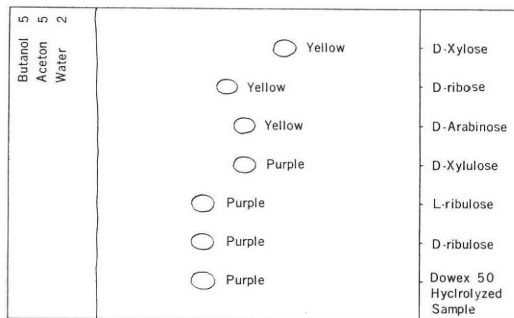


図 5

2) 分離した試料についての分析

1) 糖成分について

Diaflo-membrane により濃縮した試料を前述の Rose-vear の方法によりイオン交換樹脂で水解し遊離糖としてから以下の検索を加えた。

i) 糖反応 (第 3 図)

Horecker らは¹⁹⁾, ケト型ペントースであるリブロースは、540mμ と 670mμ に吸収極大がみられ、同じケト型ペントースであるキシロースは 540mμ の吸光度が非常に弱いと報告している。

第 3 図は前述の如く処理して得られた遊離糖ならびにリブロース標品のオルシン反応吸収スペクトルであるが、リブロース標品のスペクトルと完全な一致がみられた。システイン-カルバゾール反応は陽性であり、Seliwanoff 反応²⁰⁾は陰性であった。

ii) 遊離糖のペーパークロマトグラフィー (第 4 図, 第 5 図)

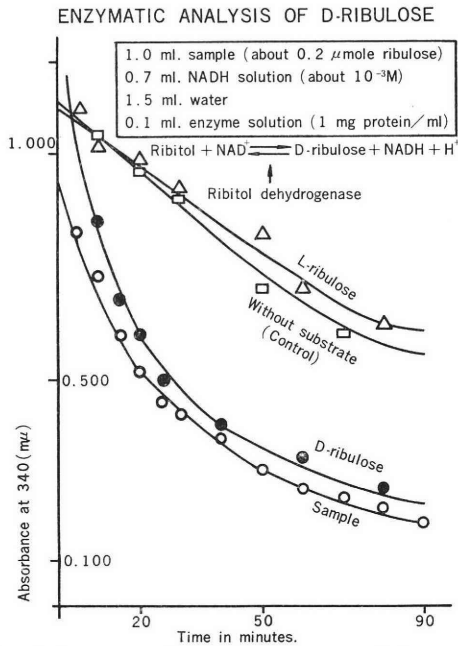
第 4 図, 第 5 図は遊離糖および各種ペントースの既知標品を実験法で述べた展開溶媒 i), ii) でそれぞれ展開させ、アンスロン, リン酸試薬によって呈色させて得られたペーパークロマトグラムである。本反応の呈色色調はケト型ペントースでは暗紫色, アルドース型ペントースでは黄色を呈することが知られているが, この遊離糖

もケト型ペントースと同様に暗紫色に生じ, Rf 値はリブロースによく一致した。またアニシジン反応の呈色色調はグルコースでは褐色, リブロースは赤褐色, フルクトースは黄色に呈色すると言われ²¹⁾, 本反応は遊離糖とリブロース標品は桃赤色を呈し Rf 値はリブロース標品と一致した。

iii) 酵素学的検索 (第 6 図, 第 7 図)

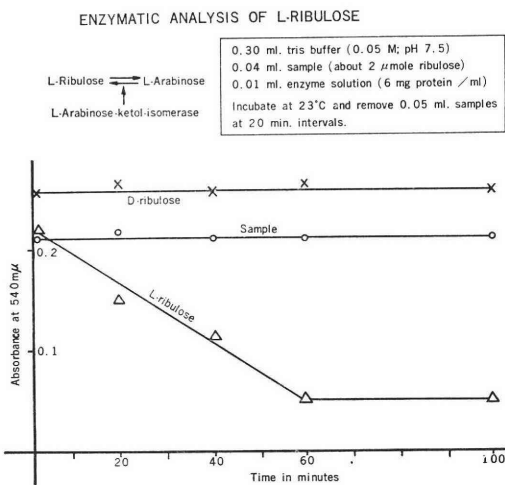
上記の結果から本物質中に含まれる糖は鶏卵卵黄中に存在したと同じリブロースであると判断されたので, さらにこのリブロースが D 型であるか L 型であるかを決定するために酵素による分析を試みた。使用した酵素は D-ribitol-dehydrogenase と L-Arabinose-Ketol-isomerase で, 前者の酵素反応はリビトールと D-リブロースに特異的であり, 反応はリビトール + NAD⁺ ⇌ D-リブロース + NADH + H⁺ で可逆的であるが, 反応平衡はリビトール生成に傾いているため, 本実験の目的にはすこぶる好都合であり, 後者の酵素反応は L-アラビノース ⇌ L-リブロースで反応平衡はアラビノースに傾くが, 過剰の酵素の存在下では L-リブロースの 88% は L-アラビノースに転換出来るので本実験の目的には充分使用出来る。

第 6 図, 第 7 図は上記の両酵素の糖試料にたいする作用であるが, 人卵胞液に含まれる糖は鶏卵卵黄中に含まれる糖と同様に D-ribitol-dehydrogenase の作用を受け



D-ribulose was identified by decrease of O.D. 340 $m\mu$ at room temperature.

図 6



L-ribulose was determined by Cysteine-Carbazole test

図 7

るが、L-Arabinose-Ketol-isomerase の作用は認められなかつた。以上の結果よりこの物質中に含まれる糖はD型リブローズであると決定してよいと思われる。

2) アミノ酸組成 (第1表)

カラムクロマトグラフィーより分離した本物質がニヒドリン反応陽性であるため、酸水解を行ない、日立アミノ酸分析計によるアミノ酸は、リジン、アスパラギン

表 1 Amino Acid Composition

Amino acids	Human Follicular Fluid
	Lysine
	Aspartic acid
	Threonine
	Serine
	Glutamic acid
	Glycine
	Alanine
	Isoleucine
Leucine	

表 2 Components of Acid-Soluble, Barium Insoluble and Barium Soluble but Alcohol-Insoluble Fraction

	Yolk of Chick Embryo	Human Follicular Fluid
Sugar	D-ribulose	D-ribulose
Amino Acids	Lysine	Lysine
	Aspartic acid	Aspartic acid
	Threonine	Threonine
	Serine	Serine
	Glutamic acid	Glutamic acid
	Proline	—
	Glycine	Glycine
	Alanine	Alanine
	Valine	—
	Isoleucine	Isoleucine
Phenylalanine	—	
Phosphorus	+	-

酸、スレオニン、セリン、グルタミン酸、グリシン、アラニン、イソロイシンとロイシンが検出された。

3) リン (第2表)

受精鶏卵卵黄中より分離された物質にはリンが含有されていることは前に述べたが、人卵胞液より分離された本物質にリンが含有されているかどうかを Allen 法により測定したが測定されなかつた。

4) 人卵胞液と受精鶏卵のカラムクロマトグラフィーにより分離した物質の組成比較 (第2表)

第2表は人卵胞液と受精鶏卵の組成比較表で、糖成分は両者ともD型リブロースであるが、アミノ酸組成では、人卵胞液は9種類のアミノ酸が検出され、鶏卵に比較して、プロリン、バリン、フェニルアラニンが検出されず、リンは存在しないことから、リン酸ペプチドの存在は否定出来ると考えられる。

考 按

人卵胞液をトリクロール酢酸にて抽出し、これよりバリウム不溶分画とバリウム溶性にしてエタノール不溶画分とを合して、この中に主としてペントースを指標として得られる物質を Dowex 1(OH 形) カラムクロマトグラフィーにより求めた。実験結果のところで述べたごとく、ペントース陽性部分は溶出液量36~60ml に出現し、他の所はすべてに陰性であった。このペントース陽性部分を集めて、分析を試みた。紫外吸収は全く認められず、脂酸は検出されなかつた。その他のリピッド類については含有される可能性が少ないが、更に充分検討を要する。糖成分については前述のごとく糖反応(オルシン反応、システイン-カルバゾール反応等)、ペーパークロマトグラフィーでの呈色色調および Rf 値、酵素学的検索等の結果よりD型リブロースであると決定された。酸水解によつて9種類のアミノ酸が検出された。リンの測定は Allen 法によつて測定したが認められなかつた。このことからこの物質はD型リブロースを含むペプチド性物質であろうと推定される。リブロースとペプチドの結合様式および含有比等については更に化学的検討を要する。受精鶏卵卵黄中より見出されたリン酸化合物は、リブロースペプチドとリン酸ペプチドよりなる化合物であることは前述のごとくであるが人卵胞液においてはリブロースペプチドのみ存在するようである。しかし酸水解により得られたアミノ酸は鶏卵に比較して、3種類(プロリン、バリン、フェニルアラニン)少ない。これは、種属の相違によるものであると推定される。

同様なD型リブロースを含んだペプチド性物質が人精液からも我々の研究グループの長岡によつて抽出分離されている²²⁾。

これらのことからD型リブロースを含んだペプチド性物質が動物種差にかかわらず普遍的に生殖細胞に存在するものであると推定される。その発生機序に関わる意義の解明に絶大の興味をひかれるところである。

結 論

1. 人卵胞液より酸可溶性分画中のペントースを指標とした物質をカラムクロマトグラフィーによつて分離することが出来た。

2. この物質中に含まれる糖は、糖反応、ペーパークロマトグラフィー、呈色色調および吸収スペクトル、酵素学的検索によつてD型リブロースと決定された。

3. また酸水解により9種類のアミノ酸が検出された。

以上のことからこの物質はリブロースペプチドであろうと推定した。

終りにのぞみ、本研究に際して御指導ならびに御鞭撻下さり、また本稿を御校閲下さった林基之教授、生化学教室柳沢勇助教授に感謝致します。尚本研究は、生化学教室天野久夫講師との共同研究の一部であり、共同研究途上での、御指導および御尽力に心から感謝致します。

本研究の要旨は The Second Annual Meeting for the Study of Reproduction (Calf. Davis), 第42回生化学学会、第54回日本不妊学会関東地方部会において発表した。

文 献

- 1) 林基之：妊娠成立機序に関する臨床的並びに基礎的研究，日産婦誌，13-605 (1961)。
- 2) 岩城章：卵胞液の諸性状に就いて，日本不妊学会雑誌，4-243 (1957)。
- 3) 竹下文雄：家兎卵巣および卵管卵の Autoradiography 日本不妊学会雑誌，9-3 (1964)。
- 4) 天野久夫：生化学，42：68 (1970)。
- 5) Amano, H. et al.: First Annual Meeting Society for the Study of Reproduction Abstract papers II : 1968.
- 6) 天野久夫：未発表。
- 7) Meibbaum, W.: Z. Physiol Chem, 258, 117 (1939)。
- 8) Allen, R. T. L.: Biochem J, 34, 858(1940)。
- 9) Rosevear, J. W., Smith, E. L.: J. Biol. Chem, 236, 425 (1961)。
- 10) Mukhjei, S., Srivastava, H. C.: Nature, 169, 330 (1952)。
- 11) Dreywood, R.: Ind. Eng. Chem. Ana. Ed, 18, 499 (1946)。
- 12) Bial, M.: Deut. Med. Wochschr, 29, 477 (1903)。
- 13) Disch, E. Borenfreund: J. Biol. Chem.192, 583 (1951)。
- 14) P. Z. Smyrionotis: Methods in Enzymology, Vol. 5, 344 (1962)。
- 15) Horecker, B. L.: Methods of Enzymatic Analysis, Academic Press 178 (1965)。
- 16) Fromm, H. T.: J. Biol. Chem, 233, 1049

- (1958).
- 17) Nordlie, R. S., Fromm, H. T.: *Methods of Enzymatic Analysis*, Academic Press 182 (1965).
 - 18) Glatthaar, C., Reichstein, T.: *Helv. Chem. Acta*, 18, 80 (1935).
 - 19) Horecker, B. L.: *Phosphorus Metabolism*, 1, 134 (1951).
 - 20) Roe, T. H.: *J. Biol. Chem.*, 107, 15 (1934).
 - 21) 吉川春寿他: 磷酸代謝実験法 I, 127 (1958).
 - 22) 長岡貞雄他: 生化学, 42, 414 (1970).

Separation of a substance containing D-ribulose in human follicular fluid

Haruo Hayashi

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

(Director: Prof. Motoyuki Hayashi)

The substance containing both ribulose-peptide and phospho-peptide which was found in yolk of developing chick embryo at an earliest stage of

fertilization by Amano (1968) was also seen in human follicular fluid.

Acid soluble fraction of human follicular fluid was extracted by adding an equal amount of 10% cold trichloroacetic acid. After neutralization, barium insoluble and barium soluble but alcohol-insoluble part was precipitated. The precipitate was suspended in cold water and treated with Amberlite CG 120 (H) and Amberlite CG, 45, and then the filtered clear solution was applied to Dowex 1 (OH) column (10×50 mm). Gradient elution was carried out in a mixing chamber containing 100 ml of water by use of a mixture of 1.0 M. ammonium water and 0.3 M. ammonium formate (1:10). 3 ml of the eluted in the tube from No. 12 to No. 17.

This fraction was applied to ultrafiltration with Diaflo (membrane UM 2). The sugar component in the peptide was identified as ribulose by paper chromatography, color reaction, absorption spectra, enzymatic analysis. With acid hydrolysis, amino acids such as lysine, aspartic acid, threonine, serine, alanine, isoleucine and leucine were found to be contained in the peptide.

男子不妊症治療 (第3報)

——朝鮮人参有効成分粗エキス剤“パナボライド”の
造精促進効果について——

Treatment of Male Infertility (The 3rd Report). Effect of
Prostisol (Parabolide) on Spermatogenesis

群馬大学医学部泌尿器科教室

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

Department of Urology, School of Medicine, Gunma University, Maebashi, Japan

朝鮮人参から有効成分として抽出された prostisol について、造精機能に及ぼす影響を検討した。(1) 幼若ラット睾丸ホモジネートから ribosome をとり、in vitro incubation にて ^{14}C -phenylalanin とりこみを指標として蛋白合成能をみるに、prostisol 2mg 2日間投与群においては、対照群にくらべて軽度ではあるが、蛋白合成促進効果がみとめられた。(2) パナボライド (prostisol 10mg 含有する粗エキス錠剤) を減精子症32例に1日9錠、2~3カ月間投与、造精能への影響を検討。8例は無効、14例において軽度の精子数増加、10例においては精子数の著増がみとめられた。

I. 緒言

男子不妊症の臨床において最も重要視されなければならないものは、造精機能低下並びにこれに対する対策である。従来、造精機序については、ゴナドトロピンならびに造精ステロイドが主役に演ずるものと考えられ、これらホルモン製剤が広く使用されてきたが、その臨床効果は決して満足すべきものではなかった。造精機序はRNA, DNA の旺盛な新合成を基盤とした精細胞の増殖・分化である。上記ホルモン物質は核酸合成過程において主役を演じているかもしれないが、生物化学の見地からすれば、核酸前駆物質或いは合成に関与する補酵素の補給が必要と考えられる。この見解のもとに近年核酸前駆物質、アミノ酸乃至ビタミン剤等が用いられかなりの成果がみられている。

いずれにせよ、造精機序は多数の因子が複雑にからみあつた生化学的現象であり、造精促進は一個の薬剤を以てその効果を期待することは困難のようである。造精機序の解明とならんで、複合製剤乃至総合効果をもつ薬剤の開発が要望されている。西欧医学は解析的であるに対し、東洋医学は総合効果を期待するものと云われてい

る。東洋医学に於いて、朝鮮人参は百薬の長として珍重され、その強壯強精効果は衆人の認める処である。ここ数年來、その有効成分の抽出分離が試みられ、肝核酸合成促進の薬効が確認されてきた。また、骨髓細胞の核酸・蛋白合成に対し促進的影響を与える事も知られている。これらの成果からして、同じく旺盛な核酸・蛋白合成を必要とする造精機序に対しても好影響を与える事が予想される。著者らはかかる見解のもとに、朝鮮人参成分につき基礎的実験を行い、また、男子不妊症症例についてその造精促進効果の臨床的検討を行ったので、ここに報告する次第である。

II. 朝鮮人参有効成分 prostisol のラット蛋白合成能に及ぼす影響に関する基礎的実験

A. 実験方法並びに材料

(1) 実験に使用した朝鮮人参有効成分：——富山大学和漢薬研究施設大浦教授から提供をうけた所謂 F-4分画を用いた。人参粉末を Tris buffer (pH 7.6) で抽出 (F-1分画) 透析内液 (F-2分画) を70%硫酸飽和でえた沈澱を凍結乾燥 (F-3分画) 次いでメタノールで抽出後、エーテル添加にてえられた沈澱分画である (F-4分画)。

この分画は、化学的には panaxadiol その他のサポゲニンに分子量の異なる多糖体が結合した複合混合物質である。大浦により肝 RNA、蛋白合成促進効果がたしかめられ、人参有効物質と考えられ、prostisol と仮称されているものである。

(2) 被験動物：—生後22日令 Wistar 系ラットを用いた。F-4分画 2mg を生理的食塩水に溶解、1日1回、2日間皮下注射にて投与。

(3) 蛋白合成能測定法：—第2回注射24時間後断頭剖検。睾丸をとり、Tris-MgCl₂-KCl-sucrose 液にて homogenate. 105,000×g, 90分の沈澱より1% deoxycholate 処理。105,000×g, 90分の沈澱を12時間透析。えられた ribosome を下記のシステムにて37°C, 30分 incubate.

- 睾丸 ribosome (約0.2mg 蛋白)
- Tris0.04M
- KCl0.025M
- β-mercaptoethanol0.004M
- 19/種アミノ酸0.01mM
- PEP 4 mM
- PEP-kinase10μg
- ATP 1 mM
- GTP0.2mM
- phenylalanine-¹⁴C (297mC/mM) 1 μC
- ラット肝 supernatant0.2ml(約8 mg 蛋白)

incubate 後、3 塩化酢酸で洗い、ついで、TCA 90°C, 15分処理、エタノール・エーテルで洗う。とりこまれた phenylalanin の放射能を測定することにより蛋白合成能を判定した。

この実験にあたり、上記システムに poly-U を加え、添加有無の影響も検討した。尚、生食のみを与えたものを対照群とし、各群 5 頭を使用し、その平均値を採用した。

B. 実験成績

poly-U 無添加時の蛋白合成能は、対照群においては、 67.4×10^{-12} mol phenylalanine incorporated/mg protein であるに対し、F-4投与群は76.5であり、僅かながら促

進効果がみとめられた。poly-U 添加時でも、対照群の 173.0に対し、F-4投与群は195.1の値を示し、同様に軽度の蛋白合成促進効果がみとめられた。

III. 朝鮮人参有効成分 prostisol 含有錠 (パナボライド) の造精促進に関する臨床治験

A. 症例

昭和43年前半から45年後半にかけ、群馬大学医学部附属病院泌尿器科を受診した男子不妊症々例のうちから、無作為的に症例をえらび、パナボライド投与を行い、経過観察をなした32例が本報告の対象である。第2報において、既に報告した19例にその後の症例を加えたものである。

B. 薬剤投与

臨床に供したパナボライド錠は テイカ製薬 K.K. から提供を受けたもので、1錠中に prostisol 10mg (F-3分画として) を含有している。本治験においては1日9錠3回分服にて投与した。

C. 造精機能改善状況の判定

7日間の禁慾条件で精液採取。20分後に精液量、総精子数、活動精子率並びに精液果糖含有量の測定を行った。治療にさきだち、少くとも2回精液検査施行、その平均値をもつて治療前の対照とし、薬剤投与後は1月毎に上記条件に従って精液検査を行った。

本報告においては、総精子数からして、 10×10^6 /ml 台、 1×10^6 /ml 台及び 0.1×10^6 /ml 台の各群に分け、第2報と同様に仮りに定めた表の如き基準に従って、造精機能改善状態の判定を行った(第1表)。症例の半数は来院後直ちにパナボライド投与が行なわれたものであるが、他の半数は、当初、他の治療が行われ、充分な治療効果がえられないので本療法にきりかえられたものである。後者の如き場合の判定は、本療法にきりかえられた事による改善状態のほか、当初の精液所見との対比による改善状態を加味して行われた。例えば、今回パナボライド療法にきりかえることによつて(+)…2度の改善がみられたとする。しかも、パナボライド療法後の

表 1 造精機能改善判定基準

総精子数 改善度	0.1×10 ⁶ /ml. 台	1.0×10 ⁶ /ml. 台	10×10 ⁶ /ml. 台
(-) 0度	減少～ 1.5倍以下に増	減少～不変	減少～不変
(±) 1度	1.5～3倍以下に増	2倍以下に増	1.5倍以下に増
(+) 2度	3～10倍以下に増	2～5倍以下に増	1.5～3倍以下に増
(++) 3度	10～25倍以下に増	5～10倍以下に増	3～5倍以下に増
(+++) 4度	25倍以上に増	10倍以上に増	5倍以上に増

表 2 パナボライド投与による精液所見の変動 (その1)

症 例 氏 名・年 齢	治 療 経 過	精 液 量 ml.	総精子数 ×10 ⁶ ml.	精 活 動 率 %	精 果 糖 量 mg/dl.	効 果 (改善度)
No. 1 44-1204 ■■■■, 30歳	治療前	3.2	0.31	0	436	$\frac{0+0}{2}=0$
	4カ月間他治療					
	パナ投与前	5.0	4.0	40	315	
	〃 1カ月後	5.0	0.2	0	270	
	〃 2カ月後	5.0	0.			
No. 2 44-6 ■■■■, 29歳	治療前	1.8	2.4	0	360	0
	パナ投与2カ月後	1.7	2.4	0	313	
No. 3 44-134 ■■■■, 32歳	治療前	2.3	3.9	0	291	$\frac{0+0}{2}=0$
	4カ月間他治療					
	パナ投与前	3.0	16.0	26	353	
	1カ月後	3.0	10.4	32	467	
	2カ月後	3.5	8.0	40	360	
	3カ月後	2.5	4.0	20	400	
No. 4 44-11 ■■■■, 33歳	治療前	5.0	4.0	40	150	$\frac{1+2}{2}=1.5$
	1年5カ月間他治療					
	パナ投与前	3.5	10.0	0	297	
	〃 1カ月後	3.4	16.0	35	265	
	〃 2カ月後	2.4	13.0		404	
No. 5 45-1478 ■■■■, 26歳	治療前	3.5	4.0	20	376	2
	パナ投与1カ月後	3.8	16.8	24		
	〃 2カ月後	3.1	10.4	25		
	〃 3カ月後	3.1	10.4	25	331	
No. 6 45-255 ■■■■, 27歳	治療前	5.4	4.0	0	430	$\frac{1+3}{2}=2$
	1カ月間他治療					
	パナ投与前	3.8	16.8	48	330	
	〃 1カ月後	4.0	21.5	30	460	
	1年2カ月間他治療					
	パナ投与前	5.6	20.8	40	406	
	〃 1カ月後	4.0	36.8	18	532	
	〃 2カ月後	3.3	24.0	14	289	
〃 3カ月後	3.3	24.8	26	590		
No. 7 45-1820 ■■■■, 34歳	治療前	2.5	4.0	0	247	$\frac{1+3}{2}=2$ 妊娠例
	4年間他治療					
	パナ投与前	5.0	26.5	38	209	
	〃 1カ月後	3.7	32.0	21	313	
No. 8 45-1139 ■■■■, 39歳	治療前	3.2	4.8	11	532	$\frac{1+0}{2}=0.5$
	1カ月間他治療					
	パナ投与前	3.5	2.4	33	500	
	〃 1カ月後	3.5	3.2	0	477	
	〃 2カ月後	3.0	3.2	25	410	

表 2 (その 2)

症 例 氏 名・年 齢	治 療 経 過	精 液 量 ml.	総精子数 ×10 ⁶ /ml.	精 活 子 率 動 率 %	精 液 糖 量 mg/dl.	効 果 (改善度)
No. 9 45-688 ■■■■, 29歳	治療前	2.7	4.8	22	323	1
	パナ投与1ヵ月後	4.5	4.0		372	
	〃 2ヵ月後	1.7	7.0		278	
No. 10 45-842 ■■■■, 32歳	治療前	4.4	5.2	36	314	1
	パナ投与1ヵ月後	3.0	7.2	22	483	
	〃 2ヵ月後	4.0	16.0	22	455	
No. 11 45-259 ■■■■, 41歳	治療前	3.0	6.0	0	104	$\frac{0+1}{2}=0.5$
	5年間他治療					
	パナ投与前	2.5	11.2	7	129	
No. 12 44-4 ■■■■, 27歳	〃 1ヵ月後	2.5	13.0	12	184	$\frac{0+2}{2}=1$
	〃 2ヵ月後	2.5	6.0	0	121	
	休止1ヵ月後					
No. 12 44-4 ■■■■, 27歳	治療前	11.7	6.4	25	122	$\frac{0+2}{2}=1$
	3ヵ月間他治療					
	パナ投与前	12.4	18.4	26	135	
	〃 1ヵ月後	11.6	11.0	38	130	
No. 13 45-306 ■■■■, 25歳	〃 2ヵ月後	10.0	13.0	38	220	1
	治療前	3.1	7.7	16	199	
	パナ投与1ヵ月後	2.5	14.4	30	330	
No. 14 45-966 ■■■■, 29歳	〃 2ヵ月後	2.5	6.4	25	167	1
	治療前	1.0	7.7	19	20	
	パナ投与1ヵ月半後	2.2	14.0		30	
No. 15 44-251 ■■■■, 27歳	治療前	3.6	13.1	32	372	2
	パナ投与1ヵ月後	2.8	24.0	32	407	
	〃 2ヵ月後	3.5	25.0	31	300	
	中止1ヵ月後	3.0	20.8	27	332	
No. 16 45-162 ■■■■, 36歳	治療前	6.0	14.4	27	283	1
	パナ投与1ヵ月後	3.1	19.2	25	200	
	〃 2ヵ月後	4.0	13.6	30	300	
	中止1ヵ月後	4.0	14.4	25	240	
No. 17 44-32 ■■■■, 35歳	治療前	2.0	15.0	22	233	$\frac{1+2}{2}=1.5$
	1年7ヵ月間他治療					
	パナ投与前	2.0	33.0	25	216	
No. 18 44-126 ■■■■, 31歳	〃 1ヵ月半後	2.6	35.0	35	213	$\frac{0+0}{2}=0$
	治療前	3.9	17.0	28	350	
	1年間他治療					
No. 18 44-126 ■■■■, 31歳	パナ投与前	3.0	17.0	25	299	$\frac{0+0}{2}=0$
	〃 1ヵ月後	4.2	4.0	20	346	
	パナ2ヵ月投与後, 中止3ヵ月後	5.3	18.4	40	346	

表 2 (その3)

症 例 氏 名・年 齢	治 療 経 過	精 液 量 ml.	総精子数 ×10 ⁶ /ml.	精 活 動 率 %	精 果 糖 量 mg/dl.	効 果 (改善度)
No. 19 44-104 ■, 27歳	治療前	4.0	18.8	19	294	$\frac{2+2}{2}=2$
	8カ月間他治療					
	パナ投与前	4.5	16.8	24	365	
	〃 1カ月後	3.6	24.0	28	330	
	中止後3カ月	2.0	33.6	35	257	
No. 20 44-3 ■, 35歳	治療前	1.6	20.3	28	293	2
	パナ投与1カ月後	1.6	44.6	43	430	
	〃 2カ月後	1.7	41.0	50	263	
No. 21 44-131 ■, 28歳	治療前	2.2	21.5	34	348	$\frac{0+1}{2}=0.5$
	4カ月間他治療					
	パナ投与前	3.1	38.0	50	290	
	〃 1カ月後	3.0	28.0	43	439	
	〃 2カ月後	3.5	22.0	34	336	
No. 22 44-1550 ■, 29歳	治療前	5.8	21.7	22	374	$\frac{0+1}{2}=0.5$
	6カ月間他治療					
	パナ投与前	6.0	24.0	20	331	
	〃 1カ月後	5.0	22.4	14	363	
	〃 2カ月後	6.0	22.4	15	315	
No. 23 45-577 ■, 24歳	治療前	2.0	22.0	11	247	0
	パナ投与後1カ月	1.4	12.8	50	390	
	〃 2カ月	2.0	10.0	50	232	
	中止後1カ月	2.6	28.8	50	157	
No. 24 45-154 ■, 28歳	治療前	4.6	23.0	31	115	1
	パナ投与後1カ月	3.5	29.0	35	138	
	〃 2カ月	3.2	33.6	20	172	
	〃 3カ月	3.2	28.0	40	155	
No. 25 45-1326 ■, 25歳	治療前	2.0	24.2	22	302	1
	パナ投与後1カ月半	1.5	30.0	23	288	
No. 26 45-71 ■, 33歳	治療前	2.7	24.8	18		$\frac{0+1}{2}=0.5$
	2年間他治療					
	パナ投与前	1.5	30.0	10	221	
	〃 1カ月後	2.1	30.0	25	253	
	〃 2カ月後	2.5	16.0	36	327	
	中止1カ月後	2.3	27.2	30	320	
No. 27 44-178 ■, 35歳	治療前	2.8	25.0	25	298	$\frac{1+1}{2}=1$
	9カ月間他治療					
	パナ投与前	1.6	25.0	30	235	
	〃 1カ月後	3.0	36.0	30	330	
	〃 2カ月後	2.8	20.0	30	209	

表 2 (その 4)

症 例 氏 名・年 齢	治 療 経 過	精 液 量 ml.	総精子数 ×10 ⁶ /ml.	精 子 活 動 率 %	精 糖 液 量 mg/dl.	効 果 (改善度)
No. 28 44-179 ■, 29歳	治療前	5.8	30.3	38	363	$\frac{0+0}{2}=0$
	1年5か月間他治療					
	パナ投与前	6.5	26.4	28	117	
	" 1カ月後	9.3	20.0	28	373	
	" 2カ月後	6.2	21.0	7	340	
" 3カ月後	6.5	29.0	35	306		
No. 29 44-452 ■, 29歳	治療前	3.1	30.4	28	222	$\frac{1+1}{2}=1$
	4か月間他治療					
	パナ投与前	2.5	21.6	38	154	
" 1カ月半	4.2	32.0	28	182		
No. 30 45-343 ■, 27歳	治療前	3.3	31.2	30	300	2
	パナ投与1カ月	3.0	46.6	18	353	
	" 2カ月	3.0	46.4	13	202	
No. 31 45-247 ■, 29歳	治療前	2.0	33.0	50	185	$\frac{2+1}{2}=1.5$
	1年9か月間他治療					
	パナ投与前	2.0	17.6	0	436	
	" 1カ月後	2.0	14.0	0	343	
" 2カ月後	2.0	54.4	40			
No. 32 45-833 ■, 36歳	療治前	2.3	35.2	31	146	0
	パナ投与1カ月後	3.6	20.8	38	130	
	" 2カ月後	3.4	40.0	40	169	
	" 3カ月後	3.7	24.0	23	205	
	中止1カ月後	4.5	24.0	37	121	

備考：改善度 0……無効 0.5~1.0……やや有効 1.5~2.0……有効 3~4……著効

精液所見が来院当初の所見と対比して(+)……3度の改善を示したとするならば、総合改善状態は(2+3)/2=2.5度と判定される仕組みである。

D. 治療成績

(1) 造精促進効果について

全症例32例の治療経過の詳細は表の如くであり、要約すれば次の如くである(第2表)。

総精子数0.1×10⁶/ml 台(1例)：改善度0.

総精子数1×10⁶/ml 台(13例)：改善度0—2例, 0.5—2例, 1—5例, 1.5—1例, 2—3例.

総精子数10×10⁶/ml 台(18例)：改善度0—5例, 0.5—2例, 1—5例, 1.5—2例, 2—4例.

全32例の平均改善度0.97.

2度以上の改善を認めた症例は7例(22%).

(2) 妊娠成立例

本療法施行中2例において妊娠成立がみられた。1例は症例 No. 2である。来院当初(34歳時)精液量2.5

ml, 総精子数4.0×10⁶/ml, 精子活動率0%, 果糖量274mg/dlの精液所見であった。triiodothyronin, testosterone propionate, V.E等4年間に亘り各種の薬剤投与が行われた。その結果、総精子数は26.5×10⁶/mlとかなりの改善をみたが、妊娠成立はみられなかった。パナボライド投与にきりかえたところ、1カ月後には総精子数32.0×10⁶/mlと一段の改善をみ、直ちに妊娠成立がみられた症例である。

他の1例は、受診当初、精液量2.1ml, 総精子数40×10⁶/ml, 精子活動率38%, 果糖量32mg/dlの精液所見を示した31歳の症例である。パナボライド投与後、精液所見に格別の改善を示さぬうちに妊娠成立をみている。著者らは男子妊孕性の正常限界については、“精液量1.0ml, 総精子数40×10⁶/ml, 精子活動率30%”を一応の基準としており、本症例は正常限界の条件をみたしている。本報告では集計より除外する事にした。

(3) 精液量・精子運動率・果糖含有量等の変化につ

いて

パナボライド投与により総精子数は上記の如く明らかに増加を示しているが、それ以外の精液所見について集計してみると、次の如き結果がみられる。

精液量：増加—13，不変—6，減少—13例。

精子運動率：増加—13，不変—7，減少—7，不詳—2例。

果糖含有量：増加—13，不変—14，減少—5例。

即ち、精子数以外の事項については殆んど影響がないと考えてよいようである。尚、精子数の変動と、それ以外の事項の変動との間には相関がみられなかった。

IV. 考 按

緒言の項において述べた如く、男子不妊症病因の大多数を占めるものは、造精機能低下である。病理形態学的に tubular fibrosis, tubular hyaline degeneration, germinal cell aplasia など回復不能の病像を示すものは少い。大部分は hypospermatogenesis, spermatogenesis arrest の病像を示し、造精能回復の可能性を保持していると考えられ、造精機構へのホルモン調節因子の見解から、現在では、ゴナドトロピン、造精ステロイド療法が最も有効とされている。

女子にあつては、出生時既に、生涯排卵すべき卵胞が減数分裂を終えて待期状態にある。成熟後月に1個の卵胞が発育し、排卵をみるにすぎず、核酸代謝の面からいえば RNA 合成を必要とするのみである。これに対し、男子にあつては、未分化の精祖細胞から精母細胞、精娘細胞をへて、無数の精子が成熟期を通じてつくられている。その間、減数分裂をふくめた複雑な増殖・分化過程があり、核酸代謝の立場からいえば、RNA のみでなく旺盛な DNA 新合成を必要とするものである。従つて、造精機能に関与する因子の解析は未だ充分でなく、造精機能低下に対する臨床効果も卵巣のそれに比較し極めて不良である。

現在、造精促進の臨床に於て最も有効とされ、しかも主役の座をしめているゴナドトロピン、造精ステロイドも上記の記載で明らかな如く、長期かつ多量投与時には anti-hormone の産生、間脳性上位中枢抑制の副作用によりかえつて造精能の低下をきたす危険がある。このような現状において、上記ホルモン製剤のほかに、代謝面から造精機能促進を助ける薬剤の開発が要望されていた。著者らの治験成果からすれば、パナボライドは少くともこの要望の一半を満足させるものである。

現在、造精促進の目的に標準とされている造精ステロイド療法としては、testosterone propionate 25mg、週2回投与を挙げる事が出来る。さきに記載せる造精効果

判定基準を以てすると、その臨床効果は第2報で報告した如く、“平均改善度0.93、改善度2以上を示す症例は29%”である。平均改善度0.97、2度以上の改善例22%のパナボライドの効果は、上記標準造精ステロイド療法に匹敵するもので、副作用の全くみとめられない事を取りあげるならばよりすぐれた治療法とさえ考えられる。

造精機能の最盛期は25歳をピークとする20~30歳の期間であり、その後は個人差はあれすべて低下の傾向を示すものである。殊に、造精機能低下を示す男子不妊症例にあつてはその傾向が顕著である。無処置対照群の造精改善度は従つて当然0となる。このような見解のもとに、本治験施行に当つては対照群の設定は行わなかった。既に、著者らは、第2報に於て、造精促進効果がありと従来報告されている各種薬剤の比較検討を行つている。そのうち、臨床効果の最も少なかったものは、パンテシン、イノシンで、平均改善度は0.40であつた。この値を参考とすると、パナボライドの優索性が改めて認識される。

朝鮮人参有効成分 prostisol については、既に大浦により肝のみならず、腎においても RNA、蛋白合成促進効果が報告されている。また、山本らは骨髓細胞 in vitro incubation 実験において、DNA、蛋白合成能が prostisol 添加により顕著な増加を示すことを観察している。睾丸にあつても本報告の示すごとく、蛋白合成促進がみられている。これらを総合するに、prostisol は核酸・蛋白合成が盛に行われるべき臓器に対し、促進効果を示すものと考えられる。今後、その作用機序の解明とならび、造精促進に当つては他剤との併用が検討されるべきであろう。

V. 結 語

(1) 朝鮮人参有効成分 prostisol をラットに投与、軽度ではあるが、睾丸において蛋白合成促進がみとめられた。

(2) prostisol 含有粗エキス剤 (パナボライド) を男子不妊症32例に投与、testosterone 投与に匹敵する造精促進効果が認められた。

(本稿は第3回和漢薬シンポジウムにおける報告に加筆したものである)

文 献

- 1) 大浦彦吉：日本臨床，25，2849，昭42。
- 2) 志田圭三，島崎淳，浦野悦郎：日不妊会誌，15，113，昭45。
- 3) 山本昌弘，武内朝，熊谷朗，山村雄一：第31回日本血液学会総会記録，昭44。

Treatment of Male Infertility (The 3rd Report) Effect of Prostisol (Panabolide) on Spermatogenesis

Keizo Shida, Jun Snimazaki and Etsuro Urano

Department of Urology, School of Medicine, Gunma University, Maebashi, Japan.

Recently Dr. Ohura succeeded in extracting the biologically active compound "prostisol" from *Panax ginseng* C. A. Meyer. We performed the experimental and clinical research to examine the biological effect of prostisol on spermatogenesis.

(1) Effect of prostisol on protein synthesis in

rat testicle was examined by the method of "in vitro incubation of ribosome". The material obtained from the rat injected 2mg of prostisol every 2 days showed slightly better result than the control incorporation of ¹⁴C-phenylalanin.

(2) 32 patients suffering from oligozospermia were treated with Panabolide tablet containing 10 mg of prostisol; 9 tables daily by mouth for 2-3 months. Out of them, 8 cases did not show any response to this treatment, but 14 cases showed slightly good effect on sperm count. And, moderately good result was obtained in other 10 cases. According this result the effect of Panabolide on spermatogenesis is able to be compared with testosterone treatment.

ダ
イ

新 ヨウ素療法

ヨウレチン

糖衣錠

元東京医科歯科大学教授故柳金太郎博士の創案による本剤はヨウ素とレシチンとを結合せしめた初めての有機性ヨウ素剤です。

特長 ☆吸収がよい ☆胃腸障害がない ★糖衣錠で服用し易い

適応症 産婦人科 内科 小児科 眼科

不妊症、流産、更年期障害
バセドー氏病、甲状腺腫、動脈硬化症、高血圧、過コレステロール血症、気管支喘息等
小児ストロフルス、アトピー性皮膚炎、急性湿疹、小児気管支喘息、周期性嘔吐症（所謂中毒症）等の小児疾患
中心性脈絡網膜炎、網膜色素変性、硝子体混濁、角膜炎、網膜剝離、フリクテン等のヨウ素適応の眼疾患

包装

50μg : 180T, 500T, 1,000T 3,000T (H.S.)
100μg : 100T, 500T, 1,000T 3,000T (H.S.)
末100g・250g

薬価基準

区分	単位	薬価
ヨウレチン錠「50」	ヨウ素含有量 1T中 50μg (ヨウレチン0.75mg)	1T ¥2.30
	ヨウ素含有量 1T中 100μg (ヨウレチン1.5mg)	1T ¥4.20
ヨウレチン末	ヨウ素含有量 1g中 200μg	1g ¥6.50

昭和45年8月1日より実施

文献贈呈

MYOACTIN C Inj. 皮下注用 (ATP-シスチン・チロジン注射剤)

健康保険薬価及び点数

単位当	甲表	乙表
46円	4.1	11.9

昭和45年8月1日より実施

包装 10A, 50A, 100A
試供品贈呈

ミオアクチンC注

適応症 脳軟化症・脳動脈硬化症・心不全症・狭心症・心筋梗塞・冠状動脈硬化症・本態性高血圧症・眼精疲労・耳鳴・神経難聴・胃下垂症・慢性肝炎・肩こり・腰痛症

アスナロン軟膏

(ヒノキチオール製剤)

成分・分量 アスナロン 1.0g
吸水軟膏 97.0g
香料 適宜

用法・用量 1日1〜2回患部に適宜塗布する。

効能 円形脱毛症、脂漏性脱毛、乾性脂漏、水虫、疥癬、頑癬、白癬、苔癬、湿疹、ひび、あかぎれ、しもやけ。

試供品贈呈

薬価基準	1g	¥13.00
------	----	--------

昭和45年8月1日より実施

① 製造 第一薬品産業株式会社 東京都中央区日本橋江戸橋2〜3
発売 元

イ
チ

着床前後における家兎胞胚液中の遊離アミノ酸と 蛋白の動態について

The Concentrations of Free Amino Acids and Protein in the Rabbit Blastocyst Fluid before, during and after Implantation

東邦大学医学部産婦人科教室 (主任 林基之教授)

田 口 修 三 郎

Shuzaburo TAGUCHI

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

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

交配後6日, 7日, 8日, および9日目の家兎胞胚液 (Blastocyst Fluid 以下, BCF. と略す) 中の遊離アミノ酸を分析定量し, 同時に蛋白も測定した. 各胚令の BCF. 中には, 18種類の遊離のアミノ酸が存在し, その中含有量の多いものは, アラニン, グリシン, セリン, グルタミン酸, リジン, トレオニンなどである. 各胚令の遊離アミノ酸の濃度は, それぞれ, 2216, 1321, 477, および305 μ g/ml である. 胞胚1コ当りの遊離アミノ酸の量は, 84, 126, 110, および277 μ g で, 胚令と共に次第に増加するが, 7~8日目, 即ち着床時には約13%減少する. 蛋白濃度は, それぞれ1.3, 6.5, 49.2および51.4mg/ml で, 胞胚1コ当りの蛋白量は, 0.05, 0.6, 11.3, および47.5mg である. 蛋白濃度は, 7日目から急速に増加し, 8~9日目に母体血清の約80~90%に達する.

アミノ酸と蛋白濃度との間に相関関係は認められなかった.

緒 言

家兎胞胚の着床現象に関する生化学的研究は, 従来より種々行なわれており, 例えば, 着床前の BCF. 中には, カリウム, 重炭酸塩, ピルビン酸, α -ケトグルタル酸, 揮発性脂肪酸などが高濃度に存在し, 着床すると減少して, 母体血液中濃度と等しくなることが報告されている^{1,2,3,4,5,6}. また, グルコースや乳酸の濃度は, 着床直後に著しく増大することが知られており, その他, 去勢家兎をプロゲステロンや, エストラジオールで処理し, 胞胚重量や液量, グルコース, 乳酸その他の生化学物質の変動におよぼす影響なども研究されている.

BCF. 中のこれら種々の物質の濃度の変化は, 着床前後における胞胚の代謝活性が極めて高いことを示している.

一般に, 胞胚形成期には, 急速な細胞増殖と分化が行なわれるために, 胚蛋白の合成に極めて多量の物質を必

要とし, 蛋白代謝もまた活発であるが, 殊に着床前後において, 蛋白合成に必要な物質がどの様に供給されるかということはまだ十分に解明されていない. 着床前後において BCF. 中の蛋白および, その前駆体のアミノ酸の量が, どの様に変動するかを検討することは, 胞胚の蛋白代謝の機構解明に, 一つの手掛りを与えるものと考えられる.

著者は, 交配後それぞれ6日, 7日, 8日, および9日目の BCF. 中の遊離アミノ酸を分析, 定量し, 同時にこれら各胚令の蛋白を定量して, 各々の濃度の変動と両者の関係について考察した.

実験材料および方法

1) 家兎胞胚および胞胚液の採取

体重約2500gr の雌ウサギを自然交配させ, 交配後それぞれ6, 7, 8, 9日目に屠殺, 開腹して子宮を切り取り, 6日および7日胚は卵管側よりの洗滌法により,

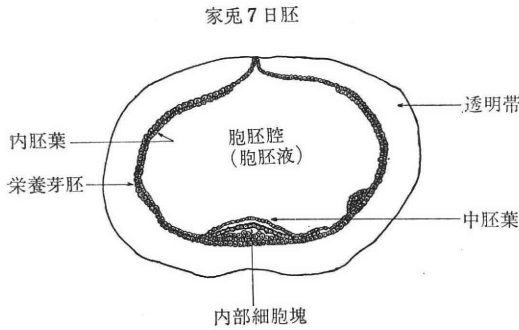


図 1

胞胚を採取し、秤量したのち、針で穿刺して胞胚液をとり、微量メスピペットで液量を測定した(図1)。

8日、9日胚は、フリーザーにて凍結後、子宮壁より剝離し、同じ操作を行なった。

2) 分析試料の調製

各胚令毎に集めた BCF. をそれぞれ0.5ml あてとり、トリクロール酢酸5.0ml を加えて遠心除蛋白をして、上清を同一量のエチルエーテルで洗滌したのち、加温濃縮し、pH 2.20のクエン酸緩衝液を加えて全量を2.0ml とした。

3) アミノ酸分析

アミノ酸分析は、ヤナギモトアミノ酸分析機 LC-5型を使用した。

i) 酸性および中性アミノ酸の場合

アンバーライト CG-120を充填した長さ70cm、半径0.9cm のカラムに試料1.0ml を添加し、55°C で、pH 3.24のクエン酸緩衝液を1時間100ml の速さで、70分滴下して、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。

ii) 塩基性アミノ酸の場合

アンバーライト CG-120を充填した長さ15cm、半径0.9cm のカラムに試料1.0ml を添加し、55°C で、pH 5.28のクエン酸緩衝液を1時間100ml の速さで60分滴下して、アミノ酸を溶出し、同様に比色定量した。

BCF. 中の遊離アミノ酸の量は $\mu\text{g/ml}$ で表わした。

4) BCF. 中の蛋白の定量

各胚令の BCF. 0.5ml にトリクロール酢酸5.0ml を加えて遠心除蛋白し、上清を分離後、沈渣を5ml の無水アルコールで洗滌し、秤量紙にうつして乾燥し、秤量紙の目方をはかり、沈渣の全量を BCF. 中の蛋白の量とした。蛋白量は mg/ml で表わし、各胚令の1コの胞胚に含まれる BCF. 中の蛋白量を算出した。

表 1 家兎胞胚の重量

交配後胚令(日)	範囲(mg)	平均(mg)	S.D.
6	2.6~17.4	11.7	3.4
7	25.8~168.5	83.6	12.6
8	97.2~601.2	258.1	78.2
9	325.4~1310.7	712.0	81.8

家兎胞胚の液量

交配後胚令(日)	範囲(μl)	平均(μl)	S.D.
6	10~60	35	11.4
7	25~140	95	19.7
8	70~540	230	102.5
9	500~1200	920	195.1

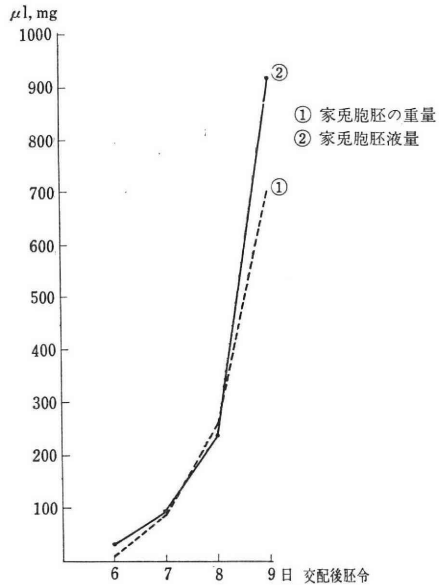


図 2

実験成績

1) 胞胚の重量および BCF. の量

交配後6, 7, 8, 9日目における各胞胚の平均重量は、それぞれ、11.7, 83.6, 258.1, および712.0mg であり、液量は、それぞれ35, 95, 230, および920 μl である(表1, 図2)。

2) BCF. 中の遊離アミノ酸

a) アミノ酸の種類

検出し得た遊離アミノ酸は18種類であるが、そのうちトリプトファンとシスチンは各胚令とも存在を確認したが、微量のため定量できなかった。残りの16種類の遊離アミノ酸は次のごとくである。

表 2 家兎胎液中の全遊離アミノ酸濃度

遊離 アミノ酸の種類	交 配 後 胚 令 (日)											
	6			7			8			9		
	範囲 (μg/ml)	平均 (μg/ml)	S.D.	範囲 (μg/ml)	平均 (μg/ml)	S.D.	範囲 (μg/ml)	平均 (μg/ml)	S.D.	範囲 (μg/ml)	平均 (μg/ml)	S.D.
トリプトファン	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
リジン	214~265	236	21.4	118~157	136	16.1	54~76	64	9.1	24~40	30	7.1
ヒスチジン	46~65	58	8.8	35~52	44	8.1	12~29	20	7.0	6~17	10	4.9
アルギニン	58~75	66	7.0	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
アスパラギン酸 (アスパラギン)	29~56	44	11.2	11~34	22	9.4	6~17	12	4.6	4~9	7	3.0
トレオニン	68~92	80	12.2	55~81	70	11.1	13~38	27	10.4	8~19	14	4.6
セリン	287~361	321	30.5	148~182	168	14.5	20~49	32	12.4	21~39	28	7.9
グルタミン酸 (グルタミン)	215~267	245	22.1	86~126	109	16.9	33~54	45	8.8	28~46	38	7.5
プロリン	46~59	52	3.5	31~58	47	11.6	21~43	30	9.4	16~25	21	3.7
グリシン	328~408	377	31.1	182~241	216	24.9	73~110	88	15.9	47~73	59	10.2
アラニン	427~497	457	34.2	238~315	270	32.9	85~114	97	12.4	48~66	58	7.4
シスチン(システイン)	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
バリン	57~73	66	6.7	45~56	52	5.0	10~17	14	3.0	9~14	11	2.2
メチオニン	微量	微量	微量	44~57	49	5.7	5~8	6	1.4	微量	微量	微量
イソロイシン	30~45	36	6.5	14~27	20	5.4	4~8	5	1.9	4~9	6	2.2
ロイシン	56~85	72	9.7	44~51	48	3.0	12~15	13	1.4	5~12	9	2.9
チロジン	49~64	58	6.4	31~43	36	5.2	9~16	13	3.0	4~10	6	2.8
フェニールアラニン	42~52	48	4.4	27~39	34	5.1	9~14	11	2.2	6~11	8	2.1
総 量		2216 μg/ml	129.7		1321 μg/ml	48.3		477 μg/ml	23.7		305 μg/ml	12.9

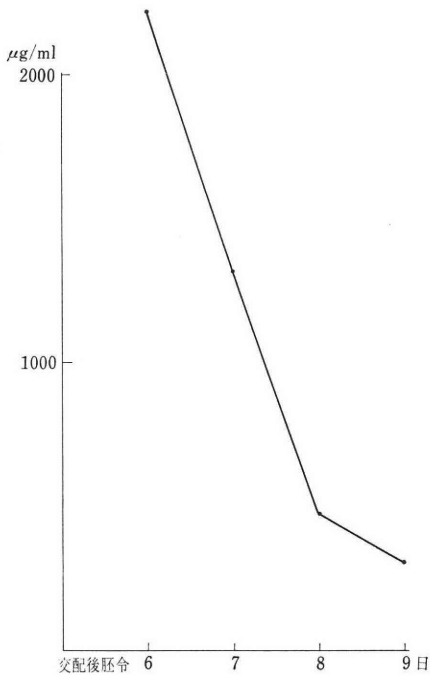


図 3 家兎胞胚液中の全遊離アミノ酸濃度

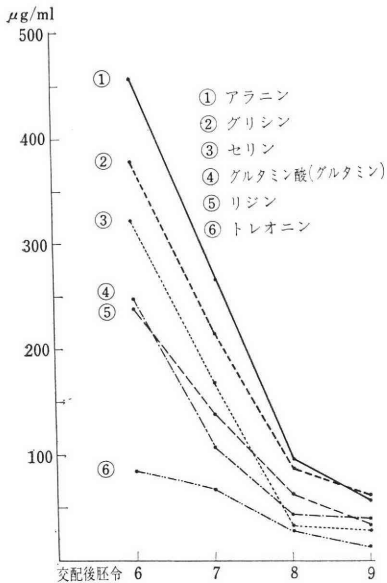


図 4 家兎胞胚液中の主要遊離アミノ酸濃度

- イ) 酸性アミノ酸：アスパラギン酸，グルタミン酸。
- ロ) 中性アミノ酸：グリシン，アラニン，フェニールアラニン，トレオニン，チロジン，セリン，プロリン，バリン，メチオニン，ロイシン，イソロイシン。
- ハ) 塩基性アミノ酸：リジン，アルギニン，ヒスチジン。

表 3 家兎胞胚液中の遊離アミノ酸の百分率

遊 離 アミノ酸の種類	交配後胚令 (日)			
	6	7	8	9
トリプトファン	0 %	0 %	0 %	0 %
リジン	11.1	10.2	13.3	10.1
ヒスチジン	2.6	3.3	4.1	3.2
アルギニン	3.1	0	0	0
アスパラギン酸 (アスパラギン)	2.1	1.8	2.4	2.4
トレオニン	3.5	5.3	5.7	4.6
セリン	14.2	12.6	6.8	9.2
グルタミン酸 (グルタミン)	11.6	8.3	9.4	12.4
プロリン	2.4	3.4	6.7	7.1
グリシン	17.2	16.2	18.4	19.7
アラニン	20.6	21.3	20.3	19.3
シスチン(システイン)	0	0	0	0
バリン	3.0	3.9	2.9	3.7
メチオニン	0	3.3	1.4	0
イソロイシン	1.7	1.6	1.2	1.2
ロイシン	3.4	3.3	2.6	2.8
チロジン	2.6	2.8	2.7	1.9
フェニールアラニン	2.1	2.6	2.4	2.6

b) 遊離アミノ酸の濃度と百分率

各胚令における BCF. 中の全遊離アミノ酸の濃度を表 2 に示した. 各胚令共にトリプトファン, シスチンの存在を確認したが, 微量のため定量出来なかつた. 7, 8, 9 日胚のアルギニン, および 6, 9 日胚のメチオニンも定性のみである. 各胚令の全遊離アミノ酸濃度は, それぞれ 2216, 1321, 477, 305 μg/ml で, 図 3 の如くであつた.

個々の遊離アミノ酸の百分率は表 3 の如くであり, 各胚令において比較的含有率の高い遊離アミノ酸は, アラニン, グリシン, セリン, グルタミン酸, リジン, トレオニンなどであつて, これら 6 種類の遊離アミノ酸の合計が全遊離アミノ酸中で占める比率は, 各胚令で約 74~80 % である. その他の遊離アミノ酸は, これらのものにくらべると, いずれも極めて少ない. 遊離アミノ酸濃度は, 胚令がすすむにつれて, ほとんど直線的に減少するが, 各胚令におけるこれら遊離アミノ酸濃度の前日に対する減少率を求めると, 7 日胚では, 6 日胚の 40%, 8 日胚では, 7 日胚の 63%, 9 日胚では, 8 日胚の 36% であつて, 7 日~8 日胚の減少率が最も著しい. この減少率を上記の 6 種類の主要遊離アミノ酸について検討すると, セリンが最も大きく, 次いでアラニン, グリシン, グルタミン酸, リジンの順である(図 4).

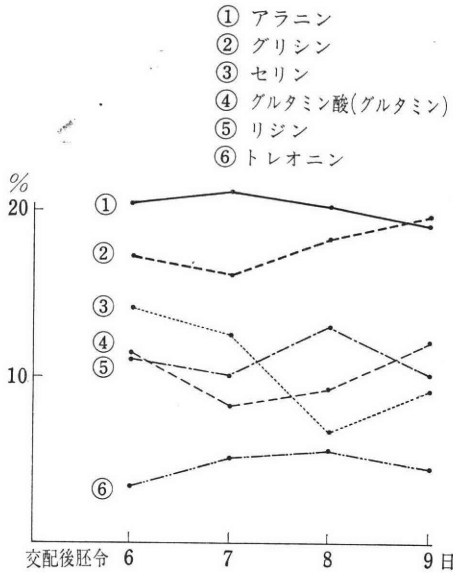


図 5 家兎胞胚液中の主要遊離アミノ酸の百分率

また、これら6種類の遊離アミノ酸の百分率の変動をみると、一定のパターンを示さないが、比較的变化を示さないのはアラニンとトレオニンであり、両者とも最初はやや増加したのち、次いで減少する。他の4種類の遊離アミノ酸はいずれも6~7日目に減少する。このうちグリシンとグルタミン酸は8~9日目にも増加しているが、リジンはかなり減少している。

一方セリンは8日目まで減少し、特に7~8日目の減少度が著しいが、9日目にはやや増加を示した(図5)。

c) 胞胚1コ当りの遊離アミノ酸量

各胚令の BCF. 量と遊離アミノ酸濃度から胞胚1コ当りの BCF. 中遊離アミノ酸の量を求めた(表4)。

胞胚1コ当りに含まれる全遊離アミノ酸の量は、各胚令でそれぞれ84, 126, 110, および277 μ gである。

7日胚では6日胚より約50%増加し、8日胚では、7日胚に比べて約13%減少し、9日胚では、再び急増して8日胚の約2.5倍となる(図6)。主な6種類の遊離アミノ酸の量の各胚令における変動をみると、7~8日目にアラニンとセリンが減少している(図7)。

3) BCF. 中の蛋白

a) 蛋白濃度

各胚令の BCF. 中の蛋白濃度を表5に示した。6日胚の濃度は、1.3mg/mlで極めて少ないが、7日胚のでは、6日胚の約5倍になる。その後急増して8日胚では、6日胚の約40倍にもなる。

b) 胞胚1コ当りの蛋白量

各胚令の BCF. 量と蛋白濃度から胞胚1コ当りの蛋白量が求められる。7日胚は、6日胚の約12倍、8日胚

表 4 胞胚1コ当りの遊離アミノ酸量

遊離アミノ酸の種類	交配後胚令(日)			
	6	7	8	9
トリプトファン	微量	微量	微量	微量
リジン	7.1	12.7	14.4	28.1
ヒスチジン	2.3	4.2	4.6	8.9
アルギニン	2.6	微量	微量	微量
アスパラギン酸(アスパラギン)	1.6	2.2	2.7	6.7
トレオニン	3.1	6.7	6.3	12.7
セリン	12.7	11.6	7.5	25.3
グルタミン酸(グルタミン)	7.6	10.4	10.4	34.4
プロリン	2.1	4.2	7.1	19.8
グリシン	14.3	20.4	20.3	54.4
アラニン	18.1	25.7	22.4	53.2
シスチン(システイン)	微量	微量	微量	微量
バリン	2.5	4.9	3.2	10.8
メチオニン	微量	4.1	1.3	微量
イソロイシン	4.7	2.0	1.2	3.3
ロイシン	2.7	4.2	2.9	7.8
チロジン	2.2	3.4	3.0	4.7
フェニールアラニン	1.8	3.3	2.6	7.3
総量	83.6	125.5	109.7	276.9

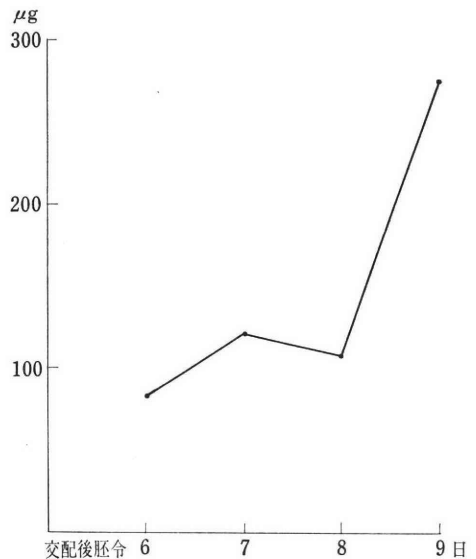


図 6 胞胚1コ当りの全遊離アミノ酸量

では7日胚の約20倍に増加するが、9日胚では8日胚の約4倍となり、BCF. 中の蛋白量は着床前後から著しく増加してくる(図8)。

- ① アラニン
- ② グリシン
- ③ セリン
- ④ グルタミン酸(グルタミン)
- ⑤ リジン
- ⑥ トレオニン

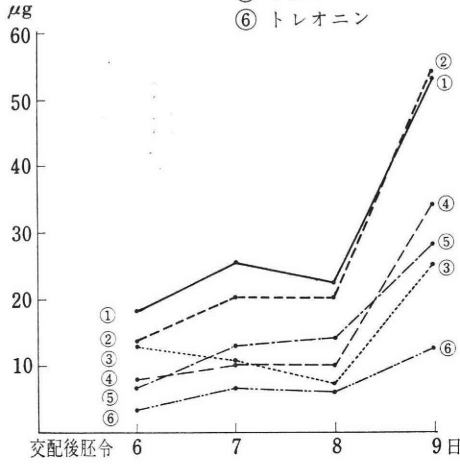


図 7 胞胚 1 コ当りに含まれる主要遊離アミノ酸量

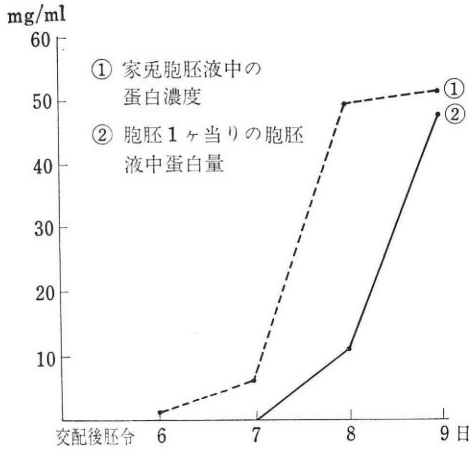


図 8

4) BCF. 中の全遊離アミノ酸濃度と蛋白濃度の比率 胚令がすすむに従って BCF. 中の全遊離アミノ酸濃度は殆んど直線的に減少し、蛋白濃度は次第に増加するが、各胚令における全遊離アミノ酸濃度と蛋白濃度の比率を求めると、それぞれ0.6, 5.0, 103, 170となる(表6)。

6日胚では、遊離アミノ酸濃度は、蛋白濃度の約1.9倍であるが、7日胚以後のBCF. 中には、蛋白が遊離アミノ酸に比べて極めて高濃度に含まれ、胚令と共に両者の濃度差は、甚だ大きくなるが(図9)、両者には、特別の相関関係は認められなかった。

表 5 家兔胞胚液中の蛋白濃度

交配後胚令(日)	範囲(mg/ml)	平均(mg/ml)	S.D.
6	0.9~1.8	1.3	0.3
7	4.8~7.6	6.5	1.2
8	39.5~55.3	49.2	6.9
9	44.7~60.1	51.4	6.4

胞胚 1 コ当りの蛋白量

交配後胚令(日)	蛋白量(mg)
6	0.05
7	0.6
8	11.3
9	47.5

表 6 家兔胞胚液中の遊離アミノ酸と蛋白濃度の関係

交配後胚令(日)	I. 遊離アミノ酸濃度 (μg/ml)	II. 蛋白濃度 (mg/ml)	$P = \frac{II}{I}$
6	2216	1.3	0.6
7	1321	6.5	5.0
8	477	49.2	103
9	305	51.4	170

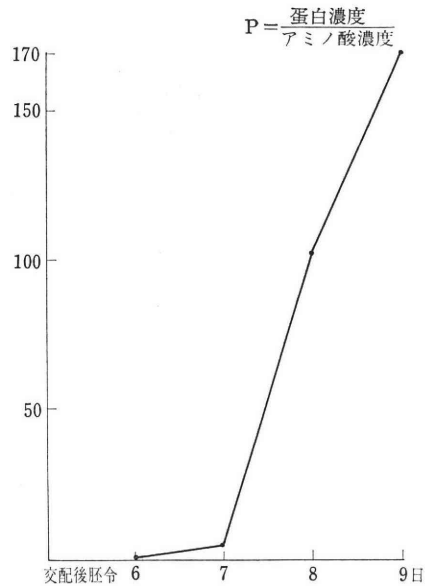


図 9

考 按

胞胚は發育初期の母体の子宮分泌液から發育に必要なエネルギーと種々の栄養物質を供給されている^{10,11,12},

13). 又、家兎胞胚中の蛋白合成は、交配後7日目迄は行なわれないとされている^{2,7,8)}. 子宮分泌液中には、母体血液と同じ組成の蛋白が低濃度で存在するが^{15,16,17)}, なかでも Uteroglobin と呼ばれる特異な蛋白が存在することからみて¹⁴⁾, 或る種の蛋白は着床前でも透明帯を通過して、BCF. 中にとり込まれると考えられる。

着床前は、蛋白の前駆物質である種々の遊離アミノ酸が栄養源の一つとして、BCF. 中に貯蔵される。交配後6~7日目では、BCF. 中の遊離アミノ酸の濃度は、着床後に比べて極めて高い。着床直前から胞胚の重量と液量および BCF. 中の蛋白量が著しく増加してくるが、これは胞胚の蛋白合成が始り、發育に必要な大量の蛋白の補給が可能となつたためと考えられる。

着床前後における BCF. 中の遊離アミノ酸と蛋白のこれら一連の動態とその意義について考察した。

1) BCF. 中の遊離アミノ酸の種類と量

家兎 BCF. 中の遊離アミノ酸は、交配後何日目のものから存在するかは不明であるが、Lesinski らは、5日胚のものでは、既にアラニン、グリシン、リジン、グルタミン酸、アスパラギン酸など5種類の遊離アミノ酸が含まれていることを報告している^{9,18)}. しかし、他の遊離アミノ酸の存在は実験方法の不備もあつたようで確認しておらず、また6日胚以後のものについても定性が主で、ほとんど定量的な成績は述べていない。

本実験では、5日胚は小さいので測定しなかつたが、6日胚以後の BCF. 中に、18種類の遊離アミノ酸が存在することを確認した。その中、比較的含有量の多いものは、各胚令共、アラニン、グリシン、セリン、グルタミン酸、リジン、トレオニンの6種類で、これらのものだけで全遊離アミノ酸の約74~80%を占めている。

2) 着床前の遊離アミノ酸と蛋白の動態

交配後、6~7日胚で胞胚の液量は約3倍になるが、BCF. 中の遊離アミノ酸の量もまた約1.5倍に増加する。この時期の遊離アミノ酸濃度は、いずれも母体血液の約4倍も高い⁴⁾.

アミノ酸のような低分子物質は容易に透明帯を通過出来るから、胞胚は着床前にアミノ酸を比較的高濃度に維持するために、子宮分泌液からこれらのアミノ酸を活発にとり込んでいるものと考えられる。交配後6日胚の BCF. 中の蛋白濃度は極めて小さく、アミノ酸濃度の約60%であるが、7日胚になると、蛋白濃度はアミノ酸濃度の約5倍になる。

しかし、その値は交配後8~9日胚のものに比べて甚だ少く、母体血清蛋白の約 $1/10$ である⁴⁾. 胞胚自体の蛋白合成能は、着床時のあたりからかなり発達してくるものと考えられるが、着床直前の BCF. 中に存在する僅

かの蛋白はアミノ酸と同様に、子宮分泌液からとり込まれたものと考えられる。しかし、蛋白の様な高分子物質が如何なる機構により BCF. 中にとり込まれるかは、未だ不明である。

3) 着床時の遊離アミノ酸と蛋白の動態

交配後7日から8日目にかけて、BCF. 量は約2.5倍に増加するが、蛋白量は実に約20倍にも急増し、その濃度は母体血清の約80%となる。これは着床直前から胞胚自体が蛋白を盛んに合成する様になり、胞胚で合成された蛋白が増加してきたものと考えられるが、この時期にも胞胚は外部から蛋白をとりに込むことが出来るかどうかについては、透明帯が消失して¹⁹⁾, 蛋白の通過性がどうなるかが不明であるから、着床時及び着床後の胞胚の蛋白のとり込みについて論ずることは出来ない。BCF. 量、蛋白量の増加にもかかわらず遊離アミノ酸量は逆に減少するが、その程度は約13%にすぎない。それ故、胞胚は着床時に蛋白の合成に必要なアミノ酸を外部から活発にとり込んでいると考えなくてはならず、同時にこの時期では、子宮内膜とトロホプラスト細胞の間に既にある程度の組織的連結も形成されているので、母体血液中よりの利用も考えられる。

4) 着床後の遊離アミノ酸と蛋白の動態

交配後8日から9日にかけて胞胚の液量は約4倍になり、蛋白量も約4倍に増加するが、その濃度は母体血清よりもやや低い程度である。BCF. 中の遊離アミノ酸の量は、9日胚では7日胚の約2倍、8日胚の約2.5倍に増加するが、胞胚の重量と液量が急速に増大しているので遊離アミノ酸の濃度は逆に減少し、9日胚の遊離アミノ酸濃度は7日胚の約 $1/4$ で母体血清とほぼ同じになる。この時期に到つては、胚と母体間の連絡は一層密になり、主として母体側より栄養、酸素等の補給をうけ、胚の代謝は母体に依存するのであるから、BCF. 中の遊離アミノ酸、蛋白濃度が母体血清のそれに類似するのであろう。

5) 遊離アミノ酸と蛋白濃度との関係

胞胚の着床前後において胚令と共に BCF. 中の蛋白量は急速に増加するにもかかわらず、遊離アミノ酸の量はそれ程ふえず、しかもその濃度は次第に減少してくる。胞胚が蛋白を合成するためには、BCF. 中に一定濃度以上の遊離アミノ酸が存在することが必要であると考えられるが、BCF. 中に蛋白が増加して来て BCF. の粘度が高まるために、子宮分泌液からのアミノ酸の吸収が減少するためか、又は BCF. の他に、エンブリオプラストや、トロホプラストの蛋白合成に必要なアミノ酸の消費が急に増大するために、アミノ酸量の増加が少ないのかとも考えられる。

結 論

1) 交配後6日~9日胚のBCF.中にいずれも、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニールアラニン、チロジン、トレオニン、セリン、プロリン、トリプトファン、メチオニン、シスチン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジンの18種類の遊離アミノ酸が検出された。含有量の多い遊離アミノ酸は、アラニン、グリシン、セリン、グルタミン酸、リジン、トレオニンなどで、微量の遊離アミノ酸は、トリプトファン、アルギニン、メチオニン、シスチンである。

2) 家兔胞胚は、着床前後を通じて、子宮の分泌液から遊離アミノ酸を活発にとり込んでおり、BCF.中の遊離アミノ酸は、母体血液と同じかそれ以上の濃度を保持する。BCF.中の遊離アミノ酸の量は胚令と共に次第に増加するが、着床時にはかなり減少する。これは、遊離アミノ酸の取り込みが減少したことと、蛋白合成に必要な遊離アミノ酸の消費量が大きいためと考えられる。

3) 胞胚は交配後7日目迄は、蛋白合成を殆んど行わず、BCF.中の極めて僅かの蛋白は遊離アミノ酸と同様に子宮の分泌液から取り込まれたものと考えられる。胞胚は、着床時には自ら蛋白合成を始めており、BCF.中の蛋白量は急速に増加して来る。7日胚の蛋白濃度は、母体血清の約10%であるが、8日胚では、これが約80%となり、9日胚では、約90%となる。着床後は胞胚の重量、液量共に著しく増加し、胞胚は一層活発に蛋白を合成して胞胚の栄養補給を行なうが、BCF.中の蛋白濃度は殆んどかわらない。

稿を終るに臨み、懇篤なる御指導、御校閲を賜わった恩師林基之教授並びに、御指導、御鞭撻をいただいた岩城章講師並びに、野沢あき子修士の協力に深甚なる謝意を表します。又、実験に当り、多大の御指導、御協力をいただいた協和醸酵株式会社東京研究所松原功博士に感謝の意を表します。

(なお、本論文の要旨は、第15回、日本不妊学会総会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) Lutwak-Mann, C.: J. embryol-exp. Morph. 2, 1, (1954).
- 2) Lutwak-Mann, C.: J. Reprod. Fertil. 1, 169, (1961).
- 3) Lutwak-Mann, C.: Nature. 193, 653, (1962).
- 4) 菅原七郎他: 日畜会報, 38, 286, (1967).
- 5) Hafez, E. S. E. et al.: J. Morph. 124, 133, (1968).

- 6) Sugawara, S. et al.: Anat. Rec. 158, 281, (1967).
- 7) McCarty, E. F. et al.: J. Physiol. 108, 184, (1949).
- 8) Zimmermann, W. et al.: Develop. Biol. 6, 233, (1963).
- 9) Lesinski, J. et al.: Amer. J. Obstet. Gynec. 98, 48, (1967).
- 10) Brinster, R. L.: J. Exper. Zool. 69, 1958, (1965).
- 11) Daniel, J. G. Jr.: J. Embryol. Exper. Morph. 13, 63, (1965).
- 12) Glass, L.: Am. Zool. 3, 156, (1963).
- 13) Stegner, H. E.: Arch. Gynäk. 20, 255, (1965).
- 14) Beier, H. M.: Biochem. Biophys. Acta. 160, 291, (1968).
- 15) Kunitake, G. M.: Fertil. and Steril. 16, 120, (1965).
- 16) Ringer, I.: Endocrin. 68, 281, (1961).
- 17) Stevens, K. R.: J. Reprod. Fertil. 8, 319, (1964).
- 18) Lesinski, J. et al.: Amer. J. Obstet. Gynec. 99, 280, (1967).

The Concentrations of Free Amino Acids and Protein in the Rabbit Blastocyst Fluid before, during and after Implantation

Shuzaburo Taguchi

Department of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine, Toho University, Tokyo.
(Director: Prof. Motoyuki Hayashi, M.D.)

The change of the concentrations of free amino acids and protein in the rabbit blastocyst fluid on the sixth, seventh, eighth and ninth day after copulation was examined.

Following results were obtained:

1. The mean weight of the rabbit blastocyst on the sixth, seventh, eighth and ninth day after copulation was respectively 11.7, 83.6, 258.1 and 712.0 mg and the mean volume of the rabbit blastocyst fluid on each day was 35, 95, 230 and 920 μ l.

2. It was confirmed by column chromatography that the following eighteen kinds of free amino acids were found in the rabbit blastocyst fluid on the sixth, seventh, eighth and ninth day after copulation; Tryptophan, Lysine, Histidine, Arginine, Aspartic acid (Asparagine), Threonine, Serine, Glutamic acid (Glutamine), Proline, Glycine, Alanine, Cystine (Cysteine), Valine, Methionine, Isoleucine, Leucine, Tyrosine and Phenyl-

alanine. Alanine, Glycine, Serine, Glutamic acid (Glutamine), Lysine and Threonine were contained comparatively in large quantity and the total concentration of these six amino acids took 74%–80% of all free amino acids. Tryptophan, Arginine, Cystine (Cysteine) and Methionine were contained so slightly that these could be hardly determined quantitatively.

3. The concentration of total free amino acids on each day after copulation was 2216, 1321, 477 and 305 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The rate of decrease of the concentration of total free amino acids was extremely large on the eighth day and the rate was about 63%.

4. The quantity of free amino acids contained in blastocyst fluid of one blastocyst was 84, 126, 110 and 277 μg on each day after copulation. The quantity of free amino acids increased gradually after copulation, but it decreased about 13% on the eighth day comparing the rate on the seventh day.

5. The concentration of protein in the rabbit

blastocyst fluid on the sixth, seventh, eighth and ninth day after copulation was 1.3, 6.5, 49.2 and 51.4 mg/ml . The weight of protein contained in blastocyst fluid of one blastocyst on each day was 0.05, 0.6, 11.3 and 47.5 mg . The concentration of protein on the seventh day after copulation was about 10% of the serum protein of the rabbit, but that of the eighth and ninth day after copulation was 80~90% of the rabbit serum protein.

Before implantation, free amino acids exist in high concentration and protein exists in a very small quantity in the rabbit blastocyst fluid. Especially during implantation, the concentration of free amino acids decreased very rapidly. It is considered that the consumption of free amino acids increased in great deal during implantation. On the other hand, the rapid increase of the weight of protein was observed. After implantation, the quantity of free amino acids increased gradually but the weight of protein did not increase so much.

クロミヘンサイトレート (クロミッド) に よる排卵誘発効果

Induction of Ovulation with Clomiphene Citrate

名古屋市立大学産婦人科学教室 (主任 渡辺金三郎教授)

野口昌良 高木孝 花田征治
Masayoshi NOGUCHI Takashi TAKAGI Seiji HANADA

中北武男 近藤東洋夫 中根茂雄
Takeo NAKAKITA Toyoo KONDO Shigeo NAKANE

森川満夫 伊藤祐正 中西正美
Mitsuo MORIKAWA Yuusei ITO Masami NAKANISHI

八神喜昭
Yoshiaki YAGAMI

Dept. of Obst. & Gynec. Nagoya City Univ.

(Direktor: Prof. Kinzaburo Watanabe)

クロミヘンサイトレート (クロミッド) の登場により無排卵症の治療に大きな進歩がおとずれた。われわれは、無排卵周期症7例、第1度無月経症16例、第2度無月経症4例に対して、クロミッドを投与し、以下の成績を得た。

無排卵症に対する排卵誘発率は、70.4%、投与周期数(81周期)に対しては、45.7%の排卵誘発率を示した。また第2度無月経症に関しては、全例に無効であった。

妊娠率は、27例中9例、無排卵周期症では7例中4例(57.1%)、第1度無月経症では16例中5例(31.2%)であった。

すでに分娩を終了した3例中2例は双胎であり、生まれて来た5人の新生児には外表奇形はなく生後順調に生育している。また服用中、投与を中止するような副作用は認められなかった。

はじめに

無排卵症の治療法としては、古くからいろいろの方法がとりあげられてきたが、その治療効果は、何れもまだ充分なものとはいえない現状である。すなわちその代表的なものとしては、feed back 現象や、はねかえり現象をねらった間脳下垂体系の働きを促がそうとする間接的なものと、卵巣への直接的な作用をねらったゴナドトロピン製剤による療法である。

しかし、1961年 Greenblatt¹⁾らによつて開発されたクロミヘンサイトレート (クロミッド) には、きわめて強力な排卵誘発効果のあることが認められ、無排卵症の治

療に、広く用いられるようになった。

われわれも、1968年本剤が本邦で市販されてより本剤による無排卵症に対する治療を試み、認むべき治療効果を得たので報告する。

臨床実験方法

(1) 実験対象

実験対象としては、名古屋市立大学医学部付属病院産婦人科に不妊の主訴で受診した患者のうち、無排卵周期症(7例)、第1度無月経症(16例)及び第2度無月経症(14例)を無選択的に選定してこれにあてた。なお、実験対象については、何れも6カ月以上に亘り基礎体温を測

定させた上で前記臨床診断を下したものであり、更にその他不妊の成因に関する一般検査としては、子宮卵管造影術、子宮内膜組織検査、精液検査を施行してこれらの検査結果には異常のないことを確認したのみである。

(2) 実験的投与方法

実験的投与方法としては、先ず無排卵周期症では、月経周期5日目より、第1度無月経症はプロゲステロン20mg筋注による消褪出血5日目より、第2度無月経症では、エストロジェン+ゲスターゲン投与による消褪出血5日目より、夫々クロミッド50mgを連続5日間投与したのち30日間にわたり、排卵の有無を観察し、30日を過ぎてもなお排卵徴候のないものには、1周期を終了したものととして、再び同一の方法で同量のクロミッドの投与を行い、更に無効のものには、その後の周期には、クロミッドの量を増加し1日量を100mgとして、5日間連続投与する方法をとった。なお本療法による排卵誘発効果には、投与中止後の再現性に乏しいとの報告もあるため本療法により、排卵を認めたものについても、連続3周期にわたる投与実験を続けることとした。また前記療法により連続3周期とも排卵誘発に成功しなかつたものは、本療法を中止することにした。また、本療法中は、基礎体温を測定させるとともに投薬終了後も30日間は隔日に来院させ頸管粘液の増減、シダ状結晶の有無、卵巣の腫大の有無、スメアインデックスについて検査検討した。

(3) 排卵の判定

排卵の判定は、基礎体温曲線の変化を中心として、その他、頸管粘液の増減、シダ状結晶出現の有無及びスメアインデックスの推移をも参考として総合的に判定することにした。

実験成績

(1) 排卵誘発率

前記実験対象(27例)について81周期にわたって行った実験成績を一括表示すれば第1表の如くである。即ち排卵誘発率は、18人/27人(66.7%)であり、投与周期に対する排卵誘発率は、37/81周期(45.7%)であった。またそのうちわけは無排卵周期症では、7例中5例(71.4%)、19周期中10周期(53.6%)であり、第1度無月経症では、16例中13例(81.2%)、50周期中27周期(54.0%)に排卵の誘発に成功した。しかし、第2度無月経症では、全例無効であった。次に排卵誘発をみた無排卵周期症例と第1度無月経症例のみについて、投与周期別に排卵の有無を検討するに、第2、第3表の如く、無排卵周期症、第1度無月経症併せて、23例中、15例(65.2%)に投与第1周期に排卵が認められた。また投与第1周期に排卵せず、投与第2周期に排卵したものは8例中2例(25%)投与第1周期、第2周期にともに排卵せずして、第3周期日にして、はじめて排卵したものは、6例中わずかに1例(16.7%)にすぎなかつた。これらのことは、クロミッドによる排卵誘発の可能性は、その殆んどが第1回目の投与によつて、きまるといつても過言ではないことを示しているものといえよう。しかしながら第1クールで排卵を認めても、第2クールにおいて排卵を誘発し得なかつたものが6例も認められたことは、実験方法でも触れたごとく、再現性の問題として注目し値する点である。次に投与開始から排卵までの日数についてみるに第4表の如くでありこのうち100mg投与で排卵した3症例の8周期では、その排卵までの平均日数は、12.6日であり、その他の50mg投与例では、その排卵までの平均日数は29周期で12.6日であつた。また無排卵周期症の排卵までの平均日数は、14.0日、第1度無月経症のそれは、12.6日であつた。以上を総合するに本療法による排卵はその殆んどが投与開始より7日から16日までに集中し、最も遅いものでも24日目には、排卵している。

表1 排卵誘発並びに妊娠成績

項目 区分	症例数	投与周期数	排卵周期数 (排卵率)	排卵例数	妊娠例数 (例数に対する妊娠率)	流産例	出産例数
無排卵周期症	7	19	10 (52.6%)	5	4 (57.1%)	0	2 (双胎1)
第1度無月経症	16	50	27 (54.0%)	13	5 (31.2%)	1	1 (双胎1)
第2度無月経症	4	12	0	0	0	0	0
計	27	81	37 (45.7%)	18 (66.7%)	9 (33.3%)	1	3 (双胎2)

注：括弧内は%を示す

表 2 周期別排卵効果

区分		投与周期数						
		1	2	3	4	5	6	7
無 排 卵 周 期 症	1	50mg投与排卵例						
	2	50mg投与排卵例						
	3	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例				
	4		50mg投与排卵例					
	5			50mg投与排卵例	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例
	6			50mg投与無排卵例				
	7			50mg投与無排卵例				
第 1 度 無 月 經 症	1	50mg投与排卵例						
	2	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例					
	3	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例					
	4	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例				
	5	50mg投与排卵例						
	6	50mg投与排卵例		50mg投与排卵例				
	7	50mg投与排卵例						
	8	50mg投与排卵例						
	9				50mg投与排卵例	50mg投与排卵例	50mg投与無排卵例	
	10			50mg投与排卵例	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例	
	11	50mg投与排卵例	50mg投与排卵例			50mg投与排卵例	50mg投与排卵例	50mg投与無排卵例
	12		50mg投与排卵例					
	13	50mg投与妊娠例						
	14			50mg投与無排卵例				
	15			50mg投与無排卵例				
	16			50mg投与無排卵例				

(注) 50mg投与排卵例
 50mg投与無排卵例
 100mg投与排卵例
 100mg投与無排卵例
 50mg投与妊娠例
 100mg投与妊娠例

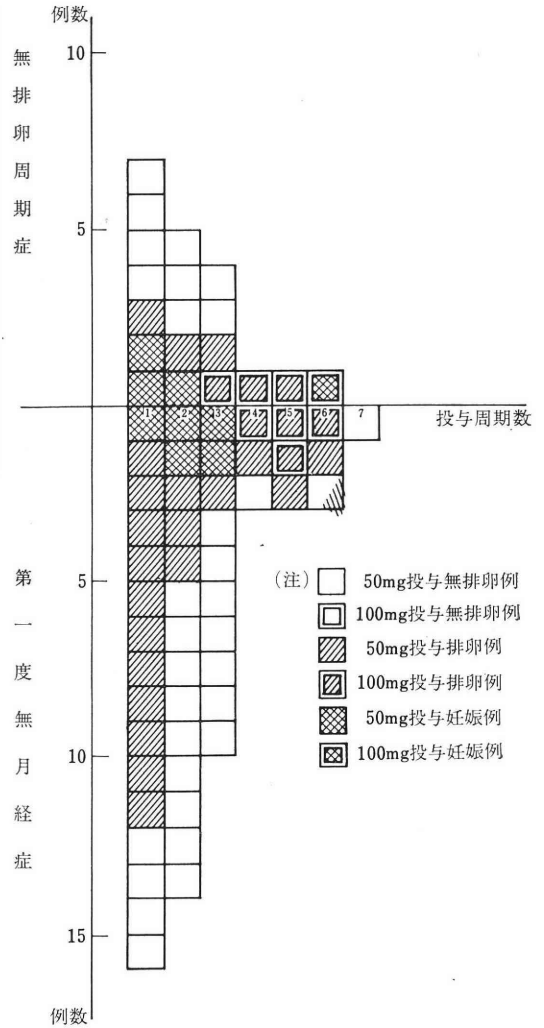
(2) 副作用

本療法の副作用としては、卵巣の腫大が報告²⁾されているが、われわれの実験成績では、1例の下腹痛を訴えたものと、1例の卵巣腫大が認められた。すなわち、下腹痛を示した1例は、投与後12日目に、下腹痛を自覚し、14日目に排卵したもので、その後は、何んらの異常を認めなかつた。また卵巣腫大の1例は、投与後10日目に一側に卵巣の腫大を認めたがその腫大は鶏卵大にとどまり約2週間後にはその腫大は消失した例でありその他には特記すべき副作用は認められなかつた。

(3) 妊娠率と妊娠経過

本療法により排卵の誘発に成功した症例のうち妊娠の

表 3 投与周期別排卵例及び妊娠例



成立をみたものは、無排卵周期症の7例中4例(57.1%)、第1度無月経症の16例中5例(31.3%)、の計9例でありその妊娠率は、27例中9例(33.3%)、このうち第2度無月経症の4例をのぞけば、その妊娠率は23例中9例(38.2%)であつた(第1表参照)。次に前記9例の妊娠経過についてみるに、第5表の如くである。すなわち、9例中3例は既に分娩し、うち2例が双胎であり、何れも2卵性の双胎であつた。また分娩を終つた3例の妊娠経過は、いずれも順調であるが、双胎の1例は、分娩時に、続発性陣痛微弱のため、帝切分娩をした以外は、分娩経過も異常を認めなかつた。また、1例の早産児を含めて、5人の新生児には、外表奇形は認められな

表 4 投与開始より排卵までの日数

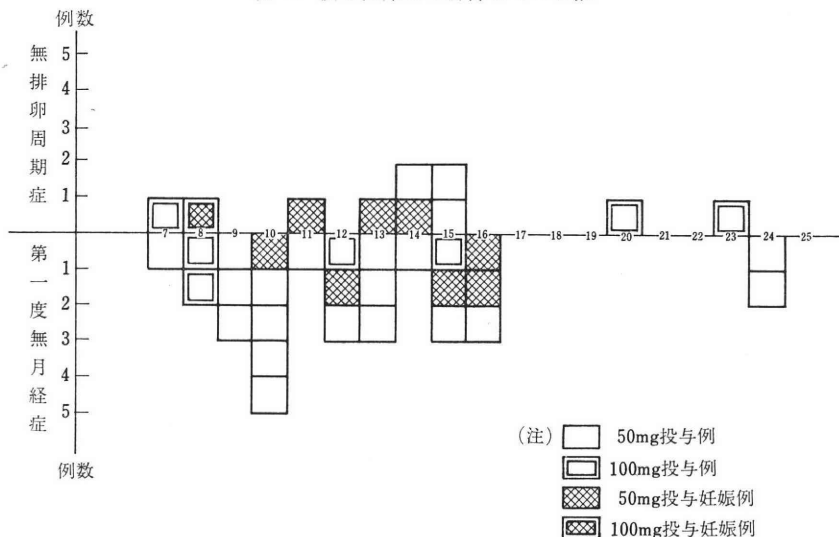


表 5 排卵誘発妊娠例における妊娠経過

項目 区分	症例番号	年齢	経妊	経産	投与量	妊娠予後	新生児予後	備考
無排卵周期症	1	30	0	0	50mg 5日間 1クール	妊娠40週 2550g 2800g	良好	双胎
	2	22	0	0	50mg 5日間 1クール	妊娠10週 経過良好		
	4	26	0	0	50mg 5日間 2クール	妊娠35週 2480g	良好	
	5	25	0	0	50mg 5日間 2クール 100mg 5日間 4クール	妊娠26週 経過良好		
第1度無月経症	3	23	0	0	50mg 5日間 2クール	妊娠17週 経過良好		
	4	28	0	0	50mg 5日間 3クール	妊娠11週 自然流産		
	6	28	0	0	50mg 5日間 3クール	妊娠41週 陣痛微弱 2180g 帝王切開術 2750g	良好	双胎
	12	26	0	0	50mg 5日間 2クール	妊娠25週 経過良好		
	13	26	1	1	50mg 5日間 1クール	妊娠8週 経過良好		

かった。また目下妊娠中の5例には、今のところ異常を認めてはいないが、1例の自然流産(妊娠11週)を認めている。

総括ならびに考按

クロミドによる排卵誘発に関する臨床成績を総括し、これに若干の考按を加えれば、次のごとくである。
無排卵周期症、第1度無月経症、及び第2度無月経症

に対するクロミドによる排卵誘発率は、27例中18例(66.7%)であった(第1表参照)。次にこれを詳細にみると、排卵誘発を認めたのは、無排卵周期症と第1度無月経症のみであり、第2度無月経症には全く無効であった。このことは、クロミドによる排卵誘発の作用機序については、未解明の点があるとはいえ、下垂体、および卵巣の機能が正常で、或る程度以上の endogenous なエストロジェンが分泌されているような無排卵周期症と

第1度無月経症には有効であつたのに対し、上位性中枢を刺激して正常の機能を動員出来る機能の全くない第2度無月経症では、全く無効であつたことよりして、クロミッドが直接下垂体もしくは上位中枢に作用してゴナドトロピンの放出を促進したのか、クロミッドが卵巢の酵素レベルに作用してエストロジェンの生合成を高め、それが中枢に feed back してゴナドトロピンを放出したものであるかが考えられるところであるが、この点は今後に残された問題といえよう。従つて、第2度無月経症を除いた、無排卵周期症と第1度無月経症との計、23例についての排卵誘発率は、23例中18例、78.3%であつた。この実験成績は、小林³⁾、62.5%、石塚⁴⁾、65.1%、露口⁵⁾、75%、植田⁶⁾、49.3%、松本⁷⁾、73%、の排卵誘発率に大体一致した成績であり、認めてよいものと考えている。しかし、欧米においては、Kistner⁸⁾ 94%、Whitelaw 100%⁹⁾、Charles 71.4%¹⁰⁾、Greenblatt¹¹⁾ 97.4%等、本邦における成績よりも高い誘発率が認められているのは、投与量の関係もさることながら、今後の検討にまつべきものと云えよう。

次に投与後の排卵に成功したもののうち、第1回目のクールで排卵したものは、無排卵周期症、第1度無月経症を併わせて、23例中15例(65.2%)の多数をしめているが、そのうちで妊娠に成功したものは僅か3例(20%)であり、更にその後の排卵を入れても妊娠したものは、18例中9例(50.0%)の半数にすぎなかつた(第2、3表参照)。このことは、投与後に起る排卵日が区々で、全く予測できないことにもよるといえようが(第4表参照)。更に長期間の不妊により子宮内膜状態が妊卵の着床に不適当であること、およびクロミッドの性状からみて、その抗エストロジェン作用による頸管粘液量の減少が精子の進入をさまたげていることも考えられるところであるが、この点については今後の検討にまつべき問題であると云えよう。なお、長期間不妊であつたものの子宮内膜の妊卵着床の不適当のことに關しては、Kaufman療法に準じた治療法の後におけるクロミッド療法を行うべきであると云う報告⁴⁾は、前述の推論の妥当性を物語るものである。また、頸管粘液の減少については、我々も今回の実験中に経験したところであるが少数例のため、今後の検討に待ちたいと考えている。更に、同じ理由から、クロミッドによる妊娠例では、エストロジェンの分泌が低いと、流産がおこりやすいと考えられているが、われわれの場合にも9例の妊娠例中1例の流産を認めた。しかし、この点については例数を増して検討すべきものと考えている。次に再現性の問題については、連続投与にかかわらず、第1回の投与で排卵を認めながら、2回目に排卵を認めなかつたものが11例中6例もあ

り、3回目では3例中1例にあつた。しかし、長期(6回)に亘り投与した4症例では、その排卵回数5回1例、4回2例、3回1例とかなりの再現性が認められた(第2表参照)。

次に排卵までの回数については区々で、その多くは投与開始より7日から16日目であるが、同一症例で4回、5回と排卵に成功したもので、夫々の投与より排卵までの日数はまちまちで、一定の傾向は認められなかつた(第4表参照)。しかしながら、妊娠症例における排卵までの日数は8日から16日までに限られていたことは誠に興味あることであつた。(第4表参照)。他方、この排卵の判定は先にもふれたごとく至難であり、特に本療法では頸管粘液が減少気味であり、スメアインデックスもバラつきが多く、基礎体温曲線のみが主な判定基準であるがここで問題となるのは排卵がおこっていないのに、基礎体温の高温が持続することがあることである。この原因は、Whitelaw¹²⁾らによれば、排卵をしていない lutein cyst 発生のために生じた見かけ上の基礎体温上昇にすぎないものとしている。

最後に副作用については、卵巢の腫大、顔面紅潮感、悪心嘔吐、下腹痛などが既に報告されているがわれわれの成績では、1例の自然退縮した軽度の卵巢腫大と、1例の軽い下腹痛を訴えたものを認めたにすぎず、しかも50mg ないし100mg 5日間程度の投薬では服薬を中止するような強度の副作用は認められなかつた。また、妊娠例においても新生児における外表奇形は全く認められず、諸家の云うように催奇作用はないものと考えている。本療法による妊娠における多胎妊娠の可能性については、われわれの症例でも分娩した3例のうち2例が、いずれも2卵性の双胎であつたことよりして、その可能性は大であるものと考えている。

以上により、クロミッドによる排卵誘発療法は無排卵周期症および第1度無月経症に対する治療法として、従来繁用されてきたゴナドトロピン療法にくらべ、排卵誘発率ははるかに高く、副作用も少なく、しかも内服投与というきわめて簡便な方法である上に、価格の点でもはるかに低廉であり、本症の治療法として推賞に値するものと考えている次第である。

結 語

われわれは無排卵周期症7例、第1無月経症16例、第2度無月経症4例に対し、クロミッドによる連続数周期にわたる実験的投与療法を行い、以下のような好成績を得、本剤が充分臨床的に使用に堪えることを確認したので報告した。

① 無排卵周期症に対する排卵誘発率は27例中18例

(70.4%)であり、投与周期数に対しては、81周期中37周期(45.7%)であつた。また第2度無月経症では全例に無効であつた。

② 排卵誘発率は第1周期が最も高く、27例中15例(55.6%)であつた。

③ 投与より排卵までの日数は、無排卵周期症では、14.0日、第1度無月経症では12.6日であつた。

④ 妊娠率は、27例中9例(33.3%)、無排卵周期症では、7例中4例(57.1%)第1度無月経症16例中5例(31.2%)であつた。

⑤ すでに分娩を終了した3例中2例は双胎であり、生れた5人の新生児には外表奇形はなく、生後順調に発育している。

⑦ 投与を中止するような特別な副作用は認められなかつた。

(稿を終わるに臨み御指導、御校閲を賜つた恩師渡辺金三郎教授に深謝いたします。また、クロミッドを提供されたシオノギ製薬 K.K. に謝意を表します。)

文 献

- 1) Greenblatt, R. B.: Fertility & Sterility, 12 : 402, 1961.
- 2) Roy, S. et al.: Fertility & Sterility 14 : 575, 1963.
- 3) 小林隆他: 最新医学, 21 : 1800, 1966.
- 4) 石塚直隆他: 産婦人科治療, 17 : 185, 1968.
- 5) 露口元夫: 産婦人科の世界, 20 : 557, 1968.
- 6) 植田安雄: 日産婦誌, 18 : 555, 1966.
- 7) 松本清一: 日産婦誌, 18 : 1120, 1966.
- 8) Kistner, R. W.: Am. J. Obst & Gynec, 92 :

380, 1965.

- 9) Whitelaw, M. J.: Am. J. Obst & Gynec, 90 : 355, 1964.
- 10) Charles, D. et al.: Am. J. Obst & Gynec, 86 : 913, 1963.
- 11) Greenblatt, R. B. et al.: Am. J. Obst & Gynec, 84 : 900, 1962.
- 12) Whitelaw, M. T.: Fertility & Sterility, 17 : 584, 1966.

Induction of Ovulation With Clomiphene Citrate

**Masayoshi Noguchi, Takashi Takagi,
Seiji Hanada, Takeo Nakakita, Toyoo Kondo,
Shigeo Nakane, Mitsuo Morikawa, Yuusei Ito,
Masami Nakanishi, Yoshiaki Yagami.**

Dept. of Obst. & Gynec. Nagoya City Univ.
(Director; Prof. Kinzaburo Watanabe)

This is a report of 27 patients treated with Clomiphene Citrate (Clomid). Twenty seven anovulatory patients were treated with varying doses of Clomid, a nonhormonal synthetic drug which was administered with intention of inducing ovulation. Among them 18 (70.4%) have ovulated at least once.

Ovulation has been inducible in 37 cycles (45.7%) out of 81 cycles treated. There were 9 pregnancies (33.3%) in this group, three of them were delivered at term and there were 2 sets of twins. From these results, it was confirmed that Clomid was found to be effective drugs in induction of ovulation.

子宮内避妊法 intrauterine contraception (IUD 法) の 臨床統計上の 2, 3 の問題点—著効例, 管理率 および使用継続率の問題について

Some Factors in the Clinical Statistics of Intrauterine Contraception with
Special Reference to Extremely High Effectiveness, Surveillance,
and the Continuation and Termination Rates

東京電力病院産婦人科部長 (院長 武藤藤太郎博士)

村 山 茂
Shigeru MURAYAMA

Dept. of Obst. and Gynec. Tokyo Denryoku Hospital
(Director: Dr. Totaro Muto)

1) IUD (intrauterine device) 除去後の受胎性はどうかという一時避妊的な意味の効果を検討する場合、又長期使用例が可成り多い事実より IUD の永久避妊的な使用例の考察を行う場合、従来の有効例とは別に著効例という考え方を導入する必要がある、この観点に立つて症例の分析を行った。この一時避妊的或は永久避妊的な意味の使用についての考察は従来も行われて来てはいるが著効例という新しい考え方をを用いて分類した報告はない。

2) 従来漠然と使用されて来た IUD の管理 (患者の把握) (Surveillance) ということの解釈を臨床上の具体的な数値と結びつけて行った。

3) IUD の有効性或は副作用等の問題を論ずるには使用が継続された症例について行うことが前提であるが、この使用継続率 (Continuation rate) そのものについての検討が従来余り行われていないので、この点についての考察を行った。

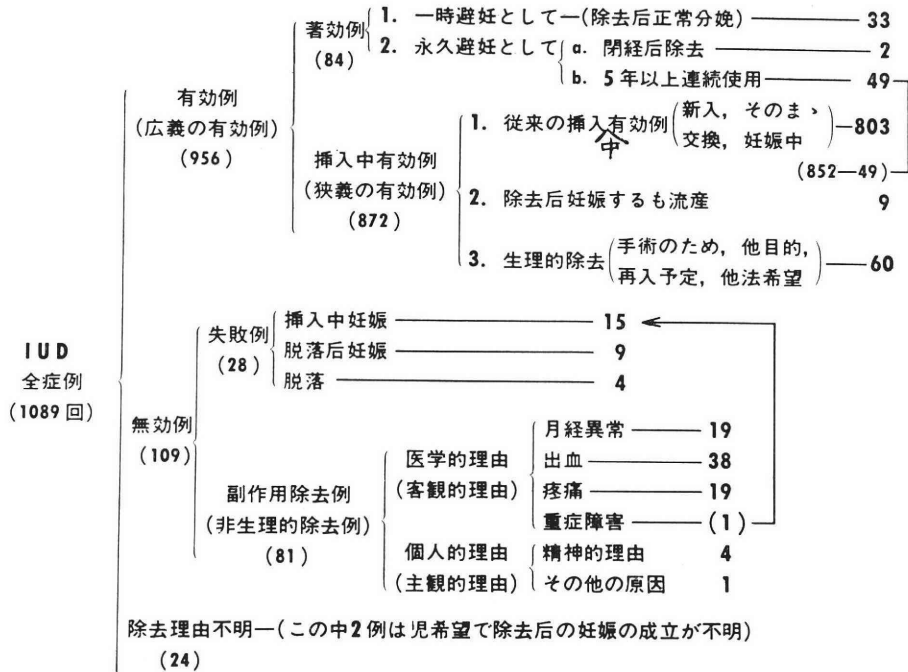
まえがき

intrauterine device (IUD) —子宮内装置についての臨床成績の発表は近時内外共に急激に増加しており、現時点に於ては既に臨床的な観察の結論は一応得られたかの如き印象を受ける。然しごく日常的なことで尚検討を要する問題があるように思う。以下その 2, 3 について考察を進めたい。即ち近時広く行われつつある避妊法として IUD 法及び経口避妊薬があるが、この両者の特徴の一つとして云えることは長期に亘つて持続的に患者を妊娠出来ない状態におくことである。随つてこの事から第 1 に長期に亘る避妊を中止した後の妊孕性はどうかということが問題となり、第 2 に上述の特徴を利用して永久避妊的な意味で永く IUD を使用する場合その可否

はどうかということが問題となる。上述の 2 点を考慮して過去 10 年間の IUD に関する臨床成績を検討し、従来の意味の有効例という考え方の他に著効例というカテゴリーを考えることの必要性を感じこの点についての考察を進めた。次に管理という事が従来より強調されて来たが具体的な内容が明かでなかつたのでこの点につき検討を行った。最後に使用継続率 (減少率) の問題について論じた。IUD の臨床成績の発表に際しては効果の判定法としてその使用期間の観察に婦人年 (Woman Year) という適切な表現法が新しく使われているが、今後は更にこの管理率、使用継続率 (Continuation rate) 等についても観察を行う必要があることを論じた。

1. 著効例について—無効例と著効例及び挿入中有効例の比較考察 (第 1 表参照)

表 1 IUD の使用成績より見た症例分類



373 人に 833 回挿入す—1089 回とは同一症例で新挿入と出血除去等が重なるためである。他目的除去は生理的除去に入れる。

無効例：これは IUD 法の失敗例と副作用除去例とを意味する。失敗例とは挿入中の妊娠，脱落及び脱落による妊娠例等である。

つまり避妊の目的を達成し得なかつた症例を意味する。次に副作用除去例とは月経異常，出血，疼痛或は重症障害等の医学的客観的な理由及び頭痛とか癌が心配だとかの個人的或は主観的な理由のため IUD を継続使用出来ないで除去する症例である，この副作用除去は又非生理的除去と呼ぶことが出来る。

経口避妊薬に於ても有効無効を論ずる前に悪心，頭痛，月経異常等のため服用継続出来ない症例があるのはこの副作用除去に相当しよう。この医学的理由の中には数は少いが重要なものとして重症障害即ち癌，大出血，穿孔，外妊等が含まれる。自験例は挿入中の外妊が 1 例である。尚失敗例としては 373 人に 833 回 IUD を挿入し，挿入中の妊娠が 15 例 (1.8%) 脱落が 13 例 (1.6%) 計 3.4% あつた。以上は挿入回数 833 回に対する比率であるが人数別の 373 人に対する比率ではそれぞれ (4.0%) 及び (3.4%) となる (第 1 表参照)。

以上の失敗例と副作用除去例 (非生理的除去例) を合せて無効例ということが出来る。

著効例：従来の統計的観察に於ては前述の無効例以外

の者，即ち IUD 挿入中妊娠しない者を全部有効例として統計的に一括処理したが，この有効例については更に考察を加える必要がある。というのは IUD は本質的には一時避妊の目的に叶うものでなければならない。随つて児を希望して IUD を除去した場合にはすぐ挿入以前の妊娠可能な状態にもどるべきもので，つまり挿入除去により次回の妊娠の成立が障害遅延されるとか，妊娠しても流産に終るとか，或は分娩時の障害，新生児の異常等があつてはならない。つまり除去後妊娠が成立し，正常の分娩を遂げた時点で始めて IUD 法はその個人にとつて真に有効であつたと云える。そこでこのような意味での真の有効例を従来の意味の狭義の有効例とは区別して考える必要があり，これを著効例の (1) 即ち一時避妊的な意味に於ける著効例とした (第 1 表)。自験例では児希望で IUD 除去後妊娠の成立した症例は 47 例ありこの中正常分娩を遂げた症例は 33 例ある。(又妊娠中の子 3 例，流産 9 例，現在未妊娠が 2 例である。) これらは何れもその経過に異常なく，然かも除去後は比較的短期間の間に患者の年令及び IUD 挿入の期間とは関係なく妊娠が成立している。(この両者と妊娠成立迄の期間との間には相関関係は認められなかつた。石浜? は年令と関係ありと云う。詳細は別に発表する。)

この点に関する最近の文献を見ると、Wajutraub G.¹⁾ は305例につき除去後の受胎性について述べ18カ月以内に93.1%が妊娠したことを述べ、妊娠のおくれる症例もあるが、不妊を来したり又妊娠、分娩、新生児の異常等を認めることはないとして述べている。又 Arther M. Hill²⁾ は Gräfenberg の Ring を使用した1070人についての33年間の臨床統計で児を希望して IUD を除いた135人中134人が妊娠し、132人が健康正常児を分娩したことを述べている。又彼はその論文の中で挿入中の妊娠が39例あり患者に対する比率は3.9%、挿入回数に対する比率は1.8%であると述べているが、私の場合は前述の如く、4.0%と1.8%で両者一致しており興味深い。

尚著者は IUD に於ては除去後の妊娠はむしろ早くなることを前回の妊娠成立迄の期間との比較から気付き、IUD の挿入除去を続発性不妊症の治療に応用することを考えつき7例に使用して3例に成功し、中2例は正常分娩を遂げた。その詳細については既に日本不妊学会総会、及び日産婦東京地方部会に於て発表した^{3,4)}。(日本不妊学会雑誌16巻1号1971に掲載予定)第1表中の生理的除去の中の他目的の項がこれに相当する。又この事は計画分娩にも応用出来る。

次に IUD は前述の如く本質的には一時避妊の器具であるが、症例の観察を進めて行くと永久避妊的に使用されている症例が可成り見られる。今児を希望せず5年以上長期間使用して障害なく避妊の目的を達している症例を調査すると、自験例では373例中49例に之を認めた。即ち13%に相当する。(49例中3例は44年末迄の統計では連続5年に満たないが、最近4年間は連続使用中で且45年末現在では5年連続となつていること、更に間に分娩をはさむが前後を合計すると44年末でも5年以上の使用となることよりこの3例をも永久避妊としての著効例に入れた。)5年以下でも今後児を希望しないで IUD を使用中の者は更に多いので永久避妊的な意味の使用者はこの比率よりも多いと思われる。又閉経迄使用し無事 IUD を除去した症例は2例ある。この両者を著効例の(2)即ち永久避妊的な意味の著効例とした。即ちこの場合は妊娠性の恢復よりも長期に亘つて異常なく避妊の目的が達成された症例を意味する。尚ここでは5年以上と閉経迄とに分けたが厳密には全例閉経迄とすべきであろう。つまり IUD は本来一時避妊的なものであるが永久避妊的な意味の使用も可能であり、実際に支障なく行われている症例が可成りあり、今後更に検討すべき問題である。両者の数値については後で述べる Tyson 等はこのカテゴリーに属する症例が90%もあると述べている。勿論これには発癌の問題も考慮すべきであるが、出血等の副作用及び脱落はむしろ経産、年齢の高くなる程、即

ち使用回数を重ねる程少くなつて行くことが統計的に観察されている。但しこの場合には卵管結紮との選択が問題として残る。尚このような永久避妊的な意味の長期使用は経口避妊薬に於ては IUD とは異り副作用等の関係で一考を要する。

挿入中有効例(狭義の有効例):次に上述著効例に対して挿入中有効例という項目を設けてこれに次の3つのものを抱括した。即ち1.従来の意味の挿入中の有効例即ち新しく挿入したもの、交換を行ったもの、そのまま継続のもの、除去した後現在妊娠中のもの等がこれにはいる。2.除去後妊娠するも流産に終つたもの(自験例は9例あり、除去後の妊娠性に及ぼす影響を論ずる上に重要であるが詳細な検討は別に発表する。)3.生理的除去—これは手術のため、他の目的のため(前述の如く続発性不妊症の治療のため挿入除去したもの)再挿入予定、他法希望等がある。(分娩例、流産例等は児希望除去であり、一種の生理的除去と云えるが前述の如く別にした。)以上著効例と挿入中の有効例(狭義の有効例)を併せたものが広義の有効例ということになる。尚この他に除去理由不明という項目がありこれは24例あつた。

以上要するに症例を有効と無効の概念より分類したと、有効例(広義)の中には著効例という考え方をした方が適当と思われる症例のあることを述べた。尚第1表は上述の諸項目をまとめたものである。一部を除き大部分が回数による統計である。前述の如く症例は373人、挿入回数は833回であるが、回数統計の場合は同一例で新挿入、或は交換と出血除去脱落妊娠といったものが重複する場合もあるため数がふえている。ここに無効例のある反面著効例が多数あることは、IUD というものは適用出来ない症例が一部にあることは確かであるが(10%前後)(第1表参照)一度適合した場合には妊娠の恐れも少く快適で長期に亘つて使用出来る症例の多いことを物語っている。従来前述の如き意味の著効例についての発表は余り行われず、逆に障害例の症例報告が全体の一部としてではなく単独で発表される傾向が多かつた。勿論症例の報告はそれ自体意義のあることではあるが、その結果は IUD の使用に否定的な結論が述べられるか、精々使用に際しては注意が必要であるとの結論しか生れない。(問題はどの位の比率にそれが発生し、又その原因は何であるかという追求が伴わなければ進歩は望めないということである。)このような傾向は日本のみでなく1959年石浜⁵⁾、其の他の論文が発表される迄の世界的な風潮であつたようである。即ち石浜、及び Oppenheimer の論文を境に世界の IUD 研究に対する姿勢は否定的な態度から前向きな態度に変じたと云つてよいであろう。

intra-uterine contraception の新しい時代がこの論文の発表から始まったと云われる所以である。只日本に於ける姿勢の変換がこの時期より遅れたことは残念なことである。

2. 管理率 (surveillance) について

従来 IUD の使用に際しては管理ということが強調されて来た。然し患者に対する指示の内容が問題にされる程度で具体的な内容がなかったように思う。そこで著者は IUD の管理に二つの面を考えて考察を行った。即ち患者の把握(経過観察の意味で)という面からの管理とカルテの整理という面からの管理である。第一の患者の把握という点では従来云われているように挿入後患者を放置せず、数回の来院を異常の有無に拘らず行うことは必要であろうと思う。著者も挿入後血性帯下等の異常があれば1週後に、なければ次回月経後に来院せしめて経過を見ている。次いで3~4カ月後、或は6~7カ月後に来院を求めている。これは統計的に失敗例が4カ月後で約1/2、7カ月後で約90%おこることが示されているからである。その詳細は別の機会に発表するが、失敗例に於て挿入後妊娠迄及び挿入後脱落迄の月数別の増加をカーブにして示すと第1図の如くである。然らばそのよう

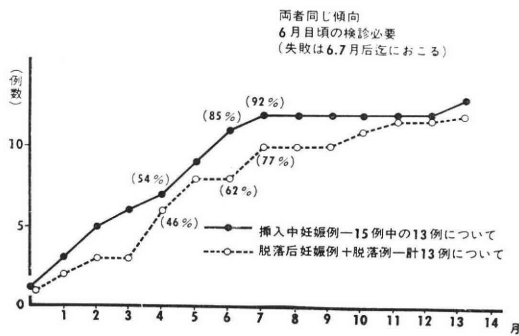


図1 挿入後妊娠迄及び挿入後脱落迄の月数

な指示を与えた結果どの位の率に患者の管理が出来たかという具体的な発表はないように思うし、又その表現法の規準をどうするかも問題のある所である。そこで著者は取敢えず或年度に挿入及び交換した症例でその後の3年間に交換、除去、相談を含めて一度でも外来を訪れた者を管理された者とした。3年という期間には問題もあるが IUD 挿入中の者で経過がよいと3年位はそのままにしておく症例は従来も時々あったからである。尚本統計の患者に於ては従来は原則として1年1回の交換を行って来たが、最近では2~3年に交換の時期をのぼす傾向にある。そこでこのようにして行った昭和41年度の症例について見ると89例中の新挿入、交換、そのままの症例は76例であるが、この76例中75例がその後の3年の間に一度以上外来を訪れている。そこでこれを一応管理率と

いうことにするとその数値は98.6%ということになる。(これは41年度についての管理率である。)同様にして37年度96例中の交換、新挿入、そのままの症例78例についてみると38、39、40年の3年間の間に1度以上外来を訪れたものは76例であるが、来院していない2例中の1例もその後昭和42年(5年後)に来院、除去を行っているので実質的には78例中77例が管理されたことになり、その比率は98.7%ということになる。即ち上述の規定の方法に問題は残るとしても当院の患者の把握という面からの管理は非常によいということが出来る。このことは後述の使用継続率(減少率)を論ずる際に転医や行方不明を殆んど問題にする必要のないことを示している。(尚各年度毎に掌握された患者数の比率を以てその年度の管理率とすることも考えられる。)管理率が悪い場合即ち行方不明や転医の症例が多い場合は、その症例の効果判定は不可能なわけでこの際の IUD に関する効果、その他についての数値は必ずしも IUD の真の姿を表わしたことはない。

次にカルテの整理という面からの管理について述べる。同一患者が長期に亘つて来院するためその記録の一貫性を確保することは面倒であり、更に新挿入、交換等の他に除去、妊娠、或は挿入中の失敗等が間に入ると、その間の記録の一貫性を確保することは更に困難となる。然し面倒ではあるが不可能ではない。この面で著者は次の二つのことを行った。

一つは IUD 患者のみのカルテを作ったことと、他の一つは IUD 使用患者の一覧表を作製したことである。即ち氏名を縦に年度を横にとつて IUD の挿入、除去、交換等を枠内に記入して一目瞭然としたことである。この表により管理率は一見して明かとなる。又必要に応じて長期使用例、特殊例の一覧表も作製した。第2表は5年以上使用者の一覧表の一部であるがどのような経過をとつて長期使用中なのか一見して明かである。

3. 使用継続率(反対の見方をすれば使用中止率、或は減少率)

Continuation Rate (Termination Rate) というのは或年度、挿入、交換を行った者が年度を追つてどのように変化(減少)して行くかという事を示したものである。従来 IUD にしろ経口避妊薬にしろそれが行われた場合に、どの位の比率で妊娠が妨げられたかということについては問題にされ総括的な発表もされて来た。然し一度使用の開始された IUD 或は経口避妊薬が主観的な理由にしろ客観的な理由にしろ使用を中止して行く実態についての観察は2、3の文献^{5,7,8)}を除いてはあまり行われていない。特にそのクリニックに於て実際に挿入した症例を追つた成績についての発表は少い。

表 2 長期挿入例 (49例) (61カ月以上) の一部

経産	アウス	挿入年	実在月数	挿入回数	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
		初 終													
		2 0	26—35	94	6										
		2 4	32—40	118	9										
		2 0	24—30	75	4										
		3 3	36—42	75	7										
		2 2	31—39	113	6										
		3 2	38—44	96	5										
		2 3	39—44	61	4										
		2 0	34—39	75	5										
		2 2	32—38	87	6										
		2 0	33—38	94	5										
		4 0	33—39	91	6										
		2 1	32—39	80	5										
		3 1	36—45	77	6										
		2 1	30—39	75	6										

△ ○ □ — 月 L 分 アウス
 入 換 去 経 M 焼 (年)

表 3 IUD の使用継続率 (減少率) (各年度の新挿入例, 交換例及びそののままの症例の年度別推移)

1961年80例			1964年72例			1967年88例			昭39.40年度新挿入例		
昭36年			昭39年			昭42年			39年度新挿入24例		42年度 新入 21例
昭	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
36	80	100									初年度 9例減 副作用1 脱出2 児希望4 不明1 他法1
37	51	64									
38	30	38									
39	20	25	72	100					24	100	
40	13	16	54	75					16	67	
41	11	14	43	60					12	50	
42	8	10	37	51	88	100			9	38	21
43	7	9	35	49	71	80			8	33	12
44	7	9	34	47	60	68			8	33	11
(45)					55	63					10
9年			6年		3年				(2年以上 3年以上)	4 6	

- 39年度例の約1/3, 42年度例の約1/4が新挿入例である。
- 新挿入例の除去率は高い。
- 42年度新挿入例(21例)の初年度の除去例(9例)中1/3が非生理的除去である。

そこで或年度に IUD を挿入交換した患者が年度を追ってどのように減少して行くかを症例別にカルテを追って調査して見た。即ち36年度80例, 39年度72例, 42年度88例について年度を追って調査した。その成績は第3表の如くである。(この例数は新挿入, 交換, 「そのまま」

の症例を併せた数であるが, 「そのまま」の症例数は実際にはこの年度のカルテによる統計数よりは多い。というのはそのまま継続使用中で主訴なくその年度に外来に来ない者は, その年度の統計の数字に表われていないからである。このような症例は次年度, 或は次年々度に交

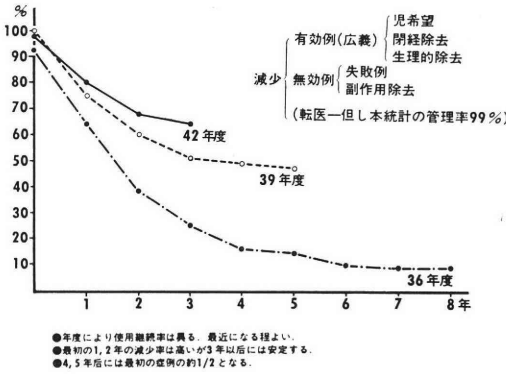


図 2 IUD の使用継続率 (減少率) 年度別調査

表 4 IUD の各年度毎の減少率 (%)

	36年度 80例	39年度 72例	42年度 88例	39年度平均 42例	39年度新挿入例 24例
1年目	36%	25%	20%	23%	33%
2年目	26%	15%	12%	14%	17%
3年目	13%	9%	5%	7%	12%
4年目	9%	2%		(2)%	5%
5年目	2%	2%		(2)%	0%

- 最初の1年目に約23%が減少する。4-5年後に約半数となる。
- 初期(36年度)の症例の減少率は高い。
- 新挿入例(39年度)の減少率は高い。
- 39年度の新挿入24例は全症例数の1/3に相当する。

換その他で外来に来た時にはじめて分る。又前述の連続一覧表を作製調査すれば「そのまま」の症例の把握は容易である。)又これを図示すると第2図の如くである。各々のカーブは各年度の使用継続率を示す。この場合或る年度の新挿入例はその後の年度に於ては交換の症例となつて残る。表に示されたものについて見れば39年度72例中20例、42年度88例中の37例+8例=45例がそうである。尚新挿入者は35年度から40年度迄は各年度平均して約33例であり、又41年26例、42年21例、43年43例、44年48例であった。第3表の使用継続率の各年毎の減少の比率を見ると第4表の如くである。第4表及び第2図より次のことが云える。

1. 年度により使用継続率は異なる。即ち始めの頃(36年度)の比率は悪く、最近に至る程(昭和39年と昭和42年)よくなって来ている。これはIUD使用の初期の症例に於ては少しの主訴に対しても対症的に治療を行つて経過を見ることをせず、すぐ除去することが多かつたためである。

2. IUD挿入後1年目、2年目の減少率は高い。即ち第4表に示した39年度と42年度の平均値を見ると1年目23%、2年目14%と減少し、3年目7%、4年目2%、5年目2%と順次減少率は少なくなってくる。これは無効例や一時避妊の生理的除去例が大部分1、2年目に

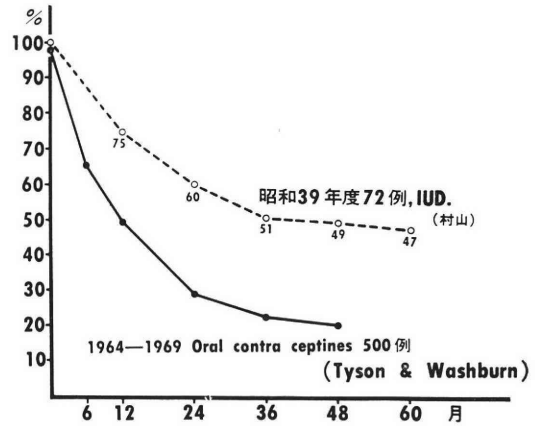


図 3 IUD と経口避妊薬の使用継続率 (Continuation rate) の比較

行われるためであろう。4年、5年後には使用継続者は約半数となる。

3. 新挿入例のみの減少率は他の症例に比しつまり全症例の減少率に比し高い(第3表、第4表参照)。即ち39年度の新挿入例24例についての使用継続率は1年目67% (2/3)、2年目50% (1/2)、3年目38% (約 1/3)、4年目、5年目33% (1/3)であつた。

次に42年度新挿入例は21例であるが、この中1年度目の除去は9例ある(第3表参照)。この内訳は副作用1、脱出2、児希望4、不明1、他法1であつた。即ち42年度の場合新挿入例の除去例の約 1/3 が副作用除去、2/3 が生理的除去であつた。尚新挿入例数はその年度の全症例数の 1/3 乃至 1/4 を示している。又各年度ごとの統計について見ると生理的除去(妊娠希望を含む)と非生理的除去プラス失敗除去とは各約 10%前後づつであるが、前者が後二者合計をやや上廻る数値を示す(詳細は別に発表)。上に述べた数値はIUDを挿入する対象の差異によつて変動することが考えられる。又IUDの種類による差異も当然あるであろう。本報告の成績は前述の如くポリエチレン製のRing(中心部に金属環の入つた円形のもの)を用いた際のContinuation Rateである。尚経口避妊薬について上述の如き使用継続率(減少率)を500人について調査したMaryland Planned Parenthood Clinicの成績では4年後には最初の使用者数の20%に減少していることをTyson & Washburn等は述べている。その模様を引用すると第3図下の実線の如くである。これに著者の前述の第2図の成績の39年度のカーブを併記すると同じく第3図の上の点線の如くなる。即ち使用継続率はIUDの方がよい。39年度の4年後のそれは49%である(第3図)。この使用継続率を論ずる際問題となる非生理的除去プラス失敗除去の比

率は自験例の総合統計(回数別)では $\frac{81+28}{1089}$ (10%)を示した。然し前に述べた著効例は1, 2合せて $\frac{84}{1089}$ (7%)であり、又有効例は更に多数例に認められる。今後はこのマイナス面を減少し、プラス面を増加して IUD の Continuation Rate が更に向上するように検討を進めるべきである。

最後に著者が述べた前述の症例分類の第1表をもとに IUD と経口避妊薬との比較考察を行って見ると、

1. 一時避妊的な意味の著効例は IUD の方が経口避妊薬よりもよい。つまり除去後比較的早期に妊娠が成立する。

2. 永久避妊的な意味の著効例は IUD に相当数認められるが経口避妊薬に於ては長期使用そのものに問題が残る。

3. 失敗例は経口避妊薬に於ては殆んどないと云われているが IUD の場合は自験例では総合統計で3.4%に失敗を認めた。(各年度別の数値もこれに略等しい。)

4. 副作用除去は IUD に於ては年度別では最近4年間はそれぞれ6.6, 9.1, 4.1, 7.0%で平均6.9%であるが、経口避妊薬ではこれを上廻るものと考えられる。(この数値についての詳細及び前項失敗例について年度別の数値については別に発表する)。即ち Continuation Rate は IUD の方がよい。

5. 挿入中有効例については一応そのままとした。

以上は IUD 及び経口避妊薬の種類による差異を考慮外とした考察である。著者の使用した IUD については前述した。

(拙筆するに当り御援助を頂いた東京電力及び病院長武藤博士に深謝致します。)

(本論文の要旨は昭和45年度日産婦臨床大会(1970.10.25. 於宇部)並に第57回日本不妊学会関東地方部会(197.12.10)に於て発表した。)

主要文献

- 1) Wajutraub, G.: Fertil & Steril., 21 : 555, 1970.
- 2) Arthur, M. H.: Amer. J. Obst. Gynec., 103 : 200, 1969.
- 3) 村山茂: 日産婦東京地方部会会報, 19 : 37, 1970.
- 4) 村山茂: 日不妊会誌, (投稿中).
- 5) Tyson & Washburn: Obst & Gynec., 35 : 377, 1970.
- 6) Ishihama, A.: Yokohama. Med. J., 10 : 89, 1959.
- 7) 石浜: 現代産科婦人科学大系 9 卷, p. 323.
- 8) L. P. Chow.: International Jour. of Obst & Gynec., Vol. 8, No. 5 : 698, Sep. 1970.

Some Factors in the Clinical Statistics of Intrauterine Contraception with Special Reference to Extremely High Effectiveness, Surveillance, and the Continuation and Termination Rates

Shigeru Murayama

Department of Obstetrics and Gynecology
Tokyo Denryoku Hospital
(Director: Dr. Totaro Muto)

Patients who use IUD's (intrauterine devices) may be divided broadly into two classes; ineffective and effective. The latter, effective, group may be further divided into two categories; those traditionally classified as effective, i.e. those who do not conceive while the device is in the uterus, and those showing extremely high effectiveness.

This second category is a new one, and consists partly of those who conceive and accomplish a delivery which shows no abnormalities during pregnancy, delivery, or in the newborn baby after removal of the IUD. These, other words, are the cases where the IUD proves extremely effective as a temporary contraceptive device. There were some 33 instance of this in a total of 373 cases. This new category also includes those who use IUD's for a period of five years or more, or until the menopause, and experience no side effects. Here, the IUD proves extremely effective as a permanent means of birth control. Among the total of 373 cases there were 51 such instances. The overall incidence was thus 22.5% of patients (84/373) and 7.7% of insertions (84/1089).

The next point to consider is surveillance. I consider those patients who return to the clinic at least once during the three years after insertion of the IUD to be under adequate surveillance. Within this meaning of the words, 99% of my patients are under adequate surveillance-some 78 instances in 1962 and some 76 in 1966. This high percentage shows that the patients described in this article are under very effective surveillance. It also shows that patients who change doctors or with whom contact is lost are negligible in these statistical observations when we turn to consider the continuation rate which will be described below.

In conclusion I cite the results of investigations into the continuation and termination rates for use of the IUD. These indicate how many patients discontinued use in each year subsequent to insertion of the device. The observations were made for some 80 patients in 1961, 72

patients in 1964, and 88 in 1967, respectively. Initial insertion and reinsertion are counted separately in the above numbers.

1. The continuation rate was found to vary from year to year. That for 1961 is low in comparison with those for 1964 and 1967, with the rate for 1967 being the highest. This can be attributed to the fact that I readily removed the IUD following slight complaints in the early days.

2. The termination rate is high for the first two years, diminishing rapidly over the third to the fifth years. The average termination rates for 1964 and 1967 are 23% for the first year,

14% for the second, 7% for the third, and 2% for both the fourth and fifth years, respectively.

3. The termination rate for initial insertions is higher than that for reinsertions. For the 24 initial insertions out of the total of 72 in 1964 the rates were 33% in the first year, 17% in the second, 12% in the third, 5% in the fourth, and 0% in the fifth, respectively.

I feel that the particular features of the use of IUD's which I have outlined above, namely the cases showing extremely high effectiveness, surveillance, and continuation rates, merit further investigation and a fuller description.

人卵管機能に関する形態学的研究

Morphological Studies on the Function of the Human Fallopian Tube

東邦大学医学部産婦人科学教室 (主任 林基之教授)

三井記念病院産婦人科 (部長 河合信秀博士)

砂 川 清 治

Seiji SUNAKAWA

Dep., Obst. & Gyn., Toho Univ., School of Med., Tokyo, Japan

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

Dep. Obst. Gynec., Mitsui, Memorial Hosp. (Chief. N. Kawai M. D.)

各種疾患患者の摘出卵管232例について、その一部は透明標本を作成して卵管間膜血管の様相を肉眼的に観察した。その走行に種々の Variation がみられ、特に卵管采部に扇状に広がる多くの血管群がみられる場合は、卵捕捉機能が良好と思われる多産型に多く、これと反対に更年期や不妊症等で卵管機能低下を思わせる場合は、その走行は直線的であつた。すなわちこれら血管群の様相で卵管の卵捕捉機能のある程度推定し得る。

また卵管の各種組織標本を作成し、特に膨大部を Enge と Weite に識別して、卵管の節状(分節)運動が Enge 部における皺襞間質部リンパ腔の拡張及び狭小による卵管腔の縮小及び拡大がその根幹をなし、増殖期と排卵期にはこれらリンパ腔の変動が著明であり、かつ卵管粘膜上皮内 Hellenzellen の出現率がこれとほぼ一致し、両者の関連性をうかがわしめる所見を得た。一方 Hellenzellen の組織化学的検索により、本細胞が代謝活性を有し、更に神経終末装置の複鍍銀法で陽性に染まることから、神経細胞的性格がうかがわれ、機能的に重要な役割をなしている可能性が推定された。

第 I 章 結 論

卵管は卵巣と子宮の中間にあつて、峡部・膨大部という2つの全く異つた形態の部分からなっており、単に外形、大きさ、巾、上皮被覆に差異があるのみならず、微細構造上の様相、殊に筋線維層の構築に著しい差異が認められる。

近年生殖生理学の進歩により、生殖細胞におよぼす卵管因子の関与、受精卵の初期分割発生過程における卵管分泌液の重要性などが明らかにされるにつれて卵管環境の生殖生物学 (Reproductive Biology) 上での意義が再認識されてきているが、この意味においても、従来の単に器質的な障害を中心とした検索のみならず、更に精子、卵子、受精及び受精卵の初期発生などの環境としての卵管の生物学的意義に注目して、卵管の形態学的構造を改めて見直す必要がある。

卵管機能のなかで最も重要なものは卵移送機能である

う。それには卵管運動の実体が把握されなければならない。従来は卵管機能に関してはその疎通性についてのみ重要視される傾向にあつたが、単なる疎通性の良否のみでは卵管機能全体の解明にはならない。

著者は各種疾患患者の摘出卵管232例について一部に透明標本を作成して、肉眼的に卵管間膜血管の様相を観察し、又一部において H.E. 染色、Azan 染色、神経染色の他に、PAS 染色、Feulgen 染色等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検索を加えた。

第 II 章 卵管間膜血管に関する肉眼的検索

第 I 節 緒言

卵管は卵巣と子宮とを連絡し、卵の摂取、受精の場、卵移送の導管として妊娠成立上、極めて重要な器官であり、両側卵管は子宮と共に、子宮広韧带内に包埋されており、平均10~12cmの長さを有する。

卵管はその構造上、峽部と膨大部とに分かれ、特に膨大部は受精現象の場であるという意味からも推定されるように組織学的にも著しい特徴を有する。即ち膨大部は外観上4~6個の太い部分(Weite)と、細くくびれた部分(Enge)とに識別される。これらの部分が、その機能をそれぞれ十分に発揮するためには、これらに分布する血管群の様相を先ず検索する必要がある。著者は各種疾患患者の摘出卵管の透明標本を作成して、卵管に分布する卵管間膜血管の様相を出来るだけ自然の状態での肉眼的に比較観察した。

第2節 検索材料ならびに方法

三井記念病院に来院手術した各種疾患患者のうち(表A)の如く、51例について卵管及び卵管間膜部の透明標本を作成した。そのためには、開腹後、子宮全摘施行前

表 A. 透明標本

子宮筋腫	37
子宮癌	11
卵巣癌	3
(計)	51

に、コッヘル鉗子により左右又は一側の子宮卵管接合部で子宮動脈上行枝の血流を止め、同時に卵巣固有靭帯と骨盤漏斗靭帯を挟鉗し、卵巣動脈及び蔓状静脈叢(Plexus Pampiniformis)を一気に切断し摘出した。これを透明厚紙に出来るだけ自然の状態で張りつけ、80%アルコールに48時間以上、90%アルコールに72時間以上浸し脱水した後、キシロール(I)(II)に完全に透徹するまで入れ、透明厚紙をはがし卵管、卵巣及び卵管間膜を通して細小血管の状態を肉眼的に検索した。

第3節 検索成績ならびに考按

子宮動脈は内腸骨動脈より分れて、腹膜下を子宮広靭帯内に走り、子宮頸部で上行枝と下行枝に分かれ、上行枝は更に3本の終末枝となるが、第I枝は内方に走って子宮底へ、また側方への分枝は卵管枝となつて卵管間膜内を峽部下縁に平行に走り、膨大部にて僅かに屈曲蛇行して卵巣動脈からの卵管枝と吻合する。第II枝は卵管間膜を通り、卵巣動脈の終末枝と広汎に吻合し、卵巣動脈弓を形成している。第III枝は子宮円靭帯内を上行し、腹壁下で下腹動脈と吻合する。下行枝は子宮頸部、膣部に向つて数多くの分枝を出し、迂曲、屈折して広汎に分布している¹⁾。

一方子宮静脈は、子宮壁中の海綿静脈叢から発し、子宮外側部に集まり、子宮底部、子宮頸部の高さで、それぞれ左右吻合している。また子宮頸部の高さで子宮を去り、かなり太い静脈叢を形成し、子宮静脈を介して下腹静脈に注ぐ。子宮静脈は螺旋状を呈する事はなく、卵管

及び卵巣に於いて静脈叢を形成し、子宮体部に於いては側壁に静脈叢を形成する。また子宮静脈と卵巣静脈との間になりに著明な吻合が見出された。

以上卵管に分布する卵管動脈は卵巣動脈の終末枝である卵管枝と、子宮動脈の終末枝である卵管枝と卵管間膜内で毛細管網を形成しているが、両者の血流がどの程度協調して卵管領域に分布しているかという事については、未だ明確でない。Borell & Fernstrom (1953)²⁶⁾は動脈撮影法で子宮動脈は卵管の子宮側 $\frac{2}{3}$ の部分、卵巣動脈は他の $\frac{1}{3}$ の部分を支配している事を明らかにしたが、これら血管群の走行には(写真1~5, 図1~6)のように多くの Variation があり、一概に結論づける事は出来ない。しかし基本的にはいくつかの型に分類できる。即ち透明標本を作成して殆んど自然の状態で卵管間膜を通して細小血管の走行を観察すると、子宮動脈より分岐した卵管枝は図1, 2の如く、卵管間膜の中を円弧を画いて卵管峽部下縁に沿って走り、峽部へ僅かの分枝を出し、卵管粘膜にほぼ垂直に入る。更に卵管膨大部に於いて卵巣動脈から来る卵管枝と膨大部起始部で吻合し、第II枝は膨大部に弓状に沿って走り、扇状に拡がり、多数の分枝を卵管の腹側(卵管間膜側)に出す。背側には小さな血管はなく、他の血管は大部分前面に向い、前方から卵管を囲んでいる。この様に血管が卵管と交叉する部位では卵管はくびれた所謂 Enge(細部)の部位に一致しており、この細部は膨大部のみにみられる。また采部附近では卵巣動脈の卵管枝と再び吻合する。

Kneer (1948)¹⁵⁾、渡辺 (1960)⁸⁾も膨大部に於いて細部の腹側(卵管間膜側)より血管は卵管壁に入ると云っているが、これら卵管間膜内に分布する毛細管網はふとく、怒張していたり、一部細くなつたものも観察出来る。その様相には多くの Variation があるが(図1~6, 写真1~5)、とくに興味があるのは卵管采部に分布する血管群である。

即ち卵管采部に扇状に広がる多くの血管群がみられる場合は、卵捕捉機能が良好と思われる多産型(図2, 写真4)に多く、これと反対に卵管采部の血管群の走行が直線的である場合には、更年期或いはある種の不妊症(図4, 6, 写真5)等の卵管機能の低下があると思われる場合に見られることが多い。

この事は卵管、特に卵管采部に分布する血管群の様相によつて、卵管の機能をある程度推定しうる可能性がある事を示す。又渡辺 (1960)⁸⁾は卵巣動脈と子宮動脈よりの卵管枝の吻合部周囲は他の部分よりも線維性であり、結合織及び筋線維の走行と一致し、所謂索状を呈し膨大部の外縦走筋線維の卵管間膜上の推定延長線上にほぼ一

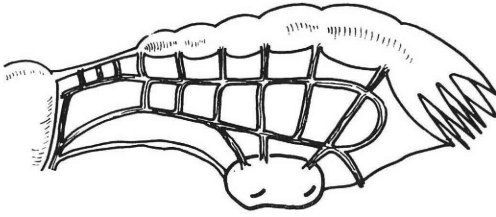


図 1

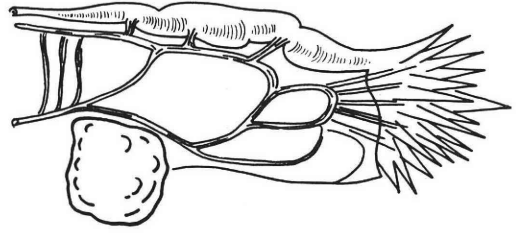


図 2

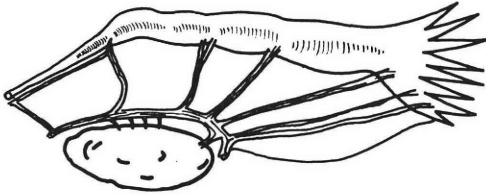


図 3

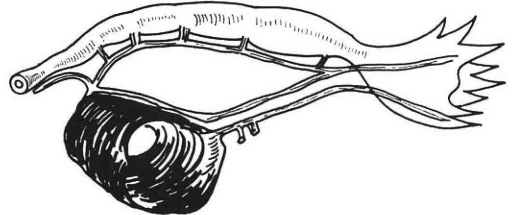


図 4

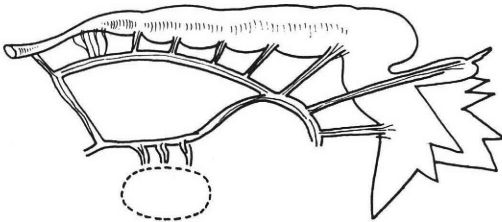


図 5

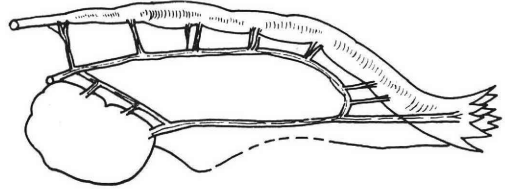


図 6

致しているとして述べているが、著者も同様に観察してこれを確認した。

第 1 節 小括

卵管及び卵管間膜部の透明標本を作成して、主として卵管間膜の血管系の走向を肉眼的に追求し、卵管の機能病理学的検索を試みた。これら卵管間膜の血管群の走向は必ずしも一定せず、種々の Variation がみられ、卵管采部に扇状に広がる多くの血管群がみられる場合は、卵管采部の卵捕捉機能が良好と思われる多産型に多く、これと反対に更年期期いある種の不妊症等の卵管機能の低下があると思われる場合には卵管采部への血管群の走向が直線的である事が多い。

云いかえれば卵管、特に卵管采部に分布する血管群の様相によつて、卵管の機能がある程度推定することが出来ると思われる。

第 III 章 卵管に関する組織学的検索

第 1 節 緒言

卵管は峽部、膨大部という 2 つの全く異なつた形態の部分からなつており、特に膨大部は受精現象の場である

という意味からも、生殖機構のなかでも最も重要な部位であり、卵管の中で最も長い部分を占め約 5 ~ 8 cm にわたっているが、その末端は卵管漏斗を形成しており、機能的には排卵後の卵子を卵管内に取り入れるという重要な役割を果たしている。

漏斗部の筋組織については Stange (1952)²⁰⁾²¹⁾ は Tubal attracting muscle として M. attrahens tubae の存在を明らかにし、卵捕捉作用としての重要性を強調している。

また Kneer (1951)¹⁶⁾¹⁷⁾、Horstmann (1952)¹⁹⁾等は血流増強による卵管の把握運動説を主張している。著者は前述せる如く、卵管漏斗部に分布する血管群の様相により、卵管采の卵捕捉機能がある程度推測する事が出来る事を述べたが、妊娠成立に重要な役割を演ずる卵管運動にはこの卵捕捉作用の他に卵移送作用がある。この卵の移送機能は筋運動を主体に、線毛運動を補助として行われていると考えられているが、この卵管運動の種類はぜん動、逆ぜん動、分節、類分節、振子、屈曲、捻転などの各種⁴⁾⁶⁾があり、極めて多様で、しかも性周期により影響を受け、特に月経前期に最も明らかになると云われている。しかしこれら卵管運動についての研究は殆

んどが摘出卵管における生理学的研究であり、純形態学的にこの機能的問題を追求しようとする試みは殆んどされてなく、僅かに渡辺 (1960)⁹⁾の研究があるのみである。

著者はこれら卵管運動について純形態学的に検索せんと試みているが、そのなかで形態学的に把握しうる節状(分節)現象について検索し、この運動が従来云われている如く卵管輪状筋によつてのみ起こるものではなく、むしろ卵管皺襞内リンパ腔の拡張、狭小によつて起こり、これらの変化は月経周期により変動することを認め、卵移送機能に極めて重要な役割をなしている所見を得たのでここに報告する。

第2節 検索材料ならびに方法

三井記念病院産婦人科にて摘出された各種疾患患者(表B)の卵管55例を使用した。

卵管機能を形態学的に正確に把握するためには、卵管摘出時に生ずる小血管、リンパ腔の充血、うつ滞等の人工産物を出来るだけ除く必要があるので開腹時、最初に子宮卵管接合部と卵巣固有靭帯、骨盤漏斗靭帯を同時にコッヘル鉗子ではさみ、一挙に切断して出来るだけ開腹前の自然の状態を保つようにして卵管、卵管間膜、卵巣を共に摘出した。尚これら摘出臓器は直ちに10%フォルマリン液に、又一部純アルコールに固定した後、卵管を縦切しパラフィン包埋により一部連続切片を作成してH.E.染色、Azan染色、鍍銀染色¹³⁾、PAS染色等を施して卵管筋層の走向、血管、リンパ腔の様相について検索を加えた。更に他の60例(表C)においては、子宮動脈より10%フォルマリン加墨汁を注入して墨汁漏出部を結紮し10%フォルマリン固定後、パラフィン包埋、一部連続切片により特に卵管皺襞内毛細管と、これと区別される墨汁の入っていない所謂リンパ腔の様相を検索した。

また、一部(表D)の66例においても同様の一挙に摘出した卵管を自然の状態にて直ちに各種組織化学的染色及び神経終末装置の複鍍銀法¹⁴⁾による神経染色を施して、卵管上皮細胞の様相、特に基底膜上に位置する所謂“Hellen zellen, (Indifferent cell)”についてその動態を追求し、節状(分節)運動の主役をなすと思われる卵管皺襞内リンパ腔の変動と密接な関係にあるらしいとの興味ある所見を得た。

尚神経終末装置の複鍍銀法¹⁴⁾は次の如く行なつた。即ち各周期の新鮮卵管を①20%中性フォルマリン液で3~10日固定する。②15~40 μ の水結切片を10~15%フォルマリンで保存する。③フォルマリンを除去するため、溜水50mlに対して強アンモニア5滴を加えたもので数分洗い、次いで溜水で2度水洗。④2.0%硝酸銀10mlにpyridin 6~8滴を加えたものを第I銀液とし、これに

表 B. パラフィン包埋標本

子宮筋腫	30
子宮癌	11
卵巣嚢腫	5
子宮外妊娠	4
胞状奇胎	5
(計)	55

表 C. 墨汁注入パラフィン包埋標本

子宮筋腫	43
子宮癌	11
卵巣嚢腫	6
(計)	60

表 D. 組織化学染色及び神経染色標本

子宮筋腫	47
子宮癌	10
卵巣嚢腫	9
(計)	66

切片を入れて加温40~50°Cにて数分間切片がこの液中で黄褐色を呈するまで処理する。⑤94~97%エタノールで数秒、又は溜水で約10秒洗う。⑥10%硝酸銀5.0mlに5%炭酸ソーダ5.0mlを加え、淡黄色の炭酸銀の沈殿を作り、これに強アンモニア水15~20滴加えて沈殿が丁度消失した時に滴下を中止し、次に溜水15mlを加え、これを第II銀液とし約45°Cに温めてその中に切片を約10分間浸すと黒褐色となる。⑦切片を10~12秒溜水で洗い、10%セーニエツト塩溶液の第I液に1分、第II液に約30分還元する。⑧還元液を除くため溜水で5~6回洗う。⑨1/500N塩化金液で12~24時間鍍金し、1.0~5.0%の次亜硫酸ソーダ液で約10分定着する。⑩充分水洗した後、アルコールで脱水し、キシロールで透徹後、パルサム封入し鏡檢した。

第3節 検索成績ならびに考按

第I項 卵管の構造に関する検索

卵管は長さ平均11~12cmで子宮側末端は卵管子宮口(Ostium uterinum tubae)より起こり、子宮壁を貫ぬく部分で卵管間質部(Pars interstitialis)となり、その長さは3.0~4.0mm、内径は約1.0mmで子宮外上方に出現する。この部より索状をした卵管峡部(Isthmus tubae uterina)となり、更に外方に至ると、急速に太さを増し、卵管膨大部(Ampulla tubae uterinae)となる¹⁹⁾。

先ず卵管峡部は直径約3.0~4.0mmの太さで子宮側の約1/3を占め、太さはほぼ一様で、且つ屈曲、彎曲もなく、また粘膜皺襞形成も極めて少く、その構造は単純である。内腔は峡部の中間部が最も狭小で、Rubin(1947)²⁴⁾

のレントゲンによる観察でも毛髪位の直径から約2.0 mm に至るまで多種多様であるという。筋層は4層より成り(図7), 第1層は腹膜下縦走筋線維層で薄く, 第2層は外縦走筋線維層で, 血管に富む。第3層は輪状筋線維層で峽部で最も良く発達している。この筋層は輪状というよりもむしろ非常に錯綜して見え, 層状に重なり合い, 所謂羽毛状配列を示し全体としては螺旋状を示している。第4層は内縦走筋線維層であり, これは間質部で最も良く発達し, 峽部にてはかなり良く発達し容易に認められる(写真6)。

また卵管腔は膨大部より明らかに狭く且つ皺襞の丈も低く, 線毛細胞数も少なく, 血管の流入も乏しい。

この様に各層の筋束が編合交叉し合い, その角度は鈍角的で, その収縮は常に峽部全長に亘つて狭小を来し, 各筋束の方向が一定しない配列はその構造上から2つの方向, 即ち子宮から卵巣へ及び卵巣から子宮への移送を可能とする事が考えられる。

これに対して卵管膨大部は受精現象の場であるという意味からも, 生殖機構でも最も重要な部位であり, 卵管の中でも最も長い部分を占め, 約5~8 cm にわたる。

内径も0.5~2.0cm と個人差が強く, その末端は卵管漏斗を形成し多くの卵管采を有し, その一部は長く卵巣に達して卵巣采となる。膨大部は外見上4~6個の太い部分(Weite)と, 細くくびれた部分(Enge)を識別(図8)する事が出来る。

卵管膨大部, 漏斗部及び采部では筋層は3層より成り(図8), 第1層は外縦走筋線維層で血管と共に分布している。特に細部では斜行する筋線維の一部が血管に伴つて走り, その間に分裂しながら徐々に消失して行く。これら線維層は膨大部全体の下縁と細部で最も良く発達している。第2層は輪状筋線維層でその発達の程度は弱い。血管は腹側で筋層を貫いて卵管腔に直角に向い, 直接皺襞内に侵入し, この様な所ではしばしば本輪状筋線維層の断裂乃至欠如が見られる。

腹側におけるその交叉角は細部(Enge)から遠ざかるにつれて大きくなり, 最大90°にも達する。第3層は内縦走筋線維層で, 輪状筋線維の内側部の一部が縦走しているもので, 膨大部全長に亘つて見られるのではなく, 卵管采及び膨大部の一部に見られる。

卵管粘膜は種々分岐した縦走皺襞に富み, 膨大部で非常に発達し, 上皮は単層立方上皮で, この中に線毛細胞, 分泌細胞, 栓細胞(peg cell, intercalary cell)の他に基底膜上に H.E. 染色で原形質の明かるくぬけている, 核の円く濃染する所謂 Hellenzellen (Indifferent cell) が散在性にみられる(写真7, 13)。

線毛細胞は月経直後から増加し, 排卵期に最高に達

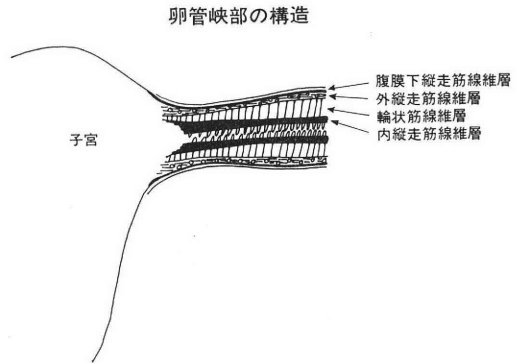


図 7 卵管峽部の構造

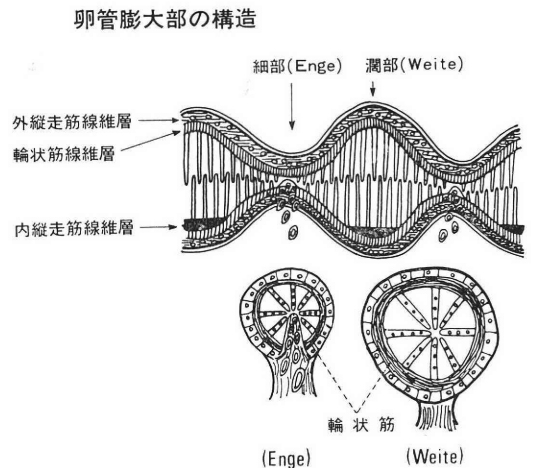


図 8 卵管膨大部の構造

し, 黄体期に減少するが, 分泌細胞は之に反してこの時期に増加し分泌像が認められた。栓細胞については Novak & Everett (1928)²³⁾は分泌細胞への明らかな移行を認めたと報告して以来, 分泌細胞の変化したもの, 或いは機能の殆んどない細胞であると考えられている。

Hellenzellen (Indifferent cell) については後述する。

卵管の皺襞にはその基質に多数の血管群を侵入させる比較的中の広い皺襞と, 基質に毛細管しかみられない皺襞とがあり(図8, 下), 前者は主として血管の流入の著明な細部(Enge)に当たる。従つて皺襞内の血管群は輪状筋を貫いて直接皺襞内に侵入した血管の末梢部に当たる。尚後者は潤部(Weite)に相当する。一方子宮動脈上行枝に墨汁を注入して卵管皺襞内毛細管の走向をみると(写真8), 皺襞内に於いてはその末端まで墨汁が注入されているのが分かるが, その他に墨汁の注入されていない且つ内腔に殆んど何も認められない間隙がみられる。その辺縁には一部明らかに内皮細胞が認められるのでこの間隙はリンパ腔であると推定される。このリンパ腔の分

表 1 卵管膨大部

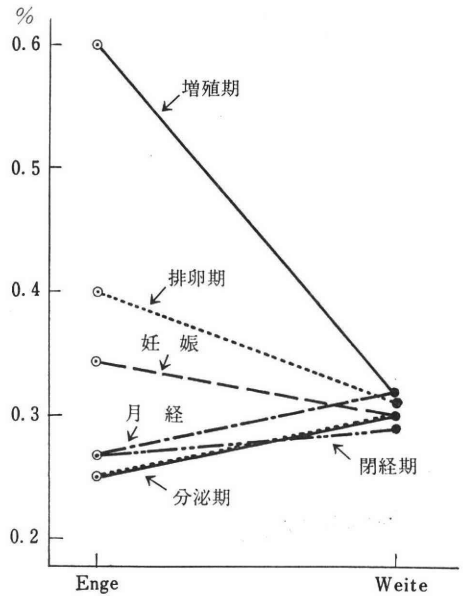
	例 数	Hellen Zellen (indifferent cell)	
		Enge %	Weite %
増殖期	10	0.60	0.32
排卵期	10	0.40	0.31
分泌期	10	0.25	0.30
月経期	5	0.27	0.32
閉経期	5	0.27	0.29
妊 娠	10	0.34	0.30
合 計	50		

布は極めて多種多様で、高度に拡張し、内腔にリンパ液の貯溜(写真9, 10)している場合と、之と反対に中等度の拡張しか見られない場合、又逆にリンパ腔が狭小している場合もみられる。このようにリンパ腔の狭小を銀染色で観察(写真11)すると、写真の如く両側のリンパ腔壁が管腔の狭小の為に接近し、甚しい場合には一部密着して管腔が閉鎖しているのが分る。このようにリンパ間隙の狭小が著明な場合には皺襞全体の細小化が起こり、従って卵管腔は拡大され、また Enge 部の皺襞間質部リンパ腔の拡張が著明な場合には皺襞全体の膨化が見られ、従って卵管腔の狭小が起こる事が分る。この様な動的な変化は一つの卵管に種々な程度に起つて居り且つその変化の中心部となるのは細部 (Enge) である事が分る。即ち卵管膨大部では狭い部分 Enge が特に重要である事が分る。

また一方、血管群は細部 (Enge) に於いて輪状筋を貫通して直接皺襞内に侵入しているが、同時に外縦走筋線維がこれら血管群と附随して直接皺襞内に侵入して居り、更に内縦走筋線維の一部が主に腹側に皺襞内に侵入している。卵管壁を支配する血管の多くは所謂閉鎖血管 (Sperrarterien) で、その最内側に内縦走筋がみられ、これが収縮する事により血管の短縮及び内腔の狭窄や閉鎖が起こる。この様にして起る皺襞内の充血、乏血は同時に付随して屈曲して走る筋線維束の収縮、弛緩と共に皺襞全体の拡張、狭小による卵管腔の動的变化を助け、リンパ腔の変化と相まつて膨大部全長の所謂節状(分節)運動 (Segmentationsbewegung) となつて現われ、卵の移送にかなりの役割を果たすものと思われる。しかし閉経期以後になると基質には線維化が起こり、V. Gieson 染色で赤く染まり(写真12)、リンパ管、血管が極めて少く、萎縮して殆んど認め難くなり、従って卵管の運動は低下する事が推定される。

第 II 項 卵管膨大部における Hellenzellen (Indifferent cell) の出現率について

表 2 Hellen Zellen の出現率



卵管膨大部を縦に切つてその大割切片を作成し、卵管上皮細胞について観察すると、線毛細胞、分泌細胞、栓細胞の他に、原形質が明かるくぬけ、核は円く濃染する所謂 Hellenzellen (Indifferent cell) が基底膜上に散在性に認められる。

この Hellenzellen は後述するように単に上皮内のみならず、間質部にもみられ、相互の移行が認められ(写真13)、且つ DNA 活性を示し、機能的な重要性が推定されるので、これら Hellenzellen の出現率をみるために、卵管膨大部の縦切、大割切片による組織標本を作成して、Enge 部及び Weite 部について、夫々同一切片内にみられる卵管上皮細胞数に対する同一上皮内 Hellenzellen の数を算定してその出現率 (Hellenzellen 数/卵管上皮細胞数) とし、それぞれについてその平均値を出し、増殖期、排卵期、分泌期、月経、更年期、妊娠時に分けて、Enge 部及び Weite 部について比較検討してみると(表1, 2)の如くであり、興味ある所見がみられる。即ち Enge 部における Hellenzellen の出現率は増殖期に最も高く 0.60% で、次いで排卵期 0.40%、妊娠時 0.34%、月経 0.27% 及び閉経期 0.27% の順で、分泌期 0.25% は一番低い。

これに対して Weite 部での出現率は各周期及び妊娠、閉経期と何れも殆んど変化がなくほぼ 0.30% に一定している。これらの値の推計学的検討は(表3)の如くであり、ほぼ 10% 前後の危険率で有意差が認められる。云いかえれば Hellenzellen は Enge 部において性周期に

表 3 Hellenzellen 出現率の推計学的検討

	月 経 期		増 殖 期		排 卵 期	
	Enge	Weite	Enge	Weite	Enge	Weite
1) No. of Cases	5	5	10	10	10	10
2) Means	0.27	0.32	0.60	0.32	0.40	0.31
3) Range	0.18~0.34	0.27~0.35	0.46~0.73	0.24~0.40	0.29~0.54	0.21~0.43
4) S.D.	0.10	0.05	0.12	0.08	0.11	0.10

	分 泌 期		妊 娠		閉 経 期	
	Enge	Weite	Enge	Weite	Enge	Weite
1) No. of Cases	10	10	10	10	5	5
2) Means	0.25	0.30	0.34	0.30	0.27	0.29
3) Range	0.18~0.31	0.16~0.43	0.19~0.47	0.18~0.42	0.19~0.31	0.19~0.38
4) S.D.	0.07	0.11	0.14	0.10	0.07	0.06

S.D. : Standard Deviation

より変動し、特に増殖期にその出現率が増加するが、Weite 部では殆んど変動しないことが分り、Hellenzellen が Enge 部において何らかの機能的に重要な役目をなしている事がうかがわれる。

第 III 項 卵管細部皺襞内のリンパ腔の変動について

人卵管膨大部の Enge 部において、卵管皺襞内のリンパ腔の拡張又は狭小によつて卵管腔の縮小又は拡大が卵管の節状(分節)運動の根幹をなしていると思われる所見は第 I 項で述べた通りであるが、卵管膨大部を縦切し大割切片を作成してその組織標本を観察すると、Enge 部における卵管皺襞内間質部リンパ腔は同一卵管において、拡張している場合、逆に狭小になっている場合、或いは中等度の拡張しかみられない場合等種々であった。

これら大割切片組織標本について、増殖期、排卵期、分泌期、月経、妊娠に分けて、それぞれについて、リンパ腔の拡張乃至狭小の程度をパーセントで比較してみると(表 4, 5)、分泌期19%、月経20%、妊娠時16%とリンパ腔の拡張部位が少なく、閉経期にはリンパ腔の拡張している部位は全くみられないのに対し、増殖期と排卵期にはリンパ腔の拡張部位は共に46%であった。

これに反してリンパ腔の狭小になっている場合は増殖期16%、排卵期18%、分泌期27%に対し、閉経期では70%、月経60%にみとめられた。この事は増殖期、排卵期にはリンパ腔の狭小、拡張の変動が最も著しく、閉経期では拡張部位がなく、殆んど狭小のみでリンパ腔の変動が少ない事がうかがわれ、リンパ腔の拡張、狭小による卵管腔の容積の変化は増殖期、排卵期に最も著明である事がわかり、卵管膨大部の細部を中心とする節状(分節)

運動はこれらリンパ腔の変動による変化がその主役をなしている事がうかがわれる。

第 IV 項 Hellenzellen の組織学的検索

卵管上皮細胞群のなかで、基底膜上に原形質の明かるくぬけている、核の円く濃染する所謂 Hellenzellen (Indifferent cell) が認められるが(写真 7)、この細胞について古くは Masson, Feryrtter (1938)³¹⁾, Hamperl 等は骨、腸、膀胱、胆嚢の粘膜上皮層にもあることを報じ、Feryrtter, Schlemming (1943)³²⁾, Gelsmann 等は人や哺乳類の子宮や、卵管粘膜にも散見され、特殊機能を有すと考えた。

Müller (1952)²⁷⁾は子宮内膜の観察に基き、増殖期102例では少く、分泌期87例、腺増殖223例、妊娠 8例には著明で、萎縮61例、結核 9例、内膜炎72例には極めて少く、腺癌35例には時に散見されると述べている。我が国では河合 (1953)¹¹⁾、林 (1954)³⁾、小出 (1967)²⁹⁾が子宮内膜での観察例を報告し、特に小出は Hellenzellen はむしろ増殖期に多いようだと言っている。この Hellenzellen については近年世界の注目を集めてきているが、未だその本態機能は不明で、Aschoff の後継者 Büchner は、神経組織の特殊形態を示していると言っている。河合 (1958)¹¹⁾¹²⁾は、この細胞が子宮内膜腺細胞層にみられない場合には、その分泌期像の分泌形成能は極めて悪く、不育症内膜としての非定型的分泌期像 (Atypische Sekretionsphase) を示すと云っており、Hellenzellen の Mediator 的意義を推定している。

また Pauerstein & Woodruff (1967)²⁸⁾は卵管上皮のこの細胞は代謝活性が亢進し、Reserve cell と同様に間質細胞になつたり、他の上皮細胞に変わり得るといい、

表 4 人卵管細部皺襞内のリンパ腔の変動

	狭小	中等度	拡張	計
増殖期(10例)	6 (16%)	14 (38%)	17 (46%)	37
排卵期(10例)	4 (18%)	8 (36%)	10 (46%)	22
分泌期(10例)	7 (27%)	14 (54%)	5 (19%)	26
月経(5例)	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)	10
閉経期(5例)	7 (70%)	3 (30%)	0 (0%)	10
妊娠(10例)	9 (36%)	12 (48%)	4 (16%)	25

表 5 人卵管細部皺襞内のリンパ腔の変動

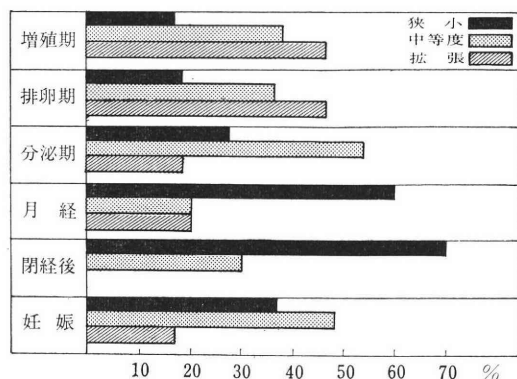


表 6 Hellenzellen の染色性

Staining	核
H. E.	violett
Azan	red
V. Gieson	yellow
Sudan	—
PAS	—
U. P.	green
Feulgen	red
T. B. Metach.	—
Alk. Phosph.	—
神経	black
Acid. Phosph.	—
Glycogen	—

また Kury et al. (1967)³⁰⁾は ³H-thymidine を用いて卵管粘膜の radioautography による検索を行い、tritiated thymidine の取り込みがみられることを述べている。この細胞の染色性は(表6)の如くで、肥満細胞(Mastzellen)、形質細胞(Plasmazellen)とは形態学的

特徴及び組織化学的検索にて容易に判別され得る。即ち核は Feulgen 染色で赤く、Unna-Pappenheim 染色(写真14)で緑色に染まり、且つ注目すべきことは神経終末装置の複銀法¹⁴⁾で陽性に染まることであり³³⁾³⁴⁾(写真15~20)、神経細胞の性格をもっている事がうかがわれる。

又この細胞は単に卵管上皮細胞間のみならず間質部にも認められ(写真13, 21)、相互の移行がみられる。時に卵管腔への脱出がみられ(写真22, 23)、移動する事が推定されるので、卵管分泌液中の核酸はあるいはこの細胞由来とも考えられる。前述せる如く Enge 部における卵管上皮内 Hellenzellen の変動様相と卵管皺襞間質内リンパ腔の変動様相が周期によって殆んど一致する事から Hellenzellen の卵管運動に対する機能的な重要性が推定される。

第4節 小括

パラフィン包埋組織標本、墨汁注入パラフィン包埋組織標本、氷結組織標本を作成して主として、卵管の機能病理学的検索を試みた。即ち卵管は峽部、膨大部という2つの異なつた形態を示し、特に膨大部は組織学的に著しい特徴を有している。すなわち筋線維層の構築に著しい差異があり、その結果、狭い部分(Enge)と太い部分(Weite)との交代がみられる。細部では外縦走筋と血管が集合して卵管の腹側(卵管間膜側)より卵管内にほぼ垂直に入り、その皺襞は他のそれよりも肥厚し、血流、リンパ流の増減及び筋線維の収縮により著しい形態の変化を来す。

この形態の変化は血管、リンパ腔、筋線維層の拡張、伸展、収縮等により皺襞内の変化を起し、卵管内腔の拡大、狭小を生ぜしめ所謂節状(分節)運動(Segmentationsbewegung)となつて現われ、卵移送に重要な役割を果たすものと思われる。

卵管膨大部の Enge 部における卵管粘膜上皮内 Hellenzellen の出現率が増殖期のときが最も高く、次いで排卵期の順になり、これに反して瀾部ではこの細胞の出現率は殆んど変動しない。また同一部位の間質内リンパ腔が、やはり増殖期、排卵期に拡張しているのが多く、この時期にリンパ腔の拡張、狭小による卵管内腔の容積の変化が最も著しい事がわかり、卵管膨大部の細部を中心とする節状(分節)運動はこれらリンパ腔の変動による変化がその主役をなしている事がうかがわれる。尚卵管粘膜間質部のリンパ腔の変動様相、及び Hellenzellen (Indifferent cell) の変動様相が殆んど同じ事からその染色性と相まつて機能的な重要性が推定される。又卵管上皮細胞について観察すると、線毛細胞、分泌細胞、栓細胞(peg cell)の3種の他に、更にその間に基

底膜上に散在性に、原形質の明かるくぬけ、核の円く濃染する所謂 Hellenzellen (Indifferent cell) がみられるが、著者はこの Hellenzellen に注目し、組織化学的にその機能を検索し、上皮細胞の変性したものでなく、もつと活性のある細胞であり、間質内、上皮内と移動するものであり、又その核が神経終末装置の複鍍銀法で陽性に染まる事から、神経細胞の性格をもっている事がうかがわれ、機能的に重要な役目をなしている可能性があるとした。

第 IV 章 結 論

三井記念病院産婦人科で開腹手術した各種疾患患者の摘出標本 232 例を用いて各種標本を作成し、卵管間膜血管系について検索して、卵管采部の卵捕捉機能を追求し、また同時に卵管筋層及び皺襞の形態学的、組織学的検索を加え卵管膨大部の卵移送作用に重要な役割を演ずると思われるいくつかの因子について検討を加え、次の如き所見を得た。

i) 卵管間膜血管群の走向は必ずしも一定せず、種々の Variation がみられ、特に卵管采部に分布する血管群が多く且つ扇状にみられる場合は卵管采部の卵捕捉機能が良好と思われる多産型に多い。

ii) これに反して卵管采部に分布する血管群が少なく且つ直線的である場合は、更年期、或いは不妊症等の卵管機能、特に卵捕捉機能の低下が考えられる例にみられる。

iii) 卵管は峽部、膨大部という 2 つの異なつた形態を示し、峽部筋層は 4 層から成るが、膨大部筋層は 3 層から成り、特に膨大部は形態学的に狭い部分 (Enge) と、太い部分 (Weite) との交代という著しい特徴を有しており、卵管間膜にある子宮動静脈及び卵巣動静脈の分枝たる Ramus tubarius はこの Enge 部より卵管皺襞内に分布している。

iv) 卵管の節状 (分節) 運動は Enge 部における皺襞間質部リンパ腔の拡張及び狭小による卵管腔の縮小及び拡大がその根幹をなしており、増殖期と排卵期にはこれらリンパ腔の変動が最も著明であり、卵移送に重要な役割を果たす事が推定される。

v) Enge 部における卵管粘膜上皮内 Hellenzellen の出現率は増殖期に最も高く、次いで排卵期となっているが、Weite 部の Hellenzellen の出現率は各周期とも変動は殆んど認められなかつた。

vi) 卵管膨大部の Enge 部間質内リンパ腔の変動が、増殖期と排卵期に多い事、またこの部分における卵管粘膜上皮内 Hellenzellen の出現率が、増殖期に最も高く、次いで排卵期となっている事は両者の間に何らかの関連性をうかがわしめ、その機能的な重要性が推定される。

vii) Hellenzellen (Indifferent cell) は上皮細胞の変性したものと異なり代謝活性を有し、且つ上皮内、間質内と相互に移行し、時に卵管腔への脱出が認められる。

viii) Hellenzellen の組織化学的検索により、核は Feulgen 染色で赤く、Unna-Pappenheim 染色で緑色に染まり、且つ神経終末装置の複鍍銀法で陽性に染まる事から、神経細胞の性格がうかがわれ、機能的に重要な役割をなしている可能性が推定される。

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、終始直接絶大なる御指導、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 44 年日本産婦人科学会臨床大会、第 15 回日本不妊学会総会において発表した)

主要文献

- 1) 林基之：臨床婦人科解剖学，230，医学書院，(1964)。
- 2) 林基之：日不妊誌，5：89 (1960)。
- 3) 林基之：臨婦産，8：223 (1954)。
- 4) 林基之，百瀬和夫：日新医学，43：415 (1956)。
- 5) 林基之，百瀬和夫他：医学のあゆみ別集，8，3：121 (1957)。
- 6) 林基之他：産婦の世界，10：12 (1958)。
- 7) 林基之，川本薫，渡辺明：東京医事新誌，77，6，3 (1960)。
- 8) 渡辺明：日産婦誌，12：180 (1960)。
- 9) 林基之：婦人科学，475，南山堂，(1968)。
- 10) 林基之：不妊症とその治療，8，南山堂，(1966)。
- 11) 河合信秀：臨婦産，12：675 (1958)。
- 12) 河合信秀：産婦の実際，13：301 (1964)。
- 13) 渡辺恒彦：臨床病理，9：80 (1959)。
- 14) 向井紀二：新しい組織学研究法，185，医歯薬出版，(1955)。
- 15) Kneer, M.: Arch. Gynäk. 176: 156 (1948)。
- 16) Kneer, M.: Arch. Gynäk. 181: 561 (1951)。
- 17) Kneer, M.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 11: 233 (1951)。
- 18) Sobotta: Anat. Anz. 47: 448, 692 (1914)。
- 19) Horstmann, E.: Arch. f. Gynäk. 182: 314 (1952)。
- 20) Stang, H.: Zbl. Gynäk. 74: 1176 (1952)。
- 21) Stang, H.: Arch. Gynäk. 182: 314 (1952)。
- 22) Stang, H.: Zbl. Gynäk. 75: 401 (1953)。
- 23) Novak & Evertt: Am. J. Obst & Gyn. 16: 499 (1928)。
- 24) Rubin, I. C.: Uterotubal insufflation C. V. Mosby Co., St. Louis. (1947)。

- 25) Müller, H. G. : Zbl. Gynäk. 74 : 1182(1952).
- 26) Borell, U. and Fernstrom, I. : Acta. Radiol. 40 : 561 (1953).
- 27) Müller, H. G. : Zbl. Gynäk. 73, 1187(1951).
- 28) Pauerstein & Woodruff : Am. J. Obst & Gyn. 98 : 121 (1967).
- 29) Y. Koide, N. Kawai, A. Watanabe : J. Jap. Obst & Gyn. Soc. 14 : 208 (1967).
- 30) Kury, et al. : Am. J. Obst & Gyn. 98 : 767 (1967).
- 31) Feyrter, F. : Über diffuse endokrine epitheloide Organ. Leipzig. (1938).
- 32) Schlemminger, W. : Beith. Path. Anat. 198 : 131 (1943).
- 33) 河合, 砂川 : 卵管機能に関する一考察, 昭和44年日産婦臨床大会口演, (1969, 10月).
- 34) 河合, 砂川 : 卵管機能に関する組織学的考察(第II報), 第15回日本不妊学会総会口演, (1970, 9月).

Morphological Studies on the Function of the Human Fallopian Tube

Seiji Sunakawa

Department of Obstetrics & Gynecology
School of Medicine

Toho University, Tokyo, Japan

(Director : Prof. Motoyuki Hayashi, M.D.)
Department of Obstetrics & Gynecology
Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, Japan
(Chief : Nobuhide Kawai, M.D.)

1. The vascular system of mesosalpinx does not always run regularly but with some variations. Many blood vessels are distributed especially in the tubal fimbriae and the funshaped distribution was mostly observed in the prolific women whose ovum pick-up function seems to be satisfactorily favorable.

2. On the contrary, the vasculary system was lesser and rectilinearly distributed in the tubal fimbriae of some sterile and menopausal women whose tubal function, especially ovum-pickup, is considered to be reduced.

3. The uterine tube is composed of 2 different portions of isthmus and ampulla. The former consists of 4 tunicae muscularis, while the latter consisting of 3 tunicae has a striking characteristic of alternating morphologically the "Enge" part with the "Weite" part, and at the "Enge" part is distributed in the plica tubae uterinae the Ramus tubarius, a branch of arterio-venosa uterinae and ovaricae in the mesosalpinx.

4. The segmentation movement of the uterine tube is based on diminution and extension of the cavum tubae uterinae caused by dilatation and contraction of the lymphocavity of plica in the "Enge" part. During the stages of proliferation and ovulation, the variation of the lymphocavity is presumed to be the most conspicuous, playing an important role for the ovum transport.

5. The incidence of "Hellenzellen" on and in the mucous membrane of uterine tube in the "Enge" part is the highest during the period of proliferation, followed by that in the period of ovulation, but that in the "Weite" part showed little change in both periods of proliferation and ovulation.

6. The fact that the variation in the lymphocavity of the ampulla tubae is mostly observed in both periods and the incidence of "Hellenzellen" on and in the mucous membrane in the "Enge" part is the highest during the period of proliferation followed by that in the period of ovulation allows us to suppose any relationship between the both and the functional significance thereof.

7. Unlike the denatured epithelial cells it is observed that "Hellenzellen" has metabolic activities, goes between the tubal epithelium and the interstitium and sometimes has been released into the cavum tubae.

8. As the result of our histological examination of "Hellenzellen", it is presumable that nucleus has a gangliocellulose character and plays an important role in function, since it becomes red by the Feulgen dyeing, green by the Unna-Pappenheim dyeing and positive by the neuro-silver dyeing.

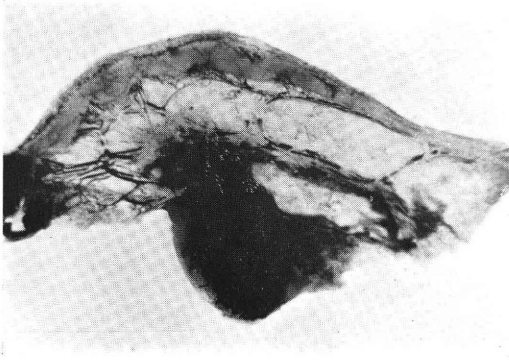


写真 1 透明標本

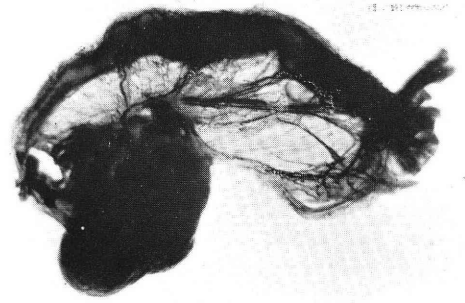


写真 2 透明標本

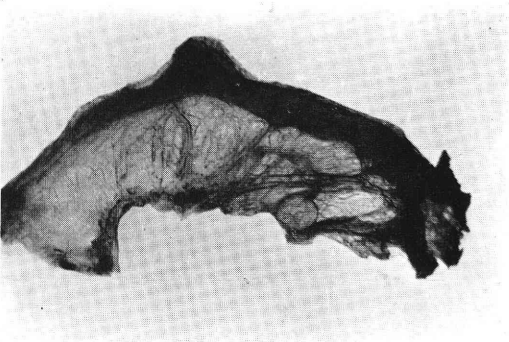


写真 3 透明標本

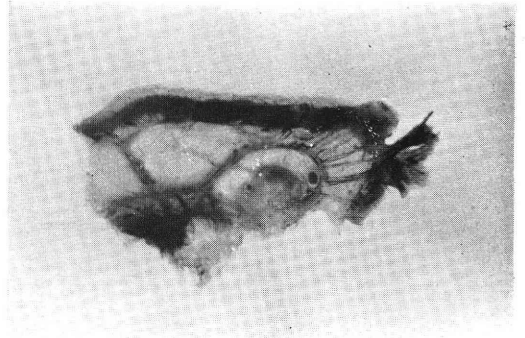


写真 4 透明標本

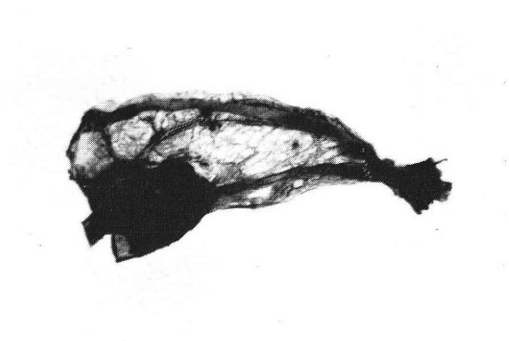


写真 5 透明標本

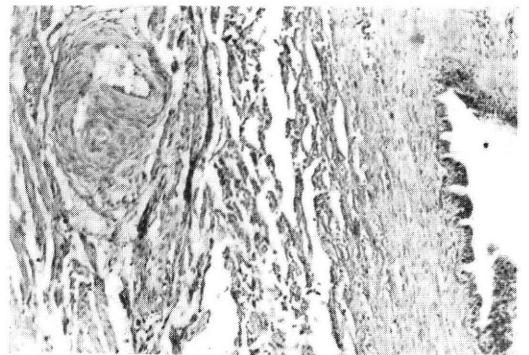


写真 6 卵管峡部

右より卵管腔，内縦走筋線維層，輪状筋線維層，及び血管に富む縦走筋線維層がみられる。

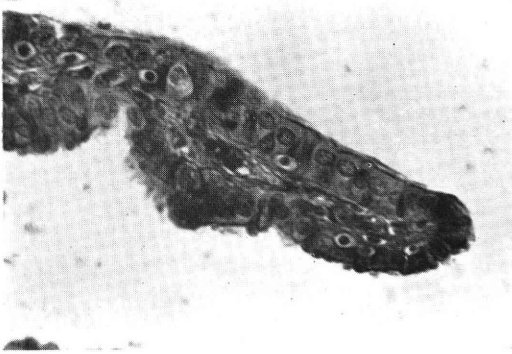


写真 7 卵管上皮細胞
 線毛細胞, 分泌細胞, 栓細胞のほかに Hellenzellen がみられる。



写真 8 卵管膨大部皺襞 (墨汁注入標本)
 皺襞間質内に墨汁の入っている毛細血管の他に墨汁の入っていない拡張したリンパ腔がみられる。

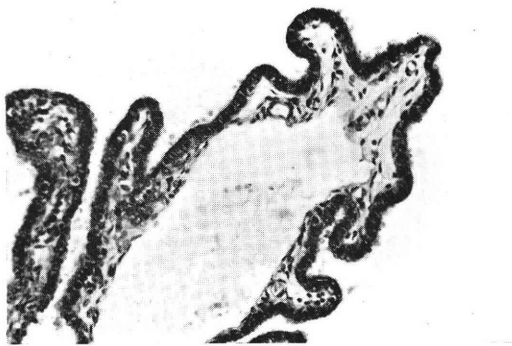


写真 9 卵管膨大部皺襞
 リンパ腔が拡張している。

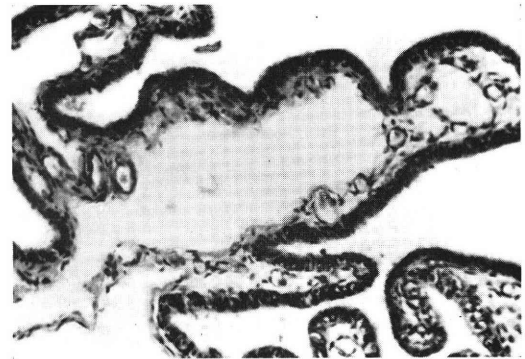


写真 10 卵管膨大部皺襞
 間質のリンパ腔が拡張している。



写真 11 卵管膨大部皺襞
 リンパ腔壁が狭小になり, 一部密着しているのがわかる。銀染色。

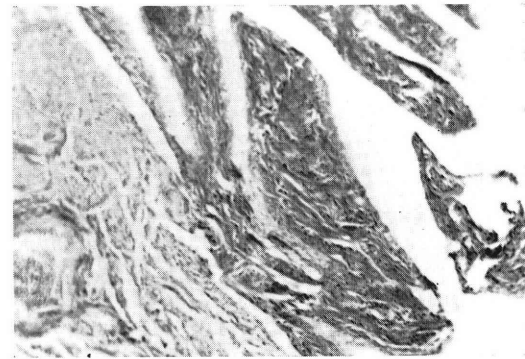


写真 12 卵管皺襞
 V. Gieson 染色。卵管皺襞間質は Kollagen が増加して赤く染まっている。

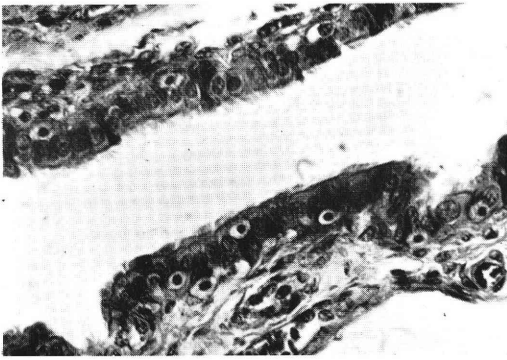


写真 13 卵管上皮細胞
線毛細胞, 分泌細胞, 栓細胞のほかに, Hellenzellen
がみられる。

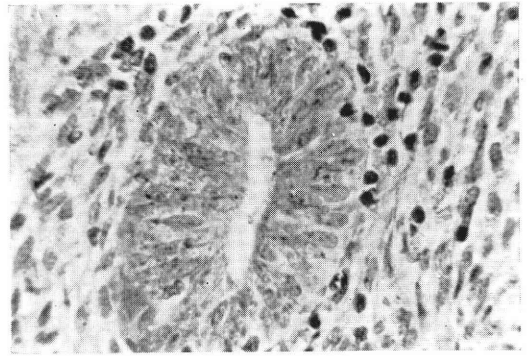


写真 14 Pyronin methylgreen 染色

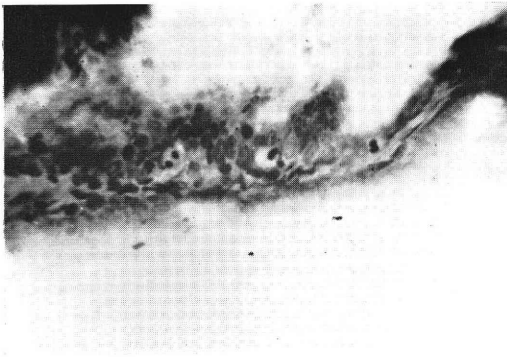


写真 15 神経終末装置の複鍍銀法
卵管皺襞粘膜, Hellenzellen の核は黒染してい
る。

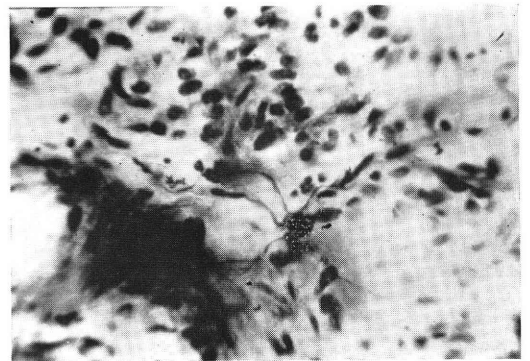


写真 16 神経終末装置の複鍍銀法
神経線維がみられる。

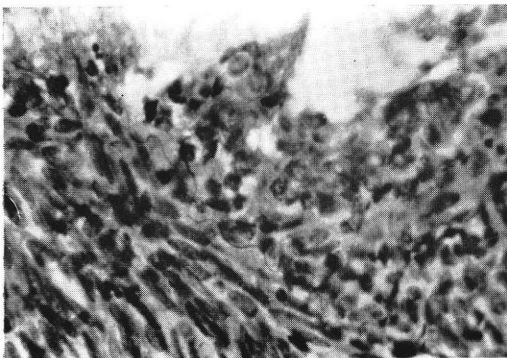


写真 17 神経終末装置の複鍍銀法
神経線維がみられる。

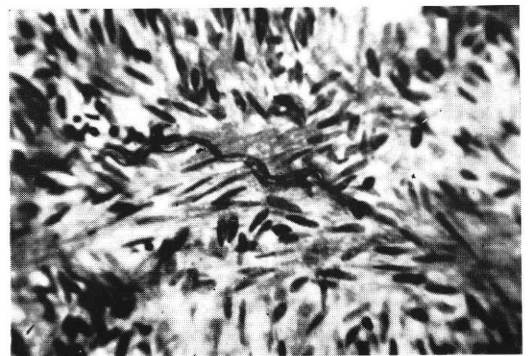


写真 18 神経終末装置の複鍍銀法
神経線維がみられる。

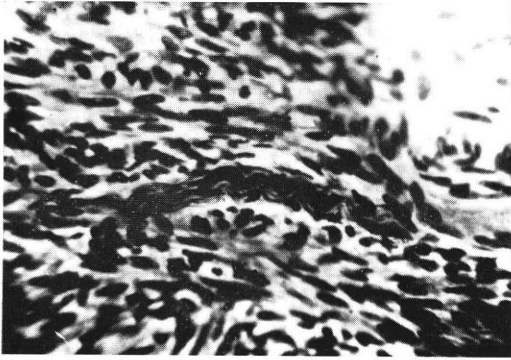


写真 19 神経終末装置の複鍍銀法
神経線維がみられる。

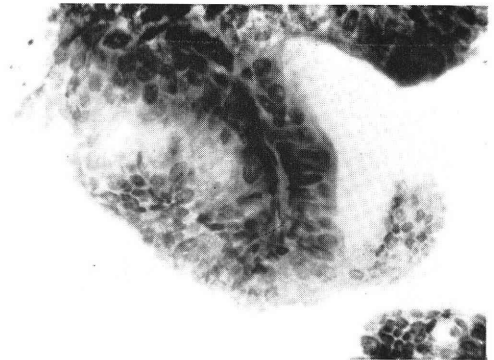


写真 20 神経終末装置の複鍍銀法
神経線維と Hellenzellen との連絡があるよう
にみえる。

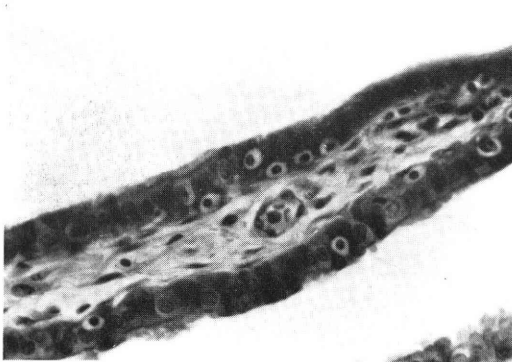


写真 21 卵管上皮細胞
Hellenzellen の上皮間質内の移行がみられる。

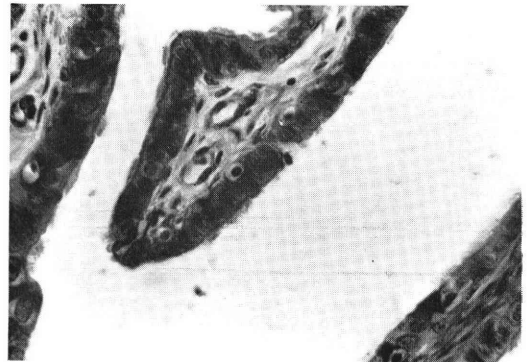


写真 22 卵管皺襞
Hellenzellen の卵管腔への脱出がみられる。

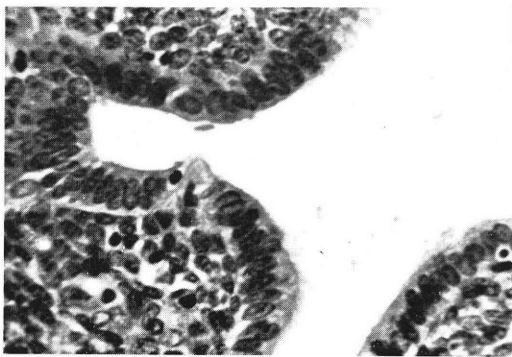


写真 22 卵管皺襞
Hellenzellen の卵管腔への脱出がみられる。

第 10 回 日本不妊学会中国四国支部総会

会 場 徳 島 市 紙 屋 町 3 の 5
阿 波 観 光 ホ テ ル
日 時 昭 和 45 年 11 月 2 日 (月)

1. 興味ある経過を示した乳汁分泌無月経症候群の
2 例

田 中 良 憲(岡山大産婦)

乳汁分泌無月経症候群31例の自験例に関し本年度日本不妊学会総会で報告し、本症候群は従来考えられていた程稀な疾患ではないこと、排卵誘発可能な症例もあることを述べた。今回はこれら症例の内から興味ある経過をたどった 2 例につき其の経過を発表する。第 1 例は 36 歳 1 回経産婦で、昭和 30 年 10 月正常分娩以来初診まで 13 年間無月経が持続していた。妊娠前の月経は順調であったという。乳房を圧迫すると両側共に成乳様の分泌物を認めた。Chiari-Frommel 症候群と診断しクロミッド 50mg を 5 日間投与した所排卵し、妊娠が成立した。第 2 例は 23 歳原発不妊、第 1 度無月経症であり、3 年前から両側乳房に成乳様分泌物を自覚している。Argonz-del Castillo 症候群として PMS-HCG による排卵誘発を行った所、妊娠が成立し、無事正常産をとげた。然し乍ら其の後 3 年を経過するも月経が発来せず、乳汁分泌の持続を主訴として再び来院しクロミッド治療中である。

2. 不妊婦人の血清総脂肪酸構成 (予報)

北 尾 学・金田健一(鳥取大産婦)

近年ガスクロマトグラムが医学領域に導入されて以来、脂肪酸構成に関する研究が盛んになった。以前からわれわれは閉経期以前、また閉経期以後の婦人について、手術的去勢婦人の経過を追って血清総コレステロールならびに血清総脂肪酸構成を中心にして比較検討を行なってきた成績では、血清総コレステロールの増加、血清総脂肪酸構成ではパルミチン酸とオレイン酸百分率の増加、不飽和脂肪酸であるリノール酸百分率の減少などの変動が認められた。これに続き、去勢雌ウサギに卵巣ステロイドを投与した結果では、上記のような血清脂質変動の鍵をにぎるものはエストロゲンであろうと推定した。

今回、基礎体温が一相性で、無排卵である不妊婦人 13 名について、尿中 17-KS、17-OHCS、肥満度、血清総コレステロールならびに血清総脂肪酸構成を測定して、正常婦人のそれとを比較検討してみた結果では、去勢婦人また閉経婦人ほどではないが、血清総脂肪酸構成で、リノール酸百分率が減少していた。また肥満度別にみると、標準体が 3 名、肥満体が 3 名、体重不足体が 4 名で、肥満症婦人のリノール酸百分率が最も低下して、つぎが肥満体婦人の順で、標準体と不足体重体は殆んど同じであった。

3. 不妊症患者の染色体学的検討

高原宏之・*角谷哲司・大浜紘三・中山敏彦
石部知行(広島大泌尿器,*産婦)

結婚後 3 年以上を経ても妊娠の既往がなく女性側には、臨床的に不妊の原因が認められない夫婦 115 組について染色体学的検討を試みたところ、その内 9 組に核型異常者が見出された。更にこれら 115 組の夫婦の夫の精子について検討を行ったところ、正精子群 56 組の内、男性側に核型の異常を認められたもの 1 例 (46, XYq-) 女性側にそれが認められたものが 3 例 (45, X/46, XX, 46XX, 1p-q-, 46XX, 3p-q-) であった。乏精子群 7 組の内には核型異常者は見られなかった。無精子症群 20 組の内では男性側 3 例 (47, XXY の 2 例, 46, XYq-) 女性側に 1 例 (46XX, 3p-q-)、計 4 例に核型異常者が認められた。

不妊症患者夫婦において、不妊の原因が臨床的に認められないものでは 115 組中 9 組 (7.83%)、夫婦ともに臨床的に原因が認められないものでは 56 組中 4 組 (7.14%) に核型異常者が見出され、不妊症患者についても染色体学的検討の必要性が示唆された。

4. 不妊患者妊娠例の検討

藤生太郎・松崎日出夫・磯部孟生
(山口大産婦)

最近3カ年間に当科不妊クリニックで治療した妊娠検
討例の結果について報告する。

不妊症は挙児希望で1カ年以上妊娠しないものとし
た。その頻度は外来患者総数の3.7%であった。

治療は①ホルモン混合投与、②ホ連続投与、③F6066、
④Clomid、⑤PMS+HCG、⑥HMG+HCG、⑦Ges-
tagenのみ、⑧HCGのみ、⑨Metharmon ⑩通水通気
法、⑪人工授精などを単独に、また同一人に数種の方法
を順次行なった。

その結果妊娠したものは①3/30、10%、②7/45、11.1
%、③0/24、0%、④17/69、24.6%、⑤5/34、14.7%、
⑥0/5、⑦3/8、27.2%、⑧3/30、10%、⑨10/48、20.8
%、⑩16/72、22.2%、⑪3/30、10%であった。以上か
ら不妊患者の年齢の若いほどまた不妊期間の短かいもの
ほど妊娠し易いので1カ年以上不妊であれば直ちに治療
を開始するのが望ましく、更に医師も患者も根気よく治
療を継続すべきである。また治療によって得た児に何等
異常はなかった。

5. 経口避妊薬、長期服用者の検討

藤生太郎・松崎日出夫・磯部孟生
(山口大産婦)

経口避妊薬(Gynovlar)の長期服用者、特に4年以上
連続服用者が7名に達したので種々の検査のうち、肝機
能検査について報告する。CCFTはほぼ正常範囲内
であり、アルブミンは正常範囲内での増加の傾向、それに
伴ってA/Gコリンエステラーゼは減少の傾向がみられ
たが、これは γ -Gの増加ではなく α 及び β Gの増加
の為であった。黄疸指数はほぼ正常BSPテストは45分
値7%以下を正常とすれば全例正常値を示した。GOT、
GPTは正常範囲内での増加がみられ、AIPは減少、
ChE、Ph.Tは増加の傾向がみられたが、肝機能検査の
総合判定では全例正常範囲内であり、4年間の連続服用
では肝機能には特に目立った変化はみられなかった。

6. 女性化手術を行なった男性仮性半陰陽の6例に ついて

田中良憲・福井秀樹(岡山大産婦)

女性として育てられて来た男性仮性半陰陽の治療に際
して、社会的性である女性化の方向に進めるべきか、
geneticな性である男性化の方向に進めるべきかに就い
ては議論が分かれる所である。我々は陰核切断、睾丸摘

出、造陰術による積極的女性化の方針で治療に当たって
いるが過去10年間に経験した6症例につきその概要を報告
する。手術時年齢は14歳1例、15歳3例、20歳1例であ
り、体型は何れも男性型、4例は発育不全の陰茎とソケ
イ部停留睾丸を有し陰を認めなかったが、1例は腹腔内
睾丸と男性子宮及び発育不全陰を有していた。

上記の積極的女性化手術と術後継続的な女性ホルモン
投与により精神的安定化と社会生活への適応がうかがわ
れ、又外陰部の形態も満足すべき状態となった。然し乍
ら乳房発育等二次性徴の女性化は完全とは言い難く、手
術時期、ホルモン療法等に今後の問題が残されている。

7. Laurence-Moon-Biedl 症候群の2例

田中啓幹・高田元敬・新島端夫
(岡山大泌尿器)

典型的な2症例を経験したので報告する。

症例1:初診40. 11. 30. 8歳男。体重40kgと肥満。
性器の発育不全。無色素性網膜色素変性と夜盲、知能障
害(I.Q. 81)、多趾症(両側小趾外側、生後7日目手術)、
両親従兄妹、家族発生(-)、尿濃縮力低下、多食多尿な
ど。

症例2:初診44. 7. 28. 12歳男。体重55kgと肥満。
性器発育不全。無色素性網膜色素変性と中等度暗順応障
害、知能障害(I.Q. 75)、多指症(両側小指外側、生後
15日目手術)、両親従兄妹、家族発生(-)、早産1800g
など。

症例1は食事制限と将来Gonadotropin, Androgen
療法を行なうこととし、症例2はH.C.G.療法を行な
っているが余り効果なくAndrogen療法に切りかえ経
過をみている。

8. 分画精液採取の成績について

○本森良治・上村 修・浜崎 睦・一丸幹夫
綿谷博志(高知県立中央病院産婦)

我々の不妊クリニックにおける男性不妊は原発不妊症
例別に13.9%、原因別に31.3%、続発不妊ではそれぞれ
3.4%、15.2%であった。無精子症は別として乏精子症
の治療法が今日確立されてないことから精子分画採取を
試みた。正常精子例21例27回、乏精子症14例39回の分画
採取による精子所見を検討した。正常精子例における量
はI分画II分画それぞれ 1.2 ± 0.1 ml、 1.6 ± 0.2 ml(M+
S.E.)濃度 77.1 ± 4.6 、 $38.3 \pm 6.7 \times 10^6$ /ml、運動率 $62.2 \pm$
 2.8 、 $46.0 \pm 4.7\%$ 、奇形率 13.8 ± 0.8 、 $15.8 \pm 0.6\%$ であ
り、乏精子症においては量(ml) 1.27 ± 0.17 、 $1.11 \pm$
 0.15 、濃度 35.8 ± 4.7 、 $18.8 \pm 3.0 \times 10^6$ /ml、運動率 $37.1 \pm$

2.9, $21.3 \pm 2.3\%$, 奇形率 22.3 ± 2.8 , $23.7 \pm 3.5\%$ であった。精子濃度, 運動率共に有意の差を認め奇形率においても I 分画で減少した。これら I 分画を用いた AIH においても未だ妊娠成功例を認めないが, Capacitation の問題もあり精液中遊離アミノ酸量を検討し, 血清中のものとパターンとの相違を認めた。

特別講演

男性不妊の臨床

石 神 襄 次(神戸大泌尿器)

男性に起因する不妊については, 最近, 漸く諸家の注目するところとなってきたが, その発生病理は勿論, 治

療方針, 診断方法なども確立されているとはいえない。演者は過去10年間に経験した男性不妊1500例について, その病因, 診断結果の統計的観察をのべ, それぞれ病因についてその発生課程を追求すると共に, 治療可能な症例についておこなった各種治療の長期観察の結果から現在さぐりえた2~3の点を明らかにし, 今後, 本疾患に対して処すべき態度についても言及したいと考える。とくに, 精液所見, 睪丸組織像などの診断上の信頼性, 副性器障害による不妊例などについて症例を呈示して問題点を提起したい。

第 15 回 日本不妊学会九州支部総会

日 時 昭和 45 年 11 月 14 日 (土曜) 13 : 30 ~ 18 : 00

会 場 福岡市綱場町 2 番 2 号

第一銀行ビル七階 三鷹ホール

1. ST-613錠の月経困難症に対する応用

○中村正彦・立山浩道・熊本熙史
楠田雅彦(九大産婦)

ST-613錠(1錠中に norethisterone 1 mg, mestranol 0.05mg を含む白色錠剤)を14歳から45歳の成熟婦人で、原発性22例、続発性7例、原発性か続発性か不明3例の月経困難症症例に、1日1錠、月経周期第5周日より21日間連続投与し、その臨床効果を指数採点法により検討した。

原発性22例中20例、続発性7例中1例に一次効果を認めた。副作用は少数例に胃腸症状、spotting 等を認め、消褪出血は投与終了後2~4日目より始まり、その量は減少した例が多かった。BBT は投与後高温が持続した例がほとんどであった。排卵の有無は確認できず、又、placebo による blind method は応用し得なかった。ST-613錠は、今までの pill に比べて含有する steroid の量、特に gestagen の量が少ないのが特徴であるが、月経困難症に対して有用な薬剤と考える。

2. 妊娠診断試薬 Pregnosticon, All in, Plano test についての検討

○熊本熙史・立山浩道・楠田雅彦
(九大産婦)

同一被検尿に対して Pregnosticon test, All-in test, Plano test の3種の妊娠反応を行ない、その成績を比較検討した結果、非妊娠例18例に対する適中率は3者ともに100%、正常妊娠早期51例に対する成績は、これを妊娠週数別と、基礎体温記録例40例については、さらに排卵日からの週数別に分類して検討した結果、早期妊娠適中率は Pregnosticon test, All-in test, Plano test の順であった。また標準 HCG (Pregnyl) を生食、垂摘患者尿、蒸溜水、正常成熟婦人排卵期尿の4種を用いて溶解し、それぞれについてこの3種の妊娠診断試薬の感度を検討した結果、前2者の溶解液を用いた場合は3試薬各々は全く同じ感度を示し、後2者の溶解液を用いた場合

は3試薬各々の感度はほぼ同じで、前2者の場合よりも高感度であった。この結果3試薬の感度はそれぞれ Pregnosticon test 1000~1500IU/l, All in test 1500~2000IU/l, Plano test 2000~2500IU/l と考えられる。

3. 教室における最近の不妊症統計

○森 憲正・水元淳一・宮川勇生
前山昌男(熊本大産婦)

44年1月より45年9月まで当科外来に挙児希望を主訴として来院した223例について不妊因子に関する統計的観察を行った。その頻度は3.6%で、原発不妊は66.4%であった。初診時年齢は30歳までのものが62%を占めていた。不妊期間は1年未満のものが23例あり、3年以上は54.2%で結婚後比較的早期に来院する傾向がみられた。既往に虫垂切除をうけたものが13.9%あった。223例中一連の検査を完了したものは少なかったが、BBT で排卵性と思われるものは74.2%であった。子宮内腔の長さは72.5%が正常であり、性器結核が2例にみられた。113例に子宮卵管造影術を行ったが、閉塞例が24例あり、この中8例は既往に開腹手術をうけており、5例は妊娠時に子宮内操作をうけていた。Huhner test を行った67例中陰性は12例で、陰性の原因として精液異常が4例あった。精液検査を行った54例中乏精子症18例、無精子症12例が見出された。以上の検査で不妊原因の明らかかなものは排卵障害によるもの31例、卵管閉塞24例、子宮性因子10例、男性不妊30例であった。

これらの中検査或いは治療中妊娠成立したものは原発不妊11例、続発不妊4例であった。

4. 長崎大学産婦人科、不妊クリニックの現況について

三浦清繼・松本 勝・田川博之・石丸忠之
加瀬泰昭(長崎大産婦)

長崎大学産婦人科不妊外来患者について昭和44年1月より昭和45年9月迄の臨床統計をとり、検討を加えた。

全不妊外来患者実数は 186 名で、そのうちわけは原発不妊 69 名、続発不妊 47 名（いずれも 2 年以上不妊）であった。その他は統計外として除外した。上記のものについて年齢分布、年齢と初潮、子宮後屈症と不妊、卵管閉塞と既往歴、HSG と Rubin との関係、各月経周期別分類と不妊因子との関係等について検討を加えた。そして最後に無排卵患者についての各種排卵誘発剤の排卵成績について報告する。我々の用いた誘発剤の中で最も排卵成績の良かったものは F 6066、次いで Clomid であった。しかしながらいずれもその効果は第 1 度無月経、無排卵周期症においてすぐれた成績をおさめ、第 2 度無月経についてはほとんど不成功に終わった。妊娠例については F 6066 投与 12 名中 3 名、clomid 投与 9 名中 1 名に妊娠をみた。

5. 九大泌尿器科の不妊症統計、とくに Mesteroon の使用経験について

○尾本徹男・神崎仁徳・石沢靖之
百瀬俊郎(九大泌尿器)

昭和年 43 から 45 年 9 月までの不妊外来 276 例の精子濃度は $60 \times 10^6/ml$ 以下が 75% (無精子症 15%) を示した。治療は 30×10^6 以下は PMS+男ホ少量法、 31×10^6 以上は PMS のみとし、これにイノシン、ATP を併用した。効果は精子濃度改善を指標としたが、無精子症は全例無効で、他は治療に反応を示したが、男ホの中核抑制がかなり認められた。

なお経口的男ホ剤のメステロロンを単独 10 例、併用 5 例に使用し、中核抑制がなく、性腺刺激ホとの併用にも有用な薬剤であることを示唆した。

6. F 6066 (Sexovid) による排卵誘発成績

○花圃康喜・立山浩道・熊本熙史
楠田雅彦(九大産婦)

F-6066 は最近では clomid などと同様に新しい排卵誘発剤として注目されつつあるが、本剤は weak-estrogenic substance で大量投与すると anti-estrogenic effect および contraceptive effect を有するといわれている。この度 F-6066 を入手し試用する機会を得たので当科不妊外来に通院治療した排卵障害患者 39 例のべ 54 周期に投与した成績について報告する。投与に際し全例に BBT を測定させ、同時に頸管粘液検査を行なった。投与方法は消褪出血の第 5 週日ないし第 7 週日より 400mg, 600mg をそれぞれ 5 日間、7 日間の 4 群に分けた。

第 2 度無月経 6 例では全例に排卵はみられなかったが、これを除く 33 例では例数が 42.4%、周期数が 42.8% の排卵率を得、このうち 6 例が妊娠し、全体で 12.8% の

妊娠率をみた。F-6066 は他の排卵誘発剤に比較し副作用が少いように思われるので、排卵誘発法の first choice として使用されてしかるべき薬剤と思われる。

7. 教室不妊外来における妊娠成功例の検討

○立山浩道・楠田雅彦・熊本熙史・中村正彦
花圃康喜・滝 一郎(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 例を、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結果を得た。1) 挙児希望にて通院治療した 696 例中 222 例に妊娠成功し、妊娠率 31.9% であった。2) 挙児希望症例の初診時年齢分布は 26~30 歳が過半数で、31~35 歳、25 歳以下、36 歳以上の順であった。3) 25 歳以下での初診例は 50.4% に妊娠成功した。4) 妊娠例の 70.3% は初診から 2 年以内の妊娠であった。5) 妊娠例を症型別にみると、無排卵症型の中では、第 1 度無月経および無排卵周期症が、排卵のある症型の中では黄体機能不全疑が最も多かった。6) 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った。しかし、特に積極的療法なしで妊娠に至る症例も多くみられた。7) 妊娠経過は分娩 52.6%、妊娠中 15.8%、流産 16.7%、不明 14.9% であった。原発、続発性不妊の間では差はみられなかった。8) 流産例はゴナドトロピン妊娠例よりクロミフェン妊娠例にやや多かった。

8. 不妊症婦人の子宮腔温について

○武田信豊・立志芳弘・田中信忠
(鹿児島大産婦)

従来、不妊症婦人の性ホルモン環境を知るために、膈脂膏細胞診や性ホルモンの定量が行なわれていたが、これらは操作が複雑なうえに、長時間を要していた。そこで、我々は、性ホルモンが血管動態に影響を及ぼしやすい点に注目し、不妊症婦人の子宮腔温を測定することにより、短時間で簡単に、その性ホルモン環境を観察できないかと考え、ガストロサーモメーターを改良したものと、微小高感度サーミスターを用いて、不妊を訴える婦人と、健常婦人の子宮腔温を測定し、比較したところ、不妊症婦人が健常婦人より子宮腔温は低値を示し、且つ、基礎体温と子宮腔温を比較すると、不妊症婦人が、その差が少ないことを認めた。以上より、子宮腔温を測定することにより、子宮腔内分泌環境を推定できるのではないかと考えた。

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2号

昭和46年3月25日印刷

昭和46年4月1日発行

編集兼
発行者 芦原慶子

印刷者 向光枝
東京都品川区上大崎3-12-15

印刷所 一ツ橋印刷株式会社
東京都品川区上大崎3-12-15

発行所 日本不妊学会
東京都大田区

大森西7丁目5番22号
Tel(762)4151 内線258

振替口座番号 東京 93207