

Japanese Journal of Fertility and Sterility

October 1972

日本不妊学会雑誌

第 17 卷

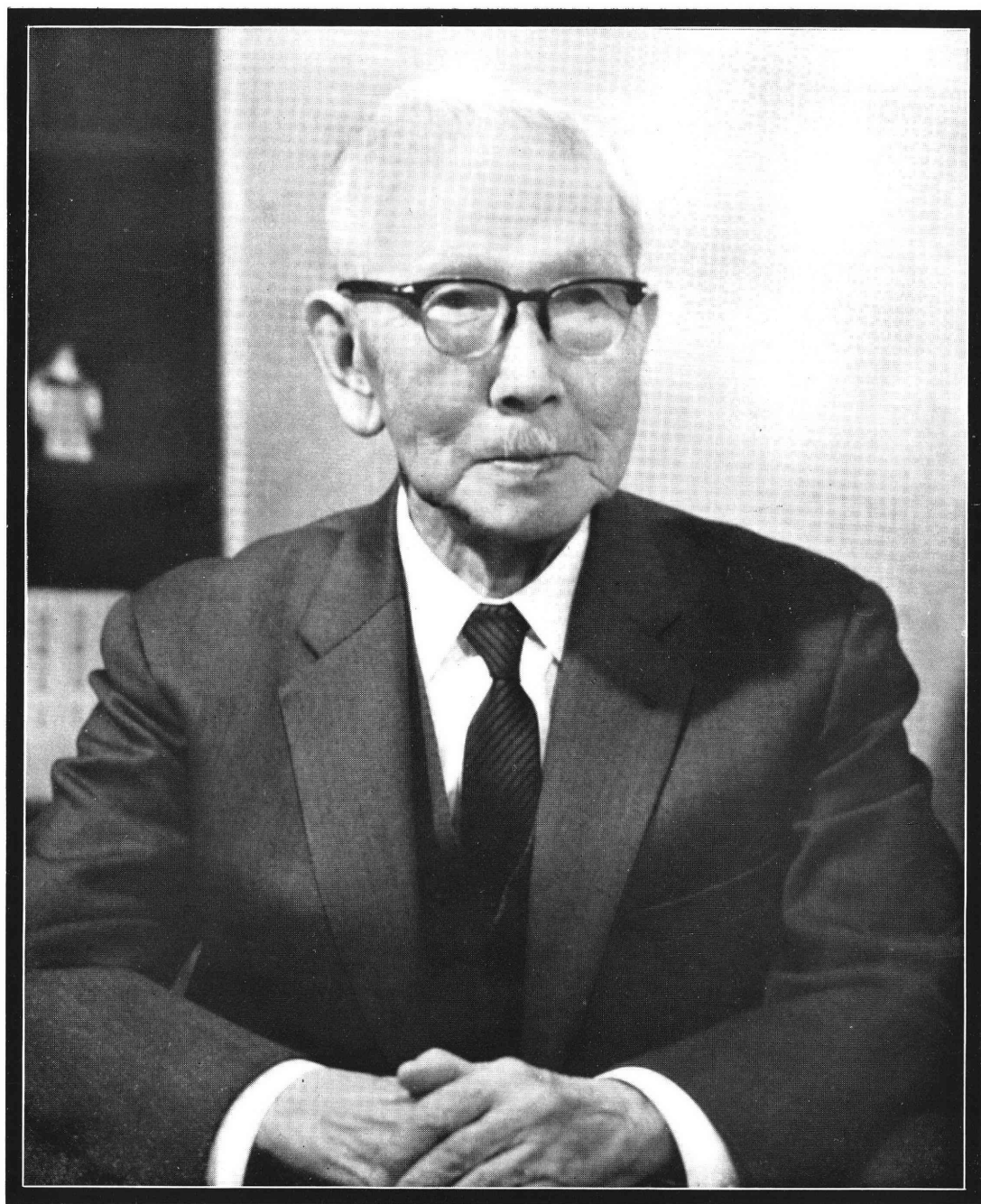
第 4 号

昭和 47 年 10 月 1 日

— 目 次 —

原 著

- 着床期家兎子宮血管の動態に関する研究……………小 滝 周 曹… 1
- estrogen, gestagen cyclic steroid 療法による無月経の治療……………成 田 収・他…11
- ゴナドトロピン放出に関与する脳局所の雌雄差について……………川 上 正 澄・他…18
- Klinefelter's syndrome の下垂体・性腺機能について……………白 井 将 文…29
- イヌにおける自家移植子宮の妊娠, 分娩について……………渡 辺 茂・他…36
- 原因不明不妊症婦人の血清中に見出される
精子不動化因子に関する研究……………土 屋 邦 男…42
- Studies on Human Uterine Fluid
——Protein Fraction Patterns ——……………K. H. Park…53
- 教室不妊外来における妊娠成功例の検討……………楠 田 雅 彦・他…61
- 第58回日本不妊学会関西支部集談会……………67
- 第59回日本不妊学会関西支部集談会……………71
- 第61回日本不妊学会関西支部集談会……………78
- 第13回日本不妊学会東北支部総会……………81



御 略 歴

明治17年11月5日	生 誕
42年2月	京都帝国大学福岡医科大学卒業
大正2年3月	東京帝国大学大学院卒業
5年2月	新潟医学専門学校教授
昭和2年7月	東京帝国大学教授
15年4月	同上付属医院長
17年3月	同上医学部長
20年10月	同上退官
21年1月	東京通信病院長
24年4月	日本泌尿器科学会名誉会長
31年4月	日本不妊学会名誉会員
37年9月	東京通信病院長退職
20年10月	正三位
45年5月	勲一等
47年3月12日	逝 去

故 高 橋 明 先 生 追 悼 の 辞

市 川 篤 二

本会名誉会員，東大名譽教授，正三位勲一等高橋明先生は昨年末東京通信病院に御入院中であつたが，去る3月12日早朝，忽然として長逝せられた。誠に哀惜に耐えない。

先生は九大医学部，東大大学院，海外留学を経て新潟医大教授となられたのが学者としての御生涯の第一歩であつたが，昭和2年東京帝国大学泌尿器科学講座の初代教授となり20年御退官になるまで長い間教壇に立たれたことによつて，名実共に日本における近代泌尿器科学の始祖となられた。

先生は泌尿器科学は Andrology を包括すべきものであるとの認識の下に専門家の育成に当られたので，日本不妊学会から名誉会員に推薦せられ，また昭和46年東京で開催された世界不妊学会総会において名誉会長をつとめる榮譽を荷われたのである。

東大御在職中は付属病院長，医学部長の要職を歴任され，御退官後は東京通信病院に迎えられて再び16年余りの長きに亘る公職におつきになつたが，その間において特筆大書すべきことは，終戦後の混乱期に日本医師会長の要職を兼ね，連合軍の圧迫下における日本医師会を守られたことである。

東大泌尿器科教室で御薫陶を受けた私達門下生は本年の御誕生日を期して昨年につづいて二度目の米寿の祝宴を催す計画であつたが，心発作の再発のため遂に87年4カ月で輝かしい生涯を閉じられ，私達の計画は水泡に帰した。

嗚呼悲しい哉！ 謹んで御冥福を祈り上げる次第である。

I. F. F. S. のお知らせ

Report of Activities

An extremely successful World Congress was completed in Tokyo in October of 1971 under the Presidency of Professor H. de Watteville as President of the Society, and Professor Hasegawa as President of the Congress. This was attended by more than 1,200 delegates from all over the world. The level of scientific material was excellent and many new concepts were presented. The meetings were held under ideal circumstances, with precision, and the social events culminating in an extraordinary banquet which requires special mention and congratulations to the Japanese Organizing Committee.

The meeting was especially significant in the fact three new societies have now joined the Federation; namely, Yugoslavia (100 members), Indonesia, (120 members), and Korea (26 members). Several others are in the process of completing applications and will, no doubt, shortly be accepted within the Federation, making the total membership at the moment just over 5,000 members representing 26 countries.

Appointment of Executive Officers

In order to give continuity and strength to organization of the subsequent Congress, a few of the pre-existing members were temporarily held over to serve on the current Executive Committee until International Federation of Fertility Societies as it now exists had established a strong foothold in organizational matters. The following members were appointed at a well attended representation of delegates:

1. President: Professor S. J. Behrman (USA)
2. Vice-President: Professor A. Campos da Paz (Brazil)
3. Secretary General: Dr G. I. M. Swyer (United Kingdom)

4. Deputy Secretary: Dr A. Steptoe (United Kingdom)

5. Associate Secretaries: Dr R. Palmer (France), Professor A. F. Mendizabal (Argentina)

6. Treasurer: Professor A. Ingelman-Sundberg (Sweden)

7. Deputy Treasurer: Dr Thomas Dillon (USA)

International Journal of Fertility

This Journal was elected as the official organ of the I. F. F. S. at the Executive Meeting.

VIIIth World Congress

By unanimous acclaim, the invitation of the Argentine to be the host country for the VIIIth World Congress in October, 1974, was accepted. Specific dates and details will be reported as they are available.

Appointment of Scientific Committee for VIIIth World Congress

Professor H. de Watteville was elected President of the Scientific Committee and the following six members:

- Dr Thomas Dillon, USA
- Dr Gordon Perkin, WHO
- Professor Kurt Semm, Germany
- Professor Ulf Borell, Sweden
- Professor R. E. Mancini, Argentina
- Dr Rosner, Argentina

In addition, the following five members will act in ex-officio capacity: the President of I.F.F.S. (Behrman); the Secretary-General (Swyer); the President of the VIIIth World Congress (to be appointed); the president of the VIIth World Congress (Hasegawa); and the former President of the Scientific Committee (Halbrecht).

正 誤 表 17 卷 3 号 桐 村 論 文

83(189)頁

84(190)頁

誤		正	
(写真 5	2 週後の下垂体)	(写真 5'	2 週後の副腎)
(写真 5'	2 週後の副腎)	(写真 5	2 週後の下垂体)
(写真 6	4 週後の下垂体)	(写真 6'	4 週後の副腎)
(写真 6'	4 週後の副腎)	(写真 6	4 週後の下垂体)
(写真 7	6 週後の下垂体)	(写真 7'	6 週後の副腎)
(写真 7'	6 週後の副腎)	(写真 7	6 週後の下垂体)
(写真 8	8 週後の下垂体)	(写真 8'	8 週後の副腎)
(写真 8'	8 週後の副腎)	(写真 8	8 週後の下垂体)

CONTENTS

Morphological Studies of the Circulatory Dynamics of Uterine Blood Vessels at the Nidatory Period in Rabbits.....	<i>S. Kotaki</i>	1
Effects of estrogen-gestagen cyclic administration on the amenorrheic patients.....	<i>O. Narita, T. Maruyama, K. Ito, T. Nakanishi & N. Ishizuka</i>	11
Sex Difference in the Gonadotropin Controlling Mechanisms	 <i>M. Kawakami, F. Kimura, E. Terasawa, Y. Sakuma, M. Manaka & K. Seto</i>	18
Pituitary and Gonadal Function of Klinefelter's Syndrome.....	<i>M. Shirai</i>	29
Autotransplantation of Uterus in Dogs, With Successful Pregnancy and Delivery.....	<i>S. Watanabe & J. Okada</i>	36
Studies on sperm immobilizing factor, found in the sera of unexplained sterile women	<i>K. Tsuchiya</i>	42
Studies on Human Uterine Fluid —Protein Fraction Patterns—.....	<i>K. H. Park</i>	53
Clinical Observations on The Pregnant Cases in our Infertility Clinic.....	<i>M. Kusuda, H. Tateyama, H. Kumamoto & M. Nakamura</i>	61

着床期家兎子宮血管の動態に関する研究

Morphological Studies of the Circulatory Dynamics of Uterine Blood Vessels at the Nidatory Period in Rabbits

慶応義塾大学医学部産婦人科教室

小 滝 周 曹

Syuso KOTAKI

Dep. Obst. Gynec. Keio Univ. School of Med.

着床期を中心に家兎子宮血管の動態を、非妊家兎を対照に、妊娠第1日より第10日に至る迄逐日的に、その形態は angiography および microangiography により、又機能は超音波血流計 supersonic を用いて観察した結果、妊娠第5日に至って、A. ovarica, A. uterina の widening および A. mesenterica の tortuosity の増強および移行、内膜 spiral artery の特異的発達が認められ、第7日に至りこれらの変化がほぼ頂点に達するにひきかえ反間膜側 mesometrium は ventral uterine artery のみ残って他の内膜血管は消失して来ることが分つた。又子宮血管の血流動態も妊娠第5日より急激に増加を示し、第7日に至つてその傾向がピークに達することがパイプグラフに記録された、以上の結果より、胞胚が子宮内膜に attachment する以前よりすでに子宮血管に関しては特異的 conspicuous Change な変化が形態的にも機能的にも発現し attachment にほぼ一致してそのピークがあることが判明した。

緒 言

着床成立機序の基本的因子としての胞胚と子宮内膜、ならびにそれらの相関については多角的な検討によるアプローチが試みられているが、これらの動的機構の背景にひそむ子宮血管の動態については病理組織学的、あるいは組織化学的分野を除いては、ほとんど検索がなされていない。

そこで著者は着床期前後の家兎子宮血管について、angiography および microangiography によつて形態的变化を追求し、併せて超音波血流計を用いて機能的変動の状態を把握せんと試み、若干の知見を得たのでここに報告する。

I. Angiography 及び micrangigraphy による形態的観察

1. 研究方法

成熟雌家兎（白色日本種、体重約3kg）を雄と同居せしめ、翌日膣スミアにて精子を確認したものを妊娠第1日とした。妊娠家兎は妊娠第1日より第10日までの各日

について観察し、また対照として同種ほぼ同体重の非妊成熟雌家兎を用いた。

Angiography の手技は、先ず耳静脈より Nembutal sodium を80mg/Kg 注入麻酔後、直ちに開腹して Aorta abdominalis を露出し、その A. renalis 直下約1cmの部位より Conray®60w/v%を3ml/sec の速度で約12ml 注入し、注入終了と同時に2倍拡大X線撮影装置（電圧50KVP、電流20mA、1秒間、距離50cm～50cm）にて撮影した。

また子宮壁の微細血管、特に arcuate artery およびその分枝の arteriolen、内膜血管、Subepithelial capillary plexus に至ると上述の方法では不鮮明を免れないため、これらの観察は microangiography により行なつた。すなわち Nembutal 麻酔死させた後、直ちに生理的食塩水にて駆血し、A. mesenterica inferior, A. ilio-lumbaris, A. sacralis media A. urogenitalis の分岐部より末梢において結紮しておき、Aorta abdominalis より100%硫酸バリウム98%、粉末ゼラチン2%の割合で約70°C に温め充分混和した液を約5分間にわたつてゆつくり注入の後、直ちに0°C で30分間冷却固定

してから両側の卵巣および子宮を摘出し、

1. 単純拡大撮影
 2. 10%フォルマリン中で24時間固定後ソフテックス撮影
 3. 10%フォルマリン中で24時間固定した後、さらに24時間流水中で水洗し、70%, 80%, 90%, および無水アルコールにてそれぞれ24ないし36時間脱水後、キシロール中に約3時間固定した標本を实体顕微鏡下で観察した。
2. 研究成績

(1) 非妊家兎子宮の angiography

A. urogenitalis は A. iliaca communis あるいは時として、A. iliaca interna の根部より分岐し、A. ureterica および A. vesicalis superior を分枝させながら、A. uterina が主幹となつて更にこれが2本に分岐する。そしてこれらは waving ともしうべき走行を示す5~6

本の分枝になる。これが更に3本(ときに2~5本)に分枝し、結局48乃至60本の小動脈分枝となつて子宮壁に向かい、さらにその直前で2本の分枝になり子宮壁表層部に分布する(mesometrial artery)。これらは子宮壁前半部で2ないし3本に分枝し、規則正しい tortuosity を描きながら漿膜下筋層部で compact に arched form をとり(arcuate artery)、子宮体部中心で縦に走る2本の動脈と互に網目状に吻合し、反間膜側中心部において最終的にはさらに2本に分枝して終る(ventral uterine artery)。

A. uterina は分岐部近くでは waving, すなわち、やや不規則な曲折状態を示すが、mesometrial artery の中心部では tortuous と呼ぶべき比較的規則正しい振幅の狭い形態をとり、子宮体部に分布する直前から一層 compact な tortuosity をとるので、これらの血管は全体として線状に観察される。なお、A. ovarica の卵管分

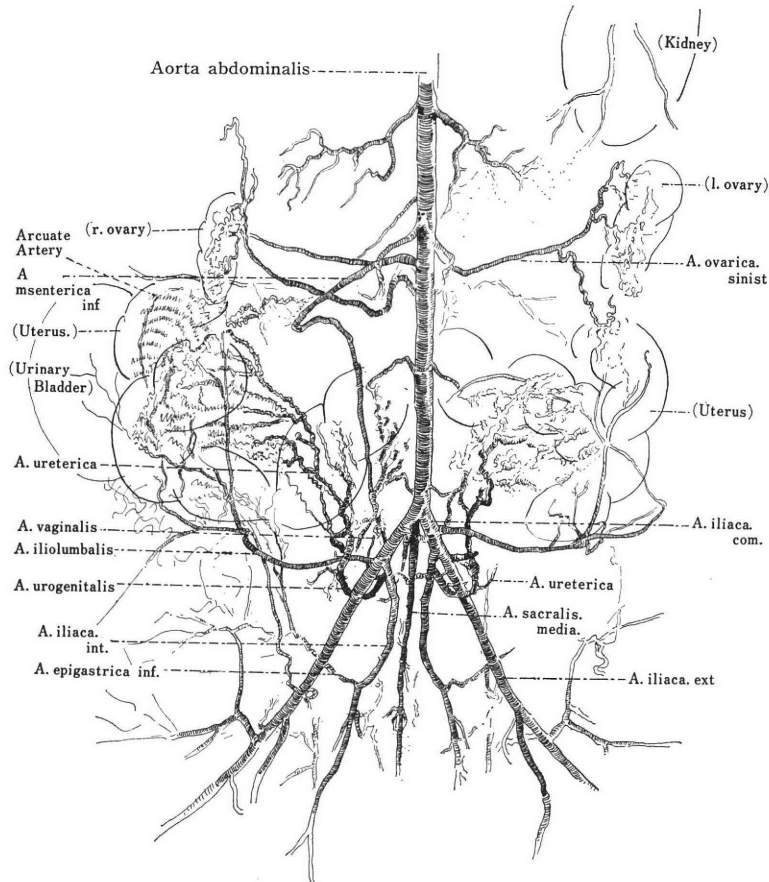


図1 (非妊家兎 angiography 模式図)

Mesometrial artery の規則正しい waving の状態がよく分る。しかし、arcuate artery の coiling は振幅が狭く直線状に見える。内膜の spiral artery は判別出来ない。

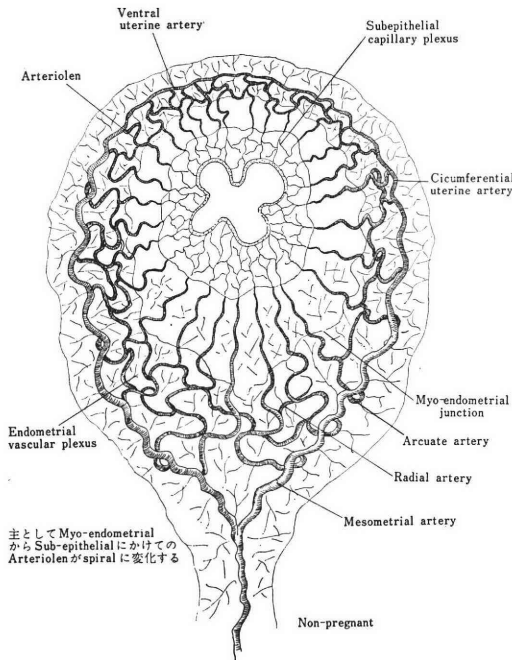


図 2 (非妊家兎 microangiography 模式図横断面)

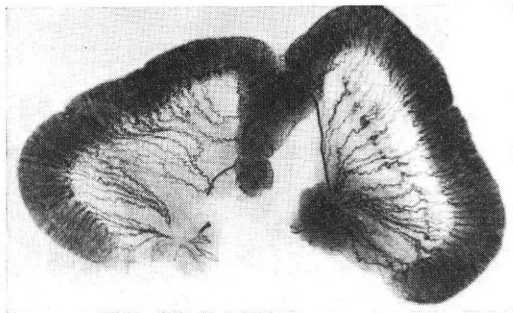


写真 1 (非妊の microangiography)

Mesometrial artery 及び arcuate artery の tortuosity がよく判る. ventral uterine artery が compact な直線状になって見える.

岐の一部と, A. vaginalis superior の分枝の一部は, それぞれ隣接する子宮動脈分枝と吻合して子宮壁の両端に分布するが, これらの血管では子宮動脈分枝にみられるほど著明ではないが非妊時にもごく末梢部において spiral な形態が認められた. 子宮体部では mesometrial artery の多数の細小動脈分枝が密にゆるやかな coil 状になって endometrial vascular plexus を穿通しながら一部の arterioles が吻合して radial artery になり, さらに spiral な形態を示しつつ, subepithelial capillary plexus に至る. 一方, arcuate artery は子宮壁 myometrium に arched form をとりながら ventral uterine artery となつて反間膜側中心部で対側と吻合する. 子

宮腔はほぼ中央に位置し, 子宮壁血管は全周にわたつて均等に認められる.

(2) 妊娠家兎子宮の angiography

a). 妊娠第 1 ~ 4 日

Angiography による逐日の観察では非妊娠との間に明らかな差異を認められなかった.

b). 妊娠第 5 日

A. ovarica は比較的太くなり, かつ不規則に蛇行してくる. A. uterina の waving は非妊時に比べて末梢部に移行し, mesometrial artery あるいは arcuate artery に至る部分において最も compact に tortuous な状態になっている.

Radial artery およびそれに続く spiral artery の発達が間膜側に特に著明に認められ, 従つて endometrial vascular plexus, subepithelial capillary plexus の層は肥厚を示す. これに対して反間膜側は比較的菲薄となり, 子宮内腔は非妊時に比して拡張し, 反間膜側に偏位

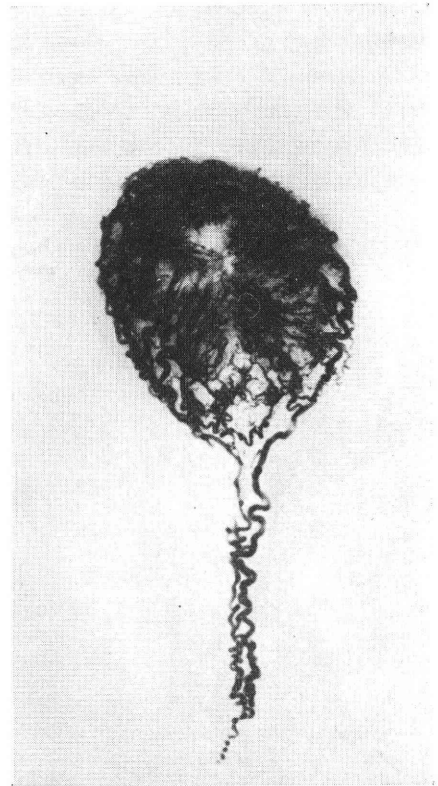


写真 2 妊娠第 5 日の microangiography: 横断面, 間膜側の spiral artery の発達が著しく, 内膜も肥厚しているが, 反間膜側は菲薄になってきている. しかし arcuate artery や ventral uterine artery は太さを除いて非妊時と差異はない.

して見られる。しかしながら arcuate artery については非妊時との差はほとんど認められない。なお、この頃よりリビド着色が著明に認められるようになる。

c). 妊娠第6日

第5日迄観察できた A. uterina の比較的規則的な waving はますます失われ、末梢部では radial artery は太くなり間膜側の spiral artery の coiling が著明となり広くなつた内腔は菲薄な反間膜側に偏位してみえる。arcuate artery の変化は著明でないが ventral uterine artery の末梢部は時に直線状に細く伸展して僅に疎になつてくる。

d). 妊娠第7日

間膜側の radial artery は一部吻合しているが、これらが太くなりまた spiral artery の発達がいよいよ著明となつて angiography で斑状または点状の像として観察される。また microangiography では間膜側に endometrial vascular plexus と subepithelial capillary plexus が二層になつて見られる。反間膜側ではこれらの細小動脈の消失がいよいよ明らかに認められる。A. ovarica, A. uterina およびその分枝はきわめて太くなり、蛇行し、延長したごとき形態として認められ、これらの発達は頂点に達した感がある。妊娠第7日に至つてはじめて明瞭に胞胚による ventral uterine artery の圧

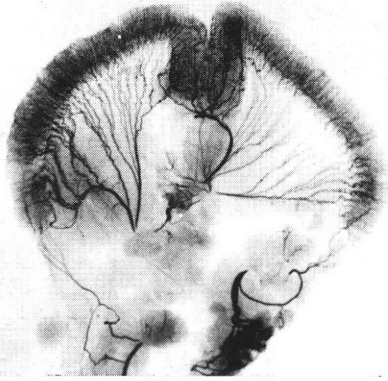


写真4 妊娠第7日の microangiography Blastocyst による arcuate artery 及び ventral uterine artery の圧排像が確認出来る。また、その部分の血管分布は疎になつている。

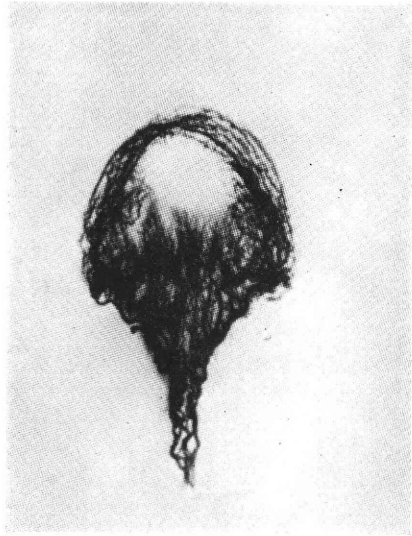


写真5 妊娠第7日の microangiography: 横断面。反間膜側には arcuate 及び ventral. uterine artery のみで spiral artery はほとんど認められない。間膜側の radial artery は太くなり、spiral artery の発達は著しく、subepithelial capillary plexus の肥厚しているのが見られる。

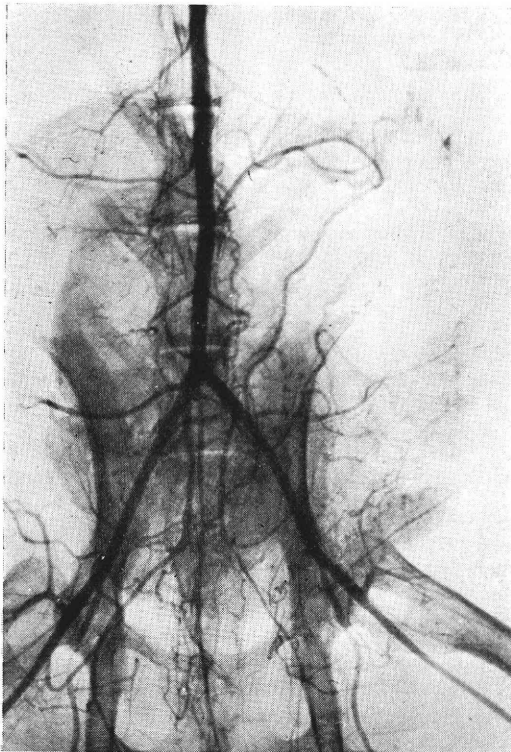


写真3 妊娠第7日の angiography

排像、子宮壁の膨隆が観察できる。内腔は広く、間膜側 radial artery はほとんど arcuate artery の太さになつている。胞胚の存在する部位の ventral uterine artery は直線状に伸展してくる。

e). 妊娠第8~10日

子宮壁に達する迄の A. uterina の分枝はむしろ伸展して tortuous, waving の状態をほとんど失つている。

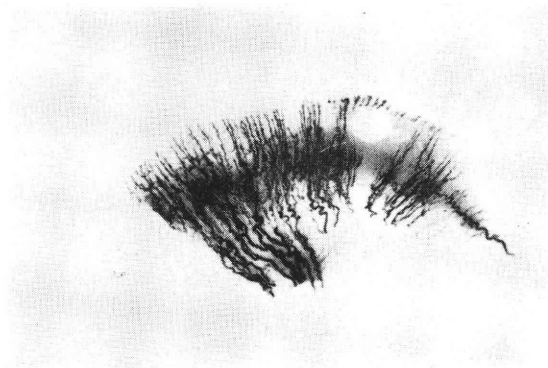


写真6 妊娠第6日目の microangiography: 縦断面, 間膜側の spiral artery は著しく発達し, これに対して, 反間膜側の capillary plexus がほとんど消失している。

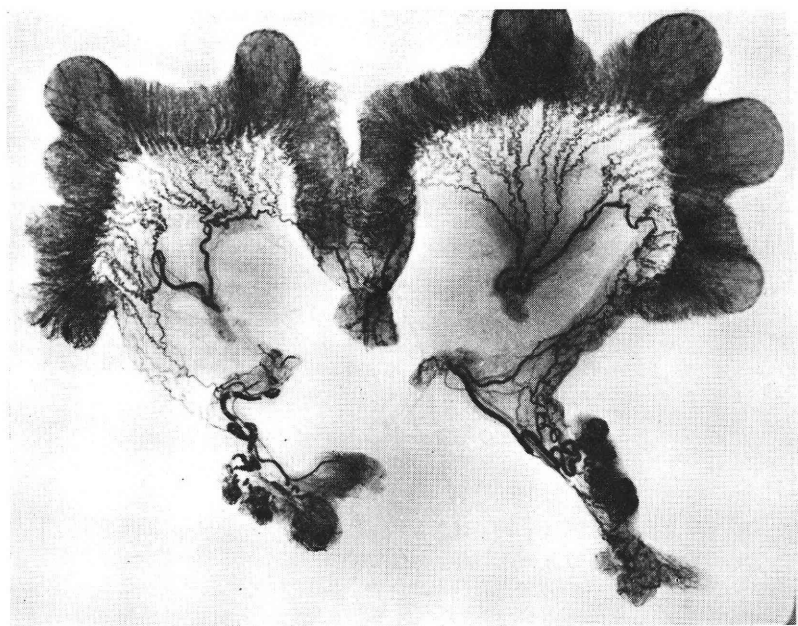


写真7 妊娠第10日の microangiography Mesometrial artery の太さは第7日で頂点に達し以後はほとんど差異が認められない。着床部以外の arcuate artery 迄 tortuosity が失われてくる。着床部 ventral uterine artery は樹枝状になっている。

それは恰も未成熟雌兎の A. uterina の分枝の走行状態に似ている。

この時期に至つて初めて Placental sinus が観察できる。着床部では arcuate artery および ventral uterine artery は樹枝状に伸展している。compact な細小動脈の coiling のみは間膜側の内膜の spiral artery に局限していよいよ発達し, 他は不明瞭である。着床部反間膜側には endometrial vascular plexus すら認められず, 間膜側のみに局限した radial artery の著しい発達に比

較して mesometrial および arcuate artery の発達は妊娠第7日以後はほとんど認められなくなる。

II. 超音波血流計による機能的検討

1. 研究方法

超音波ドップラー血流計を用いて着床期家兎子宮血管の機能的変動について検討を試みた。

装置のブロックダイアグラムは図3に示すごとくであり, 超音波ドップラー血流計の出力は, 母体心電計, 胎

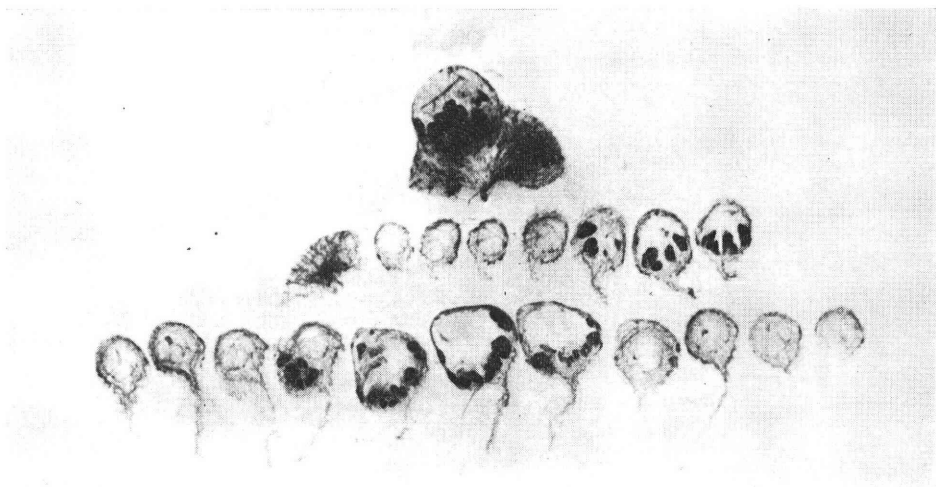


写真8 妊娠第8日目の固定後横断面, アルコール脱水後, キンロール固定しその連続切片を microangiography に撮ったもので間膜側に sinus が認められる。

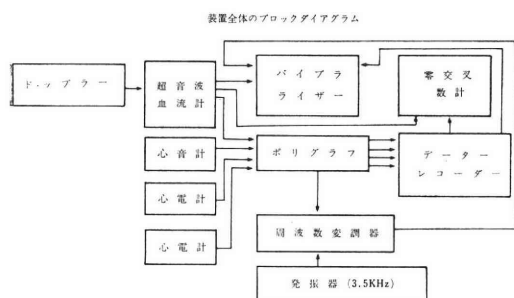


図 3

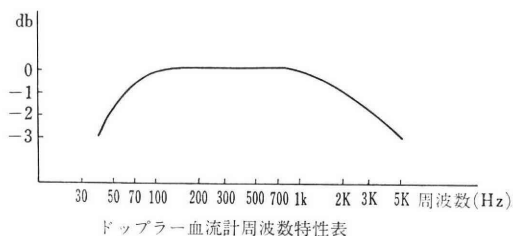
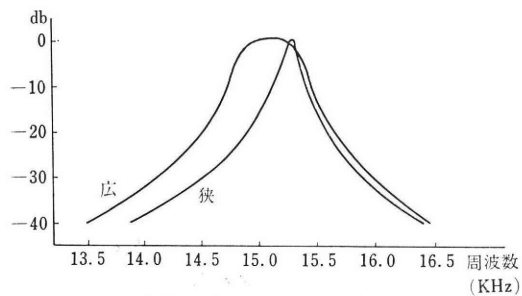


図 6

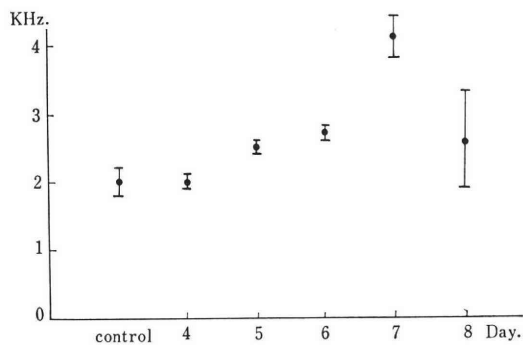
速 度	分析時間	分析周波数帯域	濾波器の帯域幅	
			狭	広
高	2.4秒	44—4400Hz	20Hz	200Hz
中	6.6秒	15—1500Hz	6Hz	60Hz
低	20.0秒	5—500Hz	2Hz	20Hz
再 生	0.8秒	13—13300Hz	56Hz	560Hz

図 4 バイブラライザーの特性表



バイブラライザーフィルター特性表

図 5



バイブラグラムの結果(母体信号)

図 7

児心音計, 胎児心電計とともに, ポリグラフにより磁気テープにも同時記録した。血流信号解析には, on line 方式を採用し, バイブラライザーおよび零交叉数計により周波数分析を行なった。なお, 母体心電図を周波数変調し, バイブラライザーの上段に同時記録した。

図4はバイブラライザーの周波数特性を示したものであり, 廻転速度に高速度を採用し, 44~4400Hz を分析した。フィルターは狭帯域の20Hz を用いたが, 図5はフ

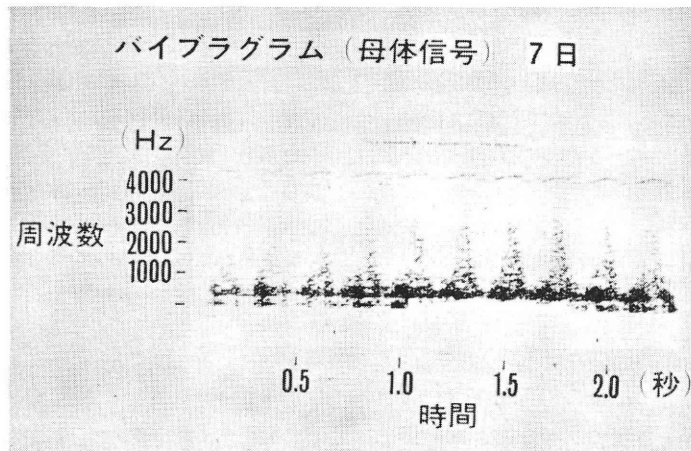


写真 9

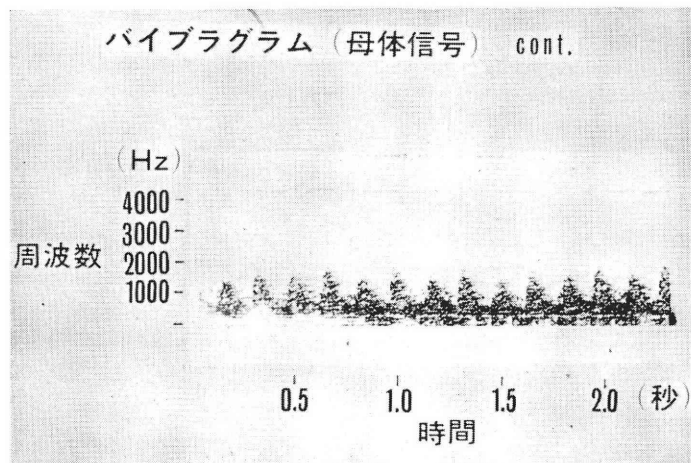


写真 10

フィルターの特性を示したものである。

超音波血流計のトランスジューサーの直径は 5 mmφ、発振周波数は 5 MHz とし、周波数特性は図 6 に示すごとく、40~5000Hz が -3 dB となる平坦なものを採用した。

実験に際しては超音波血流計のトランスジューサーを家兎の子宮動脈に対して約 60 度の角度を保ち、バイブラライザーの VU メーターの振れが最大となる点で固定した。

以上の如き実験をペントバルビタール 100~150mg 静注の麻酔下に、妊娠家兎 30 羽、非妊娠家兎 5 羽について行なった。

2. 研究成績

バイブラグラムにより妊娠家兎子宮動脈血流の最高周波数を測定した結果は図 7 に示すごとくなり、妊娠第 4 日では $2.0 \pm 0.1 \text{ KHz}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差) となり、対

照側の $2.0 \pm 0.2 \text{ KHz}$ に比して変化を認めなかったが、妊娠第 5 日には $2.5 \pm 0.1 \text{ KHz}$ と変化を示し、第 6 日には $2.7 \pm 0.1 \text{ KHz}$ となり、第 7 日に至つて $4.1 \pm 0.3 \text{ KHz}$ と最高値に達し、第 8 日には $2.6 \pm 0.7 \text{ KHz}$ と減少を示した。

写真 9 は妊娠第 7 日のバイブラグラムを示したもので、写真 10 の対照例に比して著明に最高周波数の増加が認められた。なお、バイブラグラム上段は周波数変調した母体心電図であり、超音波ドップラー血流信号と同期していることが分る。

III. 考 案

骨盤動脈、とくに子宮、胎盤、卵巣の血管分布についての形態学的観察は、angiography, vinylacetate などの合成樹脂注入法、India ink などの色素注入法を用いて、古くより行なわれてきた。

Injection technique は Luschke (1863) に始まり、以後 Freund (1904), Kelly & Cullen (1909) らの報告があるが、これらはいずれも死体、あるいは手術摘出標本について行なつたものであり、生体の骨盤動脈撮影は Saito, Kamikawa (1930) により初めて行なわれた。その後、dos Santos et al¹³⁾ (1931) は aortography による観察で placental sinus について記載し、Coutts et al¹²⁾ (1935) は translumbar aortography を用いて placental sinusoid の存在を明らかにした。これに引続いて Farinäs (1941) の逆行性動脈撮影により得た観察、Hartnett (1948) の translumbar aortography による前置胎盤の診断等がみられるが、Borell¹⁰⁾ (1952) は100例の患者について percutaneous retrograde arteriography を行ない、骨盤内腫瘍、正常妊娠、卵管妊娠についてその細小動脈走行に関し明確な所見を得ている。その後 pelvic angiography あるいは子宮胎盤血流について多くの研究が行なわれているが、その中で J. H. Nelson²¹⁾ (1961) は intra-uterine pregnancy では妊娠週数が進むにつれて子宮動脈が側方に偏位され、また胎盤に行く筋層内血管の tortuosity と widening が進行すると報告している。

Farrer-Brown et al¹⁴⁾ (1970) はヒト摘出子宮について radiopaque medium を両側子宮動脈より注入し、これを microangiography および組織学的に観察して月経周期の各期にわたつて micro-vascular pattern とその変化を従来の報告よりも更に鮮明微細に記載している。これは注入標本を固定後、子宮頸部より子宮底にかけて厚さ 5 mm の輪状切片にし、レントゲン撮影した上で H.E 染色および $40\mu\sim 80\mu$ の切片を作製して組織学的に検索しているが、これにより子宮動静脈の general pattern と共に、増殖期では spiral artery が未だ内膜の basal layer を越えていないこと、分泌期中期ではこれがもつて顕著に tortuosity および prominence を増加し、分泌期後期では更に complexity および tortuosity が増すこと、また subepithelial arcade の形成および組織切片で spiral artery の表層直下の termination を撮影している。

このようにヒトの子宮、胎盤の血管分布に関する観察も数多く見られるが実験的研究としては制約が多いため主として動物を用いて詳細な検討が行なわれてきた。

Rhesus monkey については Corner (1923) が月経周期の解剖学的、生理学的な解明を行なつたが、Donner (1932) は injection technique を用いて内膜の血管分布を研究し、coiled artery について述べ、また自分で観察した venous network を“venous lake”と記載している。その後、子宮血管の形態、機能に関する研究は

Markee (1940), Reynolds (1949), Bartelmez⁹⁾ (1957) 等によつてなされたが Ramsey は rhesus monkey について最も多角的に詳細、明確な検索を行い、胎盤血管の形態について妊娠早期では求心性の coiled artery が漸次脱落膜の伸展に伴つて uncoiled になると述べている。また Donner は high primate の特徴である hemochorial placenta を radioangiographic technique を用いて観察、母体血は胎盤の basal plate に分布している endometrial spiral arteriole の出口部を通して不連続的な噴出となつて絨毛間腔に入つて行くことを証明した。その他 India ink, Turoxlatex を注入して、羊、山羊の子宮血管分布を詳細に検討した E. L. Makowski¹⁸⁾ (1968), estrous cycle の guineapig について検索した J. E. Markee (1929) の報告等もみられる。

以上の如く種々の動物が用いられているが実験動物の中でも兎は比較的取扱いが容易で、生殖周期が短いなどの利点を有するため、われわれは本研究の対象として家兎を使用した。

家兎を用いて injection technique を行なつたのは Rousthöi (1933) が coronary artery を観察したのが最初であるが、骨盤内血管については Reynolds (1949) が vinylacetate の injection corrosion で妊娠家兎の子宮、胎盤の微小血管について報告している。Yamashita et al²⁶⁾ (1952) は墨リング液を胸部大動脈より注入し、成熟非妊娠第20日目の家兎の卵管、膈、子宮を10%ホルマリン固定後、 $50\sim 250\mu$ の切片を作製して実体顕微鏡下に観察し、顕微鏡写真撮影を行なつた。これにより子宮内膜表層直下に網目状に動静脈が吻合していることを観察し、また漿膜、筋層、内膜の動静脈の形態を非妊時および妊娠第20日目について明らかにした。すなわち内膜の spiral artery が著しく発達し、特に静脈系にその傾向が強いが、内膜の毛細血管網はむしろ非妊時に比して平滑となり整つた形態を示している。また子宮内膜の血管は栄養型の分布構造を示すと述べている。

また Mossman²⁰⁾ (1926) は組織学的に妊娠家兎の胎盤透過性について検討し、Tsutsumi et al²⁵⁾ (1966) は偽妊娠時の内膜血管構造について検索し微細にわたる模式図を示し、偽妊娠第2日より28日に至る子宮内膜血管を逐日的に観察し、(1) Neoprene latex cast 作製により子宮の outer surface 直下で tortuous artery が不規則に吻合していること、(2) transparent section により uterine gland 周囲の capillary について観察し、また placental fold の capillary が3日目より内膜表層に突出し subepithelial capillary plexus が肥厚して7日目を頂点に15日目に至つて非妊時とほぼ同じく菲薄になつてくる。(3) Frozen section により内膜の vascular

network を観察し 6 日目に subepithelial capillary が interglandular area に突出してくる。(4) histological section により uterine gland とともにその周囲の血管が 3 日目より分枝し伸展してくると述べている。これらの観察の中で特に 3 日目より Myoendometrial junction に spiral artery の発達することが確認され、4 日目より 9 日目に至る間にその頂点があると報告している。

また Adams et al⁸⁾ (1965) は selective catheter を用いた angiographic technique を考案して種々の血管についてこれを応用した。

Göthlin et al¹⁷⁾ (1969) もこれを用いて家兎の angiography を行なつたが、この研究中で従来解剖学的記載の不明確であつた点を明らかにし、きわめて精確に血管走行を記載した。

われわれの観察もこの記載に従つたため比較的容易に血管の走行を確認出来た。

以上述べたようにヒト、猿、兎などの骨盤動脈、ことに子宮、胎盤の血管分布についての形態学的研究は数多く見られるが、妊娠早期、とくに着床期の子宮血管分布に関する報告はきわめて少なく、goldhamster の着床期子宮内膜血管について組織学的に検討した Fischer¹⁶⁾ (1966) など 2~3 の報告をみるにすぎない。われわれは着床期周辺の家兎子宮血管形態を angiography および microangiography により観察した結果、妊娠第 5 日より、A. ovarica A. uterina の拡張と子宮体部細小動脈の coiling が増強し、第 7 日に至つてこれらの変化が最も著明に認められた。

われわれの共同研究である病理組織学的あるいは組織化学的検索によつても家兎、ラットなどにおいて妊娠第 5 日頃より子宮腔上皮直下の間質に血管の増生が認められ、妊娠第 7 日頃には更に著明になることが知られているが¹⁾、これらは著者の形態的観察と全く符号するものである。更に形態的のみならず機能的変動をも追求する目的で、超音波血流計を用いて家兎子宮動脈の血流動態について検討を試みた。その結果、妊娠家兎子宮動脈血流の最高周波数は妊娠第 5 日より増加を認め、第 7 日で最高に達することを知つた。

超音波血流計における最高周波数は、その原理上、血流速度と比例関係にあるので、これらの成績は着床期の子宮動脈血流速度の特徴的な変動を示唆するものと思われる。

すなわち形態的にも、機能的にも家兎子宮血管は妊娠第 5 日より明らかな変化が認められるようになり、妊娠第 7 日に至つてもつとも著明に特異的な変化を示すという結果を得たことはきわめて興味深い。

家兎の着床過程においては妊娠第 4~5 日目に胞胚が子宮腔内に認められ、7.5~8.0 日目に attachment が起る¹⁾。従つて著者の検討によれば胞胚が子宮腔内にあり未だ attachment に至らない時期にすでに着床の準備状態としての血管の形態的、機能的变化が開始され、attachment にほぼ一致して、あるいはそれにやや先行して(妊娠第 7 日)子宮血管の特異的な変化がその極に達するものと考えられる。

結 論

着床期周辺の家兎血管の形態および機能の動態を angiography, microangiography および超音波血流計により観察した。

1. 形態的には妊娠第 1~4 日の間は明らかな変化が認められず、第 5 日より妊娠に特異的な血管の形態的变化が発現し、第 7 日目に至つてこれらの変化がもつとも著明に認められた。その所見を列挙すれば以下の如くである。(1) A. ovarica, A. uterina および mesometrial artery の widening と tortuosity の末端部への移行。(2) リビド着色とともに radial artery の widening と spiral artery の発達。(3) 着床部間膜側における subepithelial capillary plexus および endometrial vascular plexus の肥厚とこれに対する反間膜側の菲薄化。(4) 妊娠第 7 日目以後の arcuate artery および ventral uterine artery の widening の発達停止と樹枝状変化。

2. バイブラグラムにより子宮動脈血流の周波数を測定した結果、妊娠第 4 日までは非妊時と差異がなく、第 5 日より周波数の増加が認められ、第 7 日に至り最高に達するという結果を得た。

3. 着床期家兎子宮血管の形態的变化と機能的変動とは全く平行し、いずれも胞胚の attachment に至らない時期にすでに特異的な変化を開始し、ほぼ attachment に一致して、あるいはそれにやや先行して(妊娠第 7 日)もつとも著明な変化を示すことを知り得た。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜つた恩師野嶺幸雄教授、飯塚理八教授、ならびに東洋医大、浜田宏助教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究中の ME パートについて御指導頂いた諸橋侃講師ならびに御協力下さつた根本謙博士、箕輪博康博士、市川敏明博士、angiography の実験にあたつて御援助下さつた東洋医大佐伯政雄教授はじめ産婦人科教室員各位に対して衷心より謝意を表します。

本論文の要旨は第 23 回日本産科婦人科学会宿題報告「着床の研究(飯塚理八教授)」において発表した。

文 献

- 1) 飯塚理八：第23回日産婦総会宿題報告別刷, 1971.
- 2) 諸橋 侃：日産婦連合専門部会シンポジウム要旨, 1969.
- 3) 市川敏明：日産婦会誌, 22 : 506, 1970.
- 4) 川島一也：臨婦産, 24 : 339, 1970.
- 5) 庄子俊昭：臨婦産, 11 : 651, 1957.
- 6) 能勢英章：臨婦産, 9 : 717, 1955.
- 7) 綿引洋平：産婦の世界, 9 : 1017, 1957.
- 8) Adams et al : Radiol, 84 : 531, 1965.
- 9) Bartelmez, G, W, : Am, J, Obst & Gynec, 74 : 931, 1957.
- 10) Barell et al : Geburtsh, u, Frauenheilk, 1 : 1, 1958.
- 11) Carter et al : J, Reprod, Fert 17 : 419, 1968.
- 12) Coutts et al : Am, J. Obst & Gynec. 29 : 566, 1935.
- 13) dos Santos et al : Masson & Cie paris, 1931.
- 14) Farrer-Brown et al : Britisch commonw, 1970.
- 15) Faulkner R. L. : Am, J, Obst & Gynec, 49 : 1, 1945.
- 16) Fischer A, : Zeitschr, Entwicklungsg, 125 : 189, 1966.
- 17) Göthlin et al : Invert, Radiol, 15 : 283, 1968.
- 18) Makowski E. L. : Am, J, Obst & Gynec, 90 : 819, 1964.
- 19) Martin et al : Am, J, Obst & Gynec, 90 : 819, 1964.
- 20) Mossman, H. W. : Am. J. Anat. 37 : 433, 1926.
- 21) Nelson, et al : Obstet & Gynec, survey, 16 : 1, 1961.
- 22) Ramsey E, M, : Am, J, Obst & Gynec, 84 : 1649, 1962.
- 23) Ramsey E, M, : Am, J, Obst & Gynec, 86 : 211, 1963.
- 24) Ramsey E, M, : Am, J, Obst & Gynec, 95 : 948, 1966.
- 25) Tsutsumi et al : J, Morpholog, 118 : 43, 1966.
- 26) Yamashita et al : Hiroshima Igaku, 5 : 605, 1952.

Morphological Studies of the Circulatory Dynamics of Uterine Blood Vessels at the Nidatory Period in Rabbits

S. Kotaki

Morphology in relation to the circulatory dynamics of Uterine blood vessels during nidation [from Day 1 to Day 10] in rabbits have been investigated by angiography and microangiography, and also the possible functional significance were studied by Ultrasonic Doppler Rheography. It was found the distinct changes at the Day 5, such as widening of A. ovarica and A. uterina, strengthen and shift of tortuosity of A. mesentrica, and marked development of endometrial spiral A. These changes become to the peak at Day 7, while the other endometrial blood vessels, except the remaining of anti-mesometrial ventral uterine A, being disappeared. Above described changes were demonstrated in Vibrographical study.

As a result, it is proved that uterine blood vessels show the conspicuous changes in morphologically and in functionally before the blastocysts being attachment into the endometrium.

estrogen, gestagen cyclic steroid

療法による無月経の治療

Effects of estrogen-gestagen cyclic administration
on the amenorrheic patients

名古屋大学医学部産科婦人科（主任：石塚直隆教授）

成 田 収 丸 山 孝 夫 伊 藤 銈 一
Osamu NARITA Takao MARUYAMA Keiichi ITO

中 西 勉 石 塚 直 隆
Tsutomu NAKANISHI Naotaka ISHIZUKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine.
(Director: Prof. N. Ishizuka)

我々は estrogen および Gestagen を正常月経周期婦人の、性 steroid hormone 分泌パターンに類似した方式で、44例の各種無排卵患者に治療を行ない、8例に次周期の排卵を認め、2例に妊娠の成立を認めた。この効果は、比較的軽症患者にかざられ、第Ⅰ度無月経あるいは第Ⅱ度無月経等の重症例においては、その成績は、不良であつた。又治療による消退出血は子宮性無月経の2症例を除いて、全例に認められた。estrogen および gestagen 療法は、子宮出血誘発のためには、はなはだ有効な方法と考えられるが、排卵誘発法としては、H.M.G. あるいは clomid 療法が出現した今日、不満足のものしりをまねがれない。しかしながらその性上位中枢に対する feed back 機構を介して、間脳下垂体系にリズムカルな調節を与え、その機能の賦活に役立ち、clomid 療法あるいは、H.M.G. 療法の pre-treatment として、意義を有するものと思われる。

〔Ⅰ〕 緒 言

estrogen. あるいは progesterone の投与により、排卵が誘発される事実は、古くから動物実験により明らかにされており、人においても、現在迄に多数の臨床報告^{1)~4)}がみられる。

steroid hormone による無月経の治療は、H.M.G. 製剤、あるいは clomiphene citrate 等の化学排卵物質が出現し、画期的な成果をもたらしつつある現在、単に排卵誘発法としての有効性を論じた場合、その価値は余り高くないと云わざるを得ない。

しかし estrogen および progesterone 療法は、現在でも Kaufmann 療法¹⁾に代表される如く、広く臨床的に用いられており、無月経症治療におけるその位置づけを明らかにすると共に、排卵誘発法としての価値を再認

識することも、あながち無意味ではないと考えられる。

既に我々は、1964年日本産婦人科学会内分泌懇談会において、estrogen および progesterone による無月経症の治療基準に関するシンポジウムを担当し、その成績を報告すると共に、治療基準について論じた⁵⁾。

今回、我々は1967年 Evans⁶⁾等の発表した経口 estrogen および gestagen 剤による投与方式を一部改変し52例の無月経婦人を治療した成績について検討したので報告する。

〔Ⅱ〕 実験対象および方法

(1) 実験対象

実験対象は、当科外来を受診した月経異常を主訴とする婦人52例で、その中、挙児を希望する不妊婦人は38例で、未婚婦人は14例である。表(1)

表 1 実験対象

病 型	症例数	不 妊 期 間				未 婚
		1 年 未 満	1 年以 上 ~ 5 年未 満	5 年 以 上		
無 排 卵 周 期 症	10	0	3	5		2
稀 発 月 経	4	0	3	0		1
続発性無月経Ⅰ度	14	0	5	4		5
続発性無月経Ⅱ度	20	1	7	6		6
原 発 性 無 月 経	4	0	3	1		0
計	52	1	21	16		14

月経異常の病型別分類は、表(1)に示す如く、無排卵周期症10例、稀発月経4例、続発無月経第Ⅰ度14例、第Ⅱ度20例、原発無月経4例である。

これらの患者は少くとも1カ月以上BBTを観察して、出血、排卵の有無を観察し、無月経の病型を分類した。

(2) 投与薬剤および投与方法

投与 estrogen として mestranol (ethinyl-estradiol-3-methyl-ether) を, gestagen として Chlormadinone acetate (6-chloro-6-dehydro-17 α -acetoxy progesterone) を用いた。

この両剤の化学構造式を示すと図(1)の如くである。投与方法は図(2)に示す如くで、まず mestranol (図の白わくで示した部分)を月経周期第1日目から1日20 γ より投与を開始し、第13日目に1日200 γ になるように次第に増加させ、以後第28日目にかけて漸減する方法を用いた。

Chlormadinone acetate (図の斜線で示した部分)は正常月経周期婦人の黄体期に相当する時期に投与して、

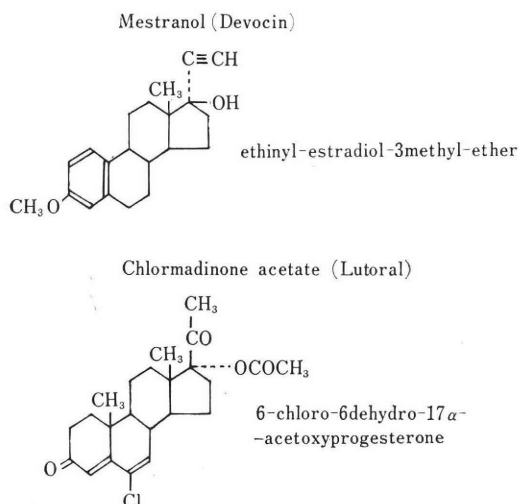


図 1 投与ホルモン

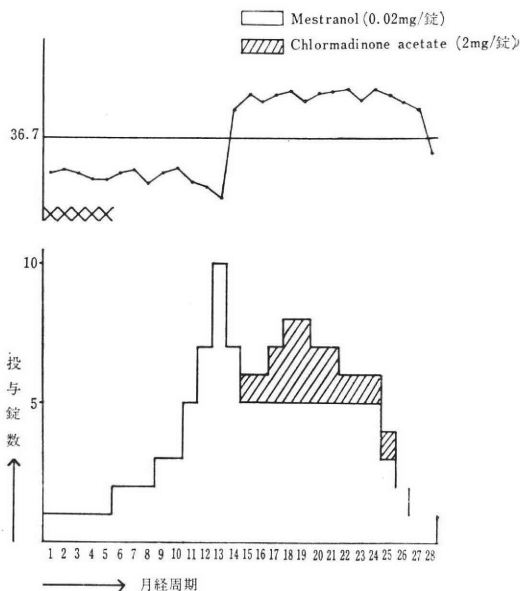


図 2 投与方法

その量を2mgから6mg迄用いた。

治療は原則として3周期行ない、投与周期の消退出血、投与終了後次周期の排卵および月経の発来の一三者を指標とし、効果の判定を行った。

この治療経過に平行して① BBT 測定 ② 子宮内膜診 ③ 尿中 pregnanediol および LH の測定を行った。

〔III〕 実験成績

(1) 消退出血発来効果

52例の治療成績は、表(2)に示す如くである。すなわち消退出血は、52例中50例に認められ、出血を来さなかつた2例は、原発性無月経および第Ⅱ度続発無月経症の患者であつた。

第3表は、この2症例の概要を示したものである。2例とも結核性子宮内膜炎のため子宮腔荒廃し、steroid hormone 投与に反応しない子宮性無月経と考えられる。

表 2 治療成績

病 型	消褪性 出 血	次週期 の排卵	次週期 の出血	妊娠例
無 排 卵 周 期 症	9/9	5/9	6/9	0/9
稀 発 月 経	3/3	2/3	2/3	2/3
続発性無月経Ⅰ度	12/12	1/12	2/12	0/12
続発性無月経Ⅱ度	15/16	0/16	0/16	0/16
原 発 性 無 月 経	3/4	0/4	0/4	0/4
計	50/52	8/44*	10/44*	2/44*

* 52例中8例は HMG の pretreatment として行なつたため除外した。

表 3 子宮性無月経症例

症 例	年 齢	病 型	不妊期間	先行治療	診 断
■	25	原発性無月経	5年10ヵ月	な し	性器結核
	19	続発性無月経 Ⅱ度	未 婚	な し	子宮腔内癒着

(2) 排卵誘発効果

治療終了即ち最終消退出血開始後30日以内に排卵を認めたものを、排卵誘発例とした。

排卵は、44例中8例18.2%に認められ、2例に妊娠の成立をみた。

これを病型別にみると、無排卵周期症は9例中5例、55.6%、稀発月経は、3例中2例66.7%、排卵が認められ、比較的良好な治療成績が得られた。しかし、第Ⅰ度無月経症は、12例中1例8.3%、第Ⅱ度無月経および原発無月経症は、16例および4例に使用され、1例も排卵が認められず、重症無月経症に対してはほとんど無効であった。

Evans (1967) 等は、稀発月経では25例中、17例に排卵を惹起し、そのうち6例に妊娠の成立をみたと述べている。又、続発性無月経では、25例中排卵例8例、妊娠例5例で合計50%の排卵率と18%の妊娠率を報告している。

これを我々の成績と比較すると、無排卵周期症および稀発月経などの軽症例における結果と一致し、排卵誘発法としての本法は、かなり限られた症例にのみ有効であることを示唆する。なお我々が、先に発表した estrogen depot 剤および、経口 gestagen 剤による Combination therapy の成績³⁾と比較すると、原発および続発無月経22例中排卵を来した例は、全く無く、わずかに稀発月経11例中1例に排卵に成功したのみであった(表4)。

すなわち、今回の投与方法の方が、より勝れた成績を示していると言える。

(3) 次周期の出血

次に治療終了後の周期性出血の回復の有無について検索すると、無排卵周期症は、9例中6例66.7%、稀発月経は、3例中2例66.6%、第Ⅰ度続発無月経症は、12例

表 4 治療成績

病 型	消褪出血	排 卵	次週期の出血
原 発 無 月 経	3/5	0/5	0/5
続 発 無 月 経	14/17	0/17	0/17
稀 発 月 経	10/11	1/11	5/11
計	27/33	1/33	5/33

石塚(1964)

中2例17.5%に認められたのに対し、第Ⅱ度続発無月経症、および原発無月経症は、1例も認められなかった。

即ち、本治療法により、治療前無月経であった症例が、必ずしも排卵性周期の確立には到らぬまでも、子宮出血の発来を回復したことは、注目し値する。これは、無排卵周期あるいは、稀発月経へと程度の差こそあれ、とにかくホルモン分泌の周期性回復に向かつて、改善が認められたことを意味するものと思われる。

(4) 副作用

副作用としては、第4表に示す如く、嘔気、嘔吐等の胃腸障害、乳房の緊満感、帯下の増量感等が認められた。

嘔気、嘔吐のため、全く薬剤服用が不可能であった症例は、2例認められ、投与成績から除外した。この胃腸障害は、薬剤服用開始直後即ち第一周期に特に著明で以後、治療周期と共に減少する傾向を認めた。

(5) 妊 娠 例

妊娠例は、44例中2例に認められた。図4、5は、この2例の治療経過を示したものである。

症例(1)は、26歳の稀発月経の婦人で、2年6ヵ月間の不妊期間を有する。Cyclic steroid 療法3周期終了後、次周期の排卵で妊娠に成功した。

症例(2)は、25歳の稀発月経の婦人で、不妊期間は2年である。Cyclic steroid 療法2周期施行し、次周期で排卵性月経を見、更に次の周期で妊娠に成功した。

(6) Cyclic steroid 療法時における尿中下垂体性 gonadotropin の分泌

estrogen および Gestagen 投与中、および投与後の尿中 L.H. を radio immunoassay にて連続的に測定した。

図(6)は、31歳の続発無月経Ⅰ度の患者の治療経過を示したもので、下段はその尿中 L.H. の分泌動態を示したものである。第一周期における、尿中 L.H. は投与 estrogen 量のピーク時に一致して急激な放出が認められ、gestagen の投与と共に抑制される傾向を示した。

第二周期においても同様 estrogen 増加に一致して L.H. の急激な放出が認められたが、その値は、第一周

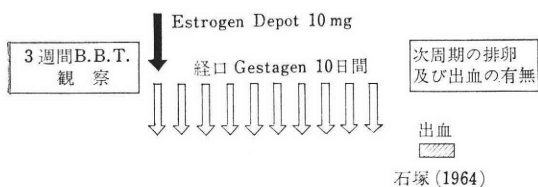


図 3 Estrogen および Progesterone の投与方式

石塚(1964)

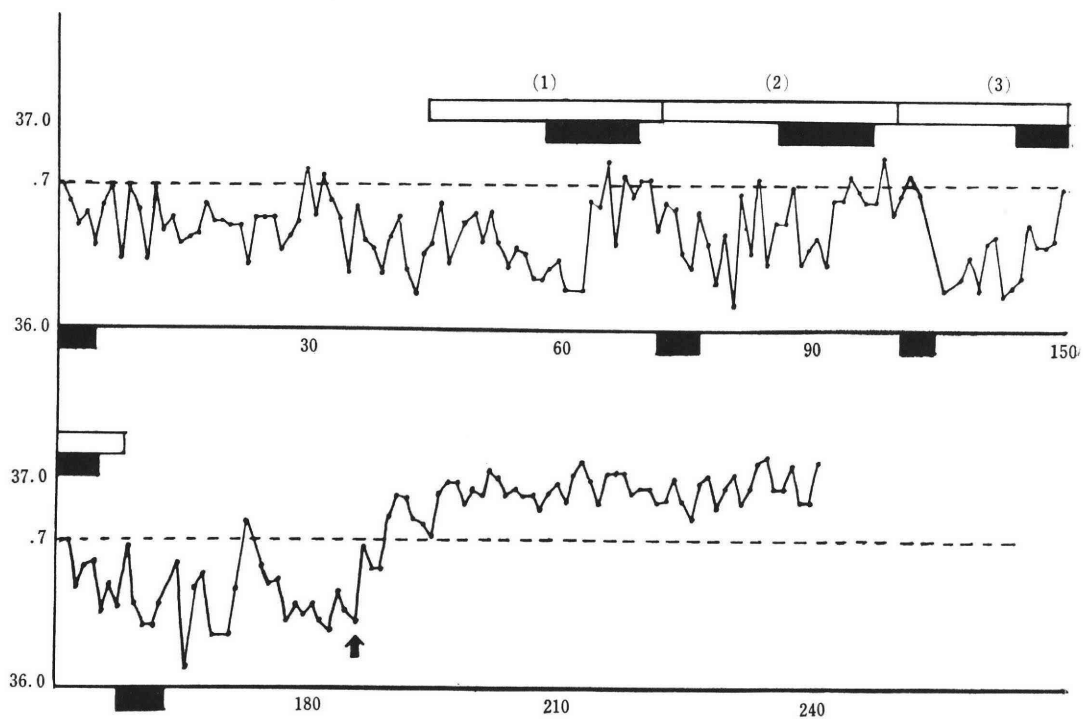


図4 症例Ⅰ (26) 稀発月経 不妊期間2年6ヵ月

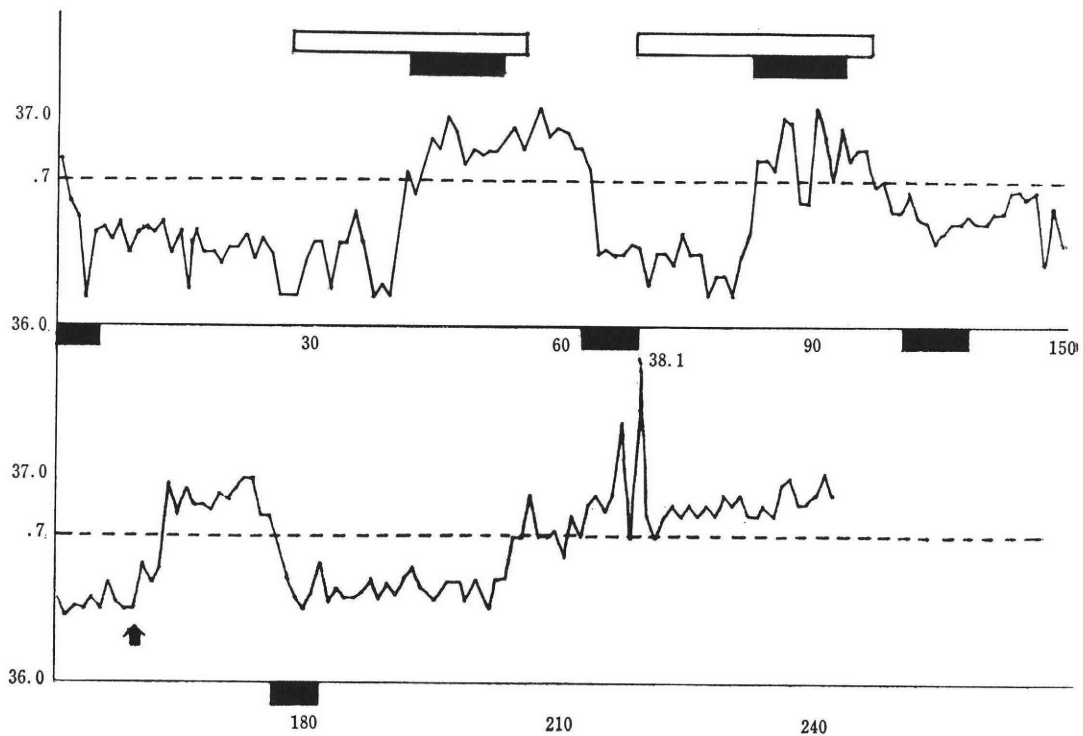


図5 症例Ⅱ (25) 稀発月経 不妊期間2年

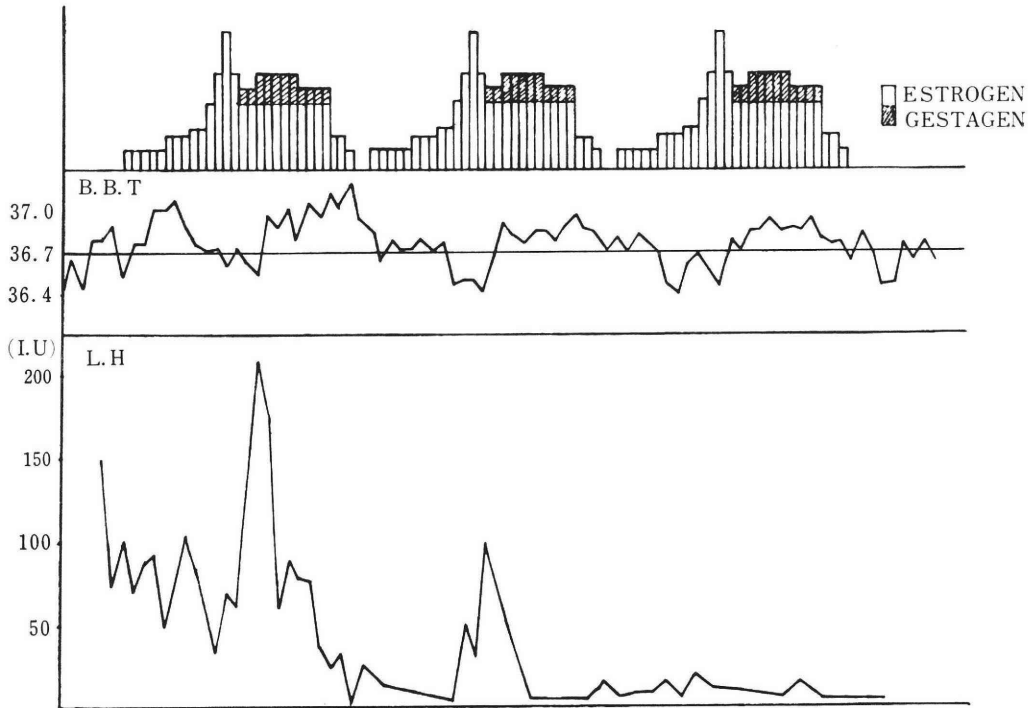


図 6 CYCLIC STEROID 療法時に於ける尿中 LH の変動

症例 3 31歳 続発性無月経 (I)

表 5 副作用

	第一周期	第二周期	第三周期
嘔気・嘔吐等 胃腸障害	20/44(45%)	8/44(18%)	4/40(10%)
乳房緊満感	8/44(18%)	6/44(14%)	4/40(10%)
帯下感	4/44(9%)	3/44(7%)	3/40(8%)

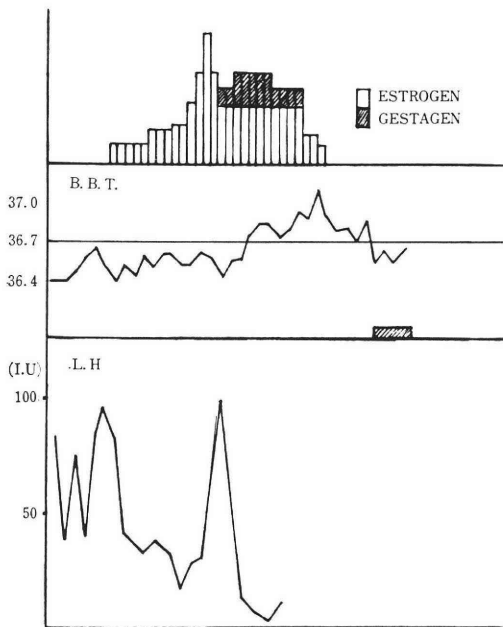


図 7 CYCLIC STEROID 療法時に於ける尿中 LH の変動

症例 4 31歳 続発性無月経 (I)

期に比べて低値を示した。

第三周期においては、L.H. のピークは消失し低値を持続した。

図 (7) は、31歳の続発性無月経 I 度の患者の第一周期における、L.H. の分泌動態を示したものであるが、前症例と同様やはり投与 estrogen のピーク時に一致して、急激な L.H. の放出が認められる。

図 (8) は、34歳の無排卵周期症の患者の、第三周期における L.H. の分泌動態を示したものであるが、L.H. のピークは、消失し完全に抑制されているのを認めた。しかし次周期においては、L.H. が急激に放出され、それと共に排卵が惹起され、いわゆる、はねかえり現象と考えられるピークの形成が認められた。

Cyclic steroid 療法時の尿中 L.H. の変動を、以上 3 症例における成績より総括すると、投与開始周期においては estrogen と L.H. 分泌との間には、positive feed

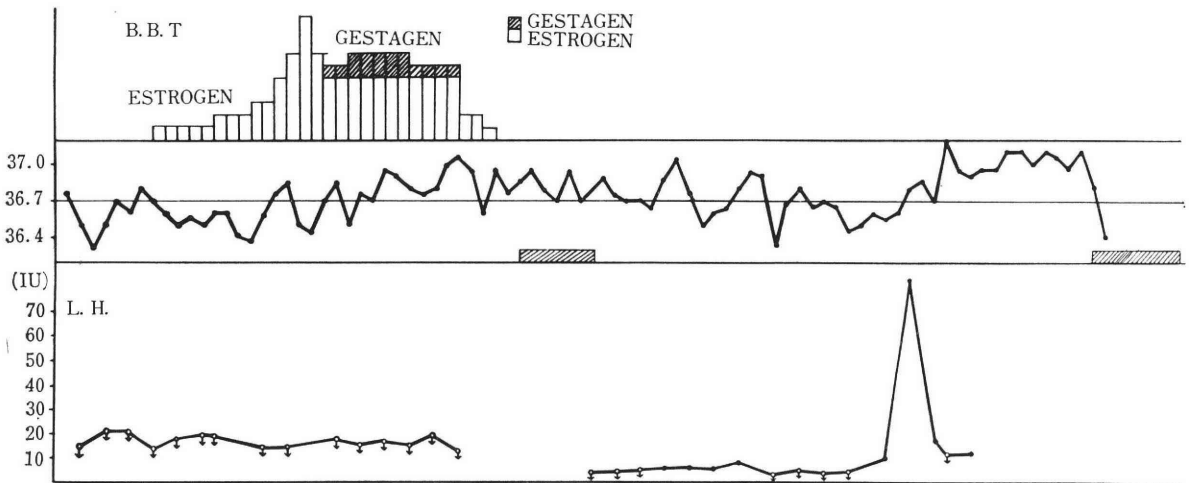


図8 CYCLIC STEROID 療法時に於ける尿中LH の変動
症例5 34歳 無排卵周期症

back 機構が存在し、L.H. の放出が形成されるが、投与周期と共に次第に抑制され、第三周期においては、測定した2症例共完全にピークが消失するのを認めた。

即ち、estrogen 投与と L.H. 分泌との間には、投与量および、投与期間によつて positive あるいは negative feed back 機構が働くものと考えられる。

〔III〕 総括および結論

我々は、estrogen および gestagen を、正常月経周期婦人の、性ステロイドホルモン分泌パターンに、類似した方式にして、44例の各種無排卵患者に治療を行い、8例に次周期の排卵を認め、2例に妊娠の成立を認めた。この効果は、無排卵周期症、あるいは稀発月経などの比較的軽症患者にかぎられ、第Ⅰ度無月経あるいは、第Ⅱ度無月経等の重症例においては、その成績は、きわめて不良であつた。又治療による消退出血は、子宮性無月経の2症例を除いて全例に認められた。この成績を1964年、当教室において発表した estrogen, progesterone の combination method による成績に比較すれば、より良好な成績を示したが、更に今後症例をかさねて検討する必要がある。

無月経の治療は、出血を誘発し、排卵性周期を確立することが目的と考えられる。

以上の成績から estrogen および gestagen 療法は、子宮出血誘発のためには、はなはだ有効な方法と考えられるが、排卵誘発法としては、H.M.G. あるいは Clomid 療法が出現した今日、不満足のそしりをまぬがれない。

しかしながらこの性ステロイド療法は、尿中 LH 値の変動により明らかなごとくその性上位中枢に対する

feed back 機構を介して、間脳下垂体系にリズムカルな調節を与えることにより、その機構の賦活に役立つものと考えられる。

事実、この steroid 療法によつて、無月経が無排卵性周期への好転を示した症例も認められた。このことは次の段階の治療、例えば Clomid 療法、あるいは H.M.G. 療法の pre-treatment としての意義を有するものと思われる。

本論文の要旨は昭和45年第15回日本不妊学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Kaufmann, C.: Klin. Wschr., 12: 1557 (1933).
- 2) Kupperman, H. S., et al: Am. J. Obst. & Gynec., 75: 301 (1958).
- 3) Holmstrom, E. G.: Am. J. Obst. & Gynec., 68: 1321 (1954).
- 4) Rothchild, N. H.: J. Clin. Endocrinol., 11: 789 (1951).
- 5) 石塚直隆他: 産婦の世界, 16: 318 (1964).
- 6) Evans, J. H., et al: J. Obstet. Gynec. Brit. cwlth 74: 367 (1967).

Effects of estrogen-gestagen cyclic administration on the amenorrheic patients

Takao Maruyama, Keiichi Ito, Naotaka Ishizuka, Osamu Narita and Tsutomu Nakanishi

Department of Obstetrics and Gynecology,
Nagoya University School of Medicine
(Director: Prof. N. Ishizuka)

Cyclic administration of mestranol and chlormadinone acetate, according to the modified method of Evans, was done on 44 cases who complained of anovulatory disturbance in various degree.

Withdrawal bleeding occurred in 42 cases, ovulation and spontaneous onset of menstruation in subsequent cycle in 8 cases respectively. Pregnancies were achieved in 2 cases with oligomenorrhea.

Although more efficient methods are available now, the cyclic steroid therapy retains its honorable position in the treatment of anovulatory disturbance, because of effective cyclic stimulation and/or inhibition upon hypothalamo-pituitary-ovarian axis and psychosomatic influence upon the mind of amenorrheic patients by inducing regular uterine bleeding.

44 patients, a wide variety of anovulators, were studied for estrogen and gestagen test clinically with use of the criteria of change in BBT and menstrual cycle.

8 of total patients had treated with one course of this test ovulated, and 2 patients were diagnosed as pregnancy.

In the patients with functional amenorrhea I° particularly II°, this test has not been effective although in those who were with slightly clinical evidence of hormonal deficiency being made good result.

Withdrawal bleeding effectiveness, however, were made in all of the patients excluding 2 cases of amenorrhea due to uterus origin.

Successful ovulation thus depends upon precise coordination of ovarian developmental events with hypothalamic responsiveness to estrogen and perhaps progesterone.

Even though the most effective diagnostic and therapeutic test currently available for ovulation appears to be the clomiphene or HMG test of pituitary gonadotropin reserve, permitting the conclusion that estrogen and gestagen test might be the significant as preliminary trial to those treatment.

ゴナドトロピン放出に關与する脳局所の雌雄差について

Sex Difference in the Gonadotropin Controlling Mechanisms

横浜市立大学医学部第二生理学教室

川 上 正 澄 貴 邑 冨 久 子 寺 沢 瑩
Masazumi KAWAKAMI Fukuko KIMURA Ei TERASAWA
佐 久 間 康 夫 真 中 幹 彦 瀬 戸 勝 男
Yasuo SAKUMA Mikihiro MANAKA Katsuo SETO

2nd Department of Physiology, Yokohama City University
School of Medicine, Yokohama

Wistar 系成熟ならびに未成熟の雌雄ラットと幼若時 androgen 処置連続発情ラットを用い、radioimmunoassay 法による LH, FSH, プロラクチン量測定と電気生理学の手技によつて、脳のゴナドトロピン調節機構の雌雄差についての検索を行つた。その結果、1) 成熟ラットの内側視索前野、海馬、扁桃核内側部の電気刺激による LH 生成、放出に対する効果の方向には雌雄差は認められないが、ただ雄の場合はその刺激閾値が雌に比べて著しく高かつた。2) 雌雄ともに海馬は FSH 生成、放出に著しい影響力をもち、雌の場合は性周期に伴い phasic に促進的、抑制的に、雄の場合は抑制的に働くことがわかつた。3) 未成熟雌ラットにおいても海馬はまず FSH 分泌を促し、次いで抑制して最初の排卵への契機を作るとされる。4) 未成熟雄ラットの海馬の FSH 調節は成熟ラットを同じ型を示して抑制的である。5) Androgen 処置ラットにおいては、特に辺縁系の機能が正常雌性、雄性ラットと全く異なることがわかつた。6) 内側視索前野刺激への弓状核ニューロンの反応態度から、この神経連絡における雌雄差が示唆された。

緒 言

女性における子宮の正常な發育、初潮の發来、正常月經の維持、ひいては妊娠成立にとつて下垂体前葉からのゴナドトロピンの正常な放出がきわめて重要であることは言うまでもない。一方、男性においてもゴナドトロピンは精巢、精子の發育を促進するが、その活動に女性に見えるような周期性変化が認められない。従つて、末梢標的器官のゴナドトロピンへの感受性に周期的変化が無く、しかもゴナドトロピン自体は雌雄ともに全く同一物質であるところから¹⁾、ゴナドトロピン放出調節としての脳に、“雌型”と“雄型”があると考えられる。しかし雄性動物においても、さまざまな周期性、たとえば鳥類、哺乳類には季節変動や日内変動が示され、最近では血中の LH、プロラクチン量の著明な変動も報告されている²⁾。

近年、脳の雌型と雄型の分化の發来に生後4~5日以

内における androgen 曝露の有無が重要な因子となることが明らかにされ、雌ラットへの androgen 投与による人工的雄型化が行われてきたが、見かけ上のゴナドトロピン分泌の非周期性が、果して本来の雄動物と類似した、あるいは全く同一の機序によつて惹起されているのか否かということは、性分化の機構を知る上でも重要であると思われる。

従つて、本稿ではゴナドトロピン調節における雌型と雄型の機序の相異点解明の一助とすべく脳諸部位のゴナドトロピン生成、放出能における雌雄差および脳内の電気現象における雌雄の差について、当教室での従来の研究成果を総括して述べてみた。また、この雌雄差の解明は、とりもおさず雌性動物における性周期発現の機序解明にもつながるものと思われる。

I、脳内諸部位のゴナドトロピン生成、放出能における雌雄差について

脳内諸部位特に内側視索前野、扁桃核、海馬の3領域

Table 2 Effect of electrical stimulation of the brain in immature rats.

Experimental Animals	Stie of Stimulation	No. of Animals	APG Weight	Pituitary Content		Serum Content	
				LH ($\mu\text{g}/\text{total}$)	FSH ($\mu\text{g}/\text{total}$)	LH (ng/ml)	FSH (ng/ml)
Immature Female	27 days old rats						
	Control	11	1.9 $\pm$ 0.1†	3.64 $\pm$ 0.30	36.7 $\pm$ 3.2	19.3 $\pm$ 1.6	400 $\pm$ 74
	MPO Sham	6	2.5 $\pm$ 0.4	4.26 $\pm$ 0.13	63.5 $\pm$ 6.3	22.0 $\pm$ 1.2	561 $\pm$ 150
	MPO	6	2.2 $\pm$ 0.2	5.13 $\pm$ 0.72	79.2 $\pm$ 6.0	33.8 $\pm$ 2.6*	559 $\pm$ 70
	m-AMYG Sham	6	2.3 $\pm$ 0.3	3.14 $\pm$ 0.84	55.8 $\pm$ 7.8	25.9 $\pm$ 4.4	495 $\pm$ 48
	m-AMYG	6	1.9 $\pm$ 0.2	4.52 $\pm$ 0.38	74.6 $\pm$ 8.0	35.6 $\pm$ 3.1*	579 $\pm$ 65
	d-HPC Sham	6	2.3 $\pm$ 0.5	2.88 $\pm$ 0.65	55.0 $\pm$ 5.7	18.1 $\pm$ 1.8	323 $\pm$ 63
	d-HPC	7	1.8 $\pm$ 0.1	4.33 $\pm$ 0.52	66.1 $\pm$ 8.3	39.5 $\pm$ 5.5*	794 $\pm$ 91*
	Estrogen primed						
	27 days old rats						
	Control	6	2.4 $\pm$ 0.3	2.27 $\pm$ 0.46	27.6 $\pm$ 3.3	19.3 $\pm$ 3.4	500 $\pm$ 67
Immature Male	27 days old rats						
	Estrogen	5	2.0 $\pm$ 0.1	2.96 $\pm$ 0.38	63.4 $\pm$ 16.0	30.6 $\pm$ 2.5**	531 $\pm$ 108
	Estrogen+Sham	6	2.1 $\pm$ 0.1	3.28 $\pm$ 0.84	58.5 $\pm$ 10.3	27.8 $\pm$ 6.7	423 $\pm$ 156
	Estrogen+MPO	5	2.2 $\pm$ 0.3	3.56 $\pm$ 0.51	71.3 $\pm$ 20.1	38.5 $\pm$ 9.1	859 $\pm$ 184*
	Estrogen+m-AMYG	5	2.0 $\pm$ 0.1	2.59 $\pm$ 0.23	56.9 $\pm$ 9.3	47.7 $\pm$ 5.1	563 $\pm$ 43
	Estrogen+d-HPC	5	2.0 $\pm$ 0.1	3.06 $\pm$ 0.37	54.8 $\pm$ 6.5	28.9 $\pm$ 3.8	392 $\pm$ 86
	34 days old rats						
	Control	7	2.6 $\pm$ 0.1	4.85 $\pm$ 0.58	126.2 $\pm$ 9.2	48.5 $\pm$ 3.6	1572 $\pm$ 213
	d-HPC	6	2.1 $\pm$ 0.4	2.86 $\pm$ 0.54	100.0 $\pm$ 18.8	48.1 $\pm$ 5.8	792 $\pm$ 64*
	27 days old rats						
	Control	5	2.5 $\pm$ 0.1	—	184.2 $\pm$ 24.1	73.9 $\pm$ 11.7	3185 $\pm$ 214
Immature Male	d-HPC Sham	5	2.0 $\pm$ 0.1	—	276.0 $\pm$ 19.7	137.9 $\pm$ 13.9*	2019 $\pm$ 186*
	d-HPC	6	2.1 $\pm$ 0.2	—	267.6 $\pm$ 42.2	121.3 $\pm$ 21.3	1365 $\pm$ 163**
	Testosterone+ d-HPC Sham	5	1.6 $\pm$ 0.2	—	279.3 $\pm$ 28.9	161.9 $\pm$ 21.3	1179 $\pm$ 180
	Testosterone+ d-HPC	5	2.1 $\pm$ 0.1	—	339.3 $\pm$ 42.2	171.0 $\pm$ 10.4	476 $\pm$ 128**
	34 days old rats						
	Control	11	2.5 $\pm$ 0.1	4.58 $\pm$ 0.55	187.2 $\pm$ 10.5	74.6 $\pm$ 4.1	2481 $\pm$ 323
	MPO	6	2.3 $\pm$ 0.1	5.85 $\pm$ 0.21	352.2 $\pm$ 30.2	153.7 $\pm$ 9.0**	2761 $\pm$ 64
	m-AMYG	5	2.3 $\pm$ 0.2	5.06 $\pm$ 0.35	220.2 $\pm$ 35.9	98.1 $\pm$ 12.9	2410 $\pm$ 124
	d-HPC	7	2.8 $\pm$ 0.3	7.06 $\pm$ 0.73	211.1 $\pm$ 20.5	79.3 $\pm$ 9.6	1571 $\pm$ 280*
	Testosterone primed						
	27 days old rats						

† Mean $\pm$ S. E. * $p < 0.05$ v. s. Sham ** $p < 0.05$ vs. Control

Table 3 Effect of electrical stimulation of

Exprimental Animals		Site of Stimulation	No. of Animals	APG Weight	Pituitary	
					LH	
					($\mu\text{g}/\text{total}$)	($\mu\text{g}/\text{mg}$)
Mature Female	DI	Control	7	9.9 $\pm$ 0.6†	6.05 $\pm$ 0.82	0.63 $\pm$ 0.06
		MPO	6	9.4 $\pm$ 0.9	7.46 $\pm$ 1.56*	0.96 $\pm$ 0.09*
		Control m-AMYG	5	9.5 $\pm$ 0.6	4.44 $\pm$ 0.37	0.47 $\pm$ 0.04
			7	8.6 $\pm$ 0.6	7.06 $\pm$ 1.14	0.87 $\pm$ 0.16
			Control d-HPC	13	8.9 $\pm$ 0.5	4.83 $\pm$ 0.31
		6		9.3 $\pm$ 0.9	4.10 $\pm$ 0.50	0.53 $\pm$ 0.04
	DII	Control MPO	6	8.8 $\pm$ 0.6	5.47 $\pm$ 0.48	0.65 $\pm$ 0.09
			6	9.3 $\pm$ 0.6	9.85 $\pm$ 0.81*	1.08 $\pm$ 0.09*
		Control m-AMYG	9	8.8 $\pm$ 0.6	5.61 $\pm$ 0.64	0.68 $\pm$ 0.09
			7	8.9 $\pm$ 0.3	6.21 $\pm$ 0.78	0.76 $\pm$ 0.09
		Control d-HPC	11	8.8 $\pm$ 0.4	5.93 $\pm$ 0.36	0.67 $\pm$ 0.03
			7	7.8 $\pm$ 0.7	5.70 $\pm$ 0.43	0.75 $\pm$ 0.05
	P	Control MPO	6	9.6 $\pm$ 0.6	7.50 $\pm$ 0.61	0.78 $\pm$ 0.04
			6	9.0 $\pm$ 0.4	9.31 $\pm$ 0.43*	1.10 $\pm$ 0.15*
		Control m-AMYG	5	10.2 $\pm$ 0.5	7.73 $\pm$ 0.58	0.76 $\pm$ 0.04
			6	9.1 $\pm$ 0.3	7.34 $\pm$ 0.38	0.80 $\pm$ 0.04
		Control d-HPC	13	9.9 $\pm$ 0.4	7.95 $\pm$ 0.53	0.76 $\pm$ 0.04
			7	9.1 $\pm$ 0.4	6.58 $\pm$ 1.25	0.79 $\pm$ 0.10
	C	Control MPO	6	9.7 $\pm$ 0.5	4.57 $\pm$ 0.45	0.48 $\pm$ 0.05
			6	9.0 $\pm$ 0.4	6.12 $\pm$ 0.36	0.67 $\pm$ 0.08*
		Control m-AMYG	5	9.7 $\pm$ 0.5	4.60 $\pm$ 0.52	0.48 $\pm$ 0.05
			6	10.2 $\pm$ 1.3	6.30 $\pm$ 0.88*	0.61 $\pm$ 0.08
		Control d-HPC	15	9.6 $\pm$ 0.6	4.02 $\pm$ 0.44	0.41 $\pm$ 0.03
			9	8.5 $\pm$ 0.5	3.86 $\pm$ 0.28	0.46 $\pm$ 0.03
Androgenized Female		Control	10	11.7 $\pm$ 1.0	5.31 $\pm$ 0.81	0.45 $\pm$ 0.06
		MPO	5	10.9 $\pm$ 1.2	3.96 $\pm$ 0.14	0.35 $\pm$ 0.05
		m-AMYG	5	9.7 $\pm$ 0.8	2.63 $\pm$ 0.14	0.28 $\pm$ 0.02*
		d-HPC	7	12.2 $\pm$ 0.8	6.42 $\pm$ 0.51	0.55 $\pm$ 0.04
Mature Male		Control	7	8.2 $\pm$ 0.5	11.62 $\pm$ 1.07	1.41 $\pm$ 0.08
		MPO	5	7.1 $\pm$ 0.4	8.72 $\pm$ 0.94	1.41 $\pm$ 0.07
		m-AMYG	8	7.6 $\pm$ 0.4	12.01 $\pm$ 0.90	1.82 $\pm$ 0.16*
		d-HPC	4	7.6 $\pm$ 0.6	8.98 $\pm$ 0.46*	1.21 $\pm$ 0.08

† Mean $\pm$ SE * : $p < 0.05$ v. s. Control.

DI : 非発情第 1 日, DII : 非発情第 2 日 D : 発情前期 C : 発情期

the brain in mature rats

Content				Serum Content		
FSH		Prolactin		LH	FSH	Prolactin
($\mu\text{g}/\text{total}$)	($\mu\text{g}/\text{mg}$)	(mIU/total)	(mIU/mg)	(ng/ml)	(ng/ml)	($\mu\text{IU}/\text{ml}$)
35.1 $\pm$ 1.4	3.64 $\pm$ 0.34	177 $\pm$ 18	18.6 $\pm$ 1.2	0.2 $\pm$ 0.2	948 $\pm$ 251	558 $\pm$ 58
40.1 $\pm$ 0.6	4.48 $\pm$ 0.39	138 $\pm$ 17*	14.6 $\pm$ 0.9*	1.4 $\pm$ 0.3*	1033 $\pm$ 138	400 $\pm$ 59*
38.3 $\pm$ 2.3	4.13 $\pm$ 0.34	224 $\pm$ 11	22.8 $\pm$ 1.6	0.7 $\pm$ 0.14	924 $\pm$ 143	647 $\pm$ 62
42.3 $\pm$ 5.4	5.14 $\pm$ 0.74	334 $\pm$ 20*	40.3 $\pm$ 3.3*	0.6 $\pm$ 0.08	709 $\pm$ 108	315 $\pm$ 58*
49.9 $\pm$ 2.8	5.58 $\pm$ 0.35	229.4 $\pm$ 32.3	25.4 $\pm$ 4.3	0.8 $\pm$ 0.1	969 $\pm$ 162	506 $\pm$ 95
48.5 $\pm$ 2.7	5.42 $\pm$ 0.58	154.4 $\pm$ 9.8*	17.5 $\pm$ 1.4*	0.8 $\pm$ 0.1	888 $\pm$ 135	411 $\pm$ 91
34.8 $\pm$ 2.4	4.00 $\pm$ 0.22	176 $\pm$ 28	19.7 $\pm$ 2.4	0.5 $\pm$ 0.2	836 $\pm$ 170	520 $\pm$ 50
47.5 $\pm$ 3.2	5.21 $\pm$ 0.40	127 $\pm$ 9*	13.8 $\pm$ 0.7*	1.4 $\pm$ 0.3*	855 $\pm$ 174	299 $\pm$ 17*
36.5 $\pm$ 3.3	4.21 $\pm$ 0.36	204 $\pm$ 27	24.0 $\pm$ 1.7	0.6 $\pm$ 0.36	780 $\pm$ 116	515 $\pm$ 66
45.2 $\pm$ 3.3	5.17 $\pm$ 0.47	291 $\pm$ 30	32.2 $\pm$ 3.3*	0.6 $\pm$ 0.03	949 $\pm$ 207	282 $\pm$ 34*
43.7 $\pm$ 2.6	5.04 $\pm$ 0.35	179.5 $\pm$ 9.7	20.8 $\pm$ 1.5	0.8 $\pm$ 0.1	1238 $\pm$ 215	527 $\pm$ 117
43.1 $\pm$ 3.3	5.70 $\pm$ 0.54	117.9 $\pm$ 13.1*	15.7 $\pm$ 2.4*	0.6 $\pm$ 0.1	511 $\pm$ 108*	420 $\pm$ 50
33.0 $\pm$ 2.9	3.06 $\pm$ 0.30	165 $\pm$ 20	17.5 $\pm$ 2.5	1.1 $\pm$ 0.2	904 $\pm$ 181	1807 $\pm$ 482
50.3 $\pm$ 3.2	5.60 $\pm$ 0.40*	127 $\pm$ 6*	10.8 $\pm$ 0.7*	4.2 $\pm$ 1.3*	1709 $\pm$ 208*	306 $\pm$ 82*
41.3 $\pm$ 2.0	4.67 $\pm$ 0.22	240 $\pm$ 9	23.2 $\pm$ 2.6	0.7 $\pm$ 0.14	637 $\pm$ 62	1689 $\pm$ 402
40.4 $\pm$ 2.1	4.45 $\pm$ 0.18	286 $\pm$ 18*	30.7 $\pm$ 1.9*	1.8 $\pm$ 0.27*	981 $\pm$ 106*	234 $\pm$ 31*
44.0 $\pm$ 2.0	4.22 $\pm$ 0.19	175.4 $\pm$ 13.7	17.9 $\pm$ 1.5	0.7 $\pm$ 0.1	915 $\pm$ 108	1495 $\pm$ 181
41.4 $\pm$ 7.8	4.41 $\pm$ 0.71	124.1 $\pm$ 17.6*	13.6 $\pm$ 2.0	0.7 $\pm$ 0.1	1184 $\pm$ 377	733 $\pm$ 138*
31.0 $\pm$ 2.7	3.27 $\pm$ 0.39	218 $\pm$ 15	22.7 $\pm$ 2.1	0.2 $\pm$ 0.1	773 $\pm$ 56	551 $\pm$ 36
46.7 $\pm$ 3.1	3.75 $\pm$ 0.37	143 $\pm$ 11*	14.9 $\pm$ 0.8*	2.2 $\pm$ 1.1*	755 $\pm$ 110	374 $\pm$ 74*
38.7 $\pm$ 4.2	3.98 $\pm$ 0.38	201 $\pm$ 39	18.5 $\pm$ 3.5	0.6 $\pm$ 0.08	902 $\pm$ 204	643 $\pm$ 151
41.9 $\pm$ 4.5	4.19 $\pm$ 0.51	345 $\pm$ 14*	40.0 $\pm$ 3.8	0.8 $\pm$ 0.17	1047 $\pm$ 177	188 $\pm$ 27*
36.5 $\pm$ 2.8	3.67 $\pm$ 0.16	210.1 $\pm$ 20.9	22.3 $\pm$ 2.2	0.7 $\pm$ 0.1	725 $\pm$ 135	1593 $\pm$ 216
41.5 $\pm$ 2.6	4.92 $\pm$ 0.31*	141.0 $\pm$ 13.5*	16.5 $\pm$ 1.6*	0.5 $\pm$ 0.1	1561 $\pm$ 242*	1125 $\pm$ 241
37.7 $\pm$ 4.5	3.22 $\pm$ 0.36	389 $\pm$ 39	35.0 $\pm$ 4.3	0.5 $\pm$ 0.1	634 $\pm$ 39	1314 $\pm$ 227
35.0 $\pm$ 4.6	3.25 $\pm$ 0.31	223 $\pm$ 19	20.7 $\pm$ 0.9*	2.7 $\pm$ 0.9*	703 $\pm$ 82	1016 $\pm$ 155
29.4 $\pm$ 2.6	3.04 $\pm$ 0.17	419 $\pm$ 22	44.4 $\pm$ 4.6	1.0 $\pm$ 0.2	478 $\pm$ 25*	1126 $\pm$ 250
38.7 $\pm$ 1.8	3.22 $\pm$ 0.22	395 $\pm$ 18	32.6 $\pm$ 1.4	1.7 $\pm$ 0.4*	844 $\pm$ 78*	1347 $\pm$ 314
325.1 $\pm$ 33.3	39.9 $\pm$ 3.6	67.3 $\pm$ 3.7	8.5 $\pm$ 0.9	1.45 $\pm$ 0.07	1855 $\pm$ 149	699 $\pm$ 82
345.0 $\pm$ 18.7	49.3 $\pm$ 3.3	51.9 $\pm$ 3.9	7.4 $\pm$ 0.7	2.83 $\pm$ 0.46*	1769 $\pm$ 194	293 $\pm$ 16*
261.3 $\pm$ 22.4	39.8 $\pm$ 3.4	60.2 $\pm$ 5.4	9.1 $\pm$ 0.6	1.97 $\pm$ 0.23*	2188 $\pm$ 136	468 $\pm$ 57*
202.5 $\pm$ 21.6*	26.7 $\pm$ 1.6*	103.4 $\pm$ 8.1*	14.0 $\pm$ 1.7*	1.50 $\pm$ 0.16	1601 $\pm$ 158	339 $\pm$ 74*

を電気刺激して、血中および下垂体中ゴナドトロピン量に及ぼす影響を調べた。実験動物として総数451匹のWistar系成熟雌雄ラット、未成熟雌雄ラット(生後26日~34日齢)ならびにandrogen処置連続発情動物を用いた。後者は生後5日齢にtestosterone propionate 50 μ gを投与して得たものである。全実験期間内を通じて、毎朝9:00~10:00の間に腔垢標本を採取し、正常周期を示す動物で最少とも2周期以上、連続発情動物で1.5~2.5カ月の間標本を確認し、その上で実験を行った。動物は14時間照明、10時間暗黒の人工光調節下に管理した。電気刺激用の電極として、外径0.45mmのステンレスチューブの外筒針に0.2mmのステンレス線を挿入、絶縁固定した同心型双極電極を用いた。成熟ラットの電気刺激は急性(成熟雌ラットの内側視索前野、扁桃核)あるいは慢性条件下(成熟雌の海馬、成熟雄およびandrogen処置動物の全領野)に行い、前者は動物をネプタール麻酔下(全周期を通じて13:45に投与)に脳定位固定装置に固定した後にAlbe Fessard et al.³⁾の脳地図に従って電極を刺入し、直ちに刺激を行ない、後者においては上記の如く電極を刺入した後、電極を歯科用セメントで頭蓋骨に固定して3~4週間後に、正常周期が回復してから自然状態のもとで刺激を行った。未成熟ラットは亜急性条件下、即ち刺激実験前日に電極を刺入して行った。電極刺激は頻度100Hz、持続0.1又は0.5ms、100~500 μ Aの矩型波電流を30秒通電、30秒停止して30分間反復した。血液、下垂体前葉は刺激直後にエーテル麻酔下に採取し、各々血清および燐酸緩衝液とのホモジネートとして-20°Cに保存した。ゴナドトロピン量の測定はradioimmunoassay法⁴⁾によつて行った。結果は表1、2に総括して掲げた。表中のMPO、m-AMYG、d-HPCは各々、内側視索前野、扁桃核内側部、脊側海馬を現わす。

成熟雌ラットについて：内側視索前野の電気刺激は全周期を通じて血中、下垂体中LH量を増加させた。しかしLHの放出を誘起するための刺激強度は発情前期に最も低く100 μ Aで、その他の日は500 μ Aであつた。血中、下垂体中FSH量は発情前期の刺激で増加し、また血中プロラクチン量は全周期を通じて減少した。扁桃核内側部の発情前期の刺激は血中LHとFSH量を増加させたが下垂体含量には変化を与えなかつた。また扁桃核の刺激は全周期を通じて血中プロラクチン量を減少させたが下垂体含量は変化が認められなかつた。背側海馬の電気刺激はどの周期においても血中、下垂体中LH量に変化を与えなかつたが、発情期の刺激で血中、下垂体中FSH量が増加し、また非発情期第II日の刺激では下垂体含量には変化が見られなかつたが血中FSH量の減少が

誘起された。血中プロラクチン量は発情前期、発情期の刺激で減少し、下垂体量の増加が認められた。

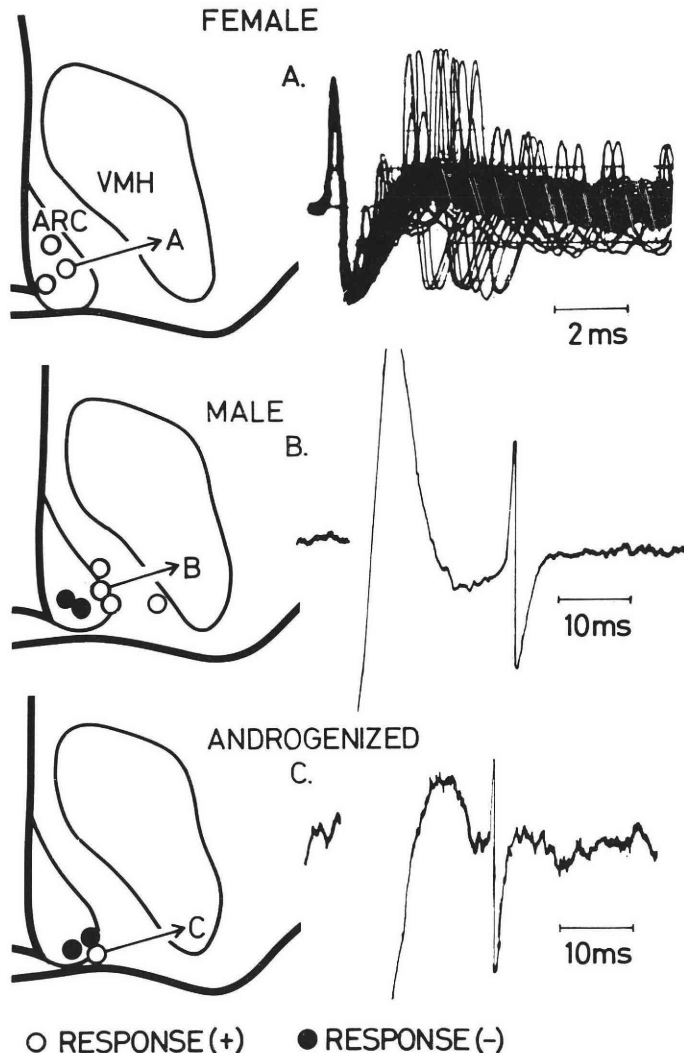
雌動物の内側視索前野は発情前期の排卵ホルモンの一過性放出にきわめて重要な役割を演じている部位とされている⁵⁾⁶⁾が、本実験からは、この部位はその刺激閾値が性周期の各時期により高低があるとはいえ、内分泌環境の変化に関係なくLH分泌効果を有することが明らかになつた。他方海馬は内分泌環境に応じてFSH分泌の促進あるいは抑制効果の双方を有することが判つた。なお、プロラクチン分泌調節については、視床下部のみならず大脳辺縁系も抑制的に影響を及ぼすことが示唆された。

成熟雄ラットについて：内側視索前野の電気刺激は低電流(100 μ A)刺激によつては血中、下垂体中LH量に変化が認められなかつたが、大電流刺激(500 μ A)によつては統計的には有意と言えないが血中LH量の増加傾向が認められた。血中、下垂体中FSH量には全く変化が認められず、他方血中プロラクチン量の減少が惹起されたが下垂体含量の変化は見られなかつた。扁桃核内側部の電気刺激は、有意ではないが僅かながら血中LH量の増加傾向を惹起し、下垂体含量の増加も認められた。

同刺激はFSHに対しては何らの影響も与えなかつたが、血中プロラクチン量の減少を惹起した。背側海馬の電気刺激は血中、下垂体量ともにLHに変化を与えなかつた。また血中FSH量は有意な変化は認められなかつたが、やや減少傾向を示し、下垂体含量は著明に減少した。プロラクチンは血中量が減少したのに対し、下垂体含量の増著が認められた。

以上から雄ラットの内側視索前野も雌性ラットのそれと比べ刺激閾値が高いとはいえ、LH分泌に対しては促進的影響を及ぼすことが判つた。扁桃核も雌性ラットと同様の傾向を有することが示唆されたが、この働きが雄ラットの持続的LH分泌にどのように関与しているかについては不明である。海馬は雌ラットと同様やはりLH分泌にはほとんど関係をもたないようである。雄ラットにおいてもプロラクチンの抑制的調節が想像される。

幼若時androgen投与連続発情ラットについて：内側視索前野の電気刺激は血中LH量の増加を惹起したが下垂体含量には影響を与えなかつた。血中、下垂体中FSH量は刺激によつて何らの変化も認められず、プロラクチン量は血中、下垂体量ともに減少した。内側扁桃核の電気刺激は、下垂体中LH量を減少させたが、血中量に変化を与えず、また血中FSH量は減少したが下垂体含量には変化が認められなかつた。扁桃核の刺激はプロラクチン量には変化を与えなかつた。背側海馬の電気



第1図 内側視床前野電気刺激の弓状核ニューロン単一発射活動に及ぼす効果。左の模型図は記録部位(ARC; 弓状核, VMH; 視床下部腹内側核), 右はそれぞれ刺激により誘発された典型的な単一発射活動を示す(雌の例のみ100回の刺激の重ね合わせを行なった。他は何れも単発刺激に対する反応を示した)。

刺激は僅かながら血中, 下垂体中 LH 量を増加させ, 血中 FSH 量をも増加させたが, プロラクチンには何らの変化も与えなかった。

Androgen 処置連続発情動物は, 海馬が LH の放出促進効果を及ぼす反面, 扁桃核が抑制的效果を及ぼすなど, 特に大脳辺縁系について正常雌ラットと全く異なる LH 調節機序の存在を示唆したが, またこれらは雄ラットのそれとも異なることが明らかである。またプロラクチン抑制機構の欠如も想像される。

未成熟雌ラットについて: 27日齢雌ラットの内側視床前野の電気刺激は下垂体中 LH 量および FSH 量の増

加を惹起したが血中量には変化を与えなかった。扁桃核内側部の刺激も下垂体中 LH 量, FSH 量を増加させたが血中量には変化を与えなかった。背側海馬の刺激は下垂体中 LH 量, FSH 量を増加させると同時に血中の FSH 量をも著増させた。しかし27日齢ラットにエストロゲン処置(0.5 μ g)を施して2日後に内側視床前野, 扁桃核内側部を刺激すると血中 FSH 量の増加が惹起されたが, 背側海馬の刺激によつては血中 FSH 量の増加は認められなくなった。同時に腔開口直前の34日齢ラットにおいては, 背側海馬の刺激によつて下垂体中 LH 量, FSH 量への影響は認められず, 血中 FSH 量は逆

に減少した。従つて海馬はエストロジェンを中心とする内分泌環境整備に伴つて、その FSH 分泌促進の役割を失い、他方扁桃核や内側視索前野が最初の排卵のために主導権を握るようになると思われる。

未成熟雄ラットについて：27日齢ラットの背側海馬電気刺激は血中 FSH 量を減少させたが、下垂体量には変化を与えなかつた。テストステロン処置 (1 mg) を施して2日後に海馬刺激を与えても、やはり血中 FSH 量の減少が惹起された。34日齢ラットの内側視索前野電気刺激は下垂体中 LH 量、FSH 量を増加させたが血中量には変化を与えず、内側部扁桃核の電気刺激は LH、FSH に対して何らの影響を与えなかつた。一方背側海馬はその電気刺激によつて血中 FSH 量を減少させた。34日齢ラットと言えども内側視索前野は27日齢の未成熟雌ラットとほぼ同様の働きをもつことが判つたが、海馬は27日齢において既に FSH に対し抑制的效果を及ぼし、これが testosterone 処置によつても失われないことから、未成熟雄ラットの脳は幼時よりの十分な testosterone 曝露のもとにその機能を確立させていることが示唆される。

II. 脳電気活動の面よりみた雌雄差について

さきに述べたように、雌性ラットの内側視索前野は排卵ホルモンの一過性放出にとつて重要な部位であるが、一方雄ではこのような一過性の多量の放出が行われていないことは明らかである。そこで内側視索前野から弓状核への神経線維連絡に雌雄差が存在するか否かを知るため、微小電極を用いて視床下部底部のニューロンの単一発射活動を記録し、これに及ぼす内側視索前野の電気刺激の効果を調べた。記録はガラス毛細管電極を用いて行い、高入力インピーダンス増幅器および通常の電気生理学的機器を用い、ペン書き、磁気記録および必要に応じて写真撮影を行つた。電気刺激には前項と同様の同心型双極電極を用い、10~15V の定電圧で持続 0.1ms の矩型波を単独で、あるいは10ms 間隔で数発を群刺激として与えた。連続刺激としては、4 V、0.1ms 100Hz の反復矩型波を5秒間通電した (図1)。

その結果、正常周期の雌ラットでは、記録部位が弓状核およびその隣接領野にある場合には全例が電気刺激により発射活動に変化を示した。すなわち、弓状核から記録された例では単発刺激により、2 ms、7.5ms、および12ms の潜時をもつて、単一発射活動が誘発されるのが観察された。このうち、2 ms の潜時をもつて反応する成分が最も通常に観察され、12ms の潜時をもつて発現するものは稀であつた。電極先端が弓状核に刺入していない場合でも、内側底部視床下部にあつた場合には15~18ms の潜時をもつて発射の誘発が観察された。連続刺

激に対しては、刺激中より発射頻度が増加し、そのままの水準で刺激終了後も3~2分持続する例がみられた。この効果は特に発情前期に著明であつた。

一方雄ラットおよび androgen 処置連続発情ラットにおいては雌性とは反応の態度が著しく異つた。すなわち雄ラットでは6例の弓状核およびその隣接領野から得られた記録において、弓状核外側部ないしは弓状核領野に外側から接する部位のニューロンより記録した3例では全例が内側視索前野の電気刺激によつて218~25ms の潜時をもつて単一発射活動の誘発を見たが、弓状核内側部より得た記録では、爾余の3例は電気刺激に対して何らの反応を示さなかつた。Androgen 処置動物においても同様であつた。すなわち、弓状核外側部より記録した2例は電気刺激に対し25ms 前後の潜時で単一発射活動の誘発を示したが、弓状核内側部より得た2例は電気刺激に対して反応を示さなかつた。雄ラットおよび Androgen 処置動物では、雌ラットにおいて見られたような連続刺激の効果は認められなかつた。

従つて、視索前野から弓状核への連絡路について言えば雌性動物では内側視索前野から弓状核へは少なくとも2つ以上の経路があり、最も短いものでは2シナプス程度であるのに対し、雄性動物ではこの連絡がきわめて疎であることが示唆された。

考 察

内側視索前野は雌性、雄性ともに性行動にとつて重要な部位であり、また estrogen に強い感受性のある部位としても知られている⁷⁸⁾。雌ラットにおいてはこの部位と視床下部弓状核とを結ぶ神経経路の活動レベルは性周期の各時期によつて差があり、発情前期より発情期前半にわたつて著しく上昇することが明らかとなつてゐる⁹⁾。しかもこの部位の発情前期における電気刺激は性周期の如何なる時期にあつても排卵を誘起するとともに LH の生成を放出を著しく促進し、また排卵誘発閾値からみると午後2時から5時の間が最も LH 放出効果が強いという特性をもっている¹⁰⁾。一方、雄ラットにおいても、雌の場合と同じ刺激条件でこの部位を刺激した場合、雌ラットのように著しくはないがやはり LH に対して促進効果を持つことが明らかとなつた。

出生直後 androgen 処置した雌ラットが排卵誘発のための一過性の多量の LH 放出機構を欠くことは明らかであるが、このような動物においても内側視索前野のより強い刺激、たとえば電気化学刺激で排卵を誘起できる¹¹⁾また本実験においても明らかに LH の放出が起ることが認められた。Barracough や Gorski ら¹²⁾¹³⁾は androgen 動物の内側視索前野の電気刺激は progesterone

前処置をしない限り排卵誘起に無効であることから、視床下部特に内側視索前野が androgen によつて機能的な障害をうけたと考えているが、この結果は微量のゴナドトロピン量の測定が不可能であつたことに起因するものと思われる。また内側視索前野や弓状核の神経細胞自体の解剖学的障害を排卵性 LH 放出の欠如の原因とする報告もあるが、前記内側視索前野刺激による弓状核での誘発発火活動の反応の相異などを考えあわせると、雄性和雌性、androgen 処置雌性動物における内側視索前野の LH 一過性放出に関する機能差は、この部位の神経細胞自体の変化に基づくというよりも、むしろ視床下部最終共通路への線維連絡の差によることが暗示される¹⁴⁾¹⁵⁾。逆に言えば雌性ラットの内側視索前野自体が排卵ホルモンの周期性放出能をもつというよりも、この部位は他の部位からの神経性情報を受け、それを統合、調整して視床下部弓状核へ伝達する機能をもっているにすぎないとも考えられる。

さて、雄ラットの内側視索前野と言えども LH 放出に弱いながら促進的影響を与えることが明らかとなつたが、しかしこの部位の重要性に関しては雌ラットのそれと比較してほとんど知見がないといえる。Halász と Pupp⁶⁾は特殊なナイフで他の領域よりの全ての線維連絡を断たれた正中灰白隆起部が雄ラットにおいては正常な精巣重量と組織像を維持し得ること、雌性ラットでも卵巣を始めとする標的器官の萎縮が起らないことを明らかにしており、内側視索前野からの入力なくとも、基礎分泌の維持され得ることを示している。

他方、扁桃核の内側部は雌性動物においては電気刺激によつて排卵誘起が可能な部位であり¹⁶⁾¹⁷⁾、また LH 放出に対する効果については既に明らかである¹⁸⁾が雄性動物については同部破壊による精細管上皮の変性、精巣萎縮の惹起¹⁹⁾²⁰⁾などの報告が見られるにすぎない。

最近 Arai²¹⁾は卵巣移植雄ラットの扁桃核電気化学刺激が排卵を誘起できなかつたと述べており、また寺沢¹¹⁾は androgen 処置連続発情ラットにおける同刺激が排卵に対して無効であることを見ている。従つてこれらの実験はゴナドトロピン放出の非周期性が扁桃核の機能欠如に由来するものであることを示唆しているが、一方本実験においては雄ラットの扁桃核刺激が僅かではあるが LH の放出を促進し、この部位が雌性ラットと同様の機能を有する可能性を推測させた。Raisman と Field¹⁵⁾はナイフを用いてラットの分界条を切断し 2 日目に電顕で内側視索前野における扁桃核からの線維の変性状態を調べ、内側視索前野の神経細胞に対する線維結合様式の雌雄差を主張している。上記のように、雌性ラットにおける内側視索前野が上位脳からの入力を統合することによ

りゴナドトロピンの周期的放出を駆動するとすれば、扁桃核は内側視索前野に影響を与え得る一領野とも考えられ²²⁾、従つて雄型と雌型のゴナドトロピン分泌様式の差は内側視索前野と最終共通路との線維連絡のみならず、扁桃核より内側視索前野に至る経路の結合様式の差にも由来するとも考えられる。しかしながら、雄性動物と雌性動物のホルモン環境の差、すなわち雄性動物における testosterone の持続的分泌と雌性における 2 つのホルモン、estrogen と progesterone の動的な消長などが扁桃核自体の機能に影響を与える可能性は除外できないであろう²³⁾。これらホルモン環境の差が扁桃核を LH の持続的基礎分泌への関与にとどめるか、一過性の多量放出の引き金をひかせるかの一つの要因となつているとも考えられる。海馬の LH 放出への関与については Velasco と Taleisnik²⁴⁾が同部の電気刺激が tonic な LH 放出を抑制すると報告しているが、これらは急性条件下での刺激であり、著者らの実験条件とは異つている。従つて海馬は生理的条件のもとでは LH の生成放出に対し雌雄両性において無効であると思われる。以上の点を考慮すると電気刺激への反応としての LH 分泌能力に関する限り辺縁系は雌雄差をもたないことが推察される。

ゴナドトロピン調節の雌型と雄型の分化に関して種々の実験がなされている。すなわち生後 3 日以内に去勢された雄ラットに卵巣や陰を移植すると、その卵巣は良く発達した濾胞と多くの黄体をもち、また陰垢にも角化上皮細胞と白血球集団とが周期性をもつて現われることから、ゴナドトロピンの分泌に周期性があると解され、生直後去勢雄ラットの脳機能が卵巣移植によつて雌型に分化していることが推測されている^{25), 26), 27)}。一方、生直後に androgen に曝露された雌性ラットは成熟後に陰上皮の角質化が続き、卵巣にも黄体は全くない有腔濾胞が見られる、いわゆる連続発情状態となり、脳がゴナドトロピン分泌に同期性を与えない雄型に分化していると考えられている^{25), 28), 29), 30), 31)}。ゴナドトロピン分泌の周期性の有無をもつて雄型と雌型を分けた場合、将来雌性となるべく生まれながら androgen 曝露をうけた結果周期性を失つた連続発情ラットと辜丸からの androgen によつて周期性を失つたラットの脳は共に雄型と言えるであろう。しかしながら、本実験の結果や寺沢¹¹⁾の結果から、androgen 処置動物の内側視索前野は LH 放出能力を保持しているが、扁桃核はそれを欠如し、海馬は逆に僅かではあるが LH を放出し得ることが明らかとなつた。これらの結果は、雄性ラットにおける結果と著しく異なるものであり、視床下部最終共通路を介する LH 放出の非周期性がこの 2 種の動物においては全く異なる機構によつて調整されていることを示唆すると思われる。な

お、 ^3H -testosterone は生直後の海馬に特異的にとり込まれるという³²⁾。近年脳の働きは標的器官よりのホルモンの feedback の影響がなくても本質的には周期性を有するとの概念が支持され、さまざまな証明がなされてきている。たとえば ACTH なかなく CRF の日内リズムは副腎摘除動物においても認められるし³³⁾³⁴⁾、卵巢摘除雌ラットの脾内移植卵巢と腔上皮には周期的な変化が認められ³⁵⁾、上述の生直後去勢雄ラットの移植卵巢も同様である。卵巢摘除ラットにおける血中 LH 量の日内リズムの存在も報告されており³⁶⁾、著者らも電気生理学的に脳内諸部位の特徴的な日内変動が卵巢摘除動物においても存在することを認めている。これらの事実は Ladovsky³⁷⁾の生直後の脳が中性であるとの見解とは逆に雌雄を問わず生直後にあつては脳は将来の周期的ゴナドトロピン分泌活動の素地を保有している、それが幼若丸分泌のために雄型に分化させられるという説³⁸⁾を支持するとも考えられる。しかし、一方生直後の雌雄ラットの扁桃核と内側視索前野が testosterone 投与に対する反応としての RNA 代謝において雌雄差を示すことが認められており³⁹⁾、これは生直後の androgen 曝露と言えども、本来の雌性と雄性的の脳に対して異なる効果を与え得ることを示唆すると共に、生直後に既に脳は性差を有しているとも解釈できよう。雄性ラットと androgen 処置ラットの脳機能の差はここに由来するとも考えられる。加うるに生直後の estrogen 投与によつても成熟後の周期的な脳活動が阻止され不妊化を起し得る⁴⁰⁾⁴¹⁾点を考慮すると、これらの連続発情動物は多量のステロイドホルモン曝露による辺縁系を始めとするゴナドトロピン調節系の不動化、あるいは機能的發育不全の結果と考えることもできるのではなからうか。なお、Ladovsky と Gaziri⁴²⁾によれば、生直後 8 日までにセロトニンの脳含有量に性差が生じ、雌では 12 日目に著しい増加が見られるが、生直後の testosterone 投与によつてこの増加が抑制されるという。また McEwen と Pfaff⁴³⁾⁴⁴⁾一派や Tuohimaa と Johansson⁴⁵⁾らは ^3H -estradiol の視床下部への取込みが雄性、androgen 処置動物では雌ラットよりも低く、 ^3H -testosterone の取込みは幼若時去勢ラットでは成熟後去勢したラットや androgen 処置動物よりも低いことを観察し、幼若時の androgen 曝露の有無が成熟後の脳のステロイドホルモン取込みに影響を与えることを報告している。さらに Flerkó と Mess⁴⁶⁾によれば下垂体と子宮への ^3H -estradiol の取込みが androgen 処置動物では少いという。

ゴナドトロピンのうちでも、FSH の生成、分泌に主導的役割をもつのは、雌雄ともに海馬のようである。すなわち、雌性ラットにおいては非発情第 II 日には FSH の

抑制、発情期には促進とその調節は phasic であり、この部位が性周期に伴う内分泌環境の変化に敏感に反応して視床下部への影響を変化させていることが判る。また雄性ラットにおいてはその刺激によつて FSH の生成量が減少し、また血中量も減少の傾向が認められる点から抑制的に FSH 調節に關与していることが考えられる。雄ラットの下垂体中 FSH 量は著しく高く雌ラットの 5 倍以上に及び、血中量も 2 倍近くであることから、海馬のこの抑制的効果は雌ラットの非発情第 II 日の働きに相当するとも思われる。雌性動物の海馬の機能に關して、著者らはウサギの同部位の刺激が海馬から視床下部への主要な神経路である脳弓の破壊が卵巢の生合成に及ぼす影響を検索してウサギにおいても海馬が FSH の放出に關与している可能性を見出している⁴⁷⁾⁴⁸⁾。海馬の FSH 調節における關与は未成熟動物においても認められた。雌性ラットの思春期發來準備は海馬における FSH 分泌を軸として行われ、卵巢の成熟によつて estrogen 分泌が充分になった時点において、扁桃核や内側視索前野がこれにとつて代り最初の排卵を起すと考えられ、これは思春期以前においても estrogen 処置を施すことで海馬が FSH 促進効果を失う点や、腔開口直前には抑制の効果を及ぼす点などから明らかであろう。なおこれらの結果については Riss⁴⁹⁾の破壊実験の結果と一致しており、また Zarrow⁵⁰⁾の testosterone による思春期早發が海馬を破壊することで抑えられるという報告とも相入るもので、思春期發來直前の海馬による FSH 放出抑制が、性周期開始にとつて重要な契機となつていることが想像される。雄性未成熟ラットにおいては 27 日齢においてすでに海馬は FSH の抑制効果を及ぼしこの効果は testosterone 処置を行つても依然として存在し、また 34 日齢においても同様であつた。この雌性と雄性的の海馬の FSH に対する効果の差が雄性ラットにおいては 27 日齢で既に思春期發來の準備が完了しているためか、あるいは海馬の機能の本質的な性差によるものかは明らかでない。Swerdlow⁵¹⁾によれば雄ラットの血中 FSH 量は生後 35 日齢迄増加の途をたどり、以後減少して 63 日にほぼ成熟ラットの値を示すに至るが血中 LH 量は緩慢な増加を示すという。この際 FSH の減少期に一致して 49 日で最初の精子が認められる。以上の点から考えると、27 日齢での思春期準備完了は考えにくい、これらの雄性ラットの脳は生直後より持続的に testosterone の曝露をうけていることから海馬の FSH 調節能も雌性よりも早期にその完成をみている可能性がある。しかしながら、精子形成に關する最近の研究によつて、FSH が精子形成を促し、LH は androgen 分泌を支配するという従来の考え方が疑問視され精子形成の step 7 の段階まではゴナ

ドトロピンの関与なしに進行するという⁵²⁾。また精子の完成過程は androgen の影響下で行われるという⁵³⁾。加うるに造精組織によって作られるある種の物質が FSH 分泌を調節するとも考えられており⁵⁴⁾、雄性ラットの海馬のもつこの FSH 抑制作用と標的器官との関係については今後の研究の進展を待たねばならないであろう。ただ、成熟雄ラットで認められた如くに⁵⁵⁾、既に27日齢において testosterone 投与は血中 FSH 量を減少させることから、雄性動物の FSH は Woods と Simpson⁵⁶⁾ の述べたように LH 効果の増強とかあるいは testosterone の分泌作用をもっているのかもしれない。

未成熟ラットの扁桃核の機能については18日から20日齢雌ラットの該部破壊が思春期発来を早め⁴⁹⁾⁵⁷⁾、4日齢あるいは6日齢ラットの該部破壊の影響には性差があつて雌ラットでは思春期発来を早めるが雄では効果が無い⁵⁸⁾などの報告が見られるが、本実験の結果からも、少くとも28日から34日齢においては雌性の促進的効果に対して、雄性では効果は見られず、多少の雌雄差があるように思われる。

雌雄ラットにおける、プロラクチンの抑制的調節機序の存在は、Zeilmaker⁵⁹⁾、Kragt と Meites⁶⁰⁾などによつて報告されており、本実験からもそれを支持する結果を得た。しかしながら最近 Neil⁶¹⁾は estrogen 投与によるプロラクチン放出に性差のあること、androgen 処置動物の視床下部が抑制能を欠如していることを述べているが、後者については本実験の結果とも一致すると思われる。ここで一つ興味をひく点は雄ラットの内側視索前野、扁桃核が下垂体含量には全く変化を与えないのに反し、海馬が下垂体含量を著しく増加させたことで、産生と放出に対する海馬の二元的な調節機序の存在が推測される。

文 献

- 1) Harris, G.W. and Jacobsohn, D. Proc. Roy. Soc. London B, 139, 263 (1952).
- 2) Dunn, J.D., Arimura, A. and Scheving, L. E. Endocrinology 90, 29 (1972).
- 3) Albe-Fessard, D., Stutinsky, F. and Libouban, S. Atlas Stereotaxique du Diencephale du Rat Blanc, Editions du Centre National de la Recherche Scientifique, 1966.
- 4) Kawakami, M., Kimura, F. and Wakabayashi, K. Endocr. Japon. 19, 85 (1972).
- 5) Everett, J. W. and Radford, H. M. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108, 604 (1961).
- 6) Halász, B. and Pupp, L. Endocrinology 77, 553 (1965).
- 7) Lisk, R. D. J. Exp. Zool. 145, 197 (1960).
- 8) Michael, R.P. Proc. Ist Intern. Congr. Hormonal Steroids, Milan 1962 Vol. 2, 457 Acad. Press, New York
- 9) Kawakami, M., Terasawa, E. and Ibuki, T. Neuroendocrinology 6, 30 (1970).
- 10) Terasawa, E., Kawakami, M. and Sawyer, C.H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 132, 1159 (1971).
- 11) 寺沢 肇：日本内分泌学会雑誌, 46, 1081 (1971).
- 12) Barraclough, C. A. and Gorski R.A. Endocrinology 80, 608 (1967).
- 13) Gorski, R. A. and Barraclough, C. A. Endocrinology 69, 13 (1962).
- 14) Anand Kumar, T.C.Z. Zelfforsch. 90, 28 (1968).
- 15) Raisman, G. and Field, P.M. Science 173, 731 (1971).
- 16) Koikegami, H., Yamada, T. and Usui, K. Folia Psychiat. Neurol. Japon 8, 7 (1954).
- 17) Bunn, J.P. and Everett, J.W. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96, 369 (1957).
- 18) Velasco, M.E. and Taleisnik, S. Endocrinology 84, 132 (1969).
- 19) Kling, A., Orbach, J., Schwartz, N. B. and Tonne, J. G. Arch. Gen. Psychiat. 3, 391 (1960).
- 20) Yamada, T. and Greer, M.A. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, 565 (1960).
- 21) Arai, Y. Endocrinol. Japon. 18, 211 (1971).
- 22) Velasco, M.E. and Taleisnik S.T. J. Endocr. 51, 41 (1971).
- 23) Kawakami, M., Seto, K., Kimura, F., Ishida, S., Yoshida, K and Kubo, K, In Prog. endocrinology Proc. IV Intern. Congr. Endocrinol. Mexico 503 (1969).
- 24) Velasco, M.E. and Taleisnik, S. Endocrinology 85, 1154 (1969).
- 25) Pfeiffer, C.A. Amer. J. Anat. 58, 195 (1936).
- 26) Yazaki, I. Annot. Zool. Japon 33, 217 (1960).
- 27) Harris, G. Endocrinology 75, 627 (1964).
- 28) Barraclough, C.A. and Gorski, R.A. Endocrinology 68, 68 (1961).
- 29) Takewaki, K. 1960.
- 30) Gorski, R.A. J. Reprod. Fert. Suppl. 1, 67 (1966).
- 31) Swanson, H.E. and Van der Werff ten Bosch, J.J. Acta. Endocr. 45, 1 (1964).
- 32) Altman, J. and Das, G.D. J. Comp. Neurol. 124, 319 (1965).
- 33) Cheifetz, P., Gaffud, N. and Dingman, J.F. Endocrinology 82, 1117 (1967).
- 34) Takebe, K., Sakakura, M., Horiuchi, Y. and Mashimo, K. Endocrinol. Japon. 18, 451 (1971).
- 35) 矢崎幾蔵：脳機能と生殖, 1 巻, 41 (1968).
- 36) Lawton, I.E. and Schwartz, N.B. Amer. J. Physiol. 214, 213 (1968).
- 37) Ladosky, W. Endocrinologie 48, 279 (1965).
- 38) Barraclough, C. C. Recent Progress in Hor-

- mone Research 22, 503 (1966).
- 39) Clayton, R.B., Kogura, J. and Kraemer, H. C. *Nature* 226, 810 (1970).
 - 40) Gorski, R. A. *Amer. J. Physiol.* 205, 842 (1963).
 - 41) Kikuyama, S. *Annot. Zool. Japon* 36, 145 (1963).
 - 42) Ladosky, W. and L.C.J. Gaziri *Neuroendocrinology* 6, 168 (1970).
 - 43) McEwen, B.S. and Pfaff, D.W. *Brain Research* 21, 1 (1970).
 - 44) McEwen, B. S., Pfaff, D. W. and Zigmond, R.E. *Brain Research* 21, 17 (1970).
 - 45) Tuohimaa, P. and Johansson, R. *Endocrinology* 88, 1159 (1971).
 - 46) Flerkó, B. and Mess, B. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 39, 111 (1968).
 - 47) Kawakami M., Seto, K. and Yoshida, K. *Jap. J. Physiol.* 18, 356.
 - 48) Kawakami, M., Seto, K. and Kimura, F. *Endocr. Japon* (1972 in press)
 - 49) Riss, W., Burstein, S. D. and Johnson, R. W. *Amer. J. Physiol.* 204, 861 (1963).
 - 50) Zarrow, M. X., Naqvi, R. H. and Dennenberg, V. H. *Endocrinology* 84, 14 (1969)
 - 51) Swerdloff, R.S., Walsh, P.C., Jacobs, H.S. and Odell, W.D. *Endocrinology* 88, 120 (1971).
 - 52) Clermont, Y and Morgentaler, H. *Endocrinology* 57, 369 (1955).
 - 53) Albert, A. In *Sex and Internal Secretions*. Young W.C. ed. 3rd ed., vol. 1, 305 (1961).
 - 54) Johnson, S. G. *Acta Endocr. Suppl.* 90, 99 (1964).
 - 55) Mittler, J.C. and Meites, J. *Endocrinology* 78, 500 (1966).
 - 56) Woods, M.C. and Simpson, M.E. *Endocrinology* 69, 91 (1961).
 - 57) Elwers, M. and Critchlow, V. *Amer. J. Physiol.* 198, 38 (1960).
 - 58) Relkin, R. *Endocrinology* 88, 1272 (1971).
 - 59) Zeilmaker, G.H. *Acta endocr. (kbh.)* 43, 246 (1963).
 - 60) Kragt, C. L. and Meites, J. *Endocrinology* 80, 1170.
 - 61) Neill, J.D. *Endocrinology* 90, 1154 (1972).

Sex Difference in the Gonadotropin Controlling Mechanisms

Masazumi Kawakami, Fukuko Kimura,
Ei Terasawa, Yasuo Sakuma,
Mikihiko Manaka and
Katsu Seto

2nd Department of Physiology, Yokohama City

University School of Medicine, Yokohama

Differences in the effects of electrical stimulation of the medial preoptic area (MPO), medial amygdala (m-AMYG) and dorsal hippocampus (d-HPC) on the gonadotropin contents in the pituitary and serum were examined using Wistar mature and immature (27 days and 34 days old) female and male and neonatally androgenized female rats, by the method of radioimmunoassay. In addition, differences in the neural connections in the brain of these animals were examined observing the response of unit discharges of the arcuate nucleus (ARC) to the MPO stimulation.

The results were as follows;

1) The MPO and m-AMYG induced LH release following the stimulation in both males and females, although the threshold was significantly high in the male. The d-HPC in two sexes did not induce any changes of LH contents in pituitary and serum.

2) The d-HPC seemed to mainly participate in the control of FSH in both sexes. That is, in the female, it increased FSH content in serum on the day of estrus and decreased on the day of diestrus II following the stimulation. In the male, the stimulation decreased FSH content in serum and pituitary.

3) In 27 days old female rats, the d-HPC stimulation increased serum content of FSH and in 34 days old rats, it inhibited. The d-HPC seemed to change its function responsible for FSH release due to hormonal environment, as seen in the mature females.

4) The d-HPC in 27 and 34 days old male rats decreased FSH contents in serum and pituitary following the stimulation.

5) Inhibitory mechanisms of prolactin seemed to exist in both sexes, all of these brain areas showing inhibitory effect on it.

6) Neonatally androgenized persistent estrous rats seemed to differ from normal female and male particularly in the function of limbic structures. That is, the m-AMYG did not induce the release of LH whereas the d-HPC did induce it. All of the brain areas could not inhibit prolactin release.

7) Neural pathway from the MPO to the ARC seemed to differ in both sexes, in the female very intimate and in the male rough.

Thus, it may be probable that the characteristics of gonadotropin secretion in the female and male and male may be mainly resulted from the mode of neural connection, such as the between the MPO and the ARC, as well as the AMYG and the MPO, rather than the intrinsic property of the neurons of these areas.

Klinefelter's syndrome の下垂体・性腺機能について

Pituitary and Gonadal Function of Klinefelter's Syndrome

東北大学医学部泌尿器科学教室（主任：宍戸仙太郎教授）

講師： 白 井 将 文
Masafumi SHIRAI

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

23例の Klinefelter 症候群全例が chromatin positive で sex chromosome 構成は XXY/47 であつた。また Gynecomastia は4例に認められた。睪丸は全例極めて小さく組織像でも全例造精機能は認められず精細管の硝子化が著明であつた。しかし Leydig 細胞は良く保たれていた。これら症例のホルモン測定値をみると plasma testosterone は全例が著明低下しており、HCG 負荷あるいは insulin 負荷試験に対してもほとんど反応を示さなかつた。一方 plasma LH は全例増加しており insulin 負荷試験に対して増加反応を示した。以上のことより chromatin positive, XXY type の Klinefelter 症候群では Leydig 細胞の gonadotropin に対する感受性、更には精細管の androgen に対する感受性が正常男子の場合と本質的に異つているように思われた。

本症は Klinefelter, Reifenstein and Albright¹⁾により倭小睪丸、無精子症、Leydig 細胞の保全、精細管の変性、女性化乳房、gonadotropin の排泄増加等を特徴とする症候群として1942年に初めて記載され、以来数多くの報告がなされ、又近年染色体の検索が本症についても行われ、本症候群も性染色体構成異常による先天性異常の1つとして理解されるようになった。

私達は最近6年間に不妊、インポテンスあるいは性器發育不全を主訴として当科不妊外来を訪れ、精査の結果 Klinefelter 症候群と判明した23例を経験したのでこれら症例の下垂体、性腺機能を中心に報告する。

本症候群の発現頻度

先ず本症の発現頻度をみると昭和41年4月より昭和47年3月までの6年間に本症を23例経験しており、その間の外来新患総数が11294名であるのでその0.2%にあたる。又同期間内の男子不妊症患者数は737名でその3.1%にあたる。

現症ならびに局所所見

先ずこれら症例の体型をみると大別して皮下脂肪の発

達した女性様タイプと背の高いほつそりしたタイプの2型に分類され、私達の症例では女性様タイプの者が圧倒的に多く、ほつそりしたタイプの者はわずか4例のみであつた。又女性化乳房は4例にのみ認められたが、陰毛は全例女性型を示した。次に陰茎の長さは最長8.5cm、最短4.0cmで平均6.0cm、睪丸は全例共小指頭大と極めて小さく、前立腺も痕跡的なものから下くるみ大までみられたが大部分は發育が悪かつた(第1表)。

諸検査成績

これら症例の sex chromatin 検査²⁾では全例が陽性であつた。又 sex chromosome の検索は Moorehead ら³⁾の変法を用いて行つたが全例 47/XXY であつた(第1図)。

次にこれら症例の睪丸組織像では全例において spermatogenesis は全くみられず、精細管は完全に硝子様変性に陥つており、Leydig 細胞のみがほぼ正常に保たれていた。しかし Leydig 細胞は必ずしも集団を形成していなかつた(第2図)。

次にこれら症例のホルモン測定結果をみると(第2表)先ず尿中 17KS⁴⁾は測定を行つた18例中6例が高値、正常範囲7例、低値5例であつた。これら症例のうち5例

第 1 表

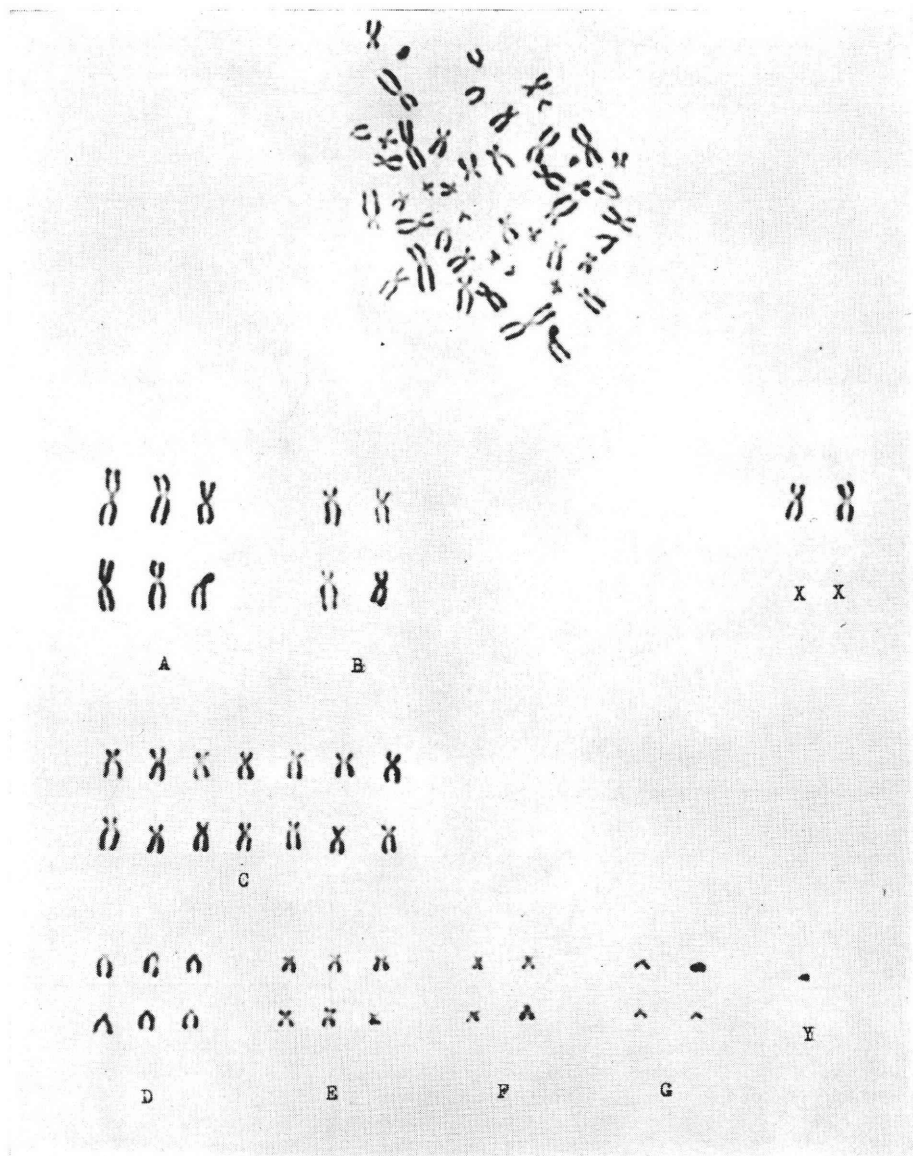
症 例	年 齢	主 訴	既 往 歴	性 染 色 質	性 染 色 体 構 成	生 母 下 親 年 時 齢	身 体 所 見				
							率 丸	前 立 腺	陰 茎 長さ 周囲	女乳 性 化 房	体型
1	34	性器發育不全 不 妊	夜 尿 症 肺 結 核	(+)	XXY/47	35	2.0×1.5×1.5 cm	鳩 卵 大	4.0 7.2 cm cm	(-)	肥満体
2	26	不 妊		"	"	42	小指頭大	下くるみ大	6.0 7.0	"	"
3	26	性器發育不全		"	"	26	2.2×1.5×1.5	鳩 卵 大	4.6 7.0	"	"
4	42	不 妊	胆 囊 炎	"	"		小指頭大	下くるみ大	5.0 6.2	"	"
5	30	インポ・不妊		"	"		"	鳩 卵 大	7.0 7.0	"	"
6	27	不 妊	右陰囊水腫	"	"		"	"	5.0 6.4	"	細型
7	30	"	右外ソケイ ヘルニア	"	"	45	1.2×1.0×1.8	"	5.0 8.0	"	肥満体
8	26	"	肺 結 核	"	"	34	1.5×1.0×0.8	下くるみ大	6.0 9.0	"	"
9	32	"		"	"	20	小指頭大	痕 跡 的	8.0 8.0	"	"
10	41	"		"	"	23	"	"	5.0 7.0	"	"
11	31	"		"	"	32	"	下くるみ大	5.0 7.0	"	"
12	30	"		"	"	33	"	"	6.0 7.0	"	"
13	37	"		"	"	31	"	痕 跡 的	5.0 5.0	"	"
14	34	"	虫垂切除 腸 閉 塞	"	"	28	"	"	5.0 6.0	"	"
15	37	インポ・不妊		"	"	40	"	"	7.0 7.5	"	細型
16	19	性器發育不全 インポ		"	"	45	1.0×1.0×1.5	"	8.5 8.2	(+)	肥満体
17	36	不 妊		"	"	35	小指頭大	"	5.0 6.8	(-)	"
18	24	"		"	"	23	"	"	8.0 8.2	(+)	"
19	36	インポ・不妊		"	"	28	1.2×1.2×2.5	"	8.5 8.0	(-)	細型
20	22	不 妊		"	"	32	1.0×1.0×2.5	"	6.0 8.5	"	肥満体
21	28	"		"	"	40	1.2×1.2×2.0	"	5.9 8.2	(+)	"
22	29	インポ		"	"	18	1.5×1.5×2.5	"	5.6 8.3	(+)	"
23	24	不 妊		"	"	24	1.2×1.2×2.0	拇指頭大	6.3 9.0	(-)	細型

について更に Radioimmunoassay technics⁵⁾で plasma testosterone を測定してみた。その結果 plasma testosterone の base line 値は32から147ng/dl と正常男子の値に比していずれも明らかな低値を示し、この 32ng/dl と云う値は女性正常域に該当する低い値であつた(第3図)。次に human chorionic gonadotropin (HCG) を朝夕2000単位ずつ3日間連日筋注した際の plasma testosterone 値の反応をみると第4図の如く Control の正常者4例ではいずれも HCG 負荷第3日目には前値の2倍以上の増加反応を示したのに対し、本症例5例中 HCG 負荷試験を行つた3例では1例は増加反応はまったくみられず、他の2例も軽度の反応に止まつた。又本症4例の insulin 負荷(0.1単位/Kg regular insulin 静注)時の低血糖に対する plasma testosterone の反応は base line 値に比して1例では増加反応はみられず、他の3例でも60分から120分にわずかに増加反応が認められたに止まつた(第5図)。

次に尿中17-OHCS⁶⁾ は測定した18例中高値を示したものは10例、正常範囲が6例、低値を示したものは2例となつている。

次に尿中 estrogen⁷⁾は16例について測定を行つたが8例が高値、7例は正常範囲、1例は低値を示していた。尚 gynecomastia のある症例のうち3例についても測定を行つたが全例が高値を示した。

次に尿中 gonadotropin 排泄値であるが9例に測定を行ない、そのうち8例は Bioassay 法により分画測定を行つた。FSH は Steelman-Pohley 法⁸⁾で、又 LH は Parlow-九嶋変法⁹⁾で測定した。その結果 FSH は3例が異常に高値、3例が正常範囲、2例がやや低下を示した。一方 LH は2例が異常に高値を示し、4例が正常範囲、2例は低下を認めた。又分画測定を行わなかつた1例はやや高値を示した。次に先に plasma testosterone を測定した。5例中4例について Radioimmunoassay 法¹⁰⁾で plasma LH を測定したところ base



第1図 染色体構成 (症例 17) 性染色体構成 XXY

line 値は45から120 μ g/dl の範囲で、全例共正常者より高い値を示していた(第6図)一方 insulin 低血糖に対する plasma LH の反応では、insulin 負荷試験で plasma testosterone 値が増加しなかつた症例では plasma LH も増加しなかつたが他の3例では60分ないし90分で明らかな増加反応が認められた(第7図)。

考 按

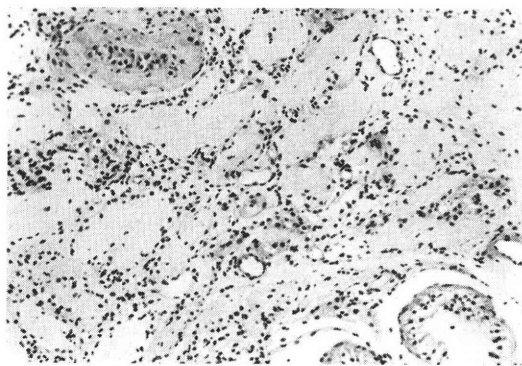
Klinefelter 症候群が1942年に最初に報告されて以来その本態が次第に明らかにされるとともに、臨床像(Phenotype)も最初に報告されたものとはかなり変つた

もの、例えば女性化乳房のみられないもの、正常大の睪丸を有し造精機能までみられる症例なども報告され、又 chromatin negative や positive のものがあり、又 Sex chromosome 構成でも XXY のみでなく XXXY, XXYY, XXXXY, あるいは XY/XXY 等の如き mosaic 型のものまで報告され、一体どの karyotype のものが真の Klinefelter 症候群なのか、又 karyotype によつて phenotype が異つて来るのか、両者の間には果して関係があるのかなどの疑問が起つて来る。これらの問題は極めて興味深く重要ではあるが、残念なことに私達は chromatin positive で Chromosome 構成 XXY の症例し

第2表 各種尿中ホルモン測定値

症例	17-KS (4~8mg)	17-OHCS (0.7~3.0mg)	Gonadotropin		Estrogen (20~40 γ)		
			FSH(γ)	HL(γ)	Estrone	Estradiol	Estriol
1	3.0	0.32	92	5.2	6.6	7.6	9.9
2	2.3	6.4	302	Und.		30.0	
3	2.9	1.4	48 m. U. U.		9.6	14.4	19.2
4	4.2	2.3	56	6.4	7.63	14.84	25.4
5	7.9	2.8	90	10.8	3.06	9.35	10.2
6	2.3	1.8	500	200	6.5	12.8	10.8
7	8.0	3.2	39.6	470	12.9	13.6	20.4
8	17.9	4.6	108	Und.	12.8	20.8	19.2
9	10.4	5.1	270	3.76	14.4	7.2	14.4
10	4.9	0.25			10.8	7.92	10.5
11	2.8	1.7			7.8	5.9	14.4
12	6.1	1.6			12.0	22.0	12.0
17	7.7	7.5					
18	9.3	3.3			12.5	18.1	24.7
19	9.4	8.0					
21	11.9	11.2			8.5	15.3	25.5
22	12.6	9.8			15.8	17.8	15.8
23	6.1	4.1			6.6	7.0	2.8

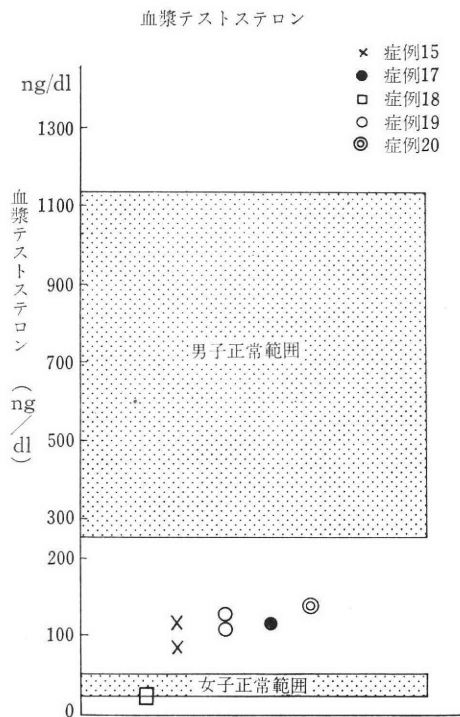
() 内は正常値 Und: 測定不能な位に低下

第2図 睾丸組織像(症例23) H-E, $\times 100$

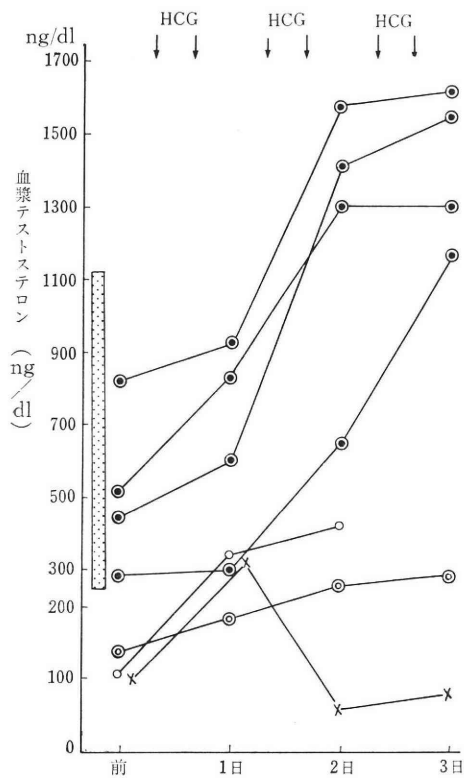
大部分の精細管は硝子様変性に陥っている。

か経験していないので今回はこれらの症例の下垂体、性腺機能のみに話題をしばつて discussion してみたいと思う。

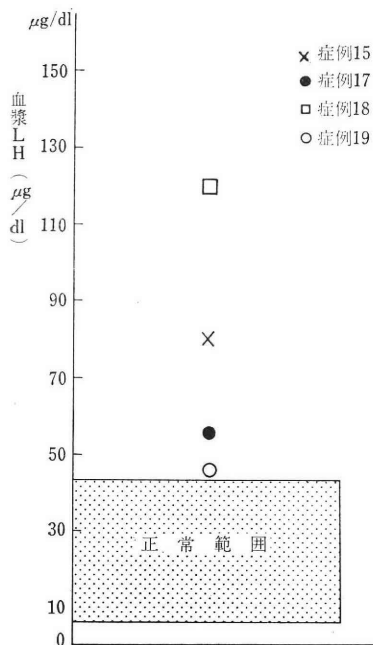
先ず本症候群の身体症状のうち体型についてみると Raboch¹¹⁾ は sex chromatin positive 群では身長は大きく、細い体格のものが多くいと述べているが、私達の成績では皮下脂肪の発達した女性型が圧倒的に多く、細い体型のものは23例中わずか4例のみである。又外陰部の変化についてみると Raboch は陰茎の発育も陰毛の発育もほとんどの症例で正常であつたと報告しているが、高井ら¹²⁾は陰茎の発育はほぼ正常であるが陰毛および腋毛の



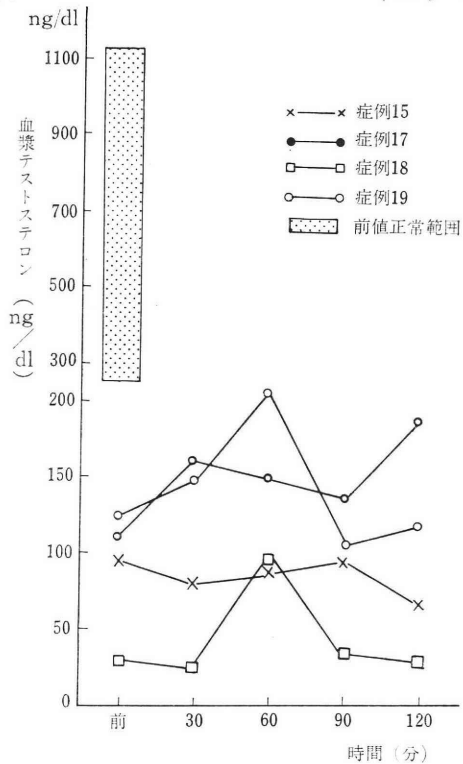
第3図



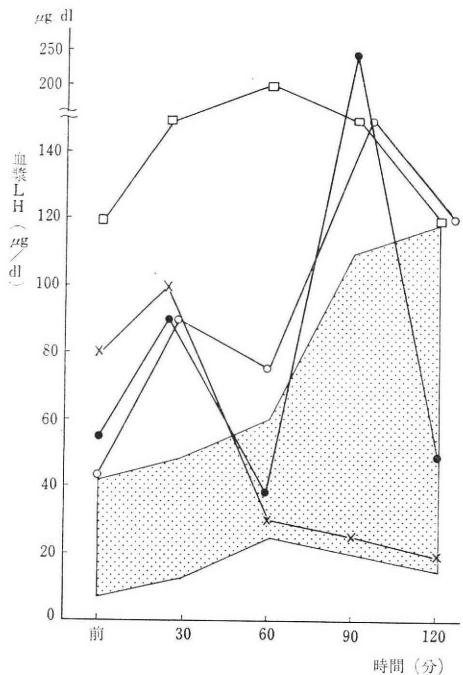
第 4 図 HCG 負荷試験 (HCG 朝夕2000単位連日筋注)



第 6 図 血漿 LH



第 5 図 ITT に対する血漿テストステロンの反応



第 7 図 ITT に対する血漿 LH の反応

発達不良のものが多くと述べている。自験例でも陰茎の発育は正常のものが多く陰毛の発育は大部分の症例で極めて悪かつた。

一方 gynecomastia の発現頻度は報告者によりまちまちである。即ち Mosier ら¹³⁾は25%, De La Chapelle¹⁴⁾は60%, 新¹⁵⁾は12例中4例などとなっており自験例では23例中4例に認められた。

次に本症候群の睪丸組織像についてみると Overzier¹⁶⁾は sex chromatin positive の Klinefelter 症候群においては特徴的で他の睪丸発育不全はもちろん sex chromatin negative の Klinefelter 症候群とも区別可能とまで述べている。即ち sex chromatin positive のものでは精細管の大小不同、硝子化、萎縮が著明で、Leydig 細胞が大部分集団をなしてみられること、精細管の elastic membrane を欠くのが特徴であるのに反し、chromatin negative のものでは精細管は萎縮していても全般的に大小不同が少なく、硝子化はみられず、またよく発達した弾力線維の基底膜を有し、Leydig 細胞は全般的に増加しても集団をなすことはないと述べている。しかしながら Steinberger ら¹⁷⁾や Gomez-Acebo ら¹⁸⁾のように pure の XXY でも造精機能を有した症例を報告しており、更に Nasr ら¹⁹⁾のように chromatin negative で XXY Component が6.2%であつた症例でも造精機能を認めており、Chromatin positive とか negative とか、Chromosome Composition のみで睪丸組織像を判断することは困難になって来ているようである。自験例では全例 Spermatogenesis は全く認められず、精細管は萎縮して硝子様変性に陥つていた。又 Leydig 細胞は比較的良く保たれていたが必ずしも集団の形成はみられなかつた。

次に本症の尿中および血中の hormone についてみると先ず gonadotropin では Briggs ら²⁰⁾は成人では通常 96~192m. u. u./day と異常に高いものが多いと述べているが、Barr²¹⁾、Harrer²²⁾らは思春期後の症例でも低値を示すものもみられると述べており必ずしも一致をみない。これは gonadotropin 測定法自体に色々問題があつたためと思われる。最近では Radioimmunoassay 法が本症にも応用され Paulsen ら²³⁾や Ryan ら²⁴⁾は本症の serum LH and FSH が上昇していることを認めている。自験例でも Bioassay 法で FSH, LH を測定した場合かなりのばらつきがみられ必ずしも高値ではなかつた。しかし Radioimmunoassay 法で plasma LH を測定してみると全例で高値がみられ、更に insulin 低血糖に対して下垂体は反応を示し、plasma LH の増加がみられた。

次に steroid hormone についてみると、尿中 17KS

は一般には正常範囲を示すものが多いとされているが、その分画では水谷²⁵⁾は性腺由来の etiocholanolone, androsterone が正常男子に比して著しく低く、副腎由来の 11-oxygenated-17KS が正常を示したと述べている。一方本症の Radioimmunoassay による plasma testosterone を測定した値によると Paulsen らや Lipsett ら²⁶⁾は正常人と差はないとしている。又 Nasr らも正常範囲を示したが、ただ HCG 負荷試験をしてみると正常人では plasma testosterone が増加するのに対して本症では正常人ほど増加を示さず、これは Leydig 細胞の不全を示すものであろうとしている。しかし Slaunwhite ら²⁷⁾は Chromatin positive の睪丸の実験で in vitro で progesterone より testosterone への合成が正常にみられるとし、高井らも Leydig 細胞の lipid や β -ol-dehydrogenase 等の検査より少なくとも組織化学的に hypofunction を証明することは出来なかつたとしている。

自験例では尿中 17-KS が正常値あるいは上昇していても plasma testosterone を測定してみると全例低下しており、即ち睪丸由来の steroid hormone は低く、HCG 負荷試験でもほとんど反応はみられなかつた。

以上のごとく chromatin positive, XXY の Klinefelter 症候群では plasma LH は増加しており、又下垂体は insulin 低血糖に対して反応するが、plasma testosterone は低く、しかも HCG 負荷試験に対してもほとんど反応しないことなどから組織学的には Leydig 細胞はかなり多量にみられるが、これら細胞の gonadotropin に対する感受性、更には精細管の androgen に対する感受性が正常男子の場合と本質的に異なるのではないかと考えられた。

一方尿中 estrogen についてみると Achenbach²⁸⁾、Stewart²⁹⁾や Giorgi ら³⁰⁾はその値は決して高くないと述べている。自験例では16例中8例が高値、7例が正常範囲、1例が低値と高値を示すものも多く、gynecomastia を示した4例中3例に estrogen の測定を行つたがいずれも高値を示したことは興味深い。Gynecomastia の発生原因として木下ら³¹⁾はこれら内分泌学的なもの以外に遺伝因子および乳腺自体の感受性が重要な factor であろうと述べているが真の発生機序はいまだ不明である。

結 語

23例の Klinefelter 症候群を経験したがこれら23例全例が Chromatin positive で Sex chromosome 構成は XXY であつた。しかし gynecomastia を示したものはわずか4例のみである。又これら症例の睪丸は全例極め

て小さく、組織像でも全例 spermatogenesis は認められず精細管の硝子化が著明であつた。しかし Leydig 細胞は比較的良好に保たれていた。これら症例のホルモン測定値をみると plasma testosterone は測定した全例が正常男子のそれに比して著明に低下しており、HCG 負荷あるいは insulin 負荷試験に対しても plasma testosterone はほとんど増加を示さなかつた。一方 plasma LH は測定した全例に増加しており又 insulin 負荷試験でも 1 例をのぞいて増加反応を認めた。以上のことより Chromatin positive, XXY type の Klinefelter 症候群の Leydig 細胞の gonadotropin に対する感受性、更には精細管の androgen に対する感受性が正常男子の場合と本質的に異つているように思われた。

稿を終るに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師矢野仙太郎教授に心より感謝致します。又ホルモン測定に種々御協力下さいました東北大学医学部鳥飼内科出村博先生並びに馬場英行先生に感謝致します。

尚本論文の要旨は第36回日本泌尿器科学会東部連合地方会並びに第166回日本泌尿器科学会東北地方会において発表した。

文 献

- 1) Hlinefelter, H. F. Jr., et al.: J. Clin. Endocr., **2**, 615, 1942.
- 2) 田村昭蔵他: 日本臨床, **27**, 306, 1969.
- 3) Moorehead, P. S., et al.: Exp. Cell. Res., **20**, 613, 1960.
- 4) 神戸川明: 昭和医会誌, **20**, 608, 1960.
- 5) Furuyama, S., et al.: Steroid, **16**, 415, 1970.
- 6) 神戸川明: ホと臨床, **11**, 191, 1963.
- 7) 鈴木雅洲他: 日新医学, **47**, 92, 1960.
: 臨産, **13**, 947, 1959.
: 最新医学, **15**, 409, 1960.
- 8) Steelman, S.L. & Pohley, F. M.: Endocrinol., **53**, 604, 1953.
- 9) 九嶋勝司, 福島峰子: ホと臨床, **14**, 791, 1966.
- 10) 出村 博: 最新医学, **23**, 945, 1968.
- 11) Raboch, J.: Fertil. & Steril., **15**, 331, 1964.
- 12) 高井修道他: ホと臨床, **14**, 870, 1966.
- 13) Mosier, H. E., et al.: Padiatrics, **25**, 291, 1960.
- 14) De La Chapelle, A.: Acta Endocr., **44**, 165, 1963.
- 15) 新 武三: 総合臨床, **18**, 97, 1969.
- 16) Overzier, C.: The so-called true Klinefelter's syndrome, Intersexuality, p. 277, London and New York, Academic Press, 1963.
- 17) Steinberger, E., et al.: J. Clin. Endocr., **25**, 1325, 1965.

- 18) Gomez-Acebo, J., et al.: J. Clin. Endocr., **28**, 1287, 1968.
- 19) Nasr, H., et al.: Fertil. & Steril., **22**, 761, 1971.
- 20) Briggs, K.E., et al.: J. Urol., **80**, 57, 1956.
- 21) Barr, M.L.: Brit. J. Urol., **29**, 251, 1957.
- 22) Harrer, G.: Wien Klin. Wschr., **70**, 280, 1958.
- 23) Paulsen, C.A., et al.: Recent Progr. Hormone Res., **24**, 321, 1968.
- 24) Ryan, R.J., et al.: Med. Clin. N. Amer., **54**, 1049, 1970.
- 25) 水谷修太郎: 日泌尿会誌, **54**, 706, 1963.
- 26) Lipsett, M.B., et al.: Recent Progr. Hormone Res., **22**, 245, 1966.
- 27) Slaunwhite, W. R., et al.: J. Clin. Endocr., **22**, 989, 1962.
- 28) Achenbach, W. & Ernst, W.: Klin. Wschr., **35**, 380, 1957.
- 29) Stewart, J.S.A.: Lancet, **1**, 1176, 1959.
- 30) Giorgi, E.P. & Sommerbille, I.F.: J. Clin. Endocr., **23**, 197, 1963.
- 31) 木下健二他: ホと臨床, **14**, 881, 1966.

Pituitary and Gonadal function of Klinefelter's Syndrome

Masafumi Shirai

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

We have experienced 23 cases of Klinefelter's syndrome in last 6 years. In all of these cases, the sex chromatin was positive, and the sex chromosome complement was XXY. Gynecomastia was seen only in 4 cases. The testes in all these cases were quite small. The histological findings showed no spermatogenesis, with marked hyalinization of the seminiferous tubules. However, Leydig cells were relatively well preserved. With respect to the values of the hormone determinations, plasma testosterone was remarkably decreased in all cases, compared to the levels in normal males. HCG loading or insulin loading tests resulted in scarcely any increase of plasma testosterone. Plasma LH, on the other hand, was increased in all cases. The insulin loading test also resulted in an increase in all but 1 case. These facts would indicated that the sensitivity of the Leydig cells to gonadotropin in patients with positive chromatin and XXY chromosome complement is essentially different from that of normal males.

イヌにおける自家移植子宮の妊娠, 分娩について

Autotransplantation of Uterus in Dogs, With Successful Pregnancy and Delivery

国立東京第二病院産婦人科

渡 辺 茂
Shigeru WATANABE

Dept of Obst & Gyne. The 2nd Tokyo National Hospital

東京農工大学農学部

岡 田 十 九 郎
Jukuro OKADA

Faculty of Agricult., Tokyo University of Agriculture & Technology

犬を用いて子宮角の自家および同種移植を非妊牝犬について行つた。移植方法は Somnopenthyll の静脈麻酔下で開腹し、子宮頸部より上方の子宮角を移植し、子宮動脈および内精動脈の縫合はポリエチレンチューブ内で接合する方法である。移植子宮は狭窄、癒着、溜膿腫を生ぜず、肉眼的組織学的にも萎縮、変性、壊死もなく、子宮造影では子宮腔疎通は正常である。性周期は6カ月毎に発情し交尾しており妊娠した。予定日に7匹を分娩し死産1と生後2日で生活力薄弱のため死亡したほかの5匹(♂3, ♀2)と母犬は現在健全である。

はじめに

医学の進歩に伴い臓器移植あるいは人工臓器移植が最近行われているが、産婦人科領域において臨床的に性器移植はまだ実施されていない。

実験的に卵巣卵管子宮の自家移植について Zhordania (1964)¹⁾は家兎、犬、山羊を用い Eraslan (1966)²⁾は犬で実験しており、Dillon (1971)³⁾はマントヒヒを用いている。前二者は各々妊娠分娩を報告しているが Dillon は手術方法のみを発表している。

著者らは非妊牝犬を用いて今日まで25例の子宮角のみの自家および同種移植を行つているが子宮移植犬は移植後は正常に発情し交尾しており、自家移植犬において妊娠し正常分娩した症例について報告する。

I. 手術方法

実験動物：体重7~13Kgの非妊牝犬で犬種の区別はつけなかった。

麻酔：麻酔薬は Somno penthyll の静脈麻酔で量は0.4ml/Kgとし、注射部位は肘静脈又は伏在静脈とした。

方法：下腹部臍下より恥骨上縁に至る正中線縦切開にて開腹し、子宮角を引上げ子宮動静脈、内精動静脈の外側を子宮頸部より上方の内精動静脈に括がる子宮間膜を

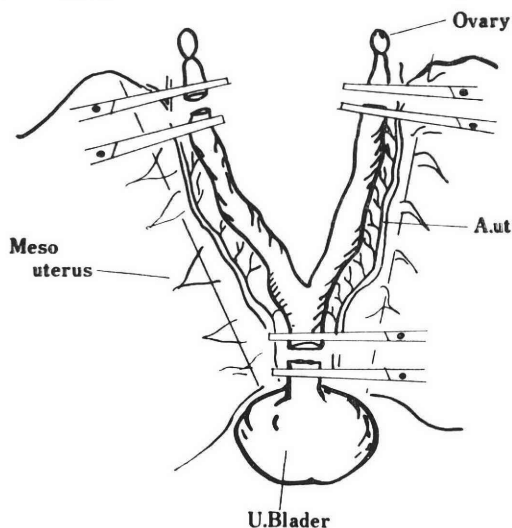


図 渡辺 岡田法

電気メスにて切断，子宮腔部の上1cmの子宮頸部を挟鉗切断，両側子宮動脈を動脈クレンメで挟鉗切断，上方は両側子宮角の卵管に接する下部1cmで挟鉗切断，内精動脈を動脈クレンメで挟鉗切断する。

子宮角は摘出後1000単位ヘパリン加生食水で血液を洗出す。摘出子宮角は数分間後に下方子宮頸部と5-0絹糸で端々連続縫合し両子宮角へ外径1.5mmのポリエチレンチューブを頸部縫合部まで挿入し（このチューブは2週間後に再開腹により抜去する），次いで摘出子宮角上端と卵管に接した子宮角の端々連続縫合を5-0絹糸で行う。

血管縫合は子宮頸部に接した左側子宮動脈と摘出子宮に附属している左側子宮動脈の各血管壁に5-0絹糸を通じ，その両端を内径1mm長さ5mmのポリエチレンチューブ内で接合するように行い両端に出て5-0絹糸はチューブ外上壁にて軽く結紮固定し，動脈クリップを除去するときは末梢動脈管内に血液は流入し搏動触知する。そして出血の無きことを確認してチューブの外側を子宮間膜にて被う。同様な方法を内精動脈の端々接合を行う。これと同様な方法を右側にも行う。

この間約30分位の部分的貧血を生ずるが接合された動脈の搏動は触知し可視出来る。その後閉腹する。

II 成 績

自家子宮移植10例であるが妊娠分娩した移植犬は昭和44年11月12日子宮移植施行，術後2週間再開腹時の肉眼的所見では子宮角は正常大で萎縮はみられず，子宮間膜は各子宮角に接着しており側枝血行がみられ子宮動脈は正常に搏動しチューブは触知し得た。結腸の一部と膀胱の軽度の癒着が子宮頸部縫合部にみられた。両側子宮角内に挿入されていたチューブを抜去し，子宮角組織小片切除しその部は5-0絹糸で縫合し閉腹した。

(1) 組織所見

イヌにおける子宮の表層は扁平上皮よりなり筋層は紡錘形細胞と血管壁は円柱上皮からなり基底層は基底細胞よりなる間質を形成し，多数の血管がみられる。機能層は多くの腺上皮とその間に血管が存在する。移植14日目，28日目，35日目の組織像では表層，筋層に萎縮壊死はみられず，血管内に血液が充盈されており，基底層，機能層内にある腺上皮細胞は正常な機能を営んでいる状態を示している。

(2) 子宮造影

子宮頸部および子宮角縫合部は時として狭窄癒着により移植子宮の萎縮，機能低下をきたすことがある。子宮造影は Somnopenethyl の麻酔下で行い，リビオドール 5 ml を子宮腔内に注入したもので子宮腔の狭窄，癒着

もなく略正常の状態である。

(3) 性周期

牝犬における性周期は生後6～8カ月に発情し，その後6カ月毎の発情周期があるようである。本移植犬は手術後7回開腹しており，発情前における卵巢の肉眼的所見では卵胞期の様相を呈しており，昭和46年10月20日交尾しており妊娠した。

(4) 分娩

交尾してから63日目の昭和46年12月23日午前7時陣痛発来してから午後8時までに7仔を分娩した。第1仔はる，生活力薄弱で生後48時間で死亡した。第4仔は死産であつたが他の5仔はる3，♀2と母犬は共に健在である。

考 按

産婦人科領域における臓器移植は卵巢が主であり多数の報告があり^{4,7)}腹腔内に自家卵巢移植して排卵妊娠に成功している⁹⁾。また卵巢の同種移植では一時的にホルモンを産生している⁹⁾が拒絶反応を示すようになる¹⁰⁾。このように卵巢移植は行われていたが内性器移植はほとんど行われていなかった。

しかし動物実験で1964年 Zhordania, Gotsiridze が家兎，犬，山羊を使つて大網膜内懸垂法により内性器移植に成功し，犬において妊娠分娩させている。これは大網膜内に移植された内性器は血管再生により栄養をつくる方法である。その直後に Eraslan が犬を用いて下腹動脈縫合法（血管端々縫合）による内性器移植を行い妊娠分娩したことを報告している。これらの報告では卵巢卵管子宮を再自家移植をしているが，同種移植の場合には卵巢までが Donar のものであるところに種々な問題が生じてくる。

つぎに手術方法で血管縫合と神経叢の処置であるが，Zhordania は血管縫合を行わずに血管再生によるものであり，Eraslan および Dillon は下腹動脈および子宮動脈の縫合を行つているが静脈と骨盤神経には特別な処置はしていない。著者らも子宮動脈と内精動脈の縫合はしているが静脈および神経は無処置のままである。このようにしても術後一定間隔をおいて開腹した際の肉眼的所見で静脈および子宮間膜内の血管の走行は“バイパス”のように側枝血行によつて移植臓器の栄養は維持され形態機能が正常に保たれているようである。

移植子宮内に一定期間ポリエチレンチューブを挿入していると狭窄，癒着，溜膿腫の発生が予防出来る。これを挿入しない場合は上記の症状を生ずる場合が多いので一定期間のポリエチレンチューブの挿入は必要のようである。

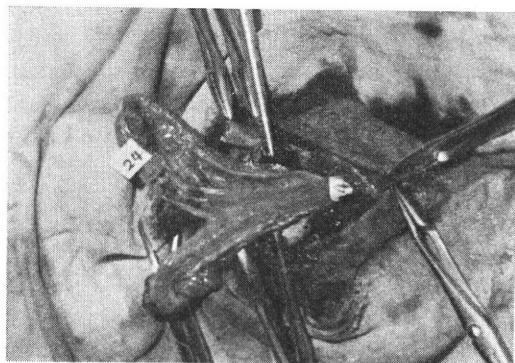


写真 1

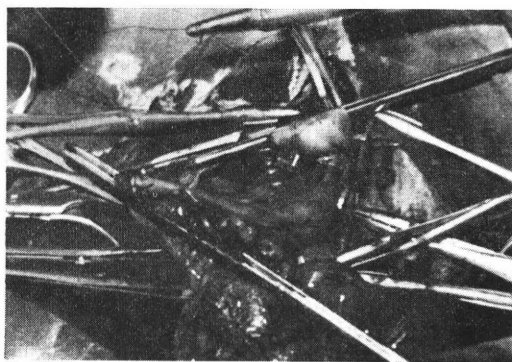


写真 4

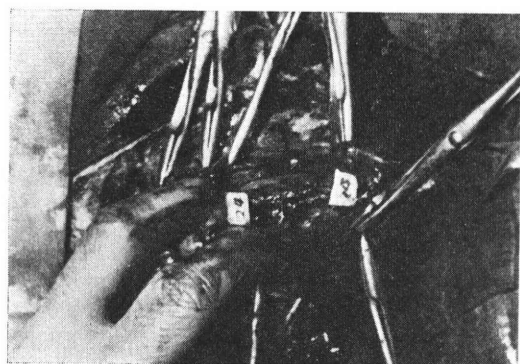


写真 2

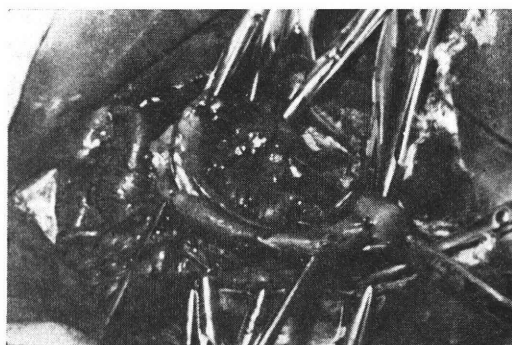


写真 5

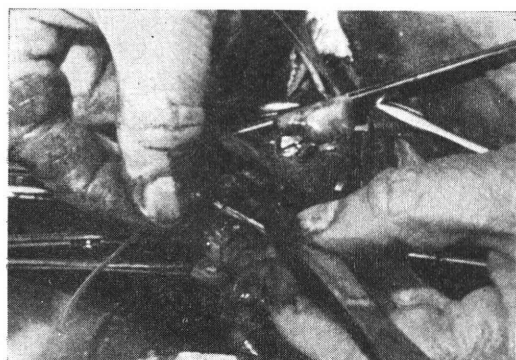


写真 3

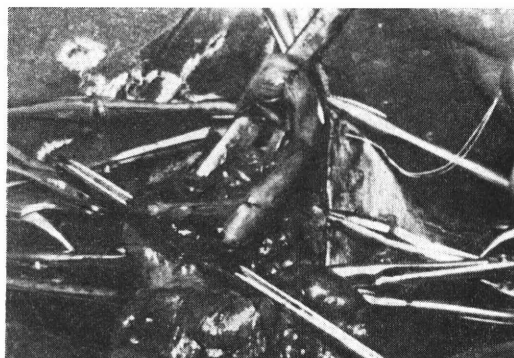


写真 6

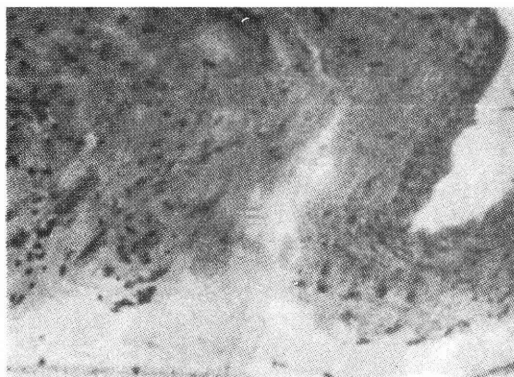


写真 7 正常子宮組織

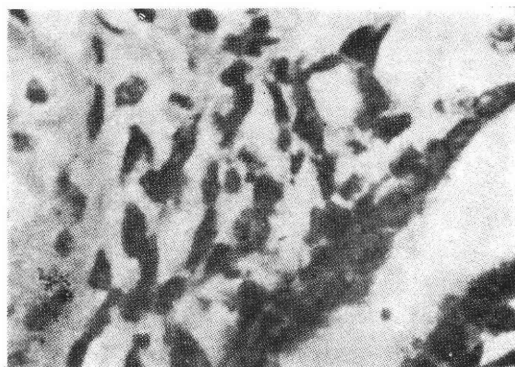


写真 10

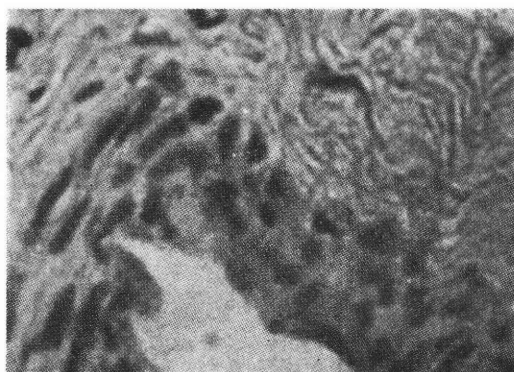


写真 8

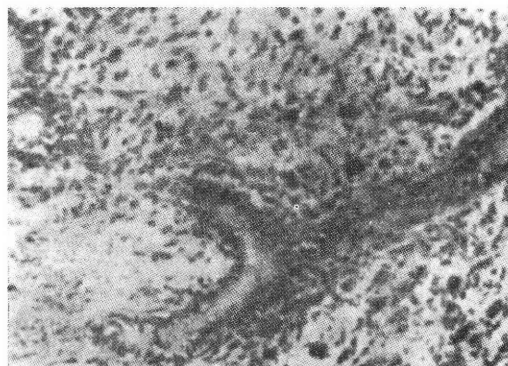


写真11 子宮移植後28日目

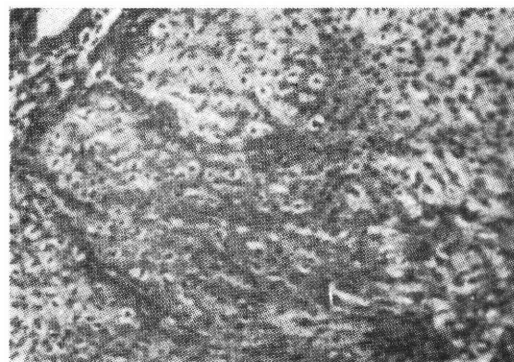


写真 9 子宮移植後14日目

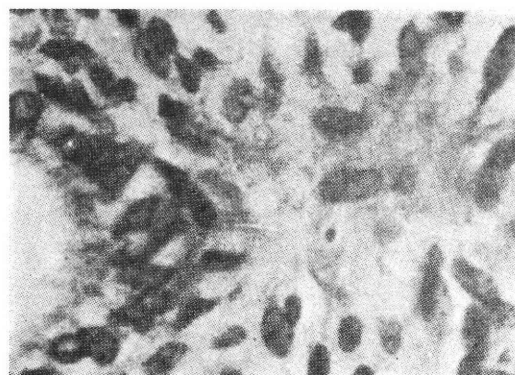


写真 12

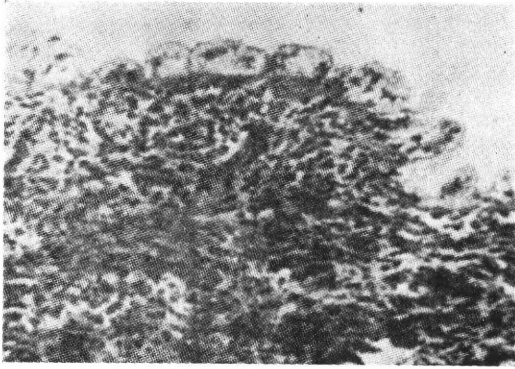


写真13 子宮移植後35日目

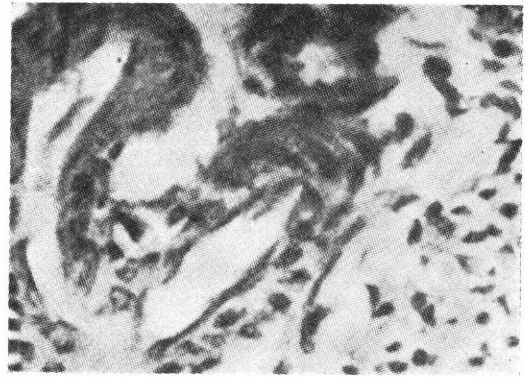


写真 14

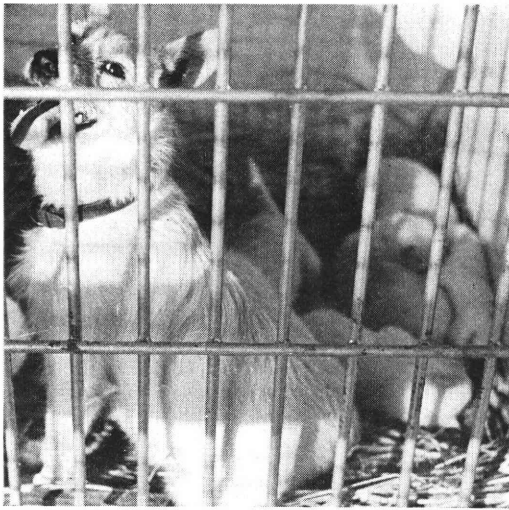


写真 15



写真16 移植後35日目

Eraslan は子宮動脈から分枝している膀胱枝を傷つけると膀胱の部分的壊死を生ずることがあると報告しているが、著者らが行っている子宮頸部の子宮動脈の切断縫合では膀胱の機能障害又は部分的壊死はみられなかった。

ま と め

犬における自家移植子宮の妊娠、分娩について次のような結果を得た。

- 1) 移植子宮の狭窄、癒着、溜膿腫等は認められなかった。
- 2) 一定間隔で開腹した際の肉眼的観察では移植子宮の形態的異常はみられず、組織像においても変性壊死はみられなかった。
- 3) 子宮造影による子宮腔疎通は正常に近く狭窄閉塞による通過障害はみられなかった。
- 4) 性周期はほぼ正常に近く 6 カ月間隔で発情し交尾している。
- 5) 7 回開腹により手術創痕腹壁ヘルニアを生じたが流産もせず、予定日と思われる日に正常分娩し、現在母仔（♂3, ♀2）ともに健在である。

稿を終わるに臨み、慶大産婦人科飯塚教授の御指導御校閲を深謝します。

文 献

- 1) Herrick, E. H., Anat. Rec., 39, 193, 1928.
- 2) Martin, F. H., Surg. Gyn. Obst., 7: 7, 1908.
- 3) Dillon., The world cong of Fert. Stei 1971.
- 4) Morris, R.T., New York J. Med., 62: 436, 1806.
- 5) Martin, F.H., Surg Gyn. Obst 13: 53, 1911.
- 6) Martin, R.H., Surg Gyn. Obst 35: 573, 1922.
- 7) Ingram, D.L., J. Endoc. 14: 110, 1956.
- 8) Zhordania, I.F., Acta. Clir Plact 6: 30, 1964.
- 9) Eraslan, S., Arch. Surg 92: 9, 1966.

Auto-transplantation of uteri of dogs, with Successful Pregnancy and Delivery

Shigeru Watanabe

(Dept. of Obst. & Gynec., The 2nd Tokyo
National Hospital)

Jukuro Okada

(Faculty of Agricult., Tokyo University of
Agriculture & Technology)

The auto- and allo-transplantation of corpus uteri of dog was carried out upon the non-pregnant bitch, in whom the transplantation of corpus uteri above the cervix was done after laparotomy under the intravenous anesthesia by Somnopenhyl and the uterine artery and the internal spermatic artery were connected through polyethylene tube.

The transplanted uterus did not produce stenosis, adhesion or pyometra, and there was no atrophy, degeneration or necrosis macroscopically and histologically. The hystero-graphy disclosed normal patency of uterine cavity.

The sexual cycle occurred every six months with accompanying libido. It experienced coitus and then became pregnant. It delivered seven puppies, in which one was stillbirth and one died in two-days-old by low vital capacity.

Thus the mother dog and five puppies (three males and two females) has been still alive in good health.

原因不明不妊症婦人の血清中に見出される 精子不動化因子に関する研究

Studies on sperm immobilizing factor, found in the
sera of unexplained sterile women.

徳島大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 足立春雄教授)

土 屋 邦 男
Kunio TSUCHIYA

Dept. of Obst. & Gynec., School of Med., Tokushima Univ., Tokushima.
(Director: Prof. H. Adachi)

原因不明不妊症と抗精子抗体の関係について検討し、次の結果を得た。

- 1) 血中精子不動化因子は原因不明不妊婦人より17.9%, 原因の判明した不妊婦人より0.7%見出されたが妊婦, 未婚婦人からは見出されず, 妊孕性と関係しているように思われる。
- 2) 血中精子凝集素は原因不明不妊婦人より40.2%見出されたが妊婦からも45.0%に見出されたので不妊症の直接的な原因と考えにくい。また未婚婦人で8.9%と特異的に低率であった。
- 3) 同一患者の精子不動化値を2~4年にわたって追跡したがほとんど低下しなかった。
- 4) 精子不動化因子は補体の存在下にだけ作用を示し, 透析されない高分子物質で, γ -G グロブリンおよび γ -M グロブリン中にその作用があり, 洗浄精子に吸着され, 60°C, 20分の加熱で解離し, 人の肝, 腎で吸収されず, 無精子症精漿で吸収すると精子不動化作用が消失する点からみて, 精漿に対する抗体様の性質を有するものと思われる。

緒 言

近年, 女性不妊症に関する研究はめざましいものがあるが, 他方諸検査によつて器質的な障害が見出されない, いわゆる原因不明不妊症の原因の究明はもとより, その治療に関してはいまだ格別の進歩はみられていない。

しかしこれら原因不明不妊症の中には精子に対する抗体が関与しているものもあるのではないかということはかなり古くから疑問を持たれてきた。即ち1922年Vogt¹⁾は婦人は頻回性交によつて不妊になるが, 一定期間夫から隔離しているか又は禁欲を行つているとその後妊娠するという見解を発表した。その後, 人精液を婦人に注射した場合 spermatoxin が血中に生じ, 不妊になったという報告が1920年代から1930年代に行われている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。1959年になつて Isojima ら⁶⁾は雌モルモットに Freund's adjuvant を用いてモルモット 睾丸による強化免疫を行

い, 雌モルモットは精子に対する抗体を産生すると同時に明らかに不妊が発生すると述べ, 同年 Katsh⁷⁾もこれを確認している。婦人に関しては Franklin & Dukes⁸⁾は1964年, 原因不明不妊婦人19例をしらべた結果78.9%という高率に血中精子凝集素を見出したが対照婦人からは10%前後の低率にしか見出されず, またこれら血中精子凝集素をもつ不妊患者のうち5例に condom の長期使用あるいは禁欲を命じたところ全例で抗体価が低下し, その中3例は検出しえなくなるとともに妊娠した事実から, 血中精子凝集素は原因不明不妊症と関係があると提言した。彼らは1964年⁹⁾, 1968年¹⁰⁾に更に例数をふやして検討しているがやはり同じ傾向を認め, また精子凝集素は精子に特異的なもので精漿に対するものではなかったと報告している。Schwimmer ら¹¹⁾および Kolodny ら¹²⁾は prostitute の血中には精子凝集素を高率に認めており, 頻回性交による精子凝集素の産生を示唆している。また Tyler ら¹³⁾は夫精液を用いた場合にだけ

不妊婦人の血中精子凝集素の検出率が対照に比して高いことを認めている。しかし逆に Isojima¹⁴⁾ (1968) は原因不明不妊婦人血中の精子凝集素検出率は妊婦とほとんど同率であつたと述べているし、Boettcher ら¹⁵⁾ も不妊婦人では精子凝集試験が23%陽性であつたのに対して妊婦では78%が陽性という結果を報告している。Israels-tam¹⁶⁾ は不妊婦人にみられる精子凝集素の中で血清因子と考えられるのは7%にすぎなかつたと述べているし、Vaidya ら¹⁷⁾ も condom を11ヶ月間使用したにもかかわらず、なお精子凝集試験が陽性であつた婦人が妊娠したことを報告しており、精子凝集素と不妊症の關係に疑問をもつものも多い。磯島ら¹⁸⁾¹⁹⁾¹⁴⁾ はいくつかの抗精子抗体検出法を比較、検討したうえで、精子は非特異的凝集が非常に多いものであるのにその非特異的凝集とまぎらわしい凝集を抗精子抗体検出の判定基準として用いるのは不適當であると指摘し、精子不動化試験が最も特異的なすぐれた方法であることを述べ、その方法によつて原因不明不妊婦人へのみ(1例を除いて)陽性者を見出し、妊婦および未婚女性には1例も見出されなかつたことより精子不動化試験が原因不明不妊症に極めて特異的であり、また精子不動化試験陽性血清を分析して精子不動化因子には精子特異抗体と精漿特異抗体の両者があると提唱している。1971年 Vaidya ら¹⁷⁾ も原因不明不妊症患者30例中1例に精子不動化試験が陽性であることを見出したと報告している。

そこで著者は血中抗精子抗体検出法として精子不動化試験を選び、不妊症婦人、妊婦、未婚女性に対し、精子不動化因子が不妊症と関係があるか否かを検討するとともに、併せて精子凝集試験による成績と比較し、更に血中精子不動化因子の性状、即ち本因子が実際に抗体であるか、もし抗体であるとするれば精子、精漿いずれに特異的なものであるのか、また血清中のどの分画に存在するのかを検討した結果について報告する。

実験材料および実験方法

1. 患者の分類：不妊症婦人を原因不明不妊症、原因の判明している不妊症、検査未完了のものの3つに分類し、対照として妊婦と未婚女性を選んだ。

a. 原因不明不妊症婦人：少くとも3年以上の不妊期間を有するもので原発性不妊症、続発性不妊症を含み、既往歴、BBT (BBT のみにて排卵の有無に疑問の残る症例には pregnanediol を測定した)、子宮の發育状態、排卵期の頸管粘液の性状、卵管の通過性、子宮内膜組織検査、内分泌学的検査 (total estrogen, 17-KS, 17-OHCS)、甲状腺機能、夫精液検査などを実施してすべてに異常のないもの。

b. 原因の判明している不妊症婦人：主として卵管閉塞、子宮筋腫、子宮内膜症、排卵異常、子宮發育不全、子宮奇型、夫の精子減少症および無精子症等。

c. 検査未完了の不妊症婦人：前記各種検査の完了していないもの。

d. 妊婦：外来妊婦クリニックを訪れるもの。

e. 未婚婦人：17~22歳の未婚女性で看護学校、助産婦学校の学生である。

2. 精子不動化試験 (S.I.T.) :

a. 新鮮精液使用法：磯島ら¹⁸⁾ (1967) の方法を用いた。即ち小試験管内に56°C、30分間非働化した患者血清0.25ml をとり、これに精子浮遊液(新鮮精液を生食水にて精子数 $60 \times 10^6/\text{ml}$ に調整したもの)0.025ml と補体としてのモルモット血清(精子運動に障害を与えないことを確めたモルモット血清を5頭分以上プールし、凍結乾燥して-20°C 中にて保存し、純水にてもとの容量にもどして用いた)0.05ml を加えて混合し、32°C、60分間 incubate し、その1滴をスライドグラス上にとりカバーグラスをかけないまま $\times 200$ にて検鏡して1視野中の精子50を数えその運動率を算定する。通常4視野を数えてその平均運動率をT%とする。

これに平行して非働化標準人血清(精子不動化作用のないことを確めた非働化未婚女性血清を0.5ml ずつ分注して-20°C 中に保存する)+精子浮遊液+補体を補体対照としてとり、その精子の平均運動率をC%とし、C/T を精子不動化値 (S.I.V.) とする。

なおこの際、非働化患者血清 0.25ml + 精子浮遊液 0.025ml、補体0.25ml + 精子浮遊液0.025ml も同時に対照としてとり、それらの精子運動が障害されていないことを確めて本試験における精子不動化が非特異的でないことを確認しておかなければならない。

b. 洗浄精子使用法：Isojima¹⁴⁾ (1968) は患者血清中の精子不動化因子には精子特異抗体と精漿特異抗体の両者があると述べているが、被検血清中の精子不動化因子が精漿特異抗体である場合には抗体が精子浮遊液中の精漿によつて中和されて精子不動化試験の感度が悪くなることが考えられる。そこで精漿成分を出来るだけ除去して反応をより鋭敏にするため洗浄した精子を用いることとした。

即ち正常男子より得た精液を15~20分間放置後、3~4倍容量の10%非働化正常家兔血清(NRS、精子不動化作用のないことを確めてある)添加生食水を加えてよく攪拌して2~3分間静置し、その上清のみを採取して1,500rpm、5分間遠沈する。生じた沈澱をゆつくり振盪した後、更に約10ml の10% NRS 添加生食水を加えて同様に遠沈し、沈澱に適量の10% NRS 添加生食水を

加えて精子数 $60 \times 10^6/\text{ml}$ に調整する。このようにして洗浄した精子の運動性は良好で運動率も50%前後に保つことが出来る。この洗浄精子浮遊液を精子不動化試験の精子浮遊液として用いて、他はすべて磯島法(前述)に準じて行つた。1971年以後の精子不動化試験はすべて本法を用いている。

3. 精子凝集試験 (S.A.T.):

a. 新鮮精液使用法: Franklin ら⁸⁾ (1964) の方法を用いたが精子浮遊液の精子数を $60 \times 10^6/\text{ml}$ とし、又 32°C にて incubate した点が原法と異っている。即ち非働化患者血清の原液および1:5生食水希釈液0.25 ml と精子浮遊液(新鮮精液を生食水にて精子数 $60 \times 10^6/\text{ml}$ に調整したもの) 0.025 ml とを小試験管内で混合して 32°C 中にて incubate し、30分、1時間、2時間、4時間後にそれらの1滴をスライドグラスに滴下してカバーグラスをかけないまま $\times 400$ にて検鏡し、1回でも各視野に精子数2以上の凝集を1組以上認めたものを陽性とした。

b. 洗浄精子使用法: 1971年 Manarang-Pangan ら²⁰⁾ は人血清中の精子凝集素は精漿に対する抗体であると報告しているので、精子凝集試験でも感度を鋭敏にする目的で洗浄精子浮遊液(前述)を用いることにし、1971年より実施している。他の手順は新鮮精液使用法に従つた。

4. 血中精子不動化因子の分析: 精子不動化試験陽性原因不明不妊患者のうち、[] の4例を選び、血清を次のように分析した後精子不動化試験を行つた。

a. 透析: 非働化した患者血清を精子不動化値が著明に低下しない程度に生食水で希釈 ([] 1:4, [] 1:8, [] 1:2) してその1 ml を Visking tube にて生食水に対し、 4°C 中で48時間透析し、生じた沈澱は遠沈により除去した。

b. 7S γ -グロブリンの調整: 非働化患者血清より $1/3$ 飽和 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 塩析法にて γ -グロブリンを採取し、0.0175M 磷酸緩衝液 (PB), pH 6.3 に対し十分透析する。Peterson & Sober²¹⁾ (1956) の原法に従い DEAE cellulose column ($1.1 \times 30\text{cm}$, Buffer: 0.0175M PB, pH 6.3) を作製し、サンプル γ -グロブリン約30mg/in 2 ml を重層して流出速度15ml/60min で最初に出てくる蛋白のピークを採取した。Visking tube で生食水に対し48時間、 4°C 中で透析した後、通常血清中には7S γ -グロブリンは8~10mg/ml 含まれているが4例とも10 mg/ml に調整して用いた。

c. 精子による吸収: 非働化患者血清 1 ml に生食水で3回遠沈洗浄した人精子 120×10^6 を加え、 37°C 、60分間振盪しながら incubate した後、3,000rpm、5分間

遠沈して得た上清を精子吸収血清とした。

d. 精子不動化因子の吸着精子よりの解離: c. の沈澱(精子)を硼酸緩衝生食水(BBS), pH 8.8にて2回遠沈洗浄後、2%正常人血清(NHS, 精子不動化作用のないことを確めてある)添加 BBS 0.5ml を加え、3,000rpm、5分間遠沈した上清を精子不動化因子吸着精子の洗浄上清とした。又、精子に吸着された精子不動化因子の溶出液は、洗浄後の沈澱(精子)に 60°C に加熱した2% NHS 添加 BBS 0.5ml を加え、 60°C 、20分間振盪しながら加熱し、直ちにとり出して冷えないようにして3,000rpm、2分間急速に遠沈して得た上清を用いた。

e. 人肝臓、腎臓組織による吸収: 凍結保存せる人肝臓、腎臓を細切してから Tissue-blender で磨砕し、上清が透明になるまで BBS にて、3,000rpm、10分間遠沈洗浄をくり返した後、不溶性沈澱を凍結乾燥した。a. と同様に希釈した非働化患者血清 1 ml に凍結乾燥人肝臓組織50mg、別の1 ml に凍結乾燥人腎臓組織50mg を加え、 37°C 、60分間振盪しながら incubate 後、10,000rpm、15分間遠沈して得た上清を人肝臓組織吸収血清、人腎臓組織吸収血清とした。

f. 人精漿による吸収: 人精漿として無精子症患者精液の遠沈上清を凍結乾燥したものを用いた。非働化患者血清を a. と同様に希釈してその1 ml に前記無精子症患者精漿50.2mg を加え、 37°C 、60分間振盪しながら incubate した後、10,000rpm、15分間遠沈して得た上清を人精漿吸収血清とした。

g. 血清 γ -M グロブリン分画: 患者血清は大量に入手出来ないで [] の2例についてのみ行つた。sucrose の濃度勾配下で超遠沈することによつて分子量の大きい γ -M グロブリンを早く沈下させる sucrose density gradient ultra-centrifugation を用いた。

(i). [] SW-50L 遠沈チューブを用いて10%より40%までの sucrose 生食水の gradient の column (内径 1.3cm, 高さ 4.2cm) を3本作製しておく。加熱しない患者血清 1 ml に生食水 1 ml を加えて混合し、重量バランスをとりながら3本の column 上に重層し、Beckman-東芝 L 型 preparative ultracentrifuge apparatus, SW-50L ローターを用いて 4°C 、35,000rpm、18時間遠心沈澱を行つた後、遠沈チューブの下から $1/3$ ずつを分離採取して順次 Fr. I, II, III とし、夫々を濃縮して生食水に対し 4°C 、48時間透析した後、非働化した。

(ii). [] (i). の方法では γ -M グロブリン分画中に γ -G グロブリンの aggregate が混入してくる恐れがあるので Buffer は生食水を使わずに 0.1M 酢酸緩衝液, pH 4.5 を用いた。即ち10%より40%までの sucrose density gradient の column ($1.3 \times 4.2\text{cm}$, Buffer:

表 1 精子不動化試験, 精子凝集試験の陽性率

		精子不動化試験			精子凝集試験		
		新鮮精液 使用法	洗浄精子 使用法	計	新鮮精液 使用法	洗浄精子 使用法	計
不妊 婦人	原因不明	13/74 (17.6%)	2/10(20.0%)	15/84 (17.9%)	27/72(37.5%)	6/10(60.0%)	33/82 (40.2%)
	原因判明	1/105(1.0%)	0/40(—)	1/145(0.7%)	18/98(18.4%)	16/40(40.0%)	34/138(24.6%)
	検査未完了	0/32 (—)	0/17(—)	0/49 (—)	11/39(28.2%)	6/17(35.3%)	17/56 (30.4%)
対 照	妊 婦	0/83 (—)	0/17(—)	0/100(—)	38/83(45.8%)	7/17(41.2%)	45/100(45.0%)
	未婚婦人	0/48 (—)	0/8 (—)	0/56 (—)	4/48(8.3%)	1/48(12.5%)	5/56 (8.9%)

0.1M 酢酸緩衝液, pH 4.5) を 3 本の SW-50L 遠沈チューブに作製しておき, 加熱しない患者血清 1 ml を 0.1M 酢酸緩衝液にて十分透析した後 1 ml の 0.1M 酢酸緩衝液を加えて混合し, 3 本の column 上に重量バランスをとりながら重層する。(i). と同様に超遠沈を行って遠沈チューブの下から $\frac{1}{4}$ ずつを分離採取し, 順次 Fr. I, II, III, IV とし, 生食水にて 4°C, 48 時間透析後, Diafro ultrafilter (Amicon Model 12, membrane PM 10) にて濃縮した上で非働化した。

H.T., M.H. とともに各 Fraction に含まれる γ -A, γ -G, γ -M グロブリンは抗ヒト γ -A, γ -G, γ -M 家兎因子血清 (Hoechst 製) を用いて micro agar gel diffusion test [Ouchterlony²²⁾ (1949) の方法] にて確めた後, Partigen γ -A, γ -G, γ -M globulin (Behringwerke AG) で定量した。

h. 精子不動化試験: 洗浄精子使用法 (前述) を用いた。

5. 新鮮精液使用法と洗浄精子使用法の比較: 非働化家兎抗人精液血清 [精子数 $150 \times 10^6/\text{ml}$ の O 型人精液を 10 回凍結融解後 homogenize し, 生食水で 2 倍に稀釈したもの (含有素量 $4.3\text{mg}/\text{ml}$) を complete Freund's adjuvant とともに家兎に免疫して得たもの²³⁾] の 10% NRS 添加生食水による 1:200, 1:400, 1:800, 1:1600, 1:3200 稀釈液に対し, 同一の人精液より作製した新鮮精液使用法, 洗浄精子使用法の精子浮遊液を用いて精子不動化試験, 精子凝集試験を行った。

実験結果

A. 不妊婦人の精子不動化試験 (S.I.T.), 精子凝集試験 (S.A.T.) 陽性率:

精子不動化値は新鮮精液使用法, 洗浄精子使用法いずれを用いても妊婦および未婚婦人には >2.0 は見られないため, ≥ 2.0 を精子不動化試験陽性 となると表 1 に示す如く, 原因不明不妊婦人 84 例中 15 例, 17.9% (新鮮精液使用法; 74 例中 13 例, 17.6%, 洗浄精子使用法; 10 例中 2 例, 20.0%), 原因の判明している不妊症婦人 145 例

中 1 例, 0.7% (新鮮精液使用法; 105 例中 1 例, 1.0%, 洗浄精子使用法; 40 例中 0 例, 0%) 陽性が見出されたが, 検査未完了の不妊症婦人 49 例 (新鮮精液使用法; 32 例, 洗浄精子使用法; 17 例), 妊婦 100 例 (新鮮精液使用法; 83 例, 洗浄精子使用法; 17 例), 未婚女性 56 例 (新鮮精液使用法; 48 例, 洗浄精子使用法; 8 例) からは 1 例も陽性は見出されなかった。即ち 1 例の例外を除き原因不明不妊婦人に特異的に検出された。しかもこれら 16 例とも補体を添加しない場合の精子の運動は全く良好で障害されていなかった。

精子凝集試験陽性は原因不明不妊症婦人 82 例より 33 例, 40.2% (新鮮精液使用法; 72 例中 27 例, 37.5%, 洗浄精子使用法; 10 例中 6 例, 60.0%), 原因の判明している不妊症婦人 138 例より 34 例 24.6% (新鮮精液使用法; 98 例中 18 例, 18.4%, 洗浄精子使用法; 40 例中 16 例, 40.0%), 検査未完了の不妊症婦人 56 例より 17 例, 30.4% (新鮮精液使用法; 39 例中 11 例, 28.2%, 洗浄精子使用法; 17 例中 6 例, 35.3%) と精子不動化試験より高率に見出され, 妊婦からは 100 例中 45 例, 45.0% (新鮮精液使用法; 83 例中 38 例, 45.8%, 洗浄精子使用法; 17 例中 7 例, 41.2%) とより一層高率に見出されたが, ただ未婚婦人では 56 例中 5 例, 8.9% (新鮮精液使用法; 48 例中 4 例, 8.3%, 洗浄精子使用法; 8 例中 1 例, 12.5%) と低率であった。

表 2 は精子不動化因子を有する原因不明不妊婦人の血中精子不動化値を長期間 follow up した結果を示したものであるが, 多少の高低はあつても消失はしていない。

B. 血中精子不動化因子の性状:

患者血清を生食水にて透析する前後の S.I.V. の比較を表 3 に示してあるが, 4 例ともほとんど低下していない。患者血清を稀釈したのは不動化因子の透析による影響をより鋭敏に見るためであつて, 不動化作用が著明に低下しない程度の稀釈を用いた。対照としてはすべて正常人血清のそれぞれに対応する稀釈を用いた。また, 4 例の患者からとつた 7 S γ -グロブリン分画の $10\text{mg}/\text{ml}$ の濃度における S.I.V. は表 4 に示す如く, 4 例とも原血清

表 2 血中精子不動化値の経時的変化

患 者	精 子 不 動 化 値										
	1968年			1969年			1970年			1971年	
	1 月	6 月		1 月	6 月		1 月	6 月		1 月	6 月
	7.0	3.5	4.0	7.0	3.5	4.0	7.0	8.7	4.4	5.5	
		5.3			3.5	3.9		12.3		13.5	
				7.0	3.5	4.4	5.0	6.2	5.4	3.8	
		2.8	3.5				5.8	4.4	4.1	4.1	

表 3 患者血清の精子不動化作用の透析による影響

患者血清	稀釈倍数	透 析	精子不動化試験	
			運 動 率	S.I.V.**
■	1:4	前	8%	6.5
		後	8	6.5
	1:8	前	8	6.0
		後	10	4.8
	1:4	前	12	4.3
		後	12	4.3
	1:2	前	16	3.3
		後	16	3.3
対 照 :	1:2	—	52	1.0
NHS*	1:4	—	52	1.0
	1:8	—	48	1.0

* NHS; 非働化正常人血清
(精子不動化作用のないもの)

** S.I.V.; 精子不動化値

表 4 患者血清 7S γ -グロブリンの精子不動化作用

患 者	実 験 材 料	精子不動化試験	
		運 動 率	S.I.V.
■	原 血 清	8%	6.0
	7S γ -gl.*	8	6.0
■	原 血 清	6	8.0
	7S γ -gl.*	6	8.0
■	原 血 清	10	4.8
	7S γ -gl.*	10	4.8
■	原 血 清	12	4.0
	7S γ -gl.*	14	3.4
対 照 :	原 血 清	48	1.0
NHS	7S γ -gl.*	48	1.0

* 7S γ -gl.; 7S γ -グロブリン(10mg/ml)

表 5 血中精子不動化因子の精子による吸着及び 60°C 加熱による解離

患 者	実 験 材 料	精子不動化試験	
		運 動 率	S.I.V.
■	原 血 清	8%	6.8
	精子吸収血清	24	2.3
	洗浄上清*	30	1.1
	60°C 加熱上清*	8	4.0
■	原 血 清	6	9.0
	精子吸収血清	40	1.4
	洗浄上清*	28	1.1
	60°C 加熱上清*	8	4.0
■	原 血 清	10	5.4
	精子吸収血清	40	1.4
	洗浄上清*	28	1.1
	60°C 加熱上清*	10	3.2
■	原 血 清	16	3.4
	精子吸収血清	34	1.6
	洗浄上清*	30	1.1
	60°C 加熱上清*	10	3.2
対 照 : NHS		54	1.0
2 % NHS in BBS		32	1.0

; 2 % NHS in BBS を精子不動化因子吸着精子の洗浄及び 60°C 加熱による解離の溶液として用いたもので、 印の S.I.V. はこの対照を基準にしている。

全ての実験材料には10%の割合で非働化正常家兎血清を加えてある。

とほぼ同じ値を示した。洗浄精子にて吸収後の患者血清の S.I.V. は ■ は 6.8 より 2.3 に, ■ は 9.0 より 1.4 に, ■ は 5.4 より 1.4 に, ■ は 3.4 から 1.6 と著明に低下した。また、この精子不動化因子吸着精子の洗浄上清の S.I.V. は 4 例とも 2.0 以下であつたが、60°C、20 分間加熱した後の遠沈上清の S.I. V. は ■ では 1.1 から 4.0 に, ■ は 1.1 から 4.0, ■ は 1.1

表 6 血中精子不動化因子の人肝, 腎組織による吸収*

患者血清	稀釈倍数	吸収材料	精子不動化試験	
			運 動 率	S.I.V.
[患者血清]	1:4	—	10%	5.4
		肝**	12	4.5
		腎***	8	6.8
[患者血清]	1:8	—	6	8.7
		肝**	8	6.5
		腎***	6	8.7
[患者血清]	1:4	—	14	3.9
		肝**	12	4.5
		腎***	12	4.5
[患者血清]	1:2	—	16	3.4
		肝**	16	3.4
		腎***	16	3.4
対照: NHS	1:2	—	54	1.0
	1:4	—	54	1.0
	1:8	—	52	1.0

* 吸収は稀釈した 患者血清 1 ml に凍結乾燥した人肝組織又は人腎組織を 50mg 加えて行つた。

** 肝; 凍結乾燥人肝臓組織

*** 腎; 凍結乾燥人腎臓組織

から 3.2, [患者血清] は 1.1 から 3.2 と 4 例とも陽性を恢復した (表 5)。

患者血清を人肝臓組織, 人腎臓組織で吸収しても S.I.V. に変化のないことは表 6 に示してある。即ち 4 例ともほとんど吸収によつて低下がみられなかつた。表 7 は

表 7 血中精子不動化因子の人精漿による吸収*

患者血清	稀釈倍数	吸収材料	精子不動化試験	
			運 動 率	S.I.V.
[患者血清]	1:4	—	8%	6.5
		精漿**	58	0.9
[患者血清]	1:8	—	8	6.0
		精漿**	44	1.1
[患者血清]	1:4	—	12	4.3
		精漿**	34	1.5
[患者血清]	1:2	—	14	3.6
		精漿**	40	1.3
対照: NHS	1:2	—	50	1.0
	1:4	—	52	1.0
	1:8	—	48	1.0

* 吸収は稀釈した 患者血清 1 ml に凍結乾燥した無精子症精漿 50.2mg を加えて行つた。

** 精漿; 凍結乾燥無精子症患者精漿

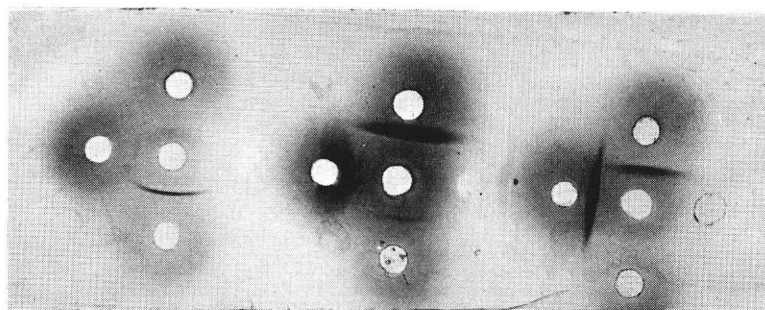
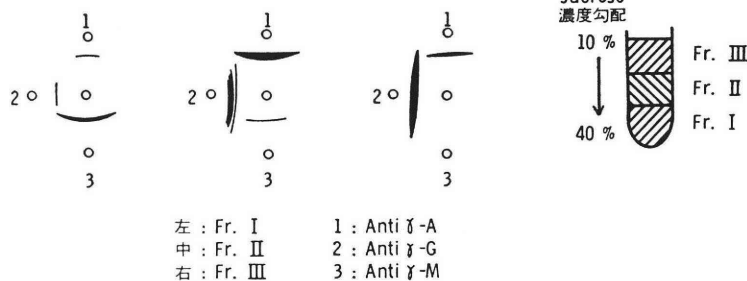


図 1 患者 [患者血清] の sucrose density gradient ultracentrifugation による Fr. I, II, III の Micro agar gel diffusion test

表 8 患者 H.T. の Fr. I, III の精子不動化作用

実験材料	希釈倍数	γ -A* (mg/ml)	γ -G* (mg/ml)	γ -M* (mg/ml)	精子不動化試験	
					運動率	S.I.V.
Fr. I	1:1	<0.15	<0.11	0.17	8%	5.5
Fr. III	1:1	0.15	2.05	<0.09	2	22.0
	1:5	0.03	0.41	<0.02	42	1.0
対照:NHS	1:1	—	—	—	44	1.0

* γ -A, γ -G, γ -M の定量は Partigen γ A, γ G, γ M グロブリンを用いた。

全ての実験材料には10%の割合に非働化正常家兎血清を加えてある。

患者血清 1 ml を人(無精子症)精漿(乾燥重量 50.2mg)で吸収後の S.I.V. を示しているが、吸収後は 4 例とも 2.0 以下に著明に低下した。図 1 は $\square$ の sucrose density gradient ultracentrifugation により得た Fr.

I, II, III と抗人 γ -A, γ -G, γ -M 因子血清との間の gel diffusion を示したものである。 γ -M は Fr. I に最も多く含有されているが γ -A, γ -G もわずかに混入しており、Fr. III は γ -M をほとんど含んでおらず主として γ -A, γ -G を含んでいることが明らかである。そこで Fr. I, Fr. III の中に含まれる γ -A, γ -G, γ -M を定量し

た結果を表 8 に示した。Fr. III は γ -M は 0.09 mg/ml 以下であるが γ -G を 2.05 mg/ml (正常血中濃度の約 $1/5$) 含んでいる。この分画の S.I.V. をしらべてみると 22.0 と強い精子不動化作用を有することが認められた。しかしこれを 5 倍に希釈して γ -G 濃度を 0.41 mg/ml とするとやはり精子不動化作用を示さなくなった。これに反し Fr. I は γ -G 濃度が 0.11 mg/ml 以下であるにもかかわらず S.I.V. は 5.5 と著明な精子不動化作用を示したが、この Fr. I の γ -M 濃度は 0.17 mg/ml であった。故にこの精子不動化は混在している γ -G (0.11 mg/ml 以下) によるのではないということが明らかである。

図 2 は $\square$ の Fr. I, II, III, IV と抗人 γ -A, γ -G, γ -M 因子血清との間の gel diffusion を示したものである。 $\square$ の場合 γ -M 分画中に γ -A, γ -G が混入していたので、今回は γ -M をより純粋にとり出す目的で Buffer に 0.1M 酢酸緩衝液, pH 4.5 を用い、更に細かく 4 つの Fraction に分けたのであるが Fr. I には尚 γ -M の他に γ -A, γ -G が混入していることがわかる。又、Fr. III は γ -A と γ -G, Fr. IV は γ -G を主に含んでいて γ -M をほとんど含んでいないようである。表 9 は Fr. I, III, IV に含まれる γ -A, γ -G, γ -M の濃度と夫々の分画による S.I.T. の結果であるが、Fr. III は γ -M を 0.09 mg/ml 以下しか含んでいないが γ -G は正常

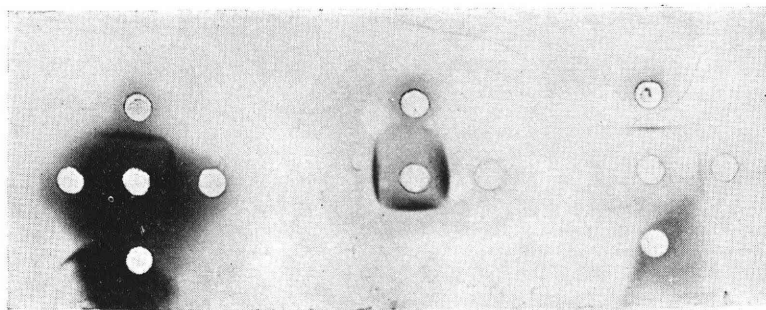
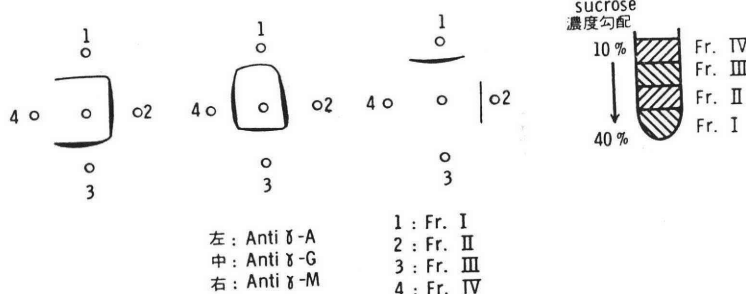


図 2 患者 $\square$ の sucrose density gradient ultracentrifugation による Fr. I, II, III, IV の Micro agar gel diffusion test

表 9 患者 M.H. の Fr. I, III, IV の精子不動化作用

実験材料	稀釈倍数	γ -A (mg/ml)	γ -G (mg/ml)	γ -M (mg/ml)	精子不動化試験	
					運動率	S.I.V.
Fr. I	1:1	<0.15	<0.11	1.13	4%	10.5
Fr. III	1:1	0.73	11.34	<0.09	10	4.2
	1:100	0.01	0.11	<0.001	32	1.3
Fr. IV	1:1	<0.15	0.11	<0.09	28	1.5
対照: NHS	1:1	—	—	—	42	1.0

全ての実験材料には10%の割合に非働化正常家兎血清を加えてある。

表 10 洗浄精子使用法と新鮮精液使用法の比較

	洗浄精子使用法			新鮮精液使用法		
	精子不動化試験		精子凝集試験	精子不動化試験		精子凝集試験
	運動率	S.I.V.		運動率	S.I.V.	
非働化家兎 抗人精液血清	%			%		
1:200	<1	25.0	卅	23	2.5	卅
1:400	10	5.4	卅	44	1.3	卅
1:800	20	2.7	卅	44	1.3	卅
1:1600	36	1.5	+	48	1.2	—
1:3200	40	1.4	—	55	1.0	—
対照: NRS*	54	1.0	—	57	1.0	—

* NRS; 非働化正常家兎血清 (精子不動化作用, 凝集作用のないもの)

血中濃度にほぼ近い 11.34mg/ml 含んでいて S.I.V. は 4.2 と強い精子不動化作用を示している。しかしこれを 100倍稀釈して γ -G 濃度 0.11mg/ml とすると不動化作用を示さず, Fr. IV も γ -M 濃度 0.09mg/ml 以下, γ -G 濃度 0.11mg/ml で S.I.V. は 1.5 と不動化作用を示さなかった。しかし Fr. I は γ -G 濃度 0.11mg/ml 以下であるにもかかわらず S.I.V. は 10.5 と強い精子不動化作用を示し, この γ -M 濃度は 1.13mg/ml であった。故に M.H. の場合も Fr. I の精子不動化作用は混在した γ -G によるものではないということが出来る。

C. 新鮮精液使用法と洗浄精子使用法の比較:

新たに考案した洗浄精子使用法と従来の新鮮精液使用法とははたしてどの程度感度に差があるかを比較したのが表10である。被検抗血清として非働化家兎抗人精液血清の稀釈液を用いたが, 洗浄精子使用法が新鮮精液使用法より精子不動化試験では約 4 倍, 精子凝集試験では約 2 倍感度が鋭敏であることが明らかである。

考 察

洗浄精子使用法は新鮮精液使用法よりも精子不動化試験, 精子凝集試験いずれにおいても鋭敏であることは家兎抗人精液血清を用いて明らかとなつたが, 患者血清からの陽性検出率についてみると, 洗浄精子使用法を用いた原因不明不妊症患者が10例と少いのて断定的なことは云えないが, 表1に示したように精子不動化試験では両法に大差はないが, 精子凝集試験では明らかに洗浄精子使用法の方が新鮮精液使用法よりも検出率が高いようである。

精子不動化試験, 精子凝集試験を不妊婦人, 妊婦, 未婚婦人に対して行つたがその結果, 精子不動化試験陽性は1例を除いて原因不明不妊婦人のみにみられ, 妊婦, 未婚女性の中には見られないことがわかつた。またこれらの血清の精子不動化作用は補体を添加しないと起らないということから考えると精子不動化因子は精液に対する抗体ではないかということが推察される。しかも既婚婦人の中でも妊婦には1例も精子不動化因子保持者がみられず, 原因不明不妊婦人だけにみられたということはこの因子が直接妊孕性に関係している可能性を強く推測させる。また原因の判明した不妊群に1例陽性例がみられるが, 夫が乏精子症であり, 妻が不動化因子を併せて保持していたとしてもなんら不思議なことではない。著者は16例の精子不動化因子所有者を見出したが, そのうち15例までが原因不明不妊婦人であることからこれらの患者の不妊症と精子不動化因子が何らかの関連を持つものであると考えざるを得ない。Vaidya ら¹⁷⁾ (1971) は原因不明不妊婦人の30例中1例(3.3%)が陽性であつたと報告している。著者は84例中15例, 17.9%と彼らの報告に比べ非常に高率に見出したが, なお原因不明不妊症の1/5にみたない数である。磯島²⁴⁾ (1971) はラットを用いて血中抗精子抗体(循環抗体)の子宮腔内への移行を直接証明しているが, ヒトにおいてもこの抗体と思われる血中精子不動化因子が性器管内に分泌されて進入してくる精子を不動化して受精障害を引き起す可能性は十分に考えられ, 本因子を究明してゆくことはこれまで原因不明としてほとんど放置されていた不妊症の一部の病態生理を解明し, ひいてはその治療開発に大きく寄与するものであると確信する。

他方精子凝集試験の陽性率は原因不明不妊婦人群についてみると 40.2% と Tyler ら¹⁸⁾ (1967) や Kolodny ら¹⁹⁾ (1971) の報告より高いが Franklin & Dukes (1964⁸⁾, 1964⁹⁾, 1968¹⁰⁾ の報告に比べると非常に低い。また本研究の結果ではこの陽性率は逆に妊婦の方が45.0%と不妊婦人より高いことから精子凝集試験の結果は不

妊症とは関係ないものと考えざるを得ない。これは Boettcher ら¹⁵⁾ (1968) の報告とほとんど同じ見解を意味している。しかし精子凝集試験は未婚女性からは56例中8.9%と極めて低率にしか陽性とならなかったことから考えると精液によつて産生された一種の抗体である可能性も強いが、このことが直ちに受精障害を引き起し、妊孕性を低下させているとは云い難い。

1968年、Isojima¹⁴⁾は精子不動化因子を有する患者血清を分析している際、不動化因子と精子凝集素が必ずしも平行して消長しないことをみているし、Vaidya ら¹⁷⁾ (1971)も精子不動化因子と精子凝集素を併せ持つている患者がいなかったことから精子不動化と精子凝集は異つた免疫反応であると指摘している。精子表面には多くの精子特異抗原や吸着された精漿抗原が存在していることは明らかであるが、対応する抗体と精子凝集を起すような抗原は直接受精障害をひき起さず、対応する抗体と精子不動化をひき起すような抗原こそ不妊症惹起に関係していると考えられる。

Isojima¹⁴⁾ (1968)は患者3例に1年ないし2年間 condom を使用させても精子不動化値は低下しなかつたと述べている。著者は4例の患者(自然夫婦生活を行わせたもの)について長期間反復して精子不動化試験をくり返したが、その精子不動化値は多少の変動はあつても常に陽性を示し、陰性になつた例は1例もなかつた。

以上の事実から精子不動化因子は不妊症の原因の1つであることがほぼ明らかになつたが、それでははたして実際に精液に対する抗体なのであろうかが問題である。補体結合反応は免疫反応の有無をあらわすのに重要な反応であるが、Isojima¹⁴⁾ (1968)は既婚婦人および原因不明不妊症の中で陽性に出たものがほとんどなかつたと述べている。まして精子抽出抗原、精漿に対してゲル内沈降反応を示すような血清が患者の中にみられたという報告もない。そこで精子不動化試験陽性の原因不明不妊患者15例のうち、比較的多くの血清が得られた4例(原発性不妊症、S.K.; 続発性不妊症)の血清について精子不動化因子を分析したところ、4例とも透析膜を透過しない高分子の性状を有しており、7S γ -グロブリン分画中に存在し、洗浄精子に吸着され、一旦吸着された精子不動化因子は洗浄にて遊離してこないが、60°C、20分間の加熱で解離してくること、人肝臓、腎臓組織で吸収されないことなどから明らかに精子に特異的な抗体としての性質を有していることを証明し得た。精子に特異的と云うことは精子表面に固く附着した精漿中の抗原も併せて含んでいる。

次にこれらの患者血清を精漿にて吸収したところ、精子不動化因子は4例とも吸収されたが、ここでは精漿と

しては無精子症患者の精漿を用いているので精子抗原が混入しているとは考えられない。したがつてこれらの患者血清の精子不動化因子は洗浄精子でも無精子症精漿でも吸収されたことになり、精子、精漿両者に特異的なものと精漿だけに特異的なものの2つの場合が考えられる。しかし Weil ら (1956²⁵⁾, 1960²⁶⁾は精子自身には抗原性はなくて精子の表現する抗原性は吸着された精漿のものであると述べているのを考慮すると、これら4例の患者血清中の精子不動化因子は精子に特異的なものではなく、精漿に特異的な抗体であると考えた方がより妥当なようである。ただし Isojima¹⁴⁾ (1968)が精漿で吸収しきれなかつたものが精子で吸収された例を報告しているのを考慮すると、その大部分は精漿に対するものであるにしても、一部には精子細胞そのものに対するものも無視出来ない。

ついで、血清中のどの分画に精子不動化因子が存在するかという問題がある。7S γ -グロブリン中に存在することは前述の如く明らかであるが7S γ -グロブリン分画の中には γ -A グロブリン、 γ -G グロブリンの両者が含まれている。しかし本因子の精子不動化作用は補体の添加を必要とすることから考えて γ -G グロブリンであると考えられる。なぜならば γ -A グロブリンは抗原と結合物を作つても補体を吸着しないからである。次に γ -M グロブリンの問題であるが表8に示した如く、H.T. の Fr. I は γ -M グロブリン濃度 0.17mg/ml (正常血中濃度の約1/6)で精子不動化作用を示した。ここに含まれる γ -G グロブリン濃度は0.11mg/ml 以下で、 γ -G グロブリンは0.41mg/ml でもはや不動化作用を失うことは Fr. III の5倍稀釈で明らかであるので、この Fr. I の精子不動化作用は γ -M グロブリンによることは明らかである。[] についても表9に示した如く、Fr. III の100倍稀釈、Fr. IV は γ -G グロブリン濃度 0.11mg/ml で不動化作用を有していないのに Fr. I はそれ以下の0.11mg/ml 以下で尚強い精子不動化作用を有し、 γ -M グロブリンを1.13mg/ml (正常血中濃度にほぼ等しい)含んでいるので、この Fr. I の精子不動化作用も γ -M グロブリンによることが明らかである。従つて患者血清中の精子不動化因子の作用基は γ -G グロブリンおよび γ -M グロブリンに存在しているということが推論出来る。

総 括

1). 血中精子不動化因子は原因不明不妊婦人より17.9%、原因の判明した不妊婦人より0.7%見出されたが妊婦、未婚婦人からは見出されず、妊孕性と関係しているように思われる。

2). 血中精子凝集素は原因不明不妊婦人より40.2%見

出されたが妊婦からも45.0%に見出されたので不妊症の直接的な原因と考えにくい。また未婚婦人では8.9%と特異的に低率であつた。

3). 同一患者の精子不動化値を2~4年にわたつて追跡したがほとんど低下しなかつた。

4). 精子不動化因子は補体の存在下にだけ作用を示し、透析されない高分子物質で、 γ -G グロブリンおよび γ -M グロブリン中にその作用があり、洗浄精子に吸着され、60°C、20分の加熱で解離し、人の肝、腎で吸収されず、無精子症精漿で吸収すると精子不動化作用が消失する点からみて、精漿に対する抗体様の性質を有するものと思われる。

稿を終わるに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師足立春雄教授に謹謝し、併せて終始直接御指導いただいた磯島晋三助教授に深謝します。

尚、本研究の一部は第13回日本不妊学会総会、第22回日本産科婦人科学会総会、4th Asian Congress of Obst. & Gynec. において発表した。

文 献

- 1) Vogt, E.: Klin. Wchnschr., 1: 1144 (1922).
- 2) Rosenfeld, S. S.: Am. J. Obst. Gynec., 12: 385 (1926).
- 3) Baskin, M. J.: Am. J. Obst. Gynec., 24: 892 (1932).
- 4) Escuder, C. J.: Arch. urug. Med., 8: 484 (1936).
- 5) Rodriguez-López, M. B.: Arch. urug. Med., 9: 373 (1936).
- 6) Isojima, S., Graham, R. M., Graham, J. B.: Science, 129: 44 (1959).
- 7) Katsh, S.: Am. J. Obst. Gynec., 78: 276 (1959).
- 8) Franklin, R. R., Dukes, C. D.: Am. J. Obst. Gynec., 89: 6 (1964).
- 9) Franklin, R. R., Dukes, C. D.: J. A. M. A., 190: 682 (1964).
- 10) Dukes, C. D., Franklin, R. R.: Fertil. Steril., 19: 263 (1968).
- 11) Schwimmer, W. B., Ustay, K. A., Behrman, S. J.: Obst. Gynec., 30: 192 (1967).
- 12) Kolodny, R. C., Koehler B. C., Toro, G., Masters, W. H.: Obst. Gynec. 38: 576 (1971).
- 13) Tyler, A., Tyler, F. T., Denny, P. C.: Fertil. Steril., 18: 153 (1967).
- 14) Isojima, S.: Proceedings of the symposium of the International Coordination Committee for the Immunology of Reproduction, Geneva: 267 (1968).
- 15) Boettcher, B., Hay, J.: Personal communication (1968).
- 16) Israelstam, D. M.: Fertil. Steril., 20: 275

(1969).

- 17) Vaidya, R. A., Glass, R. H.: Obst. Gynec., 37: 546 (1971).
- 18) 磯島晋三, 李 韓順, 都竹 理, 浮田 寿: 産婦治療, 15: 330 (1967).
- 19) Isojima, S., Li, T. S., Ashitaka, Y.: Am. J. Obst. Gynec., 101: 677 (1968).
- 20) Manarang-Pangan, S., Behrman, S. J.: Fertil. Steril., 22: 145 (1971).
- 21) Peterson, E. A., Sober, H. A.: J. Am. Chem. Soc., 78: 751 (1956).
- 22) Ouchterlony, O.: Acta. Pathol. Microbiol. Scand., 26: 507 (1949).
- 23) 李 韓順: 大阪大学医学雑誌, 19: 11 (1967).
- 24) 磯島晋三: 第23回日産婦総会宿題報告(1971).
- 25) Weil, A. J., Kotsevalov, O., Wilson, L.: P. S. E. B. M., 92: 606 (1956).
- 26) Weil, A. J., Rodenburg, J. M.: P. S. E. B. M., 105: 43 (1960).

Studies on sperm immobilizing factor, found in the sera of unexplained sterile women

Kunio Tsuchiya

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Tokushima
University, Tokushima.
(Director: Prof. H. Adachi)

The sperm immobilization test and Franklin-Dukes' sperm agglutination test were compared as methods for detecting antisperm antibody in sera of sterile, pregnant, and unmarried women. Positive sperm immobilization tests were given by sera of 17.9 per cent of unexplained sterile women and not by those of pregnant and unmarried women. Franklin-Dukes' test gave rather higher percentages of positive sperm agglutination reactions in pregnant women than in unexplained sterile women but a very low percentage of positive reactions in unmarried women. Thus, it seemed that the sperm immobilizing factor in sera were correlated with unexplained sterility, and sperm agglutinins were not.

We could not find a decrease in sperm immobilizing factors of four patients' sera during two or four years.

The sperm immobilizing factors in these four patients, sera were analyzed immunologically. These factors which were present in the γ -G and γ -M fractions, were not dialyzable. They displayed activity only with complement, and were absorbed by washed spermatozoa and seminal plasma

of azoospermic semen, but not by human liver and kidney. After absorption to spermatozoa, they were eluted by heat. So that, these sperm

immobilizing factors seemed to be antibody against seminal plasma.

STUDIES ON HUMAN UTERINE FLUID

—Protein Fraction Patterns—

K. H. PARK

Dept. of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine,

Keio University, Tokyo, Japan

(Director: Prof. R. Iizuka)

Abstract: Protein components of uterine fluid of different animal species have been studied by several techniques. Although uterine fluid provides a favourable environment for fertilization, its exact physiologic role and biochemical mechanism are not clearly understood. Comparable human uterine fluid studies have not been carried out because of extremely small quantity and methodological difficulty of collection. The series consisted of 247 cases, aged 20 to 36 years, those who were in good physical conditions. 180 samples of uterine fluid and 234 of endometrium were obtained. All the specimens were classified into three groups, ie. ovulatory period, midsecretory phase and late secretory phase, according to BBT phase. Comparison of protein fractions patterns of uterine fluid with that of endometrium and blood serum have been studied by DISC electrophoresis with excellent separation and high resolving abilities. Major protein fractions consisted of α L, Tr and $\beta\gamma$ with approximately the same distribution as that in serum. Postovulatory uterine fluid contained increasing quantities of protein, migrating behind albumin and in front of transferrin. This reached a peak concentration on the midsecretory phase, diminishing thereafter. Its appearance is provoked by influence of progesterone. Serum protein patterns failed to display the postalbumin protein. α L displays a pattern similar to that of blastokinin of Krishnan and Daniel, and the uteroglobin of Beier.

Introduction

It has been accepted that mammalian uterine fluid is contained considerable amounts of protein evaluated by animal experiments. Hertig et al.¹⁾ observed the endocrinological environments for implantation in animals, particularly the amount of estrogen and progesterone, and the effects of their balance on the segmentation and differentiation, transport, implantation of the fertilized egg, and nutrition and development of the embryo. Since then, considerable work has been done by numerous investigators in an effort to elucidate the significance of uterine fluid^{2,3)}, and now for accurate assessment of protein constituents in uterine fluid are available in animals. Although uterine fluid provides a favourable environ-

ment for fertilization and implantation, its exact physiologic role and biochemical mechanism still are not clearly understood.

Meanwhile, comparable human uterine fluid studies have not been carried out, and there is almost no report seen on the clinical study in this field because of extremely small quantity and methodological difficulty of collection. The author therefore wish to describe herewith a method for the collection of human uterine fluid, and biochemical studies of its protein content, which is possible to be involved in and play an important role in implantation or the maintenance of pregnancy.

Materials and Methods

247 patients were selected at out patient clinic, Dept. of Obstetrics & Gynecology,

Keio univ. hospital, aged 20 to 36 years. All candidates have received general gynecological examinations, and only those in good physical conditions were admitted to this trial. Specimens of uterine fluid were taken from 180 cases of total, and endometrium from 234 cases. During these studies a blood serum was withdrawn from all the patients concomitantly for protein fraction patterns determination.

Method of Collection of Human Uterine Fluid: It is presumed that uterine fluid consists of the mixture of secretions from (1) endometrium, (2) cervix, (3) fallopian tube and (4) abdominal cavity. Since their amounts are extremely small and blood easily be mixed in, it is actually difficult to sample them purely. Opinion is divided on whether or not the sampled uterine fluid is pure, but following methods are possible at present for sampling.

(a). To wash the endometrial surface after total hysterectomy.

(b). To sample the endometrium with curette as used for endometrial biopsy. After removing blood, the specimen is immediately immersed and homogenized for sufficient stirring, followed by centrifugation at 3000 rpm for 30 minutes to use its supernatant.

(c). To devise an instrument, modified from Keio's artificial insmination needle, by making two more holes to the tip of the needle which is covered with a plastic tube (5 mm in diameter), inserting together with

needle from the external os to the depth of about 5 cm, and for sampling with tuberculin syringe by negative pressure suction.

However, the number of subjects are limited in method of (a), and it is technically difficult to obtain samples in method of (b) and (c), as purely as in serum since the amount is small, and be highly susceptible to contamination by the blood or others. It is therefore thought to be necessary to examine whether or not the specimens sampled by (b) and (c) respectively would show the same result. Comparable studies were made by DISC electrophoresis, with excellent separation and high resolving abilities.

The uterine fluid, obtained approximately 0.08 ml from each case, was treated in the following way, subjected to acrylamide gel electrophoresis, applied Davis' modification^{4,5)} electrified at a fixed voltage of 180 V. and 2.5~3.5 mA/per gel for 2 hours (cf. Table 1, 2, Fig. 1 and Photo 1). Afterwards, gels were removed from glass tubes, and stained with Amide Black 10-B for an hour, and were decoloured with 7% acetic acid solution. Thus, it is allowed to float in the 7% acetic acid solution for preservation and observation. Next, the procedure for measuring the relative concentrations of protein fractions were carried out by autorecording densitometer FD-A2 (Fuji Riken Co. Ltd.), filter with the wave length of 600 m μ , size of slit 0.2 $\times$ 3 mm (cf. Photo 2).

Table 1. Reagent to be prepared

A	1 N HCl	48 ml	B	1 N HCl	48 ml
	TRIS	36.6 g		TRIS	5.98 g
	TEMED	0.46 ml		TEMED	2.3 ml
	Add water & make total (pH 8.9)	100 ml		Add water & make total (pH 6.7)	100 ml
C	Acrylamide	30.0 g	D	Acrylamide	10.0 g
	BIB	0.8 g		BIS	2.5 g
	Ferrician salt	15.0 mg		Add water & make total	100 ml
	Add water & make total	100 ml		Buffer solution	
E	Riboflavin	4.0 mg	F	TRIS	6.0 g
	Add water & make total	100 ml		Glycine	28.8 g
				Add water & make total	1 l

Table 2. Reagent for this experiment

I. Solution-1, for Small-Pore Gel

A Solution	1	pH 8.9
C Solution	2	
Distilled water	1	

II. Solution-2, for Small-Pore Gel

Ammonium per sulfate	0.1 g
Distilled water	100 ml

II. Solution for Spacer Gel

B Solution	1	
D Solution	2	
E Solution	1	pH 6.7
Distilled water	4	

IV. Buffer solution for electrophoresis tub
×10 diluted solution of F solution

V. Soluion for staining

Amide Black 10-B	1.0 g
7 % Acetic Acid	100 ml

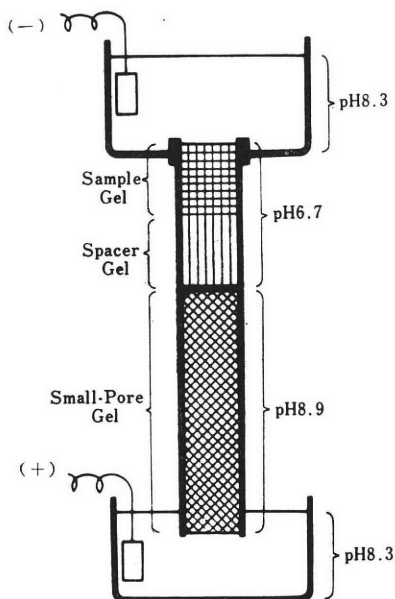


Fig. 1 DISC Electrophoresis

Results

The series consisted of 247 cases, aged 20 to 36 years, those who were in good conditions generally. 180 samples of uterine fluid and 234 of endometrium were obtained. All

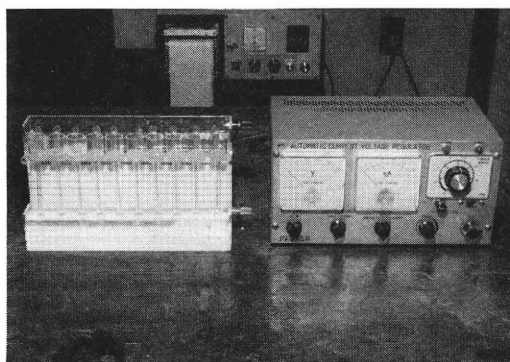


Photo 1. Instrument of DISC Electrophoresis

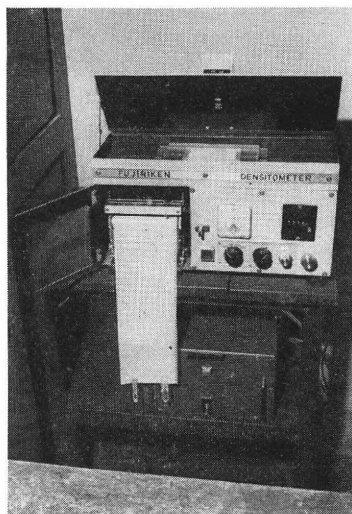


Photo 2. Instrument of Autorecording Densitometea

the specimens were classified into three groups according to BBT phase.

Group 1: from Day 0 to Day 5 (Ovulatory period)

Group 2: from Day 6 to Day 10 (Midsecretory phase)

Group 3: from Day 11 to the premenstrual period of expected menses (Late secretory phase)

* Day 0: presumed ovulation day, the lowest day on BBT.

Due to the methodological difficulties, only random specimens were utilized in these studies, but successful follow up cases were 18. (cf. Table 3)

DISC electrophoresis of uterine fluid revealed at least nine visible protein bands after staining with Amide Black 10-B. By using Nakamura⁶⁾ and Herman's nomenclature⁷⁾,

The relative concentration percentage of each protein compared to endometrium and serum is shown in Table 4, and the comparison of three protein fractions patterns showed in Fig. 3. The electrophoretic pattern of uterine fluid obtained on each group revealed a large protein which migrated behind albumin, and reached a peak concentration on midsecretory phase (cf. Fig. 3). This protein displayed a high concentration of αL and $\beta\gamma$ in group 2, so called nidatory period, which was not observed in serum, and its relative concentration decreased in group 3. Further experiments are planned to verify whether this protein fraction is identical with blastokinin.

In endometrium, each protein fractions increased its concentrations gradually from group 1 to group 3, particularly $\beta\gamma$ fraction increased markedly in group 3 (cf. Fig. 4). It did not seem to depend on the increase of haptoglobin. The αL fraction which was revealed the most low concentration, compared with uterine fluid and serum, is certainly interest. In serum, there appears to be no significant difference between the relative distribution of these proteins in each fraction and each group, but Tr in group 2 and 3, decreasing its relative concentration, is unknown. αL pattern showed the tendency of slight increase in uterine fluid and serum, but increasing markedly from group 2 to 3

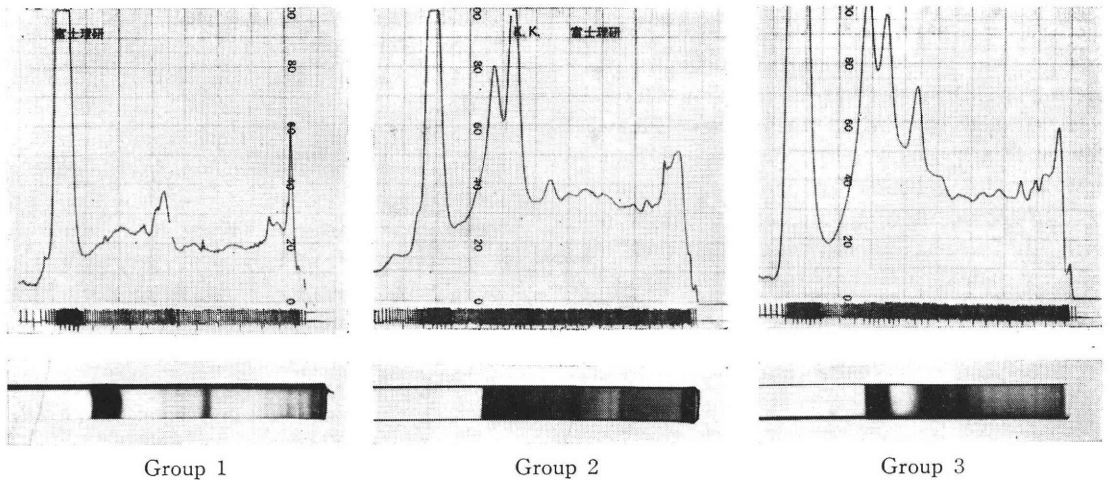


Fig. 4 Decoloured gels after DISC Electrophoresis, and Curve observed by Densitometer of endometrium in each group

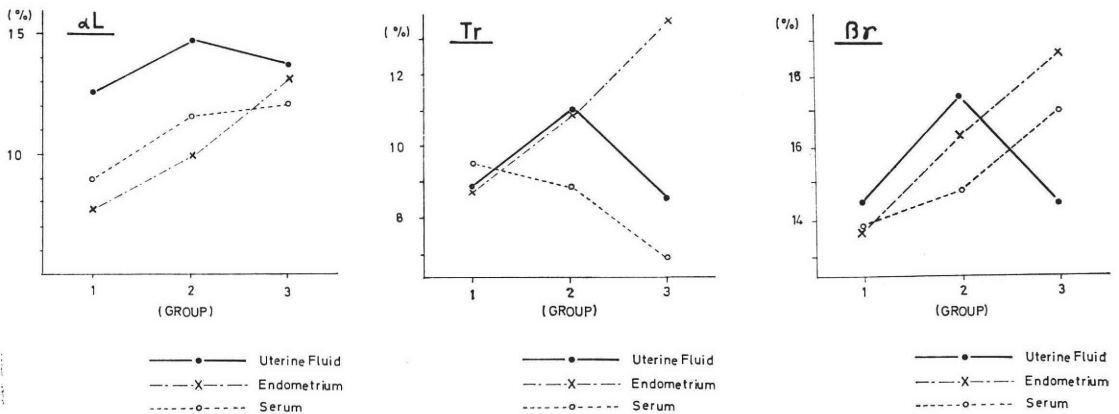


Fig. 5 Comparison of 3 characteristic protein patterns (relative concentrations) in each group

in endometrium as shown in Fig. 5. All of the protein fraction patterns in group 3 of endometrium revealed more sharp curve than uterine fluid.

The results of these experiments add further evidence that there are nine protein patterns in uterine fluid which differ from the patterns of endometrium and serum, and that uterine fluid is at least in part a secretory product of the endometrium.

Discussion

Generally, there is an interval of 6 or more days between fertilization and implantation in mammalian species⁸⁾. The environment in which the developing ovum resides during the first several days of life is provided by the oviductal fluid, and subsequently by the uterine fluid^{9,10)}. Protein components of uterine fluid in several mammals have been studied by various techniques. Homburger et al.¹¹⁾ showed the presence of four protein-staining bands by paper electrophoresis of mouse uterine fluid, and the protein with the fastest anodic migration had a mobility equal to that of mouse serum albumin. They concluded that uterine fluid was rich in mucoproteins and relatively low in free protein. Junge and Blandau^{12,13)} demonstrated for major components in rat cornual fluid by moving boundary electrophoresis. However, paper electrophoresis of the same fluid failed to show a component which migrates in the region of serum albumin. On the other hand, Albers and Neves E Castro¹⁴⁾, studying rat uterine fluid by immuno-electrophoresis and Ouchterlony gel-diffusion techniques, demonstrated five protein components. One component, which migrated with β -globulin, was found to be specific to uterine fluid. The four remaining components were common to both rat serum and uterine fluid. They were unable to show the presence of γ -globulin.

DISC electrophoresis using acrylamide gel has become an established tool for the separation and for study of various protein components. It is proved that uterine fluid revealed nine visible protein bands in rat¹⁵⁾, rabbit¹⁶⁾ and human¹⁷⁾. In rabbit, DISC electrophoretic protein patterns of uterine

fluid obtained in early pregnancy revealed a large protein which migrated behind albumin. This protein band was absent in serum or the fluid obtained from rabbits in which either ovulation has been induced or not. The postalbumin protein which appears in rabbit uterine fluid after ovulation is of interest. It displays a pattern similar to that of "blastokinin" of Krishnan and Daniel^{18,19)} and the "uteroglobin" of Beier²⁰⁾. Uteroglobin only exists in the uterine fluid of pregnant rabbits, while its two different sources, uterine fluid and blastocoelic fluid, show the same immunological properties.

The postalbumin protein, however, referred to as blastokinin, is present among ovariectomized rats receiving progesterone or progesterone-estrogen combinations and absent in rats treated with estrogen alone. In this study, the greatest binding was observed in group 2, a time when there is a peak concentration of α L and $\beta\gamma$, the appearance of which in turn, was stimulated by progesterone response. Thus, its appearance is provoked by influence of progesterone. The significance of steroid protein binding by uterine fluid and by blastokinin or uteroglobin are not as yet clear.

It has been suggested that serum type proteins in uterine fluid may be an important source of nutrition and endocrinological environment for the fertilized egg prior to implantation.

Summary

1. A method for collection of human uterine fluid is described.
2. Protein patterns in uterine fluid, collected at random, were studied with DISC electrophoresis. Comparison of protein fractions patterns of uterine fluid with that of endometrium and serum have been studied.
3. DISC electrophoresis showed a large number of proteins in uterine fluid and in endometrium. Major protein fractions consisted of α L, Tr, $\beta\gamma$ with approximately the same distribution as that in serum.
4. Postovulatory human uterine fluid contained increasing quantities of protein, migrating behind albumin and in front of

transferrin. This reached a peak concentration on the midsecretory phase, diminishing thereafter. Its appearance is provoked by influence of progesterone. Serum proteins patterns, however, differed from those of uterine fluid or endometrium, and failed to display the postalbumin protein.

5. α L displays a pattern similar to that of blastokinin of Krishnan and Daniel, and the uteroglobin of Beier.

6. A specific $\beta\gamma$ apparently produced by the uterine fluid and endometrium, and absent in serum were detected.

7. Possible sources and the significance of human uterine fluid proteins will be discussed in near future, and further studies are required technically and methodologically to determine precisely the functional role of such a large number of proteins.

Acknowledgment

The author wish to thank Professor Iizuka R. for his kind instruction, and Professor Notake Y. for his encouragement in performing this work. Also thanks are due to Dr. Shirai E. for his technical assistance, and to Professor Mitsui, Professor Shimai and Mr. Kami, Dept. of Anatomy for helping in performance of experiment.

(The summary of this report was presented partly at the 22nd general assembly of Ob. & Gyn. assoc. Osaka, Japan, 1970, and the 7th World Congress of International Federation of Fertility and Sterility, Tokyo Japan, 1971.)

References

- 1) Hertig, A. T. et al.: On the development of early human ovum with special reference to the trophoblast of the previllous stage. *Am J. Ob & Gyn.*, 47: 149, 1944.
- 2) Shih, H. E., Kennedy, J. and Huggins, C.: Chemical composition of uterine secretions. *Amer. J. Physiol.*, 130: 287, 1940.
- 3) Ringler, I.: The composition of rat uterine luminal fluid. *Endocrinology*, 68: 281, 1961.
- 4) Ornstein, and Davis, B. J.: DISC Electrophoresis. Eastman Kodak Co., Rochester, N. Y., 1962.
- 5) Kondo, T.: IGAKUTOSEIBUTSUGAKU (in Japanese) 70: 314, 1965.
- 6) Nakamura, S.: SAISHINIGAKU (in Japanese) 19: 827, 1964.
- 7) Hermans, P. E. et al.: Staff meet. *Mayo Clin.*, 35: 792, 1960.
- 8) Miguel, A. Urzua, et al.: Uterine and oviduct fluid protein patterns in the rabbit before and after ovulation. *Fertil. & Steril.* 21: 860, 1970.
- 9) Addams, C. E.: Egg development in the rabbit. *J. Endocr.* 16: 282, 1958.
- 10) Gregoire, A. T., Gongsakdi, D.: The free amino acid content of the female rabbit genital tract. *Fertil. & Steril.* 12: 323, 1961.
- 11) Homburger, F. et al.: Endometrial secretions. *Ann. New York Acad. Sc.* 106: 683, 1963.
- 12) Junge, J. M. and Blandau, R. J.: Studies on the electrophoretic properties of the cornual fluids of rats in heat. *Fertil. & Steril.* 9: 353, 1958.
- 13) Blandau, R. J.: Ovulation in the Living Albino Rat. *Fertil. & Steril.* 6: 391, 1955.
- 14) Albers, H. J. and Neves E Castro, M.: The protein components of rat uterine fluid. *Fertil. & Steril.* 12: 142, 1961.
- 15) Ringler, I.: Protein composition of rat uterine luminal fluid. *Fed. Proc.* 15: 152, 1956.
- 16) Mastroianni, L Jr. et al.: Corona cell dispersing properties of rabbit tubal fluid.
- 17) Kamran, S. Moghissi: Human fallopian tube fluid. I. Protein composition. *Fertil. & Steril.* 21: 821, 1970.
- 18) Krishnan, R. S. and Daniel, J. D. Jr.: "Blastokinin" inducer and regulator of blastocyst development in the rabbit uterus. *Science*, 158: 4907, 1967.
- 19) Krishnan, R. S. and Daniel, J. C. Jr.: Composition of blastokinin from rabbit uterus. *Biochem. Biophys. Acta*, 168: 579, 1968.
- 20) Beier, H. M.: Uteroglobin; A Hormone-sensitive endometrial protein involved in blastocyst development. *Biochem. Biophys. Acta* 160: 289, 1968.

ヒト子宮内分泌液について

K. H. PARK

慶応病院産婦人科外来に不妊を主訴として訪れた婦人から、諸検査の結果より異常を認めなかった 247 名を対象として、子宮内分泌液を DISC 電気泳動を用いて、タンパク質分画を行なった。同時に子宮内膜、血清のタンパク質分画をも比較対象とした。基礎体温表より推定排卵日を 0-日とし、5 日目までを第 1 群 (排卵期)、6 日目より 10 日目までを第 2 群 (分泌期中期)、11 日目より次回予定月経までを第 3 群 (分泌期後期) とした。おのおのタンパク質分画は中村, Hermans らの血清タンパク分画の命名に従い、子宮内分泌液において有意の変

動を示した α L 分画 (α -Lipoprotein, $\alpha_1 + \alpha_2$ globulin) Tr 分画 ($F\alpha_2$ globulin, Transferrin), $\beta\gamma$ 分画 (β -2 globulin, haptoglobin, γ -globulin) の相対濃度を算出し興味ある知見を得た。特に子宮内分泌液において, albumin と transferrin の間に出現する α L 分画タンパク質が, 第2群すなわち排卵後1週間の時期に急激に増加する。この分画は, 家兎子宮内分泌液で確認され

た uteroglobin, また家兎胞胚腔貯溜液より分離された blastokinin と類似した動態を示す。白ネズミ, 家兎などの動物実験による結果より, estrogen のみの発現機序を類推することなく, esterogen, progesterone の複合的影響が steroid 結合型タンパク質として妊卵の着床現象に関与する一つの因子と考えられる。

教室不妊外来における妊娠成功例の検討

Clinical Observations on The Pregnant Cases in our Infertility Clinic

九州大学医学部産婦人科学教室 (主任：滝 一郎教授)

楠 田 雅 彦 立 山 浩 道*
Masahiko Kusuda Hiromichi Tateyama

熊 本 熙 史 中 村 正 彦
Hirofumi Kumamoto Masahiko Nakamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka
(Director: Professor Ichiro Taki M.D.)

昭和45年8月末現在で、九大不妊外来に保管してある不妊症の BBT 表は696例であり、この大部分は機能性不妊と判定されたものである。この中の妊娠した222例について分析検討した。

妊娠成功例の初診時年齢分布では25歳以前に来院したものが50.4%で最も多かった。症型別にみると、排卵障害を伴うものでは無排卵周期症と無月経第Ⅰ度が、排卵性不妊群では疑黄体機能不全症に妊娠例が多くみられた。

妊娠成立に対して直接有効と認められた療法としては gonadotropin や clomiphene による排卵誘発法、黄体ホルモン剤の補充療法が多かった。しかし特に積極的に治療がないまま妊娠に至った例も少なくなかった。

妊娠例の転帰は分娩52.6%、妊娠中15.8%、流産16.7%、不明14.9%であり、gonadotropin や gestagen 補充によつて妊娠したものより、clomiphene 妊娠例にやや流産例が高かった。

はじめに

近年、生活環境が安定するにつれて、挙児を希望して来院する患者が次第に多くなつてきている傾向がある。それとともに、不妊領域における診断や治療面の進歩もまた目ざましいものがみられる。しかし、不妊症治療の究極の目的は、単に卵管疎通性の改善とか、排卵の誘発に成功するのみでなく、妊娠の成立、およびその持続、ひいては満期分娩によつて健康な児を得ることにある。そこで、妊娠するに至つた症例について検討することは今後の不妊症診療の上で重要な意義を有するものと考えられる。最近の妊娠成功例についての報告^{1)・4)}はいくつかみられるが、今回、われわれは、妊娠成功例について、従来の報告と異なつた観点から、出来るだけ詳細な分析を試みた。

対 象

九州大学医学部産婦人科に不妊外来を設置してから約

10年あまりを経過した。われわれは可能なかぎり、患者の基礎体温表を治療の記録として保存することにしてゐる。ただし、その基礎体温表は、主に機能性不妊のものであつて、器質性不妊については、必ずしも体温表を保存させていないのが現状である。その基礎体温表から、昭和45年8月31日現在までに、222例(基礎体温記録後、アンケートによる妊娠確認例を含む)の妊娠成功例を確認したので、それらについて集計し検討した。

成績および考察

1) 年齢分布

挙児希望を主訴として来院し、基礎体温表が保存確認された症例は696例であつた。なお記録不十分または短期間で通院を中止したものは除外した。その初診時年齢分布をみると、Table 1 のように26~30歳が371例、53.3%で過半数をしめ、31~35歳の群、25歳以下の群の順序であつた。それに比べて、妊娠成功例の初診時年齢分布は26~30歳が110例で約半数を占め最も多く、25歳以下の群が31.0%でそれに続き、不妊婦人全体の初診時年

* 現所属 九州大学温泉治療研究所

Table 1 Infertile patients and pregnant cases

Age*	~25	26~30	31~35	36~	Total
Infertile patients	137(19.7%)	371(53.3%)	151(21.7%)	37(5.5%)	696(100%)
Pregnant cases	69(31.0%)	110(49.5%)	39(17.6%)	4(1.8%)	222(100%)
Ratio of pregnancy	50.4%	29.7%	25.8%	10.8%	

* at the first medical examination

Table 2 Period from the first medical examination till conception

Period of treatment	Ages at the first medical examination				Total
	~25	26~30	31~35	36~	
0~1(years)	24	40	17	2	82
1~2	22	39	11	1	74
2~3	14	15	9	1	39
3~4	7	11	1	0	19
4~5	1	4	0	0	5
5~	1	1	1	0	3
Total	69	110	39	4	222

年齢分布とやや異なつた分布をしている。すなわち、初診時年齢の若いものほど妊娠率の上では良くなっている傾向がみられた。このことについては、西村ら⁹⁾も妊娠群と非妊娠群との平均年齢の比較から初診年齢の若いものほど妊娠率が高いことを述べている。

2) 初診から妊娠までの期間

妊娠成功例全例を初診から妊娠までの年数別に分類すると Table 2 のような成績であつた。初診から 1 年以内の妊娠が 82 例、1~2 年の妊娠が 74 例あり、妊娠成功例の大部分である計 156 例、70.3% は 2 年以内の治療および指導によつて妊娠したことがわかる。

これを各年齢層別にみても、全体と、ほとんど同じような傾向であり、初診時年齢の若いものが特に早く妊娠しているということもみられなかつたが、3~4 年以上にわたる加療によつて妊娠する率は若年者にやや高いようである。

すなわち、不妊婦人の中で、比較的容易に治療可能な症例は、大半が通院 2 年以内に妊娠に成功するが、それ以上通院している症例は治療困難な症例や何ら原因のつかめない症例が多くなつているためと考えられる。また、症例によつては、当初初診以前に他院で何らかの治療を受けている症例もあるため、初めて正しい治療を開始した時からの期間について集計を行えば、より正確な評価が出来ると考えられる。しかし適正な治療開始の時期を判定することはしばしば困難である。

なお、5 年以上の通院により妊娠するに至つた例は、それぞれ、黄体機能不全症、第 I 度無月経、および

持続性無排卵周期症の症例であり、第 II 度無月経では認められなかつたことは本症の難治性と現代治療法の限界を示唆していると思われる。

3) 症型別分類

妊娠成功例をその確定診断がついた時の症型によつて分類し、さらに、原発、続発不妊に分けてみると、Table 3 に示すような結果が得られた。

疑黄体機能不全症の妊娠例が非常に多く、続いて、無排卵症型に属する第 I 度無月経、散発性無排卵周期症、持続性無排卵周期症が比較的が多かつた。これら無排卵症型を合計すると、全体の約半数をしめているのは、われわれの不妊外来の基礎体温表が大部分機能性不妊のものであるためであろう。

また、その他としての症例が 20 例と比較的多いが、この中にも、精子減少症、精子頸管粘液不適合、頸管粘液分泌不全、および、ルーチン検査では特に異常が認められず、簡単な指導のみで妊娠したり、積極的な治療を行なうことなく妊娠に至つた症例が含まれている。

卵管通過不全症については、通水療法中妊娠したものゝをその症型として取扱つた。

原発、続発不妊についてみると、全体的には、原発不妊の方に妊娠が多かつた。これは、既報⁹⁾のように、不妊婦人全体で原発不妊の方が多いことから予想される結果である。特に、第 I 度無月経に原発不妊の妊娠例が多かつたことは興味あることであり、Table 4 からわかるように、これらの妊娠例は、大部分が gonadotropin 療法、clomiphene 療法による結果と考えられる。それに

Table 3 Clinical status of pregnant cases

Clinical status	primary infertility	secondary infertility	Total
Amenorrhea 2nd grade	1	0	1
Amenorrhea 1st grade	33	12	45
Persistently anovulatory cycle	18	13	31
Occasionally anovulatory cycle	22	15	37
Corpu luteum insufficiency susp.	37	29	66
Functional bleeding	2	1	3
Tubal insufficiency	8	5	13
Uterine amenorrhea	0	6	6
Others	8	12	20
Total	129	93	222

Table 4 Treatment effected (most anovulatory cases)

	Am. II		Am. I		PAC		OAC		Total
	P.	S.	P.	S.	P.	S.	P.	S.	
Gonadotropin	1		6	3	7	1	1	3	22
Clomiphene			15	2	3	4	3	2	29
Cyclofenyl				1		2		1	4
Premarin				1	2	2	2	1	8
Rebound			3		1		2		6
Wedge resection			2	3	2		1	1	9
Metharmon F			2			2	1		5
Other hormone					1		3		4
Others			2	1		1	2	1	7
No treatment			3	1	2	1	7	6	20
Total	1		33	12	18	13	22	15	114

Am. II: amenorrhea 2nd grade Am. I: amnorrhea 1st grade

PAC : persistently anovulatory cycle

OAC : occasionally anovulatory cycle

P. : primary infertility S. : secondary infertility

比し、その他の症例では逆の傾向がみられ、この群の続発不妊では、何ら確定診断を下し得ないまま、無治療で妊娠してゆく例が多いためであろう。

子宮性無月経は、当然ながら、続発不妊のみであつた。

4) 直接有効療法別分類

各症例別にその直接有効療法をみると、Table 4, 5 に示すような結果であつた。Table 4 は無排卵症型、Table 5 は排卵のある症型について集計したものである。

gonadotropin 療法の中には、PMS-HCG, PMS-Premarin, HMC-HCG, 療法などによる妊娠が含まれ、rebound 療法には、estrogen-gestagen 合剤による rebound 排卵の妊娠、MHF 療法には、Metharmon F 服用

中排卵の妊娠、other hormone 療法には、estriol, gestagen, HCG 等の投与時の妊娠、others の中には間脳レ線照射、間脳電気刺激、子宮内膜試験切除時、等の妊娠が含まれている。また、no treatment の中には、特定の直接有効療法を行なうことなく、無排卵が排卵性となつたり(結婚後、排卵周期となつた3例を含む)、簡単な指導を行なつたり、諸検査や治療施行後、しばらく無処置期間をおいている間に妊娠するに至つた症例が含まれている。

以上について、さらに症型別にみると、第Ⅱ度無月経では、PMS-HCG 療法による妊娠例が1例のみで、第Ⅱ度無月経の重症性、すなわち、妊娠の可能性の少ないことがうかがわれる。第Ⅰ度無月経では、clomiphene

Table 5 Treatment effected (mostly ovulatory cases)

	CLI		FB		Tube		Ut. Am.		Others		Total
	P.	S.	P.	S.	P.	S.	P.	S.	P.	S.	
Stimulation therapy (HCG)	2										
Replacement therapy (gestagen)	15	13	1	1			1		1	1	33
Hydrotubation					8	5					13
Cervical dilatation							3		1		4
AIH									1	3	4
Metharmon F	3										3
Clomiphene							1				1
Premarin			1								1
Rebound										1	1
Others	5	3							1	1	10
No treatment	12	13					1		4	6	36
Total	37	29	2	1	8	5	0	6	8	12	108

CLI: corpus luteum insufficiency suspected

FB: functional bleeding

Tube: tubal insufficiency

Ut. Am.: uterine amenorrhea

P.: primary infertility

S.: secondary infertility

による妊娠例が多く、ついでgonadotropin 療法 (PMS-HCG 7 例, PMS-Premarin 1 例, HMG-HCG 1 例), 卵巣楔状切除術がそれに続き、他の療法による妊娠例は 1~3 例程度であつた。なお、無治療妊娠 4 例の中には、結婚後 1 年以内に排卵周期となり妊娠した 3 例を含んでいる。持続性無排卵周期症でも、gonadotropin, clomiphene による妊娠例が多く、他の療法による妊娠例は 1~4 例であつた。散発性無排卵周期症では、各種排卵誘発療法を行なつた例のほか、特に積極的治療がないまま自然妊娠に至つた症例が多いことが目立つた。これは、散発性に起つた自然排卵による妊娠があるためで、当然考えられる結果であると言えよう。

以上の無排卵症型における結果をみると、clomiphene や各種 gonadotropin による排卵誘発法の進歩が、不妊症治療に大いに貢献していることがうかがわれる。

疑黄体機能不全症では、gestagen 補充療法による妊娠例が多く (AIH 併用例 3 例を含む)、それに比較して HCG による黄体刺激療法妊娠例が少ない傾向がみられた。また、積極的治療なく自然妊娠した症例も多く、このことは疑黄体機能不全症の診断と基礎体温表の型分類の上からだけ行なつたことにも問題があり、今後、黄体機能不全の診断の面からの詳しい検討が必要と考えられる。さらに、その他の療法による妊娠例の中に、子宮内膜試験切除時の妊娠持続例が 6 例含まれていることは興味もたれるが、その詳細については、後日報告の予定である。卵管通過不全症では、通水療法による妊娠が計

13 例のみであつた。子宮卵管造影を行なつた周期に妊娠した症例が 3 例あつたが、これらは、卵管の所見も良く、同時に子宮内膜試験切除も行なつており、基礎体温表からも疑黄体機能不全症と考えられたので、疑黄体機能不全症のその他の療法の中に含めて集計した。子宮性無月経では、頸管拡張術による妊娠例が 3 例で最も多く、これらは同時に、estrogen と gestagen の補充療法も行なつていた症例であつた。clomiphene 有効の 1 例は、基礎体温表により無排卵が確認されており、頸管拡張術後、gestagen による消褪出血を来すようになり、clomiphene 投与により排卵し、妊娠した症例である。その他の症例では、積極的治療なく妊娠した症例が半数もあり、AIH 妊娠がそれに続いていた。

以上の結果をみると、無排卵症型の場合は別としても、排卵症型の場合は、妊娠の直接有効療法の判定はきわめて困難であり、その上、妊娠成功周期以前に行なわれた療法についても考慮に入れなければならない、正確には、これらの療法は、妊娠直接有効療法というより、妊娠成功周期に行なつていた治療法というべきであろう。なお、集計成績には表わされていないが、数年間の排卵性不妊婦人が通院開始後短期間の中に妊娠した例もあり、その解釈は困難ではあるが興味あると思われる。

5) 妊娠成功例の臨床経過

不妊婦人からの妊娠は流産しやすい傾向にあるといわれるが、昭和 45 年 8 月 31 日現在での妊娠経過をみると、

Table 6 Clinical consequence of pregnant cases

	delivered	aborted	be pregnant	unknown	Total
primary infertility	67(51.9%)	20(15.5%)	21(16.3%)	21(16.3%)	129(100%)
secondary infertility	50(53.7%)	17(18.3%)	14(15.4%)	12(12.9%)	93(100%)
Total	117(52.6%)	37(16.7%)	35(15.8%)	33(14.9%)	222(100%)

Table 7 Clinical consequence of pregnant cases (classified by clinical status)

Clinical status	delivered	aborted	be pregnant	unknown	Total
Amenorrhea 2nd grade	1				
Amenorrhea 1st grade	26(57.8%)	8(17.8%)	8(17.8%)	3(6.6%)	45(100%)
Persistently anovulatory cycle	21(67.7%)	3(9.7%)	6(19.3%)	1(3.2%)	31(100%)
Occasionally anovulatory cycle	17(45.9%)	7(18.9%)	5(13.5%)	8(21.6%)	37(100%)
Corpus luteum insufficiency susp.	36(54.5%)	11(16.7%)	9(13.6%)	10(15.1%)	66(100%)
Functional bleeding				3	3
Tubal insufficiency	5(38.5%)	3(23.1%)	3(23.1%)	2(15.1%)	13(100%)
Uterine amenorrhea		2	1	3	6
Others	11(55.0%)	3(15.0%)	3(15.0%)	3(15.0%)	20(100%)
Total	117(52.6%)	37(16.7%)	35(15.8%)	33(14.9%)	222(100%)

Table 8 Clinical consequence of pregnant cases (classified by main treatment)

Treatment	delivered	aborted	be pregnant	unknown	Total
Gonadotropin	15(68.1%)	1(4.5%)	1(4.5%)	5(4.5%)	22(100%)
Clomiphene	13(43.3%)	6(20.0%)	10(33.3%)	1(3.3%)	30(100%)
Replacement therapy (gestagen)	17(50.0%)	5(14.7%)	5(14.7%)	7(20.6%)	34(100%)
No treatment	33(58.9%)	9(16.1%)	7(12.5%)	7(12.5%)	56(100%)

Table 6 のようであつた。分娩確認例が52.6%、妊娠中が15.8%あるのに比して、流産例が16.7%と、やや高い傾向がみられた。しかし、この場合、追跡経過不明例が14.9%もあることが、分娩率、流産率の上に影響を与えていることを、十分考慮に入れておかなければならないであろう。したがって、この数値から直ちに、各比率の多少を論ずることは、早計と思われる。

原発、続発不妊についてみると、続発不妊の方にやや流産率が高い傾向がみられた。

6) 症型別妊娠経過

さらに、その経過を各症型別にみると、Table 7 のようであつた。散発性無排卵周期症、第 I 度無月経、疑黄体機能不全にやや流産が多かつた。このことは、これらが初期妊娠黄体の機能不全が予想される症型であることから、ある程度理解出来る結果である。比率の上では、卵管通過不全、子宮性無月経に流産が多い傾向がみられるが、これについては症例が少ないためこのまま理解することはできない。

7) 主なる有効療法別妊娠経過

Table 8 のように、主なる有効療法別に妊娠経過をみると、clomiphene 妊娠例に流産がやや多く、gonadotropin 妊娠に流産が少ない傾向がみられた。このことは、gonadotropin により初期妊娠黄体が賦活されたためと考えられる。gestagen 補充療法でも比較的流産が少ないのは、妊娠成立後においても、少量の gestagen 投与を続行したためとも考えられる。

おわりに

今回、当科不妊外来における妊娠成功例 222 例を、症型、有効療法、その妊娠経過について分析検討し、以下の結果を得た。

- 1) 挙児希望症例の初診時年齢は、26~30歳が過半数で、31~35歳、25歳以下、36歳以上の順であつた。
- 2) 妊娠成功例の初診時年齢分布は、前者とやや異なるが、25歳以下での初診例は50.4%に妊娠成功した。
- 4) 妊娠成功例を症型別にみると、無排卵症型の中では、第 I 度無月経および無排卵周期症が、排卵のある症型の中では、疑黄体機能不全症が最も多かつた。

5) 直接有効療法では, gonadotropin および clomiphene 排卵誘発法, gestagen 補充療法による妊娠が多かった。しかし, 特に積極的治療なく妊娠に至った症例も多かった。

6) 妊娠経過は, 分娩52.6%, 妊娠中15.8%, 流産16.7%, 不明14.9%であった。原発, 続発不妊の間では, 大きな差異はなかった。

7) gonadotropin 妊娠例に比較し, clomiphene 妊娠例にやや流産が多かった。

稿を終わるに臨み, 御校関連いた滝教授に感謝しますとともに, 不妊外来における診療, 研究に御協力下さった諸先生に厚くお礼申しあげます。なお, 本集計後にも多数の妊娠例を得ているので改めて報告する予定である。

本論文の要旨は昭和45年第15回日本不妊学会総会(千葉市)において発表した。

文 献

- 1) 三瓶賢一, 三浦那儀, 岡本昭治: 日不妊会誌, 10, 284, 1965.
- 2) 齊藤 清, 中野 剛, 森操七郎, 野寄靖男, 丹野幹彦: 日不妊会誌, 10, 294, 1965.
- 3) 岡本昭治: 日不妊会誌, 12, 150, 1967.
- 4) 卜部 宏: 日不妊会誌, 14, 79, 1969.
- 5) 楠田雅彦, 納富廉正, 熊本熙史, 福嶋恒彦: 日不妊会誌, 14, 95, 1969.
- 6) 西村敏雄, 杉本 修, 矢野弘之, 林 俊郎, 広崎彰良, 鈴木 瞭, 池谷東彦, 横山重喜, 道本知子: 日不妊会誌, 12, 125, 1967.

Clinical Observations on The Pregnant Cases in our Infertility Clinic

Masahiko Kusuda, Hiromichi Tateyama,
Hirofumi Kumamoto and
Masahiko Nakamura

Department of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Kyushu
University, Fukuoka
(Director: Professor Ichiro Taki M.D.)

As of August 1970, 696 BBT chart which mainly consist of functional infertile women's had been kept in our infertility clinic. 222 cases out of 696 patients were succeeded to be pregnant.

Some clinical studies were carried out on these pregnant cases and following results were obtained.

As age distribution at the first medical examination, the group of 26-30 years old occupied more than 50% of all, then followed by group of 31-35 y.o., 20-25 y.o., and 36 y.o. or more. The highest rate of conception was noted in the group of age 20-25, that is 50.4% of this group succeeded to be pregnant. These results were shown in Table 1 and 2. 70.3% of pregnant cases has been conceived within 2 years after the first visit to our clinic. These pregnant cases consist of 45 patients with amenorrhea 1st grade, 68 patients with anovulatory cycle, 66 patients with corpus luteum insufficiency suspected mainly, details were shown in Table 3.

Analysis of the correlation between the clinical status and the effectiveness of various treatments was performed and the results were listed in Table 4 and 5. While in anovulatory group clomiphene citrate or gonadotropin (PMS plus HCG or HMG plus HCG) therapy is rather effective in regard to conception, in ovulatory infertile patients replacement therapy with gestagen administration in luteal phase was considered highly successful compared with various other treatments.

As clinical outcome or consequence of these patients, 52.6% of them terminated as normal and full term delivery, however, 16.7% were aborted. Details of correlation between clinical outcome and clinical status were listed in Table 7. No significant differences were observed between primary and secondary infertile group.

第 58 回 日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和46年 9 月11日(土)

場所 京都市上京区河原町広小路
京都府立医科大学 第2講義室(基礎2号館)

妊娠希望者の妊娠例 128 例の検討

ト 部 宏

(日本パプテスト病院産婦人科)

社会環境などから生れる精神葛藤の重荷の除去, 不安と焦燥感の消失を中心テーマとしながら過した6年間の自己の診療を反省する目的で妊娠例を中心に集計した。妊娠希望を主訴とする外来患者を妊娠希望者群と呼びその内, 不妊期間が2年未満を挙子希望者群, 不妊期間が2年以上のものを不妊症群とした。

妊娠率は全妊娠希望者304名中挙子希望者群は56名で18.4%, 不妊症群は72名で23.3%であつた。妊娠に要した期間を累積%で示すと6カ月以内のものが48.4%, 1年以内のものが79.6%であつた。妊娠前6周期の治療動向は全治療周期が896周期(128×7)で, 1種類の投薬を1単位とすると1023単位の投薬がこの間に行なわれた。全休薬周期は300周期であるから実際には596周期に933単位の投薬がなされたことになる。また妊娠周期の休薬は41周期であつたから妊娠例128例中その1/3は休薬周期に妊娠したことになる。

妊娠希望者が妊娠, 出産を経過した後にどれほどの再妊娠があるかをアンケートにより集計した。回答のあつた71名中無治療で次の妊娠を得たものが45名であつた。全妊娠例中挙子希望者群が48%であるからこれを考慮すれば, 71名中32.4%が不妊症群の無治療再妊娠に相当する。偶然にも休薬時の妊娠率とほぼ似ている。今回の集計で感じたことは患者の精神衛生指導ならびに生活指導の果たす役割の有効範囲は意外に広いことである。

質問 倉 智 敬 一(阪大産婦人科)

不妊の定義に関して, 3年, 2年, 1年説などがあるが, 先生の統計的研究の結果, これらのうち何年を不妊とするのが適切と考えられるか。

質問 須 川 信(大阪市大産婦人科)

不妊の原因別分類の中で, 自律神経炎失調症と類別された例が, 無排卵症の2倍以上あつたようにみうけられました。この群は他の不妊因子の存在を完全に除外され

たものなのでしょうか。

回答

倉智氏に対し

私は2年以上の不妊期間を認められるものとしています。最近結婚間もない時期あるいは流産後早い時期に妊娠を希望して来院する患者が増加していますので不妊期間の2年未満のものを挙子希望者群として区分し更にその中で結婚あるいは流産後6カ月以内に来院するものを区分して取扱つています。

回答

須川氏に対し

自律神経系の乱れが軽度の場合, 直接不妊に結ばれるかどうかは正確に結論できかねますが一人一人の患者をよく観察して行くで自律神経失調症の認められる人がかなり多いことを明示する意味で記載しました。これらの人の不妊因子としては多くは黄体機能不全あるいは機能性不妊と呼び得る群に入るものと考えています。

この場合自律神経失調を十分に治療することがより不妊の治療に連なる方法かと思つている。

微量 norethindrone 持続投与による経口避妊

柴田 勝, 木津収二, 北嶋正智
中野義雄, 東山秀声

(京都府立医科大学産婦人科学教室)

norethindrone の単味0.5mg minipill の経口避妊への臨床成績を報告する。避妊希望の健康な婦人82例に, 月経周期第5~6日から毎日本剤を1日1錠, 性器出血に関係なく連続経口投与した。総投与周期数は4,058週(1,014.5周), 最長投与週数は102週である。本剤の避妊効果は投与中1例に妊娠の成立が認められたから, 妊娠率は1.2/100women years である。投薬中の周期日数は投薬前のその大部分が25~30日であるのに対し, 非常に乱れ, ほとんどその peak が認められない。これは Combination pill や sequential pill にはみられない特徴であり, またこのことは途中で本剤の投薬を中止しなければ

ばならない最大の理由となつた。投薬中の出血持続日数は投薬前のそれとほぼ同じ傾向であり、peak は 5 日にみられた。経血量も投与前と比べて変らない症例が 50.7% を占めた。また無月経が 1.9% にみられたが、周期日数 60 日以上、の症例を無月経例とすると、その頻度は非常に高くなる。投与中の BBT 曲線は不定型を示すのが 62.3% も最も多いが、2 相性のものも 13.2% に認められた。副作用としては体重の変化が最も高い頻度であり、また血清 transaminase 活性値の異常上昇を示すのが 3 例にみられたが、投与中に正常値にもどつた。

以上のように、norethindrone 0.5mg の minipill 連続投与による経口避妊はすぐれた避妊効果をもち、副作用も少ないが、周期日数が大きく乱れる欠点があり、わが国の婦人に対してはあまり適した薬剤とは考えられない。また本剤は従来排卵を抑制しないと考えられていたが、本邦婦人では大部分に排卵が抑制されることがわかつた。

質問 杉 本 修(京大産婦人科)

副作用中 SGOT, SGPT の上昇例がありました。この症例には投与を続けられたか否か。続けられたとすればその経口的変化はどのようにになりましたか。最近偽妊娠療法中 toxic hepatitis を経験し、治療を中止した例がある。SGOT, SGPT 上昇例には BSP 排泄試験により更に check する必要があると考える。

質問 藤 森 速 水(大阪至誠会関西病院)

経口避妊薬長期使用のドイツの大学での報告ですが、使用者中に、脳血管栓塞を起した例があるそうですが、御報告の症例中頭痛を訴えた 2 例にはこれを疑わしめる点はなかつたでしょうか。

質問

本 橋 亨(京都大学産婦人科)

服用中止後に排卵性周期が回復する率はどれぐらいか。又排卵が再び発来するのは服用中止後何週後位が最も多いかにつきお教え願いたい。

質問 浜 田 泰 次 郎(大阪医大産婦人科)

① 0.5mg 内服で最大 102 週期となつていますが、それは毎日内服するのですか。

② Genteeger 剤長期投与した場合、正常への回復が問題となりますが、102 週のもので回復する状態はどのようであつたでしょうか。

回答 東 山 秀 声(京都府立医大産婦人科)

杉本先生に

① SGOT, SGPT の異常上昇例に対しては、投与を続けながら 1 週間後再度血清 transaminase 活性値を測定し、前回よりも活性値が低下しているときにはそのまま投薬を続けた。異常上昇例 SGOT 2 例、SGPT 3

例とも 1 週間後の活性値が低下したから投薬を継続した。なお、BSP 排泄試験そのほかにも参考にした。

② 本剤の避妊に対する作用機序はほかの方式の薬剤の場合と同じように、本邦婦人では排卵抑制がおもな機序と考えられる。しかし投与中に排卵が推定される BBT 曲線を示すものもあるから、頸管因子、子宮内膜に対する因子なども働き、避妊効果が上ると思われる。

回答 柴 田 勝(京都府立医大産婦人科)
藤森速水先生に ありません。

回答 東 山 秀 声(京都府立医大産婦人科)
本橋亨先生に

投薬中止後の周期日数、排卵性周期の回復などについては現在集計中である。別の機会に発表したい。

少数例についてはあるが、Combination 方式や sequential 方式の薬剤に比べて排卵周期の回復がおくれる傾向にあるように思う。

回答 東 山 秀 声(京都府立医大産婦人科)
浜田春次郎先生に

1) 102 週の間、毎日投与した。

2) さきの本橋先生に対する回答でものべたように、集計中であるが、102 週投与の症例の中止第 1 周は排卵周期ではなかつた。

外傷性子宮腔癒着症と不妊

杉 本 修(京都大学婦人科産科)

外傷性子宮腔癒着症 (Asherman 症候群、癒着症と略) の診断は子宮造影法が最も優れた方法とされてきたが、時にポリープ、筋腫や気泡像との鑑別が困難なことがあつた。教室では数年前より、子宮鏡検査を併用し、より容易に、より確実に本症を発見できるようになつた。これまで子宮鏡検査によつて不妊 (33 例) あるいは不育 (9 例) を訴える 42 例の癒着症が発見された。癒着発生の動機は諸家の報告と同様、妊娠に引き続いての子宮内手術操作によるものが最も多く、産褥時掻爬術後 13 例、自然流産掻爬術後 14 例、人工流産術後 11 例を占めており、このうち 8 例は両側卵管閉鎖を伴い、術後感染がこの癒着を助長すると考えられる。この癒着は子宮鏡では子宮前後壁を結ぶ貝柱状の突起として認められることが多く、その表面は一般に平滑で、子宮内膜は萎縮してみえる。

治療は他の部分の内膜欠損を伴っていることが多いので非常に難しく、さまざまな方法が考案されているが、教室では癒着を腔式に剝離し IUD を 3~5 カ月挿入し、効果を追求中で、現在 5 例が妊娠し、3 例は妊娠継続中であるが、2 例は妊娠早期に流産した。

子宮鏡検査は癒着症の診断のみならず、その予後追求にも有用な方法である。

質問 藤 森 速 水(大阪至誠会関西病院)

子宮腔癒着は最近トピックで、10月行なわれる第7回国際不妊学会でも沢山の演題が出ておりますから討論されると思います。

治療法として IUD はどんな形のがよいでしょうか。又、その作用機序はどう御考えですか。

質問 浜 田 春 次 郎(大阪医大)

子宮腔癒着徴候を認めた時の簡単な治療法について、剝離するといわれたようですが、その方法をお教え願いたい。

質問 榎 木 勇(関西医大婦人科)

子宮腔の癒着部を剝離後の再癒着の予防にはどのようにしておられますか。

回答 須川教授へ

産褥期に子宮腔搔爬の適応は、子宮鏡検査で決めるべきで、全例にこれを行なうことはいけないと思います。癒着症の頻度は相当高いものです。

回答 浜田助教授に対し

現在腔式に Kelly 鉗子を用い、盲目的に子宮腔を開き IUD を入れ 3～5 カ月間放置している。

回答 榎木助教授へ

文献には自家卵管移植、同種子宮内膜移植、卵膜移植などが見られるが、私のところでは剝離後 IUD を 3～5 カ月間挿入し、経過を観察している。

回答 藤森先生へ

現在使っている IUD は Ohta ring です。IUD によって癒着した子宮壁を離し、その間に子宮内膜の再生あるいは瘢痕治癒を期待するものです。

ヒト血清中 FSH および LH の radioimmuno assay

青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一
市位 光, 谷 沢 修, 倉智敬一
(阪大産婦人科)

Calbiochem 社より入手したヒト下垂体性 FSH および LH の radioimmunoassay 系を用いて種々の検討を加えた。先ず抗原は ^{125}I を使つてヨード化を行ない specific activity は FSH で $224\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$, LH で $121\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ であつた。両者とも dose response curve は 25mIU から 0.2mIU の間でゆるやかな sigmoid curve を描き、最小検出値は 0.5～1 mIU/ml であり、精度、再現性も良好であつた。

臨床応用として男子および女子の年齢別変動をみる

と、男子の FSH と LH は 60 歳代、70 歳代になり青壮年期の値の 2～3 倍に増加するにすぎないが、女子では 50 歳以後は成熟期の 11～12 倍にも著増した。性成熟過程の変化をみる目的で 1～20 歳の間の値を 4 歳毎に区切つて観察すると、全体として FSH は女子の方が高く、女子 13～16 歳代で FSH と共に特に LH の著増がみられた。正常妊娠中の血清 FSH は同年代の正常婦人の値に較べ、その下界ないしはそれより低値を示すものが多かった。

質問 本 橋 亨(京都大学婦人科)

FSH の吸収に用いた HCG の精製はどの程度のものを用いたか。

standard を入れないところでの % Bound はどの位になつたか。又、それは antiserum control を差引いた値であるか。

回答 青 野 敏 博(阪大産婦人科)

1) FSH の吸収に用いた HCG は帝国臓器によつて精製されたもので 5000IU/mg である。

2) Standard を入れない tube での % Bound は iodination 直後は 40～50% 2 カ月後に 20% 位である。

3) No-Antiserum の tube の count は background count に近いので差引いていない。

質問 余 語 郁 夫(京大産婦人科)

1) 1 歳あるいはそれ以下の血清中 gonadotropin 値に性差はありませんでしたか。

2) Trophoblastic tumor 患者血清中の FSH 値は如何でしたか。

回答 青 野 敏 博(阪大産婦人科)

1) 1 歳以下の血清中 gonadotropin は症例中が少ないが、血清中 FSH は性成熟過程において女子の方が男子より高い値を示した。

2) trophoblastic tumor の患者の FSH は測定していない。

着床における卵巣性ホルモンの意義

須 川 佑(大阪市大産婦人科)

妊卵の着床における卵巣性ホルモンの作用意義について、以下基礎的実験をもとに考察を加える。

estrogen の作用を受けついで progesterone は、子宮内膜細胞に分泌機能をもたらすが、それは母体にとつて auto ではあり得ない妊卵の着床を、容易に成立せしめる特異的な条件づけを行なっている。すなわち前もつて estrogen および progesterone で処理を行つた動物の子宮内腫は、異種細胞、たとえば人の子宮内腫細胞、卵巣の細胞、HeLa 細胞などを生着せしめ、一定期間増殖せ

しめることが可能である。子宮腔内において腫瘍状に発育した組織が子宮腔内に注入した培養細胞であることは、用いた細胞のマーカーとした SV₄₀ による “Transform-antigen” により立証し得た。なお着床ならびに生着細胞の生存には、progesterone 1mg/kg body wt が必要である。

質問 大阪医大 浜田 春次郎

臨床的に考えて、Fraenke 以来 Progesteron は妊娠維持に重要であることは良く知られていることであるが、その説に対して先生の説は如何なる関係にあるのですか。

質問 関西医大 榎 木 勇

1) Progesterone が少量にすぎても多量の場合にも着床の阻害が起るのか。

2) Tumor の implantation に際して Progesterone の少量にすぎるときには阻害されているが、implantation 後の発育阻害に対する progesterone の影響は、その大量投与自体の効果と解してよろしいか。

質問 一戸喜兵衛(京医大)

(1) ケツシ類では Progesterone のある適量環境では子宮内膜は外来の刺激たとえ単なる個体物質でもある程度以上の大きさをもつものの挿入であつてもよく反応して Diciduoma をつくり、これを包みこむ形態をとりますが、細胞 or 組織の挿入実験過程中でこのような内膜反応はみられたでしょうか。

(2) 人間の場合、IUD の経験などでも黄体期内膜にはこれに類似の反応はみられないように思われ、人間の内膜の反応はかなりケツシ類とは異なるように思いますが、(理論の展開に当りまして)

質問 京大婦人科 杉 本 修

Progesterone の dosis を増した場合の実験は如何ですか。臨床的にあまり大量の Progesterone を投与するとかえつて妊娠率が低下するように思いますが。

追加 演題 5 武木田 博 裕(神大産婦人科)

私共も遅延着床ラットにおいても Progesterone, Estrogen の balance のとれた ratio が必要であることを

確認しております。

また、須川先生の行なわれているような implantation されたものの側からの実験成績はありませんが、私達の行つてきた子宮内膜の反応態度からみても implantation 成立には progesterone は不可欠であり、しかも前述した如く、Progesterone と estrogen の一定の ratio が必要であります。

この点、須川先生の御意見と全く同様であります。

ラット卵巢の生後発育過程に関する機能形態学的研究

古結一郎、武木田博祐、林 要、東条伸平
(神戸大産科婦人科)

卵巢の発育分化過程や卵巢の各要素の組織由来を究明する目的で sprague-crowley 系ラットを用い、H³-thymidine を腹腔内に投与し、卵巢の autoradiogram を作製すると同時に、3 β -HSD 活性、G-6-PDH 活性、sudan black, Azau 染色、Gitter 染色の組織化学的検索をあわせて実施した。

この結果新生仔卵巢では germ cell は認められず、生後 7 日目に多数の原始卵胞の他に第二次卵胞が出現したが、theca の形成は不明であつた。

生後 14 日目前後より antrum を持つ第三次卵胞が出現し、この時期より Rennels の所説と反し内荏膜層に部分的に弱い 3 β -HSD 活性が出現し他方索状又は島状の間質細胞団に脂質顆粒や強い 3 β -HSD 活性が認められた。胞状卵胞は生後 21 日目前後より出現し、第二次間質腺、閉鎖卵胞もこの時期から出現した。卵巢各要素の組織由来に関して H³-thymidine の migration 法から卵胞、内荏膜両細胞は未分化間質細胞、第一次間質細胞も未分化間質細胞に、第二次間質細胞は内荏膜細胞に由来するらしいとの所見が得られた。

質問 関西医大婦人科 榎 木 勇

生後、性周期の開始と、卵巢機能の成熟過程との関係は如何に考えられますか。

第 59 回 日本不妊学会関西支部集談会

日時 昭和 46 年 11 月 27 日 (土)

場所 大阪市阿部野区旭町 大阪市立大学医学部付属病院
東館地下 2 階 臨床第 2 講義室1. 免疫学的妊娠反応による切迫流産の
予後判定について的 埜 中, 原見権一, 南淵虎次郎
(大阪回生病院産婦人科)

切迫流産の予後判定に、的埜が Gravindex について発表しているのを、これを対照にして、Gonavislide について検討した。

対象は出血を主訴とした妊娠 6 週より、13 週までの切迫流産患者 10 例、その内、妊娠を持続したもの 6 例、流産に終わったもの 4 例である。

方法は早朝尿について、原尿および希釈尿（蒸留水にて、5×、10×、20×を主に）について各々を測定した。

Gonavislide の判定は 3 分以内に明らかな凝集を見たもの（+）、3 分を経過しても微細凝集しか認められないもの（±）凝集しないもの（-）とした。

Gonavislide 10 倍希釈尿（+）、Gravindex 5 倍希釈尿（+）のものは良好な経過をとっている。

質問 山 口 龍 二(奈良医大)

この種の検査を初診時に行なう場合に、流産徴候（出血）からどのくらいの日数を経過してから受診したかによって titer に差が出るのではないだろうか。

質問 関西医大 樫 木 勇

（1）検査に用いられた尿は、早朝尿ですか、随意尿ですか。

（2）初診時の値のみでなく、治療経過中に繰返し測定された値との比較が流産の予後判定に重要だと思います。

（3）流産例において、LAR が HAIR に比し早く陰性になる傾向が認められていますが、同様な経験はございませんか。

山口龍二氏に対する答 南淵虎次郎

質問の通りで初診日、周期に多少 titer の差があり、従って原尿に 3×5×7×と倍数を変えて行く必要があり、表には出血から初診日迄の日数が欠けていたことは記録を失ったためである。

質問 南 淵 虎 次 郎(大阪回生病院)

1. 入院患者は早朝尿（9 例）、外来は随意尿を使用した（1 例）。

2. その通りです。

3. LAR と HAIR との比較はしていませんから、ありません。

2. 血清 HCG の LAR による半定量の試み

木 槇 勇, 石上保之
(関西医科大学産婦人科学教室)

近年、妊娠診断法の進歩、殊に免疫学的反応を用いた方法の開発は著明であり、われわれも HAIR, LAIR および LAR に関する種々の報告をしてきたが、血清 HCG については、その高い蛋白成分のために、非特異的反応の出現が多いとされている。

そこで今般、mishell の “One-step acetone precipitation method” (1967) に基づき、その一部を変法し、しかも簡易迅速な LAR を応用して、血清 HCG の半定量法としての臨床応用を試みた。

妊婦 32 例の倍数希釈による血清および随意尿中 HCG の半定量では、両者ほぼ同様か前者にやや高くみられた。流産例中の予後不良群では、尿 HCG 量は不定であつたが、血清 HCG 量は明らかに低値を示した。絨毛性腫瘍例では、尿 LAR 陰性となつても血清 HCG 陽性を呈した。しかし非妊群に数例の偽陽性を認めたので、目下、本反応の特異性、HCG 回収率などを検討中である。

質問 高 橋 義 浩(奈良医大)

LAR によつて血清 HCG を測定する場合希釈をしないと non-specific agglutination inhibition がおこるが acetone 処置等でこの因子は除けるのか。

質問 須 川 信(大阪市大)

臨床的に有意義な方法だと存じます。演者も指摘なさつたところですが、操作の中で HCG の生物学的あるいは免疫学的活性の回収率はどの程度でありまたどの程度の範囲で誤差があるのでしょうか？

回答 石上保之, 植木 勇(関西医大婦人科)

1) 高木先生に

血清自体を使用した場合と異なりかなり特異的と考えられます。数例の fals positui の中の男性 1 例は pyrive 服用中であり、投与中止により陰性となりました。

女性における偽陽性例については LH 活性を併せて検討中です。

2) 須川先生に

(1) 本法による回収率は 90~130% の間にあるとされているが、私達はまだ結論を得ておりません。

(2) 生物学的活性との関係については、一応 $1 \text{ i. n.} \rightleftharpoons 1 \text{ M. U.}$ とされています。

3. 免疫反応よりみた Sexagen の妊娠維持作用に関する考察と実験

高橋義浩, 野村皓夫, 小西公己
(奈良医大産科婦人科)

子宮の anaphylactic contraction である SchultjDale (S-D) 反応に及ぼす性ホルモンの影響について Bovine Serum Albumin (BSA) を抗原としてモルモットを能動および受動免疫を行い検討を加えた。BSA 能動、受動免疫群共に子宮 S-D 反応が認められたが、estrogen, progestogen 投与モルモットでは、その反応の抑制が認められた。しかし、何れの群でも血清抗 BSA 抗体価は上昇を示し、Glucose oxidase 標識組織抗体法により、子宮組織抗 BSA 抗体も各群共に証明された。性ホルモンの S-D 去応抑制は anaphylactic contraction の mediator の一つである histamine がホルモン投与により著減することにあるのではないかと推定する成績をえた。現在、一種の homograft である conceptus が免疫反応を基盤とする種々の反応より保護されている機序については謎に包まれている部分が多いが、妊娠維持作用のある sexagen が免疫反応を基盤とする子宮収縮を抑制することは興味深く、考察を加え報告した。

質問 浜田 春次郎(大阪医大)

先生の実験において Cifex 中の Histamin の消長に対する Hormon の影響はどのようであつたのでしょうか、お教示下さい。

回答 高橋 義浩(奈良医大)

Uterus の histamine content は estrogen, progestogen 投与により著減した。このことがホルモン投与による Schnly-Dale 反応抑制の主因と考えている。

4. 吾が教室下妊外来に於ける統計的考察

植田 勝間, ほか15名
(大阪市大産婦人科)

最近におけるわが教室不妊外来の臨床統計を概説報告した。

5. 最近 5 年間の外来不妊統計

村上 旭, 小畑 義
(京都府立医大産婦人科)

われわれは昭和31年より 5 年間ずつの外来不妊統計を報告して来たが今回は昭和41年より45年までの 5 年間の統計について報告する。

1) この 5 年間に児を希望して来院した患者の重複を除いた実数は1065例で、この期間の外来患者総数の 7.6% に当る。

2) 不妊期間は 2~3 年がもつとも多く、2 年未満で来院したものは、このうち 17.1% に達した。

3) 卵管疎通障害は 25% に認められ、続発不妊に多く認められた。

4) 排卵異常(年 2 回以下の排卵)は 10% 程度に認められ、不妊期間の 2 年未満のものにその頻度が高い。

5) 精子濃度 $2000 \times 10^4/\text{ml}$ 以下のものは検査例の 43.4% に達した。

6) 系統的検査により主に女性側に不妊原因がありと考えられたものは原発不妊(2 年以上)の 43.6%, 続発不妊の 44.0% に認められた。

7) 妊娠は 200 例に認められた。

8) 排卵異常によるものは妊娠率が高く、卵管両側不通例では例外的に妊娠例が認められたにすぎない。

9) 精子減少症は治療が困難である反面、精子濃度が常に活動し、 $1000 \text{ 万}/\text{ml}$ 以下にも妊娠例が認められた。しかし不妊症における妊娠率は経過観察の期間と男性側因子によつて支配されているという結果が得られた。

演題(4, 5)番に対する質問

俣 野 吉 計

精子の先体に存在する hyaluronidase は受精の際、卵子の周りにある bollicular epithelial を卵子又 bollicular epithelial cells を結びつけている cells corona radiatum の cementing substance (Jelly 様物質) に作用すると思うが、このことと不妊との関係について、何かお気付の産婦人科の先生がおられたら教えていただきたい。

質問

横山 重男(兵庫県横山病院)

婦人性器に今回の検査により一産妊娠可能と考えられ

る場合に偶然養子縁組して妊娠成立した例を 2~3 例経験しています。又文献にも斯様な妊娠例が報告されています。私はこの夫婦のうちの夫の精子を一例も検査しませんでしたから何とも分りませんが、以上のような例に夫の精子検査成績があれば御聞かせ頂きたい。妊娠成立に対し精子は量の問題の他婦人の性器の自律神経状態により左右される点があるのではないのでしょうか。御教示給わりたい。

質問 都 竹 理

① AI とありますが AIH ですか AID ですか。

② AIH はどのような症例に行ない成功率はどの位ですか。

③ BBT は 2 相性で排卵期に CM の少ない症例はございますか。ありましたらその Therapy は如何されていますか。

質問 山 口 龍 二(奈良医大)

1. HSG は油性か、水溶性か。

2. 水溶性造影剤では通過性に対する診断が甘いし骨盤腔内癒着の診断が困難と思うがどうか。

3. 不妊期間を 2 年とした理由。

質問 (4, 5) 番に対する

市 川 義 孝(大阪府立大農学部)

卵管の通気性を主に検査対象とされているが卵の輸送についての検討はされないか？。

(4, 5) 番に対する

山 口 龍 二(奈良医大)

卵管の機能について discussion の追加

1. 卵管の機能状態の診断については造影剤の「卵管内停滞」所見をとらえ得るという点から油性造影剤がすぐれている。「卵管内停滞」は卵管の peristalsis, cilia function の異常を表現すると考えてよい。

2. 卵管の transport function の臨床的アプローチとしてはダグラス窩にコロイド粒子や同位元素を穿刺注入し、それが頸管内に出現するのを見る方法があるが、余り応用されていない。

精液についての Discussion に対する発言

3. 精子数が少ないケースは、これを遠沈し健康者の精漿と混じても遠心衝撃のためか濃縮はされても運動精子は激減するので、精子数が少ないことは唯数が少ないだけではなく精子そのものが弱いように思える。

4. 人工受精時のヒアルロニダーゼ添加は特に意味はない。

質問 演題(5) 須 川 佑(大阪市大)

精子数が不妊あるいは受精率との間に密接な関連がある訳ですが、精子数がそのまま絶対的な要因となるのか、あるいは精子精液の受精必要条件のバックグラウンド

の中の部分的現象として精子数が少ないと我々が表現しているのか、一体どのように考えればよいのでしょうか？

追加 友 吉 唯 夫(京大泌)

AIH の場合、split ejaculation によつて first portion のみを用いると次の二つの利点がある。

1) 精子濃度 (per cc) が高められる。

2) 精液の粘稠度が低下する。

演題 (4, 5) 番に対する追加 入 谷 明

注入精子数と妊娠率との関係は、家畜ではかなりはつきりした相関があり、たとえば牛では 1000 万~500 万以下になると次第に受胎率が低下してくる。これは、精液性状のよい同一精液について種々の精子濃度区を設けた実験で証明されていることであり、したがつて oligo spermia で妊娠しにくいのは濃度以外に精子や精漿自体に欠陥があると一概に結論しえない。もつとも精子濃度の低い精液では精子の運動性のよくないものや精漿性状の異常な例が多いことも確かである。

(4, 5) 追加 藤 森 速 水

① 不妊期間の定義をどれ位にするかについてはかつては 5 年間とか、2 年間とか提案されましたが、最近の学会での統一意見として 2 年間ということになったと心得ております。

② 卵管の通過性だけでなく卵の輸送能力を調べることの必要であることは只今の御発言のあつた如くです。それ故私は以前から描写式卵管通水曲線検査法を考案し更にこれに水溶性造影剤を用いて卵管の蠕動運動の波型を調べ、同じ通過型でも高圧型、中圧型、低圧型に分類できたわけです。しかしこの型のどの型が最も妊娠率が高いかという結論はまだ得ておりません。この研究は川口貞之君の論文を御参照下さい。

追加 植 田 勝 間(大阪市大)

受精卵の卵管内の輸送については子宮内膜か遅延型の時は受精卵か Tube の中で neutral state で留まつているが促進型の時はこれが necrosis になり着床できなくなる。という報告があるので追加した。

追加 村 上 旭(京府医大産婦人科)

堀本先生の質問に関連して

Tetrazolium を使用して解糖酵素系の働きを調べてみると、精子の neck の部にのみ濃守する。従つておそらく電顕でミトコンドリアの多くみられた部に解糖系酵素が多量に含まれこれが周囲の糖などを利用してエネルギーを得て尾部を動かすことにより運動するものと考えられる。

(4) 追加 須 川 佑(大阪市大)

卵管因子と分類する Criteria が十分でないと考えま

す。今後の問題として統一の見解が出されるべきだと考える。

回答 村上 旭(京府大産婦人科)
阪大 都竹先生に

① AIH である。

② Olizospermia ならびに特に大きな障害因子の認められないものに施行した。その成功率は非常に近い。

③ あります。

まず estrogen を投与して、これで c. m. の増加しない症例は頸管腺の異常と考えて A. l. を施行する c. m. の増加がみられる症例には低温相の間に FSH を投与する。

奈良 山口先生に

① 水性の endografin を使用している。

② 油性に比したしかに通過性がよく出る傾向はあるが、油性にみられるみかけ上の通過障害が少ない。骨盤内癒着の診断もさして困難とは思っていない。

③ 2年以上と2年未満では妊娠率に大きな差があるためと、2～3年で来院する症例が多く、この項に治療をはじめると妊娠率もよいため一応2年を区切りとした。

回答 村上 旭(京府大産婦人科)
京大 友吉先生に

split ejaculati はわれわれも実施しておりたしかに first portion は second portion の3倍程度の濃度を得ることが出来る。しかしこの分画が第1分画に量がかたよるときはあまり意味がなく実施法がややむづかしいようである。

大市大 須川先生に

精液の化学的性状は精液をそのまま貯蔵するときには精子の運動、汚力に大きな影響を及ぼすと考えられるが、女性性管内に入るとむしろ女性性管内の分泌物の影響を大きくみうけると考えられるのでやはり、精子濃度とその生死が受精能力に対して最大の因子になると思われます。

回答 村上 旭(京府大産婦人科)
横山先生に よい症例をもち合わせておりません。

6. 乳牛の分娩前後における血清成分の変動について 新しく考案した血清分離管を用いた成績

中間実徳、蘭守龍雄
(大阪府大農学部)

溶血をおこさないで血清が分離できる新案の血清分離管を用いて、乳牛7頭の分娩前後の血清成分を経時的に調べた。(1)血清総蛋白質量は6.8g/dl 附近で分娩が近

づくにつれ幾分減少し、分娩直後から急激に上昇する傾向がみられた。(2)血清 albumin 量は4.3g/dl 附近で、分娩後3～7日の間は減少する傾向がみられた。globulin 量は3.0g/dl 附近で分娩前に低く、分娩後増加する傾向がみられ、A/G 比は分娩後5日目頃に最低値を示した。(3)血清 ALP 活性値は個体により変動が大きく、2.5～20.6 K-A 単位であつた。(4)血清 Ca 量は分娩前の8.5～15mg/dl に比べ、分娩後は1～2日目で最低値を示した。(5)血清無機 P は5.0mg/dl 附近にあつて、分娩直後は一時的に減少しその後増加する傾向にあつた(6)血清 Mg は分娩前後を通じてあまり変動せず2.5mg/dl 附近で、分娩後2日目頃にわずかに上昇する傾向がみられた。これらの結果は、従来の正常分娩牛での報告とほぼ同様の成績であつた。

質問 須川 佑(大阪市大)

1. ALP の分娩前後の変動に関し、人間の場合と異つて変化がない成績でしたが、その原因として牛胎盤の ALP 活性と、胎盤の構造などが考えられますか？

2. 分娩後の血清 ALb の低下は、乳牛分泌と関係があるのではないのでしょうか？

質問 市川 秀孝(大阪府立大農)

分娩後30日でも globulin の高い値が続いているが、この値が非妊娠牛の正常値であり、妊娠中の値が低いことか？

回答

今回妊娠の全期および分娩後長期間に亘る検査は行なっていないのではつきりは申せませんが、分娩後高値を示したものは次第に減少して行く例もあり、非妊娠の正常値より幾分高いものとみられます。

質問 山口 龍二(奈良医大)

末梢血清中の Aekaline phosphatase が人の場合と異なつて妊娠中にも余り高くなく、また分娩後にも急激しないのは人の場合には haemochorial pacentia であるのに対し牛の場合は Chorial epithelium が母血中に浮遊しないという構造上のちがいにより、ALP の母体血中への release のしかたがちがうのではないか。

回答

確かにヒトの場合と差がありますので、御指摘のようなことが考えられると思います。

7. ラット受精卵の家兎生殖器管内における生存性、 特に24時間培養後の生存性

角田幸生、入谷 明、西川義正(京大農)

目的：演者らは、これまでラット2細胞卵を使用し、移植液、結紮の有無ならびに性周期の同期化につき

逐次報告した。今回は各日齢の卵についても検討した。
方法：ラットの卵管あるいは子宮を交配後 1, 2, 3, 4 および 5 日目の定時刻にラット血清ないし家兎血清加リンゲル液または KRP 液で灌流して各日齢の卵を採取し、これを排卵期を同期化した偽妊娠家兎の結紮卵管ならびに結紮子宮に移植し、24 時間後回収して卵の分割状態を調べた。結果：(1) ラット卵の採取数は 118 匹から総数 1,047 個、1 匹当たり 8.87 個であつた。(2) 64 個の 1 細胞卵を卵管に移植して 31 個を回収し、うち 20 個は 2 細胞卵であつた。34 個を子宮に移植して 20 個を回収し、7 個は 2 細胞卵であつた。(3) 37 個の 2 細胞卵を卵管に移植し 118 個を回収し、うち 14 個は 4 細胞卵であつた。58 個を子宮に移植して 26 個を回収し、うち 17 個は 2 細胞卵であつた。(4) 84 個の 4 細胞卵を卵管に移植して 53 個を回収し、55 個を子宮に移植して 46 個を回収したがともに発育卵はみられなかつた。(5) 18 個の 8 細胞卵を卵管に移植して 12 個を回収し、大部分胚盤胞であつた。30 個を子宮に移植して 14 個を回収したが、5 個が胚細胞、5 個が桑実胚であつた。(6) 26 個の 8~16 細胞卵を卵管に移植して 18 個を回収し、うち 14 個は胚盤胞であつた。40 個を子宮に移植して 19 個を回収し、うち 14 個は桑実胚であつた。(7) 19 個の 16~32 細胞卵を卵管に、18 個を子宮に移植して、それぞれ 10 個、9 個を回収したがともに大部分胚盤胞であつた。(8) 22 個の胚盤胞を卵管に、27 個を子宮に移植して、それぞれ 8 個、12 個を回収したが、ともにすべて zona free の胚盤胞であつた。

質問 俣 野 吉 計(大阪市大解剖)

ガラス器に直接培養した場合はどのようにになりますか。

回答

受精卵の in vitro culture は動物種によつて非常に異なる。特にラット卵の in vitro culture はむずかしいとされている。

質問 演題 7 須 川 佑

24 時間培養時、組織形態的に移植卵と性器管との関連はどのようでしたか？

回答

受精卵と生殖器との接触は、卵が zona free blastocyst になつてから短時間の内におこるとされている。それ故今回の発表では、blastocyst の場合を除いていずれは zona をもっているから、recipient の生殖器官との接触は行なわず浮遊しているものと考えられる。blastocyst の場合や培養時間を延長した場合については今後検討したいと考える。

質問 市 川 義 孝(大阪府立農学部)

2~4-all stage の卵を子宮内に保存した場合は卵分割が進行しないが、このような状態で保存した卵は発育を再開できるか。

回答

これを検討するには、回収した卵をラットへ二重移植することが必要ですか、未だ検討をしていない。

しかしながら、培養時間を延長して 48 時間、72 時間としてもやはり発育卵はみられずほとんどが変性卵であるからその可能性は少ないと推定される。

8. マウス精子表面に存在する Histocompatibility Antigen の定量的検討

中室嘉郎, 若尾豊一

根来孝夫, 都竹 理

(阪大産婦人科)

妊孕現象を免疫学的に考察する場合臓器特異抗原と並んで重要なものに histocompatibility antigen がある。妊娠とは paternal histocompatibility antigen を有する胎児ならびに胎盤が子宮内に着床し発育することであり、その結果経産婦のかかなりの者に夫の同抗原に対する抗体を有することが認められている。もし精子表面に histocompatibility antigen が存在するなら、これらの抗体と精子の間で免疫反応が起こる可能性が有る。

今回我々は放射性同位元素 ^{125}I を用いてマウスの精子表面に存在する histocompatibility antigen の定量的検討を行った。

C57BL/6J マウスの Spleen cell で C3H/He マウスを反復免疫し生じた抗体を ^{125}I で標識した。これを pH 2.2 の HCl glycine buffer を用いて精製し感度の高い精製抗体を得た。この精製抗体の一定量を種々の細胞数の spleen cell および精子と反応させ両者の細胞表面に存在する histocompatibility antigen の定量的検討を行った。その結果 C57BL/6J の場合精子表面に histocompatibility antigen はたしかに存在するがその量は spleen cell のそれに比べて細胞 1 個あたりで $1/10$ 以下であることを知つた。

質問 稲 本 英 治(阪市大産婦人科)

マウスの精子表面に存在する H-Antigen の検討の際、マウスの Spleen cell を使つておられますが、形態学的に検討を加えられましたでしょうか。といいますのは Spleen には R.B.C. W.B.C. 特に Lymphocytes 等が存在しますが。

回答

全 spleen を cell suspension として使用致しました。従つてこの中には多数の lymphocyte の他に RBC, W.

B.C. 等も含まれます。

質問 俣野吉計(大阪市立大解剖)
マウス精子表面に存在する Histocompatibility antigen はどのような物質ですか? 例えば mucopolysaccharide とか?

回答

Spleen cell と同様 glycoprotein と思います。

質問 入谷明(京大農)
Histocompatibility Antigen と精子の copacitation に関係ありとされているいわゆる Sperm coating antigen とは全く異質のものでしょうか?

回答

Sperm は epididymis からとりましたので, seminal plasma を含んでいませんので Coating antigen とは異質のものと考えます。

質問 都竹理(大阪大)

成熟と関係があるかどうか。

回答

Sperm は epididymis からとりましたのである程度以上の成熟段階のものを使用したつもりであります。

9. ヒトの異型精子形成の電子顕微鏡的研究

俣野吉計(大阪市大第1解剖)

2児の父である34歳の患者が陰嚢水腫ならびに精子侵襲症のための手術を行なった際に、異型精子が比較的多数作られており同時に精子形成の盛んな状態にある精巣を得たので詳細な電顕の観察を行なった。

その結果、2核性精子の形成は第2減数分裂の過程で細胞質分裂が行なわれなかつたため生じた2核性精子細胞において重複先体 duplex acrosome が形成されることによつて生ずることが明らかになった。3核性の精子はこれと異なり、正常な細胞分裂の後、ゴルジ極の方に形成された細胞間橋の間からゴルジ装置がお互いに連絡し合い細胞間橋を押しひろげ1個の巨大な三重先体 triplex acrosome を形成することになつて生ずるものと思われる。2核性および3核性精子細胞の先体形成は正常な精子細胞の場合と同じく核の成熟と調和して進行する。しかし変性退行するものも観察される。

質問 山口龍二(奈良医大)

大変初步的な質問ですが、成熟精子はなぜ cytoplasm を vesicle として棄てるのですか。

回答

目的論的な答になりますが、遺伝物質を出来るだけ compact にするため進化の過程でそうなつていったのだと思います。

質問

友吉唯夫(京大泌尿)

末梢精子で尾部が2本あるものも多数あるが、睪丸内で電顕的にみられたか。

回答

認められた。

質問

榎木勇(関西医大婦)

1. acrosome が成熟して行つたあと、残りの細胞質成分はどのような運命を持ちますか。

2. 尾部の運動のエネルギーの貯蔵器官のような構造は如何なのでしょう。

回答

1. 中心小体は直角に位置する2本のうち1本から尾部軸糸が出来、他の1本は頸部にそのまま残っている。ミトコンドリアは尾部軸糸の基部に集まりミトコンドリア鞘と形成する。小胞体その他の成分は変化し余分の細胞質はちぎれてすてられる。

2. 精子中にあつてエネルギー源として利用できるものはプラズマジェンという物質であるが、その所在ははつきりしない。エネルギー源は精漿中の果糖などの糖分である。

10. Radiotubation のその後の発展

山田文夫(大阪市大産婦人科)

Radiotubation は1956年藤森、山田、城らによつて創案された。その後 ^{32}P を用い血中 CPM を測定する方法が考えられ、第3段階として ^{131}I 馬尿酸を用い、シンチレーションカウンター レートメータ系で測定する方法が考案された(山田、森村、米川ら)。更に第4段階として1971年には、山田、米川、浜田らによつて $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を用いシンチカメラで像を観察する法が開発された。以上の如くわが教室で開発された Radiotubation の発表のあとを概説した。

質問

榎木勇(関西医大婦人科)

1) 普通の HSG では、よく脈管像が観察されますが、本法でも、血中の放射能を測定するのみの場合にはそのために判定の困難なことがみられるのではないのでしょうか。

2) シンチレーションカメラでは、子宮および卵管腔内のみでなく、腹腔腔内に拡散した放射性物質の像も捉えることができるのでしょうか。

回答

1. 血中放射能をみる場合、脈管像出現時など特異な CPM 消長を示す。

第3法シンチレーションカウンターを用いた時も特異所見が出る。これらは中山書店発行産科婦人大系 RI

昭和 47 年 10 月 1 日

(289) 77

診断の項に記載してあるので御参照されたい。

2. シンチカメラでは御指摘の如く拡散、進入像を「動く像」としてとらえられ、ビデオテープで再現も可能である。

追加 藤 森 速 水(至誠会関西病院)

私共が最初開発してから20年経ちまして只今の御発表

第60回は前号(17巻3号)に掲載済

の如く新しい方法が開発されるに到りました。

先日の第7回国際不妊学会でも大変注目されました。只名称ですが、Radiotubation でもよいのですが、Abott社の副社長から Radio in tubationの方がよいだろうとの Suggestion を与えられましたから御参考までに。

第 61 回 日本不妊学会関西支部集談会

日 時 昭和 47 年 6 月 17 日 (土) 午後 2 時より

場 所 大阪回生病院 8 階講堂 TEL 06-371-6234

(地下鉄中津駅下車, 東へ徒歩 5 分)

1. Dystrophia myotonica (Myotonica atrophica) に合併した男子不妊症

小松洋輔, 友吉唯夫
(京大泌尿器科)

31歳男子で Dystrophia myotonica に合併した睾丸萎縮に基因する男子不妊例を報告した。筋強直, 筋萎縮, 白内障, 知能低下, 精神障害, 尿 17-KS 値低下, 血漿 FSH, LH 値上昇, 無精子症などの所見がみられた。睾丸は非特異性の萎縮を示し, 間質細胞の増生はみられなかった。本疾患の原因はもちろん, 睾丸萎縮の機構もわかっていないが, 睾丸拳筋などの機能異常による睾丸温度の調節障害も考えられるし, ATP-ase 活性低下 (酒徳ら) による cyclic AMP 供給不足が FSH, LH への感受性低下をもたらす可能性も指摘できる。

2. 精子運動と金属に関する研究

斉藤宗吾, 田中邦彦, 石神襄次
(神戸大泌尿器科)

前立腺亜鉛の生理的意義を知る目的で, 犬を用い, 副睾丸精子と射精精子の運動性を比較し, 次いで副睾丸精子に適量の亜鉛を添加することにより, 副睾丸精子の運動が射精精子の運動に匹敵する亢進がみられることを確かめた。またカドミウム, 銅など他の重金属の精子運動に及ぼす影響について観察し, 亜鉛の精子運動に対する貢献が独得のものであることを知った。

現在人間の精子に対する亜鉛の効果をみるために実験をすすめているが, 今回は人精液でとくに亜鉛に対し親和性のある EDTA, Diethylthiocarbamate の Na 塩を用い精子運動の阻止作用を観察した成績も述べた。

3. 家兔受精卵のラット卵巣のうならびに子宮内における生存性

I. 性周期との関係

角田幸生, 入谷 明, 西川義正 (京大農)

目的: 家兔受精卵のラット生殖器官内における生存性

を検討する手始めとして性周期との関係について報告する。又家兔の過排卵誘起法についても合わせて報告する。方法: 過排卵処理を行った家兔卵管より上向性生体灌流法で 2 細胞卵を採取し, これを以下の性周期のラット卵巣のうならびに子宮内に移植し, 48 時間後回収してその分割状態を調べた。A 区: 移植前日に正常雄と交配。B 区: 精管結紮雄と交配。C 区: 移植日が I 期。D 区: 同 III 期。E 区: 同 IV 期。F 区: 同 V 期。結果: (1) 過排卵誘起結果; (F S H, L H 法) 平均排卵数 44.6 個 (24 羽平均)。 (P M S, estrogen, H C G 法), 同 24.2 個 (10 羽)。 (P M S, H C G 法), 同 10.8 個 (4 羽)。 (F S H, H C G 法), 同 49.8 個 (9 羽)。 (2) 卵巣のうへの移植結果: 各区間で大差なく, 回収卵の大部分は 16 細胞～桑実胚であった。 (3) 子宮への移植結果: A 区の回収卵はすべて変性卵であり, C 区の回収率は極端に低かった。他の区では大差なく, 回収卵の大部分は 16 細胞～桑実胚であった。

4. CPBA 法によるウシ末梢血中 Progesterone 測定

鳥居隆三, 中間実徳, 蘭守龍雄
(大阪府大農)

方法: Holstein 種牝牛の頸静脈より採血後, 分離した血漿 0.5ml に対し Petroleum ether (6vol.) と Pet. ether: Ether 1:1, 4 vol.) により連続抽出し乾固。そこへ 0.2ml の ^3H -Prog.-PBP (Progesterone Binding Protein) sol. を加え, 4°C で 60min. competition を行ない, 後 Florisil 3.0mg を加え, さらに 30min. adsorption を行ない, 静置後上清の 0.1ml を液体 scintillation counter で radioactivity を count した。成績: 1) 性周期中のものでは, 発情前後で 1 ng/ml 前後であり後徐々に上昇し, day 6~8 より day 12~17 (黄体開花期) にかけて 6~10 ng/ml と高くなり後次の発情期に向い急激な低下をみた。2) 妊娠中のものでは, 妊娠 20~180 日頃までは大約 6 ng/ml を示し, 180~230 日頃に 8~10 ng/ml と高く後分娩に向いゆるやかな低下

をみた。3) 分娩前後では、分娩前 7 日頃より低下を示し分娩時は 1 ng/ml 前後と低く後 15 日頃までは 1 ng/ml 前後であつた。4) PBP と主な steroid との交叉反応は、牛の血漿 Prog. 測定に当つて、0.1~0.2 ng の範囲で測定を行なう限り、干渉はほとんど起らないものと考えられた。

5. 老齢動物における卵巣脾内移植

出口 信幸, 小倉 和子
横田 栄夫, 一戸喜兵衛
(和歌山医大産科婦人科)

従来卵巣老化は、卵巣に老化が始まり中枢に及ぶという考えと、間脳に老化が起り末梢に及ぶという考えの相反する 2 つの学説があるが、われわれはマウスの脾内卵巣移植実験を通じ、この問題に関する些かの知見を得たので報告する。

(1) 卵巣除去メス成熟マウス (C57BL/6J) の脾内に、同系 490~500 日齢の高齢マウス卵巣と、100 日齢前後の成熟卵巣を同時に並列移植し、host の去勢成熟マウスが分泌する豊かな gonadotrophin に両移植卵巣は如何なる反応差を示すかをみた。移植後 3, 5, 15 週を通じ、移植成熟卵巣は腫大が顕著で著しい成熟卵胞の発育と、半数以上に黄体化を認めた。しかし一緒に移植した老齢卵巣には卵胞成熟はみられず、未熟卵胞も 3 週を過ぎて消失して変性吸収が著明であつた。

(2) 去勢、あるいは卵巣をそのままとし 500 日齢を越えるメス老齢マウスの脾内に成熟卵巣を移植し、老齢マウスの gonadotrophin 分泌と自らの卵巣および脾内移植成熟卵巣との反応差を観察した。(a) 去勢老齢マウスでは、移植後 3 週で移植成熟卵巣は肉眼的にも顕著に腫大し、卵胞成熟は著しい。(b) 去勢しない老齢マウスの場合でも、移植 3~5 週後の脾内成熟卵巣は著しく腫大し、卵胞成熟も著明で、半数に黄体化を認めた。これは去勢成熟マウスに脾内移植したときと極めて類似している。これに対し老齢動物の自らの卵巣は、原始、未熟卵胞を認めるに止り、変性が著しい。

以上より老齢マウスでは未熟卵胞は成熟マウスの豊かな gonadotrophin 環境下においてさえ感受性を示さないが、上位性中枢は、negative feedback に対する反応は成熟マウスのそれと余り変らないことが推測された。

6. マウス卵巣の囊内交換移植と経日的変遷

小倉 和子, 出口 信幸, 馬淵 義也
横田 栄夫, 一戸喜兵衛

われわれは妊娠期を越えた高齢マウスの卵巣囊に、若い卵巣の交換移植を行つて既に妊娠、分娩を認めているが、かかる卵巣移植の一般的な問題に多少の研索を加えたので報告する。

実験は C57BL/6J の同系移植と、129/J を donor とし C57BL/6J を recipient とした異系移植の 2 方法について行なわれたが、このうち卵巣囊 (bursa) 内の交換移植卵巣組織の経日的、形態的変遷と、その機能の発現時期について観察した。

(1) 同系や近交系間移植では、移植 5 日目で移植片の中心が壊死におちいり、狭い周辺組織のみが生存している。この時期では移植卵巣はあたかも組織培養あるいは前眼房内移植に類する環境で生き続ける。10 日目以前に移植卵巣は周囲組織と癒合して、周辺部に残つた原始、未熟卵胞が再び活動を開始し、15 日目に確実に血管の新生を認める。更に 20 日目では新鮮な黄体が続々とみられる。(2) しかし異系間移植 129/J-C57BL/6J では中心部壊死は日と共に拡大し 10 日目以後は移植片全面が壊死におちいる。(3) host の子宮重量は組織所見と一致し、移植 5 日目で去勢レベルに急減はするが、その後同系、近交系間移植では 10 日目には既に正常重量にもどる。しかし異系間では一度低下した重量は増加復元せず、漸次低下して去勢レベルとなる。(4) 卵巣移植後の腔角化の発現は 8 ± 1 (日) である。(5) mating を認めるまでの期間はこれにおくれ、同系、近交系とも 27 ± 9 (日) である。

以上より同系、近交系間では卵巣交換移植の成功率は高いが、異系間移植は拒絶反応のためか困難である。また移植成立の機序として、まず移植片は卵巣囊内溶液中に浮遊状態で生き続け、ついで 15 日目では血管の新生がなされて長く機能をもつようになると考えられる。

7. 骨盤内子宮内膜症と不妊

杉本 修, 大島正尚, 原田 攻
(京都大学産婦人科)

骨盤内子宮内膜症と不妊との関係は十分解明されてはいない。当科においても昭和 43 年 1 月から不妊患者の約 7% に当る 130 例を腹腔鏡あるいは手術により確認し、これらに不妊治療の立場から偽妊娠療法を行つているが、重症例では手術療法が必要である。手術療法を行なうに際しても病巣の縮小、可動性の増加で癒着剝離が容易になること、又術後は再癒着を防ぐため、術前術後 3~6 ケ月間、偽妊娠療法を行なっている。投与法は、①少量、②漸増持続投与法があり①は効果の発現は遅いが副作用が少なく②はその逆である。手術の時期、病巣

の範囲,副作用等の因子によつて使い分けねばならない。今回不妊と内膜症に関して,主訴,既応症,不妊期間,BBT, HSG 他の不妊因子等に関して統計的に観察し,偽妊娠療法中の副作用,治療後の消退性出血や排卵の状態,妊娠率についても統計的観察を行なつた結果,手術療法を中心に副作用を回避しつつ偽妊娠療法を併用することが,最もよいと考えられた。

8. 胎盤の TSH 様蛋白について

金沢 精一, 北垣壮之助
望月 真人, 東条 伸平
(神戸大学産科婦人科)

正常妊娠末期胎盤絨毛組織約50Kg から, 甲状腺刺激ホルモン様物質 human chorionic TSH-like substance (HCT-S: B-III-2) の抽出精製を行い, 1 mg 当り125 mu の生物活性を持つ蛋白体 15mg を得た。このものは電気泳動学的にはかなりの純度を持ち, 幼若モルモットに投与すると甲状腺は腫大し, その組織は明らかに機能亢進像を呈し, control として用いた NIH-B-TSH 投与のそれと酷似している。また免疫学的には, ヒト下垂体性 TSH, 他の胎盤蛋白ホルモンのうち human chorionic FSH(HC-FSH), human placental lactogen(HPL) とは一応異つた物質であると言えたが, HCT-S (B-III-2), 1 mg 中に40 μ g の human chorionic LH(HC-LH) の混在の可能性が推定された。

9. 分娩・自然流産および人工妊娠中絶経過後の HSG 観察

山口 龍二
(奈良医大産婦人科)

満期分娩, 自然流産, 人工中絶手術後に不妊, 下腹痛, 月経異常などを訴えて来院した患者の HSG を観察し, 次の結果を得た。

1. 同上の訴えをもつた患者の卵管通過障害の頻度はかなり高率で, かつ3者ともほぼ同頻度であつた。
2. 卵管通過障害の程度は自然流産が最も強かつた。
3. 子宮像は3者とも差異がなかつたが, ただ内子宮口拡大だけは満期分娩後の例に断然少なかつた。
4. 骨盤腹膜影像からみて, 自然流産では病変が他の2者より強いことが想像される。
5. 化膿菌感染によると考えられるこれら症例の HSG 所見と, 対照とした性器結核および原発不妊例の HSG 所見とを比較すると, 性器結核とは影像の質(分布)が甚だしく異なり, 原発不妊は両者の中間にある。
6. 人工中絶は卵管通過障害を起こすことが最も少ないが, それでも皆無でないことは十分注意を要する。

追加 演題番号 9

杉 本 修

第 13 回 日本不妊学会東北支部総会

日時 昭和 47 年 7 月 1 日 (土) 午後 1 時より
場所 仙台市東北大学医学部 艮陵会館

1. ギノプラール(ステロイド避妊薬)の使用経験

秋 山 脩 爾(国立仙台病院産婦人科)

経口避妊薬には種々のものが発売されているが、現在最も一般的には combination methord によるものが多く、これの使用に際しては種々の副作用が報告されているので、出来うれば最低必要量で十分な避妊効果を得ることが望まれている。我々は今回このような目的で norethindrone acetate を 3 mg と ethinyl estadiol 0.05 mg を含むギノプラール錠を 25 例に避妊の目的で使用し、その効果と副作用について結果をえたので報告する。避妊効果は 100% であり、他の避妊薬と比して見劣りしなかつた。自覚的副作用として悪心、頭痛が 10% に見られたが、内服を中止する必要のあるほどのものはなく、内服続行していると 2 週間後には消失した。にきび、体重増加等は 1 例のみに軽度のみられた。内服中の肝機能は正常人では全く変化なかつたが、2 年前急性肝炎に罹患、治癒した例に投与したところ、GOT, GPT, の急激な上昇があり中止した。血液凝固能には変化がなかつた。

2. 当不妊外来の臨床統計と最近の妊娠成功例の検討

宮川ユウ, 武田正美(岩手県立中央病院)

1) 当外来を受診した健康婦人 137 名の妊娠成立迄の期間を調査した結果、1 年半で 92.7% の妊娠率を示した。このことより、われわれは 1 年半以上不妊を訴える患者を治療の対象とした。

2) 昭和 40 年 4 月～昭和 47 年 3 月迄の 7 年間の外来患者 34152 例中、いわゆる不妊として治療の対象となつたものは 517 例で、168 例 (32.5%) が妊娠した。

3) 妊娠例 (昭和 44 年 4 月～昭和 47 年 3 月迄) 108 例について、

- ① 続発性不妊患者の最終妊娠
- ② 内分泌性不妊
- ③ 卵管不妊の既往疾患
- ④ その他の不妊原因
- ⑤ 妊娠の予後

等について検討を試みた。

3. 男子不妊症に対する朝鮮人参エキスの効果について

白 井 将 文
(東北大泌尿器科)

昭和 46 年 12 月より昭和 47 年 3 月までに東北大学医学部泌尿器科学教室男子不妊外来を訪れた患者のうち乏精子症 25 例に対して朝鮮人参エキス 100 mg とビタミン E 20 mg を含有せるヒヤクカプセルを 1 日 3 カプセル 1 カ月より 3 カ月間連日投与した結果、精子数に対しては 16 例 (64.0%)、精子運動率に対しては 8 例 (32.0%)、運動精子数に対しては 11 例 (44.0%) が有効であり、精子数、運動率のいずれにも全く効果を示さなかつたものはわずか 6 例 (24.0%) のみであり、他の 19 例 (76.0%) はなんらかの効果が認められた。

4. 精路 Dyskinesia による男子不妊症

一条貞敏, 今村 巖
横山 純, 黒田一秀
(福島県立医科大学泌尿器科教室)

精巢生検上異常をみない無ないし乏精子症の原因は精路の通過障害に認められるが、精囊腺造影等でこれを認めない症例がある。この原因を解明する目的で最近当科を訪れた男子不妊症例 29 例に対し、精液、精巢生検および精囊腺造影所見の対比を行なつた。

15 例の無精子症例中生検上造精能がよく保たれていた症例が 4 例みられた。これ等の症例はいずれも精細管内に精子および脱落細胞が充満し、精路閉塞を予想させたが、レ線上 1 例にしかこれを証明し得なかつた。しかしこれ等の精囊腺はいずれも全体ないし部分的拡張像を呈していた。又乏精子症 12 例中 8 例に組織上うつ滞像をみ、これ等にも拡張ぎみの精囊腺が高頻度にもみられた。

拡張例の多いことは、脊損患者の精囊腺と類似し、精路の Dyskinesia による無精子症ないし乏精子症の存在が推測された。

5. 生体試料中の Prostaglandin の測定法

川端徳衛, 河合義雄, 宮内茂樹
国本恵吉, 秦 良磨

(岩手医科大学産婦人科)

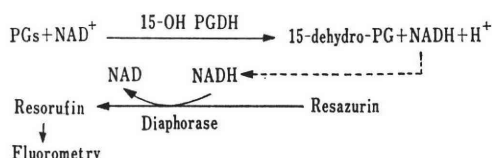
Prostaglandin (以下 PG と略) の定量については, 種々の困難な点を有するが我々は PGE₁, PGF_{2α} について測定しているのでその概要を述べる.

<抽出, 分離法>

Folch にて除蛋白し Shephadex G 25 カラムで非脂質成分を吸着, CCl₄-H₂O の二層系で pG を水に分散後酸性とし, 酢酸エチル抽出後, T-L-C に PG 分離を行なう. 我々は硝酸銀を含んだシリカゲルを用いて, 二重結合の差による PG の分離も行なっている.

<測定法>

Spectrophotometry は PGE にアルカリ処理をほどこし, PGB として測定する. (at λ_{max} 278mμ) 測定感度 10μg. Enzymatic assay は下に示す反応系による.



測定感度は 10ng. Radioimmunoassay は, 我々独自の, PGF_{2α}-antiserum 特異的結合性を利用した Direct determination も可能となったことを報告する.

R-I-A の測定感度は 100pg.

6. 生体試料中のプロスタグランディン(以下 PG と略) の測定値について

河合義雄, 川端徳衛, 宮内茂樹
国本恵吉, 秦 良磨

(岩手医科大学産婦人科)

われわれの発表した定量法により, 精液 12 例, 頸管粘液 7 例, 月経血 4 例の PG を測定した.

精液 12 例は, 精子数, 運動率, 自己凝集反応に関連して, 妊孕性に関与する PG の動態を検討する目的であるが, 総 PGE については, 大体精子数に相関する傾向がみられるが, PGE₁ のみをとりだしてみると, 全く無関係で, 運動率や自己凝集反応とも相関関係はみられない. PGF_{2α}, FGA についても同様である.

頸管粘液は, I.U.D. 装着時の避妊の事実との関連性において検討したが, 装着例 3 例と未装着例 3 例との間

に, PGF_{2α} 活性に明らかな差が認められ, 装着例において 1:10 の割合で低値を示した. 帝切後 19 日目の例も装着例と同じく低値である.

月経血 4 例のうち, 正常月経周期婦人は, PGE₁, PGF_{2α} ともに, 黄体機能不全症, 無排卵症, 続発性不妊症例に比し高値を示し 5~20 倍であつた. 今後症例を追加して検討を加えたい.

7. 合成 LH-RH 投与による血中 FSH および LH の変動

五十嵐章, 井川公夫, 広瀬洋子
高橋克幸, 平野睦男, 鈴木雅洲
(東北大学産科婦人科学教室)

NIH より入手しましたヒト FSH と LH およびその抗体を用いて Double antibody radioimmunoassay により無排卵周期症 6 名, 第 1 度無月経 7 名, 第 2 度無月経 5 名を対象に, 合成 LH-Releasing Hormon 100μg 筋注投与し, 経時的に血中 FSH, LH の測定を行なった. 無排卵周期症 6 名では, LH-RH 投与 30 分後に血中 FSH 値は全例増量を示し, 平均 170% の増加であつた. また LH も同様の傾向を示し, 530% の増加であつた. 第 1 度無月経患者 7 名では投与後 30 分で血中 FSH は平均 294%, LH は 520% の増加であつた. 第 2 度無月経患者 5 名では, 血中 FSH が投与後 30 分で 2 例は投与前から高値を示し, 投与後更に増加した. 他の 3 例は投与前から低値を示し, 投与後も反応はほとんど見られなかつた. 一方, LH は投与後 30 分で全例増加し, 最高 615%, 最低でも 269% の増加を示した. LH-RH 投与試験により無排卵症の原因の診断がより確実になつた.

8. 合成 LH-RH 静注後の Rat 血清および下垂体 prolactin の変動

斉藤昌治, 小泉保子, 笹森源弘
平野睦男, 高橋克幸, 鈴木雅洲
(東北大学産科婦人科学教室)

合成 LH-RH には, LH および FSH 放出活性のあることが既に確認されている.

今回我々は, この合成 LH-RH が Rat の prolactin 動態に対して, いかなる影響を及ぼすかを検討した.

正常性周期をもつ Rat における diestras 第 I 日目の Rat に高単位の合成 LH-RH を静注し, その血清と下垂体前葉における prolactin 値を, 二抗体法による Radio-immunoassay を用いて経時的に測定した.

その結果, 血清における prolactin 値は, 経時的に増

加の傾向をたどり、下垂体前葉においては、その値は漸減の傾向をとつた。

この成績は、合成 LH-RH が下垂体から prolactin の放出をうながすことを示唆する所見であるが、更に現在、追求中である。

9. 家兎における HCG と過排卵について

中川公夫, 広瀬洋子, 平野睦男
高橋克幸, 鈴木雅洲

(東北大学産科婦人科学教室)

単独 Human Chorionic Gonadotropin (HCG) の投与量および時間と排卵との関係を家兎にて実験を行ない些かの知見を得ましたので報告します。

HCG 250IU, 500IU, 1000IU 投与では過排卵を発生させることは可能であつたが、経時的には余り変化は認められなかつた。ただし血胞数を含むと、投与量の増加および経時的に増加の傾向を示した。又 HCG 投与後の卵巢の排卵点と卵管内卵子数との関係は 24 時間までは、80%以上卵管内卵子が回収されますが、96時間では 10%前後の低回収率であつた。

単独 HCG 投与の結果 ①著明な過排卵を発生させることは不可能のようである。②卵管運動機能を亢進させる作用があると思われる。

特別講演

辜丸被膜の収縮と辜丸内圧について

東北大 整形 力丸 賜先生

投稿規定

1. 本誌掲載の論文は、特別の場合を除き、会員のものに限る。
2. 原稿は、本会の目的に関連のある綜説、原著、論説、臨床報告、内外文献紹介、学会記事、その他で、原則として未発表のものに限る。
3. 1論文は、原則として印刷8頁（図表を含む）以内とし、特に費用を要する図表並びに写真に対しては実費を著者負担とする。
4. 綜説、原著、論説、臨床報告等には必ず400字以内の和文抄録を添付すること。なおタイプ（ダブルスペース2枚以内の欧文抄録、題目、著者名を含む）の添付が望ましい。抄録のない論文は受付けない。
5. 図表並びに写真は稿末に一括して纏め、符号を記入して、挿入すべき本文の横欄にも同じく符号を記入すること。
6. 記述は、和文、欧文のいずれでもよく、すべて和文の場合は横書き、口語体、平かなを用い、現代かなづかいによる。
7. 外国の人名、地名等は原語、数字はすべて算用数字を用い、学術用語及び諸単位は、夫々の学会所定のものに従い、度量衡はメートル法により、所定の記号を用いる。

8. 文献は次の形式により、末尾に一括記載する。

a. 雑誌の場合

著者名：誌名、巻数：頁数（年次）

誌名は規定又は慣用の略字に従うこと、特に号数を必要とする場合は巻数と頁数との間に入れて括弧で囲む。すなわち

著者名：誌名、巻数：（号数）、頁数（年次）

例 1. *Abel, S., & T. R. Van Dellen: J. A. M. A., 140: 1210 (1949)*

2. 毛利 駿：ホと臨床 3: 1055 (1955)

b. 単行本の場合

著者名：表題、（巻数）、頁数、発行所（年次）

例 1. 鈴木梅太郎：ホルモン、180、日本評論社 東京 (1951)

2. *Mazer, C. & S. L. Israel: Menstrual Disorders and Sterility, 264, Paul B. Hoeber, New York (1951)*

9. 原稿の掲載順位は、原則として受付順によるが、原稿の採否、掲載順位、印刷方法、体裁、校正等は、編集幹事に一任されたい。
10. 特別掲載の場合は全頁著者負担とする。
11. 掲載の原稿に対しては、別冊30部を贈呈する。それ以上を必要とする場合は、原稿に必要部数を朱書すること、その実費は著者負担とする。
12. 投稿先及び諸費用の送付先は、東京都大田区大森西7丁目5の22 日本不妊学会事務所宛とする。

日本不妊学会雑誌 17巻4号

昭和47年9月25日印刷

昭和47年10月1日発行

編集兼 芦原慶子
行者

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