

Japanese Journal of Fertility and Sterility

April 1972

日本不妊学会雑誌

第 17 卷

第 1·2 号

昭和 47 年 4 月 1 日

— 目 次 —

原 著

組織培養法によるブタ卵胞顆粒膜細胞に及ぼすゴナドトロピン
および性ステロイドホルモンの影響について……………黒 沢 忠 彦・1

着床に關与する Estrogen の意義
——とくに、ラット偽妊娠における実験的研究——……………李 明 智・13

ラットの精子形成に対する妊馬血清性腺刺激ホルモンと
サイプロテロンアセテート投与の影響……………小 笠 晃・25

光導電素子による卵管運動の新しい記録法
——その In vivo への応用——……………高 橋 亨 平・他・32

奇形子宮に対する子宮整形術の効果……………水野 金一郎・他・36

不妊に關する統計的觀察(第2報)
1970年1年間の当院不妊統計……………舘 野 政 也・42

STUDIES ON THE BIOCHEMICAL PROPERTIES OF
THE RABBIT BLASTOCYST BEFORE AND
DURING IMPLANTATION
I. Incorporation of glycine-¹⁴C(U) into the blastocyst in vivo…S. Sugawara・他・46

男性不妊症の治療
III. 男性不妊症患者精液、血清生化学値ならびに尿中
ステロイド排泄に及ぼす Deposteron の影響……………石 部 知 行・他・53

社団法人 日本不妊学会 通常総会議事録(46年度第2回)……………60

昭和46年度不妊学会学術講演会抄録……………70

第12回日本不妊学会東北支部總會……………104

旅 行 条 件

○総経費に含まれるもの

1. 航空運賃及び各国空港税：全行程ツーリストクラスの運賃
2. その他の交通費：空港ホテル用、観光等の交通費
3. 視察費用：各地における視察施設の入場料及びガイド料
4. ホテルの宿泊費：全行程ファーストクラスホテル(1室2名基準)(会議期間中の宿泊費は含まず)
5. 食事費用：2食付(会議中の食事代は含まず)
6. 羽田空港特別待合室費用：出発の際に使用する待合室の費用
7. 通訳・案内人：日本より全行程添乗する通訳の費用

○総経費に含まれないもの

1. 超過手荷物料金
2. 旅行傷害保険
3. 旅行先の純然たる個人行動により生ずる費用(小遣い、土産品、洗濯代等)
4. 税金(各国税関において各人の手荷物に課せられた関税)
5. 旅行交付印紙代
6. 査証取得に要する査証料
7. 予防注射代
8. JATA 規定手数料
9. 学会参加登録料
10. 会議期間中のホテル代、及び食事代

振 込 先

東京都千代田区神田鍛冶町3丁目3番地

北海道拓殖銀行 神田支店

※必ず口座番号を入れて下さい。

振替通知書をお送り下さい。

普通預金口座 008-956

国際会議情報センター

TEL 254-3311

同封の現金封筒にて弊社宛お送り下さる様をお願いします。その際は

○申 込 先

〒101 東京都千代田区内神田 3-20-7

神田駅前アツミビル4階

国際会議情報センター

「不妊会議」係

TEL 03-256-9077~9 担当 石 黒 照 子

○会議期間中の宿泊費、食事代について

国際会議の場合は、委員会、その他主催機関の諸行事等が多数あります関係上宿泊費、食事代は各先生方がその都度御支払い下さった方がよろしいです。

第3回 欧州不妊学会議出席旅行

総経費 497,000.-(下記コースに加わって旅行をした場合) 19日間

| 日数 | 月日 | 曜 | 都市名 | 発着時刻 | 交通機関 | 摘要 |
|----|-------|---|-----------------------------|-------------------------|--------|-----------------------------------|
| 1 | 9月19日 | 火 | 東京発 | 21:25 | LH 653 | ルフトハンザ航空にて北極経由 |
| 2 | 9月20日 | 水 | フランクフルト着 フランクフルト発 パリ着 | 08:45 09:25 10:35 | LH 110 | フランクフルト着, 乗り換えてパリ 到着 着後ホテルへ |
| 3 | 9月21日 | 木 | パリ滞在 | | | 終日市内視察(凱旋門エッフェル塔等) |
| 4 | 9月22日 | 金 | | | | 終日自由行動 |
| 5 | 9月23日 | 土 | パリ発 マドリッド着 | 12:20 14:00 | IB 163 | イベリア航空にてスペインへ |
| 6 | 9月24日 | 日 | マドリッド滞在 | | | 終日市内視察 |
| 7 | 9月25日 | 月 | マドリッド発 ジュネーブ着 | 15:55 17:35 | IB 284 | イベリア航空にてスイスへ |
| 8 | 9月26日 | 火 | スイス滞在 | | | 希望者はユングフラウ, 又はモンブランへの小旅行 |
| 9 | 9月27日 | 水 | | | | |
| 10 | 9月28日 | 木 | ジュネーブ発 ローマ着 | 10:25 11:45 | AZ 409 | 着後市内視察(トレビの泉, スペイン 広場等) |
| 11 | 9月29日 | 金 | ローマ滞在 | | | 自由行動 希望者はナポリ, ポンペイへ |
| 12 | 9月30日 | 土 | ローマ発 アテネ着 | 12:50 15:35 | AZ 408 | |
| 13 | 10月1日 | 日 | | | | 第3回欧州不妊学会議出席 |
| 14 | 10月2日 | 月 | アテネ滞在 | | | 一場所 アテネ ヒルトン |
| 15 | 10月3日 | 火 | | | | |
| 16 | 10月4日 | 水 | | | | |
| 17 | 10月5日 | 木 | アテネ発 | 15:10 | AF 186 | エアーフランスにてバンコックへ |
| 18 | 10月6日 | 金 | バンコック着 | 07:55 | | |
| 19 | 10月7日 | 土 | バンコック発 東京着 | 13:10 21:05 | JL 464 | 日本航空にて帰路に 着後通関解散 |

各人希望別行動をされても可

※ 出発と帰国が一緒であり、2日目のフランクフルトより別行動をとり17日目のアテネ発より同一行動の先生方は別途経費を算出致しますので、弊社へご一報下さる様お願いします。

申込締切日 第1次締切日 1972年6月10日

総会および学術講演会 (第1回)

第17回日本不妊学会総会および学術講演会は、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47年10月11日午後役員会 昭和47年10月12日(木), 13日(金)総会, 学術講演会 |
| 開催会場 | 第1会場 高知市本町24番地 高知新聞放送会館 TEL 0888 (22) 2111 第2会場 高知市本町18番地 高知電気ビル TEL 0888 (75) 9271 |
| 学会 | 一般演題 シンポジウム(2題予定) 特別講演(1題予定) |
| 演題申込締切 | 昭和47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47年度会費納入の上、会員となつて下さい。 演題申込方法および用紙等については次号にて御知らせします。 |

第17回日本不妊学会総会会長
徳島大学医学部産婦人科学教室

足立 春雄

〒770 徳島市蔵本町2丁目50
TEL (0886)54-3111 (内線 490, 491)

CONTENTS

| | |
|---|--|
| Hormonal Effects of Gonadotropins and Sex Steroids on the Porcine Granulosa Cells In Vitro..... | <i>T. Kurosawa</i> 1 |
| Significance of estrogen involved in implantation—with special reference to the experi- mental studies in pseudopregnancy in rats..... | <i>M. Ri</i>13 |
| Effects of Simultaneous Administration of Pregnant Mare Serum Gonadotropin and Cyproterone Acetate on Spermatogenesis of Rat..... | <i>A. Ogasa</i>25 |
| A New Approach to Recording Tubal Movements Using a Photoconductive Cell —Its Application to In vivo Study—..... | <i>K. Takahashi, S. Furukawa & H. Kimura</i>32 |
| Effect of Metroplasty on malformed Uterus..... | <i>K. Mizuno, S. Nakane, K. Watanabe & Y. Yagami</i>36 |
| A statistical study on sterility (1970)..... | <i>M. Tateno</i>42 |
| Studies on The Biochemical Properties of The Rabbit Blastocyst Before and During Implantation I. Incorporation of glycine- ¹⁴ C(U) into the blastocyst in vivo..... | <i>S. Sugawara & S. Takeuchi</i>46 |
| Medical Treatment of Male Infertility III. Effects of Deposteron on the semen qualities, blood chemistries and urinary steroids..... | <i>T. Ishibe, S. Matsuki & K. Mori</i>53 |

組織培養法によるブタ卵胞顆粒膜細胞に 及ぼすゴナドトロピンおよび性ステロ イドホルモンの影響について

Hormonal Effects of Gonadotropins and Sex Steroids on the Porcine Granulosa Cells In Vitro.

東邦大学医学部産婦人科学教室（主任：林基之教授）

黒 沢 忠 彦
Tadahiko KUROSAWA

Dept. Obst. & Gynec., Toho Univ. School of Med., Tokyo
(Director: Prof. M. Hayashi)

組織培養法によりブタ顆粒膜細胞を単層培養し、蛋白性性腺刺激ホルモン（HCG, PMS およびプロラクチン）および性ステロイドホルモン（エストロゲンおよびプロゲステロン）の細胞レベルでのホルモン作用を、形態的变化、増殖、核酸（DNA および RNA）合成能、脂肪生成、および 3β -ol dehydrogenase 活性に及ぼす影響から検討した。

培養顆粒細胞は線維芽様に増殖し、継代とともに、扁平化、脂肪顆粒形成、空胞化が進み、6～7代で 3β -ol DHG 活性、増殖能は急速に低下し、変成分化過程をたどり、黄体化が行なわれたと推定される。

HCG, PMS は1～1000IU/ml で検討したが、増殖、機能形態的にならば変化をもたらさなかった。

プロラクチンはRNA 合成、脂肪生成、 3β -ol DHG 活性を亢進させ、DNA 合成、細胞増殖を抑制し、細胞の長大化、線維芽化を促し luteotrophic な作用を示した。

エストロゲン、プロゲステロンはそれぞれDNA, RNA 合成および 3β -ol DHG 活性を抑制し、脂肪顆粒の増加、空胞化をおさえ試験管内黄体化を遅延させた。

長期培養またはホルモン影響下の培養においても、試験管内悪性化といわれる形質転換（transformation）は起らなかった。

I. 緒 言

性成熟期の卵巣の働きには、卵胞発育、卵子の生成、成熟、排卵、黄体形成による性ステロイドホルモン産生などがある。これらの機能的、形態的变化は、間脳下垂体系の支配を受けて、律動的な周期で行なわれ、その仲介因子として下垂体より分泌される性腺刺激ホルモン、すなわちゴナドトロピンが古くから知られている。

ゴナドトロピンとは性腺の発育、ならびにその機能を維持する活性をもった蛋白性ホルモンの総称であつて、標的器官の作用部位によって、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体化ホルモン（LH）、黄体栄養ホルモン（LTH）一同

時に乳汁分泌をもたらすのでプロラクチン（prolactin）とも呼ばれる一、に分類される。

近年各種ゴナドトロピン製剤が開発され、臨床上では、不妊の一因である無排卵症の治療に、また家畜繁殖学の分野では過剰排卵に応用されている。

一方、卵巣において産生された性ステロイドホルモンは中枢に逆作用し、卵巣機能を自ら調節することはフィードバック機構として知られており、Pincus (1955) がゲスターゲンの大量経口投与は排卵を抑制すると発表して以来、避妊など臨床的应用、研究がなされるようになった。

今までこれらホルモン作用に関しては生体における可視的な生理現象からの類推であつて、そのメカニズムの本質に迫る知識は乏しかつた。しかし近年、放射性同位元素の利用により急速な進歩を遂げた、ステロイド化学、分子生物学などの導入により、その本態も漸次明らかにされつつある。

卵胞発育期には著しく増殖し、卵子の栄養、卵胞液の生成に関与し、排卵後には黄体細胞となりステロイド産生を担うなど、卵巣の機能発現には重要な意義をもつと考えられる顆粒膜細胞を、組織培養法により単層培養を行ない、主として核酸合成面から、性腺刺激蛋白ホルモン、性ステロイドホルモンの顆粒膜細胞に与える影響を追求し、若干の知見を得たので報告する。

II. 実験材料および方法

1. 実験材料

屠殺場にて生後4~5カ月の未成熟ブタ(総計22頭)から黄体形成のない卵巣を両側より無菌的に摘出、直ちに4°C以下の魔法ビン中に保存し、1時間以内に実験に供した。

2. 実験方法

1) 細胞採取法

卵巣を Dulbecco 氏リン酸緩衝食塩水 (PBS (-) と略す。Ca, Mg, イオンを除いたものでペニシリン500 IU/ml, ストレプトマイシン500 μ g/ml を含む) で数回洗滌を行ない、PBS (-) 入りペトリ皿に移し、実体顕微鏡下で自家製小メスにより、表在する卵胞に割を入れ、口径300~400 μ のガラスピペットで内容物を吸引し、ほかのPBS (-) 入り小ペトリ皿に移し、さらに数回 pipetting し顆粒膜細胞 (以下G細胞と略す) を離散させる。これをさらにスピッツに移して遠沈 (700rpm, 5分) 洗滌し、直ちに培養に供した。採取した卵胞は直径1~5mmの大きさのもので、それ以上の排卵前期の卵胞をもつた卵巣や、cystic なものは本実験には使用しなかつた。

2) 初代培養および継代法

0.4%ニグロシン溶液 (Kaltenback ら1958) で染色し Neubauer 型血球計算盤で生細胞を算定し、培地に50~100 \times 10⁴/mlの濃度で培養瓶 (三春製作所製 MA-30型) に5~6ml まき37°C下、閉鎖系静置培養 (Parker, 1961, 中井, 奥村ら1964, Merchant ら1967) した。培地交換は4日目に全量交換し、以後3日おきに行なつた。

継代はPBS (-) で2回洗滌後、0.1%トリプシン溶液0.5ml および0.02% EDTA 溶液0.5ml を加え、37°C, 3~4分でガラス面より剝離し、培地で稀釈、生細胞の

算定を行ない正確に50 \times 10⁴/bottleの濃度で新しい培養瓶に移した。染色およびオートラジオグラフィ用には角チューブ (三春製 MA-8型) に5 \times 10⁴/ml/tube 植えた。細胞のガラス面への定着 (plating) の状況によりトリプシン効果を除くために、12~24時間以内に培地交換を行なつた。

3) 使用培地

Eagle (1959) の MEM (ニッサン製, ストレプトマイシン50 μ g/ml, フェノールレッド0.0002%を含む) 培地に非動化しない仔牛血清10%を加えて使用した。

4) ホルモン添加法

エストロゲン (Estradiol-17 β), プロゲステロン (以上帝國臓器製) は純エタノールに溶解し、最終培地濃度0.01~10 μ g/mlに調製し、対照にはそれぞれの濃度に相当する溶媒エタノールを加えた。

蛋白性ホルモンである HCG (ヒト絨毛性ゴナドトロピン), PMS (妊馬血清性ゴナドトロピン), プロラクチン (牛下垂体性) は生理的食塩水で溶し、各濃度に培地で稀釈、使用した。

5) 形態的観察法

細胞のガラス面の付着、生育状態は日本光学製倒立位相差顕微鏡で観察、適時写真撮影をした。

普通染色は変法カルノア液、または10%中性ホルマリン液で固定し10%ギムザ液 (pH 6.8) で染色した。オートラジオグラフィの標本は写真操作後、直ちに pH 5.6 リン酸緩衝液に1分間浸しそのあと5%ギムザ液 (pH 5.6) で染色した。脂肪染色は Sudan IIIによつた。

6) 酵素組織化学法 (3 β -ol dehydrogenase 染色)

Wattenberg (1958) の原法を改変した Levy ら (1959) の方法に準じた。(図1)

4^β-3 β -hydroxysteroid から 4^α-3-ketosteroid への転換触媒である 3 β -ol hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -ol DHG) は浸漬液に加えた基質 pregnenolone を脱水しこの水素原子が DPN と結合し DPNH となる。

Procedure for Histochemical Detection of 3 β -ol DHG

washing in PBS
↓
incubation at 37°C for 60 min
↓
fixation for 15min in formol
↓
mounting with glycerol

incubation mixture — {
pregnenolone 0.2mg
propylene glycol 0.5ml
Nitro-BT 1 mg/ml 1.0ml
DPN soln 3 mg/ml 0.8ml
phosphate buffer 4.7ml
0.1M, pH 7.2

図1 3 β -ol DHG 染色法

DPNH はさらに Tetrazolium 塩に水素を結合させ、紫色の Formazan を作る。この色調を観察する。

7) 液体シンチレーション測定法

角チューブ (MA 8 型) に 5×10^4 /ml/tube の細胞を接種し、培養 3 ~ 5 日目に実験を行なった。DNA 合成には ^3H -thymidine $1 \mu\text{Ci/ml}$ 、RNA 合成は ^3H -uridine $2 \mu\text{Ci/ml}$ (以上第一化学製) で label し、その間 ^3H -uridine 取込み中には培地に non-labelled thymidine 1×10^{-5} Mol/ml を加え、Chase には cold uridine 2×10^{-5} Mol/ml を加えた培地を使用した。

label 後は PBS(-) で 2 回洗滌後、冷 PCA (HClO_4) 処理、エタノール固定、空気乾燥後 0.5N KOH で細胞を溶解した。その一部を円型濾紙上にのせ乾燥後 PPO-POPOP in toluen (PPO 4g, POPOP 500mg, Toluene 1l) 中に浸漬 Beckman SL-2 型液体シンチレーションカウンターで計測した。

8) オートラジオグラフィ法

短冊型カバースリップ入り角チューブ (MA 8) に 5×10^4 /ml/tube の細胞を接種し、培養 3 ~ 5 日目に液体シンチレーションと同様に Pulse または continuous labelling 後、細胞を PBS(-) で洗滌、変法カルノア液固定、2% 冷 PCA 処理後水洗、乾燥後 Dipping 法によりサクラ乳剤 NR-M2 の被膜を作り、乾燥剤入り冷暗箱 (4°C) 中で 10 ~ 14 日露出、現像はコニドール $\times 20^\circ\text{C}$ 、7 分間、定着はコニフィックスで 5 ~ 10 分間行なつた。30 分水洗後 pH 5.6 リン酸緩衝液に 1 分間浸し、5% ギムザ液 (pH 5.6) で染色した。

III. 実験成績

1) 初代培養所見

培養開始後 5 ~ 6 時間でガラス面に定着し 12 ~ 24 時間後にはガラス面に這うように、伸展、膨化し、48 ~ 72 時間で紡錘形となり、間隙のあるところでは 2 ~ 3 個の連らなつた分裂像がみられる。2 ~ 3 日経ても定着しない細胞は肥大せず、浮遊し、一部は凝集塊となり、生育は不可能と思われ、4 日目に全量培地交換を行なつた。以後隔日に培地交換し 7 日目頃にはほとんど full Sheet となり継代した。ガラス面の付着率 plating efficiency (P.E.) は他の初代培養と較べて悪くはなく、細胞の辺縁は不明瞭で、小型の紡錘形または線維芽細胞様 (fibroblastic) で、均一の細胞集団 (homogeneous population) であつた。核は小さいながら核質、核小体は鮮明であつた (写真 1)。

2) 継代培養所見

前日培地交換した初代細胞はトリプシン消化後、新培養液で軽くピペット攪拌し、遠沈後生細胞を算定し、目

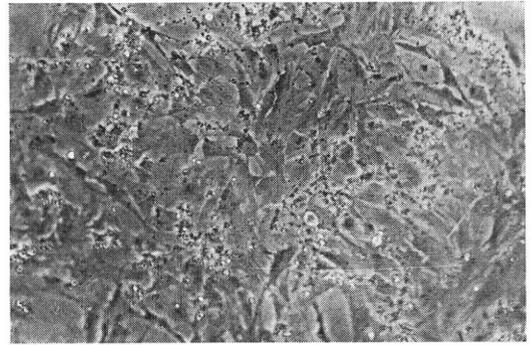


写真 1 プタ顆粒膜細胞、初代 3 日目
ガラス面へ fibroblast 様に伸展、生育し、plate しない細胞は凝集塊となる。(位相差, $\times 100$)

的に応じた細胞数を新培地に再浮遊させ、実験により角チューブ、ブラック瓶 (MR 8 型) に分注した。2 ~ 4 代までは P.E. も 60 ~ 70%、増殖も良好であるが、形態的に大きさを増すとともに、細胞質は扁平化し、スタン好性の顆粒が核周辺に現われ、6 ~ 7 代目では、細胞質も極度に薄くなり、空胞も多く核は縮小し、菱形をとるようになり、脂肪顆粒は細胞全体に分布する。

トリプシン消化による剥離は困難となり、増殖は急速に衰え、さらに培養を続けても、異常増殖や、piling up などの現象はみられず、形質転換 (transformation) は起らず、退行変成過程にあると思われる。従つてホルモン処理実験は 2 ~ 4 代に限り行なつた (図 2, 写真 2, 3)。

3) ステロイドホルモンの影響

エストラジオール (Est)、プロゲステロン (PRG) をそれぞれ $0.01 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ の濃度で培地に添加、隔日培地

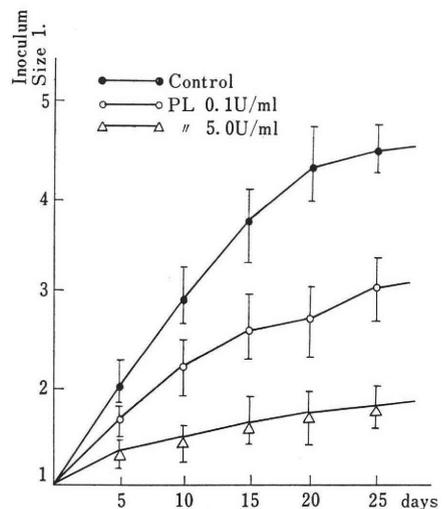


図 2 プタ顆粒膜細胞累積増殖曲線

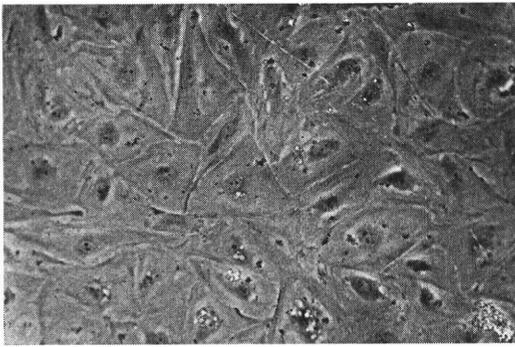


写真 2 同上 4 代目
細胞質は扁平化，核周辺に脂肪粒，空胞がみられる。(位相差，×100)

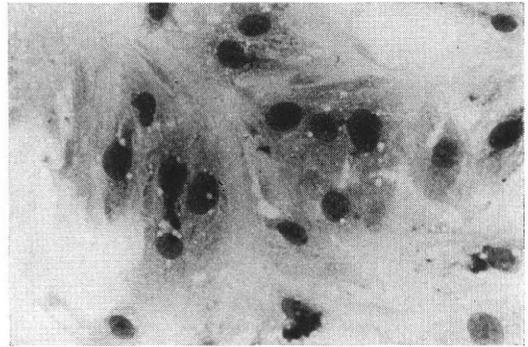


写真 3 写真 2 のギムザ染色 (×200)

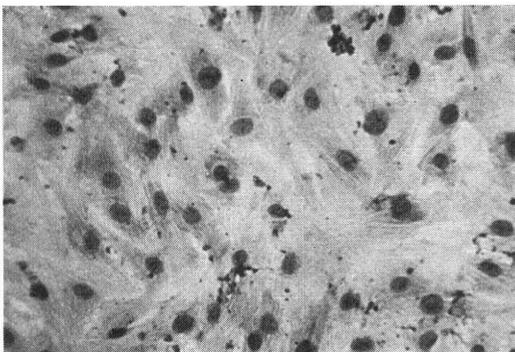


写真 4 第 3 代細胞 Est 1 µg/ml, 添加 2 日目
脂肪顆粒，空胞化は抑制されている。(ギムザ，×200)



写真 5 第 4 代細胞 PRG 5 µg/ml 添加 2 日目
脂肪顆粒，空胞化は抑制され，細胞質は凝集し，剝離するものもある。(位相差，×100)

交換を行なつて 7 日間観察した。Est 0.01 µg, PRG 0.1 µg/ml では増殖能および形態的变化は対照との差異は認められなかつた。Est 0.05~0.1 µg/ml, PRG 1 µg/ml では増殖能に抑制傾向がみられ，脂肪顆粒，空胞の出現，扁平化も押えられ，退行変成も遅れた。Est 1~2.5 µg/ml, PRG 5~10 µg/ml では増殖抑制効果も著明となり 2~3 日の培養により，細胞質が凝集し，全体に矮少化し，ガラス面より剝離，浮上する細胞も多くなり細胞障害が明らかであつた(写真 4, 5)。低濃度の Est+PRG の組合せによる添加によつても促進作用はみられず，相乗的に抑制効果が得られた。

DNA 合成を 24 時間連続標識による labelled Index を調べてみると，Est, PRG とともに抑制的で，細胞算定と同じく促進効果はみられなかつた(表 1)。

RNA 合成はホルモン添加直後より ³H-uridine の取込みを 1 時間の pulse labelling で検討してみると，添加と同時に抑制されていることが明らかである(図 3)。ホルモン添加 5 時間後に，PBS(-) で数回洗滌し，ホルモンを含まない新培地でさらに培養を続けてみると(図 3, Wash & m. c. で示す)，Est 1.0 µg/ml, PRG

表 1 性ステロイド添加後の DNA 合成
(³H-TDR 1 µci/ml 24 時間連続標識による)

| | Labelled Index % |
|----------------|------------------|
| Control | 50 |
| Est 0.01 µg/ml | 48 |
| 0.1 µg/ml | 36 |
| 1.0 µg/ml | 22 |
| PRG 0.1 µg/ml | 46 |
| 1.0 µg/ml | 34 |
| 5.0 µg/ml | 20 |

1.0 µg/ml 以下の濃度では 4~5 時間以内にほとんど回復し，可逆性の抑制効果であつた。

3 β-ol DHG 活性も Est 2.5 µg/ml, PRG 2.5 µg/ml 以上の濃度では，明らかに抑制されていた(表 2)。

4) 蛋白性ゴナドトロピンの影響

1) PMS および HCG

0.1~1000 IU/ml の範囲で細胞増殖能，DNA および RNA 合成を調べてみたがまったく影響はなく，形態的にも特異像はみられなかつた。3 β-ol DHG 活性にも変

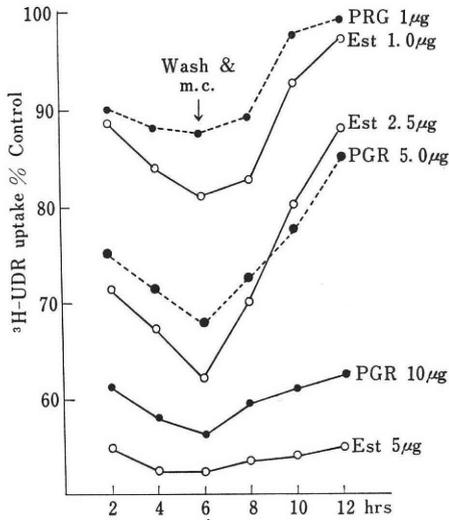


図 3 性ステロイド添加後の RNA 合成 ($^3\text{H-UHDR}$ $2\mu\text{ci/ml}$ 1 時間 Pulse label による CPM/CPM Control %)

表 2 各種ホルモン添加24時間後の $3\beta\text{-ol DHG}$ 活性
Histochemical Reaction of Granulosa cell
cultured 24 hrs with hormone

| | Lipids | $3\beta\text{-ol-HSD}$ |
|--------------------------------|--------|------------------------|
| Control | (+) | (+) |
| PGR $5\mu\text{g/ml}$ | (±) | (-) |
| Est $1\mu\text{g/ml}$ | (±) | (±) |
| PMS } $0.1\sim 100\text{U/ml}$ | (+) | (+) |
| HCG } | | |
| PL 1 U/ml | (++) | (++) |
| 10 U/ml | (###) | (±) |

化は認められなかつた(表2)。

2) プロラクチン (PL)

0.01IU/ml 以下では増殖能に及ぼす影響はほとんどないが0.1~1.0IU/ml では増殖はほぼ半分を押えられ、5 IU/ml 以上ではさらに抑制された。培地の酸性度は細胞の増殖は抑制されているにもかかわらず、PL の濃度に従い、速かに pH は低下し、エネルギー代謝の賦活を示した(図2)。

DNA 合成はホルモン添加と同時に抑制効果がみられ、PL 0.1IU/ml で約10%、1~5 IU/ml では約20%の抑制があり、低濃度では時間とともに回復傾向がみられる。2~5 IU/ml では24時間以後も DNA 合成の抑制は持続する(図4)。しかし形態的变化が出ない12~24時間以内に PL 加培地を洗い流し、新培地で交換、培養すると対照に近い合成能を回復する(写真14)。

RNA 合成はホルモン添加後2時間おき、1時間の

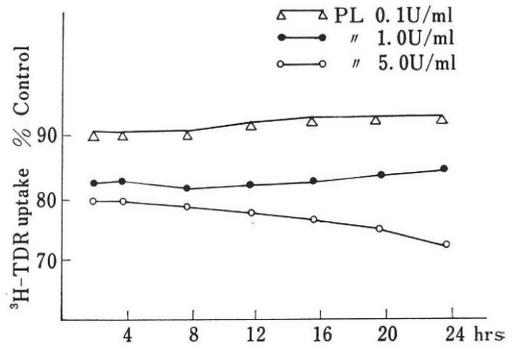


図 4 プロラクチン添加後の DNA 合成 ($^3\text{H-TDR}$ $1\mu\text{ci/ml}$ 2 時間 Pulse label による CPM/CPM Control %)

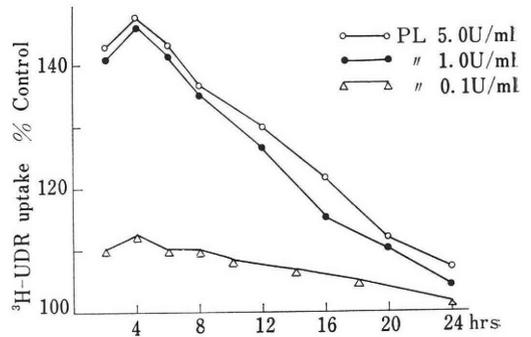


図 5 プロラクチン添加後の RNA 合成 ($^3\text{H-UHDR}$ $\mu\text{ci/ml}$ 1 時間 Pulse label による CPM/CPM Control %)

Pulse labelling による $^3\text{H-uridine}$ の取込みでみると、添加直後すでに RNA 合成の亢進がみられ、4時間後にその効果は最大に達し、約150%の促進があつた。以後下降しつつ24~36時間持続した。24時間後さらに同量の PL を加えるとほぼ同様な促進効果がみられ、48~60時間後の再添加では、軽度の促進はあるが、高濃度で前処置されているほど、再添加による促進効果は少なかつた。これは DNA 合成の抑制による対照の細胞数が多くなり、全体として取込みが高まり相殺されたと考え、オートラジオグラフィーの grain counts を調べてみると、細胞あたりの取込みは少なくなつており、細胞の機能分化または逆行過程が進み、ホルモンによる機能発現が低下したことを示した(写真6)。

アクチノマイシンD0.5 $\mu\text{g/ml}$ で2時間処理をした場合は PL による RNA 合成の賦活作用はみられなかつた。また PL 80°C , 30分熱処理をした場合にも、核酸合成、および後述する形態的諸変化は認められなかつた。

形態的に識別できる変化は1IU/ml 以上で1日以後、0.1~1IU/ml では1~2日目より紡錘形線維芽化を促

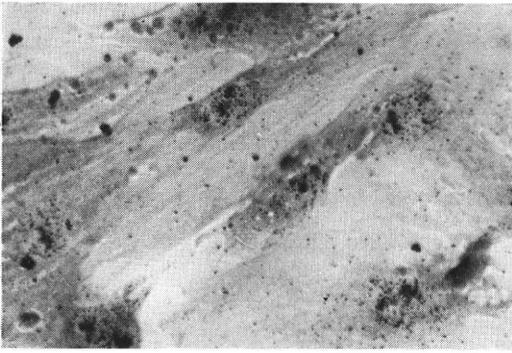


写真 6 第3代細胞オートラジオグラフ
PL 1 IU/ml 添加24時間後 ^3H -UDR 30分 label,
grain は核小体に強いが, 末だ核内に限極して
いる.

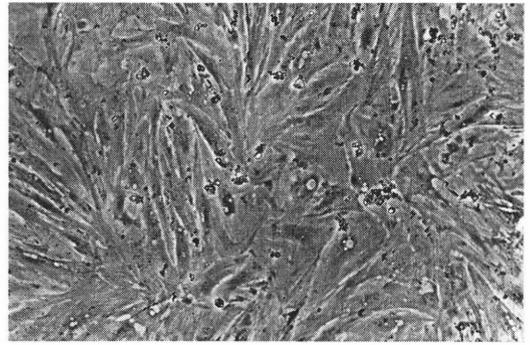


写真 7 第4代細胞 PL 1 IU/ml 添加2日目
紡錘化がみられ, 脂肪顆粒, 空胞がふえている.
(位相差, $\times 100$)

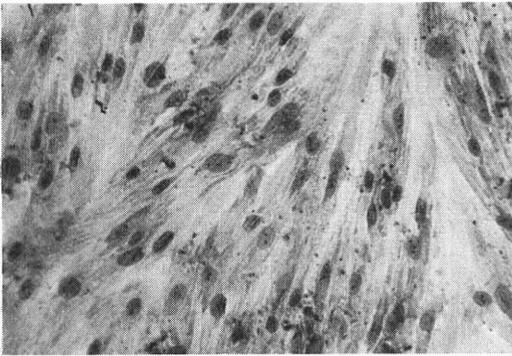


写真 8 第2代細胞 PL 2.0 IU/ml 添加後24時間
細胞は密で紡錘化は著しいが, 空胞はみられな
い. (ギムザ, $\times 100$)

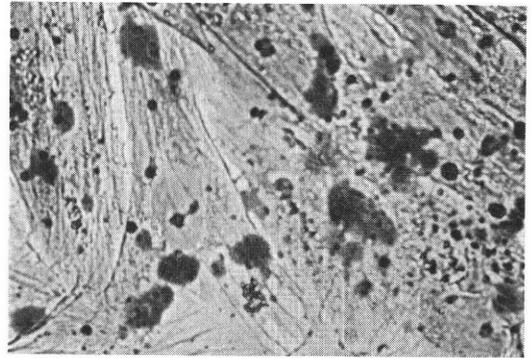


写真 9 写真7のスダン染色
細胞質全体に脂肪粒子が分布 ($\times 400$)

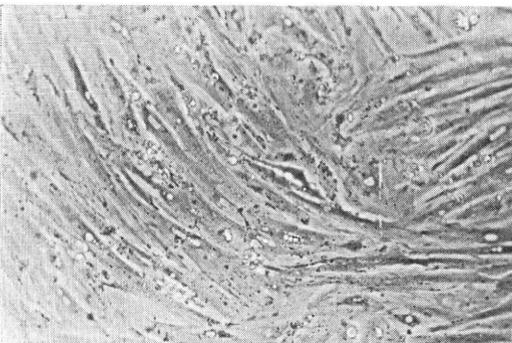


写真 10 写真7の培養5日目
紡錘化, 空胞化が著明となり, 脂肪微粒子が細
胞質一面に排出されている. (位相差, $\times 100$)

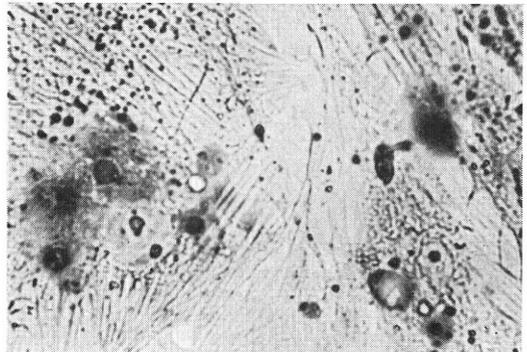


写真 11 同上, スダン染色 ($\times 400$)

進し, 2~3日目は生標本では refractile な粒子が細胞面に散見し, これはアルコール可溶性で, スダン好性から脂肪であつた. 細胞間隙は密となり, 核周辺には微細な脂肪顆粒がみられる(写真7, 8, 9). 5~7日目には紡錘化も極度に達し, 脂肪顆粒も細胞質一面に現われ, 微粒子として培地に排出される(写真10, 11). 5~

10IU/ml では上記の変化は16~24時間以内に現われ, 脂肪顆粒も大きく, スダン染色では細胞質全体が染まり, 2~3日目から細胞質に空胞ができ, 細胞質の辺縁に断裂が入り, 核は長円型となる(写真12). さらに培養を続けるとガラス面より剝離, 浮上する細胞も多くなりトリプシン消化による継代も困難となる.

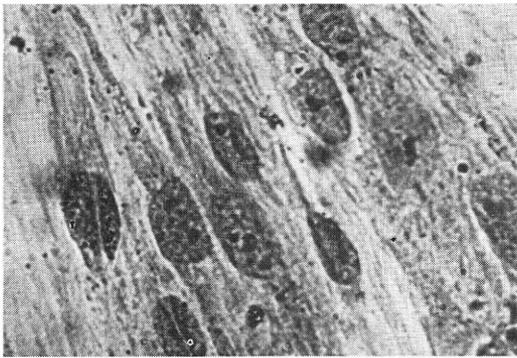


写真 12 第 3 代細胞 PL 5 IU/ml 添加24時間後すでに fibroblastic となり、核は長円形となる。(ギムザ, ×400)

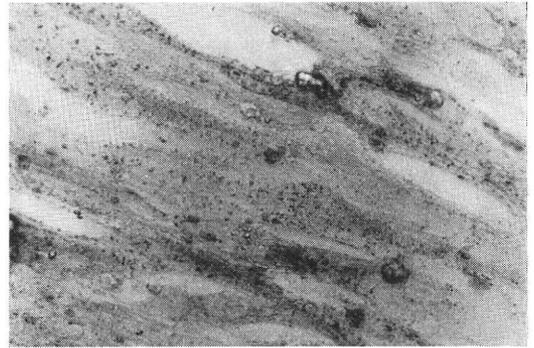


写真 13 第 4 代細胞 PL 1.0IU/ml 添加36時間後線維芽化し、細胞質全体に Formozan の蓄積をみる。(3β-ol DHG 染色)

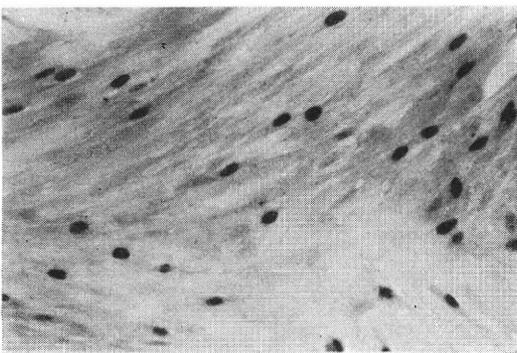


写真 14 第 3 代細胞オートラジオグラフ PL 5 IU/ml 添加, ³H-TDR による24時間連続標識. labelled Index は PL 無添加の場合の半分である.

3β-ol DHG 活性は低濃度 (0.5~2 IU/ml) では24時間以後, 5~10IU/ml では12~16時間後に核周辺に濃染がみられる. 以後徐々に細胞質全体に拡がり, 2~3日後には対照との差はなくなり, とくに高濃度の作用で脂肪化した細胞では逆に対照より, Formozan の蓄積は弱く全体に淡かつた. これは細胞質が極端に長大化したために希薄化したのかははつきりしない(表2, 写真13).

IV. 総括と考按

卵巣は個体の成長に伴ない, 卵子生成(Oovogenesis), 性ステロイドホルモン産生(Steroidogenesis), 性成熟期には下垂体ホルモン制御のもとで卵胞発育(Folliculogenesis), 排卵(Ovulation), その後に起る妊娠維持のための黄体化(luteinization)など生殖機能には重要な役割を有している.

しかしこれらの機能については臓器の摘出や外因性のホルモン投与による標的臓器の形態的变化や, 尿中排泄ホルモン量の増減などから間接的に捉えられたもので,

複雑な組織構成をもつ生体内の現象を一元的に説明することは不可能であり, ステロイドホルモンの生成機序, ゴナドトロピンの作用機構に関してはほとんど解析されていない.

1907年 Harrison によりはじめられた組織培養は, 組織片(Organ culture)や細胞(Cell culture)を個体より孤立, 生育させ, 増殖, 機能の研究を可能とし, とくに単層培養法の確立以来, 画期的進歩を遂げ, 医学, 生物学の有力な研究手段となつた.

ホルモンの直接作用を細胞レベルで捉えるべく, 細胞採取が容易でしかも均一の細胞集団を得られること, 生体では性ホルモンの作用下で著しい形態的, 機能的な変化を受けるなどの理由から, 顆粒膜細胞(granulosa cell)の単層培養を行ない, 本実験を行なつた.

1) 性ステロイドホルモンによる影響

性ステロイドホルモンは, 下垂体性ゴナドトロピンの支配を受け, 卵巣において産生, 分泌され, 子宮を標的器官として働き, またその卵巣ホルモンの血中放出により上位中枢に作用しゴナドトロピン分泌を調節する, いわゆるフィードバック現象をもたらすことはよく知られている.

エストロゲンの大量投与によるゴナドトロピン分泌抑制は Hohlweg 効果(1934)として報告されて以来, 中枢を介しての抑制と考えられ, エストロゲン投与時のゴナドトロピンの変動を測定した報告(Bradbury 1953, 倉智1965, 御園生ら1966, 伊吹1968, 神岡1970)は多いが, 諸家の成績は一致せず, 中枢抑制機構については結論はでていない. また Pincus(1955)がゲスターゲンの大量経口投与による排卵抑制を報告して以来, その作用機序に関しては尿中ゴナドトロピンの増減から, 中枢を介しての抑制作用と推定した報告(Pincus 1957, Kupperman 1958, 松本1959, Brownら1962)や, ゲ

スターゲン投与下での卵巣のゴナドトロピン感受性を組織学的に検討した報告 (小林, 1969) などがある。しかし結果はまちまちで、性上位中枢を介したのか、卵巣に対する直接作用によるものか未だ不明である。

本実験から、生理的範囲を越えた高濃度ではエストロゲン、プロゲステロンともに顆粒膜細胞(G細胞と略す)の増殖、機能を抑制したことは、In Vitro における結果を生体内の反応に直ちに還元することは困難であるが、trophic hormone の支配を受ける反面、生成系からの逆作用を受け、G細胞自体でステロイド生合成の調節機序があり、これに直接作用し、抑制したことは考えられる。

元来、ホルモン作用は形態的、生理的観察より追求されてきたが、hormone-target の特異関連性が明確にされ、機能の発現は特異蛋白(酵素など)の合成によるという Jacob-Monod のモデル(1961)や、Karlson(1965)が昆虫の変態には ecdysone という一種のステロイドホルモンが遺伝情報の担体である DNA の特定の部位に Puff 現象を起し、これが機能発現をもたらすと認めて以来、ステロイドホルモンの作用機序の解明が、生化学的な面すなわち、酵素、分子レベルで急速に行なわれるようになった。ステロイドホルモンの In Vitro における影響については、子宮内膜細胞、副腎皮質細胞、皮下線維芽細胞、絨毛細胞、HeLa 細胞などの報告がある。福田(1967)はヒトおよびラットの子宮内膜片を Roller-tube 法により outgrowth の状況から増殖能を観察し、性ステロイドホルモンはすべて抑制的に作用したと報告、蔵本(1969)はヒト子宮内膜細胞を単層培養し、プロゲステロン、エストロゲンの添加後、放射性核酸前駆物質の取込みを、短時間 pulse labelling シンチレーション測定により検討し、抑制作用のみで、促進効果はみられなかった。

Fisher(1960)、Abboe-Hansen(1966)、佐々木(1970)らはヒト結合組織細胞を培養し、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロンの添加におけるコラーゲンの生成能を ^3H -proline の取込みで調べすべて抑制的であった。

HeLa 細胞については Kawada(1959)、大室(1959)、Stone(1962)、小川ら(1963)、大吉(1965)、遠藤ら(1965)はエストロゲン $0.01\mu\text{g/ml}$ 、プロゲステロン $0.1\sim 3\mu\text{g/ml}$ の低濃度ではわずかながら、増殖促進効果を認めているが、それら以上の高濃度では抑制したという。

上地(1968)は単層培養したヒト絨毛細胞の DNA 合成に与える影響をオートラジオグラフィにより、エストロゲン $0.01\mu\text{g/ml}$ では促進効果があり、それ以上の濃度では抑制的に作用し、プロゲステロン単独では促進効果はなく、 $1\mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度では抑制効果を示し

たという。

著者のG細胞に与える影響は、増殖能、核酸合成ともに抑制効果しか得られなかった。

その効果発現濃度は諸家の報告にみる抑制濃度とほぼ一致する。諸家の低濃度における促進効果は細胞の種類によつて、感受性の差はみられるが高濃度における抑制は共通して現われている。また抑制作用は洗滌後培地の交換によりとれることから、ホルモンの cell-specific な作用ではなく、薬理的な Toxicity によると思われる。その機序については(1)細胞膜の透過性を阻害し、物質代謝を抑制する(Kuchler, 1962)、(2)細胞内の酵素系を競合的に阻害する(Goldsmithら, 1955)、(3)単一の細胞集団のために、生体内における Carrier あるいは receptor protein の欠損によりホルモン活性がない(Jensen, 1962, Noteboom 1965)、など考えられる。

しかしこれらの点については Melynkovichら(1971)の研究にみられるごとく、抑制される特異的酵素、ステロイドの binding site など、さらに subcellular のレベルで追求がなされねばならない。

2) ゴナドトロピンによる影響

1926年 Zondek, Ashheim, Smith らによる下垂体前葉ゴナドトロピンの発見以来、卵巣機能はそのホルモンの支配下にあることは知られている。しかしその作用機序については、標的臓器としての生理学的追究であったために十分解析されていない。近年 In Vitro における、細胞レベルでのゴナドトロピンの作用機構に関する研究が報告されるようになった。

Franke(1949)はマウスの卵巣組織片を培養し、下垂体前葉ホルモンを添加しても、その影響はみられなかった。Jacobs(1963)は HCG およびプロラクチンを添加した培地でマウスの卵巣を器官培養し、もとの動物に移植、子宮重量法によつてホルモン活性を検討しホルモン加培地で培養した卵巣を移植した動物の方が子宮重量が大きいことを見出した。

本田(1965)は株化した家兎卵巣細胞は PMS, HCG の添加により、細胞増殖は促進されたと報告している。Ahrenら(1965)は顆粒膜細胞の In Vitro における酸素消費量および Succinic oxidase 産生はゴナドトロピンにより促進的に影響を受けたという。

顆粒膜細胞の本格的な培養は1960年代に、ステロイドの微量定量が可能となり、その生合成の求明のために行なわれるようになった。

Bjessing(1962)、および Bjessing & Carstensen(1964, 1967)はブタG細胞の Suspension culture をブドウ糖加 Krebs-Ringer 液中で行ない、ステロイド基質を加え3~4時間の培養後各種ステロイド中間代謝物質

を抽出, 20および17- β -hydroxy steroid dehydrogenase などの存在を認め, エストロゲン合成を証明した。

Rhyanら (1961) はヒトG細胞の Krebs-Ringer 液中の培養で acetate \rightarrow pregnenolone \rightarrow estrogen の変換を認め, Rice ら (1966) は HCG (5 ~ 20IU/ml) はその転換を促進すると報告している。

Channing (1966) はウマG細胞の単層培養を20%ウマ血清加199培地で行ない, ステロイド合成は性周期に関係なく行なわれ, 培養日数に従い細胞質の肥大, 脂肪顆粒の出現を観察し, 生成されるステロイドは大部分プロゲステロンであるところからこの変化は生体内の黄体化に相当すると言及している。さらに HCG, PMS (5 IU/ml) の添加はアンドロゲン, エストロゲンの合成を高め, 「黄体化」を抑制しG細胞の寿命を延長すると報告している。さらに Channing はヒト (1969), アカゲザル (1969), ブタ (1970) のG細胞を単層培養し LH, FSH のステロイド合成に及ぼす影響や形態的变化から, 試験管内黄体化 (In Vitro luteinization) を追求している。

プロラクチン (PL) は1931年 Riddle らによつて, 下垂体から, ハト嚙嚢および哺乳類の乳腺に泌乳を起す物質として抽出されて以後そのホルモン作用は組織学的に, また近年は核酸, 蛋白合成から機能的に乳腺に与える影響について検討されてきている。乳腺組織に与える変化は alveoli の発達, 乳汁分泌であるが, 組織学的特異像は diffuse cytoplasmic basophilia および Sudanophilia であり (Nelson 1962, 藤井ら1966, 石田1967), basophilia は RNA の増加によるもので, 乳汁生成のための蛋白, 脂肪生成との相関があるといわれている。同様の所見は乳腺の器官培養でも報告されている。(Lasfargues ら1959, Loockwood 1967, Stockdale ら1966, Turkinton 1968, Dilley 1971)

一方 PL は Astwood (1941) および Everett (1944) のラットを用いた組織学的研究以来, 黄体機能を促進する性腺刺激ホルモンとして Luteotrophic hormone (LTH) とも呼ばれている。Hilliard ら (1966) は家兎, Marsh ら (1966) はラットにプロラクチンを投与し, ステロイド合成が亢進したと報告, Greenwald (1967) はハムスターの下垂体を摘出し黄体維持は PL 投与で可能であつたという。

Sonnenberg ら (1951) は ^{131}I -PL の投与により卵胞内分布を証明した。

石島ら (1971) は家兎に過排卵処置をした場合に, 交配後プロラクチンを投与すると着床率を高めることができ, これは黄体刺激によるプロゲステロン産生亢進によるとしている。

Armstrong (1964), Tanaka (1971) はラットの卵巢スライスを培養し PL の添加によつてはプロゲステロンの生成亢進は認められず PL の卵巢への直接作用には否定的である。

HCG, PMS の培養G細胞の増殖能, DNA, RNA 合成および形態的变化に与える影響は, 著者の実験ではまったくみられなかつた。In Vivo の投与にみられる増殖および機能促進 (林1961, 東條1968) は細胞への直接作用ではなく, 卵胞膜細胞, 間質細胞または他の臓器を介してのほかの因子によるか, G細胞が培養系に移されて, 機能分化が起り該ホルモン感受性を失つたためとも考えられる。しかし Rhyan (1961), Manson (1962), Savard (1965), Rice (1966), Channing (1966, 1970) 諸家の報告より, ステロイド合成に関与するフォスホリラーゼ, 各種ステロイド転換酵素, NADPH 生成の補酵素などの賦活作用は In Vitro においても認められており, 酵素学的またはステロイド生成など生化学的な検討はさらに必要であろう。

著者のG細胞の培養にみられた Sudanophilia, 3 β -ol DHG の活性, および形態的变化は Channing (1970) がブタ顆粒膜細胞の同じ培養法で得られた成績と一致する。すなわち Channing はブタ小卵胞からのG細胞を単層培養し, 線維芽細胞様に生育し, ブタ LH の添加により上皮細胞化し, 脂肪顆粒が細胞質に蓄積し, cytoplasm/nucleus 比は増大し, プロゲステロン産生の亢進を認めた。これは生体における黄体化と類似の変化で In Vitro lateinization と呼んでいる。著者の培養実験では初代はすべて小さな線維芽細胞集団であつたが, 継代とともに, 扁平化し, polygonal な細胞が現われ, 全体的に脂肪顆粒を持つようになり, 3 β -ol DHG 活性は徐々に低下した。6 ~ 7 ではさらに細胞質は稀薄化し, cytoplasm/nucleus 比は増加し, 3 β -ol DHG は陰性となる。これは Channing のウマおよびブタの所見と一致し, G細胞の退行または分化過程にあつたことを示す。

PL の添加により, 線維芽化が助長され, 長大化すること, 脂肪生成, 3 β -ol DHG の活性が促進されたことは, コレステロール, ステロイド産生など, 生体内の黄体機能の維持, 賦活化と符合し, LTH または LH の本質的な作用によるものか, さらに追求しなければならぬが, PL の hormonal action と考えられる。さらに増殖, DNA 合成が抑制され, RNA 合成が促進されたことは, 生体では, 細胞生育により器官が完成されてはじめて機能を有するといわれているが, PL の標的細胞であるG細胞が, PL 特有の機能を発揮するためには, 旺盛な分裂, すなわち DNA 合成段階では不十分

なためであろう。

また PL の乳腺組織に及ぼす Sudanophilia, mitosis の抑制, RNA/DNA 比の増加は G 細胞に与える直接作用と一致し, 共通したホルモン作用によるもので PL = LTH を示唆する成績である。また蛋白ホルモンである PL が培養 G 細胞に及ぼす著しい紡錘化は, Yasumura ら (1966) の ACTH の作用でステロイド産生クローン株にみられる Rounding 現象, Channing (1970) の LH による G 細胞の上皮様化などとともに In Vitro における標的細胞の機能発現を伴った, 形態的变化として興味ある所見である。

Brachet (1955), Jacob and Monod (1961) らにより, 蛋白合成に対する核酸の意義が明らかになっているが, PL により促進される RNA 合成は DNA 依存 RNA ポリマラーゼの阻害剤であるアクチノマイシン D 処理ではみられなかつたことから, DNA の遺伝情報を転写した messenger RNA で, Civen ら (1966) が家兎卵巣スライスにおいて, FSH, LH はステロイド合成とともに RNA 合成亢進を認めたとの報告や, Savard ら (1965) の牛黄体切片の培養により, LH のステロイド合成には蛋白合成が不可欠であるとの見解などから, ステロイド合成のための酵素や卵胞液産生など Folliculogenesis にかかわる functional protein の生合成に重要な役割をもつと考えられる。

以上, 性ステロイドホルモンおよび蛋白性ゴナドトロピンの In Vitro における G 細胞に与える影響について報告したが, 諸家の In Vitro における成績と同様に, 生体でみられる劇的な変化は認められなかつた。この理由は今日の組織培養の水準から不可避的に生ずる面からと, ホルモンの本質的性格に由来する面から考えなければならない。すなわち, 組織培養法では生体と異なつた栄養, 環境下で, とくに単層培養法 (Monolayer culture) では原組織からの関連性がなくなり, その臓器特異性を失い, 遅かれ早かれ, 独自の機能, 形態をとらざるを得ないということ。また培養系に移す段階で標的細胞のみを分離し, 均一の細胞集団を得ることはむつかしく, 招かれざる細胞の干渉を受けること, 培養液には不確定物質を含んだ生物材料である血清が不可欠なことなどである。本実験では, 卵胞穿刺により G 細胞のみを採取, 培養系においては生体内の黄体化とみられる分化逆行過程を形態的にも, 機能的にもたどり, 上記の危険は若干回避できたと考えられる。また後者に関しては, ホルモン自身は細胞や組織, 器官の生存に不可欠な要素ではなく, それらの形態や機能を好ましい方向に修飾調節するためのものであつて, 種々のホルモンや細胞, 組織との協同作用の結果として現われるので, 単一

のホルモンと単一の細胞との相関においてはドラマチックな効果はみられない。さらに蛋白性ホルモンの場合は, その化学構造は不明であり, 不純物を含む生物製剤であつて, 著者の実験でもウシ G 細胞の RNA 合成は PL によつて促進されなかつたように, ホルモン作用に種特異性があることである。

しかしながら, 細胞自体ホルモンにより, なんらかの作用を直接受けることは事実で, ただ微々たる変化のために探知されない部分もありうるわけで, 超微量測定法の進歩, 組織培養法の改良, ホルモンの純化などによりさらに追求がなされねばならない。またホルモンにより誘導される細胞の諸変化のみならず, ホルモン自身の代謝, 不活性化の過程, さらに電顕的微小構造なども研究する必要があろう。

V. 結 論

未成熟ブタの卵胞顆粒膜細胞を単層培養し, 性ステロイドホルモンであるエストロゲン, プロゲステロン, および蛋白性性腺刺激ホルモンである HCG, PMS およびプロラクチンの細胞レベルでのホルモン作用を, 組織学的, 組織酵素化学的变化, 細胞増殖能, 放射性核酸前駆物質の取込みによる DNA, RNA 合成能などから検討し, 次のような成績を得た。

1) 10% 仔牛血清加 MEM 培地で, ブタ顆粒膜細胞は培養可能で, 初代から 4~5 代までは旺盛な増殖がみられたが, 継代とともに扁平化, 稀薄化が細胞質にみられ, 脂肪顆粒の形成も進行し, 6~7 代目には増殖は急速に衰え, In Vitro における黄体化ともいえる逆行分化過程を示した。さらに培養を続けても, ホルモンの添加, 無添加にかかわらず, 異常増殖, Piling up, 染色体数の変化など, 試験管内悪性化といわれる形質転換 (transformation) はみられなかつた。

2) エストロゲン, プロゲステロンはそれぞれ増殖能, 核酸合成, 3β -ol DHG 活性, 脂肪生成に与える影響は, $0.01\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度ではほとんどみられず, $0.5\sim 1.0\mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度ではすべて抑制的に作用し, 促進効果はみられなかつた。

3) PMS, HCG に関しては $1\sim 1000\text{IU/ml}$ の範囲で試みたが, 形態的にも, 機能的にもなら変化, 影響は認められなかつた。

4) プロラクチンは $0.1\sim 1\text{IU/ml}$ で増殖能, DNA 合成を抑制し, RNA 合成は促進され, その最大効果は添加 4 時間後に約 150% の亢進があり, 以後 24~34 時間, 促進作用は持続した。

5) プロラクチン投与はブタ G 細胞の線維芽化, 紡錘化を促し, 脂肪顆粒の増加, 3β -ol DHG の活性化をも

たらし、黄体賦活作用を示した。

6) プロラクチンにより賦活合成された RNA はアクトノマイシン D 処理により、抑制されたことから、DNA より誘導された mRNA で、脂肪、コレステロールの合成、ステロイド産生など機能発現のための蛋白の生成に重要な役割をもつと考えられる。

稿を終えるに臨み、懇篤なる御指示、御校閲を賜った恩師林基之教授に深甚なる謝意を表します。また直接御指導と実験の御便宜を賜った国立予防衛生研究所室長、奥村秀夫博士に衷心より感謝の意を表します。更に御協力を頂いた産婦人科医局各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Ahren, K. E. B. et al. : *Endocrinology* 77 : 332, (1965).
- 2) Armstrong, D. T. et al. : *Endocrinology* 75 : 488, (1964).
- 3) Asboe-Hansen, G. : *Fed. Proc.* 25 : 1136, (1966).
- 4) Astwood, E. B. : *Endocrinology* 28 : 309, (1941).
- 5) Berliner, D. et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 98 : 3, (1958).
- 6) Bjessing, L. et al. : *Biochem. Biophys. Acta.* 86 : 639, (1964).
- 7) Bjessing, L. et al. : *J. Reprod. Fertil.* 14 : 101, (1967).
- 8) Brachet, J. : *Nucleic Acids ed. by Chargaff, E. and Davidson, J. N. Vol. II : 476, Academic Press, New York (1965).*
- 9) Bradbury, J. T. : *Amer. J. Obst. & Gynec.* 65 : 733, (1953).
- 10) Brown, H. et al. : *J. Endocr.* 25 : 331, (1962).
- 11) Channing, C. P. : *Nature* 210 : 1266, (1966).
- 12) Channing, C. P. : *Endocrinology* 87 : 156, (1970).
- 13) Channing, C. P. : *Endocrinology* 87 : 49, (1970).
- 14) Channing, C. P. : *J. Endocr.* 45 : 297, (1969).
- 15) Civen, M. et al. : *Biochem. Biophys. Acta* 114 : 127, (1966).
- 16) Dilley, W. G. : *Endocrinology* 88 : 514, (1971).
- 17) Dulbecco, R. et al. : *J. Exper. Med.* 99 : 167, (1954).
- 18) Eagle, H. : *Science* 130 : 432, (1959).
- 19) Everett, J. W. : *Endocrinology* 35 : 507, (1944).
- 20) 遠藤浩良ら : *日内分泌誌*, 40 : 1504, (1965).
- 21) Fisher, E. R. et al. : *Arch. Path.* 70 : 556, (1960).
- 22) 藤井久四郎ら : *ホと臨*, 14 : 729, (1966).
- 23) 福田郁夫 : *日産婦誌*, 19 : 4, 379, (1967).
- 24) Franke, C. : *Endocrinology* 39 : 430, (1949).
- 25) Goldsmith, E. D. et al. : *Vitamines and Hormones* 13 : 261, (1955).
- 26) Greenwald, G. S. : *Endocrinology* 80 : 118, (1967).
- 27) Harrison, R.G. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 4 : 140, (1907).
- 28) 林基之 : 第13回日産婦学会宿題報告要旨, (1961).
- 29) Hilliard, J. et al. : *Proc. 2nd Internat. Congr. Hormonal Steroids (1966).*
- 30) Hohlweg, W. : *Klin. Wschr.* 13 : 92, (1934).
- 31) 本田昭博 : *日不妊会誌*, 10 : 1, (1965).
- 32) Ishijima, Y. et al. : *日不妊誌*, 16 : 1, (1971).
- 33) 石田雅巳 : *日産婦誌*, 19 : 431, (1967).
- 34) 伊吹令人 : *日産婦誌*, 20 : 1505, (1968).
- 35) Jacob, F. and Monod, J. : *J. Mol. Biol.* 3 : 318, (1961).
- 36) Jacobs, B. B. : *Exptl. Cell. Res.* 32 : 431, (1963).
- 37) Jensen, E. V. et al. : *P Progr. Hormone Res.* 18 : 387, (1962).
- 38) Kaltenbach, J. P. et al. : *Exptl. Cell. Res.* 15 : 112, (1958).
- 39) Karlson, P. ed. : *Mechanisms of Hormone Action, Academic Press, New York (1965).*
- 40) 神岡順次 : *日産婦誌*, 22 : 465, (1970).
- 41) Kawada, I. : *Jap. J. Exp. Med.* 26 : 615, (1959).
- 42) Kuchler, R. J. et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 110 : 287, (1962).
- 43) Kupperman, J. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 71 : 560, (1958).
- 44) 倉智敬一 : 第17回日産婦総会宿題報告要旨, (1965).
- 45) 蔵本博行 : *日産婦誌*, 21 : 985, (1969).
- 46) 小林昭郎 : *日産婦誌*, 21 : 43, (1969).
- 47) Lasfargues, E. Y. et al. : *Develop. Biol.* 1 : 413, (1959).
- 48) Levy, H. et al. : *Endocrinology* 65 : 932, (1959).
- 49) Lookwood, D. H. et al. : *Science* 156 : 945, (1967).
- 50) Marsh, J. M. et al. : *Nature* 212 : 950, (1966).
- 51) Manson, N. R. et al. : *J. Biol. Chem.* 237 : 1801, (1962).
- 52) 松本清一 : *産と婦*, 26 : 691, (1959).
- 53) Melnykovich, G. et al. : *Endocrinology* 88 : 450, (1971).
- 54) Merchant, D. J. et al. : *Handbook of Cell and Organ Culture, Burgess Publ. Co., Minneapolis (1967).*
- 55) Mishkinsky, J. S. et al. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 125 : 360, (1967).
- 56) 御園生雄三ら : *日内分泌誌*, 42 : 343, (1966).

- 57) 中井, 奥村他: 組織培養—基礎と応用, 朝倉書店, 東京, (1964).
- 58) Nelson, W. L. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109: 373, (1962).
- 59) Noteboom, W. et al.: Arch. Biochem. Biophys. 111: 559, (1965).
- 60) 大室正瑞: 日産婦誌, 12: 1909, (1959).
- 61) 大吉繁男: 日産婦誌, 17: 63, (1965).
- 62) 小川玄一ら: 臨産, 17: 931, (1963).
- 63) Parker, R. C.: Methods of Tissue Culture, 3rd. Ed. Paul B. Hoeber Inc. N. Y. (1961).
- 64) Plenk, H. P. et al.: Cancer 13: 1188, (1960).
- 65) Pincus, G.: Paper presented to the 5th International Conference on Planned Parenthood, Tokyo (1955).
- 66) Rice, B. F. et al.: J. Clin. Endocr. 26: 593, (1966).
- 67) Riddle, B. et al.: Amer. J. Physiol. 97: 617, (1931).
- 68) Rothchild, I.: J. Reprod. Fert. Suppl. 1, 49-60, (1966).
- 69) Ryan, K. J. et al.: J. Biol. Chem. 236: 710, (1961).
- 70) Ryan, K. J. et al.: J. Clin. Endocr. 28: 355, (1968).
- 71) 佐々木宗一郎: 皮膚, 12: 2, (1970).
- 72) Savard, K. et al.: Rec. Prog. Horm. Res. 21: 285, (1965).
- 73) Sonnenberg, J. et al.: Endocrinology 48: 148, (1951).
- 74) Stockdale, F. E. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 56: 1283, (1966).
- 75) Stone, D.: Endocrinology 71: 233, (1962).
- 76) Tanaka, T.: 日不妊誌, 16: 64, (1971).
- 77) 東條伸平: 第20回日産婦総会宿題報告要旨, (1968).
- 78) Turkinton, R. W.: Endocrinology 82: 540, (1968).
- 79) 上地弘二ら: 産婦の世界, 20: 459, (1968).
- 80) Wattenberg, L. W.: J. Histochem. Cytochem 6: 225, (1958).

Hormonal Effects of Sex Steroids and Gonadotropins on the Porcine Granulosa Cells in Vitro.

Tadahiko Kurosawa

Dept. of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Toho University, Tokyo
(Director: Prof. M. Hayashi)

The granulosa cells were isolated from the ovaries of young pigs and cultivated in monolayer system.

In primary culture the cells grew in fibroid manner, and proliferated well in Eagle's MEM supplemented with 10% calf serum. From secondary to 5-7th subcultures the cells changed in morphology, becoming flattened, polygonal, vacuolated and fat-deposited, as In vitro luteinization described by Channing.

In further subcultures they failed to grow and appeared degenerated. No transformation to malignancy such as abnormal multiplication and piling up were noted.

Hormonal effects were investigated with 3-4th subcultures. Giemsa, Oil red O and 3 β -ol dehydrogenase staining were used for cytochemical study. DNA and RNA syntheses were determined by tritiated thymidine and uridine uptake detected with autoradiography and a liquid scintillation counter.

Both estradiol-17 β and progesterone (0.05-10 μ g/ml) had inhibitory effects in cell growth, DNA and RNA syntheses. No stimulatory action was shown.

HCG and PMS (1-1000 IU/ml) had no effects on functional and morphological changes.

Prolactin (0.1-5 IU/ml) enhanced RNA 3 β -ol DHG and lipid syntheses, and inhibited the cell growth and DNA synthesis, causing the fibroblastic change in morphology.

Effect on RNA synthesis was at peak 4 hours after addition of 1 IU/ml, lasting in 24-48 hours. 3 β -ol DHG activity was also elevated. Fat droplet accumulation and fibroblastic change were pronounced after 24-48 hours.

Being inhibited by Actinomycin D treatment, the accelerated RNA was thought to be mRNA, and to play an essential role in functional protein synthesis for cholesterol production and steroidogenesis.

These effects suggest that prolactin acts as luteotrophin to the granulosa cells directly.

着床に關与する Estrogen の意義

——とくに、ラット偽妊娠における実験的研究——

Significance of estrogen involved in implantation—with special reference
to the experimental studies in pseudopregnancy in rats.

慶応義塾大学医学部産婦人科教室 (指導 野嶽幸雄教授)

李 明 智

Meichi RI

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

着床に關与する estrogen 分泌に対して、surge type であるか否かの検討を行なうべく、ラット偽妊娠における deciduoma 誘発刺激に対する最大感受性期を確認する実験を行ない、ついでその感受性期を中心とした時期の子宮組織内核酸代謝の推移を、子宮体核酸部分への P^{32} の取込みおよび子宮体核酸含有量の測定結果により推定して、この時期における estrogen 分泌型を考究した結果① deciduoma を形成する最大感受性期は偽妊娠第4日目の6時~12時である。② 偽妊娠第4日目の午前と午後に去勢を行なつたラットでは deciduoma 形成能に著明な差を認め、同時に estradiol を投与すると去勢効果は減少したが、deciduoma の子宮内 RNA/DNA は正常のに比べて小である。③ 偽妊娠子宮内 RNA P^{32} の取込みを逐日的に測定した結果、第4日目まで漸増型を示したが有意のピークはなかつた。④ 偽妊娠子宮内 RNA 含有量は第5日目において一過性のピークを示したが、DNA については漸増型を示した。また第4日目において有意の RNA 含有量の増加ないし RNA/DNA 比の亢進は認められない。⑤ 組織学的に偽妊娠子宮内膜の第4~5日にかけて間質の浮腫、血管の肥大、充血、腺上皮下のエオジン好性多核白血球の増加など estrogen の分泌の反映と推定する所見が認められたが、alkaline phosphatase の活性の局在性はほとんど変化は認められなかつた。以上の結果から着床に關与する estrogen の分泌型に関して漸増型を示唆する諸成績が得られた。

結 言

近来、生殖生物学の画期的な進展によつて生殖機構の一つ一つが次第に解明されつつあるが、この中で重要な地位を占める受精卵着床に關する機序の詳細については、Böving, B. G. (1963)¹⁾, Shelesnyak, M. C. (1967)²⁾ を初めとする多くの業績が報告されているが、今日でも、なお未解決の多くの重大な問題が山積している現状である。

着床時点において、卵管より初期発生の過程を経て、子宮腔内に胞胚として到達した受精卵と、着床の場である子宮内膜との相関は動物の種属による機序の差こそあれ、有効な着床成立に導かれる。受精卵および子宮内膜

との両者の相関を、第一義的に規定するものは間脳—下垂体系の支配下にある。卵巣産生のステロイドホルモン分泌という内分泌環境であることは、既に、古くより注目されていたが、最近になつて、主として、実験動物学的アプローチとしての偽妊娠 (Pseudopregnancy) と遅延着床 (delayed implantation) に關する二方向からの研究結果から、改めてその意義の重要性が認識されるようになった。

ラット偽妊娠子宮には、正常の脱落膜と、組織学的には類似の脱落膜腫 (deciduoma) を誘発する刺激に対して、感受性のある時期が限定されることを、Shelesnyak, M. C. (1961)³⁾ および De Feo, V. J. (1963)⁴⁾ は、それぞれ異なつた刺激を用いた実験結果から指摘した。これ

が estrogen 分泌に關連したものであることを Shelesnyak, M. C. & Zeilmayker, G. H. (1963)⁹⁾は、その卵巣摘出および抗 estrogen 剤使用の実験結果から推論し、着床に不可欠なものとしての estrogen surge theory の提唱となつた。さらに、これとはまつたく別の立場から、胞胚が子宮腔に浮遊したままで、着床を行なわないままである状態を実験的に惹起し得ることが Chambon, Y. (1949)⁶⁾ Mayer, G. et al. (1956)⁷⁾などにより報告されて以来、この遅延着床時の胞胚が、estrogen の投与により activate されて有効な着床を起すことが Canivenc, R. et al. (1957)⁸⁾, Zeilmarker, G. H. (1963)⁹⁾ Psychoyos, A. et al. (1962)¹⁰⁾などにより、次第に報告され、この面から胞胚着床に不可欠の因子として estrogen の意義が強調されている。これら、両方向での実験結果から着床機構に關与する内分泌環境、とりわけ estrogen の意義がきわめて大であることが判明した。しかし、これらのうち、前者は胞胚の存在しない偽妊娠であり、後者は resting の胞胚である遅延着床がその研究対象であつて、前者は専ら子宮内膜に対する estrogen 分泌の作用、後者は主として、胞胚に及ぼすステロイドの意義を追求するものであり、両者における estrogen の着床に關与する意味は必ずしも同一ではない。偽妊娠ラット子宮内膜に作用する estrogen が如何なる分泌型をとるものであるかという点に関しては、その後の研究結果にもかかわらず必ずしも一定の結論に達していない。すなわち、Finn, C. A. & Martin, L. (1969)¹¹⁾, Psychoyos, A. (1966)¹²⁾など surge theory に肯定的な研究結果もあれば、Rotchild, I. (1962)¹³⁾などに代表されるような否定的な見解もある。この点に関しては、ラットで、直接に血中および尿中の estrogen の推移を測定できないので、間接的にしかこれを評価できないという、方法論上の問題点が諸家の報告の不一致を招来しているものと考えられる。

近來、分子生物学の領域での急速な研究の進展は、卵巣ステロイドホルモンの作用機序の解明に光明を投げかけた。すなわち、estrogen の target における作用機構について、Müller, G. C. (1963¹⁴⁾, 1964¹⁵⁾, Hamilton, T. H. (1963¹⁶⁾, 1964¹⁷⁾, 須川ら (1962¹⁸⁾, 1970¹⁹⁾などによる分子レベルでの解析が行なわれるようになり、このステロイドホルモンが子宮内膜で増殖性変化を示す場合、きわめて早期に RNA 合成、次いで蛋白合成の誘発が促進されることが解明されることとなつた。これら業績の集積は、ラット偽妊娠の一定時期に分泌される estrogen の動態を分析せんとする目的に対して、当該子宮組織内の物質代謝を、組織学的、組織化学的に觀察する従来の方法とともに、核酸代謝の連続的追求めが

わめて有用な研究手段となり得る可能性を示唆しているものと考えられる。

さて、偽妊娠における外来性の刺激に対して子宮内膜が反応して deciduoma 形成を起し得る能力があること、これが estrogen 分泌に起因することは、種々の実験結果から帰納される事実であるが、本研究では着床に關与するこの estrogen 分泌に対して、surge type であるか否かの検討を行なうべく著者は、ラット偽妊娠における deciduoma 誘発刺激に対する最大感受性を確認する実験を行なつたのち、その感受性を中心とした時期の子宮組織核酸代謝の推移を、子宮体核酸部分への P³²の取込み、子宮体核酸含有量の測定結果より推定して、この時期における estrogen 分泌型を考究した。

I. ラット偽妊娠子宮における deciduoma 形成能

ラット偽妊娠子宮に種々な刺激を加えるとそれに有効に反応して deciduoma を形成することは、既に Loeb, L. (1907)²⁰⁾の報告以来よく知られていたが、この刺激に対して子宮内膜が感受性を有するのは短い時期に限定される事実が、estrogen の surge theory の端緒であつた。しかし、刺激の種類、ラットの系統差によつて、必ずしも同一ではないという報告もあるので、本研究では、まず、予備実験として、実験に用いたラットについて deciduoma 形成能を偽妊娠初期の各時間帯別に比較検討した。

1) 実験材料および方法

生後75~85日、体重180~200g の Wister 系成熟処女ラットを、飯塚のインク染色による腔脂膏で、連続3週間追求して、4日型周期なることを確認したのち実験に供した。偽妊娠誘発は、東一式パルス発生装置に接触した電極をラット腔内に挿入し、頸管に3mA. 10V. 2mS. 3分間の電気刺激を加える方法によつた。この方法によつて誘発された偽妊娠は通常10~19日間連続した。偽妊娠は翌朝より持続する leucocytic smear によつて確認した。

脱落膜腫誘発刺激因子 (deciduoma inducing factor = D.I.F.) としては、その後の子宮組織の変動を評価する際、外傷性刺激をとらず、Kraicer, P. F. et al. (1961) の提唱した生理的刺激によつた。すなわち、20mg の pyrathiazine hydrochloride 溶液 (日本 Upjohn, の提供による) を腹腔内に緩徐に注入する方法をとつた。

脱落膜腫形成能を量的に判定するために、Shelesnyak, M. C. (1957)²¹⁾の示した脱落膜腫誘発点数 (deciduoma inducing score = D.I.S.) および、子宮角全湿重量によつて表示を行なつた。すなわち図1に示したごとく、pyrathiazine hydrochloride 注入を行なつた4日後の午

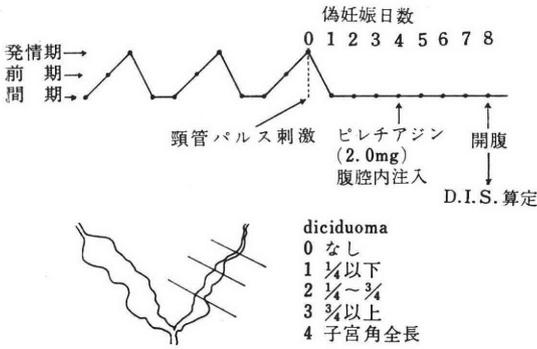


図 1 脱落膜腫形成能の判定方法

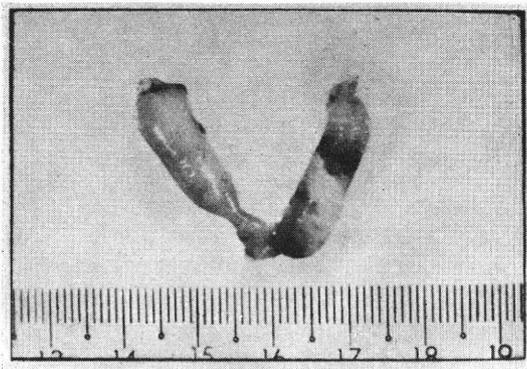


図 2 脱落膜腫の実例

(偽妊娠 4 日目午前10時 D.I.F. を加え 4 日後開腹)

前10時に開腹して、各子宮角を観察し、deciduoma の分布度合によつて、0~4の段階に評点した。図2はこの実例であつて、左角は4、右角は3と判定するごとくである。

実験方式はラット48匹を4匹ずつの群に分け、それぞれ異なる時期に刺激して、4日後の deciduoma の形成能を判定することとした。例示すれば、偽妊娠第3日目 (pseudopregnancy day 3 = PP₃ と以下略す) の12時、16時、20時、PP₄ の2時、6時、8時、10時、12時、14時、18時、22時、PP₅ の10時という異なる時期に腹腔内に pyrathiazine hydrochloride 注入を行ない、4日後の D.I.S. および、子宮重量を測定した。

2) 実験成績

これら12群についての平均 D.I.S. および平均子宮角重量の分布は、図3および図4に示すごとくである。開腹時両子宮角とも部分的にしる deciduoma 形成がみられたのは、PP₄ の2時、8時、10時の3群であつて PP₄ 6時~12時の時間帯をピークにして重量からみると、それ以前およびそれ以後ともほぼ同一の形状のカーブを、D.I.S. によれば多少左寄りの曲線を示した。

3) 小括

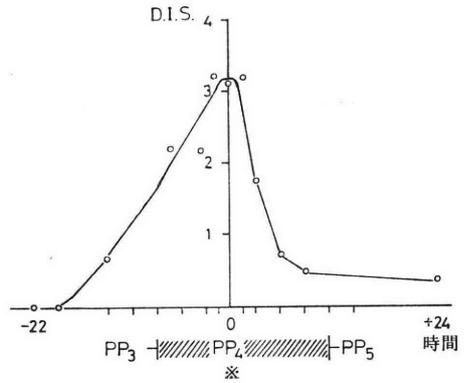


図 3 子宮内膜感受性の推移 (D.I.S. よりみた)

※ 偽妊娠第日目午前10時を基点とする

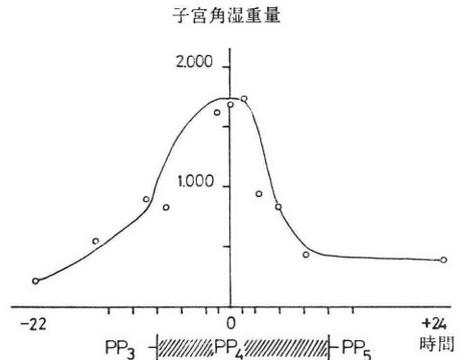


図 4 子宮内膜感受性の推移

(子宮角湿重量よりみた)

deciduoma 形成能の判定には、子宮角重量を用いると、deciduoma が子宮角中に部分的にしか形成されない場合には結節状の部位以外の所と一諸に表示されるので、D.I.S. の方がより適切であると考えられるが、この実験では、両者とも大体一致した傾向を示した。すなわち、PP₄ 6時~12時の間にピークを示して、その前後で急激な減少を認めた。

Shelesnyak, M. C. (1959²²⁾, 1960²³⁾ が最初にラット偽妊娠で子宮感受性にピークが存在することを認めた実験では、286匹の偽妊娠ラットを使用し、PP₄ 10時に D.I.S. のシャープなピークを認め、妊娠ラットで行なつた同様の実験では、交尾後110±2時間に感受性の極大値の存在することを指摘している。また、刺激として、Shelesnyak の方法とは異なる外傷性刺激を用いた De Feo, V. J. (1963) の実験では3種類の異なる系統のラットで、子宮重量、子宮水分含有量を指標とし、PP₄, PP₅ に刺激を加えた群について逐日的測定を行なつたところ、PP₄, PP₅ 以降の著明なる子宮重量、水分量の増加を示し、この最大感受性は、外来性に progesterone, estradiol, luteotropin などのホルモン投与を行なつて

も変更されず、偽妊娠誘発刺激を行なつたのが、正常周期のどこであつたかにも関係ない点を報告している。

著者の実験の結果も、これらと一致し、D.I.F. に対して子宮が感受性をもつ時期がほぼ偽妊娠 4 日目朝を中心に局限していることを指摘したものと考えられる。しかし、Shelesnyak, M. C. の実験に比べ、PP₄ でのピークのシャープさでは劣り、前後 4 時間の幅を認め、感受性の高まる時期の幅がほぼ半日位の拡がりをもつた。

II 卵巣摘出の deciduoma 形成におよぼす影響

estrogen 分泌の源である卵巣摘出を最大感受性期前後に行なうと、deciduoma 形成能に影響することは、既に、Zeilmaker, G. H. et al. (1963) が報告し、抗 estrogen 剤投与の実験も報告されているが、卵巣摘出による deciduoma 形成能を、従来のごとく、単に D.I.S. だけでなく、deciduoma の成熟度を含有 RNA 量から判定する目的で本実験を行なつた。

1) 実験材料および方法

この実験には、上述の方法により誘発した偽妊娠ラット 33 匹と、交尾による正常妊娠ラット 13 匹、計 46 匹を使用した。

実験方式は図 5 に示すごとくである。すなわち、妊娠および偽妊娠ラットのそれぞれ交尾後第 3 日目 (L₃ と以下略す) および PP₃ の 4 時期、①12 時、②16 時、③20 時、④24 時に静脈麻酔下で背側部より卵巣摘出術を施行し、同時に、妊娠、偽妊娠第 3 日目早朝より、連日 progesterone 4 mg 投与を行なつた。偽妊娠ラットは 2 群に分け一方は卵巣摘出 2 時間前に estradiol 2 μg の筋注を行ない、他方は対照とした。これらラットすべてに、PP₄ または L₄ 10 時に pyrathiazine hydrochloride 20mg 腹腔内注入を行ない、PP₈ または L₈ に開腹して、D.I.S. 平均子宮角重量、子宮内核酸含有量を測定した。

ラット子宮内核酸定量法：

RNA および DNA の定量は、それぞれ、Schmidt-Thannhauser-Schneider (1946)²⁴⁾ の方法、および、Webb

(1955)²⁵⁾ の方法に準拠した。すなわち、屠殺、開腹後子宮は可及的に出血を避け、周囲組織より十分に取り除き、直ちに重量測定したのち、水冷 5% TCA, 10ml 中に移し、glass homogenizer で均質化し、このうち 4.5 ml をとり、水冷 5% TCA, 5.5ml を加えて攪拌後遠心沈澱 (2000 回転, 5 分間) の操作を 2 回繰返したのち残渣に 5% TCA, 1 ml を加え抽出、Water bath 中に 98°C, 15 分間加熱する。放置冷却後上清液をとり保存、残渣をさらに遠心沈澱 (5% TCA を加えて) にて 2 回かけ上清をとつて、全部で 2 ml とする。これをそれぞれ 1 ml ずつとり、RNA, DNA 測定用とした。

RNA 測定は図 6-A に示すごとく、また DNA 測定は図 6-B に示すごとく行なつた。

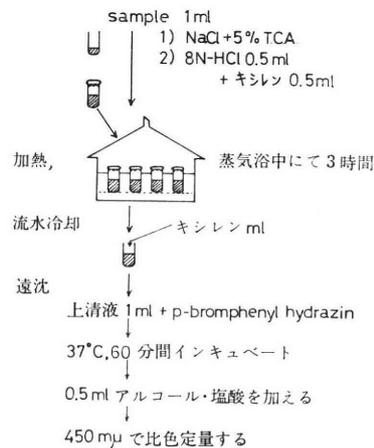


図 6-A RNA 測定過程 (Schneider 氏変法)

- 1) sample より 0.4ml とり、5% T.C.A. を 0.6ml 加える
- 2) diphenylamine-acetaldehyde 2ml を加える
- 3) 16~20 時間暗所に放置する
- 4) 600mμ で比色定量する

図 6-B DNA 測定過程 (Webb 氏法)

2) 実験成績

偽妊娠ラット 33 匹の子宮角 66 について測定した D.I.S. 子宮角重量, RNA 含有量, RNA/DNA の各群平均値 (n = 6 ~ 10) は表 1 に示すごとくである。estradiol 投与を行なわなかつたものでは、卵巣摘出の時期が PP₄ の午前と午後とで、著しい deciduoma 形成能の差が認められ、24 時が極期で 10 例中 7 例に deciduoma を認め、子宮角重量, RNA 含有量, RNA/DNA 比とも、他の時期のものに比較して著しい増加を示した。

卵巣摘出に先行して、estradiol 投与をしたものでは、4 群とも不完全ながら deciduoma 形成が認められた。D.I.S., 子宮角重量, その他について、各群での著しい

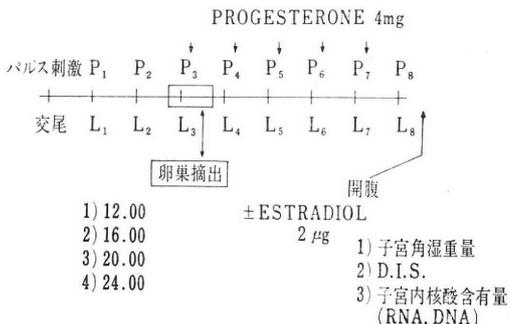


図 5 卵巣摘出実験の方式

表 1 偽妊娠第 3 日目における卵巣摘出実験

| 卵 巢 摘 出 時 刻 | ESTRADIOL 非投与 | | | | ESTRADIOL 投 与 | | | |
|-----------------|---------------|--------------|-----------|-------|---------------|--------------|-----------|-------|
| | D.I.S. | 子宮角湿重量 (gr.) | RNA (mg%) | R/D 比 | D.I.S. | 子宮角湿重量 (gr.) | RNA (mg%) | R/D 比 |
| PP ₃ | | | | | | | | |
| 12.00 | 0 | 0.10 | 73 | 0.37 | 0.4 | 0.11 | 382 | 0.54 |
| 16.00 | 0.2 | 0.12 | 173 | 0.49 | 0.1 | 0.12 | 152 | 0.81 |
| 20.00 | 0.3 | 0.12 | 368 | 0.52 | 0.1 | 0.11 | 219 | 0.49 |
| 24.00 | 2.9 | 0.69 | 959 | 0.98 | 0.3 | 0.13 | 173 | 0.43 |

表 2 妊娠ラットの卵巣摘出

| 時 刻 (L ₃) | D.I.F. 投与 までの時間 | 子宮角脱落膜腫 出現 比 | 平 均 D.I.S. | 平均子宮角 湿 重量 |
|-----------------------|-----------------|--------------|------------|------------|
| 12.00 | 22 | 0/8 | 0.0 | 62(mg) |
| 16.00 | 18 | 0/6 | 0.0 | 122 |
| 20.00 | 14 | 2/8 | 0.3 | 141 |
| 24.00 | 10 | 6/10 | 1.8 | 474 |

相違は認められなかった。

妊娠ラット子宮における実験結果は、表 2 に示した。L₃ 午前中に卵巣摘出を行なった例では、すべて decidualoma 形成は認められなかった。

3) 小括

偽妊娠ラット子宮内膜の示す D.I.F. に対する感受性が estrogen 分泌の反映であるとするれば、その分泌源である卵巣を摘出した場合極大感受性時の時間帯が狭ければ狭いほど、その前後で decidualoma 形成能に著明な変化が出ると推測されるが、この効果を報告したのは、Zeilmaker, G. H. & Shelesnyak, M. C. (1963) であつた。すなわち、妊娠、偽妊娠ラットで、卵巣摘出、抗 estrogen 剤 MER-25 Lerner, L. J. et al (1958) 註 1) の投与と、外来性の estradiol 投与を行なった実験で、妊娠または偽妊娠第 8 日目の D.I.S. 値から、① PP₃ に去勢、または MTR-25 投与を行なったものでは、午前と午後で decidualoma 形成能に critical な差のあること、PP₄ になると影響を受けないこと、② PP₃ の午前中に去勢、または MER-25 投与を行なったもので、外来性に estradiol 投与を使用すると、60% に decidualoma 形成がみられ、③ 妊娠ラットでも同様であり、④ 外来性 estradiol 投与は 10 時~12 時の間では、decidual induction の前であれば何時でも効果のある点を指摘、estrogen 分泌が surged pattern で、恐らく PP₃ で子宮内

膜感受性極大期に先行すること約 12 時間であることを報告している。さらに、Finn, C. A. and Emmens (1969) は estrogen 効果と抗 estrogen 効果をもつ物質である dimethylstilbestrol をラットで外傷刺激を用いる実験で投与して同様の効果を述べている。

本実験の結果でも、去勢が PP₃ の前半と後半で著しい効果の差を生じ、decidualoma 形成能が、D.I.S. からみると、この時期的臨界説に一致するものと考えられる。しかし、外来性 estradiol の投与効果は、これらの報告者と必ずしも一致せず、不定であつた。さらに、もし、estrogen 分泌が、極大感受性期にきわめて短時間で分泌されるものとするれば、それ以後の時期の 24 時では、ほとんど影響されないはずであるが、RNA/DNA 比でみる限り、正常の decidualoma 形成期にみられる (PP₅~PP₈) 1 を超えた値を示さないことから正常の偽妊娠時の急激な decidualoma 形成に要する核酸代謝の変動が多少低下している傾向を示していると推測される点で多少の疑問を感じる。この実験の意義を別な角度から検討してみると、いわゆる最大感受性期の前後で去勢の効果が critical に差異を示すことが、必ずしも estrogen 分泌のパターンを厳密に規定するものとはいいがたい点もある。すなわち、この時点で急速に当該ステロイドの分泌が起る場合でも、漸増型分泌を示す場合でも、D.I.F. 反応を起し得る必要量に達する時点が同一であれば、去勢実験の効果は同一のはずである。RNA/DNA 比が正常の decidualoma 形成期の値に達しない事実からも分泌型がこの実験結果から surged type と即断することはできない。

註 1) Lerner, L. J., Holtaus, F. J. and Thompson, C. R. (1958)

A non-steroidal estrogen antagonist 1-(p-2-diethylaminoethoxyphenyl)-1-phenyl-2-p-methoxyphenyl ethanol. Endocrinology. Vol. 63, 295.

III. 子宮内 RNA およびリン脂質への P³² 取込み値の偽妊娠における逐日的変動

偽妊娠における子宮内膜に estrogen が作用する際、上述したごとく、surged pattern が著明であればあるほど、このステロイドの target における作用機序から考察して、子宮内の核酸代謝に何らかの影響を及ぼす可能性があると推定して、偽妊娠ラット子宮の核酸代謝の変動を逐日的に測定したのがこの実験である。

1) 実験材料および方法

生後75日（体重170g 前後）の Wister 系の成熟処女ラットを使用し、前述のインク染色により、3 周期正常の膣スメアであることを確認したのち、proestrus または estrus 当日に頸管パルス刺激を加えて、偽妊娠を成立せしめた。36匹のラットを4 匹ずつの9 群に分け、それぞれ、PP₁, PP₂, PP₃, PP₄, PP₅ および PP₈ の10時に開腹して子宮を摘出して、P³² 取込みの測定に供した。なお PP₈, PP₄ ではさらに、16時にも子宮摘出を行なった。対照として、パルス刺激を行なわない estrus の時期のラットについても測定を行なった。

実験に供したラットは、すべて開腹前4 時間に inorganic orthophosphate-P³² 750 μ C (0.5ml の 0.154 M NaCl 溶液) を腹腔内注入した。

子宮内 RNA およびリン脂質への P³²-incorporation 測定法：

この測定方式は図7のごとく、Müller, G. C. (1960)²⁶⁾の方法に準拠して行なつた。すなわち、屠殺したラットは開腹後、速かに子宮を摘出、隣接組織より剝離し、torsion balance にて秤量後、氷冷5% TCA 中に入れて glass homogenizer にて氷冷しながら細粉とし、5%の氷冷 TCA にて4 回洗滌し、80%エタノールで脂質部分を分離した。残渣は RNA 定量方式の時と同じく、0.25N-NaOH にて加水分解し (37°C, 14時間)、その後、10% PCA にて酸非融解部分を沈澱させ、charcoal に吸着させた。アルカリ分解による影響を避けるため、Tsuboi, K. K. (1959)²⁷⁾に従つて稀 pyridine 溶液 (5%エタノール中2.5%溶液) にて elute した。A.M.P. 部分の分離は、ガラス製展開槽にて、isobutyric acid, H₂O, 濃 NH₄OH (66 : 33 : 1) を solvent として、paper chromatogram 上に展開した。リン脂質部分は一部をとつて室温にてアルミ製天秤皿にて乾固、そのまま gas flow counter にて CPM を測定、子宮重量 1 mg あたりの数値で表わし A.M.P. に相当する spot は一部を放射能測定用とし、同時に、A.M.P. を比色定量し、A.M.P. 1 μ -mole あたりの CPM 値に換算して表わした。

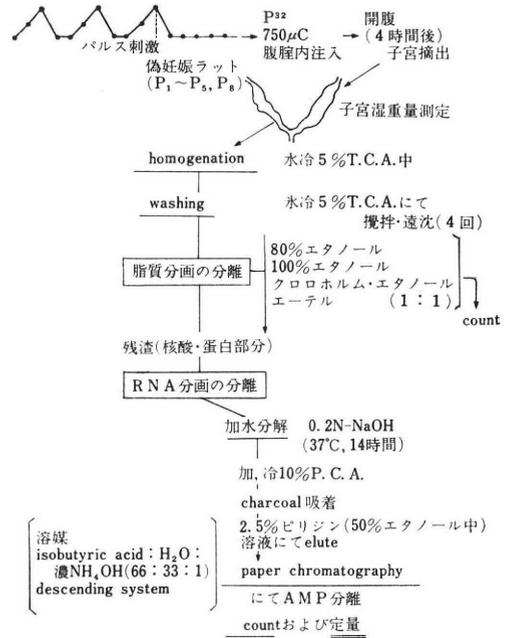


図7 ラット子宮内リン脂質、RNA の P³²-Incorporation 測定過程

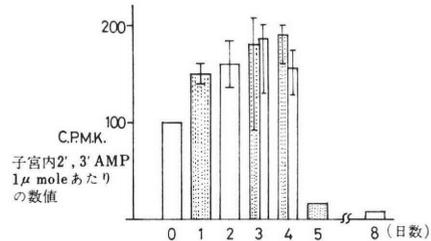


図8 ラット子宮内 RNA への P³²-incorporation の偽妊娠中の逐日的変動

※ K = 3.85

2) 実験成績

偽妊娠ラット子宮内 RNA への P³² の取込み値の逐日的変動は図8に示した。PP₄ の後半までは、対照群に比して多少の増加を示したが、PP₃ PP₄ でシャープなピークを示すことなく、PP₅ 以下での急激な取込み値の低下が著明に認められた。

次に、同一ラット子宮内リン脂質部分への P³²-incorporation の推移についてみると、図9に示すごとく、PP₃ および PP₄ においては急激な取込み値の増加が認められた。PP₃ 前半では1 群4 匹のラット子宮についての測定値のばらつきが著明であつたが、PP₃ の後半および PP₄ の前半、後半における取込み値は、偽妊娠のそれ以前の時期に比べて有意の増加が認められた。

3) 小括

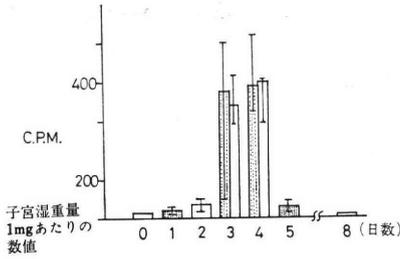


図 9 ラット内リン脂質への P³²-incorporation の偽妊娠中の逐日的変動

estrogen の target における作用機構においては、分子生物学の領域で、Müller, G. C. (1956, 1965), Jensen, E. V. et al. (1962)²⁸⁾, Hamilton, T. H. (1963, 1966), Gorsri, J. (1964)²⁹⁾, 須川ら (1969) などの報告にみられるごとく、このステロイドが子宮内膜で増殖性変化を示す時、きわめて早期に RNA 合成が誘発され、次いで、蛋白合成が促進されることが明らかとなり、ホルモンの作用機構を細胞の gene の賦活化により始まる一連の細胞内反応の initiator として捉える考え方が導入された。元来、ホルモン作用の効果を標的器官の変化から観察する際には、去勢した動物において換言すれば、可及的に他の影響因子を除外した状態においてでなければ、内因性のステロイド分泌と複雑するため、正確な実態を把握することが困難である。したがって、ラット妊娠、あるいは偽妊娠における子宮での物質代謝を、連続的に追求しても、それを支配している卵巣ステロイドの直接的な関連を断定するには、慎重であらねばならないであろう。しかし、当該の実験対象である偽妊娠は、妊娠あるいは、遅延着床と異なつて、胞胚という影響因子がなく、しかも、一定期間に限つて脱落膜反応を起し得る特殊の人工的に作り出した実験条件であることを考慮すれば、偽妊娠子宮の核酸代謝の推移を逐日的、ないしは逐時的に観察することとは、estrogen 分泌動態を間接的に把握する目的と、子宮内膜における脱落膜形成の準備状態を直接追求する目的と、二重の意義を有すると考えられる。

この実験の結果では、RNA への P³² の取込みでは、偽妊娠第 1 日目より 4 日目にかけて、多少増加の傾向はあるが、有意のピークは示さなかつた。リン脂質への取込みの増加は、リン脂質の合成促進を意味すると考えられるが、RNA へのそれと、多少異なつたパターンを示した。この場合でも、とくに PP₃ 前半、PP₄ 前半では個体による測定値の偏差が著明であることを考慮すれば、shasp なピークとは認めがたい。しかし、両者に共通している傾向として、P³² の取込みが、PP₅ で急激に低下を示す点は、注目すべきで偽妊娠誘発刺激で得た感

受性がこの時点からまったく消失してしまう事実とよく一致する。また、De Feo, V. J. (1963) は外傷刺激を用いた遅延偽妊娠 (delayed pseudopregnancy) に関する実験で、子宮の一角に deciduoma を作ると、偽妊娠が延長するが、この動物で偽妊娠第 6 日目以降に對側の角に外傷を与えても、deciduoma は出現させられなかつたことから、子宮の感受性は、一度獲得した後はこれを失えば、もはや偽妊娠は遅延しても再び得ることはないとして述べているが、この実験で、PP₅ 以降の子宮における RNA、リン脂質の合成能が、偽妊娠以前のもものと比較しても著明な低下を示した点と一致するものである。

IV. 偽妊娠における子宮内核酸含有量の逐日的変動および組織化学的变化

1) 実験材料および方法

前章の実験と同様の意味で、18匹のラット (75日~85日) を使用し、同様の条件下の偽妊娠ラットについて、PP₁~PP₆ まで逐日的に屠殺、開腹して子宮を摘出して、一角を RNA, DNA 測定用とし、他角を 10% 中性緩衝ホルマリン、または Baker の冷 10% ホルモール: カルシウム溶液で固定し、HE, PAS, alkaline phosphatase (ALP, 鹿良, 渡辺氏変法) 染色を行なつて、組織学的、組織化学的観察に用いた。なお 16匹の妊娠ラット (L₃~L₆) を用いて核酸含有量の測定を行なつて対照とした。

2) 実験成績

① 子宮内核酸含有量の変動

偽妊娠各日におけるラット子宮内 total RNA 量、RNA mg % の平均値の推移は図 10 に示した。すなわち、RNA 含有量は PP₅ において、前日までの各偽妊娠日と比較して有意の増加を示し、PP₆ において、再び低値を示した。次に、同様の対象での total DNA 量、および DNA mg % の平均値の推移は図 11 におけるごとくで、PP₄ から PP₅ にかけて増加を認めたが、偽妊娠第

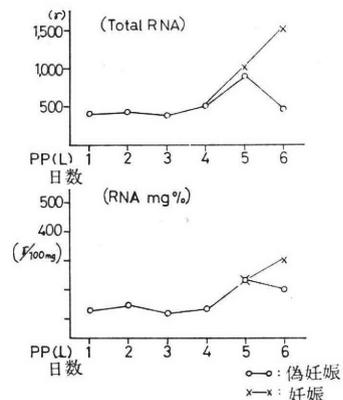


図 10 ラット子宮内 RNA 含有量の推移

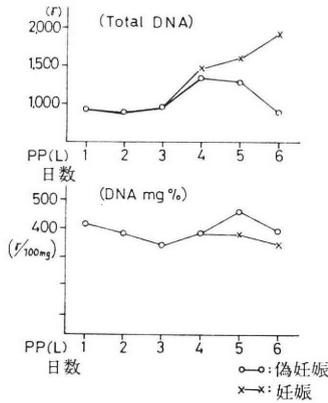


図 11 ラット子宮内 DNA 含有量の推移

1日目より6日目を通じて、有意のピークは認められなかった。

② 偽妊娠子宮内膜の形態学的、組織化学的観察

PP₂ および PP₃ の子宮では、内腔は比較的狭小、内膜表層上皮細胞は間膜側、反間膜側とも円柱状で背が高く、腺腔の迂曲は著明でない。間質は薄く、線維芽細胞の配列は緻密で、血管も少ない。内膜上皮直下に多核白血球、ことにエオジン好性多核白血球の浸潤が見られる。すなわち、全体として正常性周期の間期にきわめて類似した組織像を示した。この時期には、AIP 活性は上皮細胞において、内膜上皮および腺上皮の刷毛縁に局限し、間質では毛細管上皮細胞および酸性多核白血球にも活性が認められる。PAS 染色では腺腔内膜側に弱く認められる外には、間質における PAS 陽性物質の出現は認められない。

PP₄ では、子宮組織像の変化が認められるようになる。腺腔の拡大、迂曲がみられ、内膜上皮細胞の高円柱状の形態は保存されるが、上皮下におけるエオジン好性多核白血球の浸潤は一層著明となる。この時期における特徴の一つは、間質の浮腫、血管の肥大、充血である。子宮内腔上皮には塩基好性の強い細胞成分が増大する。AIP 活性は内膜上皮刷毛縁になお著明に認められ、間質では、血管上皮、および増殖した多核白血球に一致して、酵素活性がみられるが、線維芽細胞における活性は出現しない。また、この時期でも間質に PAS 陽性物質は見あたらない。

PP₅ 後半より PP₆ になると、間質の浮腫は再び減退してくる。内腔はなお多少拡大した状態を保つが、腺の迂曲、線上皮の塩基性の増大、血管の増生などはそれ以上進展することなく、次第に腺活性を減じ、全体としては、むしろ、発情間期の像に類似した組織所見を呈し、AIP 活性について、局在性的変化はほとんど認められなかった。

要約すれば、偽妊娠を通じて、発情期間に類似した組織像が PP₄ より PP₅ 前半にかけて、間質の浮腫、血管の肥大、塩基好性の強い細胞成分の増大を伴う変化が一過性に見られることであつた。

3) 小括

偽妊娠の各日数において陰脂膏は一定して leucocytic であり、細胞分泌学的には常に progesterone dominance でありながら、各日数によつて、脱落膜誘発刺激に対する感受性に特異的な差のあることから、通常性周期におけるがごとき内分泌環境と陰細胞学との平衡関係が偽妊娠の場合には該当しないことはいまでもない。したがつて、この際の estrogen 分泌の反映を target である子宮内膜ないし、子宮組織内の変化から推定せんとする際にも、偽妊娠という実験条件の特殊性を念頭に入れて考察する必要がある。

偽妊娠における子宮内核酸含有量については、Tic, L. & Shelesnyak, M. C. (1963)⁸⁰⁾が子宮湿重量、総蛋白質量とともに、PP₅ での増加のピークを認め、正常性周期の estrus のピークと類似することから、それ以前に起る estrogen の分泌の反映であると推定している。偽妊娠時に逐日的子宮湿重量の変動については、教室の己斐 (1966)⁸¹⁾もこの研究に用いた同種のラットで PP₄ に一過性の増量ピークを認めている。この実験では、PP₅ において、とくに RNA 含有量の増量のピークが示された。他方、estrogen 分泌とこれによつて起る RNA 増加との時間的関連については、Schmidt, H. et al. (1967)⁸²⁾が、正常性周期における RNA/DNA 比を比較して、estrus で有意のピークを認め、去勢ラットに、外来性に estradiol 1 μg を投与した後の RNA/DNA 比を逐時的に測定した結果から、この比が有意に上昇するのは、投与後12時間で、以後48時間以内であると報告している。Tic, L. et al. の成績では、RNA/DNA とも増加のピークは PP₅ であり、RNA/DNA 比は有意の増加は認められず、したがつて、この核酸含有量の増加、Shelesnyak, M. C. の指摘するごとく、PP₅ の後半に存在するシャープな estrogen 分泌のピークに起因せしめることは、両ピークに約48時間の時間差があること、RNA/DNA 比の亢進がないなどの点から困難と考えられる。本実験の結果では、これと多少異なり、RNA のみに PP₅ のピークが認められたが、DNA については漸増型の増量が存在したので、critical な RNA/DNA 比の亢進は認められなかった点で、これまた estrogen surge theory には肯定的な所見であるとはいいがたかつた。

次に、偽妊娠時の組織学的、組織化学的所見については、すでに、De Feo, V. J. (1963), Psychoyos, A.

(1960)³⁸³, Lobel, B. L. et al. (1965)³⁴⁴などが一致して, PP₄~PP₅にかけて, それ以前の時期に比較して腺上皮の活性, 間質の浮腫, エオジン好性多核白血球の増加など明らかな所見上の差異を指摘しているが, 著者の観察でもほぼこれと同一であった。これは, 正常性周期における estrus の像に類似で, estrogen 分泌の反映と解釈される。しかし, estrogen の作用と密切な関連を有すると考えられる AIP 活性の局在性的変化については偽妊娠期間を通じて著明な変動は認められなかった。

偽妊娠におけるこのステロイド分泌の作用を分析せんとする目的で, estrogen 作用と histamine の関連から, Shelesnyak, M. C. (1958)³⁵⁷は, Riley (1960)³⁶⁷の着床24~36時間前の短期間の mast cell と histamine の劇的な減少を認めた報告に注目し, 子宮内 combined histamine 含有量の減少を認めたと報告している。しかし, その後, この時期の一過性の水分含有量の増加に関しては, Spaziani, E. & Szego, C. M. (1957)³⁷⁷, 1958³⁸⁹ Bergstrom, G. et al. (1958)³⁹⁹など, これに肯定的な研究結果があり, とくに, Szego, C. M. & Lawson, D. A. (1964)⁴⁰⁹によれば, 放射性アミノ酸を用いた実験で, histamine をラット子宮腔内に注入20時間後のアミノ酸の蛋白への取込みを測定したところ, 核酸の塩基への incorporation が estrogen のそれと同一の割合であったとしているが, 一方, Cecil, H. C., Bitman, J. & Wrenn, T. R. (1964)⁴¹⁹など, これに否定的な見解もあり, 現在では, histamine を指標として, このステロイド分泌を分析することは困難となっている。

以上子宮内膜における組織化学的, 生化学的分析では問題としているステロイド分泌型を推定することは難しく, 本実験の結果からも estrogen 分泌を子宮内膜側から推定すれば, surge でなく, むしろ, 漸増型であると推測せざるを得ないと考察された。

考 按

すでに, 各実験の項の小括で述べたごとく, 偽妊娠子宮の D.I.F. に対する感受性が, かなりの短い期間に限定して存在することは確認されたが, 子宮内 RNA への P³² の取込み, 核酸含有量の推移, 組織学的所見の観察などから surge theory の指摘する時間帯 (PP₃ 後半) とこれら marker の発現の時間的ずれから考えて, 幅の狭い critical な分泌でなく, むしろ漸増型の分泌型をとるのではないかという印象を受けた。とくに surge theory の根拠である卵巣摘出実験において, D.I.S. からみれば, 去勢と外来性 estrogen 投与群の成績が正常群と大差ないと考えられるが, 本実験での RNA/DNA 比から見れば, 正常 deciduoma 形成時の比 (< 1) に

はるかに及ばず, この点でも卵巣摘出実験の結果からそのまま当該ステロイドの分泌型を推測することには, 思想上飛躍があると認めざるを得なかった。

estrogen 分泌型を検討した実験結果を展望すれば, 妊娠時に着床期卵巣の組織学的検索より妊娠第2日目以前には直径500 μ 以上の卵胞は存在しないが, 第3日には大型の卵胞の出現と, 小卵胞の増加が有意に認められ, これが estrogen surge と関連があるとする Greenwald, G. S. (1966)⁴²⁹の見解, Cr⁵¹をラベルした赤血球を懸濁した液を注射して卵巣中の循環量を測定し, PP₄に sharp なピークを示したという Psychoyos, A. (1966)の報告などは surge type に導かれる結果といふべきで, 一方隆 TTC 還元能から妊娠中の estrogen を測定した結果で妊娠第2日目から3日, 4日目にかけて, 漸増型の分泌を示すとした三宅ら (1961)⁴³⁹の成績, とくに, このステロイド分泌を支配すると考えられる偽妊娠中の下垂体のゴナドトロピン, 就中 LH が PP₄まで漸増するがピークは示さないとする Rotchild, I. (1964)⁴⁴⁹, Rees, G. P. Van (1959)⁴⁵⁹, 1959⁴⁶⁹, 1965⁴⁷⁹などの研究, さらに, 血中 LTH に関する Kwa, H. G. et al. (1967)⁴⁸⁹, Herlyn, V. et al. (1965)⁴⁹⁹の報告などは, いずれもこの estrogen surge theory に対しては否定的な結論であると考えられる。

着床に関与するこの estrogen 分泌の型を偽妊娠における種々の角度より検討したが, 従来 surge theory の根拠であった去勢実験でも, その推論に疑問がもたれる点などと, 文献上の上位中枢の内分泌動態に関する報告を合わせ検討考慮すれば, 少なくとも surge theory には否定的な考察に導かれざるを得ない。

結 論

1) パルス刺激により誘発された偽妊娠ラットは, pyrithiazine hydrochloride 腹腔内注入によつて deciduoma を形成する能力を有するが, この感受性は偽妊娠第4日目6時より12時にかけて極大であった。

2) 偽妊娠ラットで去勢を行なうと, 第4日目の午前中に施行したものと, 午後のそれでは deciduoma 形成能に著明な差を認め, 同時に estradiol を投与すると去勢効果は減少した。しかし, いずれの実験条件下のものでも, 形成された deciduoma の子宮内 RNA/DNA 比は正常のそれに比べて小であった。

3) 偽妊娠子宮内 RNA の P³² の取込みを逐日的に測定すると, 第4日目まで漸増型を示したが, 有意のピークは認められなかった。

4) 偽妊娠子宮内 RNA 含有量は PP₃において一過性のピークを示したが, DNA については漸増型を示し

た. estrogen の surge の惹起すると想定される PP₄ における有意の RNA 含有量の増加ないし RNA/DNA 比の亢進は認められなかつた。

5) 偽妊娠子宮内膜の組織学的觀察では第4日目より第5日目にかけて、間質の浮腫、血管の肥大、充血、腺上皮下のエオジン好性多核白血球の増加など estrogen 分泌の反映と推定される所見が認められたが、AIP の活性の局在性にはほとんど変化は認められなかつた。

6) 着床に關する estrogen の分泌型は、surged pattern ではなく、むしろ、漸増型を示唆する諸成績が得られた。

謝 辞

稿を終るに当たり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師、慶応義塾大学医学部産婦人科学教室、野嶽幸雄教授に深甚な謝意を表するとともに、研究を進めるにあたり直接の御指導を頂いた飯塚理八教授並びに己斐秀豊博士、国立癌センター細胞生物学研究室主任天野実博士に深謝致します。

また組織研究にあつては、影山圭三教授の御指導を頂いたことは感謝にたえぬ処であります。

尚本論文の要旨は、第14回日本不妊学会総会、日本産科婦人科学会東京地方部会第166回例会、第43回日本内分泌学会総会に、また第23回日本産科婦人科学会総会宿題報告「着床の研究」(慶大：飯塚理八教授)において発表した。

文 献

- 1) Böving, B. G.: Implantation mechanisms. in Mechanism concerned with Conception, ed Hartman, C. G. Pergamon Press, Oxford., London, New York, Paris, 321, (1963).
- 2) Shelesnyak, M. C., Marcus, G. J., Kraicer, P. F. and Lobel, B.: Experimental study of decidualization. in Fertility and Sterility. Proceeding of the 5th World Congress, Excerpta Medica Foundat., 363, (1967).
- 3) Shelesnyak, M. C. and Kraicer., P. F.: A physiological Method for Inducing experimental decidualization of the rat uterus: standardization and evaluation. J. Reprod. & Fertil., 2: 438, (1961).
- 4) De Feo, V. J.: Temporal Aspect of Uterine Sensitivity in the Pseudopregnant or Pregnant Rat. Endocrinol., 72: 305, (1963).
- 5) Shelesnyak, M. C., Kraicea, P. F. and Zeilmaker, G. H.: Studies on the Mechanism of Decidualization. I. The oestrogen surge of Pseudopregnancy and Gravidity and its role in the process of decidualization. Acta Endocrinol., 42: 225, (1963).
- 6) Chambon, Y.: Réalisation du retard de l'implantation par les faibles doses de progestérone chez la Rate. Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales, 143: 756, (1949).
- 7) Canivenc, R., Lafferargue, M. Mayer, G.: Nidations retardées chez la Ratte castrée et injectée de Progestérone. Influence de moment de la castration sur la chronologie de Lovoi-plantation Société de Biologie de Bordeaux, Paris, 150: 2208, (1956).
- 8) Canivenc, R. et Laffargue, M.: Survie des blastocystes de Rat en l'absence d'hormones ovarieunes. Comp. Rend. Soc. Biol., 245: 1752, (1957).
- 9) Zeilmaker, G. H.: Experimental studies on the effects of ovariectomy and hypophysectomy on blastocyst implantation in the rat. Acta Endocr., 44: 355, (1963).
- 10) Psychoyos, A. et Alloiteau, J. J.: Castration précoce et nidation de Iaeuf chez la Ratte. Soc. Biol., 156: 46, (1962).
- 11) Finn, C. A. and Martin, L.: The cellular response of the uterus of the aged mouse to eostrogen and hrogesteron J. Reprod. Fert., 20: 545, (1969).
- 12) Psychoyos, A.: Recent reaseardres on egg implantation in Egg Implantation, ed Wolstenholm, G. E. W., and O'corner, M. Chiba Found. Study group 29, Churochil, London, 4, (1966).
- 13) Rothchild, J.: Corpus Luteum-Pituitary Relationship: The Effect of Progesterone on the Falliculotropic Potency of the Pituitary in the Rat. Endocrinol., 70: 303, (1962).
- 14) Ui, H. and Mueller, G. C.: The Role of RNA Synthesis in early estrogen action. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 50: 256, (1963).
- 15) Möller, G. C.: in Mechanism of Hormone Action. NATO Advanced Study Institute Meeroung Bodensee. The Role of RNA and protein Synthesis in Estrogen Action. Academic Press. (1965).
- 16) Hamilton, T. H.: Isotopic studies on estrogen-induced accelerations of ribonucleic acid and protein synthesis. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 49: 373, (1963).
- 17) Hamilton, T. H.: Sequences of RNA and protein synthesis during early estrogen action. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 51: 83, (1964).
- 18) 須川 信, 森山 郁子, 垣田 守彦: Δ^6 -ertroprogesterone (Duphaston) の子宮内膜 DNA 合成に対する作用. ホルモンと臨床, 17: 876, (1962).
- 19) 須川 信: Steroid Hormone の代謝調節作用とその妊娠成立, 維持における意義. 第22回日本産

- 婦学会宿題報告. 日本産科婦人科学会雑誌, 22 卷 8 号, 825, (1970).
- 20) Loeb, L.: Ueber die exherimentalle Erzeugung von Knoten von Deciduageruebe in dern Uteaus des Meerschweinchens nach stuttgefundercer Copulation. Zbl. Allg. Path. Anat., 18 : 563, (1907).
- 21) Shelesnyak, M. C.: III. Aspects of Reproduction Some Experimental Studies on the Mechanism of Ova-Implantation in the Rat. Res. Prog. Hormone Res., 13 : 269, (1957).
- 22) Kraicer, P. F. and Shelesnyak, M. C.: Determination de la hériode de sensibslté maximale de l'evdomètre a la déadualisa tion au mogen déaduomes provoqués par un traitement empruntant la voie vasculaire. C. R. Acad. Sci. Paris, 248 : 3213, (1959).
- 23) Shelesnyak, M. C. and Kraicer, P. E.: Time limits of uterine sensitivity to decidualization during progestation the first Internat. Congress of eudocrinal; Copenhagen. Femate Reproductive System-Experimental Session, VII 6, No. 275, (1960).
- 24) Schneider, W. C.: Phosphorus compounds in Animal tissues. III. A comparision of methods for the estimation of nucleic acids. J. Biol. Chem., 164 : 747, (1946).
- 25) Welb, J. M. and Levy, H. B.: A sensitive method for the Determination of Deoxy ribonucleic acid in tissues and microorganisms. J. Biol. Chem., 213 : 107, (1954).
- 26) Mveller, G. C., Groski, J. and Aizawa, Y.: The role of protein synthesis in early estrogen action. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 47 : 164, (1960).
- 27) Tauboi, K. K.: Labeled phosphorus distribution in nucleoside polyphosphates: Adenine nucleotides of Rat Tiissues. Arch. Biochm., 83 : 445, (1959).
- 28) Jansen, E. V. and Jacobson, H. I.: Basic Guides to the Mechanism of Estrogen Action. Recent Progress in Hormon Reserch, 18 : 387, (1962).
- 29) Gorski, J.: Early Estrogen effect on the Activity of uterine Ribonucleic Acids polymerase. J. Biol. Chem., 239(3) : 889, (1964).
- 30) Shelesnyak, M. C. and Tic, L.: Studies on the Mechanism of Decidualization: IV Synthetic processes in the Decidualizing Uterus. Acta Endocrinol., 42 : 465, (1963).
- 31) 渋谷孝, 己斐秀豊: Ergocrine の黄体機能に及ぼす影響について. 第11回日本不妊学科総会, 京都日不妊会誌, 12卷 3 号, (1964).
- 32) Ichnidt, H., Noack, I., Walther, H. and Voigt, K. D.: Einfluss von cyclus und exogener Hormonzufuhr auf Stoffwechselforgänge des Rattenuterus. Acta Endocrinol., 56 : 231, (1967).
- 33) Psychogos, A.: La réaction deciduale est précédée de modifications précous de la permeabilite capillaaire de l'uterus. Societe de Biologie, Paris, 154 : 1384, (1960).
- 34) Lohel, B. L., Tic, T. and Shelesnyak, M. C.: Studies on the Mechanism of Nidation XVII Histochemical analysis of Decidualization in the Rat. Part 3 : Formation of Deciduomata. Acta Endocrinol., 50 : 517, (1965).
- 35) Johnson, T. H. and Shelesnyak, M. C.: Histamine-oestrogen-progesterone complex associated with the decidual all reaction and with ovum implantation. J. Endocrinol., 17 : XXL, (1958).
- 36) Riley J. F.: The Mast cells. Endeavour, 19 : 4, (1960).
- 37) Spaziani, E. and Szego, C. M.: American Society of zoologists, abstaacts 80, The influence of Estradiol and cortisol on the uptake of radioactive sodium and potassium in the rat uterus. Anal. Rec., 128 : 627, (1957).
- 38) Spaziani, E. and Szego, M.: The influence of estradiol and Cortisol on uterine histamine of the ovariectomized Rat. Endocrinol., 63 : 627, (1958).
- 39) Bergström, G., Johanson, H. and Westin, B.: The accurrence of most cells in the mouse uterus in prolonged oestrogenic treatment. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 42 : 192, (1958).
- 40) Szeto, C. M. and Lawson, A.: Influence of histamine on uterine methabolism: Stimulation of Incorporation of Radioactivity from Amino Acids into protein, Lipid and Purines. Endocrinol., 74 : 372, (1964).
- 41) Cecil, H. C., Bitman, J. and Wrenn, T. R.: Effect of histamine and Estrogen on the Glycogen Contents of the rat uterus. Endocrinol., 74 : 372, (1964).
- 42) Greenwald, G. S.: Ovarian Follicular development and Pituitary FSH and LH Content in the Pregnant Rat. Endocrinol., 79 : 572, (1966).
- 43) 堀喬, 井出誠, 三宅有: 血中 estrogen の定量法. 日本内分泌学会誌, 42, 1350, (1961).
- 44) Schwartz, N. B. and Rothchild, I.: Changes in Pituitary LH Coneneration during Pseudopregnancy in the Rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 107, (1964).
- 45) Van Rees, G. P.: The effect of progesterone on the I.C.S.H- and F.S.H- content of anterior pituitay and Blood Sereum. I. Survey of the literatorure; I.C.S.H. Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 8 : 180, (1959).
- 46) van Rees, G. P.: The effect of progesterone on the I.C.S.H- and F.S.H- content of ante-

- rior pituitary and Blood Serum. II. F.S.H.; Miscellaneous. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.*, 8 : 195, (1959).
- 47) van Rees, G. D. and de Groot, C. A. : Secretion of FSH and LH in the Pseudopregnant rat. *Acta Endocr.*, 49 : 370, (1965).
- 48) Kwa, H.G. and Verhofstad, F. : Printed in Great Britain Prolactin level in the plasma of female rats. *J. Endocr.*, 39 : 455, (1967).
- 49) Herlyn, U., Geller, H. F., Berswordt-Wallrabe, I. V. and Berswordt-Wallrabe, R. V. : Pituitary lactogenic Hormone Release during onset of Pseudopregnancy in intact rats. *Acta Endocr.*, 45 : 220, (1965).

Significance of the Estrogen
involved in Implantation
—With Special Reference to the
Experimental Studies in Pseudo-
Pregnancy in Rats—

Meichi Ri

Department of Obstetrics and Gynecology
School of Medicine, Keio University

In order to examine whether or not the estrogen secretion involved in implantation was surge type, experiments were performed to confirm the period of the maximum sensibility for the stimulus given to induce deciduoma in rats with pseudopregnancy. Subsequently, changes in the metabolism of the nucleic acid in the uterine tissues in the stage centered around the period of the maximum sensibility were estimated from the incorporation of P^{32} into the area of the nucleic acid of the uterine corpus and the measurement

results of the content of the nucleic acid in the uterine corpus for investigation of the type of estrogen secretion in this stage. The following results were obtained.

(1) The maximum sensibility period to from deciduoma ranged from the 6th hour to the 12th hour of the 4th day of pseudopregnancy.

(2) In rats ovariectomized in the morning and afternoon of the 4th day of pseudopregnancy, remarkable difference were observed in the capacity of forming deciduoma. When estradiol was administered simultaneously, the effect of ovariectomy was decreased but the intrauterine RNA/DNA ratio of deciduoma was smaller than that of normal rats.

(3) When the incorporation of P^{32} into the intrauterine RNA was measured everyday, a gradual increase until the 4th day was observed but without a significant peak.

(4) The intrauterine RNA content of pseudopregnancy showed a transient peak on the 5th day, but the DNA content showed a gradual increase. No significant increase in the RNA content nor an increase in the RNA/DNA ratio was observed on the 4th day.

(5) Histologically, edema of the stroma, hypertrophy and congestion of the blood vessels and eosinophilic polynucleosis in the glandular subepithelium, suggestive of the reflection of secretion of estrogen, were observed in the endometrium of pseudopregnancy from the 4th day to the 5th day. Hardly any change was observed in the localization of the activity of alkaline phosphatase.

The above-mentioned results suggested that secretion of the estrogen involved in implantation was of gradually increasing type.

ラットの精子形成に対する妊馬血清性腺刺激ホルモンと サイプロテロンアセテート投与の影響

Effects of Simultaneous Administration of Pregnant Mare Serum Gonadotropin and Cyproterone Acetate on Spermatogenesis of Rat

農林省家畜衛生試験場研究第三部

小 笠 晃

Akira OGASA

Third Research Division, National Institute of Animal Health, Kodaira, Tokyo.

雄畜の造精機能障害の治療に用いられている妊馬血清性腺刺激ホルモン (PMSG) の精子形成に対する作用機序について検討した。下垂体摘出雄ラットに、PMSG を単独にまた PMSG と androgen 拮抗物質である Cyproterone acetate (CA) を併用投与し、精子形成に及ぼす影響を検討した結果、下垂体摘出ラットは精細胞の著しい減少を示したが、Step 7 までの spermatid はなお若干存在した。この下垂体摘出ラットに PMSG を投与すると、精細胞は著しく増数し精子生産が維持されたが、PMSG と CA の併用投与群では精細胞が明らかに減数し、精子形成が抑制された。また PMSG による前立腺、精囊腺などの副生殖腺の重量増加が CA の併用により阻止された。このことは PMSG により分泌された androgen の作用が、CA によつて著しく抑制されることを示唆している。

これらの成績から PMSG の精子形成促進作用は主として androgen を介して関与するものであろうと考えられる。

精子形成に関する最近の研究の進展につれて、卵胞刺激ホルモン (FSH) が精細管に作用して精子形成を促し、間質細胞刺激ホルモン (ICSH) は間質に働いて精巣内分泌を支配するという従来の考え方に疑問がもたれるようになってきた。すなわち、Clermont & Morgentaler³⁾が発表したように下垂体摘出無処置ラットにおいて、精子細胞は変態過程の途中の Step 7 の段階まで進行することは明らかである。したがつてここまでの過程は gonadotropin (GTH) に関係なく発育するものと考えられる。Cutuly⁵⁾や Albert¹⁾は精子完成の過程は Leydig 細胞を介しての間接支配であり、androgen の影響下で進行すると述べている。

一方、下垂体摘出ラットに androgen を投与すると精子形成が維持されることは、Walsh¹⁹⁾の報告以来多くの研究者により確認されており^{12,13)}、また ICSH も Leydig 細胞を刺激して androgen を分泌させ、それが

精上皮に作用することは Greep & Fevold⁷⁾、Greep ら⁸⁾、Simpson ら¹⁰⁾その他多くの報告が支持しているので、精子形成の後期には androgen の役割が大きいものと認められるようになってきた。

雄牛の造精機能障害のホルモン治療には、妊馬血清性腺刺激ホルモン (PMSG) が広くいられているが、PMSG は生物学的に FSH と黄体形成ホルモンのいずれの性質も備えており、とくに前述の FSH 作用を主とする製剤であり、また、PMSG の androgen 分泌作用が、下垂体性 GTH の androgen 分泌作用を上廻る効力を有することも報告されている^{10,19)}。

この PMSG の有する造精機能促進作用の機序を検討することは、臨床応用の面からも重要であり、また内分泌学的にも解明しなければならない残された問題であると考えられる。著者らは、下垂体摘出ラットに PMSG と androgen 抑制物質である Cyproterone acetate (CA)^{6,15)}

を併用し、PMSG により分泌される androgen の作用を抑制して、PMSG の精子形成促進作用を検討した。

材料および方法

供試動物はウィスターイマミチラットの雄を用い、60日齢で下垂体を適出した。ホルモン投与は垂摘翌日より15日間、生理食塩液に溶解した PMSG (友田製薬製) 1 IU, 2 IU, 4 IU, 8 IU およびベンジルベンゾエートの20%を含むヒマン油0.1ml に CA (Berlin 社製) を2.5 mg, 5 mg, 10mg それぞれ含有するように溶解し、ラットの鼠径部の左右の皮下に同時投与した。

解剖は投与終了翌日に行ない(76日齢)、さらに下垂体摘出無処置対照(10頭76日齢)、正常無処置対照(10頭60日齢、10頭76日齢)も解剖した。解剖後取り出した生殖器官を秤量し、直ちに1側精巣は Bouin 液に、他側は Zenkerformol 液に固定した。精巣の組織標本について、ヘマトキシリン・エオジン染色および PAS・ヘマトキシリン染色を施し、Clermont & Morgentaler³⁾の方法に準じ、定量的に精細胞の数を解析した。すなわち精細胞の算定は精上皮の周期が stage VII のものについて、type A spermatogonia, preleptotene および pachytene primary spermatocyte, step 7 spermatid を数え、これを Clermont & Morgentaler³⁾の方法により補正した。各々の精巣について20個の精細管の直径を micrometer を用いて計測した。また精巣上体尾部から採取した精子について、その出現状態および運動性を観察した。

結 果

1. PMSG により分泌された androgen の CA による抑制。

各臓器重量は表1に一括して示した。前立腺腹葉および背葉重量は、図1からわかるように PMSG 8 IU の投与により著しい増加を示した。この PMSG に androgen 拮抗物質である CA を併用投与した群では、前立腺重量の増加が著しく妨げられ、ほとんど下垂体摘出対照群の重量に匹敵する抑制を示した。なお、CA の併用投与量の2.5mg と10mg とでは、大きな差異はみられなかった。

精囊腺についても前立腺と同様の傾向が認められた。(図2)。すなわち PMSG 8 IU 単独投与群と CA 10 mg 併用投与群では、後者の平均重量が前者の1/16を示し、PMSG による重量増加が明らかに抑制されたが、ここにおいても CA 2.5mg と10mg 投与による抑制効果には差がみられなかった。

精巣上体は、PMSG の投与量を増すことによつて、

緩やかな重量増加を示したが、CA の併用投与によつてその重量増加が抑制され、PMSG 1 IU および2 IU と CA の併用群では、ほとんど下垂体摘出対照群の重量に近い値を示した。

その他の副生殖器についても図3のように、いずれも同様の傾向を示し、CA によつて副生殖器の重量増加が抑制された。

これらの成績から PMSG により分泌された androgen は CA によつて、その作用が明らかに抑制されたことが認められた。

2. 精子形成に及ぼす影響

PMSG により分泌された androgen の作用を CA により無効にした上記ラットの精子形成の状態は次のとおりであつた。

a. 精巣重量の変化

PMSG の投与により増加した精巣重量は、CA を併用投与することによつて、図4のようにその重量増加が明らかに抑制され、PMSG 1 IU と CA 10mg の併用投与群では、下垂体摘出対照群の精巣重量と同様であつた。

b. 精細管の直径

精細管直径の発育は表2に示したように、PMSG 単独投与群に比べて、PMSG の低単位と多量の CA の併用投与群では、明らかに抑制された。しかしこれと同単位の PMSG に前者の 1/2 量の CA を併用した場合および高単位の PMSG に同量の CA を併用投与した場合においては、ともに精細管直径の発育は抑制されなかつた。

c. 精巣組織所見

下垂体摘出後16日で、type A spermatogonia の数は半数に減少した。また、pachytene spermatocyte は正常対照群の約16%残存した。spermatid は精子完成の step 7 のものが、若干認められたが step 8 以降の spermatid は精細管から完全に消失し、精子完成過程は進行しなかつた。

下垂体摘出ラットに PMSG を投与したものでは、type A spermatogonia は下垂体摘出対照群と同様であつたが、pachytene spermatocyte や spermatid の数は PMSG の投与量の増加に伴つて増数した(表3)。

PMSG に CA を併用投与すると、type A spermatogonia は PMSG 単独投与群に比べて増加する傾向を示した。PMSG 8 IU と CA の併用群では、pachytene spermatocyte や spermatid は約15%の減少がみられた程度であつたが、PMSG 1 IU の単独投与群とこれに CA の併用投与群の比較では、pachytene spermatocyte や step 7 spermatid 数が著しく減少した(表3)。

なお、他に精細胞の剝離、核濃縮、核水腫、sper-

Table 1. Effects of PMSG and cyproterone acetate (CA) on weights of reproductive organs in hypophysectomized rats

| PMSG+CA (IU) (mg) | No. of rats | Body weight (g) | Testes (mg) | Epididymides (mg) | Ductus deferens (mg) | Gland of d.d. (mg) | Seminal vesicles (mg) | Coagulating glands (mg) | Prostate glands | | Bulbo-urethral glands (mg) | Pre-putial glands (mg) | Penis (mg) |
|-------------------|-------------|-----------------|------------------|-------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|----------------------------|------------------------|----------------|
| | | | | | | | | | Ventral (mg) | Dorso-lateral (mg) | | | |
| 8 | 10 | 180.9 ±14.0 | 2351.0 ±155.8 | 741.2 ± 66.9 | 143.1 ±15.3 | 43.3 ± 8.4 | 1054.0 ±253.8 | 136.0 ±35.1 | 292.1 ±68.8 | 214.5 ±44.2 | 41.1 ± 8.8 | 91.3 ±29.2 | 251.6 ±11.0 |
| 8+2.5 | 3 | 152.3 ±17.9 | 1975.0 ± 29.5 | 451.0 ± 63.0 | 77.5 ± 7.6 | 13.0 ± 7.6 | 80.5 ± 37.2 | 17.0 ± 1.0 | 51.5 ±33.7 | 53.0 ±22.4 | 17.0 ± 1.0 | 52.0 ±13.0 | 154.0 ±28.4 |
| 8+5 | 8 | 161.1 ± 9.4 | 2013.2 ±283.1 | 389.3 ± 28.0 | 75.0 ± 9.4 | 15.2 ± 4.5 | 77.8 ± 16.8 | 19.1 ± 5.2 | 51.3 ± 6.3 | 43.7 ± 8.7 | 15.1 ± 3.1 | 50.1 ± 9.1 | 156.2 ±17.8 |
| 8+10 | 8 | 144.9 ±18.1 | 1767.0 ±237.0 | 371.3 ± 20.7 | 76.0 ±13.3 | 15.8 ± 3.5 | 64.0 ± 15.2 | 14.2 ± 3.2 | 48.0 ±12.3 | 44.1 ± 5.5 | 13.1 ± 3.5 | 48.2 ±10.3 | 168.2 ±22.1 |
| 4 | 8 | 197.1 ±21.6 | 2265.0 ±114.0 | 627.9 ± 59.6 | 108.5 ±16.5 | 23.1 ± 6.0 | 155.5 ± 80.4 | 34.4 ±20.7 | 98.8 ±33.7 | 85.9 ±17.9 | 30.1 ± 6.7 | 59.4 ± 8.8 | 218.3 ± 8.8 |
| 2 | 8 | 168.7 ±23.9 | 1935.1 ±328.1 | 486.1 ±106.3 | 90.5 ± 2.0 | 17.4 ± 3.9 | 84.8 ± 22.1 | 19.1 ± 4.2 | 46.4 ±14.4 | 52.0 ±12.3 | 18.4 ± 6.0 | 46.1 ± 9.1 | 174.4 ±27.4 |
| 2+2.5 | 5 | 160.2 ±23.1 | 1472.0 ±334.7 | 267.8 ± 49.3 | 55.0 ± 8.1 | 11.5 ± 1.2 | 44.0 ± 15.8 | 9.4 ± 3.0 | 18.6 ± 9.0 | 26.8 ± 8.1 | 11.2 ± 3.4 | 46.0 ± 9.4 | 135.8 ±27.8 |
| 2+5 | 10 | 160.7 ± 3.8 | 1316.6 ±244.1 | 249.8 ± 40.5 | 55.3 ±12.0 | 11.1 ± 2.2 | 51.5 ± 17.2 | 10.3 ± 2.2 | 17.4 ± 4.8 | 30.3 ± 7.4 | 9.4 ± 2.2 | 43.8 ± 6.1 | 138.3 ±18.5 |
| 2+10 | 5 | 139.0 ±21.0 | 1390.0 ± 60.1 | 254.5 ± 23.3 | 57.3 ± 3.3 | 10.5 ± 1.4 | 46.8 ±10.7 | 10.7 ± 2.9 | 19.5 ±10.6 | 26.2 ± 3.8 | 9.7 ± 0.9 | 46.2 ±12.6 | 141.2 ± 2.4 |
| 1 | 10 | 173.2 ±12.2 | 1579.5 ±292.2 | 378.5 ± 86.7 | 73.5 ±13.9 | 14.0 ± 3.6 | 73.3 ± 20.8 | 16.8 ± 4.9 | 40.6 ±16.6 | 50.9 ±13.3 | 13.2 ± 3.6 | 46.1 ±10.4 | 167.5 ±18.5 |
| 1+2.5 | 5 | 176.2 ± 7.2 | 1242.4 ±271.2 | 272.6 ±102.1 | 66.6 ± 6.1 | 11.2 ± 0.8 | 54.2 ± 7.2 | 12.4 ± 0.8 | 21.8 ± 3.8 | 33.0 ± 4.7 | 12.6 ± 2.1 | 55.4 ±10.7 | 134.4 ±40.3 |
| 1+5 | 5 | 174.0 ± 6.4 | 857.6 ± 35.2 | 236.8 ± 11.2 | 71.6 ± 4.3 | 12.8 ± 3.4 | 69.6 ± 2.6 | 15.8 ± 6.4 | 26.0 ± 5.7 | 46.8 ± 4.3 | 17.4 ± 5.6 | 62.4 ±14.6 | 179.6 ±16.3 |
| 1+10 | 6 | 160.6 ±10.6 | 730.5 ±235.5 | 186.1 ± 50.5 | 50.3 ± 4.7 | 9.7 ± 3.2 | 42.6 ± 15.8 | 8.7 ± 2.7 | 18.0 ± 4.7 | 27.6 ± 9.4 | 10.3 ± 5.1 | 38.8 ± 4.3 | 142.5 ±32.4 |
| Hypox. control | 10 | 162.0 ±22.3 | 785.6 ±156.1 | 217.7 ± 47.1 | 56.1 ± 8.8 | 11.5 ± 1.9 | 72.4 ±12.0 | 15.1 ± 3.6 | 24.5 ± 7.8 | 34.8 ± 8.4 | 12.2 ± 2.9 | 51.6 ± 9.1 | 164.2 ±19.2 |
| Normal at 60 days | 10 | 217.6 ±17.9 | 2302.3 ±183.8 | 524.3 ± 74.0 | 102.5 ±14.0 | 30.4 ± 4.9 | 529.5 ±213.6 | 59.2 ±14.3 | 215.4 ±61.4 | 143.9 ±54.2 | 32.3 ± 5.8 | 100.5 ±14.0 | 230.1 ±34.1 |
| Normal at 6 days | 10 | 270.0 ±18.2 | 2624.5 ±164.0 | 816.5 ±111.1 | 145.2 ±10.7 | 41.3 ± 5.8 | 924.5 ±191.9 | 114.3 ±25.0 | 300.5 ±53.9 | 207.5 ±42.9 | 42.6 ± 8.1 | 128.9 ± 9.7 | 236.0 ±25.3 |

The values of the table indicate the weights of the reproductive organs collected from rats at autopsy. These rats, hypophysectomized at 60 days of age, were injected with PMSG and cyproterone acetate daily from 61 to 75days of age, and sacrificed for autopsy 24 hours after the last injection. Each value represents mean±standard deviation. Hypox. control: untreated hypophysectomized rats killed 16 days after operation. Glandof d.d.: gland of ductus deferens.

matid の多核巨態細胞化などが観察された。しかし Leydig 細胞には PMSG 単独投与群と CA の併用投与群との間に明らかな差異は認められなかった。

d. 精巣上体尾部の精子検査

PMSG 8IU 投与では全例が多数の精子出現を示した。また精子運動性も活発であった。PMSG 8IU に CA 10mg 併用したのでは、精子生産に対する CA の抑制作用は軽度であった。一方 PMSG 2IU および 1IU 投与に対し、CA 10mg の併用投与では、表4のように精子生産が著しく抑制された。

考 察

造精機能のホルモン支配については、いまだ不明の点が多く、相異なる種々の説が唱えられている。すなわち、精子形成の premeiotic phase は既知ホルモンに関係なく發育し、reduction olivision phase は GTH に支配され、post meiotic phase は既知ホルモンに関係ないか、あるいは androgen の影響下で進行すると唱えられている^{1,5,14)}。しかし、Grep⁹⁾は FSH が卵巣の胚上皮組織に対する反応と同様、精巣においても選択的に

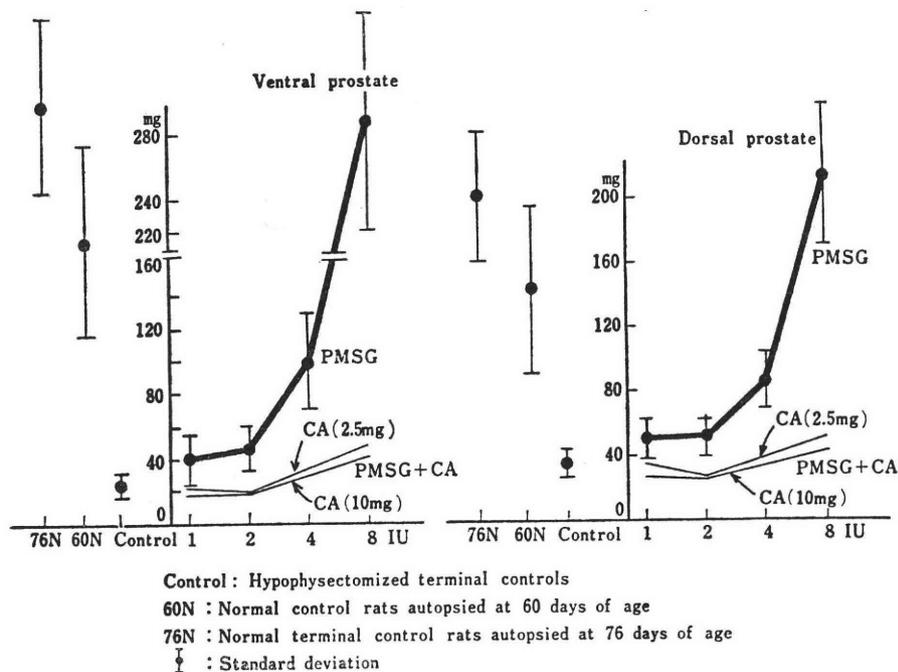


Fig. 1 Weights of prostates

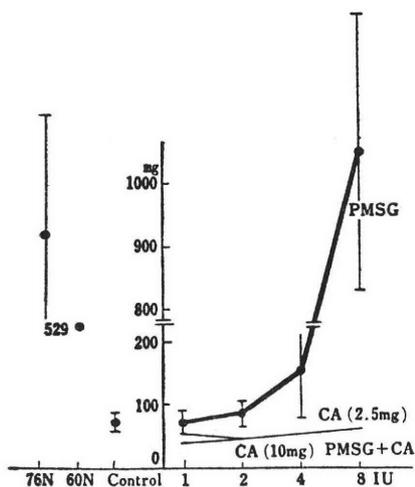


Fig. 2 Weights of seminal vesicles
 See the footnotes of Fig. 1

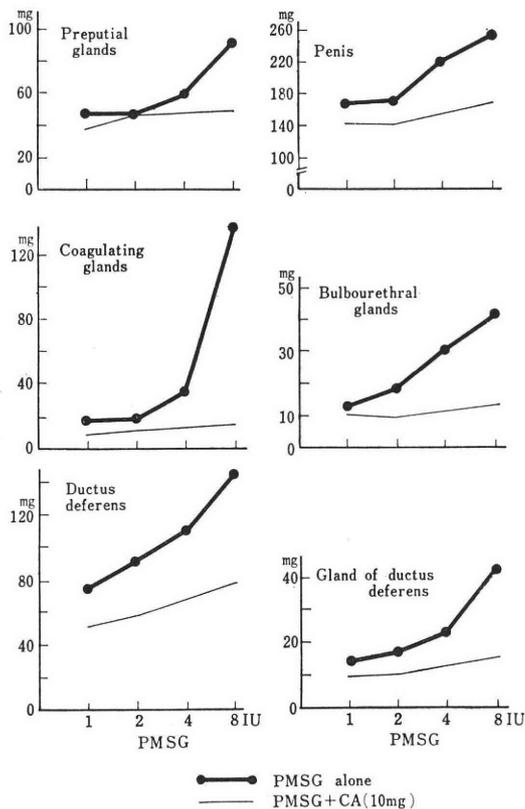
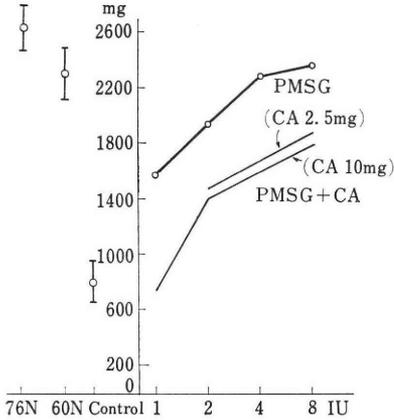


Fig. 3 Weights of accessory reproductive organs

精子完成過程の細胞に作用すると報告している。また、古くから下垂体摘出後 spermatocyte は長期間残存することが知られているが、下垂体摘出による影響は動物種によって著しい差異がある¹⁾。ラットでは精子完成の step 7 の段階まで進行する。これに多量の androgen を投与すれば、正常に近い状態にまで精子生産をさせることが可能である¹⁵⁾。しかし、精祖細胞数を正常なレベルまで維持させることはできないといわれている^{4,20)}。



See the footnotes of Fig. 1.

Fig. 4 Weights of testes

Table 2 Influence of PMSG and cyproterone acetate (CA) on the diameter of the seminiferous tubule in hypophysectomized rats

| PMSG (I U) | Diam of tubule (μ)* | PMSG+CA (I U) (mg) | Diam of tubule (μ)* |
|------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|
| 1 | 187.5±28.3 | 1+10 | 125.5±13.8** |
| 2 | 195.1±20.5 | 2+10 | 161.8±16.4** |
| | | 2+5 | 180.5±19.0 |
| 8 | 242.6±32.0 | 8+10 | 239.1±33.0 |

* Mean±standard deviation.

** (t-test, $P < 0.001$) Significantly different from the value of the group injected with PMSG alone.

PMSG はラットの精巣に対して絨毛性性腺刺激ホルモン (HCG) と FSH の中間的作用を現わし、精巣重量の増加、精細管口径の増大および Leydig 細胞の増殖を促す。さらに実験に用いた下垂体摘出ラットの日齢により差があるが^{11,17)}、PMSG の投与で精子が生産されることが知られている¹⁸⁾。しかしその作用機序については明らかでない。

われわれは PMSG の精子形成に対する作用機序を解析するための実験を試みた。PMSG と CA の併用投与によつて、いずれの群も副生殖器官の重量増加作用は抑制されたが、精子形成については PMSG の高単位投与群と低単位投与群との間に明らかな差が認められた。PMSG 8IU 投与群では精巣内 androgen 含有が著しく高いため、CA により十分な抑制が困難なであろう。しかし、androgen 分泌量の少ないグループでは CA により完全に抑制され、精子完成の途中の段階で停

Table 3 Number of germ cells per tubular cross-section in hypophysectomized rats injected with PMSG alone or PMSG and cyproterone acetate (CA)

| Treatment | Type A spermatogonia | Resting spermatocytes | Pachytene spermatocytes | Step 7 spermatids |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------|
| Normal control | 0.6 | 21.3 | 19.4 | 62.1 |
| PMSG, 8IU | 0.3 | 15.7 | 16.4 | 54.5 |
| PMSG, 8IU CA, 10mg | 0.4 | 13.5 | 14.4 | 46.7 |
| PMSG, 2IU | 0.3 | 12.4 | 13.7 | 46.9 |
| PMSG, 2IU CA, 10mg | 0.5 | 16.2 | 13.4 | 39.7 |
| PMSG, 1IU | 0.4 | 15.4 | 12.7 | 39.3 |
| PMSG, 1IU CA, 10mg | 0.5 | 16.9 | 6.0 | 14.0 |
| Hypox. control | 0.3 | 11.2 | 3.2 | 3.0 |

See the footnotes of Table 1

The crude count has been corrected by Abercrombie's formula⁹⁾ and by an index of tubular shrinkage.

Table 4 Effects of PMSG and cyproterone acetate (CA) on sperm formation

| Daily dose PMSG+CA (I U) (mg) | Number of rats | Sperm appearance | | Sperm motility | |
|-------------------------------|----------------|------------------|----|----------------|---|
| | | + | - | + | - |
| 8 | 11 | 11 | | 11 | |
| 8+2.5 | 3 | 3 | | 3 | |
| 8+5 | 8 | 8 | | 5 | 3 |
| 8+10 | 9 | 8 | 1 | 7 | 1 |
| 2 | 8 | 8 | | 7 | 1 |
| 2+2.5 | 5 | 1 | 4 | 1 | |
| 2+5 | 10 | 2 | 8 | | 2 |
| 2+10 | 4 | | 4 | | |
| 1 | 10 | 10 | | 10 | |
| 1+2.5 | 5 | 5 | | 1 | 4 |
| 1+5 | 5 | | 5 | | |
| 1+10 | 6 | 1 | 5 | | 1 |
| Normal control | 8 | 8 | | 8 | |
| Hypox. control | 10 | | 10 | | |

See the footnotes of Table 1

止し、精子生産が廃絶したと考える。

以上のように PMSG により分泌された androgen 作用を抑えてしまえば、PMSG はラットの精子形成に対

して認められうる反応は示さなかつた。したがつて PMSG の主体を成す FSH 作用をもつたものそれ自体では反応を現わさないのかも知れない。

一方、下垂体性 GTH の FSH それ自体では、反応を現わさないことが示唆されている。すなわち現在の精製技術をもつて純化した FSH でも、1~2%の ICSH の混入があるといわれており²⁰⁾、この ICSH が Leydig 細胞を介して反応するのか、あるいは FSH に少量の ICSH が混在している場合に初めて、FSH が活性を現わすことも考えられる。Berswordt-Wallrabe ら²⁾は上述のことを考慮して、androgen 拮抗物質を用いて検討し、めん羊の下垂体から抽出した FSH のみでは、下垂体摘出ラットの精巣になんの反応も現わさないことを認めた。

Wood & Simpson²⁰⁾は ICSH の混在を現わさない量の FSH は、精巣重量や発育に対してほとんど影響を及ぼさない。また精巣機能の回復や維持に対して、ICSH を除く他の下垂体ホルモンの併用は有効でないと述べている。

これらの文献とわれわれの実験成績から考察し、雌動物に対して FSH 作用の強い PMSG も、雄動物に対しては Leydig 細胞に作用し、分泌された androgen を介して精子形成を促すものであつて、ICSH と同じような生物学的作用をもつものではないかと考えられる。

要 約

精子形成に対する PMSG の作用機序については、いまだ不明の点が残されているので若干の検討を試みた。その結果、PMSG の投与により増加した精巣重量は、CA を併用投与することによつて、その重量増加が明らかに抑制された。精細管直径の発達も PMSG 単独投与群に比べると、PMSG の低単位と多量の CA の併用投与群では、抑制されていた。下垂体摘出ラットの精巣は、精細胞の著しい減少を示したが、Step 7 の精子細胞は、なお若干存在した。この下垂体摘出ラットに PMSG を投与すると、精細胞は著しく増数し、精子生産が維持された。

PMSG と CA の併用投与群では、精細胞が明らかに減数し、精子形成が抑制されていた。また PMSG による前立腺、精囊腺などの副生殖器の重量増加作用が、CA の併用により阻止されたので、PMSG により分泌された androgen の作用が、CA によつて著しく抑制されることが示唆された。これらの成績から、PMSG の精子形成促進作用は、主として androgen を介して現わされるものであらうと考えられる。

稿を終るにあたり、ご校閲をたまわりました東京大学農学部教授、鈴木善祐博士ならびに研究第三部長山内亮博士に深く感謝します。

また CA の入手に御便宜をおはかり下さつた日本ジェーリング社に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Albert, A., In: Young, W. C. ed., Sex and Internal Secretions. 3rd ed., Vol. 1, 305, Williams and Wilkins, Baltimore, (1961).
- 2) Berswordt-Wallrabe, R. Von, Steinbeck, H. & Neumann, F.: Endokrinologie 53, 35, (1968).
- 3) Clermont, Y. & Morgentaler, H.: Endocrinology 57, 369, (1955).
- 4) Clermont, Y. & Harvey, S. C.: Ciba Found. Colloq. Endocrinol. 16, 173, (1967).
- 5) Cutuly, E. & Cutuly, E. C.: Endocrinology 26, 503, (1940).
- 6) Geller, J., Damme, O. V., Garabieta, G., Loh, A., Rettura, J. & Seifter, E.: Endocrinology 84, 1330, (1969).
- 7) Greep, R. O. & Fevold, H. L.: Endocrinology 21, 611, (1937).
- 8) Greep, R. O., Van Dyke, H. B. & Chow, B. F.: Endocrinology 30, 635, (1942).
- 9) Greep, R. O.: In: Young, W. C., ed., Sex and Internal Secretions. 3rd ed., Vol. 1, 240, Williams and Wilkins, Baltimore (1961).
- 10) 今道友則, 信永利馬, 三浦豊彦: 家畜繁殖研究会誌, 8, 122, (1963).
- 11) Moore, R. C.: Amer. J. Anat. 59, 63, (1936).
- 12) Nelson, W. O. & Merckel, C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 36, 825, (1937).
- 13) Nelson, W. O.: Amer. J. Physiol. 129, Proc. 430, (1940).
- 14) Nelson, W. O.: Ciba Found. Colloq. Endocrinol. 4, 271, (1952).
- 15) Neumann, F. & Berswordt-Wallrabe, R. Von: J. Endocrinol. 35, 363, (1966).
- 16) 小笠晃, 杉浦邦紀, 横木勇逸: 家畜繁殖研究会誌, 13, 21, (1967).
- 17) Price, D. & Ortiz, E.: Endocrinology 34, 215, (1944).
- 18) Simpson, M. E., Li, C. H. & Evans, H. M.: Endocrinology 35, 96, (1944).
- 19) Walsh, E. L., Cuyler, W. K. & McCullagh, D. R.: Amer. J. Physiol. 107, 508, (1934).
- 20) Woods, M. C. & Simpson, M. E.: Endocrinology 69, 91, (1961).

Effects of Simultaneous Administration
of Pregnant Mare Serum Gonadotropin
and Cyproterone Acetate on
Spermatogenesis of Rat

Akira Ogasa

Third Research Division, National Institute
of Animal Health, Kodaira, Tokyo.

Hypophysectomized male rats were administered singly with pregnant mare serum gonadotropin (PMSG) or simultaneously with PMSG and cyproterone acetate (CA), androgen antagonist.

In hypophysectomized and untreated rats, germ cells decreased remarkably in number, but still step 7 spermatids were present in those rats reaching about 0.5% of those in the normal con-

trol rat. When administered with PMSG alone, hypophysectomized rats showed a conspicuous increase in number of germ cells and maintained the formation of spermatozoa. When administered simultaneously with PMSG and CA, these rats revealed a decrease in number of germ cells and presented an inhibition of spermatogenesis. The actions of PMSG to increase the weights of such accessory reproductive glands as the prostate and seminal vesicle was hampered by the simultaneous administration with CA and PMSG. This result suggests that CA may have markedly inhibited the action of androgen secreted as a result of PMSG administration. In conclusion, it is presumed that the action of PMSG to stimulate spermatogenesis may be exerted through the intermediary of androgen.

光導電素子による卵管運動の新しい記録法

—その In vivo への応用—

A New Approach to Recording Tubal Movements Using a Photoconductive Cell —Its Application to In vivo Study—

福島県立医科大学産婦人科学教室 (主任 福島務教授)

高橋 享平 古川 宣二 木村 博
Kyohei TAKAHASHI Senji FURUKAWA Hiroshi KIMURA

Dept. of Obst. & Gyn. of Fukushima Medical College, Fukushima City
Director: Prof. T. Fukushima

先に光電系による In vitro の卵管運動記録法を考案作成し報告したが、その欠点を補うためにさらに改良、小型化して In vivo に用いその曲線を記録することができたので、その装置と成績を紹介する。

Transducer 部は受感部と光源部に分かれ、受感部で筋収縮による光の量的変動を photoconductive cell にて捉え、電気信号に変換し、増幅記録するものである。

実験は成熟雌家兎の排卵後の卵管峡部、子宮、腸管などに Transducer を装着して行なった。なお薬剤による変化も併せて記録した。

本装置による実験結果から、卵管は1分間に18~20回、周期3~3.4秒、子宮は1分間2~3回、周期20~30秒、腸管は1分間18~30回、周期2~3.4秒の明瞭な律動的収縮のあることを知ることができた。

1. はじめに

最近の、医学への Electronics 導入は目をみはるものがある。産婦人科領域においても、診断、治療、基礎的研究などの重要な分野を占めつつあり、とくにこれを応用し、より客観性のある情報を得ようとする試みが急速に増加してきている。

われわれは、卵管機能、とくにその筋運動に関する基礎的知識を得るために、すでに光導電素子を用いて筋運動の新しい記録法を考案作成し、報告している。しかしこの方法では、剔出された卵管を用いているので拡大鏡下にある標本の環境、および偏光効果など、個々について一定条件に保つことがむずかしく、また卵管筋運動自体も不安定、かつ易疲労性のものであった。

このような In vitro 実験には避けられぬ欠点があるので、より生体運動に近いデータを得るためには In vivo によらなければならないと考え、これに改良を加え、

Transducer 部を小型、簡素化することによつて、開腹雌家兎卵管峡部に設置することが可能となつた。

さて、この実験装置によつて卵管筋運動を記録したところ、以下のような曲線を得ることができたので、その装置および成績を紹介する。

2. 実験装置および実験方法

実験装置は(図1)に示すように、上方の図がその Transducer 部で、光源と受感部に分かれ、2枚の円盤状部分で構成されている。卵管を固定する部分には、装着しやすいように、各々切痕が加えられており、相対する面には消光角に合わせた polarizing plate を内臓している。光源には米粒大の電球、受感部には photoconductive cell を入れ、筋運動によつておこる光の量的変動を電気信号に変換し、増幅記録するものであり、受感部側の入力は、東亜電波の高感度記録計 EPR-2T 型、または日本光電の RM-150型、多用途監視記録装置に生

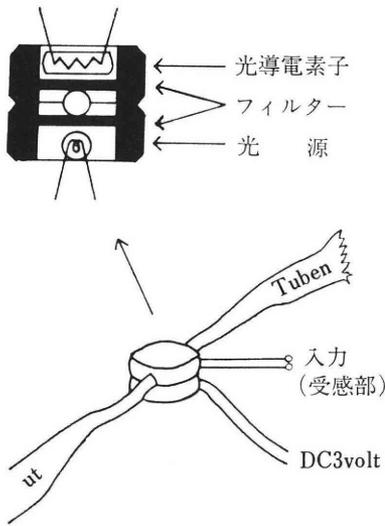


図 1

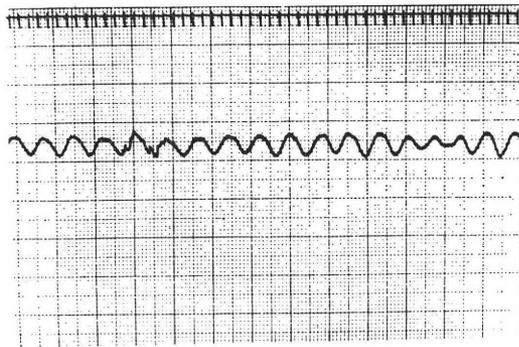


図 3

体電氣用前置増幅器 RB-2型を設置して記録した。下方の図は卵管に装着した模式図である。

(図2)は記録に使用した Transduces の実物で、直径16mm. 厚さ8mm. 記録有効視野は10mm である。

実験動物には2.5kg 以上の成熟雌家兎を用い、麻酔は浅い深度とし、nembuthal (pentobarbital) 40mg/kg を腹腔内に注入し、約30分後に開腹、卵管に上記 Transducer を設置し、局所が乾燥しないように、リンゲルを滴下しながら実験を行なった。

3. 実験成績

(図3)は Friedman 100K.E. 単位にて、両側卵巣に各々2個ずつ排卵を認めた家兎の卵管峽部の曲線で、48時間後の判定時に、生体電氣用前置増幅器 RB-2型を設置し、紙送り速度2.5mm/sec にて記録したものである。設置後まもなく、1分間に18~20回の振幅、周期ともに安定した律動的な収縮運動がみられ、また経時的にも波形の極端な変動はなく、安定した曲線が得られた。

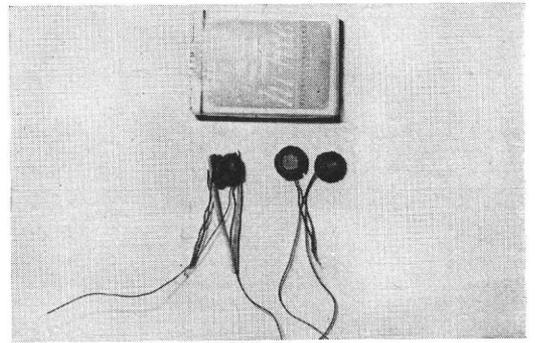


図 2

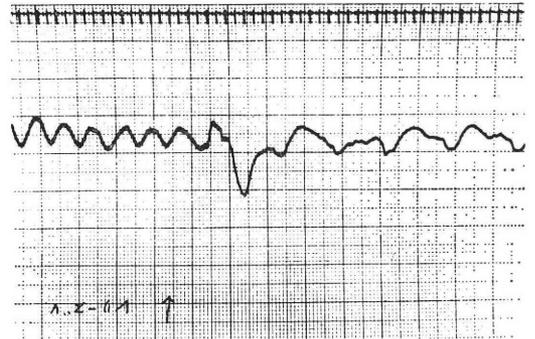


図 4

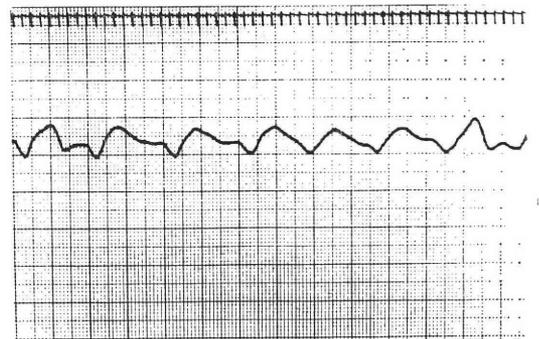


図 5

(図4, 5)は耳静脈より5mg の Valethamate Bromide (Release-V) を静注した際の変化を試験的に記録したものであるが、注入直後より、ゆるやかで、周期の大きな波に変型し、収縮運動は1分間に8回位となり、 $1/2$ 以下に減少している。

同様の方法にて、子宮運動を記録したところ、(図6, 7)に示すように1分間に2~3回の振幅の大きい波を中心とし、その周囲に小さな波をまじえた複雑な曲線が得られた。さらに記録する部分が大きく厚い場合を比較するために腸管の運動を記録したところ、(図8, 9)に示すように、非常に振幅が大きく、1分間に28~30回にも及ぶ激しい運動が記録された。

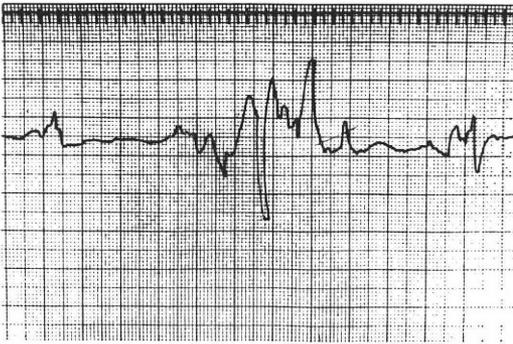


図 6

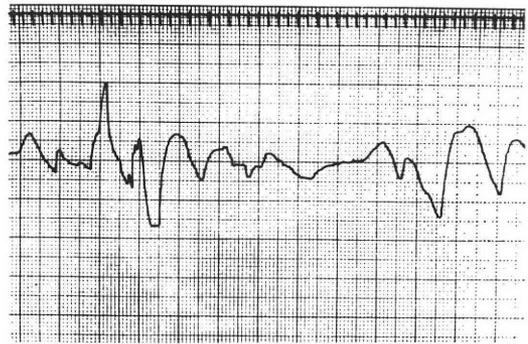


図 7

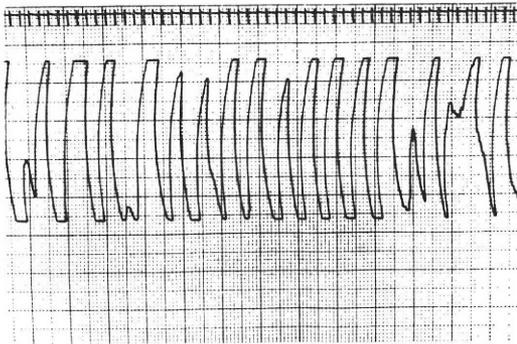


図 8

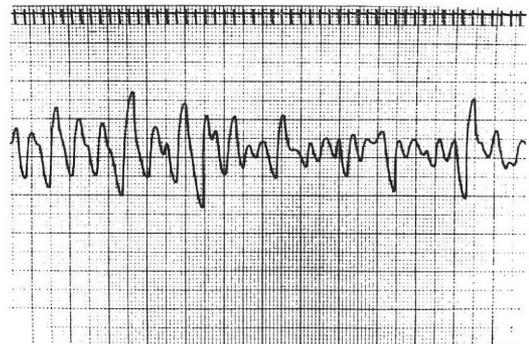


図 9

4. 考 按

従来の筋運動記録法は、機械的な力をそのままエネルギー源とした装置が多かったが、最近では ME の発達とともに、慣性、摩擦をまったく伴わない光や電子などを用いる方法に置き換えられつつある。

われわれは不妊の原因に卵管機能とくに卵管運動の異常が多く含まれることに注目し、これを知るための実験方法を考案中であるが、良好な成績を得るためには ME の装置がもつともその目的にかなうものとして、これを用いた実験方法を開発した。

先に報告した In vitro の実験では、肉眼的に運動を観察しながら記録でき、これを光学的増幅とするという特長はあるが、他方恒温槽、強力な光源、拡大鏡などを用いる複雑な装置と、剔出標本の環境を一定に保たなければならないという欠点がある。また生体より分離された組織では当然筋運動も不安定で、かつ易疲労性のもので、記録開始直後には運動の亢進がみられ、3分後では一応安定するが、その後は減弱の傾向を示し、条件をかなり考慮しても10分位で消失してしまうことが多く、運動の実態は非常につかみにくい。

ところが In vivo においてはこのような欠点は改善され、長時間記録を行なっても波型は安定し、筋運動の

疲労は30分以上観察しても認められなかった。しかもこの装置による利点としては操作が非常に簡便であり、Transducer 部を卵管に設置するだけで、その直後より容易に安定した曲線が得られ、検体の振動や周囲臓器の運動などにもまったく影響を受けず、さらに活動電位などにみられる雑音の混入に悩まされない点があげられ満足すべきものであつた。

以上われわれの考案作成した Transducer を使用した実験装置について紹介したが、記録する操作の上でもっとも重要なことは polarizing plate を消光角に合せ合わせることであり、これを十分確認しないと contrast 不良のため感度不良を招いたり、あるいは記録不可能という状態もありうる。また視野の広さは検体によつて変え、透過光のみをとらえるようにし、直接光の乱入は極力避ける注意が必要であつた。

曲線に影響を与える因子には、標本の厚さ、内腔の広さ、筋層の厚さ、筋線維の方向などが考えられ、外部からの因子としては、腹水、出血などによる polarizing plate の表面の曇りなどによる透過光の減少なども考えられる。

またこの方法は、検体を管状部分全体の運動としてとらえるため、運動の方向、縦走筋、輪状筋の収縮などを区別することはできず、一様に収縮と弛緩という型に表

現されている。

5. むすび

光電系による卵管運動の記録法を *In vivo* に応用し、その装置および卵管、子宮、腸管より得られた曲線の一部を紹介した。

稿を終るにあたり、御校閲をいただいた福島務教授に深謝いたします。

なお本論文要旨は第14回日本不妊学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 高橋亨平：光導電素子による卵管運動の新しい記録法，日不妊会誌，14：111，昭44.
- 2) 本川弘一：医学生物学電気的実験法，南山堂，(1966).
- 3) エレグトロニクス協議会編：ME マニュアル，コロナ社，(1967).

A New Approach to Recording Tubal Movements Using a Photoconductive Cell

—Its Application to *In vivo* Study—

**Kyohei Takahashi, Senzi Furukawa,
Hiroshi Kimura**

From the Department of Obstetrics and
Gynecology of Fukushima Medical
College, Fukushima City
(Director: Prof. T. Fukushima)

- 1) The previous report (Jap. J. Fert. & Ster.,

Vol. 14), 2) described anew transducer with a photoconductive cell on it which we had devised for observation of the function of the fallopian tubes, especially the movement of their musculature.

2) The apparatus, however, was designed for use in *in vitro* studies with isolated uterine tube preparation from laboratory animals. With the view of obtaining data regarding tubal function moreover intimate to that in vital state or *in situ*, further improvements were made to miniaturize the recording apparatus with success in registering the *in vivo* movement of the muscles of uterine tube. The present communication deals with the recording system and the results obtained by the use of it.

3) The transducer of the system is discoid, 16mm in diam. and 8mm in thickness, with a photoconductive cell connected with it. A pair of polarizing plates adjusted to the extinction angle are used to permit direct contract of the system with the uterine tube.

4) Electrosignals thus generated are registered by means of a multipurpose supervisory recording meter (Nihon-Koden K. K.) via a pre-amplifier for bioelectricity, model RB-2.

5) The advantages of being entirely free from noises impedimental to recording, giving tracings of excellent stability, being simple and easy to handle and compact enough to be embeddable deep in the abdominal cavity and permitting continued recording for many hours, it seems to us, make the system quite useful in the study of the tubal function *in situ*.

奇形子宮に対する子宮整形術の効果

Effect of Metroplasty on malformed Uterus

名古屋市立大学医学部産婦人科教室

水野金一郎 中根茂雄
Kinichiro MIZUNO Shigeo NAKANE

渡辺 紘一 八神喜昭
Koichi WATANABE Yoshiaki YAGAMI

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

双角単頸子宮以外に著変のない患者24例に子宮整形術を施行した。

1) 1回以上の流産既往を有する14例には、Strassmann氏手術を施行し、1回以上の流産既往を有する7例および不妊の3例には Jones-Jones 氏手術を施行した。

2) Strassmann 氏手術を施行した14例中の2例は、術後3年以上の不妊をきたした。Jones-Jones 氏手術を施行したものであるが、既往妊娠のある7例は術後全例妊娠し、また、術前不妊であった3例中の1例が、術後妊娠した。

3) Strassmann 氏手術例の総妊娠数に対する生児獲得率は、術前3.6%であり、術後は48.1%に上昇した。一方、Jones-Jones 氏手術例のそれは、術前4.8%であり術後は72.7%に改善された。

4) 子宮整形術後の分娩例において、いずれも重大な障害はなく、帝王切開は13分娩中わずか1のみであった。注目すべきことは、胎盤附着部位の異常あるいは胎盤、卵膜の一部残留などの所見が13分娩中の過半数に認められたことである。

1. 緒 言

子宮奇形はしばしば流産、不妊、月経困難症の原因となり、ことに流産に関しては、一般妊婦におけるよりも、奇形子宮を有する妊婦においてその頻度が高く、したがって奇形子宮は流産の一原因と推定しえようし、挙児希望の奇形子宮を有する婦人に対して子宮整形術を施行することは有意と考えられる。一方、奇形子宮を有する婦人においてもかなりの割合で満期分娩をみることから、流産に対しては子宮整形術は無意味とする説もある。われわれは従来、流早産患者について多方面より検討を行なっているうち、かなりの頻度に子宮奇形を見出し、これらの症例を中心とし若干例に子宮整形術を施行したので、その結果について検討を試みた。

2. 対 象

調査対象は昭和38年～45年の8年間に名古屋市立大学

医学部附属病院産婦人科に挙児を希望して訪れた婦人で、子宮卵管造影法あるいは手術時に子宮奇形を確診し、子宮整形術を行なった患者24例である。これらの患者は、術前にBBT測定、子宮内膜検査、夫の精液検査および精子頸管粘液適合検査を施行し、そのいずれにおいても異常のないことを確認したものである。

なお、これら24例のうち21例は流産の既往（17例は連続2回以上の習慣性流産）を有し、他の3例は3年以上の不妊を訴えたものである。また、これら24例の子宮奇形の種類は、全例とも Jarcho¹⁾の分類による双角単頸子宮（単腔）=Uterus bicornis unicollis vagina simplex である。

また、施行した子宮整形術は2種類である。すなわち、流産既往のある14例に Strassmann 氏手術を、流産既往のある7例および不妊症の3例の計10例に Jones-Jones 氏手術を施行した。

なお、術後は3～6カ月間の避妊の後、妊娠させるよ

表 1 (1) 子宮整形術前後における妊娠歴
Strassmann 氏手術群

| 症例 No. | 術 前 妊 娠 歴 | 術 後 妊 娠 歴 | 備 考 |
|--------|--------------------------------|------------|----------|
| 1 | VII | IV X' X' | |
| 2 | III VII III IV | VII III X' | |
| 3 | III III III | IV III | |
| 4 | VII III II III III III III III | III IV | |
| 5 | II IV V II II | X' IV X' | |
| 6 | II X' IX' VIII VI | V II VIII | |
| 7 | V II II IV II II IV II | X' X' | |
| 8 | III III IV | | 術後 3 年不妊 |
| 9 | VI III | X' X' X' | |
| 10 | II III III II III | | 術後 6 年不妊 |
| 11 | III III | V | |
| 12 | III IV VI | X' | |
| 13 | III III III III | VI X' | |
| 14 | VII | V X' | |

(2) Jones-Jones 氏手術群

| 症例 No. | 術 前 妊 娠 歴 | 術 後 妊 娠 歴 | 備 考 |
|--------|-----------------------|-----------|--------------|
| 15 | III II | X' | |
| 16 | III V V II | VI X' | |
| 17 | III II VIII II | X' X' | |
| 18 | (II)(II) IV | X' | |
| 19 | | X' | |
| 20 | | | 術後 4 年不妊 |
| 21 | III IX' (III) IV | X' | |
| 22 | | | 術後 2 年 6 月不妊 |
| 23 | (III) III II II II II | II X' | |
| 24 | V VII | V | |

注 ローマ数字は在胎月数を示す
() は人工妊娠中絶
・ は生児獲得せるもの

表 2 子宮整形術前後における妊娠動態

| 術 式 | 症例数 | 手術前妊娠動態 | | | | | | 手術後妊娠動態 | | | | | |
|--------------------|-----|----------|------------|------------|----|-----|----|----------|------------|------------|----|-----|----|
| | | 総妊 娠数 | 妊娠前 期流産 | 妊娠中 期流産 | 早産 | 満期産 | 生児 | 総妊 娠数 | 妊娠前 期流産 | 妊娠中 期流産 | 早産 | 満期産 | 生児 |
| Strassmann 氏手術 | 14 | 55 | 43 | 9 | 2 | 1 | 2 | 27 | 8 | 5 | 1 | 13 | 13 |
| Jones-Jones 氏手術 | 10 | 21 | 15 | 4 | 2 | 0 | 1 | 11 | 1 | 2 | 0 | 8 | 8 |
| 計 | 24 | 76 | 58 | 13 | 4 | 1 | 3 | 38 | 9 | 7 | 1 | 21 | 21 |

うに指導した。

3. 結 果

1) 受孕

子宮整形術を施行した24例の術前後の妊娠歴を一括すれば表1(1), (2) に示すごとくである。すなわち、術

前に妊娠の既往を有するものでは、Strassmann 氏手術群において14例中12例が妊娠し、そのうち8例が満期産にて生児を得ている。なお、このうち3例は2児を、1例は3児を得ている。また、術後不妊のものは14例中2例で、1例は術後3年、他の1例は術後6年の不妊である。Jones-Jones 氏手術群では、術前に妊娠の既往のあ

表 3 子宮整形術前後における流産率・生児獲得率

| 術 式 | | 流 産 率 (%) | 生 児 獲 得 率 (%) |
|-----------------|-----|--------------|---------------|
| Strassmann 氏手術 | 術 前 | 52/55 (94.6) | 2/55 (3.6) |
| | 術 後 | 13/27 (48.1) | 13/27 (48.1) |
| Jones-Jones 氏手術 | 術 前 | 19/21 (90.5) | 1/21 (4.8) |
| | 術 後 | 3/11 (27.3) | 8/11 (72.7) |
| 計 | 術 前 | 71/76 (93.4) | 3/76 (3.9) |
| | 術 後 | 16/38 (42.1) | 21/38 (55.3) |

表 4 子宮整形術後の生児獲得例
Strassmann 氏手術群

| 症例 No. | 年齢 (手術時) | 既往妊娠歴* 術前—術後 | 妊娠中の経過 | 分娩様式 (在胎週数) | 分娩産褥に おける異常 | 分娩所 要時間 | 分娩時 出血量 | 新生児・異常 |
|--------|----------|------------------------|---------------------------|-------------------|----------------|------------|------------|------------|
| 2 | 28 | III VII III IV—VII III | Shirodkar 手術 (妊娠 7 ヲ月) | 後頭位(40) | 胎盤一部残留 | 8時間43分 | 400ml | 3850g 公・無し |
| 5 | 31 | II IV V II II— | 異常なし | 後頭位(40) | 癒着胎盤 | 11時間10分 | 100ml | 3140g 公・無し |
| | | II IV V II II—X IV | 切迫流産 (妊娠 3 ヲ月) | 後頭位(40) | 無し | 7時間 8分 | 100ml | 3750g 女・無し |
| 9 | 26 | VI III— | 異常なし | 骨盤位・ 帝王切開 (42) | 無し | / | / | 3450g 女・無し |
| | | VI III—X | 異常なし | 単殿位(42) | 無し | 12時間43分 | 200ml | 3200g 女・無し |
| | | VI III—X X | 異常なし | 後頭位(42) | 無し | 8時間 4分 | 250ml | 3450g 公・無し |
| 12 | 27 | III IV VI— | 異常なし | 後頭位(41) | 卵膜一部残留 | 6時間24分 | 100ml | 3120g 公・無し |

Jones-Jones 氏手術群

| 症例 No. | 年齢 (手術時) | 既往妊娠歴* 術前—術後 | 妊娠中の経過 | 分娩様式 (在胎週数) | 分娩・産褥に おける異常 | 分娩所 要時間 | 分娩時 出血量 | 新生児・異常 |
|--------|----------|------------------------|---------------------------|----------------|-----------------|------------|------------|------------|
| 15 | 23 | III II— | 切迫流産 (妊娠 2 ヲ月) | 後頭位(42) | 弛緩性出血 | 9時間13分 | 900ml | 3150g 女・無し |
| 16 | 25 | III V V II—VI | Shirodkar 手術 (妊娠 6 ヲ月) | 後頭位(39) | 低位胎盤 | 11時間19分 | 400ml | 2600g 女・無し |
| 17 | 25 | III II VIII II— | 切迫流産 (妊娠 2 ヲ月) | 後頭位(43) | 卵膜一部残留 | 10時間38分 | 200ml | 2900g 公・無し |
| | | III II VIII II—X | 切迫流産 (妊娠 3 ヲ月) | 後頭位(40) | 副胎盤 | 8時間 4分 | 50ml | 2860g 女・無し |
| 19 | 26 | — | 異常なし | 後頭位(42) | 無し | 11時間54分 | 600ml | 3250g 公・無し |
| 23 | 28 | (III) III II II II II— | 異常なし | 後頭位(41) | 卵膜一部残留 | 4時間58分 | 300ml | 3100g 女・無し |

* ローマ数字は在胎月数を示す ()は人工妊娠中絶

る 7 例は術後全例妊娠し、そのうち 5 例は生児を得、このうち 1 例は 2 人の生児を得ている。また、術前不妊であった 3 例中 1 例は術後に妊娠し生児を得た。

2) 流産

人工妊娠中絶を除いた、いわゆる希望妊娠に対する術前、術後の妊娠動態を一括すれば、表 2 のごとくである。また、これに対する流産率、生児獲得率は表 3 のごとくである。すなわち、子宮整形術前の流産率は 93.4%、生児獲得率は 3.9% であるのに比し、術後の流産率は 42.1% と減少し、生児獲得率は 55.3% と著しく上昇している。さらに、子宮整形術の種類別に検討すれば、

Strassmann 氏手術群では術前の流産率 94.6%、生児獲得率 3.6%、術後ではそれぞれ 48.1%、48.1% である。一方、Jones-Jones 氏手術群では、術前の流産率 90.5%、生児獲得率 4.8%、術後ではそれぞれ 27.3%、72.7% であり、Strassmann 氏手術群より優れた成績を得た。

3) 分娩

子宮整形術後の分娩様相について、当科において妊娠経過を追跡し、生児を獲得した 9 症例の 13 分娩について検討した。すなわち、これら 13 の妊娠、分娩様相は表 4 に示すごとくであり、症例 No. 5、No. 17 は術後に 2

生児を、症例 No. 9 は 3 生児を得た。これらの妊娠中の経過は 4 妊娠に妊娠前期切迫流産徴候を示し、2 妊娠は妊娠中期に頸管の開大を認め頸管不全症の診断にて Shirodkar 手術を施行した。分娩様式は 13 分娩中の 12 は経膈分娩であり、1 例の単殿位分娩を除きすべて頭位分娩でかつ回旋異常も認められなかった。帝王切開は 1 妊娠のみに行なわれたが、これは分娩第 1 期遷延に引き続く胎児仮死切迫の適応で行なわれたものであり、本症例は以後 2 回の経膈分娩によりさらに 2 生児を得ている。

また、1 分娩に弛緩性出血を認めたが、その他の分娩時の異常として注目すべきことは、低位胎盤、副胎盤、胎盤および卵膜の一部残留などの胎児附属物およびこの附着に関する異常が 13 分娩中 7 分娩と多く見られたことである。しかし、前期破水、早期破水、切迫子宮破裂などの認められたものはなく、また、児娩出までの分娩所要時間も 12 時間 43 分の 1 例を除き他はすべて 12 時間以内であった。なお、新生児はいずれも成熟児であり、かつなんらの異常も認められなかった。

4. 総括ならびに考案

婦人の奇形子宮の頻度は、報告者によつて多少の差異がある。すなわち、外来患者総数に対して木村²⁾は 0.14%、Fenton ら³⁾は 0.10%、住吉ら⁴⁾は 0.33% と述べ、三谷ら⁵⁾は総分娩患者数に対し 0.12% と報告している。このことは、集計された母集団の相違と、奇形子宮診断に対する検査方法の差によるものであらうと推察され、これらを勘案すれば、奇形子宮の頻度は、実際にはもつと高率に存在する可能性がある。

これら奇形子宮を有する婦人は、しばしば、流産、不妊、月経困難などの訴えをすることがあり、とくにわれわれ産科医にとつては、妊娠から分娩に至る一連の管理が重要となる。奇形子宮を有する婦人がまったく正常な妊娠および分娩経過をたどつたという症例も、しばしば報告されているが、一方、これらの患者の総妊娠数に対する流産率は高く、Hunter⁶⁾は重複子宮 28 例における流産率は 21%、Baker⁷⁾は 18.9%、Hay⁸⁾は 13%、三谷⁹⁾は 34%、Taylor ら¹⁰⁾は 25%、貴家ら¹¹⁾は 48.4%、齊藤ら¹²⁾は 50% であると報告し、これらは 2、3 の報告者を除き、明らかに一般婦人における流産率より高いことを示している。

奇形子宮に対する子宮整形術は、1884 年 Ruge¹³⁾によつて初めて行なわれた。彼は 2 回の自然流産の既往を有する婦人の子宮中隔を経膈的に除去し、術後 1 年以内に正常分娩にて生児を得た。以後、挙児を目的とした奇形子宮に対する子宮整形術の効果についての多数の報告が見られるが、その術式はほとんど Strassmann 氏手術¹⁴⁾

か Jones-Jones 氏手術¹⁵⁾またはこれらの変法が用いられている。すなわち、Strassmann¹⁶⁾は彼自身の 5 例を加えた 128 例の Strassmann 氏手術患者の統計で、術後 83 妊娠中、71 は妊娠末期まで継続し、70 の生児を得たと報告し、Kawashima ら¹⁷⁾も重複子宮の 13 例に Strassmann 氏手術を施行した結果、術前の総妊娠数 25 に対する流産率 92% が術後著明に改善され、11 妊娠中 8 人の生児を得たと報告し、また Sala ら¹⁸⁾も 21 例に Strassmann 氏手術を行なつた後 19 例が妊娠し、11 例が生児を得、5 例は流産に終り、他は現在妊娠中であると報告している。Jones-Jones 氏手術が行なわれた報告では、Jones ら¹⁹⁾自身が、術前の 30 妊娠がすべて流産に終つた既往を有する、代謝系、内分泌系に異常がなく奇形子宮が流産の主因であると考えられる 10 例に手術を施行し、術後 11 妊娠中 7 人の生児を得たと述べている。

今回、われわれの行なつた 24 例の双角単頸子宮に対する子宮整形術の成績は、術前の総妊娠数 76 に対する流産率 93.4%、生児獲得率 3.9% は、術後著しく改善され、流産率 42.1%、生児獲得率 55.3% であつた。また、Strassmann 氏手術と Jones-Jones 氏手術の比較においては、前者の生児獲得率が術前 3.6%、術後 48.1% であるのに比し、後者のそれは、それぞれ 4.8%、72.7% であり、Jones-Jones 氏手術がより優れた結果を得た。術式の優劣に関しては、Jones ら¹⁵⁾は Strassmann 氏手術は子宮底部に横切開を加えるため両側卵管間質部を損傷する危険があり、また、中隔は単に切開されるのみで中隔の筋層部の残存する可能性が大きいため Jones-Jones 氏手術を推奨し、逆に Thompson ら²⁰⁾、Sala ら¹⁸⁾は Jones-Jones 氏手術は子宮底部の楔形切除により中隔が除去されるため、子宮の変形、狭小化が大きく、術後の不妊をきたす危険が大きいと述べ Strassmann 氏手術を優先している。われわれの成績においては、流産既往のある患者では Strassmann 氏手術を行なつた 14 例中 2 例が術後不妊であるが、Jones-Jones 氏手術を行なつた 8 例では術後いずれも妊娠し、さらに術前に不妊であつた 1 例においても妊娠し、かつ生児を得ており、Jones-Jones 氏手術が術後の不妊をきたす傾向は認められず、また前記のごとく生児獲得率においても Strassmann 氏手術より優れた成績を得ている。この理由を適確に説明することは困難であるが、その原因を推察しうる一つの方法として術前、術後の Hysterogram について検討してみると、Strassmann 氏手術においては図 1、図 2 に示すごとく、術後においても子宮底部の楔状陥没はまだかなりの程度に存在している。これは子宮底部を横切開し、中隔切除後これを縦縫合するため縫合部中央において再び襞を形成するためと考えられる。一方、Jones-Jones

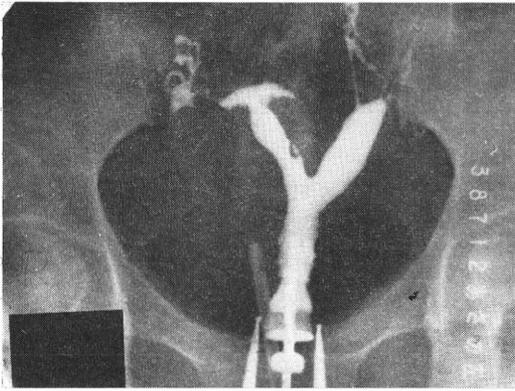


図 1 双角単頸子宮の術前の Hysterogram

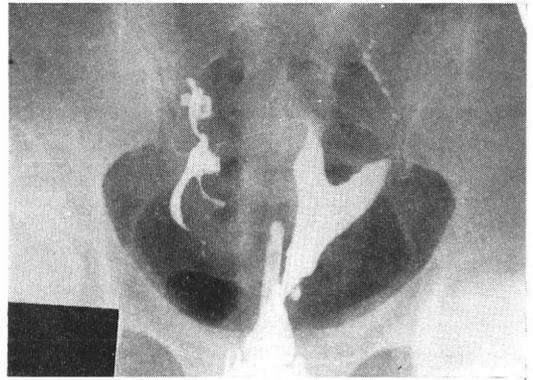


図 2 Strassmann 氏手術後の Hysterogram
(図 1 と同一症例)

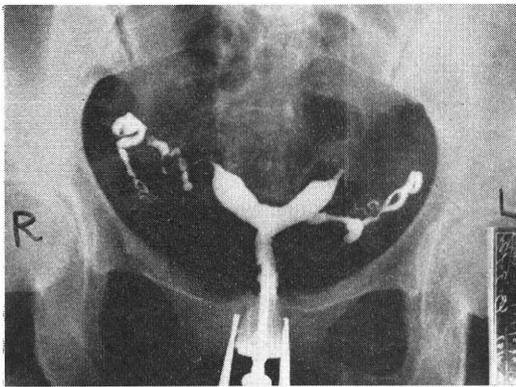


図 3 双角単頸子宮の術前の Hysterogram

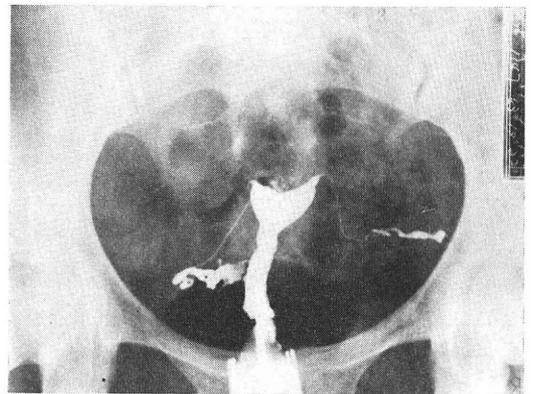


図 4 Jones-Jones 氏手術後の Hysterogram
(図 3 と同一症例)

氏手術における術前、術後の Hysterogram は図 3、図 4 に示すごとくであり、楔状切除をできるだけ狭く行なうことにより術後の子宮腔の狭小化をある程度防止でき、しかも著明な変形もきたさないためと考えている。

子宮整形術後の妊娠における分娩様式については Thompson²⁰⁾ は 12 例中 11 例に帝王切開を行なっているが、そのうちの 4 例は胎児側に起因する適応であり、他は予防的な帝王切開であつたと述べ、Sals¹⁸⁾ は 11 分娩中 2 例が、Strassmann¹⁶⁾ の集計では 71 分娩中 10 例が帝王切開であつたと報告されており、また官川²¹⁾ は子宮整形術後の分娩を全例帝王切開し、この際子宮に 62.9% の癒痕を認めたが、術後に経膈分娩が多数報告されていることから推察し、これらの癒痕は危懼されるほどのものではないと考えている。

われわれの成績では Strassmann 氏手術 4 例、Jones-Jones 氏手術 5 例の合計 9 例において経分娩 13 を経験したが、すべての切迫子宮破裂の徴候は認められず、帝王切開はわずかに 1 分娩のみであり、これも胎児の切迫仮死の適応で行なつたものである。その他、妊娠、分娩、新

生児においても、いずれも著変は認められなかつたが、低位胎盤、癒着胎盤、あるいは胎盤、卵膜の一部残留などの胎盤、卵膜の附着に関する異常の認められたものが半数近くにも認められたことは、子宮整形術の影響と考えられ、今後における問題点といえよう。さらに、妊娠中期に頸管不全症の診断のもとに Shirodkar 手術を施行した症例のあることは奇形子宮の頸管には未だ器質的、機能的に未熟のものも混在することを示唆しているものとして興味深いところである。

5. 結 論

1) 奇形子宮が流産の主因と考えられる 14 例に Strassmann 氏手術を、7 例に Jones-Jones 氏手術を、また奇形子宮が不妊の主因と考えられる 3 例に Jones-Jones 氏手術を施行した。

2) 既往妊娠を有する患者のうち、Strassmann 氏手術を施行した 14 例中 2 例に術後 3 年以上の不妊をきたしたが、Jones-Jones 氏手術を施行した 7 例中には術後不妊のものは認められず、逆に、術前不妊の 1 例が Jones-

Jones 氏手術後妊娠した。

3) 子宮整形術後の生児獲得率は術前の3.9%から55.3%に上昇した。術式別による生児獲得率は Strassmann 氏手術群では術前3.6%, 術後48.1%, Jones-Jones 氏手術群ではそれぞれ4.8%, 72.7%であり後者の術式が優れた成績であった。

4) 子宮整形術後に当科において分娩した9症例13分産例においては、胎盤の附着部位の異常および胎盤、卵膜の一部残留が多く見られたが、その他の異常はなく、帝王切開は1分娩のみであった。また、新生児にもなんら異常は認められなかつた。

文 献

- 1) Jarcho, J.: Am. J. Surg. 71, 106, 1946.
- 2) 木村誠一: 近畿婦会誌, 11, 1329, 昭3.
- 3) Fenton, A. N. and Singh, B, P.: Am. J. Obst. & Gynec. 63, 744, 1952.
- 4) 住吉勇一他: 産と婦, 33, 1298, 昭41.
- 5) 三谷茂他: 産と婦, 28, 854, 昭36.
- 6) Hunter, W.: J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 64, 243, 1957.
- 7) Baker, W. S. et al.: Am. J. Obst. & Gynec. 66, 580, 1953.
- 8) Hay, D.: J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 65, 557, 1958.
- 9) 三谷靖: 日産婦誌, 32, 1764, 昭12.
- 10) Taylor, H. C. et al.: Am. J. Obst. & Gynec. 46, 388, 1943.
- 11) 貴家寛而他: 日産婦誌, 15, 877, 昭38.
- 12) 齊藤幹他: 産婦の実際, 11, 183, 昭37.
- 13) Ruge, P.: Ztsch. für Geburtsh. unt Gynäk. 10, 141, 1884.
- 14) Strassmann, P.: Zbl. für Gynäk. 31, 1322, 1907.
- 15) Jones, H. W. and Jones, G. E. S.: Am. J. Obst. & Gynec. 64, 325, 1953.
- 16) Strassmann, E.: Am. J. Obst. & Gynec. 64, 25, 1952.
- 17) Kawashima, Y. et al.: J. Japanese Obst. & Gynec. 7, 141, 1960.
- 18) Sala, F. and Tellini, P.: Am. J. Obst. & Gynec. 84, 390, 1962.
- 19) Jones, H. W. et al.: Am. J. Obst. & Gynec.

72, 865, 1956.

- 20) Thompson, J. P. et al.: Obst. & Gynec. 28, 3, 1966.
- 21) 官川統: 産と婦, 36, 590, 昭44.

Effect of Metroplasty on Malformed Uterus

**Kinichiro Mizuno, Shigeo Nakane,
Koichi Watanabe, Yoshiaki Yagami**

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

Metroplasty was performed in 24 patients with Uterus bicornis unicollis who had not any other remarkable findings

1) Strassmann's operation was performed in 14 patients with history of one or more abortions.

Jones-Jones's operation was employed in 10 patients; 7 patients with history of one or more abortions and the other 3 patients with history of no pregnancy.

2) After Strassmann's operation, two of 14 patients have not yet become pregnant for 3 years or more.

After Jones-Jones's operation, all of 7 patients with history of pregnancy had become pregnant and one of 3 patients with history of no pregnancy had conception.

3) Prior to Strassmann's operation the incidence of successful pregnancy is 3.6% and it increased to 4.8% after this procedure.

While, the incidence of successful pregnancy in cases taking Jones-Jones's operation increased from 4.8% to 72.7%.

4) After metroplasty no trouble occurred in any pregnant women at delivery. In 13 cases carried to term, only one case terminated by cesarean section and the other cases were delivered vaginally.

It is interesting that more than half of all cases showed malpresentation of placenta or partial retention of membrane or placenta.

不妊に関する統計的観察 (第2報)

1970年1年間の当院不妊統計

A statistical study on sterility (1970)

富山県立中央病院産婦人科医長

館野政也

Masaya TATENO, M. D.,

Obst. & Gynec. of Toyama prefectural central hospital,

1970年における不妊患者総数100例について不妊原因を調査し、さらに無排卵患者については排卵誘発法別に排卵成功例、妊娠成功例を比較検討した。すなわち、(1) 当科外来における不妊患者の頻度は1970年は4.9%であり年々増加傾向にある。(2) 主な不妊の原因は無排卵、卵管因子、甲状腺因子、男性因子などで不明な例も多くみられた。これらの中には子宮筋腫や子宮内膜症などが含まれている。(3) それらの原因の頻度は卵管因子は10%、BBTが1相性34%、精子異常3%、甲状腺因子2%であった。(4) 排卵誘発成功例は68.8%であった。(5) 22%に妊娠成功例がみられたがこの半数は子宮卵管造影法施行後で本検査法は不妊の治療としても意味があることがうかがえた。(6) 不妊患者全例にVitamin E (300mg/day)を投与した。

結 論

周知のごとく、不妊原因は複雑で原因の明らかにされたもの、例えば無排卵などは別として、その多くは各種治療法を試みても妊娠分娩に成功させることはかなり困難である場合が多い。いずれにしても不妊の正しい治療は、種々の臨床検査による正確な病態の把握および診断によつてのみなされ、いたづらなホルモン療法は治療率をかえつて低下させることになる。不妊の統計的観察については多数の報告がみられ¹⁻⁹⁾、著者も既に報告したが¹⁰⁾、今回は1970年1月より12月の1年間に挙子を熱望し、外来を訪れた不妊患者100例について不妊原因を分類し、それにもとづく治療法を行ない、妊娠率、分娩率について検討を加えたのでその成績について述べる。ただし、ここでは卵巣の一般的腫瘍、子宮筋腫、その他の悪性腫瘍に起因するものを除外し、主として下垂体性腺系の異常因子、卵管因子による不妊を対象とした。

著者の不妊検査法および治療方針

著者は不妊を訴えて来院した外来患者に基礎体温(以下BBTと記す)をとらせ、さらに卵胞期にRubin Testおよび子宮卵管造影法(以下HSGと記す)を行ない、これらに異常を認めない場合には夫の精液を検査し、さらに異常のない場合にはKursrock-Miller's Test

を実施し、さらにVitamin E nicotinate(以下V.Eと記す)を1日300mg宛内服連用させることにしている。また、子宮や卵管に異常なく、下垂体卵巣系に異常を推定させる治療法の根本方針として無排卵症に対する排卵誘発法として第1に経口避妊薬によるKaufman Kur(経口Kaufman, 赤須)を3回行ない、排卵誘発に成功しない場合にはClomiphene citrate(Clomid)療法、さらに成功しない場合にはHuman Menopausal Gonadotropin(以下HMGと記す)療法、さらに成功しない場合には卵巣楔状切除を実施することになっている。また、甲状腺副腎皮質機能検査を行ない、異常があればこれを治療している。また、卵管閉鎖のある場合には、夫側に異常なく、排卵の認められる時に限り、卵管形成術を行なうが、この際、開腹の時点でChromotubationを行ない、通色素性があれば、そのまま閉腹する。全検査にとくに異常の認められない場合には卵胞期の後半すなわち、排卵前にPertubation, Hydrotubation(Urokinase 5000単位, Dexamethason 5mg, 5% Fructose 10~15ml, Tetracyclin 250mg)を実施し、妊娠成功に努めている。次に、薬剤の使用量はAnovlarは(1錠中Norethisterone acetate 4.0mg, ethyleshadiol 0.05mg含有)1日1錠、20日間をもつて1クールとし、3クール、ClomidはClomiphene citrate 50mg

含有)を1日1錠, 5日間使用で1クールとした。また, HMG は1日1回75単位筋注し, 頸管粘液を連日測定し, 300mg 以上となつた時, HCG. 3000単位を3~5日筋注し, BBT より排卵の有無を確認した。なお, HMG. を10日使用しても 頸管粘液の増量をみない例は使用を中止し, 卵巣楔状切除を行なうこととした。

成 績

われわれの病院における 不妊患者は100例で, 1970年における外来患者総数3550例との割合をみると表1のごとくで2.8%であつた。そのうちで原発性不妊は93例, 続発性不妊は7例であつた。次に不妊の原因についてみると原因のほぼ明らかな例は49例で, その内訳は表2のごとく, 無排卵 (BBT 1相性) 34例 (34%) 卵管閉塞と思われるもの10例 (10%), 精子異常3例 (3%), 甲状腺機能異常2例 (2%) で, 子宮, 卵巣の腫瘍などによる不妊は今回の統計ではみられず, また, 原因不明な例が半数以上を占めた。次に無排卵に対する排卵誘発法の順序として, 表3のごとく行なつたが, その成績は表4のごとくで, Anovlar を用いた oral Kaufman 法による排卵誘発例は28例中4例で14.3%, うち妊娠成功例は1例で25%であつた。次に Clomiphene citrate による排卵誘発例は20例中15例で75%, うち妊娠成功例は7例で46.7%であつた。次に HMG による排卵誘発例は4例中0, 妊娠成功例もなかつた。次に Wedge resection 例は4例のうち排卵成功例が3例の75%, 妊娠例は排卵誘発に成功した全例にみられた。したがつて, 排卵誘発を試みた56例中, 排卵成功例は22例で68.8%であつて, うち妊娠成功例は11例で50%であつた。また, 原因不明の51例中, Rubin test, H.S.G. 施行後, 11例に妊娠をみており (表5), このような卵管通過性の検査はむしろ, 治療法としても重要な意義をもっていることが伺える。次に著者の排卵誘発法について図式化すると図1, 図2および図3のごとくである。

考 按

不妊を原因別に分類すると外来の簡単な検査からすれば原因の明らかでないものが半数以上にみられ, 無排卵, 卵管閉塞, 精子異常, 甲状腺機能異常の順となつている。原因不明なものはさらに内分泌的な検査を行なえば原因が明らかになるものもかなりあると思われる。例えば著者が以前に行なつた不妊と甲状腺機能との関係を見ると, 不妊群では甲状腺機能の低値を示す例が多いことをすでに報告している¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。さらに甲状腺は V.E によつてその機能が調節されていることもすでに発表した¹³⁻¹⁶⁾。この成績に基いて著者は不妊婦人に V.E を1

表 1

| Sterile women in 1970. | | | |
|--|----------|-------|------|
| | | cases | % |
| Total gynecologic patients in our clinic in 1970 | | 2083 | |
| Sterile women | | 100 | 4.8% |
| Primary sterility | 93 cases | 93 | % |
| Secondary sterility | 7 cases | 7 | % |

表 2

| The etiology of sterility. | | |
|------------------------------|-------|----|
| | cases | % |
| anovulation (BBT monophasic) | 34 | 34 |
| tubal factor (obstruction) | 10 | 10 |
| sperm anomaly | 3 | 3 |
| thyroid dysfunction | 2 | 2 |
| others (unknown) | 51 | 51 |

表 3

| Methods of induction of ovulation. | |
|--|--|
| 1) Oral Kaufman with Anovlar | 1 tablet of anovlar contains Norethisterone acetate 4.0 mg and ethylestradiol 0.05 mg. The recommended dose of anovlar is 1 tab. a day, orally, for 20 days. |
| 2) Clomiphene citrate (Clomid) | The recommended dose of clomid is 50 mg. a day, orally, for a 5 days. |
| 3) Human menopausal gonadotropin (HMG) | The recommended does of HMG is 75 i.u.a day, injection intramusculaly, for 10 days or, when cervical mucous increased over 300 mg, HCG were injected intramusculaly 1500-3000 i.u. a day for 5 days. |
| 4) Other treatments. | Sperm, Thyroid and Adrenal cortex. |
| 5) Wedge resection for polycystic ovary. | |

表 4

| Methods of induction of ovulation and results. | | | | | |
|--|-------|-----------|------|-----------|------|
| | cases | ovulation | % | pregnancy | % |
| Kaufman | 28 | 4 | 14.3 | 1 | 25 |
| clomid | 20 | 15 | 75.0 | 7 | 46.7 |
| HMG | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| wedge resection | 4 | 3 | 75.0 | 0 | 100 |
| total | 56 | 22 | 68.8 | 11 | 50 |

表 5

| Cases of pregnancy after tubal examination (for example, hysterosalpingography, perturbation or hydrotubation.) | | | |
|---|-------|-----------|------|
| | cases | pregnancy | % |
| obstruction of tubes | 10 | 0 | 0 |
| passable | 86 | 11 | 12.8 |

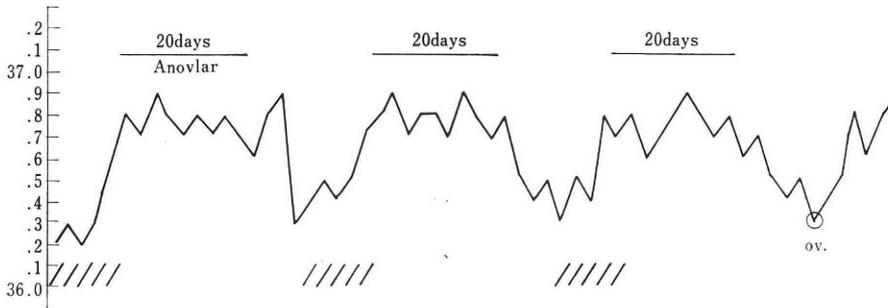


図 1 Method of ovulation induction (oral Kaufman with anovlar)

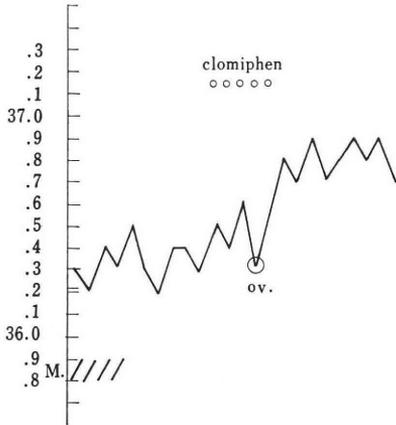


図 2 Method of ovulation induction (with clomiphene citrate ; Clomid)

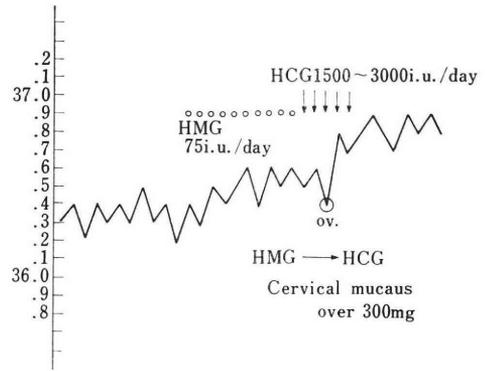


図 3 Method of ovulation induction (with HMG ; human menopausal gonadotropin)

日300mg宛連用することになっている。次に排卵誘発法に関する進歩は目ざましく、ことにHMGやこれとは性格を異にしているClomiphene citrateなどが相次いで登場し、好成績をあげている報告がみられる¹⁷⁻²¹⁾。また、排卵誘発法としてのKaufman法も決して無価値と決めることはできない²²⁾²³⁾。また、種々の治療にも拘わらず、排卵誘発に成功しない場合にはとくに長い間のGonadotropin療法によると思われる“polycystic ovaries”がかなりあると思われるので卵巣の楔状切除術を行なうべきであると思う。本療法による排卵誘発率は高率である。次に卵管閉鎖の問題であるが、臨床検査上、閉鎖像を示していると思われるも開腹し、Indigo-carmin testを行なってみると通過性を示していることがあるところから手術療法を行なうときには慎重を期し、必ず2回以上の検査を行ない、さらに排卵のあること、夫側が健在であることを確かめた上で手術を行なうべきであり、手術療法後に排卵誘発を行なうなどの方法は避けなければならない。ことに卵管形成術後の妊娠例はきわめて少なく、これは恐らく、移植、吻合などを行なった場合には通過性が保たれても卵管が短縮され、あるいは長期間の卵管内へのポリエチレン管の挿入によ

り、卵管内膜の絨毛の変性が大きな原因であろうと思われる。また卵管開口術を行なっても、この際は卵管系に異常があり、さらに術後癒着し易い状態になっているためではないかと考えている。また、臨床検査としてのpertubation, Hydrotubation, H.S.G. 施行後に妊娠する例がしばしばあることを私は経験しており、この方法は単に検査法のみならず、治療法にもなると考え、私は頻りにRubin testやHydrotubationを実施している。次に女子側に不妊原因が考えられない場合には夫側の検査を行なうべきであることは言をまたない。この際、泌尿器科医と緊密に提携して対処することがきわめて大切である。

結 論

- 1) 1970年の不妊患者は100例で外来総数3550例に比して2.8%であった。また、原発不妊が93%を占めていた。
- 2) 不妊原因は51%は不明で、原因の明らかなものうち、無排卵、卵管閉鎖が多かった。
- 3) 排卵誘発法としてはClomiphene citrateによる法、楔状切除法が好成績を示した。

無排卵患者の排卵誘発成功率は68.8%，この中で妊娠成功例は50%を占めた。

4) 妊娠例の中で大部分は卵管疎通検査後に成功した。

(本論文の要旨は東京で開かれた第7回国際不妊学会で発表した)

参考文献

- 1) 赤須文男他：日不妊会誌，12：35，1967.
- 2) 足高善雄他：日不妊会誌，4：12，1959.
- 3) 福田透他：産婦治療，9：280，1964.
- 4) 林基之他：日不妊会誌，6：142，1961.
- 5) 五十嵐正雄他：日不妊会誌，6：92，1961.
- 6) 井下田純：日不妊会誌，6：175，1961.
- 7) Jones, G. S. et. al: Fertil. & Steril., 13: 398, 1962.
- 8) 岡村泰他：日不妊会誌，10：196，1965.
- 9) 品川信良他：日不妊会誌，11，244，1966.
- 10) 館野政也：北陸産婦誌，3：3，1961.
- 11) 館野政也：産婦の世界，13：2065，1961.
- 12) 館野政也：ホと臨，13：187，1951.
- 13) 赤須文男，館野政也他：産婦の世界，18：707，1966.
- 14) 赤須文男，館野政也：診療と新薬，4：275，1967.
- 15) 館野政也他：臨床と研究，44：343，1967.
- 16) Fumio Akasu & Masaya Tateno, J. Jap. Obst. & Gynec., 13: 91, 1966.
- 17) 赤須文男，館野政也他：日不妊会誌，13：265，1968.
- 18) 野嶽幸雄他：産婦の世界，19：1，1967.
- 19) 新家薫他：臨産，22：368，1968.
- 20) 小林隆他：産と婦，32：893，1967.
- 21) 小林隆他：産と婦，35：137，1968.
- 22) Kaufman, C., Klin. Wschr., 67：1557，1933.

(Abst.)

23) 赤須文男，館野政也他：日独医報，9：213，1964.

A statistical study on sterility (1970)

Masaya Tateno, M. D.

Obst. & Gynec. of Toyama prefectural central hospital

A statistical study on the etiology of sterility in 100 women, who visited the outpatient clinic of the Toyama prefectural central hospital from January to December 1970, is presented. The incidence of sterility in the clinic was 4.9%. The main etiologic factors in sterility were ovarian, tubal, thyroidal and sperm factors. The etiology in the majority of cases was, however, unclear. Sterility due to tubal factor was observed in 10% of cases. In 34%, BBT was of a monophasic pattern. In 3%, the husbands of the patients were found to have azoospermia or oligospermia, and in 2% the author found thyroidal dysfunction.

Ovulation induction by the Kaufman method, clomiphene, HMG therapy and wedge resection was successful in 68.8% of the sterile women. In 22% of the 100 cases, pregnancies were observed in the hospital.

Tubal plastic operations rarely led to pregnancy. On the other hand, in many cases of sterile women (11 pregnancies), the author succeeded with pregnancy following hysterosalpingography, pertubation and hydrotubation.

Pregnancy rate was also increased by the administration of vitamin E.

STUDIES ON THE BIOCHEMICAL PROPERTIES OF THE RABBIT BLASTOCYST BEFORE AND DURING IMPLANTATION

I. Incorporation of glycine-¹⁴C(U) into the blastocyst in vivo.

S. Sugawara and S. Takeuchi

Laboratory of Animal Reproduction, Faculty of Agriculture,
Tohoku University, Sendai, Japan.

Abstracts: In order to obtain information on the transport, incorporation and metabolism of amino acids into the rabbit blastocyst before and during implantation, the experiments were designed to analyse the transport of glycine-¹⁴C(U) into the blastocyst and its incorporation into the protein fraction of the embryo.

It was shown that the transport of glycine-¹⁴C into the implanting blastocyst may occur very soon after the administration of the isotope. The incorporation rate of the isotope varied with different stages of development. A sudden increase in isotope incorporation into the embryo occurred between days 6 and 7, and the maximum value was reached 7½ days p.c.. It was also found that the incorporation of glycine-¹⁴C into the embryonic matter (include embryonic disk) increased during development and that most of the radioisotope transferred into the TCA-soluble fraction of blastocoelic fluid was a free form of glycine-¹⁴C, partly converted to serine. It appears that the transport and incorporation of glycine-¹⁴C into the blastocyst are related to changes in metabolic pattern associated with implantation, corresponding with the sudden expansion of the blastocyst.

Introduction

It has been demonstrated that the rabbit blastocyst shows marked changes in the concentration of inorganic ions, glucose, lactate and bicarbonate in the blastocoelic fluid between the fifth and seventh day of pregnancy. (Bennett, Bournsnel and Lutwak-Mann 1958; Boving 1954; Lutwak-Mann, Bournsnel and Bennett 1960; Lutwak-Mann 1960; Lutwak-Mann, Hay and Adams 1962).

Similar changes also occur in nitrogen metabolism (Zimmerman, Gottschewski, Flamm and Kunz 1963, Sugawara and Takeuchi 1967). Recently, one of us (S.S.) has studied by an electrophoretic procedure the natural occurring transfer of maternal proteins to blastocysts relative to the time-relationship between transfer and implantation. It was found that the appearance of protein in the blastocoelic fluid is dependent

on the stage of development, albumin being first detectable six days p.c. (Sugawara and Hafez 1967). Next, β -globulin was detectable at seven days p.c., followed by α - and γ -globulins and also fibrinogen during development from 7 ¼ to 7 ½ days p.c.. By seven and one-half days p.c., the electrophoretic distribution of proteins was qualitatively similar to that of the maternal serum and peritoneal fluid, though quantitatively different.

The presence of 20 free amino acids and several non-protein nitrogen compounds had been demonstrated (Lensinski, J., Jajszczak, S., Bentryn, K. and I. Janczarski 1967; Sugawara 1971; Taguchi 1971) in the rabbit blastocoelic fluid during development from six to eight days p.c.; their concentration was fairly constant up to the 7th day p.c., and thereafter, a marked decrease in their con-

centration occurred on the 7th—8th day p.c.. However, it was observed that the concentration of total amino acid nitrogen in rabbit blastocoelic fluid was fairly constant during the period days 6 to 9 p.c. (Sugawara & Takeuchi, 1967), and also suggested that active transport amino acids occurred between the growing blastocysts and uterine secretions (Sugawara 1971). Very little is known about the incorporation and transport rate of amino acids into blastocoelic fluid in vivo during early development.

The present investigation is concerned with the metabolism of amino acids in the rabbit blastocyst. It describes mainly the incorporation of glycine- ^{14}C and the rate of its transport into the blastocoelic fluid, and also estimates the incorporation of glycine into the protein fraction of embryonic matter and blastocoelic fluid during development from 6 to 8 days p.c..

Materials and Methods

Experimental animals:

Japanese white rabbits, weighing from 2.6 to 3.0 kg, were used. The majority of the rabbits were bred in our own colony and the remainder were purchased from a local breeder. The does were checked to ascertain their reproductive condition about three weeks before the experiments were started. They were mated twice with two fertile bucks, and then used at specific times, 144, 168, 180, 192 hr post coitum (p.c.).

Experimental procedures: (A) Application of isotope (glycine- ^{14}C) in the intact animals. Uniform labelled glycine- ^{14}C (10.2 mc/mM, Daiichi Chemical Co. Japan) was used. At specified times post coitum the does were checked for ovulation and pregnancy under Nembutal anesthesia. The pregnant animals were injected intravenously with 1.0 ml of isotope solution of the rate of 50 μc per ml. Starting 5 minutes after injection, blood samples were taken at intervals of 10 minutes up to 90 minutes after isotope treatment. In the experiments concerning the rate of radioisotope incorporation into the blastocyst in vivo, two or three embryos were collected at ten minute intervals from the uterus

which was ligated at specific points and excised immediately after ligation. Six- and seven-day old blastocysts were recovered using a stainless steel micro spoon after opening the uterus with fine forceps. Seven and one half and eight-day blastocysts were collected from segments of uteri frozen at -20°C . The weight of blastocysts was recorded prior to rupturing them with a needle to collect the blastocoelic fluid. The volume of the fluid was also measured. Embryonic matter was measured by means of microchemical balance. All samples were stored in a refrigerator at -20°C .

(B) Preparation of embryonic matter and blastocoelic fluid for scintillation counting.

i) Embryonic matter: At six and seven days the total embryonic matter (included trophoblast) was used for the analysis of radioisotope incorporation. Four mg of embryonic matter obtained from 7 $\frac{1}{2}$ to 8 days old blastocysts was washed several times with physiological saline to remove the isotope, and homogenized by addition of 0.2 ml of saline.

The homogenized matter were solubilized by the addition of 0.3 ml of 2% sodium dodecyl sulphate and 10 M urea solution.

One ml of 10% cold trichloroacetic acid (TCA) was then added to each sample and the precipitate was filtered on a Millipore filter (SCWP 25 ea. SC 8 μ). The test tubes were rinsed three or more times with cold 10% TCA solution. The filters were dried under an infra-red lamp.

ii) Blastocoelic fluid: 25 μl of the fluid was used for the analysis. The samples were precipitated with 0.2 ml of cold 10% TCA solution and centrifuged at 3,000 RPM. for 30 minutes. After centrifugation, the supernatants were mounted on filter paper, and dried under an infra-red lamp. The precipitate was filtered on millipore filter, as for embryonic matter, and rinsed three or more times with a cold 10% TCA solution. The filters were dried under an infra-red lamp.

iii) Measurement of radio-isotope: The dried filters of each sample were placed face up in glass scintillation vials, and covered with 10 ml of toluene-PPO-POPOP solution. Counting was performed in a Packard Tri-Carb. liquid scintillation spectrometer, using

the full spectrum window at ambient temperature.

(C) Analysis for the radioisotopes transferred into TCA-soluble fraction of blastocoelic fluid: The samples (0.1 or 0.2 ml) were precipitated with a specific volume of ethanol at 70% final concentration and centrifuged for 30 minutes at 4,000 RPM. The supernatants were transferred to a centrifuge tube (10 ml) and dehydrated in a dessicator by reducing the pressure.

The residues were dissolved with 50 or 100 μ l of distilled water and 15 or 20 μ l of the samples were spotted on the filter paper (No. 51 Toyo Kagaku Co. Japan). Paper chromatography was performed, using butanol, acetic acid and water in the ratio 40 : 10 : 20. The developed samples were coloured with 2% ninhydrin.

Each spot was estimated using a standard prepared for individual amino acids, and then the spot was excised and radioactivity for each spot was measured by scintillation spectrometer.

Results

Weight of blastocyst and trophoblast and volume of blastocoelic fluid: The weights of the entire blastocyst and trophoblast and the volume of the blastocoelic fluid are shown in Table 1. A sudden increase in the weight of the entire blastocyst occurred between the sixth and seventh days p.c., and this became marked from 8-8 days p.c. (Fig. 2).

The daily rate of increase in the weight of the entire blastocyst and trophoblast and in the volume of blastocoelic fluid between six days and eight days p.c. were similar.

Incorporation rate of glycine-¹⁴C into blastocyst: The time relationship between

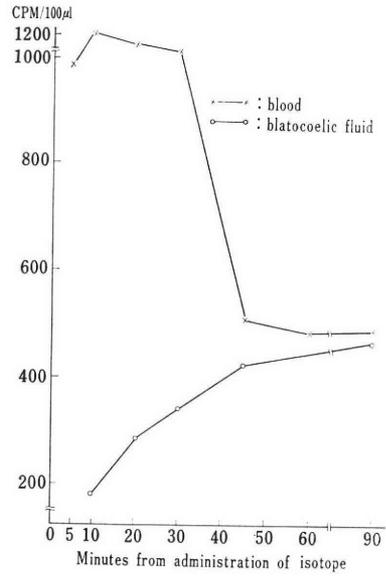


Fig. 1 Incorporation rate of glycine-¹⁴C into blastocoelic fluid of the rabbit blastocyst on day 7 p.p..

the appearance of the isotope in the blastocoelic fluid and the level of isotope in the blood stream was investigated in the 7 day embryo, and the results are given in Tables 1 and 2. With a single administration of isotope, a peak concentration of isotope appeared in the blood after 10 minutes and the counts of isotope decreased slightly with time after injection. At 45 minutes after administration, the isotope level in blood fell to half the level recorded at 30 minutes, and then remained at the same level for 45 minutes.

On the other hand, it was confirmed that the radioisotope was already present in blastocoelic fluid 10 minutes after its administration and that after 45 minutes the counts per minutes of glycine-¹⁴C had risen to a maximum (420 CPM/100 μ l), the value

Table 1. Weight of blastocyst and trophoblast and volume of blastocoelic fluid in the rabbit. (means \pm S.D.)

| Age of blastocyst (days p.c) | Number of blastocysts used for analysis | Weight of Blastocyst wet weight (mg) | Weight of Trophoblast wet weight (mg) | Volume of Fluid (μ l) |
|------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| 6 | 21 | 11.0 \pm 3.1 | 1.2 \pm 0.5 | 8.5 \pm 2.6 |
| 7 | 26 | 84.9 \pm 8.9 | 4.1 \pm 1.8 | 68.7 \pm 13.2 |
| 7 $\frac{1}{2}$ | 18 | 164.8 \pm 17.4 | 5.8 \pm 1.2 | 144.2 \pm 20.8 |
| 8 | 17 | 312.4 \pm 52.8 | 8.9 \pm 1.9 | 285.0 \pm 49.7 |

Table 2. Distribution of glycine-¹⁴C in blood and blastocyst at various time after isotope administration in the rabbit 7 days p.c.. (means±S.D.)

| Time after isotope administration (minutes) | CPM per 100 μl | | |
|---|--------------------------------------|--------------------|--------------|
| | Blastocoelic fluid | | Blood (Mean) |
| | No. of blastocysts used for analysis | Radioisotope (CPM) | |
| 5 | — | — | 970.0* |
| 10 | 4 | 186.4±40.1 | 1209.2 |
| 20 | 4 | 279.2±35.6 | 1128.4 |
| 30 | 3 | 384.0±49.2 | 1082.0 |
| 45 | 4 | 420.8±35.0 | 500.4 |
| 60 | — | — | 476.8 |
| 90 | 4 | 428.0±39.6 | 493.6 |

This experiment is based upon 2 does.

* The values for blood were calculated from two measurements.

increasing during the progress of isotope administration.

At 90 minutes after the administration of the isotope, the counts in blastocoelic fluid were similar to the value at 45 minutes from isotope injection.

Incorporation of glycine-¹⁴C (U) into blastocoelic fluid: The incorporation of glycine-¹⁴C into blastocoelic fluid from six to eight days p.c. is depicted in Fig. 2. The values

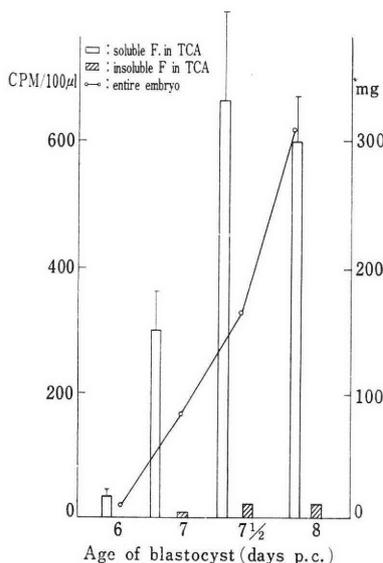


Fig. 2 Incorporation of glycine-¹⁴C(U) into blastocoelic fluid of the rabbit blastocyst.

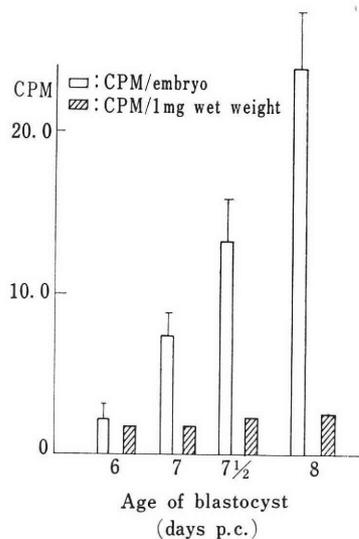


Fig. 3 Incorporation of glycine-¹⁴C into embryonic matter of the rabbit blastocyst aged from 6 to 8 days p.c..

given in Fig. 2 and 3 and Table 3, 4 were recorded at 45 minutes after isotope administration. It was found that the glycine-¹⁴C in blastocoelic fluid was incorporated mostly into the trichloroacetic acid soluble fraction.

The mean values for the incorporation into the TCA soluble fraction at six, seven, seven-half and eight days p.c. were 40.7, 308.4, 667.6 and 604.0 CPM per 100 μl, respectively. There was a five- to nine-fold increase (average seven-fold) in the incorporation of glycine-¹⁴C between six and seven days p.c.. A rapid increase in the glycine-¹⁴C-incorporation occurred seven seven-half days p.c.. However, incorporation of the isotope into the TCA soluble fraction did not increase in the 8 day embryo the value being similar to that at 7 1/2 days p.c..

The incorporation of the isotope into the TCA-insoluble fraction as protein was not detectable in the fluid of the six day embryo. However, isotope incorporation into the protein fraction of the fluid of the embryo was observed from seven to eight days p.c..

The average counts of the isotope at seven, seven-half and eight days p.c. were 16.0, 34.1 and 28.0 cpm per 100 μl.

Incorporation of glycine-¹⁴C into the embryonic matter: The incorporation of gly-

cine- ^{14}C into the TCA insoluble fraction of the embryonic components are given in Fig. 3. The values are expressed as CPM per embryo and 1 mg wet weight of embryonic matter. The mean values for the incorporation of isotope at 6, 7, 7 $\frac{1}{2}$ and 8 days p.c. were 2.5, 7.8, 13.7 and 23.9 cpm per embryo. There was an increase in the isotope incorporation per embryo before and during implantation. However, the value of incorporation per 1 mg of wet weight of embryonic matter did not differ in each embryonic age (Fig. 3).

Total amount of glycine- ^{14}C transferred into the blastocyst: The total amount of the radioisotope in the blastocoelic fluid was calculated from the value of fluid per blastocyst and CPM of glycine- ^{14}C transferred (Table 3).

In the free form of glycine- ^{14}C transferred, the largest percentage (5740) increase occurred between 6 and 7 days p.c., while on an absolute basis, the greatest increase occurred between 7 $\frac{1}{2}$ and 8 days p.c.. The increasing rate of total amount of glycine- ^{14}C incorporated into protein per blastocyst was in general similar to the free form of glycine- ^{14}C transferred.

Identification of radioisotope transferred

into TCA soluble fraction of blastocoelic fluid: It was found that the most of the radioisotope taken up the into TCA soluble fraction of blastocoelic fluid was a free form of glycine- ^{14}C , partly converted to another amino acid (serine) (Table 4).

In the six day blastocyst, the radioactivity transferred into blastocoelic fluid was not identified in the any spots out of glycine. In the 7 and 8 day blastocysts, radioactivity which was about one fifth to one tenth of the level of radioactivity in a spot of glycine, was detected as serine. In 8 day blastocysts, a little radioactivity was counted in a spot of glutamic acid out of glycine and serine.

Discussion

we have observed that the isotope level transferred into the blastocoelic fluid 10 minutes after the administration of glycine- $^{14}\text{C}(\text{U})$ was about half of the maximum values recorded at 45 minutes after treatment.

The results show that isotope transport into the pre-implantation blastocyst may occur very shortly after its administration.

Incorporation of glycine- $^{14}\text{C}(\text{U})$ into the blastocoelic fluid at pre- and implantation

Table 3. The net amount of glycine- ^{14}C incorporated per single blastocyst in the rabbit. (means \pm S.D.)

| Age of blastocyst (days p.c.) | Number of blastocysts used for analysis | Embryonic matter (CPM/Embryo) | Blastocoelic fluid (CPM/embryo) | |
|----------------------------------|---|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| | | | Soluble fraction in TCA | Insoluble fraction in TCA (Protein) |
| 6 | 11 | 2.5 \pm 1.20* | 3.2 \pm 1.1* | 0 |
| 7 | 26 | 7.8 \pm 1.81 | 173.7 \pm 32.4 | 10.0 \pm 3.1 |
| 7 $\frac{1}{2}$ | 18 | 13.7 \pm 3.14 | 1116.2 \pm 228.6 | 56.9 \pm 15.8 |
| 8 | 17 | 23.9 \pm 3.83 | 1721.4 \pm 212.0 | 79.8 \pm 22.1 |

Table 4. Conversion of glycine- ^{14}C into other amino acids. (means \pm S.D.)

| Age of blastocyst (days p.c.) | No. of blastocysts used for analysis | Amino acid (ninhydrin positive substance) CPM/100 μl . | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|---|------------|---------------|------------------|---------|-----------------|
| | | Alanine | Asparagine | Glutamic acid | Glycine | Leucine | Serine |
| 6 | 6 | — | — | — | 37.5 \pm 14.6 | — | 5.4 \pm 2.4 |
| 7 | 6 | — | — | — | 56.3 \pm 16.5 | — | 26.2 \pm 12.1 |
| 7 $\frac{1}{2}$ | 6 | — | — | — | 223.0 \pm 30.0 | — | 47.4 \pm 17.8 |
| 8 | 6 | — | — | 4.2 | 250.1 \pm 40.2 | — | 42.5 \pm 14.9 |

stages: The rate of incorporation of the isotope varied according to the stage of development. The uptake of glycine- ^{14}C into blastocyst increased in during development.

These events show that the differences in the rate of isotope transport at each stage was related to differentiation in the metabolic function associated with the developmental stage of the blastocyst. It is interesting that the rate of isotope transport changed in relation to the initiation of implantation. The transport of labelled glycine into the blastocoelic fluid underwent marked shifts in concentration of the isotope as well as metabolic intermediates such as glucose, lactate (Lutwak-Mann 1960, 1962 and Sugawara & Takeuchi 1967) at the time of implantation, corresponding with the sudden expansion of the blastocyst.

Most of the isotope transferred into blastocoelic fluid was in a free form. This result seems to indicate that the uptake of glycine from uterine secretion into the blastocyst may occur by active transport in the trophoblast.

It has been confirmed by several investigators (Gregoire et al 1961 and Engle et al 1968) that glycine is present in greater amounts than any other amino acids in the tubal and uterine secretion of the rabbit and is secreted by the endometrium and uterine gland under endocrine control.

Incorporation of glycine- ^{14}C into protein fraction: In the present experiments, it was observed that the radioisotope of glycine was incorporated into the TCA-insoluble fraction (protein) of the blastocoelic fluid. Zimmerman et al (1963) and Beier (1968) investigated by immunological means the migration of maternal protein into blastocoelic fluid and confirmed that maternal protein or macromolecules were transferred into blastocoelic fluid through trophoblastic cells. It, therefore, appears that the radioisotope found in the protein fraction of blastocoelic fluid, which was synthesized to protein from glycine- ^{14}C by the mother, was transferred into blastocoelic fluid.

On the other hand, radioisotopes were detected in the TCA-insoluble fraction e.g. protein of embryonic matter. This fact may indicate that the neo-synthesis of protein oc-

curred in the embryonic cells or trophoblastic cells. But, it is not clear whether or not the incorporation of the radioisotope into the protein fraction of embryonic matter indicates the neo-synthesis of specific protein in embryonic cells.

On the basis of the sudden increase in the uptake of the radioactive glycine at 7 $\frac{1}{2}$ days p.c., it is suggested that a change in metabolic activity and pathway may occur during implantation.

It is interesting that the radioactivity which was taken up into the TCA soluble fraction of blastocoelic fluid, was present in the converted form as serine. It is possible that the radioactivity in the serine form which was converted from glycine- ^{14}C form taken up into blastocoelic fluid was converted to serine in blastocystic cells enzymatically.

From the present experiment, however, it is not clear when the conversion of glycine to serine occurred or where it occurred. These aspects await further investigation.

Acknowledgements

The authors wish to thank Dr. C. E. Adams, A.R.C., Unit of Reproductive physiology and Biochemistry, Animal Research Station, Cambridge, England, for helpful criticism during the preparation of the manuscript.

References

- 1) Beier, H. M.: Zool. Jb. Anat. 85:72 (1968).
- 2) Bennett, J. P.: Bournsell, J. C. and Lutwak-Mann, C. Nature 181, 1715 (1958).
- 3) Bennett, J. P.: Endocrinol. 18, ii (1959).
- 4) Boving, B. G.: Cold Sp. Harb. Symp. on Quant Biol. 19, 9 (1954).
- 5) Engle, C. C., Qunn, J. S., Hood, R. D., Williams, D. J.: J. Anim. Sci. 27, 1786 (1968).
- 6) Gregoire, A. T., Gongsakdi, S., and Rakoff, A. E.: Fert. & Steril. 12, 322 (1961).
- 7) Lensinski, J., Jajszczak, S., Bentryn, K. and I. Janczarski.: Polidh Med. J. 6, 1074 (1967).
- 8) Lutwak-Mann, C.: J. Reprod. Fert. 1, 316 (1960).
- 9) Lutwak-Mann, C., Bournsell, J. C. and Bennett, J. P.: J. Reprod. Fert. 1, 169 (1960).
- 10) Lutwak-Mann, C., Hay, M. E., and Adams, C. E.: J. Endocrinol. 24, 185 (1962).
- 11) Sugawara, S. and Hafez, E. S. E.: Anat.

- Rec. 158, 115 (1967).
- 12) Sugawara, S. and Takeuchi, S.: Jap. J. Zootech. Sci. 38, 286 (1967).
- 13) Sugawara, S.: Jap. J. Zootech. Sci. 42, 136 (1971).
- 14) Taguchi, S.: Jap. J. of Fert. & Steil. 16, 52 (1971).
- 15) Zimmermann, W., Gottschwiski, G. H. M., Flamm, H. and Kunz, Ch.: Dev. Biol. 6, 233 (1963).

着床前後における兎胚盤胞の生化学的
研究 I. In vivo における胚盤胞へ
の ^{14}C -glycine の取込み

菅原七郎・竹内三郎

兎胚盤胞は着床前後における胚盤胞腔液の化学組成が著しく変化することが知られている。遊離アミノ酸についても子宮分泌液からの活性吸収をしていることが示唆されている。しかし、in vivo における胚盤胞のアミノ酸代謝や蛋白質合成の過程やその程度については殆んど知られていない。そこで、本実験ではアミノ酸の吸収速度や蛋白質合成を知る一つとして、 ^{14}C -標識のグリシンを用い、その子宮分泌液への移行や蛋白質分画への取込みをみた。

妊娠の各日令 (6, 7, 7 $\frac{1}{2}$, 8 days P. C.) に耳静脈からユニバーサルラベルの ^{14}C -グリシンを体重 1 kg 当り 15 μc を投与し、アイソトープの胚盤胞腔液への取込みと血液の比放射能を経時的に測定した。

その結果、 ^{14}C -グリシンの胚盤胞腔液への取込みは、投与後、10分で相当に取込まれ、以後経時的に増加し45分で最大に達し、90分までプラトウーになることを認めた。

一方、各日令における胚盤胞腔液中へのアイソトープ (遊離型) としての取込みは6日令から7日令にかけて急激に増加 (6日令の約10倍) し、7 $\frac{1}{2}$ 日令に取込みが最大であった。一方、胚盤胞腔液中の蛋白質分画への取込みは遊離型の約 $\frac{1}{10}$ ~15 であつた。また、胚実質 (トロホプラストも含む) への取込みは日令が増すに従つて増大していくが組織 1 mg 当りでは日令に関係なく変化はみられなかつた。

胚盤胞腔液中に取込まれた遊離型の ^{14}C -分画は ^{14}C -グリシンのままだが最も多かつたが、取込まれた分画の約 $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{6}$ はセリンであつた。特に7日令では、アイソトープ分画の約 $\frac{1}{2}$ がセリンであつた。このことグリシンからのセリンの変化は母体で起つたのか或は胚で起つたのかは明らかでないがグリシンの代謝経路を示唆するもので興味深い。

以上の結果から着床前の胚におけるグリシンの取込みの速度や、その代謝型、また蛋白質合成過程の特殊性が示唆された。

男性不妊症の治療

III. 男性不妊症患者精液, 血清生化学値ならびに尿中 ステロイド排泄に及ぼす Deposteron の影響

Medical Treatment of Male Infertility

III. Effects of Deposteron on the semen qualities, blood chemistries and urinary steroids.

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 松木 暁 森 浩 一
Tomoyuki ISHIBE Satoru MATSUKI Koichi MORI

広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した男性不妊症患者52例を対象とし Deposteron を3カ月にわたり, 1カ月に90mg の割合で筋注した際にみられる精液量, 精子濃度, 運動率の変化と同時に血液生化学値, 尿中ステロイド排泄値に対する効果を検討した。

(1) 精子濃度に対してはかなりの改善がみられ, 跳ね返り現象もみられた。精液量, 運動率に対する影響はみられなかった。

(2) 血清 total cholesterol の低下をきたすものが多かった。GOT, GPT を含む肝機能示標の変動は大きいが一定の影響はなかった。

(3) 尿中17-KS, 17-OHCS はその排泄量を減少するものが多くみられた。

今日まで男性不妊症に対する治療薬としてもつとも広く用いられてきたものはステロイドホルモン, なかなく男性ホルモンであるが, Werner^{16, 17}などによつて steroid jaundice が報告されているように, 長期間これらの薬剤を用いる性質上肝臓に対する障害を含めて全身的な代謝面への影響が考慮され検討されてきた。

今回著者らは不妊男子に対し Deposteron を用いた際にみられる精液所見とともに, 血液生化学および尿中ステロイド値に対する影響を検討したのでその成績を報告する。

対象ならびに実験法

広島大学医学部附属病院泌尿器科において3年以上の不妊を主訴として来院した未治療患者52例を対象とし, 精子数に応じて無精子症 (精子数 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以下) ならびに乏精子症 (精子数 $50 \sim 1 \times 10^6/\text{ml}$) の2群に分けた。この際性腺機能不全患者, 睪丸萎縮, 性器奇形や内分泌

異常を認めるもの, さらに精子通過障害のあるものは除いた。これら不妊症患者のうち36例に対し, 1カ月に1回の割合で Deposteron 90mg を3カ月間筋注し, 残る16例は placebo を投与し対照とした。この間1カ月ごとに精液量, 精子濃度, 運動率を検討した。

精液の採取は4日以上禁慾したのち的手法によつて行ない, 30分間放置したのち検査した。また薬剤投与中止後の精液についても同様1カ月の間隔をおいて3カ月間にわたつて検討した。また薬剤投与終了時の血清 total protein (以下Tp, アタゴ卓上屈折計), A/G 比 (Biuret (total bilirubin (Jaffe 法), thymol turbidity test (以下 TTT, shank- Hoagland 法), total cholesterol (Zak-Henley 法), alkaline phosphatase (以下ALP, King-Kind 法), glutamic pyruvic and oxalacetic transaminase (以下 GPT, GOT, Reitman-Frankel 法), creatinine (Jaffe 法), BUN (diacetylmonoxime 法) ならびに尿中 17-KS (Drekdor-神戸川変法),

Table 1 精液所見に対する Deposteron の影響 (n=20)

| | | | Total (n=20) | | | | | | Azoospermia (n=8) | | | | | | Oligozospermia (n=12) | | | | | |
|----------|---------|--------------------|---------------|----|----|---------------|----|----|-------------------|----|----|---------------|----|----|-----------------------|----|----|---------------|----|----|
| | | | 使用 後 1M | 2M | 3M | 中止 後 1M | 2M | 3M | 使用 後 1M | 2M | 3M | 中止 後 1M | 2M | 3M | 使用 後 1M | 2M | 3M | 中止 後 1M | 2M | 3M |
| Volume | Control | cases | 11 | 12 | 13 | 7 | 11 | 7 | 6 | 6 | 7 | 4 | 6 | 3 | 5 | 6 | 6 | 3 | 5 | 4 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 11 | 12 | 13 | 7 | 11 | 7 | 6 | 6 | 7 | 4 | 6 | 3 | 5 | 6 | 6 | 3 | 5 | 4 |
| | Treated | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 4 | 8 | 10 | 4 | 12 | 6 | 0 | 6 | 2 | 0 | 6 | 2 | 4 | 2 | 8 | 4 | 6 | 4 |
| | | ouer 30% decreased | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Density | Control | cases | 11 | 12 | 13 | 7 | 11 | 7 | 6 | 6 | 7 | 4 | 6 | 3 | 5 | 6 | 6 | 3 | 5 | 4 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 11 | 12 | 13 | 7 | 11 | 7 | 6 | 6 | 7 | 4 | 6 | 3 | 5 | 6 | 6 | 3 | 5 | 4 |
| | Treated | ouer 30% increased | 2 | 2 | 4 | 4 | 4 | 6 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 4 | 2 | 4 | 6 |
| | | within 30% | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| Motility | Control | cases | 11 | 12 | 13 | 7 | 11 | 7 | 6 | 6 | 7 | 4 | 6 | 3 | 5 | 6 | 6 | 3 | 5 | 4 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 11 | 12 | 13 | 7 | 11 | 7 | 6 | 6 | 7 | 4 | 6 | 3 | 5 | 6 | 6 | 3 | 5 | 4 |
| | Treated | ouer 30% increased | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | within 30% | 4 | 0 | 8 | 2 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 8 | 2 | 2 | 4 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 |

17-OHCS (Gren-Nelson—神戸川変法) を測定し、治療前値と比較した。これらの成績の判定には検査時点での症例数の違い、ならびに当科における測定上の誤差を考慮した上で、治療前値に対し30%以上の変動をもつて有意とし、増加したもの、減少したものおよび不変の3群に分け、その増減について chi square (2×2) および 2×2 の項目については Fisher の確率計算を求め、変動の検討を行なったが、その増減の有意性についての検討は行なっていない。

成 績

1. 精液所見に対する影響 (表1, 20例)

精液量に対する効果を投与3カ月目でみると12例中10例が30%以内の変動であり、また投薬中止後2カ月目には12例のいずれもが30%以内の変動を示したことは Deposteron の投与によつて精液量に明らかな変動は起

こらないといえ、また精子濃度に基づく反応上の差もみられなかつた。

精子濃度に対する効果をみると症例は少ないが、投薬中は不変ないし増加を示し、投薬3カ月目には8例中4例に30%以上増加を認め、減少したものはみられず、この増加は chi square (2×2) test によると期待値の1.52に対し4であり、また Fisher の確率計算では PR=0.012を示し、Deposteron 投与によつて精子濃度が増加するものが多いという成績を得た。投薬中止後の変化は不定であるが、投薬中止後3カ月目には6例のいずれもが30%以上の増加を示し、投薬中止後2カ月目の変動でも対照に比し増加するものが、期待値の1.41に対し4.00と高く、またその変動は chi square=17.00と大であつた。

運動率に対する影響は精子濃度の場合と同様症例数が少ないが、全経過を通じて一定した傾向を認めなかつた。

Table 2 血清理化学値に対する Deposteron の影響(36例)

| | | | Total n=36 | Azoospermia n=20 | Oligozospermia n=16 |
|---------|---------|--------------------|---------------|---------------------|------------------------|
| TP | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| A/G | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% increased | 4 | 4 | 0 |
| | | within 30% | 30 | 16 | 14 |
| | | ouer 30% decreased | 2 | 0 | 2 |
| T. Birl | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% increased | 8 | 4 | 4 |
| | | within 30% | 20 | 12 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 8 | 4 | 4 |
| TTT | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% increased | 8 | 4 | 4 |
| | | within 30% | 20 | 12 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 8 | 4 | 4 |
| T. chol | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% increased | 2 | 2 | 0 |
| | | within 30% | 28 | 14 | 14 |
| | | ouer 30% decreased | 6 | 4 | 2 |

| | | | Total n=36 | Azoospermia n=20 | Oligozospermia n=16 |
|--------------------|---------|--------------------|---------------|---------------------|------------------------|
| ALP | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% increased | 6 | 4 | 2 |
| within 30% | | 22 | 12 | 10 | |
| ouer 30% decreased | | 8 | 4 | 4 | |
| GPT | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% increased | 14 | 10 | 4 |
| within 30% | | 12 | 6 | 6 | |
| ouer 30% decreased | | 10 | 4 | 6 | |
| GOT | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% increased | 10 | 8 | 2 |
| within 30% | | 18 | 4 | 14 | |
| ouer 30% decreased | | 8 | 8 | 0 | |
| Creatinine | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% increased | 2 | 2 | 0 |
| within 30% | | 32 | 16 | 16 | |
| ouer 30% decreased | | 2 | 2 | 0 | |
| BUN | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | ouer 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 36 | 20 | 16 |
| | | ouer 30% increased | 2 | 0 | 2 |
| within 30% | | 26 | 14 | 12 | |
| ouer 30% decrease | | 8 | 6 | 2 | |

Table 3 尿中ステロイド排泄値に対する Deposteron の影響

| | | | Total n=34 | Azoospermia n=20 | Oligozospermia n=14 |
|------------|---------|--------------------|---------------|---------------------|------------------------|
| 17KS | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | over 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | over 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 34 | 20 | 14 |
| | | over 30% increased | 6 | 4 | 2 |
| within 30% | | 16 | 6 | 10 | |
| 17OHCS | Control | cases | 14 | 6 | 8 |
| | | over 30% increased | 0 | 0 | 0 |
| | | within 30% | 14 | 6 | 8 |
| | | over 30% decreased | 0 | 0 | 0 |
| | Treated | cases | 34 | 20 | 14 |
| | | over 30% increased | 2 | 0 | 2 |
| within 30% | | 14 | 8 | 6 | |
| | | over 30% decreased | 18 | 12 | 6 |

た。

2. 血液生化学値に対する影響 (表 2, 36例)

Tp, A/G 比に対しては chi square がそれぞれ—0.00 および2.65であり一定した影響を与えず, 全例30%以内の変動であった。

total bilirubin は36例中 8例に増加が, また 8例に減少がみられ, TTT も同様の態度を示し, これらの変動はいずれも chi square=9.150を示し有意であった。total cholesterol では 6例に減少が, 2例に増加がみられ, 減少するものが多かつたが, その変動は chi square=3.70と有意ではなかつた。

ALP の増減は chi square=7.56と有意に変動したがその大半は±30%以内の変動であった。GPT, GOT に対する影響もかなりバラついており一定の傾向はなかつたが, その変動は chi square=17.95, 10.94と有意で GPT, GOT とともにやや増加するものが多かつた。creatinine に対する影響は少なく, また BUN では減少するものが多くみられたが, その変動は chi square=4.86と有意ではなかつた。

精子濃度との関係を見ると GPT は無精子症群では増加するものが多かつたのに対し, 乏精子症群では減少するものが多かつた。しかしこれ以外の示標においては両群に反応上の差はみられなかつた。

3. 尿中ステロイド排泄値に対する影響(表3, 34例)

尿中17-KS は34例中12例において30%以上の低下を認め, また無精子症群ではその半数に低下が認められ, この減少は期待値8.50に対し12.0を高く, また変動に対する

Table 4 変動に対する chi square test

| 項目 | 検定方法 | chi square test 1 (A) | chi square test 2 (B) |
|------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Deposteron 投与 3 カ月目 | | |
| Volume | — | — | — |
| Density | — | — | * |
| Motility | — | — | / |
| Serum protein, total | — | — | — |
| A/G ratio | — | — | / |
| Bilirubin, total | * | — | / |
| T.T.T. | * | — | / |
| Cholesterol, total | — | — | / |
| ALP | * | — | / |
| GPT | ** | — | / |
| GOT | ** | — | / |
| Creatinine | — | — | / |
| BUN | — | — | / |
| Urinary 17-KS | ** | — | / |
| 17-OH CS | ** | — | / |
| Deposteron 投薬中止後 2 カ月目 | | | |
| Volume | — | — | / |
| Density | ** | — | / |
| Motility | — | — | — |

註(A) Chi square test (2×2)

(B) Fithes の確率計算による検定

* 危険率 5%以下

** 危険率 1%以下

chi square は11.869 ($P < 0.01$)であつた。また17-OHCS においても17-KSと同様 Deposteron 投与によつて34例中18例に低下がみられたのに対し、増加したものは2例のみで、この減少は対照に対し有意であつた。この場合も無精子症群では乏精子症群に比し低下するものの割合が多かつた。

なおこれらの成績について精液所見については投薬3カ月目、および投薬中止後2カ月目に、またその他の指標については投薬3カ月目の成績を対照と比較検討したものを表4に示した。

考 按

Deposteron (Syntex 社, Durotest) は testosterone undecenoate を主成分とする混合男性ホルモンデポー剤で、一定した強力な男性ホルモン作用を長時間にわたつて持続するだけでなく、速効性であるといった特徴をもつた製剤である。Schirren⁹⁾は男性不妊症の治療には男性ホルモン単独製剤を用いる方が、男性ホルモン性腺刺激ホルモンの合剤を用いるより好ましいとしたが、本剤はこのような目的にかなつたものと考えられる。

造精機能の保持に対し体外性の男性ホルモンでも少量の場合は有効であるといわれ¹⁰⁾、Deposteron を男性不妊症患者に対し用いた報告としてわが国では福田ら(1960)²⁻⁵⁾などの報告がみられ、楠ら⁵⁾は不妊症男子9例に用い精液所見の改善が4例にみられたといい、石神ら⁴⁾は4例中2例、稲田ら³⁾は7例中1例に精液所見の改善を認めた。

今回の著者らの成績はこれら先人の成績とは異なり、精子運動、精液量に対しては認むべき改善はなく、わずかに精子濃度において8例中4例に増加がみられたに過ぎなかつた。このことは投与量、投与期間、症例の違いなどがその原因であると考えられる。しかし投薬中止後精子濃度の減少はなく、増加するものの割合が高かつたことは、注意して使えば跳ね返り現象を期待できる成績である。一方大量の男性ホルモンを2000万/ml以下の乏精子症患者に跳ね返り現象を期待して用いることは医原性不妊症をきたす危険もあるので、このような症例に対しての使用には十分な注意が必要である。

男性ホルモンには蛋白同化作用のあることが知られているが、今回の3カ月間の成績ではTpおよびA/G比に対する影響はみられなかつた。これはこれらの指標に対しても変動幅30%以上を有意としたことと、またその不変性が原因と考えられる。

性ホルモン投与に基づく肝障害については数多くの報告があり、最近村上ら⁶⁾は合成 progestin 投与時の肝機能について詳細な報告を行なつている。今回の実験では

3カ月間という比較的短期間で合計270mgという比較的少量を用いたためか、GOT, GPT, TTTといった指標に対する一定の影響はみられなかつたが、かなりの変動をきたしたことはそれ自体がもつ意味は別としても注目すべきことである。一方 total cholesterol の低下したものが比較的多くみられたことは、一部男性ホルモンもつ甲状腺機能への影響を介したものと理解したい。

男性ホルモンの投与は尿中17-KS, 17-OHCSの排泄を増大させるもので、Deposteron 投与例でも増大すると落合ら⁷⁾が報告している。しかし著者らの場合その半数において17-KS, 17-OHCSのいずれもが30%以上の低下を示したことは石神ら⁴⁾の投与中低下をみたとの報告と一致し、投与量が強く関係するものと考えられる。

以上のことからみて Deposteron にはとりあげるべき副作用はみられないが、精液所見に対しては精子濃度以外に大きな期待をもつことは困難で、なお投与量、投与期間についての検討が必要である。

結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した男性不妊症患者52例を対象とし Deposteron を3カ月にわたり、1カ月に90mgの割合で筋注した際にみられる精液量、精子濃度、運動率の変化と同時に血液生化学値、尿中ステロイド排泄値に対する効果を検討した。

(1) 精子濃度に対してはかなりの改善がみられ、跳ね返り現象もみられた。精液量、運動率に対する影響はみられなかつた。

(2) 血清 total cholesterol の低下をきたすものが多かつた。GOT, GPTを含む肝機能示標の変動は大きいが一応の影響はなかつた。

(3) 尿中17-KS, 17-OHCSはその排泄量を減少するものが多くみられた。

(終わるにあたり恩師仁平寛巳教授の御指導、御校閲を感謝するとともに、種々御協力いただいた塩野義製薬株式会社に感謝致します。)

文 献

- 1) Fawcett, J. W. et al.: Brit. Med. J. Z. 755, 1964.
- 2) 井林博ら: 最新医学, 16: 2984, 1961.
- 3) 稲田務ら: 泌尿紀要, 6: 506, 1960.
- 4) 石神襄次ら: 泌尿紀要, 6: 501, 1960.
- 5) 楠隆光ら: 泌尿紀要, 7: 547, 1961.
- 6) 村上旭ら: 日不妊会誌, 14: 67, 1969.
- 7) 落合京一郎ら: Deposteron 臨床例集2, シオノギ製薬, 大阪, 19.
- 8) Schirren, C.: Uvologe, 7: 179, 1968.

- 9) Swyev, G. I. M. et al: Brit. Med. J., 1 : 1412, 1965.
- 10) Walsch: 文献(3)より引用.
- 11) Werner, S. C.: Amer. J. Med. 3 : 52, 1947.

Medical Treatment of Male Infertility

III. Effects of Deposteron on the semen qualities, blood chemistries and urinary steroids.

**Tomoyuki Ishibe, Satoru Matsuki
and Koichi Mori**

With 52 infertile males but for 16 served as

control, a study was carried out for the purpose evaluate the effects of Deposteron treatment by means of three months duration with total dosage of 270 mg on the changes of semen qualities, blood chemical values and steroid excretions in the urine. The results thus obtained can be summarized as follows.

1. With treatment, sperm density was increased in many cases, but no definite effects were observed in other semen quality.

2. Serum cholesterol level in blood was tend to lowered, but there were failed to show any significant changes in other blood chemicals such as GOT, GPT and so on.

3. Urinary output of 17-KS and 17-OHCS were tend to decrease.

社団法人 日本不妊学会

通常総会議事録 (46 年度第 2 回)

(総会、理事会および評議員会決議事項)

日 時 昭和 46 年 10 月 15 日 (金) 午後 1 時～午後 2 時
 場 所 東京都 日本青年館
 開会当時の会員数 2,180 名
 本日の出席会員数 1,364 名 (含委任状 665)

議事経過およびその結果

野嶽会長の開会の辞、長谷川理事長の挨拶には始まり、引続き、長谷川理事長は「本日の出席会員数は、委任状を含め、1364名であり、定款第28条に規定する定足数を充足し、本通常総会は有効にする」旨発言、ただし定款第26条にもとづき長谷川理事長が議長となるべきであるが運営上、野嶽会長に議長代行を依頼全員承認の上、議事録署名人、林基之理事、松本清一理事を選出、つぎの通り議案を順次討議した。

議 事

(第 1 号議案、第 2 号議案は 46 年度第 1 回通常総会及臨時総会で承認の上文部省に申請済ではありますが報告する含、野嶽議長代理より発言あり)

第 1 号議案 昭和 45 年度事業報告および収支決算に関する件 (定款第 27 条)

渡辺理事から、昭和 45 年度事業報告および収支決算に関する書類、財産目録および貸借対照表 (別紙) が提示され、この決算、財産目録および貸借対照表は去る 5 月 26 日篠田糺、石川正臣、落合京一郎の三監事によって厳正な監査を経たものであることを報告した後各書類につき説明あり、賃貸料、仮受金、前受金、租税公課について質問などありたるも満場一致で承認を得た。

第 2 号議案 昭和 46 年度事業計画および収支決算に関する件 (定款第 27 条)

渡辺理事から、昭和 46 年度事業計画案および収支予算に関する資料 (別紙) 説明があり、討議の上、満場一致にて承認された。

第 3 号議案 細則作製の件 (定款第 45 条)

野嶽会長より定款の施行についての細則は別に定めるとのことになっているので、本会においてとくに予備討議をいたしたい。この件については、木下

幹事より順次説明があり、とくに第 5 章 36 条、第 38 条が重要なので慎重討議の上、下記のごとくに変更になり、承認の運びとなった。

旧 36 条 支部評議員中より選任される評議員の数は原則として、前年度末における支部正会員数に比例して理事会が定める。

新 36 条 支部評議員中より選任される評議員の数は原則として当該年度における支部正会員数に比例して理事会が定める。

旧 38 条 理事長は年 1 回各支部評議員の出席を求めて支部評議員総会を開き、この法人の業務に関する重要事項につきその意見を聞かなければならない。

新 38 条 理事長は必要に応じて支部評議員総会を開き、この法人の業務に関する重要事項につきその意見を聞くことができる。

第 4 号議案 次々回総会、学術講演会の開催について (定款第 5 条)

次期 47 年度学術講演総会

会 長 徳島大産婦人科 足立春雄先生

場 所 高知市 高知新聞ホール

日 時 昭和 47 年 10 月 12、13 日

総会幹事 高柳 真

岸 恭也

次々回 48 年度総会、学術講演会

候補としては①中部、②関西、③東北の順になっております。産婦、泌尿器、農獣医科など考慮の上学術総会を持つようにとの意見など討議されたが、一応第一候補の中部に代表の渡辺先生がおいでになるのでお願いしたいとの発言により、承認、但し御都合の悪い折はただちに御通知下されば他支部に依頼することにて決定

その他

一. 常任理事の業務分担の件

去る 5 月 29 日臨時理事会にて決定常任理事役職について報告

庶務

小林 隆, 高嶺 浩, 百瀬剛一, 石神襄次

編集

野嶽幸雄, 林 基之, 松本清一

会計

森山 豊, 沢崎千秋, 渡辺金三郎

一同承認

一. 細則施行にともなう幹事業務分担の件

庶務

高島達夫, 鈴木秋悦, 雨森良彦, 山田文夫

編集

木下 佐, 飯塚理八, 和久正良, 佐久間勇次, 原信二,

会計

東福寺英之, 杉江 侑, 五十嵐正雄, 入谷 明

連絡幹事

蘭守竜雄, 橋本正淑, 白井将文, 久住治男, 高柳

真, 八神喜昭, 楠田雅彦

代表幹事

木下 佐

総会幹事

田村昭蔵 (46年度)

一同承認

一. 定款評議員承認の件

各支部より推薦の評議員 (別紙) について, 一同, 同じく承認.

以上の議決事項を証するため, この議事録を作成し, 定款第30条にもとづき議長ならびに議長代理, 本日出席者代表 2 名の議事録署名人において署名押印する。

昭和46年10月15日

(社) 日本不妊学会46年度第 2 回通常総会

議長 長 長谷川敏雄

議長代行 野嶽 幸雄

議事録署名人 林 基之

〃 松本 清一

日本不妊学会
45年度収支決算書

自 昭和45年4月1日

至 昭和46年3月31日

※昭和45年12月26日に社団法人の承認を受けたが不妊学会から継承した為会計も年間報告致します

収入の部 (単位円)

| 項 目 | 決 算 額 |
|-------------|-----------|
| 賛 助 会 員 会 費 | 700,000 |
| 会 費 | 3,041,250 |
| 広 告 料 | 665,200 |
| 利 子 | 102,136 |
| 雑 収 入 | 1,161,665 |
| 賃 貸 料 | 200,000 |
| 仮 受 金 | 290,370 |
| 前 受 金 | 200,000 |
| 前年度よりの運営金 | 500,000 |
| 前年度よりの繰越金 | 151,003 |
| 合 計 | 7,011,624 |

支出の部 (単位円)

| 項 目 | 決 算 額 |
|--------------------------|-----------|
| I 事 業 費 | 3,564,346 |
| 総 会 補 助 費 | 200,000 |
| 雑 誌 発 行 費 | 3,038,621 |
| { 印 刷 費 | 2,683,311 |
| { 発 送 費 | 311,310 |
| { 編 集 費 | 44,000 |
| IFFS 国 際 不 妊 学 会 連 盟 会 費 | 217,170 |
| 委 員 会 経 費 | 108,555 |
| II 事 務 費 | 2,772,557 |
| 会 費 徴 収 事 務 費 | 280,500 |
| 給 与 お よ び 手 当 | 1,544,724 |
| 福 利 厚 生 費 | 26,000 |
| 旅 費 交 通 費 | 184,175 |
| 印 刷 費 | 167,835 |
| 通 信 費 | 94,845 |
| 消 耗 品 費 | 57,548 |
| 修 理 費 | 0 |
| 租 税 公 課 | 1,200 |
| 雑 費 | 15,530 |
| 器 具 備 品 費 | 394,400 |
| 会 議 費 | 15,800 |
| 会 計 指 導 費 | 35,000 |
| III 引 当 繰 入 支 出 | 300,000 |
| 建 設 基 金 積 立 | 200,000 |
| 退 職 金 積 立 | 100,000 |
| IV 翌 年 度 繰 越 金 | 374,721 |
| 合 計 | 7,011,624 |

日本不妊学会
46年度収支予算(案)

自 昭和46年 4 月 1 日
至 昭和47年 3 月31日

収入の部 (単位円)

| 項 目 | 46 年度 予 算 額 |
|-------------|-------------|
| 賛 助 会 員 会 費 | 750,000 |
| 会 費 | 4,903,875 |
| 広 告 料 | 700,000 |
| 利 子 | 250,000 |
| 雑 収 入 | 1,000,000 |
| 賃 貸 料 | 280,000 |
| 前年度よりの運営金 | 0 |
| 前年度よりの繰越金 | 374,721 |
| 合 計 | 8,258,596 |

支出の部

(単位円)

| 項 目 | 46 年度 予 算 額 |
|--------------------------|-------------|
| I 事 業 費 | 4,449,500 |
| 総 会 補 助 費 | 200,000 |
| 雑 誌 発 行 費 | 4,040,000 |
| 印 刷 費 | 3,600,000 |
| 発 送 費 | 360,000 |
| 編 集 費 | 80,000 |
| IFFS 国 際 不 妊 学 会 連 盟 会 費 | 109,500 |
| 委 員 会 経 費 | 100,000 |
| II 事 務 費 | 2,985,310 |
| 会 費 徴 収 事 務 費 | 392,310 |
| 給 与 お よ び 手 当 | 1,796,000 |
| 福 利 厚 生 費 | 30,000 |
| 旅 費 交 通 費 | 220,000 |
| 印 刷 費 | 80,000 |
| 通 信 費 | 75,000 |
| 消 耗 品 費 | 80,000 |
| 修 理 費 | 10,000 |
| 租 税 公 課 | 2,000 |
| 雑 費 | 20,000 |
| 器 具 備 品 費 | 180,000 |
| 会 議 費 | 50,000 |
| 会 計 指 導 費 | 50,000 |
| III 引 当 繰 入 支 出 | 300,000 |
| 建 設 基 金 積 立 | 200,000 |
| 退 職 積 立 金 | 100,000 |
| IV 子 備 費 | 523,786 |
| 合 計 | 8,258,596 |

社団法人 日本不妊学会定款施行細則案

第1章 支 部

第1条 定款第3条の支部は次の八支部とする。

北海道支部：北海道

東北支部：青森・岩手・宮城・秋田・山形・福島

関東支部：茨城・栃木・群馬・埼玉・千葉・東京・神奈川・山梨・新潟

中部支部：岐阜・愛知・三重・長野・静岡

北陸支部：富山・石川・福井

関西支部：滋賀・京都・大阪・奈良・和歌山・兵庫

中国・四国支部：鳥取・島根・岡山・広島
山口・徳島・香川・愛媛
高知

九州・沖縄支部：福岡・佐賀・長崎・熊本
大分・宮崎・鹿児島・沖縄

第2条 外国人会員に関する事務は法人事務所にて行なう。

第3条 支部は本会の目的を達成するため各々独自の事業を行なうことができる。

第4条 支部には支部長1名および支部評議員若干名をおく。

第5条 支部の規定は各支部毎に定め理事長の承認をうる。

第6条 支部の事務所は原則として一定の場所におくものとする。

第2章 学術講演会および会長・次期会長

第7条 定款第5条の学術講演会は原則として年1回秋に開催する。

第8条 学術講演会に参加するものは本会の会員でなければならない。ただし特に会長の招請を受けたものはこの限りではない。

第9条 本会に会長1名、次期会長1名をおく。

第10条 会長は学術講演会を主宰するほか、本会の学術的活動を統括する。

次期会長は会長を補佐し、会長に事故あるときはその業務を代行する。

第11条 次期会長は、会員の意向を反映して理事会が

その候補者を推薦し、評議員会の承認および総会の議決を経て決定される。

第12条 会長の任期はその主宰する学術講演会終了時までとする。

次期会長は学術講演会終了時に自動的に会長となる。

第13条 会長・次期会長が理事でない場合はその任期の間定員外理事となる。

第3章 学 会 誌

第14条 本会は定款第5条の学会誌として年4回日本不妊学会雑誌を刊行する。

第15条 学会誌は会員に無料で頒布する。ただしその年度の会費を12月31日までに納入しないものには無料頒布を停止することがある。

第16条 会員以外でも下記の購読料を一括前納した場合は学会誌の頒布を受けることができる。

購読料（年額）3000円

第17条 学会誌への投稿規定および掲載料については別に定める。

第4章 会 員

第18条 本会に入会を希望するものは所定の入会申込書に必要事項を記入しその年度分を添え法人事務所に提出する。

第19条 会員は次の義務を負う。

1. 本会の目的達成のため協力すること。
2. 所定の会費を納入すること。

第20条 会員は次の権利を有する。

1. 総会に出席して意見を述べ、議決に参加すること。
2. 学術講演会に参加し、演題を提出すること。
3. 学会誌に学術論文を投稿すること。
4. 学会誌の無料頒布を受けること。

第21条 年会費はその年度の12月31日までに支部を経て法人事務所に納入するものとする。

第22条 会費を納入した会員数1名につき200円を支部運営の経費として支部に還元支給する。

第23条 定款第11条の規定により会員を除名する際は、理事長は所属支部長の意見を徴した上理事会に諮り、評議員会および総会の承認を得なければならない。

- 第24条 入会・退会の許可および除名は学会誌に掲載し、直接本人には通知しない。
- 第25条 名誉会員の候補者は理事または支部長が理事長に推薦し、理事長は理事会および評議員会の承認を得た後、総会の議決を求めるものとする。
- 第26条 名誉会員の推薦を受けるものは年齢65歳以上の正会員で、次の条件の2つ以上を満すことを要する。
1. 本会の発展に著しく寄与したもの。
 2. 本会の学術講演会において顕著な業績を発表したもの。
 3. 本会の評議員・理事・監事に通算10年以上就任したもの。
 4. 本会の会長に就任したもの。
- 本条における本会とは社団法人設立前の日本不妊学会を含むものとする。
- 第27条 本会々員以外でも、本会の発展に著しく寄与したものまたは関連せる学術分野で顕著な業績を有するものについては、細則第25条の規定により名誉会員に推薦することができる。
- 第28条 名誉会員は理事会および評議員会に出席し意見を述べることができる。
- 第 5 章 役員・評議員・支部評議員および支部評議員総会
- 第29条 理事および監事の改選は2年毎に学術講演会開催時に開かれる総会において行なう。
- 第30条 理事および監事は、評議員会において正会員中よりその候補者を選定し、総会の議決を経て選任される。ただし理事は少なくとも各支部より1名を選任するものとする。
- 第31条 前条の理事および監事候補者の選定にあたり、評議員会は理事会の意見を徴するものとする。
- 第32条 理事および監事は評議員を兼ねないものとする。
- 第33条 理事長は定款第13条による理事会で互選されるが、その任期は通算2期を越えることができない。
- 第34条 各支部は理事選出の後1カ月以内に支部に属する正会員中より若干名の支部評議員を選出し理事長に届出。選出の方法は各支部の定める所による。
- 第35条 定款第19条に定める評議員は、各支部評議員中より支部の推薦に基き理事会が選任し理事

長が委嘱する。

- 第36条 支部評議員中より選任される評議員の数は原則として当該年度における支部正会員数に比例して理事会が定める。
- 第37条 評議員の改選時は理事選出年度の1月1日とする。
- 第38条 理事長は必要に応じて支部評議員総会を開き、この法人の業務に関する重要事項につきその意見をきくことができる。
- 第39条 支部評議員総会は定款第20条による評議員会と合同で行なうことができる。

第 6 章 常任理事および常任理事会

- 第40条 常任理事は庶務・会計・編集その他日常の会務を分担執行する。
- 第41条 理事長、副理事長および常任理事は常任理事会を組織し、理事長の委嘱の範囲で理事会の業務を代行することができる。
- 第42条 常任理事会は理事長が必要と認めるとき招集し、議長は理事長とする。
- 第43条 常任理事会は構成員の $\frac{2}{3}$ 以上の者が出席しなければ議事を開き議決することができない。ただし当該議事につきあらかじめ書面をもつて意志を表示したものは出席者とみなす。
- 第44条 常任理事会の議決は別段の定めがある場合を除き出席者の過半数をもつて決し、可否同数のときは議長の決する所による。

第 7 章 幹事、総会幹事および幹事会

- 第45条 会務の円滑なる運営を図るため本会に幹事若干名をおく。幹事は互選により代表幹事1名を選出する。
- 第46条 幹事は理事会の議を経て理事長が委嘱する。ただし各支部に少なくとも1名の幹事をおくものとする。
- 第47条 幹事は庶務、会計・編集・連絡その他の会務を分担し、各会務分担の常任理事を補佐して日常の業務を行なう。
- 第48条 総会並びに学術講演会運営のため本会に総会幹事若干名をおくことができる。総会幹事は会長の推薦により理事長が委嘱する。
- 第49条 幹事および総会幹事は幹事会を組織して理事長の諮問に応じ、また会の運営に関して協議立案することができる。
- 第50条 幹事会は必要に応じて代表幹事が招集し司会する。

第51条 幹事および総会幹事は理事会に陪席するものとする。

第52条 幹事の任期は2年とし、再任を妨げない。任期満了後も後任者決定まではその職務を行なわなければならない。

第53条 総会幹事の任期は会長の任期に準ずる。

第8章 理事会・評議員会・総会

第54条 通常総会、理事会、評議員会は原則として学

術講演会開催時および会計年度終了後2カ月以内に理事長が招集する。

第55条 総会・理事会・評議員会は止むを得ざる場合通信により議決を行なうことができる。

| | | | |
|---------|---------|-----|-----------------------|
| 名 誉 会 員 | 荻 野 久 作 | 951 | 新潟市上大川前通六番町 竹山病院 |
| " | 高 橋 明 | 102 | 東京都千代田区富士見町東京通信病院泌尿器科 |
| " | 山 根 甚 信 | 251 | 神奈川藤沢市辻堂大平台 1-9-45 |
| " | 吉 松 信 宝 | 560 | 大阪府豊中市桜塚元町 5-28 |
| " | 山 田 一 夫 | 603 | 京都市北区衣笠西開キ町 26 |
| " | 大 野 精 七 | 060 | 札幌市北十二条東 2 丁目 |
| " | 黒 沢 亮 助 | 063 | 札幌市北一条西 22 丁目 |

| 役 名 | 氏 名 | 〒番号 | 住 所 | 担当役名 |
|-------------|-----------|-----|------------------------------|-------|
| 理 事 長 | 長 谷 川 敏 雄 | 150 | 東京都渋谷区広尾 4-1-22 日本赤十字社中央病院 | |
| 副 理 事 長 | 市 川 篤 二 | 162 | " 新宿区市ケ谷柳町 35 | |
| " | 藤 森 速 水 | 635 | 奈良県大和高田市本郷町 4-14 | |
| " | 西 川 義 正 | 606 | 京都市左京区北白川 京大農学部畜産科 | |
| 理 事 常 任 理 事 | 小 林 隆 隆 | 150 | 東京都渋谷区広尾 日赤本部産院 | 庶 務 |
| " | 野 嶽 幸 雄 | 160 | " 新宿区信濃町 35 慶応大医学部産婦人科 | 編 集 |
| " | 森 山 豊 | 140 | " 品川区東大井 6-3-22 東芝中央病院 | 会 計 |
| " | 沢 崎 千 秋 | 173 | " 栃橋区大谷口上町 30 日本大学医学部産婦人科 | 編 集 |
| " | 林 基 之 | 143 | " 大田区大森西 6-11-1 東邦大医学部産婦人科 | 庶 務 |
| " | 高 嶺 浩 | 183 | 府中市 東京農工大農学部家畜生理学研究室 | 庶 務 |
| " | 百 瀬 剛 一 | 280 | 千葉市亥鼻町 313 千葉大医学部泌尿器科 | 庶 務 |
| " | 松 本 清 一 | 371 | 前橋市昭和町 3-39-15 群馬大医学部産婦人科 | 編 集 |
| 理 事 常 任 理 事 | 渡 辺 金 三 郎 | 460 | 名古屋市中区東瓦町 44 | 会 計 |
| " | 石 神 襄 次 | 650 | 神戸市生田区楠町 7 丁目 神戸大医学部泌尿器科 | 庶 務 |
| 理 事 | 熊 本 悦 明 | 060 | 札幌市南一条 16 丁目 札幌医科大学泌尿器科 | |
| " | 宍 戸 仙 太 郎 | 980 | 仙台市星陵町 1-1 東北大学医学部泌尿器科 | |
| " | 清 水 寛 一 | 980 | 仙台市堤通雨宮 1-1 東北大学農学部畜産繁殖学科 | |
| " | 足 立 春 雄 | 707 | 徳島市蔵本町 2-6 徳島大学医学部産婦人科 | |
| " | 滝 一 郎 | 812 | 福岡市堅粕 1276 九州大学医学部産婦人科 | |
| " | 黒 田 恭 一 | 920 | 金沢市宝町 13-1 金沢大学医学部泌尿器科 | |
| 監 事 | 石 川 正 臣 | 112 | 東京都文京区西片町 1-7-8 | |
| " | | 113 | 自宅→東京都文京区白山 1-24-5 | |
| " | 篠 田 紘 | 020 | 盛岡市内丸 87 岩手医科大学学長 | |
| " | 落 合 京 一 郎 | 154 | 東京都世田谷区下馬 1-40-7 | |
| 評 議 員 | 明 石 勝 英 | 060 | 札幌市南一条西 16 丁目 札幌医大産婦人科 | 北 海 道 |
| " | 石 川 恒 | " | " 北十八条西 9 丁目 北大獣医学部家畜臨床繁殖学教室 | " |
| " | 辻 一 郎 | 063 | " 北十四条西 5 丁目 北大医学部泌尿器科 | " |
| " | 松 田 正 二 | 060 | " 北十四条西 5 丁目 北大医学部産婦人科 | " |
| " | 鈴 木 雅 洲 | 980 | 仙台市星陵町 1-1 東北大医学部産婦人科 | 東 北 |
| " | 竹 内 三 郎 | " | 仙台市堤通雨宮 1-1 東北大農学部畜産学科 | " |
| " | 永 井 泰 | " | " 川内三十人町 49-133 | " |
| " | 黒 田 一 秀 | 960 | 福島市杉妻町 4-45 福島県立医大泌尿器科 | " |
| " | 岩 井 正 二 | 390 | 松本市旭町 信州大医学部産婦人科 | 中 部 |
| " | 岡 直 友 | 467 | 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川 1 名古屋市立大医学部泌尿器科 | " |

| 役 名 | 氏 名 | 〒番号 | 住 所 | 担当役名 |
|---------|-----------|--------|----------------------------------|---------------|
| (評 議 員) | 小 南 吉 男 | 514 | 津市栄町 2-77 | 〃 |
| 〃 | 石 塚 直 隆 | 466 | 名古屋市昭和区鶴舞町 65 名大医学部産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 津 川 竜 三 | 920 | 金沢市宝町 13-1 金沢大医学部泌尿器科 | 北 陸 |
| 〃 | 桑 原 惣 隆 | 920 | 金沢市宝町 13-1 金沢大医学部産婦人科 | 北 陸 |
| 〃 | 西 田 悦 郎 | 〃 | 〃 〃 〃 〃 | 〃 |
| 〃 | 久 住 治 男 | 〃 | 〃 〃 〃 泌尿器科 | 幹事, 重任 |
| 〃 | 藺 守 竜 雄 | 590 | 堺市百鶴梅町 大阪府大農学部獣医学科 | 関 西 幹事, 重任 |
| 〃 | 倉 智 敬 一 | 553 | 大阪市福島区堂島浜通 3 大阪大医学部産婦人科 | 関 西 |
| 〃 | 友 吉 唯 夫 | 604 | 京都市中京区柳馬場竹屋町角 | 〃 |
| 〃 | 東 条 伸 平 | 650 | 神戸市生田区楠町 7-13 神戸大学医学部産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 西 村 敏 雄 | 606 | 京都市左京区聖護院川原町 京大医学部産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 的 埜 中 | 531 | 大阪市大淀区豊崎東通 2 丁目 大阪回生病院産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 仁 平 寛 巳 | 734 | 広島市霞町 広島大医学部泌尿器科 | 中国・四国 |
| 〃 | 橋 本 清 | 700 | 岡山市鹿田町 2-5-1 岡山大学医学部産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 酒 徳 治 三 郎 | 755 | 山口県宇部市小串 山口大医学部泌尿器科 | 〃 |
| 〃 | 前 田 一 雄 | 683 | 米子市西町 36 鳥取大医学部産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 磯 島 晋 三 | 770 | 徳島市蔵本町 2 丁目 徳島大医学部産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 内 野 総 二 郎 | 843 | 佐賀市水ヶ江 2-4-2 | 九 州 |
| 〃 | 門 田 徹 | 874 | 別府市鶴見原 九州大学温泉治療研究所産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 池 上 奎 一 | 860 | 熊本市本荘町 483 熊本大学医学部泌尿器科 | 〃 |
| 〃 | 楠 田 雅 彦 | 812 | 福岡市堅粕 1276 九大医学部産婦人科 | 〃 (幹事重任) |
| 〃 | 近 藤 厚 | 852 | 長崎市江平町 6-3 | 九 州 |
| 〃 | 郡 嗣 彦 | 880 | 宮崎市清水 1-13-31 | 〃 |
| 〃 | 森 一 郎 | 892 | 鹿児島市西千石町 148 | 〃 |
| 〃 | 今 道 友 則 | 180 | 武蔵野市境南町 1-7-1 日本獣医畜産大学生理学教室 | 関 東 |
| 〃 | 石 田 一 夫 | 950 | 新潟市小金町 新潟大農学部家畜管理学教室 | 〃 |
| 〃 | 山 内 亮 | 187 | 小平市上水本町 1500 農林省家畜衛生試験場 | 〃 |
| 〃 | 吉 田 重 雄 | 399-45 | 長野県上伊那郡南箕輪村 8304 信州大農学部家畜育種繁殖学教室 | 〃 |
| 〃 | 高 安 久 雄 | 113 | 文京区本郷 7-3-1 東大医学部泌尿器科 | 〃 |
| 〃 | 志 田 圭 三 | 371 | 前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部泌尿器科 | 〃 |
| 〃 | 片 山 喬 | 280 | 千葉市黒砂台 3-84 | 〃 |
| 〃 | 根 岸 壮 治 | 113 | 文京区湯島 1-5-47 東京医歯大泌尿器科 | 〃 |
| 〃 | 塩 島 令 儀 | 232 | 横浜市南区浦舟町 4-57 横浜市立大医学部産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 鈴 村 正 勝 | 167 | 杉並区松庵 1-14-15-601 | 〃 |
| 〃 | 藤 原 幸 郎 | 160 | 新宿区西新宿 6-7-1 東京医大産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 坂 元 正 一 | 158 | 世田谷区深沢 6-32-6 | 〃 |
| 〃 | 渡 辺 行 正 | 105 | 港区西新橋 3-25-8 東京慈恵医大産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 竹 内 正 七 | 950 | 新潟市旭町通り 1 新潟大学医学部産婦人科 | 〃 |
| 〃 | 木 下 佐 | 177 | 練馬区石神井台 7-11-9 | 〃 (幹事重任) |
| 〃 | 大 内 広 子 | 160 | 新宿区信濃町 22-1 ホーマットプレミエール 120 号 | 〃 |

| 役 名 | 氏 名 | 〒番号 | 住 所 | 担当役名 |
|-----|-----------|-----|--------------------------------------|------|
| 幹 事 | 木 下 佐 | 153 | 東京都目黒区大橋 2-17-6 東邦大学大橋病院産婦人科 | 代表幹事 |
| " | 東 福 寺 英 之 | 160 | " 新宿区信濃町 35 慶応大学医学部泌尿器科 | 編 集 |
| " | 高 島 達 夫 | 154 | " 世田谷区弦巻町 3-28-14 | 会 計 |
| " | 飯 塚 理 八 | 160 | " 新宿区信濃町 35 慶応大医学部産婦人科 | 庶 務 |
| " | 杉 江 侖 | 280 | 千葉県千葉市青葉町 農林省畜産試験場 | 編 集 |
| " | 鈴 木 秋 悦 | 145 | 東京都大田区田園調布 3-26-11 | 会 計 |
| " | 雨 森 良 彦 | 150 | " 渋谷区広尾 4-1-40 日赤本部産院産婦人科 | 庶 務 |
| " | 和 久 正 良 | 112 | " 文京区目白台 3-28-6 東大分院泌尿器科 | 編 集 |
| " | 五 十 嵐 正 雄 | 371 | 前橋市昭和町 3-39-15 群馬大医学部産婦人科 | 会 計 |
| " | 佐 久 間 勇 次 | 350 | 埼玉県川越市松江町 2-5 | 編 集 |
| " | 入 谷 明 | 606 | 京都市左京区北白川追分町 京大農学部家畜繁殖学教室 | 会 計 |
| " | 山 田 文 夫 | 545 | 大阪市阿倍野区旭町 大阪市立大学医学部産婦人科 | 庶 務 |
| " | 蘭 守 竜 雄 | 590 | 堺市白鷺梅町 大阪府大農学部獣医学科 | 連 絡 |
| " | 原 信 二 | 650 | 神戸市生田区栄町 2-42-3 佐野達ビル 4 階原泌尿器科 医院 | 編 集 |
| " | 橋 本 正 淑 | 060 | 札幌市南一条西 16 丁目 札幌医大産婦人科 | 連 絡 |
| " | 白 井 将 文 | 980 | 仙台市星陵町 1-1 東北大医学部泌尿器科 | 連 絡 |
| " | 久 住 治 男 | 920 | 金沢市宝町 13-1 金沢大医学部泌尿器科 | 連 絡 |
| " | 高 柳 真 | 770 | 徳島市蔵本町 2-50 徳島大医学部産婦人科 | 連 絡 |
| " | 八 神 喜 昭 | 467 | 名古屋市瑞穂区瑞穂町 名古屋市立大医学部産婦人科 | 連 絡 |
| " | 楠 田 雅 彦 | 812 | 福岡市堅粕 1276 九州大医学部産婦人科 | 連 絡 |

昭和 46 年度不妊学会学術講演会抄録および質疑応答

昭和 46 年 10 月 15 日

日本青年館

シンポジウム

1. 性の分化に関する諸問題

1. 「性分化と性分化の転換」

菱田 富雄 (岐阜大生物)

今から50年以上前, Lillie(1916, 1917, 1923), Keller と Tandler (1916) は, free-martin とよばれる, ウシの間性(♂♀)がどうして生まれるかについて画期的な研究をした. ウシの二卵性双生児の場合に双生児の2つの胚体膜が連絡して血液の交流がみられる場合がある. このうち, 雌(♀)と雌(♀), 雄(♂)と雄(♂)の場合には正常な子ウシが生れる. ところが, ♀と♂の場合には♂は正常であるが, 遺伝的♀の胎児は不完全ながら雄化して♂, ♀として生れてくる. この♂, ♀の子ウシが古くから畜産家を困らせていた free-martin である. Lillie らは遺伝的♂の胎児から hormone 様物質が出されて遺伝的♀の性分化を雄化し, その結果, ♂, ♀ができるのだと説明した.

これらの研究が発生生理学者たちに強い影響を与え, 性分化の研究をさせるきっかけになった. それは, 性別が受精のときの性染色体の組合せで運命的に決定されるのではなく, 発生の初期に, 性分化誘導物質により変更されることを示したからである. こうして, 自然の実験である free-martin の存在が, 性分化のしくみを解明するための人為的性分化の転換を目標とする研究分野を開いた. 最初ニワトリで, 次いで両生類で, 哺乳類で行なわれた実験的解析と人為的性分化転換の努力が性分化の研究上, つぎつぎ重要な発見をさせた. 初期の生殖腺形成にあずかるのは, その場所の2つの生殖腺形成要素(体腔上皮と間充細胞)と外から参加する原生殖細胞である. しかも, 原生殖細胞そのものはまったく両性的で, 遺伝的に関係なく, 構成要素の作用で卵になることも, 精子になることもできることが明らかになった. かくて Witschi (1932) は構成要素の働きに着目して「皮層・髄質誘導説」を唱えた. 一方, Lillie の考え方は「ホルモン説」として発展し, これでは生殖腺構成要素の働きは sex hormone か, その近縁物質であると考え

る. そこで, これら2つの学説を研究の現状に照して, 問題点を指摘し, また, 生殖細胞の起源と連続性の最近の研究, 性分化と進化, 性分化と遺伝子の問題について考察してみたい.

2. 性分化と脳機能

川上正澄・寺沢 瑩・貴邑富久子
(横浜市大・生理)

遺伝因子に由来する性染色体は, 胎生児 testis または ovary の分化を促すにすぎず, この testis や ovary に由来する性 steroids が生後のある時期に作用すると, 視床下部に雄型と雌型の性分化が生ずるという概念は, ラットを用いた多くの実験により示されている. 例えば幼若雌ラットに androgen や estrogen を投与すると, 成熟後動物は性周期を失い, 連続発情を示す. 連続発情動物は陰標本の連続角化や卵巣の多濾胞化, 子宮の肥厚を特徴としているが, androgen 処置によるものは雄を受け入れる性行動を欠き, たとえ交尾してもほとんど妊娠しないことから, 不妊動物あるいは無排卵動物と呼ばれる. 同じ連続発情動物でも, 連続光照射や加齢によるものは妊娠し, progesterone 処置などによつて排卵を起すことができるため, その神経機構には大きな差異があるものと考えられる. 以下この点について検討を加え, 次のような成績を得た. ①4日の正常性周期を示すラットでは proestrus 午後の critical period に, 排卵ホルモン放出のためと考えられる脳活動のリズムを大脳辺縁系および視床下部の一部に観察されたが, androgen 動物では排卵ホルモン放出に関与するリズムを欠き, むしろ雄型に近いリズムを示した. ②正常動物の critical period の脳活動を麻酔にて阻止した後電気化学刺激を施すと排卵を誘起することができ, その有効部位は弓状核正中隆起部, 内側視索前野, Broca の対角帯核, 中隔野, 扁桃核などであつたが, androgen 動物では扁桃核刺激が無効であることを除いて正常動物と同様排卵した. ③正常動物の内側視索前野刺激は gonadotropin 放出に対応して弓状核正中隆起部の電気活動上昇をもたらす. この上昇は androgen 動物においても認められるが, その経過はきわめて緩徐であつた. ④正常動物で認

められた扁桃核刺激による中隔野や内側視索前野の活動上昇は androgen 動物でまったく認められない。

以上の結果に海馬刺激が腔の連続角化作用をもたらすことを併せ考えると、幼若時の androgen は排卵ホルモン放出のための神経機構に障害を起し、成熟後連続発情と不妊をもたらすものと思われ、大脳辺縁系は視床下部にも増してその成立に関与しているものと推測される。

3. 牛の Freemartin とその診断法について

阿 部 恒 夫 (農林省畜産試験場)

牛の Freemartin は、異性多胎子の雌子牛にみられる後天的の間性である。その発生の第一条件は、胎生期の異性双子間の絨毛膜性血管吻合をあげることができる。しかし、血管吻合の結果、性腺の異常がひき起される理由として、1) 雄性ホルモンによる性分化異常を主張するホルモン交換説、2) 雌胎子に移行した雄細胞の Y 染色体の影響を主張する細胞交換説が考えられている。両説は完全には実証されているとはいいがたく、今後における細胞遺伝学の進歩ならびに受精卵の体外培養および移植技術を用いた実験などにより立証されるものと考えられる。

Freemartin の早期診断は、外貌診断によつては困難であり、血管吻合の有無を、1) 血液型検査による赤血球キメラの証明、2) 染色体分析による白血球キメラの証明によつて判定する方法がとられている。両者による診断結果および解剖学的所見はよく一致している。

血液型による方法は、遺伝的に異なる抗原構造を有する 2 種の赤血球の混在を抗血清を用いて証明する方法であり、具体的には部分溶血反応、遺残血球反応および両親と双子の血液型遺伝子分析の結果から診断された。8 遺伝子座に属する血液型因子を検出できる約 40 種の抗血清を用いた結果から、Freemartin 診断における各血液型システムの有効性を検討したところ、対立遺伝子数が多く複雑な血液型である B, C, SU システムの順に有効性は高く、8 システムの血液型を総合すると 95% 以上の確率で診断ができることが明らかにされた。血液型検査結果に基づく、異性双子における赤血球キメラの出現率は 86.4% 以上であり、これまで報告されている Freemartin の発生率とほぼ一致する値であった。

一方、異性双子の血清トランスフェリン型の判定結果は、76 例中同型 39 例、異型 37 例であり、この比はキメラがないと考えた場合の理論比にほぼ一致していた。

このことは赤血球キメラと他の体細胞のキメラが必ずしも一致していないことを示唆している。

4. 産婦人科領域における性分化異常の臨床

田 村 昭 蔵 (慶大・産婦)

性分化の過程は主な発生段階に即して、Chromosomal sex, gonadal sex, somatic sex に分けられている。近年、臨床細胞遺伝学の急速な進歩、普及により第 1 段階である chromosomal level の発生異常に関する知識はかなり豊富になり、内容が多彩になると同時に、これを用いた分類も種々試みられ、性分化異常に関する全貌はかなり明らかにされつつある。今日では細胞遺伝学的検索は診断上不可欠であり、その結果は臨床診断の推進上もつとも重要な出発点を与えてくれる。しかし主として末梢血による染色体所見と性腺との関係は必ずしも一致せず、同じ核型を示しながら性腺の形成が種々な段階にあることは勿論、dysgenesis とくに両性的であることさえある。のみならず多彩なモザイク症例の存在はこの関係を一層複雑にしている。今回は種々な先天異常、性分化異常などの診断の一助として、従来行なってきた染色体分析例の中から、性器奇形、原発性無月経などの性染色体異常を疑わせた症例を中心に、染色体異常と性分化異常さらには高度発育不全との関係、診断治療などにつき触れたい。

5. 泌尿器科領域における性分化異常の臨床

高 井 修 道 (横浜市大・泌尿器科)

人の性分化機構に関しては不明の点が多く、したがって分化異常が如何なる遺伝因子あるいは胎内環境因子により発生したか不明のことが多い。性分化異常は臨床的にそうしばしば遭遇するものではないため従来臨床家の注意を余りひかなかつた。遺伝学、実験奇形学の急速な発展により臨床例における診断、治療も進み臨床的意義の重要性が増してきた。

私はそこで先ず正常および異常なる性分化の機構を人の胎児ならびに臨床例において考察し、次いで性分化異常の臨床的意義について検討を加えてみるに、頻度は低い、出生時の性判定の誤認が患者ならびにその家族に及ぼす影響は測り知れぬものがあるということが分る。

性分化異常の診断は出生時の詳細な検査により早期になされねばならない。詳細な性器の視触診、Sex chromatin, sex chromosome の検査、尿中 17-KS 排泄値、性腺の組織検査、尿道 X 線撮影などの諸検査を行ない正しい性の判定を下すことがきわめて重要である。最後に性分化異常の治療であるが、先ず治療の時期はできるだけ早い時期が望ましいが、成功率という点から大体 5 歳頃に行なうのがよい。併し不幸にしてこれ以降の年齢に

において発見され、しかも性の誤認のある症例においては社会的性に合せて外陰部の形成術を行なうべきである。一般的にいつて外陰部の形成術は女性方向への形成術の方が男性方向へのそれより容易である。

2. 排卵をめぐる

1. 牛における子宮刺激の卵巣機能に及ぼす影響

中原 達夫 (農林省家畜衛生試験場)

各種動物において黄体の寿命 (退行) を支配する因子として子宮が重要な役割を果していることが認められている。黄体期あるいは偽妊娠時に子宮を摘出すると黄体の機能は長く持続し、あるいは退行が停止して無発情の状態が長く続く、また、このような動物に子宮を自家移植あるいは子宮粘膜の抽出物を注射すると黄体の寿命は短縮する。これらの事実から子宮粘膜において黄体の寿命を支配する物質 (黄体退行因子 luteolytic factors) が産生される可能性が示唆されている。

このような子宮-卵巣間の調節機構に関連して、子宮内に固型異物を挿入、あるいは液状粘性物質を注入して子宮腔を拡張すると黄体の寿命に変化が生じ、この場合の性周期は黄体初期に処置したものでは黄体の退行が早まり短縮し、黄体後期に処置したものでは黄体の退行が遅延して延長する。しかし、子宮内異物挿入による性周期の変化は子宮粘膜の炎症に起因すると考えられている。このことはヨード剤などの粘膜刺激物質、ウイルス、細菌などを子宮内に注入して子宮粘膜に炎症性変化を与えると黄体機能に変調が生ずることにより立証されている。

このような子宮卵巣間の調節機構において、子宮に由来する作用因子は子宮から直接卵巣に伝達される。

本題では牛における実験成績を中心にしてこれらの問題に触れたい。

質問

安部 徹良

(東北大学医学部産婦人科学教室)

演者は、液体粘性物質を子宮腔内に注入して、炎症を起した場合には黄体機能に変化がみられ、炎症を起さない場合には変化がみられなかったといわれたが、炎症性変化を起さない物質としては何を使われたか。

追加 ヒトの子宮内異物である IUD の場合には、黄体期の短縮が認められる場合もあるが、推計学的に検討してみると有意差はない。

質問

五十嵐 正雄 (群馬大)

先生のお示しになられた luteolytic factor は prostaglandin と同じものでしょうか。ちがうものでしょうか。

2. FSH の排卵・黄体化作用

今道友 則 (日本獣医畜産大学)

下垂体の FSH は卵胞の発育を刺激し、ICSH は間質刺激・排卵黄体化を司るホルモンであるという考え方が永く定説となっていた。

ところが、1957年、演者は豚の FSH が成熟ラットに排卵を誘起させる作用があることを発表し、しかも、FSH の排卵有効量中に混在する ICSH 量は、きわめて少量で、ICSH 単独では到底排卵を誘起し得ない量であった。

その後、羊と豚の数種の FSH 標品について検討を続けた結果、下垂体別出幼若ラットの卵胞を発育させる最少有効量 (MED for FSH) の 1.5 倍内外の FSH 量を発情休止期の日の成熟ラット (4 日周期ラット) に投与すれば、自然排卵より 1 日早く排卵が誘起されることが明らかになった (なお、演者の常用している成熟ラット排卵誘起法では動物自体の下垂体からの gonadotrophin の分泌は無視し得ることについてはすでに成績を発表した)。

一般に FSH では標品によって activity に大きな差がみられ、文献によれば、MED for FSH は 1.7~100 μg 位に拡っている。今まで演者が用いた FSH 中でも最も activity の高い標品は California 大学の Dr. Woods が精製した羊の FSH 標品 (Lot # WD-V-47 C) で、その MED for FSH は 2.5~3 μg であり、ラット排卵 50% 有効量 (R. Ov. U.) は 4 μg であつた。一方、羊の高純度 ICSH の R. Ov. U. は Armour Standard 227-80 では 7.8 μg 、WD-V-31B では 13.7 μg で前述の FSH よりも却つて大量を与えねば排卵を誘起し得なかつた。

また、下垂体別出幼若雌ラットの卵胞を刺激する最少有効量 (MED for FSH) の 8~10 倍量の投与で、FSH 標品の純度に拘らず、FSH 単独で下垂体別出ラットの卵胞壁を黄体化させることができるが、高純度 FSH の 2 MED に対して、間質刺激有効量の 8 倍量の ICSH を併用しても、卵胞壁を黄体化させることができなかった。

その例として、MED for FSH が 7.5 μg である羊の下垂体 FSH Lot # WD-V-7A の 8 MED (60 μg) の単独投与で、下垂体別出幼若雌ラットの卵胞を黄体化させることができた。しかるに、この FSH に対して高純度の羊 ICSH (WD-IV-31B、間質刺激最少有効量 6 μg) を併用した場合には、FSH の 2 MED (15 μg) に対して、間質刺激最少有効量の 8 倍量の ICSH を併用しても、下垂体別出幼若ラットの卵胞壁は黄体化されなかつた。

これらの成績によつて明らかなように、FSH は卵胞を發育させるばかりでなく、排卵および黄体化作用をも具えたホルモンであり、生体内における実際の排卵・黄体形成時に際して、ICSH の役割のみならず FSH の役割を見直す必要がある。

演者の説にしたがつて、卵胞囊腫牛・排卵遅延牛(いずれも従来の考えでは ICSH の分泌不足と考えられていた)に対して、FSH の比較的少量の投与によつてきわめて優れた治療成績が得られている。

質問 五十嵐正雄(群馬大)

最近 Papkoff や Pierce の研究によると FSH と LH には共通の subunit があるとされています。今先生がお示し下さつた FSH の排卵誘発作用は FSH のもつ LH と共通の subunit に基因するとお考えでしょうか。

3. ゴナドトロピンによる卵巣機能の調節

玉田太朗・津久井芳二・荒木重雄
佐藤 仁(群馬・産婦)

今日ゴナドトロピンが卵巣の發育と機能を支配する一次的な因子であることを疑う人はいない。そしてゴナドトロピンには FSH と LH という2つの異なつた成分があるという二元論が有力であり、成書によれば前者は卵胞の顆粒膜細胞の發育を、後者は卵胞の黄体化と卵巣間質の維持などを司るものであり、両者の協調により卵巣の發育ならびに周期性活動が行なわれるとされている。これは定性的な定義としては妥当であるとしても、排卵現象自体を含めて卵巣におこる生理的または病態生理的過程を完全に説明するにははなはだ不十分である。Fevold 以来の古典的な実験で FSH 作用が強いとして用いられてきた PMS にかなり強い LH 作用があることが知られたり、またいまだ人正常周期中の FSH の正常分泌型に定説がなくその如何によつては上述の定義すら訂正が必要となる。

私どもは FSH と LH の卵巣に対する作用を分離してとらえることを試みた。最近の著しい化学の進歩と測定法の進歩とによりこのようなアプローチが可能になつてきたと考えるからである。

方法論として、1) 生理的病的ならびに外乱を与えた状態における FSH, LH の分離測定 (Radioimmunoassay) 2) 抗ゴナドトロピンによる脱ゴナドトロピンの作製、3) 外因性ゴナドトロピン投与、4) 2) と 3) の組合わせなどである。また卵巣構成要素を単純するために新生期ラットを用いた。このような幼若ラットでは垂摘が不可能であるが、2) の手法により脱ゴナドトロ

ピンの状態を容易に作り得た。

成績

1) ゴナドトロピン作用の基礎的分析: 新生期ラットにおける脱ゴナドトロピンと“純品”FSH 投与などから

a) 脱ゴナドトロピン状態でも原始卵胞は初期の發育卵胞までは發育できる。b) “純”FSH は顆粒膜を増殖させ卵胞を發育させることができるが、卵胞液が出現するまでには至らない。c) 卵胞液出現、卵胞腔形成には FSH と LH の共同作用が必要である。d) 卵胞液および内夾膜層の出現後、卵胞のゴナドトロピンに対する感受性が飛躍的に増加する。

2) LH と卵胞發育

周期性ラットに対する抗 LH 投与実験およびスタン・レベンサル症候群、経口避妊薬投与婦人、思春前少女の尿中 LH 排泄値などより LH には恒常的、低値の基礎的分泌がありこれが卵胞發育に重要な役割を有することを示した。また LH が卵胞閉鎖を促進することとヒトにおける単一排卵のメカニズムとを関連づけた。

3) FSH と排卵

ラットで発情前期に抗 FSH を投与した実験では FSH の直接的、積極的意義を認めなかつた。

4. 卵巣組織所見からみた Gonadotropin 療法に 関して

平野睦男(東北大産婦)

現在、Clomid, Sexovid, PMS および HMG など、すぐれた排卵誘発剤を臨床的に使用することができ、さらに LH-RF の合成に成功したと伝えられており、無排卵、無月経の診療はここ数年、著しい進歩を遂げ、内分泌性不妊婦人の多くが、排卵し妊娠しうる時代になつた。しかし、これらの療法は間脳・下垂体の刺激療法、あるいはその代償療法であり、結局 Gonadotropin の標的臓器である卵巣が反応性をもっていることを前提とした療法である。したがつてこれらの療法による排卵誘発の功不成功は、卵巣の反応性にかかつていることになる。

そこでわれわれは、無排卵、無月経患者の卵巣組織所見と卵巣の Gonadotropin に対する反応性との相関関係をみる目的で、主として第2度無月経患者のうち、PMS-HCG 療法で排卵しなかつた症例および、PMS-HCG 療法や HMG-HCG 療法でも排卵しなかつた症例の卵巣楔状切除を行ない、haematoxyline-eosin 染色、Elastica-Masson 染色などで卵巣組織所見を検索した。

われわれの臨床成績から、Gonadotropin 療法に際し

ては尿中、血中の各種 hormone を測定して卵巣の反応性を推定することは勿論であるが、症例によつては cul-doscopy や laparoscopy で卵巣を直接観察し、さらにすすんで biopsy により卵巣の組織所見を検討することが必要と考えられるが、これらの臨床成績の詳細について報告する。

5. LH-RH による排卵の誘発

有村 章 (テュラン大)

Preovulatory LH 放出は視床下部からの LH releasing hormone (LH-RH) の放出によつて惹起されると考えられている。最近われわれは豚視床下部より LH-RH を分離純化、さらに、その化学構造を決定し、これを合成した、天然および合成 LH-RH 投与による LH および FSH 分泌の促進、排卵惹起実験について報告したい。

質問 関 克 義 (千葉大学婦人科)

有村先生は LH-RH を生後25日および45日の Rat に投与し、25日では FSH、45日では LH の放出が著明であつたと報告されたが、それは下垂体中の FSH および LH 含量と関係があつたのでしょうか？。われわれは rat FSH RIA により生後3週齢の Rat の下垂体 FSH 含量が大量であることを認めております。

1. 過排卵処置マウスにおける黄体の Steroid 組織化学による検討

遠 藤 克 (日大医・公衛)

石 田 一 夫 (新潟大農)

佐 久 間 勇 次 (日大農獣医)

過排卵処置マウスに Prolactin を投与することによつて着床条件が改善され多数の着床胎児が得られること、また、胚の発生状態および黄体の酵素活性などから考えても Prolactin の投与はきわめて有効であると考えられる。今回は、正常妊娠マウスと過排卵処置マウスとの差および Prolactin の有効作用機序を明らかにする目的で黄体の Steroid dehydrogenase (SDH) について比較検討した。

供試マウスは、自家繁殖した CF #1 系の一経産マウスで、過排卵処置としては PMS 5iu と HCG 5iu を皮下注射し雄と交配させた。併用区においては交尾後5日目に Progesterone 1mg または Prolactin 10iu を投与した。マウスは交尾後7日目に屠殺し、卵巣を剥出して直ちに Dry ice-Aceton で凍結し、Cryostat で

15 μ の切片を作製した。観察した SDH は 4^5 -3B-hydroxysteroid dehydrogenase (4^5 -3B-OH-SDH, 基質 Pregnenolone と DHA), 17β -OH-SDH (基質 Oestradiol) および 3α -OH-SDH (基質 Androsterone) で、いずれも Baillie, Ferguson および Hart (1966) に収録されている方法にしたがつて検出した。

観察した黄体の SDH のなかでもつとも強い活性を示したのは 4^5 - 3β -OH-SDH (DHA) で、ついで 4^5 - 3β -OH-SDH (pregnenolone), 17β -OH-SDH の順で、 3α -OH-SDH は活性を示さなかつた。また NDA 依存性酵素の方が NADP 依存性酵素より強い活性を示した。しかし、各処置区の間では黄体の SDH 活性に明らかな差は認められなかつた。

2. 卵管分泌液の化学的研究、特に pH, 蛋白分画、遊離アミノ酸、グルコースについて

本 田 岳 (福島医科大学産婦人科学教室)

卵管の病態生理のうちでその形態学的な研究は数多く見られるが直接受精の場を構成する卵管液については研究の歴史も浅く未解決の多くの問題をかかえている。そこで家兎卵管分泌液について pH, 蛋白分画、遊離アミノ酸、グルコースについて化学的分析を試み卵管分泌液の特殊性について検討した。

家兎を卵胞、排卵、妊娠、去勢の4群に分け卵管液を採取し pH を測定したところ卵管液は血清よりアルカリ性で排卵、妊娠群では腹水の pH 値と近似してることが認められた。

卵胞、排卵、妊娠期の腹水の pH 値に変動は認められなかつた。総蛋白量は個体差はあるもほぼ 1g/dl であり、これを Cellulose Acetate sheet 電気泳動し poneau 3R, Nigrosin 染色で5つの画分を認めさらに Disc 電気泳動法 Amido Black 10B 染色で10ないし11画分を PAS 染色で6ないし7画分を認めた。アミノ酸自動分析機により18種のアミノ酸を検出し各群での比較検討しその他 Urea, NH₃, および未同定のニンヒドリン陽性物質1~5を各群で検出、とくに Retention time 61分のニンヒドリン陽性物質が受精に対する特殊な役割を果しているのではないかと考えこれを R61と命名した。

次に Somogyi-Nelson 法、Glucose-Oxydase 法で還元糖およびグルコースを測定し、卵管液の還元糖は血清値より高くなることはないが血糖との相関関係も認められない。卵管液の還元糖には左右差があり、大部分はグルコースであるがグルコース以外の還元性物質の存在が考えられる。

3. 家兎胎胚の Embryonic disc の ^3H -Thymidine Antoradiograph

田 宮 親 (東京)

先に本教室において、家兎胎胚の Trophoblast 細胞における蛋白代謝および世代胚間について報告したが、引き続き今回は同じ胚令での Embryonic-disc の蛋白代謝について研究し、若干の知見を得たので報告する。

実験材料は自然交配後正確に6.0日間で回収した家兎胎胚を用いた。胎胚は ^3H -TdR $0.5\mu\text{C}/\text{ml}$ 培養液で30分とりこませ、その後 ^3H -TdR を除去 Cold-TdR におきかえた培養液で培養しながら経時的に30分間隔で材料を取り出し10%中性ホルマリンまたはグルタルアルデヒドで固定した。次に Moog 法にて胎胚を実体顕微鏡下で花卉状に展開後 Embryonic-disc を切り取り PCA 処理を行なう。切片作製は電顕法に準じカルミン染色を行なつてから包埋し、ミクロトームにて 1μ の切片とし、カルミン染色を行なつた切片はそのまま Dipping 法により、3週間露光し他は現像後 Giemsa またはトルイジンブルー染色を行なつた。

Trophoblast 細胞では色々な medium における labeling index を計算すると70~80%であるに反し Embryonic disc の場合199液に関する限り50~60%であった。

Trophoblast の場合 Giemsa 染色による後染色で鮮明な Antoradiograph を得ることができたが、Embryonic disc には不適当で Carmin による前染色がはるかに優れていた。

なお Generation time については検討する部分もあり次の機会に報告する予定である。

質問 楠 田 雅 彦 (九大産婦)

Lutwak-Mann の flatmount 法を応用されていますが、blastocyst に対する固定法はいかがされましたか？私は99%エタノールに blastocyst を24時間以上浮遊させたのみで固定としましたが、これで十分なものでしょうか。

答 田 宮 親 (東邦大産婦人科)

10%ホルマリン固定を行なうがその方法とし固定液中では胎胚は裂いた状態にして固定が十分に進む様になっている。なお染色においてギムザ、トルイジンブルー染色はエボン、乳剤の存在のため分裂細胞を観察し、データを収集するには不十分なので Carmin 染色を試みた結果、きわめて良好な成績を得た。

4. Luteonosticon による尿中 LH の半定量 (第2次抄録)

関 光 倫 (千葉大学産科婦人科)

最近まで尿中 LH の定量は尿抽出物中の LH を OAAD 法で定量するか濃縮尿中の LH を HAIR で半定量したり、原尿の場合には Radioimmunoassay に頼らざるを得なかつた。

1967年 Organon の Schuurs が HAIR を利用した Luteonosticon を開発して以来、濃縮操作を加えることなく原尿中の LH 定量が可能となり、これに関して比較的多数の報告が見られる。われわれも最近これを入手し2, 3の知見を得たので報告する。

4種類の lot No. の kits を使用し HCG 定量用の4検体、LH 定量用の2検体を同時に定量した結果3検体には lot No. の違いによる差は見られず、他の3検体には1稀釈段階の差が見られた。

19歳から23歳までの正常婦人8名の月経周期中の尿中 LH 変動を検討した結果排卵期に一致した一つの peak が見られその平均値はほぼ230IU/24hrs であった。

85検体の尿中 LH 濃度および36検体の尿中 HCG 濃度を Luteonosticon と RIA で定量した結果両側定法による側定値はそれぞれ良く相関した。

無排卵婦人の Sexovid 投与による排卵成功例では4例中3例にほぼ排卵に一致した LH peak が見られ、失敗例には著明な peak が見られなかつた。Epimestrol 投与による排卵成功例では6例中5例にほぼ排卵期に一致した LH peak を測定し得た。Epimestrol または PMS-Clomid 同時併用療法で排卵しそれぞれ21日間、29日間の高温相後出血した例の出血前の尿中 LH (HCG?) 値は排卵期以上の高値を示し早期流産と断定された。

質問 楠 田 雅 彦 (九大産婦)

① Luteonosticon を用いて血中 LH の測定が可能であるでしょうか。先生の御意見をお聞かせ下さい。

② この Luteonosticon で得た値はあくまでも半定量的なもので絶対値ではない、これを S.D. または S.E. をもつて表現することは妥当でしょうか。

答 関 光 倫 (千大婦人科)

① 血清 LH の Luteonosticon による定量は不可能である。

② Luteonosticon 半定量値の統計処理で SE, SD などの表現は不適當かも知れない。

5. Haemagglutination Inhibition 法 (Luteonosticon) を応用したヒト性周期における LH の動態

飯塚理八・堀口文・仁科進弘・小林俊文
(慶応大産婦人科)

LH 測定上もつとも困難なことはその微量定量が Radioimmunoassay のように特殊な設備と技術を要し一般に臨床に利用しにくいことである。今回私どもは容易に利用しうる Haemagglutination Inhibition 法 (Luteonosticon) を用いて慶応大学病院産婦人科の不妊外来を訪れた患者のうち正常性周期、無排卵 (無月経 I 度) および排卵成功妊娠例などにつきその第 1 尿を連日採取せしめ尿中 LH 値を測定した。

実験方法：尿を遠心沈澱により夾雑物を除外し、Ph. 比重、蛋白および沈澱を検して異常の有無を確かめ、緩衝液を用いて各濃度に稀釈し、それぞれに抗血清を加えて 2~4 時間 15~25°C の室温に放置、次いで HCG 感作赤血球を加えて 30~60 分間放置して残存抗血清と反応せしめた後、血球を洗滌して浮遊液とし、供えつけの試験管に移して 2~4 時間静置、血球のリング形成をもつて成績を判定した。

成績：正常性周期では clear-cut な LH 分泌の mid-cycle peak を認め、このあとで pregnandiol 分泌の peak が見られた。clomiphene citrate による排卵成功例では正常性周期と同様な midcycle peak を示し、さらに排卵誘発による妊娠成功例では LH 分泌の状態も良く高温十数日目から Radioimmunoassay による測定値とほぼ平行して急激な上昇を認めた。妊娠 5 週で 400 iu/l 以上の値を示したこの Gonadotrophin 分泌の増加と平行して pregnandiol や estrogen の分泌増加を示した。以上のことから本測定法は正常性周期、不妊症および月経異常などの LH 分泌動態を検索するのに適した方法であると考えられる。

質問 玉田 太朗 (群大産婦人科)

一般に HAIR では検体中の非特異物質ことに蛋白の濃度により感度が 2~3 倍変ることがあります。(Tamada et al. Endocrinologia Jap. 1969) この意味で HAIR を定量に用いることに危惧を感じていますが Luteonosticon の場合このような基礎的知見があれば御教示下さい。

答 堀口 文 (慶応大産婦人科)

尿中蛋白の本反応に対する影響の基礎的研究については未だ行なっておりません。しかし私どもでは不妊症が対象でありましたので全検体に蛋白尿を示したものはなく問題はありませんでした。しかしこのような問題に関

しては今後の研究に待ちたいと思います。

6. Clomiphene citrate の排卵誘発機序について

市川文雄・森田勝己・西川 潔・浜田春次郎
小島 秋 (大阪医大産婦)

研究目的：従来よりわれわれは Clomiphene citrate の排卵誘発機序に関して estrogen, total gonadotropin の測定結果より中枢並びに卵巣作用の二元性を示唆する結果を得ている。そこで今回、luteinizing hormone の分泌動態の面から先の結果について検討を加えた。

研究方法：LH bioassay 法として OAAD 法、尿中 gonadotropin 抽出法としては五十嵐、海老原、石川法を用いた。対象は第 1 度無月経婦人で Clomiphene citrate 50mg 5 日間投与にて early ovulation group, late ovulation group の動態を示したのについて、また non-ovulation group についても観察した。

研究結果：early ovulation group では estrogen と LH 分泌との関係は Clomiphene citrate 投与中ないし直後に estrogen のピークを作り、その後 LH は急増しピークを作る。late ovulation group では Clomiphene citrate 投与後 estrogen は漸増し、しばらくして、LH も同様な漸増傾向を示し、estrogen のピークに続いて LH のピークを作り、以後ともに漸増する。

non-ovulation group では LH, estrogen の著明な分泌増加は認めなかつた。

以上のことより Clomiphene citrate による排卵誘発機序について考察すると early ovulation group においては total gonadotropin の急増を伴わずに estrogen の急増を示し、続いて LH のピークがみられる。late ovulation group では total gonadotropin の漸増に続いて estrogen の漸増を認め、続いて LH の漸増ピークが認められたことは Clomiphene citrate の排卵誘発機序には末梢 (卵巣)、中枢性の二元性が認められることを示唆し、Clomiphene citrate 投与対象患者の卵巣発育準備状態によりその反応態度が異なるものと推察されます。

質問 玉田 太朗 (群大・産婦)

座長が私どもの成績に言及されたので追加しますが、いわゆる Late Ovulatory Group では約半数でクロミッド投与中または直後に LH の中等量増加→E のピーク→LH の排卵ピーク→排卵という順序、残りの半数で最初の LH 上昇を認めませんでした。FSH の測定による最初の LH 増加に一致する上昇がみられ、演者のいわゆる Total G が FSH+LH と考えると私どもの成績と一致するのではないかと思います。

答 西 川 潔 (大医大)

late ovulation group の排卵誘発機序は御説のごとく Clomid により FSH が分泌し estrogen の分泌増加を見、続いて LH の分泌ピークを見ると考えています。

early ovulation group については如何お考えですか。

質問 楠 田 雅 彦 (九大産婦)

clomid によつて排卵が起つた周期では、まず estrogen 上昇が起り、LH surge がそれに続くという要旨と拝聴しましたが、玉田先生の御追加にもありましたように、まず中枢に作用して LH 放出を促し、それによつて卵巣が刺激され、estrogen が上昇しこれが positive feed back して LH が大量に放出されて Ovulation が誘発されるというのがもつとも妥当な考え方と思う。先生が得られたようにまず estrogen 値が上昇するとするならばどこから、いかなる機序によつて分泌されるのでしょうか。

答 市 川 文 雄 (大阪医大)

われわれは Clomid の排卵誘発機序については二元性があると考えている。すなわち early ovulation group では卵巣に直接作用してまず estrogen の分泌を促し、次いで LH の分泌ピークをみるので Clomid の末梢作用 (卵巣作用) が排卵誘発機序と考えている。他方 late ovulation group では total gonadotropin の増加 (FSH の増加と考える) にしたがつて estrogen が増加し、次いで LH のピークをみることから、この場合は Clomid の中枢作用により排卵を誘発すると考えている。すなわち Clomid の排卵誘発機序には二元性があると考える。

7. Clomid-Quinestrol 併用療法

(第 1 報) 頸管粘液その他の内分泌環境に及ぼす影響

関 光 倫 ・ 田 島 朝 信 ・ 前 田 英 康
(千葉大学産科婦人科)

Clomid での排卵成功例は、その割には妊娠しないという不満が報告されている。これには種々なる原因が考えられるが external ovulation を伴わない follicular luteinization を排卵に数えるためとする説や、Clomid がその抗 estrogen 作用のため頸管粘液の量および性質を抑制するためとする説があげられている。最近 Sharf et al. は Clomid だけで頸管粘液の減少せる 51 例に Clomid-Quinestrol 併用療法を行ない、12 例の妊娠成功例を得たと報告している。Quinestrol は ethinyl estradiol の新しい芳香族誘導体で estrogen 作用は ethinyl estradiol より 2~3 倍強いが、少量では排卵を抑制せず、この特性を利用して既に機能性不妊の治療が Cohen

により報告されている。われわれも最近これを入手したので、17 例に 34 周期の Clomid との併用療法を経験し、1 名妊娠した。内 8 例については Clomid だけ投与した周期と Clomid-Quinestrol 併用投与せる周期につき種々なる内分泌環境および血液所見に及ぼす影響を比較検討した結果、Quinestrol の併用で、BBT の卵胞期がやや延長し、黄体期はやや短縮される傾向を示し、尿中 Pregnanediol および内膜所見からも黄体機能の軽度の抑制がみられるが、PLI のみはやや増加した。予期された頸管粘液量の増加はみられなかつたが、KPI および頸管粘液の Spinnbarkeit, Ferning などの estrogenicity に軽度の改善がみられた。もつとも重要な Hühner test では 3 例の陽性化がみられた。

なお Quinestrol 併用療法の前後における、一般血液検査および血液化学検査所見に著変は認められなかつた。

8. Epimestrol 療法のその後の成績

関 光 倫 ・ 前 田 英 康 (千葉大学産科婦人科)

われわれは Organon の開発した排卵誘発剤 Epimestrol の臨床効果およびその無排卵患者または成熟雌性白鼠の FSH, LH 動態に及ぼす影響に關し昨年来数回に渉り報告してきた。その後症例を重ね過去約 1 年 10 カ月間に (S 45. 12~S 46. 9) に各種卵巣機能不全患者 177 名に 709 周期の治療を行ない 25 例の妊娠を得た。

各症型別に検討すると第 1 度無月経では 41 例に 150 周期の治療を行ない 5 例妊娠、稀発月経では 63 例に 246 周期の治療を行ない 9 例妊娠、無排卵周期症では 50 例に 228 周期の治療を行ない 8 例妊娠、黄体機能不全症では 23 例に 85 周期の治療を行ない 3 例妊娠した。以上総括すると、Epimestrol の効果は軽症例ほど有効で、排卵率、妊娠率ともに 5.0mg 投与の方が 2.5mg 投与よりやや優れている。288 周期について検討した Epimestrol 服用開始より高温相に至る日数の平均が 13.7 ± 3.2 日で、服用開始後約 2 週間で排卵することを示す。黄体機能不全症に対する Epimestrol および Sexovid の効果を比較するため、これらの投与前と投与後の基礎体温高温相面積指数を検討した結果、各 14 例で Epimestrol の方がやや有効であるとの成績を得た。なお、同一患者で Clomid, Sexovid および Epimestrol 療法を各々少なくとも 2 周期以上経験した 29 例を検討した結果、Clomid の排卵誘発効果は抜群で他 2 者はほぼ同程度である。

Clomid 療法で排卵または妊娠失敗せる 11 例に 18 周期の Clomid-Epimestrol 同時併用療法を行ない 9 例に 17 周期の排卵を得、1 例妊娠したがその効果を断定するま

では至っていない。

質問 楠田 雅彦 (九大・産婦)

Epimesterol の排卵誘発率に関して私どものより大変優れた成績をあげておられますが、この原因の一つとして各症例の選択 criteria が関与すると思われるので次の判定基準をお尋ねします。

1. 持続無排卵周期症
2. 黄体機能不全症
3. 稀発月経、とくに単なる出血のみか、排卵を伴なう本当の月経か。

答 前田 英康 (千大・婦人科)

6 カ月以上月経のない場合を無月経、6 カ月以下30日以上の間で不規則に排卵、無排卵に限らず出血のある場合を稀発月経、無排卵周期症には稀発性持続性を含む。

9. 教室不妊外来における無排卵症治療の検討

その1: ゴナドトロピン療法

○片桐英彦・柴田千城・熊本熙史・楠田雅彦
(九州大学産婦人科)

われわれは不妊外来開設以来10年間に系統的に follow up できた約1000例に対して、種々の検査治療を行ってきたが、今回はそのうち Gonadotropin 療法を行なった184例、308周期について検討した。治療例数毎の排卵率は無排卵周期と第1度月経で65.2%、第2度無月経で15.9%であり、治療周期毎の排卵率でも同様な傾向であった。妊娠成功例は無排卵周期8例、第1度無月経で8例あり、そのうち投与周期妊娠が計6例あった。出産数は計4例、流産4例あり、第2度無月経には、妊娠例を認めなかった。Gonadotropin 投与時の副作用では無排卵周期および第1度無月経で腹痛4.9%、卵巣腫大9.9%であり、第2度無月経では腹痛1.8%、卵巣腫大9.9%と半数以下の出現率であった。Gonadotropin 投与開始週日と排卵との関係を見ると、7~14週日に開始した群に46.5%の排卵率があり、15~21週日に開始した群に63.9%の好成績を認めた。頸管粘液と排卵との関係では、頸管粘液量0.2~0.3ml、Spinnbarkeit 10.0cm 以上の群に排卵例が多く、従来の報告と一致した。PMS の投与形式は等量連続投与がほとんどで1日2000~3000単位投与で3~4日目に、遅くとも7日目までに排卵する例が大部分であった。HCG では投与方法の相異による排卵率の差は明確でなかったが、HCG 非使用群では明らかに排卵不成功例が多かった。同一症例での Premarin, F 6066 Clomid との比較では Gonadotropin が明らかに排卵率が高く、各療法毎の排卵率の比較でも同様であった。

10. 教室不妊外来における無排卵症治療の検討

その2: ゴナドトロピン療法を除く

中村正彦・片桐英彦・熊本熙史・楠田雅彦
(九州大学医学部産婦人科)
立山 浩道 (九州大学温泉治療学研究所)

教室不妊外来にて治療した無排卵症患者について、クロミフェン、サイクロフェニル、プレマリン、エピメストロールによる治療成績を検討した。クロミフェンによる排卵誘発率は、第II度無月経を除くと、例数で63.2%、周期数で66.5%で、他の薬剤に比べ、格段に優れた成績を得た。妊娠は、投与次周期および投与2, 3周期後の自然排卵によるものも含めて、38例41周期であった。サイクロフェニルでは、例数で34.9%、周期数で31.1%の排卵誘発率を得て、妊娠は6例であった。症型別にみると、持続性無排卵周期症と第I度無月経に対する排卵誘発率が、従来の報告をやや下廻った。プレマリンでは、症例41.8%、周期数で36.3%の排卵誘発率を得た。エピメストロールでは、投与例数が13例で少なく、成績を云々するわけにはいかぬが、4例の排卵と、1例の妊娠を得た。クロミフェンとサイクロフェニルについて、両者を試みた43例を検討したところ、両者有効9例、両者無効14例、クロミフェン有効サイクロフェニル無効が20例あった。排卵誘発に限する限り、第II度無月経を除けば、これらの薬剤でかなりの成績をあげ得るが、クロミフェンのようにそれが必ずしも妊娠成功に結びつきにくいなど、無排卵症治療上の問題点が、改めて認識された。

11. 当院不妊外来における妊娠例の検討

浜田 宏・林 方也・近藤慶明・斉藤 馨
(東洋医大・産婦)

不妊症の原因は程度の差こそあれ多面的であり一つの症候群として把握され、これに伴ない治療に関しても各因子について多くの方法が試みられている現状であるが、その効果を判定する面からは、この究極の目的である妊娠成立、分娩との現象からふり返って考察を加えることが不可欠のことである。妊娠成功例の系統的な報告は割合に少なく、また不妊領域における最近数年間の診断法の進歩、新薬の出現、治療法の充実化は覚しいものがあり、これらの方法を駆使し妊娠成立をみた症例から全体としてその治療法の有効性を臨床的に観察することは、不妊治療上における諸問題に対する比重の置き方についての再検討の一つの材料ともなろう。

私どもの不妊外来において最近5年間に妊娠した症例は250例を越すが、その中には分画 AIH, HMG, clomiphene, F 6060, DDX minipill など steroid 療法後、黄体期 HCG 投与、卵管および子宮手術における各種の試みなどを取り入れた治療後の症例も多く、これらを含めて妊娠成立の時期からさかのぼってそれぞれに関する診断、治療経過を分析し、併せてその後の分娩までの課程を追求した結果2~3の知見を得たので、ここに報告する。

質問 立山 浩道 (九大産婦科)

HCG 黄体刺激療法による妊娠例が非常に良好なようですが、私どもの成績は12席で述べますようにあまり良くありません。しかし HCG 刺激療法をしますと、plasma progesterone level は上昇し、内膜の黄体機能不全指数の改善も多くみられており、この間の理由は今後の研究に待たなければならないと考えていますが、何かこの点についてお考えのことがあれば、御教示いただきたい。

答 林 方也 (東洋医大)

46年以前では私どもも、ゲスターゲン補充療法、1000単位隔日のごとき方法で黄体機能不全に対処しておりましたが、その後は5000IU 5×など使用した経験から、3000IU 3×が、卵巣腫大なども認められず、爾後のBBTの乱れも少ないことから最適と考え、治療法として用いたところ、結果として妊娠例を多く認めたものである。

12. 教室不妊外来における排卵性機能性不妊婦人の治療成績

○倉野彰比古・中村正彦・片桐英彦
熊本 熙史・楠田雅彦・立山浩道
(九州大学産科婦人科)

当教室不妊外来を訪れた最近10年間の排卵性不妊婦人のうち、follow up できた454例について、治療成績を種々の療法別に検討し、以下の結果を得た。

排卵性不妊婦人の妊娠率は、原発不妊20.0%続発不妊44.1%であった。原発不妊、続発不妊ともに初診時年齢30歳未満、不妊期間3年未満の群の妊娠率が高く、30歳以上、3年以上の群の妊娠率が低かった。したがって挙児を希望する症例には早期の治療が必要であることが示唆された。療法別の妊娠成績の主なもの、Gestagen 補充療法による妊娠が27例14.5%、HCG 黄体刺激療法による妊娠が2例、2.1%、AIH によるものが10例11.5%であった。排卵性不妊婦人のうち、子宮、卵管などに器質的異常もなく、男性因子、頸管因子も正常であるい

わゆる機能性不妊婦人の妊娠率は33%で、療法別にみるとその主なもの、補充療法12例妊娠率18.0%、刺激療法によるもの0、Huhner test 後9例8.5%で直接有効療法不明の妊娠例が10例あり、これは機能性不妊の妊娠例の約1/3に相当した。Gestagen 補充療法と HCG 刺激療法を比較すると、後者は BBT 面積指数も子宮内膜不全指数も改善される率が高く、Plasma Progesterone level も上昇するにもかかわらず、妊娠率は低かった。

AIH の成績は10例の妊娠で妊娠率は12.3%であったが、AIH の適応のあるものの妊娠率が適応のないものの妊娠率より高い傾向を示した。

質問 林 方也 (東洋医大)

黄体刺激療法としてお使いなられた HCG の量、時期、回数について。

質問 西川 潔 (大医大婦人科)

AIH の成績が悪いようですが、フーナーテストのみでなく男性側の検査また受け入れ側の女性に関する検査などを十分に行なつた上で、それらを治療した後にAIHを行なえば好成績を得られると思いますか如何ですか。

答 倉野彰比古 (九大産婦人科)

HCG 投与量は、3000iu 隔日5日間、または5000iu 連日4日間である。

答 倉野彰比古 (九大産婦人科)

1. 精液検査を施行していないものは Huhner test negative のものに AIH を行なっている。
2. 女性因子の完全な検査はどの程度までが完全かわからないが、少なくとも H.S.G. は正常、黄体機能不全症などであれば、それに対する治療を併用している。

答 楠田雅彦 (九大産婦)

結論的にいつて私どもは AIH を先生のおっしゃるよりやや拡大適応している。理由はいろいろあるが、厳密な狭義の適応を決定するまでの種々検査、とくに配偶者の Samen 精密検査がなかなか実施できない場合、フーナーテストのみで適応を決定している。

また、実際には九大泌尿器科で精密検査して頂いた例数は本日お見せした例数よりはるかに多い。

林先生に対して

HCG は3000IU 隔日、3~4回、最近では5000IU を隔日3回投与している。したがって、先生の投与量と大差ないので成績にあまり差があるので大変奇異に思っています。内膜やホルモン環境は確かに着床に適した状態に改善されるのは認めています。

13. 分娩後の経口避妊剤投与について

東山秀声・東 義隆・木津収二・北嶋正智
(京都府立医科大学産婦人科学教室)

正常月経周期婦人に対する性 steroid 剤の経口避妊に関する報告は多いが、分娩後のそれはわが国ではほとんどみられない。この研究では分娩後の経口避妊剤の投与開始時期について考察するとともに、その応用成績を述べる。分娩後の最初の月経発来を78例について調査したところ、人工栄養群では分娩後13週以内に再び月経が始まるものが86.4%であり、26週以後の例は9.5%にすぎない。一方授乳群では分娩後13週以内に発来したのは46.4%にすぎず、分娩後14週から25週の間が始まった例が26.8%、26週以後の例は18.0%、分娩後54週以上を経てもなお無月経の症例もみられた。また分娩後のBBTが明らかな25例について分娩後の排卵の時期を推定すると、人工栄養群では月経発来前の分娩後第1周期に7例中4例に、授乳群では18例中6例に排卵が起こった。もつとも早期の分娩後の排卵時期は人工栄養群では第4週、授乳群では第8週であり、分娩後比較的早く排卵が起こった。したがって分娩後の経口避妊剤の投与開始時期は乳汁分泌の抑制や産褥期内膜からの回復の問題を考慮し、分娩後第3～4週が適当と考えられる。そこで分娩後避妊を希望した16例に、産褥第3週に progesterone で消退出血を起こさせた後 norethindrone 1mg と mestranol 0.05mg の合剤を combination 法で投与した。避妊効果は100%であり、延259周期投薬中の周期日数、出血発来までの日数、出血持続日数、および副作用は本剤を正常周期婦人に投与したときとほぼ同じであった。

追加 村 山 茂 (東京電力病院)

1. 分娩後の基礎体温につき70例を検討したところ、分娩後の初回月経に排卵を伴うものはかなり多く約半数近く認める。この点より避妊を自然月経発来前に開始することには賛成である。2. しかしながら分娩後の初回排卵を早期に認めるものあるいは月経を見ずに次回妊娠の成立するもののある反面分娩後90日以後に排卵するものも多く、とくに泌乳良好例に多い。さらにまた初回排卵以後の高温相は平均2～3周期は黄体機能不全型を示すものが多い。これらの事実より全例一律に早期より分娩後の避妊を開始することは一考を要する。3. 分娩後の避妊は症例に応じて開始の時期を考慮すべきである。この場合泌乳の状態、頸管粘液の性状、膈壁、子宮腔部の状態を参考すべきであり、泌乳良好の場合には3～4カ月に開始しても遅くない。4. われわれの病院

の昨年度の分娩総数は497例あり、この中分娩後の経口避妊剤服用例は31例(6.2%) (IUD は192例(38.6%))であった。また1カ月後の開始が5例、2カ月後10例、他は3カ月以後に開始している。失敗例はない。

14. 教室における卵管形成術について (第2報)

高野 昇・川島 裕・満野博章・佐藤文彦
(千大・産科婦人科)

昨年の総会において教室における卵管形成術の実態を報告したが、今回はとくに予後について検討を加えた。ここ数年間に37例に卵管形成術を行ない、5例(13.5%)に妊娠の成立をみた。この中血管縫合器使用例4例、この中2例妊娠、症例を選べば非常に効果的な方法といえる。37例中23例に一部卵管を採取し得た。この一部卵管からすべてを把握することはできないが粘膜層、筋層とに分け、粘膜上皮の変化については、上皮の剝離、破壊、上皮細胞の配列の乱れ、粘液の減少、消失、線毛の多少、粘膜上皮下組織の変化については遊走細胞の出現、肥厚、変形、筋層については遊走細胞の出現、層の厚さなどを総合的に判定し、I, II, III, と変化の強い順に分類し、予後を検討してみた。妊娠例はほとんど正常像に近い軽度の変化で、止むを得ず摘出したものは少なくともIIIの変化が認められた。また3～6カ月で再閉塞を来したもののうち、組織像の変化が比較的軽度で疎通性が十分保たれると考えられたものもあつたが再閉塞を来した。術後管理面のむずかしさを物語っている。組織像の軽度のものほど予後良好の傾向を示していた。また通気曲線にて予後を検討したが妊娠例5例とも正常型を示し、一年以上経過して正常型に復帰したものも観察された。以上採取し得た一部卵管組織像、術後卵管通気曲線を中心として卵管形成術後の予後を検討した。まったく手術不可能4例もあり、術前の十分な症例検討も重要で無意味な開腹、逆に可能性のあるものには積極的に手術を行ない、いたずらに患者の希望に走ることは慎むべきと考えられた。

質問 山 口 龍 二 (奈良医大産婦)

Sactosalpinx のようなものに開口術を行なうと時にかえつて悪化する場合があるが、演者らはどのような後処置を行なっているか。

答 高 野 昇 (千葉大学産科婦人科)

卵管形成術後管理に対してはチュービングの開発によって十分に改善されてきたようですが、未だ絶対に良いという方法がないようです。われわれの経験でもお説の通り術後、かえつて悪化したものもみられています。われわれもこれに対して工夫、検討しておりますが、比

較的早期にチューブを除去して通気、通水治療に切り換え、十分な抗生物質を投与して検討をさらに加えているところす。

15. 子宮角凝固手術後、卵管間質部の病理学的所見

石川 文 夫 (東京都)

子宮角部凝固手術後 4 年 7 カ月、34 歳の主婦を子宮筋腫の診断で子宮腔上部の切断を行ない、その卵管間質部を検索した。

両側子宮角部は肉眼的に癒着し、閉鎖している。卵管峡部に近い間質部卵管は左右ともほぼ正常である。組織学的には筋腫は境界明瞭で定型的良性腫瘍の像をとり、子宮内膜は分泌期にあり、一部に充血を示すが炎症性病変はなく、筋層にも著変はみられない。子宮角部の組織は子宮内膜上皮を欠き、卵管構造はなく閉鎖してみられ、大型の組織球性の細胞に充たされている。また線維化も弱く、少量のリンパ球の浸潤を認める。また子宮粘液腺は筋層に多数みられるが、異常はない。

電気凝固による子宮平滑筋の損傷は比較的広範囲に亘ると考えられ、間質部筋層は線維化などの癒着性閉塞ではなく、むしろ疎鬆性組織の充実が考えられ、粘膜の再生はこの部には及ばず子宮粘液腺のみの再生がみられる。

16. ヒトの初期流産胎芽の観察

大野虎之進・○高島 弘・小林俊文

(東京歯科大学・産婦人科)

ヒトの妊娠初期の流産胎芽の 2 例について報告する。

(1) 35 歳 2 回経妊例で、筋腫分娩のために排卵後推定 22~23 日目に子宮全摘術を行なった子宮腔より、内子宮口上方右側に、8×5×5 mm の楕円形の妊卵を発見した。このものの、パラフィン包埋処理による切片の H・E 染色標本の観察から、一般に変性を認めるが、その内に原腸胚と思われる細胞集団が存在する。しかしこの胎芽原基を構成する細胞の配列は不規則で、また個々の細胞にも変性を認め、器官原基の形成過程の明瞭な観察は困難であるが、内外両胚葉に分化開始せるとと思われる細胞配列の状態は存在し、羊膜腔ならびに卵黄囊の区別もつけ得るといふ所見が得られた。また存在する絨毛は、ジンチチウム細胞とラングハンス細胞に明瞭に分化しており、第二次絨毛の分岐も認められる。これらの所見より Hertig の分類による VII 型に相当するものと思われる。

(2) 29 歳 2 回経産例、左卵管流産により排卵後推定 24 日目に、左卵管切除術を行なった際に得られたもの

で、10×6×6 mm の楕円形の妊卵である。セロイン包埋処理、H・E 染色にて、絨毛組織に囲まれ、羊膜腔、卵黄囊と、中央にはすでに神経管を中心とした器官原基の形成過程の明瞭な観察が可能であった。この標本では比較の変性も少なく、Hertig の分類による VI 型に相当する所見と考える。

17. 白血球抗原からみた習慣性流産の免疫学的研究

藤原幸郎・辻 公美・木村万司・○大見博道

劉 松森・小坂順治 (東医大・産婦)

研究目的

妊娠を広い意味での同種移植と考えるとき、病的状態すなわち流産は胎児のもつ Paternal genetic antigenicity が働いて母体内で抗原抗体反応が起り、ここに移植免疫が関与している可能性が考えられる。そこでこのような考えのもとに夫婦間の tissue typing の 1 つの方法として、lymphocytotoxicity test を行ない夫婦間の組織適合性の検討を試みた。

研究方法および対象

lymphocytotoxicity test を用い、対象としては 2 人以上の子供を有し、流早産 および中絶の既往のない夫婦 9 組を control 群とし、妊娠初期 (3 カ月以内) にて反復せる流産 (2 回以上) を経験したもので、器質的異常のない患者 10 組を流産群とした。判定基準は白血球を 100 コ数えて、染色細胞 20 コ以上を (+)、以下を (-) とし、Donor (♂) と Recipient (♀) の適合性は Donor および Recipient がともに (-)、ともに (+) および Donor (-)、Recipient (+) の場合を適合とし、Donor (+) Recipient (-) を不適合として、% Imcompatibility (不適合数/使用した総抗白血球抗体×100) で現わし比較検討した。

研究結果

Control 群では % Imcompatibility 値は平均 8.0% に拘らず、流産群では平均 13.6% と高値を示した。

18. 奇形子宮による習慣性流早産の手術療法

○荘 進・田中一静・栗原己根夫・家城匡純

(東京都・産婦)

習慣性流早産の原因の一つとして奇形子宮に興味をもち、昭和 33 年より昭和 45 年までの 13 年間に 2220 例の子宮卵管造影法により 136 例の奇形子宮 (弓状子宮 104 例、双角単頸子宮 32 例) を発見し、主として習慣性流早産および続発性不妊症を対象として、その 30 例 (弓状子宮 14 例、双角単頸子宮 16 例) について Strassman 氏手術お

よび Jones 氏手術を施行し次のような好成績を得た。

1) 手術を施行した30例の手術前の妊娠総回数は64回で、その内、実に59回 (92.1%) の流産が、手術後は妊娠総回数23回中わずかに2例 (8.7%) と著減した。

2) 手術前の満期産は64回の妊娠中わずかに1例 (1.6%) が手術後は23回中20例 (86.9%) という高率の満期産を得た。これらの20例の分娩経過および帝王切開時開腹所見などにとくに異常を認めなかつた。

以上の経験より習慣性流産の既往ある患者には、必ず子宮卵管造影法を施行し、奇形子宮が流産の原因と考えられる場合にはこれらの手術法はきわめて優れた治療法であるので積極的に行なうべきものと推奨する。

質問 楠田 雅彦 (九大産婦)

形成手術したのちの H.S.G. 施行の時期、妊娠を許可するまでの期間について御教示下さい。

手術の次の月経血量が非常に多くなるのはどのような機転によるものか、お考えがあればお聞かせ下さい。

質問 可世木辰夫 (名古屋市)

30例の手術例中20例しか妊娠しないので3分の1は不妊になった疑がある。双角子宮は最初は流産しても以後妊娠持続期間が長くなり生児を得る可能性が多いものであるから、手術例は慎重に選ぶべきものと思う。

答 莊 進 (東京都)

楠田先生に対して

1) 術後の子宮卵管造影は、手術後少なくとも3回の月経を経過してから施行します。理由は造影剤の臓管内侵入および感染の危険あるため。

2) 手術後の妊娠時期は融合不完全による子宮破裂および子宮内膜の再生現象などを考え、手術後6カ月は避妊期間をおいた方がよいと考えております。

可世木先生に対して

3) 手術は適応の問題ですが、この手術はあくまでも習慣性流産を対象とすべきであり、奇形子宮が流産の原因と確認された例にのみするべきであると思います。そのためには流産の原因と思われる他の因子の諸検査は十分施行するのは論を待ちません。私どもの成績からみてもこのことはいえらると思ひます。

19. フマル酸投与家兎辜丸におけるグルタミンを含む SH 基について

水間圭祐・片庭義雄・赤坂哲治郎
(日本大学・性病学教室)

生理的代謝産物であるフマル酸を長期投与すると辜丸萎縮をきたすことが知られている。今回はフマル酸投与家兎辜丸における SH 基の動態を検する目的で、成熟雄性家兎にフマル酸を投与後30日、50日、90日、

120日にそれぞれ辜丸摘出の上、酵素法によりその T-SH, G-SH, を測定し、併せて R-SH を算定し、これらの測定値の推移を検討した。

その結果フマル酸投与30日目では T-SH は上昇するが G-SH は却つて低下する。T-SH の上昇は R-SH の増加によることが判明した。その後日時を経過するごとに T-SH はゆるやかな勾配で下降するが、G-SH はさらに下降勾配がゆるやかになり T-SH 値に近づく傾向がみられたが、R-SH はフマル酸投与に敏感に反応し、50日目以後急激に下降する傾向を示した。また SH 製剤であるタチオンを単独またはフマル酸と同時に併用するとフマル酸による辜丸障害が抑制され、この際の T-SH は大部分が G-SH で、投与されたタチオンがかなり大量に辜丸にとりこまれることが判明した。

質問並びに追加 浜田 春次郎

(大阪医大・産婦人科)

フマル酸を用いて辜丸に退行性現象を惹起したことについての作用機序は如何お考えでしょうか。

私は過去において雌性白鼠を用いてフマル酸の性機能に及ぼす影響に関する実験においてこれを抑制した成績を認めた。この際幼若 Rat のパラビオーゼをなし1側を去勢せる対側の子宮卵巣の膨大を指標とし、フマル酸投与は著しくこれを抑制するところから、フマル酸は作用は中枢抑制であろうと考えている。

答 水間 圭祐 (日大性病)

フマル酸投与によつて何故男子性腺に萎縮をきたすかという生理的意義については今後の検討にまたなければ結論は申しあげられない。

20. 生殖における副辜丸の役割に関する基礎的研究 第1報 ラット副辜丸各分節の脂肪酸の加 令による変動

○小松洋輔・友吉唯夫・高橋陽一・岡田謙一郎
(京大・泌尿器科)

精子成熟過程で、副辜丸の果す役割を解明する基礎として、生後4, 6, 7, 9, 13週および2年の Wister 系ラット副辜丸の頭、体、尾部の各々の総脂肪酸構成とその加齢による変動を検討した。脂肪酸の分析は脂質を抽出後、脂肪酸をメチルエステル化し、ガスクロマトグラフィーによつて行なつた。

1) 副辜丸の脂肪酸構成は副辜丸周囲脂肪に比べて、飽和脂肪酸が少なく、不飽和脂肪酸、とくにポリオ飽和脂肪酸が多く、C₂₀ 以上の長鎖脂肪酸の種類が豊富であつた。

2) 副辜丸の頭部、尾部は比較的類似した構成を示し、C_{20:0}, C_{20:2}, C_{22:3} はほぼ等しいが、C_{18:3}, C_{22:5} は

頭部の方が尾部より多く、 $C_{20:4}$ は尾部の方が頭部より豊富であった。体部は $C_{18:3}$ 、 $C_{20:2}$ 、 $C_{22:3}$ が頭、尾部に比べて著しく多く、 $C_{20:4}$ 、 $C_{24:1}$ は逆に頭、尾部より少なかった。

3) 個々の脂肪酸の加齢による変化は $C_{18:3}$ 、 $C_{22:3}$ 、 $C_{22:5}$ 、 $C_{24:1}$ は三分節ともに9週まで増加傾向を示し、以後減少を示した。 $C_{18:3}$ は、一たん、減少するが老齢になると著増した。これに対して $C_{20:0}$ 、 $C_{20:2}$ 、 $C_{20:4}$ は成熟に向つて減少傾向がみられた。

以上の結果は副睾丸の頭、体、尾部における脂肪酸代謝の pattern の相異を示唆し、成熟に伴う変化は精子成熟過程との関連が考えられた。

21. 各種環境における精子の運動性生存率 O_2 uptake の変動について

高野 昇・佐藤文彦 (千大・産婦人科)

受精現象が起こるまで射精された精子がいかにして受精の場である卵管膨大部に至るか、また精子自身がどの場所でどのように生物学的、化学的变化を受けるかまだ明らかでない。今回われわれは精子が出合う女性性器分泌液の中でいかに運動性速度、生存率、酸素消費などが変化するか経時的に追求してみた。なお酸素消費量測定にはガスクロマトグラフィーを使用し、各種女性性器分泌液の溶存酸素を測定し、且つ各分泌液中における精子の酸素消費を経時的に追究した。その結果分泌液中の溶存酸素は卵管液がもつとも高く7.4ppm 次いで血清7.2 卵胞液7.15と続き精液中が6.4と低い値を示した。次に各分泌液における精子の酸素消費量は血清においてももつとも高く、2時間当り2ppm、次いで卵胞液1.7、頸管液1.4、卵管液0.9、子宮液0.8、リングル0.6、腹水0.5と低下して行く。これは精子の運動率、生存率と正の相関関係があり、酸素消費の高い分泌液中では運動率なども良い傾向を示した。また各分泌液の組成、総蛋白、蛋白分画 Na, K, Cl, 乳酸なども卵胞液が血清に近く、総蛋白においては腹水や卵管液において極端に少なくなっている。総蛋白も精子の酸素消費、運動率に関与するものと思われるが、さらに今後は個々の因子につき酸素消費と運動率その他について検討を続けたいと考えている。

22. アクリジン系色素による Fluorescent body の研究

鳥居恒明・熊本悦明 (札医大・泌尿科)

Zech, pearsson などによる男性体細胞における Fluorescent body の研究が注目されているが、われわれはアクリジン系色素による蛍光染色を buccal smear,

blood smear を用いて行ない、正常男女における F-Body の出現頻度を観察し、また性染色体構成異常者についても検討するとともに正常男子の精子における出現頻度にも検討を加えた。その結果 buccal smear では女子で平均4.1%、男子で平均24.9%、blood smear では女子で平均1.6%、男子で平均42.6%と男女差が明らかに示され、かつ blood smear の方が男女差がさらに著明であった。精子については平均27.8%であった。また2例の48, XXYY 症例において、白血球培養による Metaphase の核板染色を行ない、いずれも2個のY染色体が明らかに F-body を有することを認めた。なおY染色体の数的異常の頻度を知る目的で、某刑務所に服役中の身長170cm 以上の者20名を含む118名の服役者につき Blood smear による screening test を実施したが、1例も F-body の数的異常を示した Case はなかった。結論として、F-body の染色によりY染色体の数的異常を推測できるとともに female sex chromatin と合わせて、性染色体構成異常を簡便的に知り得ることが可能である。

23. ヒト細胞核における蛍光小体 (fluorescent body) の研究

第2報 ヒト精子についての検索

酒井邦彦・佐々木直子・根岸壮治・駒瀬元治
(東京医歯大・泌尿器科)

染色体を quinarine dihydrochloride あるいは quinacrine mustard 液を用いて染色し、これを蛍光顕微鏡で観察すると、Y染色体の長腕の遠位端に、特異的に強い蛍光を示す小体が存在し、Fluorescent body (F-body) と呼ばれている (Caspersson ら, 1968)。精子をこの方法で染色すると、精子頭部にいわゆる F-body を有するものと、F-body が存在しない精子とが容易に識別できる。F-body を有する精子がY染色体をもつ精子であると考えられている (Vosa ら, 1970)。

われわれは正常精液および乏精子症を訴えるもの47例の射精液を用いて F-body の出現率を観察測定した。検索結果は大部分の症例では30~40% F-body 陽性であった。また精子数、および精子運動率と F-body 陽性率との関係をみたが、両者の間に相関性は認められなかった。また2個の F-body をもつ精子も10例において認められ、平均 1.5%とかなり高率に確認された。

質問 重 松 俊 (久大泌尿器科)

1) 病時 (oligospermie) または F-body の時はどうなっているか。

2) F-body はどういう作用があるのか。

質問 鳥居恒明(札幌医大・泌尿器科)

① 精液の場合、単なる塗沫標本で行なった成績はいかがだったでしょうか。

② 精液の他、F-body の検索を行なっていましたら、その成績を御教示下さい。

答 酒井邦彦(東医歯大・泌尿器科)

1. F-body の見え方および陽性率は精子数の多少には相関性は認められなかった。

2. 札幌医大、鳥居先生に対する答

1. 精子数の多少によりスライド上の分布もまばらになること。

2. 精液に含まれる精漿が観察の妨げになること。

この2つの理由を除くため生食水を加えて2度遠沈操作を加えて観察した。

24. 男性不妊と前立腺炎

片山 喬・伊藤晴夫・高岸秀俊(千大泌尿)

男性不妊と副性器との関係を追究する一環として男性不妊症例41例の前立腺分泌液培養検査を行ない、検討を加え報告した。

41例の前立腺液培養で陰性は4例にすぎなかったが、その菌種からみると病原性をもたない Staphylo, albus などが多く、われわれは Enterococc, Strept, viridans および Pseudomonas の出現せるものを主として検討したが、精子運動率とこれら菌培養成績との関係では精子運動率の低いものにこれら菌陽性の頻度の高いことが明らかとなった。またこれらのうちに3例の妊娠例をみたので、その状態を述べ、また抗生物質療法による精液所見の変化についても検討したが、これにより精子運動率の増加を認めたものもあり、前立腺の炎症が妊娠性に関連を有する可能性が考えられた。

質問 齊藤 博(姫路赤十字病院・泌尿器科)

症例1において、妊娠したと考えられる時期の精子運動率は何%位か。

質問 石神 襄次(神戸大学・泌尿器科)

1) 精囊腺炎合併の有無は如何でしたか。

2) 追加 非特異性炎症では演者と同一結果を得ているが、結論では案外に妊娠性が保たれている。

質問 友吉 唯夫(京大泌尿器科)

精子運動率に対する影響は、前立腺分泌液の成分の異常によるものか、感染菌の出す毒素によるものか。

答 片山 喬(千大・泌尿)

1) 齊藤先生に

妊娠時ときわめて近いときの精液所見です。

2) 石神教授に

Azosperrin の2例以外には精囊撮影を行なっていないので不明です。

3) 友吉助教授に

細菌感染によって精液成分に何らかの変化が起る可能性もあると思われます。

25. 男性不妊症の研究

人精液中の遊離アミノ酸(第1報)

吉田英機・今村一男・赤坂 裕(昭大泌尿)

佐藤永雄・飯島 武(昭大中央化学研究所)

甲斐 祥生(専売公社東京病院泌尿)

正常健康者と不妊外来を訪れた患者、合計42例について、射精後3時間、室温(20~25°C)放置後の精漿遊離アミノ酸の同定と定量を、アミノ酸自動分析機により行ない、塩基性アミノ酸としてリジン、ヒスチジン、アルギニンの3種、中酸性アミノ酸としてシステイン酸、タウリン、アスパラギン酸、スレオニン、セリン、グルタミン酸、プロリン、グリシン、アラニン、バアリン、メチオニン、チロジン、およびフェニールアラニンの15種、合計18種のアミノ酸を分離、確認した。これらのアミノ酸の定量値について、正常健康者と、不妊を訴えて来院した患者中40×10⁶/ml以上のいわゆる正常精子保有者との間には何ら差異を認めなかった。乏精子症と無精子症とは、正常精子保有者と比較して、種類による差はなかったが、全体的に各アミノ酸とも減少する傾向があり、とくにアスパラギン酸とグルタミン酸の二者は著明な有意差を示した。精子運動率との関係においてもやはり前記2種のアミノ酸に有意差を認めたが、精子濃度による比較ほど著明ではなかった。

26. 不妊男子の環境因子および生活歴に関する統計的研究

第1報 出生時父母年齢、出生順位、近親結婚率、同胞罹患率について

○小松洋輔・友吉唯夫・岡田謙一郎

(京大泌尿器科)

原因を明らかにし得ない造精機能障害に基づくと考えられる男性不妊症465名：無精子症82名(精細胞欠如型59, 造精機能停止型23), 高度乏精子症(10×10⁶/ml以下)107名, 乏精子症(10~40×10⁶/ml)122例, 正精子症(40×10⁶/ml以上)154名について、出生時父母年齢、出生順位、近親結婚率、同胞罹患率を調査した。

母年齢については人口動態統計(昭和12年~昭和18年)

より期待値を求めて、一般集団の母年齢との差の有意性を検定した。母年齢平均は無精子症 28.99 歳 (対照 28.74 歳)、高度乏精子症 28.85 歳 (29.21 歳)、乏精子症 28.83 歳 (29.22 歳)、正精子症 28.27 歳 (29.20 歳) であったが、有意差はなかつた。

父年齢、出生順位は一般集団の資料がないため、4 群の間の比較にとどまつたが、著しい差はなかつた。また、近親結婚率 0.9%、同胞罹患率 1.1% という結果を得た。

以上の結果は、これらの出生以前の環境因子は本症の成因としての意義は少ないことを示すものと考えられた。

27. 多発性嚢胞腎を合併した精囊腺嚢腫について

神崎頼啓・佐長俊昭・酒徳治三郎
(山口大泌尿器科)

精囊腺嚢腫は古く 1872 年 Smith によつて hydnocele of the seminal vesicle と報告されたが、以後内外の文献を含めて 20 数例の報告をみるのみで比較的稀な疾患とされている。最近われわれは、嚢胞腎を伴つた精囊腺嚢腫の 4 例を経験し、しかもそのうちの 2 例は不妊を主訴として来院し、残り 2 例も現在まで不妊という大変興味のある症例であるので若干の考察を加える。第 1 例は某医で腎の腫大を指摘され来院、1 年半前に結婚し現在子どもがいない。第 2 例は 7 年前に結婚したが不妊のため来院した 28 歳の男子、第 3 例は不妊と血精液症を主訴として来院した 32 歳の男子、第 4 例は 39 歳の男子で右側腹部腫瘍に気づいて来院、10 年前に結婚したが不妊である。これらの症例に、排泄性腎盂撮影と精囊腺撮影を行なつたところ、4 例とも嚢胞腎と両側の精囊腺嚢腫の合併をみた。嚢胞腎を伴つた精囊腺嚢腫という報告は調べた限りでは Systemie なものは見あたらなかつたが、短期間内に 4 例も経験したことから判断すると、それほど稀なものではないと考えられ、とくに本症は男性不妊症に関連深い 1 つの症候群として今後とり扱われて良いのではないかと思う。したがつて男性不妊のクリニックにおいては、一応本症の存在も念頭に入れて、腎盂撮影、精囊腺撮影などを行なつて精査を進めていくべきだろう。

質問 黒田 恭一 (金沢大泌尿器科)

1. 多発性嚢胞腎は嚢胞腎と異なるか。
2. 嚢胞腎はいかなる検査法で確診したか。

質問 石神 襄次 (神戸大学泌尿器科)

嚢腫なる名称は内腔と宇通のない場合に限られるべきと考える。

異常拡張は本来後天的変化によるものと考えるので、腎の診断を十分に確立させたい。

答 神崎 頼啓 (山口大泌尿器科)

- ① いわゆる polycystic cerdung です。
- ② Lop RP aortography biopsy で確認。
- ③ 臨床的所見 cysto とした。

黒田先生・石神先生に対する答弁

(座長) 酒徳治三郎

多発性嚢胞腎は X 線学的、パイオプシーにて確かめております。

第 47 回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和 43 年 3 月 16 日 (土) 午後 2 時より

場所 日生病院臨床検査センター

開会の辞 当番幹事 日生病院 新海輝一院長

1. Bufo vulgaris 卵管における卵輸送について

藤森速水・山田文夫・森村正孝・川口貞之
(大阪市大・産婦人科)

妊卵期にある Bufo vulgaris の卵管を用いて卵輸送機序の一端を検討すべく実験を試みた。組織ほふく移動実験では 3 mm² の卵管組織の移動速度は頭側で 0.2、尾側で 1.2 mm/min であったが、管状のまま内腔に卵を挿入して移動速度をみると前者 1.9、後者 0.2 mm/min で前実験と相反する成績を得た。組織ほふく実験は線毛運動の力を示すと考えられるが、後段の実験には他に種々の因子が関与すると考えられ、しかもこれは生体内の卵輸送機序の実態に近いと思われる。卵管各部の組織標本検索によれば各部は相類似するも尾側ほど線毛の発育はよく、線毛による輸送力は強大と考えられるが除分泌能も高く、結局尾側では egg jelly にゆつくり包まれながら卵は下降するものと考えられる。

2. 機能性卵管閉鎖症の診断と治療

杉本 修・中堀 等・小西政長・久保田肇
藤村 弘・三田喜雄 (京大・婦人科)

女性不妊原因としての卵管通過障害の意義は高く、その検査として、描写式卵管通気法と子宮卵管造影法の二者併用法がもつとも繁用されており、われわれの不妊外来においても、諸検査とともに routine test として全患者にこれらを行なっている。ところが、この両者の検査結果を比較した場合、必ずしも一致した成績を示すとは限らず、その不一致率は当外来で 26% にも及んでおり、その大部分は通気法による偽閉鎖である。この両者

の不一致をできる限り早く、簡便正確に識別するために創案されたわれわれの通気—通水—通気法によれば、その不一致率が一挙に減少し、いわゆる機能性卵管閉鎖症の診断に加え、治療的にも優れた効果のあることを先に報告した。われわれは今回、この通気—通水—通気法にさらに平滑筋鎮痛剤（レリーズV）を投与すると、通気曲線の改善が一層促進されることを知った。その狙いは、通水により卵管内分泌物を排除して、本剤により卵管痙攣を除去し、通気法によつて機能的閉鎖の原因をある程度識別しようとするものであり、これら一連の検査は、治療的意義をも有していると考えている。

追加

われわれの教室でも、演者の意見と同じでありまして Rubin の通気法は CO₂ が刺激となるため機能性卵管閉鎖の所見が現われることがあります故、われわれの教室で既に開発した描写式通水器を用いて卵管の通過性を診断しており、さらに形態的所見をみるために水溶性造影剤を用いて描写式造影法を行なっております。また、演者の述べたように、通水法が治療的効果のあることにも同じ意見であり、不妊症患者に排卵期前に通水を行なつて妊娠成立に成功した例を多数経験しています。

追加ならびに質問 西川 潔 (大医大産科)

1. われわれは子宮卵管造影法時に圧曲線を描写せしめその曲線を通気曲線のごとく種々の型に分類している。これにより通常子宮卵管造影法と Rubin Test の両者を併用することが一度の検査にすむこととなります。これはまた患者に対する苦痛をへらすことにもなります。この苦痛がまた痙攣型などの誘因になるとも思われますので、われわれは注入も自動的に緩徐に行なっています。またわれわれは自律神経機能検査をこのような検査の前に必ず行なっており、曲線の型とともに検討して治療を行なうようにしております。

2. Rubin Test にて痙攣型を示す患者に種々の mittel, 例えば Balance, Buscopan など投与して再度 Rubin Test を行なうとむしろ悪くなり、閉塞型を示すことがあります。御発表の mittel をお使いになったとき、このような御経験はおありですか。

答 杉本 修 (京大産婦)

Buscopan の卵管に対する作用については諸説があり、われわれのところでも、Buscopan を投与したために閉鎖型に移行したと考えられる症例を経験しているが、今回発表の Release 使用例ではそのような例は見られなかつた。

質問 井上 正二 (京府医大産婦人科)

Release V を投与時の副作用はいかがでしょうか。

3. 骨盤子宮内膜症と不妊

杉本 修・中堀 等・小西政長・本橋 亨
(京大婦人科学産科)

昭和41年11月から昭和42年10月までの1年間に、不妊症患者91例に対し腹腔鏡検査を施行し、うち19例に骨盤内膜症を発見した。

これらの症例について排卵および黄体機能についてみると、卵巣にチョコレート嚢胞が存在した8例を含め、ほとんど全例が排卵性周期を示していた。

卵管疎通性は結節性峡部卵管炎を除き、癒着が相当高度にならぬ限り、保たれていることが多いが、癒着が軽度のときには、造影法によつても、通気—通水—通気法によつても判定困難な場合があることがわかつた。

排卵も卵管疎通性もある初期の骨盤内膜症が不妊の原因になつているかどうかについては不明である。

治療は保存的手術療法と偽妊娠療法を併用したが、軽症例は偽妊娠療法のみにとどめた。

妊娠例において、腫瘍硬結が縮小あるいは消失する所見から、妊娠することが骨盤内膜症の治療ともなることを強調した。

質問 友吉 唯夫 (京大泌)

子宮の adenomyosis が同時に存在して、それが不妊の原因になつているかどうかの検討を内膜生検などの方法でなされましたか。

質問 浜田 春次郎 (大阪医大)

Gestagen による Therapie によつて妊娠した場合、それは Gestagen 後に Reboundphoenomen として Ovation が盛んになつて妊娠したものとするのはできないでしょうか。

またこの際 Endometriosis が治療できたという確認はどうしてされていますか。

この際における Endometriosis は Philip らのいういわゆる Endometriosis externa の中に入れられるものもあると思うが、その診断はどのようにされていますでしょうか。

友吉先生に対する答 杉本 修

Adenomyosis と不妊との関係は文献にも多数みられるが、術前診断が非常に困難である。

浜田先生に対する答

偽妊娠療法の効果確認には、さらに何回も腹腔鏡検査を行ない検討したいと考える。

質問 下村 虎男 (北野病院産婦)

腹腔下に試験切除を行なつて止血に困難をきたした経験はないか。

4. 子宮内異物の脱落膜反応抑制作用について

市川茂孝・森岡宏至 (大阪府大農)

ラットの子宮腔に挿入した絹糸 (IUFB) が脱落膜反応に及ぼす影響について調べた。

一側子宮角に挿入した場合は挿入角のみが着床または脱落膜反応は抑制された。ただし子宮下部に挿入した例では、対照角の着床も一部阻害され、かつ挿入角における IUFB の脱落膜反応抑制効果は不完全であった。

使用したラットの子宮内膜は偽妊娠第 3 日 (膣栓を第 0 日) および第 4 日の刺激に対して最高の脱落膜反応を示すが、IUFB を第 2 日まで挿入しておくことと最高の感受性は第 4、第 5 日に延びた。第 3 日より長く挿入しておくことと最高の反応はみられなかった。一側子宮角にのみ IUFB を挿入して偽妊娠第 2 日あるいは第 3 日に除去したのち、それぞれ第 5 日または第 4 日に両側子宮を刺激すると左右子宮角は異なった反応を示した。以上の結果より IUFB は脱落膜反応に対する子宮内膜の potentiation を局所的に抑制するものと推察する。

質問 杉本修 (京大産婦)

1) 絹糸挿入時期の相異によつて deciduoma 形成の時期や強さに変化がありませんか。

2) 絹糸抜去後に形成される deciduoma は小さいと申されましたが、時期が遅れて同程度に形成されることはありませんか。

答

1. ラットの場合、脱落膜反応の感受性時期は偽妊娠の第 3 日、第 4 日であるが、IUFB を偽妊娠の第 2 日まで挿入しておくこと、第 5 日にも感受性を示した。IUFB を、偽妊娠の第 2 日から第 5 日まで挿入しておくことにより、脱落膜形成刺激に対する子宮の感受性はわずかながら延長した。

偽妊娠中糸を挿入しておくこと、偽妊娠期間が約 1 週間位延長したことから、脱落膜反応の延長が影響を及ぼしているのかも知れない。

2. 偽妊娠の第 3 日および第 4 日に糸を挿入すると、脱落膜反応は最高の感受性を示す。この時期以外では反応を示さない。

5. 妊娠ゾウの尿中ゴナドトロピンの存在について

蘭守龍雄・中間実徳 (大阪府立大農学部)

右東夏樹・藤本恵園 (宝塚動物園)

兵庫県下、宝塚動物園で 10 年以上一緒に飼育せられたインド象が 1962 年 4 月 (雄 (14 歳)、雌 (15 歳)) から交尾

態度を示し始めた。これは昼夜を問わず、しばしば目撃せられたが、完全な交尾が目撃せられたのは一回のみ (1963 年 6 月 16 日深夜) であった。結果としてこれは不受胎に終わったが、翌 1964 年 4 ~ 5 月頃に至つて雌象が妊娠した兆候が察せられた。

1963 年 8 月に 2 回、1964 年 5 月と 9 月に各 1 回、尿を採取して妊娠診断の可能性が検討せられた。

本象は 1965 年 5 月 6 日に雄の仔象を分娩したが、尾位の死産であった。本仔象の体重は 133.3kg あり、過去の記録 70 ~ 122kg をかなり上廻り、妊娠期間 (19 ~ 24 カ月) が、数カ月延長せられたものと推測せられた。推定によるこの妊娠期間は 24 ~ 25 カ月である。

尿による妊娠診断の検討として、Friedman (F-man)、Zondek-Aschheim (Z-A)、および雄トノサマガエルの各テストが用いられたが、1963 年 8 月中に採取せられた全尿は F-man、Z-A (Rat 使用) の両テストで、明瞭な“陽性”反応を示し、尿中ゴナドトロピンの存在を示唆した。

1964 年 5 月の尿はカオリン吸着法で濃縮 (Cutler 法) し、雄カエルによるテストを行なつたが“陰性”の結果であった。同年 9 月の尿は、全尿と濃縮尿 (cutler 法と Bradbury et al 法) とともに、F-man、Z-A、雄カエルのテストにすべて“陰性”を示した。

これらの結果から、インド象では妊娠約 3 ~ 4 カ月の尿中にゴナドトロピンが排出せられることが、ほぼ確実であり、12 ~ 13、16 ~ 17 カ月目では、これらのゴナドトロピンは尿中から消失する運命にあるものとほぼ察せられる。

なお、このゴナドトロピンは F-man、Z-A テストの反応結果から、LH 様の作用よりも、FSH 様の作用が強いものと思われる。

質問 浜田春次郎 (大阪医大産婦)

多少学問的でないかも知れないので恐縮ですが、象の 1 日の尿量はどの位でしょうか。

只今の御発表には 1 日量の採算が見られなかつたように思いますのでお教えをお願いします。

質問 足高善雄 (阪大産婦人科)

頗る興味深い象の尿中ゴナドトロピンについて稀有の症例の報告を記載されたが次の 2 点についてお伺いしたいと思います。

1) 胎盤の娩出がありましたか。

2) あれば胎盤そのもののゴナドトロピンについての測定を重視されたでしょうか。

質問 新海輝一 (日生病院産婦人科)

1) 象は池の中か水中で交尾するというが本当かどうか。

答 藤本恵 園 (宝塚動物園)

象の尿量?→正確なことは不明であるが、1回3~4L程度で1日数回ぐらいと思われる。

象の交尾姿勢?→水中での交尾は動物園では認めていない。普通は運動場および寝室の陸上で行なわれる。

交尾姿勢の特異性は雄の腰のピストン運動は行なわれずに、ペニスの自動性により挿入される。

追加 蘭守竜雄 (大阪府大農学部)

イリノイ大学のナルバントフが象の妊娠の6~9カ月頃、卵巣に副黄体がかなり多く出現することがわかったので、象でも馬と同様にゴナドトロピンの分泌が行なわれているのかも知れない」と述べている(1964.)

答 (足高教授の間)

胎盤(出産時)のゴナドトロピンは調べなかつた。

馬との類似性から考えると、妊娠の初期に、ゴナドトロピンを分泌するエンドメトリアル・カップ様のものが、子宮粘膜に存在するかも知れないと推測できる。

6. 稀な右精索静脈瘤の1例および静脈瘤血のガス分圧について

友吉唯夫・小松洋輔・高山秀則・岡田謙一郎
山下礒世・岡部達士郎 (京大泌尿器科)

精索静脈瘤はそのほとんどが左側に起り、右側のみに起ることはきわめて稀である。症例:19歳、男子。4歳頃より右陰囊内容の腫大をきたしていたが疼痛なきため放置していた。右鼠径部から陰囊にかけて青味を帯びたいわゆる Bag of worms を認め右精索静脈瘤であった。左側は異常なく、ヘルニア、腎腫瘍を思わす所見も認められなかつた。Varicocelectomy, 左睾丸生検、内精索静脈血の PO_2 , P_{CO_2} の測定を行なつた。睾丸の組織は hypospermatogenesis の状態で精子はほとんど見られなかつた。内精索静脈血の PO_2 値は 65.3mmHg, P_{CO_2} 値 43.5 mmHg, 末梢静脈血 (PO_2 89.7 mmHg, P_{CO_2} 50.1mmHg) に比べて PO_2 が著しく低値である。このように Venous PO_2 が低いということは tissue level での PO_2 も低いと推定でき、varicocele の際の hypospermatogenesis の原因ではないかと考えられる。

質問 石神襄次 (神大泌尿科)

High ligation を行なわれず Varicocelectomy を行なわれた理由は何ですか。

答

high ligation では治癒せぬ例があるので varicocelectomy を行ないました。

答 友吉唯夫 (京大泌尿器科)

high ligation 後にあまり改善されず、再び varicoc-

electomy を行なわねばならないこともある。

第48回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和43年6月22日(土)午後2時より

場所 奈良県立医科大学第2臨床講堂

開会の辞 当番幹事 奈良医大産婦人科 前山昌男

1. 家兎子宮の progesterone 摂取に関する実験 (第3報)

前山昌男・西川義雄・池本正則・原 整司
吉岡健治 (奈良医大)

progesterone の子宮内膜作用に関してその子宮内への摂取の仕方を検討すべく実験を行なつた。その一部は第14回日本内分泌学会西日本地方会、第41回日本内分泌学会に報告した。

方法:体重1kg 前後の幼若雌性家兎を用いて McGinty 法により progesterone-4- ^{14}C および progesterone-7- 3H を投与し経時的に子宮、血液への摂取を測定し、さらに actinomycin D の子宮腔内注入により子宮内膜の変化を検討した。

成績:1) labelled progesterone の少量投与時には、子宮腔内に注入された prog. は15分にて大部分消失した。大量注入時にはその減少がゆるやかであった。2) 子宮内濃度にも15分で peak を示した。3) 血中濃度も15分で peak を示した。4) autoradiograph では stromal cell への摂取が多くみられた。5) progesterone と actinomycin D との同時投与では子宮内膜組織は分泌期像を示さなかつたが progesterone 皮下投与後48時間に actinomycin D を子宮腔内に注入しても分泌期内膜の形成を抑制しなかつた。

質問 久保健太郎 (和医大)

McGinty 法に準じて、子宮内膜の progesterone 摂取について興味ある成績を承りました。

progesterone を子宮腔内に用いた場合と、例えば静注した場合、差異があれば、お教え願いたい。

質問 市川茂孝 (大阪府立大農)

progesterone と子宮蛋白の親和性に関する研究の概況を御教え下さい。

質問 前山昌男 (奈良医大)

rabbit における progesterone により 20 α -hydroxyprog-4-en-3-one への conversion rate について

質問 蘭守竜雄 (大阪府大)

子宮内に labeled prog を注入されてから、血中に現われる Prog を測定されているが、計測された Radi-

activity をすべて prog として計算されたのかどうか？
もし分離されていたならば血中における 20-reduced
prog. のパーセンテージはどの位であつたか？

答

家畜(ウシ、ヒツジ)では筋注した prog の末梢血中の
ピークは3~4時間目であり、その際の20-reduced prog
の比率は1~15%程度である。

追加 岡田 弘二(府立医大婦人科)
progesterone 20 α -hydroxy-pregn-4-ene-3-one のウサ
ギ体内での conversion rate は⁴⁻¹⁴C-progesterone 投与
(経皮、経口)後の尿中 20 α -hydroxy-pregn-4-ene-3-one
測定の結果から算出した場合、約35%であつた(但しこの
数値は in vivo conversion rate であり、尿中排泄%で
はない)。

答 西川 義雄(奈良医大)

1. 久保先生に対して

静注法は行なつていません。膣からの注入も行なつて
いません。McGinty 法は御存じのごとく注入側のみ変
化します(少量の場合)。Clauberg 法は両側の子宮が分
泌期内膜を形成しますが、これらの投与方法で組織学的
な内膜の変化に差異はありません。

2. 大阪府大、市川先生に対して。

progesterone が核酸に対して影響がないという報告
は1950年代にみられます(M.A. Telfer ら、1953)が最
近これに関する文献をみていません。

3. 大阪府大藺守先生に対して
metabolites の分離同定は行なつていません。

2. Gonadotropin の向卵巣作用に及ぼす Estrogen の影響について

小島 秋・平井 博・西川 潔・木村篤文
大田尚司・星本幸男(大阪医大産科婦人科)

Estrogen 投与時の卵巣重量の変動を種々に求めてみ
たところ、時期によつて増量、減量いろいろの時点のあ
ることを認めた。この各種の時点での下垂体性総ゴナド
トロピンの動きから中枢への feed back の予測をする
とともに、内因性の Gonadotropin の変動に相加的、
相乗的に働く外因性の Gonadotropin の併用方法が、排
卵への効果をあげ得ることを推測した。この場合両者投
与の Timing が鍵となり、きわめて少量の Gonado-
tropin を使用して排卵を得ることもできるが、逆に
Estrogen の抑制力にかくれて、相当量の Gonadotropin
を使用しても、排卵の起らぬものもあつた。

質問 久保健太郎(和歌山医大)
Gonadotropin に対する卵巣の感受性を御覧になつて

いて大変面白いと存じますが、感受性の評価に卵巣重量
を用いられていますが、その意味についてお尋ねしたい。

追加 浜田 春次郎(大阪医大)

① 只今、皆様からかなり御発言を得ておりますが、
要するに本実験をみると、中枢における Gonadotr-
opin 放出と、次の動物卵巣の感受性の問題があげられ
ます。Estrogen の前処置が HCG 投与による内因性
Gonadotropin 放出に対する影響を有することを示して
いる。

また、排卵の実態は現段階では Micro 下に検すべき
であるが、われわれは従来法によつて見ている。

② 演者は HCG 投与の結果のみについて発表した
が、この実態はすでに欧州の学者によつても指摘されて
いるごとく Gemzell らの人下垂体によらずとも、純化さ
れた動物下垂体 FSH+HCG を用いて種々の臨床的効果
をあげていることに鑑み、その事実を動物実験的に立
証せんと企てているものであつて、今後なお実験は幅を
広げる予定である。

質問・追加 東条 伸平(神大産婦人科)

卵巣レベルで estrogen が gonadotropin に対する感
受性を亢めるといふことの具体的な意義、あるいはこの
面の研究の方向づけをお伺いしたいと思います。

排卵の起り易さを指標として卵巣の感受性をみよう
とする場合には、幼若マウスを用いる場合にはむしろ
PMSの方がより妥当と思われる。

また、卵巣の出血点や、組織学的に排卵を知る方法は
はなはだ不確実なものでありますから、きわめて簡単に
確実な卵管、あるいは子宮内の卵数を算定することが大
切であると思います。

質問 市川 茂孝(大阪府大農学部)

1. 排卵検査はどんな方法で検査されましたか？ 出
血卵胞必ずしも排卵を示さないのので卵管中の卵子の確証
が好ましいと思います。

2. Eshkol が幼若マウスに libelled HCG を皮下注
射すると、注射後6時間で卵巣/血液のラジオアクティ
ビティー比が最高となることを報告していますが、排卵
までかなり長い時間がかかる点についてどのように御考
えになつていますか。

質問 前山 昌男(奈良医大)

gonadotropin として HCG を選んだ理由をお教え下
さい。

答 平井 博(大阪医大産婦人科)
東条教授に対する答

① 卵巣のゴナドトロピンに対する感受性を見る方法
については明確には知り得ない。

② 本実験では投与時期によつて中枢を介したゴナド

トロピンの作用が考えられるが、エストロゲン投与中止後のゴナドトロピン効果を見たとき、中枢のみでなく卵巣自体のゴナドトロピンに対する感受性の変化も考慮しなければ解釈し難い結果を得ている。

久保教授に対する答

排卵前までは卵巣重量の増加をみるが、排卵後は少し重量の減少がある。したがって卵巣重量の増加のみで卵巣機能を論ずるわけにはいかぬが、一応重量増加は目やすに用い得るものと考え。

前山教授に対する答

HCG を用いた理由は LH 含量が多く排卵催起に相当と考えた。

また、本実験はゴナドトロピン投与によつて起る排卵に対してエストロゲンが促進的か抑制的に働くかについて検討し、さらにどのような時期に与えるのがもつとも効果的かについて検討したものであるため、HCG を選んだ。

3. 産卵期における *Raua nigromaculata* 卵管の卵輸送について

藤森速水・山田文夫・岩田汎夫
(大阪市大・産婦人科)

卵管の卵輸送機能には線毛運動の与えるところ少なしとしたい。演者らは *Raua nigromaculata* の排卵前後の卵管の組織像より線毛活動の実態を知り、線毛は卵輸送とともに、egg-jelly-coating の機能にも役立つことを推定した。その証明として線毛運動による卵細胞の廻転運動の様相を観察した。なお卵管内卵輸送数値は 0.016 mm/sec であつた。ついで卵管を切開伸展して内腔表面上に卵細胞をのせ、その移動速度を知るとともに、卵の占める面積内の線毛数を組織的に観察し、線毛運動の仕事量を計測した。その結果 1 cilia の仕事率は 3.5×10^{-18} Watt の数値を得た。

第 48 回日本不妊学会関西支部

4. 精液検査定量化の試み

1. Turbidimetry について

加藤篤二・友吉唯夫・高山秀則・小松洋輔・岡田謙一郎 (京大泌尿器科)

男性の造精機能を知る方法の一つとして、精液中精子数はきわめて重要である。しかしながら現在一般に行なわれている精子数計算法はかなりの誤差を覚悟せねばならない。演者らは精子数の少ない精液の混濁度が低く、

多い精液のそれが高いことから、混濁度の測定を行ない、これが精子数とどのような相関をもつかを検討してみた。100 例以上の精液について検査した結果は、相関係数 0.71 であり、turbidimetry が精子数計算に代りうるか否かはさらに検討を要するが、精液の質を量的に示す一つの指標となり得ると思う。なお精液混濁度に関係する諸因子につき考察を加えた。

追加 市川茂孝 (大阪府立大農学部)

turbidity method では精子以外の粒子が影響しますので、coulter-counter を使えば粒子の大きさ数が測定できるので、より正確だと思います。これについては KA Laurence & SJ Segal の報告があります。

答 友吉唯夫 (京大泌尿器科)

将来進むべき方向はやはり精子数計算の機械化により、正確な精子数を知ることであろう。turbidimetry が精子数計算にとつて代わるとは思わないが、計測の上で精子以外に turbidity に関与する因子を除外できれば、さらに精液の質を示す指標として有意義になるであろう。

追加 山田文夫 (大阪市大産婦人科)

精子検査の定量化について興味深く Turbidimetry のお話を伺いましたが、精液検査では数だけでなく activity が問題になります。その目的のため杉本博士が各種物理化学的性状の因子による定量化を試みたので御参考までに御追加します。

2. 経口避妊剤の投与中止後の性機能

徳田源市・東山秀声・富田 慈・木津収二
(京都府医大産婦人科)

combination pill として ethynodiol diacetate 0.5mg と mestranol 0.1mg とからなる SC-11800, sequential pill として mestranol 0.08mg と chlormadinone acetate 2 mg とからなる S-3850 の投与中止後の性機能について前者 52 例、後者 45 例に休薬後の周期日数、出血持続日数、経血量、BBT 曲線の様相、内膜の組織所見および妊娠の成立に関して検討した。休薬後の周期日数は中止第 1 周期は 40 日以上の日数を示すものが多数認められ、この時期には薬剤の影響が残ることが推測されたが、第 2 周以後は投与前の周期日数に回復した。出血持続日数、経血量は中止第 1 周ですでに投与前の pattern と同一となつた。BBT は中止第 2 周でほとんどの例が排卵型の 2 相性を示すようになった。妊娠例は combination pill は 14 例、sequential pill は 17 例で、この多くのものが中止第 3 周までに妊娠の成立をみた。分娩例は計 10 例で、1 例の早産例以外は児の異常はみら

れなかつた。以上、両剤とも中止第 2～3 周には正常な性機能を回復すると考えられる。

質問・追加 浜田春次郎(大阪医大)

中止後、周期が正常に復帰する時期は、通常中止後どれ位の後でしょうか。

妊娠率が中止後亢進するようなことは認められなかつたでしょうか。

決して私は経口避妊薬使用に反論をしているのではありません。動物実験的に、中止後、前囊細胞中の β 細胞が一時的に増加の傾向を示す時期があり、このことから性機能の一時的亢進を考え、また、長期投与は FSH, LH などの減少傾向を示すことが文献に認められていることから、婦人の性機能治療にあつては種々なる場合があるため、経口避妊薬を用いる場合には多くの婦人の中には、特殊な反応、すなわち無月経、などを示すこともありうる可能性について考慮を要する点を思うものである。

答 徳田源市(京府医大産婦人科)

(1) 浜田氏の質問に対し、動物実験の場合とは投与量がかなり少ないのでこの実験との比較は困難である。

(2) 子宮粘膜の感受性の変化が起こり得るということも考えてもよいのではないかと思う。

質問 西川潔(大阪医大産婦人科)

1) 経口避妊薬の投与後の月経周期が延長するのは、中枢を介する抑制効果が現われているのですか。

2) またその抑制は progestin の作用か Estrogen の作用ですか。

答 東山秀声(京都府医大産婦人科)

薬剤投与中止後の無月経例では休薬後の第 1 周期は 60 日以上になつてもなお出血が起らないとき progesterone 10mg を 1 回注射するとほとんど全例に消退性出血を起こすことができる。その後は BBT 曲線は排卵型の 2 相性を示すようになった。

追加 福西秀信(神戸大)

私どもの教室で調査しました結果も、演者の先生と同じように中止後 2～3 周期では服用前の性機能に戻つていたが、経血量は第 1 周期は少ないようであつた。

6. わが教室における最近の新しい排卵誘発法の比較検討

鷲尾元夫・福西秀信・前田明成・古結一郎
(神戸大産科婦人科)

最近新しい排卵誘発剤が開発されてきたが今回われわれの教室における各種排卵誘発法、とくに HMG-HCG, PMS-HCG, Clomid, F6066 の主として 4 者について、

第一次排卵誘発率、自然排卵誘発率、再投与による排卵誘発率、各種排卵誘発剤使用前の検査値と各方法の比較、および誘発法の副作用の比較を行ない、併せて各排卵誘発法の位置的關係について述べた。

主な結果は

1) 第一次排卵誘発率では clomid F6066 は無排卵周期症、第一度無月経に、HMG-HCG, PMS-HCG は第二度無月経に優秀な排卵率を示した。

2) 自然排卵率は clomid, F6066 が高い。

3) 再投与による排卵率は HMG-HCG, clomid が高い。

5) 副作用は clomid, F6066 には少ない。

5) 以上の成績より、無排卵周期症にはまず F6066, 第 1 度無月経には clomid, 第二度無月経には HMG-HCG を試みるのが良いと考える。

質問 西川潔(大阪医大産婦人科)

① HMG を 1 日量 300 単位ずつ 10 日間投与されておられますが、1 日 300 単位を一度に注射されるのですか、またその患者の対称は選択されておられますか、また途中で HMG 無効として中止されたことがありますか。

② HMG についてその他異なつた投与方法をとられておられますか、またその優劣はいかがですか。

答 福西秀信(神大)

1) 今回の HMG の適応は主として Clomid 無効例に投与しました。

2) PMS-HCG の投与方法は、われわれは、i) 個別的二段投与方法、ii) PMS-HCG 併用を続ける、iii) St-aemmler's method を行ないました。その排卵率は私どもの教室では大差なかつた。これは 1 回当たりの PMS, HCG の投与量が 1000 単位以上の比較的大量であつたからかも知れぬ。

質問 浜田春次郎(大阪医大)

只今の御成績については興味深く拝聴いたしました。

さて、排卵誘発のために種々なる粗材が用いられ、人の下垂体制剤なども用いられるようになってきましたが、動物下垂体制剤については如何なる御考えであらうか。

もしでき得るならばこのものをさらに純化し、現在よりも効果があげられるようにならないものか、この点についての御見解如何でしょうか。

質問 平井博(大阪医科大学産婦人科)

Gonadotropin による排卵誘発効果を充め、抗体産生を抑制するために少量で有効に用いることが重要と考える。

Steroid の上手な使用方法で Gonadotropin 効果を充め

得ると考えるがこれについて御意見を頂きたい。

答 東 条 伸 平 (神大産婦人科)

動物性 Gonadotropin でも大量投与であれば、HMGを用いた場合と同様の臨床効果を、第1回の治療においてはあげることができるのでありますが、反復使用になりますと前者でははるかに効果が低下してまいります。

第49回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和43年9月7日(土)午後2時より

場所 京都教育文化センター

開会の辞 当番世話人 京大泌尿器科 加藤篤二

1. 造精機能を有する eunuchoidism の1症例

友吉唯夫・小松洋輔・○岡田謙一郎・土屋正孝

(京大泌尿器科)

高山 秀 則 (長浜市民病院)

37歳男子で臨床的には明らかに Hypoandrogenism を呈しながら、睾丸生検で、ほとんど正常に近い Spermatogenesis を有している、いわゆる Fertile eunuchs の1例を報告し、その内分泌学的環境を中心に若干の考察を行なった。

追加 寺 杣 一 徳 (神大泌尿)

追加症例2例

症例1. 20歳

ヒゲはなく腋毛、恥毛なく Biopsie にて Spermatogenesis あり。

症例2 28歳

睾丸は正常大 Mikropenis

以上2例追加報告

質問 石 津 襄 次 (神大泌)

内分泌治療がドラニチックに働いているようですが、治療後の精嚢腺系もお調べ下さい。

一般に“fertile eunuchs”といわれるが、fertile というには不十分で、表題のごとく、Eunuchoidism with Spermatogenesis と称する方が妥当と思われる。

2. 男性仮性半陰陽を思わせた重複直腸の1例

森 義則・生駒文彦 (阪大泌尿器科)

15歳男子にみられた直腸の管状重複1例を報告した。一端は会陰部に開き、他端は盲端に終っており、盲端に終る部分の近くで本来の直腸と強く癒着していた。本症例は、尿道下裂を合併しており、重複した直腸が陰様の外観を呈していたため男性仮性半陰陽であると思われていた。また、本症例は仙骨の奇形を合併していた。男性

仮性半陰陽の鑑別診断に重複直腸も考慮に入れるべきであることを述べた。

3. 18 trisomy を疑われる奇形の1例

古山順一・大野 正 (阪大遺伝学)

塚本祐壮・慎野征一郎 (阪市大小児科)

荻田幸雄・田中新平・黒住晃司

(阪市大産婦人科)

22対の常染色体の異常に対応してどのような特異的症候群が現われてくるか未だ不明であるが、G.D.E. 各群の Trisomy 症候群とB群の短腕部欠損による猫なき症候群のみが判っている。最近われわれは臨床的に18 Trisomy を疑い、染色体分析によつて確認したのでここにその症例を報告する。

患児は生下時体重2450gの女児、在胎日数297日、AP 7、家族歴に異常なく、全身状態は栄養やや不良、顔面は仮面様で、眼裂狭小、鼻根部は高く広く形成され、右耳介奇形および low set ear が見られた。下顎の發育悪く、頭蓋では後頭部突出が見られ頸部では short neck が見られたが胸腹部に外見上異常はなく、聴診上心尖部および第II～第IV肋間胸骨左縁に中等度収縮期雑音が認められた。手指に屈曲拘縮があり、足趾には著明な合趾症等の奇形が認められた。末梢白血球培養法により染色体検索を行なった結果、18Trisomy が89%に認められた。患児は生後鼻腔栄養法により順調な体重増加を示したが、生後163日目に嚥下性肺炎で死亡した。現在病理学的に検索中である。

4. Clomiphene による排卵誘発と血中 FSH および LH の Radioimmunoassay による動態

足高善雄・倉智敬一・尾崎公巳・○青野敏博

宮崎正敏・三宅 侃 (阪大産婦人科)

われわれが Clomid による治療の対象として選んだのは、不妊を主訴とする患者のうち比較的軽症の排卵障害すなわち無排卵周期症と第1度無月経症である。投与形式は月経または Gestagen による消退出血の5日目から50mg ずつ5日間内服させ、排卵が起こらなければ50mg の投与を繰り返す、2度とも排卵陰性であれば100mg に増量して5日間投与した。

無排卵周期症の9例(9周期)中8例(8周期)88.9%に排卵の誘発をみ、第1度無月経症では25例(39周期)中10例(19周期)に排卵が認められた。そのうち5例に妊娠が成立し順調な経調をたどっている。誘発された排卵の約70%は Clomid の投与を開始してから9日目～16

日目の間に起こっており、この期間に妊娠の可能性が高いことを患者に指導している。

5例の婦人については Clomid 投与時の血清中 FSH および LH の変動を Radioimmunoassay で測定した。排卵が誘発された4例は、すべて 20mIU/ml を越える LH の増量が投与開始後6日目～14日目の間に認められた。FSH は LH の増量に先んじて軽度の増量を示したのみであつた。一方排卵陰性例では Clomid 投与後も LH, FSH とともにまったく増量せず、低い血中レベルを維持した。以上の成績より Clomid による排卵は下垂体性 Gonadotropin とくに LH の一定レベルを越える分泌増加に基づくことを明らかにし得た。

質問 西川 潔 (大阪医大婦人科)

1) われわれの教室でも約1年余前より Clomid 投与を行なっているが、Clomid 投与中 Initial Sign として BBT の一時的な上昇を認めることがあるが、そのような御経験はありますか、またその際の FSH, LH の様相について測定されていますか。

2) Clomid 投与時の Gonadotropin をわれわれも測定していますがその際 Clomid 投与中から上昇を認めるものと投与終了後に上昇を認めるものと二つの型がみられましたが如何ですか。

またこのことから Clomid の作用機序が一元的なものではなく多面的なものではないかとの考えをもつていますが、先生のお考えは如何ですか。

青野 敏 博 (阪大産婦人科)

大阪医大西川先生へ

<問> Clomipgene 投与時に排卵が起こるのは投与中に排卵するものと、終了後しばらくしてから抑制してくるものの2群があるがその際の内分泌 pattern ?

<答> 連続的にホルモン測定をした症例で排卵の起こつた4例は、投与開始後6日目から14日目の間に LH のピークが認められており、早期の排卵例はなかつた。

貴教室では投与中に Total gonadotropin が上昇する例があるそうですが、私たちの結果では FSH が比較的早期に上昇してくるので FSH と LH を分けて測定するのが望ましいと思います。

5. 兎および羊の生殖道分泌液の採取方法ならびにそれらの化学的性状

入 谷 明・西川義正 (京都大学農学部)

抄録未着

質問 荻田 幸雄 (阪市大)

① 分泌液の粘度の周期的変化はどうかになっているのでしょうか。

② 粘度大のためチューブがつまるというような場合はなかつたでしょうか。

答 入 谷 明 (京大農)

生殖道分泌液の粘稠度は卵管液、子宮液ともに測定はしていないが、子宮液の方が卵管液よりも粘稠なことは観察された。

なお兎で21頭中3例、羊で5頭中2例で子宮液採取管の閉塞を経験している。しかしこれは粘稠性が原因とは考えられず、infection による clotting が原因と思われる。

抄録未着

6. 牛並びに山羊精子の運動性並びに生存性に及ぼす活性ビタミン剤の影響

西川義正・福川胎一郎・内海恭三

佐々江洋太郎 (京大農学部)

速 水 稔 夫 (武田薬品)

抄録未着

第 50 回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和44年1月25日(土)午後2時より

場所 兵庫県民会館 特別会議室

開会の辞 当番幹事 神戸大泌尿器科 石神襄次
演題 (講演は10分)

- 各種性腺不全症の辜丸における 17β -hydroxysteroid dehydrogenase の組織学的研究
神大泌尿器科 守殿貞夫, 原信二
- 辜丸破裂の1例—その不妊学的考察
京大泌尿器科 小松洋輔, 岡田謙一郎
友吉唯夫, 加藤篤二, 高山秀則
- 昭和43年度大阪医大における男性不妊の治療成績
大阪医大泌尿器科 谷 村 実 一
- HMG-HCG による dynamic ovarian function test (第二報)
神大産婦人科 古結一郎, 鷺尾元夫
- 雌生殖道分泌液が兎および羊精子の呼吸に及ぼす影響
京大畜産科 入谷明, 西川義正
- Piperidine 系 phenothiazine 誘導体の雌性生殖機能に及ぼす影響
大阪市大産婦人科 藤森速水, 山田文夫
田中寿文
- 造影像よりみた子宮性不妊
京大産婦人科 西村敏雄, 杉本 修

中堀 等, 林章子, 小西政長, 金子義雄
 8. 安藤昌益 (1703~1760?) における不妊学思想
 京大泌尿器科 友吉 唯夫
 閉会の辞 次回当番幹事

第 51 回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和44年5月10日 (土) 午後2時より

場所 大阪府立大学農学部 中講堂

開会の辞 当番幹事 大阪府立大学農学部 藺守龍雄

1. 家畜の卵巣における Steroid 3β -ol dehydrogenase の分布について
 大阪府大農学部 中間実徳, 藺守龍雄
 1. 非ステロイド剤の経口投与によるブタの性周期の周期化に関する研究
 京大農学部 西川義正, 齊田二郎
 3. PMS-HCG 療法で妊娠し, 急性腹症を合併した症例
 神大産婦人科 福西秀信, 古結一郎
 長谷川和男
 4. 経口避妊の副作用
 神大産婦人科 西川義視, 大沢悦二
 岡林博行
 5. Hexestrol dicaprylate 注射 (ホルモン去勢) によるイヌ精巣, 精巣上体, 前立腺の組織変化
 大阪府大農学部 清水亮佐, 野村紘一
 桜田豊三
 6. ——特別講演——
 素質の遺伝 (ショウジョウバエを材料として)
 大阪府大教養部教授 大垣昌弘博士
- 閉会の辞 次回当番幹事

第 52 回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和44年9月27日 (土) 午後2時より

場所 京都教育文化センター

開会の辞 当番幹事 京大農学部 西川義正

1. 精子の呼吸に及ぼす低分圧 CO_2 の影響
 京大農学部 加藤征史郎, 西川義正
2. 精子の生存ならびに運動に対する Thiamine Propyl Disulfide (TPD) の作用機序に関する研究
 京大農学部 内海恭三, 西川義正
3. 無排卵産婦人に関する内分泌学的検討 (その1)
 神大産婦人科 福西秀信, 古結一郎, 鷺尾元夫
 森明, 大沢悦二, 東条伸平
4. イヌの真性半陰陽の一症例について

大阪府大農学部 野村紘一, 清水一郎
 藺守龍雄

5. Impotenz に対するパントクリンの使用経験
 大阪医大泌尿器科 佐藤公彦, 浜田勝生
 6. ATP 製剤投与による男性不妊治療成績について
 神大泌尿器科 齊藤博, 大野三太郎
- 閉会の辞 次回当番幹事

第 53 回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和45年1月31日 (土) 午後2時より

場所 高槻市民会館

開会の辞 当番幹事

大阪医科大学 泌尿器科 宮崎 重

1. 昭和42・43年度大阪医大における男子不妊症の統計
 池田達夫, 浜田勝生, 小野秀太, 谷村実一
 (大阪医大泌尿器科)

昭和42, 43年の2年間に大阪医大泌尿器科不妊外来を訪れた男子不妊主訴患者258名に関する統計的観察を行ない, アンケートによる追跡調査を行なった結果79名に回答を得た。妊娠成立例は28例であり, 7例は無治療で, 3例は女性側の治療を行なっており, 男性側の治療を行なつて妊娠したものは18例である。治療群18例中8例は初診時精子数 $20 \times 10^6/ml$ 以下で妊娠しており, 治療効果はあつたと考える。初診時運動率30%以下の症例38例中, 妊娠例は1例であり, 運動率30%以下で妊娠に成功するには困難があると思われる。初診時妊娠の可能性を推察するのに, 精子数とともに運動率にも注目すべきであると考え。治療期間は18例中15例が1年以内に妊娠しており, 治療内容の主体は栄養化学的見地より arginine・ VB_{12} を用いている。

質問 宮崎 重 (大阪医大泌)

1) 最近2年間の統計と, それ以前の統計とを比べて, 最近の方が治療による成功率が向上しているでしょうか。

2) 妊娠成功例において, 治療効果は精液所見のどの要因が主に改善されましたか。

福西秀信 (神大産婦)

3) 精液検査を2回繰り返して平均を出しておりましたが, 各検査結果に大きな Variation はなかつたでしょうか。

4) 私たちの不妊外来でも, 泌尿器科で検査を依頼しますが, 一回の検査で正常範囲なら, 二度の検査を重ねることに仲々協力してくれないことが多いのですが, それでよろしいでしょうか。

答 谷 村 実 一 (大阪医大泌)

1) アンケートの回答率が悪く、妊娠成功率が判然としませんので、比較できませんでした。

2) 主として精子数の増加です。運動率を改善させることは難しい場合が多く、初診時、乏精子症の場合は、比較的簡単に治療効果を期待できますが、精子無力症、精子死滅症の場合は、治療効果は期待できない現状です。

3) 精子数を測定する場合、十分液化したつもりでも同一精液で採取部位により、かなり異なつた数値がでますので、われわれの所では2カ所から採取してその平均をとっています。

4) 同一人の精子数の経過を追つてみますと、乏精子症の場合は精子数が急に増加、あるいは減少することがあります。投与中の薬物の影響以外に体調なども考慮に入れるべきであろうと考えております。但し、健常精子の場合はこのような Variation は少ないようです。

2. 射精感欠如の1例

伊東三喜雄・上山秀磨・久世益治
(京都市立病院)

症例は28歳の未婚男子で Impotence と射精感の欠如を主訴として来院、現症として体格、栄養中等度、外性器所見は視触診上異常なく、血液化学、17-OHCS, 17-KS など正常域、睪丸生検像も軽度の Hypoposermatogenesis の他は異常なく、精嚢腺撮影正常、尿中の精子は発見できなかつた。

念のため尿道撮影を行なつたところ、大きな尿道憩室を認めた。手術的療法は患者の希望で1年後に延期したが、尿道憩室の発生源について言及し、またこの症例はこれが原因で Impotence になつたのであろうと推察した。

質問 友 吉 唯 夫 (京大泌)

1) 前立腺は正常に触れましたか。

谷 村 実 一 (大阪医大泌)

2) Androgen は精射反射弓の亢進する作用がありますが、androgen 剤は使用されましたか。

答 久 世 益 治 (京都市立病院泌)

1) この年齢の男子としては正常でした。

2) 17-KS が正常でありましたので使用していません。

追加 友 吉 唯 夫 (京大泌)

私も射精欠如の一例を経験しましたが、SH-723 (シェーリング、アンドロージェン剤) を長期投与して改善しました。

3. グルミン投与による男性不妊の治療経験

原 信二・斉藤 博 (神戸大泌尿器科)

グルミンは、L-グルタミン99%を含有し、グルタミンは、グルタミン酸のカルボン酸が、酸アミドに変つた特異な化合物で核酸誘導体生成のとき体内で利用され、その主役はグルタミンのアミドNである。また組織培養の培地の基本組成であることなどに着目し、無精子症5例、乏精子症34例に1日量3.0g 投与した。

無精子症症例では、全例に精子の出現をみなかつた。

乏精子症症例34例ではその半数以上に精子数の増加および運動率の改善を認めた。

glumine は、乏精子症に対して有効であるものと考えられる。

今後、乏精子症症例の睪丸組織を加味して検討すべく、考えております。

4. 不妊婦人における Clomid による新しい治療法

福西秀信・○古結一郎・東条伸平
(神戸大産婦人科)

Clomid は第一度無月経および無排卵周期症において、排卵誘発効果が優秀であることは今日では疑う余地がない。さらに Clomid 排卵による妊娠率は従来の PMS, HCG 療法などに比すればはるかに高い。しかも私どもの経験から出生児における外部奇形は現在のところ、みていない。一例に双胎があつたが副作用といえるかどうか問題である。また従来の投与形式に基づき、初回の Clomid 療法有効例に、引き続き反復投与した際の排卵率は約80%の高率であるのに対し、自然排卵率は約40%に過ぎない。したがつて従来の投与形式のごとく、毎周期自然排卵を期待することなしに、次の方法を進めたい。すなわち 50mg, 5日間で有効なら一周期自然排卵を、みなければ次回から3周期間 50mg 5日間で連続する。それで妊娠しないときは他の不妊原因も考慮する。次周期からの投与は第一治療周期の自覚症状を参考にし、減量しても妊娠しえた症例を紹介した。

本法は各周期の長さが不規則な排卵周期のものにも応用でき、これらの症例でも目下高率に妊娠をみているので今後症例を増して検討したい。

質問 西 川 潔 (大阪医大産婦)

1) われわれも Clomid 投与法として Clomid 50mg 5日間投与し、排卵がなければ 100mg 5日間、続いて 150mg 5日間投与していましたが成績が良くないので、現在は Clomid 50mg 5日間投与し、排卵がなければ

一応性 Steroid Hormone にて消退性出血を発生させて改めて Clomid を投与する方法を行なっております。このような前処置ということについて、御経験ならびにお考えをお教え願います。

答 福西 秀 信 (神大産婦)

1) 本日発表しました方法は、不妊婦人における妊娠率の向上のための方法であります。偽性妊娠療法後の clomid 治療についても私もはやってみましたが、それほどの妊娠率は望めませんでした。そこで上記の通りの方法により性機能の回復および子宮内膜の改善したところで、続けて cyclic に治療する方法を試みたのです。

古 結 一 郎 (神大産婦)

妊娠率を向上させる目的のためには pseudo pregnancy therapie を行なうのも一つの方法であり、われわれもこの方法を行なっております。

clomid 50mg 投与で無効の症例には 100mg 投与に換えても無効の症例が多いのはわれわれも同様の経験を得ております。

5. ヒト精漿の樹枝状結晶形成現象について

○小松洋輔・友吉唯夫 (京都大学泌尿器科)

38例の不妊主訴患者の精漿の塗抹自然乾燥標本のうち 9例に、子宮頸管粘液にみられる樹枝状結晶と同様の結晶が出現することを観察した。結晶の形態は大きく 2つに分類され、一つの結晶軸が太く直線状で、直角に分枝する型、他の一つは結晶軸が繊細で、曲線状で、鋭角に分枝する型であり、また、両者の移行型も存在した。精漿中の無機イオン濃度を測定すると、樹枝状結晶形成のみられる精漿はみられない精漿に比べて、Na および Cl の濃度が有意に高く、K, Ca, Mg では有意差は認められなかった。樹枝状結晶の本体は NaCl を主とする無機塩の結晶で、これに精漿中の有機成分が作用して、特有の形態をとるものと推察された。

質問 浜田 春次郎 (大阪医大産婦)

1) ヒト男子の生体内にも、女性にみられるごとく周期性について文献的に過去の知見はありますか、お教え下さい。

西 川 潔 (大阪医大産婦)

2) われわれも頸管粘液の Cl を調べてみましたが、やはり結晶形成と一致しています。男性のそのような結晶がでる時期と精子運動率との間に何らかの関係はありますか？

また女性の結晶出現と男性の結晶出現の時期の不一致のための不妊原因というものは考えられませんか？

答 小松 洋 輔 (京大泌)

1) ヒト男子の性周期に関する過去の知見は精液量、全精子数、精漿果糖量、性欲、尿道上皮細胞、夢精現象、体温など種々の面から検討され報告されています。全精子数は 3~4 日でピークをもつ周期があります。精漿果糖量もほぼ同様のパターンをもつと報告されています。

小松 洋 輔 (京大泌)

2) 樹枝状結晶形成のみられた精液の精子運動率はおおむね良好でありました。

Cl イオンに Na イオンが並行しますが Na イオンは精子の代謝、運動性に促進的に働いていますので、結晶出現の精漿が精子運動性に良い影響を与えていることは考えられます。

頸管粘液結晶形成現象と精子受容性の関係を考えますと、結晶出現精漿は妊娠成立により環境を与えらると思えます。

6. 無排卵症婦人の内分泌学的検討 (第 2 報)

○福西秀信・古結一郎・大沢悦二・鷲尾元夫
森 明・東条伸平 (神大産婦人科)

われわれは無排卵症を卵巣レベルで把握しようとして試験開腹を行ない、肉眼的所見から 6 型に分類しうることをすでに報告した。今回はその際の楔状切除術から得られた標本をもとにして、組織学的、組織化学的検討を行なったので報告する。まず polycystic type には multiple cystic formation があり、その構成には既述のいろいろな閉鎖過程のものがあり、Cyst 内に卵を認めるものもあつた。また 14 歳の副腎性のもので、著しい莖膜層の増生と黄体化を示した症例を紹介し、原病巣の加療により排卵周期を回復したことを述べた。sclerotic type は白膜肥厚著しく stromal fibrosis の著しいのが特徴と思われ、治療歴でいろいろな薬剤が試みられているものが多い印象を受けた。atrophic type では卵胞成分が著しく減少し、stromal fibrosis がみられるが、やや発育した卵胞をみるものでは HMG HCG 療法で排卵した hypoplastic type などに関してもスライドを供覧しマクロの分類との相関について述べた。

質問 林 基 之 (東邦大産婦)

1) 卵巣の形態はすべて開腹によつていますが、腹腔鏡または culdoscopy で治療前に視診するのが良いと思います。

多発小卵胞型では、卵が得られますが回収率が高いのは予後がよろしい。

卵胞膜細胞増生ないし黄体化のある例も卵が果してあつたのかなかつたのか、一応卵胞穿刺をしてから、組織

診をするのが望ましい。糖尿病やバセドー氏病により永く無月経が続くと萎縮型となりますので、早期に卵巣形態を知り、治療すべきものと考えます。

婚前には不妊因子の治療を始め得るのは“無排卵症”が手近で、時には卵巣または副腎などの腫瘍の早期診断も laparoscopy によりなし得ます。

西川 潔 (大阪医大産婦)

2) 白膜の肥厚と過去のゴナトロピンなどの治療との関係についてのお考えは如何ですか。

答 福西秀信 (神戸大産婦)

1) 現在は組織レベルでの検討を行なうために開腹しています。同時に行なう楔状切除術により排卵周期の回復にも役立つのではないかと思います。

laparoscopy も若干例に行なつたことがあります。今後は本法により卵を吸引してみたいと思つています。

2) 症例にもよりますが、過去にいろいろな治療を受けても、なお無排卵を持続するものでは、白膜の肥厚が著しい印象を受けています。

7. 不妊男子の sexual history

○友吉唯夫・小松洋輔 (京大)

1968年4月より京大泌尿器科不妊外来を訪れる男子に対し質問紙法により種々の項目について調査を行なつていますが、370名の不妊男子について、性生活史をまとめることができたので報告した。患者年齢は32歳をピークとし、陰毛発生は13歳(中二)が多く、初射精は13~16歳に分布し、初性交は20歳に一つのピーク、ついで結婚年齢の多い27歳にも一つのピークがある。婚前性交経験は約60%である。結婚後年数は2年がもつとも多く、性交回数は週2回が多い。性欲はふつう以上のものが大多数を占める。以上より不妊男子の性生活はその個人史をも含めて正常人と差異がないか、むしろよい方に属するものと推定できる。

8. 卵管疎通性に対する Prifinum Bromide の効果について

小島 秋・西川 潔・大田尚司・星本幸男
森田勝巳 (大阪医大産科婦人科)

卵管の疎通性ならびに機能状態は、自律神経系が関与していることは、周知の事実であります。その他精神的、身体的また間脳-下垂体ホルモン系も関与していることは、多くの報告にも認められている。

今回私たちは卵管不妊症と考えられる症例に副交感神経遮断作用をもつ薬物パドリンを投与し、子宮卵管通気

曲線に及ぼす影響を検討した。パドリンは薬理的にはアトロピン様の副交感神経遮断剤であつて、強い抗アセチルコリン作用を有する。

検査対象は本院産婦人科不妊クリニックを訪れた患者のうち、テレビ透視下に圧曲線描写式子宮卵管造影法を施行し、何らかの疎通障害を認めた30例につき、子宮卵管通気法を本剤投与前、投与中に施行した。投与前通気曲線は正常型5例16.7%、痙攣型16例53.3%、閉鎖型9例30.0%であり、疎通障害を認めたものは83.3%であつた。パドリン投与後痙攣型は、正常型曲線を示したものの $\frac{12}{16}$ 75.0%、変化を示さないもの $\frac{3}{16}$ 18.8%、閉鎖型曲線に移行したものの $\frac{1}{16}$ 6.2%であり、疎通性の改善率は75.0%である。

閉鎖型曲線を示す例にパドリンを投与すると、正常型に移行したものの $\frac{3}{9}$ 33.3%、痙攣型に $\frac{5}{9}$ 55.6%が移行し、変化を示さないもの $\frac{1}{9}$ 11.1%であり、疎通性の改善率は $\frac{8}{9}$ 88.9%であつた。

以上パドリン投与前、通気曲線において、疎通障害を認めた痙攣型、閉鎖型曲線を示す25例について、投与後の曲線にて何らかの改善を認めたものは $\frac{20}{25}$ 80.0%であつた。

追加 藤森速水

卵管機能検査法として Rubin test は CO_2 の刺激としての反応曲線がありますから、やはり刺激の少ない生理的食塩水を用いる通水法で行なつた成績を期待しています。

第 54 回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和45年7月4日(土)午後2時30分より

場所 関西医科大学臨床講堂

開会の辞 当番幹事

関西医大産婦人科 水野 潤二

1. 第一度無月経および無排卵性月経患者における PMS-HCG 療法と腔細胞診

関西医大産婦人科 岡田 修二

2. 無排卵症卵巣の機能と形態に関する検討

神大産婦人科 福西秀信, 古結一郎

前田明成, 林 要, 東条伸平

第二内科 安井博和, 阪本 登

3. ラット卵巣静脈血採血時の流速維持の試み

大阪府大農学部 市川茂孝, 森岡宏至

沢田 勉

4. LH 及び Prolactin のラット卵巣ステロイド分泌に及ぼす影響

大阪府大農学部 市川茂孝, 森岡宏至

沢田 勉

5. エストロゲンの簡易迅速測定法に関する検討

大阪医大産婦人科 小島 秋, 西川 潔
森田勝己

6. Ornithine の造精機能に及ぼす影響 (予報)

大阪医大泌尿器科 谷村実一, 池田達夫
浜田勝生

閉会の辞 次回当番幹事

第 55 回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和45年11月21日 (土) 午後2時より

場所 関電会館

閉会の辞 当番幹事

阪大産婦人科 足 高 善 雄

1. 辜丸のライ性病変による男子不妊症の 1 例

○友吉唯夫・小松洋輔・岡田謙一郎
(京大泌尿器科)
滝 沢 英 夫 (京大皮膚科特研)

27歳男子で結婚後3年間不妊。7歳の時癩を発症。現在 lepromatous の皮膚病変がほぼ全身に散在し、塗抹検査で癩菌陽性、癩性結節性紅斑 (ENL) を繰り返している。辜丸は両側萎縮し、非常に硬く、とくに下極は石様硬である。この部より biopsy するに高度の線維化と癩性泡沫細胞をみるが、精細管はまったくみられず、Leydig 細胞も消失していた。辜丸内癩菌は Ziehl-Neelsen 染色で陽性であつたが典型的な形態ではなく顆粒状であつた。尿中17-KS は5.9mg/24h、癩と不妊との関係、癩と辜丸との関係、癩化学療法以前と以後の比較、癩の病型と辜丸病変との関係、などについて考察を加えた。

質問 権 木 勇 (関西医大産婦人科)
ovary における lepromatous な変化による sterility の可能性については如何でしょうか。

答 友 吉 唯 夫 (京大泌尿器科)
卵巣にも同様に癩性病変が起り得るが、その頻度、不妊の原因としての重要性については私は調査していない。

2. 男子不妊症患者精漿のカリウム含量について

(精子運動率との関連性についての再検討)

○小松洋輔・友吉唯夫・岡田謙一郎
(京都大学泌尿器科)

精漿 K⁺ は一定の濃度以上になると、精子の metabolism を抑制し、運動性を低下させることが種々の動

物の精子で認められている。

ヒト精漿中の K⁺ と精子運動率との関係については Scheth et al (1962) の運動率不良群で精漿 K⁺ 含量が高いという報告と Quinn (1963) の精漿 K⁺ 含量と精子運動率との間には何ら関係がないという、相対立した報告がなされている。

われわれは130例の症例について精漿 K⁺ と精子運動率との関連性について再検討を加え、次の結果を得た。

1. 精子運動率が60%以上, 60~40%, 40%以下, 無精子症の4群に分けると、精漿K含量は各々25.4mEq/L 26.9mEq/L, 24.8mEq/L, 25.7mEq/L となつたが有意の差は認められなかつた。

2. 精漿に K⁺ 添加による K⁺ 濃度と精子運動率の変化は精漿 K⁺ が40~50mEq/L までは、運動率の減少は比較的ゆるやかであるが、これ以上の濃度になると急激に減少し、100mEq/L 以上でまったく運動性を失つた。

3. 室温放置による時間的経過と精子運動率、精漿K含量の変化は6~7時間後に精子運動率は半減し、24~27時間になお 1/6~1/5 の運動率が残存、48時間後にはまったく運動性を喪失した。精漿 K⁺ 含量は時間的経過とともにゆるやかに上昇し、24時間後、平均 5.5%, 48時間後には33%の増加をみた。

4. 以上の結果より精子運動率と K⁺ の関連性を考える場合には精漿 K⁺ 濃度のみに注目しても意義は少なく、精漿と精子間の K⁺ の濃度勾配を考慮する必要があることを述べた。

質問 石 神 襄 次 (神戸大泌尿器科)

1) 同一患者の血漿カリウムとの関係はどうでしたか。

2) 精漿中のカリウムは副性器由来と思われるが、精子内のカリウムが糖尿中よりとりこまれたものか、成長中にすでに含まれるものか明らかにできれば興味深い。

答 小 松 洋 輔 (京大泌尿器科)

精漿K濃度と血漿K濃度との関係は検討しておりません。

3. 男性不妊に見られる性染色体異常について

長 浜 通 正 (神大泌尿器科)

男性不妊を主訴とする乏精子症 391 例、無精子症 207 例、合計608例中に19例の Sex Chromatin 陽性者を見いだした。全体について3.1%に、無精子症については9.2%にみられたことになる。19例中8例が47/XXY型なる true Klinefeter's Syndrome であることが白血球培養法による染色体分析で確認された。

S.C. (+) 例は, S.C. (-) 例に比し, 尿中ゴナドトロピン値はやや高値を示し, テストステロン値は低値を示した. 尿中 17-KS, 17-OHCS およびエストロゲン値は有意な差は認められなかつた. Gynecomastia は全例にみられなかつた. 出生児の母親の年齢は 30~42 歳と比較的高齢者出産児に多く, また末子に多くみられた.

精囊腺 X 線像は, 石神, 森の分類法によると, III 型が 8 例, IV 型が 5 例のように精囊腺の發育不全を示した.

睪丸組織像では精細管は少なく germin aplasia で Leydig Cells は著明に増加し, 硝子化変性を伴ない, Ghost tubules を認めた. Androgen を分泌するといわれる Leydig cells が著明に増加しているにも拘らず, Androgen 依存性の強い精囊腺が發育不全を示し, 血中テストステロン値の低下および男性としての二次性徴の欠如を示すことは, 増加している Leydig cells が細胞遺伝学的に決定された XXY なる性染色体異常によつて正常の Androgen 分泌を行なっていないものと考えられる.

質問 倉 智 敬 一 (阪大産婦)

尿中ゴナドトロピン測定値が hydrogonadotropic でない症例が含まれているが, 染色体異常による性腺原発型症例における下垂体性腺系の feed back 機構をこのような症例で如何にお考えですか.

答 長 浜 通 正 (神大泌尿器科)

X 線像的にはトルコ鞍の萎縮を認めず, また, Estrogen 投与により尿中ゴナドトロピン値の低下を起こすことからいわゆるフィードバックは存在するものと考えます.

なお, 低値を示す Klinefeter's Syndrome の場合でも正常範囲内の値である.

4. Gonavislide おける false reaction への検討

島岡昌幸・田中正明・井上武文・岡田祐一
樫木 勇・水野潤二 (関西医大産婦人科)

今回, われわれは免疫学的妊娠反応の中で, その手法の簡便性と迅速性において HAIR に勝り, その感度と判定の容易さにおいて LHIR より優れている LAR の Slide 法, Gonavislide について, 試薬の温度や量, 検体の pH, 比重, 反応実施時の温度, 蛋白尿, 混濁尿, 血尿, 保存時間などの影響で惹起されるといわれている false reaction について, 基礎的, 臨床的検討を行なつたが, これらの関しては, 尿に多量の血清が含まれている場合に false negative となる以外, 定性反応に特別な影響は認められなかつた. 但し洗剤は微量でも誤反応を招来するので Slide-glass や採尿瓶をよく水洗す

必要がある. また HCG 濃度が異常に高い場合, いわゆる Prozone 現象により false negative を呈するため絨毛性疾患の場合には注意を要することが判明した.

臨床成績としては, BBT 高温相 19~20 日ではほぼ確実に陽性と判定されたが, 妊娠群 159 例においては妊娠 5 および 6 週の疑陽性, 陰性 5 例により false negative rate は 2.5%, 非妊娠群 68 例においては, 更年期の 1 例の疑陽性により false positive rate は 1.5% であつた.

5. Radiotubation の再検討

(RI を用いた卵管疎通検査法の新しい手技)

RI を tracer とした子宮卵管疎通検査法, いわゆる Radiotubation の改良を試みた. すなわち左右一對のシンチレーションディテクターを腰部に当て, ¹³¹I-馬尿酸ソーダーを子宮頸管より子宮卵管腔内へ注入し, RI 動態機能検査装置により得られた左右別の CPS 曲線から卵管疎通性を判定する方法を考案した. さらに同時に子宮卵管造影法を行ない, CPS 曲線とレ線像を対比してこの曲線の成因を追求した.

6. Epimestrol による排卵誘発

鷲尾元夫・森 明・竹内安彦・福西秀信
東条伸平 (神戸大学産科婦人科)

現在, 無排卵症の治療においては PMS や HMG などの外因性ゴナドトロピン製剤と clomid や F6066 などの非ステロイド性化合物の使用が中心をなしており, 私どものホルモンクリニックにおいても, ここ数年来, HMG や内因性ゴナドトロピン誘発剤である Clomid や F6066 の基礎的, 臨床的研究を報告してきたが, 今回は排卵誘発の目的に新しい weak estrogen 製剤である Epimestrol を試用し, 若干の臨床成績を得たので報告する.

対象は 17 歳~36 歳までの無排卵症婦人 31 名, 74 周期に, Epimestrol 5 mg, 10 日間または 2.5mg, 10 日間投与した.

成績は無排卵周期症, 50%, 第一度無月経 25% の排卵誘発率を得たが, 第二度無月経症患者は全例無効であつた. 妊娠例は 3 例で, いずれも第一度無月経患者である. なお, 本剤投与例における卵巣組織学的所見および HMG-HCG stimulation test 成績と排卵誘発効果の比較検討も行なつているので, その結果についても併せ報告する.

質問 倉 智 敬 一 (阪大産婦)

1) 排卵誘発効果を epimestrol 服用開始後何日目ま

でに排卵の起こつたもので判定され、もつて自然排卵と鑑別されましたか。

2) Epimestrol の作用機序については未だ確定的ではないが、少なくとも基礎実験的には卵巢レベルでのゴナドトロピン感受性を充めるとの報告がみられる。演者が述べられた「ゴナドトロピン負荷試験陽性例に epimestrol が有効である」ことの根拠をここで説明願いたい。

答 鷺尾元夫 (神戸大産婦人科)

- 1) 散発性無排卵周期症も含むものです。
- 2) HMG-HCG stimulation test 陽性と Epimestrol 陽性と pararell であつたことです。
- 3) PMS-HCG と Epimestrol の同時投与例はありません。

7. 当科不妊クリニックにおける排卵誘発ならびに妊娠成立成績

——とくに epimestrol を中心として——

青野敏博・谷 俊郎・宮崎正敏・尾崎公巳
倉智敬一・足高善雄 (大阪大産婦人科)

estriol の誘導体である 3methoxy-17 α -estriol (epimestrol) の排卵誘発成績を検討した。

治療対象は無排卵周期症 9 例, 第一度無月経 21 例, 第二度無月経 5 例の計 35 例である。投与形式は (I) epimestrol を 5.0 または 2.5mg を月経または消退出血の 5 日目から 10 日間内服させるもの, (II) 上記の投与方法に clomid 50mg を初めの 5 日間内服させるもの, の 2 種類を行なつた。

成績は epimestrol 単独投与群は 31 例の 69 周期あり, 症例別では 16.1%, 周期別では 8.7% の排卵率であつた。epimestrol と clomid の併用療法は 15 例の 28 周期に試み, 症例別では 46.7%, 周期別では 28.6% を得, うち 3 例に妊娠が成立した。epimestrol の併用は clomid 単独投与による排卵率をとくに向上させるという結果は得られなかつた。

当科における他種の治療法と症例別排卵誘発率を比較したところ, epimestrol は clomid の約 $\frac{1}{4}$ sexovid の約 $\frac{1}{2}$ の成績を得, また Gonadotropin 療法にも及ばなかつたので, その臨床応用化にはさらに慎重な検討を要する。

第 56 回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和 46 年 3 月 6 日 (土) 午後 2 時より

場所 神戸交通センタービル 5 階

開会の辞 当番幹事

神戸大産婦人科 東条伸平

1. 最近 5 年間の当科不妊外来における不妊患者治療成績

神戸大産婦人科 森 明, 鷺尾元夫
福西秀信, 東条伸平

2. 卵巢機能異常における下垂体副腎系のスクリーニングテストについて

京大産婦人科 麻生武志, 本橋 享, 杉並洋
杉本 修

3. 子宮内膜 mitosis index に及ぼす性ホルモンの影響

神戸大産婦人科 武木田博祐, 林要, 東条伸平

4. 精子による CO₂ 固定について——とくに酸溶性分画における NaH²⁴CO₃ よりの放射能の分布

京大農学部 加藤征史郎, 西川義正

5. ヒト睾丸の脂質構成——中性脂質およびその脂肪酸構成——

京大泌尿器科 小松洋輔, 友吉唯夫
高橋陽一, 岡田謙一郎

6. 頸管縫縮術について

関西医大産婦人科 井上武文, 岡田祐一
安田迪之, 榎木 勇

閉会の辞 次回当番幹事

第 57 回日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和 46 年 5 月 22 日 (土) 午後 2 時より

場所 大阪府立大学農学部中講義室 (4 階)

開会の辞 当番幹事 大阪府大 市川茂孝

1. 腎包膜下, 下垂体自家移植ラットにおける卵巢プロゲステロン分泌に対する移植片除去および再移植の影響

江 藤 禎 一 (大阪府大農学部)

ラットの下垂体を腎包膜下に移植すると, 黄体は長期に渡つてその機能を維持し, 大量のプロゲステロンを分泌していることはすでに知られている。

本実験においては, 腎包膜下下垂体自家移植ラットの移植下垂体除去, および除去後再移植した場合について卵巢のプロゲステロン分泌の変化を調べ, 黄体の機能的退

行過程および退行後の機能の恢復性を検討した。

ラットは発情期に下垂体を剔除し、剔除下垂体は直ちに腎包膜下に移植した。16~18日後移植下垂体を除去し、除去前および除去後1, 2, 3, 5日後の5群, さらに除去2および5日後に発情期のラットの下垂体を移植し、10日おいた2群について、卵巣静脈血を採取し、Shortの方法に準じて、その中のプロゲステロンを定量した。20 α -hydroxypregn-4-ene-3-oneは全群に検出されたが、Progesteroneは移植片除去後5日目には低下を示し検出できなかった。しかし再移植すると再び検出することができた。したがって、卵巣の黄体機能は移植下垂体を失うと5日以内に退行する。しかし一旦機能が低下しても、再移植によつて機能を恢復させうることが明らかである。

2. マウス胎盤に存在する paternal histocompatibility antigen の定量的検討

中室嘉郎・若尾豊一・都竹理
(大阪大学産婦人科)

われわれは放射性沃度を用いて、マウス胎盤中に存在する paternal histocompatibility antigen の定量的検討を行なつたので報告する。

C57BL/6J(♂)マウスの脾細胞浮遊液を C3H/He(♀)マウスの腹腔内に3日間隔で12回投与し免疫した。生じた抗体を¹²⁵Iで標識したが、同種抗体のため感度が非常に低いので、pH 2.2 HCl glycine bufferを用いて抗体の精製を2回繰り返し行なつた。その結果反応に使用した抗体の50%以上が C57BL/6J 脾細胞に結合し得る感度の高い抗体を得ることができた。この精製抗体を、C57BL/6J(♂)と交尾させて妊娠した C3H/He(♀)の妊娠末期胎盤より得た胎盤細胞ならびに C57BL/6J の脾細胞と反応させ、¹²⁵I 標識正常マウスグロブリンを用いる paired labelled technic で、反応に用いた抗体の何%が免疫反応によつて抗原細胞に附着したかを検討した。その結果胎盤細胞に存在する paternal histocompatibility antigen は脾細胞と比較すると、細胞一個当たり約 1/2~1/3 であつた。

2. マウス胎盤に存在する paternal histocompatibility antigen の定量的検討

中室嘉郎・若尾豊一・都竹理(大阪大産婦)

質問 市川茂孝(大阪府大農)

御使用になつたマウスの hybrid の出生後の paternal histocompatibility antigen の量を測定させていたら御教へ願います。

答 中室喜郎(大阪大産婦)

hybrid の出生後の paternal histocompatibility antigen の定量については定量致しておりません。

質問 山内昭二(大阪府大農)

お話の中の spleen cell とは脾臓内のいかなる細胞型を意味されるか。

形質細胞とリンパ球とでは免疫過程で果す役割が異なつている。結論的に形質細胞、細網細胞、リンパ球といった総合的な反応と理解してよろしいか。

答 中室嘉郎(大阪大産婦)

C57BL/6J の Spleen Cell で C3H/He を免疫致しましたので Spleen Cell (全細胞を含む) を Histocompatibility antigen の指標と致しました。

3. Hexestrol dicaprylate 投与の雄犬に対する影響—下垂体前葉, およびアンドロゲン生産能に及ぼす影響—

○藺守竜雄・清水亮佑・中間実徳・野村紘一
新谷聡・桜田豊三・宮田秀明・増井勉

桜田らは Hexestrol dicaprylate (H₈ と略す) を油剤として雄犬に1回筋肉内注射をしたとき、1~2 mg/kg の用量で、最低150日間、精巢中の精子が消失すること、また精巢の萎縮に伴ない、他の精細胞の変性、萎縮が現出することを認めて報告した。

今回、増井、宮田とわれわれは次の2つの実験を併せ行なつたので報告する。増井らのものは、H₈投与(2mg/kg 筋注)を行なつた際、雄犬の下垂体前葉の性腺刺激機能を検討したもので、未成熟の雌マウス(7.0~10.0g)に予め PMS 3.0IU を皮下注射し、54時間目に H₈ 処置犬の下垂体前葉乾燥抽出物を食塩水に溶かして腹腔内に注射した。未処置犬の下垂体抽出物では 0.1~0.15 mg の投与で PMS 処置後74時間目で 94~100% の排卵を起こしたが、処置犬では 3, 5, 10日の後には排卵率は急減して、15~21日で完全に排卵のブロックが起こつた。

このように処置犬の下垂体性腺刺激機能は急速に低下することが察せられた。宮田らは、H₈ 注射 2 mg/kg の雄犬の精巢中の Androgen 量を測定したが、未処置犬では平均テストステロン 0.61 μ g/g アンドロステン・ダイオン 0.17 μ g/g であつたが、処置犬では第1, 第2日目と急速に減少し、第3日(72時間)では測定不能となつた。このように処置犬では Androgen 生産がきわめて早期に抑制を受けることが判つた。

質問 岡田弘二(京都府医大)

1) fat 中に比して肝内 H₈ 濃度は低い結果を示されたが、3H でラベルした H₈ の場合も同じ結果でしたか。

2) 約30日で急に fat 中 $^{14}\text{C-H}_8$ の減少率が低下するが何か特別な理由を考えておられますか。

解答 蘭 守 竜 雄 (大阪府大農)

- 1) ほとんど同じ傾向を示した。
- 2) よくわかりません。

4. 人工妊娠中絶後の steroid による経口避妊

東 山 秀 声 (京都府立医大産婦人科)

人工妊娠中絶後の避妊の一方法として経口避妊剤を投与する場合、その投薬開始時期に関して検討を加え、またその臨床応用成績について述べる。妊娠中絶を行なった妊娠4カ月以内の初期群26例、妊娠5～7カ月の中期群9例の中絶直後の月経周期は妊娠前のそれと比べて延長し、とくに中期群のそれが著しい。中絶直後のもつとも早期の排卵時期は初期群では18日、中期群では23日目であった。したがって中絶後の避妊開始は第1周から行なうのが適当と考えられる。そこで妊娠中絶後、避妊希望の20例に norethindrone 1mg と mestranol 0.05mg の製剤を術後第5日より combination method で投薬を行なった。延周期数は235周期、最長投与は28周期で、避妊効果は100%である。投薬中の月経周期は妊娠前に比べて短縮傾向にあり、平均27.2日であった。投薬中止後出血開始までの日数の peak は3日、また出血持続期間も3日の症例がもつとも多く、経血量は減少例が75.5%にみられたが、無月経は0.8%に過ぎない。これらは正常周期婦人に本剤を投与したときと同じ傾向である。破たん出血は2.0%であったが、正常周期に投与したときよりも頻度が低い。投薬中の自覚的副作用も少なく、また臨床検査成績の異常例も認められなかった。

以上のように、妊娠中絶後の経口避妊剤の投薬開始は術後第1周期から行なうことにより、避妊の目的が達せられ、また正常周期婦人の場合と同じような成績が得られる。

質問 足 高 善 雄

人工妊娠中絶例にその直後から Steroid による避妊の成績が期待通りの立派な成果が得られていることは御立派だと思えます。

ただ中絶後の月経発来について、初回月経が妊娠月齢の如何によつて多少の発来の遅延をみる原因として、胎盤完成前後の絨毛組織の排出の難易が結果として排卵までの遅延を左右する因子となるのではないかと考えますが、すなわち中絶手術後の止血が遅くなるような症例が多いか少ないかが初回月経発来に推計学的因子となるのではあるまいか。

この点についてお伺い申し上げます。

答 東 山 秀 声 (京都府医大産婦)

人工妊娠中絶後の絨毛遺残が術後の月経周期日数の長さに影響を与えることは十分考えられる。しかし、ここで示した中絶術後の35例の症例はどれも再そう破した例ではなく、確実に絨毛は除去せられていたと考えられる。このような場合でも中絶直後の月経の発来は対照に比べて延長傾向にあるのは、やはり術後第1周期の卵胞の発育に日時をするためと推測される。

質問 榎 木 勇 (関西医大産婦)

中絶術後5日目よりの投与に際して、流産後の内膜の再生増殖機能に関し、出血などのような side effect は見られないものでしょうか。

答 東 山 秀 声 (京都府医大産婦)

人工妊娠中絶後の第5日目から Steroid contraceptives を投与しても、正常周期婦人に対して使用したときと変わらない内膜像が得られる。破たん出血や、また silent menstruation の頻度は正常周期婦人の場合と比べて、同じ程度か、あるいは逆に減少する。

5. 牛および豚精子の卵管・子宮内培養と精子の呼吸

○入 谷 明・西川義正 (京大・畜産)

兎、緬羊、山羊などについての精子の子宮内や卵管内培養が精子の代謝活性に及ぼす影響、また in-vitro でそれらの分泌液中での培養の影響などが報告されている。とくに兎精子については子宮や卵管内に数時間～10時間前後培養することによつて呼吸能や解糖能が数倍近くも増大し、このような精子では copacitation を完成していることが証明されている。この実験では copacitation の意味も含めて豚、牛の精子を屠場で採取した発情豚や発情牛の卵管や子宮内に一定時間(2時間) 37°C で培養し、のち洗滌して2時間呼吸能と運動性を調べた。

牛および豚精子は卵管内、子宮内2時間培養により著しく呼吸能が増大し、また運動性にも好影響がみられた。

質問 都 竹 理 (大阪大産婦)

In vitro でマウスの Sperm をできるだけ長く生存させる方法があればお教え下さい。

答 入 谷 明 (京大農)

私どもの研究室ではやつておりません。ただ家畜で実用化されている稀釈液の組成などになつき後日お答えします。

6. 馬精子の凍結保存に関する研究

西 川 義 正 (京大農学部)

馬精子の凍結保存に成功することは、優秀な種馬の利

用効果を高める上からも、また最近の日本の実情から馬の生産を続けていく上からも必要である。著者らは過去数年にわたり、馬精子の凍結保存の術式につき検討を加え、また受胎試験を行なってきた。本集談会では著者らがこれまで用いてきた幾つかの術式を紹介し、また受胎試験の結果につき報告した。受胎率は1964年は $\frac{2}{2}=100\%$ 、1966年は $\frac{3}{6}=50.0\%$ 、1967年は $\frac{45}{105}=42.9\%$ 、

1968年は $\frac{63}{106}=59.4\%$ 、1969年は $\frac{26}{42}=61.9\%$ 、1970年は $\frac{27}{42}=64.3\%$ であつた。

質問 蘭 守 竜 雄 (大阪府大農)

馬の場合1回の精液注入でやるのですか。

答 西 川 義 正 (京都大農)

1～2回で実施する。

第 12 回日本不妊学会東北支部総会プログラム

日 時 昭和 46 年 6 月 12 日 (土) 午後 1 時より
場 所 東北大学医学部 良陵会館

I. 総会議題

社団法人化に伴う役員選出に関する件
会計報告, 予算案など

今回は重要議題がありますので評議員の方は必ず御出席下さい (御欠席の方は委任状を御提出下さい)。

II. 一般演題

1. 排卵と 20α -dihydroxy progesterone

○中川公夫・広瀬洋子・高橋克幸
(東北大学婦人科)

排卵と 20α -dihydroxy progesterone (20α OH-P) について

われわれは排卵と 20α OH-P の関係について些さかの知見を得ましたので報告します。実験は成熟雌性家兎 (3.0~4.5kg) に 10,000 単位のヘパリンを注射し, 卵巣静脈より血液を採取し, 10 分間 3,000 回転で血漿を分離した。Hilliavd et al の方法で 20α OH-P を抽出し, thin-layer chromatography を行ない, 蛍光比色法で測定し, 以下の成績を得た。正常群では, 血漿 100ml 当り 20α OH-P は, 12.88~20.22 μ g であつたが, HCG 250IU 投与では急速に増加し, 1 時間後 63.38~84.78 μ g/100ml となつた。卵胞は成熟し, 排卵を認めた。Cu-priegluconate (5 mg/kg) 投与群では 1.5 時間後 32.24~52.47 μ g/100ml で, 3 時間後では 41.96~68.42 μ g/100ml と増えた。しかし, この群では卵胞成熟は認められたが, 排卵はなかつた。われわれは種々の排卵誘発物質投与量, 卵子数, 20α OH-P の増加, との相関についても検討を行なつた。

2. 性生活調査報告

第 5 報 priapismus 後の性機能

○白井将文・佐々木桂一
(東北大学泌尿器科)

過去 11 年間に経験した 9 例の priapismus 症例の予後特に性機能について退院後 6 カ月より 5 年間にわたつて

追跡調査を行なつてみた。

その結果発病原因と予後との関係は症例数も少ないので明らかにすることが出来なかつた。

又外科的療法を加えたものと保存的療法を加えたものとの予後は全く同じであつた。

又発病年齢と予後の関係でも若い者の方が良いと云うことはなく, 若い者でも予後が悪い者は悪いと云う結果であつた。

III. コロキウム

(I) Puberty

ラットの性成熟について

梅津元昭 (東北大・農)

雌雄ラットの性成熟到来の機構について中枢一下垂体一性腺の相互の発達から考察しようとした。

本会では主に雌ラットについて, 排卵現象および排卵誘起反応を支標として, 上記の機能の変化と性成熟到来との関係について話題を提供した。次の項目について日齢を追つて検討した。○陰開口ロースメア排卵との関係, ○卵巣子宮重量の変化, ○卵胞の発達, ○PMS, HCG に対する排卵能の変化, ○下垂体排卵ホルモン含量の変化, ○PMS による下垂体排卵ホルモン含量の変化。

上記の現象を日齢ごとに整理すると, 21 日齢ごろ……○卵巣重量の増加, 卵胞の発達, ○PMS および PMS-HCG に対する排卵反応の開始, ○下垂体排卵ホルモン含量の増加。23~35 日齢ごろ……○卵巣重量, 卵胞の大きさの休止状態, ○子宮重量の緩やかな増加, HCG に対する排卵が起きにくいこと。○PMS および PMS-HCG に対する排卵反応の一定性。○下垂体排卵ホルモン含量の一定性, ○27 日齢の PMS による下垂体排卵ホルモン含量の減少。35 日齢ごろ……○子宮重量の急激的な増加, ○卵巣重量の増加, ○下垂体ホルモンの急減, ○初回排卵 (陰開口) となつた。このことから 21 日齢ごろ, 35 日齢ごろに大きな epoch があり, この両時期に FSH の放出が推定された。雄ラットについて

は、ペニス型と性成熟到来との関係について話題を提供した。

コロキウム (I) Puberty

思春期ラットの下垂体ホルモン

鈴木 雅 洲 (東北大産婦)

川 越 慎 之 助 (新潟大産婦)

思春期発来の機序を解明するには、前葉 Gonadotropin の動態を知ることが重要である。

本実験は、性成熟過程における雌ラットを用いて、下垂体前葉 FSH, LH, prolactin の動態を in vivo, in vitro の両面より観察した。

その結果、FSH, LH, prolactin 活性は、両者においてほぼ同様の変動を示した。

FSH 含有量は、陰開口期の約13日前にピークが認められ、LH 含有量は、FSH の低下につれて逆に増加し、陰開口期に一致してピークに達し、以後は急激な減少が認められた。

prolactin 含有量は、幼若期には低値を示していたが、漸次増加を示しながら100%の陰開口期に最高値に達している。

コロキウム (I) puberty

思春期

鈴木 雅 洲 (東北大学産婦人科)

高校生を対象に異性に対する感心度、月経発来(初潮)の年齢などについて報告した。

コロキウム (I) puberty

性的早熟症の1例

6歳7カ月男児の早熟症を経験したので報告する。10カ月満期安産であるが1800gの未熟児。

来院数カ月前より二次性徴の発現あり。

尿中17-KS, 17-OHCS は上昇を示す。尿中 GH, LH は著明増加はみられない。脳腫瘍、副腎腫瘍は検査により否定されている。辜丸生検にて造精機能がみられ、組織化学的に 3β -ol-Dehydrogenase 活性が同質で著明に認められた。以上自験例は体質性早熟症と考えられた。

コロキウム (II) Sexual behavior

射精と末梢神経支配について

木 村 行 雄 (東北大学泌尿器科)

射精の3現象、すなわち、seminal emission, ejaculation, 射精時における内尿道口閉鎖について、これらを支配する末梢神経を私どもの考案した後部尿道圧曲

線を使用して記録して検討した。

実験成績としては seminal emission は下腹神経と骨盤神経が関与しており、ejaculation は陰部神経が主体であるが、これに下腹神経の関与もあることが判明した。また射精時の逆行性射精を防ぐ mechanism は下腹神経に含まれる神経線維のうち下部の下内臓神経により支配されていることが判明した。

コロキウム (2) Sexual behavior

Mating behavior

鈴木 雅 洲 (東北大学産婦人科)

上 野 兌 (新潟大学産婦人科)

雌ラットの妊孕性とその性行動について観察した結果。ラットでは妊娠と偽妊娠の頻度は、交尾時のメスラットの Lordosis, オスラットの ejaculation 回数が多いほど、またこの刺激の強いものほど、高率となり、とくに発情前期では Lordosis/mounting ratio が高まつており、妊娠、偽妊娠率も高い頻度を示した。交尾反応に対する testosterone propionate (TP) の効果をみるため、生後種々の時期に雌ラットに TP を投与したところ、生後間もない時期に投与されたものほど、また大量の TP 投与を受けたものほど、交尾反応、排卵、交尾能に障害が生じた。しかしこの障害は estrogen, progesterone で抑制し得た。下垂体 gonadotropin 値は、TP 投与の時期とは関連性が乏しかった。prolactin は交尾刺激の高いものほど、急増後放出される所見が得られた。

コロキウム (II) Sexual behavior

臨床統計

鈴木 雅 洲 (東北大学産婦人科)

性生活、とくに新婚時代の性交回数、月経中の性交回数などについてふれ、さらに婦人科的手術、とくに子宮摘出術の性生活に及ぼす影響などについて報告した。

コロキウム (II) Sexual behavior

臨床統計

○白井将文・佐々木桂一 (東北大学泌尿器科)

1633名の健康男子の性欲、勃起、性交回数、オルガスムスなどについて調査したのでその成績について報告した。

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けけない。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入して、挿入すべき本文の横欄にも同じく符号を記入すること。
6. 記述は、和文、欧文のいずれでもよく、すべて和文の場合は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字はすべて算用数字を用い、学術用語及び諸単位は、夫々の学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。

8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。

a. 雑誌の場合

著者名：誌名、巻数：頁数（年次）

誌名は規定又は慣用の略字に従うこと、特に号数を必要とする場合は巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち

著者名：誌名、巻数：（号数）頁数（年次）

- 例 1. *Abel, S., & T. R. Van Dellen: J. A. M. A., 140: 1210 (1949)*
2. 毛利 駿：ホと臨床 3: 1055 (1955)

b. 単行本の場合

著者名：表題、（巻数）、頁数、発行所（年次）

- 例 1. 鈴木梅太郎：ホルモン, 180, 日本評論社 東京 (1951)
2. *Mazer, C. & S. L. Israel: Menstrual Disorders and Sterility, 264, Paul B. Hoeber, New York (1951)*

9. 原稿の掲載順位は、原則として受付順によるが、原稿の採否、掲載順位、印刷方法、体裁、校正等は、編集幹事に一任されたい。
10. 特別掲載の場合は全頁著者負担とする。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。それ以上を必要とする場合は、原稿に必要部数を朱書すること、その実費は著者負担とする。
12. 投稿先及び諸費用の送付先は、東京都大田区大森西7丁目5の22 日本不妊学会事務所とする。

日本不妊学会雑誌 17巻1・2号

昭和47年3月25日印刷

昭和47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